

UNIVERSITE SIDI MOHAMMED BEN ABDELLAH  
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE  
FES



Année 2010

Thèse N° 060/10

# **MYELOME MULTIPLE**

## **(A propos de 58 cas)**

THESE

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 12/04/2010

PAR

**Mme. EL MEZOUAR IMANE**

Née le 18 MAI 1984 à Meknès

**POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE**

### **MOTS-CLES :**

Maladie de Kahler - Plasmocyte - Immunoglobuline monoclonale  
Plasmocytome - Pronostic - Evolution

### **JURY**

Mme. AMARTI RIFFI AFAF.....	PRESIDENT
Professeur d'Anatomie pathologique	
Mme. BONO WAFAA.....	RAPPORTEUR
Professeur agrégé de Médecine interne	
M. CHAOUI EL FAIZ MOHAMMED.....	JUGE
Professeur de Neurochirurgie	
M. ELMRINI ABDELMAJID.....	
Professeur agrégé de Traumatologie-orthopédie	
Mme. RABHI SAMIRA.....	MEMBRE ASSOCIE
Professeur assistant de Médecine interne	

# SOMMAIRE

I- Introduction.....	6
II- Physiopathologie.....	8
III- Matériel et méthodes .....	22
IV- Résultats.....	27
IV-1. Les aspects épidémiologiques. ....	27
IV-1-1. L'âge .....	27
IV-1-2. Le Sexe.....	29
IV-1-3. Distribution en fonction du sexe et des groupes d'âge. ....	29
IV-1-4. L'admission .....	30
IV-2. Les aspects cliniques. ....	31
IV-2-1. Circonstances de découverte.....	31
IV-2-2. Manifestations cliniques.....	32
IV-3. Les aspects biologiques. ....	38
IV-3-1. La vitesse de sédimentation. ....	38
IV-3-2. Numération de la formule sanguine.....	38
IV-3-3. La calcémie.....	39
IV-3-4. La fonction rénale. ....	39
IV-3-5. L'acide urique .....	40
IV-3-6. Les protides.....	40
IV-3-7. La protéinurie. ....	40
IV-3-8. EPP. ....	41
IV-3-9. IEPP. ....	42
IV-3-10. Le cholestérol. ....	43
IV-3-11. La CRP. ....	43
IV-3-12. La bêta 2 microglobuline.....	43

IV-3-13. LDH. ....	44
IV-4. Les aspects anatomopathologiques.....	44
IV-4-1. La ponction sternale.....	44
IV-4-2. La biopsie ostéomédullaire.....	46
IV-4-3. La biopsie des lacunes et des tuméfactions osseuses.....	46
IV-5. Les aspects radiologiques. ....	49
IV-6. La classification pronostique.....	53
IV-7. Complications au cours de l'hospitalisation .....	54
IV-8. Les aspects thérapeutiques.....	56
IV-8-1. Traitement de fond .....	56
IV-8-2. Traitement d'entretien .....	57
IV-9. Les aspects évolutifs.....	58
V- Résultat analytique .....	63
VI- Analyse et discussion.....	67
VI-1- Les aspects épidémiologiques :.....	67
VI-1-1-Incidence. ....	67
VI-1-2- Age.....	68
VI-1-3- Sexe.....	69
VI-2- Le diagnostic positif. ....	70
VI-3- Les aspects cliniques. ....	70
VI-3-1- les signes révélateurs : .....	70
VI-3-2- les symptômes cliniques habituels.....	75
VI-4- Radiologie : .....	91
VI-4-1. Radiographies standard du squelette.....	91
VI-4-2. Autres explorations par imagerie médicale.....	92
VI-5- Biologie : .....	94
VI-5-1. La vitesse de la sédimentation.....	94

VI-5-2. L'anémie.....	95
VI-5-3.La leucopénie.....	96
VI-5-4. La thrombopénie.....	96
VI-5-5. La calcémie.....	97
VI-5-6. La fonction rénale. ....	98
VI-5-7. Le bilan protidique. ....	100
VI-5-8. Le médullogramme. ....	106
VI-5-9. Le cholestérol. ....	108
VI-5-10.La C-réactive protéine.....	109
VI-6- Pronostic. ....	109
VI-6-1- Facteurs pronostiques reflétant la masse tumorale. ....	109
VI-6-2- Facteurs pronostiques liés à la malignité intrinsèque du clone. ...	111
VI-6-3- Signification pronostique de la réponse .....	115
VI-6-4- Facteurs pronostiques liés à l'hôte.....	116
VI-6-5- autres facteurs pronostiques. ....	117
VI-6-6- Les classifications pronostiques .....	119
VI-7- Traitement.....	123
VI-7-1- Buts de traitement.....	123
VI-7-2- La réponse au traitement.....	123
VI-7-3- Moyens thérapeutiques. ....	127
VI-7-4- Indications thérapeutiques. ....	158
VI-7-5- Perspectives thérapeutiques .....	159
VI-8- Evolution et surveillance. ....	160
VII- Conclusion.....	162
VIII- Résumés .....	164
IX- Annexes. ....	169
X- Références.....	178

## Abréviations

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

## I- Introduction : [1] [2] [3] [4]

Le myélome multiple (MM) ou Maladie de Kahler est une hémopathie maligne secondaire à une prolifération tumorale monoclonale, faite de plasmocytes anormaux localisés essentiellement au niveau de la moelle osseuse et sécrétant une immunoglobuline monoclonale, véritable marqueur tumoral.

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

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

Le MM est le deuxième cancer du sang le plus courant après le lymphome non hodgkinien. Il représente environ 1% de tous les cancers et 2% de la mortalité par cancer. Cette maladie touche légèrement plus d'hommes que de femmes et se rencontre surtout après l'âge de 50ans. L'incidence du myélome varie en fonction de la race et de la localisation géographique, mais cette maladie touche environ 6 personnes sur 100 000.

Poser le diagnostic positif de MM est le plus souvent aisé en confrontant les critères cliniques, radiologiques, biochimiques et cytologiques. Les critères diagnostiques édités par le SWOG (south-west oncology group) en 1977 sont universellement utilisés pour le diagnostic de la maladie.

Au terme de l'étape clinique et des examens paracliniques, le malade est classé selon la classification pronostique de Durie et Salmon. Cette classification en stades à

laquelle a été adjoint l'existence (B) ou l'absence (A) de l'insuffisance rénale a été depuis longtemps la base des indications thérapeutiques.

Le MM malgré les progrès thérapeutiques réalisés, reste une maladie non curable. La survie des patients a été certes prolongée avec l'amélioration des traitements symptomatiques, la chimiothérapie, l'introduction de la greffe de moelle et l'immunothérapie, mais moins de 1% des malades ont une durée de vie supérieure à 15 ans.

Nous rapportons une étude rétrospective de 58 observations de myélome multiple colligés au sein du service de Médecine interne du CHU Hassan II de Fès, sur une période de sept ans (2003-2009), pour analyser les aspects épidémiologique, clinique, biologique, radiologique, thérapeutique et évolutif de notre série avec une revue de la littérature.

## II-PHYSIOPATHOLOGIE [4-17]

Comme dans beaucoup de maladies malignes, la cancérogenèse du MM est multifactorielle. Les facteurs environnementaux comme une exposition à des toxiques (pesticides, herbicides, engrais, colorants, pétrole et dérivés du pétrole) ou à des radiations ionisantes constituent des facteurs de risque.

Un lien avec l'herpès virus HHV-8 est possible. Il est objectivé très souvent dans les cellules dendritiques des myélomes. Il existe de rares cas familiaux et conjugaux, et une fréquence plus élevée chez les afro-américains.

Les connaissances concernant l'étiopathogénie du MM sont en pleine évolution grâce à l'utilisation des techniques de culture cellulaire et de la biologie moléculaire.

### **II-1- Phénotype tumoral- nature de la cellule souche tumorale.**

La cellule reconnue cytologiquement comme tumorale dans le MM est le plasmocyte qui s'accumule dans la moelle osseuse (Figure 1).

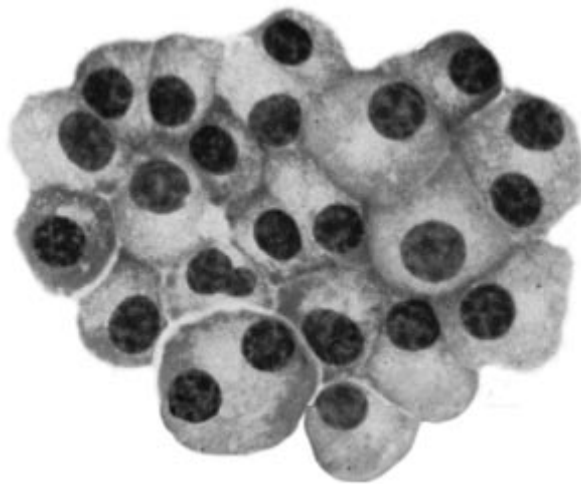


Figure 1 : Plasmocytes (Cellules Myélomateuses) [82]

Ces cellules sont plus ou moins différenciées. Les cellules tumorales du MM ont un phénotype de plasmoblaste mais la nature du précurseur myélomateux reste inconnue. Plusieurs types de cellules ont été incriminés comme précurseur des plasmocytes malins, Lc pré B, plasmoblaste ou cellules immatures.



La principale caractéristique des cellules myélomateuses est la production et la sécrétion dans le sang et/ou les urines d'une protéine monoclonale. La quantité de protéines monoclonales produite par les cellules myélomateuses varie considérablement d'un patient à l'autre. Lors de l'évaluation d'un myélome, il est primordial de savoir si les cellules myélomateuses du patient produisent beaucoup, peu ou ne sécrètent pas de protéine libérée dans le sang ou les urines. Une fois la relation entre le taux de protéine et la quantité de myélome dans la moelle osseuse connue, il est possible d'interpréter et de comprendre la relation entre le taux d'une protéine particulière et la charge de la tumeur. Cette protéine monoclonale est parfois appelée protéine myélomateuse, para-protéine ou pic monoclonal. Cette dernière dénomination est liée à l'aspect du tracé électrophorétique, technique de routine utilisée pour séparer et identifier les protéines (Figure 2).

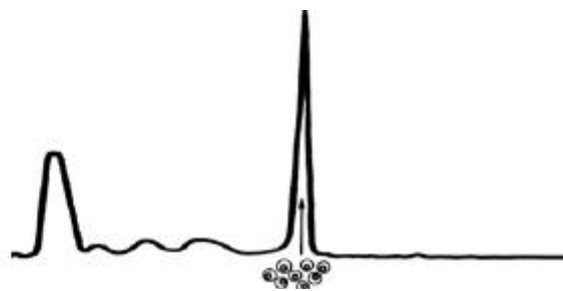


Figure 2 : Pic Monoclonal [82]

### Cellules myélomateuses et la production de la protéine monoclonale

La protéine monoclonale est une immunoglobuline ou un fragment d'immunoglobuline. La Figure 3 illustre la structure normale d'une molécule d'immunoglobuline. Dans les plasmocytes myélomateux, une ou plusieurs mutations des gènes impliqués dans la formation des immunoglobulines peuvent être observées. Les protéines monoclonales qui en résultent ont ainsi une séquence d'acides aminés et une structure anormale. Il s'ensuit généralement la perte de la fonction anticorps de l'immunoglobuline.

Ces anomalies de structure et de fonction ont un certain nombre de conséquences :

- La protéine monoclonale produite en excès s'accumule dans le sang et/ou est excrétée dans les urines en pic monoclonale.
- Les molécules monoclonales anormales ont la capacité d'interagir entre elles et/ou avec d'autres tissus tels que les cellules sanguines, les parois vasculaires et d'autres composants sanguins. Ces interactions peuvent entraîner une réduction du flux sanguin, causant un syndrome d'hyperviscosité (voir ci-dessous).

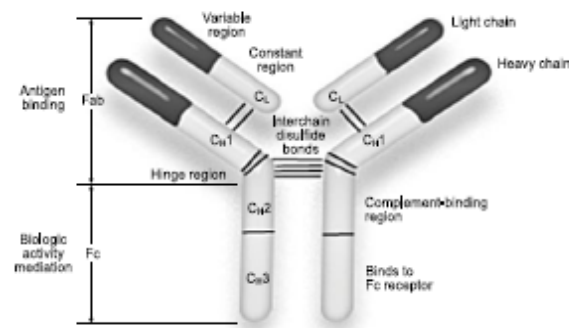


Figure 3 : Structure de la molécule d'immunoglobuline [82]

Dans près d'un tiers des cas, les chaînes légères sont produites en excès par rapport aux chaînes lourdes. Ces chaînes légères en excès forment les protéines de Bence Jones. Ces dernières ont un poids moléculaire de 22 000 daltons et sont suffisamment petites pour être filtrées par les reins.

- Les protéines monoclonales anormales peuvent également présenter tout un faisceau de propriétés incluant :
- La fixation à certains facteurs de la coagulation, entraînant un risque accru d'hémorragies ou de thromboses
- La fixation à certaines hormones ou minéraux circulants, entraînant toute une variété d'anomalies endocriniennes ou métaboliques.

- Les protéines de Bence Jones libres peuvent également interagir entre elles et/ou avec d'autres tissus (tout comme les immunoglobulines complètes).

Les conséquences de ces interactions sont :

1. Une amylose : maladie dans laquelle les chaînes légères de Bence Jones s'associent pour former une structure plissée, symétrique, capable de se déposer dans les tissus de l'organisme, et plus particulièrement les reins, les nerfs et le myocarde; ou
2. La maladie des dépôts de chaînes légères : les chaînes légères se déposent de manière plus désordonnée, en particulier dans les petits vaisseaux oculaires et rénaux.

Il est important de remarquer que les examens biologiques de routine peuvent être perturbés du fait de l'adhésivité ou de l'hyperviscosité des prélèvements sanguins, modifiant le fonctionnement normal des automates de biologie de routine.

## II-2- Oncogénèse du myélome multiple :

Il s'agit des phénomènes oncogéniques impliquant plusieurs gènes telles que le gène RAS, le gène Rb, le gène de la P53 et les gènes MYC et Bcl 2 dont la mutation, la perte ou l'exagération de l'expression (des gènes) favorisent l'activation des cellules myélomateuses [9].

Cytogénétique, contenu en ADN et fluorescence in situ après hybridation (FISH).

L'étude cytogénétique conventionnelle du myélome multiple visualise une anomalie chez 50% des patients au diagnostic et 75% des patients en reprise évolutive de la maladie. Un caryotype anormal est cependant retrouvé deux fois plus souvent au stade II qu'au stade I. Il s'agit en général d'un caryotype complexe, mélange d'anomalies numériques et structurales. Les chromosomes 9, 3, 19, 15, 11,

13 et 8 sont les plus fréquemment gagnés ou perdus, les anomalies structurales se retrouvent dans presque tous les caryotypes, qu'ils soient hyperdiploïdes, hypodiploïdes ou pseudodiploïdes, et les chromosomes 1, 7, 11, 14 et 19 sont les plus fréquemment impliqués. Il n'existe pas d'anomalie constante et spécifique du myélome multiple, bien que des sous-groupes cytogénétiques se dessinent : celui avec t(11 ;14) (q13 ;q32) [60] et celui avec t(1 ;16) notamment. La découverte d'une anomalie cytogénétique est en soi un facteur de mauvais pronostic, plus encore lorsque le caryotype est hypodiploïde. Cependant, cette valeur pronostique n'est pas indépendante si on la confronte à l'index de prolifération plasmocytaire et aux paramètres de masse tumorale.

L'emploi de colorants spécifiques de l'ADN permet la mesure précise du contenu du noyau plasmocytaire dans le myélome multiple, soit par cytofluorométrie de flux, soit par analyse d'image. Cette aneuploïdie est retrouvée chez plus de 87% des patients au diagnostic, indépendamment du stade de Durie et Salmon : un contenu anormal en ADN existe donc au stade indolent de la maladie aussi bien qu'au stade agressif [10,11].

La valeur pronostique de l'aneuploïdie fluctue selon les séries de la littérature. Les techniques de fluorescence in situ après hybridation (FISH) permettent de visualiser des anomalies quantitatives et de préciser quels chromosomes sont surnuméraires ou perdus. Elles montrent une anomalie chez près de 90% des patients. Ces résultats recoupent à la fois ceux de la mesure globale du contenu en ADN par le nombre de patients anormaux, et ceux de la cytogénétique conventionnelle par la nature des chromosomes impliqués. Les méthodes de mesure du contenu en ADN et de fluorescence in situ après hybridation montrent que 60% des patients ayant une gammapathie monoclonale idiopathique ont des plasmocytes aneuploïdes, et que les anomalies numériques observées sont les mêmes que celles du myélome multiple, ces résultats confirment que les gammapathies monoclonales de

signification indéterminée sont un véritable état pré tumoral, bien qu'il ne soit pas encore possible aujourd'hui de préciser lesquels des patients étudiés évolueront ou non vers un MM.

L'emploi concomitant des différentes méthodes décrites ci-dessus est souhaitable pour définir le véritable statut cytogénétique des patients ayant un myélome multiple. Sachant qu'au moins 90% des patients ont une anomalie, les cytogénéticiens doivent encore affiner leurs techniques d'étude car elles seules donnent actuellement à la fois la totalité des anomalies numériques et structurales. Il serait utile de comparer les anomalies de la phase indolente de la maladie avec celles de la phase agressive. La découverte d'anomalies numériques dans les gammopathies monoclonales de signification indéterminée montre que les gains ou pertes de chromosomes ne sont pas responsables d'une maladie agressive, ce qui pose la question de l'existence d'anomalies structurales dans les gammopathies monoclonales de signification indéterminée [12, 10].

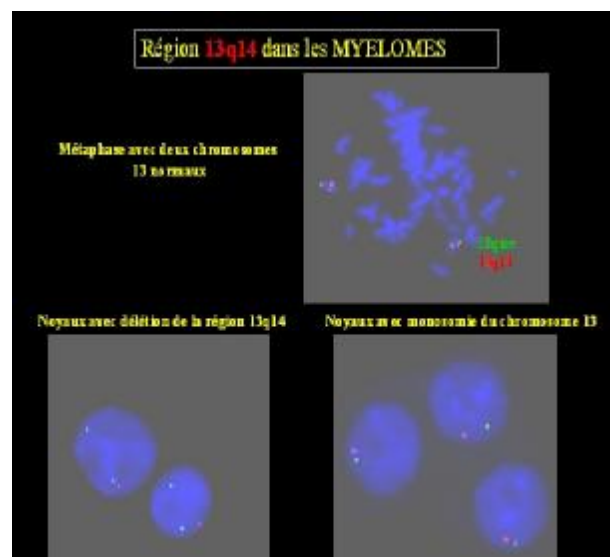


Figure 4 : délétion du chromosome 13 dans le MM. Le fluorochrome vert dénommé 13qter colore l'extrémité télomérique du chromosome 13. Il peut exister soit une délétion interstitielle de la région 13q14 soit une monosomie du chromosome 13. Clichés du laboratoire de cytogénétique CHU de Brest Professeur M. de Braekeller [82]

### Oncogenèse immunhématologique.

- 1) Le myélome multiple induit une résorption osseuse délétère extrêmement précoce in vivo. Les données récentes obtenues in vitro démontrent la capacité des cellules tumorales à produire ou à induire dans l'environnement des métalloprotéases (MMP-1, MMP-2, MMP-9) connues pour inviter la résorption osseuse à l'état normal. Ceci permet d'expliquer en partie cette hyperrésorption pathologique [13].
- 2) Les cellules de myélome ont différents profils d'expression de Bcl-2, Bcl-xL et Bax en fonction de leur capacité à proliférer dans ou en dehors de la moelle osseuse [9].
- 3) Les cellules plasmocytaires ont été caractérisées phénotypiquement au cours des plasmocytoses réactives et il a été démontré l'apparition de la molécule CD138 au cours de leur différenciation. Ainsi que l'Il-6 était un facteur de survie pour ces cellules pré-plasmocytaires [14].

### Les anomalies de l'immunophénotype des plasmocytes de myélome multiple.

Les cellules myélomateuses expriment de façon variable les antigènes à leur surface qui sont détectées par l'immunohistochimie.

Les caractéristiques immunphénotypiques sont dominées par une réactivité CD 38 marquée, forte expression de CD 56 et négativité pour CD 19. Cette population est produite par la prolifération clonale.

Les cellules expriment aussi le CD 65, CD 31, CD 54, ICAM (intracellulaire adhésion molécule 1), CD 124, CD 44, CD 40 et les immunoglobulines intra cytoplasmiques.

Certaines caractéristiques immunphénotypiques sont considérées avoir une valeur pronostique dans le myélome multiple tel que le CD 20 qui est associé à un mauvais pronostic [15, 16, 17].

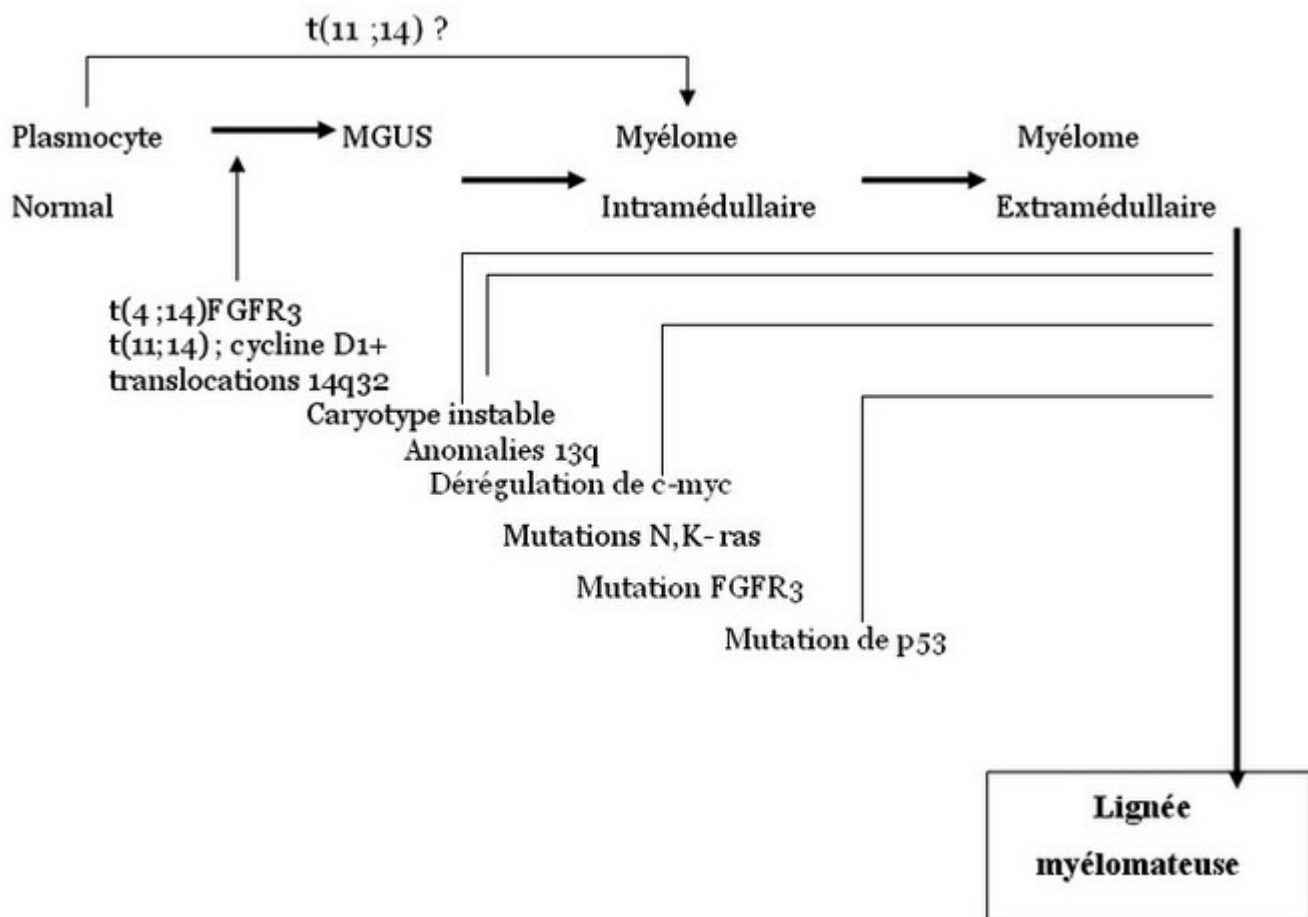


Schéma 1 : les événements oncogéniques impliqués dans le développement du MM

[82]

## II-3- Clone tumoral et ses rapports avec l'environnement.

### II-3-1 Progression tumorale – Facteurs de croissance.

La prolifération tumorale est sous la dépendance de plusieurs facteurs de croissance dont principalement l'IL6, produite surtout par l'environnement tumoral. Plusieurs études récentes ont montré cette action proliférante de l'IL6 in vitro et in vivo. Les patients atteints de MM produisent en excès de l'IL6 expliquant les taux sériques élevés de l'IL6. Ces 2 paramètres ont une grande valeur pronostique dans le MM. L'IL6 est principalement produite par l'environnement tumoral mais une production autocrine n'est pas exclue. L'IL6 est également un facteur stimulant la résorption osseuse. L'IL6 n'est toutefois pas la seule cytokine impliquée dans la prolifération tumorale plasmocytaire.

### II-3-2- Relation avec l'environnement stromal.

Les relations avec l'environnement stromal et hématopoïétique sont essentielles dans la progression du MM. Cet environnement apporte en effet les facteurs nécessaires à la croissance du clone tumoral. Le contact avec cet environnement péri tumoral est sous la dépendance de molécules d'adhésion dont les plus importantes sont le CD44, CD54, CD56, et CD58. L'expression de ces molécules est variable au cours de l'évolution de la maladie.



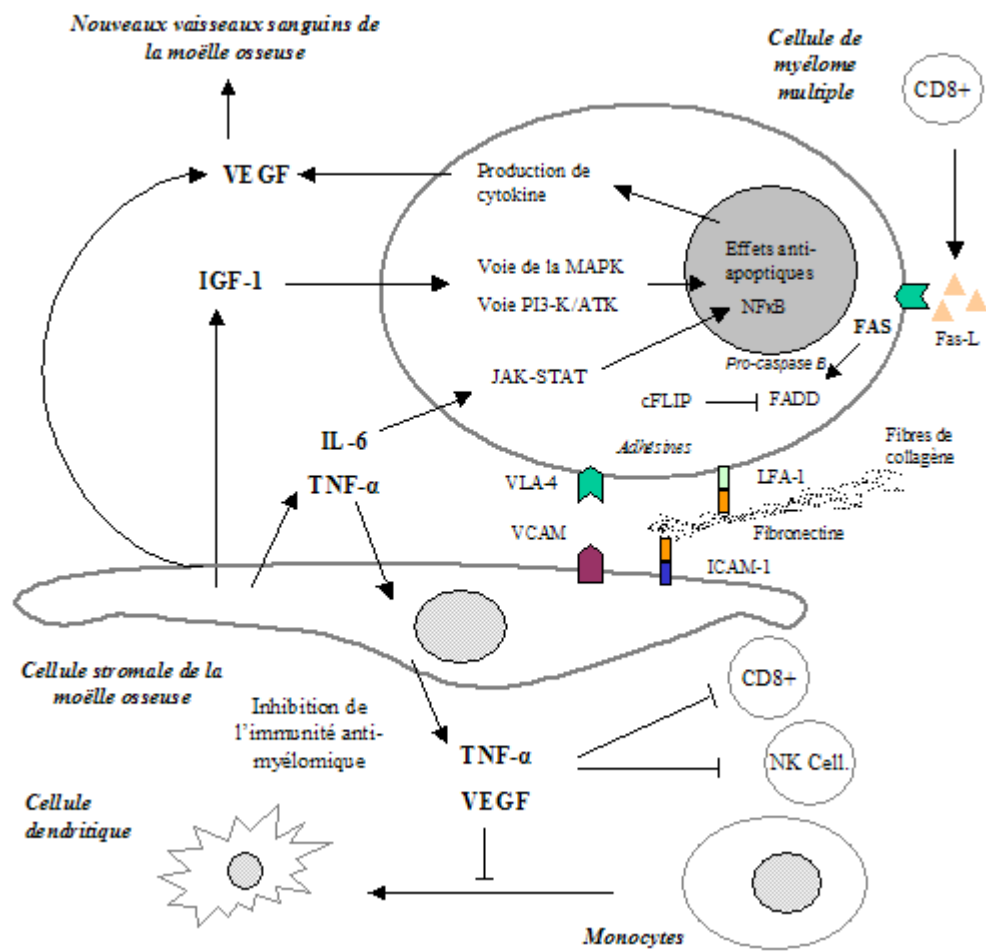


Figure 5 : Microenvironnement myéломique et complexité des voies de signalisation cellulaires [18]

## II-4- Mécanismes des lésions :

La malignité du MM s'exprime essentiellement par une destruction osseuse, une insuffisance médullaire, une hypogammaglobulinémie avec infections intercurrentes surtout bactériennes et une insuffisance rénale. Cette malignité est liée aux facteurs locaux et généraux principalement l'Ig monoclonale.

### II-4-1- conséquences locales :

#### 1. Stimulation de la résorption ostéoclastique et inhibition de l'ostéoformation.

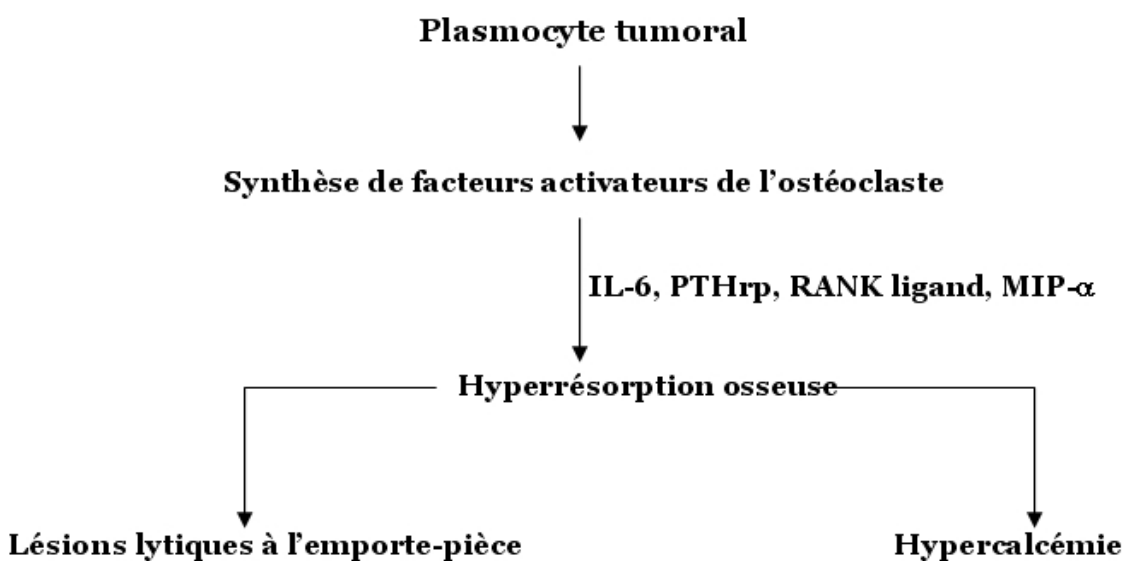


Schéma 2 : physiopathogénie des lésions ostéolytiques dans le MM [82]

Une hyper résorption osseuse au contact de la tumeur est très caractéristique du MM, bien que non spécifique. Cette hyper résorption est médiée par un ou plusieurs facteurs dont la nature reste inconnue et appelés de façon générale OAF (Ostéoclastic activator factor) capable d'activer les ostéoclastes et d'inhiber les ostéoblastes et la synthèse de collagène, et par l'interaction entre RANK-L, exprimé à la surface des plasmocytes tumoraux et RANK, à la surface des ostéoclastes, ce qui active la différenciation et l'activation ostéoclastique.

Les ostéoblastes sont freinés expliquant l'absence d'élévation des phosphatases alcalines, l'hyperfixation scintigraphique inconstante et la faible reminéralisation des lésions après réponse favorable au traitement.

Plusieurs études ont montré qu'il s'instaurait un déséquilibre entre deux molécules majeurs de la résorption osseuse, l'ostéoprotégérine (OPG) et son ligand(OPGL).L'OPGL est connu pour activer la différenciation et l'activation des ostéoclastes tandis que l'OPG se comporte quant à lui comme inhibiteur de l'activité ostéoclastique. Dans le MM, l'expression de l'OPGL par les cellules stromales est augmentée de manière importante tandis que la production de l'OPG se voit parallèlement être diminuée .Ce déséquilibre entre les deux molécules semblerait être dépendant des interactions entre les cellules de MM et les cellules stromales. En plus des lésions osseuses qui sont la première conséquence de ce déséquilibre, il s'instaure aussi un cercle vicieux contribuant à la survie tumorale .Ce phénomène s'expliquant par le fait que la résorption osseuse est responsable de la libération de facteurs trophiques, stocker dans les structures osseuses, responsable eux aussi de la survie et de la prolifération tumorale.

L'inhibition des précurseurs hématopoïétiques est probablement médiée par les cellules NK via certaines cytokines (NKCF). Une activité IFN-like produite par les cellules tumorales pourrait agir en synergie avec le NKCF. Cela explique l'anémie et la thrombopénie. L'anémie est en fait multifactorielle dans la MM : Inhibition de l'hématopoïèse, insuffisance rénale avec baisse de l'Epo, hémodilution, envahissement médullaire.

