

République Algérienne Démocratique et Populaire
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche
Scientifique



UNIVERSITE ABOU BEKR BELKAID TLEMCEM
Faculté de médecine Dr Benezedjeb Benaouda



Mémoire fin d'étude

pour l'obtention du diplôme

Doctorat En Médecine

Thème

Stadification des patients atteints de
Myélome multiple au service d'hématologie
CHU Tlemcen

Encadreur :

- Pr BENDAHMANE Ahmed Fouad

Présenté par :

- AMIRATS Tarek
- CHOUIKHI Nassim
- YACOUB Abdelilah

Année universitaire

2021/2022

REMERCIEMENT

Nous souhaitons adresser nos remerciements les plus sincères aux personnes qui nous ont apporté leur aide et qui ont contribué à la réalisation de ce mémoire.

Tout d'abord, ce travail ne serait pas aussi riche sans l'aide et l'encadrement de « Pr. Bendahmane Fouad », Maître de conférences A à l'Université Abou Bekr Belkaid Tlemcen, on le remercie pour la qualité de son encadrement exceptionnel, sa patience, sa disponibilité, le temps qu'il nous a consacré, ses conseils avisés et sa supervision éclairée tout au long de la rédaction du mémoire.

Nous remercions énormément l'équipe du service d'hématologie Du CHU Tlemcen et du Centre de Lutte Contre le Cancer de Tlemcen, qui ont toujours été à l'écoute et très disponible tout au long de la période du stage.

Enfin, un grand merci à tous ceux qui, de près ou de loin, ont contribué à la réalisation de ce travail.

Liste des abréviations

- **ACSH** : Auto greffe des Cellules Souches Hématopoïétiques
- **AEG** : Alteration de l'Etat Générale
- **BCR** : B Cell Receptor
- **CL** : Chaîne Légère
- **CLL** : Chaîne légère libre
- **CRP** : C Reactiv Protein
- **CSH** : Cellules Souche Hématopoïétiques
- **CSM** : Cellules Souches Mésoenchymateuses
- **EPP** : Electrophorèse des Protéines
- **FDG** : Fluorodéoxyglucose
- **GB** : Globules Blancs
- **GDF** : Growth Differentiation Factor
- **Hb** : Hemoglobine
- **HHV** : l'Hérpes Virus Humain
- **HTA** : Hyper Tension Artérielle
- **IF** : Immunofixation
- **Ig** : Immunoglobuline
- **IL** : Interleukine
- **IMWG** : International Myelom Working Group
- **IRM** : Irradiation par Raisonance Magnétique
- **ISS** : International Staging Système
- **JAK/STAT** : janus kinase / STAT
- **LB** : Lymphocytes B
- **LT** : Lymphocytes T
- **ME** : Microscopie Electronique
- **MGUS** : Gammapathie Monoclonale de Signification indéterminée
- **MM** : Myelome Multiple
- **NCM** : Néphropathie a Cylindres Myelomateux
- **NF- κ B**: nuclear factor-kappa B
- **NF** : Nuclear Factor
- **NFS** : Numération Formule Sanguin
- **NK** : Natural Killer

- **OPG** : Osteoprotegerine
- **PHP** : Peptide apparenté a la Parathormone
- **PI-3K** : phosphatidylinositol 3-kinase
- **PLQ** : Plaquettes
- **RC** : Réponse Complete
- **RCS** : Réponse Complete Stricte
- **RP** : Réponse Partielle
- **SF** : Syndrome de Fanconi
- **SWOG** : Southwest Oncology Group
- **TEP** : Tomographie par Emission de Positions
- **TGFβ** : Tumor Growth Facor β
- **TNF** : Tumor Necrosis Factor
- **VEGF** : Vascular Endothelial Growth Factor
- **VRD** : Velcade, Revlimid et Dexaméthasone
- **VTD** : Velcade, Thalidomide et Dexamethasone
- **VAD** : Vincristine, Adriamycine et Dexamethasone
- **VCD** : Velcade, Cyclophosphamide et Dexaméthasone
- **MP**: Melaphan , Prednisone

TABLE DES MATIERES

CHAPITRE 1.....	9
CHAPITRE 2.....	2
SYNTHESE BIBLIOGRAPHIQUE	2
I. DEFINITION :.....	3
II. HISTORIQUE :.....	4
III. EPIDEMIOLOGIE :.....	5
IV. RAPPELS ANATOMO-PHYSIOLOGIQUES:.....	7
1. La moelle osseuse :.....	7
V. PHYSIOPATHOLOGIE :.....	9
VI. CIRCONSTANCES DE DECOUVERTE :.....	10
1. Le myélome asymptomatique :.....	10
2. Le myélome symptomatique :.....	11
VII. VARIANTES CLINIQUES :.....	13
1. La Gammopathie monoclonale de signification indéterminée :.....	13
2. Le myélome non sécrétant :.....	14
3. Le myélome multiple indolent :.....	14
4. Le Plasmocytome solitaire osseux :.....	14
5. Le Plasmocytome extra-osseux :.....	14
6. La Leucémie à plasmocytes :.....	14
7. Le myélome ostéosclérosant (Syndrome POEMS) :.....	14
8. Le myélome multiple avec amyloïdose :.....	15
VIII. EXAMENS COMPLEMENTAIRES :.....	15
1. Bilans Hématologiques:.....	15
2. Bilan biochimique :.....	16
3. Myélogramme :.....	17
4. Bilan métabolique:.....	18
5. Bilan radiologique :.....	18
IX. LES CRITERES DIAGNOSTIQUES :.....	21
1. Classification du Salmon et Durie:.....	21
2. Les critères de SWOG «Américain Smoth West Oncology Groupe » :.....	22
3. Les critères d’IMWG « International Myeloma Working Group »:.....	22
4. Le myélome symptomatique :.....	22
5. Le myélome indolent :.....	23
6. MGUS :.....	23
X. DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL :.....	23
1. Maladie de Waldenström :.....	23

2.	Les immunoglobulines monoclonales associées aux syndromes lymphoprolifératif	23
3.	L'amylose primitive AL :	24
4.	La maladie des chaînes lourdes α :	24
5.	Les lésions osseuses secondaires :	24
XI.	FACTEURS PRONOSTICS :	24
1.	Paramètres intrinsèques au patient :	24
2.	Marqueurs biochimiques :	24
3.	L'index de prolifération plasmocytaire :	25
4.	Anomalies cytogénétiques et moléculaires :	25
XII.	PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE :	26
1.	Traitement Symptomatique :	26
2.	Traitement spécifique :	31
3.	Les différents schémas thérapeutiques :	35
4.	Traitement de rechute :	36
5.	Surveillance :	38
6.	Education thérapeutique du patient et adaptation du mode de vie :	39

CHAPITRE 3..... 41

PARTIE PRATIQUE.....	41
1. INTRODUCTION	42
Objectif :	42
2. MATERIEL ET METHODE :	42
Population d'étude:	42
▪ Critères d'inclusion :	42
▪ Critères de non inclusion :	43
Bilans diagnostic:	43
▪ Examen clinique :	43
▪ Bilan biologique:	43
▪ Exploration médullaire :	44
▪ Bilan radiologique:	44
▪ Bilan Pré thérapeutique:	44
3. RESULTATS :	46
1. Etude descriptive :	46
2. Résultats selon la classification Salmon et Durie :	49
3. Classification pronostique ISS ;	50
4. Classification pronostique ISS Révisée :	51
5. Classification des patients selon les risques :	52
4/CONCLUSION :	54

Liste des tableaux :

TABLEAU 1 : CLASSIFICATION SALMON ET DURIE	44
TABLEAU 2 : CLASSIFICATION ISS	45
TABLEAU 3 : CLASSIFICATION ISS REVISEE	45
TABLEAU 4: CARACTERISTIQUES CLINIQUES DES PATIENTS AU DIAGNOSTIQUE	47
TABLEAU 5 : CARACTERISTIQUES BIOLOGIQUES DES PATIENTS AU DIAGNOSTIC	47
TABLEAU 6 : SIGNES RADIOLOGIQUES AU DIAGNOSTIC	48
TABLEAU 7 : LE PROTOCOLE THERAPEUTIQUE DES PATIENTS AU DIAGNOSTIC	49

Liste des figures

FIGURE 1: SARAH NEWBURY, PREMIER CAS DE MM REPORTE : PATIENTE AVEC FEMURS ET HUMERUS FRACTURES (B) ; DESTRUCTION OSSEUSE DU FEMUR (C)	3
FIGURE 2: FRISE HISTORIQUE ENTRE 1840 ET 1960 :(KYLE. BLOOD. 2008; 111: 2962),.....	5
FIGURE 3 : LOCALISATION DE LA MOELLE AU NIVEAU DE L'OS	8
FIGURE 4: LES DIFFERENTES ETAPES DE LA LYMPHOPOÏESE.....	9
FIGURE 5: HEMATIES EN ROULEAUX (GROSSISSEMENT X 100).....	15
FIGURE 6 : ELECTROPHORESE DES PROTEINES SERIQUE MONTRE UN PIC EN Γ -GLOBULINES	17
FIGURE 7: PHOTOS DE PLASMOCYTES DYSTROPHIQUES DANS LA MO (X63).....	18
FIGURE 8: RADIOGRAPHIE STANDARD QUI OBJECTIVE DES MULTIPLES GEODES CRANIENNES DE TAILLE VARIABLE A L'EMPORTE-PIECE	19
FIGURE 9 : DES LESIONS OSTEOLYTIQUES DE MYELOME AVEC UNE FRACTURE PATHOLOGIQUE DU TIBIA ET DU PERONE.	19
FIGURE 10 : DES LESIONS OSTEOLYTIQUES DE MYELOME AVEC UNE FRACTURE PATHOLOGIQUE DU TIBIA ET DU PERONE.	20
FIGURE 11 : IRM CERVICODORSALE ; MULTIPLES LESIONS FOCALES MYELOMATEUSES EN HYPOSI-GNAL T1 ET HYPER SIGNAL STIR INTERESSANT LES CORPS VERTEBRAUX MAIS EGALEMENT L'ARC POSTERIEUR DE CERTAINES VERTEBRES	21
FIGURE 12 :IRM DU RACHIS LOMBAIRE MONTRE UN PLASMOCYTOME AU NIVEAU DU SACRUM	21
FIGURE 13: REPARTITION DES PATIENTS SELON L'AGE.....	46
FIGURE 14 : REPARTITION DES PATIENTS SELON LE SEXE	46
FIGURE 15 : REPARTITION DES PATIENTS SELON LA CLASSIFICATION DE SALMON ET DURIE	50
FIGURE 16 : SECTEUR REPRESENTANT LA REPARTITION DES PATIENTS SELON LA CLASSIFICATION ISS.	50
FIGURE 17 : SECTEUR REPRESENTANT LA REPARTITION DES PATIENTS SELON LA CLASSIFICATION ISS REVISEE.	51
FIGURE 18 : CLASSIFICATION DES PATIENTS SELON LES RISQUES	52

Chapitre 1

Introduction

Le myélome multiple (MM) est une hémopathie maligne caractérisée par l'accumulation de plasmocytes tumoraux. Le clone tumoral sécrète une immunoglobuline monoclonale ; son accumulation dans le sang, les urines et au niveau de certains organes tels que les reins est responsable de la pathogénicité de la maladie. C'est la seconde hémopathie maligne en termes d'incidence dans le monde occidental (15 % des diagnostics d'hémopathies malignes par an) et elle représente environ 1 % de l'ensemble des cancers. Le MM est une pathologie du sujet âgé avec une médiane d'âge au diagnostic de l'ordre de 70 ans.

Ces vingt dernières années, le pronostic a été considérablement amélioré grâce à l'évolution des traitements proposés. Le taux de survie relative à 5 ans atteint désormais 50 % dans la population générale et dépasse les 60 % pour les patients diagnostiqués avant l'âge de 65 ans. Toutefois, le myélome multiple (MM) reste une pathologie incurable dont la présentation et l'évolution peuvent être extrêmement différentes d'un patient à l'autre.

De nombreux facteurs jouent un rôle sur le pronostic du patient. Ces facteurs peuvent être liés à la condition physique du patient, comme les comorbidités et l'âge qui conditionnent encore le choix du traitement, mais sont surtout influencés par les anomalies cytogénétiques des plasmocytes tumoraux.

Malgré les progrès réguliers en termes de thérapeutique qui ont augmenté de manière notable la survie globale des patients, le myélome multiple reste une maladie incurable avec de nombreuses rechutes.

De nombreuses études épidémiologiques et cliniques ont été réalisées à ce sujet, nous avons voulu participer à ces travaux en étudiant de façon rétrospective les caractéristiques épidémiologiques et paracliniques du myélome multiple en Algérie.

Notre investigation avait plusieurs objectifs :

- Réaliser une synthèse bibliographique sur le cancer de myélome multiple.
- Effectuer une enquête rétrospective, au niveau de service d'hématologie du Centre Hospitalo-universitaire Tlemcen chez les patients atteints de myélome multiple afin de prospecter l'implication de cette pathologie.

Chapitre 2

Synthèse bibliographique

I. Définition :

Le myélome multiple (MM) anciennement appelée « maladie de Kahler», est un syndrome lymphoprolifératif chronique. La maladie correspond à une prolifération monoclonale de plasmocytes matures.

Le phénotype de ces plasmocytes leur confère une localisation essentiellement médullaire (c'est la localisation du plasmocyte normal).

Lorsque les patients ont des plasmocytes malins localisés à l'extérieur de la moelle osseuse, il s'agit d'une forme de myélome extra-médullaire.

Le tableau clinique se caractérise par des douleurs osseuses, une anémie, des infections récurrentes et une atteinte rénale.

Son diagnostic repose généralement sur une triade clinico-radio-biologique :

- une infiltration médullaire par des plasmocytes généralement supérieure à 10 % des éléments nucléés au myélogramme ou reconnue à la biopsie ostéomédullaire.
- des lésions ostéolytiques caractéristiques, à l'emporte-pièce, visibles sur les radiographies standards (des os longs et plats);
- enfin, un composant monoclonal sérique et/ou urinaire fait par des immunoglobulines intactes (souvent IgG ou IgA) et/ou des chaînes légères libres kappa ou lambda, associé généralement à une baisse des autres immunoglobulines normales. (1)

La cinétique d'évolution est très variable d'un patient à l'autre, certains patients ayant un myélome d'emblée très agressif et fatal en quelques mois, d'autres un myélome évoluant et restant asymptomatique sur plus de 10 ans.



Figure 1: Sarah Newbury, premier cas de MM reporté : patientte avec fémurs et humérus fracturés (B) ; Destruction osseuse du fémur (C)

II. Historique :

Tout commence en 1844, avec la première description complète d'un cas de MM, établie par le Dr Solly. La patiente s'appelait Sarah Newbury et il s'agissait de la deuxième patiente diagnostiquée par Solly. Cette patiente de 39 ans souffrait d'asthénie et présentait des douleurs osseuses associées à de multiples fractures (Figure 1).

En parallèle, Henry Bence Jones a poursuivi les investigations sur l'échantillon urinaire envoyé par Macintyre et son attention a été retenue par une protéine urinaire capable de précipiter à froid et d'être dissolue à chaud. Bence Jones a fini par publier ses découvertes en 1848.

