

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
وزارة التعليم العالي والبحث العلمي

Université Abou Bekr Belkaid
Tlemcen Algérie



جامعة أبي بكر بلقايد

Faculté de médecine

Département de Médecine

Thèse pour l'obtention du Doctorat en Sciences Médicales

Thème

**Bortezomib « bihebdomadaire » versus « hebdomadaire »
dans le traitement du myélome multiple
en première ligne**

Présenté et soutenu publiquement le 09 janvier 2019

Docteur BENDAHMANE Ahmed Fouad
Maitre-assistant en Hématologie

Les membres de jury :

Président : Professeur BEKADJA Mohamed Amine

Faculté de médecine d'Oran

Membres : Professeur ZOUAOUI Zahia

Faculté de Médecine de SBA

Professeur GRIFI Fatiha

Faculté de Médecine d'Annaba

Professeur NEKKAL Salim

Faculté de Médecine d'Alger

Professeur BRAHIMI Mohamed

Faculté de Médecine d'Oran

Directrice de Thèse : Professeur MESLI Naima

Faculté de Médecine de Tlemcen

Année 2019

Remerciements

Je rends grâce, avant tout, à **Allah Tout-puissant** qui m'a donné la santé, la patience et la volonté durant ces longues années de vie et d'études afin d'aboutir à ce travail.

A notre maître et président de jury **Monsieur le Professeur BEKADJA Mohamed Amine**, Professeur en hématologie à la faculté de médecine d'Oran et chef de service d'hématologie et thérapie cellulaire EHU d'Oran.

Vous m'avez fait un grand honneur en acceptant aimablement la présidence de cet honorable jury.

Permettez-moi de vous remercier infiniment pour les corrections et les critiques pertinentes que vous m'avez apportées dans l'accomplissement de ce modeste travail.

Votre disponibilité, votre modestie exemplaire, et votre dynamisme n'ont d'égal que votre extraordinaire compétence. Je suis fier de vous avoir comme maître.

Veillez accepter, monsieur le professeur, toute la reconnaissance que je vous témoigne.

A ma directrice de thèse **Madame le Professeur MESLI Naima**, Professeur en hématologie à la faculté de médecine de Tlemcen et chef de service d'hématologie au CHU et CLCC de Tlemcen, vous m'avez fait un grand honneur en acceptant de me confier ce travail.

Je vous remercie pour votre patience, votre rigueur, votre disponibilité, vos encouragements et vos judicieux conseils tout au long de mon parcours.

Vous m'avez transmis la passion de la médecine et plus particulièrement de notre spécialité ; l'hématologie.

Votre compétence, vos qualités professionnelles et humaines me servent d'exemple. Veuillez croire, madame le professeur, à l'expression de ma profonde reconnaissance et de mon grand respect.

A mon maître et membre de jury, **Madame Professeur ZOUAOUI Zahia**, Professeur en hématologie à la faculté de médecine de Sidi-Bel-Abbès et chef de service d'hématologie du CHU SBA. Vous me faites un grand honneur en acceptant de siéger parmi les membres de jury de cette thèse.

Je tiens à vous adresser mes plus vifs et sincères remerciements pour votre présence, Veuillez recevoir, madame le professeur, l'expression de ma gratitude et ma profonde estime.

A mon maître et membre de jury, **Madame Professeur GRIFI Fatiha**, Professeur d'hématologie à la faculté de médecine d'Annaba et chef de service d'hématologie du CHU Annaba. Vous nous faites le grand honneur de juger ce travail. Cet honneur me touche infiniment et je tiens à vous exprimer mes plus vifs et sincères remerciements d'avoir accepté modestement d'être présente parmi nous à Tlemcen malgré la distance.

Veillez accepter, madame le professeur, l'expression de mon profond respect.

A mon maître et membre de jury, **Monsieur Professeur NEKKAL Salim**, Professeur d'hématologie à la faculté de médecine d'Alger et chef de service du centre de transfusion sanguine du CHU de BeniMessous. Je suis honoré de vous compter comme membre de ce jury. Votre modestie et votre compétence n'ont pas égal.

Veillez croire, monsieur le professeur, à l'expression de notre profonde reconnaissance.

A notre maître et membre de jury, **Monsieur Professeur BRAHIMI Mohamed**, Professeur d'hématologie à la faculté de médecine d'Oran. Vous nous faites le grand honneur de juger ce travail, Nous vous remercions pour vos qualités humaines.

Veillez trouver ici l'expression de mes profonds respects, l'expression de ma reconnaissance et de ma gratitude.

De grands remerciements à tous ceux qui ont contribué activement à ce travail.

Dédicaces

A ma chère épouse, toute ma gratitude pour ton affection, ton aide, ta patience sans faille et pour ton soutien constant dans les moments difficiles, je suis fier de t'avoir à mes côtés.

A mes enfants Nihel et Younes mes deux anges, la lumière de ma vie et la source de mon énergie.

A mon père, pour ta patience et sacrifices durant toutes ces longues années.

A la mémoire de ma mère, que Dieu lui accorde paix et miséricorde.

A mes beaux-parents, mes sœurs, mes belles sœurs, et mes frères pour votre amour, votre générosité et votre soutien inconditionnel

A mes amis, mes collègues et à tous ceux qui me sont chers,

A mes maitres et aux médecins qui m'ont appris cette noble profession,

A l'ensemble des patients, pour leur patience et leur combat quotidien contre la maladie. On leur souhaite que le soleil de la guérison se lève un jour.

Sommaire

LISTE DES ABRÉVIATIONS.....	I
LISTE DES TABLEAUX.....	V
LISTE DES FIGURES.....	VI
LISTE DES ANNEXES.....	VIII
I. Introduction	1
II. Problématique.....	4
III. Revue de la littérature	7
1. Le myélome	7
1.1. Définition.....	7
1.2. Historique :	8
1.3. Epidémiologie.....	9
1.4. Physiologie	10
1.4.1. La lignée plasmocytaire.	10
1.4.2. Le système ubiquitine/protéasome.....	10
1.5. Etiopathogénie	11
1.6. Physiopathologie	12
1.7. Manifestations cliniques	16
1.8. Imageries	18
1.9. Biologie	22
1.10. Critères diagnostiques.....	31
1.11. Formes cliniques	32
1.11.1. MM asymptomatique	32
1.11.2. Formes selon l'immunoglobuline monoclonale	33
1.11.3. MM non excréteur ou non sécrétant.....	33
1.11.4. Autres formes.....	33
1.11.4.1. Plasmocytome solitaire	33
1.11.4.2. Leucémie à plasmocytes.....	33
1.11.4.3. Le syndrome de POEMS	35
1.12. Classifications et facteurs pronostics	35
1.12.1. La classification de Durie-Salmon.....	35
1.12.2. L'International Staging System (ISS).....	35

1.12.3.	International Staging System Révisé (ISSR)	36
1.13.	Diagnostic différentiel	37
1.13.1.	Plasmocytose réactionnelle.....	37
1.13.2.	Autres situations de pic monoclonal	37
1.14.	Complications	38
1.14.1.	Les cytopénies.....	38
1.14.2.	Les complications infectieuses	38
1.14.3.	Les complications neurologiques.....	38
1.14.4.	Les complications rénales	39
1.14.5.	Hypercalcémie	39
1.14.6.	Syndrome d'hyperviscosité.....	39
1.14.7.	Les complications thromboemboliques	40
1.15.	Traitements	40
1.15.1.	Traitements symptomatiques	40
1.15.1.1.	Antalgiques.....	41
1.15.1.2.	Biphosphonates	41
1.15.1.3.	Agents stimulants l'érythropoïèse.....	42
1.15.1.4.	Transfusions sanguines	42
1.15.1.5.	Radiothérapie	42
1.15.1.6.	Traitements anti infectieux.....	42
1.15.1.7.	Traitement de l'insuffisance rénale	43
1.15.1.8.	Traitement du syndrome d'hyperviscosité	44
1.15.1.9.	Traitement des complications neurologiques	44
1.15.1.10.	Prophylaxie et Traitement des thromboses.....	45
1.15.2.	Traitements spécifiques	46
1.15.2.1.	Chimiothérapie conventionnelle	46
1.15.2.2.	Nouvelles molécules	47
1.15.2.2.1.	Inhibiteurs du protéasome	47
1.15.2.2.2.	Immunomodulateurs (IMiDs).....	49
1.15.2.2.3.	Anticorps monoclonaux (Acm)	51
1.15.2.2.4.	Inhibiteurs de l'histone déacétylase.....	52
1.15.2.2.5.	Inhibiteurs de BCL2	52
1.15.2.2.6.	L'immunothérapie	52

1.15.2.3.	Greffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH)	53
1.15.2.3.1.	Intensification et autogreffe de CSH	53
1.15.2.3.2.	Allogreffe de CSH	53
1.15.3.	Stratégies thérapeutiques	54
1.15.3.1.	Patient éligible à une intensification	54
1.15.3.2.	Patients non éligibles à l'intensification.....	54
1.15.4.	L'éducation thérapeutique	54
1.15.5.	Associations et protocoles	55
1.16.	Indications thérapeutiques	55
1.16.1.	Le myélome asymptomatique (Smoldering multiple myeloma SMM)	55
1.16.2.	Traitement de 1ère ligne des patients éligibles	55
1.16.3.	Traitement de 1ère ligne des patients non éligibles	59
1.16.4.	Traitement des rechutes	60
1.17.	Evaluation de la réponse au traitement	63
2.	Bortezomib :	65
2.1	Historique	65
2.2	Structure chimique	66
2.3	Pharmacodynamie	66
2.4	Pharmacocinétique	67
2.5	Indication thérapeutique	68
2.6	Posologie	69
2.6.1	Posologie recommandée	69
2.6.2	Adaptation de la posologie	70
2.7	Principaux événements indésirables.....	71
2.8	Préparation, reconstitution et conservation	72
2.9	Prise en charge du patient en hôpital de jour	72
2.10	Les essais cliniques	73
IV.	Présentation de l'étude	76
1.	Objectifs	76
1.1.	Objectif principal	76
1.2.	Objectifs secondaires	76
2.	Patients et méthodes.....	76

3. Résultats.....	87
3.1. Répartition des patients.....	87
3.2. Caractéristiques des patients.....	87
3.2.1. Les caractéristiques anthropologiques.....	87
3.2.2. Répartition selon l'âge.....	87
3.2.3. Répartition selon l'année de recrutement.....	88
3.2.4. Répartition selon le sexe.....	89
3.2.5. Caractéristiques cliniques.....	89
3.2.6. Caractéristiques biologiques.....	91
3.2.6.1. Caractéristiques hématologiques.....	91
3.2.6.2. Caractéristiques protidiques.....	91
3.2.6.3. Autres critères biologiques.....	94
3.2.7. Caractéristiques radiologiques.....	94
3.2.8. Caractéristiques selon le pronostic.....	95
3.2.8.1. Classification de Salmon et Durie.....	95
3.2.8.2. Classification ISS (International Scoring System).....	96
3.2.9. Répartition selon le traitement d'induction.....	96
3.3. Évaluation thérapeutique.....	97
3.3.1. A L'induction.....	97
3.3.1.1. Évaluation globale des patients après traitement d'induction.....	97
3.3.1.2. Évaluation de l'induction chez les deux groupes :.....	97
3.3.1.3. Évaluation de l'induction des deux groupes selon le traitement.....	98
3.3.1.4. Évaluation de l'induction dans les deux groupes selon le PS.....	99
3.3.1.5. Évaluation de l'induction selon le composant monoclonal.....	100
3.3.1.6. Évaluation de l'induction selon la classification Salmon et Durie.....	101
3.3.1.7. Évaluation de l'induction selon l'ISS.....	101
3.3.2. En post induction.....	102
3.3.2.1. Intensification et autogreffe.....	102
3.3.2.2. La consolidation.....	102
3.4. Les courbes de survie.....	103
3.4.1. Statut aux dernières nouvelles (DDN).....	103
3.4.2. Circonstances de décès.....	103
3.4.3. La survie sans maladie (DFS).....	104

3.4.4.	La survie sans progression (PFS)	104
3.4.5.	La survie globale (OS).....	105
3.2.	Évaluation de la tolérance	105
3.2.1.	Tolérance et toxicité du traitement après l'induction	105
3.1.1.	Toxicité hématologique	106
3.1.2.	Autres toxicités	107
3.3.	Évaluation de l'observance	108
4.	Discussion	109
V.	Conclusion.....	116
VI.	Références.....	119
VII.	Annexes.....	131

LISTE DES ABRÉVIATIONS

- 3D : Trois Dimensions
- AcM : Anticorps monoclonaux
- ADN : Acide Désoxyribonucléique
- AINS : Anti-inflammatoire non stéroïdien
- AMM : Autorisation de mise sur le marché
- APEX: Etude assessment of proteasome inhibition for extending remission
- ASE : Agents stimulants l'érythropoïèse
- ASH : American society of hematology
- ASO-PCR: Allele Specific Oligonucleotide PCR
- ATB : Antibiotique
- AVK : Anti-vitamine K.
- B2m : bêta 2 micro globulinémie
- BCL : B Cell Receptor
- BOM : Biopsie osteomédullaire
- CALGB : Cancer and Leukemia Groupe B
- CD : Cluster de Différenciation
- CGR : culots de globules rouges
- CLCC : Centre de lutte contre le cancer
- CLL : Chaîne légère libre
- CMF : Cytométrie en flux
- CMH : Complexe majeur d'histocompatibilité
- CPA : Culots d'aphérèse plaquettaire.
- CRAB : Hypercalcémie, Renal insufficiency, Anemia and Bone lesions
- CRF : Case Report Form
- CRP : C-réactive protéine
- CSH : Cellules souches hématopoïétiques
- CSP : Cellules souches périphériques
- Del : Délétion
- EBMT: European Bone Marrow Transplantation Group
- ECOG : Eastern Cooperative Oncology Group
- EFS : Event free survival

- EMG : Electromyogramme.
- EMN : European Myeloma Network
- EP : Tomographie par émission de positon
- EPO : Erythropoïétine
- EPS : Electrophorèse des protéines sériques
- EPU : Electrophorèse des protéines urinaires
- FDG : Fluorodésoxyglucose
- FISH : Fluorescent in situ hybridization
- FLC : Free light chain
- G-CSF: Growth colony stimulating factor
- GMSI : Gammapathie monoclonale de signification indéterminée
- GVL : Graft versus tumor
- HBPM : Héparine de bas poids moléculaire
- HCO : High Cut-Off
- HDJ : Hôpital de Jour
- HLA : Human leukocyte antigen
- IDSA: Infectious Diseases Society of America
- ICAM : Inter cellular adhésion molécule
- IEC : Inhibiteur de l'enzyme de conversion
- IEP : Immunoélectrophorèse
- IF : Immunofixation
- IFM : Intergroupe francophone du myélome
- Ig : Immunoglobuline
- IGH : Chaîne lourde d'immunoglobulines
- IGL : Chaîne légère d'immunoglobulines
- IHC : Immunohistochimie
- IL : Interleukine
- IL 6 : Interleukine 6
- IMIDS : Immunomodulatory drugs
- IMWG : International Myeloma Working Group
- IRM : Imagerie par résonance magnétique
- ISS R: International Staging System Revise
- ISS : International Staging System
- IV : Intraveineuse

- J : Jour
- LDH : Lactate déshydrogénase
- MRD : Maladie Résiduelle
- MCP-1 : Monocyte chemoattractant protein-1
- M-CSF: Macrophage colony stimulating factor
- mg : Milligramme
- MGG : May-Grünwald Giemsa
- MGUS: Monoclonal gammopathy of undetermined significance
- MIP-1a: Macrophage inhibitory protein-1 alpha.
- MIP-1 α : Macrophage Inflammatory Protein-1 α
- ml : millilitre
- MM : Myélome multiple
- Mn : Monoclonal
- MP : Melphalan / Prednisone
- MVTE : Maladie veineuse thromboembolique
- NF-kB : Facteur Nucléaire kappa B
- OMS : Organisation mondiale de la santé
- OS : Overall survival
- PBJ : Protéinurie de Bence Jones
- PC : Plasmocytes
- PCL : Plasma cell leukemia
- PCN : Plasmocytes normaux
- PCR : Polymerase chain reaction
- PE : Phycoérythrine
- PFS : Progression free survival
- POEMS : Polyneuropathy, Organomegaly, Endocrinopathy, Monoclonal protein, Skin changes
- PS : Performans status
- RANK: Receptor Activator for Nuclear factor Kappa b
- RANKL: Receptor Activator for Nuclear factor Kappa b ligand
- RC : Réponse Complète
- RCs : Réponse Complète Stricte
- ROT : Réflexe ostéo-tendineux
- RP : Réponse Partielle
- SC : sous cutanée

- SDF-1: Stromal Cell-Derived Factor-1
- SG : survie globale
- SHA : solution hydro-alcoolique
- SMM : Smoldering multiple myeloma
- SRA : système rénine angiotensine.
- SSE : survie sans évènement.
- SSP : survie sans progression.
- SWOG: South West Oncology Group.
- TBRP : Très bonne réponse partielle
- TCR : T Cell Receptor
- TDM : Tomodensitométrie
- TNF : Tumor Necrosis Factor
- TRM : Mortalité liée à la transplantation.
- Ub : Ubiquitine
- VCAM-1 : Vascular Cell-Adhesion Molecule-1
- VEGF: Vascular endothelial growth factor
- VGPR: Very good partial response
- VHB : Virus de l'hépatite B
- VHC : Virus de l'hépatite C
- VIH : Virus de l'immunodéficience humaine
- VISTA: Etude Velcade as standard therapy in multiple myeloma
- VS : Vitesse de Sédimentation

LISTE DES TABLEAUX

N°	Tableau	Page
1.	Les anomalies génétiques dans le myélome multiple	26
2.	Critères diagnostiques IMWG 2014	34
3.	Classification pronostique internationale ISS	36
4.	Classification ISS Révisé	37
5.	Comparaison des différents protocoles d'induction	57
6.	Comparaison des différents protocoles de consolidation	58
7.	Critères d'évaluation de la réponse IMWG	64
8.	Adaptation de la posologie du bortezomib	70
9.	Principaux événements indésirables du bortezomib	71
10.	Recommandations pour la prophylaxie de la thrombose	80
11.	Les protocoles de traitement d'induction	81
12.	Les protocoles de traitement de consolidation	82
13.	Critères de rechute selon l'IMWG	85
14.	Caractéristiques anthropologiques de la population étudiée	87
15.	Données des patients selon l'âge	88
16.	Caractéristiques cliniques des patients au diagnostic	90
17.	Caractéristiques biologiques et hématologiques au diagnostic	91
18.	Caractéristiques protidiques au diagnostic	92
19.	Données selon le type du composant monoclonal	93
20.	Les critères biologiques au diagnostic	94
21.	Données radiologiques au diagnostic	95
22.	Données des patients selon la classification ISS	96
23.	Données des patients selon la réponse à l'induction	97
24.	Données des patients selon la réponse aux différents protocoles d'induction	98
25.	Données des patients selon PS et la réponse à l'induction	99
26.	Données des patients selon le composant monoclonal et la réponse à l'induction	100
27.	Données des patients selon le statut aux dernières nouvelles	103
28.	Les toxicités non hématologiques post induction	107
29.	Comparaison des résultats avec d'autres essais randomisés en termes de réponse	111
30.	Comparaison des résultats avec d'autres essais comparant les protocoles VTD et VCD	112

LISTE DES FIGURES

N°	Figure	Page
31.	Histoire naturelle du myélome	7
32.	Historique sur les avancées thérapeutiques dans le MM	9
33.	Plasmocytes de la moelle osseuse après coloration au MGG	10
34.	Le système ubiquitine/protéasome	11
35.	Rôle des principales cytokines et chemokines dans la physiopathologie du myélome	14
36.	Manifestations liées à la prolifération tumorale et/ou au composant monoclonal	15
37.	Imageries radiologiques	19
38.	Coupes scannographiques	20
39.	IRM rachis lombaire	21
40.	TEP scanner	22
41.	Frottis de sang : coloration MGG, aspect en rouleau des hématies	23
42.	Myélogramme : en microscope optique, coloration MGG, aspect des plasmocytes	24
43.	Etude Histologique et immunohistochimie d'une biopsie ostéomedullaire	24
44.	Hybridation in situ par fluorescence	25
45.	Cytométrie en flux	27
46.	Electrophorèse des protéines sériques	29
47.	Calendrier représentant l'histoire et le traitement du MM	46
48.	Evolution du MM sous traitement	41
49.	Définition de la maladie mesurable selon les critères IMWG	63
50.	Historique des inhibiteurs de protéasome	65
51.	Structure en 3D du bortezomib et sa formule développée	66
52.	Mécanisme d'action de bortezomib	67
53.	Pharmacocinétique d'action de bortezomib	68
54.	Schéma posologique recommande de bortezomib	69
55.	Schéma de l'essai clinique	77
56.	Questionnaire de Morisky modifié	84
57.	Répartition selon les tranches d'âge	88
58.	Répartition selon l'année de recrutement	88
59.	Répartition selon le sexe	89

60.	Répartition des patients selon le pic monoclonal	92
61.	Répartition des patients selon le type du composant monoclonal	93
62.	Répartition des patients selon la monoclonalité k/λ	93
63.	Répartition des groupes de patients selon la classification de Salmon et Durie	95
64.	Répartition des groupes de patients selon les cycles d'induction	96
65.	Répartition des patients selon la réponse à la chimiothérapie d'induction	97
66.	Répartition des patients selon le protocole d'induction (VTD <i>versus</i> VCD)	98
67.	Répartition des patients selon le PS	99
68.	Répartition des patients selon le type de MM	100
69.	Répartition des patients selon la classification de Salmon et Durie	101
70.	Répartition des patients selon la classification ISS	101
71.	Répartition des patients selon le schéma de consolidation	102
72.	Les causes de décès	103
73.	Courbe de survie : la survie sans maladie des deux groupes	104
74.	Courbe de survie : La survie sans progression des deux groupes	104
75.	Courbe de survie : La survie globale des deux groupes	105
76.	Répartition des patients selon la tolérance du traitement d'induction	106
77.	Répartition des patients selon la toxicité neurologique du traitement d'induction	106
78.	Répartition des patients selon la neutropénie	107

LISTE DES ANNEXES

Annexe 1 : Echelle de performance statut (ECOG)

Annexe 2 : Critères de réponse aux traitements d'IMWG

Annexe 3 : Classification de Salmon et Durie

Annexe 4 : Classification pronostique internationale (International Staging System « ISS »)

Annexe 5 : Les antalgiques

Annexe 6 : L'échelle visuelle de la douleur

Annexe 7 : Les biphosphonates

Annexe 8 : Les recommandations pour la prophylaxie de la thrombose

Annexe 9 : La chimiothérapie conventionnelle

Annexe 10 : Protocoles de chimiothérapie utilisés dans le myélome

Annexe 11 : Classement « OMS » des grades de toxicité

Annexe 12 : Questionnaire de MORISKY sur le respect du traitement

Annexe 13 : Formulaire de consentement

Annexe 14 : Le cahier d'observation (CRF)

Annexe 15 : Fiche de surveillance et suivi patient sous bortezomib

Annexe 16: The CKD-EPI Creatinine Equation

INTRODUCTION

I. Introduction

Le myélome multiple (MM) ou maladie de Kahler est une hémopathie maligne caractérisée par une prolifération clonale de plasmocytes médullaires, sécrétant le plus souvent une immunoglobuline (Ig) monoclonale[1, 2]. Le MM demeure jusqu'à l'heure actuelle une maladie incurable et les rechutes sont inévitables[3, 4]. Il peut être précédé par un état « prémyélomateux » que l'on appelle « gammopathie monoclonale de signification indéterminée » et un état « indolent » que l'on appelle « myélome indolent », ou d'autres présentations plus rares telles que les plasmocytomes[5].

Il représente environ 1% de tous les types de cancers et 10% des hémopathies malignes, ce qui en fait la deuxième hémopathie maligne la plus fréquente après les lymphomes[6]. Il est responsable de 1 à 2% de la mortalité par cancers en Europe et en Amérique du Nord[6]. Il atteint le plus souvent le sujet âgé avec une incidence qui augmente avec l'âge (5 pour 100 000 individus à 50 ans, 20 pour 100 000 à 80 ans)[7]. Si cette pathologie est plutôt décrite chez le sujet âgé, en Algérie environ la moitié des patients ont moins de 65 ans au moment du diagnostic[8].

Le MM est une maladie très « polymorphe », toutes les disciplines médicales peuvent être confrontées aux manifestations d'un myélome non connu[1]. Le diagnostic repose sur la mise en évidence :

- Des plasmocytes anormaux dystrophiques en excès sur un prélèvement médullaire.
- D'un composant monoclonal sérique et/ou urinaire.

Le MM est une maladie plasmocytaire maligne historiquement définie par la présence d'atteinte de divers organes, et particulièrement l'hypercalcémie, l'insuffisance rénale, l'anémie, et la présence de lésions osseuses ce qui définit les critères CRAB, peuvent être attribués au processus néoplasique. L'International Myeloma Working Group (IMWG) a revu en 2014 les critères de diagnostic du myélome et des autres maladies plasmocytaires, en ajoutant des biomarqueurs utilisables pour aider au diagnostic de la maladie quand il n'y a pas encore de critères CRAB.

Le pronostic est dominé par les marqueurs intrinsèques liés à la cellule tumorale, sériques (B2-microglobuline et LDH élevées) ou cytogénétiques (présence d'anomalies chromosomiques ou génomiques dans les plasmocytes tumoraux, telles que la délétion 17p ou la translocation t[4;14])[9, 10].

Ces dernières années, Le MM a fait l'objet d'avancées majeures, notamment les plus importantes ont été réalisées dans la prise en charge thérapeutique, grâce à l'élargissement des possibilités thérapeutiques, avec le développement de nouvelles molécules, dont les principales classes thérapeutiques sont les inhibiteurs du protéasome, les agents immunomodulateurs (IMiDs) et, plus récemment, les anticorps monoclonaux[11-13]. Ces molécules ont été responsables d'un premier grand progrès. Même si cette amélioration n'est pas aussi spectaculaire que pour les autres hémopathies, leur avènement a en effet permis une amélioration de près de 50 % de la survie médiane, ce qui a conduit à une augmentation notable de la survie globale des patients[12].

Actuellement le traitement référence de première ligne chez le sujet jeune de moins de 65 ans chez les sujets jeunes éligibles comporte schématiquement une phase induction visant à réduire la masse tumorale, puis intensification thérapeutique comportant une chimiothérapie haut dose suivie d'une autogreffe de moelle osseuse et une phase de consolidation et de maintenance[11, 14].

Le bortezomib est le premier inhibiteur du protéasome mis sur le marché, sa découverte a révolutionné la prise en charge du myélome multiple, utilisé depuis 2004 dans le traitement du MM récidivant puis actuellement, il est l'un des traitements standards de MM en première ligne[15]. En Algérie, son association avec d'autres thérapeutiques (la chimiothérapie conventionnelle, les IMiDs et la corticothérapie haute dose) est le traitement de référence et l'un des standards de traitement de première ligne alors qu'il était réservé pour les rechutes[16].

Le traitement par bortezomib est instauré généralement en hospitalisation du jour (HDJ) à la posologie recommandée au départ est de 1,3 mg/m² en intra veineuse ou en sous cutanée deux fois par semaine pendant deux semaines[17]. Au moins 72 heures au minimum doivent s'écouler entre deux doses consécutives, suivie d'une période de 10 jours sans traitement. Cette période de 3 semaines est considérée comme un cycle de traitement[17]. A partir du 5^e cycle, le bortezomib est instauré en hebdomadaire (J1, J8, J15, J22). Ce schéma n'est pas dépourvu d'événements indésirables qui sont dominés par la neurotoxicité et la toxicité hématologique, ce qui oblige à des adaptations des doses parfois mêmes à des arrêts thérapeutiques[17].

II. Problématique

Pendant des décennies, le traitement du MM standard a fait appel aux agents alkylants (Melphalan, Cyclophosphamide), aux anthracyclines et à la corticothérapie[18, 19]. Ce traitement dit conventionnel, a permis des taux de réponse aux environs de 50% et des réponses complètes rares (moins de 5%)[18]. L'évolution des traitements du MM surtout l'introduction des inhibiteurs de protéasome a permis une nette amélioration de l'efficacité thérapeutique, associée à la fois à une augmentation du taux de réponse thérapeutique[20, 21]. En parallèle, le traitement par bortezomib est très fréquemment associé à des neuropathies périphériques principalement sensibles ainsi que la toxicité hématologique conduisant parfois à l'arrêt du traitement [14,15].

Actuellement le protocole de référence du sujet jeune éligible à l'autogreffe de CSH, comporte trois phases [22]:

- Une phase d'induction, portant sur l'utilisation d'un protocole thérapeutique associant un immunomodulateur, un inhibiteur du protéasome et un corticoïde, visant à réduire la masse tumorale.
- Une phase d'intensification par une chimiothérapie à haute dose, et dont la toxicité hématologique est limitée par l'autogreffe des CSH.
- Une phase de consolidation et ou d'entretien post greffe, visant à renforcer et maintenir la réponse obtenue.

L'observance thérapeutique est définie par le degré de concordance entre le comportement de la personne malade et les recommandations de son thérapeute[23]. La mauvaise observance entraîne des événements néfastes pour le patient : diminution de l'efficacité du traitement, apparition de risques de complications ainsi que de rechutes plus graves[23]. Une non-observance peut signifier un déni ou un refus de la maladie, la crainte d'événements indésirables du traitement, la conviction d'être incurable[23]. La mauvaise observance peut révéler la présence d'un état dépressif, le désir de ne pas guérir, un problème relationnel avec un professionnel de santé, l'entourage, ou des contraintes thérapeutiques mal vécues[23].

Si les événements indésirables des traitements sont également trop importants, le risque est le même. Le médecin cherchera donc à simplifier la thérapeutique (réduction du nombre de prises, combinaisons plus simples)[24].

La stratégie thérapeutique en cas de toxicité par le bortezomib consisté soit à une adaptation des doses (diminution des doses de 1 jusqu'à 0,7mg/m²) soit à une adaptation temporelle des doses (passage de 2 injections/semaine à une injection/semaine : J1, J8, J15 et J22)[25, 26].

Ce protocole thérapeutique à l'induction qui consiste à des séances d'injection rapprochées bihebdomadaire, est de surcroit contraignant par :

- Les événements indésirables chez les patients fragiles présentant parfois des comorbidités ou chez des patients au stade des complications obligeant parfois l'arrêt du traitement.
- Le déplacement des patients deux fois par semaine pour recevoir les soins, notamment ceux qui habitent loin des centres de chimiothérapie. Ainsi que les patients présentant un handicap moteur dû à l'atteinte médullaire ou des fractures pathologiques.
- Les contraintes liées au centre du traitement d'une part par la saturation de la capacité d'accueil à l'HDJ et d'autre part par la charge d'activité journalière du personnel soignant.

Tout cela va affecter l'observance thérapeutique et ceci est à l'origine d'une moins bonne réponse au traitement et par conséquent un problème de santé publique majeur et ainsi de coûts.

Les problèmes d'observance thérapeutique se rencontrent dans la plupart des maladies chroniques. Ils entraînent des événements délétères pour le patient comme pour la collectivité (santé publique et coûts)[23].

Faciliter l'observance est donc un enjeu important. Cela nécessite une approche particulière, centrée sur des protocoles bien définis. Tous cela une bonne adhérence des patients au protocole thérapeutique conditionne les résultats thérapeutiques finaux et un impact positif sur l'économie de santé[23].

Notre approche est :

- Le développement d'une stratégie visant à diminuer ou à contrôler les événements indésirables de cette molécule sans pour autant diminuer de son efficacité.
- Faciliter le schéma d'administration (en hebdomadaire) pour une meilleure observance[26, 27].

REVUE DE LA LITTÉRATURE

III. Revue de la littérature

1. Le myélome

1.1. Définition

Le Myélome multiple (MM) ou maladie de Kahler est une hémopathie maligne caractérisée par l'expansion monoclonale de cellules B et la prolifération d'un clone plasmocytaire mature envahissant la moelle hématopoïétique sécrétant ou non d'une immunoglobuline monoclonale détectable dans le sang et les urines[1, 3]. On les appelle aussi gammopathies monoclonales.

Le MM est classé selon l'Organisation mondiale de la santé (OMS) parmi les tumeurs à cellules B matures dans la rubrique « proliférations plasmocytaires ».

Le MM est précédé par une prolifération clonale correspondant à un état pré-myelomateux asymptomatique appelé la gammopathie monoclonale de signification indéterminée (GMSI)[5].

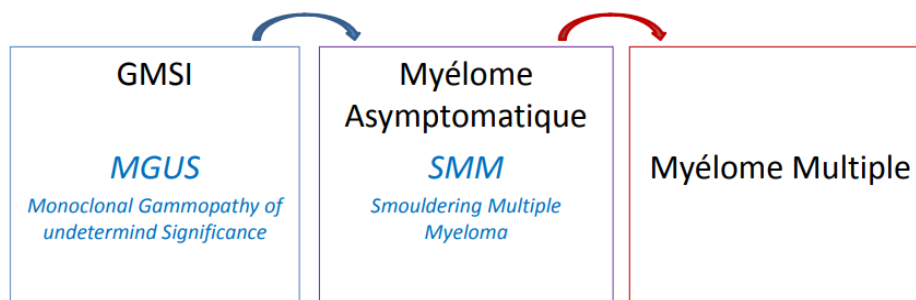


Figure 1. Histoire naturelle du myélome

Les principales manifestations du myélome résultent de l'accumulation de plasmocytes malins ou niveau de la moelle osseuse, pouvant entraîner [28, 29]:

- La production et la sécrétion d'une protéine anormale monoclonale correspondant à des immunoglobulines dans le sang et/ou les urines.
- Des lésions osseuses environnant la cavité médullaire siège de l'hématopoïèse.
- Une insuffisance médullaire responsable d'une anémie et/ou une leucopénie et une thrombopénie.
- Une immunodépression avec inhibition de la production des immunoglobulines normales et sensibilité accrue aux infections.

1.2. Historique :

Le MM probablement était présent pendant des milliers d'années. La première description clinique est réalisée par Dr S.Solly (1805–1871) en 1844 chez une femme de 39ans, qui souffrir de la fatigue et la douleur osseuse[30]. Puis le premier patient de 45 ans fut diagnostiqué en 1845 par le Dr W.Macintyre (c.1791–1857), un médecin londonien qui remarque une anomalie de taux des protéines des urines, fut étudiée par le Dr Henry Bence Jones (1813–1873), qui publia ses résultats en 1848[30].

Le terme de MM fut utilisé pour le premier foie en 1873, par un médecin russe le Dr. J.Von Rustizky et en 1889 le professeur Otto Kahler, est le premier qui à associer la protéinurie de Bence Jones et le myélome multiple[30]. Le terme « plasmocyte » a été utilisé pour la première fois en 1875 par Heinrich Wilhelm Gottfried von Waldeyer Hartz (1836-1921) et en 1895, a publié la description des plasmocytes. Les bases de diagnostic par myélogramme qui est réalisé en 1929 par Arinkin[30]. En 1956, deux médecins, Korngold et Lipari, isolèrent deux protéines au sein des protéines de Bence Jones et les relièrent aux gammaglobulines sériques en utilisant des techniques d'immunodiffusion. En hommage à cette découverte, les deux protéines identifiées portent les initiales de ces deux chercheurs « la chaine légère Kappa et Lambda ». Pour faciliter le diagnostic du MM et le suivi des patients en routine, adaptation et amélioration des techniques telles que l'électrophorèse (en 1939), l'immunoélectrophorèse (en 1953) et l'immunofixation (en 1964) [30]. En 1960, Waldenström (1906–1996) a publié le concept de gammopathie monoclonale, il a décrit des patients avec une étroite bande d'hypergammaglobulinémie à l'électrophorèse comme ayant une protéine monoclonale, et ceux avec une large bande sur l'électrophorèse et hypergammaglobulinémie comme ayant un polyclonal augmentation des protéines[30].

Historique sur les avancées pronostiques et thérapeutiques (Figure 1) :

Les premiers traitements que Thomas McBean a instaurés sont des pilules de rhubarbe et infusion de peau d'orange, ou la phlébotomie, sangsues, acier, et la quinine. En 1958 Bergsasel a rapporté l'activité anti-tumorale du melphalan depuis Alexanian décrit en 1969 le Protocole M.P[30].

La première classification publiée par Salmon & Durie en 1975. L'intérêt de l'intensification par le melphalan haut dose avec autogreffe de cellules souches était publié en 1996. Le premier score ISS établi en 2005 puis rectifié et complété en 2007 par les anomalies cytogénétiques[30].

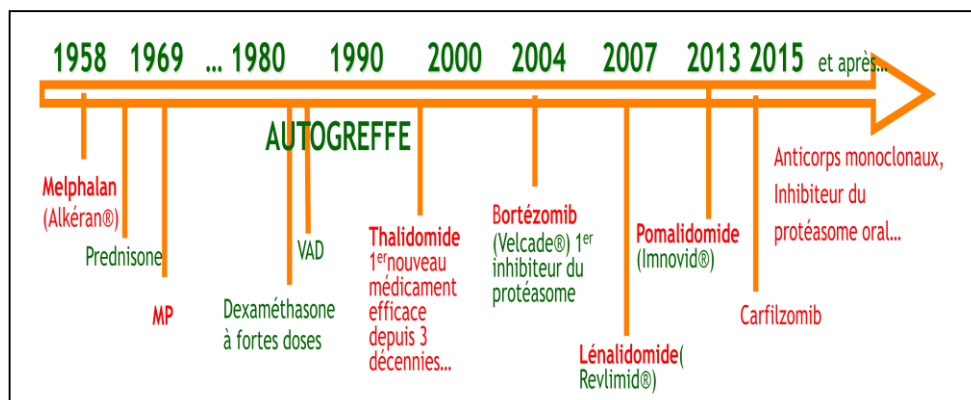


Figure 2. Historique sur les avancées thérapeutiques dans le MM

1.3. Epidémiologie

Le MM bien qu'il s'agisse d'une maladie rare, est la deuxième tumeur maligne hématologique la plus répandue après les lymphomes[31].

L'incidence du MM est de l'ordre de 4 à 7 nouveaux cas pour 100 000 habitants par an dans les pays développés et inférieure à 1 en chine[7]. Il représente 1 % de l'ensemble des cancers et 10 % des hémopathies malignes[32]. C'est une hémopathie maligne qui touche le sujet âgé. L'incidence s'accroît avec l'âge du fait du vieillissement de la population et l'âge moyen au diagnostic est de 65 ans. A noter une discrète prédominance masculine (1,1 à 1,5 homme pour 1 femme)[32].

En Algérie selon l'incidence annuelle est 1,1 pour 100 000 habitants par an avec un âge médian au diagnostic de 60 ans selon l'étude épidémiologique nationale du registre de myélome lancée par le GETMA (Groupe Etude et de Traitement du Myélome Algérien) en 2015 [8]. La prévalence du MM chez les sujets moins de 65 ans en Algérie est de 53%[32,33, 34]

Aux USA, l'incidence annuelle est de 4,3/100.000h/an chez les hommes et 3,2 /100.000 h/an chez les femmes, avec 14.400 nouveaux cas/an[32, 35]. En France, le MM est responsable de 2% de la mortalité par cancer, l'incidence annuelle est de 2,5/100.000/an avec 5445 nouveaux cas/an[36]. En Grande-Bretagne l'incidence annuelle est de 4/100.000h/an avec 2500 nouveaux cas annuellement[32].

De meilleures techniques diagnostiques et l'accroissement de l'espérance de vie de la population générale peuvent expliquer au moins en partie cette augmentation d'incidence au cours des dernières décennies[32].

1.4. Physiologie

1.4.1. La lignée plasmocytaire.

Le plasmocyte est la cellule terminale de la différenciation lymphocytaire B[37]. Il est avec les lymphocytes B mémoires, l'aboutissement du processus de sélection et de maturation des cellules B spécifiques d'un antigène[37].

Les lymphocytes B naïfs sont produits dans la moelle osseuse, transitent par le sang périphérique et vont se différencier au contact de l'antigène en lymphocyte B mémoire ou en plasmocyte dans les organes lymphoïdes secondaires[37]. Le plasmocyte migre ensuite vers la moelle osseuse (Figure 3) pour se différencier en plasmocyte mature, synthétisant en grande quantité une protéine spécifique, l'immunoglobuline(Ig), effecteur de la réponse immunitaire de type humorale[37, 38].

L'évolution du phénotype B au cours de la lymphopoïèse est marquée par, outre le BCR, l'apparition de plusieurs molécules caractéristiques de la lignée lymphocytaire B à la surface des cellules B au fur et à mesure de leur différenciation[39].

Il est important de souligner l'hétérogénéité du phénotype des plasmocytes d'un individu à l'autre et chez un même individu[39].

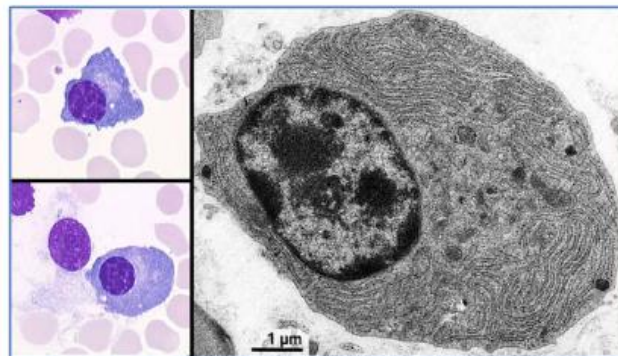


Figure 3. Plasmocytes de la moelle osseuse après coloration au MGG (à gauche en microscopie optique X100, à droite en microscopie électronique)

1.4.2. Le système ubiquitine/protéasome

Les protéasomes constituent une famille de complexes protéiques qui partagent tous un même cœur protéolytique, appelé le protéasome 20S, mais qui diffèrent par les différents complexes régulateurs qui lui sont associés et qui servent en particulier à la sélection des protéines à dégrader. Il est l'un des acteurs majeurs de la protéolyse intracellulaire[40].

Le système ubiquitine/protéasome, est un système multienzymatique, qui fonctionne en deux grandes étapes. Le substrat est d'abord « marqué » par conjugaison covalente de chaînes d'ubiquitine (Ub), une petite protéine ubiquitaire et très conservée de 76 acides aminés, grâce à une cascade enzymatique spécialisée.

Ces chaînes permettent ensuite la reconnaissance et la dégradation des molécules polyubiquitinylées par un complexe protéolytique de 2 000 kDa, le protéasome 26S. La spécificité et l'efficacité du système Ub/protéasome découlent de ce fonctionnement en deux temps.

En effet, la multiplicité des enzymes d'ubiquitylation permet une grande précision dans la reconnaissance des substrats.

A l'inverse, le dénominateur commun représenté par la chaîne de poly-Ub simplifie le problème de la reconnaissance de la multitude des protéines dégradées par le protéasome 26S[40].

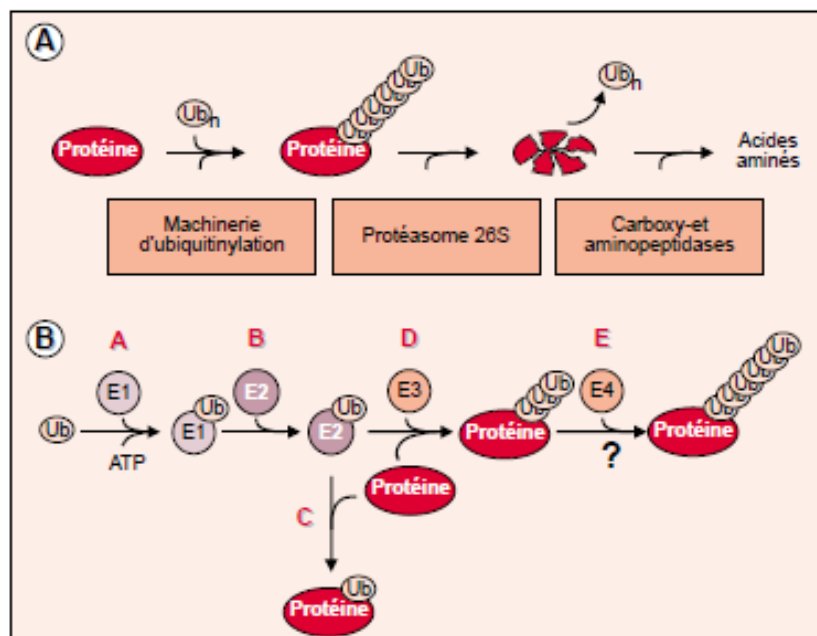


Figure 4. Le système ubiquitine/protéasome.

- A. Les étapes de la dégradation des protéines ubiquitinylées
- B. La cascade des enzymes d'ubiquitylation. E1 (ubiquitin-activating enzyme) E2 (ubiquitin-conjugating enzyme ou Ubc) E3(ubiquitin-protein ligase)

1.5. Etiopathogénie

L'étiopathogénie précise du MM n'est pas connue. Il n'y a encore aucune certitude en ce qui concerne les causes[41]. Le seul facteur de risque clairement établi est l'exposition aux radiations ionisantes[41].

Certains chercheurs pensent que des inflammations chroniques et des infections pourraient jouer un rôle dans l'origine de cette maladie. Pour lutter contre ces inflammations, les plasmocytes produisent de grandes quantités d'anticorps. Certains plasmocytes pourraient toutefois s'écarter de leur schéma de croissance normal et se multiplier pour donner naissance à un groupe de cellules anormales qui produisent toutes le même anticorps, appelé protéine M[42]. Néanmoins il n'est absolument pas certain qu'un tel lien existe entre des inflammations chroniques et la maladie de Kahler[42].