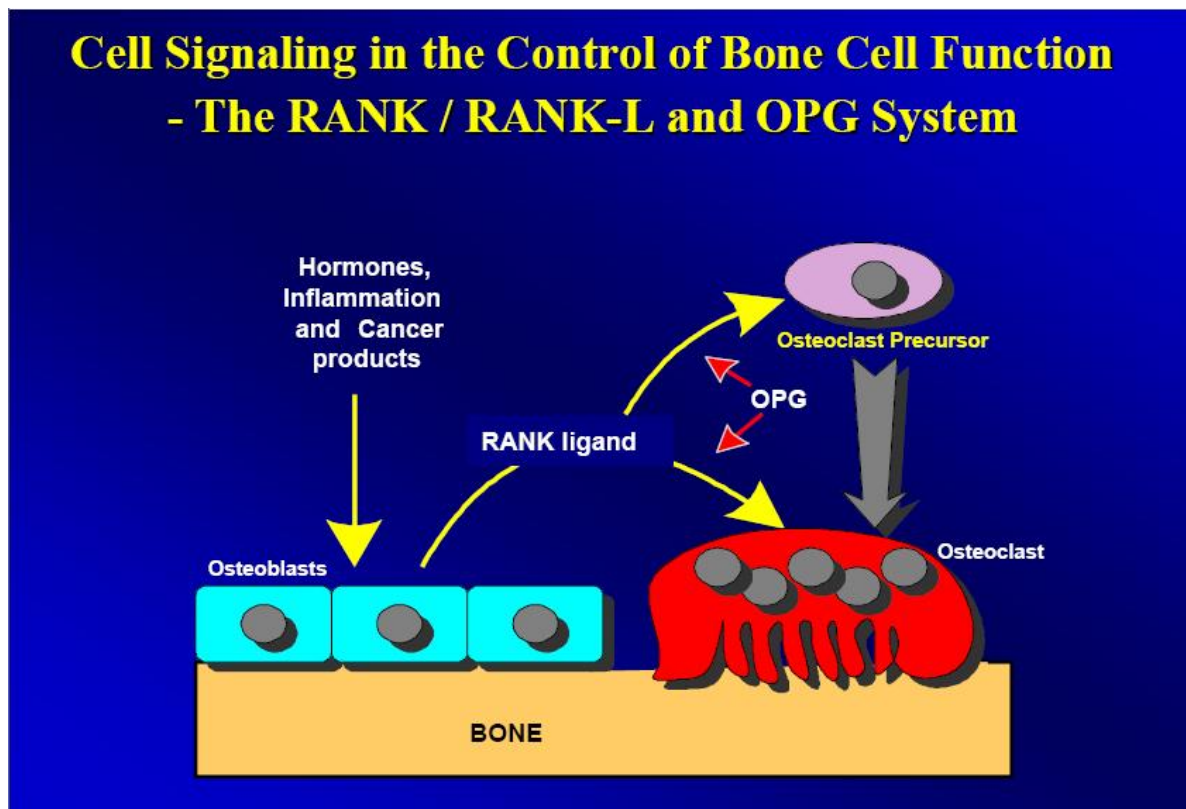
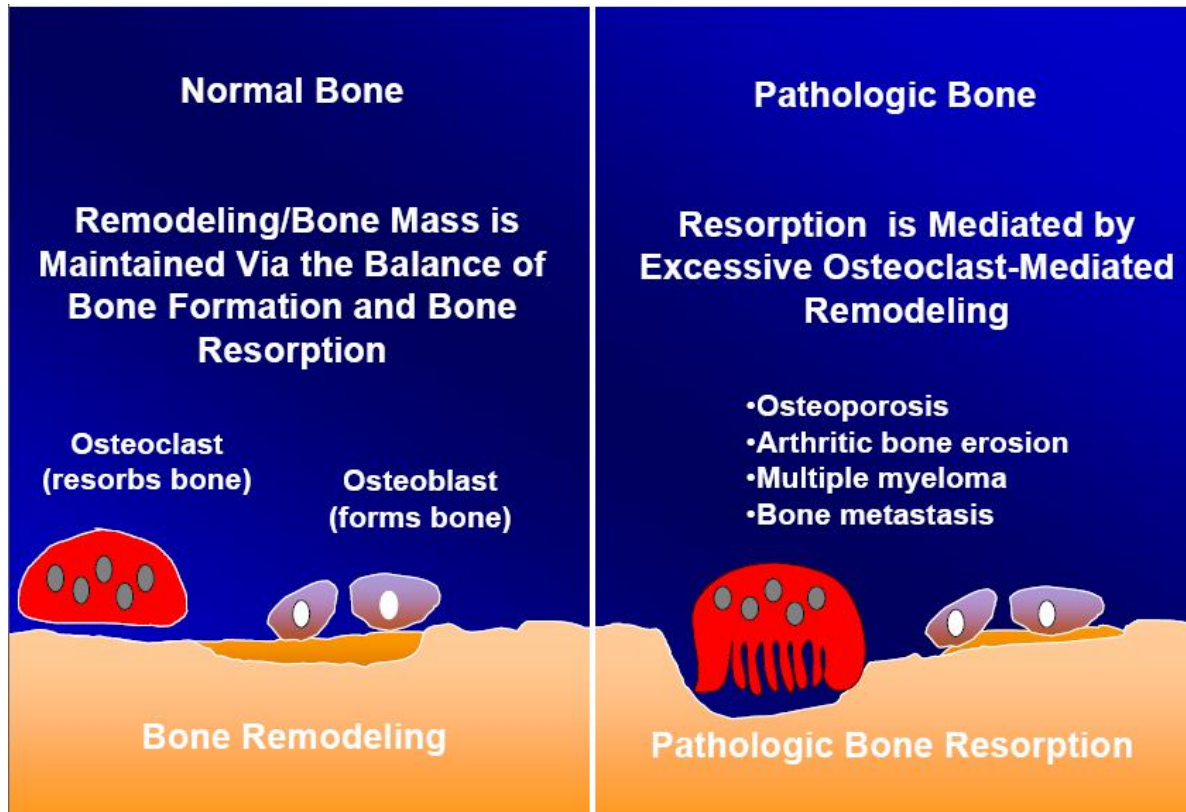


Figure 6 : physiopathogénie de la résorption ostéoclastique [20]

## 2. Suppression lymphoplasmocytaire polyclonale dont la principale conséquence est une baisse des Ig non myélomateuse.

On observe également une baisse des lymphocytes B polyclonaux. Il existe également une dépression de la réponse anticorps primaire et secondaire. Ces anomalies ont pour conséquence des infections bactériennes récidivantes. D'autres anomalies vont faciliter ces infections, notamment, le défaut d'opsonisation et le déficit de certaines fonctions des PNN. A la phase avancée de la maladie, l'aggravation du déficit en LcT CD4 facilite l'émergence d'infections opportunistes.

### II-4-2- Conséquences générales :

L'Ig monoclonale, par ses propriétés physico-chimiques est responsable d'un certains nombre de lésions :

Lésions rénales : plusieurs facteurs sont impliqués dans l'atteinte rénale du MM (DHA, Hypercalcémie, Amylose, hyper uricémie, infections). Toutefois, la cause essentielle est une néphropathie tubulo-interstitielle secondaire à une dégénérescence hyaline des cellules tubulaires causée par les chaînes légères en excès. Ceci réalise l'aspect classique du rein myélomateux.

Autres lésions l'Ig monoclonale peut être responsable d'autres lésions : Amylose, dépôts systémiques de chaînes lourdes ou légères, cryoglobulinémie, activité anticorps responsable de neuropathie démyélinisant, manifestations hémorragique, syndrome d'hyperviscosité, vascularité.

### III- Matériel et Méthode

Il s'agit d'une étude rétrospective monocentrique étalée sur 7 ans de janvier 2003 à décembre 2009, réalisée au sein du service de médecine interne (Mme le professeur W.BONO), du centre hospitalier universitaire HASSAN II de Fès.

#### Recueil des données

Nous avons procédé au recrutement des malades à partir du registre du service de médecine interne du CHU HASSAN II de FES, suivis pour maladie de Kahler. 20 dossiers n'ont pas été retrouvés. 58 observations sont étudiées et analysées. Les dossiers incomplets ou inexploitable sont systématiquement exclus de l'étude.

#### Critères d'inclusion

Notre étude a inclus les patients :

- ayant consulté au CHU HASSAN II de Fès ;
- entre janvier 2003 et décembre 2009 ;
- et chez qui la confrontation des critères cliniques biochimiques cytologiques et radiologiques a permis de conclure au diagnostic de myélome multiple, répondant aux critères diagnostics de SWOG représentés ci-dessous :

##### Critères de SWOG [82]

Critères majeurs :

I - Plasmocytome sur biopsie tissulaire

II - Plasmocytose médullaire supérieure à 30 %

III - Composant monoclonal :

Supérieur à 35 g/l s'il s'agit d'une IgG

Supérieur à 20 g/l s'il s'agit d'une IgA

Supérieur ou égal à 1 g/24 h s'il s'agit de l'excrétion urinaire de chaîne

Lambda ou kappa en l'absence d'amylose.

Critères mineurs :

a - Plasmocytose médullaire comprise entre 10 et 30 %

b - Pic monoclonal présent, mais de niveau inférieur à III

c - Lésion(s) osseuse(s) lytique(s)

d - Baisse des autres immunoglobulines : IgM < 0,5 g/l, IgA < 1 g/l, IgG < 6g/l

Le diagnostic est confirmé, si sont associés au moins un critère majeur + 1 critère mineur ou 3 critères mineurs dont au moins a + b.

1 - I + b, I + c, I + d

2 - II + b, II + c, II + d

3 - III + a, III + c, III + d

4 - a + b + c, a

## Description de la fiche d'exploitation [voir annexe1]

Nous avons utilisé une fiche d'exploitation pour étudier :

### 1- les Données épidémiologiques

Les données épidémiologiques générales comprenaient l'identité, l'âge à l'hospitalisation, le sexe, et la profession.

### 2-Histoire de la maladie :

Nous avons précisé la date de début de la symptomatologie, le délai entre la consultation et le diagnostic et les signes révélateurs de la maladie.

### 3- l'Examen clinique à l'admission :

A l'examen clinique nous avons recherché un syndrome osseux, un syndrome anémique, un syndrome hématologique, des signes généraux, des signes d'hyperviscosité sanguine, des signes neurologiques et certaines complications révélatrices.

## 4- le Bilan biologique :

### 4-1 NFS :

Tous les éléments de la NFS ont été précisés :

Le taux de l'hémoglobine [Hb], le volume globulaire moyen [VGM], le taux des globules blancs [GB], les polynucléaires neutrophiles [PNN], les lymphocytes, les monocytes, et le taux de réticulocytes.

### 4-2 Bilans inflammatoires.

La vitesse de sédimentation [vs] et la c réactive protéine [CRP].

### 4-3 La calcémie corrigée selon la formule suivante $\text{Calcémie} + (40 - \text{Albumine})$

### 4-4 La fonction rénale

Urée et créatinine, avec calcul de la formule de Cockcroft, protéinurie de 24h, recherche de protéine de Bence Jones.

### 4-5 L'uricémie

### 4-6 Bilan protidique

L'électrophorèse des protéines [EPP], L'immunofixation sanguine [IEPP], le dosage pondéral des immunoglobulines et L'immunofixation urinaire.

## 5- Le bilan anatomo-pathologique

### 5-1 le myélogramme

Nous avons étudié l'infiltration médullaire des plasmocytes ainsi que leurs caractères dystrophiques.

5-2 la biopsie ostéomédullaire lorsque le myélogramme est non concluant, elle permet de montrer une éventuelle fibrose médullaire et détermine le caractère diffus ou nodulaire de l'infiltration plasmocytaire.

### 5-3 la biopsie d'un éventuel processus tumoral



## 6- Le bilan radiologique

### 6-1 la radiographie du crâne

Nous avons recherché les lésions lytiques à l'emporte pièce

### 6-2 la radiographie du rachis, du bassin et des os longs

### 6-3 la radiographie thoracique

### 6-4 les autres techniques d'imagerie: TDM et IRM

## 7-Evaluation de la masse tumorale

Nous avons classé nos malades en 3 stades selon la classification de Durie et Salmon représentée dans le tableau ci dessous.

Tableau n° 1 : la classification pronostique de Salmon et Durie [82]

Stade	Critères	Masse des cellules myélomateuses
I	Tous les critères doivent être présents : Hb $\geq$ 10g/100ml Ca $\leq$ 120mg/l Pas de lésions osseuses radiologiques plasmocytome osseux solitaire Ig G < 50g/l Ig A < 30g/l BJ < 4g/24h	< 0.6 (Faible masse tumorale) Médiane de survie > 48 mois
II	Absence de critère du stade I ou III	0.6 - 1.2 (masse tumorale intermédiaire) médiane de survie 24 - 48 mois
III	Présence d'un seul critère ou plus Hb < 8.5g/100ml ou Ca $\geq$ 120mg/l ou > 3 lésions osseuses ostéolytiques ou Ig G > 70g/l ou Ig A > 50g/l ou BJ > 12g/24h	1.2 (Masse tumorale élevée) Médiane de survie < 24 mois
A) Créatininémie < 20mg/l		B) Créatininémie > 20mg/l

## 8-Traitement

Nous avons précisé :

Les traitements symptomatiques : les antalgiques et les biphosphonates.

Les traitements de fonds: Les chimiothérapies administrées et leurs doses, en précisant les différents protocoles.

## 9-Evolution

La surveillance clinique et biologique, à court et à long terme, a permis de déceler:

- La réponse aux traitements
- Les complications de la maladie
- La survenue du décès en précisant les circonstances
- Et le nombre de perdus de vue.

## 10-Pronostic

- Facteur de mauvais pronostic : masse tumorale élevée, taux élevé de la  $\beta 2$  microglobuline, du LDH et de la CRP.
- Index de prolifération plasmocytaire.
- Existence d'anomalies cytogénétiques (monosomie, délétion 13).

## Analyse statistique :

L'analyse statistique est effectuée en utilisant le logiciel < SPSS 7 ,5> qu'on a installé sur l'Excel 2003. Nous avons effectuée une analyse descriptive des caractéristiques sociodémographiques, cliniques, biologiques, thérapeutiques et évolutives des patients. Pour les variables quantitatives, nous avons calculé les moyennes et écarts-type, minimum et maximum et le pourcentage pour les variables qualitatives.

Ensuite, on a réalisé une analyse épidémiologique des facteurs de mauvais pronostic, nous avons utilisé les tests paramétriques classiques (Test de Khi2, test de Student, ANOVA) en fonction de la nature des variables à comparer.

Pour chaque test statistique utilisé, le test était considéré comme significatif lorsque  $p$  (degré de signification) était inférieur à 0,05.

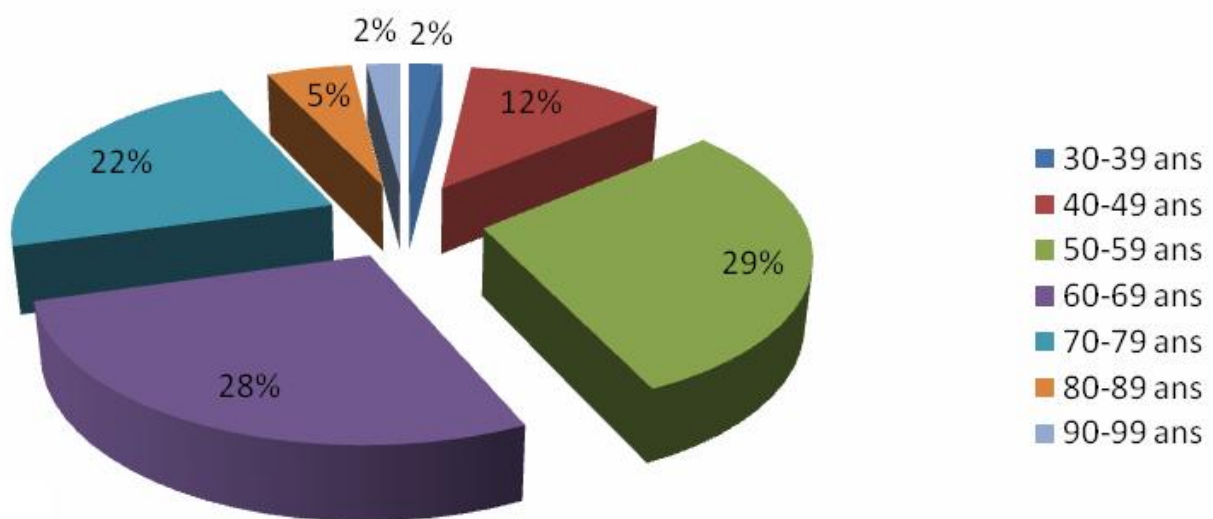
Cette étude a eu lieu en collaboration avec le Laboratoire d'épidémiologie et de recherche clinique de la Faculté de Médecine de Fès dirigé par le Pr NEJJARI que nous remercions ici de son aide.

## IV- Résultats

### IV-1. Les aspects épidémiologiques :

#### IV-1-1. L'âge.

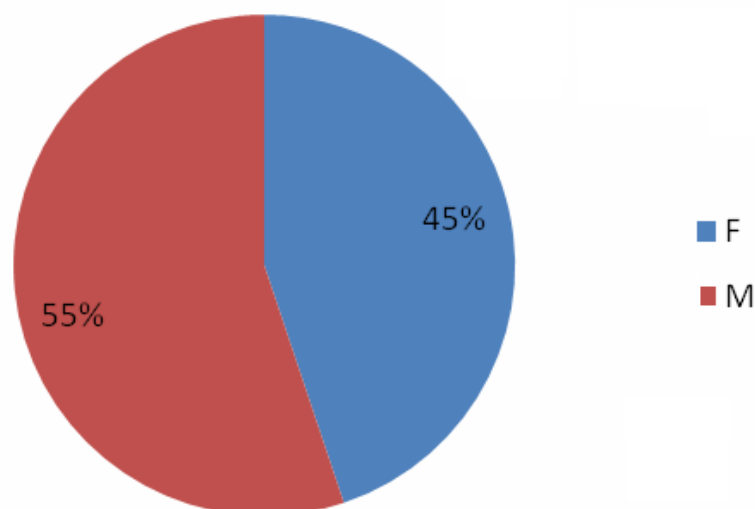
L'âge moyen est de 60 ans +/- 11ans avec des valeurs extrêmes de 38 et 96 ans. Un maximum de fréquences est observé dans la tranche d'âge comprise entre 50 et 59 ans.



Graphique n°1 : Répartition selon les tranches d'âge.

#### IV-1-2. Le sexe

Notre série a compris 32 hommes et 26 femmes soit respectivement 55% et 45%. Le sexe ratio global est estimé à 1,23.

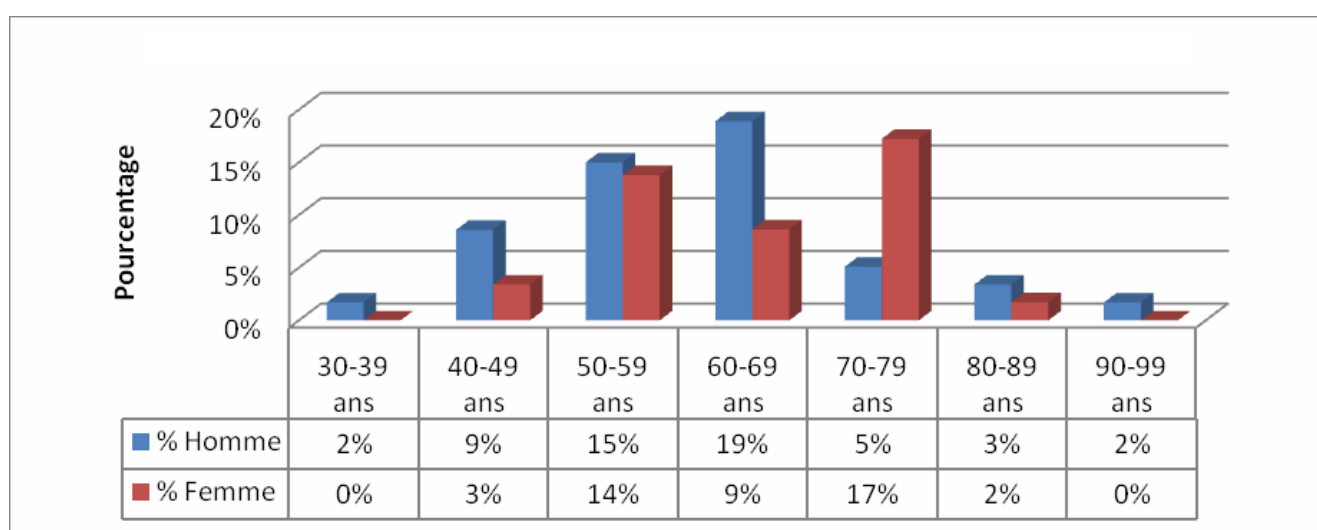


Graphique n°2 : Répartition selon le sexe.

#### IV-1-3. Distribution en fonction du sexe et des groupes d'âges :

La distribution en fonction du sexe et des groupes d'âges fait apparaître :

- Un pic de fréquence entre 50-59 ans avec un pourcentage presque égal dans les deux sexes.
- Une prédominance masculine dans toutes les tranches à part dans la tranche (70-79 ans) on note une prédominance féminine.



Graphique n°3 : Répartition en fonction du sexe et des tranches d'âge.

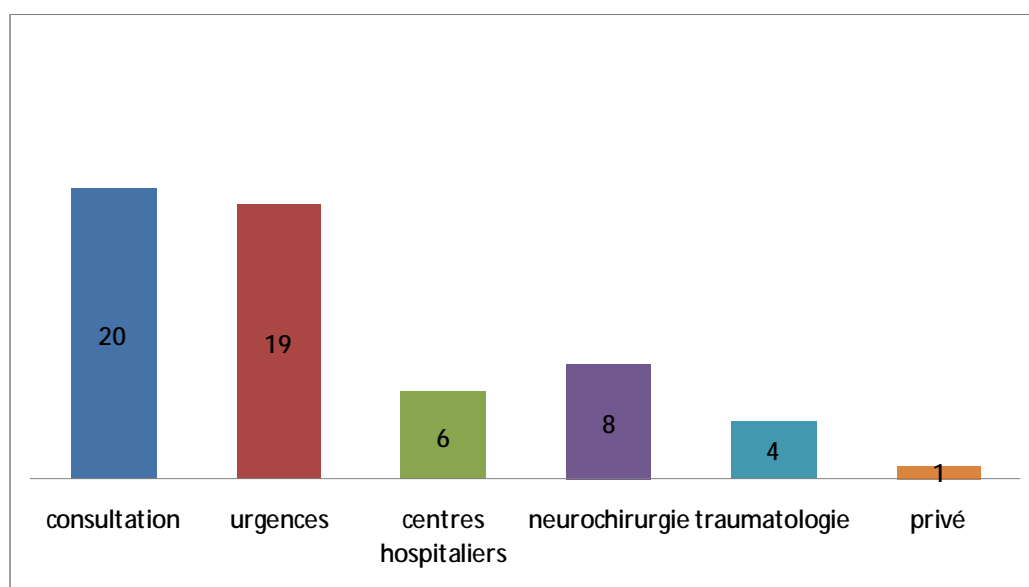
#### IV-1-4. L'admission :

##### IV-1-4-1. Le délai de consultation.

Le délai médian entre la consultation et le diagnostic était de 1 an [1 mois-3ans].

##### IV-1-4-2. Le mode de recrutement.

34.5 % (n=20) de nos malades étaient hospitalisés en médecine interne par le biais de la consultation, 32.7 % (n=19) référés des urgences, 10.3% (n=6) des centres hospitaliers régionaux, 13.8 % (n=8) étaient transférés de la neurochirurgie, 6.9 % (n=4) de la traumatologie, 1.7 % (n=1) était adressé par un médecin exerçant en privé.



Graphique n° 4 : mode de recrutement

## IV-2. Les aspects cliniques.

### IV-2-1. Circonstances de découverte :

Les douleurs osseuses ont révélé la maladie chez 37 cas soit 63,7%. La localisation était variable (tableau ci-dessous). Parmi ces patients, deux ont présenté des tuméfactions : une au niveau du genou gauche et l'autre inguinale droite.

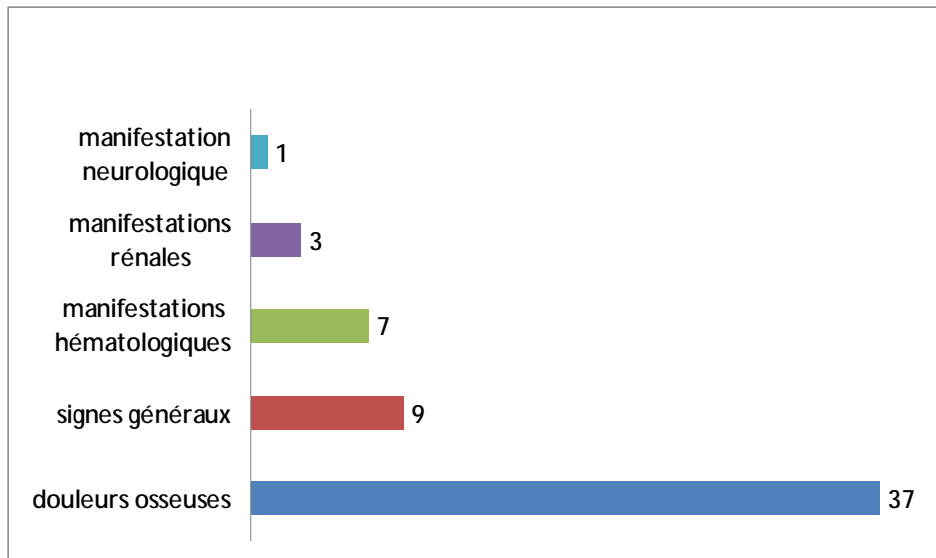
Tableau n°2 : répartition des différentes localisations des douleurs osseuses

Siège	Nombre de cas	Pourcentages
Diffuse	6	9,4
Rachis lombaire	5	7,8
Rachis dorsal	4	6,2
Rachis cervical	2	3,1
Tout le Rachis	13	20,3
Thorax	5	7,8
Costal	7	10,9
Scapulaire	6	9,4
Sternum	1	1,5
Bassin	8	12,5
Membres	7	10,9

L'altération de l'état général a été retrouvée dans 9 cas soit 15,5%.

Les manifestations hématologiques ont révélé la maladie dans 7 cas soit 12%, représentées par un syndrome anémique (n=5), un syndrome hémorragique (n=1) et un syndrome infectieux (n=1).

L'insuffisance rénale a été révélatrice de la maladie dans 3 cas soit 5,2%, et la neuropathie a été retrouvée dans un seul cas soit 1,7%.



Graphique n° 5 : répartition des circonstances de découverte de la maladie

#### IV-2-2 Manifestations cliniques :

##### IV-2-2-1. Les manifestations générales :

Les signes généraux sont fréquents, retrouvés dans 39 cas soit 67,2%. Ils sont représentés par l'amaigrissement dans 82,6% et la fièvre en dehors de toute infection dans 17,4%.

##### IV-2-2-2. Les manifestations ostéoarticulaires.

Les manifestations osseuses sont objectivées chez 49 patients soit 84,48%.

Nous avons regroupé ci-dessous les différentes atteintes osseuses retrouvées.

Tableau n° 3: répartition des différentes atteintes osseuses

Atteintes osseuses	Nombres de cas	Pourcentage
Douleurs osseuses	48	78,7
Tuméfactions osseuses	8	13,1
Fractures sur os pathologiques	5	8,2

Nous relevons que les douleurs osseuses sont les plus fréquemment retrouvées (48 cas soit 78,7), siégeant essentiellement au niveau du rachis dans 24 cas.

Les tuméfactions osseuses viennent en deuxième position, siégeant à différents niveaux. Les tuméfactions des membres inférieurs sont plus fréquentes (66,6%) que les tuméfactions thoraciques (33.3%).



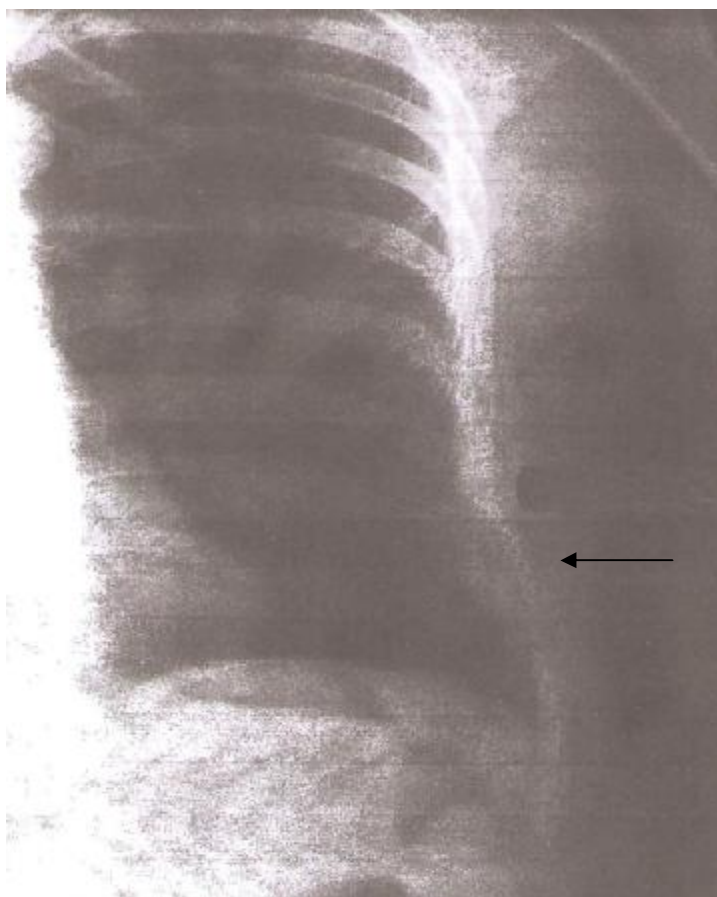


Figure7 : Radiographie thoracique de face montrant une tumeur osseuse costale gauche à extension endothoracique dans un MM.

### Observation n°1 :

IL s'agit de Mme C.S âgée de 70 ans thyroïdectomisée il y a 10 ans, présentant une tuméfaction latéro thoracique gauche dont la biopsie exérèse était en faveur d'un plasmocytome malin nécessitant 2 séances de radiothérapie à raison de 20 Gy, une masse occipitale et une masse retro orbitaire avec exophtalmie.

Le diagnostic de MM à IgA stade IIIA a été retenu sur les critères suivants :

- Plasmocytose médullaire à 38%
- Processus ostéolytique dorsal sacré et iliaque (figure 8)
- Présence d'une bande monoclonale de type IgA Kappa à l'IEPP avec dosage pondéral du taux d'IgA à 12,84 g/l
- Hb>8,5g /dl
- Calcémie et fonction rénale normales

La patiente était mise sous des cures mensuelles d'Endoxan+ dexaméthasone.

Les complications ayant survenues au cours de son hospitalisation étaient : une fracture du fémur nécessitant une ostéosynthèse et une otite moyenne chronique traitée par antibiothérapie locale et générale.

L'évolution actuelle est en faveur d'une amélioration clinico biologique (normalisation du taux des IgA : 3.5g/l).



Figure 8 : radiographie du bassin de face montrant un processus sacré et iliaque.

### Observation n°2:

Il s'agit de Mr E.M âgé de 55 ans sans antécédents pathologiques notables présentant une tuméfaction occipito-pariétale gauche. Chez qui l'examen clinique trouve un patient conscient GCS à 15, des ROT vifs au MI et une tuméfaction pariéto-occipitale gauche de 20 cm dans le grand axe, molle, indolore sans signes inflammatoires en regard.

Le bilan biologique a objectivé une bicytopenie : Hb à 5.4 g/dl, PLQ à 99 000/mm<sup>3</sup>, une VS accélérée à 163mm à la première heure. Une calcémie et une fonction rénale normale. Le myélogramme réalisé était en faveur d'une infiltration plasmocytaire à 40 %. L'IEPP a révélée un myélome multiple à IgA.

La radiographie du crâne a objectivée des images ostéolytiques à l'emporte pièce.

La TDM cérébrale était en faveur d'un processus pariéto-occipital gauche à point de départ probablement ostéoméningé (figure 9).

Le patient était classé en stade IIIA de Durie et Salmon. La chimiothérapie était de type VAD (6 cures mensuelles).

L'évolution était marquée par une nette régression de la masse.

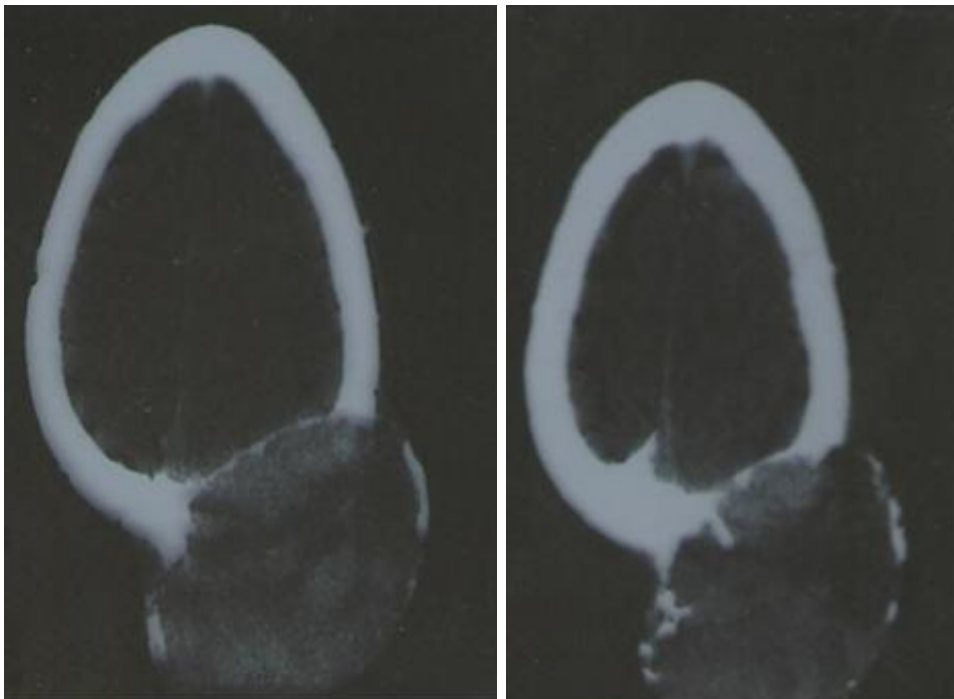


Figure 9 : TDM cérébrale montrant le processus pariéto occipital gauche

Les fractures pathologiques occupent la troisième position avec 5 cas et siègent au niveau de la clavicule, humérus, fémur droit, genou gauche et rachis dorsal.

#### IV-2-2-3. Les manifestations hématologiques.

Les manifestations hématologiques sont objectivées chez 21 patients soit 36,2%, dominées par le syndrome anémique, constaté dans 19 cas soit 32,7%, représenté essentiellement par la pâleur cutanéomuqueuse et l'asthénie.

Le syndrome hémorragique a été observé chez 6 cas soit 10,3%. Ce dernier a comporté deux cas d'épistaxis, un cas d'hématémèse, un cas de Méléna et un cas de purpura.

Le syndrome d'hyperviscosité a été retrouvé chez un seul patient soit 1,7%. Ce dernier est représenté par une baisse de l'acuité visuelle, une hypoacousie et une paralysie faciale droite. L'hypertrophie splénoganglionnaire a été notée dans 5 cas soit 8,6%.

#### IV-2-2-4. Les manifestations infectieuses.

Les infections étaient assez fréquentes dans la série rapportée, de localisation différente. Elles ont été observées dans 9 cas soit 15,5%. Les infections urinaires ont été retrouvées dans 8 cas soit 72,7 % et les infections pulmonaires dans 3 cas soit 27,2 %. L'ECBU a été effectué chez 5 patients. Il a révélé la présence d'E.coli dans 2 cas.

#### IV-2-2-5- Les manifestations neurologiques :

Les complications neurologiques ont été constatées chez 10 cas soit 17,2% sous forme de paresthésies, sciatalgies, trouble de la marche, amyotrophie des membres inférieurs et abolition des réflexes ostéotendineux.