En 1873, Von Rustizky, a introduit pour la première fois le terme de « Myélome Multiple » pour désigner la présence de multiples cellules plasmatisques dans les os. En 1889, Otto Kahler a publié la description détaillée d'un cas de myélome clinique : « Maladie de Kahler ».

En 1890, Ramon y Cajal a effectué la première description microscopique des cellules plasmatisques myélomateuses. En 1900, J.H Wright a découvert que les cellules impliquées dans les myélomes étaient des cellules plasmatisques. En 1903, Weber a documenté pour la première fois les lésions ostéolytiques par imagerie à l'aide de rayon X.

Peu de temps après en 1909, Weber a évoqué l'hypothèse que les cellules plasmatisques étaient à l'origine des destructions osseuses.

A partir de cette période, lorsque les prélèvements de moelle osseuses ont été utilisés à plus grande échelle et qu'en parallèle les ultracentrifugeuses et que les techniques d'électrophorèse des protéines sériques et plasmatisques ont été développées, le dépistage et le diagnostic des patients atteints de MM s'est nettement amélioré .(2)

En 1953, la technique d'électrophorèse est améliorée avec la découverte de l'immuno-électrophorèse permettant ainsi l'identification précise des protéines monoclonales sécrétées par les plasmocytes. Par la suite, la technique d'immunofixation a été introduite et permet avec une plus grande sensibilité de déterminer le typage d'une immunoglobuline monoclonale contenue dans le sérum ou dans les urines d'un patient. Avec de nouvelles techniques de détection, en 1956 Karngold et Lipari ont remarqué que les protéines de Bences Jones sont à la fois liées aux immunoglobulines normales et anormales.

Afin d'honorer la mémoire des 2 chercheurs, les 2 protéines de Bence Jones ont été appelées kappa (κ), et lambda (λ). En 1958, la Sarcolysin a été découverte en URSS, ce qui a permis de synthétiser le Melphalan (ALKERAN[®]), par dérivation.

Pour la première fois un traitement était disponible pour les patients atteints de MM. Les autres innovations seront détaillées ultérieurement dans ce manuscrit. (Figure 2).

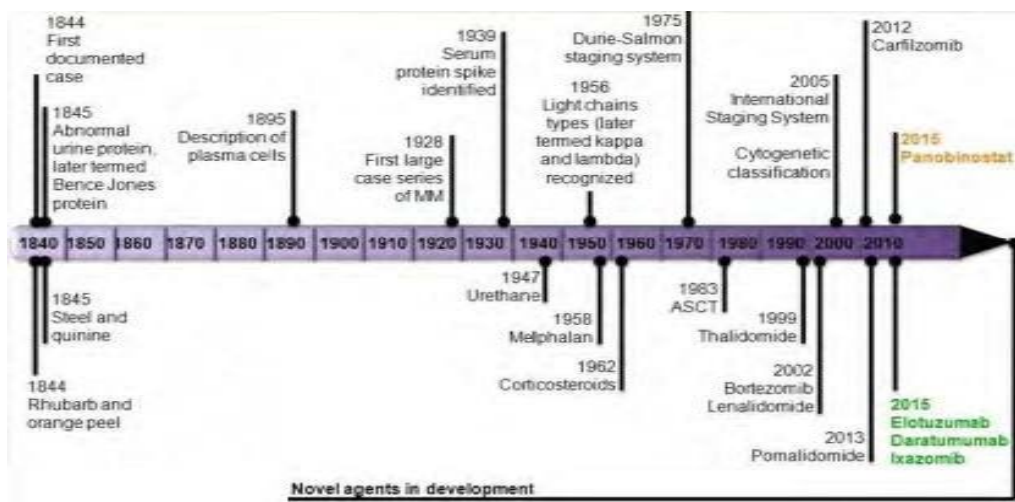


Figure 2: Frise historique entre 1840 et 1960 : (Kyle. Blood. 2008; 111: 2962),
(Durie.2016. Concise review of the disease and treatment Options: MM

III. Epidémiologie :

1. Incidence :

Le MM est la deuxième hémopathie maligne la plus répandue après le lymphome non hodgkinien. Il représente environ 1% de tous les cancers et 10% de l'ensemble des hémopathies malignes.

L'Age moyen au diagnostic est d'environ 65 ans, avec une incidence augmentant rapidement avec l'âge.

L'incidence annuelle :

En Algérie: est de 0,9 à 1,1/100.000 habitants/an avec une augmentation du nombre de cas des sujets jeunes moins de 65 ans. La prévalence du MM chez les sujets moins de 65 ans en Algérie est de 64%

Le MM est plus fréquent chez l'homme que chez la femme avec des incidences respectives de 5,3/100.000 h/an et de 3,5/100.000h/an.

Le sexe ratio moyen en Algérie est de 1,4.

Aux USA: l'incidence annuelle est de 4,3/100.000h/an chez les hommes et 3,2 /100.000 h/an chez les femmes, avec 14.400 nouveaux cas/an.

En France: le MM est responsable de 2% de la mortalité par cancer, l'incidence annuelle est de 2,5/100.000/an avec 5445 nouveaux cas/an.

En Grande-Bretagne: l'incidence annuelle est de 4/100.000h/an avec 2500 nouveaux cas annuellement.

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

2. Âge:

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.

3. Facteur ethnique :

L'incidence du MM varie d'un pays à un autre. Selon les données de Globocan 2008 les taux d'incidence les plus élevés sont observés dans les régions les plus développées (Amérique du sud, Australie, Nouvelle Zélande et Europe) et se situent entre 3 et 3,9. Les taux les plus faibles sont observés dans les régions en voie de développement.

Cette maladie est deux fois plus fréquente chez les noirs américains. Les afro-américaines semble avoir un risque plus élevé, alors que les asiatique ont un risque plus faible avec 9,5/100 000 personnes et 4,1/100000 personne respectivement.

4. Facteurs de risque :

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.

Facteurs génétiques: Plusieurs cas familiaux de myélome multiple ont été décrits, mais leur fréquence est beaucoup plus faible que pour d'autres lymphopathies chroniques comme la leucémie lymphoïde chronique ou la maladie de Waldenström.

De même, plusieurs cas de myélome multiple ont été décrits chez des jumeaux homozygotes. Aucune association significative n'a été retrouvée avec les groupes sanguins du système ABO.

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.(3)

IV. Rappels Anatomo-Physiologiques:

1. La moelle osseuse :

La moelle osseuse est un tissu hématopoïétique semi-liquide d'origine mésenchymateuse développé dans les ébauches osseuses ; ce tissu est responsable de la production de tous les éléments figurés dans le sang (globules rouges, globules blancs et plaquettes).

On distingue la moelle rouge, la moelle jaune et la moelle grise. A l'état frais, on distingue la moelle rouge et la moelle jaune.

La moelle rouge: tissu conjonctif se trouve dans tous les os du fœtus et de l'enfant et dans les os spongieux de l'adulte ; elle joue un rôle hématopoïétique et immunologique capital, où se forment tous les composants sanguins (hématies, polynucléaire et plaquettes). Les cellules cancéreuses en circulation dans le sang, trouvent dans la moelle rouge un bon milieu de culture des métastases qui se développent souvent aux extrémités des os long ou/et dans les vertèbres.

La moelle jaune (adipeuse): elle provient de la transformation de la moelle rouge dont la croissance est achevée, elle est formée presque exclusivement de grosses cellules adipeuses .Sa principale fonction est donc celle d'une réserve de lipides (on la trouve dans le canal médullaire). La moelle jaune: garde la possibilité de se retransformer en moelle rouge ce qui se produit au cas de leucémie ou chez les personnes vivant à très haute altitude. La moelle grise (fibreuse) : on la trouve chez les vieillards, le tissu hématopoïétique et le tissu adipeux peuvent se transformer secondairement en tissu conjonctif de type fibreux.

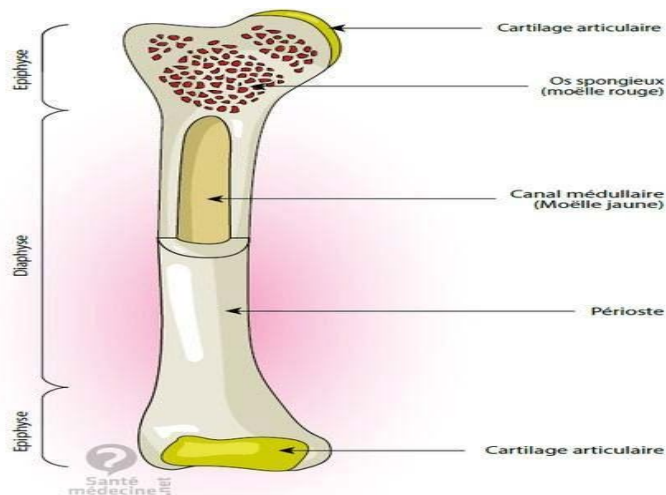


Figure 3 : Localisation de la moelle au niveau de l'os

La Lymphopoïèse (B):

Les lymphocytes sont mêlés aux cellules myéloïdes dans le sang et dans la moelle. Dans le sang, ils sont classiquement comptés avec les GB, ou leucocytes, bien qu'ils en soient physiologiquement plus éloignés que les plaquettes ou les GB. On a vu que les cellules souches lymphoïdes et myéloïdes sont cousines, et qu'il existe certainement, même chez l'adulte, des cellules souches qui gardent une double potentialité lymphoïde et myéloïde. La lymphopoïèse est comme la myélopoïèse, caractérisée par des étapes de différenciation successives. La différenciation des cellules lymphoïdes est dans une certaine mesure beaucoup mieux connue que leur multiplication. Par rapport aux cellules myéloïdes, les cellules lymphoïdes sont en effet physiologiquement caractérisées par l'importance des échanges intercellulaires. 13 Ces échanges, appelés aussi coopération, nécessitent la présence à la membrane cellulaire de molécules spécifiques. Ces molécules sont antigéniques, et les AC monoclonaux ont permis de décrire toute une série de molécules membranaires dont l'apparition ou la disparition caractérise une étape de la différenciation lymphoïde. Une première différenciation très précoce se fait entre la LB (qui va, au terme de sa maturation, fabriquer des anticorps) et la LT. La désignation B vient de la « bourse de Fabricius », qui est l'organe de production des cellules LB. La lettre T vient de thymus, organe de production et de différenciation des LT. Les cellules lymphoïdes B se différencient successivement en lymphoplasmocytes, puis en plasmocytes et sécrètent successivement des immunoglobulines IgD et IgM puis IgG - IgA ou IgE .(4)

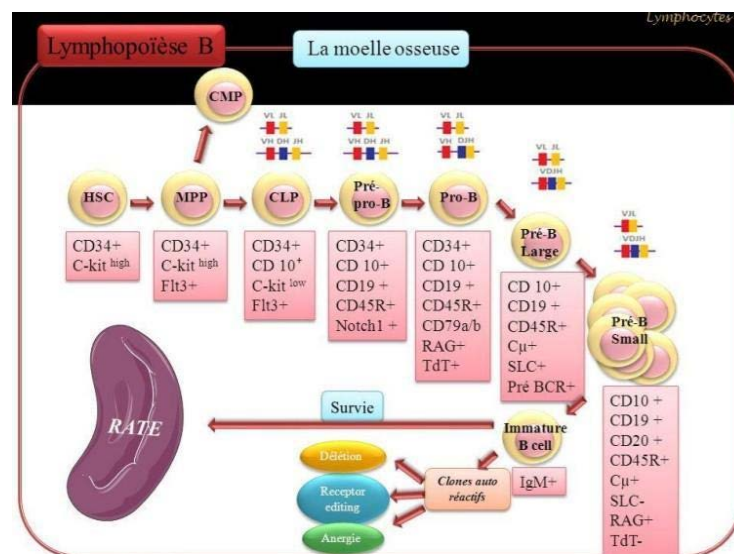


Figure 4: les différentes étapes de la lymphopoïèse

V. Physiopathologie :

Les cellules cancéreuses dans le MM sont des plasmocytes monoclonaux qui se trouvent dans la moelle osseuse. Il s’agit de cellules de la lignée B au stade post germinatif qui ont franchi les étapes de recombinaison des gènes codants pour les immunoglobulines, de «class switching» et d’hypermutation somatique, et qui sécrètent une immunoglobuline monoclonale appelée paraprotéine ou M-protéine. Le plus souvent, ces cellules ont un faible indice de prolifération, typiquement on détecte <1% de cellules tumorales synthétisant activement de l’ADN. Cette particularité cellulaire ajoutée à une importante et complexe interaction avec le microenvironnement de la moelle osseuse constitué par les cellules stromales normales, confère à ce type de cancer une sensibilité particulière à des traitements qui ne sont pas des cytostatiques conventionnels mais qui agissent en tant qu’immuno-modulateurs, sur l’angiogénèse ou les mécanismes de l’apoptose.(5)

L’origine du MM reste indéterminée. Néanmoins, toujours plus d’évidences suggèrent que le développement d’un MM découle de plusieurs étapes incluant l’acquisition de plusieurs modifications structurales chromosomiques. Ces modifications chromosomiques comprennent des chromosomes surnuméraires (hyperdiploidies), des amplifications ou délétions, ou des translocations souvent non balancées impliquant les gènes codant pour la chaîne lourde des immunoglobulines (particulièrement IGH).

Chaque anomalie chromosomique confère une présentation clinique et un pronostic particulier. Ces anomalies cytogénétiques sont systématiquement recherchées sur le prélèvement médullaire au diagnostic et permettent de mieux stratifier les traitements des patients.

L'expansion des clones plasmocytaires explique une partie du tableau clinique que l'on retrouve dans un MM symptomatique. Il peut être retrouvé notamment des lacunes osseuses, une insuffisance de production de la moelle osseuse (entraînant une anémie), une hypercalcémie ou encore une insuffisance rénale.(6)

Ces différents éléments cliniques précédemment cités correspondent aux critères CRAB : Hypercalcémie : C (taux > 10 mg/dL) ; Insuffisance rénale : R (créatinine > 2 mg/dL ou créatinine clairance < 40 ml/min); Anémie : A (Hb < 10 g/dL ou décroissance Hb > 2g/dL) ; Atteinte osseuse : B (B=Bone, au moins une lésions ostéolytique détectée par imagerie). Si au moins un de ces critères est présent cela permet d'étiqueter le MM diagnostiqué au préalable comme symptomatique (actif) et doit de facto être traité.(7)

VI. Circonstances de découverte :

1. Le myélome asymptomatique :

La découverte d'un MM est bien souvent fortuite après un examen de routine chez un patient asymptomatique par le biais d'une électrophorèse des protéines sériques, pratiquée en routine ou lors d'une investigation d'une anémie, d'une vitesse de sédimentation (VS) accélérée ou d'une insuffisance rénale ou un bilan suite à une altération de l'état général du patient. près de 10 % des diagnostics sont posés lors d'un suivi de MGUS.(8)

Parfois, le myélome multiple est découvert dans le cadre d'une urgence thérapeutique, notamment en cas de :

- fractures pathologiques, en particulier vertébrales ;
- signes neurologiques compressifs médullaires ou radiculaires ;
- signes d'insuffisance rénale aiguë.
- signes d'hypercalcémie.