En l'état actuel des connaissances, il semble que l'hérédité ne joue aucun rôle dans l'apparition de cette maladie, mais plusieurs cas familiaux ont été apportés[43]. On a cependant découvert chez pratiquement tous les patients atteints de MM une anomalie touchant un ou plusieurs chromosomes des plasmocytes malins[43]. Plusieurs événements oncogéniques chromosomiques et moléculaires concernant la ligne lymphocytaire B ont été identifiés, comme la translocation (4 ; 14), la surexpression de l'oncogène c-myc, la mutation ponctuelle de N-Ras, observée dans 50 % des cas au diagnostic et dans 80% des formes avancées et la mutation ponctuelle de l'oncogène p53 retrouvée dans 30% des myélomes avancés[44, 45].

La place réelle des facteurs favorisants dans l'oncogenèse reste difficile à évaluer, plusieurs études récentes ont évalué les facteurs causals ou de prédisposition au myélome comme :

- Les gammopathies monoclonales de signification indéterminée MGUS : deux études ont montré que l'existence d'une gammopathie monoclonale précédait systématiquement l'apparition du MM, et que le composant monoclonal peut être retrouvé plusieurs années avant le diagnostic du MM[46].
- Les agriculteurs et individus qui occupent d'autres emplois les exposant à des substances toxiques, telles les pesticides, le benzène ou les solvants organiques. L'alimentation par des fruits de mer contaminés par des métaux lourds ou des produits chimiques[47].
- L'origine ethnique pourrait aussi intervenir, laissant penser qu'il existerait une part de prédisposition génétique. Ainsi, la population noire américaine présente une incidence de MM supérieure aux autres communautés ethniques[35].

1.6. Physiopathologie

La physiopathologie du MM apparait de mieux en mieux connue avec le développement des techniques de culture cellulaire, de biologie moléculaire et la meilleure connaissance des cytokines[48].

Le MM peut être précédé d'un état « prèmyelomateux » nommé dysglobulinémie ou gammopathie monoclonale d'origine indéterminée d'apparence bénigne[47].

Le MM, est une hémopathie maligne caractérisée par le développement d'un clone de plasmocytes tumoraux envahissant la moelle hématopoïétique. Cette monoclonalité est mise en évidence par des techniques d'immunofluorescence et de biologie moléculaire. L'immunofluorescence permet de détecter tous les plasmocytes produisant le même type de chaîne lourde et de chaîne légère et la biologie moléculaire, tous les plasmocytes possèdent le même réarrangement de chaînes des immunoglobulines (Ig)[28, 49].

Le MM est une maladie à cinétique de croissance tumorale lente avec un temps de doublement très long, s'échelonnant sur plusieurs mois, voire des années, à sa phase initiale. Seul un faible pourcentage de cellules myelomateuses est en phase S de synthèse d'ADN (Acide Désoxyribonucléique)[50]. La détermination de ce taux par l'index de marquage après exposition in vitro des plasmocytes à la thymidine tritiée est un excellent facteur pronostique. L'espérance de survie est plus courte lorsque ce taux est supérieur à 1 % ou à fortiori 2 % [50].

Les plasmocytes du myélome présentent des anomalies cytogénétiques, dans la majorité des cas le caryotype est très complexe, avec jusqu'à 15-20 anomalies chromosomiques numériques et/ou structurales (différentes d'un patient à l'autre), reflet d'une évolution clonale. Il n'y a pas d'anomalie chromosomique qui soit constante ou spécifique du myélome multiple[51]. Il existe cependant des sous-classes de pronostic favorable comme l'hyper diploïdie ou au contraire de mauvais comme l'hypo diploïdie, la délétion du chromosome 13, les translocations t(11 ; 14)(q13; q32) et t(4 ; 14)(p16 ; q32)[52].

Par ailleurs, il a été démontré que la prolifération des plasmocytes est sous la dépendance de différentes cytokines, parmi lesquelles l'interleukine 6 (IL 6)[53]. L'IL 6 qui a l'état physiologique, intervient dans la différenciation des cellules lymphoïdes B en plasmocytes matures sécrétant des immunoglobulines, est le facteur de croissance essentiel du MM[54].

Celle-ci est un puissant stimulant des plasmocytes tumoraux en culture avec une augmentation des taux circulants d'IL 6 sériques aux stades avancés de la maladie[54]. L'IL 6 est synthétisée par les cellules du microenvironnement médullaire (prolifération paracrine), mais également par les cellules plasmocytaires elles-mêmes (prolifération autocrine)[54].

Un autre point de la physiopathologie, l'existence d'une augmentation de la résorption ostéoclastique responsable des manifestations osseuses de la maladie et de l'hypercalcémie [55]. Celle-ci est médiée par des facteurs solubles regroupés sous le nom d'OAF (Osteoclast Activating Factors)[56]. Ce terme regroupe un ensemble de molécules d'origine cellulaire diverse et de structure différente stimulant l'activité des ostéoclastes et incluant l'interleukine 1-beta (IL-1-β), le « Tumor Necrosis Factor » (TNF), l'IL 6 (Figure 5)[56] et une molécule appelée RANK ligand (RANKL) identifiée comme un médiateur critique de l'activation ostéoclastique[56].

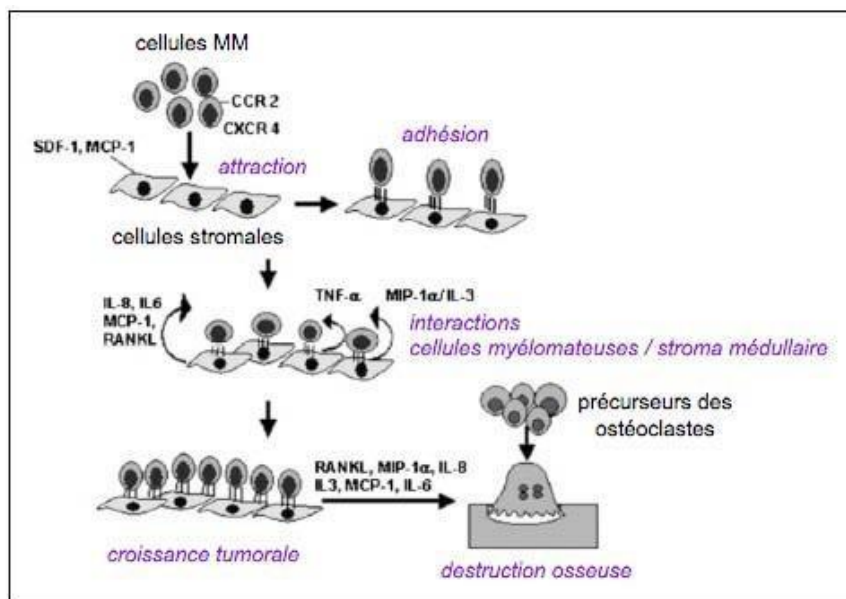


Figure 5. Rôle des principales cytokines et chimiokines dans la physiopathologie du MM. MCP-1, monocyte chemoattractant protein-1 ; MIP-1 α, macrophage inflammatory protein-1α ; MM, myélome multiple ; RANKL, receptor activator for nuclear factor kappa b ligand ; SDF-1, stromal cell-derived factor-1 ; TNF-α, tumor necrosis factor-α.

Le plasmocyte tumoral produit et libère dans la circulation :

- Soit une immunoglobuline monoclonale entière, reflet grossier de la masse tumorale[57]. Cette immunoglobuline complète, a une structure normale[57]. Lorsque son taux de synthèse est important, l'hyperprotidémie générée peut entraîner un syndrome d'hyperviscosité et une hypervolémie plasmatique[57].
- Soit une chaîne légère à l'état libre, laquelle peut être partiellement catabolisée et déposée dans les tissus sous forme amyloïde ou bien excrétée dans les urines sous forme de protéine de Bence Jones[58].

Lorsque l'immunoglobuline monoclonale est entière, elle est 3 fois sur 4 de type IgG si non IgA[57]. Les IgD ou IgE sont exceptionnellement en cause, l'IgM pratiquement jamais[57].

Environ 20% des immunoglobulines monoclonales sont en fait des chaînes légères qui sont pratiquement toutes excrétées dans les urines, dont l'analyse doit être systématiquement couplée à celle du sérum[58]. La chaîne légère est deux fois plus souvent kappa que lambda, et les myélomes kappa sont moins graves que les lambda[58]. Les chaînes légères ont une toxicité directe sur les cellules tubulaires distales, expliquant la fréquence de l'insuffisance rénale[59]. Les myélomes non excrétants ou non sécrétants sont eux aussi exceptionnels[60]. Ce sont le plus souvent des raisons rhéologiques, et non une inflammation, qui expliquent l'élévation de la vitesse de sédimentation, et l'aspect « en pile d'assiettes » ou « en rouleaux » des hématies sur le frottis sanguin[60].

De plus, l'envahissement médullaire par les plasmocytes malins s'accompagne d'une insuffisance médullaire se traduisant par une suppression d'une hématopoïèse normale responsable d'une anémie et/ou thrombopénie et/ou neutropénie au cours de l'évolution (Figure 6)[48].

Enfin, il existe une inhibition de la lymphopoïèse B poly clonale s'accompagnant d'une diminution de la synthèse des immunoglobulines poly clonales, d'où une sensibilité accrue aux infections[48].

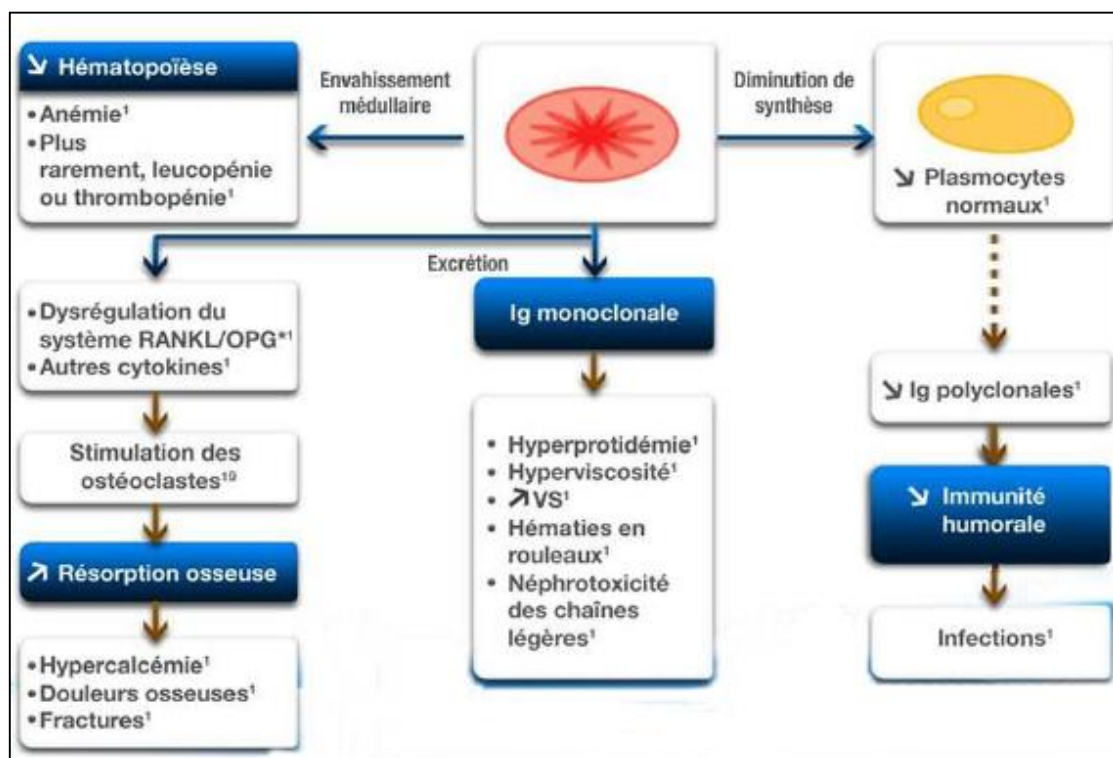


Figure 6. Manifestations liées à la prolifération tumorale et/ou au composant monoclonal

1.7. Manifestations cliniques

Le MM est une maladie très polymorphe. Toutes les disciplines médicales peuvent être confrontées aux manifestations d'un myélome méconnu, telle la traumatologie, la neurologie, la neurochirurgie, la néphrologie, la rhumatologie ou l'hématologie. Les éléments cliniques qui caractérisent le MM peuvent être présents dès le diagnostic ou apparaître au cours de l'évolution de la maladie[61]. Ils comprennent des signes généraux, non spécifiques mais habituels et précoces, tels qu'une altération de l'état général, une asthénie qui constitue un symptôme majeur trouvé chez environ 30% des patients et souvent liée à un syndrome anémique et enfin une perte de poids modeste observée chez environ un quart des patients[61]. À côté de cela, le MM se révèle par des symptômes plus spécifiques, intéressant en priorité le squelette[62].

1.7.1. Manifestations osseuses

Elles sont dominées par les douleurs. Les douleurs osseuses sont fréquemment révélatrices du MM et concernent environ 70 % des patients au moment du diagnostic. Elles sont tenaces et rebelles aux antalgiques usuels. Elles sont localisées principalement au rachis et aux côtes[61, 62]. Des tumeurs osseuses et des fractures osseuses pathologiques peuvent également être retrouvées. L'ensemble de ces symptômes rend compte de la fréquence des cas observés en milieu traumatologique et rhumatologique[61, 62].

1.7.2. Manifestations hématologiques

Le syndrome anémique avec son tableau clinique est très fréquent (60 %), contribuant à l'altération de l'état général (asthénie, pâleur) souvent multifactorielle (insuffisance médullaire, rénale, hyper volémie plasmatique, traitement)[61, 62].

1.7.3. Manifestations neurologiques

Il s'agit le plus souvent d'une compression médullaire, au niveau de la gaine nerveuse par la prolifération plasmocytaire, par contiguïté liée à l'atteinte osseuse et ou par une vertèbre fracturée[61, 62]. La compression médullaire se traduit cliniquement par des signes radiculaires puis une paraplégie nécessitant, après une imagerie par résonance magnétique (IRM), un traitement chirurgical ou radiothérapie d'urgence[61, 62].

On peut également observer des neuropathies sensitivomotrices souvent associées à un plasmocytome localisé ostéocondensant ou à une amylose[61, 62].

Enfin, d'autres symptômes neurologiques comme des troubles de la vision, des bourdonnements d'oreille ou une confusion peuvent accompagner le MM, en relation avec des désordres métaboliques généraux (hypercalcémie, hyperazotémie, hyperviscosité)[61, 62].

1.7.4. Manifestations rénales

L'insuffisance rénale est une cause majeure de morbidité et également de mortalité chez les patients atteints de MM. Au diagnostic, plus de 50% des patients présentent une atteinte rénale, 12 à 20% ont une insuffisance rénale aigüe et 10% d'entre eux deviennent dialyse dépendant[61, 62]. L'atteinte rénale du MM est principalement liée à une néphropathie tubulo-interstitielle par précipitation intra-tubulaire de CLL (rein myélomateux). Cela explique qu'elle soit observée plus fréquemment dans les MM à chaînes légères[61, 62]. Cliniquement, la tubulopathie myélomateuse se présente comme une insuffisance rénale de constitution progressive, à diurèse conservée[61, 62]. Elle est souvent aggravée par une déshydratation (fièvre, vomissements), une infection, des traitements médicamenteux et notamment l'administration intraveineuse de produits iodés, ou encore l'hypercalcémie, autant de facteurs qui favorisent la précipitation intra-tubulaire des chaînes légères d'Ig. Elle peut alors se présenter sous forme d'une insuffisance rénale oligo-anurique[61, 62].

1.7.5. Manifestations infectieuses

Le MM s'accompagne d'un déficit de l'immunité, responsable de l'apparition de complications infectieuses fréquentes et sévères, souvent causes de décès[61, 62]. Elles sont le plus souvent bactériennes, respiratoires dans 50% des cas liées au streptococcus pneumonie, au staphylococcus aureus, à l'Haemophilus influenzae[61, 62]. Elles peuvent être rénales dans 30% des cas, liées à l'Escherichia coli, le Pseudomonas, le Proteus ou le Klebsiella, ou systémiques dans 8% des cas[61].

1.7.6. Syndrome d'hyperviscosité

Cliniquement, l'hyperviscosité retrouvée au cours du MM se manifeste par une asthénie, des étourdissements, des bourdonnements d'oreilles et des troubles de la vision[63]. Il peut également se manifester par des symptômes neurologiques à type de céphalées, d'acouphènes et de vertiges, mais aussi de chorées, d'une ataxie, de déficits neurologiques focaux, voire de troubles de la conscience allant jusqu'au coma. Des convulsions, secondaires à des hémorragies intracérébrales ou des neuropathies périphériques, liées à l'occlusion de petits vaisseaux, sont plus rares[63].

1.7.7. Autres manifestations

L'amylose est retrouvée dans environ 10% des cas et en particulier au cours des MM à IgD et à chaînes légères lambda. Elle se traduit cliniquement par une macroglossie, une insuffisance rénale, cardiaque, une pseudo-hypertrophie musculaire[64].

L'immunoglobuline peut aussi avoir une propriété de cryoglobuline et être responsable d'un acrosyndrome, d'un purpura vasculaire et de polyarthralgies[65].

Le clone plasmocytaire malin peut également atteindre des sites extra-osseux, avec notamment des localisations hépatiques, spléniques, ganglionnaires, digestives ou pleuropulmonaires[66].

Parmi les autres manifestations rencontrées, citons le syndrome du canal carpien, les neuropathies périphériques (sensitives puis motrices), la neuropathie autonome avec hypotension orthostatique, l'atteinte cutanée avec purpura et nodules (face et tronc), l'arthropathie amyloïde, l'hépatomégalie et l'atteinte du tractus gastro-intestinal (malabsorption, perforations, hémorragies, occlusion[6]).

1.8. Imageries

1.8.1. Radiologie conventionnelle

La radiologie standard est la technique de référence pour l'exploration de l'atteinte osseuse associée au MM. Un bilan complet peut être nécessaire dès le diagnostic de myélome symptomatique. Il comprend des clichés du crâne, rachis cervical dorsal et lombaire, grill costal, bassin et os longs, humérus et fémur [67]. Il existe des lésions radiologiques dans près de 70% des cas au diagnostic et 80% des cas dans les MM évolués, touchant principalement le rachis dans 65 % des cas, les côtes dans 45 % des cas, le crâne dans 40 % des cas, les épaules dans 40 % des cas, le bassin dans 30 % des cas, et les os longs dans 25 % des cas. La détection de lésions au niveau des coudes, des genoux ou au niveau distal est exceptionnelle[67].

Les lésions lytiques sur les radiographies conventionnelles sont typiquement des lésions rondes à l'emporte-pièce, sans reconstruction, bien visibles sur la voûte crânienne, l'os iliaque ou sur les os longs (Figure 7)[67]. L'atteinte osseuse peut aussi se manifester sous forme de fractures, des tassements vertébraux, de tuméfactions osseuses, ou encore d'une déminéralisation osseuse ou d'ostéopénie diffuse pouvant simuler une ostéoporose [67].

Les aspects de condensation sont très rares. On note également que 10 à 20 % des patients n'ont pas de lésions osseuses malgré un bilan radiologique complet. Cela souligne les limites de la radiologie conventionnelle car certaines zones ne sont pas visualisées, la sensibilité est relativement limitée et 10 à 20 % des lésions ne sont pas mises en évidence. La spécificité est réduite par rapport aux autres causes bénignes d'ostéopénie, et il est difficile de mettre en évidence une réponse au traitement[67].

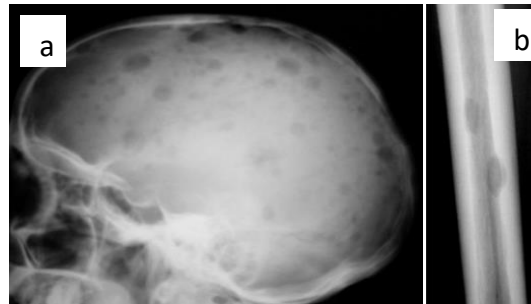


Figure 7. Imageries radiologiques
a : Radiologie du crâne profil : lésion lytique à l'emporte pièce
b : Radiologie de la diaphyse huméral face : deux lésions lacunaires

1.8.2. La tomодensitométrie (TDM)

La TDM permet la détection de petites lésions ostéolytiques dans le myélome, qui ne sont pas vues sur les radiographies standard[67].

Les avantages du scanner par rapport à la radiologie conventionnelle sont la rapidité de l'examen, évaluation rapide en une seule fois de plusieurs lésions sans avoir à repositionner le patient surtout s'il est douloureux et permet une excellente reconstruction en trois dimensions des images (Figure 7).

La sensibilité du scanner est supérieure à celle de la radiologie et cet examen révèle plus de lésions notamment dans des territoires mal visualisés par la radiologie standard comme les épaules, les côtes, ou le sternum. Cet examen est également plus efficace pour estimer un risque fracturaire ou d'instabilité et peut mettre en évidence des lésions extra-médullaires. Le scanner est aussi une aide pour la planification d'une radiothérapie ou d'une intervention chirurgicale[67].

De plus, le scanner peut, de manière précise, montrer l'étendue des lésions extra-osseuses de type plasmocytomes extra-médullaires, et permet de faire des biopsies à l'aiguille fine pour obtenir une preuve histologique de la nature de ces lésions[67].

Un des points négatifs du scanner est la dose de rayonnements délivrée au patient qui est de 1,5 à trois fois supérieure à celle de la radiologie conventionnelle[67].

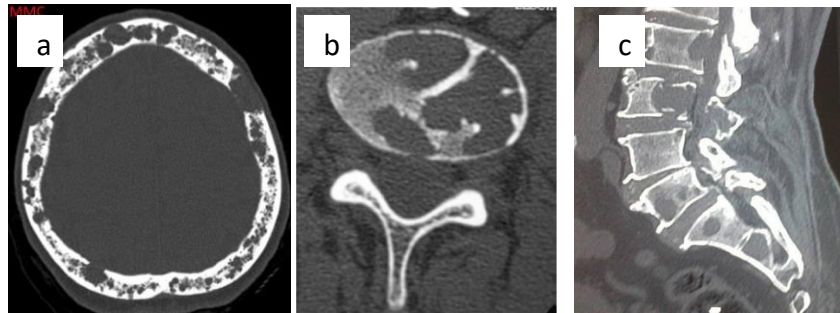


Figure 8. Coupes scannographiques

a : cranes (images lytiques), b : vertèbre (lésion lytique), c : rachis (lésions lytiques diffuses)

1.8.3. Imagerie par résonance magnétique (IRM)

Cet examen est devenu très important dans l'évaluation des lésions du myélome. L'IRM de diffusion corps entier avec injection de gadolinium permet de faire une cartographie des infiltrations myélomateuses et de mieux suivre l'action des nouvelles thérapies[67].

Les avantages de l'IRM par rapport à la radiologie standard sont[68] :

- Une imagerie extrêmement précise du squelette axial
- Une plus grande sensibilité
- Un diagnostic très précis en cas de suspicion de compression médullaire (Figure 9)
- Une discrimination entre une moelle épinière normale une moelle envahie
- Une très bonne visualisation des masses extra-médullaires
- Une visualisation et l'évaluation des pathologies associées comme une amylose cardiaque.

La valeur pronostique de l'IRM a, en effet, été évaluée dans plusieurs études. Le nombre de lésions lytiques est un facteur pronostique important, de même que l'aspect radiologique en IRM avec un aspect d'infiltration diffuse qui est de plus mauvais pronostic qu'une infiltration plus focale[69].

L'IRM peut permettre de calculer un indice de masse tumorale bien corrélé au pronostic et qui est particulièrement utile s'il s'agit d'un myélome non sécrétant ou quand une ostéopénie diffuse radiologique est le seul argument d'une masse tumorale importante[70].



Figure9. IRM rachis lombaire : destruction et tassement vertébral avec compression médullaire

1.8.4. Tomodensitométrie par émission de positrons (TEP Scanner)

Le TEP Scanner au 18-FDG, est une technique d'imagerie qui a un double impact, diagnostic dans certains cas particuliers et pronostic. En effet, plusieurs études ont montré que l'évaluation par la TEP, avait un impact pronostic en termes de PFS et d'OS[71]. Par ailleurs, la TEP est aujourd'hui utilisée dans l'évaluation de la maladie résiduelle. La négativation de la TEP, rapportée dans plusieurs études, est considérée comme un marqueur de MRD et fait désormais partie des nouveaux critères de réponse, définis par l'International Myeloma Working Group (IMWG)[72].

Plusieurs groupes ont, en effet, montré que la TEP pourrait être supérieure en sensibilité par rapport à l'IRM. La TEP pourrait aussi mesurer de manière beaucoup plus fine la qualité de la réponse (Figure 10). En effet, chez les malades en rémission complète biochimique, le TEP-scan permet de discriminer une double population de patients, ceux qui restent positifs en TEP malgré un bilan biochimique négatif, et qui ont un devenir clinique moins bon que ceux ayant à la fois une biochimie et une TEP négatives en fin de traitement[71].

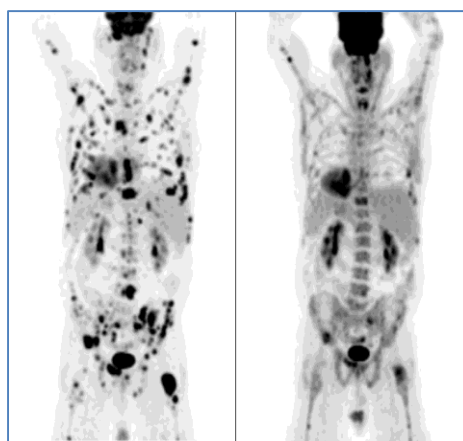


Figure10. TEP scanner : atteinte osseuse diffuse

1.8.5. Scintigraphie osseuse

La scintigraphie osseuse au technétium 99 voit son utilité désormais réduite, car sa sensibilité est médiocre du fait de l'inactivité ostéoblastique par opposition aux métastases osseuses. Sa prescription est donc limitée aux diagnostics difficiles, afin d'éliminer d'autres pathologies néoplasiques ou infectieuses[73].

1.9. Biologie

L'exploration du MM comprend diverses analyses biologiques, indispensables au diagnostic, à l'évaluation du pronostic, à la décision thérapeutique (recherche des facteurs de gravité et de comorbidités associées) ainsi qu'au suivi de la pathologie et notamment l'évaluation de la réponse au traitement.

1.9.1. Bilans hématologiques

1.9.1.1. Hémogramme

La prolifération plasmocytaire médullaire retentit sur l'hémogramme à travers divers paramètres. Une anémie, avec un taux d'hémoglobine inférieur à 10 g/dl, est présente dans près de 70% des cas au diagnostic, et chez quasiment tous les patients dans les formes évoluées[6]. Elle est généralement modérée en intensité, autour de 10 g/dl, mais peut être importante, hémoglobine inférieure à 8 g/dl, dans plus ou moins 10% des cas selon les études. Elle est normochrome normocytaire, parfois macrocytaire, arégénérative[29].

Une thrombopénie inférieure à 100 G/l est observée dans 5% des cas au diagnostic et plus fréquemment dans les formes évoluées de la maladie. L'apparition d'une thrombopénie reflète généralement un degré important d'infiltration médullaire. Une neutropénie est également possible, mais rare, dans les stades tardifs de la pathologie[29]. Le nombre de lymphocytes est normal ou parfois diminué. Le passage des plasmocytes malins dans la circulation sanguine est rare. Néanmoins, dans 2% des MM au diagnostic, les plasmocytes représentent plus de 20% des cellules du sang circulant, ou plus de 2 G/l, définissant la leucémie à plasmocytes (PCL : plasma cell leukemia) primitive[29]. Lorsque cette plasmocytose sanguine importante est observée au cours de l'évolution du MM (2% des cas de MM également), on parle de PCL secondaire[74]. Enfin, notons que l'observation du frottis sanguin montre des globules rouges en rouleaux (Figure 11). Ce phénomène est dû à l'hypergammaglobulinémie et est lié à la dysglobulinémie. Il est observé chez plus de 60% des patients atteints de MM[75].

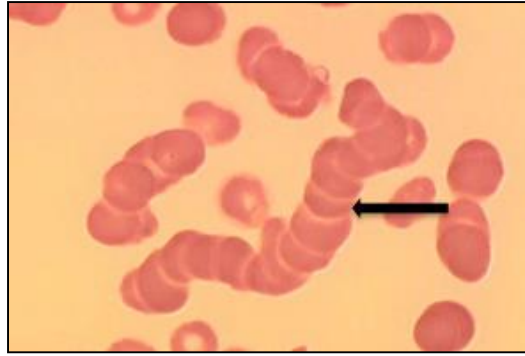


Figure 11. Frottis de sang : coloration MGG, aspect en rouleaux des hématies

1.9.1.2. Myélogramme

Le MM est une pathologie avant tout de la moelle osseuse. Le myélogramme tient donc logiquement une place prépondérante dans l'exploration biologique de cette hémopathie. Au cours du MM, la moelle osseuse est généralement de richesse normale, parfois augmentée si l'envahissement plasmocytaire est massif et quelquefois diminuée (Figure 12). Dans la moelle osseuse normale, les plasmocytes représentent moins de 0,5% des éléments nucléés. Ce contingent est augmenté dans le MM, dans la plupart des cas supérieur à 10%, et pouvant atteindre 90% voir plus[76].

L'infiltration plasmocytaire médullaire dans le MM n'est pas totalement homogène. Les plasmocytes tumoraux s'agrègent pour former des colonies ou clusters. Le pourcentage de plasmocytes peut donc varier de façon significative selon le site d'aspiration et parfois même la moelle peut paraître normale[76].

La morphologie des plasmocytes malins est très variable. Elle peut être proche de la forme non tumorale ou, au contraire, s'en distinguer très nettement. De nombreuses anomalies peuvent être observées, mais elles ne sont pas indispensables au diagnostic[76].

Les autres lignées cellulaires peuvent être diminuées en fonction de l'importance de l'envahissement plasmocytaire. De discrets signes de dysgranulopoïèse (quelques granulocytes hypogranuleux) peuvent être observés[76]. Une dysérythropoïèse peut également être observée (cytoplasmes lacunaires, quelques mégalo blasts), d'étiologie mixte, inflammatoire et par carence en folates. Un syndrome myélodysplasique vrai peut être associé à un MM au diagnostic (1 à 2% des cas) ou en fin d'évolution de la pathologie[76].

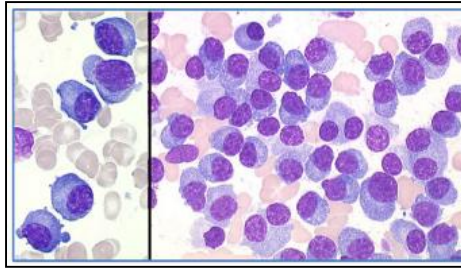


Figure 12. Myélogramme : microscope optique, coloration MGG, aspect des plasmocytes tumoraux

1.9.1.3. Biopsie ostéoméduillaire (BOM)

La BOM est indiquée généralement si le myélogramme est difficile à réaliser ou s'il est non concluant. Il peut alors être nécessaire de refaire la ponction de moelle dans un autre territoire, ou de réaliser une BOM craignant d'être en présence de lésions hétérogènes.

Les progrès récents de l'immunohistochimie (IHC) permettent une meilleure utilisation du matériel de BOM. L'évaluation quantitative précise des plasmocytes s'effectue sur les coupes histologiques grâce au marqueur spécifique CD138 et le caractère monoclonal peut être décelé par le marquage des immunoglobulines (chaînes lourdes et chaînes légères). L'IHC est particulièrement utile pour le diagnostic de MM non sécrétant (absence de paraprotéine sérique ou urinaire)[77].

La BOM et l'IHC prennent toute leur importance lors du diagnostic différentiel avec d'autres tumeurs malignes infiltrant la moelle osseuse ou avec certains processus réactionnels associés à une importante plasmocytose (maladies auto-immunes, états dysimmunitaires tels que l'infection à VIH)[77].

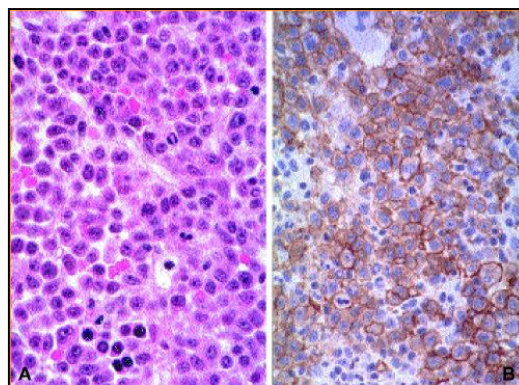


Figure 13. Etude Histologique et immunohistochimie d'une biopsie ostéoméduillaire
 A) Infiltration massive par les plasmocytes atypiques
 B) Immunohistochimie positive pour l'anticorps CD 138

1.9.1.4. Cytogénétique médullaire

La cytogénétique conventionnelle (caryotype), qui n'analyse que des cellules en cours de division, a longtemps sous-estimé la fréquence des anomalies génétiques rencontrées dans le MM[51, 78, 79].

Le développement des techniques de FISH (hybridation in situ par fluorescence), qui s'appliquent aussi bien aux cellules en métaphase qu'en interphase, a montré que des anomalies génétiques sont retrouvées chez une grande majorité des patients (plus de 90%), environ trois fois plus fréquemment qu'avec les techniques conventionnelles[80].

Par ailleurs, même parmi les patients présentant un caryotype anormal, certaines des aberrations parmi les plus importantes dans le MM peuvent être silencieuses au caryotype (Tableau 1). Ainsi, les translocations IgH sont difficiles à voir sur un caryotype du fait de la localisation télomérique du locus 14q32, et de ce fait sont sous-estimées par cette technique[81].

Outre la recherche de trisomies et de monosomies, la FISH peut être appliquée à la recherche de ces translocations, grâce à l'utilisation de sondes qui localisent les régions constantes et variables des IgH (Figure 14)[81].

Au total, la FISH est une technique sensible et spécifique qui permet l'identification des anomalies génétiques critiques du MM (Tableau 1). La délétion du chromosome 13, et surtout la t (4;14) et la del17p sont ainsi recherchées par FISH au diagnostic chez les patients atteints de MM[81].

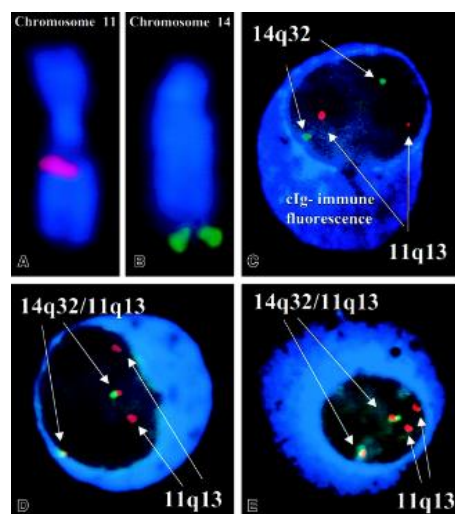


Figure 14. Hybridation in situ par fluorescence : localisation télomérique du locus 14q32

Tableau 1. Les anomalies génétiques dans le myélome multiple

L'instabilité génétique	Résultats de FISH	Effets de l'anomalie
Anomalie structurale Ou Réarrangement IgH	t (11, 14)	Dérégule le gène CCND1 conduisant à une hyperexpression de la cycline D
	t (4, 14)	Entraine la dérégulation de deux gènes 1-le gène FGFR3 conduisant à sa surexpression. 2-le gène MMSET conduit à la formation d'un gène chimérique sur le dérivé du chromosome 4
	t (14,16)	Dérégule l'oncogène MAF en déplaçant sur le der (14), et conduisant à une hyperexpression des gènes CCND3 codant pour la cycline D3 et MAFB respectivement.
Anomalie dans le nombre	Hyperdiploïdie	*Touche particulièrement les chromosomes impairs (3, 5, 7, 9, 11, 15, 19, et 21) *implique dans autre hémopathie B, la leucémie aigue lymphoblastique. *dans le MM represent très probablement une voie oncogénique distincte de celle liée aux t (14q32).
	Del (13)	*présente au niveau du bras long du chromosome 13 *initialement décrites comme des pertes centrées sur la région 13q14 *survient lors des premiers stades de l'oncogenèse plasmocytaire. *BcL9 representent de bons candidats potentiels comme cible de ces anomalies.
	Gain 1q	*présente au niveau du bras long du chromosome 1 *entraîne l'hyperexpression d'un gène dénommé CKS1B. *cette anomalie ne parait pas primitive puisque non retrouvée dans les GMSI.
	del(17)	*présente au niveau du bras court du chromosome 17. *cible le gène TP53, qui situe en 17p13. *cette anomalie ne apparait pas primitive puisque non retrouve dans les GMSI.

1.9.1.5. Cytométrie en flux (CMF)

La CMF est une technique sensible, simple et rapide qui permet d'identifier et de caractériser des cellules d'intérêt dans un échantillon biologique[82]. L'immunophénotypage par CMF permet d'une part, d'objectiver des marqueurs caractéristiques de la lignée plasmocytaire, permettant d'identifier ces cellules parmi les autres cellules hématopoïétiques analysées, et d'autre part, l'expression de marqueurs aberrants (antigènes normalement non exprimés par les plasmocytes ou antigènes exprimés par les plasmocytes mais avec un niveau d'expression différent)[82]. Les marqueurs aberrants permettent de différencier phénotypiquement les cellules plasmocytaires malignes de celles physiologiques. Il est ainsi possible d'identifier, de caractériser et de quantifier les plasmocytes malins[83].

Le plasmocyte malin est une cellule complexe avec une diversité morphologique, cytogénétique, mais aussi phénotypique. Comme les plasmocytes normaux, les cellules myélomateuses sont positives pour les marqueurs caractéristiques de la lignée plasmocytaire, CD38 et CD138 (Figure 15). Le protéoglycane CD138 typiquement exprimé par les plasmocytes, est un marqueur spécifique de la lignée plasmocytaire physiologique et aussi des plasmocytes malins. Une forte expression de l'antigène CD38 a longtemps été considérée comme caractéristique des plasmocytes. Néanmoins, rappelons que cet antigène est également exprimé par certaines cellules B et T. En outre, les plasmocytes malins affichent un niveau d'expression de CD38 plus faible que celui des plasmocytes normaux. Les plasmocytes malins expriment à leur surface diverses molécules d'adhésion. La plupart d'entre elles sont également présentes sur les plasmocytes normaux, comme les intégrines CD11a/CD18 (LFA- 1), CD49d/CD29 (VLA-4) et CD49e/CD29 (VLA-5), ou les protéoglycanes CD138 et CD44[84].

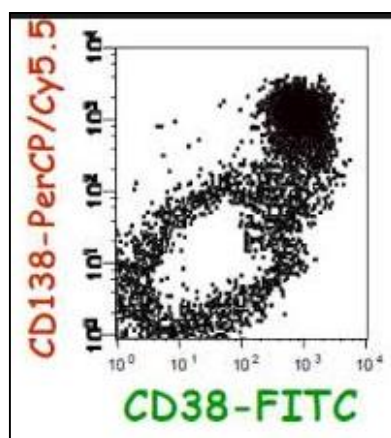


Figure 15. Cytométrie en flux, CD 38 et CD138 positif

1.9.2. Bilans protidiques

1.9.2.1. Vitesse de sédimentation (VS)

La VS est accélérée dans la majorité des cas de MM, souvent supérieure à 100 mm à la première heure. En effet, l'accélération de la VS reflète l'hyperprotidémie et un déséquilibre protidique[61]. Il s'agit d'un examen non spécifique, modifié, en présence d'un syndrome inflammatoire ou d'une hypergammaglobulinémie polyclonale importante et il est également influencé par l'anémie. Notons que si ce paramètre est normal dans un contexte de MM (10% des cas), il faut penser à un MM à chaînes légères ou à un MM non sécrétant[60].

1.9.2.2. Protéine C réactive (C réactive protéine : CRP)

La CRP est un marqueur de l'activité du MM. En effet, au cours du myélome, l'IL-6 est produite en grande quantité par les cellules stromales du microenvironnement tumoral et par les plasmocytes malins eux-mêmes, constituant le facteur de croissance essentiel de la prolifération des cellules myélomateuses. Or, l'IL-6 stimule également la synthèse hépatique de la CRP[54]. Cette dernière est ainsi fréquemment augmentée dans le MM. Cependant, ce n'est pas un marqueur spécifique de l'activité de la maladie myélomateuse, car cette protéine de la phase aiguë de l'inflammation, peut être augmentée par de nombreux autres facteurs[53].

1.9.2.3. Dosage des protéines sériques totales

Le dosage de la protidémie est un examen standard de base, non spécifique, permettant d'évoquer l'existence d'une gammapathie monoclonale, en mettant en évidence une hyperprotidémie importante, souvent supérieure à 100 g/L, atteignant parfois 120 à 130 g/L. L'hyperprotidémie reflète l'augmentation de la masse protéique faite d'immunoglobuline circulante dans le MM[61]. Cependant, il faut noter qu'une hypo protidémie est souvent objectivée dans les MM à chaînes légères[60].

1.9.2.4. Electrophorèse des protéines sériques (EPS)

L'analyse des protéines sériques par électrophorèse permet la recherche d'une gammapathie. La présence d'une gammapathie d'allure monoclonale (Mn) est illustrée par une bande étroite et dense due à la mobilité électrophorétique homogène du composant monoclonal par sa charge électrique (Figure 16).

Il s'agit d'un pic à base étroite sur le tracé électrophorétique, migrant le plus souvent dans la zone des γ -globulines, mais aussi parfois des β voire des α_2 globulines[29].

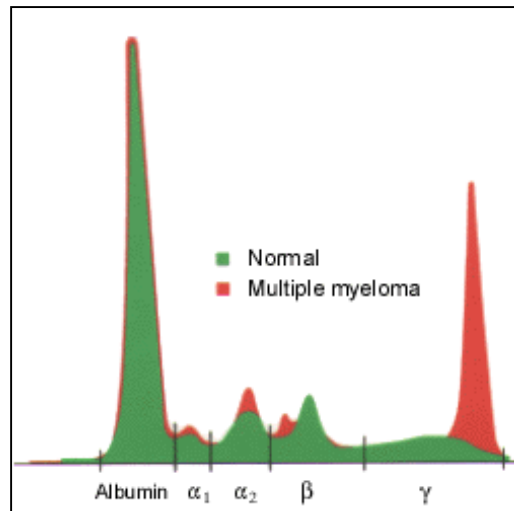


Figure 16. Electrophorèse des protéines sériques (Aspect normal et en cas de MM)

Cependant, le pic monoclonal est parfois absent ou discret ou même une hypo gamma globulinémie isolée lorsque le composant Mn a un poids moléculaire suffisamment faible pour franchir le filtre glomérulaire rénal. C'est le cas dans 15 à 20% des MM qui ne sécrètent que des CLL (myélomes à chaînes légères)[60].

L'EPS permet également de déterminer une éventuelle hypo albuminémie associée, qui est un facteur pronostic (une albuminémie est inférieure à 30 g/L dans 15 % des cas de MM)[29].

1.9.2.5. Immunofixation (IFS) et l'immunoélectrophorèse (IEP) des protéines sériques

L'IFS est la technique de référence qui a remplacé l'IEP. Elle permet de confirmer la clonalité de la bande détectée à l'EPS et d'identifier l'immunoglobuline monoclonale. Elle est réalisée devant toute anomalie de l'électrophorèse des protéines ou devant la présence de symptômes cliniques évocateurs[60].

L'Ig monoclonale ne possède qu'un seul type de chaîne lourde et un seul type de chaîne légère. En ce qui concerne les chaînes lourdes, il s'agit le plus souvent de chaînes γ dans les MM à IgG qui représentent un peu plus de 50% des cas de MM[85]. Dans environ 20% des cas, c'est une chaîne lourde α dans les MM à IgA. Plus rarement, il s'agit d'une chaîne μ dans les MM à IgM, δ dans les MM à IgD (1 à 2% des cas) ou exceptionnellement ϵ (MM à IgE)[85].

Quant aux chaînes légères, elles sont de type kappa (κ) dans environ deux tiers des cas de MM et Lambda (λ) dans environ un tiers des cas de MM[60].

1.9.2.6. Dosage pondéral des immunoglobulines dans le sérum

Le dosage pondéral des Ig par néphélométrie ou immuno diffusion radiale est souvent confondu avec l'IFS. Il s'agit d'un dosage quantitatif spécifique des immunoglobulines G, A et M qui mesure la quantité d'immunoglobulines de même iso type et apprécie l'éventuelle baisse des autres classes d'Ig, qui est observée dans 90% des cas[85]. Il ne permet pas de quantifier le composant monoclonal, car il mesure la totalité des immunoglobulines de même classe, monoclonales et poly clonales. Il évalue la présence ou non d'une diminution des autres classes d'immunoglobulines, ce qui renseigne sur les risques infectieux encourus par le patient[86].