Tableau n° 4 : répartition des manifestations neurologiques

Les manifestations neurologiques		Nombre de cas	Pourcentage
Compression Médullaire	Tumeurs	6	54.5%
	épidurite	3	27.2%
Neuropathies périphériques		2	18.1%

#### IV-2-2-6. Les manifestations rénales.

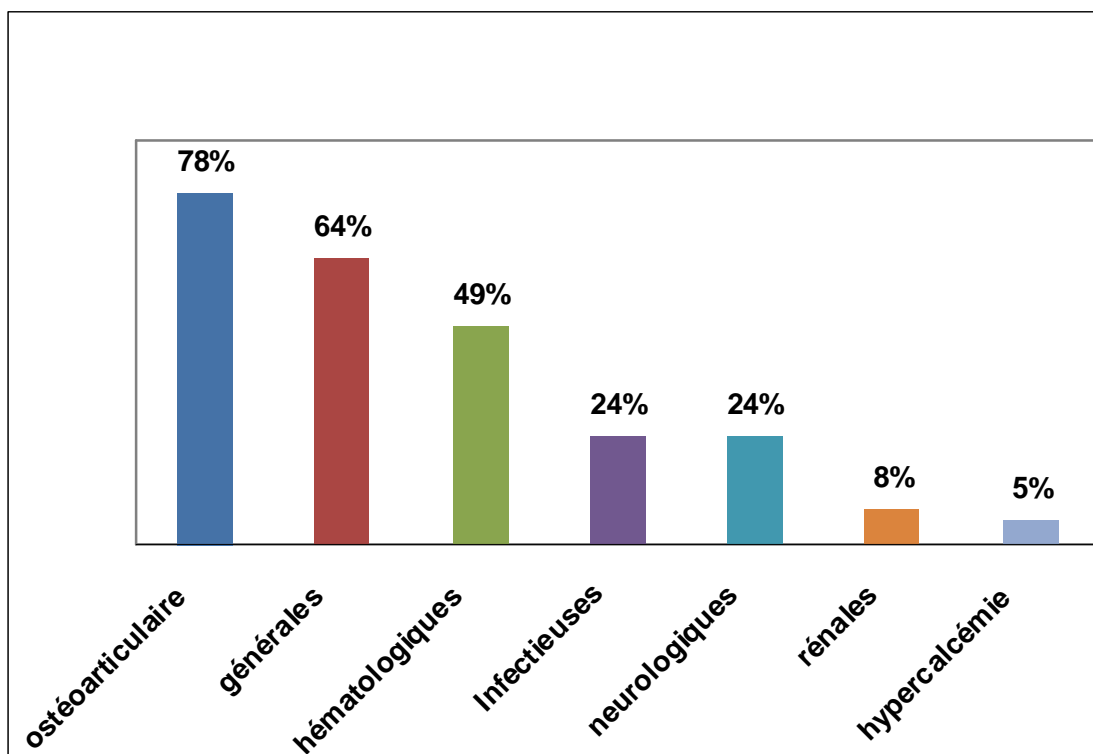
Les manifestations rénales sont rarement révélatrices, elles sont représentées surtout par l'insuffisance rénale qui a été notée dans 6 cas soit 10,3%, sous forme d'un syndrome oedemato-ascitique et de colique néphrétique.

#### IV-2-2-7. Les manifestations cliniques liées à l'hypercalcémie.

L'hypercalcémie a été notée dans 4 cas soit 12%.

Les signes cliniques liés à l'hypercalcémie ont été observés dans 5 cas soit 8,6% sous forme de déshydratation et de nausées.

Ci-dessous un graphique qui montre le regroupement des différents importants signes vus au cours de notre série :



Graphique n°6 : Répartition des différentes manifestations cliniques

### IV-3. Les aspects biologiques :

#### IV-3-1. La vitesse de sédimentation :

La VS est accélérée dans 52 cas soit 100%.

#### IV-3-2. Numération et la formule sanguine.

##### IV-3-2-1. Taux de l'hémoglobine.

L'anémie a été observée dans 30 cas soit 53,5%. Cette anémie est normochrome normocytaire chez 20 cas soit 66,6 %, normochrome macrocytaire dans 5 cas soit 16,6% et hypochrome microcytaire dans 5 cas aussi soit 16,6%.

Tableau n°5 : répartition du taux d'hémoglobine

Taux d'Hb	Hb <8.5	Hb>8.5
Nombre de cas	13	45
Pourcentage	23.2	76.8

##### IV-3-2-2. Taux de globules blancs.

- La neutropénie a été retrouvée dans 7 cas soit 13,2%.
- L'hyperleucocytose a été retrouvée dans 5 cas soit 9,4%

Tableau n°6 : répartition du taux de globules blancs

Taux GB	< 4*10 <sup>3</sup>	4*10 <sup>3</sup> <GB<10 <sup>4</sup>	> 10 <sup>4</sup>
Nombre de cas	7	46	5
Pourcentage	13,2	77,4	9,4

#### IV-3-2-3. Taux de plaquettes.

Tableau n°7 : répartition du taux de plaquettes

Taux de plaquettes	$< 150 \cdot 10^3$	$150 \cdot 10^3 < \text{plq} < 400 \cdot 10^3$	$> 400 \cdot 10^3$
Nombre de cas	8	47	3
Pourcentage	14,8	79,7	5,5

- La thrombopénie a été trouvée dans 8 cas soit 14,8%.

#### IV-3-3. La calcémie :

L'hypercalcémie a été notée dans 8 cas soit 14,8% dont la plupart est supérieure à 120mg/l.

Tableau n°8 : répartition du taux de la calcémie

Calcémie	Ca < 120	Ca > 120
Nombre de cas	53	5
Pourcentage	90,8	9,2

#### IV-3-4- la fonction rénale.

L'insuffisance rénale a été observée chez 19 cas soit 32,7%.

Parmi les 19 cas ayant présenté une insuffisance rénale, 4 avaient une hypercalcémie.

Tableau n°9 : répartition de la fonction rénale

Fonction rénale	Urée < 0.40 Créatine < 20	Urée > 0.40 Créatine < 20	Urée < 0.40 Créatine > 20	Urée > 0.40 Créatine > 20
Nombre de cas	39	11	1	7
Pourcentage	67,2	18,9	1,7	12

#### IV-3-5. L'acide urique.

L'hyperuricémie a été constatée dans 4 cas soit 9,7%.

Tableau n°10 : répartition du taux de l'acide urique

Acide urique	<30	30<Ac<58	>58	Non faite
Nombre de cas	3	34	4	17
Pourcentage	7,3	82,9	9,7	-

Les 4 cas qui présentent une hyperuricémie avaient une insuffisance rénale.

Deux cas avaient à la fois une insuffisance rénale, une hypercalcémie et une hyperuricémie.

#### IV-3-6. Les Protides.

L'hyperprotidémie a été notée dans 6 cas soit 12%.

Tableau n°11 : répartition du taux des protides

Protidémie	prot <80	80< prot <100	prot >100	Non faite
Nombre de cas	44	2	4	8
Pourcentage	88	4	8	-

#### IV-3-7. La protéinurie.

La protéinurie de Bence Jones urinaire a été recherchée chez 35 patients de notre série. Elle est positive dans 34,4% des cas.

Tableau n°12 : répartition de la protéinurie

Protéinurie	PU de 24 h		PU de Bence Jones		Non faite	
	+	-	+	-	PU de 24 h	PU de BJ
Nombre de cas	14	25	12	23	19	23
Pourcentage	35,9	64,1	34,3	65,7	-	-



#### IV-3-8. L'électrophorèse des protides (dans le sang) :

- Un Pic monoclonal d'importance variable a été retrouvé dans 26 cas sur 58 tracés analysés, soit 42,8%.
- Sa migration est dans l'ordre de fréquence décroissante : 31% gamma, 6,7% Beta, 3,4% alpha2 et 1,7 alpha1.

Tableau n°13 : répartition de la migration du pic monoclonal en EPP

EPP	Pic gamma	Pic beta	Pic alpha2	Pic alpha1	Bloc gamma-beta	normale
Nombre de cas	18	4	2	1	1	32
Pourcentage	31	6,7	3,4	1,7	1,7	55,2

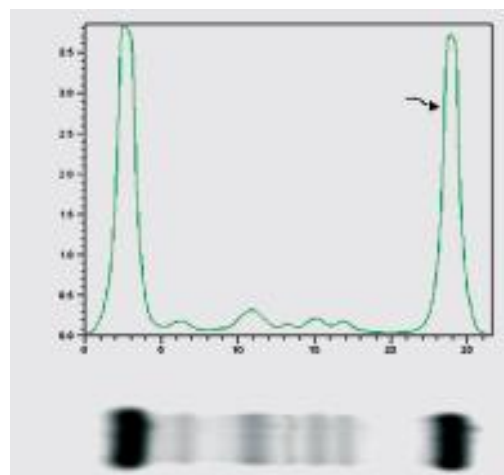


Figure 10 : Présence d'un pic monoclonal à l'électrophorèse des protéines sériques

#### IV-3-9. L'immunoélectrophorèse des protides.

Elle montre les différentes classes de gamma pathie monoclonale.

Tableau n°14 : répartition des différentes classes de gamma pathie monoclonale

IEPP	IgG	IgA	IgM	Chaines légères	Non sécrétant	Non faite
Nombre de cas	13	5	2	16	2	20
Pourcentage	34,2	13,1	5,2	42,1	5,2	-

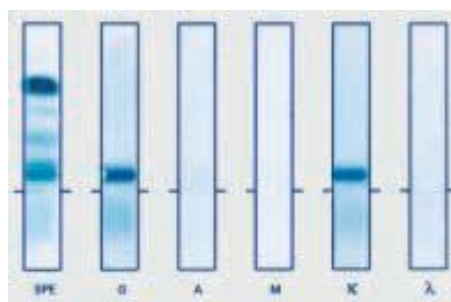


Figure 11 : Identification d'une immunoglobuline monoclonale (IgG-k) par immunofixation.

La distribution de 26 pics de gamma beta et alpha est dispersée sur les différentes classes d'immunoglobulines avec prédominance de chaines légères (42,1%).

Tableau n°15 : répartition des types de chaînes légères

	Type Lambda			Type Kappa			Rapport kappa/Lambda		
	Ig G	IgA	chL	Ig G	IgA	chL	Ig G	IgA	chL
Nombre de cas	4	2	8	7	3	8	1,75	1,5	1
Total	14			18			1,28		
% du Total	43,7			56,2			1,28		

Le type de chaines légères a été recherché dans 32 cas.

Nous avons trouvé dans notre série 56,2% Kappa et 43,7% lambda le ratio kappa/lambda est de 1.28.

#### IV-3-10. Le cholestérol

L'hypercholestérolémie a été notée dans 3 cas soit 7,3%.

Tableau n°16 : répartition du taux de cholestérol

Cholestérol	1.5-2.5	<1.5
Nombre de cas	55	3
Pourcentage	92,7	7,3

#### IV-3-11. La C-réactive protéine.

La CRP est élevée en dehors de toute infection dans 10 cas soit 21,7%.

Tableau n°17 : répartition du taux de CRP

CRP	<6	>6
Nombre de cas	42	16
Pourcentage	65,2	34,8

#### IV-3-12. La bêta 2 microglobuline.

Elle a été recherchée chez 36 cas. Elle était augmentée dans 2 cas soit 5,5%.

Tableau n°18 : répartition du taux de la bêta 2 microglobuline

$\beta$ 2 MicrogLOBuline	>6	<6
Nombre de cas	2	56
Pourcentage	5,5	94,5

#### IV-3-13. LDH.

LDH a été recherchée chez 43 cas. Il était augmenté dans 8 cas soit 18,6%.

Tableau n°19 : répartition du taux de LDH

LDH	200-460	>460
Nombre de cas	50	8
Pourcentage	81,4	18,6

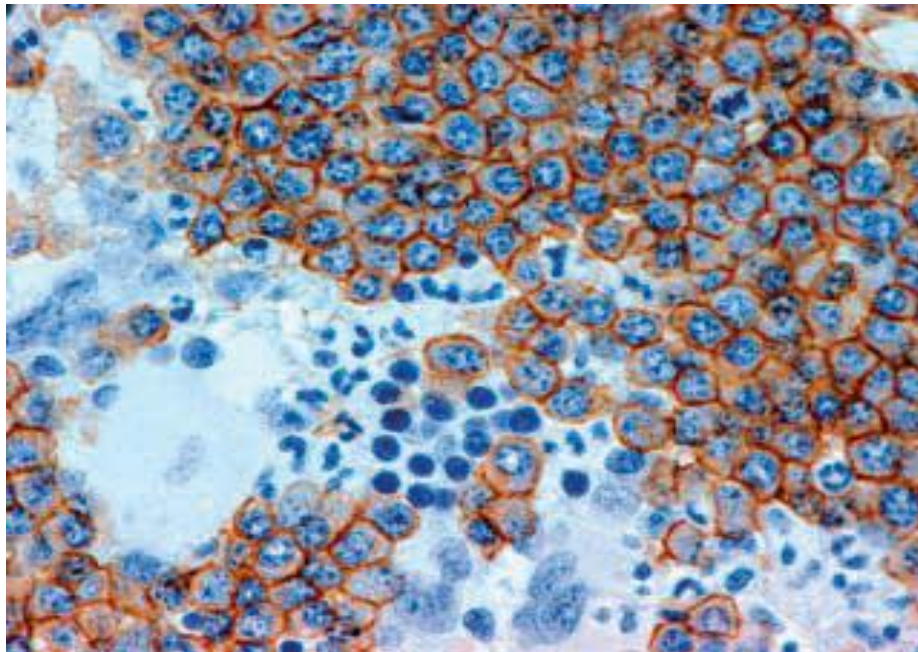
#### IV-4. Les aspects anatomopathologiques.

##### IV-4-1. La Ponction sternale.

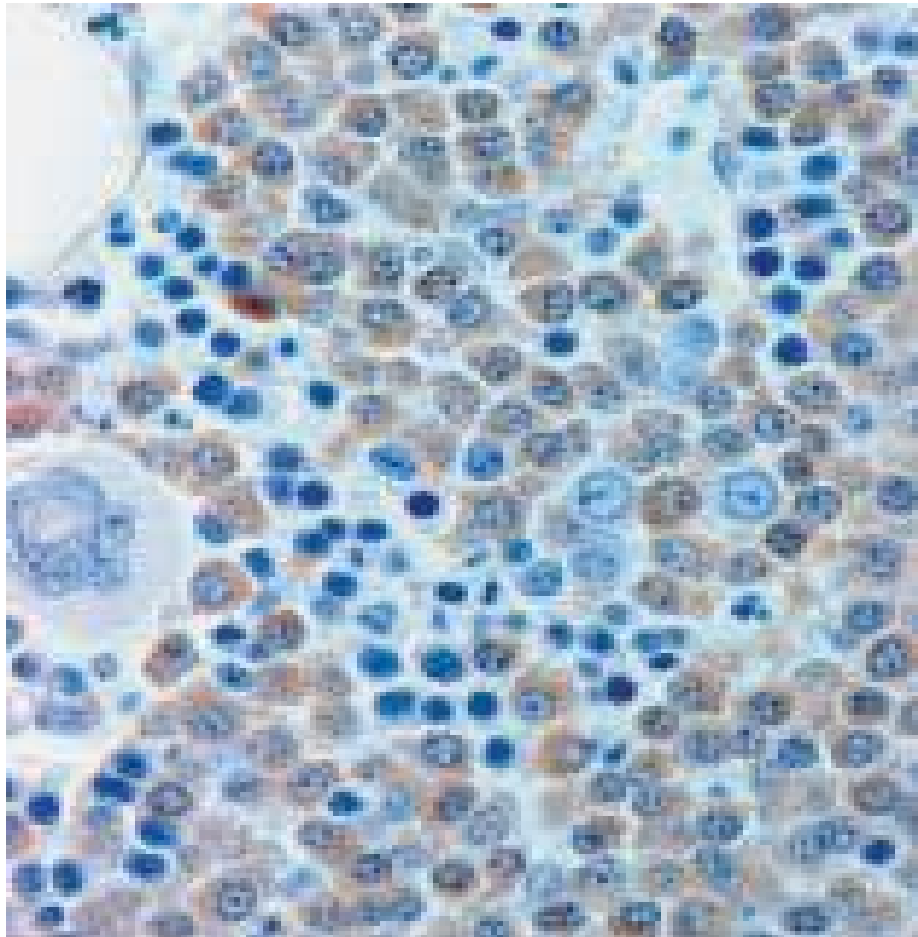
Tableau n°20 : répartition de l'infiltration médullaire plasmocytaire

PS	<10%	10-30%	30-60%	>60%	normale	Non faite
Nombre de cas	5	8	15	6	9	15
Pourcentage	11,6	18,6	34,9	13,9	20,9	-

Chez les 24 cas dont la ponction était normale ou même non faite, le diagnostic s'est basé sur la présence de critères majeurs, notamment d'une hyper gamma monoclonale (sécrétion d'une immunoglobuline monoclonale) et des lésions ostéolytiques.



(a)



Kappa (b)

Figure12: Plasmocytes tumoraux d'un myélome multiple exprimant CD138 (a) et montrant une monotypie Kappa (b) en immunohistochimie (biopsie médullaire).

#### IV-4-2. La biopsie ostéomédullaire

La biopsie ostéomédullaire a été réalisée chez deux cas, l'une concluant la présence d'une infiltration médullaire par un lymphome non hodgkinien de type plasmocytaire avec myélofibrose et l'autre confirmant le diagnostic d'un myélome multiple.

#### IV-4-3. La biopsie des lacunes, tuméfactions osseuses.

- La biopsie des lacunes osseuses cervicale, dorsale fémorale et tibiale a posé le diagnostic de plasmocytome malin.
- Une biopsie de la tête humérale a mis en évidence un lymphome malin non hodgkinien.
- La biopsie des trois tuméfactions de la masse thoracique et de la tuméfaction de la cuisse a montré la présence de plasmocytome malin dans 100% (Tm de la cuisse : plasmocytome cutanée CD138 et CD 20).
- Une biopsie d'un processus tissulaire diffus du canal lombaire qui a objectivé un plasmocytome était scannoguidée.
- La biopsie des glandes salivaires accessoires n'a pas trouvé de dépôts amyloïdes.

Tableau n°21 : répartition des différentes biopsies osseuses

Biopsie	Cervicale	Dorsale	Fémorale	Tibiale
Nombre de cas	2	4	1	2
Pourcentage	22.2	44.4	11.1	22.2

### Observation n°3 :

Il s'agit de Mr L.D âgé de 43 ans sans ATCD pathologiques notables, présentant une tuméfaction du genou gauche douloureuse à la palpation et une altération de l'état général. Le bilan biologique : NFS : a objectivée une anémie normochrome macrocytaire (Hb : 9,1g/dl VGM : 97 $\mu$ 3 CCMH : 32%) et une thrombocytose (PLQ : 532.103/mm3), VS accélérée (105/120). La calcémie, l'uricémie et la fonction rénale étaient normales. Le bilan protidique a révélé une gammapathie monoclonale à IgG Kappa. La ponction sternale : plasmocytose à 12%. La biopsie a conclu à un plasmocytome du genou. La radiographie des os longs a montré des lésions ostéolytiques avec lyse corticale (figure 13). La TDM de la cuisse gauche a confirmé l'existence d'au moins deux lésions ostéolytiques expansives (une masse épiphyso métaphysaire de l'extrémité inférieure du fémur gauche et l'autre au niveau de l'apophyse tibiale antérieure) (figure14). Le patient était classé en stade IIIA de Durie et Salmon. Il a été mis sous polychimiothérapie type VAD, mais perdu de vue après sa deuxième cure.



(a)



(b)

Figure 13 : radiographie du membre inférieur de face (a) et de profil (b) montrant des lésions ostéolytiques avec lyse osseuse.



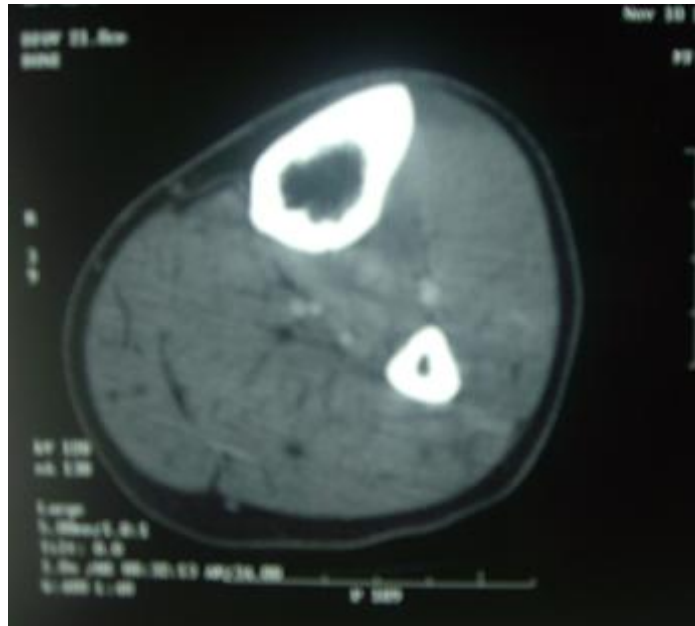


Figure 14 : TDM de la cuisse gauche montrant des lésions ostéolytiques

#### IV-5. Aspects radiologiques :

- L'atteinte du crâne a été constatée chez 43 cas soit 74,1% sous forme de lésions lytiques à l'emporte-pièce de nombre variable.

Tableau n°22: répartition des lésions radiologiques du crâne

Lésions radiologiques	Nombre de cas	Pourcentage
Lésions lytiques	43	74,1%
Absence de lésion Rx	15	25,8%

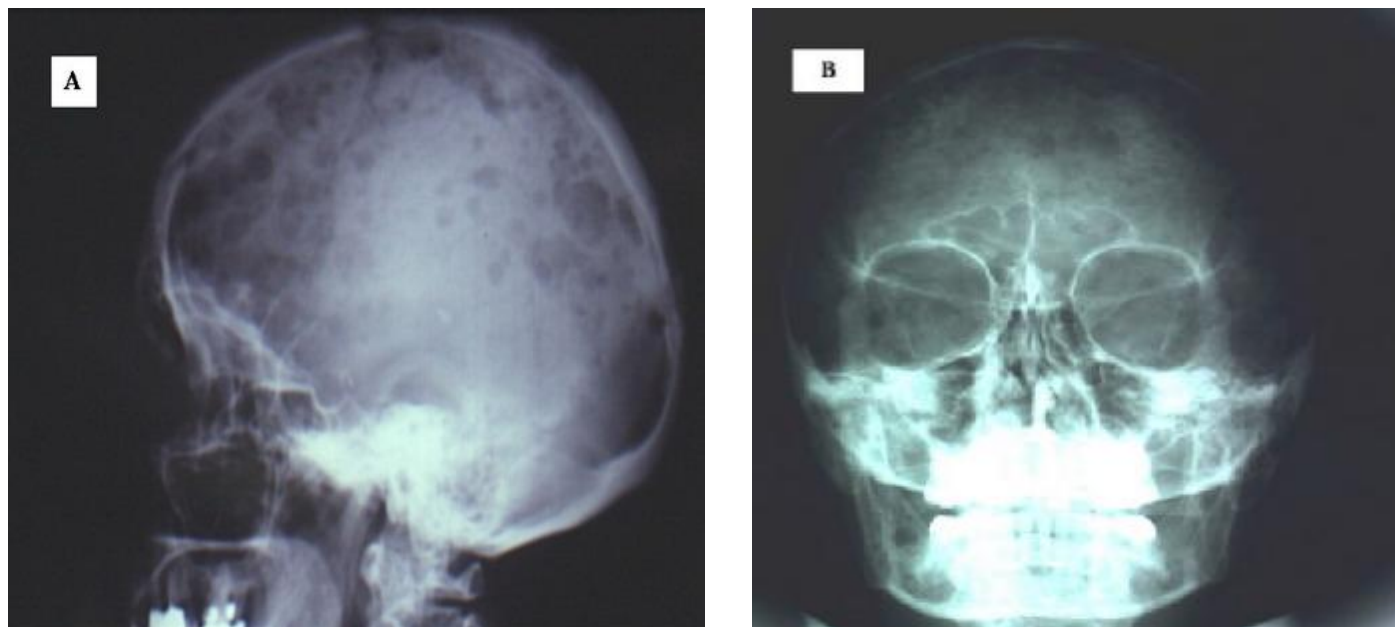


Figure15 : Lésions ostéolytiques multiples du crâne dans un myélome multilpe.

Noter en B l'apsect microgéodique du crâne

L'atteinte du rachis a été retrouvée dans 16 cas soit 27,2% le signe radiologique le plus fréquent est le tassement vertébral.

Tableau n°23: répartition des lésions radiologiques du rachis

Lésions radiologiques	Nombre de cas	Pourcentage
Tassement vertébral	8	13,8
Déminéralisation osseuse	4	6,7
Remaniement arthrosiques	4	6,7
Absence de lésion Rx	42	72,4

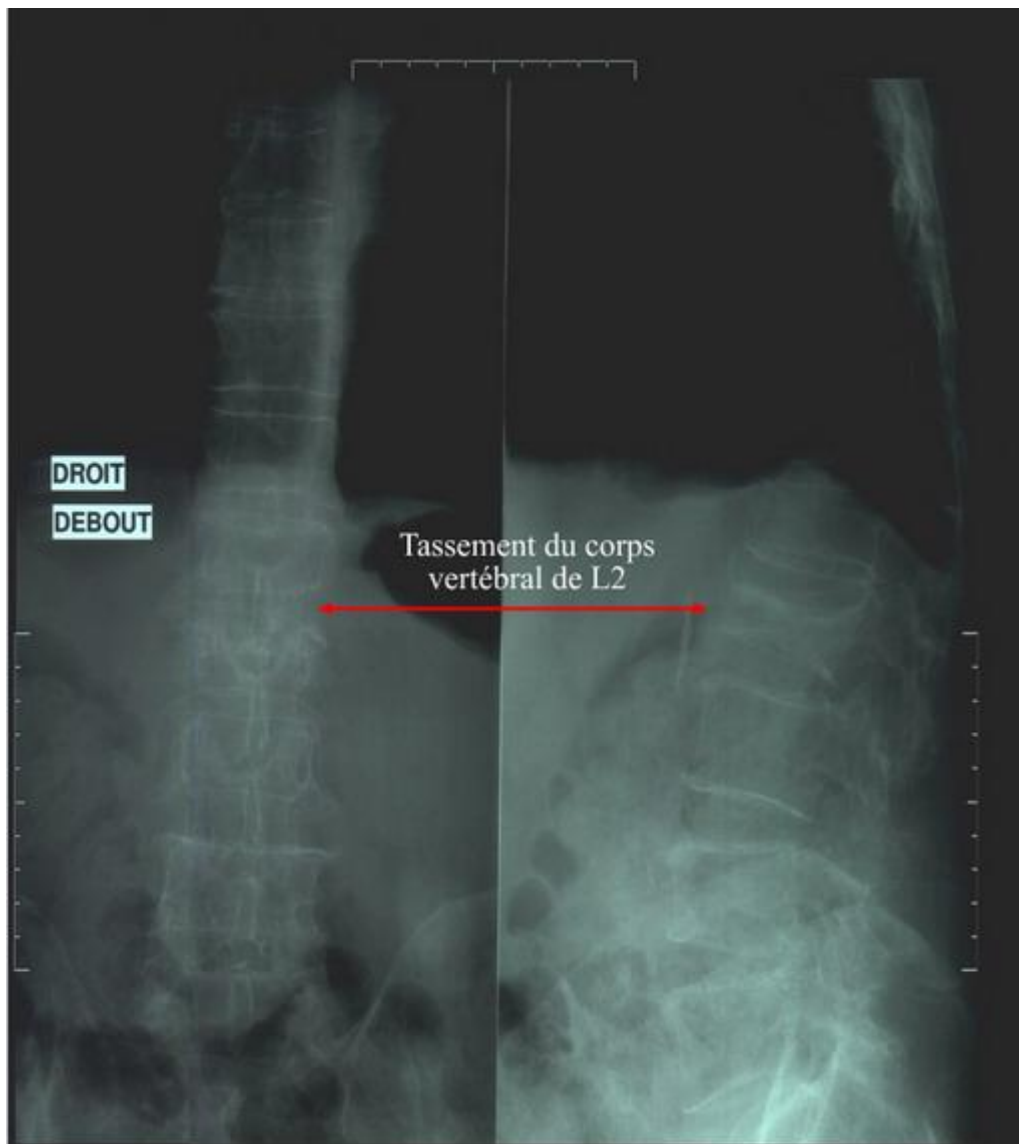


Figure 16 : Radiographies standard du rachis lombaire face + profil

L'atteinte du bassin a été observée dans 15 cas sous forme de déminéralisation osseuse.

Tableau n°24: répartition des lésions radiologiques du bassin

Lésions radiologiques	Nombre de cas	Pourcentage
Déminéralisation osseuse	15	41,6
Absence de lésion Rx	21	58,3
Non faite	22	-

- L'atteinte des os longs a été notée dans 9 cas sous forme de lacunes

Tableau n°25: répartition des lésions radiologiques des os longs

Lésions radiologiques	Nombre de cas	Pourcentage
Lacunes avec soufflure	9	25
Absence de lésion Rx	27	75
Non faite	22	-



Humérus



fémur

Figure 17 : Lésions géodiques et multilacuniaries des os longs

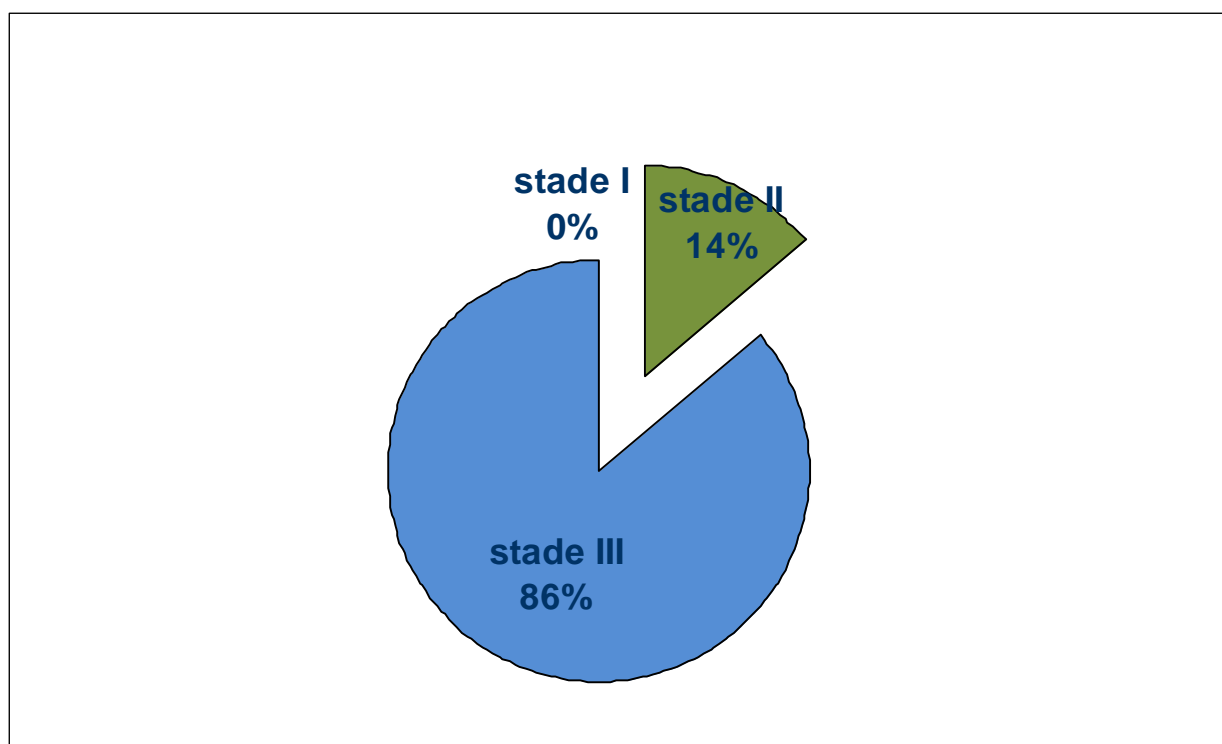
La radiographie pulmonaire a révélé la présence de cardiomégalie dans 4 cas, d'opacités pulmonaires dans 3 cas, de syndrome interstitiel dans 2 cas et d'épanchement pleural dans un seul cas.

#### IV-6. Classification pronostique

Selon la classification de Durie et Salmon, nous avons classé nos patients. Nous avons constaté que la majorité de nos patients se trouve au stade III 50 cas soit 86,2%.

Tableau n°26 : répartition des stades selon la classification pronostique de Salmon et durie

	Total		Stade A		Stade B	
	Nombre de cas	Pourcentage	Nombre de cas	Pourcentage	Nombre de cas	Pourcentage
Stade I	0	0	0	0	0	0
Stade II	8	13,8	8	100	0	0
Stade III	50	86,2	44	88	6	12



Graphique n°7 : classification pronostique de Salmon et durie en fonction des stades

#### IV-7. Complications au cours de l'hospitalisation :

Le suivi régulier de nos patients a permis de déceler des complications que se soient lors des hospitalisations ou en ambulatoire.

Les complications infectieuses sont les plus fréquentes, principalement les infections urinaires, suivies des infections pulmonaires puis les infections ORL.

Les complications rénales sont mentionnées dans 5 cas sous forme d'insuffisance rénale dont un cas avait une tubulopathie myélomateuse.

Les complications hémorragiques sont retrouvées chez 3 cas sous forme d'épistaxis de purpura et gingivorragie.

Les fractures sur os pathologique sont retrouvées dans 2 cas.

Un cas a présenté une compression médullaire incomplète avec sd rachidien dorsal et un autre a présenté une compression médullaire lente avec un sd pyramidal des 2 membres inférieurs et une incontinence urinaire.

Un cas a présenté un accident vasculaire cérébral sylvien.

#### Observation n°4 :

Il s'agit de Mr L.A âgé de 42ans, diabétique depuis 4ans sous régime seul, suivi depuis 2007 pour myélome multiple à chaînes légères lambda stade IIIA, présentant des douleurs dorso lombaires. Le diagnostic a été retenu devant :

- Images lacunaires au niveau des corps vertébraux lombaires, crâne, bassin.
- Plasmocytose médullaire à 10%.
- Présence de chaînes légères Lambda dans les urines.

Le traitement était à base du VAD (4 cures).

L'évolution était marquée par l'accentuation des douleurs dorso lombaires avec un sd rachidien dorsal à l'examen clinique d'où l'indication d'une IRM médullaire (figure 18) qui a objectivé une atteinte rachidienne d'allure myélomateuse avec compression médullaire à hauteur de D8. Il a été mis sous corset dorsal (pas d'indication chirurgicale). Par ailleurs, il a présenté une paralysie faciale périphérique qui a disparu sous corticothérapie. Actuellement il reprend ses cures de VAD, mais il se plaint toujours de douleurs dorsales.