Plus rarement, le myélome multiple est évoqué devant les signes cliniques suivants :

- infection(s) bactérienne(s) récurrente(s) ou persistante(s).
- signes suggérant une amylose (syndrome du canal carpien, signes de neuropathie périphérique, syndrome néphrotique, signes d'insuffisance cardiaque, troubles du rythme, signes d'hypotension orthostatique, etc.).

2. Le myélome symptomatique :

Les signes cliniques sont le retentissement direct de l'accumulation des plasmocytes clonaux et de leur production en grande quantité d'une immunoglobuline monoclonale.

A- Syndrome anémique :

Cette complication apparaît chez deux tiers des patients atteints de MM, son étiopathogénie est multifactorielle ; l'infiltration médullaire par les cellules plasmocytaires et la suppression de l'érythropoïèse induite par les cytokines. Cliniquement, elle se manifeste par une altération de l'état général et une dyspnée d'effort. Ces symptômes amènent souvent les patients à consulter. L'anémie peut parfois être très bien tolérée par le patient lorsqu'elle s'installe de façon chronique.

B- Lésions osseuses :

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. Elles sont liées à un déséquilibre du rapport ostéoblastes/ostéoclastes entraînant une anomalie du remodelage osseux. En effet, les plasmocytes du MM sécrètent diverses cytokines telles que le RANK ligand (receptor activator for nuclear factor kappa b ligand), l'ostéoprotégérine, l'IL-6, le TNF- α qui stimulent l'activité des ostéoclastes. Ces ostéoclastes en retour vont sécréter des facteurs de croissance ou des cytokines essentiels à l'accumulation des cellules myélomateuses (IL-6 par exemple). Les ostéoclastes sont responsables de la résorption osseuse et donc de la fragilisation de la matrice osseuse. Les substances libérées lors de ce processus agissent comme facteurs de croissance pour les plasmocytes clonaux qui continuent de s'accumuler, augmentant ainsi la masse tumorale.

En parallèle, les molécules produites par les clones tumoraux, comme l'IL-6 et le facteur Dickkopf-1 (DKK-1) entre autres, inhibent les ostéoblastes empêchant la synthèse d'une nouvelle matrice osseuse.

Le facteur DKK-1 inhibe la voie de signalisation Wnt impliquée dans la maturation des ostéoblastes dans la moelle osseuse.(9)

C- Hypercalcémie :

Elle représente une circonstance de diagnostic du MM dans près de 20% des cas. Cette l'hypercalcémie peut avoir des conséquences cliniques gravissimes car l'homéostasie calcique est primordiale pour le bon fonctionnement de la plupart des cellules de l'organisme . Elle est responsable de troubles digestifs, de troubles cardiaques, de troubles neurologiques (confusion) et d'une déshydratation par syndrome polyuropolydipsique.son principal mécanisme est l'hyperostéoclastose induite localement par les cellules myélomateuses, la production des cytokines telles que RANKL, TNF, MIP1 α et DKK et la diminution de l'activité ostéoblastique contribuant à la survenue d'une hypercalcémie .(10)

D- Syndrome d'hyperviscosité :

C'est une urgence thérapeutique médicale dont le diagnostic est suspecté en présence de la triade associant des troubles neurologiques, sensoriels et des manifestations hémorragiques. . Au contraire de la maladie de Waldenström, ces symptômes restent rares dans le MM.(3)

E- Les infections à répétition :

Les plasmocytes ont un rôle essentiel dans l'immunité humorale grâce à leur synthèse d'Ig solubles. L'envahissement par les plasmocytes tumoraux induit une diminution de la lymphopoïèse qui obéit à différents mécanismes :

- Blocage de maturation des lymphocytes B.
- Présence de lymphocytes B suppresseurs.
- Coopération anormale entre lymphocytes T et B.(11)

F- L'atteinte rénale :

L'insuffisance rénale est une atteinte fréquente du myélome. Les protéines myélomateuses peuvent aggraver le rein par différents mécanismes, allant de l'atteinte tubulaire due à l'accumulation de grandes quantités de protéine.

Le plasmocyte produit un excès de chaînes légères par rapport aux chaînes lourdes pour permettre une conformation correcte de l'Ig. Les CLL sont filtrées au niveau du glomérule rénal, réabsorbées par le tubule proximal puis sécrétées par le tubule distal. Dans le cas du MM, la capacité de réabsorption du tubule proximal est dépassée par l'excès de CLL, celles-ci s'accumulent dans les tubules distaux et précipitent sous forme de cylindres hyalins. L'obstruction des tubules crée une néphropathie tubulo-interstitielle. Dans plus des deux tiers des cas, l'insuffisance rénale est liée à la précipitation de CES cylindres formés.

Ou aux atteintes spécifiquement tubulaires liées au syndrome de FANCONI Les CLL possèdent en outre une toxicité propre qui contribue à la tubulopathie et provoque rarement ce syndrome.

Enfin, les CLL ou les Ig peuvent précipiter au niveau glomérulaire, entraînant respectivement une amylose AL (qui peut toucher d'autres organes comme le cœur ou le système nerveux) et un syndrome de Randall (maladie systémique touchant de nombreux organes et évoluant en insuffisance rénale terminale).(12)

VII. Variantes cliniques :

1. La Gammopathie monoclonale de signification indéterminée :

La gammopathie monoclonale est définie par la présence dans le sang d'une protéine monoclonale "M "qui est produite par un clone mineur de plasmocytes. Il s'agit, dans environ 60 % des cas, d'une immunoglobuline de type IgG.

Les critères de 2014 sont :

- La présence de plasmocytes ou de lymphocytes infiltrant moins de 10 % de la moelle osseuse.
- La sécrétion monoclonale d'une immunoglobuline lourde (le plus souvent IgG, IgA et IgM) de moins de 30 g/L ou légère (kappa ou lambda) avec excrétion urinaire de < 500 mg/L.

- L'absence de dommage d'organes en lien avec la gammopathie: CRAB et d'amylose.

2. Le myélome non sécrétant :

Ils sont rares, l'immunoglobuline monoclonale n'est décelée ni dans le sérum ni dans les urines ; elle est mise en évidence par immunofluorescence dans les plasmocytes. Le syndrome osseux s'accompagne de géodes à la radiographie.

3. Le myélome multiple indolent :

Il s'agit d'une protéine monoclonale dans le sérum et/ou d'une prolifération plasmocytaire médullaire excessive en une prolifération plasmocytaire asymptomatique qui se définit par la présence d'une absence de critères cliniques et biologiques du MM symptomatique.

4. Le Plasmocytome solitaire osseux :

Il est rare et représente moins de 5% d'une tumeur osseuse unique ostéolytique accompagnée d'une Ig monoclonale plasmocytaire maligne localisée à un segment osseux, sans signe d'envahissement systémique.(13)

5. Le Plasmocytome extra-osseux :

Dans 80% des cas, la lésion touche les voies respiratoires supérieures ; pharynx, sinus et larynx.

Les atteintes du système digestif, urinaire ou nerveux, des seins, des testicules, des parotides, des ganglions lymphatiques et de la peau sont plus rares.(14)

6. La Leucémie à plasmocytes :

Elles sont rares et se manifestent par des adénopathies et une splénomégalie. Elles sont caractérisées par le passage dans le sang de plasmocytes. Leur pronostic est grave.

7. Le myélome ostéosclérosant (Syndrome POEMS) :

Un trouble rare qui affecte de multiples systèmes et appareils du corps.

Le mot POEMS est constitué de la première lettre des mots anglais qui traduisent chacune des caractéristiques les plus courantes de ce syndrome, soit : Poly neuropathie, Organomégalie, Endocrinopathie, Myélome component (composant monoclonal) et Skin change (anomalie cutanées).(3)

8. Le myélome multiple avec amyloïdose :

C'est une maladie systémique caractérisée par le dépôt extracellulaire d'Ig monoclonal, elle résulte plus précisément d'un dépôt de chaînes légères d'Ig monoclonal sécrétés par un clone de cellules plasmocytaires.

VIII. Examens complémentaires :

1. Bilans Hématologiques:

A. NFS :

Est bien souvent normal à l'exception de l'anémie, fréquente au diagnostic (75 % des patients). Elle est classiquement normochrome, normocytaire et arégénérative. Les causes de l'anémie sont multiples. D'une part, le phénomène est central avec une hypoplasie de la lignée érythroblastique due à une diminution de la synthèse d'érythropoïétine à cause de l'insuffisance rénale.

De plus, le syndrome inflammatoire et l'hémodilution engendrée par l'Ig monoclonale participent à l'installation de l'anémie. Rarement elle peut être due à un envahissement médullaire lorsque le taux de plasmocytes excède les 60 %.

La leucopénie et la thrombopénie restent exceptionnelles. Les conséquences cliniques se manifestent par une sensibilité accrue aux infections et un sur-risque hémorragique.

B. Frottis sanguin :

Montre la présence de :

- Hématies en rouleaux témoin d'une hyperprotidémie
- Les plasmocytes circulants exceptionnels(15)

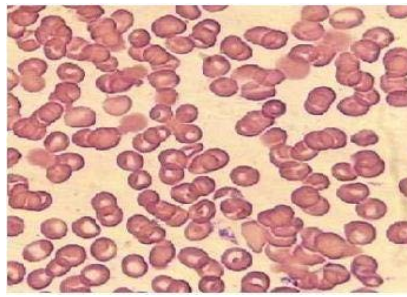


Figure 5: Hématies en rouleaux (Grossissement x 100)

C. Vitesse de sédimentation :

Par un phénomène mécanique : les globules rouges sont chargés négativement à leur surface ce qui leur permet de se repousser entre eux, l'Ig monoclonale en grande quantité neutralise ces charges et les hématies forment des rouleaux. Ces rouleaux entraînent une augmentation de la sédimentation. (12)

2. Bilan biochimique :

A. Hypercalcémie :

Est due à l'augmentation du remodelage osseux et l'altération des fonctions rénales.(12)

B. Ionogramme sanguin :

À la recherche d'une hyperkaliémie en rapport avec l'insuffisance rénale ou une fausse hyponatrémie par hyperprotidémie.(16)

C. Bilan rénal :

Évaluée par le dosage de la créatinémie sérique et la clairance à la créatinine. Une créatinémie > 20 mg/l ou 175 µmol/l est présente chez 20% des patients au diagnostic.(16)

D. Hyperprotidémie et électrophorèse des protéines sériques (EPS) :

L'accumulation de l'Ig monoclonale engendre logiquement une hyperprotidémie tandis que de façon contradictoire, il existe une hypogammaglobulinémie pour les Ig polyclonales. De même, le taux de protéines élevé peut masquer une hypoalbuminémie. Le taux d'albumine doit être systématiquement mesuré car il rentre dans l'évaluation du pronostic.(16)

Dans 80 % des cas, l'EPS met en évidence un pic étroit correspondant à une protéine monoclonale de type IgG ou IgA migrant dans la zone des γ -globulines, des β -globulines, ou plus rarement des α_2 -globulines.

Il est à noter que ces analyses resteront strictement normales pour le MM non sécrétant ou oligo-sécrétant.

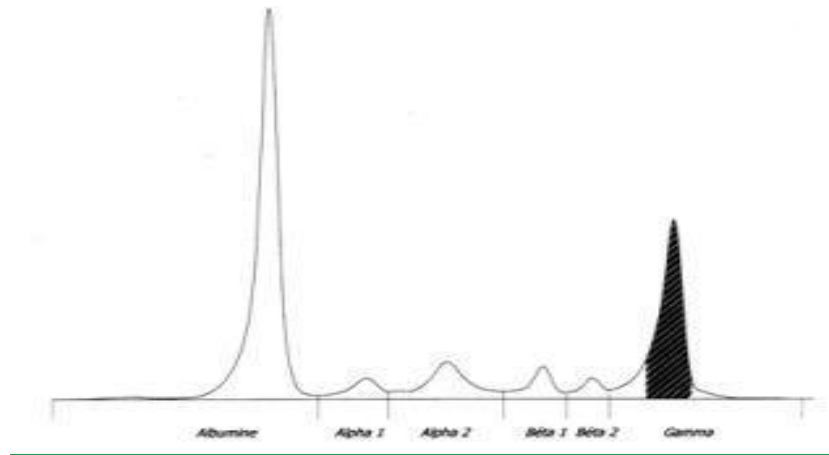


Figure 6 : Electrophorèse des protéines sériques montre un pic en γ -globulines

E. L'immunofixation (IF) du sérum :

Permet de typer la protéine monoclonale, pour sa chaîne lourde et sa chaîne légère. Environ 55 % des myélomes sont de type IgG, 25 % de type IgA, 15 % sont à chaînes légères et les 5 % restants sont constitués de variants rares (non excréteur ou non sécrétant, biconaux, IgD, IgM, IgE). Concernant les chaînes légères le type λ est deux fois plus fréquent que le type κ .

Cas particulier du MM à chaînes légères

L'EPS permet de mettre en évidence et de quantifier l'Ig monoclonale entière. Dans le cas du MM à chaînes légères, l'EPS montre une hypogammaglobulinémie polyclonale résiduelle et plus rarement un pic de chaînes légères. Cependant elle ne permet leur quantification. De même, l'IFX a un rôle uniquement qualitatif mais est essentielle pour mettre en évidence le caractère monoclonal des CLL. (3)

F. Le dosage des immunoglobulines : immuno-néphélimétrie :

Le dosage pondéral des immunoglobulines montre une augmentation de l'immunoglobuline monoclonale et l'effondrement des autres classes d'immunoglobulines.

G. Le bilan urinaire:

Il se définit par la recherche de la protéine de Bence-Jones dans les urines, elle est complétée en cas d'anomalie par électrophorèse des urines et l'immunofixation.

3. Myélogramme :

Il permet de quantifier l'infiltration plasmocytaire ($\geq 10\%$) qui est indispensable au diagnostic et doit être évalué sur une ponction de moelle osseuse ou une biopsie.

Si les deux ont été effectués, le pourcentage le plus élevé est retenu. La présence de plasmocytes dystrophiques doit faire évoquer une gammopathie même lorsque leur pourcentage est faible : multinucléarité, perte de l'archoplasme, noyau centré, cytoplasme flammé/spumeux.

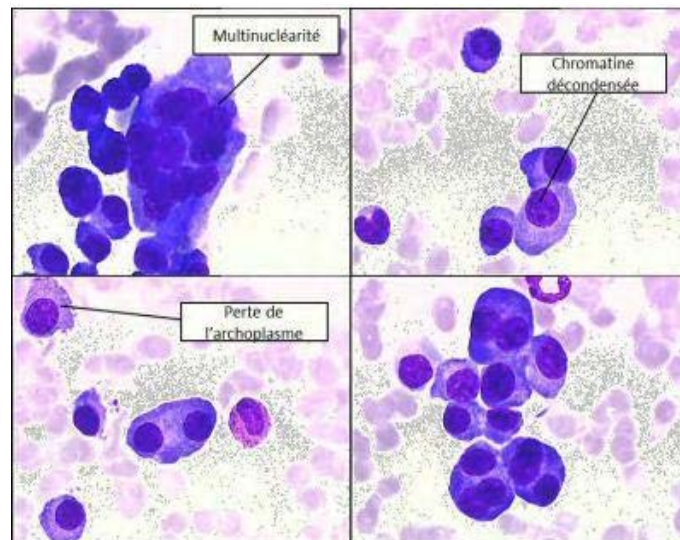


Figure 7: Photos de plasmocytes dystrophiques dans la MO (x63)

4. Bilan métabolique:

A. $\beta 2$ microglobuline :

C'est l'un des facteurs pronostiques les plus pertinents. En effet son augmentation est relative à l'augmentation de la masse tumorale.(17)

B. Lactates déshydrogénases (LDH) :

Marqueur d'agressivité, elles signent le caractère prolifératif du MM.

