

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

Mémoire pour l'obtention de Doctorat en Médecine

**Observation des facteurs pronostiques
du Myélome Multiple
au service d'hématologie CHU Tlemcen**

Présenté par :

Khaldoun Mokhtaria
Soudani Asmaa
Bekkadour Mohamed Amine

Encadreur:

Dr BENDAHMANE Ahmed Fouad

Maitre de conférences A en Hématologie

Chef de Service :

Pr MESLI Naima

Professeur des universités

Année universitaire : 2021-2022

Remerciements

A notre encadreur **Monsieur le Docteur BENDAHMANE Ahmed Fouad** Maitre de conférences A en hématologie à la faculté de médecine de Tlemcen.

Vous nous avez fait un grand honneur en acceptant de nous confier ce travail. Nous vous remercions pour votre patience, de l'attention et des encouragements que vous avez voulu porter à ce travail.

Veillez trouver ici le témoignage de notre profonde reconnaissance et notre sincère respect.

Nous remercions également nos professeurs pour la qualité de l'enseignement qu'ils nous ont prodigué au cours de ces sept ans passées à l'université de Tlemcen.

Dédicaces

Soudani Asma

Je dédie ce modeste travail

A la femme qui a souffert sans me laisser souffrir, qui n'a jamais dit non à mes exigences et qui n'a épargné aucun effort pour me rendre heureuse **Ma mère.**

A la mémoire de **mon père** qu'il trouve ici le témoignage de ma profonde affection et mon entière reconnaissance pour tous les sacrifices consentis pour mon éducation. Je pense aujourd'hui qu'il sera fier, que ton âme repose en paix.

A ma chère sœur Hind qui n'a pas cessée de me conseillée, encourager et soutenir tout au long de mes études. Que dieu la protège.

A mon adorable petite sœur Fatima qui sait toujours comment procurer la joie et le bonheur dans mon cœur. Je te souhaite une vie pleine de bonheur et de succès que dieu le plus puissant te protège et te garde.

A mon cher fiancé Yazid qui m'a encourager et qui était présent aux moments les plus difficiles de ma vie ; je te remercie de ne m'avoir jamais déçu .

A mes tantes Karima ; Mounia et Rahmouna et ma très chère cousine Amina et mon petit frère Said .

A mon grand père qu'il trouve dans ce travail l'expression de mon profond respect et reconnaissance

Enfin je remercie **mon binôme** Khaldoun Mokhtaria qui a contribué à la réalisation de ce modeste travail .

Khaldoun Mokhtaria

Je dédie ce travail

A ma chère maman

Source inépuisable d'amour, de bonheur et de tendresse. Aucune dédicace ne saurait exprimer ma gratitude, mes affections, mon estime et mon profond respect. Je ne saurais jamais te remercier assez pour tout ce que t'a fait pour moi et pour les sacrifices consentis pour mon éducation et ma formation. Puisse Dieu, le Très Haut, vous préserver et vous accorder santé, bonheur et longue vie.

A mon cher père

Qui été toujours présent pour moi tout au long de ma vie, je te remercie pour ton amour, ta générosité, ta compréhension et ton soutien .

A mon cher frère Abdelkader

Je te remercie pour l'aide que tu m'apportée. Tu m'a soutenu, réconforté et encouragé. Puissent nos liens fraternels se consolider et se pérenniser encore plus .

A mes chères sœurs Fatima et Chaimaa

Que j'ai partagé avec eux les meilleurs et les plus agréables moments , votre amour , énergie joie et sourire ont été pour moi le meilleur encouragement que je puisse avoir. En témoignage de mon affection fraternelle et ma profonde reconnaissance, je vous souhaite une vie pleine de bonheur et de succès.

A mon amie Asmaa

Je la remercie pour sa contribution à ce travail.

Table de matières :

LISTE DES ABREVIATIONS	I
LISTE DES FIGURES	II
Liste des tableaux	III
Introduction	1
Chapitre 1 Rappel sur la lymphopoïèse.....	4
I. Lymphopoïèse B et plasmocytes :	5
1. La lymphopoïèse B :	5
2. Caractéristiques phénotypiques du plasmocyte normal :	8
Chapitre 2 Myélome multiple.....	10
I. Définition :	11
II. Historique :	11
III. Incidence :	12
IV. Étiopathogenie :	12
1. Phénotypes de cellules myélomateuses:.....	12
2. Analyse cytogénétique des plasmocytes tumoraux :	12
V. Facteurs de risques :	13
1. Age :	13
2. Facteurs environnementaux professionnels et non professionnels :.....	13
3. Facteurs génétiques :	14
4. -Sex-ratio :	14
VI. Physiopathologie :	14
1. Le remodelage osseux :	14
2. Atteinte rénale :	14
3. anémie :	15
VII. Diagnostic positif :	15
1. Les circonstances de découverte :	15
2. Bilan biologique :	16
3. Bilan radiologique :	17
4. Les critères diagnostic :.....	18
4.1.Critèresd’IMWG « International MyelomaWorking Group » :	18
4.2. Les critères de SWOG «Américain Smoth West Oncology Groupe » :.....	18
VIII. Diagnostic différentiel :	19

IX. Formes cliniques :	19
1. Plasmocytomes solitaires :	19
2. Formes selon l'immunoglobuline monoclonale :	20
3. Myélomes ostéocondensants :	20
4. Myélomes asymptomatiques :	20
5. Leucémie à plasmocytes :	20
X. Les complications du myélome :	21
1. Les complications rénales :	21
2. Les complications neurologiques :	22
3. L'hypercalcémie :	22
4. Les complications infectieuses :	22
5. L'amylose :	22
XI. Modalités du traitement :	23
1. Traitement symptomatique :	23
2. Traitement de fond :	25
3. Indications et stratégies thérapeutiques :	28
4. Evaluation de la réponse au traitement :	29
Chapitre 3 Facteurs pronostiques	31
I. Facteurs pronostics liés à l'hôte :	32
1. L'âge :	32
2. Le sexe :	32
3. Le mécanisme de défense de l'hôte :	32
II. Facteurs pronostics liés à la maladie :	32
1- les signes révélateurs:.....	32
2- Facteurs pronostiques reflétant la masse tumorale :	32
3-Facteurs pronostiques liés à la malignité intrinsèque du clone :	33
4- Signification pronostique de la réponse :	35
III. Les classifications pronostiques :	35
1. La classification de Durie et Salmon :	35
2. Système international de stadification (ISS) :	37
3. Système international de stadification révisé (R ISS) :	38
Chapitre 4 Partie Pratique.....	39
I. Objectifs :	40
II. Patients et méthodes :	40
1. Patients :	40
2. Méthodes :	40

III. Résultats :	44
1. Caractéristiques des patients :	44
IV. Discussion :	55
1. Limites :	55
2. Les caractéristiques descriptives des patients :	55
3. Les facteurs pronostiques :	57
V. CONCLUSION :	60
Références	61
Résumé :	67

LISTE DES ABREVIATIONS

- DHA : déshydratation
- EPP : électrophorèse des protéines plasmatiques
- GB : globule blanc
- HMG : hépatomégalie
- IEPP : immunofixation de l'électrophorèse des protéines plasmatiques
- IFS : immunofixation sérique
- IG : immunoglobuline
- IL6 : interleukine 6
- IR : insuffisance rénale
- IV : intra veineux
- LC : lymphocyte
- NK : natural killer
- PNN : polynucléaires neutrophiles
- PO: per os
- POEMS : polyneuropathie périphérique sensitivomotrice organomégalieendocrinopathie
- PROT : protide
- PU : protéinurie
- RC : réponse complète
- RKL : rapport kappa lambda
- RP : réponse partielle
- SMG : splénomégalie
- AEG : altération de l'état général
- AHAI : anémie hémolytique auto immune
- BJ : bencejones
- CHL : chaîne légère
- CLL : chaîne légère libre
- CRP : protéine c réactive
- ECBU : examen cyto bactériologique des urines
- HB : hémoglobine
- ISS : international Staging system
- LDH : lactico-deshydrogénase totale
- ADP : adénopathie
- TNF : tumour necrosis factor
- VAD : vincristine-adriamycine-dexaméthasone
- VMCP : vincristine-melphalan-cyclophosphamide-prednisone
- VS : vitesse de sédimentation

LISTE DES FIGURES

- Figure 01 : Schéma global de la différenciation plasmocytaire
- Figure 02 : Complexe moléculaire du B cellreceptor .
- Figure 03 : Radiographie standard ; multiples géodes crâniennes de taille variable à l'emporte-Pièce.
- Figure 04 : IRM cervico-dorsale ; multiples lésions focales myélomateuses en hyposi-gnal T1 et hyper signal STIR intéressant les corps vertébraux mais également l'arcpostérieur de certaines vertèbres..
- Figure 05 : Etapes de l'autogreffe de SCP .
- Figure 06 : Répartition des patients selon le sexe
- Figure 07 : La répartition des patients selon l'âge de diagnostic
- Figure 08 : Répartition des patients selon le pic monoclonal
- Figure 09 : Répartition des patients selon le type du composant monoclonal
- Figure 10 : Répartition des patients selon La monoclonalité k/ λ
- Figure 11 : Répartition des patients selon les protocoles d'induction
- Figure 12 : Répartition des patients selon la réponse thérapeutique
- Figure 13 : La réponse thérapeutique en fonction du taux de la calcémie
- Figure 14 : La réponse thérapeutique en absence de l'insuffisance rénale
- Figure 15 : La réponse thérapeutique en fonction du taux de l'hémoglobine
- Figure 16 : La réponse thérapeutique en fonction des lésions osseuses
- Figures 17 : La réponse thérapeutique en fonction du taux du β 2 microglobuline
- Figure 18 : La réponse thérapeutique en fonction du taux de l'albumine
- Figure 19 : La réponse thérapeutique en fonction du taux du LDH

Liste des tableaux

- Tableau 01: Critères de réponse au traitement selon l'IMGW
- Tableau 02 : la classification ISS selon l'IMGW
- Tableau 03 : la classification ISS révisé
- Tableau 04 : classification de la douleur selon l'OMS
- Tableau 05 : Caractéristiques cliniques des patients au diagnostic
- Tableau 06 : Caractéristiques biologiques des patients au diagnostic
- Tableau 07 : Données selon le type du composant monoclonal
- Tableau 08: Répartition des patients selon le protocole d'induction
- Tableau 09 : Répartition des patients selon la réponse thérapeutique
- Tableau 10 : La réponse thérapeutique en fonction de la calcémie
- Tableau 11 : La réponse thérapeutique en fonction de la présence ou l'absence de l'IR
- Tableau 12 : La réponse thérapeutique en fonction du taux de l'HB
- Tableau 13 : La réponse thérapeutique en fonction des lésions osseuses
- Tableau 14 : La réponse thérapeutique en fonction du taux de β_2 microglobuline
- Tableau 15 : La réponse thérapeutique en fonction du taux de l'albumine
- Tableau 16 : La réponse thérapeutique en fonction du taux du LDH

Introduction

Le myélome multiple (MM) ou maladie de Kahler est une hémopathie maligne, caractérisée par une prolifération plasmocytaire envahissant la moelle osseuse avec sécrétion d'une immunoglobuline monoclonale complète ou d'une chaîne légère dans le sang et/ou les urines.

Les principales manifestations de la maladie résultent de l'accumulation de plasmocytes malins dans la moelle osseuse, entraînant :

- Un dysfonctionnement de la moelle osseuse, essentiellement reflété par l'anémie et/ou une leucopénie et une thrombopénie.
- La destruction et l'invasion de l'os environnant la cavité de la moelle osseuse.
- La production et la sécrétion d'une protéine monoclonale dans le sang et/ou les urines.
- Une immunodépression, essentiellement marquée par une baisse des immunoglobulines et une susceptibilité accrue aux infections [1].

Le MM représente environ 1 % de l'ensemble des cancers et 10 % de toutes les hémopathies malignes ; il vient à la deuxième position après les lymphomes non hodgkiniens [2]. L'étiologie du MM est pour l'instant inconnue. Certains facteurs de risques ont été incriminés tel que l'exposition à des produits chimiques (formaldéhyde, benzène) et aux pesticides. Mais le seul facteur de risque clairement identifié est l'exposition aux radiations ionisantes. Il existe de rares cas familiaux laissant supposer l'existence de facteurs de prédisposition génétique.

Le MM reste malheureusement une maladie incurable à l'heure actuelle. Pourtant, ces deux dernières décennies ont été marquées par des progrès dans la compréhension de la physiopathologie du myélome, ce qui a permis le développement de nouvelles molécules thérapeutiques, améliorant la survie et la qualité de vie des patients. Les critères diagnostiques et pronostiques du myélome ont été revus et sont maintenant plus performants pour détecter des stades précoces et déterminer ainsi la stratégie thérapeutique à entreprendre.

Donc, il est primordial de définir des facteurs pronostiques utiles pour évaluer le pronostic et repérer les patients bénéficiant le plus de traitements intensifs rendant acceptable le risque thérapeutique de stratégies plus innovantes.

Ainsi dans la littérature, à côté de la classification de Durie et Salmon proposée depuis 1975 et établie sur la détermination de la masse tumorale, d'autres facteurs pronostiques ont été reconnus tels que l'âge, la β 2-microglobuline, la C-réactive protéine (CRP), la lactico-déshydrogénase (LDH), l'hypoalbuminémie, le labelling index et les anomalies chromosomiques [3].

Certains groupes ont proposé de nouveaux systèmes de combinaison entre ces différents facteurs afin de classer plus simplement et plus efficacement les patients dans des groupes pronostiques. La combinaison de la β 2-microglobuline et de l'albuminémie semblait la plus prometteuse, et rentrait dans une classification à trois stades ou classification ISS (International Staging System).

Mais actuellement grâce à l'avènement des nouveaux outils de la génomique, il est devenu évident que le MM n'est pas une maladie unique mais une maladie plurielle, caractérisée au niveau cytogénétique et moléculaire par d'importantes disparités.

Les progrès réalisés ont permis de mieux comprendre l'hétérogénéité du pronostic clinique de la maladie.

Le myélome multiple présente une grande disparité pronostique tant en terme de réponse au traitement que de survie malgré la diversité et les progrès thérapeutiques. Donc l'ensemble des outils de la génomique doivent être intégrés afin de proposer une définition multiparamétrique du risque génétique [4].

En effet le problème qui se pose en Algérie le pronostic est encore basé uniquement sur l'âge et les classifications pronostiques de Salmon Durie et ISS car les études génomiques ne sont pas réalisables.

Donc l'objet de ce mémoire est d'observer quelques paramètres biologiques mesurables à notre niveau qui peuvent influencer sur le pronostic.

Chapitre 1

Rappel sur la lymphopoïèse

I. Lymphopoïèse B et plasmocytes :

Le plasmocyte est la cellule terminale de la différenciation lymphocytaire B. Il est, avec les lymphocytes B mémoires, l'aboutissement du processus de sélection et de maturation des cellules B spécifiques d'un antigène. Les lymphocytes B naïfs sont produits dans la moelle osseuse, transitent par le sang périphérique et vont, dans les organes lymphoïdes secondaires, se différencier au contact de l'antigène en lymphocyte B mémoire ou en plasmocyte. Le plasmocyte migre ensuite vers la moelle osseuse pour se différencier en plasmocyte mature synthétisant en grande quantité une protéine extrêmement spécialisée, l'immunoglobuline (Ig), effecteur de la réponse immune humorale [5].

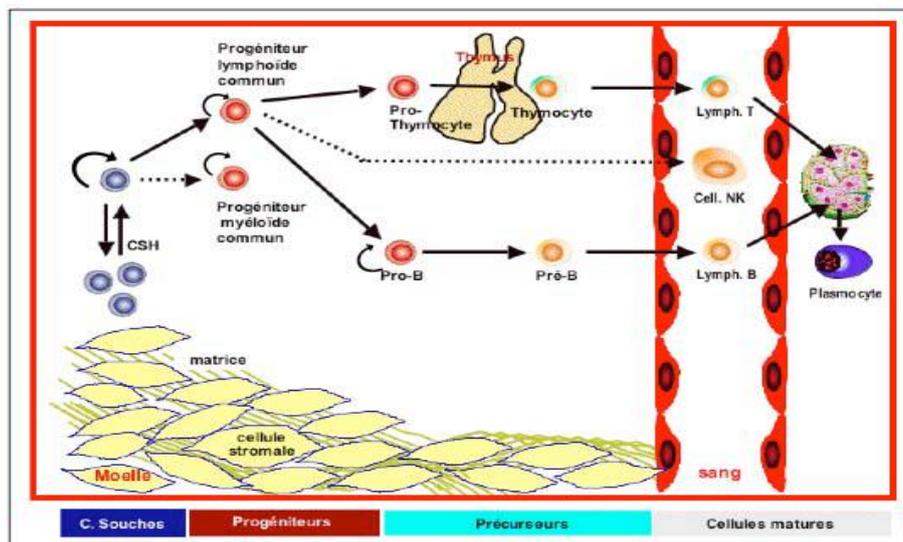


Figure 1 :Schéma global de la différenciation plasmocytaire

1. La lymphopoïèse B :

La lymphopoïèse B correspond à la production de lymphocytes B à partir d'une cellule souche hématopoïétique (CSH). Elle aboutit à la production de cellules exprimant l'élément fonctionnel majeur de la lignée B, le BCR (B cellreceptor).

1.1. Localisation :

La lymphopoïèse B se déroule dans le tissu lymphoïde primaire, c'est-à-dire la moelle osseuse (et le foie chez le fœtus).

La moelle osseuse est un organe à la fois myéloïde et lymphoïde. Elle constitue avec le thymus les organes lymphoïdes primaires. Elle contient un tissu lymphoïde diffus, non folliculaire, ayant des interactions étroites avec le tissu de soutien, en particulier les cellules stromales.

1.2. Les différents stades de développement :

La différenciation lymphocytaire B commence, dans la moelle osseuse, à partir d'une CSH multipotente ayant la capacité de générer un progéniteur myéloïde commun et un progéniteur lymphoïde commun B, T et NK. À partir de ce progéniteur multipotent se différencient un progéniteur lymphoïde T, qui va migrer dans le thymus, et un progéniteur lymphoïde B, qui reste dans la moelle osseuse[6].

Le premier stade identifié est celui du lymphocyte pro-B. Les cellules pro-B sont capables de se renouveler. Elles expriment des antigènes associés aux cellules souches, CD34 et CD117. C'est à ce stade que commence le réarrangement des gènes des chaînes lourdes des Ig. Les chaînes lourdes des IgM (μ) deviennent alors détectables dans le cytoplasme des cellules.