1.9.2.7. Dosage des chaînes légères libres sériques (CLL ou Free light chain FLC)

Les CCL monoclonales sont retrouvées dans le sérum et les urines de patients atteints de pathologies lymphoprolifératives de la lignée B, incluant le myélome multiple. Leur dosage sérique permet notamment de faciliter le diagnostic et la surveillance des myélomes multiples à chaînes légères libres. De plus, il pourrait être bénéfique dans le suivi des myélomes multiples à immunoglobuline complète traités et des gammopathies monoclonales de signification indéterminée[87]. La production anormale et monoclonale de CLL dans le MM est détectée par les modifications du rapport $CLL\kappa/CLL\lambda$. Des concentrations élevées des deux types de CLL avec un rapport κ/λ normal peuvent être attribuées à une insuffisance rénale ou une surproduction de CLL poly clonales lors d'un état inflammatoire. Des concentrations élevées d'un des deux types de CLL avec un rapport anormal laissent supposer une gammopathie monoclonale[58].

1.9.2.8. Analyses des urines

A partir des urines recueillies pendant 24h, une recherche de protéines est réalisée, souvent supérieure à 1 gramme par 24 heures, faisant évoquer l'existence d'un passage de chaînes légères monoclonales. En cas d'anomalie, elle est complétée par une électrophorèse des protéines urinaires (EPU), qui recherche la présence d'une chaîne légère monoclonale dans les urines, appelée protéinurie de Bence-Jones et une immunofixation, qui permet de caractériser le type d'immunoglobuline sécrétée par les plasmocytes[88].

1.9.3. Bilans métaboliques

1.9.3.1. Bilan Phosphocalcique

Une hypercalcémie est observée supérieure à 110 mg/l soit 2,75 mmol/l dans 10% à 30% des cas. Elle reflète l'ostéolyse induite par les plasmocytes malins. La phosphatémie est en général normale[89].

1.9.3.2. Bilan rénal

L'atteinte de la fonction rénale dans le MM, surtout la clairance rénale est évaluée par l'augmentation de la créatinine[89].

Celle-ci est supérieure à 175 µmol/l (20 mg/l) dans au moins 20% des cas au diagnostic et deux fois plus fréquemment dans les formes évoluées de la maladie[89].

1.9.4. Autres bilans

1.9.4.1. La Bêta 2-microglobuline sérique

La B2-microglobuline sérique reflète l'importance de la masse tumorale. Néanmoins, son élévation doit toujours être interprétée en fonction de l'état de la fonction rénale[89].

1.9.4.2. Les lactates déshydrogénases (LDH)

L'augmentation du taux des LDH signe le caractère prolifératif de la pathologie tumorale. Les LDH sont augmentées chez 15% à 20% des patients atteints de MM[89].

1.9.4.3. Bilan d'hémostase

10-15% des patients ayant un myélome présentent un saignement au diagnostic, lié à une thrombopénie ou une thrombopathie (secondaire à l'insuffisance rénale, ou à l'hyperviscosité) ou un déficit en facteur X en cas d'amylose associée ou de rares cas de Willebrands acquis ou secondaire à l'interférence entre l'Ig monoclonale et les facteurs de la coagulation[89].

Les thromboses sont plus rares, par déficit en protéine S, ou liées à une résistance acquise à la protéine C activée, ou à une inhibition du TPA, ou à l'apparition d'un anticoagulant lupique[89].

1.10. Critères diagnostiques

Le MM est le plus souvent découvert lors d'un bilan demandé suite à des douleurs osseuses chroniques, résistantes aux antalgiques, un syndrome anémique, ou encore des symptômes liés à l'hypercalcémie [6, 61, 62].

Parfois le MM peut être asymptomatique à son début et une découverte fortuite peut se voir lors d'un bilan biologique sous forme d'un pic d'allure monoclonale à l'électrophorèse des protéines sériques, ou d'une hypogammaglobulinémie isolée ou associée à une vitesse de sédimentation augmentée en dehors de tout contexte infectieux ou inflammatoire [6, 61, 62].

Il n'est pas rare de découvrir le MM devant des manifestations liées à ses complications, telles que des signes d'insuffisance rénale, des signes neurologiques en rapport avec une compression médullaire, des fractures spontanées ou des infections récidivantes[6, 61, 62].

Le diagnostic de MM repose sur une triade clinico-biologique associant :

- La plasmocytose médullaire
- L'existence d'un composant monoclonal sérique et/ou urinaire
- La présence de manifestations cliniques ou biologiques directement liées au MM et attribuables à la prolifération plasmocytaire. L'ensemble de ces éléments sont regroupés sous l'acronyme anglo-saxon de C.R.A.B [88] :
 - C, pour hypercalcémie
 - R, pour insuffisance rénale
 - A, pour anémie
 - B, pour les lésions ostéolytiques

1.11. Formes cliniques

Les critères diagnostiques permettent de distinguer le MM (Tableau 2) et ses formes apparentées (Figure 17)[90].

1.11.1. MM asymptomatique

Le MM asymptomatique dit indolent ou smoldering myeloma (SMM) est défini par la plasmocytose médullaire supérieure à 10% et/ou la protéine Mn supérieure à 30 g/L et aucun des critères CRAB liés à l'absence d'atteinte organique attribuable au processus de prolifération plasmocytaire[91].

Cet état peut rester stable pendant des années, mais le risque de transformation est d'environ 10% vers un MM symptomatique, ce qui justifie une surveillance étroite chez ces patients[91].

1.11.2. Formes selon l'immunoglobuline monoclonale

Le MM à chaînes légères isolées se complique volontiers d'insuffisance rénale. Les MM à IgD (2 % des cas) sont presque toujours de type Lambda (λ), avec insuffisance rénale, hypercalcémie et amylose, et sont de mauvais pronostic. Il existe aussi des MM bi clonaux, d'exceptionnels MM à IgM ou à IgE et des MM où la protéine monoclonale précipite à basse température (cryoglobuline).

1.11.3. MM non excréteur ou non sécrétant

Il s'agit des rares cas de MM sans Ig monoclonale sérique ou urinaire avec une plasmocytose médullaire dépassant 20% ou des lésions osseuses caractéristiques.

1.11.4. Autres formes

1.11.4.1. Plasmocytome solitaire

Le plasmocytome solitaire est une tumeur unique qui correspond à une localisation isolée de plasmocytes monoclonaux anormaux, par définition, siégeant parfois dans l'os, mais le plus souvent en dehors, au niveau viscérale ou ganglionnaire. Il peut se développer sur la colonne vertébrale (rachis) ou bien sur les os longs. Il présente un aspect radiologique de destruction lytique de l'os, kystique ou poly kystique. Il ne s'accompagne pas d'atteinte de la moelle osseuse, le myélogramme ne met pas en évidence d'infiltration médullaire par les plasmocytes tumoraux et le taux d'Ig monoclonale reste faible. Le risque d'évolution en MM est relativement important, 15 à 55% des cas[74].

1.11.4.2. Leucémie à plasmocytes

La présentation clinique est proche de celle d'une leucémie aiguë avec des cytopénies (anémie et thrombopénie sévères), une plasmocytose sanguine supérieure à 2 G/L, une hépatosplénomégalie et une fièvre. Le pronostic reste dramatique malgré les traitements actuels[74].

Tableau 2. Critères diagnostiques IMWG 2014

Nouveaux critères diagnostiques (IMWG 2014)		
Gammapathie monoclonale de signification indéterminée	Myélome « indolent » asymptomatique (SMM)	MM symptomatique
Protéine monoclonale sérique <30g /dl et	Protéine monoclonale sérique ≥ 30 g/dl ou	
Plasmocytes médullaires <10	Plasmocytes médullaires $\geq 10\%$ et <60% ou	Plasmocytes médullaires $\geq 10\%$ ou Plasmocytome médullaire ou extra médullaire
	PMU ≥ 500 mg/24h	Au moins un signe CRAB – Hypercalcémie > 110 mg/l – Insuffisance Rénale – Anémie < 10 g/dl – Atteinte osseuse
Pas d'événement définissant le myélome	Pas d'événement définissant le myélome	Au moins un marqueur de malignité
		– Plus d'une lésion focale à l'IRM – Plasmocytose médullaire $\geq 60\%$ – Ratio de CLS (CLL impliquée/CLL non impliquée) ≥ 100

1.11.4.3. Le syndrome de POEMS

Les lésions osseuses du plasmocytome peuvent être associées de façon plus ou moins complète à une polyneuropathie, une organomégalie (foie, rate, ganglions), une endocrinopathie, la présence d'une Ig monoclonale et des modifications cutanées (Skin) formant le syndrome désigné par l'acronyme POEMS[92].

1.12. Classifications et facteurs pronostics

Le MM est une maladie dite hétérogène, le pronostic vital est variable, il y a des patients qui vivent plus de dix ans alors que d'autres décèdent rapidement, en un ou deux ans[61]. Différentes caractéristiques liées au patient, à la maladie et au traitement ont été identifiées pour aider à prédire l'évolution de la maladie[5, 93, 94].

1.12.1. La classification de Durie-Salmon

Cette classification historique a été développée en 1975 afin d'estimer la masse tumorale. Celle-ci était corrélée avec les critères cliniques, les caractéristiques radiologiques et biologiques, incluant le taux d'hémoglobine, la calcémie, la créatinine, le taux de protéine monoclonale sérique et urinaire et le nombre de lésions osseuses. Selon le degré de l'atteinte de ces éléments, les patients étaient classés en stade I, II ou III. D'autre part, ils étaient également classés en fonction de la créatinine en sous-groupes A si la créatinine est inférieure à 20 mg/l et en B si elle est supérieure à 20 mg/l (Annexe 3)[95].

1.12.2. L'International Staging System (ISS)

Dans un souci d'améliorer l'objectivité de la classification pronostique précédente, un nouvel index pronostique international a été établi, c'est le modèle pronostique ISS. Il intègre deux paramètres biologiques, l'albuminémie et le taux de la Bêta 2 microglobuline (B2m). La B2m est un test biologique facile et reproductible. Il a été rapidement décrit comme un important facteur pronostique depuis son introduction, il y a plus de 25 ans. En effet, la B2m est exprimée à la surface des plasmocytes malins et elle est relarguée dans le sérum par clivage protéolytique. Elle est ainsi, le reflet indirect de la masse tumorale. L'ISS sépare les patients en 3 groupes à risque, avec des médianes de survie significativement différentes (Tableau 3)[96].

Tableau 3 : Classification pronostique internationale
(International Staging System « ISS »)

Stade	Critères	Survie médiane (mois)
Stade I	B2microglobuline < 3,5 mg/l et Albuminémie ≥ 35 g/l	62
Stade II	Ni stade I, ni stade II	44
Stade III	B2microglobuline ≥ 5,5 mg/l	29

1.12.3. International Staging System Revise (ISSR)

La classification ISS a de nombreux avantages dont celui d'être plus reproductible que la classification de DS et est plus facilement utilisable dans les essais cliniques. Elle a cependant quelques inconvénients.

Le groupe III est un groupe hétérogène de patients avec une B2m augmentée, pouvant être secondaire aussi bien à la masse tumorale, qu'à une insuffisance rénale. En effet, la B2m étant d'élimination essentiellement rénale, à masse tumorale égale, son taux sérique sera plus élevé chez un patient insuffisant rénal. Par ailleurs, ce score n'intègre pas l'impact pronostique des anomalies cytogénétiques dont le rôle est reconnu aujourd'hui comme majeur[97].

Il est indispensable aujourd'hui, de pratiquer systématiquement une analyse cytogénétique par FISH à la recherche de la del(13), del (17p), la t (4 ; 14), et la t(14,16) couplée aux autres marqueurs tels que la B2m et la stadification ISS (Tableau 4)[97].

Tableau 4. Classification ISS Révisé

Prognostic Factor	Criteria
ISS stage	
I	Serum β_2 -microglobulin < 3.5 mg/L, serum albumin \geq 3.5 g/dL
II	Not ISS stage I or III
III	Serum β_2 -microglobulin \geq 5.5 mg/L
CA by iFISH	
High risk	Presence of del(17p) and/or translocation t(4;14) and/or translocation t(14;16)
Standard risk	No high-risk CA
LDH	
Normal	Serum LDH < the upper limit of normal
High	Serum LDH > the upper limit of normal
A new model for risk stratification for MM	
R-ISS stage	
I	ISS stage I and standard-risk CA by iFISH and normal LDH
II	Not R-ISS stage I or III
III	ISS stage III and either high-risk CA by iFISH or high LDH

Abbreviations: CA, chromosomal abnormalities; iFISH, interphase fluorescent in situ hybridization; ISS, International Staging System; LDH, lactate dehydrogenase; MM, multiple myeloma; R-ISS, revised International Staging System.

1.13. Diagnostic différentiel

Il est essentiellement posé en cas de :

1.13.1. Plasmocytose réactionnelle.

Dans les pathologies bénignes, elle accompagne certains syndromes mononucléosiques et peut s'observer notamment dans des cas de rubéole ou d'hépatite virale. Elle peut être associée à des réactions allergiques, des viroses diverses, des maladies immunitaires (rhumatismes inflammatoires), ou des cirrhoses. Au cours des pathologies malignes, elle peut être observée dans les hémopathies malignes, comme certains lymphomes T avec activation B, ou d'autres cancers avec métastases ostéo-médullaires[98].

1.13.2. Autres situations de pic monoclonal

Dans les pathologies bénignes, il peut se voir au cours d'une infection virale (VIH, VHB, VHC), des maladies de système et GMSI/MGUS, et au cours des pathologies malignes il peut être observé dans la maladie de Waldenström, les lymphomes lymphoplasmocytaires, les lymphomes non hodgkiniens, la leucémie lymphoïde chronique[98].

1.14. Complications

1.14.1. Les cytopénies

L'anémie est la cytopénie la plus fréquente. Elle reflète la masse tumorale dans la classification de Durie et Salmon, pouvant être majorée par la chimiothérapie, et peut nécessiter des transfusions érythrocytaires à des phases thérapeutiques précoces ou à des stades avancés. La leucopénie et la thrombopénie sont rarement observées d'emblée mais plutôt sous chimiothérapie et surtout au stade terminal de la maladie. Au cours de l'évolution, l'insuffisance médullaire peut s'installer jusqu'à l'apparition d'une pancytopénie franche, résultat de l'augmentation de la masse tumorale et aggravée par les chimiothérapies reçues, nécessitant un support transfusionnel[99].

1.14.2. Les complications infectieuses

L'infection est présente au diagnostic chez environ 10 % des patients, les infections récidivantes à pneumocoques, notamment les pneumonies, demeurent une circonstance de découverte classique. Elle représente la première cause de décès, dans environ 20 à 50 % des cas[99].

Le risque infectieux est majoré par la chimiothérapie quand elle induit des phases de neutropénie profonde et il varie dans le temps, étant particulièrement élevé à la période initiale du traitement et lors des rechutes. Les infections sont surtout bactériennes, beaucoup moins souvent à levures, à virus Herpès, ou à mycobactéries ou à *Pneumocystis carinii*[99].

1.14.3. Les complications neurologiques

L'atteinte neurologique majeure dans le myélome demeure l'atteinte médullaire centrale, le plus souvent par compression liée à une fracture vertébrale mais aussi à une épидурite tumorale ou à une localisation plasmocytaire. La symptomatologie clinique est d'apparition brutale, se manifestant par un syndrome rachidien, un syndrome lésionnel avec une radiculalgie et un syndrome sous lésionnel (syndrome pyramidal, troubles sensitifs et troubles sphinctériens). L'IRM médullaire constitue l'examen de choix pour confirmer le diagnostic, établir l'étiologie et aider à la décision thérapeutique (radiothérapie ou traitement neurochirurgical)[99]. Les neuropathies périphériques ne sont pas à négliger du fait de leur fréquence élevée, de la morbidité qu'elles entraînent et de leur caractère parfois irréversible. Le plus fréquemment, il s'agit d'une polyneuropathie sensitive plus ou moins associée à des douleurs de type neuropathique[100].

D'autres causes de neuropathies périphériques, cette fois-ci liées à la dysglobulinémie, doivent être évoquées, notamment une amylose AL, une activité de type cryoglobuline ou de type anticorps anti-axone ou anti gaine de myéline de l'immunoglobuline monoclonale[27]. Les polyneuropathies iatrogènes sont les plus fréquentes notamment après un traitement par la thalidomide (atteinte sensitive puis motrice peu réversible) ou le bortezomib (atteinte sensitive réversible) et imposent des réductions de doses voir l'arrêt du traitement incriminé (Tableau 8)[101, 102].

1.14.4. Les complications rénales

Les atteintes rénales sont fréquentes au cours du MM. Elles varient d'une simple élévation de la créatinine à un tableau d'insuffisance rénale terminale. Elles surviennent chez 50 % des patients au cours de l'évolution du MM, et près de 5 à 10% des patients doivent recourir à l'hémodialyse au diagnostic. Par ailleurs, les patients avec insuffisance rénale ont plus fréquemment une masse tumorale importante[103]. Le type de l'immunoglobuline monoclonale joue un rôle important dans la survenue de l'insuffisance rénale. Les décès précoces sont plus fréquents chez les patients présentant une insuffisance rénale, observés dans les 2 mois chez 30 % des patients, alors qu'ils ne concernent que 7 % des patients à fonction rénale normale. Lorsqu'on exclut ces décès précoces de l'analyse de survie, la réponse à la chimiothérapie est identique chez les patients avec ou sans insuffisance rénale[103].

1.14.5. Hypercalcémie

L'hypercalcémie est retrouvée chez 20 à 30 % des patients au diagnostic. Elle peut aggraver la fonction rénale et induire une déshydratation par un syndrome polyuro-polydipsique. L'hypercalcémie peut également entraîner une perturbation de la conduction cardiaque et mettre en jeu le pronostic vital[99].

1.14.6. Syndrome d'hyperviscosité

Le syndrome d'hyperviscosité est rare au cours du MM. Il s'observe lorsque le taux de composant monoclonal sérique est très élevé. Ses signes cliniques sont neurosensoriels (troubles visuels ou auditifs), neuropsychiques (céphalées, vertiges, convulsions, coma) et hémorragiques (épistaxis). Le diagnostic est confirmé par la réalisation en urgence d'un fond d'œil, qui retrouve des lésions de type dilatation veineuse, une hémorragie rétinienne, un micro anévrisme, des exsudats et un œdème papillaire[63].

1.14.7. Les complications thromboemboliques

L'incidence de la maladie veineuse thromboembolique (MVTE) au cours du MM varie selon les études entre 3 et 10 % [89]. Plusieurs mécanismes physiopathologiques peuvent expliquer la survenue des thromboses au cours du MM :

- La sécrétion de cytokines pro-inflammatoires par les plasmocytes tumoraux.
- La présence d'une immunoglobuline aux propriétés pro-thrombotiques.
- L'âge souvent élevé des patients et une mobilité réduite liée aux complications osseuses et neurologiques.
- L'utilisation des facteurs de croissance érythropoïétiques peut majorer le risque de thrombose. Dans une étude portant sur des patients présentant un MM en rechute, l'administration concomitante d'érythropoïétine et de lenalidomide a augmenté de façon significative le risque de thrombose (5% *versus* 23%).

La cause majeure, reste d'origine iatrogène, due à l'utilisation des IMiDs (thalidomide et lenalidomide) et la dexaméthasone à haute dose ainsi que la pose de cathéters en particulier fémoraux [104].

1.15. Traitements

Les objectifs du traitement de MM sont [88] :

- Prise en charge de la symptomatologie et les complications par un traitement adapté dit symptomatique.
- Obtenir une rémission complète (ou mieux phénotypique ou moléculaire) définie selon les critères de l'IMWG (Annexe 2) afin d'améliorer la survie, car la qualité de la réponse est corrélée de façon significative à une meilleure survie.

1.15.1. Traitements symptomatiques

Au regard des différents symptômes de la maladie, des traitements symptomatiques vont être mis en œuvre, parallèlement aux traitements spécifiques. Il s'agit notamment d'antalgiques de type morphinique pour le traitement de la douleur, de transfusions ou d'érythropoïétine pour le traitement de l'anémie, d'une hydratation saline ou de biphosphonates intraveineux pour le traitement de l'hypercalcémie [88].

1.15.1.1. Antalgiques

Un traitement antalgique doit être prescrit en cas de douleurs osseuses. Il sera utilisé par palier, selon l'échelle antalgique de l'OMS (Annexe 5)[105].

1.15.1.2. Biphosphonates

Les biphosphonates sont des molécules qui se fixent à la surface des os endommagés des patients atteints de myélome. Cette fixation inhibe la destruction osseuse et peut augmenter les chances que l'os cicatrise et retrouve sa densité et sa force[105].

Les recommandations 2013 de l'IMWG pour le traitement des maladies osseuses liées au myélome stipulent que le traitement par les biphosphonates doit être envisagé chez tous les patients bénéficiant d'un traitement de première intention dans le myélome, indépendamment de la présence ou non de lésions ostéolytiques à la radiographie classique. La durée du traitement restant à l'appréciation du médecin. Ceux-ci doivent être administrés pendant une période minimale de 12 mois et pouvant aller jusqu'à 24 mois[105].

Les événements indésirables des biphosphonates sont essentiellement digestifs. Une toxicité rénale a été observée chez les patients ayant reçu une dose d'acide zoledronique supérieure à 8 mg avec une durée de perfusion inférieure à 15 min[105]. Le risque d'ostéonécrose du maxillaire inférieur, de survenue spontanée ou déclenchée par une extraction ou des soins dentaires.

Elle est de physiopathologie mal connue, mais vraisemblablement d'origine multifactorielle. Les facteurs de risque identifiés sont l'âge, le diabète, une mauvaise hygiène bucco-dentaire et le temps d'exposition aux biphosphonates. L'incidence est estimée entre 6,8 et 9,9 %. Il est recommandé de réaliser un bilan bucco-dentaire, des soins préalables avant la mise en route du traitement par les biphosphonates, et d'effectuer un suivi régulier et le maintien d'une bonne hygiène buccodentaire[105]. En cas de soins dentaires, faire pratiquer une consultation de stomatologie et interrompre les biphosphonates 3 mois avant tout geste invasif et 3 mois après. Les soins dentaires doivent être réalisés sous couverture antibiotique en privilégiant les soins conservateurs puis reprise du traitement après cicatrisation complète[105].

Il faut noter qu'en dehors des biphosphonates, le denosumab (anticorps anti-RANK ligand) a montré des résultats meilleurs dans la prévention des événements osseux[105].

1.15.1.3. Agents stimulants l'érythropoïèse

Ils doivent être instaurés chez les patients recevant de la chimiothérapie avec un taux d'Hb < 10g/dl. L'efficacité d'un traitement par érythropoïétine (EPO) est estimée à 50-60 %. La réponse est caractérisée par une élévation du taux d'hémoglobine, une diminution des besoins transfusionnels et une amélioration de la qualité de vie[106]. Les principales molécules utilisées sont l'érythropoïétine alpha (Eprex®) administrée à la dose de 40.000UI une fois/semaine en S/C, et la darbepoïétine alpha (Aranesp®) administrée à la dose de 300 µg toute les 03 semaines en S/C[106].

1.15.1.4. Transfusions sanguines

L'indication d'une transfusion avec les concentrés de globules rouges prend en compte le taux d'hémoglobine et l'état clinique du patient[107].

Le seuil d'indication de la transfusion est de 8 g/dl avec des signes d'intolérance tout en prenant en compte l'hémodilution par l'hyper protidémie[107].

1.15.1.5. Radiothérapie

La radiothérapie du myélome est réservée à certains cas particuliers, le plus souvent dans le cadre de l'urgence. Elle est utilisée en cas de compression médullaire (compression +/- déformation de la moelle épinière) en association ou non avec une intervention chirurgicale (laminectomie). La compression médullaire est due à une souffrance de la moelle épinière secondaire à un envahissement des vertèbres par les plasmocytes malins.

La radiothérapie peut également être utilisée à visée antalgique sur certaines zones limitées, douloureuses, rebelles aux antalgiques ou en cas de plasmocytome isolé. La prescription sera faite à doses fractionnées, 15 Gy sur 2 semaines ou une dose de 8 Gy en une seule fraction[108].

1.15.1.6. Traitements anti infectieux

Chez les patients atteints de myélome, les infections représentent un problème fréquent et récurrent. Une stratégie prudente de gestion des infections s'avère nécessaire[109].

Un traitement par antibiotiques doit être instauré immédiatement en cas de suspicion d'une infection active. Mais l'utilisation d'antibiotiques en traitement préventif ou prophylactique d'une infection récurrente reste controversée.

Les infections bactériennes doivent être traitées précocement par une antibiothérapie à large spectre sans attendre les résultats des prélèvements microbiologiques, car elles peuvent être rapidement fatales chez ces patients immunodéprimés[109]. Les localisations infectieuses les plus fréquentes sont pulmonaires et urinaires. Les germes le plus souvent retrouvés au diagnostic sont les bacilles Gram positifs ; tels le *Streptococcus pneumoniae*, l'*Haemophilus influenzae*, ou le *Staphylococcus aureus* et plus tardivement les bacilles Gram négatifs (*Escherichia coli*) chez les patients sous chimiothérapie[109].

L'administration de fortes doses de gammaglobulines peut être nécessaire chez les patients souffrant d'infections récurrentes aiguës et graves. Il peut être utile d'utiliser le G-CSF pour augmenter la numération leucocytaire afin d'éliminer les complications liées à l'infection[109].

Une augmentation de l'incidence du zona a été observée chez certains groupes de patients atteints de myélome et traités par bortezomib. Par conséquent, il est préférable d'envisager un traitement antiviral prophylactique en complément du traitement par bortezomib. Ainsi, on recommande également l'administration d'antiviraux à des fins prophylactiques aux patients recevant du carfilzomib, un inhibiteur du protéasome de deuxième génération[109]. La prophylaxie antifongique est recommandée selon l'IDSA chez des patients ayant une neutropénie profonde et prolongée plus de 7 jours[109].

1.15.1.7. Traitement de l'insuffisance rénale

Le traitement symptomatique de l'insuffisance rénale est capital. Il vise à corriger les facteurs favorisants (la déshydratation, l'hypercalcémie, les infections urinaires) et à alcaliniser les urines pour obtenir un pH urinaire supérieur ou égal à 7 pour empêcher la formation des dépôts des chaînes légères[103].

Une insuffisance rénale modérée est souvent réversible avec la mise en route du traitement symptomatique et spécifique. Dans la moitié des cas, le retour à une fonction rénale normale se fait dans un délai de 6 semaines, mais des récupérations plus tardives sont possibles[103].

Les facteurs prédictifs d'une récupération de la fonction rénale sont, un taux initial de créatinine sérique < 40 mg/L, une calcémie <115 mg/L et une protéinurie de Bence Jones <1 g/24 heures.

Les recommandations de la prise en charge de l'insuffisance rénale au cours du MM sont :

- Prévention avant l'installation de l'insuffisance rénale :
 - Boissons abondantes (alcalines)
 - Éviter toute déshydratation
 - Contre-indication d'imagerie avec produit de contraste iodé
 - Contre-indication des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)
 - Contre-indication des diurétiques (furosémide)
 - Contre-indication des médicaments modifiant le débit tubulaire (IEC)
- Traitement de l'insuffisance rénale :
 - Hydratation intraveineuse par un apport hydro sodé suffisant (diurèse 3l/j)
 - Alcalinisation des urines $\text{PH} \geq 7$
 - Correction d'une hypercalcémie
 - Arrêt des AINS, IEC ou autres agents bloquants du SRA
 - L'infection doit être traitée énergiquement par des ATB non néphrotoxiques.
- Épuration de chaînes légères circulantes : la plasmaphérèse ou l'échange plasmatique l'intérêt de l'épuration rapide des chaînes légères circulantes par cette méthode reste discuté. Les échanges plasmatiques n'ont pas fait la preuve de leur efficacité.
- Hémodialyse : l'utilisation de nouvelles membranes de dialyse de très haute perméabilité aux protéines (Gambro HCO 1100), permet de réduire efficacement la concentration des chaînes légères monoclonales de façon efficace[103].

1.15.1.8. Traitement du syndrome d'hyperviscosité

Le traitement du syndrome d'hyperviscosité associe les échanges plasmatiques (plasmaphérèses) et la mise en route rapide du traitement spécifique pour réduire le taux du composant monoclonal[63].

1.15.1.9. Traitement des complications neurologiques

- L'atteinte médullaire centrale : La compression médullaire et les épидurites sont des urgences thérapeutiques, nécessitant une prise en charge immédiate car pouvant mettre en jeu le pronostic fonctionnel du patient. Il est recommandé de pratiquer une IRM en urgence permettant de préciser le bilan lésionnel et orienter la prise en charge thérapeutique après un avis neurochirurgical et qui portera soit sur une laminectomie décompressive suivie d'une radiothérapie, soit sur une radiothérapie exclusive avec de fortes doses de corticoïdes[100, 101].

- Les neuropathies périphériques : Il s’agit d’une poly neuropathie sensitivomotrice primitive liée à la dysglobulinémie, à une activité de type cryoglobuline, à une amylose AL ou bien entrant dans le cadre du POEMS syndrome, ou une neuropathie secondaire d’origine iatrogène, plus fréquente. L’EMG confirme la nature neurogène de la douleur neuropathique.[100, 101].

Les caractéristiques de la neuropathie iatrogène :

- Elles sont d’apparition progressive et le plus souvent symétriques, entraînant des atteintes sensitives et motrices des extrémités des pieds et /ou des mains. Leurs délais d’installation sont variables, pouvant être rapide.
- Elles ont une réversibilité variable selon l’agent causal neurotoxique, sous réserve d’une diminution ou de l’arrêt du traitement. Cependant, elles peuvent être irréversibles.

La graduation de la neuropathie périphérique se fait selon l’échelle de l’OMS :

- Grade 0 : Pas de symptôme
- Grade 1 : Paresthésie et/ou perte des ROT
- Grade 2 : Paresthésie et /ou faiblesse modérée
- Grade 3 : Paresthésie intolérable et/ou déficit moteur marqué
- Grade 4 : Paralysie

1.15.1.10. Prophylaxie et Traitement des thromboses

L’existence d’un MM, d’un traitement par thalidomide ou lenalidomide associé à de fortes doses de dexaméthasone majore le risque de thrombose veineuse. À cet effet, diverses stratégies de prévention des thromboses au cours du MM ont été étudiées, telles que l’utilisation des héparines de bas poids moléculaire ou HBPM, les anti- vitamines K (AVK) ou les antiagrégants plaquettaires (Annexe 8)[104].

Traitement de la Thrombose au cours du MM :

- Arrêt du traitement par thalidomide ou lenalidomide et reprendre quand une hypocoagulabilité a été obtenue par un traitement anticoagulant.
- Si le risque de thrombopénie est faible, préconiser une anti coagulation orale, à débiter le premier jour du traitement spécifique du MM.
- L’héparine doit être administrée pour une durée minimale de 5 jours et ne l’arrêter que lorsque l'INR du patient est entre 2,0 et 3,0 pendant 2 jours consécutifs.
- Traitement à long terme par les HBPM ou warfarine et doit être poursuivi pendant toute la durée du traitement par thalidomide ou lenalidomide[104].

1.15.2. Traitements spécifiques

Il est admis qu'il n'y a pas d'indication à instituer une chimiothérapie anti-tumorale chez les patients asymptomatiques à faible masse tumorale, ce sont les MM indolents de stade I de la classification de Durie et Salmon, et qui peuvent rester stables plusieurs années[69].

En pratique donc, seuls les patients présentant un myélome évolutif avec présence de lésions osseuses lytiques, une insuffisance rénale, une anémie, ou une hypercalcémie, bénéficient d'un traitement anti-tumoral. Notons bien que le stade ISS ne change rien à la décision thérapeutique[110].

Pendant des décennies les seuls médicaments actifs contre le MM se résumaient aux agents alkylants (melphalan) et à la corticothérapie [18]. Jusqu'à la fin des années 1990, il n'y a eu aucun progrès significatif avant l'avènement de l'intensification thérapeutique suivi d'autogreffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH)[111]. Ces deux dernières décennies il y a eu l'arrivée de nouvelles molécules qui ont considérablement modifié le paysage du traitement du MM (figure 17)[14, 112].

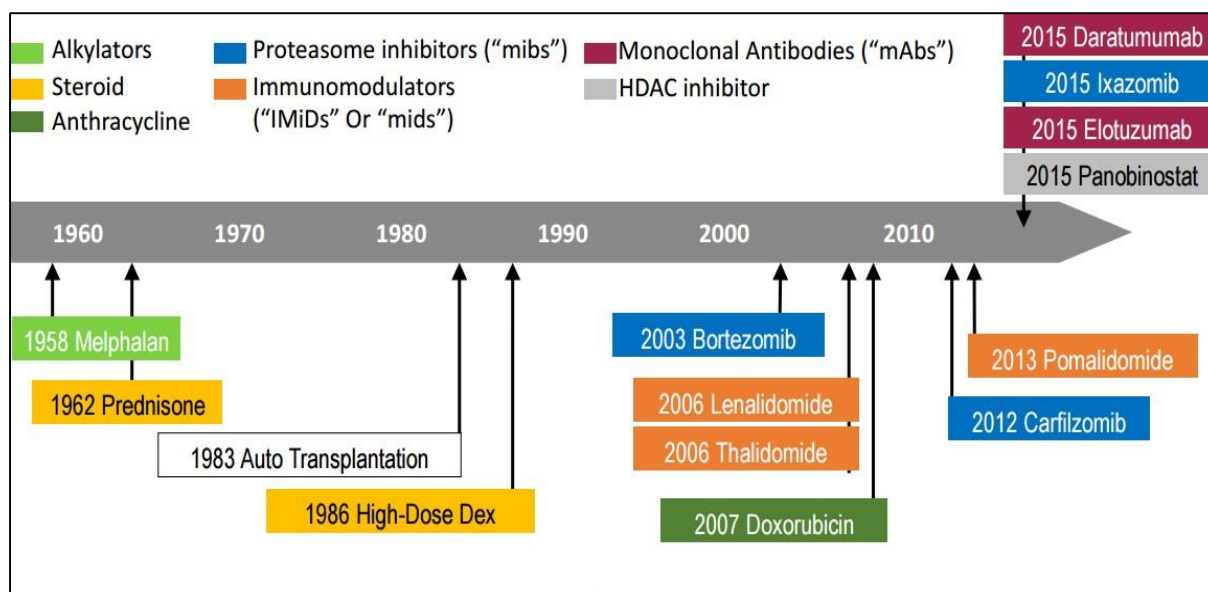


Figure 17. Calendrier représentant l'histoire et le traitement du MM

1.15.2.1. Chimiothérapie conventionnelle

Le traitement de référence du MM tout âge confondu est resté pendant de nombreuses années basé sur l'association d'un agent alkylant (melphalan ou cyclophosphamide) à des glucocorticoïdes (prednisone ou dexaméthasone), appelée Alexanian[18]. Cette association a permis l'obtention d'une survie globale médiane de l'ordre de 3 ans[18].

Plusieurs schémas de poly chimiothérapie ont été depuis proposés et une méta-analyse publiée en 1998 a repris 27 essais randomisés (6.633 patients) ayant comparé des protocoles de poly chimiothérapie au MP[113]. Ainsi, le protocole MP est resté pendant plusieurs décennies le traitement de référence du myélome multiple particulièrement chez les patients de plus de 65 ans. [114].

D'autres molécules de chimiothérapie ont été utilisées, comme la doxorubicine, la vincristine, le cisplatine, l'etoposide, ou la carmustine. Diverses poly chimiothérapies conventionnelles avaient apporté une amélioration des taux de réponses sans amélioration de la survie[114].

La chimiothérapie conventionnelle est actuellement utilisée en association avec de nouvelles molécules (thalidomide, lenalidomide, bortezomib) dans des protocoles thérapeutiques, tels : MPT, MPR, VMP, VCD, PAD...[115, 116]

La bendamustine est une ancienne molécule découverte dans les années 1960 en Allemagne de l'Est (ex RDA). Sa structure chimique est proche de celle des agents alkylants et des antimétabolites. Elle a permis en monothérapie une réponse de l'ordre de 50% (Annexe 9). Elle est souvent utilisée en association avec la prednisone chez le patient âgé (Protocole de type : Bendamustine-Prednisone)[117].

1.15.2.2. Nouvelles molécules

Depuis une vingtaine d'années, l'arsenal thérapeutique du MM s'est enrichi de nouveaux principes actifs, appartenant à différentes classes médicamenteuses et ayant de nouveaux mécanismes d'action, ce qui a contribué à améliorer de façon significative la survie et l'évolution du MM[116].

1.15.2.2.1. Inhibiteurs du protéasome

- **Le bortezomib** est le premier inhibiteur du protéasome. Il diminue la prolifération ainsi que la survie des plasmocytes malins en bloquant leur progression dans le cycle cellulaire et en restaurant l'apoptose. L'activité anti-myélome est aussi médiée par l'inhibition de la production d'IL-6 par les cellules stromales médullaires[118-120].

Le principal effet indésirable est la neuropathie périphérique, le plus souvent régressive après adaptation des doses, mais pouvant être invalidante (grade III et IV dans 10 à 15% des cas) justifiant la réduction ou l'interruption du traitement (Tableau 8). Des thrombopénies souvent modérées, réversibles, ont été signalées ainsi que des troubles digestifs (nausées, diarrhées) et une asthénie[24].

Une étude de phase I a été réalisée en 2002, ayant permis de préciser la dose maximale tolérée de 1,3 mg/m² à j1, j4, j8, j11 tous les 21 jours par voie intraveineuse[118]. Une étude de phase II a été rapportée, utilisant le bortezomib en monothérapie chez plus de 200 patients ayant un MM réfractaire ou en rechute, le taux de réponse globale était de 35% avec une durée médiane de survie de 17 mois[121]. Puis une étude de phase III, incluant 660 patients a été publiée, comparant le bortezomib en monothérapie à la dexaméthasone dans le MM réfractaire ou en rechute. Elle a montré la supériorité du bortezomib avec une augmentation significative du délai médian de progression (6,2 mois versus 3,5 mois) et de la survie globale à un an (80 versus 66 %) ainsi qu'un taux de réponse globale de 38% versus 18% dans le groupe de patients traités par dexaméthasone[122].

Grâce à ces études, le bortezomib a obtenu son AMM dans les rechutes de MM où il est utilisé souvent en association avec d'autres médicaments, comme la dexaméthasone, l'adriamycine, la thalidomide, le lenalidomide.

L'efficacité du bortezomib en rechute a conduit à son utilisation en première ligne. Le premier protocole thérapeutique a étudié le bortezomib associé à la dexaméthasone. Cette association a induit des taux de réponse globale de 75 à 90%.

Plusieurs combinaisons à base de bortezomib sont devenues un traitement de première ligne chez le sujet jeune (protocole : VD – PAD –VTD –VRD – VCD) ou chez le patient âgé (protocole VMP) (Annexe 9)[14].

L'utilisation du bortezomib par voie sous cutanée a été validée dans une étude de phase III chez des patients en rechute, et a permis une réduction significative des toxicités en particulier neurologiques[123].

Le bortezomib a été utilisé aussi en traitement d'entretien en post autogreffe mais sa neurotoxicité a limité son utilisation dans cette indication[124].

- **Le carfilzomib** est un inhibiteur du protéasome de deuxième génération. Il diffère de son prédécesseur par son action sélective sur l'activité chymotrypsin-like du protéasome, expliquant probablement la moindre survenue de neuropathies. Le carfilzomib est peu neurotoxique mais ses principaux événements indésirables sont digestifs, nausées, vomissements et diarrhées.[125]

La dose initiale recommandée est de 20 à 27 mg/m² par voie intraveineuse les J1-J2-J8-J9-J15-J16 par cycle de 28 jours. Il est actuellement indiqué au cours des rechutes de MM, en association avec d'autres médicaments comme les IMiDs et la dexaméthasone[125].

De nombreux essais thérapeutiques étudient actuellement l'escalade des doses de carfilzomib par la prescription des fortes doses de façon hebdomadaire[126]. L'utilisation de cette molécule en première ligne associée à d'autres drogues est actuellement en essai clinique[126].

- **L'ixazomib** est un inhibiteur du protéasome de troisième génération. Il fait partie de la famille des acides boroniques, et il est le premier inhibiteur du protéasome utilisé par voie orale. Sa bonne tolérance, en particulier sa faible incidence de neuropathies périphériques a conduit à l'associer au lenalidomide et à la dexaméthasone. A noter toutefois la survenue de rash cutané peu étendus[127].

- **Autres inhibiteurs de protéasome en cours d'évaluation**

Le marizomib, nouveau composé dérivé d'un microorganisme marin est une molécule inhibitrice de protéasome en cours d'évaluation dans des études cliniques de phase I/II. Comme le carfilzomib, son mécanisme d'action irréversible garantit son activité malgré la synthèse de nouvelles sous-unités protéasomales après son administration. Par ailleurs, cette molécule bloque les 3 sous-unités du protéasome, ce qui lui confère une forte efficacité anti-tumorale. Elle est administrée aussi bien par voie orale que par voie intraveineuse.

L'oprozomib, inhibiteur de protéasome irréversible, en cours d'évaluation dans des études de phase I/II, est quant à lui un analogue structural du carfilzomib avec une biodisponibilité orale. Enfin, **le delanzomib**, autre inhibiteur de protéasome réversible administrable par voie orale est également en cours d'évaluation.

1.15.2.2.2. Immunomodulateurs (IMiDs)

- **La thalidomide** fait partie de la classe des immunomodulateurs (IMiDs). Cette substance a été développée dans les années 1950 pour ses propriétés sédatives, et c'est en 1962 qu'elle a été retirée du marché après la constatation de ses effets tératogènes (phocomélie). En 1999, il a été montré l'efficacité de ce produit en monothérapie dans le traitement du MM en rechute avec 30 à 50 % de réponse avec une actualisation des résultats en 2001[128, 129].

La thalidomide a un effet anti angiogénique et entraîne une inhibition des interactions entre le stroma médullaire et les plasmocytes tumoraux avec une diminution de la synthèse du facteur angiogénique de type VEGF (Vascular endothelial growth factor) et des facteurs de croissance de la lignée plasmocytaire tumorale, de type IL-6, TNF- α , IL-1 β [112]. La qualité de la réponse à l'instar de l'intensité de la toxicité semble dose dépendante, toutefois une efficacité de la thalidomide à très faible posologie (50 mg/j) a été rapportée[130].

Les événements indésirables le plus souvent observés sont l'asthénie, la constipation, la bradycardie, les rashes cutanés et la somnolence. Une toxicité cumulative caractéristique de ce produit est la survenue d'une neuropathie périphérique qui peut être invalidante (grade III et IV) dans 5 à 10% des cas et justifier l'interruption du traitement, nécessitant donc un contrôle régulier clinique et par un électromyogramme[112].

Une augmentation du risque de thrombose sous thalidomide a été observée (5 à 15 % selon les séries), en particulier, s'il existe des facteurs de risque thrombotique associés, ce qui justifie l'utilisation d'une prophylaxie anti-thrombotique[104].

La thalidomide est habituellement utilisée en traitement d'induction à la dose de 100mg/jour en association avec d'autres drogues comme la dexaméthasone, le cyclophosphamide, le melphalan, le bortezomib dans des protocoles de types : TD –CTD – MPT – VTD (Annexe 9)[22]. Elle est également utilisée en traitement d'entretien à la dose de 50 à 100 mg /jour pendant 12 mois à 24 mois chez les patients de moins de 65 ans en post autogreffe[22].

- **Le lenalidomide** est un analogue structural de la thalidomide apparue en 2004 avec un profil de toxicité différent. Sa toxicité principale est hématologique. On peut observer des troubles digestifs (nausée, vomissements, diarrhées), des éruptions cutanées et une toxicité hématologique. Les événements thromboemboliques ont été observés dans 10% des cas, ce qui justifie un traitement anticoagulant prophylactique[131].

Actuellement cette molécule est utilisée en association dans plusieurs protocoles thérapeutiques dans le MM (RD–VRD – RMP...) à la dose de 25 mg/jour per os pendant 21 jours. Le lenalidomide est également utilisé dans le traitement d'entretien à la dose de 10 à 15 mg/jour avec un profil de tolérance acceptable. Cette faible toxicité et son utilisation par voie orale en font un médicament de choix dans cette indication[132][133].

- **Le pomalidomide** est la 3^{ème} molécule de la famille des IMiDs, utilisée dans le traitement du myélome. Ce médicament s'accompagne de moins d'événements indésirables, en particuliers les neuropathies. Les principaux événements indésirables sont les thromboses veineuses profondes et les neutropénies induisant un risque d'infection[134].

Le schéma d'administration recommandé est de 4 mg/j pendant 21 jours (un cycle de 28 jours) généralement combiné à la dexaméthasone[135]. Elle a donnée des résultats prometteurs dans le myélome réfractaire après plusieurs lignes de traitement avec des réponses globales de l'ordre de 30 à 40%[135].

1.15.2.2.3. Anticorps monoclonaux (Acm)

- **Le daratumumab** est le premier anticorps anti-CD38 utilisé au cours du MM. En 2012 le daratumumab a été utilisé en monothérapie dans le MM en rechute et/ou réfractaire, en escalade de dose dans le cadre d'un essai thérapeutique de phase I. Les résultats obtenus rapportent un taux de réponse de 40 %. Deux ans plus tard, l'association *Lenalidomide-Dexaméthasone-Daratumumab* dans le MM en rechute et/ou réfractaire a montré de très bons résultats avec des taux de réponse globale proches de 100%. La tolérance générale était excellente, la toxicité étant essentiellement représentée par des réactions liées à la perfusion[136].

La dose recommandée est de 16 mg/kg avec des perfusions hebdomadaires pour les deux premiers mois, s'espacant ensuite tous les 15 jours les 4 mois suivants. La tolérance est bonne, sauf que, quelques réactions liées à la perfusion ont été rapportées[136].