5. Bilan radiologique :

A. Radiographie standard :

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.

Les lésions osseuses caractéristiques sont des lacunes multiples, arrondies ou ovalaires, à l'emporte-pièce, de taille variable, sans liseré ostéocondensant périphérique, bien visible, sur la voûte crânienne, l'os iliaque, et les os longs.

Il peut parfois s'agir d'une déminéralisation osseuse diffuse sans ostéolyse liée à l'infiltration médullaire diffuse et à l'activité ostéoclastique.(18)



Figure 8: Radiographie standard qui objective des multiples géodes crâniennes de taille variable à l'emporte-pièce



Figure 9 : Des lésions ostéolytiques de Myélome avec une fracture pathologique du tibia et du péroné.

B. 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 par la détection de petites lésions ostéolytiques qui ne sont pas vues sur la radiographie standard, et ceux qui sont à un stade précoce.

Par ailleurs, l'examen par TDM peut, de manière précise, déterminer l'étendue de lésions extra-osseuses de type plasmocytomes extra-médullaires et permet entre autre, d'effectuer des biopsies à l'aiguille fine pour obtenir une preuve histologique de la nature de ces lésions.(18)



Figure 10 : Des lésions ostéolytiques de Myélome avec une fracture pathologique du tibia et du péroné.

C. Imagerie par résonance magnétique (IRM) :

Elle permet de diagnostiquer les compressions médullaires ou radiculaires et les atteintes des tissus mous péri-rachidiens Elle possède également un intérêt dans le et le suivi des plasmocytomes et dans l'expertise des MM de faible masse tumorale.(18)



Figure 11 : IRM cervicodorsale ; multiples lésions focales myélomateuses en hyposignal T1 et hyper signal STIR intéressant les corps vertébraux mais également l'arc postérieur de certaines vertèbres



Figure 12 :IRM du rachis lombaire montre un plasmocytome au niveau du sacrum

IX. Les critères diagnostiques :

1. Classification du Salmon et Durie:

Pendant de nombreuses années, le diagnostic du MM était principalement clinique et le traitement était uniquement initié lorsque la maladie avait déjà causé des lésions sur les organes cibles. La classification de Durie et Salmon a été développée il y a une quarantaine d'années afin d'évaluer et de classer les patients en fonction de la masse tumorale. Cela permettait, avant l'introduction du score pronostique International Staging System (ISS), de décider si le patient devait ou non bénéficier d'un traitement.

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

Les premiers critères diagnostiques utilisés sont les critères du South West Oncology Group (SWOG) qui sont :

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 supérieure 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 de myélome sera retenu si au moins un critère majeur et un critère mineur ou trois critères mineurs dont au moins les deux premiers se trouvent associés.(19)

3. Les critères d'IMWG « International Myeloma Working Group »:

L'IMWG a permis de définir le myélome symptomatique, le myélome indolent et le MGUS (monoclonal gammopathy of undetermined significance) .

Les critères diagnostic ont été actualisés en rajoutant (SLIM) trois critères de malignité permettant de proposer un traitement précoce avant l'apparition des signes CRAB qui sont :

- une plasmocytose médullaire $\geq 60\%$
- un rapport kappa/Lambda ≥ 100 .
- au moins deux lésions focales osseuses à l'IRM.(20)

4. Le myélome symptomatique :

- Présence d'une immunoglobuline monoclonale sérique ou urinaire
- Et Plasmocytose médullaires $\geq 10\%$.

- Et la présence d'une atteinte des organes cibles imputable à la prolifération plasmocytaire, par la présence d'au moins un critère CRAB.(20)

5. Le myélome indolent :

- Présence d'une protéine monoclonale sérique (IgG ou IgA) ≥ 30 g/L
Et/ou plasmocytose médullaires ≥ 10 %.
- Absence d'atteinte des organes cibles imputable à la prolifération plasmocytaire, par l'absence de critères CRAB (21).

6. MGUS :

- Présence d'une protéine monoclonale sérique < 30 g/L
- Et une plasmocytose médullaires < 10 %
- Absence d'atteinte des organes cibles(21)

X. Diagnostic différentiel :

1. Maladie de Waldenström :

Au contraire du MM, la maladie de Waldenström (ou macroglobulinémie de Waldenström) s'accompagne souvent d'un syndrome tumoral avec des adénopathies et une splénomégalie.

A l'opposé, le patient ne présente pas de lésions osseuses. L'immunoglobuline monoclonale sécrétée est de type IgM. L'IgM étant une Ig de haut poids moléculaire pentamérique, le syndrome d'hyperviscosité est plus fréquent. Tout comme le MM, la maladie de Waldenström semble toujours être précédée d'un MGUS à IgM, asymptomatique.

La moelle osseuse est infiltrée par une population polymorphe de lymphocytes avec un mélange de lymphocytes, de lymphoplasmocytes et d'un petit contingent plasmocytaire.

Les examens complémentaires permettent de distinguer la maladie de Waldenström du MM à IgM en l'occurrence L'immunophénotypage car les cellules n'expriment pas le CD138 à l'opposé des plasmocytes du MM .

2. Les immunoglobulines monoclonales associées aux syndromes lymphorpolifératif

Au cours des quelques cas lymphomes malins non hodgkiniens et à la leucémie lymphoïde chronique.

3. L'amylose primitive AL :

C'est une maladie primitive pouvant toucher tous les organes, principalement le rein, le cœur, le système nerveux central, le tube digestif et les articulations et le diagnostic de myélome doit être écarté.(22)

4. La maladie des chaînes lourdes α :

Caractérisée par une infiltration lympho-plasmocytaire des muqueuses digestives responsables d'un tableau de malabsorption et de diarrhée chronique et une sécrétion d'un fragment de chaîne lourde α .

5. Les lésions osseuses secondaires :

Des lésions secondaires à un cancer ou une ostéoporose qui peuvent être éliminées par un myélogramme.

XI. Facteurs pronostics :

De nombreux paramètres influencent le devenir du patient lorsque le MM est diagnostiqué. Ces paramètres peuvent être propres à la tumeur (anomalies cytogénétiques, masse tumorale) ou au patient (âge, comorbidités, etc.).

1. Paramètres intrinsèques au patient :

Dans le MM, le schéma thérapeutique proposé au patient est étroitement lié à la condition physique du patient, autrement dit à son âge et à ses comorbidités. L'intensification thérapeutique, proposée aux patients jeunes, reste le traitement qui donne les meilleurs résultats.

2. Marqueurs biochimiques :

A. La β 2-microglobuline sérique (S β 2M) :

Est une protéine impliquée dans les défenses immunitaires et la prévention de l'apparition de cellules cancéreuses. Son taux est augmenté en cas d'infection, de maladie rhumatismale, de mort cellulaire et de lésions rénales(23). Dans le MM, le taux de S β 2M est influencé à la fois par la masse tumorale et par la fonction rénale. Ceci implique que chez les patients atteints d'insuffisance rénale, un taux élevé de S β 2M n'est plus informatif sur la masse tumorale.

La β 2M est un facteur très discriminant dans l'évaluation du pronostic des patients. Les patients avec un taux élevé au diagnostic ont une OS bien inférieure aux patients avec des taux plus faibles.(24)

B. Albuminémie :

Un taux bas d'albumine est corrélé avec une augmentation de la concentration sérique en IL-6 qui pourrait avoir un effet au niveau hépatique en inhibant la synthèse d'albumine.(25)

C. Taux de LDH :

C'est un marqueur de lésion tissulaire. Les études ont montré que dans le MM, un taux élevé de LDH était associé à un moins bon pronostic. Ce taux est corrélé avec l'activité de la maladie c'est-à-dire l'agressivité de la tumeur.(26)

D. Protéine C-réactive (CRP) :

Qui reflète l'action de l'interleukine-6 (IL-6), qui est un facteur prépondérant dans la prolifération et la survie des plasmocytes.

Les taux élevés de CRP ont été corrélés à une survie significativement plus courte.(16)

3. L'index de prolifération plasmocytaire :

C'est un index calculé à partir du pourcentage de plasmocytes en phase S du cycle cellulaire. Il est basé sur la détection des cellules entrant en mitose. Les cellules sont marquées par la 5-bromo-2'-deoxyuridine qui s'incorpore dans l'ADN. La lecture est réalisée par immunofluorescence grâce à l'utilisation d'anticorps dirigés contre le marqueur.

Les patients avec un index élevé au diagnostic ont une survie globale plus courte que les patients avec un index faible.(27)

4. Anomalies cytogénétiques et moléculaires :

Les principaux facteurs pronostiques défavorables sur le plan cytogénétique sont les translocations t (4 ; 14), t (14 ; 16) et la délétion (17 p).

L'analyse de ces trois anomalies chromosomiques avec le dosage de la β 2m permet d'identifier trois groupes de patients à pronostic différents.

Le groupe ayant le pronostic le plus grave, est représenté par les patients présentant l'une de ces trois anomalies associée à une β 2m élevée (10% des patients), la survie médiane ne dépassant pas les 20 mois malgré l'utilisation des moyens thérapeutiques les plus agressifs.

À l'inverse, les patients ne présentant aucune de ces trois anomalies et une β_2m basse, ont une probabilité de survie à 5ans de l'ordre de 80 % selon les essais 99 de l'IFM. Ces patients représentent environ 50% des patients âgés moins de 65 ans.(28)

XII. Prise en charge thérapeutique :

Professionnels impliqués :

La prise en charge thérapeutique est multidisciplinaire et nécessite un service spécialisé, elle concerne notamment :

Le médecin généraliste, l'hématologue et le médecin spécialiste en transplantation de cellules souches hématopoïétiques, l'oncologue médical, l'oncologue radiothérapeute, le radiologue, le pathologiste, le biologiste, l'anesthésiste, le chirurgien orthopédique, le neurochirurgien, le rhumatologue, le néphrologue, le spécialiste des soins palliatifs et de la douleur, le neurologue, l'interniste, le gériatre. D'autres professionnels sont impliqués : l'infirmier, le psychologue, le kinésithérapeute, l'orthésiste et l'assistant social.

Le médecin traitant assure la coordination des soins et assure la surveillance du patient en ambulatoire en lien avec l'équipe spécialisée.

D'autres structures de soins peuvent être impliquées : service de soins de suite et de réadaptation (SSR), unité de soins palliatifs (USP), hospitalisation à domicile (HAD), réseau de santé, avec des prestataires de services (nutrition, matériel médical) radiologue, le spécialiste de médecine physique, le dentiste et le stomatologue.

1. Traitement Symptomatique :

A. Traitement de l'anémie :

Le traitement par érythropoïétine doit être administré chez les patients sous chimiothérapie est recommandé lorsque le taux d'hémoglobine est compris entre 9 et 11 g/dl. L'objectif est de maintenir un taux d'hémoglobine aux alentours de 12 g/dl La dose recommandée de l'érythropoïétine alpha (Eprex®) est de 40.000 UI 1X/semaine en S/C, celle de la Darbépoïétine alpha (Aranesp®) de 300 μ g toute les 3 semaines en S/C. Pour la transfusion sanguine le seuil recommandé est de 7 g/dl .(29)

B. Traitement des complications osseuses :

Le myélome multiple est responsable de lésions ostéolytiques diffuses rapidement évolutives exposant le patient à des douleurs osseuses parfois difficile à contrôler.

Selon l'intensité de la douleur, il existe une hiérarchie d'utilisation des analgésiques selon la classification de l'OMS qui distingue trois paliers.

a-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 ;il est recommandé d'utiliser les biphosphonates chez tous les patients présentant au moins une lésion osseuse lytique radiologique en rapport avec un MM, qu'elle soit symptomatique ou non et chez les patients non éligibles à la greffe en rémission complète ou en phase de plateau stable pendant une durée du traitement de 2 années.(30)

Il est recommandé d'arrêter les biphosphonates chez les patients auto greffés en rémission complète.En cas de rechute, il faut reprendre le traitement par biphosphonates ,il faut ajuster les doses en cas d'insuffisance rénale.

Il est important de vérifier l'absence de carence en vitamine D, qu'il convient de compenser par apport journalier de Ca⁺⁺ (Calperos : 1cp/jour) et vitamine D3 (400UI par voie orale) ou Calcium-D3 à raison de 2 cp/j après normalisation de la Calcémie .

b-La radiothérapie à visée antalgique :

La radiothérapie a une puissante action antalgique, et peut être indiquée sur un foyer tumoral particulièrement douloureux ou sur un site douloureux circonscrit persistant malgré la chimiothérapie. La dose recommandée est de 8 Gy en une seule fraction ou fractionnées (15 Gy sur 2 semaines).(31)

c-Traitement orthopédique :

Le traitement chirurgical orthopédique vise à stabiliser les lésions et à éviter les fractures pathologiques.

✓ Au niveau du rachis :

La stabilité est évaluée par le score de Kostuik qui divise la vertèbre en six segments, lorsque la lésion concerne trois segments ou plus, la vertèbre est instable et nécessite un geste de stabilisation : (32)

Arthrodeèse: est utilisée en cas de fracture vertébrale ou à titre préventif, et donne un résultat solide et stable dans le temps avec une reprise rapide de l'appui permettant d'éviter les complications de décubitus et de préserver le pronostic fonctionnel.

Les techniques de cimentoplastie: sont indiqués chez les patients présentant des douleurs rachidiennes avec ou sans fracture, et pour stabiliser une lésion préfracturaire.

Vertébroplastie: Il s'agit de l'injection percutanée dans le corps vertébral d'un ciment liquide (polyméthylméthacrylate) et plusieurs vertèbres peuvent être traitées simultanément. L'injection permet le soulagement de la douleur locale et le renforcement de l'os. (33)

Kyphoplastie : Il s'agit de l'insertion percutanée d'un petit ballon gonflable dans le corps vertébral, qui une fois gonflé, produit un espace potentiel. Le ballonnet est ensuite éliminé et le ciment osseux est injecté pour remplir la cavité. Par rapport à la vertébroplastie, le taux de complications semble inférieur avec des avantages potentiels similaires.

✓ Au niveau des os longs :

L'atteinte lytique de plus d'un tiers de la circonférence diaphysaire sur un fémur ou un humérus est une lésion à haut risque fracturaire et peut justifier une Chirurgie orthopédique préventive (enclouage centromédullaire) .(34)

C. 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. Les localisations infectieuses les plus fréquentes sont pulmonaires et urinaires.