La deuxième étape de différenciation est celle du lymphocyte pré-B, défini par l'apparition à la membrane d'un pré-BCR composé de deux chaînes lourdes μ réarrangées et deux pseudo chaînes légères. Cette Ig membranaire est associée à un hétéro dimère $Ig\alpha/Ig\beta$.(CD79a/CD79b). Il existe au stade de la transition pro-B/pré-B un point de contrôle essentiel, au cours duquel plus de 80% des cellules B sont éliminées par apoptose. Le pré-BCR donne en effet un signal de survie au lymphocyte pré-B, protégeant ainsi de l'apoptose uniquement les cellules qui ont réarrangé leurs chaînes lourdes. À ce stade débute également le réarrangement des chaînes légères [7].

Ces événements aboutissent au lymphocyte B immature qui exprime le récepteur pour l'antigène, BCR. Il s'agit d'un complexe moléculaire composé de deux éléments associés de manière non covalente, à savoir :une IgM membranaire complète (deux chaînes lourdes μ et deux chaînes légères), qui permettra la reconnaissance spécifique de l'antigène ,un hétéro dimère $Ig\alpha/Ig\beta$ (CD79a/CD79b), phosphoprotéines transmembranaires à motifs ITAM (immuno-receptor tyrosine-basedactivating motif) dont les domaines cytoplasmiques initieront la transduction du signal via la phosphorylation de kinases de la famille.

Chaque lymphocyte B exprime à sa surface environ 50 000 copies de BCR, toutes identiques (une spécificité antigénique unique), et tous les lymphocytes B de l'organisme se différencient les uns des autres par de petites variations dans la structure de l'Ig de leur BCR.

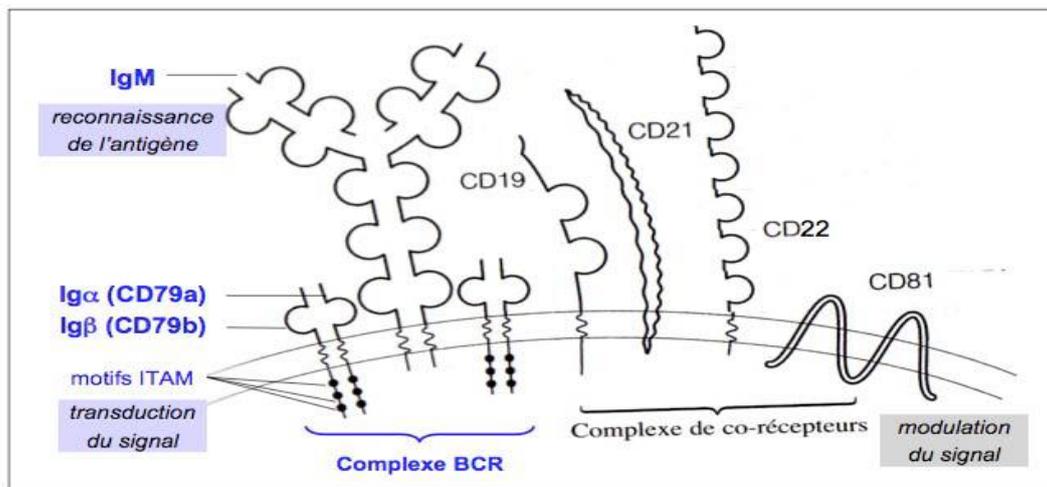


Figure 2 :Complexe moléculaire du *B cellreceptor*.

Le stade de différenciation suivant est le lymphocyte B mature naïf, caractérisé par l'expression membranaire des deux isotypes IgM et IgD. Ces cellules sont dites naïves car elles n'ont jamais rencontré d'antigène, à l'exception de ceux du « soi ». Les lymphocytes B «autoréactifs», c'est-à-dire ceux qui possèdent une spécificité contre le « soi », sont éliminés par apoptose. C'est ce qui permet la tolérance immunitaire [8].

1.3. Évolution du phénotype B au cours de la lymphopoïèse :

Outre le BCR, plusieurs molécules caractéristiques de la lignée lymphocytaire B vont apparaître à la surface des cellules B au fur et à mesure de leur différenciation. Ces molécules transmembranaires joueront pour la plupart un rôle important lors de l'étape de maturation fonctionnelle des cellules B, l'immunopoïèse.

L'antigène CD19 est le premier marqueur B détectable (stade pro-B). Son expression persiste tout au long de la différenciation et de la maturation des cellules B. Au cours de la lymphopoïèse, il joue un rôle important dans la différenciation des cellules B. Au cours de l'immunopoïèse, il régule la transduction intra-cellulaire du signal du BCR en amplifiant l'activité des kinases de la famille Src.

L'antigène CD20 est exprimé sur toutes les cellules B excepté les lymphocytes pro-B. Il s'agit d'une sous-unité de canal ionique.

L'antigène CD21 apparaît au stade des cellules B matures. C'est un récepteur du fragment du complément C3d et du virus Epstein-Barr. Il interagit avec CD19 pour générer et moduler les signaux transmembranaires au cours de l'immunopoïèse .

L'antigène CD22 est exprimé dans le cytoplasme des cellules B dès les stades les plus précoces de différenciation (pro-B). Il apparaît à la surface cellulaire à la fin de la lymphopoïèse. Il intervient au cours de l'immunopoïèse dans la survie des cellules B et régule négativement le signal du BCR.

L'antigène CD23 apparaît comme le CD21 au stade de cellule B mature. Il s'agit d'un récepteur de faible affinité pour les IgE .

L'antigène CD40 est exprimé à la surface des cellules B dès le stade pré-B. Son ligand CD40L (CD154) est exprimé par les cellules T. Le couple CD40/CD154 joue un rôle essentiel à toutes les étapes de la différenciation lymphocytaire B secondaire (immunopoïèse).

L'antigène CD72 est un marqueur pan-B (exprimé sur toutes les cellules B). Il intervient comme régulateur négatif de la transduction du signal du BCR lors de l'immunopoïèse.

L'antigène CD81, bien qu'il ne soit pas spécifique de la lignée B, est exprimé sur tous les lymphocytes B depuis un stade très précoce. Il est associé à la surface cellulaire avec CD19 et CD21 dans le complexe de signalisation des cellules B .

L'antigène CD10 (CALLA) est exprimé par les précurseurs B et les centrocytes.

Les molécules du HLA de classe II (HLA, humanleukocyteantigenou CMH, complexe majeur d'histocompatibilité) sont exprimées de façon constitutive par toutes les cellules B. Elles interviennent dans la présentation des antigènes aux lymphocytes T [5].

2. Caractéristiques phénotypiques du plasmocyte normal :

Les caractéristiques phénotypiques des cellules de la lignée plasmocytaire physiologique sont détaillées dans le tableau V. Il est important de souligner l'hétérogénéité du phénotype des plasmocytes d'un individu à l'autre et chez un même individu.

2.1. Marqueurs B :

La différenciation plasmocytaire s'accompagne de la diminution puis la perte d'expression de l'Ig à la surface de la membrane cellulaire (elle peut alors être détectée en intracytoplasmique), ainsi que la perte d'expression de la structure de transduction du signal du BCR, le complexe CD79a/b. En outre, au fur et à mesure de leur maturation, les cellules plasmocytaires perdent progressivement un certain nombre d'autres marqueurs caractéristiques de la lignée B, comme les CD20, CD21, CD22 et CD23, ainsi que le HLA de classe II

2.2. Caractéristiques phénotypiques du plasmocyte myélomateux :

Le plasmocyte malin est une cellule complexe avec une diversité morphologique, cytogénétique, mais aussi phénotypique. Les caractéristiques phénotypiques des cellules myélomateuses sont décrites ci-dessous ;

Comme les plasmocytes normaux, les cellules myélomateuses sont positives pour les marqueurs caractéristiques de la lignée plasmocytaire, CD38 et CD138 .

Le protéoglycane CD138, typiquement exprimé par les plasmocytes, est un marqueur spécifique de la lignée plasmocytaire physiologique et aussi myélomateuse. Comme nous l'avons déjà évoqué, il tient un rôle comme molécule d'adhésion à la matrice extra-cellulaire et comme co-récepteur pour de nombreux facteurs de croissance des cellules myélomateuses (dont l'IL-6) [6-7].

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 myélomateux affichent un niveau d'expression de CD38 plus faible que celui des plasmocytes normaux

Nous avons vu précédemment que les cellules myélomateuses 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. L'expression de CD11a dans le MM serait corrélée avec la croissance tumorale .

Au contraire des plasmocytes normaux, les cellules myélomateuses ont une expression du marqueur pan-leucocytaire CD45 globalement très faible ou négative

Chapitre 2

Myélome multiple

I. Définition :

Myélome multiple (MM) des os ou « maladie de Kahler », est une anomalie de la moelle osseuse, caractérisée par une prolifération d'un clone de plasmocytes tumoraux envahissant la moelle hématopoïétique. Ces cellules sécrètent le même anticorps connu sous le nom de protéine ou d'immunoglobuline monoclonale[1].

II. Historique :

Bien que le myélome multiple est connu depuis des milliers d'années, le premier cas vraisemblablement décrit dans la littérature médicale a été rapporté en 1844, par le docteur Sammelle SOLLY chez une femme de 39 ans (Sarah NERIBARY), souffrant de multiples fractures osseuses avec une asthénie .

1845 : Tomas ALEXANDER a été diagnostiqué par le docteur Wiliam MACINTYRE avec la découverte d'une anomalie urinaire, faisant l'objet de sa recherche.

1873 : Von RUSTIZKY a introduit le terme « myélome multiple » pour désigner la présence de multiples lésions plasmocytaires dans les os.

1889 : Otto KAHLER a publié une description clinique détaillée du myélome multiple, d'où le nom de « maladie de Kahler ».

1890 : RAMON y Cajal a rapporté la première description microscopique précise des plasmocytes.

1953 : l'immunoélectrophorèse a permis l'identification exacte des protéines monoclonales myélomateuses. Depuis, l'immunofixation a été introduite comme étant une méthode plus sensible.

1956 : KORNGOLD et LIPARI ont rapporté la liaison des protéines de BENCE Jones avec les gammaglobulines sériques normales et les protéines sériques anormales. En leur honneur, les deux types de protéines de BENCE Jones sont appelées kappa (κ) et lambda (λ).

1975 : introduction du système de classification de DURIE et SALMON. Les patients ont été classés afin d'évaluer les effets bénéfiques de la chimiothérapie à différents stades de la maladie.

III. Incidence :

Dans le monde 230 000 patients, avec une estimation de 5 cas par 100 000 dans le monde occidental, dont 114 000 nouveaux cas sont diagnostiqués chaque année.

Le MM occupe le 15ème rang de décès par cancer, soit 1,9% de l'ensemble des décès de cancer. En Algérie, la maladie de Kahler est la 2ème hémopathie maligne en Algérie après les lymphomes non Hodgkiniens. Près de 20 000 algériens souffrent de MM avec une incidence de 1,1% pour 100 000 habitants[2].

IV. Étiopathogenie :

La nature exacte de la cellule responsable du MM n'est pas totalement établie. Elle est apparemment centrogermèntive ou post-centrogermèntive, c'est-à-dire postérieure aux évènements de mutations somatiques, de sélection et de commutation iso typique. Les immunoglobulines monoclonales impliquées sont généralement des IgG ou des IgA, plus rarement des IgD et exceptionnellement des IgM .La cellule plasmocytaire tumorale conserve une certaine capacité de différenciation, quoiqu'il existe des populations myéломatoses avec un degré de maturité différent chez un même patient[9].

La fraction la plus immature, appelée proliférant, soit elle est capable de d'auto renouvelle, soit elle est responsable de l'exposition du clone malin des cellules myéломateuses. Cette hypothèse est confirmée par l'existence d'un stade plasmoblaste hautement proliférant au cours de la différenciation plasmocytaire physiopathologique l'analyse génétique des cellules tumorales a montré la présence de plusieurs anomalies au niveau des gènes des régions variables des chaînes lourdes et légères des immunoglobulines.

1. Phénotypes de cellules myéломateuses:

Les lymphocytes pré B, les plasmoblastes ou les cellules immunitaires ont été incriminées comme précurseurs des plasmocytes malins.

2. Analyse cytogénétique des plasmocytes tumoraux :

Les anomalies chromosomique :

-Les translocations impliquant la région 14q32 : l'anomalie la plus fréquente est représentée par les translocations impliquant la région 14q32, en particulier le gène IGH. Ces anomalies se retrouvent chez 60% des patients.

-La translocation t(4 ;14) est unique dans le sens où elle n'a jamais été décrite dans d'autres pathologies, elle entraîne la dérégulation de deux gènes situés de part et d'autre du point de cassure sur le chromosome 4.

-Les anomalies de nombres : hyperploïdies Il s'agit de la seconde anomalie en termes de fréquence, retrouvée chez 50 à 60 % des patients.

-Délétion du bras long du chromosome 13

-Délétion 17p

-Ras : l'oncogène ras intègre des signaux essentiels pour la prolifération et la différenciation cellulaire. Par ailleurs ,trois proto-oncogènes de la famille ras ont été identifiés chez l'homme : K-, N- et H-ras. Des mutations dans les codons 12, 13 et 61 des gènes K- et N-ras ont été observées chez 20 à 54% des patients atteints du MM au diagnostic et jusqu'à 81% des cas à la rechute. Ces mutations sont associées à une masse tumorale importante et à une survie médiane plus courte.

-p53 : est le gène suppresseur de tumeur le plus fréquemment muté dans les pathologies malignes humaines. L'altération la plus fréquente de ce gène chez les MM se définit par une délétion du locus 17p13[10].

V. Facteurs de risques :

1. Age :

L'âge est un facteur très important, un pourcentage plus élevée de décès précoce chez les patients âgés a été observé, mais la maladie est plus agressive pour les sujets jeunes. L'incidence du MM augmente progressivement avec l'âge quel que soit le sexe et la race dont l'âge moyen au moment du diagnostic est estimée à 65 ans[2].

2. Facteurs environnementaux professionnels et non professionnels :

L'exposition aux radiations ionisantes est un facteur de risque établi. Concernant les activités professionnelles, deux facteurs de risque ont été décrits, l'un lié à l'agriculture ; principalement à l'activité de fermage ainsi qu'à l'utilisation des pesticides, l'autre plus ou moins discuté est l'exposition au benzène.

3. Facteurs génétiques :

Plusieurs cas familiaux de myélome multiple ont été décrits, mais leur fréquence est beaucoup plus faible que pour d'autres lymphopathies chroniques .

Il semblerait qu'il existe un risque accru de myélome multiple chez les individus HLAB5 (risque relatif de 1,7) et peut-être chez les individus HLACw2, tant chez les blancs que chez les noirs américains. Enfin, une fréquence anormale de HLACw5 a été notée dans le myélome multiple chez les noirs américains[11].

4. -Sex-ratio :

un rapport hommes/femmes de 1,4

VI. Physiopathologie :

1. Le remodelage osseux :

Une grande partie de la morbidité du myélome est imputable à des douleurs osseuses et des fractures pathologiques, en raison d'un déséquilibre de formation et de résorption de la trame osseuse. Elles résultent d'une augmentation de l'activité ostéoclastique au contact des plasmocytes [12]. En effet, ces derniers stimulent la sécrétion de cytokines activatrices des ostéoclastes, telles que les interleukines (IL) : IL-6, l'IL-1, le Tumor Necrosis Factor TNF- β , ou encore les Macrophage Protéine Inflammatoire (MIP-1a, MIP-1b) aboutissant à une augmentation de la résorption osseuse avec ostéolyse diffuse ou multifocale. De plus, il existe une dérégulation du système RANK-RANKL ostéo-protégérine (système essentiel dans l'activation et la différenciation des ostéoclastes).

Le récepteur RANK est présent à la surface des ostéoclastes et appartient à la famille des récepteurs au TNF. L'agoniste de ce récepteur RANK est le RANK-L (RANK-ligand), exprimée et libérée par les ostéoblastes et par les lymphocytes T. L'activation du récepteur RANK induit la maturation et l'activation des ostéoclastes et provoque une résorption osseuse contribuant à l'apparition de l'ostéoporose. L'ostéoprotégérine, appelée OPG, également sécrétée par les ostéoblastes, est une protéine soluble qui joue le rôle de récepteur-piège pour le RANK-L (c'est-à-dire que RANK-L se fixe à OPG et est ainsi neutralisé)[13].

2. Atteinte rénale :

Environ 50 % des patients atteints de myélome présentent une atteinte rénale ; celle-ci est due à une production excessive de chaînes légères d'Ig monoclonales.

La néphropathie à cylindre myélomateux ou tubulopathie myélomatose est de loin la plus fréquente des complications rénales du myélome et représente 80 % des insuffisances rénales

aigues. Elle est liée à la précipitation intra tubulaire de cylindres composés de l'agrégation de chaînes légères néphrotoxiques et de la protéine de Tamm et Horsfall synthétisée par les cellules de la branche ascendante de l'anse de Henlé. Cette obstruction tubulaire conduit à la rupture de la membrane basale [9-10].

La néphropathie par dépôts (glomérulaires et/ou tubulo-interstitiels) peut aussi être observée. D'une part on peut retrouver des dépôts de fibrilles d'amylose de type AL qui se caractérisent par le dépôt extracellulaire de chaînes légères monoclonales (le plus souvent lambda) et d'autres protéines (composant amyloïde P), organisé en feuillets formant ainsi des fibrilles .

Cette atteinte rénale peut être déclenchée ou aggravée par une déshydratation, une infection, une hypercalcémie, hyperuricémie, administration de médicament néphrotoxique.

3. anémie :

Anémie s'explique par la surexpression sur les cellules myélomateuses de 2 facteurs, le Fas-L et le TRAIL, qui sont responsables de l'apoptose des érythroblastes.

VII. Diagnostic positif :

1. Les circonstances de découverte :

Le myélome multiple est une maladie très polymorphe, plusieurs manifestations peuvent être présentées de façon non spécifique telles que l'asthénie, l'hépatomégalie ou la splénomégalie et la perte de poids modeste .

Le myélome asymptomatique:le diagnostic est fortuit par le biais d'une électrophorèse des protéines sériques, pratiqué en routine ou lors de l'investigation d'une anémie, d'une vitesse de sédimentation (VS) élevée ou d'une insuffisance rénale .

Le myélome symptomatique :son diagnostic est basé principalement sur plusieurs complications désignées sous le nom de critère CRAB[14] :

- Hypercalcémie : elle représente une circonstance de diagnostic du MM dans près de 20% des cas.
- Insuffisance rénale
- Anémie
- Atteinte osseuse : les douleurs osseuses ou lésions ostéolytiques représentent le plus souvent le premier symptôme de la maladie de Kahler ; ces douleurs osseuses affaiblissent les os, entraînant ainsi, des fractures ou un écrasement d'une vertèbre ou

tassement vertébrale. Près de 70% des patients atteints du MM consultent un médecin en raison des douleurs osseuses et tous les os peuvent être atteints.