L'association daratumumab, avec bortezomib, melphalan et prednisone (VMP) vient d'être approuvée pour le traitement des patients nouvellement diagnostiqués et non éligibles pour une greffe de cellules souches autologues. L'approbation est basée sur les résultats de l'étude ouverte de phase III ALCYONE, qui a montré que le daratumumab plus VMP entraînait une réduction de 50% du risque de progression ou de décès par rapport au VMP seul[137].

- **L'elotuzumab** est le deuxième anticorps monoclonal anti-CS1 humanisé utilisé dans le MM en rechute. Il exerce son effet via un double mécanisme d'action par l'activation directe des cellules NK et cytotoxicité cellulaire dépendante de l'anticorps.

Son efficacité est moindre en monothérapie, mais elle s'est avérée augmentée en association avec le lenalidomide. La dose retenue est de 10mg/kg en perfusions hebdomadaires lors des premiers cycles, puis bimensuelles les cycles suivants[138].

1.15.2.2.4. Inhibiteurs de l'histone déacétylase

Le **panobinostat** est une molécule appartenant à la famille des inhibiteurs non sélectifs de l'histone déacétylase (HDAC). En augmentant l'acétylation des histones, l'inhibition des HDAC conduit à l'activation de la transcription et à d'autres événements nucléaires dont les effets concourent à maintenir dans un état actif les gènes qui bloquent la division et la croissance des plasmocytes malins. Il est indiqué en association avec le bortezomib et la dexaméthasone, dans le traitement des patients adultes atteints de MM en rechute et/ou réfractaire. Sa toxicité digestive à type de diarrhées n'est pas négligeable[139].

1.15.2.2.5. Inhibiteurs de BCL2

Le **venetoclax** est une molécule inhibant de manière sélective BCL2, induisant ainsi l'apoptose. Ce traitement a été récemment approuvé par la FDA dans le traitement des leucémies lymphoïdes chroniques. In vitro, certaines lignées de plasmocytes présentent des taux élevés d'expression de BCL2, justifiant son intérêt dans le MM. Utilisé en monothérapie, le venetoclax induit des taux de réponse de l'ordre de 40%, particulièrement chez les patients avec la translocation (11 ;14). En combinaison avec bortezomib et dexaméthasone, il permet d'observer des taux de réponse globale de l'ordre de 68%, taux allant jusque 94% chez les patients non réfractaires au bortezomib, antérieurement traités par 1-3 lignes thérapeutiques [140].

1.15.2.2.6. L'immunothérapie

L'immunothérapie du MM implique aussi d'explorer les possibilités de développer des CART-cells (chimeric antigen receptor T cells). Cette approche utilise diverses cibles. Des résultats encourageants ont été obtenus avec une cellule T dirigée contre le récepteur CD19, dans une population de patients atteints de MM en phase avancée, alors que les CD19 sont peu exprimés sur les plasmocytes, mais bien sur leurs précurseurs. Une autre approche consiste à cibler BCMA (B cell maturation antigen), également exprimés sur les cellules myélomateuses[141].

1.15.2.3. Greffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH)

1.15.2.3.1. Intensification et autogreffe de CSH

Jusqu'à la fin des années quatre-vingt, il n'y a eu aucun progrès dans le traitement du MM. L'avènement de l'intensification suivie de l'autogreffe de CSH a permis à la fois une augmentation des taux de réponse globale et une amélioration nette de la survie globale[142].

Le principe de l'intensification est basé sur la réduction de la masse tumorale par une chimiothérapie d'induction suivie d'une intensification thérapeutique, elle-même basée sur l'utilisation de fortes doses de chimiothérapie. Au cours du MM, le melphalan injectable à haute dose (200 mg/m² en IV) est le plus communément utilisé, suivi de la perfusion de CSH autologues prélevées au préalable. Cette modalité thérapeutique a permis d'améliorer significativement le taux de rémission complète et la médiane de survie qui est actuellement supérieure à 50 mois[142]. Cependant, l'analyse des courbes de survie montre qu'il n'apparaît pas de plateau pouvant suggérer la guérison des patients[142].

1.15.2.3.2. Allogreffe de CSH

Elle a été proposée comme traitement du MM du sujet jeune en rechute ou réfractaire multi lignée. Cette approche est intéressante, car il existe, comme dans les leucémies aiguës, un effet GVL (graft versus leukemia) ou « GVM » (graft versus myeloma) un effet greffon contre myélome. Mais cette procédure nécessite l'obtention d'une rémission complète et est grevée d'une morbidité et d'une mortalité importante. La diminution de l'intensité du conditionnement par des mini-allogreffes pourrait diminuer la morbidité et participer à l'allongement de la survie des patients. Cette indication dans le MM demeure cependant très controversée et la majorité des études ont montré des résultats peu significatifs par rapport aux nouvelles molécules, un taux très élevé de mortalité toxique (aux environs 40 à 50 %) et un taux de survie qui peut être considéré comme comparable à celui observé après autogreffe pour des indications comparables (30 à 40 %)[143].

Compte tenu de ces limitations, la place de l'allogreffe dans le traitement du myélome est nécessairement restreinte. Il est néanmoins nécessaire de poursuivre l'évaluation de cette forme de traitement intensif et d'explorer les voies qui permettront d'en diminuer la toxicité[144].

1.15.3. Stratégies thérapeutiques

1.15.3.1. Patient éligible à une intensification

Les objectifs du traitement sont l'obtention d'une réduction profonde de la masse tumorale associée à une toxicité moindre de la procédure. Elle est indiquée, chez les patients jeunes, âgés en principe moins de 65 ans et sans comorbidités graves la contre-indiquant.

Le schéma thérapeutique de référence comprend les séquences suivantes, une réduction de la masse tumorale par une chimiothérapie d'induction comportant les nouvelles molécules (thalidomide, bortezomib et lenalidomide, etc..), une intensification avec du melphalan à haute dose et l'autogreffe de CSH. Actuellement, l'intensification et l'autogreffe de CSH, est suivie d'un traitement dit de consolidation et éventuellement un traitement d'entretien (thalidomide ou lenalidomide)[145].

Cette stratégie de prise en charge du MM a permis d'allonger la survie médiane à 7 ou 8 ans, avec un taux de rémission complète compris entre 30 et 50%[111].

1.15.3.2. Patients non éligibles à l'intensification

La limite d'âge au-delà de laquelle les patients ne relèvent plus du traitement intensif mais du traitement standard varie selon les équipes. Elle est souvent fixée à 65 ans, mais certains estiment que l'autogreffe doit être discutée chez des patients jusqu'à 75 ans d'où la notion de patients aptes (fit) et inaptes (unfit). Par ailleurs, des patients jeunes peuvent être inéligibles à une intensification en raison de comorbidité grave contre indiquant une autogreffe de CSH[144].

L'objectif du traitement est de prolonger la survie et de préserver une bonne qualité de vie. Initialement, chez les sujets âgés, le traitement standard a été longtemps de type MP (melphalan et prednisone) et a permis d'obtenir une médiane de survie d'environ 30 mois[146].

Grace à l'apparition des nouvelles molécules, le pronostic de ces patients a été transformé. Ainsi, les associations médicamenteuses de référence, actuellement recommandées sont de type bortezomib -melphalan-prednisone ou lenalidomide- dexaméthasone[147].

1.15.4. L'éducation thérapeutique

Compte tenu de la complexité de la thérapie qui passe par des associations médicamenteuses souvent lourdes, le patient doit intégrer différents réflexes pour sa propre prise en charge. Cela nécessite l'éducation thérapeutique du patient.

Cette éducation thérapeutique est un concept visant à accompagner les patients souffrant de maladies chroniques dans le processus de soin, de façon à améliorer leur qualité de vie ainsi que celle de leurs proches. Elle est soutenue par des professionnels de santé pluridisciplinaires. Ainsi, le patient atteint du myélome acquiert une meilleure compréhension de sa maladie, ce qui lui permet d'alerter lors de tout signe d'aggravation clinique ou d'apparition de nouvelles complications son médecin traitant. La connaissance de ses traitements et de leurs répercussions lui permet également de se sentir davantage intégré dans les décisions concernant sa prise en charge, et ainsi d'optimiser la gestion de sa maladie[147].

1.15.5. Associations et protocoles (Annexe 10).

1.16. Indications thérapeutiques

1.16.1. Le myélome asymptomatique (Smoldering multiple myeloma SMM)

Il y a un consensus de ne pas traiter les patients asymptomatiques selon les critères de l'IMWG (Tableau 2), car le SMM peut rester quiescent pendant plusieurs années. Une stratégie de surveillance sans mise en route d'un traitement est généralement proposée lorsque le myélome ne provoque pas de signe (clinique ou biologique), car la plupart des études cliniques n'ont pas montré un bénéfice de traiter à ce stade[91].

La surveillance a pour objectif de détecter au plus tôt des signes d'évolution de la maladie justifiant la mise en place d'un traitement. Elle permet en outre de repousser le traitement et les événements indésirables qui l'accompagnent tant qu'il n'est pas nécessaire. Certains myélomes évoluent lentement, sans générer de signes dans la phase précoce, et ce parfois pendant longtemps[91].

Le principe de la surveillance repose sur un suivi en consultation et des examens réguliers. Lorsqu'une évolution de la maladie est détectée, et uniquement dans cette situation, un traitement de fond et des traitements symptomatiques peuvent alors être programmés[91].

1.16.2. Traitement de 1ère ligne des patients éligibles à une intensification thérapeutique

Les résultats obtenus par l'autogreffe en première ligne et l'avènement des nouvelles molécules ont permis des progrès importants dans le traitement du MM du patient jeune, âgé de moins de 65 ans[148]. Le schéma thérapeutique de référence comporte classiquement trois étapes :

- Une chimiothérapie d'induction afin de réduire la masse tumorale, basée sur l'utilisation en association d'un immunomodulateur (IMiDs), d'un inhibiteur du protéasome et de la dexaméthasone.
- Une phase d'intensification par une chimiothérapie à haute dose (Melphalan haute dose, conditionnement standard) dont la toxicité hématologique est limitée par l'autogreffe des CSH.
- un traitement post-greffe comportant une phase de consolidation comportant le même schéma thérapeutique que celui de l'induction et une phase d'entretien, visant à renforcer et à maintenir la réponse[148].

La phase d'induction

L'objectif du traitement d'induction est d'améliorer les symptômes du patient, de diminuer l'infiltration médullaire afin d'améliorer la qualité du greffon autologue et de diminuer la masse tumorale afin d'augmenter le taux de réponse complète après l'autogreffe. Le traitement d'induction doit épargner les précurseurs hématopoïétiques sains en évitant d'utiliser des drogues pouvant retentir sur la mobilisation des CSH comme les agents Alkylants[149]. L'objectif de l'utilisation des nouveaux agents en induction est d'augmenter le taux de réponse complète avant l'autogreffe et d'évaluer si ce bénéfice se traduit également en post autogreffe[150].

Plusieurs études ont montré la supériorité des traitements d'induction associant un ou deux nouveaux agents par rapport à la chimiothérapie d'induction de type VAD (vincristine, doxorubicine, dexaméthasone)[128, 151]. Trois études randomisées ont comparé une induction avec deux drogues (TD ou VD) par rapport à une induction à trois drogues de type VTD. Dans les trois études, l'association VTD était significativement meilleure [152-154]. L'association bortezomib- lenalidomide - dexaméthasone (VRD) a fait l'objet de deux études de l'IFM, avec des taux de RC et de VGPR de 50% après 3 cycles d'induction[155].

L'ensemble des études ont montré que le protocole d'induction comportant du bortezomib dans un schéma à 3 agents était supérieur à toutes les autres associations à base d'alkylants, d'anthracycline ou de thalidomide (Tableau 5).

Tableau 5. Comparaison des différents protocoles d'induction

Étude/traitement d'induction	Réponse post-induction (%)	
	RC	≥ TBRP
Phase 3 VTD vs TD	19* 5	62* 28
Phase 3 vTD vs VD	13 12	49* 36
Phase 3 VTD vs TD vs VBMCP/VBAD+V	35* 14 21	60 29 36

RC : réponse complète, TBRP : très bonne réponse partielle, VTD : bortézomib-thalidomide-dexaméthasone, VD : velcade-dexaméthasone, VBMPC : vincristine-BCNU (bischloroéthylnitroso-urée)-melphalan-cyclophosphamide-prednisone, VBAD+V : vincristine-BCNU-doxorubicine-dexaméthasone/bortézomib
* p-valeur statistiquement significative

Ainsi, le protocole thérapeutique d'induction de référence comporte en général un schéma de trois agents incluant un inhibiteur de protéasome, un IMiDs et la dexaméthasone et alternativement l'IMiDs peut être remplacé par le cyclophosphamide. Les patients reçoivent trois à quatre cycles avant la collecte des CSH[153].

Intensification thérapeutique avec autogreffe des CSH

Le concept de l'intensification thérapeutique est d'augmenter l'effet dose /intensité pour améliorer l'efficacité de la chimiothérapie. L'objectif de la réinjection des CSH est un sauvetage par la diminution de la durée et la sévérité de la myélosuppression induite par la chimiothérapie à haute dose[144].

Dans les années 1990, le groupe IFM a montré la supériorité de l'autogreffe par rapport à la chimiothérapie conventionnelle en termes de réponses, de survie sans progression et de survie globale, même après l'avènement de nouvelles molécules. Ces résultats ont été confirmés par une méta-analyse portant sur 2411 patients et incluant de nombreux essais randomisés. Ainsi l'autogreffe demeure le traitement de référence de première ligne chez les sujets jeunes moins de 65 ans[156].

Double autogreffe :

Le concept de la double intensification a été développé dans les années 1990 afin d'améliorer les résultats de l'autogreffe. Les transplantations « en tandem » améliorent significativement la survie [157].

Le groupe IFM a conduit un essai randomisé comparant une autogreffe à une double autogreffe chez 399 patients. Dans cette étude, la survie sans progression et la survie globale étaient significativement améliorées dans le bras double autogreffe et ce bénéfice a été observé essentiellement chez les patients n'ayant pas obtenu une bonne réponse après la première intensification [157]. Une autre étude randomisée de phase III menée par l'équipe de Bologne chez 606 patients, a montré le bénéfice de la double autogreffe chez les patients qui n'ont pas eu de RC après une induction à base du bortezomib [157]. Cependant, malgré ces résultats encourageants, de nouvelles stratégies sont nécessaires pour améliorer la survie à long terme[157].

Traitement de consolidation

L'objectif de la consolidation est d'améliorer la réponse obtenue après l'autogreffe. Le traitement de consolidation est généralement basé sur une association efficace de nouveaux agents avec une toxicité limitée et administrés pendant une durée limitée. En général, la combinaison triple utilisée en induction est reprise pour réaliser deux cycles supplémentaires en consolidation (Tableau 6) [145].

Tableau 6. Comparaison des différents protocoles de consolidation

Traitement de consolidation.		
Étude/traitement de consolidation	n	Résultats
Phase III VTD vs TD [4]	160 161	PFS à 3 ans 62 % 46 %, p = 0,042
Phase III Bortézomib vs pas de traitement [11]	187 183	PFS médiane 27 mois 20 mois, p = 0,05
Étude rétrospective VTd vs pas de traitement [12]	121 96	Taux de rechute 21 % 45 %, p = 0,001

VTD : bortézomib-thalidomide-dexaméthasone, PFS : survie sans progression, TD : thalidomide-dexaméthasone, VTd : velcade-thalidomide-dexaméthasone faible dose.

Traitement de maintenance

Le traitement d'entretien vise à réduire le risque de rechute et d'améliorer la survie globale. Il repose sur un traitement léger et administré sur une période prolongée avec un profil de tolérance acceptable. Dans cette phase d'entretien, on utilise souvent un agent immunomodulateur comme les IMiDs.

- La thalidomide a été évaluée en maintenance dans plusieurs études randomisées et la plupart ont montré un avantage significatif en termes de réponses et de PFS, mais sans avantage clair sur la survie globale. Cependant, dans ces différentes études, l'utilisation de la thalidomide au long cours était associée à un risque élevé de neuropathie périphérique, ce qui représente un obstacle majeur à son utilisation prolongée en maintenance[158].
- Le lenalidomide est apparu comme le meilleur traitement du fait de son effet immunomodulateur puissant et de sa toxicité moindre ainsi que son efficacité même à faible dose. Il a été évalué en maintenance dans deux études de phase III randomisées, en double aveugle, contrôlées versus placebo (IFM 2005-02 et CALGB). Les deux études ont montré une amélioration de la survie sans progression (PFS), et la survie sans événement (EFS) ainsi que la qualité de la réponse. [159].
- Le bortezomib a été évalué en maintenance dans une étude randomisée (bortezomib versus thalidomide) en traitement d'entretien pendant deux ans. La possibilité actuelle d'administrer le bortezomib par voie sous cutané, car moins neurotoxique, lui confère un intérêt particulier dans cette indication [14].

1.16.3. Traitement de 1ère ligne des patients non éligibles à une intensification thérapeutique

L'intensification thérapeutique n'est pas accessible à ces patients, en raison des facteurs liés à l'âge et la comorbidité. Le traitement de référence depuis plus d'un demi-siècle des sujets âgés atteints de MM était l'association melphalan et prednisone (MP) (Annexe 9), permettant une réponse globale de 50 % et d'exceptionnelles RC avec une médiane de survie globale ne dépassant pas trois ans[18, 146]. Les protocoles comportant de la dexaméthasone étaient associés à une toxicité accrue. L'introduction de nouvelles molécules (inhibiteurs du protéasome, IMiDs), créant des combinaisons innovantes, ont été comparées à ce traitement de référence dans le but d'améliorer la qualité de la réponse et la survie. Actuellement ces combinaisons représentent les traitements de référence du MM du sujet âgé[18, 146].

Combinaison thérapeutique à base de bortezomib

Le protocole MPV (melphalan, prednisone, bortezomib) (Annexe 9) est la deuxième combinaison approuvée en Europe pour le traitement de première ligne du MM de sujet âgé.

Cette combinaison a été validée à travers une étude randomisée de phase III (VISTA) et qui a montré un bénéfice en termes de survie sans progression et de survie globale par rapport à l'association MP (OS à 5 ans de 46% versus 34%). Cependant, la principale toxicité du protocole MPV est la neuropathie périphérique (14% de grade III et IV)[160].

Combinaison thérapeutique à base de thalidomide

La combinaison incluant le melphalan, prednisone et thalidomide (MPT) (Annexe 9) a été la première à être approuvée en Europe pour le traitement de première ligne du MM du sujet âgé. Cependant, la combinaison MPT, présente des toxicités non négligeables comme les neuropathies cumulatives, doses et durées dépendantes, et les accidents thromboemboliques, obligeant 40 à 45% des patients d'arrêter leur traitement[161]. D'autres combinaisons à base de thalidomide ont été étudiées, telles le TCD, (thalidomide, cyclophosphamide, dexaméthasone) ou seulement TD (thalidomide, dexaméthasone) (Annexe 9), et ont montré une supériorité en termes d'obtention de réponse sur le protocole MP, mais sans avantage en termes de survie (PFS et OS)[162].

Combinaison thérapeutique à base de lenalidomide

En offrant moins de toxicité que la thalidomide, le lenalidomide reste une alternative et un réel espoir pour le traitement du MM de sujet âgé. La combinaison Rd a montré un bénéfice réel avec un profil de toxicité acceptable, un traitement bien toléré et pouvant être prolongé[159].

Bendamustine-Prednisone

Cette combinaison peut être une alternative intéressante aux patients qui ne peuvent pas recevoir le bortezomib ou les IMiDs du fait d'une neuropathie périphérique ou un risque de thrombose[117].

1.16.4. Traitement des rechutes

Le MM reste aujourd'hui une maladie incurable malgré les progrès thérapeutiques et l'émergence des nouvelles molécules, les patients vont malheureusement rechuter après une première ligne de traitement[163]. Une rechute après une période de rémission ou de plateau est malheureusement inévitable à un moment donné. Les patients font l'objet d'une surveillance régulière afin de détecter au plus tôt une rechute. Les rechutes peuvent se produire plusieurs fois au cours de la maladie (Figure 18)[163]. L'IMWG a proposé une définition clinique et biologique de la rechute pour définir et homogénéiser les populations des essais cliniques.

Le traitement de la rechute concerne les patients qui présentent une rechute clinique avec une réapparition des critères CRAB[88].

En cas de rechute biologique, il serait nécessaire d'évaluer la cinétique de l'évolution du composant monoclonal, et reprendre le traitement en cas d'augmentation rapide (doublement en moins de trois mois).

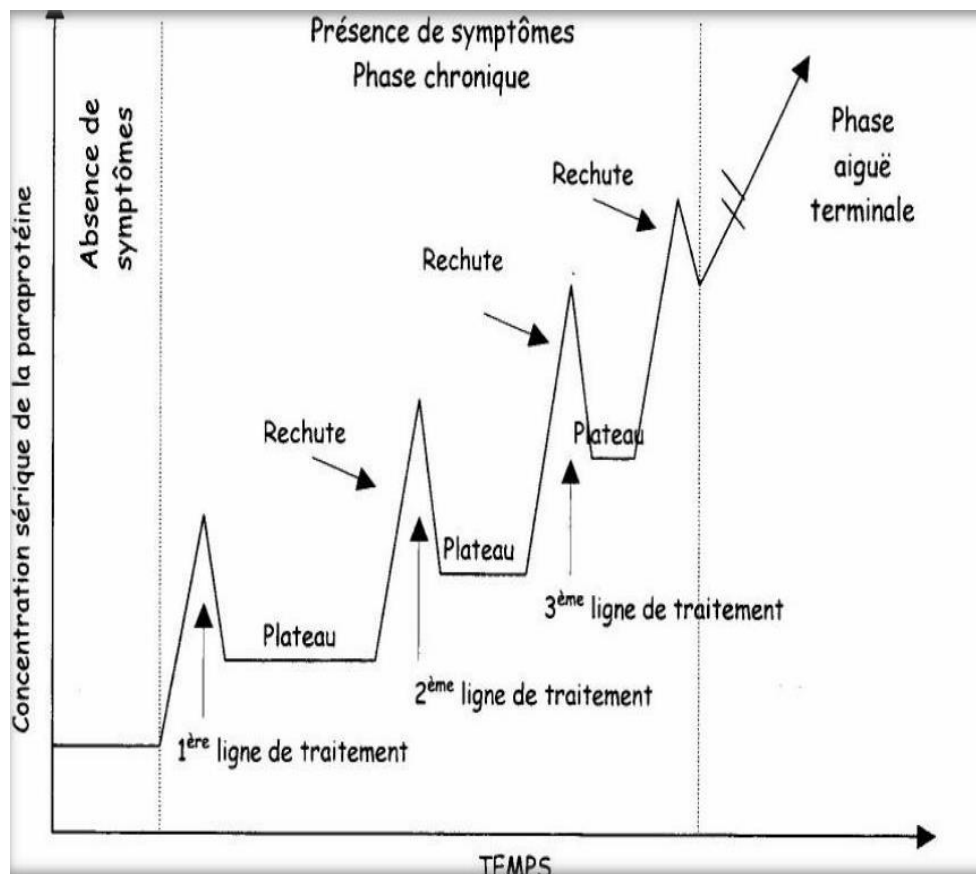


Figure 18. Evolution du MM sous traitement

En cas d'évolution lente, il est raisonnable de ne pas reprendre immédiatement le traitement afin de réduire les risques de toxicité et de sélectionner les sous clones résistants, tout en poursuivant une surveillance clinico-biologique rapprochée.

Les progrès réalisés dans le MM, ont également concerné la connaissance de la biologie du myélome, et la notion d'émergence de sous clones résistants au cours des lignes successives de traitement, suggère que le choix des options thérapeutiques pourrait influencer l'évolution de la maladie.

Si le traitement de première ligne est actuellement bien codifié, les options thérapeutiques à la rechute sont nombreuses et non consensuelles. Elles doivent tenir compte de nombreux facteurs, liés au patient, des caractéristiques du myélome, de l'efficacité et de la tolérance des traitements antérieurs.

Les études évaluant les nouveaux agents du MM en rechute, montrent que les taux de réponse et les médianes de survie sont supérieurs, s'ils sont utilisés précocement dès la première rechute.

De nombreuses combinaisons de médicaments, doubles et triples sont disponibles. En outre, les nouveaux médicaments sont prometteurs tels le pomalidomide, le carfilzomib et les anticorps monoclonaux, tandis que d'autres options peuvent être essayées dans le cadre d'études cliniques[121]. Quel que soit l'âge du patient, l'objectif du traitement de la rechute doit être similaire à celui de la première ligne, à savoir l'amélioration de la survie via l'obtention de la meilleure réponse, et le contrôle de la maladie sur le long terme. Chez le sujet âgé, cet objectif doit tenir compte de la fragilité du patient en adaptant si nécessaire les modalités thérapeutiques et porter une attention à la gestion des toxicités[122].

Les options thérapeutiques envisageables dans la situation de rechute sont :

- Changement (Switch) de la classe thérapeutique ou de l'agent au sein d'une même classe pour surpasser un mécanisme de résistance.
- La reprise de la même classe thérapeutique (retraitement).
- La discussion d'une deuxième intensification suivie d'une autogreffe.

Pour les patients éligibles à l'autogreffe :

- Si le délai de rechute est < 3 ans, changement de l'agent thérapeutique.
- Si le délai de rechute est ≥ 3 ans plusieurs options sont disponibles :
 - Retraitement par un même agent thérapeutique.
 - Retraitement par autogreffe avec une induction systématique.
 - Changement de l'agent thérapeutique.

Pour les patients non éligibles à l'autogreffe :

- Si le délai de rechute est < 2 ans, changement de l'agent thérapeutique.
- Si le délai de rechute est ≥ 2 ans plusieurs options sont disponibles :
 - Changement de l'agent thérapeutique si la première ligne est de type MPT.
 - Le retraitement par bortezomib est envisageable après une première ligne MPV, s'il n'y a pas de toxicité de type neurotoxicité de grade ≥ 2 .

Une deuxième autogreffe à la rechute constitue une option thérapeutique intéressante, à la condition que le délai avant la rechute soit suffisant. Elle est généralement proposée après un délai de rechute supérieur à 2 ans dans la littérature. Une phase de réinduction est alors nécessaire avant la deuxième autogreffe, et le choix entre un retraitement ou un changement de l'agent thérapeutique peut être fait selon les mêmes modalités que le traitement de la rechute sans autogreffe[148].

L'indication de l'allogreffe dans le MM en rechute reste très controversée. Sous réserve d'un donneur compatible, l'allogreffe pourrait être envisagée surtout dans le cadre des essais cliniques chez les patients jeunes ayant rechutés de façon précoce mais en très bonne réponse après un traitement de rechute[143].

1.17. Evaluation de la réponse au traitement

Dans le but d'harmoniser l'évaluation de la réponse au traitement, l'IMWG a défini des critères de réponse. Les niveaux de réponse et leur définition, en fonction du type de composant monoclonal évaluable, sont résumés dans le tableau 4.

Plusieurs situations peuvent être envisagées :

- Chez les patients ayant une maladie mesurable sérique et urinaire, la réponse est appréciée à partir du pourcentage de diminution des composants monoclonaux sériques et urinaires.
- Chez les patients ayant une maladie mesurable sérique uniquement, la réponse doit être évaluée par l'électrophorèse sérique.
- Chez les patients ayant une maladie mesurable urinaire seule, la réponse doit être évaluée par l'électrophorèse sur des urines de 24 heures.
- Dans le cas des myélomes pauci-sécrétants, c'est-à-dire ne présentant pas de maladie mesurable sérique urinaire, la réponse est évaluée par le dosage des CLL.

Il est important de pouvoir détecter la rechute le plus précocement possible. Les premiers critères d'évaluation du traitement au cours du MM étaient essentiellement basés sur les examens de routine comme le médullogramme, l'électrophorèse des protéines sériques et urinaires et le ratio FLC (figure 19)[164].

Types	Critères	Modalités de suivi
Maladie mesurable sérique et urinaire	Composant monoclonal sérique ≥ 10 g/L ET Composant monoclonal urinaire ≥ 200 mg/24h	Électrophorèses sérique et urinaire
Maladie mesurable sérique seule	Composant monoclonal sérique ≥ 10 g/L ET Composant monoclonal urinaire < 200 mg/24h	Électrophorèse sérique
Maladie mesurable urinaire seule	Composant monoclonal sérique < 10 g/L ET Composant monoclonal urinaire ≥ 200 mg/24h	Électrophorèse urinaire
Maladie non mesurable	Composant monoclonal sérique < 10 g/L ET Composant monoclonal urinaire < 200 mg/24h	Dosage des CLL associé à l'électrophorèse sérique

Figure 19. Définition de la maladie mesurable selon les critères IMWG

Pour répondre aux nouvelles attentes, l'IMWG a redéfini les critères d'évaluation de la réponse dans le MM (Tableau 7).

Tableau 7. Critères d'évaluation de la réponse IMWG

<p>Réponse complète (RC)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Immunofixation sérique et urinaire négatives • ET disparition des plasmocytomes des tissus mous • ET plasmocytose médullaire < 5 % <p>En cas de maladie uniquement mesurable par le taux des CLL : ratio CLL kappa/CLL lambda normal (0,26-1,65) en complément des autres critères</p>
<p>Réponse complète stringente (RCs)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Réponse complète telle que définie ci-dessus • ET ratio CLL kappa/CLL lambda normal • ET devant absence de cellules clonales dans la moelle osseuse en immunohistochimie ou immunofluorescence (par cytométrie en flux)
<p>Très bonne réponse partielle (TBRP)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Composant monoclonal détectable dans le sang ou dans les urines en immunofixation mais pas à l'électrophorèse • OU réduction d'au moins 90 % du composant monoclonal sérique et composant monoclonal urinaire < 100 mg/24h <p>En cas de maladie uniquement mesurable par le taux sérique des CLL : réduction de plus de 90 % de la différence entre la CLL impliquée et la CLL non impliquée (dCLL)</p>
<p>Réponse partielle (RP)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Réduction d'au moins 50 % du composant monoclonal sérique et réduction du composant monoclonal urinaire d'au moins 90 % ou < 200 mg/24h <p>Si le composant monoclonal n'est pas mesurable dans le sang ou dans les urines : réduction d'au moins 50 % de la dCLL</p> <p>Si le composant monoclonal n'est pas mesurable dans le sang ou dans les urines et si les CLL ne sont pas non plus mesurables : diminution d'au moins 50 % de la plasmocytose médullaire (à condition d'un pourcentage initial de plasmocytes ≥ 30 %)</p>
<p>Maladie stable (MS)</p> <p>Absence des critères de RC, TBRP, RP et de maladie progressive</p>
<p>Maladie progressive (MP)</p> <p>Augmentation de 25 % par rapport à la valeur la plus basse d'un ou de plusieurs des marqueurs suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Composant monoclonal sérique (en valeur absolue, l'augmentation doit être d'au moins 5 g/L) • Composant monoclonal urinaire (en valeur absolue, l'augmentation doit être d'au moins 200 mg/24h) • Chez les patients dont le composant monoclonal n'est pas mesurable dans le sang ou dans les urines (et uniquement chez ces patients) : augmentation de la dCLL d'au moins 100 mg/L • Plasmocytose médullaire (en valeur absolue, le pourcentage doit être d'au moins 10 %) <p>Et/ou apparition de lésions osseuses ou de plasmocytomes des tissus mous ou augmentation de taille des lésions osseuses ou des plasmocytomes existants</p> <p>Et/ou apparition d'une hypercalcémie (calcémie sérique corrigée > 2,65 mmol/L) liée au myélome</p>

2. Bortezomib :

2.1 Historique

Le protéasome, qui est responsable de l'élimination de plus de 80% des protéines cellulaires, est apparu comme une excellente cible dans la thérapeutique anticancéreuse, d'autant plus que les cellules tumorales se sont montrées plus sensibles à l'effet pro-apoptotique produit par l'inhibition du protéasome que les cellules saines dans les études précliniques(Figure 20)[165].

En 1995, le PS-341 ou bortezomib, le premier inhibiteur du protéasome, a été synthétisé et évalué dans des essais cliniques in vivo chez l'homme[165].

Il a été testé dans le cadre d'un essai clinique de phase I en 1999 sur des patients atteints de MM réfractaire ou en rechute[165].

En mai 2003, il a été approuvé aux États-Unis pour son utilisation dans le myélome multiple, sur la base des résultats de l'essai SUMMIT de phase II. Puis en 2008 il a été approuvé dans le traitement de première ligne du myélome multiple[165].

En 2012, il a été approuvé pour son administration en sous-cutanée dans toutes les indications.

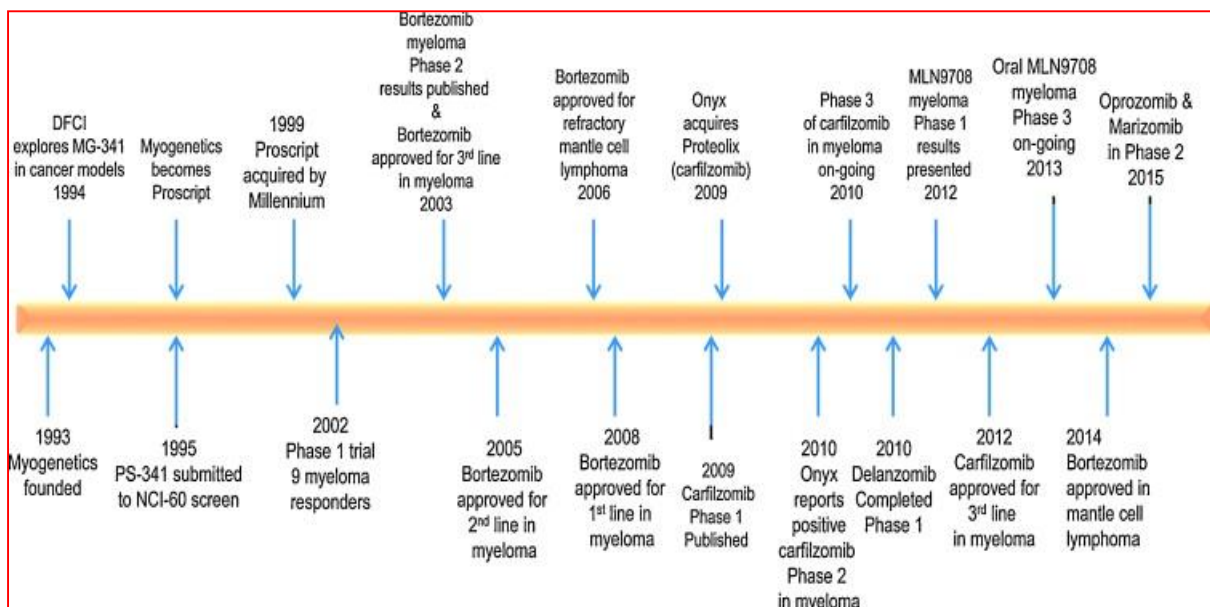


Figure 20. Historique des inhibiteurs du protéasome

2.2 Structure chimique

Le bortezomib a pour formule moléculaire : C₁₉ H₂₅ B N₄ O₄. Nous présentons également ci-dessous la structure en 3D du bortezomib ainsi que sa formule développée (Figure 21).

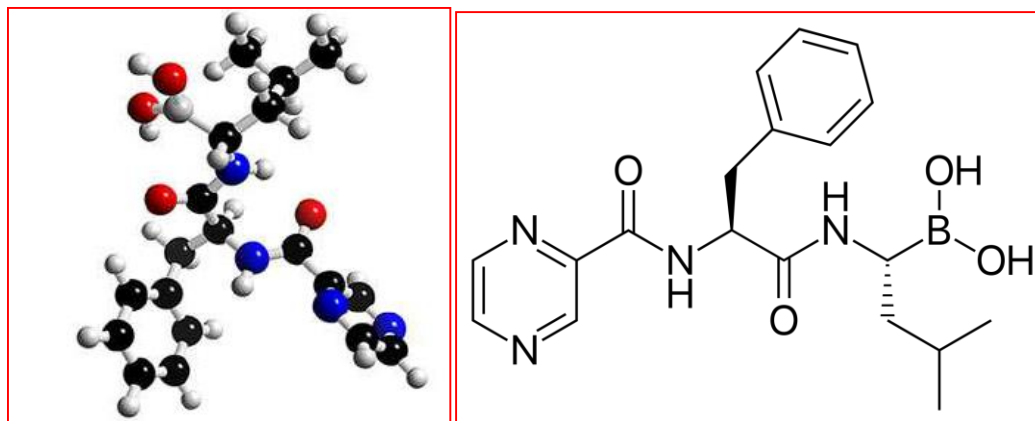


Figure 21. Structure en 3D du bortezomib et sa formule développée

2.3 Pharmacodynamie

Classe pharmaco thérapeutique : Antinéoplasique.

Le bortezomib est un inhibiteur du protéasome. Il est spécifiquement conçu pour inhiber l'activité chymotrypsine-like du protéasome 26S des cellules des mammifères. Le protéasome 26S est un large complexe protéique qui dégrade les protéines sur lesquelles est fixée l'ubiquitine. La voie ubiquitine - protéasome joue un rôle essentiel dans l'organisation du renouvellement des protéines spécifiques, maintenant ainsi l'homéostasie à l'intérieur des cellules. L'inhibition du protéasome 26S empêche cette protéolyse ciblée et affecte de multiples cascades de signaux à l'intérieur de la cellule, entraînant finalement la mort de la cellule cancéreuse. L'inhibition du protéasome par le bortezomib affecte les cellules cancéreuses de nombreuses façons, incluant, mais de manière non limitative, l'altération des protéines régulatrices, qui contrôlent la progression du cycle cellulaire et l'activation du Facteur Nucléaire kappa B (NF- κ B). L'inhibition du protéasome entraîne un arrêt du cycle cellulaire et une apoptose. Le NF- κ B est un facteur de transcription dont l'activation est nécessaire dans de nombreux aspects de la genèse tumorale, notamment la croissance et la survie cellulaire, l'angiogenèse, les interactions entre les cellules et les métastases. Dans le myélome, le bortezomib affecte la capacité des cellules myélomateuses à interagir avec le microenvironnement de la moelle osseuse (Figure 22)[165].

Des expérimentations ont démontré que le bortezomib est cytotoxique sur divers types de cellules cancéreuses, et que ces dernières étaient plus sensibles aux effets pro apoptotiques de l'inhibition du protéasome que les cellules normales. Le bortezomib entraîne une réduction de la croissance tumorale in vivo dans de nombreux modèles précliniques de tumeurs, dont le MM[166].

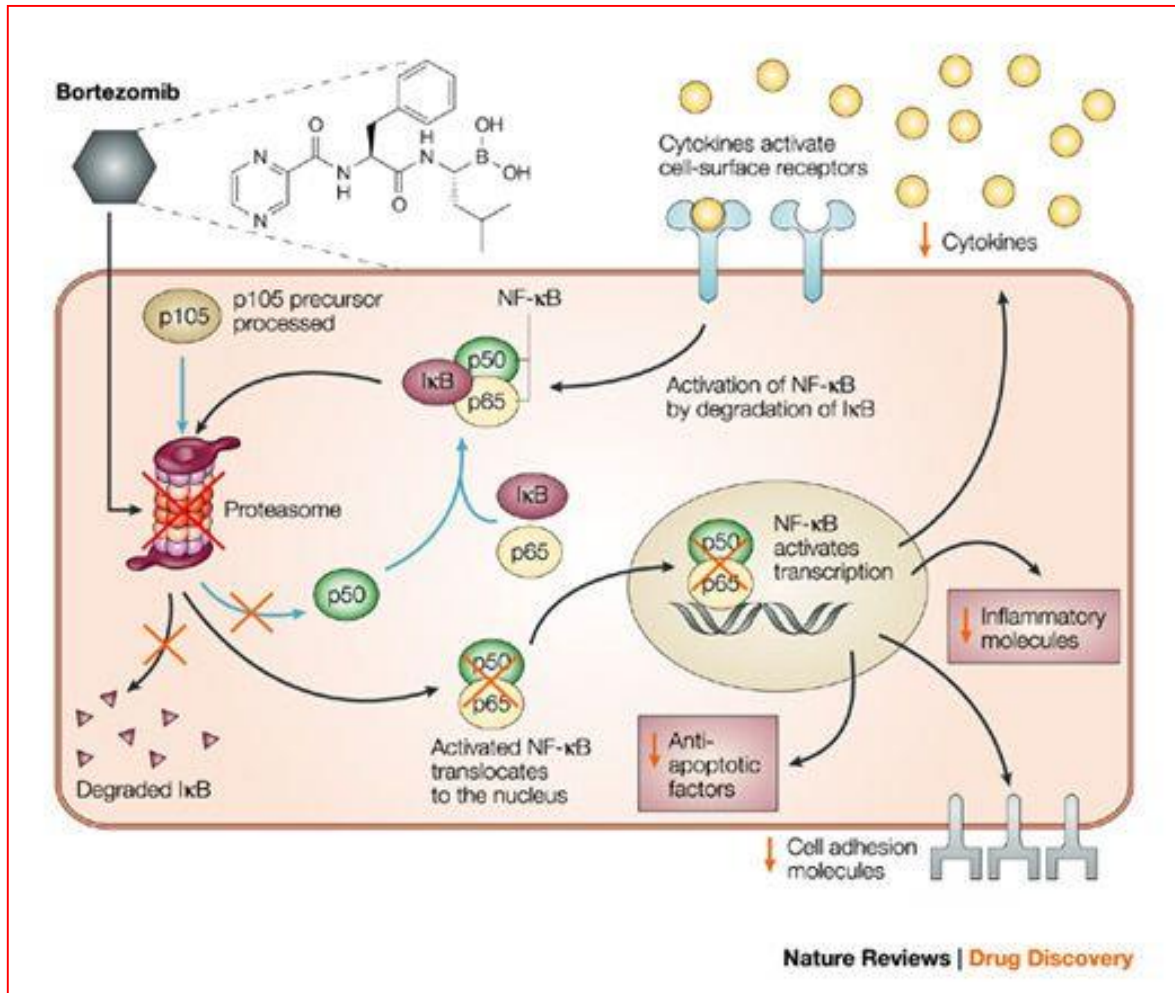


Figure 22. Mécanisme d'action du bortezomib

2.4 Pharmacocinétique

Le bortezomib est rapidement distribué dans les tissus après l'administration d'une dose unique, avec une demi-vie de distribution plasmatique initiale de moins de 10 minutes, suivie d'une demi-vie d'élimination terminale de plus de 40 heures. L'inhibition maximale du protéasome se produit dans l'heure qui suit et se rétablit dans les 72 à 96 heures suivant l'administration(Figure 24)[166].

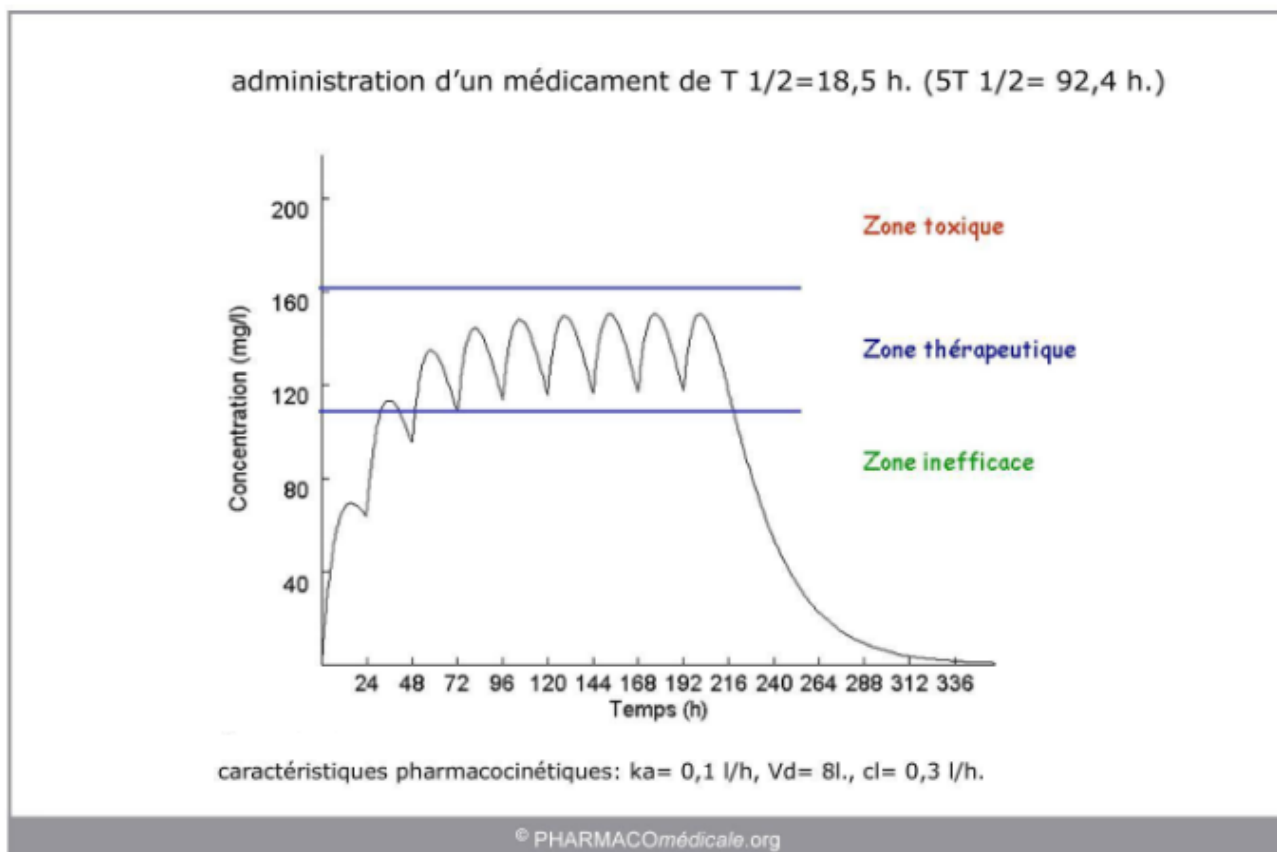


Figure 23. Pharmacocinétique d'action du bortezomib

Le bortezomib est principalement métabolisé par déboronation oxydative en un des deux énantiomères inactifs qui sont ensuite traités et éliminés, à la fois par voie rénale et par la bile. Le bortezomib s'est révélé être un substrat de plusieurs isoenzymes du cytochrome P450 utilisant des systèmes *in vitro*. Les événements indésirables du bortezomib sont généralement légers et gérés efficacement avec des soins de soutien[166].