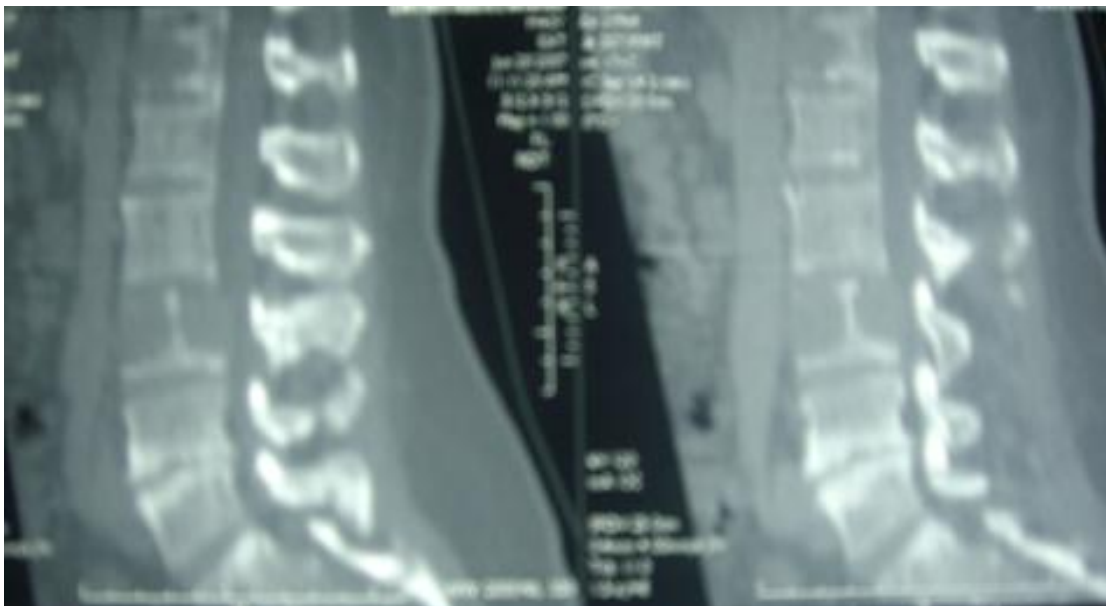


Figure 18 : IRM médullaire montrant une atteinte rachidienne d'allure myélomateuse avec compression médullaire à hauteur de D8.

## IV-8 Les aspects thérapeutiques

Dans notre étude nous avons essayé de montrer les différents bras thérapeutiques selon le traitement de première intention.

### IV-8-1 Traitement de fond.

Tableau n°27: répartition des différents protocoles de chimiothérapie

Traitement de première intention	Alexanian	VAD	VMCP	COP
Nombre de cas	32	10	3	1
Pourcentage	69,5	21,7	6,5	2,2

Les patients qui ont bénéficié d'un traitement de première intention à base d'Alexanian sont les plus nombreux (69,5% des cas).

- Un patient parmi eux a été mis sous VAD devant l'inefficacité thérapeutique de l'Alexanian seul.
- Le protocole VAD a été utilisé chez 10 cas soit 21,7%. Ainsi il a été décidé chez un patient mais ce dernier a refusé le traitement.
- Le protocole VMCP a été réalisé chez 3 patients soit 6,5%.
- Le protocole COP a été administré chez un seul patient.
- L'abstention thérapeutique a été mise chez 9 cas soit 16.2%, 5 cas ont été perdus de vu, deux patients sont sortis contre avis médical et pour les deux derniers, ils sont décédés avant de prélever le traitement.
- Pour les 2 cas restants, un traitement symptomatique seulement a été administré un à base de tramadol + lovenox et l'autre a bénéficié de 23 séances de radiothérapie.
- 5 patients ont bénéficié d'un traitement à base du Zolédronate.
- Un de nos patients a bénéficié de l'allogreffe de la moelle et 2 sont en attente.



Tableau n°28 : répartition des différents protocoles de chimiothérapie en fonction des stades de la maladie

Traitement	Alexanian	Alexanian	VAD	VMCP	COP
Stade	seul	+ VAD			
Stade I	0	0	0	0	0
Stade II	3	0	0	1	0
Stade III	27	1	10	2	1

Dans notre étude, la mono chimiothérapie à base d'Alexanian est la plus utilisée (69,5%) la poly chimiothérapie à base de VAD à été employé dans (21,7%).

#### IV-8-2 Traitement d'entretien.

- La thalidomide a été décidée chez 6 cas mais il n'a pas été démarré soit par manque de moyen soit parce que le patient refuse le traitement.
- VAD/3mois a été administré chez 4 patients.
- Un seul patient a bénéficié du chloraminophène 5 J/Mois.
- Deux patients ont été candidats pour greffe de moelle.

## IV-9 Les aspects évolutifs :

Nous avons étudié l'évolution sous traitement pour chaque stade classé selon la classification de Durie et Salmon.

### IV-9-1.Stade II.

Tableau n°29 : l'évolution sous traitement pour le stade II

Evolution après n° de cures	Alexanian seul (c=cures)	Alexanian + VAD	VAD	CMVP	COP
Bonne réponse	12 c= 1 cas	-	-	-	-
Pas de réponse	1c = 1cas 12c = 1 cas	-	-	6 c = 1cas	-
Aggravation	-	-	-	-	-

#### IV-9-2.Stade III

Tableau n°30 : l'évolution sous traitement pour le stade III

Evolution après n° de cures	Alexanian seul (c= cures)	Alexanian + VAD	VAD	CMVP	COP
Bonne réponse	1 c= 5 3c=1 6c =7 12 c=2		1c=1 2c=1 3c=1 4c=1 5c=1 6c=1 12c=1	12c=1	12 c=1
Nombre de cas	15	0	7	1	1
Pas de réponse	1c = 5 2c = 1 3c=2 4c=1 6c=3	6c=1		1c= 1cas 6c=1cas	
Nombre de cas	12	1	0	2	0
Aggravation	12c=2		6c=1		
Nombre de cas	2	0	1	0	0

Tableau n°31 :L'évolution en fonction des stades

stades	Bonne évolution	Pas de réponse	Aggravation
I	0	0	0
II	1	3	0
III	24	15	3
Total	25	18	3

- Nous avons remarqué que 18 patients non pas répondu à la chimiothérapie, parmi lesquels 15 se trouvaient au stade III, 3 au stade II.
- Aussi on a remarqué que 25 patients ont bien évolué sous la chimiothérapie parmi lesquels 24 se trouvaient au stade III.

Tableau n°32 : L'évolution des patients

Stades	Décès	Perdus de vue	Toujours suivis
Nombre de cas	SI =0 SII =1 SIII =4	SI =0 SII =5 SIII =35	SI =0 SII =1 SIII =8
Total	5	40	9
Pourcentage	9,2	74	16,6

Les sujets décédés au cours d'hospitalisation sont au nombre de 5 soit 9,2%.

Les causes de décès ne sont pas précisées sauf pour un seul patient décédé dans un tableau de pancytopenie sévère secondaire à l'envahissement médullaire plasmocytaire.

Tableau n°33 : répartition de la durée de suivi

Durée de suivi en mois	Nombre de cas	Pourcentage
(0-6)	9	15,5
(6-12)	5	8,6
(12-24)	30	51,7
(24-36)	8	13,8
(36-48)	6	10,3

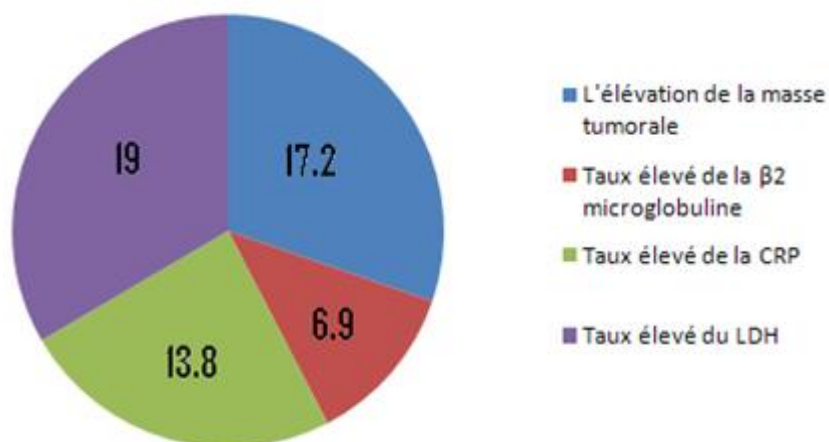
Tableau n°34 : Tableau récapitulatif

Caractéristiques de nos patients	Nombre de cas (%) (%)
Nombre total des patients	58(100)
Age moyen	60 [38-96]
30-39	8 (2)
40-49	12 (12)
50-59	14 (29)
60-69	(28)
70-79	(22)
80-89	(5)
90-99	(2)
Sexe	
Femmes	26 (45)
Hommes	32 (55)
Atiente osseuse	49(84.5)
Manifestation hématologique	21(36.2)
Manifestation infectieuse	9(15.5)
Complications ossueses	5(8.2)
Complications neurologiques	10(17.2)
Complications rénale	6(10.3)
hypercalcémie	5(8.6)
Hb (g/dl)	
>8.5	43(76.8)
<8.5	13(23.2)
Ca (mg/l)	
<120	49(90.7)
>120	5(9.2)
Urée (g/l) créat (mg/l)	
Urée <0.4 créat<20	39(67.2)
Urée >0.4 créat<20	11(18.9)
Urée <0.4 créat>20	1(1.7)
Urée >0.4 créat>20	7(12)
L'acide urique (mg/l)	
<30	3(7.3)
30< -<58	34(82.9)
>58	4(9.7)

IgG	13(34.2)
IgA	5(13.1)
IgM	2(5.2)
B2 (mg/l)	
<6	34(94.4)
>6	2(5.5)
LDH (UI/l)	
200<-<460	35(81.4)
>460	8(18.6)
Plasmocytose médullaire	
<10	5(11.6)
10-30	8(18.6)
30-60	15(34.9)
>60	6(13.9)
Classification de Durie et Salmon	
Stade II	8(14)
Stade III	50(86)

## V- Résultat Analytique

Nous nous sommes intéressé à étudier les facteurs de mauvais pronostic.



Graphique n°8 : La répartition des facteurs de mauvais pronostic en pourcentage

Le taux élevé du LDH représente le facteur de mauvais pronostic le plus fréquent (19%).

Tableau n°35 : Répartition des facteurs pronostiques

	Nombre de malades	Pourcentage %
Elévation de la masse tumorale + taux normal du $\beta$ 2 et LDH	4	6,9
taux normal de la masse tumorale + Elévation du $\beta$ 2 et LDH	7	12,1
Elévation de la masse tumorale + Elévation du $\beta$ 2 et LDH	6	10,3
taux normal de la masse tumorale + taux normal du $\beta$ 2 et LDH	41	70,7
Total	58	100,0



Tableau n°36 : Répartition des facteurs pronostique en fonction des tranches d'âge

			tranche d'âge			
			≤ 49	50 ≤ - ≤ 69	≥ 69	Total
Facteur PC	Elévation de la masse tumorale + taux normal du β2 et LDH	Nombre de malades	1	2	1	4
		Pourcentage %	10,0%	5,6%	8,3%	6,9%
	taux normal de la masse tumorale + Elévation du β2 et LDH	Nombre de malades	1	5	1	7
		Pourcentage %	10,0%	13,9%	8,3%	12,1%
	élévation de la masse tumorale + élévation du β2 et LDH	Nombre de malades	0	4	2	6
		Pourcentage %	,0%	11,1%	16,7%	10,3%
	taux normal de la masse tumorale + taux normal du β2 et LDH	Nombre de malades	8	25	8	41
		Pourcentage %	80,0%	69,4%	66,7%	70,7%
	Total	Nombre de malades	10	36	12	58
		Pourcentage %	17,2%	62,1%	20,7%	100,0%

Tableau n°37 : Lien entre facteur pronostique et stade de la maladie

			Facteur PC				
			Elévation de la masse tumorale + taux normal du $\beta$ 2 et LDH	taux normal de la masse tumorale + Elévation du $\beta$ 2 et LDH	Elévation de la masse tumorale + élévation du $\beta$ 2 et LDH	taux normal de la masse tumorale + taux normal du $\beta$ 2 et LDH	Total
stade de la maladie	II	Nombre de malades	1	2	1	4	8
		Pourcentage %	12,5%	25,0%	12,5%	50,0%	100,0%
	III	Nombre de malades	3	5	5	37	50
		Pourcentage %	6,0%	10,0%	10,0%	74,0%	100,0%
	Total	Nombre de malades	4	7	6	41	58
		Pourcentage %	6,9%	12,1%	10,3%	70,7%	100,0%

L'association entre les facteurs de mauvais pronostic et les tranches d'âge et entre les facteurs de mauvais pronostic et le stade de la maladie n'a pas été significative du fait du petit effectif.

## VI Discussions et commentaires

### VI-1- Les aspects épidémiologiques :

#### VI-1-1-Incidence

Selon une estimation récente de la société américaine de cancérologie, près de 12000 nouveaux cas de MM sont observés et environ 9000 décès imputables à cette affection se produisent chaque année aux états unis [19].

Cependant on trouve 3600 nouveaux cas et 2300 décès qui se produisent chaque année en France [20].

Le myélome n'est donc pas une maladie rare, même s'il ne concerne que 1% de tous les cancers et 2% de mortalité par cancers [19]. Il représente ainsi 12% des cancers hématopoiétiques et il est classé le deuxième cancer du sang le plus courant après le lymphome non hodgkinien [2].

L'incidence du MM dans le monde est de 1 à 7 nouveaux cas / 100000 habitants, cette dernière varie d'un pays à l'autre [9].

Des chiffres de 2 à 4 nouveaux cas / 100000 habitant sont rapportés en Europe, aux Etats unis et en Océanie.

Par contre, le MM est moins fréquent dans les populations asiatiques avec une incidence de 1.5 / 100000 au Japon, en Chine et en Inde [19].

Outre, on remarque que l'incidence du myélome est très élevée chez les Noirs américains, par exemple, dans le comté de Los Angeles (Californie), l'incidence est de 9.8 / 100000 chez les hommes Noirs contre 4.3 / 100000 chez leurs homologues caucasiens.

L'incidence croît avec l'âge. De meilleurs techniques diagnostiques et l'accroissement de la durée de vie peuvent expliquer au moins en partie cette augmentation d'incidence au cours des derniers décennies [21, 22, 23].

## VI-1-2- Age :

Tableau n°38 : les résultats de différentes séries concernant l'âge.

Auteurs	Pays	Age Moyen	Maximum de fréquence	< 40 ans
Kyle 1975 [31]	USA	61.5 ans	60-69 ans : 39%	2%
Bataille 1988 [29]	France	65 ans	70-80 ans : 45%	1%
Koffi K.G 2000 [24]	Cote d'ivoire	58 ans	60-70 ans : 44%	4%
Ben abdeladhim 1989 [28]	Tunis	57.6 ans	50-59 ans : 41.5 %	7.5%
Mrabet.R 2003 [26]	Algérie	63 ans	65-70 ans : 42%	15%
Benyaich.I 2001 [25]	Maroc (Rabat)	56.78 ans	50-59 ans : 33.7%	3.1%
Rachid .M 2004 [27]	Maroc (Casa)	56.7 ans	50-59ans : 39%	7.3%
Notre Série	Maroc (Fès)	61 ans	50-59 ans : 29%	2%

Le MM est une maladie des personnes relativement âgées. Sa fréquence est en augmentation et croît avec l'âge. Le pic de fréquence va selon les pays de 65 ans à 70 ans. Les cas observés ayant 40ans sont rares (2%) [19]. Donc la maladie de Kahler est une maladie exceptionnelle avant 40 ans. Quelques observations ont été faites entre 30 et 40 ans, mais la maladie ne semble pas exister plus tôt, notamment dans l'enfance.

La maladie est d'autant plus fréquente que l'âge devient plus grand [31.32] la prévalence du MM après 80 ans est de 6 à 16% selon les séries [30].

Par rapport à la littérature, nos patients sont plus jeunes. Le pic de fréquence dans notre série est observé entre 50-59 ans, comme d'ailleurs dans les autres villes marocaines. On note également une rareté des adultes jeunes avec environ 14%, et un patient avait un âge inférieur à 40 ans.

#### VI-1-3- Sexe :

Tableau n°39 : la distribution selon le sexe dans différentes séries de MM.

Auteurs	Hommes %	Femmes%	Sexe ratio
Kyle [31]	61	39	1.5
Bataille [29]	51	49	1
Koffi .K.G [24]	56	44	1.3
Ben abdeladhim [28]	63.2	36.8	1.72
Benyaich .I [25]	61.2	38.8	1.57
Notre série	55	45	1.23

Notre étude est en faveur d'une légère prédominance masculine soit 55% contre 45% chez la femme avec un sexe ratio de 1,23. Cette légère prédominance masculine a été déjà rapportée par certains auteurs qui montrent une prédominance masculine nette [33,30].

A l'opposé, la plupart des études réalisées sur des cas beaucoup plus important [31, 34] battent en brèche cette notion. En effet tous ces auteurs affirment qu'il n'y a pas de prédominance d'un sexe sur l'autre.

On note aussi que l'origine géographique des patients joue un rôle dans la variation du sexe ratio puisque dans les pays africains (Cote d'Ivoire, Tunisie et Maroc), le sexe ratio est supérieur à celui des pays européens.

## VI-2- Le diagnostic positif [3].

Le myélome multiple est une maladie très polymorphe, toutes les disciplines médicales peuvent être confrontées aux manifestations d'un myélome non connu. Mais en effet, elle touche en priorité le squelette et se manifeste classiquement par des douleurs osseuses.

Poser le diagnostic positif de MM est le plus souvent aisé en confrontant les critères cliniques, radiologiques, biochimiques et cytologiques. En effet, deux moyens simples vont permettre de souligner l'existence d'une prolifération plasmocytaire :

- Un moyen direct, en mettant en évidence des cellules tumorales au sein de la moelle : myélogramme.
- Un moyen indirect ; la mise en évidence d'un marqueur tumoral plasmocytaire (Ig monoclonal) dans le sang ou les urines.

Le diagnostic du MM est établi à partir des critères élaborés par le South West oncology group en 1977, incluant des critères majeurs et des critères mineurs.

Le diagnostic est confirmé, si sont associés au moins un critère majeur + 1 critère mineur ou 3 critères mineurs dont au moins la plasmocytose et le pic (Annexe 2).

## VI-3- Les aspects cliniques :

### VI-3-1- les signes révélateurs :

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

Ailleurs, le MM peut se révéler par une complication : insuffisance rénale, infection, troubles neurologiques, manifestations hématologiques, amylose. Parfois le MM est de découverte fortuite sur un bilan biologique ou radiologique demandé pour une altération de l'état général : VS accélérée, anémie ou pancytopenie, protéinurie, gammapathie monoclonale, déminéralisation osseuse. [35]

#### VI-3-1-1- les signes généraux :

L'esthénie, l'amaigrissement et la fièvre en dehors de toute infection peuvent être révélatrices de la maladie [36]. Dans notre série, les signes généraux sont révélateurs dans 9 cas soit 15.5%.

#### VI-3-1-2- les douleurs ostéoarticulaires :

Tableau n°40 : les résultats de différentes séries concernant les douleurs osseuses révélatrices de la maladie de Kahler.

Auteurs	Douleurs osseuses
Bauder .F [37]	63-90%
Kyle [31]	68%
Koffi .K.G [24]	66%
Rachid .M [27]	79%
Benyaich .I [25]	65%
Mrabet .R [26]	82%
Notre série	63.7%

Selon Ioët [38] les douleurs osseuses sont très fréquemment inaugurales de la maladie. Leur fréquence est variable d'un auteur à l'autre. Dans notre étude, la douleur osseuse était le principal motif de consultation. Les tuméfactions osseuses ont été observées chez 2 cas soit 3.4%.

#### VI-3-1-3- le syndrome anémique.

D'après Benabdeladhim [39] et Kyle [31], l'anémie est révélatrice de la maladie dans 7% des cas. D'après Rachid .M [27], on a noté 15% des cas et d'après Benyaich .I [25] on a mentionné 12% des patients. Dans notre expérience, l'anémie révèle la maladie chez 8.6% des cas.

#### VI-3-1-4-le syndrome hémorragique

Selon Benabdeladhim [39], les hémorragies n'ont jamais été révélatrices de MM. Par contre d'après Mrabet .R [26] le syndrome hémorragique a révélé la maladie dans 3.6% et d'après Benyaich .I [25], le syndrome hémorragique lié à la thrombopénie a révélé la maladie dans 4% (4 cas). Il est représenté par un purpura dans 2 cas et des épistaxis et gingivorragies dans 2 autres cas. Dans notre série, le syndrome hémorragique a été constaté chez un seul cas soit 1.72%.

#### VI-3-1-5- les complications révélatrices.

Les différents signes cliniques révélateurs du MM sont déjà en eux même des complications et inversement, toutes ces complications peuvent inaugurer la maladie [38].



Tableau n°41 : les résultats de différentes séries concernant les complications révélatrices.

Complications	Mrabet .R [26]	Koffi .K.G [24]	Rachid .M [27]	Benyaich .I [25]	Notre série
Insuffisance rénale	4.5%	17%	8%	6%	5.2%
Signes neurologiques	25%	5%	14%	2.04%	1.7%
Complications infectieuses	-	17%	-	1.02%	1.7%

- Les manifestations rénales sont moins révélatrices que les manifestations osseuses et hématologiques [38]. Seule la série de Joan Bladé [40] comporte 20% d'insuffisance rénale.
- Concernant notre série, l'insuffisance rénale n'est révélatrice de la maladie que dans 5.2 %. Ce chiffre bas est probablement dû au fait que le biais de recrutement lié à l'hospitalisation directe des patients avec insuffisance rénale inaugurale en néphrologie dans notre hôpital.
- Les complications neurologiques inaugurant le tableau clinique dans 14% des cas [27]. Il s'agit habituellement de compression médullaire et radiculaire, rarement de neuropathies périphériques et exceptionnellement d'atteintes neurologiques centrales [41].
- Les complications infectieuses sont très fréquentes. Elles sont révélatrices dans 17% [24].
- L'hypercalcémie est présente d'emblée dans 25% des cas [38, 42].

- L'amylose peut révéler le MM dans 5% des cas [43]. Il s'agit d'une amylose type AL caractérisée par l'accumulation de dépôts amyloïdes au niveau du tube digestif, cœur, reins et articulations.
- Par contre, dans notre série, l'hypercalcémie et l'amylose n'ont jamais été révélatrices de MM.
- La neuropathie périphérique a été révélatrice de la maladie que chez un seul patient ainsi que le syndrome méningé.
- Certaines circonstances de découverte dites rares ont été rapportées par d'autres auteurs. Il s'agissait de l'accès goutteux, des tableaux de polyarthrites rhumatoïdes et des syndromes hématologiques indirects tels que la VS accélérée et la présence de rouleaux érythrocytaires [33,44].

Au total, les signes révélateurs selon les pays sont les suivants :

Algérie [26] :

- Dirs osseuses 82%
- IR 4.5%
- Syndrome hémorragique 3.6%

Cote d Ivoire [24] :

- Dirs osseuses 66%
- Anémie 18%
- IR 17%
- Signes neurologiques 5%

Casablanca [27] :

- Dls osseuses 79%
- Signes neurologiques 14%
- Sd anémique 15%
- IR 8%

### Notre série :

- Douleurs osseuses 63,7
- AEG 15,5
- Sd hématologique 12%
- IR 5,1
- La neuropathie 1,7

### VI-3-2- les symptômes cliniques habituels.

Dans le MM, les manifestations cliniques sont polymorphes, nous n'avons pas retrouvé de myélome asymptomatique ; ce qui confirme les écrits de ROSEAU selon laquelle, le myélome asymptomatique est rare et concerne moins de 10% des MM [32].

#### VI-3-2-1- les manifestations générales.

Une asthénie, un amaigrissement inexpliqué, une fièvre en dehors de toute infection, doivent faire rechercher systématiquement un myélome au même titre qu'une autre néoplasie [38]. D'après notre étude, ces manifestations générales sont présentes dans 39 cas, soit 67.2%. Cette altération de l'état général était souvent le fait du retard de consultation et concernait souvent la population la plus âgée.

#### VI-3-2-2- les manifestations ostéoarticulaires

##### a- Les douleurs osseuses.

Les douleurs osseuses sont quasi-constantes (90%) et très souvent inaugurales. Ce sont des douleurs profondes permanentes, à recrudescence nocturne, non soulagées par le repos qui siègent préférentiellement au niveau du rachis, du bassin et du thorax, voire diffuses. Elles apparaissent et s'aggravent progressivement devenant résistantes aux antalgiques simples et entraînant une importance fonctionnelle douloureuse. Il peut se greffer parfois une note mécanique [45].

Le tableau suivant montre la fréquence des douleurs osseuses selon les auteurs.

Tableau n°42 : la fréquence des douleurs osseuses selon les auteurs

Auteurs	Douleurs osseuses
Kyle [31]	68%
Bataille .R [29]	70%
Koffi .K.G [24]	66%
Notre série	78.7%

Le tableau suivant montre la variabilité de la localisation des douleurs osseuses selon les auteurs.

Tableau n°43 : la variabilité de la localisation des douleurs osseuses selon les auteurs.

Siège	Koffi .K.G [24]	Benyaich .I [25]	Notre série
Rachis	77%	38.4%	37.5%
Bassin	16%	10.86%	12.5%
Membres	20%	7.97%	10.93%
Cotes	41%	20.28%	10.93%

Dans notre série, les douleurs osseuses sont très fréquentes (78.7%), la majeure partie des douleurs prédomine au niveau du rachis soit 37.5% des patients ensuite viennent la douleur du bassin 12.5%, des membres des cotes à 10.93% chacune.

Ces différentes constatations ont été également rapportées par les données de la littérature dans lesquelles la plupart des auteurs sont unanimes que le siège principal des douleurs est rachidien en particulier le rachis lombaire [30] [46] [47].

Ces douleurs qui constituent le principal symptôme fonctionnel et peuvent s'expliquer dans la plupart des cas par une ostéolyse vertébrale avec ou sans tassement, couplées le plus souvent à l'asthénie et à la cachexie. Ces douleurs entraînent parfois une importance fonctionnelle dont la valeur pronostique est importante [34]. Elles sont le plus souvent associées à des radiculalgies sciatiques et cervico-brachiales [47] [48].

b- Les tuméfactions osseuses :

Les tuméfactions osseuses sont plus rares et attirent l'attention lorsqu'elles atteignent les os superficiels : crâne, mandibules, côtes, clavicules et sternum [38].

La présence de ces tumeurs a été relevée chez 8 patients, soit 13.1% de la série rapportée, avec des localisations différentes ; 66.6% des tuméfactions siègent au niveau des membres inférieurs et 33.3% siègent au niveau de thorax.

c- Les fractures sur os pathologique :

Le tableau suivant montre la fréquence des fractures pathologiques selon les auteurs.

Tableau n°44 : la fréquence des fractures pathologiques selon les auteurs

Auteur	Fractures pathologiques
Koffi .K.G [24]	10%
Zemmal.N [49]	40%
Benyaich .I [25]	13%
Notre série	8.2%

Le tableau ci-dessous montre la fréquence de la localisation de ces fractures pathologiques :

Tableau n°45 : la fréquence de la localisation de ces fractures pathologiques :

Localisation	Zemmal.N [49]	Benyaich .I [25]	Notre série
Os long	13	42	3
Os plats	2	44	2

Les fractures pathologiques compliquent le MM dans 40% des cas [50].

Le squelette périphérique est rarement touché (seulement 22% de l'ensemble des fractures) [51].

Le col du fémur représente le site préférentiel de ces fractures, ces dernières peuvent être spontanées ou secondaires à un traumatisme de faible énergie [51].

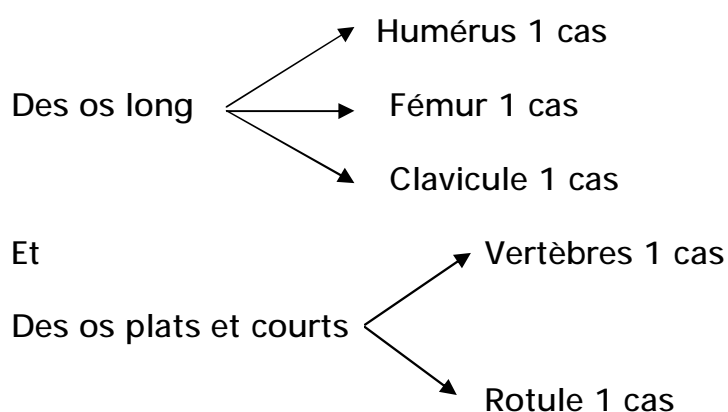
Dans la majorité des cas, les fractures annoncent la maladie [52].

Des fractures de risque ont été retrouvés notamment :

- Le stade III de la maladie.
- L'hypercalcémie.
- La prise de corticostéroïdes.
- La chimiothérapie [52].

Dans notre série, les fractures sur os pathologique sont retrouvées dans 5 cas soit 8.2%.

Localisées au niveau :



### VI-3-2-3- les manifestations hématologiques :

#### a- L'anémie :

L'anémie est présente dans plus de 50% des cas au diagnostic, marquée surtout par la pâleur cutanéomuqueuse, le plus souvent normochrome normocytaire non régénérative traduisant l'envahissement médullaire par les plasmocytes tumoraux avec suppression de l'érythropoïèse. Elle est aggravée par l'insuffisance rénale [35,53]. Donc, elle est le symbole d'une évolution de la maladie. En cote d'Ivoire, l'anémie clinique est observée dans 18% des cas [24], a Rabat elle est retrouvée dans 50% des cas [25], tandis que dans notre série, elle a été objectivée chez 32.75%, le plus souvent normochrome normocytaire non régénérative, ce qui rejoint les données de la littérature.

#### b- Le syndrome hémorragique :

Les troubles de l'hémostase n'ont de traduction clinique que tardive et inconstante dans 15% des cas [36]. Le syndrome hémorragique est principalement cutanéomuqueux (épistaxis, gingivorragies). Il s'agit rarement d'hémorragies digestives [39].

Les causes les plus importantes sont :

1- La thrombopénie : c'est la première cause par ordre de fréquence, elle est d'origine centrale secondaire à l'infiltration plasmocytaire médullaire ou au traitement [54].

2- La thrombopathie : il s'agit d'un déficit qualitatif des plaquettes liées à l'action anti glycoprotéine III a plaquettaire de l'immunoglobuline monoclonale.

3- La présence d'un anticoagulant circulant dirigé contre le facteur VIII.

4- Enfin, le syndrome hémorragique peut entrer dans le cadre du syndrome d'hyperviscosité, d'une amylose avec fragilité capillaire par dépôts de chaînes légères d'immunoglobulines dans la paroi vasculaire [36].

Le syndrome hémorragique a été constaté chez 6 cas soit 10.34% de nos patients sous forme d'épistaxis dans 2 cas, de purpura dans 1 cas, d'hématémèse dans 1 cas et de méléna dans 1 cas aussi.

c- L'hépatomégalie, splénomégalie, adénopathie.

L'hypertrophie hépato splénoganglionnaire est beaucoup plus rare que le syndrome anémique.

Elle est due à l'infiltration de ces tissus par les plasmocytes tumoraux [36].

Le tableau suivant mentionne la fréquence du syndrome hépato-spléno-ganglionnaire selon les auteurs

Tableau n°46 : la fréquence du syndrome hépato-spléno-ganglionnaire selon les auteurs

Auteurs	HMG	SMG	ADP
Kyle [31]	21%	5%	4%
Ben [28]	8%	5%	6%
Koffi .K.G [24]	-	8%	-
Benyaich .I [25]	4%	2%	2%
Notre série	0	5.2%	3.4%

La rareté de ces symptômes a été également rapportée par certains auteurs qui affirment qu'il n'y a pas d'organomégalie et que la splénomégalie est un symptôme rare au moment du diagnostic [55,56].



#### VI-3-2-4- les complications :

##### a- Les complications rénales :

La prévalence de l'atteinte rénale au cours de l'évolution du myélome est de 30 à 50%. Environ 30% des patients atteints de MM présentent une insuffisance rénale au moment du diagnostic. Elle est le plus souvent réversible mais 10% des patients vont nécessiter la dialyse. L'insuffisance rénale est associée à une mortalité et à une morbidité plus élevées [57].

Il existe deux types d'atteinte rénale :

##### 1- Une atteinte tubulaire

La tubulopathie myélomateuse est la plus fréquente (plus de 80 %) des atteintes rénales. Elle est directement liée à la présence de CLL dans les urines. Elle se manifeste par une insuffisance rénale aiguë de profil tubulo-interstitiel (sans albuminurie significative).

Chez l'individu sain, les CLL ont une demi-vie sérique de deux à six heures. Les CLL filtrées par le glomérule sont réabsorbées au niveau du tubule proximal, pour être métabolisées. La capacité de réabsorption tubulaire proximale est estimée entre 10 et 30 g/j. Au final, moins de 10 mg de CLL sont éliminées quotidiennement dans les urines. Dans le myélome, lorsque les quantités de CLL deviennent très importantes, la capacité de réabsorption du tube contourné proximal est dépassée. Les CLL parviennent ainsi en grande quantité dans le tube contourné distal, où elles précipitent avec la protéine de Tamm Horsfall, formant les cylindres myélomateux. L'insuffisance rénale aiguë, souvent rapidement progressive, résulte à la fois de l'obstruction des tubules par les cylindres mais aussi de la toxicité directe des CLL sur les cellules tubulaires conduisant à l'apparition de lésions fibreuses interstitielles.

La précipitation des CLL est favorisée par de nombreux facteurs :

- Quantité de CLL filtrées ;
- Faible débit urinaire (déshydratation, hypercalcémie, infections, médicaments néphrotoxiques...) ;
- PH urinaire acide ;
- Structure moléculaire de la chaîne légère (essentiellement région hypervariable).

## 2- Une atteinte glomérulaire

L'atteinte est glomérulaire dans 15 à 20 % des cas. La protéinurie est alors constituée principalement (plus de 70 %) d'albumine. Ces atteintes résultent surtout de dépôts glomérulaires de fragments d'immunoglobuline (chaînes légères ou lourdes), voire d'immunoglobulines entières. Les principales atteintes glomérulaires peuvent être classées en fonction des caractéristiques des dépôts :

- Dépôts organisés :
  - amylose AL (principalement liée à des dépôts de CLL lambda),
  - glomérulonéphrites à dépôts organisés microtubulaires d'immunoglobuline monoclonale ou glomerulonephritis with organized microtubular monoclonal immunoglobuline deposits (GOMMID) caractérisées par des dépôts d'immunoglobulines entières avec un aspect de glomérulonéphrite membranoproliférative ;
    - Dépôts non organisés :
      - maladie de Randall ou light chain deposition disease (LCDD) : caractérisée par une glomérulosclérose nodulaire liée à des dépôts non amyloïdes de CLL. Contrairement à l'amylose, l'isotype kappa prédomine. Il s'y associe une atteinte tubulaire caractéristique,

- maladie par dépôts de chaînes lourdes d'immunoglobuline (HCDD) : caractérisée par une glomérulosclérose nodulaire liée à des dépôts de chaînes lourdes tronquées [57].

Le tableau suivant compare notre étude avec les données de la littérature :

Tableau n°46 : fréquence de l'IR selon les auteurs

Auteurs	Fréquence de l'IR
Bataille [29]	31%
Kyle [31]	54%
Bladé [40]	55%
Koffi .K.G [24]	17%
Benyaich .I [25]	58.1%
Notre série	10.34%

Les complications rénales au cours de notre étude sont le plus souvent dues à une néphropathie tubulo interstitielle liée à des dépôts de chaînes légères. Elles sont le plus souvent dues aussi aux conséquences de la chimiothérapie aggravée par l'hyperuricémie et l'hypercalcémie.