2. Bilan biologique :

2.1. Biochimie initiale :

- Electrophorèse des protéines sériques : Cet examen montre souvent une hyperprotidémie, il met en évidence un pic monoclonale étroit migrant en gamma, entre bêta et gamma ou en bêta ou plus rarement une hypogammaglobulinémie.
- -Immunofixation : Une fois l'EPS réalisé et le pic monoclonale est mis en évidence, un autre examen est réalisé pour confirmer la présence de cette protéine et préciser les isotypes des immunoglobulines ainsi que les types des chaînes légères (Lambda ou Kappa).
- Dosage pondéral des immunoglobulines : Il est réalisé en parallèle que la technique précédente. Ce dosage montre la diminution des Ig normales.
- Protéinurie des 24 heures : Il se définit par la recherche de la protéine de Bence-Jones dans les urines, étant mal détectée par des bandelettes réactives ; elle est complétée en cas d'anomalie par électrophorèse des urines et immunofixation

2.2. Biochimie complémentaire :

- Vs : le plus souvent élevée.
- Dosage de la β -2 microglobuline: c'est l'un des facteurs pronostiques les plus pertinents. En effet son augmentation est relative à l'augmentation de la masse tumorale
- Créatinémie : c'est un examen révélateur de l'insuffisance rénale dont l'augmentation de ce paramètre a été observée dans au moins 20% des cas au diagnostic .

2.3. Hématologie :

- Hémogramme
 - FNS : 60% des cas présente une anémie normochrom-normocytaire a régénérative [14].
 - Frottis sanguin : les globules rouges apparaissent en rouleaux.
- Myélogramme

C'est un examen clé permettant la quantification de l'infiltration plasmocytaire (10%) afin d'établir le diagnostic.

3. Bilan radiologique :

L'imagerie du MM repose sur des radiographies standards incluant au minimum le crâne, l'axe rachidien et le bassin ainsi que les humérus et les fémurs. Classiquement, les anomalies sont observées au niveau du crâne, des os longs, du bassin et des tassements vertébraux au niveau de l'axe rachidien.



Figure 03 :Radiographie standard ; multiples géodes crâniennes de taille variable à l'emporte-Pièce.

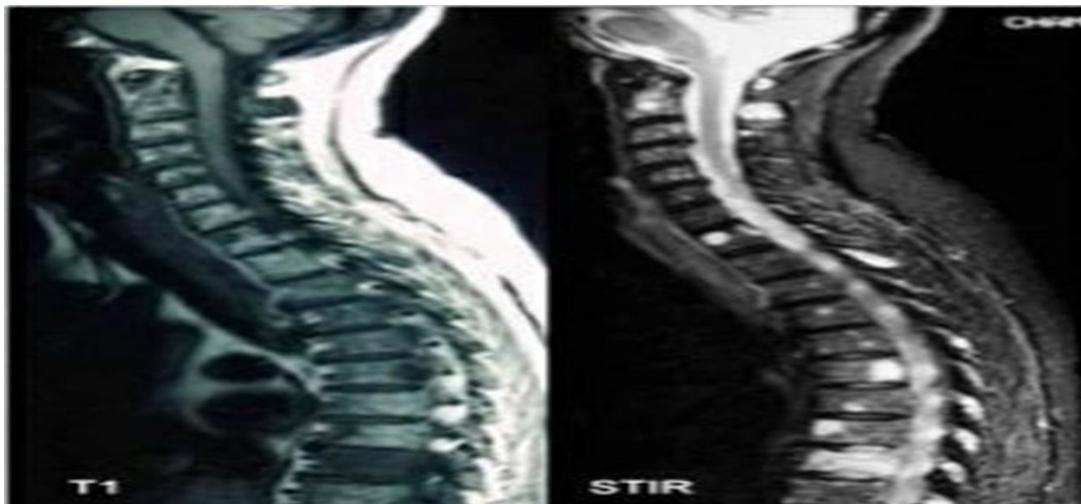


Figure :IRM cervicodorsale ; multiples lésions focales myélomateuses en hypo signal T1 et hyper signal STIR intéressant les corps vertébraux mais également l'arcpostérieur de certaines vertèbres..

La Tomodensitométrie (TDM) : avec une sensibilité nettement supérieure à la radiographie. La TDM permet de dépister les lésions infra-radiologiques de petite taille ou de site difficilement explorables (base de crâne, sternum, sacrum).

4. Les critères diagnostic :

4.1. Critères d'IMWG « International Myeloma Working Group » :

L'IMWG a mis à jour les critères pour le diagnostic en y rajoutant également des marqueurs biologiques spécifiques, pour les patients ne présentant pas de manifestations « CRAB ». Le diagnostic actuel du myélome multiple est établi en fonction de critères définis. Il repose sur :

- Une infiltration médullaire supérieure ou égale à 10% par des plasmocytes.
- Au moins un évènement lié au myélome parmi les critères « CRAB » (hypercalcémie, insuffisance rénale, anémie et atteinte osseuse)
- Un ratio sérique des chaînes légères libres impliquées/chaînes non impliquées si le type de chaîne légère libre définissant la forme myélomateuse (kappa ou lambda) est supérieure ou égale à 100 mg/L ; Plus le ratio est élevé, plus le risque d'aggravation de la maladie augmente ;
- Au moins une lésion focalisée mise en évidence par l'IRM [15].

4.2. Les critères de SWOG « Américain South West Oncology Groupe » :

Le diagnostic est porté sur les critères du SWOG qui repose sur [16]:

- Les critères majeurs :
 - Une tumeur plasmocytaire affirmée par le résultat d'une biopsie tissulaire ;
 - Une plasmocytome médullaire supérieure à 30% ;
 - Un composant monoclonal de concentration élevée ;
 - Dans le sérum l'IgG est supérieur à 30 g /L et l'IgA est supérieure à 20 g/L .dans les urines : la chaîne légère kappa ou lambda est supérieure ou égale à 1 g/24 heures.
- Les critères mineurs :
 - La plasmocytose médullaire comprise entre 10 et 30% ;
 - Le pic monoclonal moins élevé que dans le troisième critère majeur ;
 - Les lésions osseuses lytiques .
 - Le bais des autres Ig (l'IgM inférieure à 0.5g/L, l'IgA inférieure à 1 g/L et l'IgG inférieure à 6g/L).

Le diagnostic peut être affirmé si au moins un critère majeur est associé à un critère mineur ou si trois mineurs dont les deux premiers se trouvent associés.

VIII. Diagnostic différentiel :

Le diagnostic de MM est en règle facile à établir. Parfois, les lésions osseuses feront discuter une ostéoporose commune sévère ou un cancer secondaire des os mais le myélogramme et l'étude du sérum et des urines établiront le diagnostic. La maladie de Waldenström (composant monoclonal IgM), les exceptionnelles maladies des chaînes lourdes, l'amylose primitive et la maladie des dépôts de chaînes légères ne posent pas de problème diagnostic. Il en est de même des immunoglobulines monoclonales associées aux lymphomes malins non-hodgkiniens, à la Leucémie Lymphoïde Chronique (LLC), aux déficits immunitaires ou rencontrées de façon transitoire au décours d'épisodes infectieux ou de vaccinations[12].

Le problème de diagnostic différentiel réel se situe entre les dysglobulinémies monoclonales de signification indéterminée (MGUS) et les MM à faible masse tumorale. Aucun moyen simple ne permet à ce jour de certifier le caractère bénin d'une dysglobulinémie monoclonale. Seule l'évolution permettra de trancher, l'expansion plasmocytaire médullaire et l'élévation de la protéine monoclonale, a fortiori l'apparition de lésions ostéolytiques et de signes cliniques signant le diagnostic de MM. En pratique, certains éléments simples ont valeur d'orientation.

Les MGUS ont un taux d'immunoglobuline monoclonale plutôt faible (inférieur à 20g/L pour l'IgG, à 10 g/L pour l'IgA), une protéinurie de Bence Jones nulle ou faible (inférieure à 300 mg/24h), une plasmocytose médullaire faible (inférieure à 10 %) faite de plasmocytes non-dystrophiques [16]. Bien entendu, il n'existe ni douleurs osseuses ni lésions ostéolytiques et le patient ne présente ni anémie, ni insuffisance rénale ou hypercalcémie (sauf à considérer que ces anomalies aient une autre étiologie).

IX. Formes cliniques :

1. Plasmocytomes solitaires :

Il est recommandé de ne retenir dans ce cadre que les patients présentant une lésion ostéolytique plasmocytaire avec l'absence d'infiltration plasmocytaire médullaire en dehors de ce site, des radiographies osseuses et une IRM normale en dehors de l'unique lésion lytique et l'absence ou un taux faible de protéine monoclonale sérique et/ou urinaire, sans effondrement des autres classes d'immunoglobulines. Considérant ces critères, cette forme clinique tend aujourd'hui à devenir de plus en plus rare. La radiothérapie localisée est le traitement de choix, venant souvent compléter une exérèse chirurgicale plus ou moins complète.

L'évolution se fera souvent vers l'apparition de nouvelles lésions lytiques ou un authentique MM, dans un délai de 3 à 5 ans, avec une médiane de survie d'environ 10 ans.

Il existe aussi des plasmocytes solitaires extra-osseux, souvent développées au niveau des voies respiratoires ou digestives supérieures (naso-pharynx, sinus). Leur traitement repose aussi sur la radiothérapie localisée mais le pronostic est meilleur du fait d'une moindre tendance à la dissémination [17].

2. Formes selon l'immunoglobuline monoclonale :

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

3. Myélomes ostéocondensants :

Ces très rares MM s'associent à une poly neuropathie dans 30 à 50 % des cas, alors que celle-ci est rare (3 %) dans la forme habituelle du MM. Cette poly neuropathie, sensitivomotrice, diffuse et progressive, s'intègre parfois dans le cadre plus général d'un syndrome POEMS (P = Polyneuropathy : poly neuropathie périphérique ; O = Organomegaly : o; E = Endocrinopathy ; M = Monoclonal protein : dysglobulinémiemonoclonale ; S = Skin changes .

4. Myélomes asymptomatiques :

Ils sont dits aussi indolents, à faible masse tumorale ou au stade I de la classification pronostique de Durie et Salmon (ces termes désignent des entités proches sinon identiques).

Ils évolueront vers des formes symptomatiques et lytiques, avec des temps jusqu'à progression variables, parfois de plusieurs années [17].

5. Leucémie à plasmocytes :

La présentation clinique est proche de celle d'une leucémie aiguë avec anémie et thrombopénie sévères, plasmocytose sanguine supérieure à $2 \times 10^9/L$, hépato-splénomégalie et fièvre. Le pronostic reste dramatique malgré les traitements actuels.

X. Les complications du myélome :

1. Les complications rénales :

La prévalence de l'atteinte rénale au cours de l'évolution du myélome est de 30 à 50%. Environ 30% des patients atteints de MM présentent une insuffisance rénale au moment du diagnostic. Elle est le plus souvent réversible mais 10% des patients vont nécessiter la dialyse. L'insuffisance rénale est associée à une mortalité et à une morbidité plus élevées [18]. Il existe deux types d'atteinte rénale :

- a) Une atteinte tubulaire : La tubulopathie myéломateuse est la plus fréquente (plus de 80 %) des atteintes rénales. Elle est directement liée à la présence de CLL dans les urines. Elle se manifeste par une insuffisance rénale aiguë de profil tubulo-interstitiel (sans albuminurie significative). Chez l'individu sain, les CLL ont une demi-vie sérique de deux à six heures. Les CLL filtrées par le glomérule sont réabsorbées au niveau du tubule proximal,

La capacité de réabsorption tubulaire proximale est estimée entre 10 et 30 g/j. Au final, moins de 10 mg de CLL sont éliminées quotidiennement dans les urines. Dans le myélome, lorsque les quantités de CLL deviennent très importantes, la capacité de réabsorption du tube contourné proximal est dépassée. Les CLL parviennent ainsi en grande quantité dans le tube contourné distal, où elles précipitent avec la protéine de Tamm Horsfall, formant les cylindres myéломateux.[19].

L'insuffisance rénale aiguë, souvent rapidement progressive, résulte à la fois de l'obstruction des tubules par les cylindres mais aussi de la toxicité directe des CLL sur les cellules tubulaires conduisant à l'apparition de lésions fibreuses interstitielles. La précipitation des CLL est favorisée par de nombreux facteurs : • Quantité de CLL filtrées ; • Faible débit urinaire (déshydratation, hypercalcémie, infections, médicaments néphrotoxiques...) ; • PH urinaire acide ; • Structure moléculaire de la chaîne légère (essentiellement région hypervariable).

- b) Une atteinte glomérulaire : L'atteinte est glomérulaire dans 15 à 20 % des cas. La protéinurie est alors constituée principalement (plus de 70 %) d'albumine. Ces atteintes résultent surtout de dépôts glomérulaires de fragments d'immunoglobuline (chaînes légères ou lourdes), voire d'immunoglobulines entières.

2. Les complications neurologiques :

Selon Walsh, la fréquence des complications neurologiques au cours de la maladie de Kahler a été estimée à 39%. En effet, le MM peut s'accompagner de différents signes neurologiques notamment :
· Les compressions médullaires : Les compressions médullaires représentent la principale cause des atteintes neurologiques dont le niveau de compression est le plus souvent dorsal dans 9 cas sur 10 associées à des paraplégies le plus souvent flasques et rarement spasmodique.

3. L'hypercalcémie :

L'hypercalcémie est une complication fréquente (2/3 des cas) du MM . Elle est le plus souvent latente cliniquement.

4. Les complications infectieuses :

La prédisposition aux infections est sans doute la seconde caractéristique clinique principale du myélome, après les lésions osseuses. Les patients atteints de myélome sont particulièrement susceptibles aux infections virales, ainsi qu'aux infections à germes encapsulé comme le pneumocoque.

Cependant, du fait des fréquentes neutropénies (liées au myélome 87 ou aux traitements) et des cathéters implantables, tout type d'infections peut être observé dans le myélome, incluant les bactéries et les champignons . Selon Kyle , elles sont présentes dans 15% des cas. Les localisations les plus fréquents sont pulmonaires puis urinaires. Les germes les plus souvent en cause sont les Gram + et les Gram-, plus rarement Candida Albicans, herpès et Zona. La tuberculose est fréquente au cours du MM [20].

Selon Koffi K.G , les complications infectieuses étaient dominées par une tuberculose pulmonaire qui représente 67% des complications infectieuses.

5. L'amylose :

L'amylose est fréquente en particulier au cours des MM à chaînes légères. Elle est constituée de la partie variable de la chaîne légère de l'Ig monoclonale .

L'incidence de l'amylose dans le MM varie entre 10% et 20% des cas . Les dépôts amyloïdes peuvent apparaître dans les tumeurs plasmocytaires ou hors de foyers tumoraux (cœur, langue, tube digestif, peau, rein et articulation). Les manifestations sont polymorphes et varient selon la localisation des dépôts[19].

XI. Modalités du traitement :

1. Traitement symptomatique :

1.1. Anémie :

➤ **La transfusion sanguine :**

L'indication de la transfusion sanguine au cours du MM doit tenir compte de l'hémodilution, du taux d'hémoglobine et de l'état clinique du patient : âge avancé, cardiopathie ischémique, les signes d'intolérance et le risque d'hyperviscosité. Le seuil recommandé de la transfusion est de 7 g/dl [21].

➤ **Les agents stimulants l'érythropoïétine (ASE) :**

Ce traitement doit être administré chez les patients sous chimiothérapie, et est recommandé lorsque le taux d'hémoglobine est compris entre 9 et 11 g/dl [21]. La dose recommandée de l'érythropoïétine alpha (Eprex®) est de 40.000 UI 1X/semaine en S/C.

1.2. Complications osseuses :

➤ **Les antalgiques :**

Le traitement spécifique du MM est le meilleur traitement antalgique, néanmoins en attendant son action, un traitement symptomatique doit être entrepris. L'existence de douleurs osseuses doit faire prescrire des antalgiques en quantité suffisante, débutant par le paracétamol mais en n'hésitant pas à utiliser les morphiniques.

➤ **Les biphosphonates :**

Les bisphosphonates sont de puissants inhibiteurs de la résorption osseuse. Ils réduisent le nombre d'événements osseux (hypercalcémie, fractures pathologiques, compression médullaire), retardent leur apparition et possèdent un effet antalgique.

➤ **Dénosumab**

À côté des bisphosphonates, le, anti-RANK ligand, a montré des résultats encourageants dans la prévention des événements osseux du myélome avec des résultats identiques, voire meilleurs que ceux du zolédronate [14].

1.3. Traitement des infections :

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.

1.4. Traitement des complications métaboliques :

➤ **L'insuffisance rénale :**

L'IR au diagnostic est une urgence thérapeutique. La prise en charge repose sur des mesures préventives (hydratation adéquate, alcalinisation des urines, correction de l'hypercalcémie, limitation des médicaments et produits néphrotoxiques) associées à un traitement anti tumoral sans toxicité rénale. Une élimination rapide des chaînes légères libres (CLL) plasmatiques par une épuration extrarénale pourrait permettre une meilleure récupération de la fonction rénale en attendant l'efficacité de la chimiothérapie.

➤ **Traitement du syndrome d'hyperviscosité :**

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

1.5. Traitement des complications neurologiques :

➤ **L'atteinte médullaire centrale :**

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.

➤ **Les neuropathies périphériques :**

La neuropathie périphérique est une complication importante du MM qui peut être causée par la maladie elle-même ou par certaines thérapies.

La NP associée au MM est principalement sensorielle ou sensorimotrice, et les symptômes sont principalement symétriques, y compris la paresthésie, l'engourdissement, la sensation de brûlure et la faiblesse, souvent avec une intensité modérée, mais rarement avec un pouvoir menaçant pronostic vital.

1.6. Prophylaxie des complications thromboemboliques :

Le choix de la thromboprophylaxie dépend de la nature des traitements associés mais aussi des caractéristiques du patient (antécédents thromboemboliques, obésité, infection, immobilisation, chirurgie, troubles de coagulation...). Les patients présentant un seul facteur de risque de thromboembolie spécifique au patient doivent recevoir une thromboprophylaxie avec de l'aspirine à une dose de 81–325 mg, tandis que ceux présentant deux facteurs de risque spécifiques au patient ou un seul traitement doivent être traités soit avec des héparines de bas poids moléculaire (HBPM) ou de la warfarine [22].

2. Traitement de fond :

2.1. Glucocorticoïdes:

Les glucocorticoïdes (GC) tels que la Prednisone et la Dexaméthasone sont des hormones stéroïdes utilisées depuis plus de 50 ans pour traiter le MM. L'effet net est la promotion d'une large activité anti-inflammatoire et immunosuppressive.

Prednisone en association avec le Melphalan et le Thalidomide dans le traitement du MM chez les patients non éligibles à l'autogreffe de CSP.

La Dexaméthasone, est largement utilisée, en combinaison à d'autres drogues (agents alkylants, IMiDs, IP, AcMs, Panobinostat...), aussi bien pour le traitement de MM nouvellement diagnostiqué que pour le myélome réfractaire.

La posologie et le rythme d'administration varient en fonction du protocole thérapeutique et des traitements associés. Elle est en général de 20 à 40 mg/jour [23].