Les germes le plus souvent retrouvés au diagnostic sont les bacilles Gram positifs ; tels Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae, ou Staphylococcus aureus et plus tardivement les bacilles Gram négatifs (Escherichia coli) chez les patients sous chimiothérapie.(35)

Le traitement prophylactique par des antibiotiques est un sujet très controversé. Le recours aux vaccinations anti-pneumococques et anti-Haemophilus influenzae type B est controversé.

Une prophylaxie antivirale par acyclovir (Acyclovir 400mg /Jour ou Valacyclovir 500mg/j) est recommandée durant Les autogreffes et dans les traitements du MM comportant des corticoïdes à fortes doses et du bortézomib.(36)

La prophylaxie antifongique est recommandée selon l'IDSA chez des patients ayant une neutropénie profonde (PNN<0.5 G/L) et prolongée (>7 jours).

D. Traitement des complications métaboliques :

L'hypercalcémie est une urgence thérapeutique, car elle peut mettre en jeu le pronostic vital du patient. Son traitement repose sur l'hyper hydratation, les corticoïdes, les bisphosphonates et la mise en route de la chimiothérapie

E. Traitement de l'insuffisance rénale :

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

Une insuffisance rénale modérée est souvent réversible avec la mise en route du traitement symptomatique et spécifique.(37)

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

a- Prévention avant l'installation de l'insuffisance rénale :

- Boissons abondantes (alcalines).
- Eviter toute déshydratation.
- Contre indication d'imagerie avec produit de contraste iodé
- Contre indication des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)
- Contre indication des diurétiques (furosémide)
- Contre indication des médicaments modifiant le débit tubulaire (IEC)

b- Traitement de l'insuffisance rénale :

- Hydratation intraveineuse par un apport hydro sodé suffisant (diurèse 3l/j).

- Alcalinisation des urines PH \geq 7.
- Correction d'une hypercalcémie par hydratation et biphosphonates (utilisés avec des doses adaptées à la clairance).
- Arrêt des AINS, IEC ou autres agents bloquants du SRA (système rénine angiotensine)
- L'Infection doit être traitée énergiquement par des antibiotiques non néphrotoxiques.
- Si pas d'amélioration, une biopsie rénale peut être discutée, mais elle n'est pas indispensable.

c- Épuration de chaînes légères circulantes :

Plasmaphérèse ou échange plasmatique : l'intérêt de l'épuration rapide des chaînes légères circulantes par cette méthode reste discuté. Les échanges plasmatiques n'ont pas fait la preuve de leur efficacité .(38)

d- Hémodialyse :

L'utilisation de nouvelles membranes de dialyse de très haute perméabilité aux protéines (Gambro HCO 1100), permet de réduire efficacement la concentration des chaînes légères monoclonales de façon efficace. (39)

F. Traitement des complications neurologiques :

La compression médullaire et les épидurites sont des urgences thérapeutiques, nécessitant une prise en charge immédiate car pouvant mettre en jeu le pronostic fonctionnel du patient.

La polyneuropathie sensitivomotrice primitive liée à la dysglobulinémie, à une activité de type cryoglobuline, à une amylose AL ou bien entrant dans le cadre du POEMS syndrome, ou une neuropathie secondaire d'origine iatrogène, plus fréquente .

L'EMG confirme la nature neurogène de la douleur neuropathique.

G. Traitement et prophylaxie des thromboses ;

L'existence d'un MM, d'un traitement par thalidomide ou lénalidomide associé à de fortes doses de dexaméthasone majore le risque de thrombose veineuse.

À cet effet, diverses stratégies de prévention des thromboses au cours du MM ont été étudiées, telles que l'utilisation des héparines de bas poids moléculaire ou HBPM, les anti-vitamines K (AVK) ou les antiagrégants plaquettaires. (40)

2. Traitement spécifique :

A. La chimiothérapie conventionnelle :

Diverses polychimiothérapies conventionnelles avaient apporté une amélioration des taux de réponses sans amélioration de la survie.

a- Melphalan:

Le melphalan est un médicament de chimiothérapie appartenant au groupe des moutardes azotées, c'est un agent alkylant.

Le melphalan possède deux groupes alkyles avec lesquels il se fixe à l'ADN, plus précisément sur les bases azotées de type guanide. Il génère ainsi des liaisons covalentes entre les deux brins de l'ADN. L'ADN ainsi alkylé ne peut plus être séparé et donc répliqué. Par ce mécanisme, le melphalan empêche la réplication cellulaire.

En association avec 40 mg par jour de prednisone: 0,15 à 0,25 mg/kg/j pendant 4 à 7 jours, en dose fractionnée. Le traitement est repris toutes les 4 à 6 semaines. La prolongation du traitement au-delà d'un an chez le sujet répondeur n'améliore pas les résultats.

b- Cyclophosphamide:

Le cyclophosphamide est un agent alkylant bifonctionnel de type oxazaphosphorine, appartenant à la famille des moutardes azotées agissant après transformation dans l'organisme.

Le cyclophosphamide agit par interaction directe sur l'ADN (acide désoxyribonucléique) en formant des liaisons covalentes avec les substrats nucléophiles par l'intermédiaire de ses radicaux alcoyles.

Cette action entraîne des modifications profondes chimiques ou enzymatiques de l'ADN, ainsi que la formation de ponts alcoyles intrabrans ou interbrans, avec pour conséquence une inhibition de la transcription et de la réplication de l'ADN aboutissant à la destruction cellulaire. Cette action est cycle dépendante, elle respecte les cellules en G0.

B. Corticoïdes :

Une des bases du traitement du MM. Les corticoïdes induisent l'apoptose de nombreuses cellules de l'immunité, dont les plasmocytes. Un MM devient de moins en moins cortico-sensible avec le temps. En utilise généralement la dexaméthasone et prednisone.

C. Les nouvelles molécules:

La chimiothérapie conventionnelle est actuellement utilisée en association avec de nouvelles molécules (thalidomide, lénalidomide , bortézomib) dans des protocoles thérapeutiques, tels MPT, MPR ,VMP, VCD, PAD.

- **Les immunomodulateurs (Imids) :**

a-Thalidomide :

La thalidomide a un effet anti angiogénique. Elle entraîne une inhibition des interactions entre le stroma médullaire et les plasmocytes tumoraux avec une diminution de la synthèse du facteur angiogénique de type VEGF (Vascularendothelialgrowth factor) et des facteurs de croissance de la lignée plasmocytaire tumorale, de type IL-6, TNF- α , IL-1 β .

b- Lénalidomide (Revlimid®) :

Ce médicament est un analogue structural de la thalidomide avec des mécanismes d'actions sensiblement identiques mais avec un effet anti-angiogénique plus puissant.

c-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.

Le schéma d'administration recommandé est de 4mg/j pendant 21 jours (un cycle de 28jours) généralement combiné à la dexaméthasone.(41)

- **Les inhibiteurs du protéasome**

a-Bortézomib (Velcade®) :

Le bortézomib est la première molécule de sa classe thérapeutique. Il a une action réversible sélective bloquant précisément un seul des sites catalytiques du protéasome.

Il inhibe le complexe enzymatique catalytique impliqué dans le recyclage des protéines endommagées, notamment les protéines régulatrices du cycle cellulaire.

Il induit l'apoptose des cellules myélomateuses, en inhibant la dégradation de I-kB, facteur bloquant la transcription de NF- κ B au niveau du noyau, et bloquant ainsi la synthèse de cytokines et l'adhésion des cellules malignes à l'environnement médullaire .(42)

b-Carfilzomib :

C'est le deuxième inhibiteur du protéasome en développement. Il inhibe d'une façon plus prolongée plusieurs sites catalytiques du protéasome, n'est pas neurotoxique mais ses principaux effets secondaires sont digestifs, nausées, vomissements et diarrhées.

La dose initiale recommandée est de 20 à 27 mg/m² par voie intraveineuse les J1-J2-J8-J9-J15-J16 par cycle de 28 jours.

Il est actuellement indiqué au cours des rechutes de MM, en association avec d'autres médicaments comme les imids et la dexaméthasone.

c-Ixazomib :

L'ixazomib est le premier inhibiteur du protéasome administré par voie orale, en développement clinique. Il s'agit d'un inhibiteur réversible de l'activité chymo-trypsine de la sous-unité bêta 5 du protéasome et qui a fait la preuve de son efficacité en monothérapie puis en association avec d'autres drogues chez les patients en rechute. Les premiers résultats suggèrent que cette molécule est moins neurotoxique (10% de neuropathie grade I et II) .(43)

- **Les anticorps monoclonaux :**

a-Daratumumab

C'est un anticorps monoclonal anti-CD38, marqueur exprimé à la surface des plasmocytes myélomateux. Il est le premier anticorps monoclonal ayant montré une activité dans le myélome en monothérapie. La dose recommandée est de 16 mg/kg avec des perfusions hebdomadaires pour les deux premiers mois, s'é espaçant ensuite tous les 15 jours les 4 mois suivants. La tolérance est bonne, sauf que, quelques réactions liées à la perfusion ont été rapportées.(44)

b-Elotuzumab :

Est un anticorps monoclonal humanisé anti-CS1 (SLAMF7), et qui est une glycoprotéine de surface exprimée par les plasmocytes et les cellules NK. Il exerce son action d'une part, en activant directement les cellules NK, stimulant leurs capacités de cytotoxicité, et d'autre part, en se fixant sur les plasmocytes tumoraux, exerçant ainsi un mécanisme de cytotoxicité cellulaire dépendante des anticorps (ADCC) et médié également par les cellules NK.

La dose retenue est de 10 mg/kg en perfusions hebdomadaires lors des premiers cycles, puis bimensuelles les cycles suivants.

Des essais cliniques évaluant cette molécule en association avec d'autres médicaments comme le lénalidomide et la dexaméthasone dans le MM réfractaire ou en rechute ont donné des résultats très prometteurs. (45)

D. La greffe de moelle osseuse :

a- L'autogreffe :

L'effet dose-réponse par l'utilisation de haute dose de melphalan a été prouvé dans le myélome en 1983 par Mac Elwain et Powles. Cette intensification est associée à une neutropénie prolongée et une complication infectieuse non négligeable. Pour réduire cette toxicité hématologique, une réinjection des cellules souches hématopoïétiques a été utilisée d'abord en rechute puis en première ligne

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.

Le recueil des CSP s'effectue à la fin du traitement d'induction après une mobilisation par utilisation des facteurs de croissances seuls (G-CSF à la dose de 10 à 15µg/kg/jour) ou associés à une chimiothérapie (cyclophosphamide + G-CSF à la dose de 5 µg/kg/jour).

Cette mobilisation peut être altérée par l'exposition antérieure à des agents alkylants et pour cette raison, il faut éviter l'utilisation de ces drogues en phase d'induction avant l'autogreffe.(46)

b- L'allogreffe :

La réalisation actuellement des allogreffes avec des conditionnements dits « atténués », a permis de diminuer les taux de décès toxiques, tout en conservant le bénéfice de l'effet immunologique du greffon contre la tumeur.

La réalisation actuellement des allogreffes avec des conditionnements dits « atténués », a permis de diminuer les taux de décès toxiques, tout en conservant le bénéfice de l'effet immunologique du greffon contre la tumeur.

Aujourd'hui, malgré l'avènement des nouvelles molécules et l'efficacité de l'autogreffe en première ligne et même la possibilité d'une deuxième autogreffe en cas de rechute après une première, l'allogreffe à l'allogreffe à conditionnement atténué demeure une alternative chez certains patients mauvais répondeurs et/ou ayant des critères de très mauvais pronostic. (47)

3. Les différents schémas thérapeutiques :

A. Protocoles utilisés :

- **VTD** : velcadee-thalidomide-dexamethasone.
- **VRD** : velcade-revlimid-dexamethasone .
- **VCD** : velcadee-cyclophosphamide-dexamethasone.
- **VD** : velcade-dexamethasone .
- **PAD** : velcade-adriamicyne-dexamethasone .
- **MPT** : melphalan-prednisone-thaliomide.

B. Indication :

La décision thérapeutique dépend de plusieurs paramètres :

- du stade la maladie (symptomatique ou asymptomatique) .
- L'âge du malade (< ou > 65 ans).
- La présence des comorbidités (éligible ou non à intensifications thérapeutique).

Il est admis que les patients asymptomatiques, à faibles tumorales ne justifie pas la mise en route immédiate d'une chimiothérapie. Ces patients feront l'objet d'une surveillance clinique et biologique attentive.

La chimiothérapie devenant indiquée en cas évolutivité vers un MM symptomatique (CRAB).

a. Sujet jeune (< 65 ans) :

▪ **Phase d'induction :**

- Comportant 3 à 4 cures de chimiothérapies non aplasiantes

- Le plus souvent association :

- VTD : velcade-thalidomide-dexamethasone.
- VRD : velcade-revlimid-dexamethasone .
- VCD : velcadee-cyclophosphamide-dexamethasone.

▪ **Autogreffe :**

- Intensification thérapeutique par MELPHALAN haute dose.
- Suivie de la réinjection de cellules souches autologues préalablement prélevées au patient.
- Aplasie de 5 à 10 jours.
- Hospitalisation en secteur stérile.

- **Phase de consolidation :**

- 2 cures des mêmes chimiothérapies qu'à l'induction.

- **Phase d'entretien :**

- De plus en plus utilisée.
- Elle fait appel aux IMiDs pour une durée de 2 ans en général.

- **Traitement des rechutes :**

Ce traitement dépend :

- De la ligne thérapeutique.
- Des traitements antérieurs et de la qualité de la réponse à ces traitements antérieurs.
- -De l'âge et de l'état général du patient.

- b. Sujet âgé (> 65 ans) :**

Il existe de nombreux protocoles, les plus utilisés sont:

- Melphalan + prednisone + thalidomide
- Melphalan + prednisone + VELCADE®
- Lénalidomide + dexaméthasone

Pas d'autogreffe car trop toxique.

- **Traitement des rechutes :**

Ce traitement dépend

- De la ligne thérapeutique
- Des traitements antérieurs et de la qualité de la réponse à ces traitements antérieurs

4. Traitement de rechute :

Le MM reste aujourd'hui une maladie incurable malgré les progrès thérapeutiques et l'émergence des nouvelles molécules, et les patients vont malheureusement rechuter après une première ligne de traitement.

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

La mise au point de nouvelles molécules devrait renforcer l'arsenal thérapeutique dans le MM, et mettre à la disposition du clinicien un plus grand nombre d'agents thérapeutiques.

Si le traitement de première ligne est actuellement bien défini, les options thérapeutiques à la rechute sont nombreuses et non consensuelles.

Elles doivent tenir compte de nombreux facteurs, liés au patient, des caractéristiques du myélome, de l'efficacité et de la tolérance des traitements antérieurs.

L'obtention d'une rémission complète et le maintien durable de cette réponse sont corrélés à une meilleure survie.

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

Quel que soit l'âge du patient, l'objectif du traitement de la rechute doit être similaire à celui de la première ligne, à savoir l'amélioration de la survie via l'obtention de la meilleure réponse, et le contrôle de la maladie au long cours.

Chez le sujet âgé, cet objectif doit tenir compte de la fragilité du patient en adaptant si nécessaire les modalités thérapeutiques et porter une attention à la gestion des toxicités.