2.5 Indication thérapeutique

Le bortezomib, en monothérapie ou en association à la doxorubicine liposomale pégylée ou à la dexaméthasone, est indiqué dans le traitement des patients adultes atteints de MM en progression, ayant reçu au moins un traitement antérieur et ayant déjà bénéficié ou étant inéligibles à une greffe de cellules souches hématopoïétiques[166].

Le bortezomib, en association au melphalan et à la prednisone, est indiqué dans le traitement des patients adultes atteints de MM non traités au préalable, et non éligibles à la chimiothérapie intensive suivie d'une greffe de cellules souches hématopoïétiques[166].

Le bortezomib, en association à la dexaméthasone, ou à la dexaméthasone et au thalidomide, est indiqué dans le traitement d'induction des patients adultes atteints de MM non traités au préalable, éligibles à la chimiothérapie intensive suivie d'une greffe de cellules souches hématopoïétiques. Le bortezomib, en association au rituximab, au cyclophosphamide, à la doxorubicine et à la prednisone, est indiqué dans le traitement des patients adultes atteints d'un lymphome à cellules du manteau non traités au préalable, pour lesquels une greffe de cellules souches hématopoïétiques est contre-indiquée[166].

2.6 Posologie

2.6.1 Posologie recommandée

La posologie initiale recommandée du bortezomib est de 1,3 mg/m² de surface corporelle, deux fois par semaine pendant deux semaines (jours 1, 4, 8 et 11) suivie d'une période de 10 jours sans traitement (jours 12 - 21). Cette période de 3 semaines est considérée comme un cycle de traitement. Au moins 72 heures doivent s'écouler entre deux doses consécutives de bortezomib. Il est recommandé de rajouter 2 cycles supplémentaires de bortezomib chez les patients en réponse complète confirmée. Il est également recommandé que les patients répondeurs mais n'obtenant pas une rémission complète reçoivent un total de 8 cycles de traitement par bortezomib. Le bortezomib est administré en association avec de la chimiothérapie ou d'autres molécules par injection intraveineuse ou sous cutanée en bolus en 3 à 5 secondes, sur huit à neuf cycles. Au cours des cycles 1 à 4, le bortezomib est administré deux fois par semaine. Au cours des cycles 5 à 9, il administré une fois par semaine (Figure 24)[166].

Bortezomib deux fois par semaine (Cycle 1-4)												
Semaine	1				2		3	4		5	6	
Bortezomib (1,3mg/m ²)	J1			J4	J8	J11	période sans traitement	J22	J25	J29	J32	période sans traitement
Melphalan (9mg/m ²) Prednisone (60mg/m ²)	J1	J2	J3	J4			période sans traitement					période sans traitement

Bortezomib une fois par semaine (Cycle 5-9)												
Semaine	1				2	3	4	5		6		
Bortezomib (1,3mg/m ²)	J1				J8		période sans traitement	J22		J29		période sans traitement
Melphalan (9mg/m ²) Prednisone (60mg/m ²)	J1	J2	J3	J4			période sans traitement					période sans traitement

Figure 24. Doses recommandées de bortezomib utilisé en association au melphalan et à la prednisone, chez des patients atteints de MM non traités au préalable.

2.6.2 Adaptation de la posologie

Le traitement doit être interrompu en cas d'apparition de toute toxicité non hématologique de grade 3 ou de toute toxicité hématologique de grade 4, à l'exception des neuropathies.

Le tableau III ci-après présente les conditions d'adaptation posologique de bortezomib en fonction de la gravité des événements indésirables observés (Tableau 8)[166].

Tableau 8. Adaptation de la posologie du bortezomib

⁽¹⁾ Réduction de dose de 25 % : 1,3 mg/m² → 1,0 mg/m² → 0,7 mg/m²

⁽²⁾ Une injection par semaine pendant 4 semaines, puis repos de 1 à 2 semaines

EFFET INDESIRABLE	TYPE	MODIFICATION THERAPEUTIQUE
non hématologique	Grade ≥ 3	Suspension du traitement jusqu'à résolution puis reprise avec une réduction de dose de 25 % ⁽¹⁾
hématologique	Grade 4	Suspension du traitement jusqu'à résolution puis reprise avec une réduction de dose de 25 % ⁽¹⁾
neuropathies périphériques	Grade 1 sans douleur ou déficit musculaire	Aucun changement
	Grade 1 + douleur ou grade 2	Diminution posologique à 1,0 mg / m ²
	Grade 2 + douleur ou grade 3	Suspension jusqu'à disparition des symptômes, puis reprise à 0,7 mg / m ² ⁽²⁾
	Grade 4	Arrêt du traitement

Il a été montré que l'incidence des événements indésirables graves, augmente chez les patients présentant une insuffisance rénale légère à modérée, comparée à celle des patients ayant une fonction rénale normale. Les complications rénales sont fréquentes chez les patients atteints de MM.

Ces patients doivent être étroitement surveillés, en particulier si la clairance de la créatinine est ≤ 30 ml / min, et une réduction de la posologie doit être envisagée si nécessaire.

Une insuffisance hépatique significative peut avoir un impact sur l'élimination du bortezomib et peut augmenter le risque d'interactions médicamenteuses.

Les patients présentant une fonction hépatique altérée doivent être traités avec une extrême prudence et une réduction de la dose doit être envisagée.

2.7 Principaux événements indésirables

Plusieurs toxicités ont été identifiées lors de l'utilisation du bortezomib. Les principaux événements indésirables du bortezomib sont présents dans le tableau 9[167].

Tableau 9. Principaux événements indésirables du bortezomib.

TYPE	EFFET INDESIRABLE TRES FREQUENT ($\geq 1/10$)	EFFET INDESIRABLE FREQUENT ($\geq 1/100, < 1/10$)
Infections	zona	pneumonie, bronchite, sinusite, rhino-pharyngite, herpès
Affections hématologiques et du système lymphatique	thrombocytopénie, neutropénie, anémie	leucopénie, lymphopénie
Troubles du métabolisme et de la nutrition	diminution de l'appétit	déshydratation, hypokaliémie, hyperglycémie
Affections psychiatriques		confusion, dépression, insomnie, anxiété
Affections du système nerveux	neuropathie périphérique, paresthésies, céphalées	polynévrite, neuropathie périphérique aggravée, étourdissement (à l'exclusion des vertiges), dysgueusie, dysesthésie, hypoesthésie, tremblement
Affections oculaires		vision floue, douleur oculaire
Affections vasculaires		hypotension, hypotension orthostatique et posturale, phlébite, hématome, hypertension
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	dyspnée	dyspnée d'effort, épistaxis, toux, rhinorrhée
Affections gastro-intestinales	vomissements, diarrhées, nausées, constipation	douleur abdominale, stomatite, dyspepsie, selles trop liquides, douleur de l'abdomen supérieur, flatulences, distension abdominale, hoquet, ulcération buccale, douleur pharyngo-laryngée, sécheresse buccale
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	éruption cutanée	oedème péri-orbitaire, urticaire, éruption cutanée prurigineuse, prurit, érythème, augmentation de la transpiration, sécheresse de la peau, eczéma
Affections musculo-squelettiques et systémiques	myalgie	faiblesse musculaire, douleur musculo-squelettique, douleur des membres, crampes musculaires, arthralgie, douleur osseuse, douleur dorsale, oedème périphérique
Affections du rein et des voies urinaires		atteinte rénale, dysurie
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	fatigue	asthénie, faiblesse, léthargie, frisson, malaise, vertiges, syndrome pseudo-grippal, oedème périphérique, douleur thoracique, douleur, oedème

2.8 Préparation, reconstitution et conservation

Le bortezomib est une poudre pour solution injectable, conditionnée en flacon de verre, contenant 3,5 mg ou 1 mg de bortezomib. Le bortezomib est reconstitué avec 3,5 ml ou 1 ml d'une solution de chlorure de sodium injectable à 9 mg/ml (0,9 %) puis conditionné dans une seringue[167].

La stabilité chimique et physique de la solution reconstituée a été démontrée pour une durée de 8 heures à 25°C dans le flacon d'origine et/ou dans une seringue avant administration, avec un maximum de 8 heures dans la seringue.

Cependant, des études de stabilité ont permis de valider une durée de stabilité supérieure, à une température réfrigérée. En effet, ces études ont permis de démontrer que le bortezomib, conservé au réfrigérateur et à l'abri de la lumière dans son flacon ou dans une seringue reste chimiquement stable 5 jours après sa reconstitution[167].

2.9 Prise en charge du patient en hôpital de jour

L'arrivée du patient :

Le patient se présente directement dans le service d'hématologie en début de matinée (vers 9h), le jour prévu de l'administration. Deux jours par semaine sont spécialisés (dimanche et mercredi) pour l'injection afin de récupérer le maximum de produit. La plupart des patients se rendent à l'hôpital avec leurs propres moyens. Les patients restent à l'hôpital de jour durant le temps de la consultation médicale, de l'administration (le bortezomib est administré actuellement par injection sous cutanée en bolus de 3 à 5 secondes dans un des huit sites, suivie par une surveillance des événements indésirables par l'infirmière. Les patients repartent chez eux entre 11h et 12h.

La préparation de bortezomib :

Elle est réalisée le matin du jour prévu de l'administration, dès l'arrivée du patient dans le service d'hématologie. La préparation est réalisée sous une hotte spéciale, après la validation pharmaceutique de la prescription par le pharmacien. Selon le planning des préparations de la journée, le temps nécessaire à la préparation est plus ou moins long et contraint donc le patient à attendre dans le service.

La consultation médicale :

Elle a lieu à chaque fois que le patient vient à l'hôpital de jour et elle est réalisée par un des médecins du service d'hématologie avant ou après l'administration du médicament selon les disponibilités.

L'administration par l'infirmière :

Dès la réception de la chimiothérapie, l'infirmière en vérifie la conformité avec la prescription de la fiche thérapeutique (nom, date, produit et posologie). Avant l'administration de la chimiothérapie, l'infirmière prend la température et la tension du patient et réalise une prise de sang.

Une surveillance des événements indésirables, de la tension, de la température est assurée avant, pendant et après l'administration et est indiquée sur un document d'enregistrement dans le dossier du patient.

2.10 Les essais cliniques

Plusieurs essais ont inclus l'utilisation du bortezomib depuis sa découverte. Nous avons recensé quelques essais ayant permis l'obtention de l'AMM du bortezomib comme traitement de référence dans le MM.

Dans le MM naïf de traitement, le MMY-3002, essai de phase III, randomisé et ouvert, a comparé le traitement melphalan-prednisone (MP) et melphalan-prednisone-bortezomib (MPV) chez des patients non éligibles à un traitement intensif suivi d'autogreffe. 682 patients recevaient neuf cycles de 6 semaines, avec du melphalan 9 mg/m² et de la prednisone 60mg/m² de J1 à J4, plus ou moins du bortezomib à 1,3 mg /m² à J1, 4, 8,11, 22, 25, 29 et 32 durant les cycles 1 à 4 et J1, 8, 22 et 29 pour les cycles 5 à 9. Les résultats, en termes de survie sans progression, de réponse partielle et réponse complète, sont meilleurs dans le bras MPV, mais avec une apparition d'événements indésirables de grade 3 plus importante.

Un second essai, randomisé et ouvert, compare l'efficacité de MPV et VTP (bortezomib-thalidomide-prednisone) chez des patients non éligibles à un traitement intensif suivi d'autogreffe. 260 patients ont été inclus et ont reçu du melphalan 9 mg /m² et de la prednisone 60 mg/m² de J1 à J4, et soit du bortezomib à 1,3 mg/m² deux fois par semaine pendant 6 semaines pour le premier cycle, puis 1 fois par semaine pendant 5 semaines, soit du thalidomide 100 mg/jour.

178 des patients ont suivi ensuite un traitement de maintenance par bortezomib-prednisone ou bortezomib-thalidomide. Les résultats concernant l'induction montrent plus de rémission complète, mais aussi plus d'événements indésirables avec le protocole VTP qu'avec le VMP, et pour la phase de maintenance, le taux de rémission complète est plus important avec l'association bortezomib-thalidomide que bortezomib -prednisone.

Un essai de phase II, ouvert et multicentrique, évalue l'efficacité du bortezomib associé au melphalan dans le conditionnement des autogreffes. Le bortezomib était prescrit à une posologie de 1 mg/m² à J-6, J-3, J1 et J4, et le melphalan à une dose de 200 mg/m² à J-2, J0 étant le jour de réinjection des cellules souches périphériques (CSP). Les résultats ont ensuite été comparés aux résultats obtenus lors d'un essai antérieur qui évaluait l'efficacité du melphalan seul. Le pourcentage de réponse complète est apparu supérieur dans le bras contenant le bortezomib.

Enfin un essai sur le bortezomib comme seul agent de traitement d'induction, de maintenance et de réinduction chez des patients ayant un myélome de haut risque a été mis en place. Cette étude montre que le taux de réponse globale est de 51%, mais que le bortezomib n'est pas suffisant en monothérapie.

Pour le myélome réfractaire ou en rechute, plusieurs essais cliniques ont été menés, dont l'essai APEX, de phase III, randomisé, qui a inclus 669 patients en rechute ou réfractaire et qui montre un bénéfice supérieur de l'usage du bortezomib à la dexaméthasone seule à haute dose en terme de temps sans progression, de survie à 1 an, de survie globale et de taux de réponse.

Un essai allemand et suisse a quant à lui évalué l'efficacité et la sécurité d'emploi d'un retraitement par bortezomib chez des patients ayant un myélome en rechute et qui ont eu du bortezomib lors d'un traitement initial. Les résultats montrent que les patients conservent une sensibilité au bortezomib et ne présentent pas de toxicité particulière lors de la reprise[167].

PRÉSENTATION DE L'ÉTUDE

IV. Présentation de l'étude

1. Objectifs

1.1. Objectif principal

- Comparer l'efficacité thérapeutique en post induction du bortezomib en bihebdomadaire *versus* hebdomadaire, chez les patients présentant un myélome multiple symptomatique et éligibles à une intensification en terme de réponse.

1.2. Objectifs secondaires

- Evaluer la survie sans progression, la survie sans maladie et la survie globale.
- Evaluer et comparer la tolérance et la toxicité de chaque mode d'administration.
- Apprécier l'observance des patients selon les deux modalités aux différents protocoles.

2. Patients et méthodes

C'est une étude clinique contrôlée comparative, prospective en ouvert dans la vraie vie.

L'étude porte sur des patients atteints d'un MM symptomatique suivis dans service d'hématologie du CHU Tlemcen sur une période de deux ans.

Les patients ont été recrutés dans le service d'hématologie du CHU Tlemcen. La période d'inclusion va de janvier 2016 à décembre 2017.

Les critères d'inclusion sont les suivants :

- MM symptomatique nouvellement diagnostiqué selon les critères de l'IMWG (Tableau 2) ou Stade II et III selon la classification de Salmon et Durie (Annexe 3)
- Un âge supérieur à 17 ans et inférieur à 66 ans.
- Absence d'antécédent de traitement de MM, à l'exception de :
 - Une radiothérapie locale à visée antalgique ou dans le cas d'un plasmocytome extra médullaire
 - Un traitement par corticothérapie (type dexaméthasone) ou biphosphonates en cas d'urgence.

Les critères de non inclusion sont les suivants :

- Une neuropathie périphérique (grade > 2) non secondaire au MM.
- Une amylose AL confirmée.
- Une insuffisance rénale au stade de dialyse.
- Une contre-indication au bortezomib ou une hypersensibilité au bortezomib.
- Les patients non consentants.

Après inclusion, les patients sont répartis en deux groupes (Figure 25). :

- Groupe A : reçoivent le bortezomib en bihebdomadaire (standard)
- Groupe B : reçoivent le bortezomib en hebdomadaire

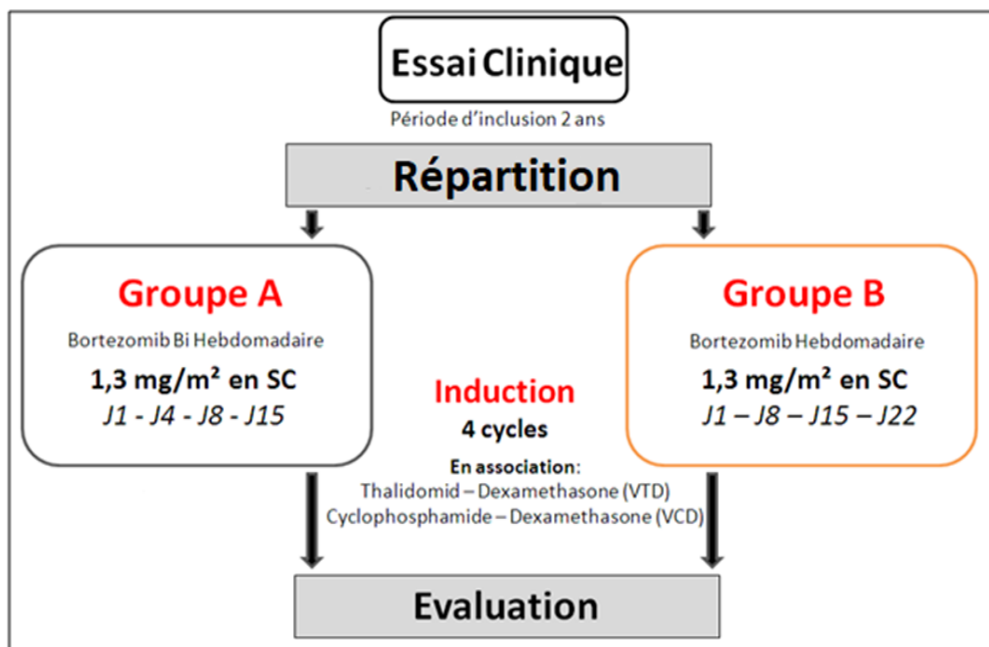


Figure 25. Schéma de l'essai clinique

Dès la première consultation spécialisée MM, les patients sont informés sur le diagnostic et sur les modalités thérapeutiques puis ils signent le formulaire de consentement (Annexe 13) soit par une tierce personne (témoin).

Le recueil des données est réalisé à l'inclusion, à partir des dossiers médicaux, et rapporté sur des fiches d'observation (CRF), puis la saisie des données est faite sur *Epi info*.

Les CRF comportent les données suivantes (Annexe 14) :

- **Indices démographiques** : âge, profession et notion d'exposition aux substances toxiques
- **Antécédents** médicaux et chirurgicaux personnels à la recherche des comorbidités, des néoplasies et MGUS. Aussi les antécédents familiaux notamment les néoplasies.
- **Circonstances de découverte** et le motif de consultation.
- **Examen clinique** apprécie :
 - L'indice de performance (PS) selon ECOG (Annexe 1)
 - L'intensité de la douleur osseuse et le degré d'impotence fonctionnelle selon l'échelle visuelle de la douleur (Annexe 6)
 - Et rechercher les complications du MM au diagnostic : (anémie, hyperviscosité, infection, neurologiques et les complications osseuses).
- **Bilans para cliniques** :
 - Bilan biologique standard comprenant : l'hémogramme, exploration de la fonction rénale avec la créatinémie et le calcul de la clairance rénale selon la méthode CKD-EPI (Annexe 16) et le bilan phosphocalcique.
 - Exploration cytologique par ponction de moelle et ou biopsie osteomédullaire et ou immunohistochimie afin de quantifier la plasmocytose médullaire, les degrés de dystrophie plasmocytaire et l'immunomarquage des plasmocytes.
 - Bilan protidiques avec la protidémie, électrophorèses des protéines sériques, l'immunofixation sérique, dosage des chaînes légères libres et la recherche de la protéinurie de Bence Jones.
 - Bilan radiologique : la radiologie standard comporte une radiographie du crâne, thorax, rachis, bassin et les os longs (humérus et fémurs). L'IRM médullaire en présence de signe de compression médullaire. La TDM s'il y a une contre-indication à l'IRM ou une suspicion d'atteinte extra médullaire.
 - Bilan pronostics avec le dosage de la B2microglobulinémie et les LDH (Il faut noter qu'aucun patient n'a fait de caryotype médullaire)
- **Critères diagnostic de MM** selon l'IMWG 2014.
- **Classification** : les patients sont classés selon la classification de Salmon et Durie et selon l'International Staging System (ISS) (Annexe 4)
- **Bilan des complications au diagnostic** : les complications hématologiques (anémie), des complications neurologiques, des complications orthopédiques et des complications métaboliques (rénales et hypercalcémie).

- **Bilan pré thérapeutique** : qui comporte :
 - Un groupage sanguin rhésus
 - Une glycémie à jeûn
 - Un statut sérologique viral
 - Une exploration de la fonction hépatique (dosage des enzymes hépatiques)
 - Une fonction cardiaque par un électrocardiogramme et l'échographie cardiaque
 - Une exploration neuromusculaire par l'électromyogramme des 4 membres s'il y a des signes neurologiques au diagnostic
 - Un dosage de la ferritinémie en cas d'indication de l'EPO.
- **Thérapeutiques symptomatiques**
 - Antalgiques : selon l'intensité de la douleur et selon les paliers OMS (Annexe 5)
 - Biphosphonates en cas de douleurs osseuses ou hypercalcémie par perfusion de l'acide zoledronique à 4mg sur 15 minutes. La dose est adaptée selon la clairance rénale et s'il n'y a pas de contre-indication (Annexe 7).
 - Agents stimulants l'érythropoïèse en cas d'anémie moins de 10g/dl par l'injection S/C d'epoetine alfa à 40 000UI en hebdomadaire.
 - Radiothérapie antalgique, indiquée en cas de compression médullaire ou de plasmocytome extra médullaire.
 - Traitement anti infectieux prophylactique, par du sulfamethoxazole comprimé en discontinu et de l'aciclovir en per os.
 - Traitement orthopédique indiqué en cas de fractures pathologiques et en cas de lésions osseuses instables.
 - Traitement de l'hypercalcémie par une hyperhydratation à raison de 3l/24h, des biphosphonates par perfusion de l'acide zoledronique à 4mg sur 15 minutes (La dose est adaptée selon la clairance rénale et s'il n'y a pas de contre-indication) et l'instauration d'une chimiothérapie d'induction.
 - L'insuffisance rénale est réversible après la prescription d'un traitement spécifique et d'un traitement symptomatique basé sur une hydratation hydro-sodée de 3l/J, une alcalinisation des urines PH>7 et la correction des facteurs favorisants (déshydratation, hypercalcémie, infections urinaires).

- Traitements des événements indésirables
 - Antiémétiques par ondansetron injectable
 - Transfusion sanguine :
 - Par des culots globulaires rouges. L'indication de la transfusion tient compte de l'hémodilution, du taux d'hémoglobine, de l'état clinique du patient et des signes de tolérance. Le seuil retenu est de 8g/dl.
 - Par des culots plaquettaires. L'indication de la transfusion tient compte du taux de plaquettes avec le seuil hémorragique et le syndrome hémorragique clinique.
 - Prise en charge de la neutropénie fébrile : les antibiotiques et les facteurs de croissance.
 - Traitement symptomatique de la neuropathie périphérique : Vitamine B1B6 et ou pregabaline ou Analgésiques opioïdes (patch de fentanyl).
 - Prophylaxie et traitement des thromboses : par les antiagrégants plaquettaires et les anticoagulants type HBPM (Tableau 10).

Tableau 10. Recommandations pour la prophylaxie de la thrombose

Facteur de risque	Recommandation
Si aucun facteur de risque ou présence d'un seul facteur de risque	Aspirine 81 à 325 mg une fois par jour
Si deux ou plusieurs facteurs de risque	-HBPM : *Enoxaparine (Lovenox®) : 0,4 ml / jour *Tinzaparine (Innohep®) : 3500 UI à 4500 UI / jour -Warfarine à pleine dose : le rapport normalisé international (INR) 2-3 est recommandé.

– **Thérapeutiques de fond**

Induction :

Deux protocoles de quatre cycles chacun sont utilisés :

- L’association bortezomib-thalidomide- dexamethasone (VTD)
- L’association bortezomib-cyclophosphamide-dexamethasone (VCD) utilisée en cas de contre-indication aux IMiDs

Le bortezomib est injecté en SC selon le groupe en bihebdomadaire pour le groupe A et en hebdomadaire pour le groupe B (Tableau 11).

Tableau 11. Les protocoles de traitement d’induction

Bihebdomadaire (Groupe A)	
VTD	<ul style="list-style-type: none"> – Bortezomib 1,3 mg/m² J1 J4 J8 J11 SC – Thalidomide 100 mg/j po en continu. – Dexamethasone 40 mg J1 J4 J8 J11 PO
VCD	<ul style="list-style-type: none"> – Bortezomib 1,3 mg/m² J1 J4 J8 J11 SC – Cyclophosphamide 300 mg/m² J1 J8 +/-J15 IV – Dexamethasone 40 mg J1 J4 J8 J11 PO
Hebdomadaire (Groupe B)	
VTD	<ul style="list-style-type: none"> – Bortezomib 1,3 mg/m² J1 J8 J15 J22 SC – Thalidomide 100 mg/j po en continu. – Dexamethasone 40 mg² J1 J8 J15 J22 PO
VCD	<ul style="list-style-type: none"> – Bortezomib 1,3 mg/m² J1 J8 J15 J22 SC – Cyclophosphamide 300 mg/m² J1 J8 +/-J15 IV – Dexamethasone 40 mg² J1 J8 J15 J22 PO

Post induction :

- **Mobilisation, intensification thérapeutique et autogreffe des CSH** : réalisées au centre de greffe de l'EHU d'Oran :
 - La mobilisation des CSP par le G-CSF à la dose de 15 µg/kg/jour pendant cinq jours du J -6 au J -2.
 - Le prélèvement des CSP par apherèse
 - Le comptage des CSP par cytométrie en flux avec un seuil minimum des CD34+ de 2×10^6 /kg.
 - L'intensification par du melphalan injectable à la dose de 200 mg/m² à J-1.
 - L'injection du greffon ou autogreffe a lieu 24 heures après le conditionnement à J0.
- **Consolidation** comportée deux cycles du même protocole d'induction avec une injection hebdomadaire du bortezomib pour les deux groupes (Tableau 12) débuté deux mois après l'autogreffe de CSH ou juste après l'induction s'il n'y a pas d'intensification.

Tableau 12. Les protocoles de traitement de consolidation

Hebdomadaire	
VTD	- Bortezomib 1,3 mg/m ² J1 J8 J15 J22 SC - Thalidomide 100 mg/j po en continu. - Dexamethasone 40 mg ² J1 J8 J15 J22 PO
VCD	- Bortezomib 1,3 mg/m ² J1 J8 J15 J22 SC - Cyclophosphamide 300 mg/m ² J1 J8 +/-J15 IV - Dexamethasone 40 mg ² J1 J8 J15 J22 PO

- **Entretien** par de la thalidomide à 50 mg/jour per os pendant 12 mois associé au traitement antiagrégant plaquettaire (acide acétique salicylique 100mg/jour) ou HBPM.
- **Suivi** : une fiche de suivi hebdomadaire est établie comportant des renseignements individuels, le groupe de l'essai, la clinique, la biologie et les événements indésirables (Annexe 15).

- **L'évaluation de la réponse au traitement** est établie selon les critères de l'IMWG (Annexe 2), à la fin du traitement d'induction, puis en post-greffe, à la date de J100. Le bilan d'évaluation comporte :
 - Examen clinique
 - Hémogramme
 - Bilan rénal standard : urée et créatinine
 - Bilan phosphocalcique
 - Bilan protidique comprend associant :
 - Une protidémie, une albuminémie
 - Une électrophorèse des protéines sériques et ou urinaire avec immunofixation
 - Une protéinurie de BJ
 - Un dosage des chaînes légères libres sériques.

Questionnaire de Morisky modifié		
Vous arrive-t-il parfois d'oublier le jour de traitement ?	oui <input type="checkbox"/>	non <input type="checkbox"/>
Vous est-il déjà arrivé de réduire la dose ou d'arrêter sans en informer votre médecin parce que vous vous sentiez moins bien en les prenant ?	oui <input type="checkbox"/>	non <input type="checkbox"/>
Quand vous ressentez beaucoup moins, voire plus du tout vos symptômes, vous arrive-t-il parfois d'arrêter le traitement ?	oui <input type="checkbox"/>	non <input type="checkbox"/>
Le fait de devoir prendre des traitements une ou deux fois par semaine représente un réel inconvénient. Vous arrive-t-il parfois d'être contrarié(e) par le fait d'avoir à respecter ce traitement ?	oui <input type="checkbox"/>	non <input type="checkbox"/>
<p style="margin: 0;">Compter un point par réponse notée « non » :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Bonne observance : score = 4 - Faible observance : score 2 ou 3 - Non-observance : score < 2 		

Figure 26. Questionnaire de Morisky modifié

- **Étude de la toxicité** par la recherche de signes d'intolérance et ou de toxicité, effectuée durant toutes les étapes du traitement (induction, intensification + autogreffe, consolidation et entretien). Les événements indésirables sont classés selon l'échelle de l'OMS (Annexe 11).
- **Étude de l'observance au protocole** : un questionnaire de MORISKY (Annexe 12) modifié (Figure 26) est rempli soit par les patients soit par une tierce personne après le premier cycle et la fin d'induction.
- **Bilan de contrôle** : Le bilan de surveillance est réalisé après la fin du traitement tous les trois mois comprenant :
 - Un examen clinique complet à la recherche des signes en faveur d'une rechute
 - Un bilan biologique :
 - Un hémogramme
 - Une fonction rénale avec urée et créatinine.
 - Un bilan protidique : VS et ou EPS et ou Protéinurie de BJ et ou FLC
 - Un bilan phosphocalcique
 - Un bilan radiologique standard en fonction de signes d'appel cliniques
- **Les signes de rechute**, cliniques et biologiques sont appréciés selon les critères de rechute de l'IMWG (Tableau 13)

Les facteurs étudiés sont :

- **Les réponses au traitement d'induction** sont classées selon les recommandations de l'IMWG 2009 (Annexe 2).

Critères de jugement et d'évaluation après quatre cycles d'induction :

Clinique :

- Disparition de la douleur.
- Régression du syndrome anémique.
- Amélioration des complications.

Biologique :

- Correction de l'hémogramme.
- Correction du bilan protidique (VS, Electrophorèse des protéines...).
- Amélioration de la fonction rénale, bilan calcique.

Tableau 13. Critères de rechute selon l'IMWG

Rechute clinique	Rechute biologique
<p>Un ou plusieurs de ces critères :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Apparition d'un nouveau plasmocytome dans les tissus mous ou de lésions osseuses à l'imagerie. • Augmentation de la taille des plasmocytomes existants ou des lésions osseuses > 50% (et au moins 1cm). • Hypercalcémie (> 115 mg/l ou > 2,875 mmol/l). • Baisse de l'hémoglobine (> 2 g/dl ou au-dessous de 10 g/dl). • Dysfonction rénale (de novo ou récurrente). • Hyperviscosité nécessitant une intervention thérapeutique. 	<ul style="list-style-type: none"> • Un doublement du composant monoclonal lors de deux mesures consécutives dans un intervalle < 2mois avec pour valeur de référence 0,5g/dl. <p>Ou</p> <ul style="list-style-type: none"> • Lors de deux mesures consécutives de toute augmentation : <ul style="list-style-type: none"> – Du taux sérique de protéine monoclonale \geq 1g/dl – Ou de la protéine monoclonale urinaire \geq 500mg/24h – Ou des chaînes légères libres \geq 20 mg/dl (et un ratio anormal de chaîne légères libres) ou augmentation de 25%.

– **Les survies :**

La date de point est le 30/08/2018.

- La survie globale (OS) est définie comme le délai entre la date de diagnostic et la date de décès (toutes causes confondues). Les patients en vie sont censurés à la date des dernières nouvelles. Les perdus de vue sont considérés comme décédés à la date des dernières nouvelles.
- La survie sans progression (PFS) est définie comme le délai entre la date de RC et la date d'apparition d'un événement.
- La survie sans maladie (DFS) est mesurée à partir de la date de RC à la date du décès ou de la rechute (considérés comme des événements compétitifs), et la mortalité attribuable au traitement.

- **Les intolérances et les événements indésirables** selon « le classement OMS des grades de toxicité » (Annexe 11).
- **L’observance** par une méthode indirecte « le questionnaire de Morisky » modifié.

La période de suivi : les patients sont suivis sur une période minimale de 6 mois et une durée maximale de 33 mois.

Analyse statistique des données

- La saisie et l’exploitation des données est réalisée sur matériel informatique sur logiciel Epi info V6 et Excel07.
- Nous avons utilisé les tests paramétriques classiques tels que le test de Khi2 pour la comparaison des variables qualitatives et le test de Student pour la comparaison des moyennes (variables quantitatives).
- Pour chaque test statistique utilisé, le test est comme significatif lorsque p (degré de signification) est inférieur à 0,05.
- Nous avons utilisé le test du log-rank pour la comparaison des courbes de survie établies par la méthode de Kaplan-Meier.
- Les courbes de survie sont établies en utilisant le logiciel SPSS (Statistical Package for the Social Science) version 16.

3. Résultats

3.1. Répartition des patients.

Sur les 87 patients recensés dans la période d'étude entre janvier 2016 et décembre 2017, 80 ont été inclus : 40 pour chaque groupe. Parmi les sept patients non inclus ; 4 sont sous dialyse, un cas d'amylose confirmée par biopsie rénale et gingivale et deux sont décédés avant de pouvoir entamer l'induction.

L'inclusion est clôturée après deux ans et après avoir atteint le même nombre de patients dans les deux groupes.

3.2. Caractéristiques des patients

3.2.1. Les caractéristiques anthropologiques

Sur les 80 cas de MM symptomatique, nous avons noté une répartition équitable dans les deux groupes concernant l'âge et le sex-ratio (Tableau 14).

Tableau 14. Caractéristiques anthropologiques de la population étudiée

Caractéristiques	Nombre des Patients (Pourcentage)		p
	N (%)		
	Groupe A N 40	Groupe B N 40	
Age (ans)			
Moyenne	56	55	0.9
Médiane	56,3	55,7	0.
Valeurs extrêmes	38 – 65	40 - 65	
Sex-ratio (H/F)	1,50	1,66	0.8
Masculin	24 (60)	25 (63)	
Lieu de résidence			
Rural	16 (40)	15 (38)	

3.2.2. Répartition selon l'âge

La population étudiée a un âge supérieur à 50 ans dans 81,5% des cas (Figure 27). La moyenne d'âge est de 55,6 ans, avec des extrêmes d'âge entre 38 et 65 ans (Tableau 15).

Tableau 15. Données des patients selon l'âge

	Groupe A	Groupe B	<i>p</i>
Age moyen	56	55	0,06
Valeurs extrêmes	38 - 65	40 - 65	

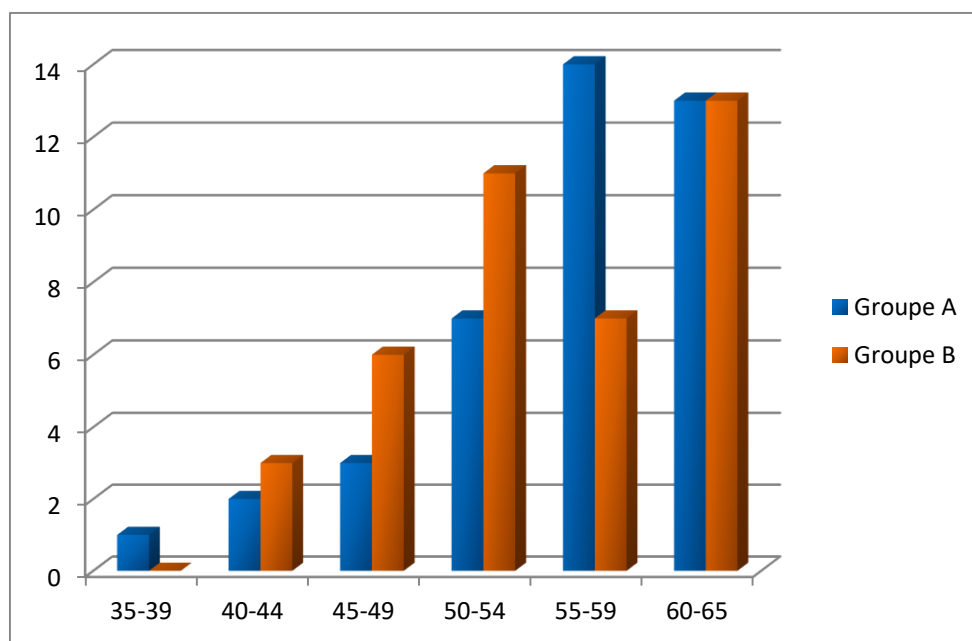


Figure 27. Répartition selon les tranches d'âge

3.2.3. Répartition selon l'année de recrutement

En 2016, 37 patients sont inclus sur 61 patients présentant un MM. En 2017, 43 sur 66 patients (Figure 28).

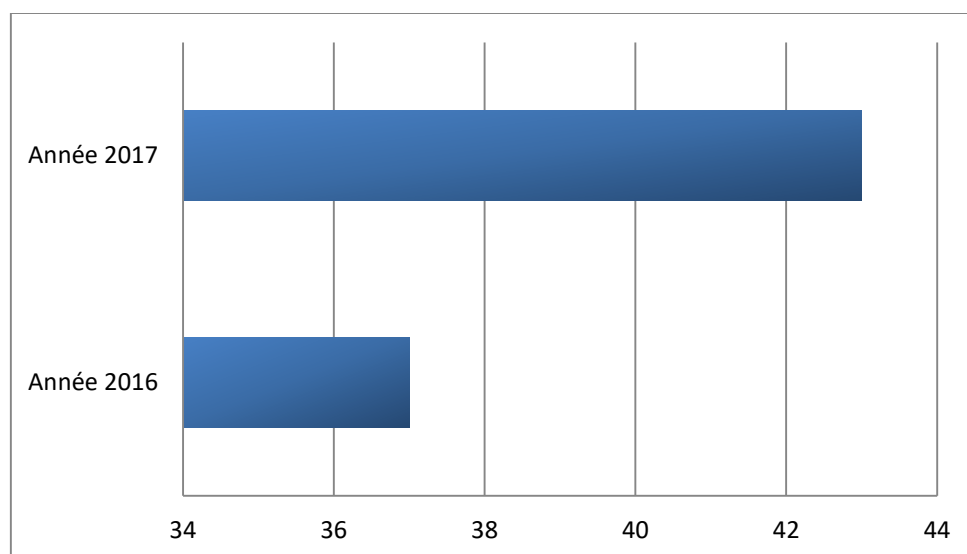


Figure 28. Répartition selon l'année de recrutement

3.2.4. Répartition selon le sexe

Il y a une prédominance masculine avec un sex-ratio à 1,58 (1,5 et 1,66 dans le groupe A et B respectivement) (Figure 29).

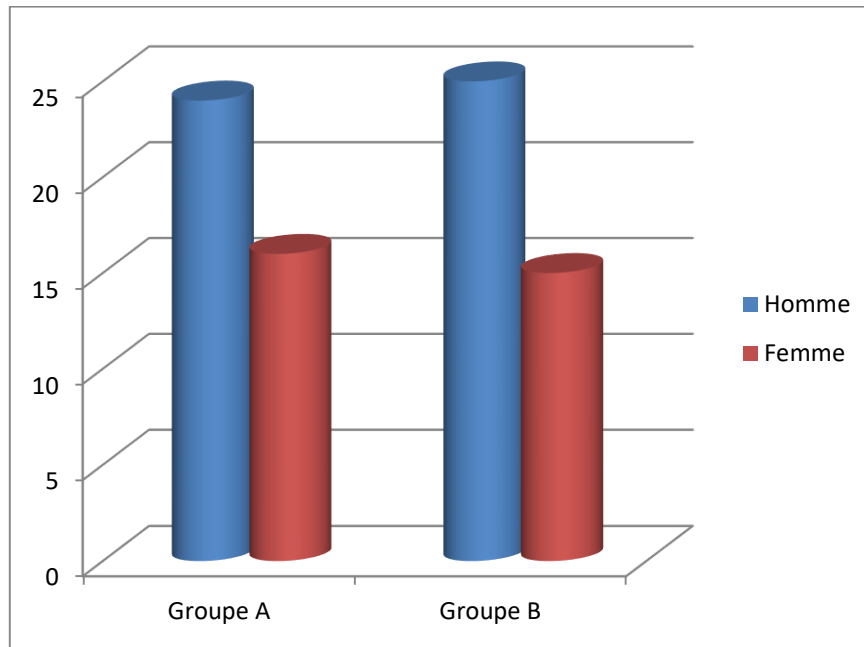


Figure 29. Répartition selon le sexe

3.2.5. Caractéristiques cliniques

Nous avons noté la présence d'une comorbidité au diagnostic chez 31,25% de l'ensemble des patients. L'hypertension artérielle est la comorbidité la plus fréquente chez nos malades (12,5% pour le groupe A et 15% pour le groupe B. Trois patients avaient une insuffisance rénale chronique dans leurs antécédents.

Le délai de diagnostic moyen est de 101 jours (plus de 3 mois), et le $PS \geq 2$ chez 86,25% des patients.

Les symptômes cliniques majeurs au moment du diagnostic sont :

- Les douleurs osseuses dans plus de 86,25 % des cas, dont 43,34% intenses et 86,95% de siège rachidien.
- La pâleur cutanée du syndrome anémique chez plus de 51,25 % des patients.

On a noté que 12,5% des patients sont asymptomatiques cliniquement au diagnostic (Tableau 16).

Tableau 16. Caractéristiques cliniques des patients au diagnostic

Caractéristiques	Nombre des Patients (Pourcentage)		<i>p</i>
	N (%)		
	Groupe A N 40	Groupe B N 40	
Comorbidité	12 (30)	13 (32,5)	
HTA	5 (12,5)	6 (15)	0.09
Diabète	4 (10)	3 (7,5)	0.08
HTA + Diabète	2 (5)	2 (5)	1
Insuffisance rénale	1 (7,5)	2 (5)	0.08
Statut de performance			
PS 1	8 (20)	8 (20)	1
PS 2	23 (57,5)	21 (52,5)	0.07
PS 3	5 (12,5)	7 (17,5)	0.06
PS 4	4 (10)	4 (10)	1
Délai moyen diagnostic (jours)	96	101	0.08
Douleur	35 (87,5)	34 (85)	0.09
Anémie	21 (52,5)	22 (55)	0.07
Hyperviscosité	1 (2,5)	2 (5)	0.05
Asymptomatique	4 (10)	5 (12,5)	0.08
Complications			
Fractures pathologiques	1 (2,5)	0 (0)	0.06
Signes neurologiques	4 (10)	2 (5)	0.08
Tumeurs osseuses	0 (0)	1 (2,5)	0.06
Syndrome infectieux	2 (5)	4 (10)	0.05

3.2.6. Caractéristiques biologiques

3.2.6.1. Caractéristiques hématologiques

L'hémogramme est réalisé chez l'ensemble des patients. Il est normal chez 33,75% des patients. Le taux d'hémoglobine est aux alentours de 10 g/dl chez 38,75% des cas. La neutropénie est objectivée chez 4 patients et la thrombopénie chez 3 patients (Tableau 17).

Le myélogramme est réalisé chez l'ensemble des patients, concluant chez 91,25% des cas avec une plasmocytose moyenne de 33,9%.

La biopsie ostéomédullaire complétée par une immunohistochimie est réalisée chez 12,5% des cas.

Tableau 17. Caractéristiques biologiques et hématologiques au diagnostic

Paramètre	Groupe A		Groupe B		p
	Valeur moyenne	Intervalle	Valeur moyenne	Intervalle	
Taux d'hémoglobine (g/dl)	10	5,20-13,40	10,7	6,20-12,40	0.7
Taux de globules blancs (/mm ³)	7 200	2 610-14 000	7 300	2 500-16 000	0.9
Taux de plaquettes (/mm ³)	230 040	55000-611 000	250 500	65 000-500 000	0.6
Plasmocytose médullaire(%)	34,8	10-60	32,9	10-59	0.8

3.2.6.2. Caractéristiques protidiques (Tableau 18)

Le bilan protidique sérique, l'EPS est réalisée chez l'ensemble des patients complétée par l'IFS chez 92,25%. Les FLC ont été demandé chez 37,5% avec un ratio anormal à des chaînes Kappa à 63,3%.