2.2. Agents alkylants :

Les agents alkylants restent la pierre angulaire du traitement de MM .

Melphalan (Alkeran®) : Le Melphalan, une moutarde à l'azote, est un agent alkylant synthétisé en 1953, et il est utilisé depuis cinquante ans dans le traitement du MM. Bien que de nouveaux agents aient été introduits au cours des dernières décennies pour améliorer le pronostic de la maladie, le Melphalan conserve un rôle crucial dans le traitement du MM [25]. Il est indiqué au cours :

- Traitement des patients atteints de MM non éligibles à l'autogreffe de CSP en association avec les IP, les IMiDs, les AcMs et/ou la Prednisone.
- Traitement d'intensification chez les patients éligibles à l'autogreffe de CSP .

Cyclophosphamide (Endoxan®) : C'est un agent alkylant bifonctionnel de la famille des moutardes azotées. Le Cyclophosphamide agit par interaction directe sur l'ADN en formant des liaisons covalentes entre les deux brins, ce qui empêche leur séparation et donc leur réplication. Ce médicament est actif par voie orale (VO) et injectable (IV). Il est utilisé dans un grand nombre de protocoles de chimiothérapie [24].

2.3. La thérapie ciblée :

2.3.1. Inhibiteurs de protéasome :

Le protéasome permet de réguler et de recycler les protéines dans les cellules.. Son inhibition réduit la prolifération ainsi que la survie des cellules malignes. Les inhibiteurs du protéasome sont indiqués dans le myélome multiple, leurs effets (bénéfiques mais également indésirables) sont dose-dépendants. Le Bortézomib (Velcade®) a été le premier inhibiteur de protéasome développé (inhibiteur réversible). Puis un inhibiteur du protéasome de seconde génération a été développé, le carfilzomib, qui diffère du bortézomib par son inhibition irréversible du protéasome. Bien que leur profil bénéfice/risque semble favorable, ces médicaments sont pourvoyeurs d'effets indésirables potentiellement graves (neurologiques, cardiovasculaires, hématologiques en particulier) qui seront à surveiller étroitement[26].

2.3.2. Les immuno-modulateurs (IMiDs) :

Thalidomide (MYRIN®) : La Thalidomide a montré un effet inhibiteur sur la néoangiogénèse qui induit d'une part une hypoxie intratumorale et d'autre part, empêche l'adhésion des cellules tumorales à la matrice extracellulaire et donc la dissémination métastatique. La thalidomide est habituellement utilisée en traitement d'induction à la dose de 100 à 200 mg/jour. Elle est également utilisée en traitement d'entretien à la dose de 50 à 100 mg /jour pendant 12 mois à 24 mois.

Lénalidomide (Revlimid®) : Le Lénalidomide est un analogue de Le Thalidomide qui a démontré une activité plus puissante dans le MM en rechute ou réfractaire. Il inhibe la production de cytokines pro-inflammatoires dont la sécrétion de augmente la croissance et la survie du MM. Utilisé à la dose de 25 mg/jour per os pendant 21 jours.

Pomalidomide (Pomalyst® - Imnovid®) : Cette drogue est un imids de troisième génération, analogue structural de la thalidomide et de lénalidomide, avec une activité immun-modulatrice beaucoup plus puissante ; Il a un effet cytotoxique direct contre le

myélome, et il inhibe le support des cellules stromales pour la prolifération des cellules malignes du myélome multiple [27].

2.3.3. Les anticorps monoclonaux :

Daratumumab: Le Daratumumab possède une action antitumorale directe et indirecte sur la cellule myélomateuse, mais également une action immunomodulatrice. Il dispose de 3 indications dans le traitement du MM :

- En monothérapie, dans le traitement des patients adultes atteints d'un MM en rechute et réfractaire, pour lesquels les traitements antérieurs incluaient un IP et un IMiD et dont la maladie a progressé lors du dernier traitement ;
- En association avec le Lénalidomide et la Dexaméthasone, ou le Bortézomib et la Dexaméthasone, dans le traitement des patients adultes atteints d'un MM ayant reçu au moins un traitement antérieur ;
- En association avec le Bortézomib, le Melphalan et la Prednisone, dans le traitement des patients adultes atteints d'un MM nouvellement diagnostiqué et non éligibles à une autogreffe de CSP (indication obtenue en 2018)

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.

Élotuzumab : L'Élotuzumab est le deuxième AcM qui a été approuvés pour le traitement du MM. Il est indiqué en association au Lénalidomide et à la Dexaméthasone dans le traitement du MM chez des patients ayant reçu au moins un des 3 traitements de première ligne .

L'ajout d'Élotuzumab aux schémas thérapeutiques standard, y compris les IMiD ou les IP, n'est pas associé à une toxicité accrue par rapport à ceux attendus avec ces schémas sans Élotuzumab .

2.2.4. Autogreffe des cellules souches hématopoïétiques :

L'ASCT réalisée après l'utilisation d'une combinaison des nouveaux agents en chimiothérapie d'induction permet d'obtenir une réponse profonde traduisant une survie sans progression (PFS) plus longue et surtout une amélioration de la survie globale.

Les cellules souches hématopoïétiques du sang périphérique (CSP) constituent actuellement le greffon de référence, du fait de leur moindre contamination par les cellules tumorales et d'une prise de greffe plus rapide[28] .

3. Indications et stratégies thérapeutiques :

- **Sujets éligibles à une autogreffe :**

Pour ces patients, le traitement recommandé consiste en une phase d'induction suivie d'une autogreffe conditionnée par du melphalan (200mg/m²) puis d'un traitement d'entretien par lénalidomide.

L'intérêt de l'autogreffe à l'heure des thérapies d'induction modernes a été confirmé par plusieurs études de phase 3 randomisées (IFM 2009, EMN-02, FORTE). L'actualisation des recommandations concerne essentiellement la plateforme d'induction et la question de la consolidation [29].

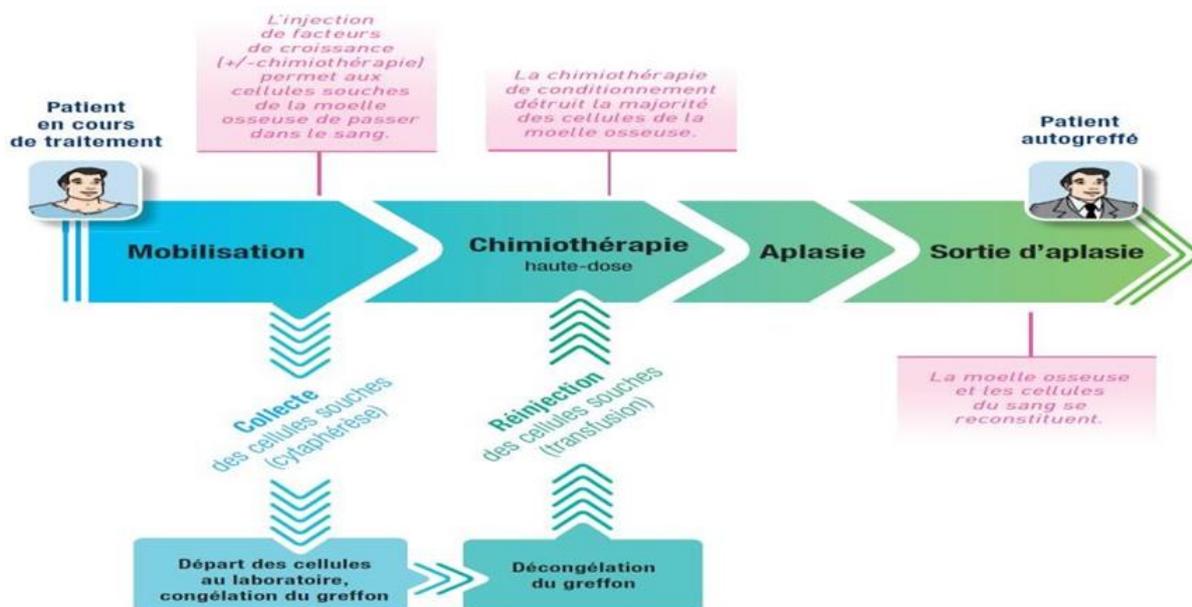


Figure 05 :Etapes de l'autogreffe de SCP .

- **Sujets non éligibles à une autogreffe :**

Chez les patients atteints d'un MM nouvellement diagnostiqué qui ne sont pas candidats à l'autogreffe de CSP en raison de leur âge ou d'autres comorbidités, les principales options de traitement initial sont les mêmes que celles évoquées précédemment pour les patients éligibles à l'autogreffe de CSP.

En général, le traitement est administré avec un schéma à base de Bortézomib pendant environ 8 à 12 cycles, suivi d'un traitement d'entretien. Bien que les schémas à base de Melphalan aient été largement testés chez ces patients, ils ne sont pas recommandés en raison des inquiétudes concernant les lésions des cellules souches et le syndrome myélodysplasique secondaire et la leucémie.

4. Evaluation de la réponse au traitement :

L'évaluation de la réponse au traitement du myélome (tableau 01) repose essentiellement sur le suivi du composant monoclonal (électrophorèse et immunofixation) [30].

Tableau 01: critères de réponse au traitement de l'IMWG .

Categories de réponse	Critères
Réponse complète	<p>Immunofixation sérique et urinaire négative</p> <p>Disparition des plasmocytomes des tissus mous ET plasmocytose médullaire < 5%</p> <p>En cas de maladie uniquement mesurable par le taux de CLL sérique : ratio \square/\square normal (0,26—1,65) en complément des autres critères</p>
Très bonne réponse partielle	<p>Protéine monoclonale détectable dans le sang et dans les urines par immunofixation mais pas à l'électrophorèse</p> <p>Reduction d'au moins 90% de la protéine monoclonale sérique et protéine monoclonale urinaire < 100 mg/24h</p> <p>En cas de maladie uniquement mesurable par le taux de CLL sérique : réduction de plus de 90 % de la différence entre les chaînes légères libre clonales et la chaînes légères libres non clonales (dCLL)</p>
Réponse partielle	<p>Réduction d'au moins 50% de la protéine monoclonale sérique et protéine urinaire réduite d'au moins 90% ou < 200mg/24 h</p> <p>Si la protéine monoclonale n'est pas mesurable dans le sang ou dans les urines : réduction d'au moins 50% de la différence entre le taux de la CLL monoclonale et celui de la CLL non monoclonale (dCLL)</p> <p>Si la protéine monoclonale 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 $\geq 30\%$)</p>

Maladies stable	Absence des critères de réponse partielle et de maladie progressive
Maladie progressive (MM en rechute)	<p>Augmentation de 25 % par rapport à la valeur la plus basse d'un ou de plusieurs des marqueurs suivants :</p> <p>Composant monoclonal sérique(en valeur absolue, l'augmentation doit être d'au moins 5g/L)</p> <p>Composant monoclonal urinaire (en valeur absolue, l'augmentation doit être d'au moins 200mg /24h)</p> <p>Chez les patients dont la protéine monoclonale n'est pas mesurable dans le sang ou dans les urines (et uniquement chez ces patients) :différence entre la concentration de la chaîne légère libre sérique monoclonale et de la chaîne légère libre sérique non monoclonale (en valeur absolue, l'augmentation doit être supérieure à 100 mg/L) ; Plasmocytose médullaire (en valeur absolue, le pourcentage doit être d'au moins 10%) Apparition de lésions osseuses ou de plasmocytomes des tissus mous ou augmentation de taille des lésions osseuses ou des plasmocytomes existants</p> <p>Apparition d'une hypercalcémie (calcémie sérique corrigée >115mg/L) liée au myélome</p>

Chapitre 3

Facteurs pronostiques

I. Facteurs pronostics liés à l'hôte :

1. L'âge :

L'âge avancé est un facteur de mauvais pronostic que le patient soit traité ou non. Ce n'est pas en rapport avec un problème de tolérance à la chimiothérapie. Le seuil discriminant est de 60, 65 ans ou 70 ans selon les auteurs. A l'opposé, le pronostic est aussi très sombre chez les patients plus jeunes (de moins de 35 ans) du fait dans ce cas de l'agressivité habituelle de la maladie[31].

2. Le sexe :

Le sexe n'a pas de signification pronostique pour certains, alors que d'autres retrouvent un caractère péjoratif lié au sexe masculin.

3. Le mécanisme de défense de l'hôte :

Un taux élevé d'IL semble refléter l'existence d'une réaction active de la lignée lymphoïde T contre le clone néoplasique et influencer favorablement sur la survie. La combinaison de ce dosage avec celui de $\beta 2$ microglobuline permet d'isoler des groupes pronostiques. Cette étude soulève l'intérêt de l'IL 2 en thérapeutique.

II. Facteurs pronostics liés à la maladie :

1- les signes révélateurs:

Les circonstances de découverte au cours du MM sont diverses, le plus souvent, il s'agit de manifestations osseuses : douleurs, tumeur osseuse, fracture pathologique.

Ailleurs, le MM peut se révéler par une complication : insuffisance rénale, infection, troubles neurologiques, manifestations hématologiques, amylose. Parfois le MM est de découverte fortuite sur un bilan biologique ou radiologique demandé pour une altération de l'état général (VS accélérée, anémie ou pancytopenie, protéinurie, gammopathie monoclonale, déminéralisation osseuse)[32].

2- Facteurs pronostiques reflétant la masse tumorale :

L'appréciation de la masse tumorale ou moment du diagnostic est un paramètre pronostique important. Certains paramètres cliniques en sont une expression directe et sont liés à la survie des patients :

- L'insuffisance médullaire : Le caractère péjoratif d'une anémie est retrouvé dans de nombreuses études que le seuil soit 90 ou 100g/l . Une thrombopénie à moins de 150 élément/m³ constitue également un élément important .Les lésions osseuses. Homisdal et al ont retrouvé un caractère péjoratif aux localisations lytiques du pelvis et des os longs ainsi qu'aux fractures spontanées. En revanche, R.Bataille ne retrouve aucune corrélation entre l'étendue des lésions osseuses et la survie[33] .
- La calcémie : L'hypercalcémie est un facteur péjoratif pour bon nombre d'équipes (Alexanian, Bataille, Salmon et Durie). La calcémie est un bon témoin des lésions osseuses, bien qu'il n'existe pas de parallélisme strict entre ces deux paramètres . C'est d'ailleurs un des éléments de la classification de Durie et Salmon [12].
- L'albuminémie : Une hypoalbuminémie inférieure à 29g/l témoigne d'une maladie avancée. Ce paramètre est corrélé avec le taux de l'hémoglobine et l'immunoglobuline monoclonale, donc avec la masse tumorale
- La $\beta 2$ microglobuline : C'est un élément parmi les nouveaux paramètres biologiques de pronostic qui sont dérivés des données physiopathologiques récentes . Elle est formée par une chaîne légère du système d'histocompatibilité de classe I présente dans toutes les cellules malades et elle est sécrétée par les cellules tumorales

Au cours du MM, le taux de $\beta 2$ microglobuline est le reflet à la fois de la masse tumorale et de la fonction rénale. Une corrélation entre le taux sérique de $\beta 2$ microglobuline et la survie des patients a été établie . Lorsque son taux est inférieur à 6 mg, la médiane de survie est de 46 mois alors qu'elle n'est plus que de 18 mois s'il est supérieur à 6 mg. Son intérêt comme facteur pronostique a été confirmé par plusieurs auteurs[34]

3-Facteurs pronostiques liés à la malignité intrinsèque du clone :

- La nature du composant monoclonal : Le mauvais pronostic de MM à chaînes légères et a fortiori de type Lambda est classique. Le MM à Ig A serait de meilleur pronostic . Le MM à Ig D semble avoir la médiane de survie significativement la plus courte .
- L'insuffisance rénale : L'existence d'une insuffisance rénale grève lourdement le pronostic. Elle est plus fréquente dans le MM à chaînes légères isolées quel que soit le type Kappa ou Lambda .
- L'index cinétique : le pourcentage de cellules myélomateuses en phase S ou index cinétique (IC) est déterminé par la bromo-déoxyuridine, la thymidinetritiée ou le Ki 67. Environ 1 à 2% des plasmocytes médullaires sont engagés dans la phase S du cycle cellulaire . Plus l'IC seuil élevé, plus courte est la survie [35].

- L'interleukine 6 (IL6) : L'IL6 est un facteur de croissance essentiel des cellules myélomateuses in vivo et in vitro. C'est une cytokine produite essentiellement par l'atmosphère médullaire périplasmocytaire, mais aussi par une production plasmocytaire autocrine et dont le taux est proportionnel à celui de la protéine C-réactive (CRP) qui en découle . Une corrélation entre le taux de l'IL6, la prolifération plasmocytaire et la sévérité de la maladie a été rapportée. Un taux sérique $> 7 \mu\text{g}/\mu\text{l}$ correspond à une médiane de survie de 2.7 mois .
- Le récepteur soluble de l'IL6(L'IL6 RS) : Plusieurs études ont montré que le taux sérique d'IL6 RS est un facteur de mauvais pronostic non corrélé à la masse tumorale .
- La C-réactive protéine (CRP) : Le dosage de l'IL6 étant difficile en routine, l'intérêt s'est porté sur la CRP [92, . Il s'agit d'une protéine de l'inflammation dont la synthèse est stimulée par l'IL6. Le taux de CRP est corrélé à l'activité proliférative des cellules myélomateuses évaluée par l'IC mais pas au taux de $\beta 2$ microglobuline : Il est à noter que l'augmentation de la CRP peut être secondaire à une infection bactérienne. Il faut dès lors l'éliminer avant de l'associer au MM [36].
- La LDH : Elaborées par les cellules en prolifération, leur taux a une valeur pronostique dans le MM [34]. La médiane de survie est de 45 mois si le taux de LDH est normal ou bas alors qu'elle n'est plus que de 14 mois s'il est élevé. L'intérêt du dosage de LDH paraît surtout important lors de certains MM évoluant rapidement sans élévation du composant monoclonal
- La morphologie cellulaire et degré d'infiltration médullaire : La survie est plus brève dans les formes à fort contingent de plasmocytes immatures.
- L'expression d'oncogène : La survie est significativement plus courte (3 mois) chez les patients ayant un clone chromosomique anormal que chez ceux ayant un clone normal (8 mois). Des anomalies caryotypiques structurales et numériques ont été décrites : anomalies du chromosome 1, 11, 14 (14q32), translocation (11, 14) (q13 ; q32).
- Le contenu en ADN ou ARN : Les patients présentant une hypoploïdie en analyse du contenu en ADN ont une médiane de survie beaucoup plus courte (2.5 mois) que ceux avec hyper ou normoploïdie (24 mois).
- L'immunophénotype des plasmocytes malins.

4- Signification pronostique de la réponse :

L'importance de la vitesse de réponse : Le profil de réponse au traitement cytostatique est un élément d'importance majeure pour prédire la survie d'un patient donné. Par rapport au Melphalan, 3 types de réponses ont été individualisés :

1. rapide (les 3 premiers mois)
2. lente (1 an)
3. absente ou discrète.