Les modalités de traitement de la rechute :

Concepts du Switch versus Retraitement :(48)

Les options thérapeutiques envisageables dans la situation de rechute sont :

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

Le choix du traitement de la rechute est basé selon l'IMWG sur la durée de survie sans progression des essais cliniques, qui est estimée à 36 mois pour les patients éligible à l'autogreffe et à 24 mois pour les patients non éligible à l'autogreffe.

- **Pour les patients éligibles à l'autogreffe :**

-Si le délai de rechute est < à 3 ans, le changement de l'agent thérapeutique est recommandé.

-Si le délai de rechute est ≥ 3 ans plusieurs options sont disponibles :

Retraitement par un même agent thérapeutique.

Retraitement par autogreffe avec une induction systématique.

Changement de l'agent thérapeutique.

- **Pour les patients non éligibles à l'autogreffe :**

- Si le délai de rechute est < 2 ans le changement de l'agent thérapeutique est recommandé.
- Si le délai de rechute est ≥ 2 ans plusieurs options sont disponibles :

Si la première ligne est de type MPT : le changement de l'agent thérapeutique est recommandé. Retraitement par bortézomib est une option envisageable après une première ligne de type MPV à condition qu'il n'y a pas de neurotoxicité séquellaire de grade ≥ 2.

5. Surveillance :

A. Clinique :

Examen clinique, en insistant sur la recherche de:

- Douleurs osseuses
- Signes évocateurs de complication

B. Para clinique :

Le meilleur critère de réponse thérapeutique est la diminution du taux du composant monoclonal sur l'électrophorèse des protides sériques .

Réponse partielle:

- Diminution de 50% du pic sur l'électrophorèse des protéines sériques
- Diminution du taux d'excrétion des chaînes légères dans les urines de 75%

Réponse complète :

- Disparition de l'Ig monoclonale et normalisation du myélogramme.

Lorsqu'un patient est stable (en abstention thérapeutique ou sous traitement), 4 examens simples permettent une surveillance efficace :

- NFS
- Electrophorèse des protéines sériques
- Créatininémie
- Calcémie

C. Fréquence :

Dépend du stade évolutif de la maladie : plus espacée en rémission, plus rapprochée en maladie évolutive ou en présence de complications.

6. Education thérapeutique du patient et adaptation du mode de vie :

L'éducation thérapeutique du patient (ETP) vise à accompagner le patient dans l'acquisition de compétences d'autosoins et d'adaptation, et à prévenir les complications évitables.

L'ETP contribue à l'amélioration ou au maintien de l'état de santé du patient, de sa qualité de vie et de celle de ses proches. L'éducation thérapeutique contribue au développement de compétences qui permettent au patient :

De comprendre sa maladie, les traitements et leurs effets indésirables éventuels ainsi que la possibilité de participer à un essai thérapeutique.

De s'informer sur les précautions à prendre notamment :

- Eviter la déshydratation.
- Signaler sa maladie systématiquement avant toute investigation de radiodiagnostic si celle-ci nécessite l'injection de produit hydrosoluble iodé, ne pas recourir à des thérapeutiques manuelles sans avis médical.
- Prévenir les thromboses veineuses notamment en cas de déplacement en avion, assurer une bonne hygiène dentaire.
- Adapter son régime alimentaire (si corticothérapie).
- Eviter les anti-inflammatoires non stéroïdiens
- Pour les porteurs d'une chambre implantable Eviter certaines activités sportives, telles que la chasse, les sports de combat, le tennis et le golf.
- Améliorer l'adhésion au traitement ambulatoire en particulier pour mieux soulager des symptômes
- Participer à la planification du suivi après le traitement
- Être sensibilisé aux signes de reprise évolutive

Chez les patients en âge de procréer, de connaître la possibilité de consultation spécialisée en fertilité

- Faire face à des changements de son mode de vie (activité physique, activité professionnelle, équilibre diététique.
- Impliquer son entourage dans la gestion de la maladie, des traitements et des répercussions qui en découlent. En outre, une information sera fournie.
- Sur les modalités d'accès aux ressources et aides disponibles pour la prise en charge, avec le concours des assistants sociaux²⁹.

- Sur les organismes, dont les associations de patients, pouvant soutenir les patients et leur entourage et les aider à faire connaître et valoir leurs droits.

Chapitre 3

PARTIE PRATIQUE

1. Introduction

Le myélome multiple reste malheureusement incurable jusqu'à l'heure actuelle. Pourtant, ces 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.

Le pronostic du myélome dépend aussi de la maladie elle-même. Chez certains patients, le myélome peut être très grave alors que pour d'autres les patients pourront vivre avec la maladie pendant des dizaines d'années.

Objectif :

Pour cela notre objectif c'est de staddifier nos patients diagnostiqués myélome multiple selon la classification historique Salmon et Durie et les nouvelles classifications pronostiques selon ISS et ISS R afin de déterminer les groupe à risques.

2. Matériel et méthode :

Il s'agit d'une étude rétrospective uni centrique (CLCC Tlemcen) portant sur une période qui s'étend du 1^{er} Décembre 2021 jusqu'au 28 Février 2022.

Durant cette période nous avons colligé 30 patients atteints de MM nouvellement diagnostiqué.

Ces dossiers ont été collectés à partir du Centre de lutte contre le cancer 'CLCC', au service hématologie qui fait partie du CHU Tlemcen.

Population d'étude:

- Critères d'inclusion :

Tous les patients nouvellement diagnostiqués de Myélome multiple selon les critères d'IMWG.

- Critères de non inclusion :

Les patients qui ont des dossiers incomplets ou en cours d'ouverture.

Bilans diagnostic:

- Examen clinique :
 - Identification du patient, son âge (date de naissance), sa profession et la notion d'exposition aux substances toxiques (exp: agriculteurs/pesticides).
 - Antécédents médicaux et chirurgicaux : comorbidité, néoplasie associée.
 - Antécédents familiaux notamment de néoplasie.
 - Circonstances de découverte : douleur osseuse, découverte fortuite ou lors d'une complication.
 - Examen physique complet à la recherche de pathologies associées.
 - Apprécier l'indice de performance (PS) selon les critères de l'OMS.
 - Apprécier l'intensité de la douleur osseuse selon l'échelle de l'OMS le degré de l'impotence fonctionnelle.
 - Rechercher les complications du MM : syndrome anémique, syndrome infectieux, hyperviscosité, complication osseuse et/ou neurologique.
- Bilan biologique:

Un bilan biologique standard à la recherche d'atteintes des organes cibles comprenant :

- Une numération formule sanguine.
- Une exploration de la fonction rénale avec urée et créatininémie.
- Un bilan phospho-calcique.

Un bilan protidique général avec :

- Vitesse de sédimentation
- Electrophorèse des protéines sériques avec une protidémie, albuminémie
- Immunofixation sérique
- Protéinurie des 24 heures avec recherche de la protéinurie de Bence Jones.
- Dosage des chaînes légères libres sériques et/ ou urinaires.

Un bilan pronostic

- Dosage de la β_2 microglobuline.
- Lactates déshydrogénases
- CRP

- Exploration médullaire :

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

- Bilan radiologique:

- Un bilan radiologique standard qui comporte :

- radiologie du crâne face et profile
- radiologie du gril costal
- radiologie du rachis cervico dorso lombaire
- radiologie du bassin face
- radiologie des os longs (humérus et fémur).

- Une TDM demandée pour ;

- dépister les lésions infra-radiologiques de petite taille
- rechercher les localisations extra médullaires.

- Une IRM médullaire demandée s'il y a des signes de tassement vertébral ou présence de signes neurologiques de compression médullaire.

- Bilan Pré thérapeutique:

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

1. La classification de Durie et Salmon :

Cette classification historique prend en compte tous les paramètres (Diagnostic et pronostic) et elle sépare les patients en trois groupes selon la masse tumorale et en deux sous groupes selon l'atteinte rénale.

Tableau 1 : Classification Salmon et Durie

Stades	Critères	Masse tumorale (cellules x 10 ¹² /m ²)
Stade I	Tous les critères suivants : 1) Hémoglobine > 10 g/dL 2) Calcémie ≤ 3 mM (≤ 11 mg/dL) 3) Absence de lésion osseuse ou un seul plasmocytome solitaire 4) Ig monoclonale sérique peu abondante - IgG < 5 g/dL - IgA < 3 g/dL - Protéinurie de Bence-Jones < 4 g/24h	Faible (< 0,6)
Stade II	Ni stade I ni stade III	Intermédiaire (0,6-1,2)
Stade III	Un ou plus des critères suivants : 1) Hémoglobine < 8,5 g/dL 2) Calcémie > 3 mM (> 12 mg/dL) 3) Lésions ostéolytiques diffuses et multiples 4) Ig monoclonale sérique abondante - IgG > 7 g/dL - IgA > 5 g/dL - Protéinurie de Bence-Jones > 12 g/24h	Elevée (> 1,2)
Sous-classification		
A	Fonction rénale normale (Créatinine sérique < 2 mg/dL)	
B	Fonction rénale altérée (Créatinine sérique ≥ 2 mg/dL)	

2. La classification pronostic ISS (International Staging System)

Elle prend en considération seulement deux paramètres à savoir le taux d'albumine et le taux des B2M. Trois groupes de risques sont séparés avec des médianes de survie bien distinctes

Tableau 2 : Classification ISS

Stade	Définition	Survie médiane
I	$\beta 2$ microglobuline < 3,5 mg/l et albumine \geq 35 g/l	62 mois
II	Ni stade I, ni stade III	44 mois
III	$\beta 2$ microglobuline \geq 5,5 mg/l	29 mois

3. Classification ISS Révisée :

La classification ISS R prend en considération en plus de la classification ISS, l'étude cytogénétique des cellules plasmocytaires à la recherche des anomalies génétiques de mauvais pronostic et le taux des LDH. Cela va permettre de séparer des groupes à risques plus spécifiques.

Il faut noter que l'étude cytogénétique des cellules plasmocytaires n'existe pas dans le service d'hématologie du CLCC de Tlemcen. A défaut on peut seulement déceler les Stade III si les LDH sont augmentés à la normale.

Tableau 3 : classification ISS Révisée

	Stade I	Stade II		Stade III
Bêta2-microglobuline (mg/l)	< 3,5	3,5-5,5	< 3,5	\geq 5,5
Albumine (g/dl)	\geq 3,5	-	< 3,5	-
Anomalies chromosomiques	Risque standard	-		Haut risque
LDH	Normale	-		> limite
Survie globale médiane	62 mois	44 mois		29 mois

3. Résultats :

1. Etude descriptive :

a) Age :

L'âge moyen au diagnostic est de 61 ans avec des extrêmes de 36 ans et 87 ans.

La majorité de nos patients 43% ont un âge compris entre 60 et 70 ans.

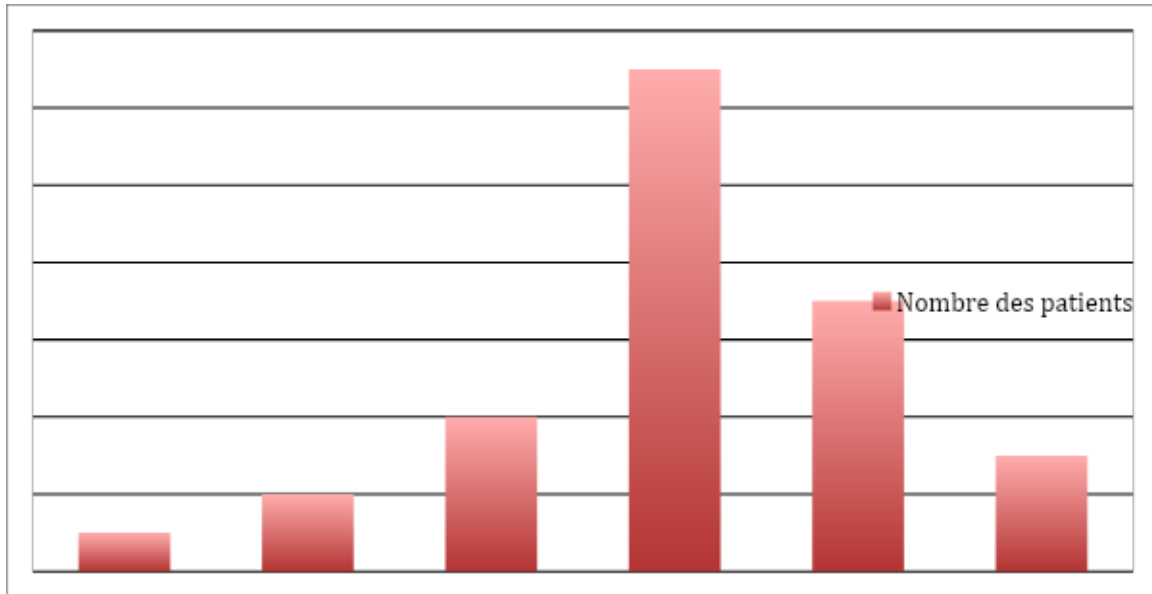


Figure 13: Répartition des patients selon l'âge

b) Sexe :

La majorité de nos patients sont de sexe masculin 70 % Avec un sexe ratio 2/1 pour les hommes.

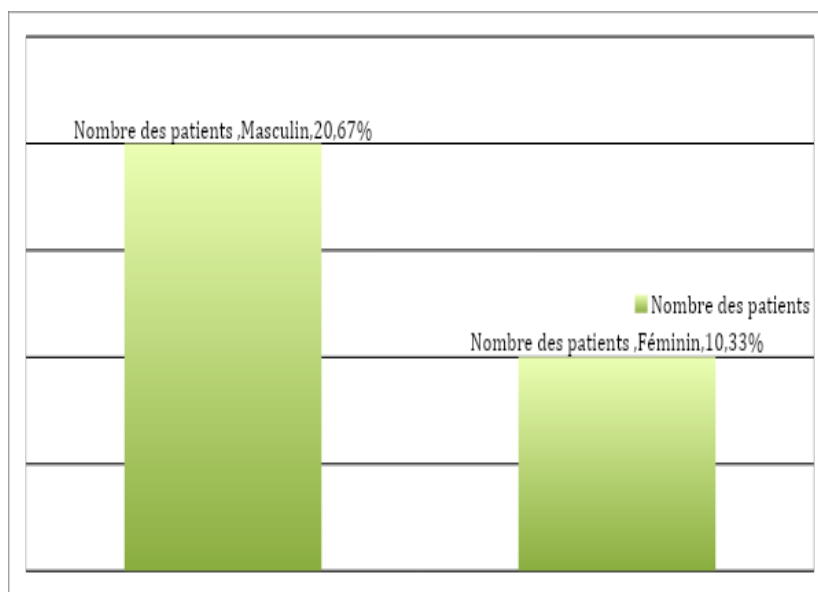


Figure 14 : Répartition des patients selon le sexe

c) Caractéristiques cliniques:

Tableau 4: Caractéristiques cliniques des patients au diagnostic

Signes cliniques	nombre de patient	Pourcentage
Douleur osseuse	23	76.6%
Syndrome Anémique	16	53.3%
Fracture pathologique	1	3.33%
syndrome infectieux	1	3.33%
signes d'hyperviscosité	0	0%

Les symptômes cliniques majeurs au diagnostic sont dominés par les douleurs osseuses présentes chez 76% des patients, suivies par le syndrome anémique présent chez 53% des patients.

d) Caractéristiques biologiques :

Tableau 5 : Caractéristiques biologiques des patients au diagnostic

Paramètres	Valeur moyenne	Intervalle
Hémoglobine	10.56	(5.2-15.5)
Globules blancs	7200	(2600-24000)
Plaquettes	213000	(27000-355000)
Calcémie	90.7	(69-122)
Urée	86	(27-140)
Créatinine	19.31	(5.25-89)

Les données biologiques de ce tableau sont rassemblées selon l'atteinte organique due au myélome multiple.