Les bilans protidiques urinaires ; la protéinurie des 24H est réalisée chez 96,25% des cas revenue positive chez 21,05% des patients. L'IFU est demandé chez 41,25% des cas objectivant des chaînes légères Kappa à 80,7%.

Tableau 18. Caractéristiques protidiques au diagnostic

Paramètre	Groupe A		Groupe B		p
	Valeur moyenne	Intervalle	Valeur moyenne	Intervalle	
VS 1e h (mm)	77	32-146	82	22-150	0.1
Taux de protidémie (g/l)	95,20	66-138	94,50 g/l	63-135	0.8
Taux du composant monoclonal (g/l)	42,33	4,88-63,90	39,43 g/l	4,28-65,40	0.6

Répartition selon le pic monoclonal à l'EPS

La présence du pic monoclonal est retrouvée dans 80 % des cas (Figure 30).

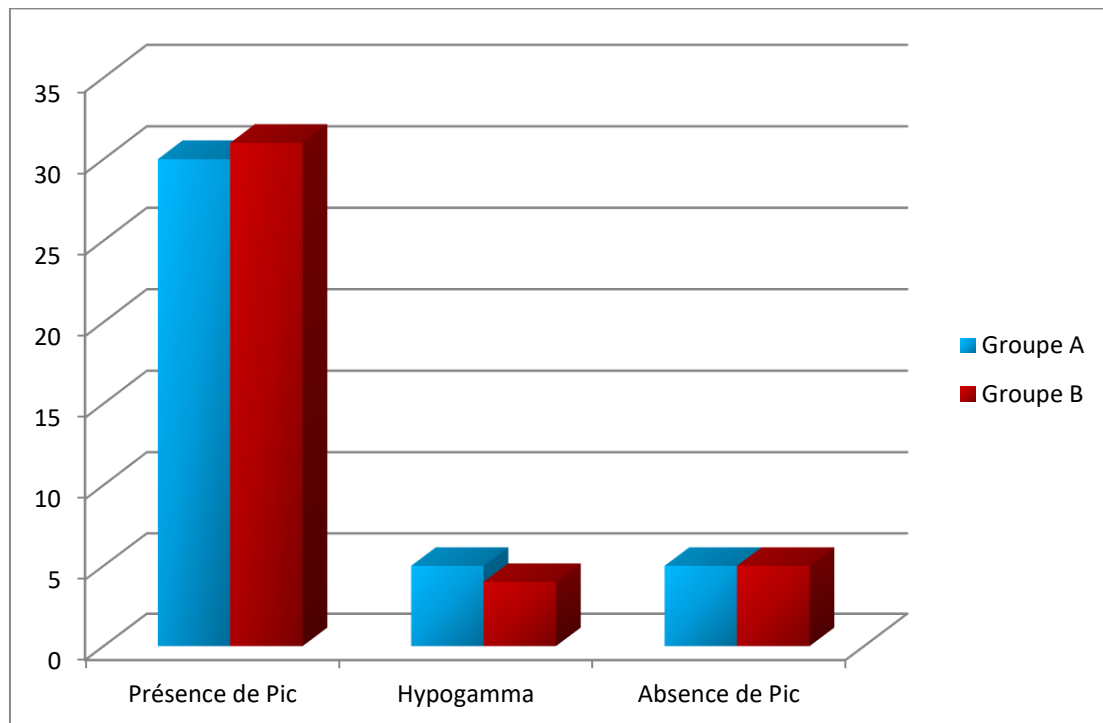


Figure 30. Répartition des patients selon le pic monoclonal

Tableau 19. Données selon le type du composant monoclonal

	Groupe A N 40	Groupe B N 40	p
IgG	22 (55)	21 (52,5)	0.7
IgA	7 (17,5)	6 (15)	0.8
Chaines légères	6 (15)	7 (17,5)	0.6
Autres	3 (7,5)	4 (10)	0.5
Non précisé	2 (5)	2 (5)	1

Répartition selon l'Ig monoclonal

La forme de MM à IgG est observée chez 51,25% des patients, alors que dans 13,75% des cas le type d'Ig n'est pas précisé (Tableau 19- Figure 31). La monoclonalité est de type kappa dans 72,2% des cas et de type Lambda chez 27,8% des patients (Figure 32).

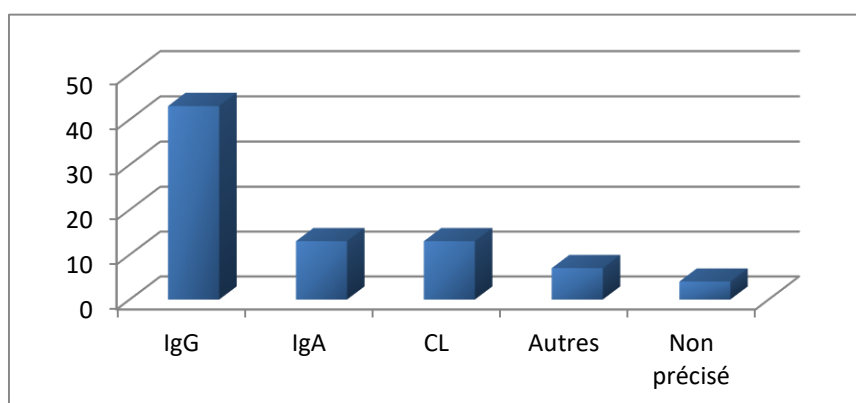


Figure 31. Répartition des patients selon le type du composant monoclonal

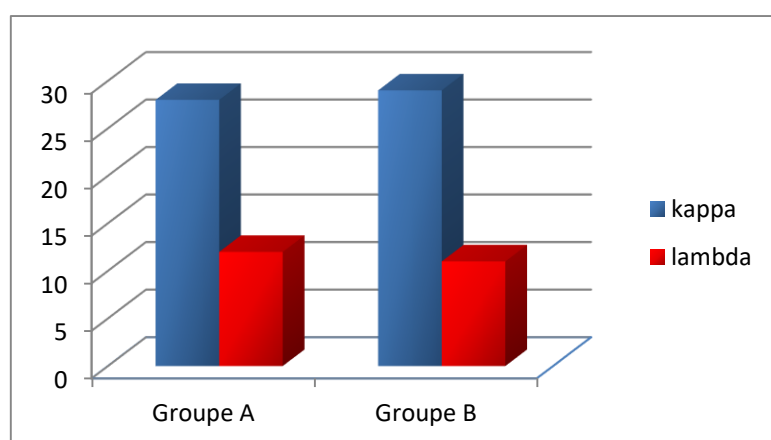


Figure 32. Répartition des patients selon la monoclonalité k/λ

Tableau 20. Les critères biologiques au diagnostic

Paramètre	Groupe A		Groupe B		p
	Valeur moyenne	Intervalle	Valeur moyenne	Intervalle	
Taux de calcémie (mg/l)	98,2	69-189	99,37	69-189	0.7
LDH					
Normal	31		28		0.5
Augmenté	9		12		
Taux urée sérique (g/l)	0,81	0,15-14,90	0,82	0,14-15,90	0.9
Taux de créatinine sérique (mg/l)	14,18	6,40-72	16,64	5,60-66	0.4
Clairance rénale* (ml/min)	60,20	10-111	64,50	12-115	0.5
CRP	23	N-110	11	N-87	0.08
Taux de B2 microglobuline (g/l)	6,30	1,34-20,20	6,20 g/l	1,36-19,70	0.9

*CKD-EPI

3.2.6.3. Autres critères biologiques

Le reste des bilans biologiques à viser diagnostic et pronostic sont résumés sur le tableau ci-dessous (Tableau 20).

3.2.7. Caractéristiques radiologiques

La radiologie standard est réalisée chez l'ensemble des patients.

Les radios des diaphyses (fémorales et humérales) sont réalisées chez 47,5% des cas.

La TDM est réalisée chez 23,7% des patients (rachis et abdominale) et l'IRM du rachis est indiquée chez seulement 18,7 % des cas. Les résultats de l'imagerie sont dominés par des lésions ostéolytiques objectivées chez 46,25% de l'ensemble des patients. On a noté une absence des lésions à l'imagerie chez 31,25% des cas. Les restes des signes sont résumés dans le tableau 21.

Tableau 21. Données radiologiques au diagnostic

	Groupe A N 40	Groupe B N 40	
Signes radiologiques	Nombre des patients (%)	Nombre des patients (%)	<i>p</i>
Lésions ostéolytiques	19 (55)	18 (45)	0.6
Déminéralisation osseuse	3 (7,5)	2 (5)	0.8
Tassement vertébral	4 (10)	3 (7,5)	0.9
Fracture pathologique	1 (2,5)	0 (0)	0.1
Masse plasmocytaire	0 (0)	1 (2,5)	0.1
Compression médullaire	2 (5)	3 (7,5)	0.8
Absence de signes	12 (30)	13 (32,5)	0.9

3.2.8. Caractéristiques selon le pronostic

3.2.8.1. Classification de Salmon et Durie

71,25% des patients sont classés stade IIIA au diagnostic, et 20 % des cas sont des stades IIIB. 8,75% des patients sont classés de faible masse tumorale stade IIA. La répartition selon les groupes est sur la figure 33.

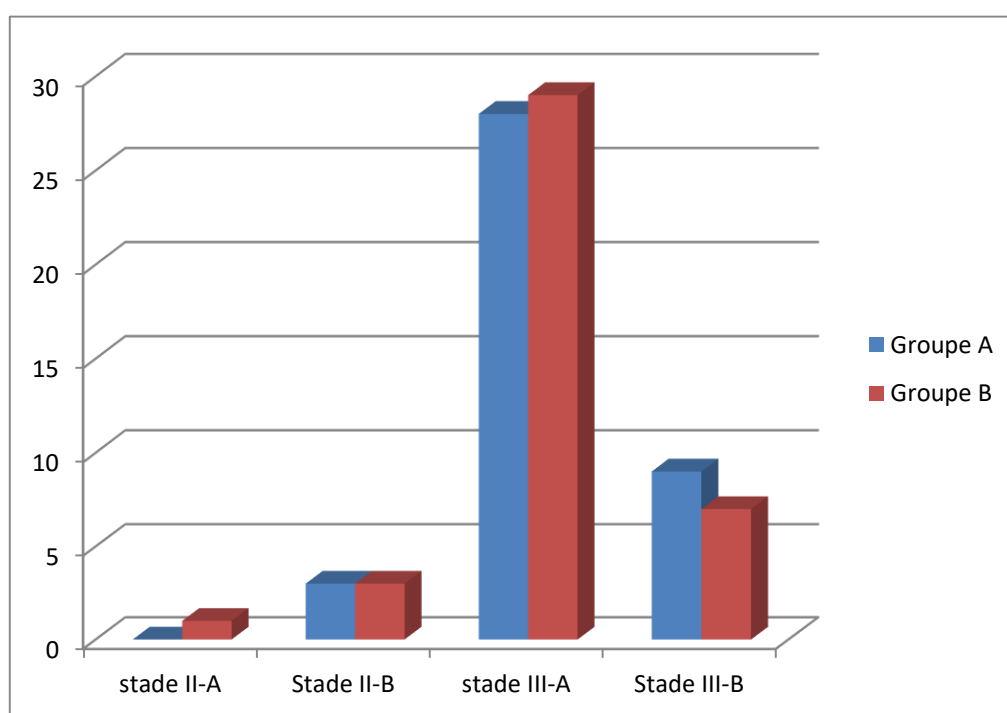


Figure 33. Répartition des groupes de patients selon la classification de Salmon et Durie

Tableau 22. Données des patients selon la classification ISS

ISS	Groupe A	Groupe B	p
	N 40	N 40	
	Nombre des patients (%)	Nombre des patients (%)	
I	7 (17,5)	9 (22,5)	0.08
II	15 (37,5)	13 (32,5)	0.09
III	12 (30)	13 (32,5)	0.1
Non précisé	6 (15)	5 (12,5)	0.1

3.2.8.2. Classification ISS (International Scoring System)

76,25% des patients sont scorés II et III selon la classification ISS. Chez 11 patients le score ISS n'est pas précisé (13,75%) (Tableau 22).

3.2.9. Répartition selon le traitement d'induction

81,25% des patients ont reçu 04 cycles VTD en induction (80% dans le groupe A *versus* 82,5% dans le groupe B).

Le reste ont reçu 4 cycles VCD en induction (20% dans le groupe A *versus* 17,5% dans le groupe B) (Figure 34).

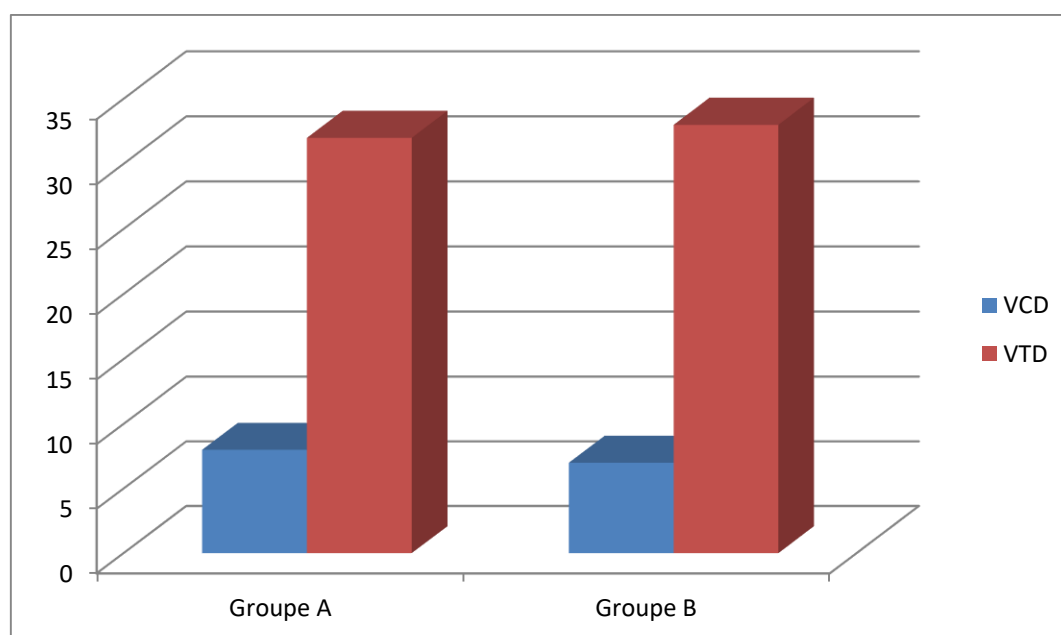


Figure 34. Répartition des groupes de patients selon les cycles d'induction

3.3. Évaluation thérapeutique

3.3.1. A L'induction

3.3.1.1. Évaluation globale des patients après traitement d'induction

La réponse globale est de 93,75% chez l'ensemble des patients inclus et 57,5% des patients ont une réponse supérieure à 90% selon l'IMWG. La VGPR est obtenue chez plus de 46,25% des cas dans les deux groupes (Figure 35).

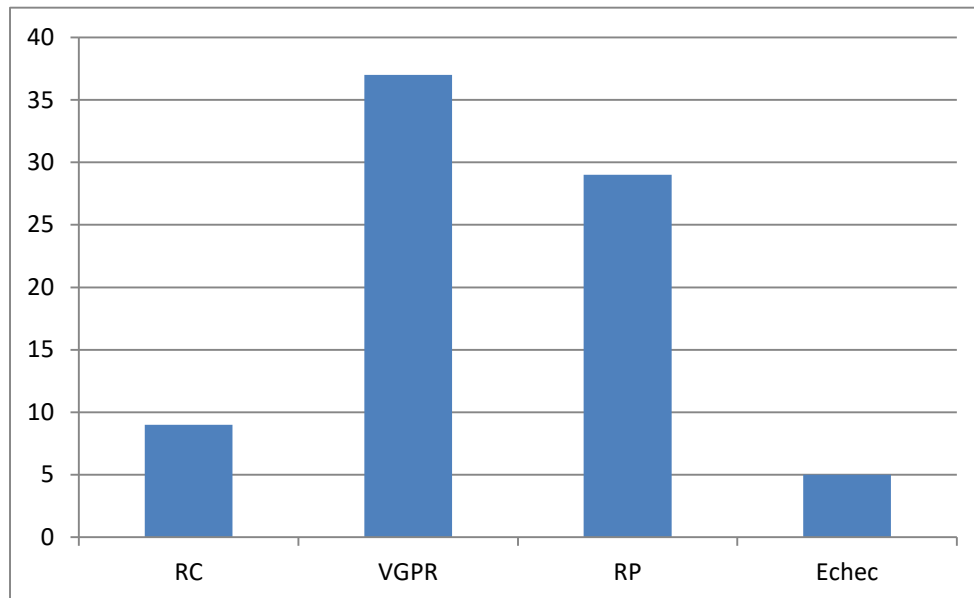


Figure 35. Répartition des patients selon la réponse à la chimiothérapie d'induction

3.3.1.2. Évaluation de l'induction chez les deux groupes :

La réponse globale à l'induction dans le groupe A est de 95% et elle du groupe B est de 92,5% (Tableau 23). On note que la VGPR et la RP est identique dans les deux groupes (45 et 37,5% respectivement).

Tableau 23. Données des patients selon la réponse à l'induction

	Groupe A N 40	Groupe B N 40	<i>p</i>
RC	5 (12,5)	4 (10)	0.1
VGPR	18 (45)	18 (45)	1
RP	15 (37,5)	15 (37,5)	1
Echec	2 (5)	3 (7,5)	0.1
Réponse globale	95%	92,5%	0.1

Tableau 24. Données des patients selon la réponse aux différents protocoles d'induction

	Group A		Groupe B	
	VTD	VCD	VTD	VCD
	n : 32 (%)	n : 8 (%)	n : 33 (%)	n : 7 (%)
RC	4 (13,33)	1 (12,5)	3 (9,09)	1 (14,28)
VGPR	15 (46,87)	3 (37,5)	15 (45,45)	3 (42,85)
RP	12 (34,37)	3 (37,5)	13 (39,39)	2 (28,57)
Echec	1 (3,33)	1 (12,5)	2 (6,06)	1 (14,28)

3.3.1.3. Évaluation de l'induction des deux groupes selon le traitement

La réponse complète dans le groupe A avec VTD est supérieur au groupe VCD (13,33 *versus* 12,5%) (Tableau 24). Dans le groupe B VCD, la RC est supérieure à celle de groupe B VTD (14,28 *versus* 9,09%) (Figure36).

La réponse globale groupe A : VTD 96,87% *versus* VCD 87,5%

La réponse globale groupe B : VTD 93,93% *versus* VCD 85,7%

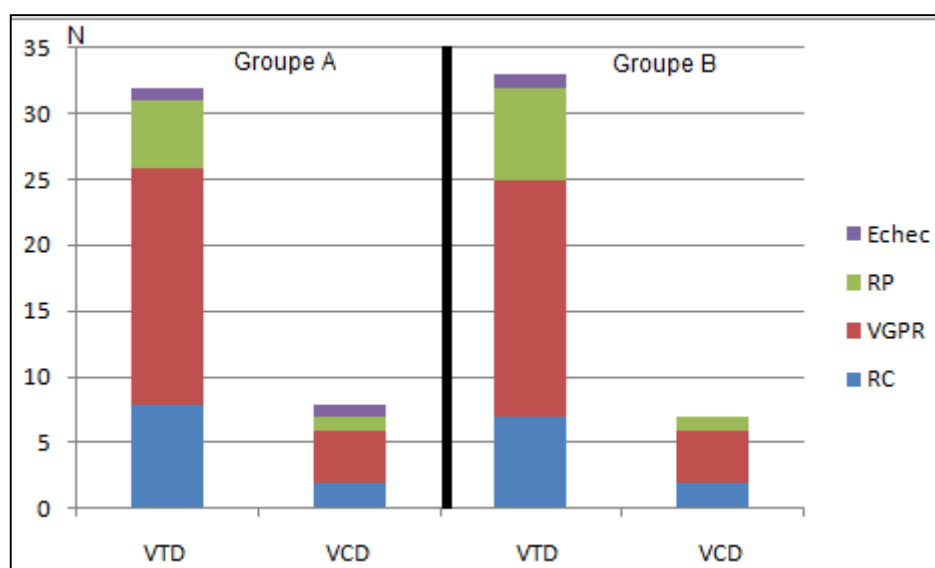


Figure 36. Réponse thérapeutique et répartition des patients selon le protocole d'induction (VTD *versus* VCD)

3.3.1.4. Évaluation de l'induction dans les deux groupes selon le PS

La réponse globale du groupe A est de 93,93% pour les PS < 3 et de 77,77% des cas pour les PS ≥ 3. Pour le groupe B : PS < 3 *versus* PS ≥ 3 la réponse globale est de 96,55% *versus* 81,81% (Tableau 25 – Figure 37).

Tableau 25. Données des patients selon PS et la réponse à l'induction

	Group A		Groupe B	
	PS < 3 n : 31 (%)	PS ≥ 3 n : 9 (%)	PS < 3 n : 29 (%)	PS ≥ 3 n : 11 (%)
RC	4 (12,90)	1 (11,11)	3 (10,34)	1 (9,09)
VGPR	16 (51,61)	3 (33,33)	14 (48,27)	4 (36,36)
RP	11 (35,48)	3 (33,33)	11 (37,93)	4 (36,36)
Echec	0 (0)	2 (22,22)	1 (3,44)	2 (18,18)

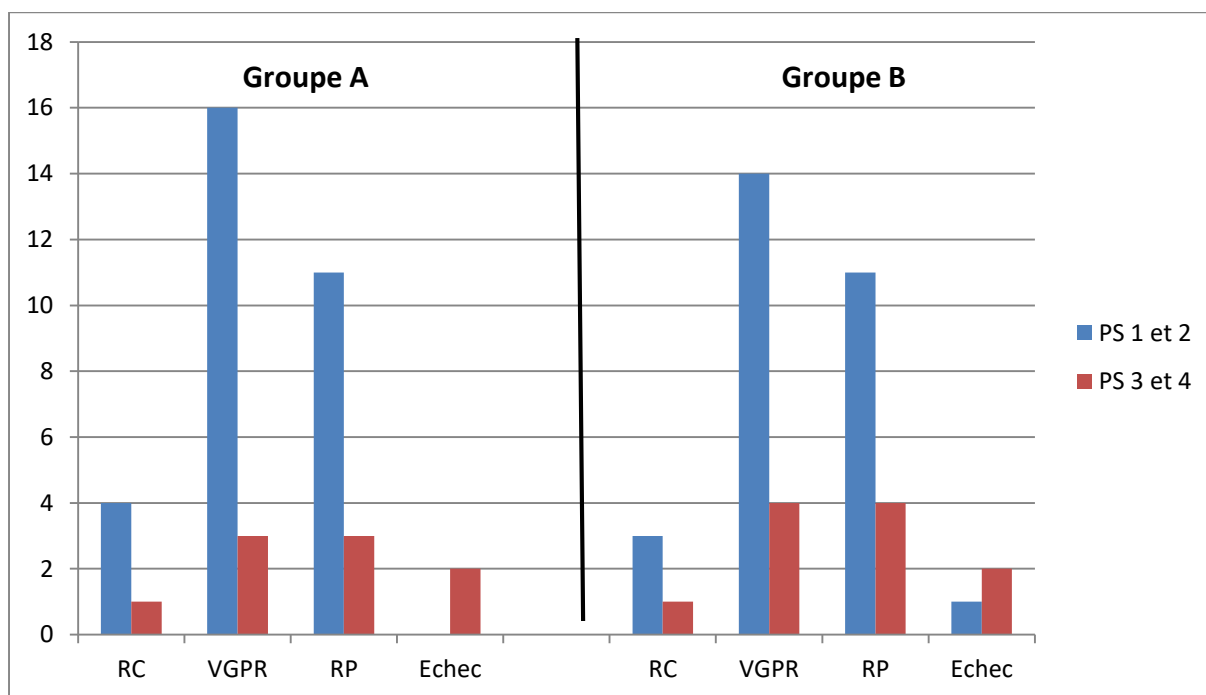


Figure 37. Répartition des groupes selon le PS

3.3.1.5. Évaluation de l'induction selon le composant monoclonal

(Tableau 26 – Figure 38)

Tableau 26. Données des patients selon le composant monoclonal et la réponse à l'induction

	Groupe A			Groupe B		
	IgG n: 22 (%)	IgA n: 8 (%)	CL n: 6 (%)	IgG n: 21(%)	IgA n: 6 (%)	CL n: 7 (%)
RC	4 (18,18)	1 (12,5%)	0	3 (14,28)	1 (16,66)	0
VGPR	12 (54,54)	2 (25)	2 (33,33)	11(52,38)	2 (33,33)	1 (14,28)
RP	6 (27,27)	3 (37,5)	3 (50)	6 (28,57)	2 (33,33)	5 (71,42)
Echec	0	2 (25)	1 (16,66)	1 (4,76)	1 (16,66)	1 (14,28)

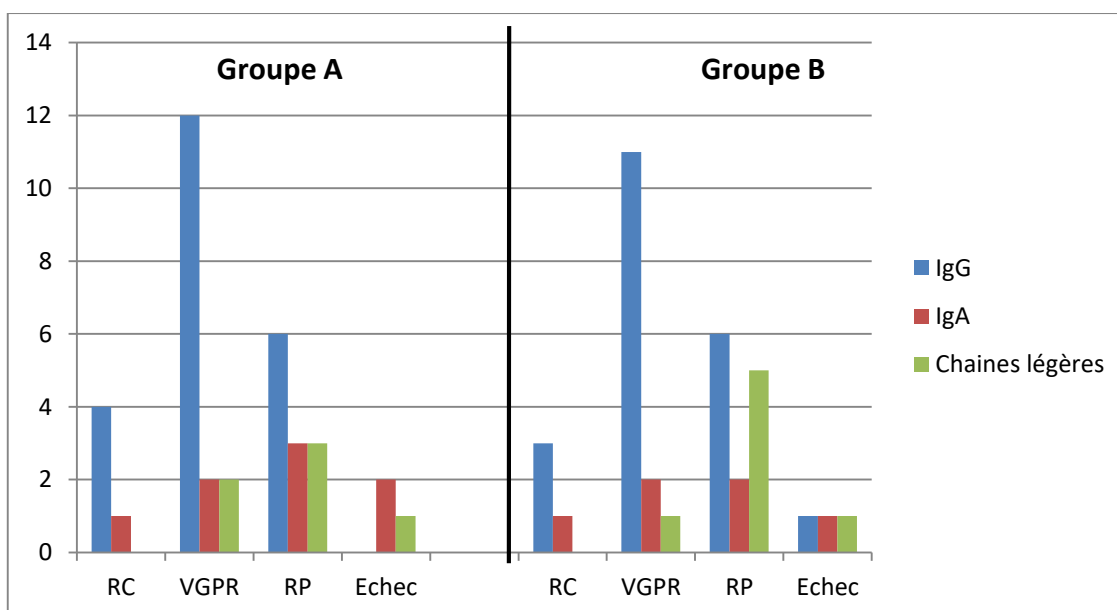


Figure 38. Répartition des réponses selon le composant monoclonal

3.3.1.6. Évaluation de l'induction selon la classification Salmon et Durie
(Figure39)

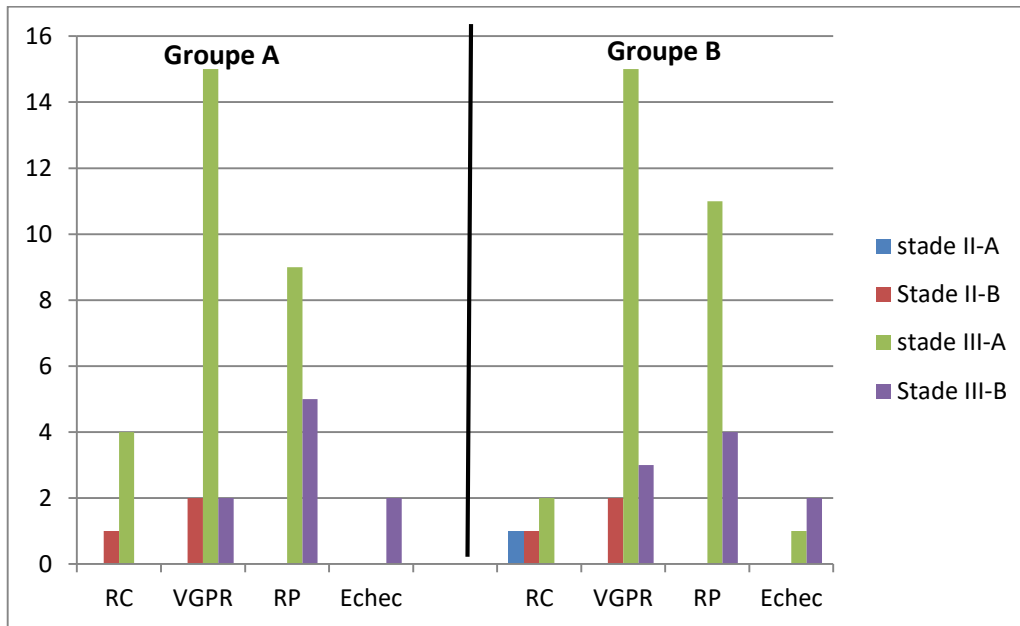


Figure 39. Répartition des patients selon la classification de Salmon et Durie

3.3.1.7. Évaluation de l'induction selon l'ISS (Figure 40)

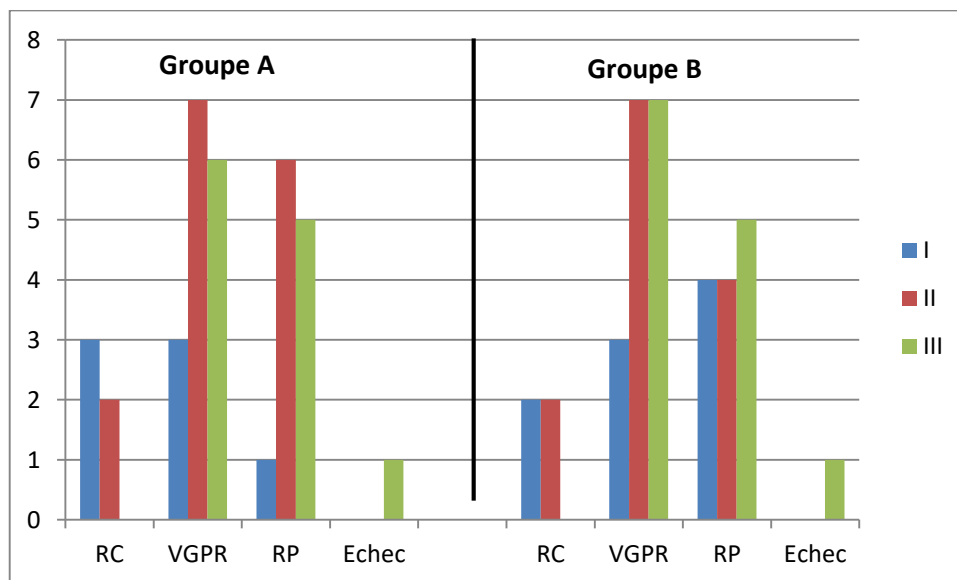


Figure 40. Répartition des patients selon la classification ISS

3.3.2. En post induction

3.3.2.1. Intensification et autogreffe

Tous les patients en RC et VGPR ont été proposés pour une intensification, 20% de l'ensemble des patients (Groupe A 25% *versus* Groupe B 13%) ont reçu une intensification thérapeutique suivie d'une autogreffe de CSP.

Les 36,2% des patients en RP (35% *versus* 37,5%) ont reçu en plus deux autres cures afin de réduire la masse tumorale au maximum et d'améliorer la réponse thérapeutique. 41,5% de ces patients ont pu obtenir une VGPR.

Les causes pour lesquelles l'intensification n'a pas pu être réalisée sont :

- Comorbidités
- Refus des patients
- Indisponibilité de melphalan injectable pendant la période d'étude.

Il faut noter que les patients en échec thérapeutique ont été rattrapés par des protocoles de deuxième ligne.

3.3.2.2. La consolidation

Les patients en réponse globale ont reçu des cures de consolidation du même protocole d'induction (Figure 41).

- Les patients autogreffés ont reçu deux cures.
- Les patients non autogreffés ont reçu cinq cures

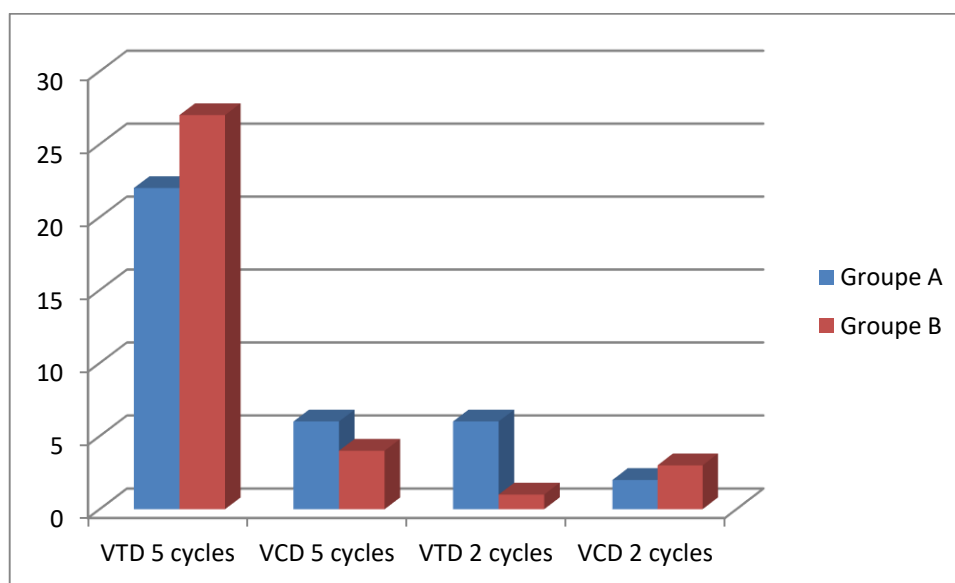


Figure 41. Répartition des patients selon le schéma de consolidation

3.4. Les courbes de survie

Le suivi médian à la date de point du 30/08/2018 est de 30 mois avec un recul minimum de 6 mois et un recul maximal de 34 mois.

3.4.1. Statut aux dernières nouvelles (DDN) (Tableau 27)

Tableau 27. Données des patients selon le statut aux dernières nouvelles

Statut	Groupe A		Groupe B	
	Nombre (%)			<i>p</i>
Réponse complète (RC)	11 (27,5)		12 (30)	0.1
Très bonne réponse partielle (VGPR)	12 (30)		11 (27,5)	0.1
Rechute	10 (24)		11 (27,5)	0.1
Décès	7 (14)		6 (15)	0.1

3.4.2. Circonstances de décès (Figure 42).

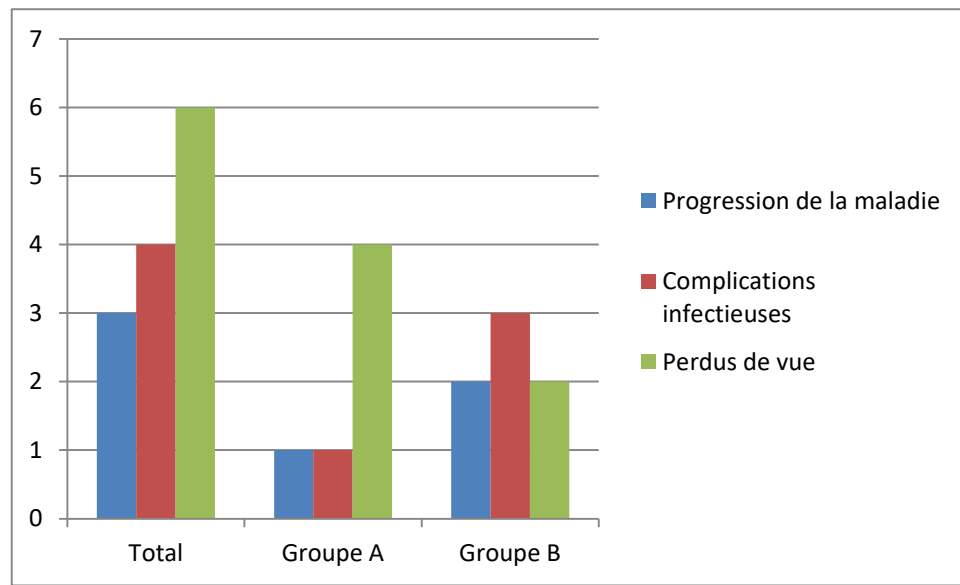


Figure 42. Les causes de décès

- 03 patients sont décédés suite à la progression de la maladie après rechute.
- 04 patients sont décédés suite à une complication infectieuse (pneumopathie).
- 06 patients sont perdus de vue.

3.4.3. La survie sans maladie (DFS)

La survie sans maladie dans notre étude est de 55% à 28 mois en moyenne pour les deux groupes des patients (Figure 43).

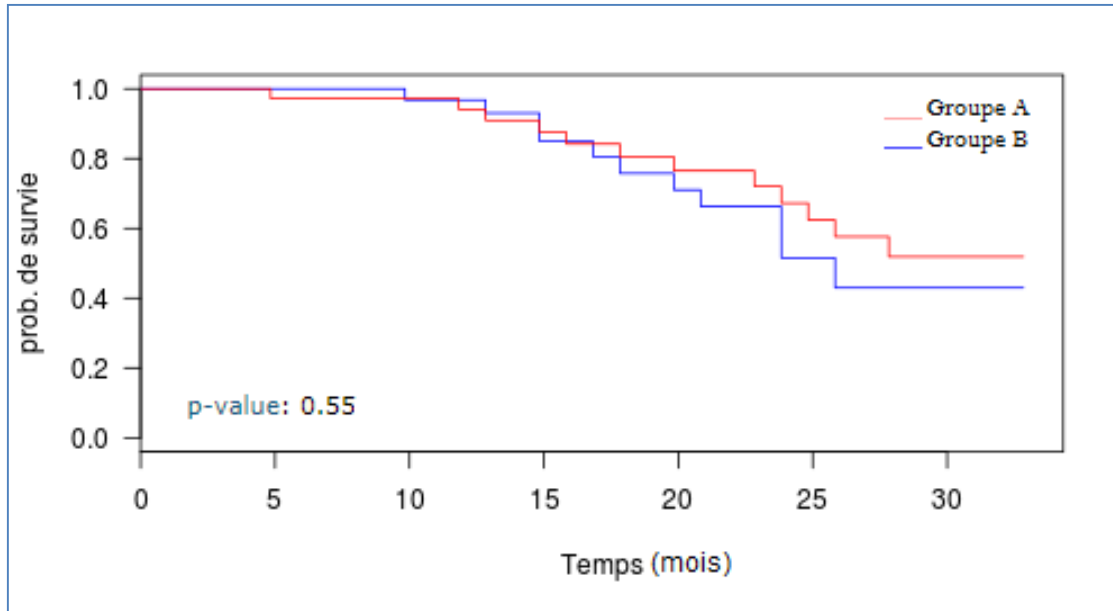


Figure 43. Courbe de survie : la survie sans maladie des deux groupes

3.4.4. La survie sans progression (PFS)

La survie sans progression dans notre étude est de 60,5 % à 21mois (Figure 44)

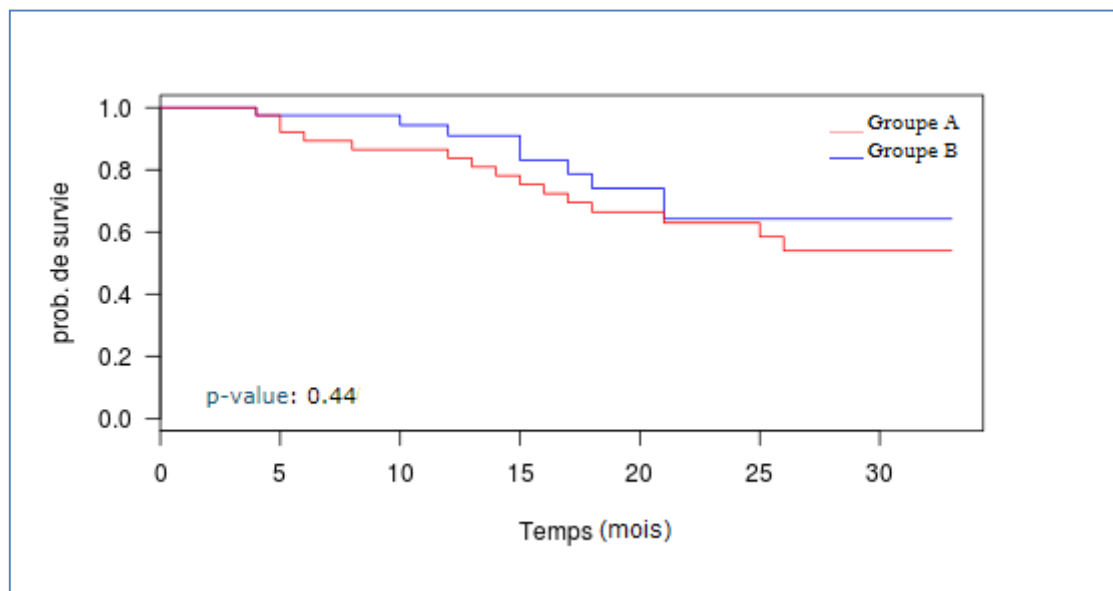


Figure 44. Courbe de survie : La survie sans progression dans les deux groupes

3.4.5. La survie globale (OS)

La survie globale dans notre étude est de 61% à 33 mois (Figure 45).

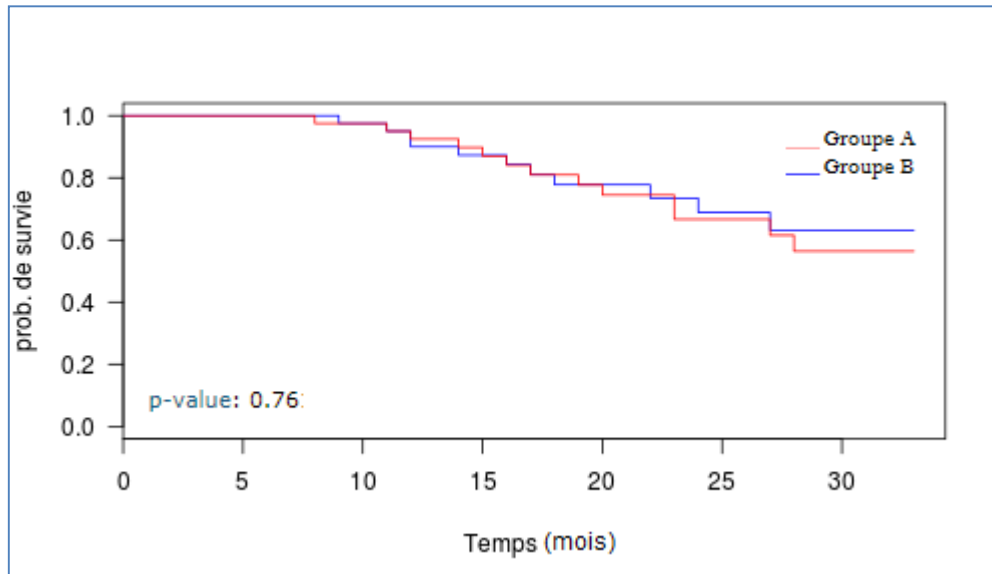


Figure 45. Courbe de survie : La survie globale des deux groupes

3.2. Évaluation de la tolérance

3.2.1. Tolérance et toxicité du traitement après l'induction

La toxicité du traitement d'induction est dominée par les neuropathies périphériques retrouvée chez 53,75% des patients (62 *versus* 45%) (Figure 46). Les neuropathies périphériques sont de grade I chez 33,75% (40% *versus* 27,5%), de grade II chez 17,5% dans les deux groupes et de grade III chez 2 patients du groupe A (5%) (Figure 47).

Concernant la toxicité, on a noté aucun arrêt de traitement par toxicité.

Par contre une diminution des doses de bortezomib a été relevée chez deux patients du groupe bihebdomadaire suite à une toxicité neurologique de grade III.

Les facteurs de croissances ont été utilisés chez cinq patients suite à des neutropénies fébriles.