L'atteinte rénale a été rapportée par d'autres auteurs [46, 58, 59] qui objectivent une prédominance des tubulopathies myélomateuses à l'origine le plus souvent d'une insuffisance rénale aigue sévère et que cette tubulopathie myélomateuse peut s'associer à une atteinte glomérulaire qui est la manifestation des myélomes à forte masse tumorale [58]. Certains auteurs révèlent des cas de rein myélomateux muet cliniquement et qui donne lieu à un syndrome biologique et à des lésions anatomiques caractéristiques [59].

## b- Les complications neurologiques :

Selon Walsh [60], la fréquence des complications neurologiques au cours de la maladie de Kahler a été estimée à 39%. Par contre dans notre série nous les avons constatées seulement dans 17.24% des cas.

Ceci est dû au fait que les malades peuvent être vus directement en neurologie ou en rhumatologie.

En effet, le MM peut s'accompagner de différents signes neurologiques notamment :

- Les compressions médullaires :

Les compressions médullaires représentent la principale cause des atteintes neurologiques dont le niveau de compression est le plus souvent dorsal dans 9 cas sur 10 associées à des paraplégies le plus souvent flasques et rarement spasmodiques [61].

Elles surviennent dans le MM avec des fréquences variables selon les auteurs :

Tableau n°47 : fréquence des compressions médullaires selon les auteurs

Auteurs	Compressions médullaires
Bataille [29]	10-15%
Silvastrec [62]	6-20%
Bisagni [62]	32%
Notre série	15.5%

- Les neuropathies périphériques :

Les atteintes périphériques peuvent être provoquées par des dépôts myéliniques d'immunoglobulines [63], une infiltration cellulaire ou une fibrose de l'endoneuve, ou bien encore par une atteinte amyloïde associée à une maladie myélomateuse [64]. Il s'agit essentiellement de neuropathies périphériques distales sensitivo-motrices qui sont rares [38]. Leur fréquence est variable selon le type de

myélome, dans le MM ostéolytique, elles sont notées dans 5% des cas, dans le MM ostéoconcrétant dans 30% à 50% des cas et au cours du plasmocytome solitaire dans 20% des cas [47].

Au cours de MM ostéolytique, il s'agit soit de polyneuropathies distales sensitives pures dans le myélome à IgG soit de polyradiculonévrites chroniques à prédominance motrice dans le myélome à IgA [47] soit de polyneuropathies symétriques à prédominance sensitive dans le MM à IgK [65].

- Les manifestations neurologiques centrales.

Il peut s'agir d'un syndrome confusionnel, de troubles de la vigilance, de troubles de l'équilibre [66] ou d'atteinte des nerfs crâniens [60].

Elles sont rarement rencontrées, secondaires essentiellement à une infiltration méningée par les plasmocytes et exceptionnellement à une localisation cérébrale parenchymateuse [41].

Les paralysies oculomotrices et l'exophtalmie peuvent être présentes [38].

Dans notre série, nous avons relevé des compressions médullaires dans 9 cas, des neuropathies périphériques dans 2 cas et aucun cas d'atteinte centrale.

#### c- L'hypercalcémie :

L'hypercalcémie est une complication fréquente (2/3 des cas) du MM [37]. Elle est le plus souvent latente cliniquement mais parfois elle peut être à l'origine de signes évocateurs [38] :

- Signes généraux : déshydratation.
- Signes digestifs : douleurs abdominales, constipation, anorexie et vomissement.
- Signes neurologiques et psychiques : troubles confusionnels, obnubilation voir coma.
- Syndrome polyuropolydipsique.
- Insuffisance rénale.

L'incidence de l'hypercalcémie au cours du MM est très diversement appréciée selon les auteurs.

Tableau n°48 : fréquence de l'hypercalcémie selon les auteurs

Auteurs	Hypercalcémie
Bauduer.F [37]	33%
Harousseau [53]	25%
Kyle [31]	30%
Bataille.R [29]	27%
Benyaich .I [25]	46.6%
Notre série	8.62%

#### d- Les complications infectieuses :

La prédisposition aux infections est sans doute la seconde caractéristique clinique principale du myélome, après les lésions osseuses. La présence de cellules myélomateuses dans la moelle osseuse entraîne l'inhibition des fonctions immunitaires normales, comme la production normale d'anticorps (reflétée par l'hypogammaglobulinémie), l'inhibition des fonctions T, ou l'activation aberrante de la fonction monocyte\ macrophage.

Certaines données suggèrent que les macrophages activés sécrèteraient un facteur capable d'activer les cellules myélomateuses, mais aussi d'inhiber la production d'immunoglobulines normales et les fonctions T normales.

Les patients atteints de myélome sont particulièrement susceptibles aux infections virales, ainsi qu'aux infections à germes encapsulé comme le pneumocoque. Cependant, du fait des fréquentes neutropénies (liées au myélome

ou aux traitements) et des cathéters implantables, tout type d'infections peut être observé dans le myélome, incluant les bactéries et les champignons [67].

Selon Kyle [31], elles sont présentes dans 15% des cas. Les localisations les plus fréquents sont pulmonaires puis urinaires. Les germes les plus souvent en cause sont les Gram + et les Gram-, plus rarement Candida Albicans, herpès et Zona. La tuberculose est fréquente au cours du MM [38].

Selon Koffi K.G [24], les complications infectieuses étaient dominées par une tuberculose pulmonaire qui représente 67% des complications infectieuses.

Dans notre série, les infections étaient assez fréquentes (15.51%). Les infections urinaires viennent en première position avec 8 cas, suivies par les infections pulmonaires avec 3 cas seulement. ECBU a été effectué chez 5 patients. Il a révélé la présence d'E-coli dans 2 cas.

#### e- Syndrome l'hyperviscosité :

Ce syndrome est très rare (2%) [68] et associe des troubles neuro sensoriels, troubles de la conscience et des signes hémorragiques [38]. Il est du à la production en grande quantité d'une immunoglobuline monoclonale et à l'activité anti plaquette ou anti-facteur XIII de l'immunoglobuline monoclonale surtout lorsqu'elle est de type IgM (propriété de polymérisation) [69].

#### f- L'amylose :

L'amylose est fréquente en particulier au cours des MM à chaines légères. Elle est constituée de la partie variable de la chaine légère de l'Ig monoclonale [70]. L'incidence de l'amylose dans le MM varie entre 10% et 20% des cas [71]. Les dépôts amyloïdes peuvent apparaitre dans les tumeurs plasmocytaires ou hors de foyers tumoraux (cœur, langue, tube digestif, peau, rein et articulation) [38].

Les manifestations sont polymorphes et varient selon la localisation des dépôts.

L'amylose rénale : l'atteinte rénale est la plus fréquente de toutes les amyloses, elle s'observe dans 50% [84]. Elle se manifeste par un syndrome néphrotique.

La biopsie rénale à la recherche du rein myélomateux ou l'amylose est indiquée dans 3 cas :

- Insuffisance rénale aiguë avec EPP normale (c'est le cas du MM à chaînes légères ou la recherche de la protéinurie de Bence Jones est indispensable).
- Albuminurie massive supérieure à 1g/l évoquant une atteinte glomérulaire, après réalisation d'une biopsie rectale ou gingivale (visant à rechercher une amylose AL) négative.
- Insuffisance rénale prolongée dans le cadre d'une probable tubulopathie myélomateuse dont on veut apprécier la réversibilité potentielle [58].

L'amylose digestive : l'amylose atteint surtout le tube digestif et la langue [38], rarement le foie et la rate [39]. Son diagnostic se base essentiellement sur la biopsie rectale et gingivale.

La biopsie des organes pleins est déconseillée vu le risque majeur de saignement [39].

L'amylose cardiaque : l'atteinte cardiaque dans l'amylose AL est évaluée entre 60 et 80% des cas.

Elle peut être inaugurale au cours du MM. Le tableau clinique le plus fréquent est une insuffisance cardiaque gauche puis globale [71]. A un stade avancé elle réalise une cardiomyopathie restrictive.

L'échocardiographie-doppler, devant l'association très évocatrice d'une hypertrophie pariétale sans dilatation ventriculaire et d'une altération de la fonction systolique du ventricule gauche témoigne du caractère diffus de l'infiltration myocardique, et reste l'examen de référence qui révèle le diagnostic dans 81% des cas [72].



La localisation ostéo-articulaire de l'amylose est rare [73]. L'atteinte articulaire est liée à l'accumulation des dépôts amyloïdes au niveau de la synoviale (syndrome du canal carpien), les tendons, les muscles et les ligaments [74]. L'atteinte osseuse est liée à l'infiltration de la moelle osseuse.

Elle se manifeste surtout par les fractures pathologiques [75].

L'amylose ganglionnaire au cours du MM est rare [73] (Annexe 3).

#### g- Autres manifestations :

Les manifestations du MM sont essentiellement à expression osseuse. Cependant, des localisations viscérales atypiques ont été rapportées

##### \*Les manifestations pleuro-pulmonaires :

On distingue deux types d'atteintes pleuro-pulmonaires :

#### 1- Les atteintes d'origine myélomateuse

Les atteintes thoraciques qui ont été décrites sont diverses, pouvant toucher la paroi (lésions costales, plasmocytome) et le médiastin [76]. Les atteintes parenchymateuses sont exceptionnelles. Il s'agit des pneumopathies myélomateuses vraies qui consistent en des infiltrations plasmocytaires du poumon.

L'épanchement pleural d'origine plasmocytaire (infiltration de la plèvre) survient dans seulement 0.8% des myélomes [76]. L'association d'une atteinte spécifique pleurale et péricardite au cours du MM est rare [77].

#### 2- Les atteintes liées aux complications du myélome multiple.

Il s'agit surtout d'infections pulmonaires d'allure banale, mais récidivantes.

La survenue d'un épanchement pleural au cours de MM est rare : en effet sa fréquence est estimée à 6% [78]. L'insuffisance cardiaque par infiltration myocardique amyloïde en est l'étiologie la plus fréquente. Il faut également évoquer les processus infectieux et en particulier la tuberculose [76].

Les embolies pulmonaires ne sont pas rares, elles sont liées à l'alitement et à la grande fréquence des thromboses vasculaires dues à l'activité anti-protéine C de l'immunoglobuline monoclonale [79].

\*Les manifestations cardiaques :

Les atteintes cardiaques rapportées au cours du MM consistent en :

- Les atteintes sévères de la fonction diastolique du cœur avec cardiomyopathie restrictive responsable d'insuffisance cardiaque en rapport avec l'amylose cardiaque.
- Les troubles du rythme et de la conduction auriculo-ventriculaire.
- L'infarctus du myocarde est lié à l'athérosclérose et l'hypercholestérolémie secondaire à l'activité anti-lipoprotéine de l'immunoglobuline monoclonale lorsqu'elle existe [79].
- L'insuffisance cardiaque en rapport avec le dépôt des chaînes légères (non amyloïdes) responsable de l'altération de la fonction diastolique, celle-ci peut être un signe révélateur de MM.
- L'insuffisance cardiaque à haut débit liée à des fistules artério-veineuses au niveau des masses tumorales [72].

\*Les autres localisations :

Les localisations extra médullaires du myélome multiple sont rares. Elles peuvent concerner le foie, la rate et les ganglions mais exceptionnellement la thyroïde. L'envahissement de la thyroïde par les plasmocytes malins peut survenir au cours d'un MM ou de façon isolée en véritable plasmocytome extra médullaire (PEM). L'immunomarquage permet de distinguer le PEM dont l'infiltrat plasmocytaire est monoclonal du granulome plasmocytaire polyclonal [80].

L'atteinte orbitaire est peu fréquemment décrite dans le myélome. Elle se manifeste par une exophtalmie, des céphalées fronto-orbitaires, une infiltration des

tissus périoculaires et des paralysies des nerfs crâniens surtout le III et le VI. Le diagnostic repose sur la TDM et l'IRM cérébrale [78].

L'atteinte cutanée est très rare. Elle est représentée par une dermatose bulleuse liée à l'activité anti-membrane basale épidermique de l'immunoglobuline monoclonale ou par des colorations jaunes de la peau en rapport avec l'immunoglobuline anti-riboflavine [79].

#### VI-4- Radiologie :

Les lésions radiologiques osseuses sont un élément du diagnostic positif. Le bilan radiologique dans le MM peut être sommaire ne s'appuyant que sur des radiographies standard. La TDM et l'IRM osseuses peuvent trouver leur place dans certaines indications particulières.

##### VI-4-1. Radiographies standard du squelette.

Les radiographies du squelette montrent des lésions variables dont la plus évocatrice du MM sont les lacunes à l'emporte-pièce surtout visibles sur la radiographie du crâne de profil. Ce sont des lacunes arrondies, à contours réguliers sans condensation périphérique ni réaction périostée. D'autres lésions osseuses peuvent exister : des images de décalcification, les fractures et les tassements vertébraux [3]. Les lésions ostéolytiques ont été observées dans 70% des cas, elles peuvent concerner tous les os.

Au niveau du rachis, elles atteignent essentiellement l'arc antérieur, respectant les pédicules et entraînant souvent des tassements [81].

Au niveau du crâne, le classique caractère à l'emporte pièce (sans condensation péri lacunaire) permet de différencier ces images des autres lacunes telles que les lacunes de métastases osseuses, de l'ostéoporose et les empreintes vasculaires au niveau du crâne [38, 53].

Au niveau des os longs, courts plats, l'ostéolyse entraîne des géodes multiples [81]. Sur les os longs, une ostéolyse sous corticale ronde ou ovale entraînant une érosion du bord endostéal est très évocatrice du myélome. Sur les côtes ou le bassin, la corticale peut être soufflée, voire rompue, avec parfois un envahissement des parties molles sans réaction périostée [81].

En 1975 ont été individualisés 4 grades de gravité radiologique :

Grade 0 : os apparemment normal.

Grade 1 : ostéoporose.

Grade 2 : lésions ostéolytiques.

Grade 3 : destruction osseuse importante et / ou fractures [37].

#### VI-4-2. Autres explorations par imagerie médicale :

La scintigraphie osseuse n'a que peu d'intérêt : 50% environ des atteintes osseuses myélomateuses ne sont pas hyperfixantes.

Le scanner est plus sensible que la radiographie standard pour l'analyse de l'atteinte osseuse et de l'extension aux parties molles (intérêt sur une lésion unique ou compliquée).

L'IRM ne doit pas être systématique. En revanche, il faut l'indiquer devant :

- Une suspicion de compression médullaire ou radiculaire ;
- Un plasmocytome solitaire ;
- Avant une radiothérapie rachidienne (délimitation des champs d'irradiation en fonction de l'étendue de l'épidurite) ;
- Un myélome multiple stade I : l'IRM aurait un intérêt pronostic (80% des lésions osseuses détectées en IRM ne sont pas visibles en radiographie standard) ;
- Une déformation vertébrale ou une ostéoporose diffuse avec radiographie du squelette périphérique normal.

La place de l'IRM du rachis dorsolombaire dans la détermination du stade de la maladie ou dans la cotation des lésions osseuses n'est pas encore parfaitement définie.

Au cours de notre étude, l'atteinte osseuse a été retrouvée dans 83 cas répartie ainsi :

- Au niveau du crane, on note la présence de lacunes osseuses dans 74.13% des cas.
- Au niveau du rachis, les tassements ont été retrouvés dans 13.8% des cas, la déminéralisation osseuse dans 6.7% et les remaniements arthrosiques dans 6.7% des cas aussi.
- Au niveau du bassin, la déminéralisation osseuse a été observée dans 41.66% des cas.
- L'atteinte des os longs a été notée dans 9 cas sous forme de lacunes.

En Algérie [26] on trouve la déminéralisation osseuse diffuse dans 85% des cas, les lacunes dans 60%, les tassements vertébraux dans 45% et la lyse osseuse dans 30% des cas.

En Cote d'Ivoire [24], les lésions radiologiques classiques ont été observées dans 78% des cas, ces lésions ont été dominées par les géodes dans 33% des cas, localisées principalement au niveau du crane et du bassin. La déminéralisation osseuse intervient en seconde position avec 28% des cas, en suite viennent les tassements vertébraux (26% des cas) et les fractures des os longs (13%). Ces différentes lésions radiologiques ont été rapportées par la plupart des auteurs et constituent de ce fait les lésions radiologiques classiques du MM [31, 33].

L'atteinte osseuse peut toucher indifféremment tous les os du squelette mais avec prédominance sur les os à moelle productive (rachis, cotes, sternum, crane, région scapulaire et cervico diaphysaire).

Cette ostéolyse radiologique peut marquer et peut être remplacée par une ostéoporose radiologique difficile à distinguer d'une ostéoporose commune, voire une exceptionnelle forme condensante. Cette dernière faisant évoquer un POEMS syndrome [56].

## VI-5- Biologie :

### VI-5-1. La vitesse de la sédimentation :

La VS est très souvent accélérée. Ceci est du à la présence de l'Ig monoclonale. Elle est souvent > 50mm la première heure. Une VS > 120mm en dehors d'un contexte infectieux ou inflammatoire est très évocatrice de MM.

Certains MM à chaîne légères, à cryoglobuline ou non excréant ont des VS peu augmentées (<50mm) [3, 53].

Tableau n°49 : étude comparative de la VS par rapport aux différentes séries.

Auteurs	VS en mm à la 1ère heure			Total des cas
	VS	N° de cas	Pourcentage %	
Kyle (1975) [31]	10-50	201	34	841
	50-100	320	38	
	>100	32	38	
Benabdeladhim (1988) [39]	9-50	16	13	113
	51-100	19	17	
	101-150	54	49	
	>150	23	21	
Serre et Ryckwafart (1994)	10-50	41	73	56
	50-100	-	-	
	>100	15	17	
Mrabet .R (2003) [26]	>100	-	63	852
	<100	-	27	
Notre série	10-50	33	63.5	52
	50-100	4	7.7	
	100-150	13	25	
	>150	2	3.8	

## VI-5-2 L'anémie :

Le taux d'hémoglobine peut être normal ou bas. Une anémie normochrome normocytaire arégénérative est observée dans 60% des cas. Elle peut parfois être très importante ( $Hb < 8g/dl$ ). Son mécanisme est multifactoriel. L'AHAI est exceptionnelle. Parfois la numération des GR peut poser certains problèmes techniques secondaires à l'agglutination des GR par l'Ig monoclonale, entraînant le classique phénomène de rouleaux de GR visualisé sur le frottis sanguin [1, 83].

La fréquence du syndrome anémique biologique est estimée à des valeurs différentes :

88.3% pour Benabdeladhim [39], 58% pour R. Bataille [29] et 62% pour Kyle [31]. Tandis que la fréquence de l'anémie sévère est estimée à 25% pour Koffi K.G [24].

Tableau n°50 : étude comparative de l'anémie par rapport à différentes séries.

Auteurs	Sévère	Modérée	Mincure	Normal
	$Hb < 8.5g/dl$	$8.5 < Hb < 10.5$	$Hb > 10.5$	$Hb = nl$
Bataille.R (233 cas) [29]	19.7%	$> 8.5 = 80.3$	-	42%
Benabdeladhim (111 cas) [39]	51%	21.5%	15.8%	11.7%
Kyle (869 cas) [31]	8%	54%	-	36%
Mrabet .R (852 cas) [26]	40%	$> 8 = 26\%$	-	-
Benyaich .I (98 cas)[25]	36.2%	37.1%	17.5%	8.2%
Notre série (56 cas)	23%	16%	14.3%	46.4%

Dans notre série, la fréquence de l'anémie est estimée à 53.56%. Cette anémie est normochrome normocytaire dans 5 cas soit 16.6%, et hypochrome microcytaire dans 5 cas soit 16.6%.

### VI-5-3. Leucopénie :

La leucopénie est rarement observée d'emblée, elle est plutôt présente à la phase avancée de la maladie ou chez les patients sous chimiothérapie [83]. La leucopénie aux dépens des polynucléaires neutrophiles (par envahissement médullaire) exceptionnellement profonde, est diversement appréciée par les auteurs de 8.5% à 25% [39].

Tableau n°51: la fréquence de la leucopénie selon les auteurs.

Auteurs	Leucopénie
Kyle [31]	16%
Bataille.R [29]	15%
Benyaich .I [25]	9.6%
Notre série	13.2%

L'hyper leucocytose aux dépens des PNN (en rapport avec l'infection) n'est pas rare : 16.5% selon Benabdeladhim [78] et 9.5% selon Kyle [65]. Dans  $\frac{3}{4}$  des cas la leucocytose est normale. La plasmocytose est absente à l'hémogramme initial dans tous les cas [39]. Dans notre étude, la leucopénie par envahissement médullaire a été retrouvée dans 13.2%, alors que l'hyperleucocytose a été mentionnée dans 9.4%.

### VI-5-4 La thrombopénie.

Le chiffre des plaquettes est souvent normal. La thrombopénie est comme la leucopénie, observée à la phase avancée de la maladie ou chez les patients sous chimiothérapie [83]. La thrombopénie résulte d'une insuffisance de production médullaire. Sa part dans la genèse des hémorragies est partielle. Les hémorragies au cours de MM relèvent très souvent de mécanismes complexes intriqués. Le défaut



qualitatif des plaquettes serait plus fréquent que la thrombopénie [78]. La thrombocytose est un phénomène exceptionnel [12, 39].

Dans notre série, 79.6% des cas ont un taux de plaquettes normal. Dans 14.8%, le taux de plaquettes est inférieur à 150000/mm<sup>3</sup> au moment du diagnostic.

Le tableau suivant montre la fréquence de thrombopénie selon les auteurs.

Tableau n°51: la fréquence de thrombopénie selon les auteurs.

Auteurs	thrombopénie
Kyle [31]	13%
Benabdeladhim [39]	37.5%
Benyaich .I [25]	24.44%
Notre série	14.8%

#### VI-5-5 La calcémie :

Le dosage de la calcémie fait partie des examens systématiques dans le bilan initial et la surveillance du MM [39]. Une hypercalcémie >110mg/l est retrouvée dans 15 à 60% des cas. Elle est due à l'hyper résorption ostéoclastique. Le taux de la calcémie est variable, il peut atteindre des chiffres très importants, >150mg/l, responsable alors de signes de déshydratation, de troubles neurologiques, cardiaques et rénaux [83]. De ce fait, elle est considérée parmi les causes essentielles de l'insuffisance rénale au cours du MM [81].

Dans notre étude, l'incidence de l'hypercalcémie est de 14.8%. 4 patients hypercalcémiques ont eu une insuffisance rénale.

Tableau n°52 : variations de la calcémie au cours du MM

Auteurs	Calcémie mg/l	Pourcentage %	Total des cas
Kyle [31]	<80	1	841
	80-101	69	
	102-150	28	
	>150	2	
Bataille.R [29]	>80	112	154
	80-105	57.8	
	105-120	27	
	>120	13	
Benyaich .I [25]	<105	53.3	90
	105-120	23.3	
	>120	23.3	
Notre série	<105	85.2	54
	105-120	5.55	
	>120	9.25	

#### VI-5-6 La fonction rénale :

La prévalence de l'atteinte rénale au cours de l'évolution du myélome est de 30-50% selon les séries [57].

Tableau n°53 : fréquence de l'IR selon les auteurs

Auteurs	Nombre de cas	Pourcentage
Joan Bladé [40]	94	22.2%
Bataille.R [29]	55	30.8%
Kyle [31]	-	54%
Koffi K.G [24]	6	17%
Notre série	19	32.75%

Tableau n°54 : variation des paramètres évaluant la fonction rénale selon les auteurs.

Auteurs	Urée g/l	Créatine mg/l	Acide urique mg/l
Bataille.R [29]	<0.4=44.5%	<20=63.5%	<70=62%
	>0.4=55.5%	>20=36.5%	>70=38%
Kyle [31]	-	<20=67%	-
		>20=33%	>80=39%
Benyaich .I [24]	<0.4=42.8%	<20=63.26%	<50=38.3%
	>0.4=57.1%	>20 = 36.7%	>50=61.2%
Notre série	<0.4=43%	<20=61%	<58=90%
	>0.4=58%	>20 = 33%	>58=9.75%

L'IR par tubulopathie myélomateuse est une complication fréquente et de mauvais pronostic. Plusieurs progrès récents permettent d'espérer une meilleure prise en charge des patients :

- Le dosage des CLL permet de suivre l'efficacité du traitement ;
- Les nouveaux traitements et notamment le bortézomib permettent d'obtenir une action rapide sur la quantité des CLL produites par le clone tumoral avec une bonne tolérance ;
- Des nouvelles membranes de dialyse à haute perméabilité permettent d'envisager une épuration extrarénale rapide et performante des CLL.

Kyle [31] rapporte qu'il existe une haute corrélation entre l'élévation de l'acide urique et l'insuffisance rénale. Ainsi nos quatre patients qui ont une hyperuricémie présentent une insuffisance rénale. On note que l'hyperuricémie est à la fois une cause et une conséquence de l'insuffisance rénale [31].

## VI-5-7 Le bilan protidique.

### $\alpha$ - la protidémie.

La protidémie est le plus souvent élevée >80g/l, parfois normale n'éliminant pas le diagnostic de MM [83].

Elle est liée à la sécrétion de l'immunoglobuline [38].

Tableau n°55 : variation de la protidémie selon les auteurs au cours de MM.

Auteurs	Protidémie g/l		
		N° de cas	pourcentage
Ben Abdeladhim [28]	<60	46	69%
	60-75	19	28%
	>75	2	3%
Notre série	<80	44	88%
	80-100	2	4%
	>100	4	8%

### $\beta$ - l'électrophorèse des protides :

C'est un examen indispensable au cours du MM qui révèle souvent une hyperprotidémie, surtout lorsque le MM secrète des immunoglobulines entières [53]. Elle met en évidence le plus souvent un pic à base étroite (80%) dans la zone des gammaglobulines essentiellement, parfois au niveau des bétaglobulines et rarement au niveau des alphas.

Dans 10%, l'électrophorèse des protides montre une hypogammaglobulinémie et dans 10% des cas l'électrophorèse est normale : il peut s'agir d'un MM à chaîne légère, d'un MM non excréant ou un MM à IgD ou IgE. Une EPP normale n'élimine pas le diagnostic de MM [83].

L'EPP permet de quantifier l'immunoglobuline monoclonale (taux de pic monoclonal + gammopathie monoclonale) [53] (Annexe 4).

Tableau n° 56 : Etude comparative de l'EPP par rapport aux différentes séries.

Auteurs	Gamma	Beta	Alpha 1	Alpha 2	Bloc beta - gamma
Kyle [31]	53%	21%	-	1%	-
Benabdeladim [28]	65.8%	8%	-	1.7%	18%
Notre série	31%	6.7%	1.72%	3.44%	1.72%

Conformément à la littérature, notre série montre la prédominance des paraprotéines migrant en gamma suivies par les paraprotéines migrant en beta.

#### γ- l'immunoélectrophorèse et l'immunofixation :

Elle précise le caractère monoclonal de la gammopathie et détermine son type immunochimique. Elle précise aussi le déficit en Ig normale associé.

Le caractère monoclonal est précisé par l'existence au niveau de la paraprotéine d'un seul type de chaîne légère Kappa ou Lambda.

La paraprotéine la plus fréquemment retrouvée est un IgG (60%) puis IgA (20%), plus rarement IgD (2%), IgM ou IgE (<1%). Parfois le MM est à chaîne légère Kappa ou Lambda (10%) [83].

Le dosage pondéral des immunoglobulines sert à apprécier la diminution de synthèse des immunoglobulines normales polyclonales et le déficit immunitaire résultant éventuellement.

Le MM à chaînes légères n'est souvent diagnostiqué que par la mise en évidence des chaînes légères Kappa ou Lambda dans les urines mais rarement dans le sérum [35].

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

Tableau n°57 : répartition en fonction des différents types immunologiques.

Auteurs	Ig G	Ig A	Chaines légères	Non excréant	Ig D	Ig E	Ig M
Kyle [31]	59%	23%	17%	-	1%	0	0
Bataille.R [29]	51.5%	28%	20.5%	-	-	-	-
Poncet [84]	59%	33%	10%	-	0.76-2	-	-
Mrabet .R [26]	59%	23%	18%	-	-	-	-
Koffi K.G [24]	72%	16%	8%	16%	12%	0	0
Rachid .M [27]	57%	17%	15%	-	-	-	-
Notre série	34.2%	13.2%	42.1%	5.3%	0	0	5.3%

Tableau n°58 : Variation des sous classe (K et L) au cours du MM.

Auteurs	Kappa	Lmabda	Ratio K/L
Kyle [31]	60%	30%	2
Bataille.R [29]	64.2%	35.8%	1.79
Koffi K.G [24]	75%	25%	3
Benabdeladim [28]	56.7%	43.3%	1.31
Notre série	43.75%	56.25%	1.28

Tableau n°59 : les ratios K/L de nos cas comparés à ceux d'autres auteurs.

	Ratio K/L				
	MM à chaines lourdes				MM à chaines légères
Auteurs	Ig G	Ig A	Ig D	Ig E	
Bataille.R [29]	2.37	1.27	-	0/3	0.95
Benabdeladim [28]	0.93	1.6	-	0/1	0.83
Notre série	1	1	-	-	1.2

La répartition selon le type Ig permet de noter une prédominance des myélomes à IgG 34.2 % des cas.

Nous n'avons pas noté de cas de myélome à Ig E ni de myélome à Ig D. par contre on a noté 2 cas de myélome à Ig M.

Cette répartition de la fréquence des immunoglobulines obéit aux données de la littérature [33, 46]. Une remarque concernant les Ig M, qui constituent un sujet de controverse. Certains auteurs affirment qu'il n'existe pas de myélome à Ig M et que l'existence d'un Ig M au cours d'une gammopathie monoclonale serait tout simplement due à une maladie de waldenstrom [30,34].

D'autre part, il existe une prédominance des myélomes excréant 52% ensuite viennent les myélomes à chaînes légères dans 42% des cas et en dernier lieu des myélomes non excréant dans 5.3%. Cette observation confirme les données classiques selon lesquelles les myélomes non excréant sont exceptionnels [33, 55].

Les myélomes sans immunoglobuline monoclonale décelable dans le sérum sont très rares et le caractère monoclonal de la prolifération plasmocytaire peut, dans la majorité des cas, être affirmé par le marquage de celle-ci à l'aide d'antisérums antichaines lourdes et antichaines légères révélant des Ig intracytoplasmiques. Ces formes non excréantes, voire parfois sécrétantes, semblent le fait de troubles plasmocytaires qualitatifs supplémentaires, avec élaboration d'une Ig de structure anormale. Les particularités cliniques sont : la vitesse de la sédimentation est souvent normale, la conservation de la fonction rénale et d'une calcémie normale et la fréquente hypogammaglobulinémie.

La répartition des patients en fonction de type de chaînes légères montre une prédominance de la chaîne légère de type Kappa soit 56.25% des cas contre 43.75% de cas de chaînes légères de type lambda comme le témoigne la plupart des auteurs. Nous pouvons cependant dire que le type de chaînes légères observé doit être dépendant du type d'Ig et de la sévérité du myélome multiple, ce d'autant plus que la nature de la chaîne légère observée a moins d'intérêt diagnostique que pronostique.

L'étude d'une corrélation a montré que les complications au cours de notre étude ont été plus observées au cours des myélomes excréant soit 76% des cas contre 34% des cas au cours des myélomes non excréant. La fréquence des complications observées au cours du myélome excréant s'explique par le fait que cette forme clinique constitue la forme typique du myélome au cours de laquelle la synthèse des Ig est à l'origine le plus souvent des différents désordres biologiques



et immunologiques dont la conséquence à court et à long terme est la survenue des complications [56, 30].

Bataille [33] affirme que bien que rares, les Ig D sont particulières par leur gravité en rapport avec la fréquence des complications.

Les Ig D sont le plus souvent de type Lambda dans 90% des cas et s'accompagnent très souvent d'insuffisance rénale avec hypercalcémie.

Dans tous les cas, aucune grande série ne permet de caractériser le comportement éventuel des différents types d'Ig et des chaînes légères.

#### λ- la protéinurie :

La recherche de la classique protéinurie thermolabile de Bence Jones a été remplacée par l'EPP et l'IEPP des urines concentrées.

On détermine le composant monoclonal sous forme d'immunoglobuline complète ou de chaînes légères K ou L. La protéinurie sera dosée dans les urines de 24 heures [53].

Tableau n°60 : protéinurie au cours du MM.

protéinurie	De Bence Jones		Total
Auteurs	Ig complète	Chaînes légères	
Benabdeladim [28]	69%	80%	-
Kyle [31]	46%		88%
Notre série	34.3%		65.7%

La fréquence de la protéinurie de Bence Jones urinaire est variable selon les auteurs.

Elle est plus fréquente dans le MM à chaînes légères.

La recherche de la protéinurie est indispensable surtout dans le cas où l'EPP n'a permis de constater que l'hypogammaglobulinémie sans bande anormale cette protéinurie de Bence Jones correspond à la présence de chaînes légères libres [35]. Dans notre étude, la protéinurie de Bence Jones a été dosée chez 35 patients, mais elle n'était positive que chez 12 patients (34.3%).

#### VI-5-8 Le médullogramme.

L'évaluation quantitative et qualitative de la plasmocytose médullaire représente une étape décisive de la démarche diagnostique d'un myélome multiple [88]. Il est toutefois indispensable de confronter les résultats de l'examen médullaire avec les données des autres investigations cliniques et paracliniques.

La moelle est prélevée de préférence à la crête iliaque, ce qui permet d'obtenir dans un même temps du matériel d'aspiration pour frottis (examen cytologique) et un cylindre de biopsie (examen histologique). Ces deux techniques, aspiration et biopsie, sont complémentaires, car la distribution de la plasmocytose dans la moelle osseuse est souvent hétérogène [89]. La biopsie est indispensable lors de myélome multiple à moelle fibreuse et notamment lors de myélome multiple ostéosclérosant; dans ces situations, l'aspiration de moelle est le plus souvent insuffisante.

Une plasmocytose comprise entre 10 et 30% de la cellularité médullaire correspond à un critère mineur de diagnostic de myélome multiple, supérieure à 30% à un critère majeur. Différents modes d'infiltration sont reconnus en histologie: interstitiel, nodulaire et massif («packed marrow»). Les envahissements en grands foyers, et surtout massifs, ont une signification péjorative selon certains auteurs. La morphologie des plasmocytes tumoraux est très variable: les plasmocytes néoplasiques peuvent être typiques, bien différenciés, ou atypiques (fig. L). La variété plasmoblastique, très peu différenciée (rapport nucléo-cytoplasmique élevé, chromatine fine, nucléole apparent) est rare et de mauvais pronostic; elle survient

parfois d'emblée, mais représente souvent une transformation d'un myélome multiple connu en une variété plus agressive.

En immunohistochimie (sur lames histologiques), le myélome multiple est caractérisé par une population plasmocytaire monotypique, définie par l'expression d'une seule chaîne légère d'Ig, kappa ou lambda (fig. M). Les chaînes lourdes habituellement détectées sont IgG, IgA, plus rarement IgD ou IgE et exceptionnellement IgM. Les antigènes associés à la différenciation plasmocytaire comme le CD138 (syndecan-1) sont exprimés par la majorité des cellules myélomateuses. Les plasmocytes tumoraux peuvent être positifs pour d'autres marqueurs: CD79a, CD20 (rarement), CD45, CD56, CD10, Bcl-2, cycline-D1.