Le type 1 correspond à un MM dit à haut grade de malignité qui rechute rapidement.

La notion de résistance à la chimie : La présence d'une résistance aux agents alkylants grève significativement le pronostic vital. L'apparition d'une hyper expression de la glycoprotéine gp 170 codée par le gène mdr 1 est corrélée avec le développement des résistances vis-à-vis de certains cytostatiques. Cette notion conduit à proposer différents agents modulateurs du gp 170 au cours du MM réfractaire . L'hétérogénéité de la réponse à la chimiothérapie impose la détermination du phénotype des cellules plasmocytaires et/ou plasmoblastiques et des marqueurs de la résistance à la chimiothérapie avant tout traitement et lors des rechutes. Les cellules hypodiploïdes, celles ayant un faible contenu en ARN ou les cellules exprimant la protéine de chimiorésistance gp 170 ou oncogénique p 21 sont résistantes à la chimiothérapie . Pour Bataille, le taux de $\beta 2$ microglobuline est prédictif de la réponse à la chimiothérapie et donc de la chimiorésistance qui est un facteur pronostique important. L'absence de réponse au traitement, l'extension des lésions ostéolytiques surviennent si le taux de $\beta 2$ microglobuline est supérieur à $7 \mu\text{g}/\mu\text{l}$

III. Les classifications pronostiques :

1. La classification de Durie et Salmon :

Les facteurs pronostiques classiques ont été codifiés en trois stades par Durie et Salmon: ils utilisent le taux et le type du composant monoclonal, le taux de l'hémoglobine, la calcémie, la créatininémie et l'importance des lésions osseuses. Cette classification très utilisée souffre cependant de certains inconvénients: appréciation de la masse tumorale essentiellement sur le taux de gammopathie monoclonale, difficultés d'interprétation des lésions osseuses, absence de prise en compte de la cinétique de la prolifération [40].

De nouveaux paramètres de grande valeur pronostique ont été plus récemment mis en évidence: béta2 microglobuline, LHD, interleukine 6, c-réactive protéine, albumine sérique et cinétique de prolifération cellulaire. Leur association permet l'établissement de stratifications pronostiques dont la pertinence est au moins aussi grande que celle de la classification de Durie et Salmon. La surveillance des malades par une courbe en fonction du temps, soit de la masse tumorale, soit du taux de la gammopathie monoclonale, permet d'adapter mieux le traitement.

stadel :

- Un petit nombre de cellules myélomateuses sont trouvées.
- Toutes les fonctionnalités suivantes sont présentes :
 - Le taux d'hémoglobine est de 100 g/L ou plus.
 - La calcémie est normale (moins de 2,8 mmol/L).
 - Il n'y a pas de zones de lésions osseuses ou il y a un plasmocytome solitaire de l'os.
 - Le taux d'IgG est inférieur à 50 g/L.
 - Le taux d'IgA est inférieur à 30 g/L.
 - Le taux de protéine M dans l'urine est inférieur à 4 g (urine recueillie sur 24 heures).

Stade II :

- Un nombre modéré de cellules myélomateuse sont trouvés.
- Les fonctionnalités se situent entre le stade 1 et le stade 3.

Stade III :

- Un grand nombre de cellules myélomateuse sont trouvées.
- Une ou plusieurs des fonctionnalités suivantes sont présentes :
 - Le taux d'hémoglobine est inférieur à 85 g/L.
 - Le taux de calcium sanguin est supérieur à 2,8 mmol/L.
 - Il existe plusieurs zones de lésions osseuses.
 - Le niveau d'IgG est supérieur à 70 g/L.
 - Le niveau d'IgA est supérieur à 50 g/L.
 - Le taux de protéine M dans l'urine est supérieur à 12 g (urine recueillie sur 24 heures).

Sous-stade de Durie-Salmon :

Les stades du myélome multiple sont ensuite divisés en fonction du taux de créatinine dans le sang, ce qui montre le bon fonctionnement des reins.

Sous-stade A : La fonction rénale est normale. Le niveau de créatinine est inférieur à 180 $\mu\text{mol/L}$.

Sous-stade B : La fonction rénale est anormale. Le niveau de créatinine est de 180 $\mu\text{mol/L}$ ou plus.

La médiane de survie est la suivante :

- Stade I > 60 mois
- Stade II > 41 mois
- Stade III > 23 mois

La maladie dans la sous-classification B a un résultat significativement pire (p. ex., survie de 2 à 12 mois dans 4 séries distinctes).

2. Système international de stadification (ISS) :

En 2005, un nouveau système de stadification a été développé par la division de recherche de l'IMF, l'International Myeloma Working Group (IMWG). Des données cliniques et de laboratoire ont été recueillies sur 10 750 patients atteints de myélome symptomatique non traités auparavant dans 17 établissements, y compris des sites en Amérique du Nord, en Europe et en Asie. Les facteurs pronostiques potentiels ont été évalués à l'aide de diverses techniques statistiques [41].

La β_2 microglobuline sérique (S β_2 M), l'albumine sérique, la numération plaquettaire, la créatinine sérique et l'âge sont apparus comme de puissants prédicteurs de la survie et ont ensuite été analysés plus en détail.

Une combinaison de S β_2 M et d'albumine sérique a fourni la classification en trois étapes la plus puissante, la plus simple et la plus reproductible. Ce système, l'International Staging System (ISS), a ensuite été validé en démontrant son efficacité [41]:

- Chez des patients d'Amérique du Nord, d'Europe et d'Asie ;
- Chez les patients de moins et de plus de 65 ans ;
- Avec un traitement standard ou une autogreffe ; et en comparaison avec le Durie-Salmon Staging System.

Tableau 02 :La classification ISS selon l'IMGW

Stage	Valeurs (Sérum β 2M, sérum albumine)
I	S β 2M <3.5 mg/L,serumalbumin \geq 3.5 g/dl
II	S β 2M < 3.5 mg/L,serumalbumin< 3.5 g/dl ou β 2M 3.5 au 5.5 mg/L, que soit l'albumine sérique
III	S β 2M > 5.5 mg/L

3. Système international de stadification révisé (R ISS) :

En août 2015, l'IMWG a publié le système international de starification révisé (R-ISS) pour le myélome multiple afin d'incorporer deux autres facteurs pronostiques : le risque génétique tel qu'évalué par l'hybridation in situ par fluorescence (FISH) et le niveau de lactate déshydrogénase (LDH) [42].

Tableau 03 :La classification ISS révisé .

Stage	Critères
I	S β 2M < 3.5 mg/l Sérum albumin \geq 3.5 g/dl Anomalies chromosomiques à risque standard pariFISH Taux du LDH normal
II	Not R-ISS stage I or III
III	S β 2M \geq 5.5 mg/L Anomalie chromosomique à haut risque par FISH LDH élevé

Chapitre 4

Partie Pratique

I. Objectifs :

Observer les facteurs pronostiques biologiques chez les patients suivis pour myélome multiple et la répercussion sur la réponse thérapeutique globale post inductions.

II. Patients et méthodes :

1. Patients :

Il s'agit d'une étude rétrospective portant sur des patients atteints d'un MM symptomatique suivis dans service d'hématologie du CHU Tlemcen sur une période de deux ans, à partir du 1er janvier 2020 jusqu'au 31 décembre 2021.

Les patients ont été recrutés dans le service d'hématologie du CLCC Tlemcen.

2. Méthodes :

Les critères d'inclusion :

Tous patients nouvellement diagnostiqués myélome multiple symptomatique selon les critères de l'IMGW.

Les critères de non inclusion :

Les dossiers en cours ou tous dossiers incomplets

Le recueil des données :

Le recueil des données a été effectué par analyse des dossiers du service Hémato-oncologie du Centre de Lutte Contre Cancer, suivis pour myélome multiple .Les dossiers incomplets ou inexploitable sont systématiquement exclus de l'étude.

Les données des dossiers ont été regroupées et intégrés dans une base de données informatique.

Ces données comportent :

Interrogatoire : Rechercher lors de l'anamnèse :

- Identification du malade, âge, profession et notion d'exposition aux substances
- Antécédents médicaux et chirurgicaux : comorbidité, MGUS, néoplasie associée.
- Antécédentes familiaux notamment de néoplasie.
- Circonstances de découverte :douleur osseuse, découverte fortuite ou lors d'une complication.

Examen clinique :

- Apprécier l'indice de performance (PS) selon les critères de l'OMS(annexe 1)
- Apprécier l'intensité de la douleur osseuse selon l'échelle de l'OMS (Tableau 3) et le degré de l'impotence fonctionnelle.
- Rechercher les complications du MM : syndrome anémique, syndrome infectieux, hyperviscosité, complication osseuse et/ou neurologique.
- Examen physique complet à la recherche de pathologies associées.

Bilan biologique :

- Un bilan biologique standard à la recherche d'atteintes des organes cibles comprenant :
 - Une numération formule sanguine.
 - Exploration de la fonction rénale avec urée et créatininémie.
 - Un bilan phospho-calcique.
- Un bilan protidique avec :
 - Protidémie, albuminémie et une vitesse de sédimentation.
 - Electrophorèse des protéines sériques et urinaire avec immunofixation.
 - Protéinurie des 24 heures avec recherche de la protéinurie de Bence Jones.
 - Dosage des chaînes légères libres sériques et urinaire.
 - Dosage de la β_2 microglobuline.
- Exploration cytologique :

Une ponction et/ou une biopsie médullaire pour quantifier l'infiltration médullaire et apprécier le degré de dystrophie plasmocytaire.

Bilan radiologique :

- Un bilan radiologique standard (radiologie du crâne – thorax – rachis dorsolombaire – bassin—humérus--fémur).
- IRM médullaire si tassement vertébral ou présence de signes neurologiques de compression médullaire.

Le diagnostic de MM est retenu selon les critères d'IMWG (Tableau 2) [84-85].

Au terme de ce bilan, et après avoir retenu le diagnostic de MM, les patients sont classés selon :

- la classification de Durie et Salmon (annexe 3) [121].
- la classification pronostic ISS (International Staging System) (annexe 4) [72].

Bilan pré-thérapeutique :

- Groupage – Formule numération sanguine.
- Glycémie – bilan hépatique – bilan rénal – bilan phosphocalcique – ionogramme sanguin.
- Sérologies : HIV – HCV – HBS – TPHA.
- Dosage des BHCG chez les femmes en âge de procréer.
- ECG +Echocardiographie.
- EMG des 4 membres si neuropathie au diagnostic.
- Bilan respiratoire : Radiographie de thorax – EFR.
- Panoramique dentaire si indication des biphosphonates.
- Ferritinémie si indication des ASE.
- Évaluation sur le plan psychologique.

Traitement symptomatique :

Le traitement symptomatique occupe une place importante dans la prise charge des patients atteints de MM, il comporte :

1-Traitement des complications du MM :

1) Traitement de l'anémie :

- La transfusion sanguine par des culots globulaires phénotypés si le taux d'hémoglobine est inférieur à 8 g/dl.
- Utilisation des agents stimulants l'érythropoïétine (ASE) : Erythropoïétine alpha (Eprex®) à la dose de 40.000 UI 1X/semaine en S/C pendant 8 semaines avec vérification des réserves en fer durant toute la période du traitement.

2) Traitement de la douleur :

Utilisation des antalgiques selon l'intensité de la douleur (classification OMS) (Tableau 4)

Tableau 04:classification de la douleur selon l’OMS

Pallier	Intensité
Pallier I	douleurs faibles à modérées sont traitées par des antalgiques périphériques non opioïdes (paracétamol)
Pallier II	douleurs modérées à intenses pour lesquelles, on administre des antalgiques centraux opioïdes faibles (codéine, dextropropoxyphène, tramadol) auxquels on peut associer des antalgiques périphériques ou des glucocorticoïdes
Pallier III	douleurs intenses à très intenses sont traitées par des antalgiques centraux opioïdes forts (morphine et les autres dérivés le fentanyl (Duragesic®) Auxquels on peut associer des glucocorticoïdes et des psychotropes (les antidépresseurs)

- Utilisation des bisphosphonates : Acide zolédronique : 1 amp de 4 mg toutes les 4 semaines, diluée dans 200 cc SSI perfusion de 30 min (annexe 7)
- La radiothérapie à visée antalgique (8 Gy) sur un foyer tumoral douloureux.

3) Traitement des complications métaboliques :

- Traitement de l’hypercalcémie repose sur l’hyper hydratation, les corticoïdes, les bisphosphonates.
- Traitement symptomatique de l’insuffisance rénale par une hydratation intraveineuse par un apport hydro sodé suffisant (diurèse 3l/j), une alcalinisation des urines $\text{PH} \geq 7$ et une correction des facteurs favorisants (la déshydratation, l’hypercalcémie, les infections urinaires).

4) Traitement chirurgical de la compression médullaire : laminectomie ou par une radiothérapie a visée décompressive avec de fortes doses de corticoïdes.

5) Traitement orthopédique des fractures pathologiques : enclouage, cimentoplastie

2-Prise en charge des effets secondaires :

- 1) Traitement antiémétique, antidiarrhéique, antihistaminique, antipyrétique.
- 2) Un support psychologique : psychothérapie, traitement anxiolytique et antidépresseur.
- 3) La transfusion par des culots globulaires et culots plaquettaires irradiés durant la période d’aplasie.

4) La prise en charge de la neutropénie fébrile : Recherche d'un foyer infectieux : examen ORL –Radiographie de thorax – ECBU – Coproparasitologie des selles – Hémoculture .

Modalités thérapeutiques :

Chimiothérapie –immunothérapie –radiothérapie. Autogreffe des cellules souches hématopoeitiques. Soins de support.

Evolution et Pronostic :

- La réponse aux traitements : critères de réponse IMWG
- La survenue du décès en précisant les circonstances
- Le nombre de perdus de vue.
- Les facteurs de mauvais pronostic : masse tumorale élevée, taux élevé de la β 2microglobuline, du LDH et de la CRP, et un taux bas de l'albumine .
- Le score ISS parfois R ISS
- L'existence d'anomalies cytogénétiques

III. Résultats :

1. Caractéristiques des patients :

1.1. Caractéristiques épidémiologique :

L'étude a porté sur 35 patients.

Ils se répartissent en 16 hommes et 18 femmes, sexe ratio= 0.88 (Figure 6).

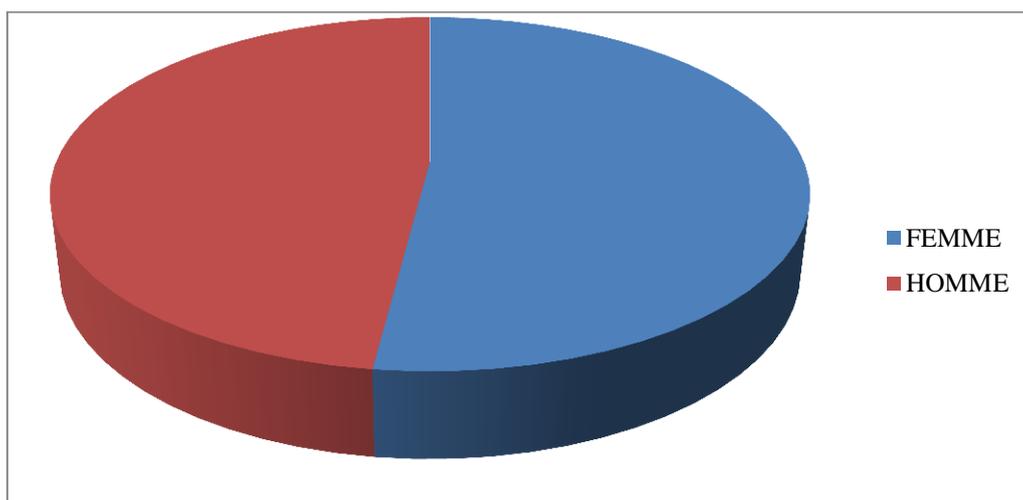


Figure 06:Répartition des patients selon le sexe

L'âge moyen au diagnostic est de 65 ans (40-91) (Figure 7)

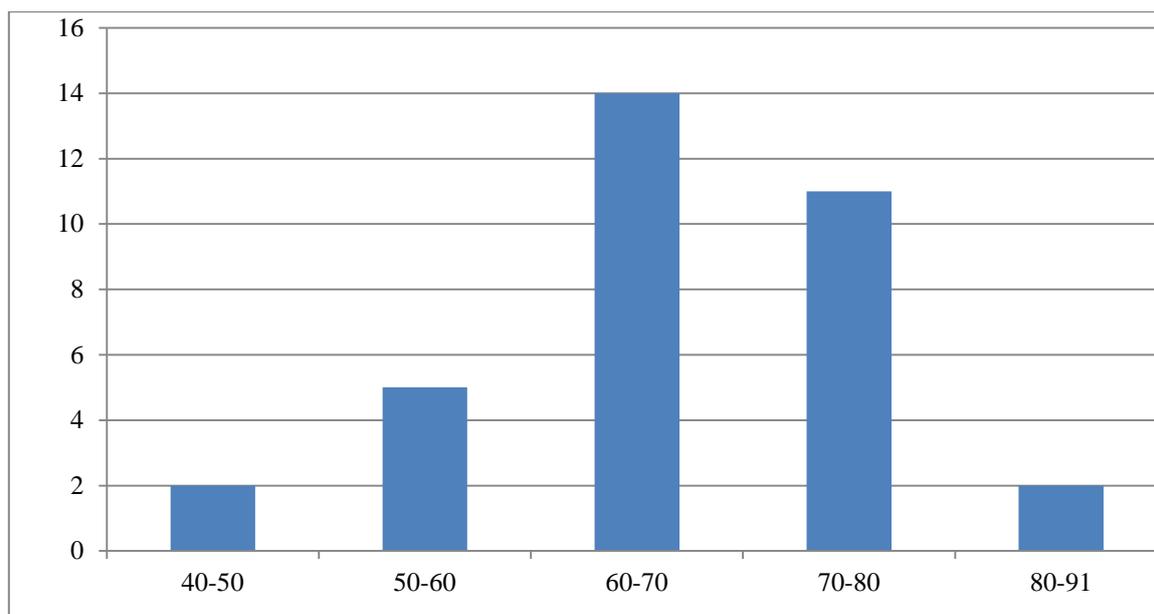


Figure 07:La répartition des patients selon l'âge de diagnostic

1.2. Caractéristiques cliniques :

Les symptômes cliniques majeurs au diagnostic sont les douleurs osseuses dans 60 % des cas et le syndrome anémique chez 30 % des patients (Tableau 5).

Tableau 05 : Caractéristiques cliniques des patients au diagnostic

Signes cliniques	Nombre de patients	Pourcentage (%)
Douleurs osseuses	21	60
Syndrome anémique	10	30
Fracture pathologiques	3	8
Signes neurologiques	2	5
Tumeurs osseuses	3	8
Syndrome infectieux	4	11
Signes d'hyperviscosité	1	2

1.3. Caractéristiques biologiques :

Tous les patients ont bénéficié d'un hémogramme + frottis sanguin et d'un myélogramme.