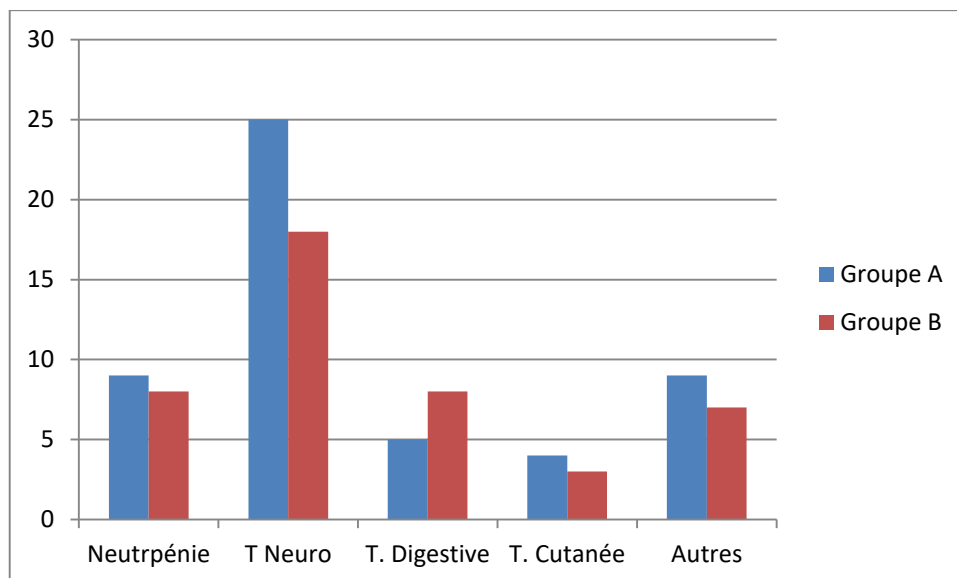


Figure 46. Répartition des patients selon la tolérance du traitement d'induction

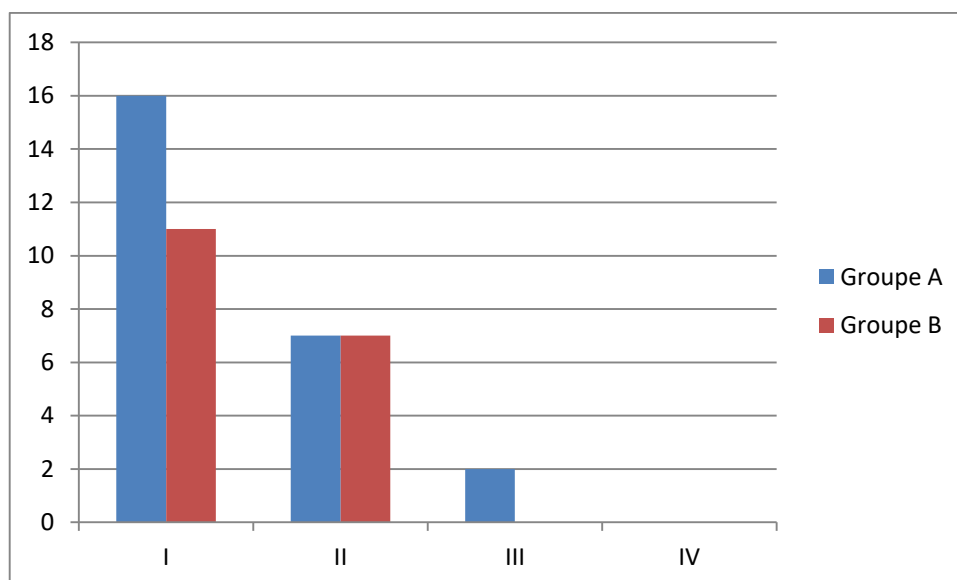


Figure 47. Répartition des patients selon la toxicité neurologique du traitement d'induction.

3.1.1. Toxicité hématologique

Une neutropénie est retrouvée chez 21,25% (22,5% *versus* 20%) des patients, dont 15% de grade I et II (Figure 48).

Une thrombopénie de grade I est objectivée chez 13,75% des patients (15% *versus* 12,5%).

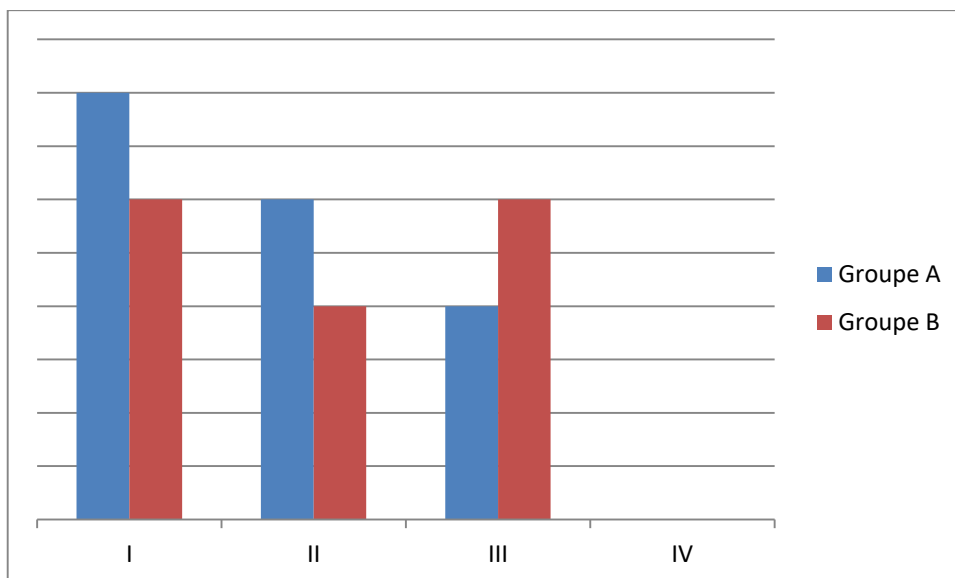


Figure 48. Répartition des patients selon la neutropénie

3.1.2. Autres toxicités

Les autres toxicités sont rapportées dans le tableau 25 :

Tableau 28. Les toxicités non hématologiques post induction

Événements indésirables	Groupe A					Groupe B				
	N	1	2	3	4	N	1	2	3	4
Mucite	2	1	1	-	-	1	1	-	-	-
Nausée- Vomissement	2	1	1	-	-	4	3	1	-	-
Diarrhée	3	1	2	-	-	4	2	2	-	-
Hypersensibilité	4	2	1	1	-	3	2	1	-	-
Pneumopathie	2	1	1	-	-	2	1	1	-	-
Manifestation thrombotique	1	1	-	-	-	1	1	-	-	-

3.3. Évaluation de l'observance

L'ensemble des patients ont trouvé des difficultés et des hésitations à répondre au questionnaire formulé.

On peut noter que :

- Deux patients du groupe A ont eu du mal à adhérer au protocole bihebdomadaire pour des raisons d'éloignement du centre de traitement du domicile qui demeurent à El-Bayad.
- 3 cures ont été décalées chez deux patients de groupe A et une cure chez un patient de groupe B sans pré avis médical.
- Aucun patient n'a souhaité changer de protocole suite à un quelconque évènement indésirable du traitement.

4. Discussion

Ce travail porte sur une étude prospective, évaluant la réponse après un traitement d'induction par chimiothérapie utilisant le bortezomib en hebdomadaire *versus* en bihebdomadaire (standard), chez des patients présentant un MM symptomatique et âgés de moins de 66 ans.

87 patients présentant un MM symptomatique ont été recensés, parmi eux, sept ont été exclu de l'étude.

La période d'étude s'étendait de janvier 2016 à octobre 2018, avec une durée d'inclusion de deux ans.

Les 80 patients ont été répartis en deux groupes équitables et homogènes afin d'éviter les biais de sélection.

Dans l'ensemble, le critère principal d'appréciation est quantitatif. Ce dernier permettra de comparer et d'étudier une différence d'effet entre les deux groupes de traitement.

La concomitance temporelle et géographique des deux groupes ; qui ont inclus des patients sur des périodes de temps quasi similaires, et dans le même centre peut être à l'origine d'un biais, celui de vouloir appartenir à un groupe ou à un autre de la part du patient inclus au départ de façon aléatoire.

Nous avons relevé une préférence pour l'essai hebdomadaire, considéré comme moins contraignant pour le patient.

Concernant nos résultats, du point de vue des données anthropologiques, notre étude a montré :

- un âge médian de 51 ans (38- 65 ans), ce qui concorde avec les données nationales.[8][33, 34][168]
- une prédominance masculine avec un sex-ratio de 1,58 qui est similaire dans les deux groupes d'étude et qui correspond aux données de la littérature, où toutes les séries de patients atteints de MM publiées rapportent un sex-ratio supérieur à 1, en général proche de 1,5[6, 7, 31, 32]. Dans l'étude épidémiologique nationale du registre de myélome lancée par le GETMA (Groupe Etude et de Traitement du Myélome Algérien) en 2015 le sex-ratio était à 1[8].

Une comorbidité est retrouvée chez 31,25% des patients, cet état de fait semble être lié au caractère jeune de notre population d'étude (moins de 65 ans).

Du point de vue clinique, le principal symptôme retrouvé est représenté par des douleurs osseuses retrouvées chez 86% des patients. Ce chiffre est en accord avec ce qui est rapporté dans la littérature où 67 à 90% des patients, présentent des lésions osseuses lors du diagnostic de MM[6]. Le deuxième signe clinique est la pâleur cutanéomuqueuse du syndrome anémique retrouvée chez 51,25% des patients. On note aussi que le délai de diagnostic moyen est de 101 jours (plus de 3 mois), et le $PS \geq 2$ chez 86,25% des patients ce qui explique les formes agressives chez nos patients.

Sur le plan biologique, le tableau est dominé par l'anémie, souvent modérée dans les deux groupes d'étude, avec un taux d'hémoglobine aux alentours de 10 g/dl dans 38,75% des cas, les autres cytopénies sont rarement objectivées (5% et 3,75% pour la neutropénie et thrombopénie respectivement)[1, 169].

L'électrophorèse des protéines sériques est positive chez environ 80% des cas. Elle a montré l'existence d'une hyperprotidémie chez 36,25 % des patients, une hypoalbuminémie dans la majorité des cas, avec une valeur autour de 37 g/L et une gammopathie monoclonale (73,5%) pour les deux bras, ce qui correspond aux données de la littérature en terme de fréquence[86, 164].

Le composant monoclonal de l'immunofixation des protéines sériques est dans plus de la moitié des cas une IgG, avec une proportion de deux tiers de chaînes légères Kappa et un tiers de chaînes de type Lambda. Ce résultat est quasi identique dans les deux groupes.

Dans nos deux groupes, plus du tiers des patients présentent une atteinte de la fonction rénale avec une clairance moyenne de 61ml/min. Ces chiffres sont en accord avec celui rapporté dans la littérature probablement attribué au diagnostic tardif[170].

Les résultats de l'imagerie obtenus lors de l'exploration des lésions radiologiques montrent la prédominance des lésions ostéolytiques qui sont retrouvées dans près de la moitié des cas. Le un tiers des patients ne présentent aucun signe radiologique. Ces chiffres sont proches de ceux observés dans la série nationale et maghrébine[67, 73].

Sur le plan pronostic, la B2M sérique, paramètre biologique de grande valeur pronostique dans le MM, est supérieure à 3,50 mg/L (valeur seuil de l'ISS) chez 76% des patients prélevés et est en accord avec les données de la littérature[171]. Chez un quart des patients la B2M n'a pas été dosée.

Deux types de classification ont été utilisés. Les résultats obtenus par la stadification de Salmon et Durie montrent que seulement 8,75% des cas sont au stade II et le reste au stade III. Ces chiffres sont probablement en rapport avec le retard diagnostic.

Dans la classification ISS, la majorité de nos patients (76,25%) sont de score II. La troisième classification (ISS R) n'a pas été utilisée étant donné la non réalisation d'étude génétique à notre niveau. Il faut noter que la maladie résiduelle n'a pas pu être recherchée dans notre étude[93].

La comparaison des caractères cliniques et biologiques des patients des deux groupes ne révèle pas de différence significative. Les caractéristiques radiologiques demeurent également similaires lorsque l'on compare les deux groupes. On note simplement une fréquence légèrement plus importante de MM à PS 3 dans le groupe B[76].

Du point de vue thérapeutique, des essais thérapeutiques randomisés ont comparé une induction à 3 drogues de type VTD par rapport à une induction à 2 drogues (TD ou VD) (Tableau 29) [16-216-217].

Dans ces essais, l'association VTD est significativement la meilleure. Le protocole thérapeutique VTD est ainsi devenu le protocole d'induction [152-154].

Dans notre étude, la majorité des patients ; 82% ont reçu 4 cycles d'induction de type VTD suivant le consensus national, 80% dans le groupe standard *versus* 82,5% dans le groupe d'essai. Nos résultats sont comparables à celle trouvé par l'équipe de Moreau. Le deuxième protocole utilisé est 4 cycles de VCD et ceci en cas de contre-indication à la thalidomide (Tableau 29).

La réponse complète dans le groupe A avec VTD est supérieur au groupe VCD (13,33 versus 12,5%) par contre dans le groupe B VCD, la RC est supérieure à celle de groupe B VTD (14,28 versus 9,09%). Ceci peut être expliqué par le petit nombre de patients inclus dans ce groupe. Mais en matière de réponse globale, il n'y a pas de différence significative entre les deux groupes pour chaque protocole thérapeutique ($p : 0,1$).

Tableau 29. Comparaison des résultats avec d'autres essais randomisés en termes de réponse post induction

Auteur	VTD versus TD Cavo		VTD versus VD Moreau	Notre étude VTD versus VCD
	<i>Lancet2010</i>		<i>Blood 2011</i>	
Réponse post-induction	RC (%)	19 versus 5	13 versus 12	12,5 versus 10
	VGPR(%)	62 versus 28	49 versus 36	45 versus 45
		(<i>p</i> < 0,001)	(<i>p</i> = 0,05)	(<i>p</i> = 0,05)

Les résultats obtenus ont montré que la réponse globale est de 93,75% chez l'ensemble des patients. Ce pourcentage se situe dans l'intervalle des résultats de la littérature (Tableau 30) [88]. Notre étude n'a pas noté une différence significative entre les deux bras concernant la réponse globale, la VGPR et la RP malgré une minime supériorité du bras standard concernant la réponse complète 12,5 versus 10% (*p* : 0,7). Nous n'avons pas constaté de différence en termes d'échec entre les deux groupes (*p* : 0,09) [152-154].

Tableau 30. Comparaison des résultats avec d'autres essais comparant les protocoles VTD et VCD en induction

Auteur	Moreau IFM (13-04) Blood 2016	Leiba Br J Haematol 2014	Notre étude VTD-VCD
RC (%)	13 versus 8,3 (<i>p</i> =0,22)	34 versus 6 (<i>p</i> = 0,002)	10,76 versus 13,33 (<i>p</i> = 0,11)
VGPR (%)	66,3 versus 56,2 (<i>p</i> = 0,05)	62 versus 27 (<i>p</i> < 0,0001)	46,15 versus 40 (<i>p</i> = 0,09)
RP	92,3 versus 83,4 (<i>p</i> = 0,01)	-	38,46 versus 33,33 (<i>p</i> = 0,09)

En ce qui concerne l'influence du PS sur la réponse thérapeutique ; La réponse globale des patients dont le $PS \geq 3$ du groupe B est meilleur par rapport aux même patients du groupe A. Ceci peut être expliqué par une meilleure tolérance du protocole hebdomadaire.

L'analyse des groupes selon le type du composant monoclonal ou le type de MM, on a noté une bonne réponse chez le groupe B à composante IgA. Nous n'avons pas trouvé dans la littérature des données affirmant ces résultats.

Concernant les survies, on n'a pas noté une différence notable entre les deux groupes d'étude ceci va ainsi pour la survie sans maladie, la survie sans progression et la survie globale. Il faut être prudent dans l'interprétation de ces résultats vu le manque de recul suffisant (un recul minimum de 6 mois et maximum de 30 mois).

Dans notre série de patients, la principale toxicité rencontrée est la neurotoxicité de grade I et II, liée à la thalidomide et au bortezomib. Elle est retrouvée dans 64 % *versus* 62% des cas ($p = 0,09$). On n'a pas enregistré de neurotoxicité plus sévère en l'occurrence de grade IV. Alors que dans l'étude IFM 2007-02, la neurotoxicité est retrouvée dans 56% des cas dont 14% de grade III et IV[154].

La mesure de l'observance thérapeutique pose énormément de problèmes. C'est un concept difficile à évaluer et à quantifier. L'évaluation de l'observance par des méthodes subjectives utilisant des questionnaires a des limites, et donne une idée approximative de l'adhésion aux traitements.

Dans notre étude, nous avons choisi d'utiliser le questionnaire de MORISKY modifié, composé de 4 items auxquels le sujet répond par « oui/non ». Les patients ont rencontré des difficultés à répondre au questionnaire ce qui nous a en quelque sorte limité. Cependant notre étude n'a pas pu démontrer qu'il existe une différence entre les taux d'observance dans les deux groupes.

Avantages et limites de l'étude :

Avantages et bénéfices :

Ce travail nous a permis de recueillir et de recenser l'ensemble des données des patients suivis pour MM de novo de l'adulte jeune suivie dans le service d'hématologie. Nous avons réalisé ce travail avec une collaboration de l'ensemble du personnel soignant du service d'hématologie de CHU Tlemcen.

Nous avons pu évaluer la réponse thérapeutique chez des patients suivis pour MM symptomatique et ce après un traitement d'induction par un protocole à base de bortezomib en hebdomadaire *versus* en bihebdomadaire.

Limites de l'étude :

Elles peuvent être résumées en plusieurs points :

Les difficultés diagnostiques et pronostiques, représentées par :

- Les examens biologiques non standardisés : il faut noter que l'ensemble des bilans surtout les bilans protidiques se font chez plusieurs laboratoires ceci peut influencer l'évaluation de la réponse thérapeutique.
- La non disponibilité de la cytogénétique qui a constitué une limite dans le diagnostic de certaines formes de MM notamment avec les anomalies cytogénétiques de mauvais pronostic.
- La non faisabilité de la recherche de la MRD. Cette dernière est devenue un des outils indispensables faisant partie des examens d'évaluation de la réponse post thérapeutique dans le MM.

Le recul est insuffisant empêchant le calcul des médianes de survie.

L'identification des facteurs prédictifs de l'observance thérapeutique demeure un problème central dans la prise en charge des hémopathies malignes. Il peut s'agir de facteurs liés au malade lui-même, à la maladie ou au traitement de fond.

Il est essentiel de noter qu'il s'agit avant tout d'une méthode d'aide à la décision thérapeutique, et en tant que telle, elle connaît bien évidemment de nombreuses limites, intrinsèques et d'applicabilité.

CONCLUSION

V. Conclusion

Beaucoup de progrès ont été réalisés ces deux dernières décennies dans le traitement du myélome et ce grâce à l'introduction de nouvelles molécules appartenant à des classes thérapeutiques ayant un mécanisme d'action différent des drogues cytotoxiques. Ces progrès ont permis d'améliorer la prise en charge des patients qui se traduit par un allongement majeur de la survie.

Notre approche était de trouver une alternative simple et efficace pour les patients généralement en état précaire et dont le domicile se trouve loin des centres de traitement et ceci en faisant usage d'un protocole hebdomadaire en comparaison au protocole standard bihebdomadaire s'étendant sur une durée de plus de deux années.

Au total, nos résultats suggèrent que chez les sujets jeunes de moins de 65 ans porteurs d'un MM, il n'existe pas de différence significative entre le schéma d'induction standard du bortezomib effectué en bihebdomadaire par rapport à un protocole moins toxique et moins contraignant administré à un rythme hebdomadaire.

Les résultats obtenus dans ce travail, montrent que les taux de réponse obtenus dans les deux groupes sont identiques et comparables à ceux publiés dans la littérature dans des essais randomisés et contrôlés, notamment portant sur la survie sans progression, la survie sans maladie et la survie globale.

Le profil de tolérance en termes de toxicité hématologique et extra hématologique surtout neurologique est acceptable et sans événements indésirables majeurs dans les deux groupes. La toxicité neurologique est plus marquée dans l'association VTD.

En conclusion, le choix d'un rythme hebdomadaire de traitement par bortezomib au détriment du protocole classique bihebdomadaire peut constituer une alternative moins contraignante et plus aisée pour les patients ainsi que pour le personnel soignant.

En perspective et dans l'optique de parachever cet essai, l'idéal est de :

- Réaliser des essais d'équivalence, multicentriques, qui comprennent l'inclusion d'un plus grand nombre de patients et dont l'objectif est de démontrer la similitude de deux schémas en termes d'efficacité thérapeutique.
- L'introduction des études génétiques dans le but de classer les patients selon la classification ISS R et par conséquent rechercher des formes de bon et de mauvais pronostic afin de mieux apprécier les réponses thérapeutiques de ces sous-groupes.
- L'apport des techniques d'évaluation de la maladie résiduelle dans le MM en phase de RC, va permettre une meilleure évaluation des protocoles utilisés ainsi que le dépistage précoce des rechutes permettant d'intervenir rapidement avec les traitements de rattrapage.
- L'étude de la stabilité du bortezomib, préparé dans des seringues pré-remplies afin d'en faciliter son utilisation en ambulatoire.

REFERENCES

VI. Références

1. Laanani, A., Le myélome multiple: aspects clinicobiologiques et modalités thérapeutiques (à propos de 66 cas). *La Revue de medecine interne*, 2013. 34: p. 96.
2. Palumbo, A., Multiple Myeloma. *N Engl J Med* 2011: p. 1046-60.
3. Macro, M., Le myélome multiple de l'IMW à l'EHA, 2011 : un grand cru. *Hématologie*, 2011. 17: p. 3-41.
4. Harousseau, J.L., Multiple Myeloma *Hematology*, 2004: p. 237-256.
5. Decaux, O., Facteurs pronostiques des gammopathies monoclonales de signification indéterminée. *Hématologie*, 2008. 14(3): p. 196-206.
6. Gaougaou, N., Présentation épidémiologique, clinique, biologique et pronostique du myélome multiple à Casablanca (Maroc). *Journa Africain du Cancer/African Journal of Cancer*, 2014: p. 159-165.
7. Becker, N., Epidemiology of multiple myeloma. *Recent Results Cancer Res*, 2011. 183: p. 25-35.
8. Saidi, M., Epidemiological Data from the Algerian Multiple Myeloma Registry (AMMR) over 2 Years (June 2014-June 2016): Report of the Algerian Multiple Myeloma Study Group (GETMA). *Blood*, 2017. 130: p. 5385.
9. Facon, T., Myélome multiple. *Encycl Méd Chir. Hématologie*, 2003: p. 1-13.
10. Chaubert, A.B., Myélome multiple. *Schweizerische Medical Forum*, 2005. 5: p. 309-316.
11. Kumar, S., Novel three- and four drug combinations of bortezomib, dexamethasone, cyclophosphamide, and lenalidomide for newly diagnosed multiple myeloma: encouraging results from the multi-center randomized, phase 2 evolution study. *Blood*, 2009. 114: p. Abstract127.
12. Azaïs, I., Nouvelles thérapies du myélome. *Revue du rhumatisme*, 2010: p. 7721-27.
13. Desport, E., Traitement actuel de l'amylose AL. *Néphrologie Thérapeutique*, 2011: p. 467-473.
14. Sonneveld, P., Bortezomib Induction and Maintenance Treatment in Patients With Newly Diagnosed Multiple Myeloma: Results of the Randomized Phase III HOVON-65/GMMG-HD4 Trial. *JCO*, 2012. 29: p. 46-55.
15. James, D., Bortezomib in Multiple Myeloma. *N Engl J Med*, 2013: p. 349-13.
16. Hamladji, R.M., Leucémie lymphoïde chronique, Myelome multiple et autres. *REVUE ALGERIENNE D'HEMATOLOGIE*, 2013: p. 8-9.

17. McConkey, D., Bortezomib paradigm shift in myeloma. *Blood*, 2009: p. 931-932.
18. Alexanian, R., Treatment for multiple myeloma. Combination chemotherapy with different melphalan dose regimens. *JAMA*, 1969: p. 1680-1685.
19. Alexanian, R., VAD based regimens as primary treatment for multiple myeloma. *AmJHématol*, 1990.
20. Kahn, M.F., *L'actualité rhumatologique*. Paris: Elsevier Health Sciences, 2013: p. 288.
21. Barlogie, B., Standard chemotherapy compared with high-dose chemoradiotherapy for multiple myeloma: final results of phase III US Intergroup Trial S9321 *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol*, 2006. 24: p. 929-936.
22. Avigan, D., Current Treatment for Multiple Myeloma. *N Engl J Med*, 2014: p. 371-10.
23. Lamouroux, A., Compliance, observance ou adhésion thérapeutique : de quoi parlons-nous ? *Revue des Maladies Respiratoires*, 2005. 22: p. 31-34.
24. Drouet, F., Dose de tolérance à l'irradiation des tissus sains: la moelle osseuse. *Cancer/Radiothérapie*, 2010: p. 392-404.
25. Mohty, M., Traitement de première ligne du myélome du sujet âgé : mise au point *Hématologie*, 2010. 19: p. S47-S60.
26. Brinchen, S., Efficacy and safety of once-weekly bortezomib in multiple myeloma patients. *Blood*, 2010. 116: p. 4745- 4753.
27. Reece, D.E., Weekly and twice-weekly bortezomib in patients with systemic AL amyloidosis: results of a phase 1 dose-escalation study. *Blood*, 2009(02-203398).
28. Janvier, M., Immunoglobuline monoclonale et myélome. Devenir et suivi des immunoglobulines monoclonales, nouveaux aspects diagnostiques et thérapeutiques du myélome. *Revue du Rhumatisme*, 2008: p. 358–361.
29. Emile, C., Le myélome multiple: actualités biologiques. *Option/Bio*, 2015: p. 20-21.
30. Kyle, R.A., History of multiple myeloma. *Recent Results Cancer Res*, 2011. 183: p. 3-23.
31. Langston, A.A., Epidemiology of Multiple Myeloma. *Myeloma therapy*, 2008: p. 9.
32. Kazandjian, D., Multiple myeloma epidemiology and survival, a unique malignancy. *Semin Oncol*, 2016. 43(6): p. 676–681.
33. Bekadja, M.A., Approche épidémiologique nationale. *Revue algérienne d'hématologie* 2009: p. 19.
34. Zouaoui, Z., Myélome Multiple du sujet âgé Étude multicentrique de l'ouest Algérien. *Revue Algérienne d' Hématologie*, 2015: p. 10-11.

35. Brown, L.M., Multiple myeloma and family history of cancer among blacks and whites in the U.S. *Cancer*, 1999: p. 2385-90.
36. Facon, T., Myélome multiple. *EMC Hématologie* 2003. 10(13-014 – E- 10. 28): p. 677-681.
37. Plonquet, A., Différenciation lymphocytaire B normale. *Revue Francophone des Laboratoires*, 2013. 452: p. 27-35.
38. Perez-Andres, M., Human peripheral blood B-cell compartments: A crossroad in B-cell traffic. *Cytometry B Clin. Cytom*, 2010. 78: p. S47-S60.
39. J. Feuillard et M. Raphaël, Différenciation lymphocytaire B et lymphomes B périphériques. *Hématologie*, 2000. 6: p. 345-59.
40. Piechaczyk, O.C.M., Le système ubiquitine/protéasome : un ensemble (de) complexe(s) pour dégrader les protéines. *médecine/sciences* 2000 2010. 16: p. 623-9.
41. Cardis, E., The 15-country collaborative study of cancer risk among radiation workers in the nuclear industry: estimates of radiation-related cancer risks. *Radiat Res*, 2007. 167(4): p. 396-416.
42. Bosseboeuf, A., Pro-inflammatory state in MGUS and Myeloma is characterized by low sialylation of pathogen-specific and other monoclonal and polyclonal immunoglobulin G. *Frontiers Immunology*. *Frontiers Immunology*, 2017: p. 1347.
43. Koura, D.T., Inherited predisposition to multiple myeloma. *Ther Adv Hematol*, 2013 4(4): p. 291–297.
44. Decaux, O., Anomalies génétiques dans le myélome: rôle dans l'oncogénèse et implications pronostiques. *La Revue de médecine interne*, 2007. 28(04.013).
45. Avet-Loiseau, H., 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: p. 2185-2191.
46. Landgren, O., Monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) consistently precedes multiple myeloma: a prospective study. *Blood*, 2009. 113: p.: 5412-7.
47. Weiss, B.M., A Monoclonal gammopathy precedes multiple myeloma in most patients. *Blood*, 2009. 113: p. 5418-22.
48. Roux, S., L'os du myélome multiple: physiopathologie. *Revue du Rhumatisme Monographies*, 2017. 84: p. 181-186.
49. Clézardin, P., Physiopathologie des métastases osseuses des tumeurs solides. *Revue du Rhumatisme Monographies*, 2017: p. 107-114.

50. Koepsell, T.D., Antigenic stimulation and the occurrence of multiple myeloma. *Am J Epidemiology* 1987. 126: p. 1051- 1062.
51. Bastard, C., Cytogénétique des lymphomes malins et du myélome multiple. *Pathologie Biologie*, 2003: p. 375-381.
52. Jego, G., Reactive plasmacytoses are expansions of plasmablasts retaining the capacity to differentiate into plasma cells. *Blood*, 1999. 94: p. 701-712.
53. Klein, B., Interleukine 6 et myélome multiple chez l'homme. *médecine/sciences*, 1991. 7: p. 937-43.
54. Bataille, R., Serum levels of interleukin 6, a potent myeloma cell growth factor, as a reflect of disease severity in plasma cell dyscrasias. *J ClinInvest* 1989: p. 2008-2011.
55. Roodman, D., Pathogenesis of myeloma bone disease. *Leukemia*, 2009. 23: p. 435-441.
56. Barillé-Nion, S., Mécanismes de l'ostéolyse du myélome mutiple : nouvelles perspectives thérapeutiques. *Hématologie*, 2003. 9: p. 220-9.
57. Schroeder, H.W., Structure and function of immunoglobulins. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 2010. 125: p. S41-S52.
58. Schneider, N., Comparative analysis of immunoglobulin free light chains quantification by Freelite™ (The Binding Site) and N Latex FLC (Siemens) methods *Ann. Biol. Clin*, 2013. 1: p. 13–19.
59. Hutchison, A., Efficient removal of immunoglobulin free light chains by hemodialysis for multiple myeloma: in vitro and in vivo studies *J. Am. Soc. Nephrol*, 2007: p. 886-895.
60. Dupuis, M.M., Non-secretory multiple myeloma: from biology to clinical management. *Onco Targets Ther*, 2016. 9: p. 7583–7590.
61. Bouatay, A., Myélome multiple: aspect clinique, diagnostic biologique et pronostic. *Immuno-analyse & Biologie Spécialisée*, 2013: p. 30-35.
62. Manier, S., Myélome multiple: diagnostic clinique et perspective de traitement. *Recommandations de l'International Myeloma Working Group (IMWG). Immuno-analyse et Biologie Spécialisée*, 2011. 26: p. 125-136.
63. Mehta, J., Hyperviscosity syndrome in plasma cell dyscrasias *Semin. Thromb.Hemost*, 2003. 29: p. 467-471.
64. Christiaens, M., Oral amyloidosis and multiple myeloma. Apropos of a case and review of the literature. *Rev Stomatol Chir Maxillofac*, 1999: p. 245-9.
65. Kyle, R.A., Review of 1027 patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Mayo Clin Proc*, 2003. 78: p. 21-33.

66. Hashimoto, H., Pulmonary arterial hypertension due to pulmonary vascular amyloid deposition in a patient with multiple myeloma. *Int J Clin Exp Pathol*, 2015: p. 15391–15395.
67. Touzeau, C., Imagerie du myélome multiple. *Journal de Radiologie diagnostique et interventionnelle*, 2016. 94: p. 196-198.
68. E.Kermarrec, Apport de l'IRM dans le diagnostic d'amylose cardiaque. 2004. 85(9): p. 1588.
69. Moulopoulos, L.A., Prognostic significance of magneticresonance imaging in patients with asymptomatic multiple myeloma. *J Clin Oncol*, 1995. 13: p. 251-6.
70. Rahmouni, A., IRM DU MYELOME. *Journal de radiologie* 1998. 79: p. 299.
71. Nanni, C., Image interpretation criteria for FDG PET/CT in multiple myeloma: a new proposal from an Italian expert panel. *IMPETUs (Italian Myeloma criteria for PET USE) Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*, 2016: p. 414-421.
72. Landgren, O., Role of MRD status in relation to clinical outcomes in newly diagnosed multiple myeloma patients: a meta-analysis *Bone Marrow Transplant*, 2016. 51: p. 1565-1568.
73. Monzani, Q., Quelle imagerie au cours du myélome multiple? *La Lettre du Rhumatologue*, 2010. 360: p. 3-5.
74. Guièze, R., Leucémie à plasmocytes. *Hématologie*, 2005. 11(3): p. 217-25.
75. Chaïbi, M., Myélome et dysglobulinémie monoclonale. *Rev Geriatr*, 2000: p. 105-115.
76. Janeway, A., *Immunobiologie*. Paris: pierre L.masson, 2003: p. 356.
77. Delacrétaz, F., L'analyse de la moelle osseuse en pratique clinique : intérêt de l'examen combiné, aspiration et biopsie. *Rev Med Suisse*, 2001.3(21732).
78. Mateo, G., Genetic abnormalities and patterns of antigenic expression in multiple myeloma *Clin. Cancer Res. Off. J. Am. Assoc. Cancer Res*, 2005. 11: p. 3661-3667.
79. Ludwig, H., Genetic aspects of susceptibility to multiple myeloma. *Blood*, 1982. 59: p. 1286-1291.
80. Sebaa, A., Apport de l'hybridation in situ en fluorescence (FISH) pour la détection des anomalies cytogénétiques dans les syndromes myélodysplasiques. *Revue Francophone des Laboratoires*, 2011. 433: p. 65-72.
81. Avet-Loiseau, H., Long-term analysis of the IFM 99 trials for myeloma: cytogenetic abnormalities [t(4;14), del(17p), 1q gains] play a major role in defining long-term survival *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc*, 2012. 30: p. 1949-1952.
82. Flores-Montero, J., Immunophenotype of normal vs. myeloma plasma cells: Toward antibody panel specifications for MRD detection in multiple myeloma *Cytometry B Clin. Cytom*, 2016. 90: p. 61-72.

83. Lin, P., Flow cytometric immunophenotypic analysis of 306 cases of multiple myeloma. *Am. J. Clin. Pathol*, 2004. 121: p. 482-488.
84. Mateo, G., Prognostic value of immunophenotyping in multiple myeloma: a study by the PETHEMA/GEM cooperative study groups on patients uniformly treated with high-dose therapy *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol*, 2008. 26: p. 2737-2744.
85. Chatenoud, L., *Immunologie*. Flammarion Médecinesciences, 2008: p. 331.
86. Retornaz, F., Conduite à tenir devant la découverte d'un pic monoclonal à l'électrophorèse des protéines. *Ann Gerontol*, 2010. 3(1): p. 15-21.
87. BIDET1, A., Intérêt du dosage des chaînes légères libres des immunoglobulines. *SPECTRA BIOLOGIE*, 2007. 157(42-47).
88. Manier, S., Myélome multiple : diagnostic clinique et perspective de traitement. *Recommandations de l'International Myeloma Working Group (IMWG). Immuno-analyse et biologie spécialisée*, 2011. 26: p. 125-136
89. San-Miguel, J.F., Conventional diagnostics in multiple myeloma. *Eur. J. Cancer*, 2006. 42: p. 1510-1519.
90. Cavo, M., International Myeloma Working Group consensus approach to the treatment of multiple myeloma patients who are candidates for autologous stem cell transplantation *Blood*, 2011. 117: p. 6063-6073.
91. Fouquet, G., Smoldering multiple myeloma. *Rev Med Interne*, 2013(4633 : 7).
92. Mahfoudhi, M., POEMS syndrome: a diagnosis to not to ignore. *Pan Afr Med J*, 2015. 20(448).
93. Chombart, B., Facteurs pronostiques du myélome utilisables en pratique courante: suivi sur dix ans de 148 malades âgés de plus de 55 ans. *Revue du rhumatisme*, 2005: p. 1299-1305.
94. Durie, G.M., International uniform response criteria for multiple myeloma. *Leukemia*, 2006. 20: p. 1467-1473.
95. Salmon, G.D.e.S.E., A clinical staging system for multiple myeloma. Correlation of measured myeloma cell mass with presenting clinical features, response to treatment, and survival *Cancer*, 1975. 36: p. 842-854.
96. Greipp, P.R., International staging system for multiple myeloma. *Journal of clinical oncology*, 2005. 23: p. 3412-3420.
97. Palumbo, A., Revised International Staging System for Multiple Myeloma: A Report From International Myeloma Working Group *Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol*, 2015. 33: p. p. 2863-2869.

98. Miguel, J.F.S., Conventional diagnostics in multiple myeloma. *European Journal of Cancer*, 2006. 42: p. 1510-1519.
99. Gay, F., Management of disease-and treatment-related complications in patients with multiple myeloma. *Medical oncology*, 2010. 27: p. 43-52.
100. Patrice, H., Neuropathies associées aux gammopathies monoclonales (dysglobulinémies). *Rev Med Suisse*, 2009. 5: p. 962-967.
101. Richardson, P.G., Frequency, Characteristics, and Reversibility of Peripheral Neuropathy During Treatment of Advanced Multiple Myeloma With Bortezomib. *JCO*, 2005.04.: p. 7779.
102. Argyriou, A.A., Bortezomib-induced peripheral neuropathy in multiple myeloma: a comprehensive review of the literature. *Blood* 2008: p. 1593-1599.
103. Moumas, E., Atteintes rénales au cours du myélome multiple et des gammopathies monoclonales. *Hématologie*, 2011. 17(5): p. 342-56.
104. Leleu, X., Myélome, IMiD et thrombose. *Hématologie*, 2013. 19(1): p. 33-40.
105. Moreau, P., Prévention et traitement des lésions osseuses du myélome. *Hématologie*, 2008. 14: p. 230-237.
106. Cazzola, M., Recombinant human erythropoietin in the anemia associated with multiple myeloma or non-Hodgkin's lymphoma: dose finding and identification of predictors of response *Blood*, 1995. 86: p. 4446-4453.
107. Courbil, R., Prescrire en toute sécurité les produits sanguins labiles. *Guide Pratique et Textes de Référence*, 1999. .
108. Gallocher, O., Place de la radiothérapie dans la prise en charge palliative des patients cancéreux. *Med Pal*, 2003. 2: p. 307-319.
109. Vesole, D., Oral antibiotic prophylaxis of early infection in multiple myeloma: a URCC/ECOG randomized phase III study. *Leukemia*, 2012. 21: p. 2517-2520.
110. Facon, T., Traitement conventionnel du myélome multiple. *revue Med Interne* 1999. 20: p. 611 - 21.
111. Femand, J.-P., Traitement intensif et autogreffe en traitement initial du myélome : la fin d'une époque ? *Hématologie*, 2007. 13: p. 230-232.
112. Richardson, P.G., Immunomodulatory analogs of thalidomide: an emerging new therapy in myeloma. *J ClinOncol* 2004. 22: p. 3212-4.
113. Group., M.T.C., Combination chemotherapy versus melphalan plus prednisone as treatment for multiple myeloma : an overview of 6,633 patients from 27 randomized trials. *J Clin Oncol*, 1998. 16: p. 3832-42.

114. Decaux, O., Traitement du myélome multiple. *Actualités thérapeutiques*, 2007. 13: p. 437-449.
115. Williams, C.D., Combination chemotherapy with cyclophosphamide, thalidomide and dexamethasone achieves a high response rate in patients with newly diagnosed, VAD refractory and relapsed myeloma. *ASH*, 2005. Abstract 1499.
116. Anderson, C., Clinically relevant end points and new drug approvals for myeloma. *Leukemia*, 2008. 22: p. 231-239.
117. Paillassa, J., Bendamustine : une option thérapeutique à garder en tête dans le myélome. *Hématologie*, 2017. 23(3): p. 171-2.
118. Aghaianian, C., A phase I trial of novel Proteasome inhibitor P5341 in advanced solid tumor malignancies. *Clinical Canc Res* 2002: p. 2505-11.
119. Pasquier, F., Place actuelle des inhibiteurs du protéasome dans le traitement du myélome multiple. *Hématologie*, 2006: p. 67-76.
120. Richardson, P., A phase 2 study of bortezomib in relapsed, refractory myeloma. *N Engl J Med*, 2007. 348: p. 2609-17.
121. Richardson, P., Extended follow-up of a phase II trial in relapsed, refractory multiple myeloma: final time-to-event results from the SUMMIT trial. *Cancer. M15ar ;()*. 2006. 106(6): p. 1316-9.
122. Richardson, P.G., Extended follow-up of a phase 3 trial in relapsed multiple myeloma: final time-to-event results of the APEX trial. *Blood*, 2007 110(10): p. 3557-60.
123. Moreau, P., Bortézomib plus dexaméthasone versus reduced-dose bortézomib , thalidomide plus dexaméthasone as induction treatment before autologous stem cell transplantation in newly diagnosed multiple myeloma. *Blood*, 2011. 118: p. 5752-8.
124. Sonneveld, P., Bortezomib before autologous stem cell transplantation in patients previously untreated multiple myeloma . A meta-analysis of phase III randomized controlled trials. *J ClinOncol*, 2013: p. 3279-32-87.
125. Stewart, K., Carfilzomib, Lenalidomide, and Dexamethasone for Relapsed Multiple Myeloma. *N. Engl. J. Med*, 2015. 372.
126. Tomer, M.M., High-Dose Carfilzomib and Dexamethasone As First-Line Treatment in Symptomatic Multiple Myeloma. *Blood*, 2015. 126: p. 4258.
127. Kumar, S.K., Safety and tolerability of ixazomib, an oral proteasome inhibitor, in combination with lenalidomide and dexamethasone in patients with previously untreated multiple myeloma: an open-label phase 1/2 study *Lancet Oncol*, 2014. 15: p. 1503-1512.

128. Cavo, M., Superiority of thalidomide and dexamethasone over vincristine doxorubicin dexamethasone (VAD) as primary therapy in preparation for autologous transplantation for multiple myeloma. *Blood*, 2005: p. 35-9.
129. Singhal, S., Anti-tumor activity of thalidomide in refractory multiple myeloma. *N Engl J Med*, 1999. 341: p. 1565-71.
130. Leleu, X., Efficacy of a low dose thalidomide in advanced multiple myeloma. *Blood*, 2002. 100: p. 1519-1520.
131. Benboubker, L., Lenalidomide and Dexamethasone in Transplant-Ineligible Patients with Myeloma. *N. Engl. J. Med*, 2014. 371: p. 906-917.
132. Richardson, P.G., Lenalidomide, bortezomib, and dexamethasone combination therapy in patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Blood*, 2010. 116: p. 679–86.
133. Attal, M., Lenalidomide, Bortezomib, and Dexamethasone with Transplantation for Myeloma. *N. Engl. J. Med*, 2017. 376: p. 1311-1320.
134. Lacy, M.Q., Pomalidomide. *Blood*, 2013.122: p. 2305-2309.
135. Fouquet, G., Le pomalidomide dans le myélome multiple. *La Revue de Médecine Interne*, 2015: p. 613-618.
136. Plesner, T., Safety and Efficacy of Daratumumab with Lenalidomide and Dexamethasone in Relapsed or Relapsed, Refractory Multiple Myeloma *Blood*, 2014. 124: p. 84.
137. Mateos, M.V., Daratumumab plus Bortezomib, Melphalan, and Prednisone for Untreated Myeloma. *N Engl J Med*, 2018. 378(6): p. 518-528.
138. Burki, T.K., Elotuzumab in multiple myeloma. *Lancet Oncol*, 2018. 19: p. 675.
139. San-Miguel, J.F., Panobinostat plus bortezomib and dexamethasone versus placebo plus bortezomib and dexamethasone in patients with relapsed or relapsed and refractory multiple myeloma: a multicentre, randomised, double-blind phase 3 trial *Lancet Oncol*, 2014. 15: p. 1195-1206.
140. Moreau, P., Venetoclax combined with bortezomib and dexamethasone for patients with relapsed/refractory multiple myeloma. *Blood*, 2016. 128: p. 975.
141. Garfall, A.L., Chimeric antigen receptor T cells against CD19 for multiple myeloma. *N Engl J Med*, 2015. 373;: p. 1040-7.
142. Attal, M., Aprospective , randomized trial of autologous bone marrow transplantation and chemotherapy in multiple myeloma Inter- groupe français du myelome. *N Engl J Med* 1996: p. 91-7.

143. Gahrton, G., Allogeneic Bone Marrow Transplantation in Multiple Myeloma *N Engl J Med*, 1991. 325: p. 1267-1273.
144. Milpied, N., Les traitements intensifs du myélome. *Hématologie*, 1996. 2: p. 37-44.
145. Nathwani, N., Consolidation and Maintenance Therapies for Newly Diagnosed Multiple Myeloma in the Era of Novel Agents. *Cur Hematol Malig Res*, 2016: p. 127-36.
146. Alexanian, R., The treatment of multiple myeloma. *N Engl J Med* 1994: p. 484-9.
147. Harousseau, J.L., Bortezomib plus dexamethasone is superior to vincristine plus doxorubicin plus dexamethasone as induction treatment prior to autologous stem cell transplantation in newly diagnosed multiple myeloma. Result of the IFM 2005-01 phase III trial. *J Clin Oncol* 2010: p. 4621-9.
148. Barlogie, B., Long-Term Follow-Up of Autotransplantation Trials for Multiple Myeloma: Update of Protocols Conducted by the Intergroupe Francophone du Myelome, Southwest Oncology Group, and University of Arkansas for Medical Sciences. *JCO*, 2009: p. 6081.
149. Bekadja, M.A., A simplified method for autologous stem cell transplantation in multiple myeloma. *Hematol Oncol Stem Cell Ther* 2012: p. 49-53.
150. Richardson, P.G., Autologous Transplantation for Multiple Myeloma in the Era of New Drugs: A Phase III Study of the Intergroupe Francophone Du Myelome (IFM/DFCI 2009 Trial) *ASH*, 2015: p. Abstract.
151. Macro, M., Dexamethasone + Thalidomide compared to VAD as pre-transplant treatment in newly diagnosed multiple myeloma a randomized trial. *Blood*, 2006.108 p. 22a.
152. Cavo, M., M.Bortezomib-thalidomide-dexamethasone (VTD) is superior to Bortezomib- cyclophosphamide-dexamethasone (VCD) as induction therapy prior to autologous stem cell transplantation in multiple myeloma. *Leukemia*, 2015: p. 2429-31.
153. Leiba, M., Bortezomib-cyclophosphamide-dexamethasone (VCD) versus bortezomib-thalidomide- dexamethasone (VTD) -based regimens as induction therapies in newly diagnosed transplant eligible patients with multiple myeloma: a meta-analysis. *Br J Haematol*, 2014. 166: p. 702-10.
154. Moreau, P., VTD is superior to VCD prior to intensive therapy in multiple myeloma : results of the prospective IFM 2013-04 trial *Blood*, 2016. 26: p. 2569-74.
155. Alexandra, P.P., Lenalidomide, Bortezomib, and Dexamethasone (RVD) Regimen for Multiple Myeloma. *Hosp Pharm*, 2017. 52(1): p. 27-32.
156. Koreth, J., 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. 13: p. 183-96.