Des dépôts d'amyloïde peuvent être occasionnellement observés sur la biopsie [87].

Tableau n°61 : étude comparative du médullogramme par rapport aux différentes séries.

Auteurs	Taux de plasmocyte en pourcentage				
	< 10%	10-30%	30-60%	> 60%	Non faite
H. Makni [54]	0	55%	30%	15%	-
Boukhari [42]	17%	26%	< 49%		4%
Koffi K.G [24]	8%	50%	42%		-
Notre série	11.62%	18.6%	34.9%	13.95%	-

La répartition selon la plasmocytose médullaire montre que dans la plupart des cas, la plasmocytose médullaire était révélatrice du MM car 67.43% des patients avaient une plasmocytose médullaire supérieure à 10%.

Ces plasmocytes observés présentaient des critères cytologiques de malignité. Il s'agissait surtout d'un asynchronisme nucléocytoplasmique, de plasmocytes en mottes des corps de Russel et des plasmocytes flammés [31, 85].

La BOM a été pratiquée chez 2 patients. L'index de marquage des plasmocytes indique le pourcentage de cellules malignes en phases S de synthèse d'ADN. Ce paramètre semble corrélé au taux de plasmocytes nucléoles retrouvés au myélogramme [86]. Cet index n'a été recherché chez aucun de nos patients.

#### VI-5-9 Le cholestérol :

Le plus souvent au cours du MM, on observe une hypocholestérolémie. Rarement, on constate une hyperlipidémie secondaire à l'activité anti-lipoprotéine du composant monoclonal.

Plusieurs hypothèses ont été envisagées afin d'expliquer cette hypocholestérolémie : paralipoprotéines de migration électrophorétique anormale, analogues à l'immunoglobuline monoclonale captation de lipoprotéines par l'Ig anormale, captation de complexes immunoglobulines – lipoprotéines par le système réticulo-endothélial [86].

Le cholestérol s'élève lorsque la chimiothérapie est efficace et s'abaisse lorsque le myélome multiple échappe au traitement. Le cholestérol a été suggéré comme marqueur d'évolutivité du MM [38].

Tableau n° 62 : taux de cholestérol dans MM

Auteurs	Cholestérol
Kyle [31]	<150=26%
	150-300=68%
	>300=6%
Notre série	<1.5g/l=7.3%
	1.5-2.5=92.7%

#### VI-5-10 La C-réactive protéine :

Dans le MM, la CRP est significativement augmentée [47]. Ceci est dû au rôle de l'IL 6 sécrétée en grande quantité par le microenvironnement tumoral, dans la stimulation des hépatocytes responsables de la production de certaines protéines de l'inflammation telle que la CRP [90]. Ainsi la CRP pourrait être un bon critère d'efficacité thérapeutique et surtout, un indicateur sensible de rechute pour les MM mis en rémission [70].

D'après notre étude, la CRP en dehors de toute infection est augmentée chez 10 cas (soit 21,73%).

#### VI-6- Pronostic :

La meilleure connaissance des facteurs pronostiques du myélome et la surveillance régulière de la maladie doit permettre d'optimiser le choix et l'efficacité du traitement [91]. Les facteurs pronostiques du MM se répartissent en 4 groupes :

##### VI-6-1- Facteurs pronostiques reflétant la masse tumorale :

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

##### a- L'insuffisance médullaire.

Le caractère péjoratif d'une anémie est retrouvé dans de nombreuses études que le seuil soit 90 ou 100g/l [92].

Une thrombopénie à moins de 150 éléments/m<sup>3</sup> constitue également un élément important [92].

##### b- Les lésions osseuses.

Homisdal et al [92] ont retrouvé un caractère péjoratif aux localisations lytiques du pelvis et des os longs ainsi qu'aux fractures spontanées. En revanche, R.

Bataille ne retrouve aucune corrélation entre l'étendue des lésions osseuses et la survie [92].

c- La calcémie.

L'hypercalcémie est un facteur péjoratif pour bon nombre d'équipes (Alexanian, Bataille, Salmon et Durie). La calcémie est un bon témoin des lésions osseuses, bien qu'il n'existe pas de parallélisme strict entre ces deux paramètres [93]. C'est d'ailleurs un des éléments de la classification de Durie et Salmon [92].

d- L'albuminémie.

Une hypoalbuminémie inférieure à 29g/l témoigne d'une maladie avancée. Ce paramètre est corrélé avec le taux de l'hémoglobine et l'immunoglobuline monoclonale, donc avec la masse tumorale [92].

e- La  $\beta_2$  microglobuline.

C'est un élément parmi les nouveaux paramètres biologiques de pronostic qui sont dérivés des données physiopathologiques récentes [94].

Elle est formée par une chaîne légère du système d'histocompatibilité de classe I présente dans toutes les cellules malades et elle est sécrétée par les cellules tumorales [64].

Au cours du MM, le taux de  $\beta_2$  microglobuline est le reflet à la fois de la masse tumorale et de la fonction rénale [79]. Une corrélation entre le taux sérique de  $\beta_2$  microglobuline et la survie des patients a été établie [95].

Lorsque son taux est inférieur à 6 mg, la médiane de survie est de 46 mois alors qu'elle n'est plus que de 18 mois s'il est supérieur à 6 mg [93].

Son intérêt comme facteur pronostique a été confirmé par plusieurs auteurs [94].

## VI-6-2- Facteurs pronostiques liés à la malignité intrinsèque du clone.

### a- La nature du composant monoclonal.

Le mauvais pronostic de MM à chaînes légères et a fortiori de type Lambda est classique [94]. Le MM à Ig A serait de meilleur pronostic [92]. Le MM à Ig D semble avoir la médiane de survie significativement la plus courte [92, 100].

### b- L'insuffisance rénale.

L'existence d'une insuffisance rénale grève lourdement le pronostic. Elle est plus fréquente dans le MM à chaînes légères isolées quel que soit le type Kappa ou Lambda [92].

### c- L'index cinétique.

Le pourcentage de cellules myélomateuses en phase S ou index cinétique (IC) est déterminé par la bromo-déoxyuridine, la thymidine tritiée ou le Ki 67. Environ 1 à 2% des plasmocytes médullaires sont engagés dans la phase S du cycle cellulaire [79]. Plus l'IC seuil élevé, plus courte est la survie. Un IC > 2% correspond à une survie moyenne de 1 an. La valeur seuil de l'IC a été établie à 1% et a permis de distinguer un sous groupe de mauvais pronostic. Chez 20% de patients avec une masse tumorale et un IC élevé, la survie ne dépasse pas 6 mois. Une réponse précoce à la chimiothérapie peut être associée à un pourcentage de cellules en phase S élevé. L'appréciation de l'IC dans le MM a montré que 60% des patients sont des répondeurs précoces. Quand l'IC est > à 2%, la chimiothérapie réduit la masse tumorale de plus de 50% en moins de 3 mois, mais la durée de la rémission est courte et la survie d'environ 16 mois. Chez 40% des patients, avec un IC faible, la durée de la rémission et de la survie est prolongée [79].

### d- L'interleukine 6 (IL6).

L'IL6 est un facteur de croissance essentiel des cellules myélomateuses in vivo et in vitro. C'est une cytokine produite essentiellement par l'atmosphère médullaire

périplasmocytaire, mais aussi par une production plasmocytaire autocrine et dont le taux est proportionnel à celui de la protéine C-réactive (CRP) qui en découle [54].

Une corrélation entre le taux de l'IL6, la prolifération plasmocytaire et la sévérité de la maladie a été rapportée. Un taux sérique  $> 7 \mu\text{g}/\mu\text{l}$  correspond à une médiane de survie de 2.7 mois [79].

e- Le récepteur soluble de l'IL6( L'IL6 RS).

Plusieurs études ont montré que le taux sérique d'IL6 RS est un facteur de mauvais pronostic non corrélé à la masse tumorale [93, 97].

f- La C-réactive protéine (CRP).

Le dosage de l'IL6 étant difficile en routine, l'intérêt s'est porté sur la CRP [92, 97]]. Il s'agit d'une protéine de l'inflammation dont la synthèse est stimulée par l'IL6. Le taux de CRP est corrélé à l'activité proliférative des cellules myélomateuses évaluée par l'IC mais pas au taux de  $\beta 2$  microglobuline [93].

Il est à noter que l'augmentation de la CRP peut être secondaire à une infection bactérienne. Il faut dès lors l'éliminer avant de l'associer au MM [92].

g- La LDH.

Elaborées par les cellules en prolifération, leur taux a une valeur pronostique dans le MM [98]. La médiane de survie est de 45 mois si le taux de LDH est normal ou bas alors qu'elle n'est plus que de 14 mois s'il est élevé. L'intérêt du dosage de LDH paraît surtout important lors de certains MM évoluant rapidement sans élévation du composant monoclonal [92].

h- La morphologie cellulaire et degré d'infiltration médullaire.

La survie est plus brève dans les formes à fort contingent de plasmocytes immatures [41]. Ainsi, la médiane de survie du MM dit plasmocytaire est de 60 à 38 mois, celle du MM plasmocytaire / plasmoblastique est de 16 mois et celle de MM plasmoblastique est de 4 à 3 mois [13, 93].



Le type d'infiltration médullaire a aussi une signification pronostique, si l'on compare les formes non diffuse (médiane de survie est égale à 24 mois) aux formes diffuses (médiane de survie est égale à 9 mois) [41]

i- L'immunophénotype des plasmocytes malins.

Les cellules myélomateuses expriment de façon variable les antigènes associés à la lignée lymphoïde B reconnus par les anticorps monoclonaux actuellement commercialisés. Cette hétérogénéité reflète probablement les différents stades de différenciation des clones malins examinés [79].

Le MM est cliniquement considéré comme une prolifération tumorale de cellules plasmocytaires matures. Cependant, des cellules plasmocytaires de phénotype pré-B ont été associées à un mauvais pronostic. Récemment, Olmed et al ont détecté, chez 50% des patients la présence d'immunoglobuline de surface sur les plasmocytes qui furent considérés comme des pré-B, à l'opposé des plasmocytes matures qui expriment les marqueurs de cellules plasmocytaires (CD 38, PCA-1, Ig intra-cytoplasmique). Les cellules pré-B ont une apparence lymphoplasmacytoïde, un diamètre réduit, un IC augmenté. Les taux sériques de  $\beta 2$  microglobuline et de CRP sont significativement augmentés chez ces patients. Ces cellules sont détectées dans le sang périphérique et expriment CD 38, CD 56, mais non CD 19, elles reflètent une activité biologique intrinsèque du clone tumoral particulièrement agressive et de mauvais pronostic [79].

L'expression d'antigènes de cellules pré-B (CALLA) et d'antigènes myélomonocyatires (CD33, CD 11b) par les cellules myélomateuses médullaires a des implications pronostiques, mais ne paraît pas liée au stade de la maladie.

L'hétérogénéité morphologique des cellules plasmocytaires dans la moelle est corrélée à l'expression de molécule d'adhésion cellulaire VLA-5. La présence de population VLA-5 plasmoblastique après chimiothérapie d'induction et pendant la

phase de plateau est corrélée à l'aggravation de la maladie et de sombre pronostic car médit la résistance aux chimiothérapies conventionnelles [79].

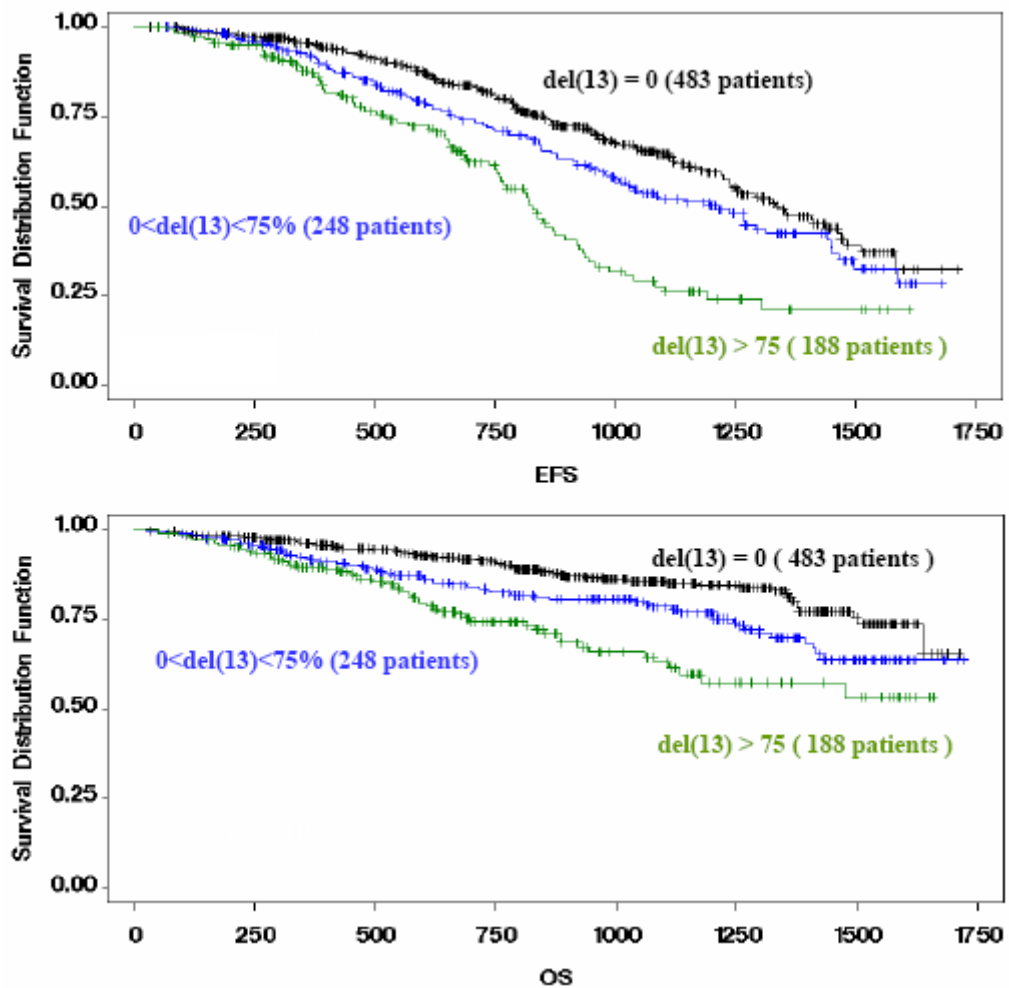
j- Le contenu en ADN ou ARN.

Les patients présentant une hypoploïdie en analyse du contenu en ADN ont une médiane de survie beaucoup plus courte (2.5 mois) que ceux avec hyper ou normoploïdie (24 mois). En parallèle, un contenu faible en ARN messenger laisse présager une résistance aux polychimiothérapies et une survie brève [92].

k- L'expression d'oncogène.

La survie est significativement plus courte (3 mois) chez les patients ayant un clone chromosomique anormal que chez ceux ayant un clone normal (8 mois). Des anomalies caryotypiques structurales et numériques ont été décrites : anomalies du chromosome 1, 11, 14 (14q32), translocation (11, 14) (q13 ; q32). La surexpression de l'oncogène c-myc liée à la progression du clone plasmoblastique pourrait influencer péjorativement sur la survie, ainsi que la délétion du chromosome 13 [79](voir ci-dessous).

On connaît l'expression fréquente de l'oncogène Ras dans le MM. H-Ras et k-Ras sont les lésions moléculaires les plus fréquemment détectées. Des anomalies sont détectées chez des patients de mauvais pronostic avec un IC et une  $\beta 2m$  élevée. De même, les mutations de p 53 apparaissent dans le MM et sont corrélées à la résistance à la chimiothérapie [79].



Graphique n°8 : Délétion du chromosome 13 dans MM

#### VI-6-3- Signification pronostique de la réponse :

a- L'importance de la vitesse de réponse.

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

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

Le type 1 correspond à un MM dit à haut grade de malignité qui rechute rapidement [92].

b- La notion de résistance à la chimie.

La présence d'une résistance aux agents alkylants grève significativement le pronostic vital.

L'apparition d'une hyperexpression de la glycoprotéine gp 170 codée par le gène mdr 1 est corrélée avec le développement des résistances vis-à-vis de certains cytostatiques. Cette notion conduit à proposer différents agents modulateurs du gp 170 au cours du MM réfractaire [92].

L'hétérogénéité de la réponse à la chimiothérapie impose la détermination du phénotype des cellules plasmocytaires et/ou plasmoblastiques et des marqueurs de la résistance à la chimiothérapie avant tout traitement et lors des rechutes. Les cellules hypodiploïdes, celles ayant un faible contenu en ARN ou les cellules exprimant la protéine de chimiorésistance gp 170 ou oncogénique p 21 sont résistantes à la chimiothérapie [79].

Pour Bataille, le taux de  $\beta 2$  microglobuline est prédictif de la réponse à la chimiothérapie et donc de la chimiorésistance qui est un facteur pronostique important. L'absence de réponse au traitement, l'extension des lésions ostéolytiques surviennent si le taux de  $\beta 2$  microglobuline est supérieur à 7  $\mu\text{g}/\mu\text{l}$  [79].

VI-6-4- Facteurs PC liés à l'hôte :

a- L'âge.

L'âge avancé est un facteur de mauvais pronostic que le patient soit traité ou non. Ce n'est pas en rapport avec un problème de tolérance à la chimiothérapie. Le seuil discriminant est de 60, 65 ans ou 70 ans selon les auteurs [92].

A l'opposé, le pronostic est aussi très sombre chez les patients plus jeunes (de moins de 35 ans) du fait dans ce cas de l'agressivité habituelle de la maladie [93].

b- Le sexe.

Le sexe n'a pas de signification pronostique pour certains, alors que d'autres retrouvent un caractère péjoratif lié au sexe masculin [92].

c- Le mécanisme de défense de l'hôte.

Un taux élevé d'IL semble refléter l'existence d'une réaction active de la lignée lymphoïde T contre le clone néoplasique et influencer favorablement sur la survie [99]. La combinaison de ce dosage avec celui de  $\beta 2$  microglobuline permet d'isoler des groupes pronostiques. Cette étude soulève l'intérêt de l'IL 2 en thérapeutique [92].

#### VI-6-5- Autres Facteurs pronostiques :

On a retrouvé une corrélation inverse entre le cholestérol total et le composant monoclonal [92]. Le cholestérol T s'élève lorsque la chimiothérapie est efficace et s'abaisse lorsque le MM échappe au traitement. Ainsi, le cholestérol T pourrait être un marqueur d'évolutivité du MM [93]. En pratique, tous les facteurs pronostiques précités sont complémentaires. Leur combinaison est très utile pour mieux déceler les sous-groupes des malades de pronostic différent.

Tableau n°63 : Combinaison de deux ou plusieurs facteurs de pronostic dans le myélome multiple [15].

Séries	Facteurs de pronostic	Combinaison	N° de patients	Médiane de survie (mois)	Commentaires
Greipp et al (1993)	PCLI $\beta 2$ microglobuline récepteur Soluble de l'IL-6	Faible Modérée Sévère	388	Non mesurée 37 18	Diagnostic récent du myélome, thérapie standard
San Miguel et al (1995)	S-phase plasma cells $\beta 2$ microglobuline  ECOG performance status <3 Age < 69 years	Foible risque Risque intermédiaire  Phase S anormale S et 2 ou plus d'autres facteurs anormaux (haut risque)	120	80 + 36  9	
Tricot et al (1997)	$\beta 2$ microglobuline Facteurs cytogénétiques (anomalies de 11 ou de 13, translocation) Moins de 12 mois de traitement	Faible Modérée Sévère très sévère	427	72 + 47  24 11	Transplantation autologue
Rajkumar et al (1999)	PCLI Facteurs cytogénétiques LDH morphologie plasmablastique	Faible Modérée Sévère très sévère	75	38 17 8	Myélome multiple réfractaire ou en rechute, transplantation autologue
Greipp (1988)	Morphologie plasmablastique PCLI récepteur Soluble de l'IL-6. $\beta 2$ microglobuline C-rétive protéine Sérum créatine pourcentage de l'envahissement médullaire par les plasmocytes	Faible Modérée Sévère très sévère		70 45 30 10	Diagnostic récent du myélome, thérapie standard

ECOG= Eastern cooperation oncology group. IL=interleukine. LDH= Lactate dehydrogenase. PCLI=plasma cell labelling index.

## VI-6-6- Les classifications pronostiques.

### a- La classification de Durie et Salmon.

Les facteurs pronostiques classiques ont été codifiés en trois stades par Durie et Salmon: ils utilisent le taux et le type du composant monoclonal, le taux de l'hémoglobine, la calcémie, la créatininémie et l'importance des lésions osseuses. Cette classification très utilisée souffre cependant de certains inconvénients: appréciation de la masse tumorale essentiellement sur le taux de gammopathie monoclonale, difficultés d'interprétation des lésions osseuses, absence de prise en compte de la cinétique de la prolifération. De nouveaux paramètres de grande valeur pronostique ont été plus récemment mis en évidence:  $\beta_2$  microglobuline, LHD, interleukine 6, c-réactive protéine, albumine sérique et cinétique de prolifération cellulaire. Leur association permet l'établissement de stratifications pronostiques dont la pertinence est au moins aussi grande que celle de la classification de Durie et Salmon. La surveillance des malades par une courbe en fonction du temps, soit de la masse tumorale, soit du taux de la gammopathie monoclonale, permet d'adapter au mieux le traitement [91].

Tableau n°64 : la classification de Durie et Salmon

Stade	Critères	Masse des cellules myélomateuses
I	<p>Tous les critères doivent être présents : Hb <math>\geq</math> 10g/100ml  Ca <math>\leq</math> 120mg/l  Pas de lésions osseuses radiologiques  plasmocytome osseux solitaire Ig  G <math>&lt;</math> 50g/l  Ig A <math>&lt;</math> 30g/l  BJ <math>&lt;</math> 4g/24h</p>	<p><math>&lt;0.6</math>  (Faible masse tumorale)  Médiane de survie <math>&gt;48</math> mois</p>
II	<p>Absence de critère du stade I ou III</p>	<p>0.6-1.2  (masse tumorale intermédiaire)  médiane de survie 24-48 mois</p>
III	<p>Présence d'un seul critère ou plus  Hb <math>&lt;</math> 8.5g/100ml  ou Ca <math>\geq</math> 120mg/l  ou <math>&gt;3</math> lésions osseuses ostéolytiques  ou Ig G <math>&gt;</math> 70g/l  ou Ig A <math>&gt;</math> 50g/l  ou BJ <math>&gt;</math> 12g/24h</p>	<p>1.2  (Masse tumorale élevée)  Médiane de survie <math>&lt;24</math> mois</p>
B) Créatininémie $<$ 20mg/l		B) Créatininémie $>$ 20mg/l



Nous avons effectué une étude comparative de la classification de Durie et Salmon entre notre série et celles de la littérature.

Tableau n°65 : Stades de Salmon et Durie.

	Stades %		
	I	II	III
Bataille [29]	5.4%	15.6%	79%
Koffi K.G [24]	22%	18%	60%
Makni [96]	4.5%	17.5%	75%
Banyaich I [25]	5.10%	16.32%	78.5%
Notre série	0	13.8%	86.2%

Selon la classification de Durie et Salmon, 86.2% de nos patients sont découverts au stade III contre 13.8% et 0% pour les stades II et I. nous avons constaté que la majorité de nos malades sont à un stade déjà avancé, ce qui est en concordance avec les données de la littérature. Ceci est corrélé au retard de consultation et de diagnostic pour la majeure partie de nos patients.

Au stade III de Durie et Salmon, la majorité des cas se trouve à la sous classe A (88%) contre (12%) à la sous classe B.

Cette constatation a été rapportée par Mrabet .R [26] : 64% des cas ont un stade A et de 36% ont un stade B.

b- La classification de SWOQ [79]

Tableau n°66 : La classification de SWOQ

		Nombre de patients	Médiane de survie (mois)
Faible risque m < 6µg/ml < 60ans	β2 Age	135	≥ 48 Médiane non atteinte
Risque intermédiaire m < 6µg/ml ≥ 60ans	β2 Age	187	33
m ≥ 6µg/ml < 60ans	β2 Age	80	25
Haut risque m ≥ 6µg/ml ≥ 60ans	β2 Age	145	10
Faible risque m < 6µg/ml < 60ans	β2 Age	109	≥ 48 Médiane non atteinte
Risque intermédiaire		385	28.5
Haut risque m ≥ 6µg/ml ≥ 60ans Albumine < 3g/dl	β2 Age	40	12.7

c- La classification pronostique basée sur la β<sub>2</sub> microglobuline.

Tableau n°67 : La classification pronostique basée sur la β<sub>2</sub> microglobuline

International Staging System (2003)		
Stade	Paramètres	Survie Médiane (mois)
1	β <sub>2</sub> m < 3,5 mg/L et albumine > 35 g/L	62
2	β <sub>2</sub> m > 3,5 mg/L et albumine < 35 g/L ou β <sub>2</sub> m 3,5 à 5,5 mg/L	44
3	β <sub>2</sub> m > 5,5 mg/L	29

## VI-7- Traitement:

### VI-7-1- Buts de traitement

Les malades atteints de MM peuvent décéder précocement par la survenue de complications sévères liées à l'évolutivité de la maladie ou par infections ou complications rénales. Le premier objectif est de limiter le nombre de décès précoces. Le second objectif est d'obtenir une réponse maximale pour le grand nombre de patients. Seule l'obtention d'une rémission complète avec normalisation cytologique de la moelle osseuse et disparition de l'immunoglobuline circulante donne un réel avantage de survie.

Les objectifs du traitement sont :

- Améliorer la survie globale [↗ du taux de RC et RP].
- Améliorer le confort de vie [↘ morbidité osseuse].
- Eviter les complications infectieuses [vaccination anti pneumococcique].
- Limiter la toxicité du traitement [sujets >65 ans +++]. [87].

### VI-7-2- La réponse au traitement

#### a- Les critères de bonne réponse :

Ils se répartissent en 4 rubriques :

- Diminution de plus de la moitié (au moins 75%) du taux du composant monoclonal sérique ou urinaire.
- Diminution au moins de 95% de la protéinurie de Bence Jones.
- Diminution de la plasmocytose médullaire en dessous de 5% ou diminution de 50% au minimum de la taille du plasmocytome.
- Amélioration des symptômes de 70% : diminution des douleurs osseuses, amélioration de l'anémie, disparition ou même réduction des lésions ostéolytiques [102].

b- Quelques définitions :

- + La réponse complète : est définie par la disparition de l'Ig monoclonale et de la plasmocytose médullaire. Dans certain cas, les différents clones d'Ig normales peuvent réapparaître dans le sérum et les lésions osseuses peuvent se recalcifier [103].
- + La réponse partielle : est définie par la diminution de l'Ig monoclonale de moins de 50% avec la persistance de certains symptômes tels que les douleurs osseuses et l'anémie [40, 104].
- + l'absence de réponse ou rechute : est définie par l'absence d'une amélioration clinique, biologique et radiologique [40].

c- Recommandations de l'international Myeloma Working Group.

Le groupe international de travail sur le myélome (IMWG : International Myeloma Working Group) a récemment proposé des recommandations ayant pour but d'harmoniser les critères diagnostiques et de réponse utilisés dans le myélome.

α- Critères diagnostiques de myélome

Le diagnostic de myélome multiple symptomatique repose sur trois critères [106] [105] :

- La présence d'un composant monoclonal dans le sérum ou les urines, quelle que soit sa concentration. En l'absence de composant monoclonal détectable, un RKL anormal sur le dosage des CLL peut satisfaire ce critère ;
- La présence d'une plasmocytose médullaire monoclonale ou la présence d'un plasmocytome prouvée par biopsie. En cas de myélome non sécrétant (pas de composant monoclonal et RKL normal), la plasmocytose médullaire doit être supérieure à 10 % ;
- Au moins une des anomalies suivantes devant être attribuée au myélome :
  - Calcémie augmentée : supérieure à 11,5 mg/dl (2,65 mmol/L),
  - Insuffisance rénale : créatininémie supérieure à 2 mg/dl (177 µmol/L),

- Anémie : hémoglobine inférieure à 10 g/dl ou inférieure à 2 g/dl en dessous de la normale,
- Atteinte osseuse (ostéolyse ou ostéopénie).

### β - Intérêt pronostique du dosage des CLL [105]

Plusieurs études ont démontré l'impact pronostique du taux de CLL au diagnostic. L'IMWG recommande de faire un dosage des CLL au diagnostic de myélome.

### γ- Évaluation de la réponse [101]

#### a- Quantification du composant monoclonal selon la technique utilisée

- En cas d'immunoglobuline monoclonale mesurable : la concentration du composant monoclonal sérique doit être évaluée par l'EPS. Dans les cas où l'EPS ne peut être utilisée (pic migrant dans les β-globulines, pic de petite taille...), le dosage pondéral des immunoglobulines peut être utilisé. Dans ces situations, il est important de toujours évaluer la concentration du composant monoclonal avec la même technique ;
- En cas de protéine monoclonale urinaire mesurable : la concentration du composant monoclonal urinaire doit être évaluée par la mesure de la protéinurie des 24 heures et par l'EPU ;
- En cas de CLL sérique monoclonale mesurable : le critère d'évaluation de la réponse doit être la différence entre le taux de la CLL monoclonale et celui de la CLL non monoclonale (dCLL). Le RKL ne doit pas être utilisé car les chimiothérapies peuvent induire une immunosuppression s'accompagnant d'une diminution des CLL polyclonales. Ainsi, chez un patient ayant un myélome à IgG kappa, le RKL peut augmenter alors que le taux de CLL kappa diminue (par exemple : RKL = 800/2 au diagnostic et 400/0,5 après chimiothérapie). La concentration de la CLL monoclonale est influencée par la

fonction rénale et augmente en cas d'insuffisance rénale. Le calcul de dCLL permet de s'affranchir des variations du taux de CLL liées à la fonction rénale.

#### b- Notion de maladie mesurable

Les critères de réponse pour toutes les catégories (excepté pour les réponses complètes) ne sont applicables que chez les patients ayant une maladie mesurable, définie par au moins l'un des trois critères suivants :

- Immunoglobuline monoclonale sérique supérieure ou égale à 10 g/L ;
- Protéine monoclonale urinaire supérieure ou égale à 200 mg/24 h ;
- CLL sérique monoclonale supérieure ou égale à 100 mg/L associée à un RKL anormal.

#### c- Niveaux de réponse

Les niveaux de réponse et leurs définitions en fonction du type de composant monoclonal mesurable sont résumés dans le Tableau 23 :

- Chez les patients ayant un composant monoclonal mesurable dans le sérum et les urines, les critères de réponse doivent être évalués à la fois dans le sérum et les urines. Les patients doivent donc répondre aux critères de réponse sériques et urinaires ;
- Les critères de réponse basés sur le dosage des CLL ne sont applicables qu'aux patients n'ayant pas de composant monoclonal mesurable dans le sérum ou les urines. Toutefois, en cas de réponse complète (RC), le dosage des CLL peut être utile pour évaluer la profondeur de la RC (RC stricte : définie entre autre par un RKL normal) ;
- chez les patients dont la maladie n'est mesurable que par le dosage des CLL sériques, seules la réponse partielle (RP) et la réponse complète stricte (RC stricte) sont définies (Tableau 23).

Tableau 68: Résumé des critères de réponse en fonction du type de composant monoclonal mesurable.

Type de composant monoclonal mesurable	Immunoglobuline monoclonale sérique	L monoclonale urinaire	CLL monoclonale sérique
Critère d'évaluation de la réponse	Pic à l'EPS	Protéinurie des 24 h	dCLL
Réponse complète stricte (RC stricte)	Critère de réponse complète ET absence de plasmocytes monoclonaux médullaires ET RKL normal		
Réponse complète (RC)	EPS- IFS- ≤ 5 % plasmocytes médullaires	IFU-	ND
Très bonne réponse partielle (TBRP)	Diminution ≥ 90 %	≤ 100 mg/24 h	ND
Réponse partielle (RP)	Diminution ≥ 50 %	Diminution ≥ 90 % ou ≤ 200 mg/24 h	Diminution ≥ 50 %

EPS : électrophorèse des protéines sériques ; IFS : immunofixation des protéines sériques ; IFU : immunofixation des protéines urinaires ; CLL : chaînes légères libres ; RKL : rapport kappa/lambda ; ND : non définie.

### VI-7-3- Moyens thérapeutiques

Le traitement du MM a connu une évolution majeure au niveau de ses deux volets :

Le volet du traitement spécifique avec d'abord l'introduction des alkylants, de la greffe de M.O et de deux nouvelles classes médicamenteuses : immunomodulateur et Inhibiteur du protéasome. Le volet symptomatique avec l'introduction des biphosphonates qui ont permis une meilleure qualité de vie et le traitement de certaines complications.

#### VI-7-3-1- Traitements spécifiques :

##### a- La chimiothérapie :

Les options thérapeutiques au cours du MM varient de l'abstention jusqu'à la chimiothérapie intensive suivie d'une greffe de moelle.

α- la monochimiothérapie (traitement d'induction)

- Le Melphalan® ou Alkeran® (1969) :

Le Melphalan® est le produit le plus utilisé en monothérapie et le plus facile à manier.

Chez le sujet âgé, l'association Melphalan-prednisone (ou protocole « Alexanian ») proposée en 1969 par Alexanian, reste le traitement conventionnel de référence auquel toute autre proposition thérapeutique doit être comparée.

Le protocole classique consiste en : Melphalan® = 0.25 mg/Kg/j et le prednisone = 2 mg/Kg/j pendant 4 jours, toutes les 6 semaines, quoi que différents dosages aient été utilisés. En cas de bonne réponse, ce traitement est poursuivi 4 à 6 mois jusqu'à obtenir une stabilisation du taux sérique du composant monoclonal [107].

- Le cylophosphamide ou Endoxan®.

L'Endoxan® a également été utilisé de longue date dans le traitement du MM. Initialement en traitement continu par voie orale à la posologie de 3-4 mg/Kg/j pendant 4 mois ensuite 1-2mg/kg/j, il est actuellement employé en traitement par voie intraveineuse en discontinu sur la base de 600 mg/m<sup>2</sup> toutes les 3 à 6 semaines [108].

Plusieurs études ont montré que le Melphalan® et le cylophosphamide par voie orale avaient la même efficacité. Dans un essai thérapeutique du Medical Research Council, des résultats comparables ont été obtenus avec l'association MP et cylophosphamide par voie intraveineuse [109].

L'absence de résistance croisée entre les 2 agents alkylants permet de recourir au cylophosphamide après l'échec du Melphalan® [110].



Une étude anglo-canadienne utilisant le cylophosphamide par voie intraveineuse en discontinu à raison de 100-300 mg/m<sup>2</sup> / semaine associé à la prednisone fait état de réponse dans 1/3 des cas résistant au Melphalan®, sans toxicité marquée [110].

Les effets secondaires des alkylants sont représentés par la toxicité hématologique surtout la neutropénie et les infections surtout les cystites.