Le taux moyen de l'hémoglobine était de 9.3g/l (6-15.5).

L'infiltration plasmocytaire médullaire variait de 8 à 75% avec une moyenne de 30%.

La biopsie ostéomédullaire complétée par une immunohistochimie est réalisée chez 10% des cas.

Une hypercalcémie (>100 mg/l) est notée dans 14% des cas.

Un dosage de l'albumine sérique a été effectué chez tous les malades .Vingt-sept (27) patients ont eu un dosage de la β_2 μglobuline et 26 patients celui de la LDH.

Tableau 06: Caractéristiques biologiques des patients au diagnostic

Paramètres	Valeur moyenne	intervalle
Taux de globules blancs	6380/mm ³	(3860 -13200)
Taux de plaquettes	214000/mm ³	(90000-355000)
Plasmocytose médullaire	30%	(8-75)
Taux urée sérique	0,78g/l	(0,13-1,90)

1.3.1.Répartition selon le pic monoclonal à l'EPS :

Une électrophorèse des protéines sériques (EDP) a été réalisée chez tous les patients. La présence du pic monoclonal est retrouvée dans 82 % des cas.

Un pic en gamma a été retrouvé chez 18 patients (52%), un pic en beta chez 7 patients (20%).

Une présence du composant biclonal a été notée chez 4 patients (12%) et 03 cas en hypogammaglobulinémie.

Tableau 07 : Données selon le type du composant monoclonal

	Nombre des patients	Pourcentage %
IgG	13	42
IgA	10	30
Chaines légères	4	13
Autres	2	6

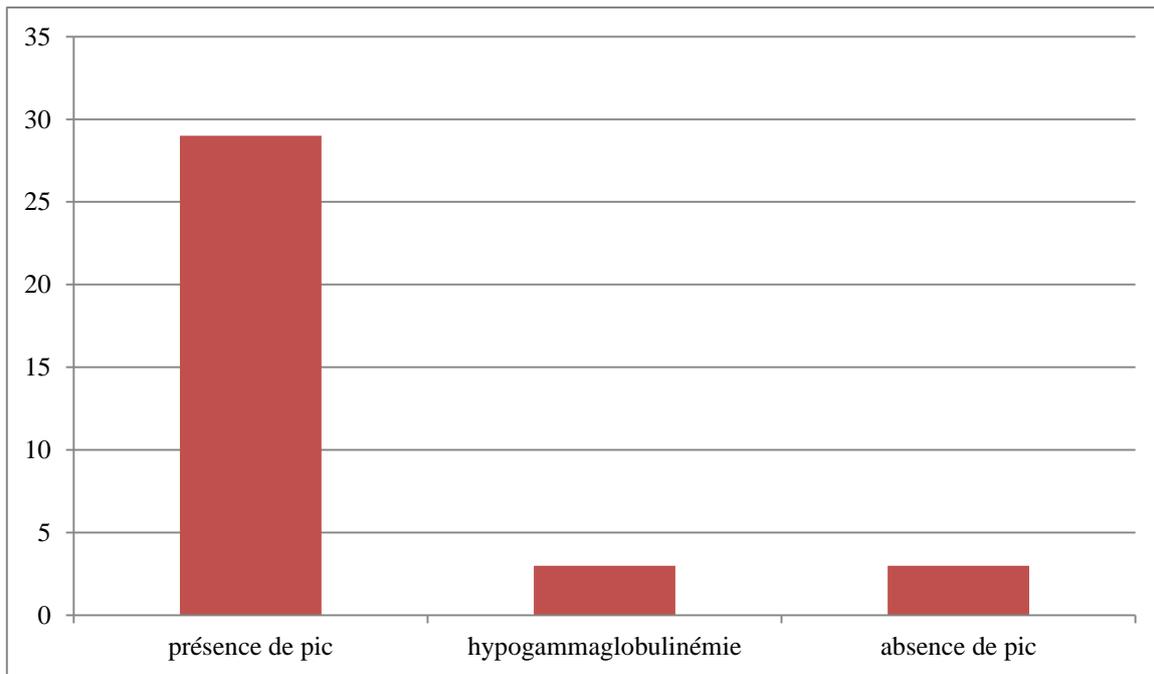


Figure 08 : Répartition des patients selon le pic monoclonal

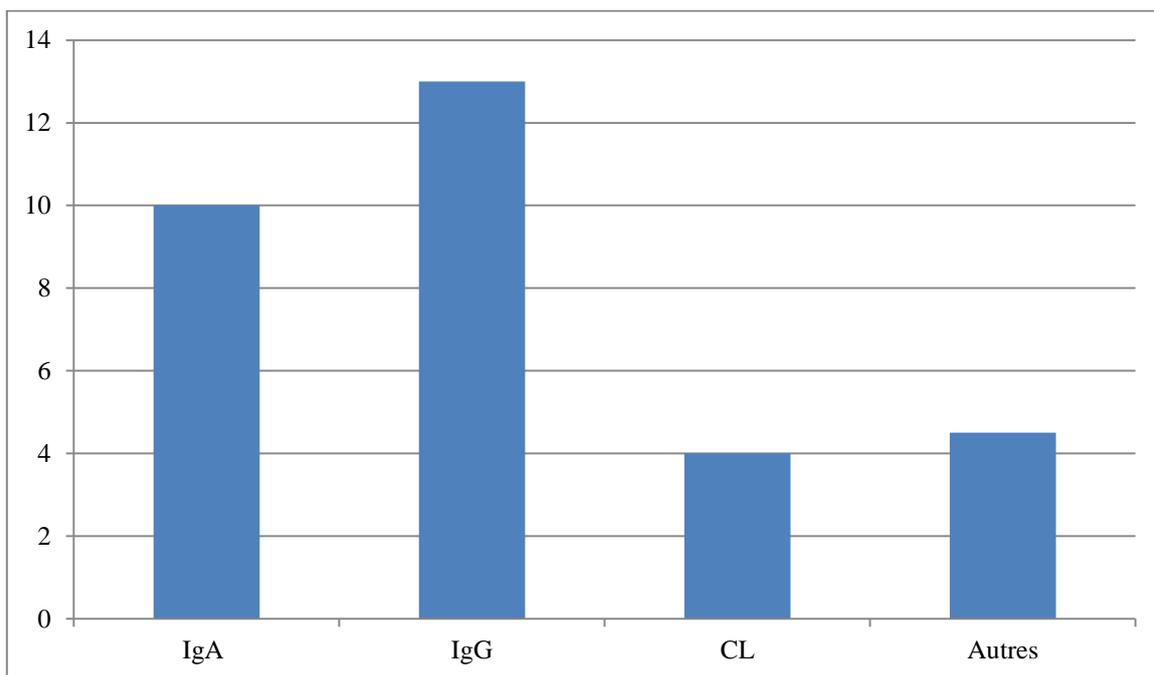


Figure 09 : Répartition des patients selon le type du composant monoclonal

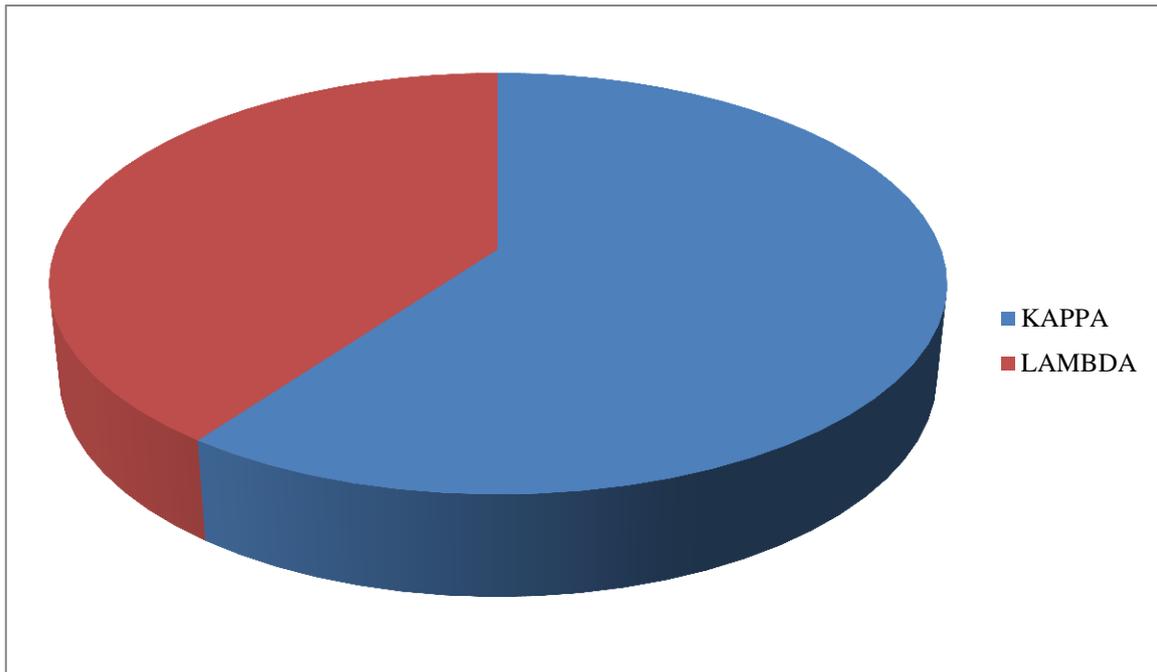


Figure 10:Répartition des patients selon La monoclonalité k/λ

1.4. Caractéristiques radiologiques :

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

Les anomalies radiologiques ont été retrouvés dans 29 cas soit 85%. La lésion radiologique typique du MM est ostéolytique de siège différent surtout au niveau de la voûte crânienne, le bassin, les os longs et le rachis.

L'atteinte du crâne a été constatée dans 13 cas soit 40 % sous forme de lésions lytiques à l'emporte-pièce de nombre variable.

L'atteinte du rachis a été retrouvée dans 11 cas soit 30% le signe radiologique le plus fréquent est le tassement vertébral.

L'atteinte du bassin a été observée dans 7 cas sous forme de lésions lacunaires tissulaires et déminéralisations et un cas de fracture pathologique de l'aile iliaque gauche .

L'atteinte des os longs a été notée dans 8 cas sous forme de lacunes et déminéralisations

1.5. Répartition selon le traitement d'induction :

Le protocole de chimiothérapie utilisé était à base de VTD chez 14 patients , VCD chez 13 patients , MP chez 5 patients , VRD chez 2 patients et abstention thérapeutique chez 2 patients.

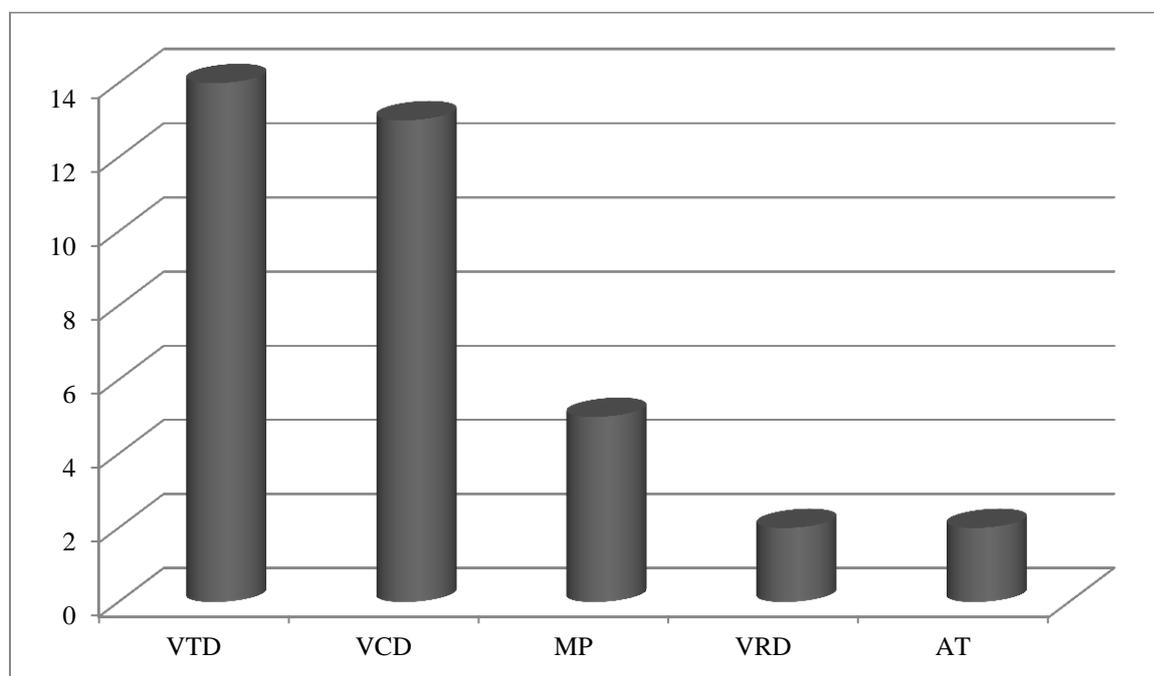


Figure 11 :Répartition des patients selon les protocoles d'induction

Tableau 08 : Répartition des patients selon le protocole d'induction

Protocole de chimiothérapie	Patients	Pourcentage %
VTD	14	40
VCD	13	36
MP	5	14
VRD	2	5
Abstention thérapeutique	2	5

1.6.Evaluation thérapeutique :

Parmi les patients de notre étude, 13 cas ont présenté une réponse VGPR (very good partial response), 4 réponse complète (RC), 3 réponses partielles (RP) et 4 cas d'échec thérapeutique.

Tableau09 :Répartition des patients selon la réponse thérapeutique

Réponse au traitement	patients	Pourcentage %
RC	4	12
VGPR	13	37
RP	3	9
Echec	4	12
Malade stable	5	15

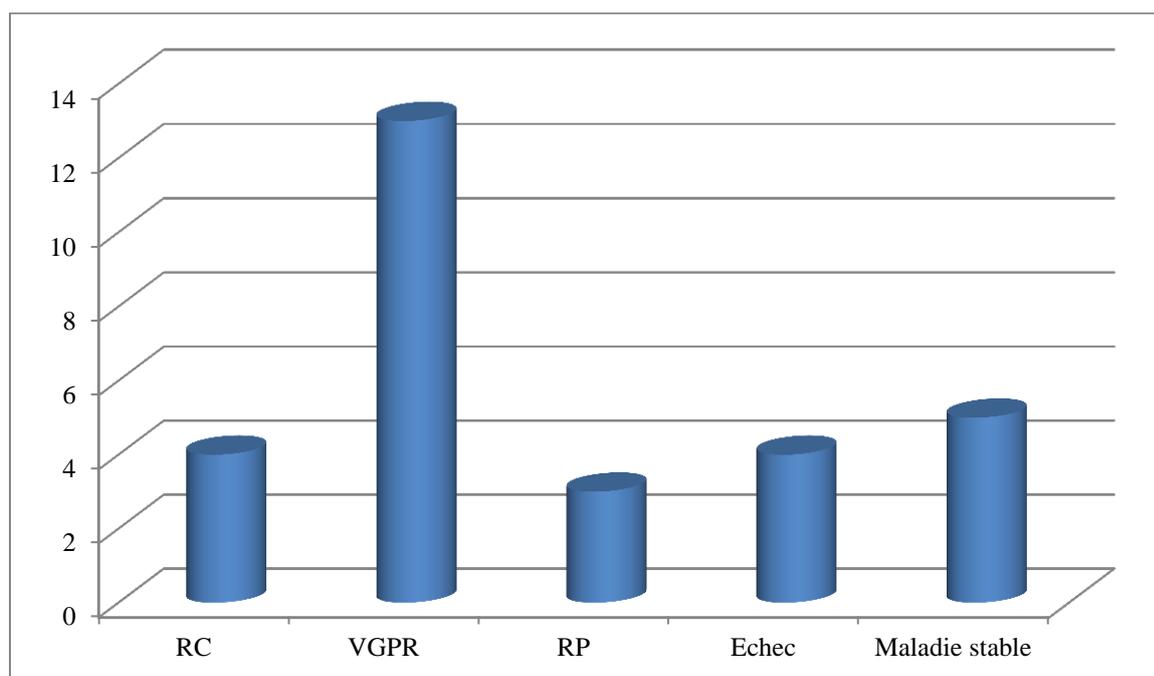


Figure 12 : Répartition des patients selon la réponse thérapeutique

1.7. Caractéristiques selon les facteurs pronostiques :

1.7.1.La calcémie :

Tableau 10 : Répartition des patients en fonction de la calcémie

	RC	VGPR	RP	Echec
$\geq 2,8$ mmol/l	03	10	02	02
$\leq 2,8$ mmol/l	00	04	01	01

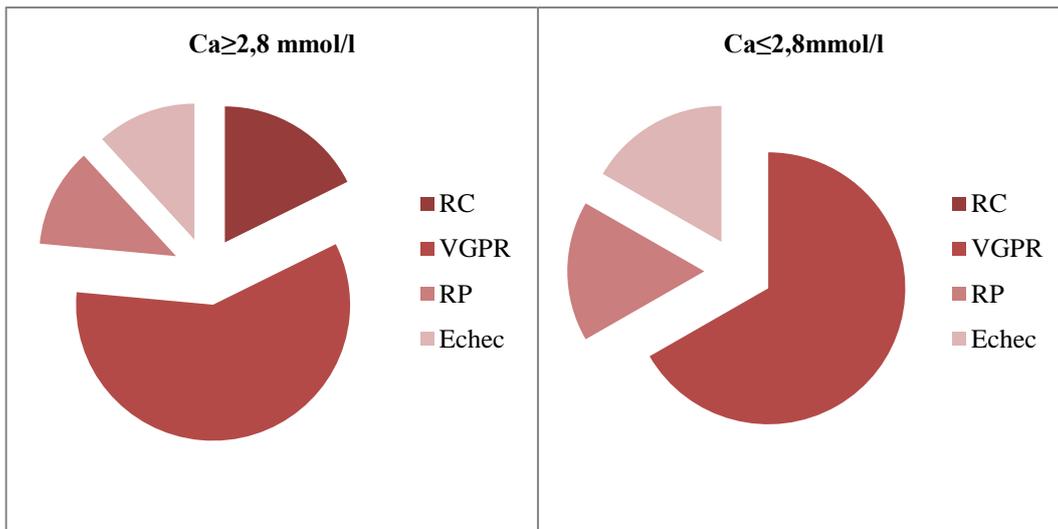


Figure 13 : la réponse thérapeutique en fonction de la calcémie

1.7.2. Insuffisance rénale :

Tableau 11: Répartition des patients en fonction de la présence ou l'absence de l'IR