L'atteinte hématologique par le biais de la FNS et l'atteinte rénale par le dosage de la créatinine ainsi l'atteinte osseuse par le dosage de la calcémie.

e) Caractéristiques radiologiques :

Tableau 6 : Signes radiologiques au diagnostic

Signes Radiologiques	Nombres de patients	Pourcentage
Lésions ostéolytiques	13	43.33%
Tassement vertébrales	05	16.67%
Fractures pathologiques	01	3.33%
Déminéralisations osseuses	06	20%
Compressions médullaires	02	06.67%
Images Lacunaires	06	20%
Géodes	04	13.33%

On constate que les signes radiologiques sont dominés par les lésions ostéolytiques, retrouvées chez 43,33% des patients et 20 % des patients présentent des images lacunaires avec une déminéralisation osseuses.

6/Thérapeutiques :**Tableau 7 : Le protocole thérapeutique des patients au diagnostic**

Décision /Traitements reçus	Nombres de patients	Pourcentage
VCD + Zometa	03	10%
VTD + Zometa	02	6.67%
VCD	04	13.33%
CD	02	6.67%
VTD	06	20%
VCD + Dénozumab	03	10%
VMP	01	3.33%
MP	02	6.67%
Abstention Thérapeutique	07	23.33%

Nous pouvons voir selon le tableau que le protocole le plus utilisé en premier intention dans l'induction est le protocole VCD seul ou avec Zometa avec un pourcentage de 23,33% et le deuxième schéma est le protocole VTD avec un pourcentage de 20% sachant que 23,33% des patients ont un myélome multiple indolent adoptent une stratégie de surveillance avec abstention thérapeutique.

2. Résultats selon la classification Salmon et Durie :

La majorité des patients sont de stade IIIB : 16 patients (53.33%)

IIIA : 10 patients (33.33%)

IA : 4 patients (13.33%)

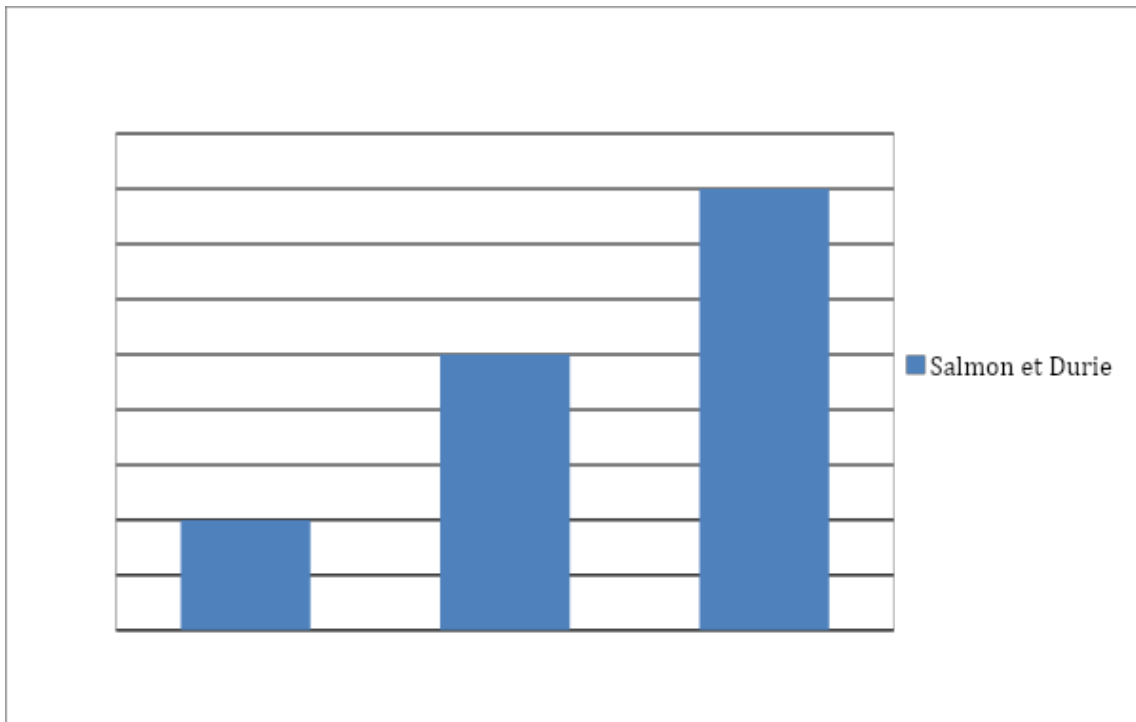


Figure 15 : Répartition des patients selon La classification de Salmon et Durie

3. Classification pronostique ISS ;

07 patients sont de score ISS I (23%).

05 patients sont de score ISS II (17%).

04 patients sont de score ISS III (13%).

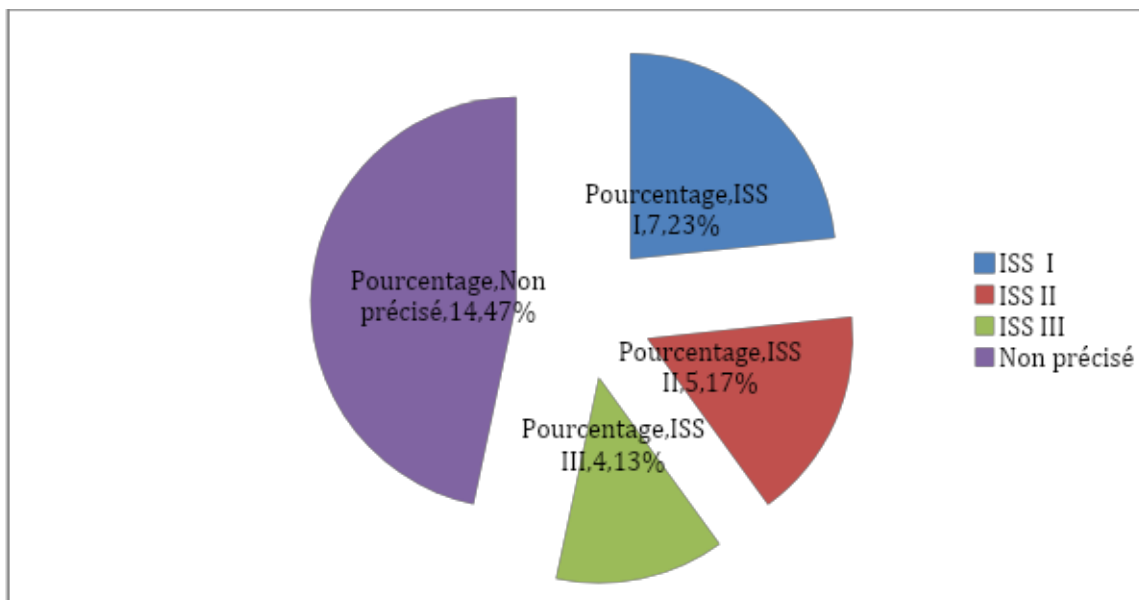


Figure 16 : Secteur représentant la répartition des patients selon la Classification ISS.

Quasiment la moitié des patients ont un score ISS imprécis par manque de moyens pour faire leurs bilans (47%).

4. Classification pronostique ISS Révisée :

On a utilisé le score ISS révisée seulement pour les patients qui ont un score ISS et selon le taux des LDH car l'étude génétique médullaire n'est pas réalisée chez les patients par manque du plateau technique.

Les patients sont classifiés selon l'ISS révisée on les a séparés en deux groupes :

- Les patients avec un score ISS stade I et II : sont de pourcentage de 30%.
- Les patients avec un score ISS stade III (LDH augmenté) : sont de pourcentage de 37%.
- Les patients avec un score imprécis par le manque de LDH : sont de pourcentage de 33%.

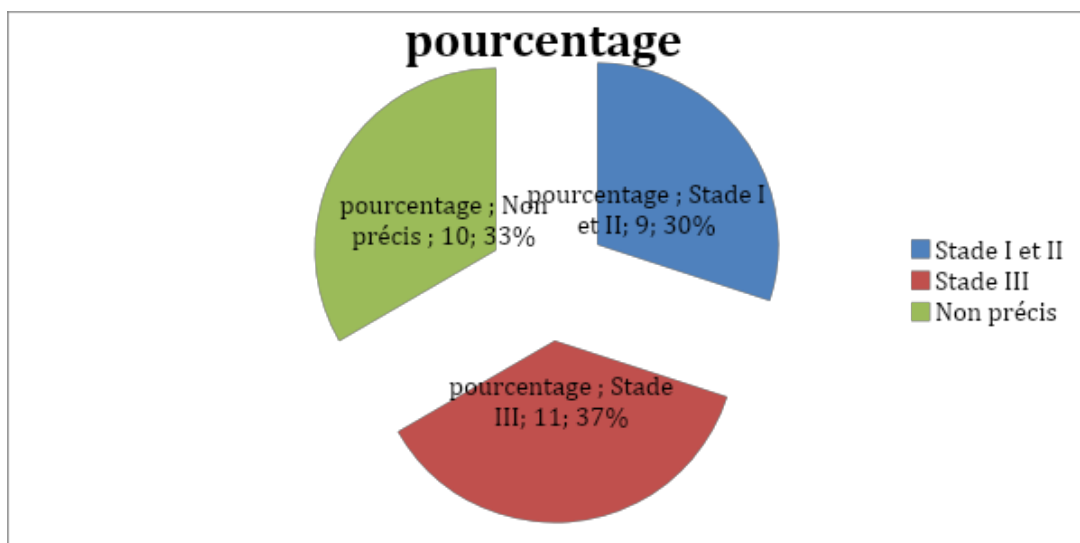


Figure 17 : Secteur représentant la répartition des patients selon la classification ISS révisée.

5. Classification des patients selon les risques :

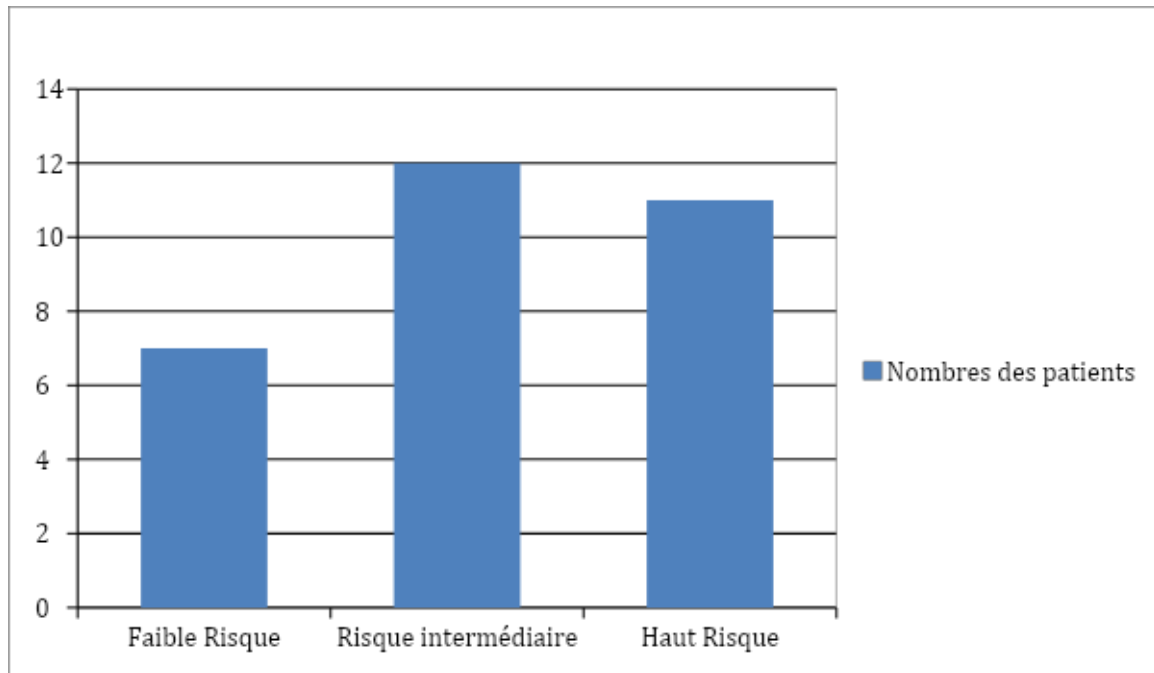


Figure 18 : Classification des patients selon les risques

On a partagé nos patients en 3 groupes de risques en couplant les classifications pronostics réalisés à notre niveau :

- Le nombre des patient qui ont un faible risque (patients ISS I) est 07 .
- 12 patients ont un risque intermédiaire (le reste de la classification ISS et ISS Réviser).
- 11 patients ont un haut risque (patients ISS III Révisé).

3/Discussion :

Dans notre série l'âge moyen de diagnostic est de 61 ans alors que l'étude Tunisienne faite au centre hospitalo-universitaire la Rabta par Brahem.M a montré un âge moyen de 66 ans (49) et l'étude marocaine réalisée par Elherrar.S dans le service de médecine interne du CHU de Casablanca s'étendant sur 33 ans, l'âge moyen des patients était de 54,5 ans .(50)

Notre étude a montré une prédominance masculine avec un sexe ratio (H/F) égal à 2 par contre selon une étude rétrospective de 3 ans, réalisée en Tunisie par Bouataya.A chez 20 femmes et 34 hommes, le sex-ratio (H/F) était égal à 1,7 (51) et Selon l'étude faite par Elherrar.S et al [101] au CHU de Casablanca, le sex-ratio (H/F) était égal à 1,67.(52)

Dans notre étude on constate que les symptômes cliniques majeurs au diagnostic sont dominés par les douleurs osseuses présentes chez 76% des patients. Selon l'étude faite par Laanania.A en Tunisie, à propos de 66 cas, les douleurs osseuses étaient parmi les éléments révélateurs du diagnostic chez 53% des patients et Selon l'étude faite par EL Mezouar.I à Fes (Maroc), les douleurs osseuses présentaient la circonstance de découverte chez 63,7%.

Nous avons constaté selon la classification Salmon et Durie que la majorité des malades consultent à un stade avancé (stade III) avec un pourcentage de 86.66% dont 33.33% sont en stade IIIA et 53.33% sont en stade IIIB. Ainsi on trouve un pourcentage de 13.33% des patients avec un stade I et aucun des patients dans le stade II.

Le pourcentage des patients à bas risque (ISS I) dans notre étude est de 23.3% alors que celui des patients à risque intermédiaire (le reste de la classification ISS et ISS Révisée) est de 40%, tandis que celui des patients à haut risque est de 36.6% (ISS III Révisée).