- Les glucocorticoïdes

Les glucocorticoïdes ont été fréquemment et très tôt utilisés dans le MM, seuls ou associés à des drogues cytotoxiques. Ils entraînent une apoptose, modifient le cycle cellulaire des cellules malignes et s'opposent aux effets de l'IL-6.

A fortes doses, les glucocorticoïdes induisent une réponse rapide, une cytoréduction tumorale importante et constituent, seuls ou associé à la vincristine et l'adriamycine, la base du traitement (qui est efficace dans 25%) des formes réfractaires et les patients en rechute. Dans ces cas (VAD) la médiane de survie est de 4 à 14 mois [111].

Les glucocorticoïdes à des doses conventionnelles (<1 mg/kg/j) de prednisone n'améliorent pas la survie des patients. La durée de la réponse induite par la prednisone est significativement plus courte que celle induite par un agent alkylant ou l'association de prednisone avec un agent alkylant [111].

Ainsi, la durée de la réponse induite par la prednisone est significativement plus courte que celle induite par l'agent alkylant ou l'association de prednisone avec un agent alkylant. (Melphalan seul ou avec polychimiothérapie).

Le glucocorticoïde le plus performant à part la prednisone est la dexaméthasone dont plusieurs posologies ont été proposées, mais la plus récente est celle de 20mg/m<sup>2</sup> chaque matin de j1 à j4, de j9 à j12 puis de j17 à j21 (cycle répété après intervalle de 2 semaines) [111].

La dexaméthasone est très active pour induire une réponse objective dans le MM réfractaire (taux de réponse est de 25%) et le MM en rechute (taux de réponse est de 21%), avec une médiane de survie variant entre 4 et 14 mois [111].

Le pourcentage d'effet secondaire comme les hémorragies gastriques et les infections sévères atteint 50%. Cependant sa toxicité hématologique demeure peu fréquente, ce qui permet l'intensification de la chimiothérapie en cas de rechute. En cas de protocole VAD, la toxicité hématologique de la vincristine constitue un facteur limitant [111, 109].

### β- la polychimiothérapie.

Depuis l'introduction de l'association MP il y a plus de 20 ans par Alexanian, de nombreuses tentatives ont été faites pour améliorer son efficacité par des associations à de nouvelles drogues [110]. Ces différents protocoles ont en commun une toxicité hématologique accrue, des contraintes de réalisation ne permettant pas leur emploi à domicile en plus de leur coût élevé, de leur mauvaise tolérance et autres effets secondaire [113].

Malheureusement, aucun progrès significatif n'a été réalisé depuis l'introduction des agents alkylants il y a trente ans. La plupart des études prospectives et randomisées comparant l'association Melphalan-prednisone avec la polychimiothérapie montrent l'absence de différence statistiquement significative concernant la médiane de survie [110, 112].

Tableau n°69 : Les différents protocoles de chimiothérapie [110].

Chimiothérapie	Doses	Administration	Durée	Intervalle entre les cycles en semaines
VMCP Vincristine Melphalan Cylophosphamide Prednisone	1-1.5mg 5-6 mg/m <sup>2</sup> 110-130 mg/m <sup>2</sup> 40- 60 mg/m <sup>2</sup>	lv Po Po Po	J1 J1-J4 J1-J4 J1-J4	3 à 4
VBMCP (M2) Vincristine BCNU Melphalan Cylophosphamide Prednisone	0.03 mg/kg 0.50mg/kg 0.25mg/m <sup>2</sup> 10mg/m <sup>2</sup> 1mg/kg puis 0.5 mg/kg	lv Po lv lv Po	J1 J1-J4 J1 J1 J1-J4 J1-J4	5
VBAP Vincristine BCNU Adriamycine Prednisone	1-1.15 mg 25-40mg/m <sup>2</sup> 25-30mg/m <sup>2</sup> 60mg/m <sup>2</sup>	lv lv lv Po	J1 J1 J1 J1-J4	5
ABCM Adriamycine BCNU Melphalan Cylophosphamide	30 mg/m <sup>2</sup> 30 mg/m <sup>2</sup> 100mg/m <sup>2</sup> 6mg/m <sup>2</sup>	lv lv Po Po	J1 J1 J22-J25 J22-J25	6
VAD Vincristine Adriamycine Soludécadron	0.4 mg 9mg/m <sup>2</sup> 40mg	Voie iv continu iv	J1-J4 J1-J4 J1-J4	3
VAMP Vincristine Adriamycine Methylprednisolone	0.4 mg 9mg/m <sup>2</sup> 1 g/m <sup>2</sup>	iv	J1-J4 J1-J4 J1-J5	3

Le protocole VAD est le premier protocole agressif dans le traitement de MM. Il associe vincristine, doxorubicine et dexaméthosone administrées selon un schéma séquentiel (40mg de dexaméthosone J1 à J4, J9 à J12 et J17 à J21 de chaque cycle). La fréquence des effets secondaires, en particulier des infections

bactériennes, virales (herpès, cytomégalovirus) et candidosiques, constitue un facteur limitant de ce protocole [107, 111].

Le VAD a été étudié chez les patients atteints de MM récemment diagnostiqués avec réponse d'environ 15% supérieure aux autres polychimiothérapies, mais la durée de survie n'est pas modifiée. Par contre, la polychimiothérapie altérant VAD et Prednisone, vindesine, cylophosphamide et carmustine (PECC) a permis d'obtenir un taux de réponse de 68% avec une médiane de survie prolongée à 53 mois [75].

En ce qui concerne le traitement du MM réfractaire et en rechute, le VAD a été le plus prescrit, entraînant une réponse de 40% chez les patients en rechute et de 25% chez les patients réfractaires.

Cependant, malgré ces traitements, la médiane de survie reste d'environ 1 an même s'ils sont associés à une corticothérapie par la dexaméthasone à forte dose [110].

#### $\gamma$ -L'interféron alpha.

En raison de ses propriétés antivirales, antiprolifératives et immunomodulatrices, l'interféron alpha recombinant produit par génie génétique a permis, depuis une dizaine d'années, de réaliser de nombreux essais thérapeutiques en matière de myélome multiple [116].

L'INF  $\alpha$  peut diminuer la production du composant monoclonal et/ou avoir une action antitumorale par effet cytotoxique direct et ou inhiber certains facteurs de croissance comme l'IL-6 [114].

Il entraîne des réponses dans 15 à 20% des cas de MM réfractaires ou en rechute sans qu'il soit plus efficace que la chimiothérapie conventionnelle dans le traitement de première ligne [115].

De nombreuses études menées ces dernières années présument qu'il existe 2 indications de l'INF  $\alpha$  :

- Le traitement d'entretien des réponses induites par la chimiothérapie conventionnelle et l'association à la chimiothérapie dans le traitement initial [116].
- Le traitement d'induction : utilisé seul l'INF  $\alpha$  est actif chez environ 20% des patients, il n'y a pas de relation effet dose, mais les recherches sont tournées d'avantage vers des associations d'INF  $\alpha$  et de chimiothérapie :
  - Soit emploi séquentiel de Melphalan, de corticoïdes et d'INF naturel ou INF recombinant.
  - Soit avec des polychimiothérapies (VMCP, VBCMP, VMCP/VBAP) [114].

Les résultats de ces premiers essais sont très variables, mais c'est en traitement d'entretien que la démonstration d'un bénéfice apporté par l'INF aux patients atteints de MM a été faite pour la première fois [115].

Chez les patients ayant répondu à la chimiothérapie et atteint la phase de plateau qui est définie par un ralentissement, voire une extinction de l'activité proliférante de la tumeur résiduelle dont le volume peut rester plus en moins important. En pratique, il s'agit d'une stabilité clinique et biologique après six mois de traitement par la chimiothérapie. Il est possible de prolonger la durée de ce plateau et la survie par l'emploi de l'INF  $\alpha$  à la dose de 3 millions d'unités /m<sup>2</sup> 3 fois par semaines. Cependant il n'y a pas de bénéfice chez les patients non répondeurs à la chimiothérapie initiale.

Actuellement, on tente de monter l'utilité de l'INF  $\alpha$  après un traitement lourd (intensif avec autogreffe) dont les résultats sont observés dans le MM à l'Ig A et à chaînes légères.

Enfin l'association de l'INF  $\alpha$  et de dexaméthasone à haute dose actuellement étudiée dans plusieurs protocoles. En effet, certaines études ont montré des taux de réponse plus ou moins encourageants avec cette association [116].

L'emploi de l'INF  $\alpha$  peut être limité à cause de son coût élevé et de ses effets secondaires mineurs comme la fièvre et la myalgie et majeurs comme la toxicité hématologique, l'amaigrissement, l'atteinte articulaire, cutanée, les troubles psychiques, cardiaques et neurologiques chez le sujet âgé.

Malgré toutes ces études, il est montré dernièrement que l'utilisation de l'interféron alpha reste controversée [108] voire même décevante, en traitement d'induction comme en traitement d'entretien. Les associations Melphalan-prednisone ou polychimiothérapies conventionnelles et interféron alpha recombinant ou naturel n'ont pas fait la preuve d'une supériorité claire par rapport à la chimiothérapie seule [109].

#### λ- La chimiothérapie à forte doses (traitement intensif et autogreffe) (1983):

Depuis l'introduction du Melphalan, peu de progrès ont été faits dans le MM. Les mono ou poly chimiothérapie classiques ne permettent que très rarement d'obtenir une rémission complète avec une médiane de survie de 2 à 3 ans [117]. Même les espoirs fondés sur l'INF  $\alpha$  ont été déçus. La solution envisagée a été l'augmentation des doses des drogues connues, tout particulièrement du Melphalan suivis d'une greffe. Pour la plupart des auteurs, le traitement intensif est réservé aux malades les plus jeunes (de moins de 60 ans) ayant un MM évolutif [118].

L'injection unique de Melphalan à la dose de 140mg/m<sup>2</sup> permet d'obtenir une réponse chez 70 à 80% des malades non préalablement traités et chez 10-20% des malades réfractaires au traitement classique [119]. Les rémissions apparemment complètes sont obtenues chez environ 20% des cas, mais elles ne sont jamais définitives [119].

Les fortes doses de Melphalan entraînent une aplasie médullaire profonde et prolongée responsable de mortalité élevée. L'utilisation de facteurs de croissance hématopoïétique GM-CSF ou G-CSF a permis de raccourcir la durée de la neutropénie [118]. Pour pallier cette toxicité, plusieurs auteurs ont envisagé

d'associer à l'intensification thérapeutique par le Melphalan à haute dose, la réinjection de cellules souches hématopoïétiques autologues.

Barlogie et al ont rapporté successivement en 1986-1987 les premiers cas de traitement intensif avec autogreffe de moelle pour MM traité par Melphalan seul, puis Melphalan en association à une irradiation corporelle totale [121].

Il existe 3 types de greffe :

- Allogreffe de moelle :

L'allogreffe de moelle ne peut être raisonnablement envisagée que chez les malades les plus jeunes (<50 ans) ayant un donneur familial HLA identique, car la morbidité et la mortalité liées à la réaction du greffon contre l'hôte augmentent avec l'âge [122].

L'allogreffe n'a donc que des indications limitées [117].

- Autogreffe de cellules souches de moelle :

L'autogreffe de cellules souches de moelle pose le problème de la réinjection au malade des cellules tumorales. De façon à minimiser ce risque, le greffon médullaire est prélevé au cours d'une période de rémission de la maladie, après plusieurs cures de chimiothérapie classique lorsque la plasmocytose médullaire a pu être réduite à 30% ou moins. La nécessité de cette purge in vivo limite le nombre de malades susceptibles d'accéder à la greffe [120].

Ainsi, dans une étude anglaise, seule 56% des malades inclus ont pu être greffés. De nombreuses équipes travaillent actuellement à la mise au point de techniques de purge in vitro qui utilisent le plus souvent des anticorps monoclonaux afin de réduire le nombre de cellules myélomateuses réinjectées, mais on ne dispose pas à ce jour de technique fiable. Malgré la réinjection de cellules tumorales, les résultats obtenus par certaines équipes réalisent des autogreffes de moelle non purgées paraissent encourageants avec des taux de survie post-diagnostic estimés à 80% à 3 ans [121].

- Autogreffe de cellules souches périphériques :

L'autogreffe de cellules souches périphériques utilise des cellules souches hématopoïétiques prélevées dans le sang par cytophérèse (Annexe 5) . Cette technique paraît avoir des avantages à la fois théoriques et pratiques par rapport aux greffes médullaires [118].

En effet, lorsque le prélèvement du greffon est effectué chez des malades non préalablement traités, il permet d'obtenir un nombre suffisant pour envisager une greffe chez plus de 90% des malades.

De plus, la contamination des greffons sanguins par des cellules tumorales semble nulle ou faible [118-120].

Enfin, l'autogreffe de cellules souches périphériques permet une reconstitution hématopoïétique rapide avec des durées d'aplasie post greffe réduite. L'administration après la greffe de doses modérées d'interféron  $\alpha$  pourrait retarder la survenue de la rechute [121].

Au total, dans l'état actuel de connaissances, il semblerait que l'intensification thérapeutique avec autogreffe soit supérieure à la chimiothérapie conventionnelle, notamment pour les patients de moins de 60 ans [118].

Pour améliorer les résultats de l'intensification thérapeutique, plusieurs possibilités sont actuellement explorées : l'utilisation de double intensification thérapeutique, l'amélioration du conditionnement avant l'autogreffe, l'amélioration de la qualité du greffon réinjecté, l'entretien de la réponse par un traitement immunomodulateur et l'utilisation de cures répétées de chimiothérapie semi-intensive [118].



## b- Les immunomodulateurs

### α- la thalidomide<sup>®</sup>

Cette substance a été développée dans les années 1950 pour ses propriétés sédatives, et c'est en 1962 qu'elle a été retirée du marché après la constatation de ses effets tératogènes (phocomélie) [125]. La découverte de son efficacité dans le traitement de la lèpre a conduit à la poursuite de son utilisation sous l'égide de l'OMS.

La mise en évidence de l'activité antiangiogène de la thalidomide [126] constituera le rationnel de son utilisation dans le traitement du MM. Mais les mécanismes d'action de la thalidomide sont mieux connus et ne sont pas uniques [127]. De nombreuses données in vitro montrent un effet direct sur les cellules myélomateuses, une inhibition des interactions entre le stroma médullaire et les plasmocytes tumoraux, une diminution de la synthèse par ce stroma médullaire de facteur angiogénique de type VEGF, ou de facteurs de croissance de la lignée plasmocytaire tumorale de type IL-6, TNF $\alpha$  ou IL1 $\beta$  ; enfin, la thalidomide serait capable de stimuler l'immunité cellulaire résiduelle du patient avec augmentation de la synthèse d'IL-2 et d'interféron  $\gamma$ .

C'est en 1999 que l'équipe de Barlogie [128] va introniser l'efficacité de ce produit en monothérapie chez les patients porteurs de MM en rechute, avec une actualisation des résultats en 2001 [129] sur une cohorte totale de 169 patients. Plusieurs études européennes confirmeront ces résultats [130] [131]. L'utilisation en monothérapie de la thalidomide engendre un taux de réponse partielle (supérieur à 50 %) d'environ 30 à 35 % dans un délai assez court, en moyenne de deux à trois mois. La durée moyenne de réponse est d'environ un an et 20 % des patients restent non évolutifs à deux ans. La qualité de la réponse à l'instar de l'intensité de la toxicité semble dose dépendante, toutefois une efficacité de la thalidomide à très

faible posologie (50 mg/j) a été rapportée [132]. L'association à la dexaméthasone à haute dose séquentielle augmente les taux de réponse partielle autour de 50–55 % [133] [134] (Tableau 24). L'intergroupe francophone du Myélome (IFM) a conduit une étude en situation de rechute comparant de manière randomisée la thalidomide à la dose de 100 versus 400 mg/j [135]. La dexaméthasone était ajoutée en cas d'échec ou de maladie stable à trois mois. La survie à un an est équivalente dans les deux bras (73 % avec 400 mg, 69 % avec 100 mg). En revanche, la tolérance est meilleure à 100 mg/j de manière significative notamment pour les toxicités (grade 2–4) à type de somnolence (13 versus 33 %) et de neuropathie périphérique (19 versus 32 %).

Tableau 70: Thalidomide en traitement de rechute

Auteur	Traitement	Nombre	Réponse ≥ 50 % (%)	Survie sans événement
Singhal et al. [128]	Thalidomide seule	84	25	22 % à 1 an
Barlogie et al. [129]	Thalidomide seule	169	30	20 % à 2 ans
Yakoub-Agha et al. [130]	Thalidomide seule	83	48	50 % à 1 an
Dimopoulos et al. [133]	Thalidomide + dexaméthasone	44	55	50 % à 10 mois
Palumbo et al. [134]	Thalidomide + dexaméthasone	120	52	50 % à 12 mois

Les autres effets indésirables immédiats classiquement rencontrés sont la fatigue, la constipation, les rashes cutanés et la bradycardie. La toxicité neurologique périphérique axonale sensitive est cumulative, elle nécessite un suivi clinique voire électromyographique régulier et peut justifier un arrêt de traitement. Les complications thromboemboliques liées à la thalidomide augmentent en cas d'utilisation en association à la dexaméthasone (10–15 %). Dans toutes les séries les

toxicités de grade 3-4 ne sont rencontrées que dans 10 à 20 % des cas et ne conduisent à un arrêt de traitement que chez environ 15 % des patients.

L'efficacité de la thalidomide dans le myélome en rechute étant établie, deux études vont rapidement évaluer son utilisation en première ligne associée à la dexaméthasone [136] [137] (Tableau 25). Les taux de réponse sont de l'ordre de 60 à 70 % dont 10 à 15 % de réponse complète. Cette stratégie thérapeutique ne limite pas la collecte de cellules souches en vue d'une intensification suivie d'autogreffe. Le groupe ECOG a validé la supériorité de quatre cycles de l'association thalidomide plus dexaméthasone versus dexaméthasone seule dans une étude prospective randomisée de 207 myélomes de novo avec 72 % de réponse versus 50 % [138]. La toxicité est plus élevée avec l'association, notamment les complications thromboemboliques (17 versus 3 %). Le groupe de Bologne a été le premier à réaliser une comparaison rétrospective appariée de l'association thalidomide plus dexaméthasone avec le classique cycle de chimiothérapie d'induction de type VAD (polychimiothérapie associant vincristine, adriamycine et dexaméthasone) [139]. Le résultat est un bénéfice en faveur de la thalidomide avec 76 % de réponse partielle contre 52 % avec le VAD. Ces résultats sont confirmés par une étude récente française prospective randomisée comparant thalidomide à 200 mg/j plus dexaméthasone haute dose séquentielle (Thal-Dex) pendant trois mois à trois cycles de type VAD chez 204 patients de moins de 66 ans en traitement d'induction avant intensification [140]. La collecte de cellules souches périphériques est de bonne qualité dans les deux bras. Avant intensification, le taux de très bonne réponse partielle supérieure à 90 % (VGPR « Very Good Partial Response ») est de 34,7 % dans le bras Thal-Dex contre 12,3 % avec le VAD, ce bénéfice est statistiquement significatif. Il est constaté significativement plus d'épisodes thromboemboliques dans le bras Thal-Dex (22,8 versus 7,5 %). En revanche, la toxicité neurologique périphérique est comparable dans les deux bras, 17,4 % avec Thal-Dex versus

12,9 % avec le VAD. Toutefois, l'aspect décevant est la disparition du bénéfice initial à l'occasion de l'évaluation au décours de l'intensification par melphalan haute dose avec 44,4 % de VGPR dans le bras Thal-Dex versus 41,7 % dans le bras VAD.

Tableau 71:Thalidomide en traitement de première ligne

Auteur	Nombre	Réponse $\geq$ 50 % (%)
Rajkumar et al. [136]	50	64
Weber [137]	40	72
Rajkumar et al. [138]	99	72
Cavo et al. [139]	100	76

Chez les patients inéligibles pour une intensification le traitement de référence restait le schéma oral associant melphalan et prednisone (MP) consacré par Alexanian dans les années 1960. Le groupe italien est le premier à avoir rapporté les résultats d'une phase pilote d'association melphalan — prednisone — thalidomide (MPT) avec un taux de réponse de 73 % [141]. Ce résultat encourageant sera validé par deux études prospectives randomisées. La première vient du même groupe italien comparant chez 331 patients de plus de 60 ans avec un myélome de novo l'association MP (six cycles mensuels) à MP (six cycles mensuels) plus thalidomide à 100 mg/j (MPT) en continu jusqu'à la rechute [142]. Le taux de réponse partielle et la survie sans événement à deux ans sont significativement augmentés dans le bras MPT rapportés respectivement à 76 versus 47,6 % et 54 versus 27 % dans le bras MP. Il existe une tendance favorable en survie globale à trois ans avec un taux de 80 % dans le bras MPT contre 64 % dans le bras MP, mais cette différence n'est pas statistiquement significative. L'incidence de toxicités de grade 3 ou 4 est de 48 % avec le MPT versus 25 % avec le MP. Avant introduction

d'une prophylaxie systématique par enoxaparine le taux maximal de thrombose veineuse profonde (TVP) a été de 20 % dans le bras MPT. Les complications neurologiques (10 %), la constipation (8 %), les infections (10 %) sont les autres effets indésirables observés de manière significativement plus élevée dans le bras MPT. La seconde étude prospective randomisée à trois bras rapportée par Facon et al. [143] pour l'IFM a comparé chez des patients de 65 à 75 ans l'association MP (12 cycles) à la même association MP plus thalidomide (MPT) en continu sur 18 mois à la dose maximale de 400 mg/j à une attitude intensive avec deux séquences de melphalan à 100 mg/m<sup>2</sup> suivies d'autogreffe [143]. Un avantage patent significatif est observé tant en survie sans progression qu'en survie globale dans le bras MPT avec des médianes respectivement de 29,5 mois et supérieures à 55 mois contre 17 et 30 mois dans le bras MP, ainsi que 19 et 38,6 mois dans le bras intensif. Une toxicité comparable à celle rapportée par le groupe italien est observée. Ces résultats indiquent clairement que l'association MP plus thalidomide doit devenir le traitement de référence de première ligne pour les patients non éligibles à une intensification suivie d'autogreffe. Chez les patients relevant d'une intensification, l'utilisation de la thalidomide a également été testée dans un schéma d'entretien postautogreffe. Il s'agit d'une nouvelle étude de l'IFM rapportée par Attal et al. [144] pour 597 patients de moins de 65 ans avec un myélome de novo traités, randomisés à l'issue d'une double intensification systématique entre abstention (bras A), pamidronate mensuel (bras B) et pamidronate mensuel plus thalidomide à la dose maximale de 200 mg/j (bras C). Les taux de RC et de VGPR augmentés à raison de 67 % dans le bras C contre 55 et 57 % dans les bras A et B ( $p = 0,03$ ). Un bénéfice également significatif est constaté en survie sans événement à trois ans avec un taux de 52 % dans le bras C contre 36 et 37 % dans les bras A et B ( $p < 0,009$ ). Cet avantage est confirmé en survie globale avec 87 % de survivants à quatre ans dans le bras C contre 77 et 74 % dans les bras A et B. Cette étude est la première à

démontrer l'intérêt d'un traitement par thalidomide de consolidation ou d'entretien à l'issue d'une séquence d'intensification. Ces résultats encourageants qui viennent d'être confirmés par une équipe australienne [145], sont à pondérer compte tenu de la toxicité de cette molécule dans un contexte de traitement de maintenance. Enfin, Barlogie et al. [146] ont rapporté récemment les résultats d'une étude prospective randomisée chez 668 patients visant à évaluer l'intérêt de l'adjonction de thalidomide durant la totalité d'une séquence particulièrement intensive (Total Therapy : quatre cycles d'induction, double intensification autogreffe, quatre cycles de consolidation, entretien par interféron  $\alpha$  plus dexaméthasone) [147].

### $\beta$ - Lénalidomide (Revlimid<sup>®</sup>)

Plusieurs analogues de la thalidomide ont été testés pour leur activité anti-*tumour necrosis factor*  $\alpha$  (TNF $\alpha$ ) induisant une immunomodulation et un effet anticancéreux le tout assorti d'une réduction de la toxicité habituelle notamment neurologique. Le lénalidomide (CC-5013, Revlimid<sup>®</sup>) est un analogue structural de la thalidomide de troisième génération avec un profil d'action similaire actuellement développé dans le traitement du myélome multiple et des syndromes myélodysplasiques [161]. Son activité in vitro est rapportée de 10 à 50 000 fois supérieure à celle de la thalidomide tant en toxicité directe proapoptotique sur les cellules myélomateuses, qu'en réduction de production de cytokines pro-inflammatoires, qu'en stimulation des lymphocytes T et Natural-killer [162]. À l'instar de la thalidomide, le lénalidomide présente un effet synergique en association avec les glucocorticoïdes, les agents alkylants ou le bortézomib. Le profil de toxicité de cette nouvelle molécule est lui bien différent de la thalidomide. Il n'est pas tératogène chez l'animal, ne provoque pas de toxicité patente neurologique centrale ou périphérique ni de constipation. Il possède en revanche une toxicité hématologique non négligeable [161] [162].

L'étude de phase I en situation de rechute d'escalade de dose en quatre paliers de 5 à 50 mg/j per os a été réalisée chez 27 patients antérieurement lourdement traités dont la majorité avaient déjà reçu une intensification et/ou de la thalidomide [163]. Une réponse au moins minime ( $> 25\%$ ) a été observée dans 63 % des cas et chez 46 % des patients précédemment traités par thalidomide. La dose maximale tolérée était de 25 mg/j, la toxicité limitante observée à 50 mg/j étant la myélosuppression. Deux importantes études de phase II ont testé le lénalidomide en monothérapie ou en association à la dexaméthasone en situation de myélome multiple en rechute ou réfractaire. La première a comparé chez 70 patients une posologie de 15 mg deux fois par jour à 30 mg en une prise pendant 21 jours puis sept jours de repos et reprise à j28 [164]. La réponse globale était équivalente dans les deux bras évalués à 25 % en monothérapie avec une médiane de survie globale également comparable de 27 mois. En revanche, la toxicité hématologique était significativement plus importante à l'occasion de la double prise quotidienne (41 versus 13 %). La seconde étude a porté sur 222 patients ayant déjà reçu au moins deux lignes thérapeutiques traitées par lénalidomide à 30 mg/j en une prise [165]. Une réponse partielle a été obtenue dans 25 % des cas et 71 % des patients ont bénéficié au minimum d'une stabilité sous traitement. La médiane de survie sans progression a été de six mois. L'ensemble de ces résultats ont servi de support à la construction de la stratégie de phase III basée sur deux larges études de dessin strictement similaires l'une réalisée en Amérique du nord et l'autre en Europe [166] [167]. Au total, 705 patients ont été randomisés en rechute pour recevoir en double insu soit du placebo soit du lénalidomide à 25 mg/j 21 jours sur 28 associé à de la dexaméthasone haute dose. Les premiers rapports de ces deux études montrent un avantage statistiquement significatif en faveur de l'association lénalidomide plus dexaméthasone tant en réponse objective (59 versus 24 %), qu'en survie sans progression (14 versus 5 mois), et en survie globale (29 versus 20 mois)

(Tableau 26). L'analyse de la toxicité de grade 3–4 révèle un surcroît de neutropénie (27 versus 2 %) et de complications thromboemboliques (10 versus 4 %) dans le bras avec lénalidomide. Ces résultats probants ont déjà permis à l'obtention d'une ATU nominative en situation de rechute et devraient conduire à une autorisation de mise sur le marché européen. Toujours en rechute, une étude de phase I récente a évalué l'association lénalidomide plus bortézomib [168]. Les résultats préliminaires montrent que cette association est efficace avec un taux de réponse globale de 58 % et s'avère bien tolérée. La dose maximale tolérée de l'association retenue est : lénalidomide 15 mg/j j1–j14 + bortézomib 1 mg/m<sup>2</sup> j1, j4 j8, j11 et reprise à j21. Depuis, des études de phase II sont en cours sur ce modèle.

Tableau 72 :Dexaméthasone plus Lenalidomide versus placebo en traitement de rechute

Auteur	Traitement	Nombre	Réponse ≥ 50 % (%)	Survie sans événement (mois)
Dimopoulos et al. [166]	Dexaméthasone + lenalidomide	176	59	15
	Dexaméthasone + placebo	175	24	5
Weber et al. [167]	Dexaméthasone + lenalidomide	170	59	11
	Dexaméthasone + placebo	171	21	4,7

L'étape suivante est bien entendu l'évaluation de son utilisation première ligne de traitement. Une première étude de phase II, récemment actualisée, intéressant 34 patients avec un myélome de novo a testé le schéma lénalidomide 25 mg/j j1–j21 plus dexaméthasone haute dose (40 mg/j) séquentielle [169]. Il est rapporté 56 % de réponse supérieure à 90 % et une survie sans progression à deux ans de 74 %. Une étude de phase III du groupe ECOG comparant ce schéma à la même association mais avec une dose réduite de dexaméthasone séquentielle (20 mg/j) [170]. Les



résultats préliminaires sont en faveur d'une diminution de toxicité sans perte d'efficacité. Enfin, une étude pilote italienne de phase I/II a évalué l'association de lénalidomide au classique schéma MP [171]. Les premiers résultats sont en faveur d'une excellente efficacité avec 85 % de réponse partielle supérieure à 50 % et la toxicité de grade 3-4 est essentiellement hématologique et paraît acceptable.

#### C- L'inhibiteur du protéasome.

##### α- Le bortézomib (Velcade®).

La voie dite « ubiquitine-protéasome » est une cible thérapeutique de choix particulièrement dans le myélome, mise en évidence depuis peu [148]. Le bortézomib (Velcade®) premier représentant d'une nouvelle classe thérapeutique, celle des inhibiteurs du protéasome, réduit la prolifération ainsi que la survie des cellules malignes en bloquant leur progression dans le cycle et en régulant négativement l'expression d'inhibiteurs d'apoptose [149]. Il s'agit d'un inhibiteur spécifique réversible d'un seul site catalytique du protéasome. Cette inhibition entraîne également une diminution des capacités d'adhésion des cellules myélomateuses, une diminution des capacités de réparation de l'ADN accompagné d'une potentielle restauration de la sensibilité aux agents dégradant l'ADN ainsi qu'un effet antiangiogénique [150] [151]. Une étude de phase I permet de définir le schéma j1, j4, j8, j11 avec reprise à j21, il n'est pas rencontré de toxicité limitante à 1,56 mg/m<sup>2</sup> [152]. Deux importantes études de phase II, SUMMIT [153] et CREST [154], ont été ensuite réalisées chez des patients avec un myélome en rechute ou réfractaire déjà lourdement traités pour la plupart. L'ajout de dexaméthasone était autorisé en cas de réponse insuffisante avec le bortézomib seul. Dans l'étude SUMMIT le taux de réponse globale est de 35 % dont 4 % de réponse complète, la médiane de survie sans progression est de 14 mois chez les répondeurs et la médiane de survie globale est de 17 mois [153]. L'étude CREST a comparé deux

posologies de bortézomib (1,3 et 1 mg/m<sup>2</sup>) administrée selon le schéma habituel. Il est rapporté avec la posologie réduite une efficacité seulement légèrement inférieure mais assortie d'une diminution de toxicité confirmant la validité d'une poursuite de traitement avec adaptation de posologie en cas de mauvaise tolérance [154]. L'étape suivante est la réalisation de l'étude APEX (phase III internationale) comparant chez 669 patients en rechute le bortézomib en monothérapie à la dexaméthasone [155]. La supériorité du bortézomib est statistiquement significative tant en réponse partielle supérieure à 50 % (38 % versus 18 %), qu'en délai sans progression (6,2 versus 3,4 mois). La survie globale à un an est également améliorée dans le bras novateur (80 versus 66 %) ce malgré une possibilité de traitement de rattrapage par bortézomib pour les patients recevant de la dexaméthasone (Tableau 27). Ces résultats ont conduit à l'obtention de l'autorisation de mise sur le marché dès la première rechute. Il est à noter que la réponse au bortézomib est de survenue rapide en moyenne après deux cycles et est indépendante des lignes thérapeutiques antérieurement reçues. Les effets indésirables [153], [154] [155] les plus fréquents en monothérapie sont les troubles digestifs, la fatigue et l'anorexie le plus souvent de grade 1–2. Une thrombopénie de grade 3–4 est observée dans 30 % des cas avec classiquement une récupération pour le cycle suivant, elle ne s'accompagne que rarement de neutropénie ou d'anémie (< 10 %). La toxicité la plus invalidante est la neuropathie périphérique habituellement sensitive et douloureuse avec une incidence évaluée à 37 dont 9 % de grade 3–4. Toutefois, dans deux tiers des cas, il est constaté une récupération à distance du traitement. Une adaptation rapide du traitement doit être réalisée dès l'apparition des premiers symptômes évocateurs de neuropathie. Le profil de tolérance du bortézomib autorise tout à fait une utilisation en association. De surcroît, in vitro un effet synergique est observé avec la dexaméthasone, la doxorubicine ou le melphalan, et le bortézomib pourrait également permettre de surmonter les mécanismes de résistance à ces substances

[151]. L'adjonction de dexaméthasone secondaire à une réponse insuffisante a permis dans les études SUMMIT et CREST une amélioration du taux de réponse dans 18 et 33 % des cas respectivement [153] and [154]. Des études pilotes ont montré également chez des patients en rechute une efficacité de 50 à 76 % lors de prescription du bortézomib en association avec du melphalan [156], ou du cyclophosphamide plus de la dexaméthasone [157]. Une triple association bortézomib, thalidomide et dexaméthasone (VTD) évaluée chez 58 patients en rechute post-intensification amène un taux de réponse de 70 dont 22 % de réponse quasi complète sans surcroît de toxicité neurologique ou hématologique [158]. La supériorité de l'association bortézomib plus doxorubicine liposomale pégylée comparativement au bortézomib en monothérapie vient également d'être confirmée par une large étude de phase III internationale avec un bénéfice en réponse et survie sans progression [159]. Enfin, une étude pilote italienne récente de 30 patients en rechute rapporte l'efficacité et la faisabilité d'une quadruple association bortézomib, thalidomide, melphalan et prednisone avec 67 % de réponse partielle et une survie sans progression à un an de 61 % [160].