	RC	VGPR	RP	Echec
Présente	01	05	01	03
Absente	04	05	01	00

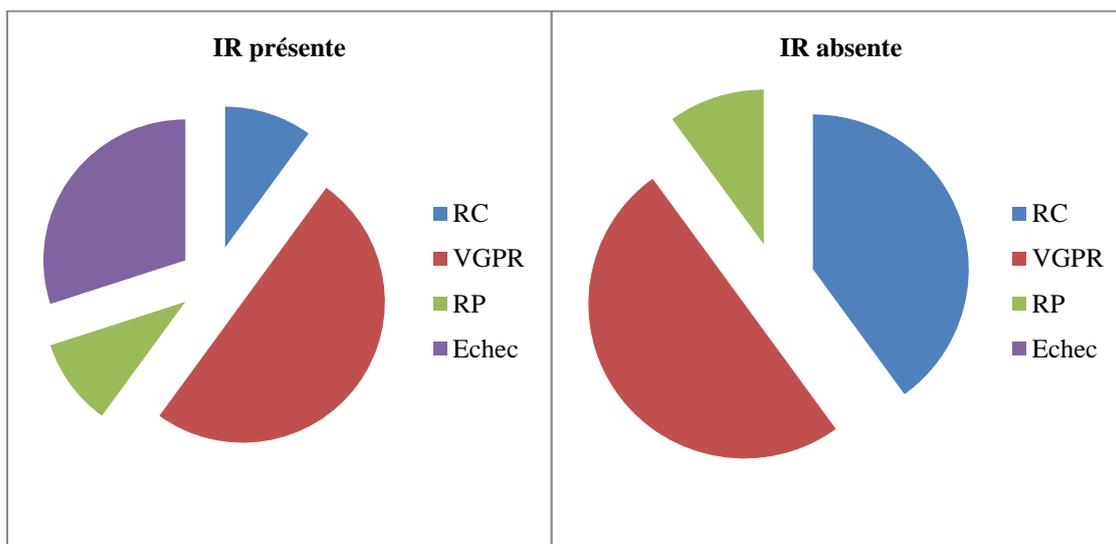


Figure 14 : La réponse thérapeutique en fonction de la présence ou l'absence de l'insuffisance rénale

1.7.3. Taux d'hémoglobine :

Tableau 12 : Répartition des patients en fonction du taux de l'Hg

	RC	VGRP	RP	Echec
Hg < 10mg /dl	01	03	03	02
Hg > 10mg/dl	03	09	00	01

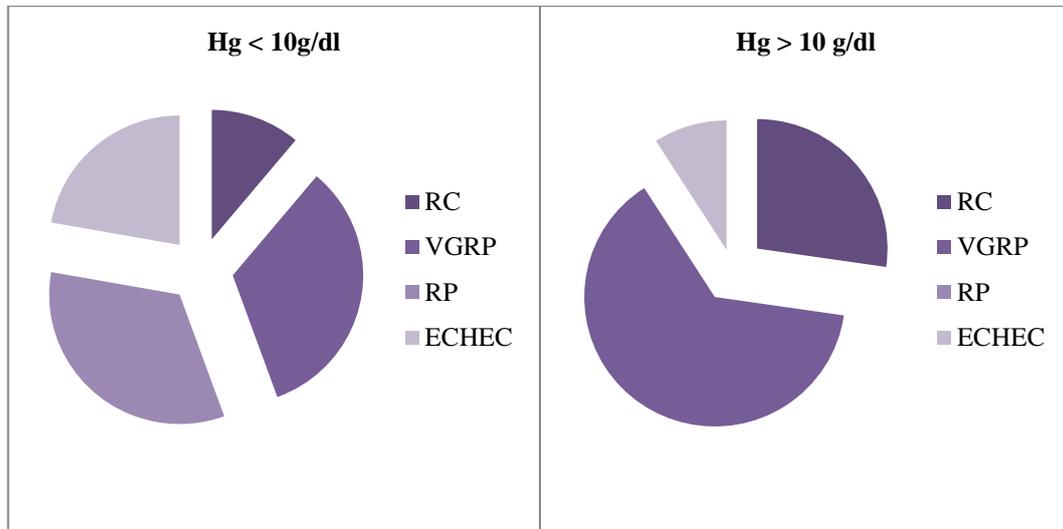


Figure 15 : La réponse thérapeutique en fonction du taux de l'hémoglobine

1.7.4. Les lésions osseuses radiologiques :

Tableau 13 : Répartition des patients en fonction des lésions osseuses

	RC	VGRP	RP	ECHEC
Pas de lésion osseuse	01	02	01	01
Une seule lésion	01	03	02	01
Plus d'une lésion	03	06	05	02

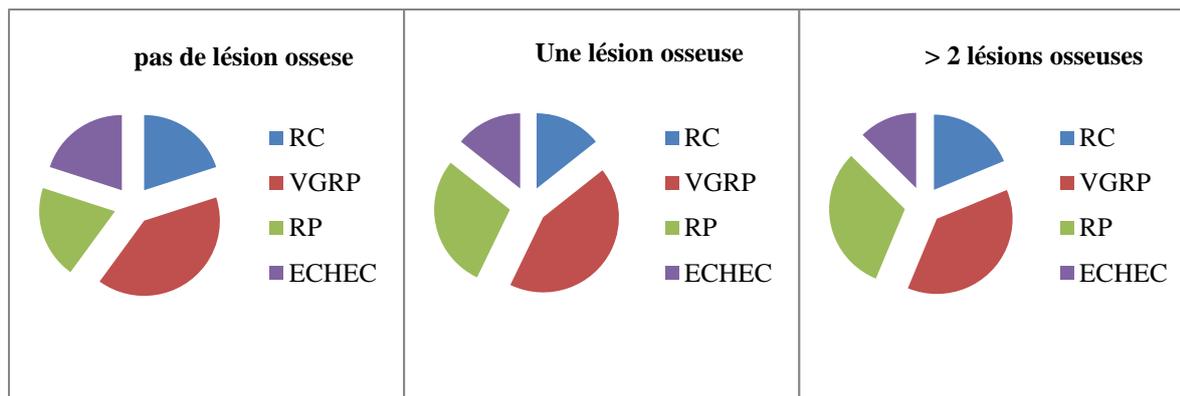


Figure 16 :La réponse thérapeutique en fonction des lésions osseuses

1.7.5.β2 microglobuline :

Tableau 14: Répartition des patients en fonction du taux du β2 microglobuline

	RC	VGPR	RP	Echec
≤ 3,5 mg/l	1	5	1	0
≥ 3,5 mg/l	4	5	3	3

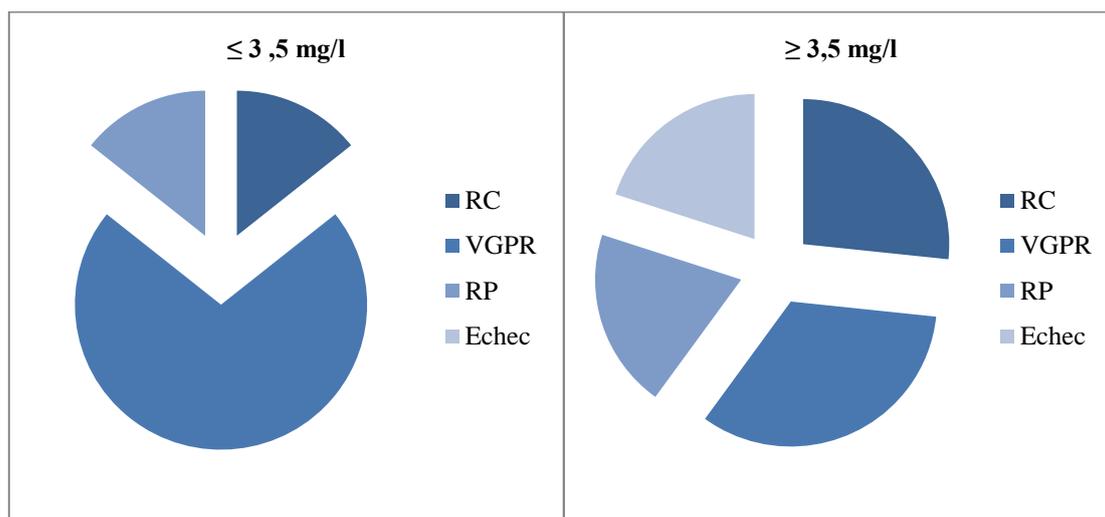


Figure 17 :La réponse thérapeutique en fonction du taux du β2 microglobuline

1.7.6.l'albuminémie :

Tableau 15:Répartition des patients en fonction du taux de l'albumine

	RC	VGPR	RP	Echec
≥35 g/l	03	08	01	01
≤ 35 g/l	01	03	00	02

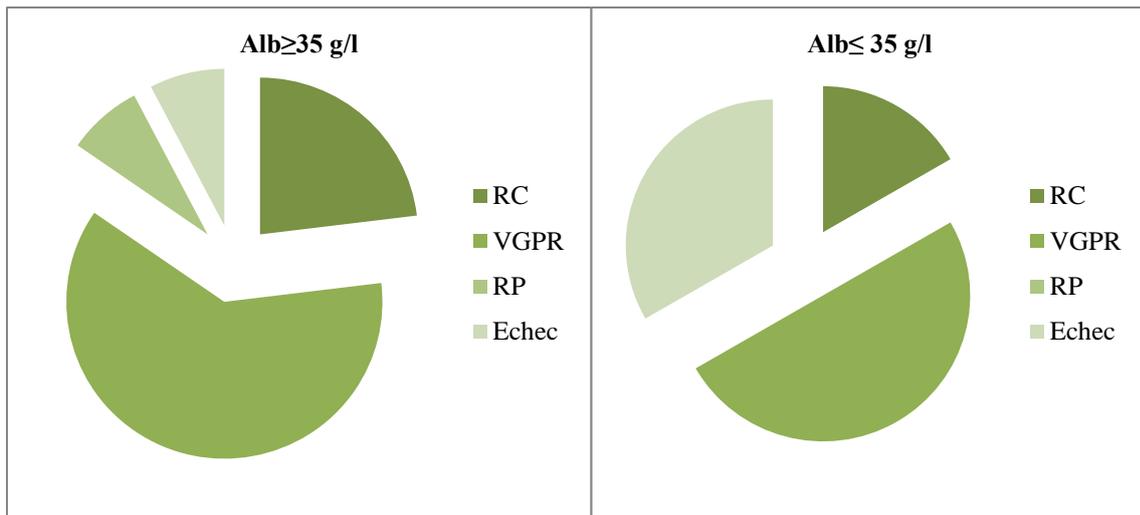


Figure 18 : la réponse thérapeutique en fonction de l'albuminémie

1.7.5. LDH :

Tableau 16: Répartition des patients en fonction du taux du LDH

	RC	VGPR	RP	Echec
≥430U/l	03	01	00	02
≤430U/l	01	07	01	01

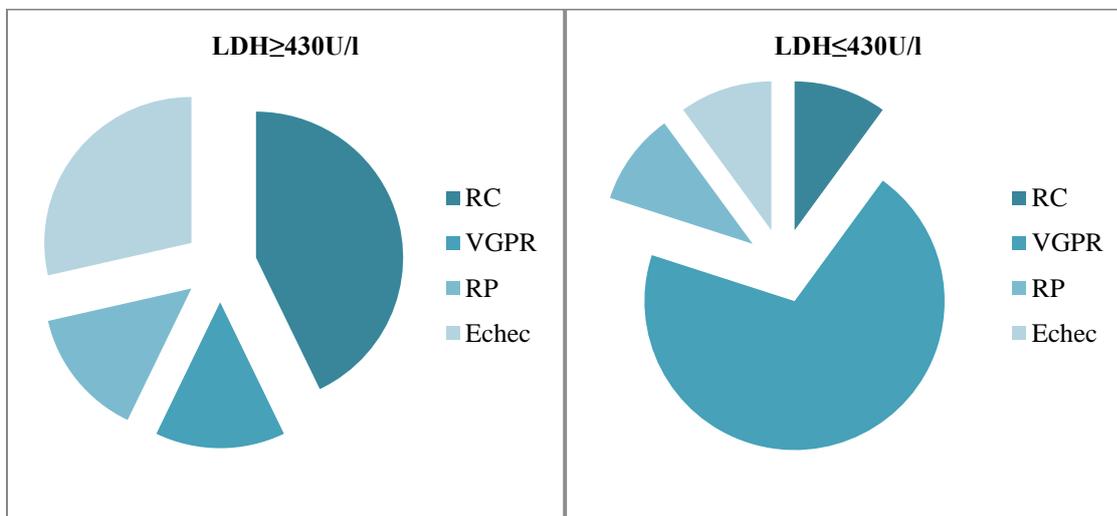


Figure 19 : La réponse thérapeutique en fonction du taux du LDH

IV. Discussion :

1 .Limites :

Les limites de notre travail liées au schéma de l' étude , sont essentiellement un effectif dans certains cas réduit pour être représentatif et une durée de suivi très courte pour pouvoir exploiter pleinement les données relatives à la survie des patients

Les autres limites de notre étude sont communes à toutes les études rétrospectives à savoir :

- -Un biais d'information, lié à l'absence de certaines des données du dossier médical du malade et à la difficulté d'avoir des informations relatives à l'évolution à moyen et à long terme.
- -Le biais de sélection, en effet les patients qui parviennent en hématologie sont peut-être les cas graves, ce qui de reste peut nous amener à sous estimer la prévalence de myélome
- -L'indisponibilité de la cytogénétique à la recherche d'anomalies chromosomiques , le cout élevé et l'indisponibilité de certains traitements anti-cancéreux .la non classification systématique des patients , la non réalisation de certains examens biologiques importants pour l'évaluation du pronostic mais surtout du suivi évolutif , sont autant des facteurs pouvant constituer un biais de confusion .

2. Les caractéristiques descriptives des patients :

- Sur le plan des données anthropologiques :

L'âge moyen au diagnostic est de 65 ans ,

La prédominance féminine est également retrouvée, identique à celle de l'étude épidémiologique nationale [43].

- De point de vue clinique :

L'analyse des caractéristiques cliniques au diagnostic fait ressortir la prédominance des douleurs osseuses (60 %) et de l'anémie (30%), ce qui est rapporté dans la plus part des séries publiées [44-45].

- Sur le plan biologique :

Le taux d'hémoglobine est aux alentours de 10 g/dl dans 30 % des cas au diagnostic, alors que dans l'étude internationale de P. Greipp on retrouve un taux d'hémoglobine inférieur à 10 g/dl dans 40 % des cas au diagnostic [46].

L'hypercalcémie est retrouvée dans 20% des cas dans notre étude, qui correspond à celui rapporté dans les séries internationales où on retrouve une hypercalcémie dans 20 à 30% des cas au diagnostic [47].

Le composant monoclonal est de type IgG dans 42% des cas, IgA dans 30% des cas et à chaînes légères dans 13% des cas, ce qui correspond aux données de la littérature en terme de fréquence [43-48].

En ce qui concerne l'imagerie dans le MM : il n'existe pas de différence entre les données de notre étude et celles des séries étrangères, où l'on retrouve la même prédominance des lésions ostéolytiques, dans plus de 80 % des cas [49].

- Concernant la stadification :

La fréquence des stades avancés IIIA/IIIB (70%) comme cela est rapporté dans l'étude épidémiologique nationale [50], peut être expliqué par le retard au diagnostic.

La fréquence des stades ISS III (65%), nous permet de conclure que la majorité de nos patients ont une forme agressive de MM [49].

La classification pronostique cytogénétique à la recherche des facteurs pronostics cytogénétiques t(4 ;14), t(14 ;16) et del (17p), n'a pas été réalisée en raison du manque de réactifs de cytogénétiques.

- Sur le plan thérapeutique :

Le nombre médian des cycles d'induction est de 4/patient avec des extrêmes de 3 à 6, ce qui est prévue dans le protocole thérapeutique.

La majorité des patients (40%) ont reçu 4 cycles d'induction de type VTD.

Dans notre série de patients, une réponse objective a été obtenue dans 60% des cas, dont 12% de réponse complète (04 patients), 37% de TBRP (13 patients) et 10% de réponse partielle (3 patients), et échec thérapeutique dans 12% des cas (4 patients)

3 .Les facteurs pronostiques :

Actuellement, l'efficacité du traitement est appréciée sur des critères clinico-biologiques .

L'objectif de notre étude est d'observer cette efficacité sur certain critères :

➤ **L'hypercalcémie**

L'hypercalcémie secondaire à l'ostéolyse induite par la tumeur myélomateuse est une complication très fréquente dans le MM mais le plus souvent latente cliniquement, la calcémie est donc un paramètre biologique majeur dans la prise en charge de MM [51].

Dans notre série, nous avons trouvé : 50% des cas présentent une hypercalcémie dont 18% présentent une réponse thérapeutique complète et 12 % un échec thérapeutique, 71 % RP , comparant avec la population ayant une calcémie normale au diagnostic (0%RC, 67% RP , 17% échec) .

Ce résultat peut, probablement, confirmer l'efficacité des biphosphonate et Denosumab qui sont introduit en cas d'hypercalcémie trouvée au diagnostic, d'où l'intérêt de l'utiliser étant une prophylaxie recommandée systématiquement pour tous les patients atteints de maladie osseuse myélomateuse ; elle peut améliorer la survie globale.

➤ **L'insuffisance rénale :**

L'insuffisance rénale (IR) est une complication fréquente et sévère du myélome multiple (MM), elle est liée à un risque élevé de mortalité .Elle est connue comme facteur de mauvais pronostic dans le MM depuis la classification de Salmon et Durie [52].Le stade B a inclus les patients avec créatinine >20 mg/L puis l'IMWG en 2014 a modifié la définition de l'IR par une clairance de la créatinine < 40 ml/mn [53].

Sur notre population d'étude , l'insuffisance rénale est présente chez 25% des cas , parmi eux 30% ont présenté un échec thérapeutique , 10% ont une réponse complète , 60% ont une réponse partielle. Comparant avec la population sans IR qui présente 40 % de réponse complète , 60% de RP ,sans avoir un échec thérapeutique

Au cours de notre étude ,il est apparu une corrélation la survenue de l'insuffisance rénale au moment du diagnostic de MM a réduit la qualité et la réponse au traitement .

➤ **Le taux d'hémoglobine**

L'anémie au cours du MM est très fréquente, elle est normocytaire normochrome dans la majorité des cas en rapport avec ces principales étiologies associées au MM (inhibition de l'érythropoïèse par les cytokines, insuffisance de la production du fait de l'envahissement médullaire, déficit en érythropoïétine du fait de l'insuffisance rénale)[54] .

La fréquence de syndrome anémique varie selon les études. Dans notre série, 40% des cas avaient un taux d'hémoglobine < 10g/dl au moment du diagnostic, dont 23% des cas avaient Hg< 8g/dl .On a remarqué que ces patients ont une réponse complète à 11% , échec à 22%, réponse partielle à 67% , par rapport aux patients qui ont un taux d'hémoglobine >10g/dl qui présentent une réponse plus significative (RC 27%, échec 9%) , alors qu'il n'y a pas une différence pour les réponses partielles (64%).