On a pas pu faire la classification d'ISS révisée par défaut de cytogénétique, sachant que dans ce cas plusieurs patient figurant dans la classe de bas et de risque intermédiaire seront sous classés et par conséquent sous-traités.

4/Conclusion :

On a pu classifier nos patients selon la classification de Salmon et Durie, ISS, ISS Révisée mais il y avait beaucoup de biais en l'occurrence le manque d'étude cytogénétique qui s'avère nécessaire afin de raffiner notre traitement et de promouvoir nos études .

Le myélome multiple est une maladie relativement rare qui se caractérise cliniquement et biologiquement par son polymorphisme et donc son traitement est interdisciplinaire. Notre recherche a été l'occasion de tirer parti des données épidémiologiques, biologiques et cliniques de MM. De là, on peut conclure que cette hématoïèse est un privilège des personnes âgées et que l'agressivité de la maladie est principalement liée au retard et à la difficulté de diagnostiquer de ce fait la majorité de nos patients ont été diagnostiqués à un stade avancé.

Les prises en charges ont été considérablement améliorées, mais le MM reste une maladie complexe car le mécanisme de la carcinogenèse n'est pas encore entièrement compris.

Au terme de notre travail, nous voyons comme point de vue :

- Augmenter la taille de l'échantillon.
- Accroître la recherche sur la contribution des facteurs génétiques à l'étiologie du myélome multiple, notamment en Algérie, pour mieux comprendre le mécanisme de progression tumorale et permettre une détection précoce pour améliorer la prise en charge du traitement.
- Il est également important d'ouvrir d'autres centres de transplantation, car les greffes restent le meilleur traitement pour les personnes de moins de 65 ans.

Référence :

1. 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(3):125-36.
2. Terriou L, Leleu X, Yakoub-Agha I. Treatment of multiple myeloma. *Bulletin du Cancer*. 2006;93(1):101-6.
3. BOUTABA A, MAKHLOUFI République Algérienne Démocratique et Populaire.
4. AZROUF MI. ATTEINTE RENALE AU COURS DU MYELOME MULTIPLE (à propos de 95 cas). Maroc: université sidi Mohammed Ben Abdallah Faculté de médecine et pharmacie FES. 2016;3.
5. Morlon L. Intérêt de l'immunophénotypage plasmocytaire dans le myélome multiple: UHP-Université Henri Poincaré; 2010.
6. Fernand FS. DESCRIPTION D'UNE OBSERVATION DE MALADIE DE KAHLER.
7. Feuillard J, Raphaël M. Différenciation lymphocytaire B et lymphomes B périphériques. *Hématologie*. 2000;6(5):345-59.
8. Kyle RA, Gertz MA, Witzig TE, Lust JA, Lacy MQ, Dispenzieri A, et al., editors. Review of 1027 patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Mayo Clinic Proceedings*; 2003: Elsevier.
9. Yong K, Delforge M, Driessen C, Fink L, Flinois A, Gonzalez-McQuire S, et al. Multiple myeloma: patient outcomes in real-world practice. *British journal of haematology*. 2016;175(2):252-64.
10. Kyle R, Rajkumar SV. Criteria for diagnosis, staging, risk stratification and response assessment of multiple myeloma. *Leukemia*. 2009;23(1):3-9.
11. Jacobson DR, Zolla-Pazner S, editors. Immunosuppression and infection in multiple myeloma. *Seminars in oncology*; 1986.
12. Lemaitre La. Caractérisations phénotypiques et fonctionnelles des cellules stromales mésenchymateuses au cours du traitement du myélome multiple: Université Paul Sabatier-Toulouse III; 2020.
13. Masmoudi K, Elleuch E, Akrouf R, Mnejja MA, Feki A, Ezzeddine M, et al. Le plasmocytome solitaire osseux: à propos de 3 cas et revue de la littérature. *The Pan African Medical Journal*. 2016;25.
14. Chaubert AB, Delacrétaz F, Schmidt P-M, editors. Myélome multiple. *Schweizerische Medical Forum*; 2005.
15. Hagen P, Zhang J, Barton K. High-risk disease in newly diagnosed multiple myeloma: beyond the R-ISS and IMWG definitions. *Blood Cancer Journal*. 2022;12(5):1-16.
16. Bataille R, Boccadoro M, Klein B, Durie B, Pileri A. C-reactive protein and beta-2 microglobulin produce a simple and powerful myeloma staging system. 1992.
17. San Miguel JF, Gutiérrez NC, Mateo G, Orfao A. Conventional diagnostics in multiple myeloma. *European Journal of Cancer*. 2006;42(11):1510-9.
18. Touzeau C, Moreau P. Imagerie du myélome multiple. *Journal de Radiologie diagnostique et interventionnelle*. 2013;94(2):196-8.

19. Durie B, Salmon S. Multiple myeloma, monoclonal gammopathy, and monoclonal gammopathies. In Hohland AV, Brain MC, Hirsch J (eds): *Recent Advances in Haematology*. Edinburgh, Churchill Livingstone. 1977:243.
20. Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A, Blade J, Merlini G, Mateos M-V, et al. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *The lancet oncology*. 2014;15(12):e538-e48.
21. Group IMW. Criteria for the classification of monoclonal gammopathies, multiple myeloma and related disorders: a report of the International Myeloma Working Group. *British journal of haematology*. 2003;121(5):749-57.
22. Gertz MA, Lacy MQ, Dispenzieri A, Hayman SR. Amyloidosis: diagnosis and management. *Clinical Lymphoma and Myeloma*. 2005;6(3):208-19.
23. Matrai Z, Nemeth J, Miklos K, Szabo Z, Masszi T. Serum β 2-microglobulin measured by immunonephelometry: expression patterns and reference intervals in healthy adults. *Clinical chemistry and laboratory medicine*. 2009;47(5):585-9.
24. Durie B, Stock-Novack D, Salmon SE, Finley P, Beckord J, Crowley J, et al. Prognostic value of pretreatment serum beta 2 microglobulin in myeloma: a Southwest Oncology Group Study [see comments]. 1990.
25. Kim JE, Yoo C, Lee DH, Kim S-W, Lee J-S, Suh C. Serum albumin level is a significant prognostic factor reflecting disease severity in symptomatic multiple myeloma. *Annals of hematology*. 2010;89(4):391-7.
26. Simonsson B, Brenning G, Källander C, Åhre A. Prognostic value of serum lactic dehydrogenase (S-LDH) in multiple myeloma. *European journal of clinical investigation*. 1987;17(4):336-9.
27. Greipp PR, Kumar S. Plasma cell labeling index. *Multiple Myeloma*: Springer; 2005. p. 25-35.
28. Avet-Loiseau H, Attal M, Moreau P, Charbonnel C, Garban Fdr, Hulin C, et al. Genetic abnormalities and survival in multiple myeloma: the experience of the Intergroupe Francophone du Myelome. *Blood*. 2007;109(8):3489-95.
29. Bohlius J, Bohlke K, Castelli R, Djulbegovic B, Lustberg MB, Martino M, et al. Management of cancer-associated anemia with erythropoiesis-stimulating agents: ASCO/ASH clinical practice guideline update. *Blood advances*. 2019;3(8):1197-210.
30. Berenson JR, Lichtenstein A, Porter L, Dimopoulos MA, Bordoni R, George S, et al. Efficacy of pamidronate in reducing skeletal events in patients with advanced multiple myeloma. *New England Journal of Medicine*. 1996;334(8):488-93.
31. Leigh BR, Kurtz TA, Mack CF, Matzner MB, Shimm DS. Radiation therapy for the palliation of multiple myeloma. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*. 1993;25(5):801-4.
32. KOSTUIK JP, ERRICO TJ, GLEASON TF, ERRICO CC. Spinal stabilization of vertebral column tumors. *Spine*. 1988;13(3):250-6.
33. Jensen ME, Kallmes DE. Percutaneous vertebroplasty in the treatment of malignant spine disease. *The Cancer Journal*. 2002;8(2):194-206.
34. Nguyễn M-V, Carlier C, Nich C, Gouin F, Crenn V. Fracture Risk of Long Bone Metastases: A Review of Current and New Decision-Making Tools for Prophylactic Surgery. *Cancers*. 2021;13(15):3662.

35. Oken MM, Pomeroy C, Weisdorf D, Bennett JM. Prophylactic antibiotics for the prevention of early infection in multiple myeloma. *The American journal of medicine.* 1996;100(6):624-8.
36. Robertson JD, Nagesh K, Jowitt S, Dougal M, Anderson H, Mutton K, et al. Immunogenicity of vaccination against influenza, *Streptococcus pneumoniae* and *Haemophilus influenzae* type B in patients with multiple myeloma. *British Journal of Cancer.* 2000;82(7):1261-5.
37. Bladé J, Fernández-Llama P, Bosch F, Montolíu J, Lens XM, Montoto S, et al. Renal failure in multiple myeloma: presenting features and predictors of outcome in 94 patients from a single institution. *Archives of internal medicine.* 1998;158(17):1889-93.
38. Clark WF, Stewart AK, Rock GA, Sternbach M, Sutton DM, Barrett BJ, et al. Plasma exchange when myeloma presents as acute renal failure: a randomized, controlled trial. *Annals of internal medicine.* 2005;143(11):777-84.
39. Hutchison CA, Cockwell P, Reid S, Chandler K, Mead GP, Harrison J, et al. Efficient removal of immunoglobulin free light chains by hemodialysis for multiple myeloma: in vitro and in vivo studies. *Journal of the American Society of Nephrology.* 2007;18(3):886-95.
40. Palumbo A, Rajkumar S, Dimopoulos M, Richardson PG, San Miguel J, Barlogie B, et al. Prevention of thalidomide-and lenalidomide-associated thrombosis in myeloma. *Leukemia.* 2008;22(2):414-23.
41. Streetly MJ, Gyertson K, Daniel Y, Zeldis JB, Kazmi M, Schey SA. Alternate day pomalidomide retains anti-myeloma effect with reduced adverse events and evidence of in vivo immunomodulation. *British journal of haematology.* 2008;141(1):41-51.
42. Hideshima T, Richardson P, Chauhan D, Palombella VJ, Elliott PJ, Adams J, et al. The proteasome inhibitor PS-341 inhibits growth, induces apoptosis, and overcomes drug resistance in human multiple myeloma cells. *Cancer research.* 2001;61(7):3071-6.
43. Kumar SK, Berdeja JG, Niesvizky R, Lonial S, Hamadani M, Stewart AK, et al. A phase 1/2 study of weekly MLN9708, an investigational oral proteasome inhibitor, in combination with lenalidomide and dexamethasone in patients with previously untreated multiple myeloma (MM). *Blood.* 2012;120(21):332.
44. Lokhorst HM, Plesner T, Laubach JP, Nahi H, Gimsing P, Hansson M, et al. Targeting CD38 with daratumumab monotherapy in multiple myeloma. *New England Journal of Medicine.* 2015;373(13):1207-19.
45. Lonial S, Dimopoulos M, Palumbo A, White D, Grosicki S, Spicka I, et al. Elotuzumab therapy for relapsed or refractory multiple myeloma. *New England Journal of Medicine.* 2015;373(7):621-31.
46. McElwain T, Powles R. High-dose intravenous melphalan for plasma-cell leukaemia and myeloma. *The Lancet.* 1983;322(8354):822-4.
47. Badros A, Barlogie B, Morris C, Desikan R, Martin SR, Munshi N, et al. High response rate in refractory and poor-risk multiple myeloma after allotransplantation using a nonmyeloablative conditioning regimen and donor lymphocyte infusions. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology.* 2001;97(9):2574-9.
48. Hulin C, Roussel M, Karlin L, Benboubker L, Arnulf B, Leleu X. Guide pratique pour le traitement de première rechute du myélome multiple. *Hématologie.* 2014;20(4):208-25.

49. Brahem .M et al. Myélome multiple : étude descriptive de 94 cas, 72e Congrès de la Société nationale française de médecine interne. La Revue de médecine interne 36S (2015) A100–A211.
50. Elherrar.S, Benzakour.M et al Myélome multiple : profil clinique et paraclinique en médecine interne. La revue de médecine interne Vol 34 - N° S2 p : A96-A97 - décembre 2013.
50. Bouataya.A et al . Myélome multiple : aspect clinique, diagnostic biologique et pronostic Immuno-analyse et biologie spécialisée (2013)
51. Laanania.A et al Le myélome multiple : aspects clinicobiologiques et modalités thérapeutiques (à propos de 66 cas) La revue de médecine interne; Vol 34 - N° S2 P. A96 - décembre 2013
52. El Mezouar I Myélome multiple (à propos de 58 cas). Thèse de Médecine N°060/2010

RÉSUMÉ

Le myélome multiple est une hémopathie caractérisée par une prolifération plasmocytaire maligne monoclonale. C'est la deuxième hémopathie maligne en termes de prévalence dans le monde. Notre objectif était de stadifier nos patients diagnostiqués de myélome multiple selon la classification historique Salmon et Durie et les nouvelles classifications pronostiques selon ISS et ISS révisée afin de déterminer les groupes à risques. Il s'agit d'une étude rétrospective (CLCC Tlemcen) portant sur une période qui s'étend du 1er Décembre 2021 jusqu'au 28 Février 2022. On a constaté que La majorité des patients sont de stade IIIB (53%) selon la classification Salmon et Durie, stade I (23%) selon la classification ISS et stade III (37%) selon la classification ISS révisée. On a pu classier nos patients selon les 3 classifications malgré les contraintes qu'on a eu .

ملخص

الورم النقوي المتعدد هو شكل من أشكال سرطان الدم يتميز بفرط نمو خلايا البلازما الخبيثة وحيدة النسيلة. وهو ثاني مرض دم خبيث من حيث الانتشار في العالم. كان هدفنا هو ترتيب مرضانا الذين تم تشخيص إصابتهم بـ الورم النخاعي المتعدد وفقاً لتصنيف Salmon and Durie التاريخي والتصنيفات الإنذارية الجديدة وفقاً لـ ISS و ISS المنقح من أجل تحديد المجموعات المعرضة للخطر. هذه دراسة استعادية (CLCC Tlemcen) تغطي الفترة من 1 ديسمبر 2021 إلى 28 فبراير 2022. تم العثور على غالبية المرضى في المرحلة 3 ب (53%) وفقاً لتصنيف Salmon and Durie ، والمرحلة 1 (23%) وفقاً لتصنيف ISS والمرحلة 3 (37%) وفقاً لتصنيف ISS المنقح. لقد تمكنا من تصنيف مرضانا وفقاً للتصنيفات الثلاثة على الرغم من الصعوبات التي واجهتنا .

ABSTRACT

Multiple myeloma is a form of blood disease characterized by an overgrowth monoclonal malignant plasma cell. It is the second most malignant blood disease in terms of prevalence in the world. Our objective was to stage our patients diagnosed with multiple myeloma according to the historical Salmon and Durie classification and the new prognostic classifications according to ISS and revised ISS in order to determine the groups at risk. This is a retrospective study (CLCC Tlemcen) covering a period from December 1st, 2021 to February 28th, 2022. The majority of patients were found to be stage IIIB (53%) according to the Salmon and Durie classification, stage I (23%) according to the ISS classification and stage III (37%) according to the revised ISS classification. We were able to classify our patients according to the 3 classifications despite the constraints we had.