157. Moreau, P., Intensification thérapeutique par le melphalan à haute dose dans le myélome. *Bulletin du Cancer*, 1999. 86(3).
158. Brett, T., Maintenance therapy with thalidomide improves overall survival after autologous hematopoietic progenitor cell transplantation for multiple myeloma. *Cancer*, 2006. 106(10): p. 2171-2180.
159. Attal, M., Lenalidomide Maintenance After Stem-Cell Transplantation For Multiple Myeloma: Follow-Up Analysis Of The IFM 2005-02 Trial. *Blood*, 2013. 122: p. 406.
160. Harousseau, J.L., Superior outcomes associated with complete response in newly diagnosed multiple myeloma patients treated with nonintensive therapy: analysis of the phase 3 VISTA study of bortezomib plus melphalan-prednisone versus melphalan-prednisone. *Blood*, 2010. 116: p. 3743-3750.
161. Mohty, M., Traitement de première ligne du myélome du sujet âgé : mise au point. *Hématologie*, 2013.19(41-6).
162. Hungria, V.T.M., Phase 3 trial of three thalidomide-containing regimens in patients with newly diagnosed multiple myeloma not transplant-eligible. *Annals of Hematology*, 2016. 95(2): p. 271–278.
163. Hulin, M., Guide pratique pour le traitement de première rechute du myélome multiple. *Hématologie*, 2014. 20: p. 208-225.
164. Dejoie, T., Recommandations de l'IFM (Intergroupe francophone du myélome) pour l'harmonisation de l'analyse des électrophorèses des protéines sériques et urinaires dans le diagnostic et le suivi du myélome multiple. *Ann Biol Clin* 2016. 74(4): p. 429-41.
165. Jung, L., Discovery, Development, and clinical applications of bortezomib. *Oncology* 2004. 18(14): p. 4-13.
166. LEVÊQUE, D., Clinical Pharmacokinetics of Bortezomib. *in vivo*, 2007. 21: p. 273-278.
167. Pharmaceuticals, M., VELCADE® (bortezomib). FDA, 2002: p. 1-28.
168. Saïdi, M., Groupe d'Etude et de Traitement du Myélome en Algérie. *Congrès Maghrébin d'Hématologie*, 2013: p. 21.
169. Barillé-Nion, S., Advances in biology and therapy of multiple myelom. *Hematol. Educ. Program*, 2003: p. 248-278.
170. Froissart, M., Predictive performance of the modification of diet in renal disease and Cockcroft-Gault equations for estimating renal function. *J Am Soc Nephrol*, 2005. 16(3): p. 763-73.
171. Bataille, R., Serum beta2 microglobulin and survival duration in multiple myeloma: a simple reliable marker for staging *Br. J. Haematol*, 1983. 55: p. 439-447.

LES ANNEXES

VII. Annexes

Annexe 1 : Echelle de performance statut (ECOG)

Grade	Performance Statut
0	Activité normale sans restriction
1	Activité physique discrètement réduites mais capable d'un travail léger
2	Capable de se prendre en charge mais incapable de travailler. Debout et actif plus de 50% de la journée
3	Confiné au lit ou dans un fauteuil plus de 50% de la journée
4	Totalement dépendant, totalement confiné au lit, incapable de s'occuper de lui-même

Réponse complète moléculaire (Molecular CR):

- Réponse complète stricte
- Et ASO-PCR négative ; sensibilité à 10^{-5}

Réponse complète phénotypique (Immunophenotypic CR):

- Réponse complète stricte
- Et absence de plasmocytes malins phénotypiques dans la moelle osseuse avec un minimum de 1 million de cellules analysées par cytométrie en flux multiparamétrique.

Réponse complète stricte (Stringent complete response sCR):

- Réponse complète
- Et Ratio des chaînes légères libres (FLC) normal
- Et Absence des cellules clonales dans la moelle osseuse par immunohistochimie ou cytométrie de flux.

La réponse complète (CR):

- Immunofixation négative du sérum et des urines
- Et Disparition de tout plasmocytome des tissus mous
- Et < 5% d'infiltration plasmocytaire dans la moelle osseuse

Très bonne réponse partielle (Very good partial response VGPR) :

- Immunoglobuline monoclonale détectable dans le sang et les urines en immunofixation mais non détectable par électrophorèse
- Ou** Réduction $\geq 90\%$ de l'immunoglobuline monoclonale sérique et l'immunoglobuline monoclonale urinaire < 100 mg/24h.

La réponse partielle (partial response PR):

- Réduction $\geq 50\%$ de l'immunoglobuline monoclonale sérique.
- Et réduction $\geq 90\%$ de l'immunoglobuline monoclonale urinaire ou < 200 mg par 24h.
- Si l'immunoglobuline monoclonale n'est pas mesurable, une réduction $\geq 50\%$ de la différence entre le niveau des chaînes légères impliquées et non impliquées.
- Si l'immunoglobuline monoclonale et le niveau des chaînes légères ne sont pas mesurables, une réduction $\geq 50\%$ de l'infiltration plasmocytaire au myélogramme est nécessaire sous réserve d'une infiltration initiale $\geq 30\%$.
- Et une réduction de la taille des plasmocytomes des tissus mous de $\geq 50\%$ si présents avant traitement.

Réponse mineure (Minimal responseRM) :

- Diminution $\geq 25\%$ mais $\leq 49\%$ de l'immunoglobuline monoclonale sérique
- Et** Réduction de l'immunoglobuline monoclonale urinaire de 24h de 50% à 89%
- Et** une réduction de la taille des plasmocytomes des tissus mous de 25 – 49% si présents avant traitement.

Maladie stable (Stable Disease SD) :

Ne répond pas aux critères des CR – VGPR – PR.

Maladie en progression (Progressive Disease PD) :

- une augmentation de 25% par rapport à la valeur de réponse la plus basse d'un ou plusieurs composants suivants :
 - . Immunoglobuline monoclonale sérique ($\geq 0,5$ g/100ml).
 - . Immunoglobuline monoclonale urinaire (≥ 200 mg/24h).
 - . Une augmentation de la différence entre le niveau des chaînes légères impliquées et non impliquées (≥ 100 mg/l) Si l'immunoglobuline monoclonale n'est pas mesurable dans le sang et les urines
 - . Une augmentation de l'infiltration plasmocytaire dans la moelle (doit être $\geq 10\%$).
- Développement de nouvelles lésions osseuses ou de plasmocytomes des tissus mous
Ou une augmentation de la taille des lésions osseuses ou des tissus mous préexistants.
- Développement d'une hypercalcémie (> 115 mg/l) qui peut être uniquement attribuée à la prolifération plasmocytaire.

Annexe 3 : Classification de Salmon et Durie :

Stade I : Myélome de faible masse tumorale	Tous les critères suivants sont présents : <ul style="list-style-type: none"> - Hémoglobine >100 g/L - Calcémie < 120 mg/L (3mmol/L) - Absence de lésion osseuse ou présence d'un plasmocytome osseux - Taux d'Ig monoclonale faible: <ul style="list-style-type: none"> * IgG < 50g/L * IgA < 30g/L * BJ urines < 4g/24h
Stade II : Myélome en masse tumorale intermédiaire	Ne répond pas à la définition ni du stade I ni du stade III
Stade III: Myélome de forte masse tumorale	Présence d'au moins un des critères suivants : <ul style="list-style-type: none"> - Hémoglobine < 85g/L - Calcémie >120 mg/L (3mmol/L) - Lésions osseuses multiples - Taux élevé d'Ig monoclonale: <ul style="list-style-type: none"> * IgG > 70g/L * IgA > 50g/L * BJ urines > 12 g/24h
Sous-classification: <ul style="list-style-type: none"> - Stade A : créatinine < 20 mg/L (<177µmol/l) - Stade B : créatinine ≥ 20 mg/L (≥177µmol/l) 	

Annexe 4 : Classification pronostique internationale : International Staging System «ISS»

Stade	Critères	Survie médiane (mois)
Stade I	B2microglobuline < 3,5 mg/l et Albuminémie ≥ 35 g/l	62
Stade II	Ni stade I, ni stade II	44
Stade III	B2microglobuline ≥ 5,5 mg/l	29

-ISS révisé :

Stade (R-ISS)	Critères
Stade R-ISS I	ISS stade I et cytogénétique de risque standard en FISH et LDH normale
Stade R-ISS II	Ni stade R-ISS I, ni stade R-ISS III
Stade R-ISS III	ISS stade II et soit une cytogénétique de haut risque en FISH et soit LDH élevée

Cytogénétique Haut risque	Présence de del (17p) et/ou t(4 ;14) et/ou t(14 ;16)
Cytogénétique Risque standard	Absence de cytogénétique de hautrisque

LDH normale	LDH sérique < valeur supérieure de la normale
LDH élevée	LDH sérique > valeur supérieure de la normale

Annexe 5 : Les antalgiques

Pallier I	Délai d'action	Durée d'action	Intervalle entre 2 prises	Dose usuelle
Paracétamol Perfalgan®	30-60 min	T1/2=4h	4 à 6h	Max 4 g/j
Floctafénine Idarac® (cp 200mg)	30-60 min	5-8h	4 à 6h	1-2 cp par prise max 4/j
Néfopam Acupa® (amp inj 20 mg)	30-60 min	3-6h	4 à 6h	20 mg/inj IM ou perf lente max 120 mg/24h

Pallier II	Délai d'action	Durée d'action	Intervalle entre 2 prises	Dose usuelle	Remarque
Paracétamol+ Codéine Dafalgancodéiné® Efferalgan Codéiné® cp 30/500 mg	1h	4-6h	4-6h	1-2 cp/prise max 6 prises /j	Diminuer posologie de départ de ½ chez le sujet âgé Si IR : Cl<10ml/mn : au minimum 8 h entre 2 prises
Paracétamol+ Dextropropoxyphène Diantalvic® gel 30- 400 mg	1-2h	4h	4-6h	1 gel : 1 à 4x /j maxi 6/j	Si IR : au minimum 8 h entre 2 prises
Tramadol Contramal® LP Gel 100-150-200 mg	5h	12h	12h	100 à 200mg 2x/j max 400 mg/j	Si IR : ne pas utiliser la forme LP
Tramadol+ Paracétamol Ixprim®cp 37.5- 325mg	1-2h		6h	2 cp/prise- max 8cp /j	10<Cl<30 : Espacer les prises au moins 12h CI si IR sévère

Pallier III	Dose de départ	Délai d'action	Durée d'action
Morphine IV/SC	1 mg/kg/j	20 min SC	4-5h
Morphine orale LP Skenan[®] (gel 10-30-60 mg)	1 mg/kg/	2-3h	12h
Oxycodone LP Oxycontin[®] (cp 10-20-40-80 mg)	0.5 mg/kg/j	2-3h	12h
Oxycodone Oxynorm[®] (gel 5-10-20 mg)	0.5 mg/kg/j	1h	4-5h
Fentanyl Durogesic[®] (Patch 25-50-75-100 µg)	25 µg/h	24-72h	72h
Buprenorphine Temgesic[®] (amp inj 0.3 mg- cp sublingual 0.2 mg)	1 à 2 cp X3/j (0.2 mg)	30 min	6-8h
Nalbuphine (amp inj 20 mg)	10-20 mg par prise max 160 mg/j IV IM SC	2-3 min IV <15 min SC- IM	3-6h
Péthidine (Dolosal[®]) (amp inj 100 mg)	100-600 mg/24h	10 min	

Annexe 6 : L'échelle visuelle de la douleur

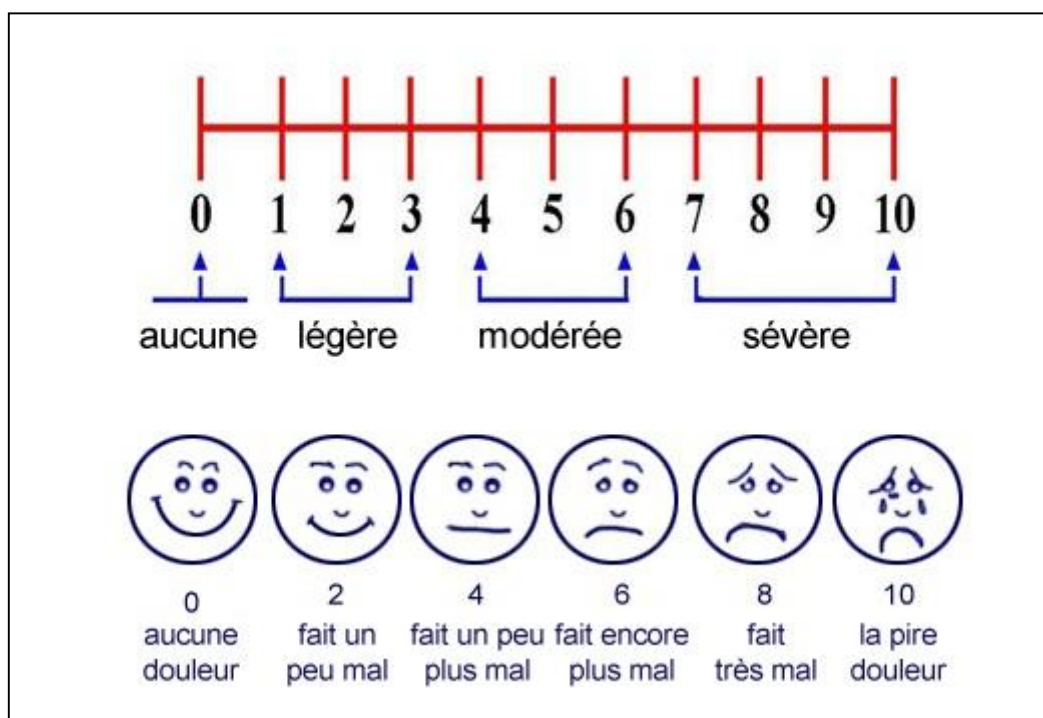


Figure 20. Echelle visuelle de la douleur

Annexe 7 : Les biphosphonates

Nom de produit	Dosage	Posologie
Pamidronate de Sodium (Arédia®)	Amp : 90 mg	1 Amp toutes les 4 semaines perfusion de 2 à 4 heures
Acide zolédronique (Zometa®)	Amp : 4 mg	1 Amp toutes les 4 semaines perfusion de 15-30 mn
Clodronate de sodium (Clastoban® - Lytos®)	Clastoban® : gélule 400 mg	4 à 6 gélules / jour
	Lytos® : cp 520mg	2 comprimés en 1 prise
Acide ibandronique (Bondronat®)	Comprimé 150 mg	1 comprimés /jour
Clodronate disodique (Bonafos®)	Gélule 800 mg	2 gélules/jour

Annexe 8 : Les recommandations pour la prophylaxie de la thrombose

Drogue	Circonstance	Recommandation
Thalidomide	Les patients recevant la thalidomide seule	Traitement anticoagulant n'est pas recommandé
	Les patients nouvellement diagnostiqués recevant thalidomide / dexaméthasone	warfarine à pleine dose
	Les patients nouvellement diagnostiqués traités avec des combinaisons qui incluent le melphalan (MPT)	Héparine de bas poids moléculaire (HBPM)
	Les patients nouvellement diagnostiqués traités par thalidomide + multi-agents chimiothérapies	HBPM ou warfarine à faible dose fixe
	Les patients nouvellement diagnostiqués traités par thalidomide + doxorubicine lorsque le régime contient bortezomib	HBPM
	Les patients en rechute	Traitement prophylactique si un risque élevé de thrombose
Lenalidomide	Les patients recevant le lenalidomide seul	Traitement anticoagulant n'est pas recommandé
	Les patients recevant la combinaison lenalidomide plus dexaméthasone à faible dose, le melphalan, la doxorubicine	L'aspirine est recommandée (si aucun ou un facteur de risque présent)
	Les patients recevant de fortes doses de dexaméthasone	HBPM ou la warfarine à pleine dose recommandé

Annexe 9 : La chimiothérapie conventionnelle

Drogue présentation	Mécanisme d'action	Posologie	Effet secondaires
Melphalan (Alkeran®) Cp : 2mg	Désorganise la synthèse de la double hélice	0,25 mg/kg/j pendant 4j 1 cycle toutes les 4 à 6 semaines	-Toxicité hématologique -Troubles digestifs : nausée, vomissement, diarrhée.
Melphalan (Alkeran®) Amp : 50 mg	d'ADN par la formation des ponts inter- ou intra brins	140 à 200 mg/m2 Conditionnement avant autogreffe	-Mucite -Hypersensibilité : rashes cutané -Aménorrhée /Azoospermie
Cyclophosphamide Endoxan® Cp : 50 mg	Induit des pontages bi fonctionnels sur l'ADN responsable des lésions létales.	100mg/m2 J1 à J4 (Protocole VMCP) 300mg/m2/semaine J1-J8-J15 (VCD)	-Toxicité hématologique -Troubles digestifs : nausée, vomissement, diarrhée. Mucite -Cystite hémorragique -Allergique : réactions cutanés -Aménorrhée /Azoospermie
Doxorubicine Adriamycine® Amp : 10 mg- 20 mg- 50mg	Intercalation entre deux paires de bases de l'ADN, stabilisant les complexes clivables ADN- topo isomérase provoquant des coupures de l'ADN.	9 mg/m2 J1 à J4 (protocole : VAD PAD)	-Toxicité hématologique -Toxicité cardiaque -Troubles digestifs : nausée, vomissement, diarrhée. Mucite -Hypersensibilité -Veinite

<p>Oncovin Vincristine® Amp : 1 mg</p>	<p>Interaction avec la tubuline par inhibition de sa polymérisation entraînant un blocage de division mitotique en métaphase.</p>	<p>0,4 mg/m² J1 à J4 (protocolo : VAD)</p>	<ul style="list-style-type: none"> -Leucopénie -Troubles digestifs : nausée, vomissement, constipation, iléus paralytique. -Troubles neurologiques : paresthésie, myalgie. -Veinite
<p>Bendamustine Amp : 25mg-100mg</p>	<p>Mécanisme d'action ressemble aux agents alkylants et aux anti-métabolites, il induit des cassures simple-brin et double-brin de l'ADN</p>	<p>120 à 150 mg/m² J1 et J2 tous les 28 j (protocolo : Bendamustine-Prednisone)</p>	<ul style="list-style-type: none"> -Toxicité hématologique -Troubles digestifs : nausée, vomissement, diarrhée. Mucite -Hypersensibilité : rashs cutané -Syndrome de lyse

Annexe 10 : Protocoles de chimiothérapie utilisés dans le myélome

VD (Velcade-Dexa) J1=J21

BORTEZOMIB : 1,3 mg/m²/j J1 J4 J8 J11 IVD.

Adaptation de doses : 1 mg/m² ou 0,7 mg/m² (SE : neuropathie).

DEXAMETHASONE : 40 mg/j J1 à J4 IV. Ou DEXAMETHASONE 20-40 mg par semaine.

THAL-DEX (Thalidomide Dexamethasone) J1=J28.

THALIDOMIDE : 100 mg/j po en continu Adaptation de doses : THAL 50 mg/j po en continu DEXAMETHASONE :40 mg/j J1 à J4 IV

CTD (Endoxan-Thalidomide-Dexamethasone): J1=J28

CYCLOPHOSPHAMIDE 300 mg/m² IV J1 J8 J15 ou 100 mg po J1 à J15.

THALIDOMIDE : 100 mg/j po en continu.

DEXAMETHASONE:40 mg/j J1 à J4 IV

VTD (Velcade-Thalidomide-Dexamethasone) J1=J21.

BORTEZOMIB: 1 mg/m² J1 J4 J8 J11 IV.

THALIDOMIDE : 100 mg/j po en continu.

DEXAMETHASONE: 40 mg/j J1 à J4 IV

VCD (Velcade Endoxan Dexamethasone) J1=J35.

BORTEZOMIB:1 mg/m² J1 J8 J15 J22 IV.

CYCLOPHOSPHAMIDE:300 mg/m² (500 mg max) J1 J8 +/-J15 IV.

DEXAMETHASONE:40 mg/j J1 à J4 IV

PAD (Velcade-Adriamycine-Dexamethasone) J1=J22.

BORTEZOMIB : 1, 3 mg/m² J1 à J4 J8 à J11 IV.

ADRIAMYCINE : 36 mg/m² J1 IV.

DEXAMETHASONE : 40 mg/j J1 à J4, J8 à J11 IV

REV-DEX : J1=J28

LENALIDOMIDE : 25 mg/j po 21 jours par mois. Dose adaptable : REV 15 mg/j po 21J/mois.

DEXAMETHASONE : 40 mg/j J1 à J4 IV, dose adaptable : DEX 20 mg IV par semaine.

VRD (Velcade Revlimid Dexamethasone) J1=J35.

BORTEZOMIB: 1,3 mg/m² J1 J4 J8 J11 IV.

LENALIDOMIDE:25 mg/J J1-J21.

DEXAMETHASONE: 40 mg/J J1 à J4, J8 à J11 IV

MPV : J1= J35

MELPHALAN : 0,25mg /kg de J1à J4 PO

PREDNISONNE : 2mg/kg J1à J4 PO

BORTEZOMIB : 1,3mg/m² (J1, J8, J15, J22) SC

MPV sujet âgé : J1= J35

MELPHALAN : 0,2mg /kg de J1à J4 PO

PREDNISONNE : 2mg/kg J1àJ4 PO

BORTEZOMIB : 1,3mg/m² (J1, J8, J15, J22) SC

MPT : J1=J42

MELPHALAN : 0,25mg /kg de J1 à j4 PO

PREDNISONNE : 2mg/kg/j J1 à j4 PO

THALIDOMIDE 200mg/j le soir une heure avant le coucher en continu.

MPT sujet âgé>75 ans : J1=J42.

MELPHALAN : 0,2mg /kg de J1 à j4 PO

PREDNISONNE : 2mg/kg/j J1 à j4 PO

THALIDOMIDE : 50 à 100mg/j le soir une heure avant le coucher en continu.

MP : J1=J42.

MELPHALAN : 0,2mg /kg de J1 à j4 PO

PREDNISONNE : 2mg/kg/j J1 à j4 PO

VADclassique (IVC) : J1=J28.

ONCOVIN : 0,4 mg/j J1 à J4 IVC.

ADRIBLASTINE : 9 mg/m²/j J1 à J4 IVC.

DEXAMETHASONE : 40 mg/j J1 à J4 IV

VAD bolus : J1=J28.

ONCOVIN : 1,6 mg J1 IVD.

ADRIBLASTINE : 36 mg/m² J1 IVD.

DEXAMETHASONE : 40 mg/j J1 à J4 IV

BENDAMUSTINE -PREDNISONNE : J1=J28.

BENDAMUSTINE : 120 mg /m² J1-J2 IV

PREDNISONNE : 60 mg/m² J1 à j4 PO

BENDAMUSTINE –VELCADE-DEXAMETHASONE (BVD) :

BENDAMUSTINE : 70 mg /m² J1-J8 IV

BORTEZOMIB : 1,3mg/m² (J1, J8, J15, J22) SC DEXAMETHASONE : 20 mg/j (J1, J8, J15, J22) PO

Annexe 11 : Classement « OMS » des grades de toxicité

Toxicité	Grade 0	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
----------	---------	---------	---------	---------	---------

Hématologique					
Hémoglobine	≥ 11 g/100 ml ou ≥ 6,8 mmol/l	9,5-10,9 g/100 ml ou 5,6-6,7 mmol/l	8-9,4 g/100 ml ou 4,95-5,5 mmol/l	6,5-7,9 g/100 ml ou 4-4,9 mmol/l	< 6,5 g/100ml ou < 4 mmol/l
Leucocytes (× 1000/mm ³)	≥ 4	3-3,9	2-2,9	1-1,9	< 1
Polyneutrophiles (× 1000/mm ³)	≥ 2	1,5-1,9	1-1,4	0,5-0,9	< 0,5
Plaquettes (× 1000/mm ³)	≥ 100	75-99	50-74	25-49	< 25
Hémorragie	Absence	Pétéchies	Modérée	Moyenne	Très importante

	Grade 0	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
Gastro-intestinale					
Bilirubine	< 1,25 × N(a)	1,25-2,5 × N	2,6-5 × N	5,1-10 × N	> 10 × N
Transaminases	< 1,25 × N(a)	1,25-2,5 × N	2,6-5 × N	5,1-10 × N	> 10 × N
Phosphatases alcalines	< 1,25 × N(a)	1,25-2,5 × N	2,6-5 × N	5,1-10 × N	> 10 × N
Muqueuse buccale	Sans changement	Douleurs, ulcères	Érythèmes, ulcères Alimentation impossible	Ulcération Alimentation liquide seulement	Alimentation impossible
Nausées vomissements	Absence	Nausées	Vomissements transitoires	Vomissements nécessitant traitement antiémétique	Vomissements incoercibles

Neurologique	Grade 0	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
Etat de conscience	Vigile	Assoupissements	Somnolence < 50% des heures d'éveil	Somnolence > 50% des heures d'éveil	Coma
Périphérique	Absence	Paresthésie et/ou diminution des réflexes tendineux	Paresthésies sévères et/ou faiblesse modérée	Paresthésies intolérables et/ou diminution importante de la force motrice	Paralyse
Constipation (b)	Absence	Légère	Modérée	Météorisme abdominal	Météorisme et vomissements
Douleur (c)	Absence	Légère	Modérée	Sévère	Intolérable

Urinaire					
Protéinurie	Absence	1 + < 0,3 g/100 ml	2 + 3 + 0,3-1 g/100 ml	4 + > 1 g/100 ml	Syndrome néphrotique
Hématurie	Absence	Microscopique	Macroscopique	Macroscopique + caillot	Anurie

Toxicité	Grade 0	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
----------	---------	---------	---------	---------	---------

Autres					
Pulmonaire	Absence	Léger symptôme	Dyspnée d'effort	Dyspnée de repos	Repos au lit complet
Fièvre médicamenteuse	Absence	< 38 °C	38 °C- 40 °C	> 40 °C	Fièvre avec hypotension
Réaction allergique	Absence	Œdème	Bronchospasme n'appelant pas réanimation	Bronchospasme appelant réanimation	Choc anaphylactique
Cutanée	Absence	Érythème	Desquamation Vésicules Prurit	Suintement Desquamation Ulcération	Dermatite exfoliative Nécrose appelant exérèse
Alopécie	Absence	Minime	Modérée par plaques	Complète mais réversible	Alopécie irréversible
Infectieuse	Aucune	Mineure	Modérée	Majeure	Choc infectieux
Cardiaque	Absence	Ne nécessitant pas l'arrêt du traitement (à détailler)	Nécessitant l'arrêt du traitement (à détailler)		

Annexe 12: Questionnaire de MORISKY sur le respect du traitement

(Cochez une seule réponse par question)

- | | <i>Oui</i> | <i>Non</i> |
|---|--------------------------|--------------------------|
| 1. Vous arrive-t-il d'oublier de prendre votre traitement pour (nom de la maladie) ? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 2. Avez-vous parfois du mal à vous rappeler de prendre votre traitement pour (nom de la maladie) ? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 3. Quand vous vous sentez mieux, vous arrive-t-il d'arrêter de prendre votre traitement pour (nom de la maladie) ? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 4. Si vous vous sentez moins bien lorsque vous prenez votre traitement pour (nom de la maladie), arrêtez-vous parfois de le prendre ? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

CALCUL DU SCORE

Le MMAS est un questionnaire générique d'évaluation de l'observance thérapeutique rempli par les patients, dans lequel le nom du problème de santé concerné (hypertension artérielle, diabète, cholestérol, sida, contraception, etc.) remplace « nom de la maladie ». Ce questionnaire comporte quatre questions, dont le barème est de 0 pour « Oui » et 1 pour « Non ». Les points pour chaque question sont additionnés pour obtenir un score compris entre 0 et 4.

Formulaire de consentement

Je reconnais avoir été informé sur la nature et l'évolution de la maladie dont je souffre, et les risques et les bénéfices du traitement proposé.

Avant de signer le présent formulaire de consentement, il m'a été donné l'occasion de poser des questions, et j'ai reçu des explications concernant le type et le déroulement du traitement.

Je suis d'accord que les données collectées à partir de mon dossier médical pourront être publiées et mises en commun avec d'autres données scientifiques et je comprends que ma confidentialité sera à tout moment protégée.

Nom :

Prénom :

Témoïn

Nom :

Prénom :

Fait à Tlemcen, le : / /

Signature :

Annexe 14 : Le cahier d'observation (CRF)

Le cahier d'observation - CRF	
<i>Bortézomib « bihebdomadaire » versus « hebdomadaire » dans le traitement du myélome multiple en première ligne</i>	
Donnée cliniques	
Nom :	Prénom : <input type="checkbox"/> H / <input type="checkbox"/> F Age (au
diagnostic) : ans	Date de naissance : / /
Lieu de naissance : <input type="checkbox"/> Rural / <input type="checkbox"/> Urbain	Lieu de résidence :
Profession :	Téléphone :
Niveau d'instruction : <input type="checkbox"/> Analphabète <input type="checkbox"/> Primaire <input type="checkbox"/> Seconde <input type="checkbox"/> Universitaire	
ATCD personnels : Comorbidité <input type="checkbox"/> oui / <input type="checkbox"/> non HTA <input type="checkbox"/> oui / <input type="checkbox"/> non Diabète, <input type="checkbox"/> oui / <input type="checkbox"/> non	
MGUS, <input type="checkbox"/> oui / <input type="checkbox"/> non Autres :	
Date Diagnostic : / /	
Clinique :	ECOG : 1-2-3-4
· Douleurs Osseuses	<input type="checkbox"/> oui / <input type="checkbox"/> non
· Syndrome anémique	<input type="checkbox"/> oui / <input type="checkbox"/> non
· Signes d'hyperviscosité	<input type="checkbox"/> oui / <input type="checkbox"/> non
· Tumeurs Osseuses	<input type="checkbox"/> oui / <input type="checkbox"/> non
· Fractures pathologiques	<input type="checkbox"/> oui / <input type="checkbox"/> non
· Complications neurologiques	<input type="checkbox"/> oui / <input type="checkbox"/> non
· Complications métaboliques	<input type="checkbox"/> oui / <input type="checkbox"/> non
· Complications infectieuses	<input type="checkbox"/> oui / <input type="checkbox"/> non
· Autres :	
Donnée para cliniques au diagnostic	
IMAGERIE :	
· Radio standard : <input type="checkbox"/> oui / <input type="checkbox"/> non Lésions : <input type="checkbox"/> oui / <input type="checkbox"/> non Siège : Type :	
· TDM : <input type="checkbox"/> oui / <input type="checkbox"/> non Lésions : <input type="checkbox"/> oui / <input type="checkbox"/> non Siège : Type :	
· IRM : <input type="checkbox"/> oui / <input type="checkbox"/> non Lésions : <input type="checkbox"/> oui / <input type="checkbox"/> non Siège : Type :	
BIOLOGIE :	
· Hémogramme HB : GB : Plq :	
· Myélogramme <input type="checkbox"/> oui / <input type="checkbox"/> non Richesse : 1-2-3-4 Plasmocytose médullaire (taux %) :	
· PBO : <input type="checkbox"/> oui / <input type="checkbox"/> non	
1/4	CRF

- VS : /1^{ère} H Protides Totaux : g/l; Albumine : g/l
- Électrophorèse des protéines sériques : pic monoclonal : oui / non Position : Taux :
- Immunofixation sériques : oui / non IgG; IgA; IgD; IgE; IgM; Kappa / Lambda
- Free Light Chain : oui / non Résultat :
- Électrophorèse des protéines urinaires + immunofixation : oui / non Résultat :
- PBJ (faite) : oui / non Résultat :
- Créatinémie : Clairance rénal : Urée :
- Calcémie : Taux : Normale / Augmenté
- Beta 2microglobuline mg/L : oui / non Taux :
- LDH : oui / non Taux :

Classification

- Stade selon Salmon et Durie : stade I-II-III A-B
- ISS : Stade I-II-III

Traitement Groupe A/B

INDUCTION

- Date d'induction J1 :
- Type protocole :
- Nombre des cures :

Consultation de suivi

- Date de l'évaluation :/...../.....
- Evaluation : - - -
- La tolérance : /
- Les effets secondaires Date d'apparition :

Toxicité	NON	OUI	Grade
Neutropénie			
Anémie			
Thrombopénie			
Nausée -vomissement			
Diarrhée			
Mucite			
Neuropathie			
Thrombose			
Pneumopathie			
Hypersensibilité			
Autres			

- Est-ce que ces effets secondaires vous a conduis à ajusté le traitement ? : /
- Est-ce que ces effets secondaires vous a conduis à diminué le traitement ? : /
- Décès toxique : /

POST INDUCTION

- Intensification : / si non motif :
- Statut pré-autogreffe :
- Date de l'autogreffe :
- Statut post-autogreffe (J100) :
- Consolidation : /
- Entretien : /

SUIVI ET LES SURVIS

- La date de progression :/...../.....
- La date de décès :/...../.....
- Circonstance de décès :
- Cause :
-
- Délai entre le diagnostic et la date des dernières nouvelles ou décès :.....
- Délai entre la date de l'obtention de la réponse et la rechute ou décès :.....
-
- Patient perdu de vue : oui / non Si oui la date :/...../.....
-
- L'observance au traitement :

La date :/...../.....

Annexe 15 : Fiche de surveillance et suivi patient sous bortezomib

Nom du patient :
 Poids : Taille :
 Surface corporelle :

Posologie : 1,3 mg/m²/injection

Paramètres de surveillance	J1	J4	J8	J8	J11	J21
	Date :	Date :	Date :	Date :	Date :	Date :
CLINIQUE						
Température						
Tension artérielle						
FC						
Signes neurologiques						
BIOLOGIE						
Leucocytes						
Polynucléaires neutrophiles						
Plaquettes						
Hémoglobine						
Protidémie						
Créatininémie						
Calcémie						
CHIMIO						
Dose de Velcade (mg)						
EFFETS INDESIRABLES						
COMPLICATIONS						

Annexe 16 : The CKD-EPI Creatinine Equation[170]

$$\text{GFR} = 141 \times \min(\text{Scr}/\kappa, 1)^\alpha \times \max(\text{Scr}/\kappa, 1)^{-1.209} \times 0.993^{\text{Age}} \times 1.018[\text{if female}] \times 1.159 [\text{if black}]$$

$\kappa = 0.7$ if female

$\kappa = 0.9$ if male

$\alpha = -0.329$ if female

$\alpha = -0.411$ if male

min = The minimum of Scr/κ or 1

max = The maximum of Scr/κ or 1

Scr = serum creatinine (mg/dL)

ملخص

مقدمة:

لقد تحسنت إدارة الماييلوما المتعددة بشكل ملحوظ في السنوات الأخيرة. النتائج التي تم الحصول عليها عن طريق الثلاثية في السطر الأول وظهور جزيئات جديدة أدت إلى تقدم كبير في المرضى الذين تقل أعمارهم عن 65 سنة من العمر. نظم العلاج الحالية تشمل العلاج الاستقرائي الجمع بين مثبطات البروتوزوم. معدل حقن بورتيزوميب مرتين في الأسبوع، جنباً إلى جنب مع العلاج بالزرع وما بعد الزرع (الدمج والصيانة)، وزيادة معدلات الاستجابة ووقت البقاء على قيد الحياة. في سياق عمل محتمل، قمنا بتقييم الاستجابة لتحريض البروتوكولين مع الهدف الرئيسي المتمثل في إظهار أن الحقن الأسبوعي أكثر أماناً و / أو أسهل للاستخدام، ولكن دون فقدان الكفاءة.

المرضى والأساليب:

هذه دراسة تقييمية مستقبلية للمرضى الذين تقل أعمارهم عن 66 عامًا ومعهم الماييلوما، تم اختيارهم بصورة عشوائية لمجموعتين، الأولى تحت نظام علاج قائم على مخطط. وجود تحريض يشمل بورتيزوميب، 1.3 مجم / م²، J1-J4-J8-J11 دورة واحدة كل 21 يوم والثاني بورتيزوميب، 1.3 مجم / م²، J1-J8-J15-J22، دورة واحدة كلها ال 28 يوماً. تقييم بعد 4 دورات بحثاً عن الاستجابة.

النتائج:

غطت هذه الدراسة فترة مدتها سنتان (يناير 2016 - ديسمبر 2017). تم جمع 80 مريضاً من قسم أمراض الدم بمستشفى تلمسان الجامعي مقسمين إلى مجموعتين من 40 نقطة. نسبة الجنس هي 1.58. العمر الوسيط عند التشخيص هو 55.6 سنة (38-65). المكون أحادي النسيلة هو من النوع IgG في 51٪ من النقاط، وسلسلة Kappa الخفيفة في ثلثي المرضى. غالبية النقاط هي المرحلة IIIA 78٪ و 76٪ مرحلة II ISS و III. انتطابق الاستجابة الكلية لتحريض في المجموعة A مع المجموعة B (95٪ مقابل 92.5٪)، منها 12٪ مقابل 10٪ من CR، و 45٪ مقابل 45٪ من VGPR و 37٪ مقابل 37٪. من RP. بعد فترة متابعة متوسطة لمدة 23 شهراً (6 - 38 شهراً)، يبلغ معدل البقاء على قيد الحياة الخالية من الأمراض 55٪ في 28 شهراً، وبقاء النجاة بدون مراحل (60٪) عند 21 شهراً، والبقاء على قيد الحياة بشكل عام (OS) من 61٪ إلى 33 شهراً. كان البحث عن العوامل النذير، وفقاً للمرحلة السريرية، أو القصور الكلوي أو نوع المكون أحادي النسيلة سلبياً. يُعد المظهر الجانبي للسمية الدموية والسمية الإضافية (السمية العصبية) مقبولاً بنسبة 64٪ مقابل 62٪.

الاستنتاج:

تعتبر جرعات الخط الأول الأسبوعية للمرضى الذين تقل أعمارهم عن 65 سنة مع MM خيار علاجي مثير للاهتمام من حيث الفعالية والتسامح. تتطابق نتائجنا العلاجية مع تلك المطبوعات، وتعطي نتائج العدد الأكبر من المرضى للتحقق من صحة هذا النهج.

الكلمات الرئيسية: الماييلوما المتعددة، بورتيزوميب، أسبوعي، أسبوعين.

المؤلف:

بن دحمان احمد فؤاد-أستاذ مساعد في امراض الدم بمستشفى تلمسان الجامعي

مدير الرسالة :

استاذة مصلي نعيمة -رئيسة مصلحة امراض الدم بمستشفى تلمسان الجامعي

in the treatment of multiple myeloma in the first line

Abstract

Introduction:

The management of multiple myeloma (MM) has improved significantly in recent years. The results obtained by triplet induction in the first line and the advent of new molecules have led to significant progress in young patients under 65 years of age.

Current treatment regimens include induction therapy combining a proteasome inhibitor, an immunomodulator and corticosteroids. The bi-weekly bortezomib injection rate, combined with CSH infusion therapy and post-transplant (consolidation and maintenance), increased response rates (CR and VGPR) and survival time. In the context of a prospective work, we evaluated the response to the induction of the two protocols with the main objective of showing that the weekly injection is safer and / or easier to use, but without loss of efficiency.

Patients and methods:

This is a prospective, controlled, evaluation study of two methods of administering bortezomib in patients younger than 66 years of age with de novo MM. The first method is a bi-weekly regimen of 1.3mg / m², J1-J4-J8-J11 one cycle every 21 days and the second method on a weekly schedule at 1.3 mg / m², J1-J8-J15-J22, one cycle every 28 days. An assessment is performed after 4 cycles in search of CR or TBRC or PR.

Results:

This study covered a period of two years of inclusion (January 2016-December 2017). 80 patients (pts) were collected from Hematology Department of Tlemcen University Hospital divided into two groups of 40pts. The sex ratio is 1.58. The median age at diagnosis is 55.6 years (38-65). The monoclonal component is of IgG type in 51% of pts, Kappa light chain in two thirds of patients. The majority of the pts are stage IIIA (78%) and 76% stage ISS II and III. The overall response to induction in group A is identical to that of group B (95% versus 92.5%), of which 12% versus 10% of CR, 45% versus 45% of VGPR and 37% versus 37% of RP. After a median follow-up of 23 months (6 - 38 months), disease-free survival (DFS) is 55% at 28 months, progression-free survival (PFS) at 60.5% at 21 months, and overall survival (OS) from 61% to 33 months. The search for prognostic factors, according to the clinical stage, or the renal insufficiency or the type of the monoclonal component was negative. The haematological and extra-haematological toxicity profile (neurological toxicity) is acceptable 64% versus 62%.

Conclusion:

Weekly first-line dosing in patients younger than 65 years of age with MM is an interesting therapeutic option in terms of efficacy and tolerance. Our therapeutic results match those of the literature, give the results of the and a larger number of patients is needed to validate this approach.

Keywords: Multiple myeloma, Bortezomib, Induction, Autologous transplant, Consolidation, Weekly, Bi-weekly.

Author: Dr BENDAHMANE Ahmed Fouad

Assistant in Hematology Hematology Department / CHU Tlemcen

Thesis director: Pr MESLI Naima

Professor of Hematology / Faculty of Medicine Tlemcen

Hematology Department CHU Tlemcen - CLCC Tlemcen

Bortezomib « bihebdomadaire » versus « hebdomadaire » dans le traitement du myélome multiple en première ligne

Résumé

Introduction :

La prise en charge du myélome multiple (MM) s'est considérablement améliorée ces dernières années. Les résultats obtenus par une induction triplette en première ligne et l'avènement des nouvelles molécules ont permis des progrès importants chez les patients jeunes, âgés de moins de 65 ans.

Les schémas thérapeutiques actuels comportent un traitement d'induction associant un inhibiteur de protéasome, un immunomodulateur et des corticoïdes. Le rythme d'injection du bortezomib bihebdomadaire associé à une intensification thérapeutique avec perfusion de CSH et un traitement post-greffe (consolidation et entretien) ont permis d'augmenter les taux de réponse (RC et TBRC) ainsi que la durée de survie. Dans le cadre d'un travail prospectif, nous avons évalué la réponse à l'induction des deux protocoles avec pour objectif principal de montrer que l'injection hebdomadaire est plus sûre et/ou plus simple d'utilisation, mais sans perte d'efficacité.

Patients et méthodes :

Il s'agit d'une étude prospective, contrôlée, portant sur l'évaluation, de deux méthodes d'administration du bortezomib chez des patients âgés de moins de 66 ans et atteints d'un MM de novo. La 1^{ère} méthode porte sur un schéma bihebdomadaire à raison de 1,3mg/m², J1-J4-J8-J11 un cycle tous les 21 jours et, la deuxième méthode sur un schéma hebdomadaire à raison de 1,3 mg/m², J1-J8-J15-J22, un cycle tous les 28 jours. Une évaluation est réalisée après 4 cycles à la recherche d'une RC ou une TBRC ou une RP.

Résultats :

Cette étude a porté sur une période de deux années d'inclusion (janvier 2016-décembre 2017). 80 patients (pts) ont été colligés provenant de service d'Hématologie du CHU Tlemcen répartie en deux groupes de 40pts. Le sexratio est de 1,58. L'âge médian au diagnostic est de 55,6 ans (38 -65). Le composant monoclonal est de type IgG chez 51% des pts, à chaîne légère Kappa chez deux tiers des patients. La majorité des pts est de stade IIIA (78%) et 76% de stade ISS II et III. La réponse globale à l'induction dans le groupe A est identique à celle du groupe B (95% versus 92,5%), dont 12% versus 10% de RC, 45% versus 45% de VGPR et 37% versus 37% de RP. Après un suivi médian de 23 mois (6 - 38 mois), la survie sans maladie (DFS) est de 55% à 28 mois, la survie sans progression (PFS) de 60,5% à 21 mois et la survie globale (OS) de 61% à 33 mois. La recherche de facteurs pronostics, selon le stade clinique, ou l'insuffisance rénale ou le type du composant monoclonal s'est avérée négative. Le profil de toxicité hématologique et extra hématologique (toxicité neurologique) est acceptable 64 % versus 62%.

Conclusion :

L'administration hebdomadaire utilisée en première intention chez des patients âgés de moins de 65 ans, atteints de MM est une option thérapeutique intéressante du point de vue efficacité et tolérance. Nos résultats thérapeutiques rejoignent ceux de la littérature, donner les résultats de la et un nombre plus important de patients est nécessaire pour valider cette démarche.

Mots clés : Myélome multiple, Bortezomib, Induction, Autogreffe, Consolidation, Hebdomadaire, Bihebdomadaire.

Auteur : Dr BENDAHDANE Ahmed Fouad

Maitre-assistant en hématologie Service d'Hématologie/CHU Tlemcen

Directrice de thèse : Pr MESLI Naima

Professeur en Hématologie / Faculté de médecine d'Tlemcen

Chef de service d'Hématologie CHU Tlemcen – CLCC Tlemcen