L'existence de l'anémie traduit l'envahissement médullaire par les plasmocytes tumoraux, elle est aggravée si l'insuffisance rénale est associée. Elle le symbole de l'évolution de la maladie[55].

➤ **Les lésions osseuses**

Au cours de notre étude, l'atteinte osseuse a été retrouvée en radiographie standard chez 82% des patients .Ces lésions osseuses sont, fréquemment, de type : géodes, déminéralisation , tassements vertébraux, lésions lytiques et fractures pathologique .

Chez les patients de notre série,la réponse au traitement est réparti comme suit :

- Absence de lésion osseuse : RC 20% RP 60% Echec 20% .
- Une seule lésion osseuse : RC 14% , RP 72% , Echec 14%.
- >2lésions osseuses : RC 19% , RP 68% , Echec 13%.

Il apparaît que les patients qui présentent une radiographie normale ont une meilleure réponse au traitement que ceux dont l'atteinte est focale ou diffuse. A l'opposé des lésions diffuses associées à un bilan biologique perturbé laissent augurer d'une mauvaise réponse

➤ **β2 microglobuline**

La β2-microglobuline constitue le facteur de pronostic lié à la masse tumorale le plus puissant soit seule comme facteur indépendant soit en association avec d'autres facteurs [56]. Elle est de mauvais pronostic lorsqu'elle est supérieur 3,5mg/l (valeur seuil de l'ISS).

La $\beta 2$ microglobuline était appréciée chez 67% de la population étudiée, parmi eux 60% disposent un taux supérieur à 3,5mg/l .20% des cas de ces derniers présentent une mauvaise réponse au traitement(échec thérapeutique) contre 6% des patients ayant un taux de $\beta 2m \leq 3,5mg/l$.

Il est communément admis que la valeur pronostique de $\beta 2$ microglobuline est corrélée linéairement à son taux sérique.

➤ **L'albuminémie**

Le taux sérique d'albumine reflète non seulement l'état nutritionnel des patients mais aussi la masse tumorale. En 1978, l'albuminémie a été identifiée comme un facteur de mauvais pronostic parmi tant d'autres facteurs dans le MM [57]. Elle est l'un des deux critères pris en compte dans le score ISS [58] : cette combinaison avec le taux sérique de $\beta 2$ microglobuline a apporté un plus dans la définition des groupes pronostiques en terme de survie globale et survie sans événements.

Dans notre population d'étude, 20% des patients présente une albuminémie ≤ 35 mg/l et on observé que cette tranche de notre population ont une réponse moindre que celle ayant une albuminémie ≥ 35 mg/l.

➤ **Le taux du LDH**

La lacticoeshydrogénase est le reflet de la prolifération tumorale dans la majorité des hémopathies malignes. Elle est mesurée chez 50% des patients de notre série .

Les patients ayant le taux LDH $< 430U/l$, présentent une réponse complète à 43%, réponse partielle à 28%, échec thérapeutique à 29%.Alors que les patients ayant le taux LDH $> 430U/l$ présentent une réponse complète à 10% , réponse partielle à 80%, échec thérapeutique à 20% .

V. CONCLUSION :

Malgré les avancées considérables réalisées dans la connaissance de la physiopathologie et l'enrichissement de l'arsenal thérapeutique, le myélome multiple demeure une maladie irrémédiablement fatale. Une grande disparité pronostique est observée en termes de réponse au traitement. De très nombreux facteurs pronostiques ont été décrit, pour l'essentiel péjoratifs.

L'objectif de notre travail est d'apprécier les principaux facteurs pronostiques et leurs impact sur le traitement. Les facteurs étudiés sont l'hypercalcémie, l'anémie, les lésions osseuses, l'albuminémie et la β_2 microglobuline, dont, la majorité sont des examens à réalisation simple en pratique courante.

L'analyse des résultats obtenus nous a permis d'acquérir une idée plus précise des facteurs pronostiques les plus pertinents. On a observé que ces paramètres ont montré une valeur pronostique variable, certains sont plus puissants que d'autre. On note aussi que la combinaison de certains facteurs dans des systèmes de classement semblait la plus prometteuse comme le taux sériques de β_2 microglobuline et d'albumine, et qui rentrait dans une classification à trois stades appelé International Staging System (ISS). L'ISS devient plus largement accepté après la démonstration de son efficacité dans la sélection des patients pour des traitements intensifs et pour de nouvelles molécules innovantes.

Il est probable que prochainement, l'utilisation des facteurs génétiques associées à d'autres facteurs liées à la masse tumorale devrait encore améliorer les classifications pronostiques et ceci pour une meilleure adaptation au traitement, aux risques et aux caractéristiques individuelle pour améliorer la qualité de vie et augmenter la survie chez les patients atteints du myélome multiple

Références

1. T.Facon , A Yakoub, X Leuleu . Myélome multiple. EMC Hématologie 2003 : 13-014 – E- 10.
2. Attal M , Harousseau JL , Stoppa AM , et al. A prospective , randomized trial of autologous bone marrow transplantation and chemotherapy in multiple myeloma . Inter-groupe français du myelome. N Engl J Med 1996 ; 335 (2):91-7.
3. Kyle RA , Multiple myeloma : an odyssey of discovery. Br J Haematol 2000; 111 (4):1035- 44.
4. Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A, et al. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. The Lancet Oncology. 2014;15(12):e538-e548.
5. Plonquet, A., Différenciation lymphocytaire B normale. Revue Francophone des Laboratoires, 2013. 452: p. 27-35.
6. Perez-Andres, M., Human peripheral blood B-cell compartments: A crossroad in B-cell traffic. Cytometry B Clin. Cytom, 2010. 78: p. S47-S60.
7. J. Feuillard et M. Raphaël, Différenciation lymphocytaire B et lymphomes B périphériques. Hématologie, 2000. 6: p. 345-59.
8. Shivakumar L, Ansell S. Targeting B-lymphocyte stimulator/B-cell activating factor and a proliferation-inducing ligand in hematologic malignancies. ClinLymphomaMyeloma. 2006;7:106–108.
9. Rajkumar SV. Dyscrasies plasmocytaires. Ouvrage Goldman's Cecil Medicine Cancérologie. 2013; Chapitre 193:p125.
10. H.A.S. Tumeur maligne, affection maligne du tissu lymphatique ou hématopoïétique ,Myélomemultiple,Décembre 2010. Haute Autorité de Santé.
11. Charlot-Lambrecht I., Salmon J.-H., Gagneux-Lemoussu L., Brochot P., Eschard J.-P. Myélome multiple. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Appareil locomoteur, 14-027- B-10, (2011) p : 1-12

12. Manier S., Leleu X. Myélome multiple : diagnostic clinique et perspective de traitement. Recommandations de l'International Myeloma Working Group (IMWG). *Immunoanal Biol Spec* (2011); 26: 125-36
 13. Pr Christian Berthou Myélome multiple, 6 décembre 2004. <file:///L:/MM/Mylomemultiple.htm>.
 14. Charlot-Lambrecht I, Salmon J-H, Gagneux-Lemoussu L, et al. Myélome multiple. *EMC - Appareil locomoteur* 2011; 6: 1–12.
 15. Manier S, Leleu X. Myélome multiple : diagnostic clinique et perspective de traitement. Recommandations de l'International Myeloma Working Group (IMWG). *Immuno-analyse & Biologie Spécialisée* 2011; 26: 125–136.
- S. Barillé-Nion, B. Barlogie, R. Bataille, P. L. Bergsagel, J. Epstein, R. G. Fenton, J. Jacobson, W. M. Kuehl, J. Shaughnessy, et G. Tricot, « Advances in biology and therapy of multiple myeloma », *ASH Educ. Program Book*, vol. 2003, no 1, p. 248–278, 2003.
16. Cairoli A, Duchosal MA. Myélome multiple: diagnostic et perspectives thérapeutiques. *Forum Med Suisse*; 18 sept 2013 [cité 2 mars 2020];13(38).
 17. Ifrah N, Maynadié M, Société française d'hématologie. *Hématologie*. 2018.
 18. Gertz MA, Rajkumar SV (eds). *Multiple myeloma: diagnosis and treatment*. New York: Springer, 2014.
 19. Le diagnostic du myélome multiple -Comprendre le myélome multiple, <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Comprendre-le-myelome-multiple/Diagnostic> [cité 14 mars 2020]
 20. M. Saïdi et coll. *Recommandations pour la prise en charge du MM en Algérie*. Réunion du Groupe d'Etude et de Traitement du Myélome (GETMA). Alger 2014.
 21. Aapro MS, Link H. September 2007update on EORTC guidelines and anemia management with erythropoiesis-stimulating agents. *Oncology* 2008;13:33-6.
 22. de Moreuil C, Ianotto J-C, Eveillard J-R, et al. Myélome multiple et thrombose veineuse. Quelle thromboprophylaxie faut-il proposer ? *La Revue de Médecine Interne* 2016; 37: 473–479.

23. Rhen T, Cidlowski JA. Antiinflammatory Action of Glucocorticoids — New Mechanisms for Old Drugs. *New England Journal of Medicine* 2005; 353: 1711– 1723.
24. Szalat R, Munshi NC. Novel agents in multiple myeloma. *Cancer J* 2019; 25: 45–53.
25. Esma F, Salvini M, Troia R, et al. Melphalan hydrochloride for the treatment of multiple myeloma. *Expert Opinion on Pharmacotherapy* 2017; 18: 1127–1136.
26. Mertelsmann R, Engelhardt M, Berger DP. Précis d'hématologie et d'oncologie. Paris: Springer, <http://site.ebrary.com/id/10494403> 2011, [cité 16 juin 2020].
27. Streetly MJ, Gyertson K, Daniel Y, et al. Alternate day Pomalidomide retains anti-myeloma effect with reduced adverse events and evidence of in vivo immunomodulation. *Br J Haematol* 2008 ; 141 : 41-51.
28. Leuleu X, Attal M, Arnulf B, Moreau P, et al .Pomalidomide plus low-dose dexamethasone is active and well tolerated in refractory multiple myeloma.
29. Abramson HN. Monoclonal Antibodies for the Treatment of Multiple Myeloma: An Update. *Int J Mol Sci*; 2018 ; 19.
30. Harousseau JL, Attal M, Divine M, Milpied N, Marit G, Leblond V et al. Comparison of autologous bone marrow transplantation and peripheral blood stem cell transplantation after first remission induction treatment in multiple myeloma. *Bone Marrow Transplant* 1995 ; 15 : 963-969
31. 1.Chombart B, Gagneux-Lemoussu L, Eschard Jp Et Al. Facteurs pronostiques du myélome utilisables en pratique courante : suivi sur dix ans de 148 malades âgés de plus de 55 ans. *Rev Rhum* 2005 ; 72 : 1299-1305.
32. 2.Rajkumar Sv, Greipp Pr. Prognostic factors in multiple myeloma. *Hematol Oncol Clin North Am* 1999; 13:1295–314.
33. 3.Franco M, Fuzibet Jg, Cassuto Jp, Pesce A, Ziegler G, Dujardin P.Myélome multiple avec 5 ans de survie. Étude des facteurs pronostiques initiaux. Place de la bêta2-microglobuline. *Rev*
34. *Rhum* [Ed Fr] 1985; 52:619–23.

35. 4.Ludwig H, Fritz E, Friedl HP. Epidemiologic and age-dependent date on multiple myeloma in austria. *J.Nath Cancer Inst* 1982;68:729-33.
36. 5.Eschar Jp, Pignon B. Facteurs pronostiques et surveillance du myélome. *Rev Med Interne* 1992; 13:273-7.
37. 6.Ben Abid H, Meddeb B, Ben Abdallah M, Et Al. Long-term survival and prognostic factors in multiple myeloma treated with conventional chemotherapy. Report of 109 cases. *Tunis Med.*
38. 2000; 78:705-12.
39. 7.Bataille R, Grenier J, Sany J. Beta2-microglobulin in myeloma: optimal use for staining, prognosis, and treatment. Prospective study of 160 patients. *Blood* 1984; 63:468-76
40. 8. Fonseca R, San Miguel J. Prognostic factors and staging in multiple myeloma. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2007; 21:1115-40.
41. 9.Jacobson J, Hussein M, Barlogie B, Durie Bgm, Crowley J. A neW staging system for multiple myeloma patients based on the Southwest Oncology Group (SWOG) experience. *Br J Haematol* 2003; 122: 441-450.
42. 10.Terpos E, Katodritou E, Roussou M Et Al. High serum lactate dehydrogenase adds prognostic value to the international myeloma staging system even in the era of novel agents. *Eur J Haematol.* 2010; 85:114-9.
43. Bekadja MA (Rapporteur du Groupe algérien du Myélome). Approche épidémiologique nationale. *Revue algérienne d'hématologie* Mars 2009.
44. Facon T, Yakoub-Agha, LeuleuX. Anémie du Myélome multiple *Oncologie* 2002 ; 4 : 120-25.
45. Kyle RA ,Gertz MA , Witzig TE , Lust JA , Lacy MQ , Dispenzieri A et al. Review of 1027 patients with newly diagnosed multiple myeloma .*mayo clin proc* 2003 ;78 : 21 -33.
46. Greipp PR , San Miguel J, Duri BG , et al. International staging system for multiple myeloma. *J ClinOncol* 2005 ; 23 (15) : 3412-20.

47. Manier S ,Leuleu X. Myélome multiple : diagnostic clinique et perspective de traitement . Recommandations de l'IMWG ; Immuno-analyse et biologie spécialisée (2011) 26,125-136.
48. Charlot –Lambrecht, J H Salmon, L Gagneux-Lemoussu , P Brochot , J P Eschard . Myélome multiple. Mise à jour de l'EMC Hématologie 2011.14-027-B-10.
49. C. Touzeau, P. Moreau ; Journal de Radiologie Diagnostique et Interventionnelle (2013) 94, 196—198
50. Bekadja MA (Rapporteur du Groupe algérien du Myélome). Approche épidémiologique nationale. Revue algérienne d'hématologie Mars 2009.
51. Paillassa J, Herbaux C, Jouet J-P, et al. Hématologie, onco-hématologie. 2017.
52. Durie BGM, Salmon SE. 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(3):842–854.
53. Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A, et al. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. Lancet Oncol. 2014;15(12):e538-548.
54. FACON T , YACOUB-AGHA I , LELEU X . Le Myélome Multiple. Encyclopédie Médico-Chirurgicale, Hématologie, 2003 ; 13013E 1992 ; 6p .
55. MMONCONDUIT M, LE LOUET X. Le Myélome Multiple . Encyclopédie Médico-Chirurgicale (Paris-France) Sang , 7-1989 ;13014 A :14p.
56. Paule B. Facteurs pronostiques du myélome multiple. Ann Med Interne (Paris) 1997;148:534–41
57. Matzner Y, Benbassat J, Polliack A . Prognostic factors in multiple myeloma: a retrospective study using conventional statistical methods and a computer program. Acta Haematol. 1978;60(5):257-268.
58. Greipp PR, San Miguel J, Durie BG, et al. International staging system for multiple myeloma. J Clin Oncol. 2005;23(15):3412-20.

Résumé :

Le myélome multiple se caractérise par une extrême hétérogénéité pronostique, comme en témoignent les survies variantes. Cette hétérogénéité a conduit à la recherche des facteurs pronostiques permettant de bien classer les patients pour une meilleure prise en charge thérapeutique. Il s'agit d'une étude rétrospective portant sur 34 patients atteints d'un MM symptomatique suivis dans le service d'hématologie du CHU Tlemcen sur une période de deux ans. Cette étude a pour but d'observer les facteurs pronostiques et la répercussion sur la réponse thérapeutique globale post inductions.

Dans notre série, nous avons trouvé : 50% des cas présentent une hypercalcémie dont 18% présentent une réponse thérapeutique complète et 12% un échec thérapeutique. L'insuffisance rénale est présente chez 25% des cas, parmi eux 30% ont présenté un échec thérapeutique, 10% ont une réponse complète, 60% ont une réponse partielle. Il apparaît que les patients qui présentent une radiographie normale ont une meilleure réponse au traitement que ceux dont l'atteinte est focale ou diffuse.

Malgré les avancées considérables réalisées dans la connaissance de la physiopathologie et l'enrichissement de l'arsenal thérapeutique, le myélome multiple demeure une maladie irrémédiablement fatale. Une grande disparité pronostique est observée en termes de réponse au traitement. De très nombreux facteurs pronostiques ont été décrits, pour l'essentiel péjoratifs.

Abstracts :

Multiple myeloma is characterized by extreme prognostic heterogeneity, as evidenced by variant survival. This heterogeneity has led to the search for prognostic factors to classify patients for better therapeutic management. This is a retrospective study of 34 patients with symptomatic MM followed in the hematology department of the CHU Tlemcen over a two-year period. The aim of this study is to observe the prognostic factors and the repercussion on the global therapeutic response post inductions.

In our series, we found: 50% of the cases had hypercalcemia of which 18% had a complete therapeutic response and 12% a therapeutic failure. Renal failure was present in 25% of the cases, of which 30% had a therapeutic failure, 10% had a complete response, 60% had a partial response. It appears that patients with normal

radiography have a better response to treatment than those with focal or diffuse involvement.

Despite considerable advances in the understanding of the path physiology and the expansion of the therapeutic arsenal ; multiple myeloma remains an irreversibly fatal disease .A great prognostic disparity is observed in terms of response to treatment .

Many prognostic factors have been described ; most of which are pejorative .

ملخص:

يتميز النقيوم المتعدد بعدم التجانس النذير الشديد ، كما يتضح من البقاء المتغير ، وقد أدى هذا التباين إلى البحث عن عوامل الإنذار لتصنيف المرضى بشكل صحيح من أجل إدارة علاجية أفضل. هذه دراسة بأثر رجعي لـ 34 مريضاً يعانون من أعراض النقيوم المتعدد متبوعة في قسم أمراض الدم في المستشفى الجامعي تلمسان على مدى عامين. تهدف هذه الدراسة إلى ملاحظة العوامل الإنذارية وتأثيرها على الاستجابة العلاجية الشاملة بعد الاستقراء. في سلسلتنا ، وجدنا: 50% من الحالات تعاني من فرط كالسيوم الدم ، 18% منها تمثل استجابة علاجية كاملة و 12% فشل علاجي. يوجد الفشل الكلوي في 25% من الحالات ، من بينها 30% تعرضوا لفشل علاجي ، و 10% لديهم استجابة كاملة ، و 60% لديهم استجابة جزئية. يبدو أن المرضى الذين يعانون من الأشعة السينية العادية لديهم استجابة أفضل للعلاج من أولئك الذين يعانون من التداخل البؤري أو المنتشر. على الرغم من التقدم الكبير الذي تم إحرازه في معرفة علم وظائف الأعضاء وإثراء الترسانة العلاجية ، إلا أن المايلوما المتعددة تظل مرضاً مميتاً لا يمكن علاجه. لوحظ تفاوت كبير في النذير من حيث الاستجابة للعلاج. تم وصف العديد من العوامل النذير ، معظمها ازدرائي.