Tableau 73 : Bortézomib en traitement de rechute

Auteur	Traitement	Nombre	Réponse $\geq$ 50 % (%)	Survie sans événement en cas de réponse (mois)
Richardson et al. [153]	Bortezomib	202	24	14
Jagannath et al. [154]	Bortezomib	54	30	–
Richardson et al. [155]	Bortezomib	331	38	6,2
	Dexaméthasone	336	18	3,5

Les résultats probants en situation de rechute ont conduit à une utilisation chez des patients avec un myélome de novo. Deux études ont testé l'association

bortézomib plus dexaméthasone en stratégie d'induction avec un taux de réponse globale de 75 à 90 % dont 17 à 25 % de réponse complète [37] [38]. Ces deux études ont confirmé la faisabilité du recueil de cellules souches périphériques puis la réalisation d'une intensification après prescription d'un schéma d'induction à base de bortézomib. Des résultats similaires ont été rapportés lors d'une étude anglaise associant bortézomib, adriamycine et dexaméthasone [39] ainsi que par une équipe américaine avec le schéma VTD [40]. Il paraît très vraisemblable qu'un traitement à base de bortézomib en stratégie d'induction chez le sujet jeune en préparation à une intensification est supérieur au classique cycle de chimiothérapie de type VAD, la question essentielle reste toutefois de savoir si ce bénéfice initial attendu ne sera pas effacé à l'issue de l'autogreffe. Les résultats définitifs de l'essai IFM 2005/01 comparant VAD à bortézomib plus dexaméthasone dans cette situation, permettront de répondre très prochainement à cette question. Concernant les patients atteints de myélome et ne relevant pas d'une intensification, l'association du bortézomib au classique MP, à l'image du schéma MP plus thalidomide, a été évaluée par une équipe espagnole à l'occasion d'une étude pilote de 60 myélomes de novo âgés de plus de 65 ans dont 50 % de plus de 75 ans [41]. La toxicité est classique essentiellement hématologique, digestive et neurologique périphérique et au total parfaitement acceptable. L'efficacité est patente avec un taux de réponse globale de 89 % dont 32 % de réponse complète. La survie sans événement est de 83 % à 16 mois. Une large étude randomisée internationale (VISTA) de phase III est en cours comparant le classique MP à l'association MP plus bortézomib.

Par ailleurs, le bortézomib est parfaitement utilisable en cas d'insuffisance rénale sévère ou de dialyse avec des taux de réponse et une toxicité équivalente aux situations de fonction rénale normale [42]. Une efficacité importante est également rapportée en cas de tumeur plasmocytaire extramédullaire [43].

#### d- Radiothérapie

Longtemps considérée comme simple adjuvant dans le traitement des douleurs, la radiothérapie est pourtant connue comme active sur les plasmocytes tumoraux. L'efficacité sur le plasmocytome solitaire en est une preuve [104].

C'est sous forme d'irradiation corporelle totale en dose unique ou fractionnée que la radiothérapie apparaît efficace en matière de MM. Ce schéma fait actuellement partie de la plupart des protocoles de conditionnement de greffe, avant la réinjection des cellules souches hématopoïétiques [107].

Au total, la radiothérapie à double rôles, l'un antalgique et l'autre dans le conditionnement prégreffe.

#### e- Autres traitements :

##### - Les inhibiteurs de flux.

La résistance de cellules tumorales est au moins partiellement sous le contrôle de facteurs génétiques. Les inhibiteurs calciques tels que le verapamil, peuvent inhiber les effets de certains de ces facteurs et ainsi déterminer la réversibilité de la chimiorésistance observée. Mais les doses nécessaires pour obtenir cet effet imposent une surveillance en milieu spécialisé [104, 108].

##### - Les anticorps anti IL6.

Leur utilisation a permis de contrôler de façon transitoire la progression du MM chez les patients multirésistants et aussi de confirmer le rôle important de l'IL-6 dans le développement du MM.

En effet, l'injection de ces anticorps a permis de bloquer complètement la prolifération tumorale in vivo et de ralentir la progression de la maladie. D'autres parts la sécrétion de la CRP a été aussi bloquée. Cet essai clinique anti-IL-6 pratiqué en phase terminale de la maladie est très encourageant quant au développement des

thérapeutiques anti-IL-6 dans le MM (anti-IL-6, anti-récepteur IL-6, IL-6 recombinante mutée ou couplée à une toxine) [123].

- Interféron gamma.

C'est un modulateur de la réponse biologique dont l'expertise reste incomplète. Il inhibe à la fois la prolifération des cellules myélomateuses et la résorption osseuse [42]

- La vaccination anti -idiotype associée à l'administration de GM-CSF

Les structures idiotypiques des immunoglobulines fixées à la surface des cellules myélomateuses peuvent être considérées comme des antigènes spécifiques de la tumeur. Des réactions immunitaires humorales et cellulaires dirigées contre ces idiotypes ont été en évidence chez cinq malades myélomateux. Une vaccination anti-idiotype associée à l'administration de GM-CSF a permis d'induire une réponse lymphocytaire T spécifique.

Ce type de traitement pourrait être particulièrement bénéfique en cas de charge tumorale faible [66].

- Le gène antisens BCL-2

Au cours de MM, la multirésistance des cellules myélomateuses à la chimiothérapie est due à une protéine antiapoptose Bcl-2 (Bcl-2 rend la cellule résistante à l'apoptose induite par mes médicaments).

Les traitements capables de réduire la concentration de BCL-2 dans les cellules myélomateuses in vivo, comme le gène antisens Bcl-2, pourraient permettre de rendre la prolifération maligne chimiosensible, et de trouver des applications en thérapeutique [124].

### VI-7-3-2- traitement symptomatiques :

#### a- Traitement des lésions osseuses :

##### ü Traitement des douleurs osseuses :

- Le traitement antalgique éventuellement morphinique doit être prescrit. La radiothérapie à visée antalgique peut parfois être utile.
- L'utilisation de biphosphonates constitue un progrès indéniable dans le traitement des douleurs et lésions osseuses par leur puissant effet inhibiteur de la résorption ostéoclastique. Les biphosphonates sont des analogues du pyrophosphate qui inhibent in vitro la croissance et la dissolution des cristaux d'hydroxyapatite. [172]
- Les bisphosphonates sont des molécules capables de se fixer sur les os endommagés des patients atteints de myélome. Cette fixation inhibe la résorption osseuse, participant par là même à la cicatrisation et à la réparation osseuse.

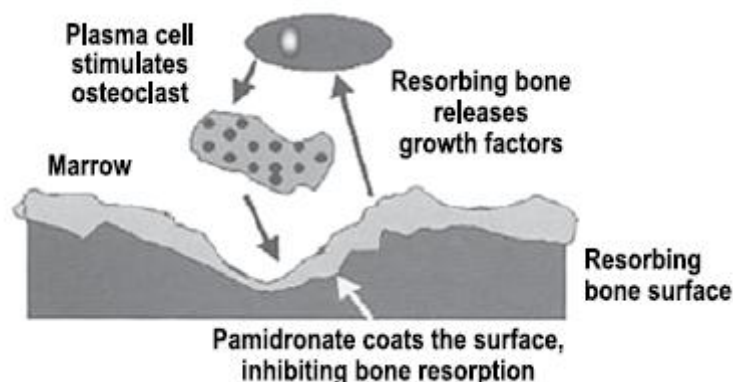


Figure 19: Fonctionnement Du Pamidronate[50]

Une étude randomisée utilisant le pamidronate (Arédia®) a montré que le produit bénéficiait tout particulièrement aux patients répondeurs au traitement spécifique du myélome. Les bisphosphonates sont actuellement indiqués comme traitement adjuvant chez les patients présentant des lésions osseuses (Figure 19). D'autres bisphosphonates sont désormais disponibles, dont le clodronate, une formulation orale utilisée en Europe pour le traitement du myélome, et l'acide

zoledronique (Zometa®), approuvé par les États-Unis et l'Europe pour le traitement de l'hypercalcémie et des lésions osseuses.

Plusieurs autres nouveaux bisphosphonates sont en phase d'essai clinique, dont l'un est désormais disponible en Europe.

Deux nouveaux problèmes ont fait leur apparition suite à un traitement de longue durée au bisphosphonate : une toxicité rénale et des nécroses mandibulaires.

Ces deux problèmes sont décrits en détail dans les brochures de l'IMF (Myeloma Minute®, Myeloma Today®, et Comprendre La thérapie aux Bisphosphonates®). Ces conditions restent cependant relativement rares mais il est important de connaître des problèmes potentiels. La fonction rénale doit être sérieusement surveillée (en particulier la créatinine sérique avant chaque dose de traitement), notamment avec le Zometa®. Si la créatinine sérique augmente de 0,5-1,0 mg/dL, le dosage d'Aredia® ou de Zometa® doit être corrigé.

Pour le Zometa®, il est recommandé d'allonger l'infusion de 15 minutes à 30-45 minutes, ce qui réduit les risques d'insuffisance rénale.

Un exposé de principe de l'American Academy of Oral Medicine sur la prise en charge des nécroses mandibulaires liées au bisphosphonate a été publié dans The Journal of the American Dental Association en décembre 2005. La première recommandation est la prévention par des examens dentaires réguliers.

Si une anomalie est diagnostiquée, la consultation d'un expert (chirurgien stomatologiste) est fortement recommandée, particulièrement avant toute chirurgie. Les extractions dentaires doivent également être évitées avant toute consultation. Une infection peut exiger un traitement antibiotique. La clinique Mayo a publié un consensus pour l'utilisation des bisphosphonates pour le myélome multiple en août 2006, qui indique : « Le Pamidronate doit être préféré à l'acide zolédronique jusqu'à la publication de nouvelles données sur les risques de complications (nécrose



mandibulaire). Certaines modifications ont été proposées par l'International Myeloma Working Group et publiées par la clinique Mayo en mars 2007. L'International Myeloma Working Group (IMWG) recommande l'arrêt de l'utilisation des bisphosphonates après deux ans de traitement pour les patients en phase de réponse complète et/ou de plateau. Pour les patients avec une maladie active et sans réponse après deux ans, une diminution du traitement peut être envisagée [173].

#### ü Traitement de l'hypercalcémie.

Le traitement de l'hypercalcémie fait appel à la réhydratation avec alcalinisation, l'utilisation des corticoïdes et des bisphosphonates qui ont montré leur efficacité dans les hypercalcémies [172].

#### ü Traitement des compressions médullaires.

La laminectomie réalisée en urgence couplée ou non à une irradiation permettra parfois la récupération neurologique.

Les bisphosphonates permettent aussi la réduction de l'incidence des compressions médullaires [111].

#### ü Traitement des fractures pathologiques :

- Le traitement de la fracture permet une stabilisation osseuse, une réduction de la douleur causée par la fracture et une restauration de la fonction du membre.
- Il repose sur un traitement orthopédique ou un traitement chirurgical dont plusieurs modalités peuvent être pratiquées notamment : l'enclouage centromédullaire, l'embrochage centromédullaire, le remplacement prothétique, le vissage, les plaques avec jonction verrouillées et le comblement par ciment acrylique ou substitut osseux en cas de perte de substance osseuse. Ainsi le comblement solide des lacunes prévient une seconde fracture [49].

#### b- Traitement de l'insuffisance médullaire.

L'anémie a une composante multifactorielle (l'insuffisance médullaire, insuffisance rénale, hémodilution) .Son traitement se base sur le support transfusionnel chez les patients présentant un taux d'Hb<7 à 8g/dL et l'érythropoïétine humaine.

L'érythropoïétine (Procrit®) est une hormone naturelle, maintenant disponible sous forme recombinante. L'érythropoïétine est administrée pour améliorer le taux d'hémoglobine chez les patients avec une anémie persistante. Les injections d'érythropoïétine (40 000 unités par semaine) peuvent avoir un effet bénéfique spectaculaire chez des patients anémiques, tant sur le taux d'Hb que sur l'état général du patient. Les causes de l'anémie dans le myélome étant multifactorielles, tous les patients n'en tirent cependant pas profit [173].

#### c- Traitement des complications

##### + L'insuffisance rénale

L'objectif est de réduire rapidement et durablement la précipitation tubulaire des CLL. Pour atteindre cet objectif, il est impératif de corriger les facteurs locaux favorisant la précipitation des CLL urinaires. Par ailleurs, il est important de stopper la production de CLL, voire si possible d'épurer les CLL préformées.

##### - Limiter la précipitation des CLL dans les tubes contournés distaux

Il s'agit de mesures simples qui doivent impérativement être débutées le plus rapidement possible :

- Hydratation saline par voie veineuse ;
- Alcalinisation des urines par apport de bicarbonates intraveineux ou par voie orale (eau de Vichy) ;
- Correction d'une hypercalcémie (bisphosphonates) ;

- limiter tous les médicaments diminuant le débit de filtration glomérulaire (AINS, IEC/ARA2) ainsi que les produits néphrotoxiques (injection d'iode) ;
- Le furosémide doit être évité (il semble faciliter la précipitation des CLL in vitro).
  - Épurer les CLL circulantes préformées

Une élimination rapide des CLL plasmatiques par une épuration extrarénale pourrait permettre une meilleure récupération de la fonction rénale en attendant l'efficacité de la chimiothérapie. Les échanges plasmatiques ont été proposés dans cette indication mais des études randomisées n'ont pas mis en évidence d'augmentation de la récupération rénale. Les membranes de dialyse habituelles ne permettent pas une épuration suffisante des CLL. Une nouvelle génération de membrane de dialyse dite « protein-leaking » avec de larges pores a été développée. Des études ont démontré que la membrane Gambro HCO1100 permet de réduire la concentration des CLL plasmatiques de 35 à 70 % en six heures. Une étude pilote a été menée par Hutchison sur 17 patients ayant une tubulopathie myélomateuse prouvée histologiquement. Ces patients, traités par chimiothérapie et dialysés avec la membrane HCO1100, ont été comparés à des patients témoins appariés traités par dialyse conventionnelle. Le taux de récupération rénale (arrêt de la dialyse) était plus important dans le groupe traité (12 patients – 71 %) que dans le groupe témoin (deux patients – 12 %). Deux autres études de petite taille ont trouvé des résultats similaires avec plus de 50 % de patients sevrés de la dialyse contre 20 à 40 % avec les membranes habituelles. L'étude randomisée European Trial of Free Light Chain Removal Nephropathy (EuLITE) a débuté au mois de mai 2008, en Angleterre et en Allemagne, et une étude randomisée française doit débiter prochainement pour confirmer ces résultats.

- Stopper la production des CLL par une chimiothérapie

Sans chimiothérapie efficace, l'épuration extrarénale est insuffisante. La chimiothérapie doit être rapidement efficace et bien tolérée malgré l'insuffisance rénale. Dans l'idéal, le métabolisme de la molécule utilisée ne doit pas être modifié par l'insuffisance rénale, évitant ainsi des adaptations complexes des doses et les risques de surdosage.

Depuis 1998, trois nouveaux médicaments ont participé au net allongement de l'espérance de vie des patients : la thalidomide, le bortézomib (Velcade®) et le lénalidomide (Revlimid®). Très peu de données sont disponibles concernant l'efficacité de la thalidomide et du lénalidomide en cas d'insuffisance rénale mais plusieurs publications plaident pour une toxicité accrue et incitent à diminuer les doses. En revanche, le bortézomib est parfaitement utilisable sans changement de dose en cas d'insuffisance rénale sévère ou de dialyse, avec des taux de réponse et une toxicité équivalente aux situations de fonction rénale normale. Par ailleurs, ce traitement s'accompagne d'une réponse hématologique rapide, nécessaire dans la prise en charge de la néphropathie myélomateuse. Des études prospectives comparatives devraient prochainement permettre de définir la meilleure chimiothérapie à proposer aux patients ayant une insuffisance rénale, classiquement exclus des essais.

Ainsi, un protocole national multicentrique (PHRC 2009) mené conjointement par la Société française de néphrologie et l'Intergroupe francophone du myélome (IFM) doit débuter prochainement. Les objectifs de ce protocole sont de définir le meilleur schéma de chimiothérapie chez les patients ayant une insuffisance rénale aiguë (créatininémie supérieure à 200 µmol/L) et d'étudier le bénéfice des membranes de dialyse de haute perméabilité (Gambro HCO1100). Cette étude comporte deux parties :

- Pour les patients ne nécessitant pas de dialyse, l'objectif est de comparer deux schémas de chimiothérapie (bortézomib–dexaméthasone versus cyclophosphamide–thalidomide–dexaméthasone). Le critère de jugement principal sera l'obtention d'une créatininémie inférieure à 170  $\mu\text{mol/L}$  ou d'une clairance de la créatinine (estimée par MDRD) supérieure à 40 ml/min par 1,73 m<sup>2</sup> ;
- Pour les patients nécessitant une dialyse, l'objectif sera de comparer une membrane standard à une membrane de haute perméabilité (la dialyse étant associée à une chimiothérapie par bortézomib–dexaméthasone) ; le critère de jugement sera la sortie de dialyse [57].

+ Infections :

Les infections représentent un problème fréquent et récurrent dans le myélome, requérant une prise en charge prophylactique et curative adaptée. Le risque infectieux est multifactoriel, mais principalement lié à l'hypogammaglobulinémie, pouvant justifier l'administration de gammaglobulines prophylactiques chez certains patients. De même, l'administration de facteurs de croissance de type G-CSF peut être indiquée en cas de neutropénie.

Une augmentation des incidences de zona a été observée chez certaines populations de patients avec un myélome (mais pas sur d'autres tumeurs) traités au VELCADE®. Dans ce cas, il est préférable d'envisager un traitement antiviral prophylactique en complément au traitement au VELCADE® [173].

+ L'hyperuricémie :

Elle peut être présente au début du diagnostic du MM ou après la chimiothérapie. Dans les 2 cas, le traitement nécessite une diurèse alcaline et des inhibiteurs de la xanthine-oxydase (Allopurinol) à la dose de 300 mg/ [53].

+ L'hyperviscosité :

Le traitement repose la plasmaphérèse qui améliore également les troubles de l'hémostase associés [172](Annexe 5).

+ L'amylose :

Le traitement de l'amylose est difficile. Ce traitement repose sur :

- Un traitement symptomatique des atteintes viscérales.
- La chimiothérapie pour diminuer la sécrétion de l'Ig monoclonale, le Melphalan -prednisone ou Melphalan-dexaméthasone ; chimiothérapie intensive avec Melphalan haute dose.
- La colchicine pour inhiber les dépôts amyloïdes [174].

VI-7-4- Indications thérapeutiques :

Le traitement symptomatique est toujours indiqué

a- Myélome à faible masse tumoral et asymptomatique.

Ces patients ne relèvent que d'une surveillance clinique, radiologique et biologique incluant la recherche de douleurs osseuses, de lésions radiologiques et sur le plan biologique des EPP, bilan rénal,  $Ca^{++}$ , VS, NFS et moins fréquemment une exploration de la moelle.

Le rythme de la surveillance doit être rapproché au début (la non évolutivité est au fait le seul critère pour parler d'MM à faible masse tumoral et asymptomatique

b- MM symptomatique et évolutif :

Les patients <55 ans doivent bénéficier dans la mesure du possible d'un traitement intensif. L'utilisation ultérieure de l'IFN est à discuter en cas d'impossibilité de greffe, le traitement par poly chimiothérapie reste le traitement de référence. Chez les patients entre 55 et 65 ans, la greffe de Moelle est responsable de mortalité et de morbidité importante laissant à la poly chimiothérapie une place

de choix avec l'IFN. Chez les sujets âgés, la CTH conventionnelle reste le traitement de choix [172] (Annexe 6).

Notre travail est rétrospectif et non conçu pour évaluer la réponse au traitement.

Nous nous sommes contentés de citer les protocoles thérapeutiques réalisés dans notre série. La majorité de nos patients ont bénéficié d'une monochimiothérapie : 32 cas (69.56%) associant plus souvent le Melphalan qu'Endoxan à la prednisone.

La polychimiothérapie a été prescrite dans 14 cas. Elle est constituée essentiellement par le protocole VAD. La chimiothérapie n'a pas été utilisée chez 12 patients.

En ce qui concerne le traitement symptomatique, 5 patients ont bénéficié d'un traitement à base de Zométa, un patient a reçu la radiothérapie.

Les antibiotiques ont été utilisés chez nos patients en cas d'infection urinaire ou pulmonaire. Les antalgiques jouent un rôle important dans le traitement symptomatique de MM. Les analgésiques et les anti-inflammatoires sont les plus utilisés [38].

#### VI-7-5- Perspectives thérapeutiques :

Au total, les perspectives thérapeutiques à partir de 2009 chez le patient de moins de 65 ans en première ligne sont :

- L'amélioration des résultats du traitement intensif de référence actuel par l'adjonction des nouvelles molécules aux différents stades du traitement (induction, intensification, consolidation/entretien) ;
- L'étude de la place de l'allogreffe parmi ces thérapeutiques ;
- L'éventuel remplacement des traitements actuels d'intensification par les nouvelles molécules ;

- La meilleure intégration des facteurs pronostiques, notamment le taux de  $\beta 2$  microglobuline et les anomalies chromosomiques, pour permettre des thérapeutiques plus ciblées chez certains patients plus graves, et plus légères chez des patients au meilleur pronostic ;
- L'intégration de la génomique dans les choix thérapeutiques en aidant à sélectionner les médicaments les plus efficaces de façon adaptée à chaque patient.

## VI-8- Evolution et surveillance :

Le MM, en absence de traitement est constamment mortel dans un délai moyen de 6 mois par complications rénales, hématologiques ou de décubitus.

Les thérapeutiques actuelles ont permis d'augmenter et d'améliorer la survie des patients même si le MM reste une maladie incurable. L'évolution sous traitement se fait en général en 3 étapes :

La majorité des MM après traitement d'attaque présentent une réponse thérapeutique au bout de quelques mois. (Les RC sont exceptionnelles).

Puis survient une phase de plateau au cours de laquelle les anomalies restent stables. Survient ensuite une rechute inéluctable, dans 1 délai  $\pm$  long. La chimiothérapie y est alors moins efficace et les complications plus fréquentes.

La surveillance des patients se fera sur le plan clinique, radiologique et biologique, recherchant au début les critères de réponse thérapeutiques et au cours d'évolution des stigmates de rechute [83].

L'évolution globale de nos patients a été suivie sur l'état général, l'intensité de la symptomatologie douloureuse et le bilan biologique. Son appréciation était difficile à cause du nombre important des perdus de vue : 40 cas soit 74% qui sont probablement décédés à domicile.



Malgré les difficultés rencontrées dans la surveillance de l'évolution de nos patients dont le rythme des consultations est irrégulier surtout à cause de l'éloignement, nous avons relevé les résultats suivants :

+ Les décès au cours d'hospitalisation :

Ils sont au nombre de 5 soit 9.25% les causes sont variables. Parmi les sujets décédés, un patient était au stade II et 4 patients au stade III.

+ La durée de suivie :

La durée de suivie inférieure à 1 an a été notée chez 14 cas. La durée de suivie comprise entre 1 et 2 ans a été retrouvée chez 10 cas.

La comprise entre 2 et 3 ans a été observée chez 8 cas. Et la comprise entre 3 et 4 ans a été rapportée chez 5 cas.

## VII-Conclusion

Le MM est une affection qui se caractérise par son polymorphisme tout sur le plan clinique que biologique.

Les progrès réalisés dans les connaissances de la maladie ont permis une stratification thérapeutique en fonction des différents facteurs pronostiques mis en évidence.

Malgré un traitement de plus en plus efficace et qui a permis l'amélioration de la qualité de vie et l'augmentation de la médiane de survie, le MM reste actuellement une maladie incurable.

De l'étude rétrospective effectuée sur 58 cas colligés au service de Médecine interne entre 2003 et 2009, nous pourrions déduire que le MM au Maroc touche des sujets plus jeunes, que la survie est faible en raison du stade avancé au diagnostic et de difficultés thérapeutiques et de surveillance.

Comme dans la littérature rapportée, la maladie atteint surtout les sujets âgés. L'âge moyen est de 61 ans, avec prédominance masculine.

Les manifestations osseuses sont les plus fréquentes comme signe révélateur.

Il convient également de relever l'agressivité du myélome multiple chez la majeure partie de nos patients, agressivité qui est corrélée au long délai de diagnostic. Ce retard s'explique par la difficulté diagnostique d'autant plus que le symptôme révélateur qui est la douleur fait le plus souvent égarer le diagnostic puisque la douleur constitue un symptôme d'emprunt de plusieurs affections qui caractérisent le côté multidisciplinaire du myélome multiple. Ceci explique que la découverte des patients se fait à un stade évolué de la maladie et parfois au cours de certaines complications.

Ceci doit constituer une mise en garde pour les praticiens contre une banalisation trop fréquente des lombalgies qui souvent ne font pas l'objet de la moindre exploration pas même la moindre radiologie.

La majorité de nos patients ont bénéficié de deux volets du traitement, le traitement de fond à base d'une monochimiothérapie à l'Alexanian et la poly chimiothérapie.

Par ailleurs, il était difficile d'évaluer la réponse thérapeutique réelle à cause des difficultés rencontrées dans la surveillance.

Après des décennies de progrès minimes, les deux nouvelles classes médicamenteuses, immunmodulateur et inhibiteur du protéasome ont montré une grande efficacité dans le traitement du MM.

Ces médicaments ont un impact sur les schémas de traitement du MM et sur le devenir de la maladie elle-même.

Le traitement du MM continue à évoluer vers des associations de thérapies actives telles que les associations de chimiothérapie conventionnelles et intensives, des anticorps monoclonaux ou des biphosphonates pour tenter d'améliorer la survie des maladies et leur qualité de vie.

## VIII-RESUMES

Le myélome multiple ou maladie de KAHLER est une affection caractérisée par une prolifération plasmocytaire maligne atteignant principalement la moelle osseuse. Cette maladie se traduit cliniquement par un syndrome osseux, un syndrome hématologique ainsi que par des manifestations viscérales essentiellement rénales.

Sur le plan immunologique, il se manifeste d'une part par la sécrétion d'une immunoglobuline monoclonale entière dans les formes typiques et de chaînes légères isolées dans les MM à chaînes légères et d'autre part par un déficit immunitaire secondaire.

Notre étude a porté sur 58 patients hospitalisés durant la période allant de 2003 jusqu'à 2009, dont le diagnostic est évoqué devant l'association des signes cliniques, radiologiques et biologiques, est confirmé par l'étude cytologique et immunochimique.

Cette étude a comme but de revoir les différents aspects du MM dans un service de Médecine Interne Marocain à recrutement non orienté et de les comparer avec les données de la littérature.

- Sur le plan épidémiologique : le pic de fréquence est observé entre 50-59 ans c'est-à-dire un âge plus jeune que celui de la littérature et avec prédominance masculine.
- Sur le plan clinique : les manifestations sont très variées, mais les atteintes osseuses sont les plus fréquemment retrouvées.
- Sur le plan radiologique : les atteintes du crâne et du rachis sont très fréquentes, avec prédominance des lésions ostéolytiques.
- Sur le plan biologique : les troubles observés sont l'augmentation de la vitesse de sédimentation, l'existence d'une plasmocytose médullaire.

L'électrophorèse des protides a mis en évidence le plus souvent le pic gamma et l'immunoélectrophorèse des protides des Ig G Kappa.

- Sur le plan thérapeutique : la monochimiothérapie a été la plus utilisée, associant un agent alkylant à la prednisone.
- Sur le plan évolutif : on constate un nombre assez limité de décès en perhospitalisation (5cas) mais beaucoup de perdu de vue (40 cas), diminuant ainsi le nombre de sujets toujours suivis (9 cas).

Le pronostic demeure toujours réservé.

## Summary

Kahler's disease is an affection characterised by a malignant plasmatic proliferation reaching mostly the bone marrow. This disease clinically results in a bone syndrome, an haematological syndrome as well as visceral manifestations essentially renal.

As far as immunology is concerned, it develops on one hand through a secretion of a whole paraprotein in the typical forms and light chains isolated in the MM with light chains and on the other hand in a secondary immunodeficiency.

In our study based on 58 patients hospitalized from 2003 to 2009, and whose diagnosis is evoked through the clinical, radiological and biological signs are confirmed by cytological and immunochemical study.

The point of this study is to see the different aspects of MM in an intern Moroccan medicine department none orientated and compared with the data from the literature.

As far as epidemiology is concerned the peak of frequency is observed between 50 and 59 (that is to say a younger age than the one evoked in the literature and with a male predominance).

- On the clinical point of view: the manifestations are very various but the bone injuries are the most frequently found.
- On the radiological plan: the vertebral column and the crane damage are very frequent with a predominance of osteolytic lesions.
- On the biological plan: the observed disorders are the growing speed of sedimentation, the existence of a medullar plasmocytosis. The electrophoresis of the protein most often showed the gamma peak and the immunoelectrophoresis of the protein of Ig G Kappa.

- On the therapy level: the monochemotherapy has been the most frequently used associating the alkylant agent and the prednisone.

On the evolutionary level : we can see a limited number of death in hospitalisation (5 cases) but many lost of sight (40 cases), reducing the number of patients followed (9 cases).

There still remains a guarded prognosis.

## ملخص

يعتبر النقيوم المتعدد أو مرض كهلر علة تتميز بتكاثر المصورية الخبيثة التي تصيب النقي العظمي و يظهر هذا المرض سريريا عبارة عن متلازمة عظمية و متلازمة دموية و كذا تظاهرات حشوية و خاصة كلوية.

و على المستوى المناعي فنجد من جهة إفراز الغلوبين المناعي الوحيد النسلية الكامل في الأنواع النمطية و السلسلات الخفيفة المفردة في حالة النقيوم المتعدد ذو السلسلات الخفيفة و من جهة أخرى نجد الكبح الثانوي للمناعة.

لقد شملت دراستنا 58 حالة تم إستشفائها خلال مدة من 2003 إلى 2009 حيث كان يطرح التشخيص أمام اشتراك أعراض سريري و إشعاعية و حيوية أما تأكيده فكان يتم بعد الدراسة النسجية و الكيماوية المناعية.

و لهذه الدراسة هدف مراجعة مختلف مظاهر النقيوم المتعدد في مصلحة الطب الباطني المغربي ذات إدماج غير موجه مع مقارنتها بالمعطيات الأدبية.

- على المستوى الوبائي: فإن قمة فلوحتت التردد ما بين 50 و 59 سنة أي في سن أصغر مما نجده في الأدبيات مع هيمنة ذكورية.

- و على المستوى السريري : فإن التظاهرات مختلفة في حين نجد بأن الإصابات العظمية هي الأكثر ترددا.

- و على المستوى الإشعاعي: فإن الإصابات القحفية والفقرية جد متكررة مع هيمنة أفات الانحلال العظمي.

- و على المستوى الحيوي فإن الاضطرابات الملاحظة فهي ارتفاع سرعة التثقل مع وجود كثرة المصوريات

النقوية مع رحلان للبروتينات « IgbKappa » .

- على المستوى العلاجي فإن العلاج الكيميائي الوحيد كان الأكثر استعمالا يشترك عاملا مؤكلا مع البريد ينزون.

- على المستوى التطوري: نلاحظ عددا محدودا من الوفيات خلال الاستشفاء (5 حالات) و هناك كثير من

المفقودين عن الأنظار (40 حالة) مع انخفاض لعدد الحالات المتابعة دائما (9 حالات) أما الإنذار فيبقى دائما منخفضا.



## IX- Annexes

### Annexe 1 : Fiche d'exploitation

#### Fiche de suivi

#### Myélome multiple

#### Identification du patient

NOM & PRENOM :

SEXE : ☐ M ☐ F

Age :

N° d'ordre :

Date d'hospitalisation :

Motif d'hospitalisation :

ATCD :

☐ Produit toxique type ☐ Profession : ☐ ATCD familiaux :

Date de début des symptômes :

#### Sx cliniques

Sd osseux : ☐ douleurs osseuses, siège

☐ Fracture pathologique

☐ Tuméfactions osseuses, siège

Sd hématologique

☐ Sd anémique

☐ Sd hémorragique

☐ Sd infectieux siège

☐ urinaire

☐ pulmonaire

☐ Sd gg

☐ SPMG

☐ HPMG

Sx généraux ☐ T°

☐ AMG

Sx d'hyperviscosité ☐ tr visuels ☐ signes défaillance

Sx neurologiques

☐ sciatalgies

☐ Compression médullaire

☐ complète

☐ incomplète siège

☐ Neuropathies périphériques

Sx cliniques de l'hypercalcémie

☐ nausées

☐ état de déshydratation

Complications révélatrices :

☐ insuffisance médullaire ☐ complications osseuses

☐ infections récidivantes ☐ atteinte rénale

#### Bilan

Biologique

NFS

• HB=

VGM=

CCMH=

- GB= Lym= PN= PLQ=
- VS= CRP=
- Na= K= Urée= créatine= acide urique =
- Protides= PU de 24h=
- Calcémie = phosphorémie=
- GOT= GPT= Gamma GT=
- BILT= Chol T= TG=
- Bilan infectieux ECBU=
- EPP sanguine : Alpha 1 Alpha 2 Beta 2 Gamma
- IEPP sanguine: Ig G= Ig A= Ig M= chaînes légères Kappa Lambda
- Ponction sternale
- BOM+empreinte
- Biopsie des lacunes osseuses :
- Biopsie du processus tumorale :
- Facteurs pronostiques : B2 micro globuline= LDH=

## Radiologie

- Rx de crâne lésions lytiques à l'emporte pièce nombre
- Rx thoracique
- Rx rachis
- Rx de bassin ☐déméralisation osseuse diffuse
- Rx des os longs ☐ lacunes avec soufflure
- TDM du rachis
- IRM médullaire
- Stade classification SALMON et DURIE ☐ I ☐ II ☐ III

## Traitement

### DDT

### Traitement d'attaque

### Protocole

- ☐Alexianian ☐VAD ☐VMCP ☐Autogreffe

### N° cure

### Evolution sous traitement

### Après 6 cures

- ☐Rémission ☐Pas de réponse ☐Aggravation

Clinique ☐disparition de l'anémie ☐dls osseuses ☐anorexie ☐stabilité poids

Biologique EPP ☐protéinurie ☐créat ☐calcémie ☐hémogramme

Radiologique

PS

Après 12 cures

☐Rémission ☐Pas de réponse ☐Aggravation

Clinique ☐disparition de l'anémie ☐dls osseuses ☐anorexie ☐stabilité poids

Biologique EPP ☐protéinurie ☐créat ☐calcémie ☐hémogramme

Radiologique

### Traitement d'entretien

DDT :

☐Interféron ☐Thalidomide ☐Autres protocoles trt

Après 12 mois

☐Rémission ☐Pas de réponse ☐Aggravation

Autres trt

☐Grefe de moelle ☐Grefe des cellules souches

Evolution

### Pronostic

Facteurs de mauvais PC=

☐Masse tumorale élevé ☐Taux élevé  $\beta 2$  microglobuline

☐Taux élevé CRP ☐Taux élevé LDH

Index de prolifération plasmocytaire élevé

Existence d'anomalie cytogénétiques (monosomie, délétion 13)

Evolution de long cours :

☐Décédés ☐perdus de vue ☐toujours suivis

Maladies associés

## Annexe 2 : Critères de SWOG

### Critères majeurs :

I - Plasmocytome sur biopsie tissulaire

II - Plasmocytose médullaire supérieure à 30 %

III - Composant monoclonal :

Supérieur à 35 g/l s'il s'agit d'une IgG

Supérieur à 20 g/l s'il s'agit d'une IgA

Supérieur ou égal à 1 g/24 h s'il s'agit de l'excrétion urinaire de chaîne

Lambda ou kappa en l'absence d'amylose.

### Critères mineurs :

a - Plasmocytose médullaire comprise entre 10 et 30 %

b - Pic monoclonal présent, mais de niveau inférieur à III

c - Lésion(s) osseuse(s) lytique(s)

d - Baisse des autres immunoglobulines : IgM < 0,5 g/l, IgA < 1 g/l, IgG < 6g/l

Le diagnostic est confirmé, si sont associés au moins un critère majeur + 1 critère mineur ou 3 critères mineurs dont au moins a + b.

1 - I + b, I + c, I + d

2 - II + b, II + c, II + d

3 - III + a, III + c, III + d

4 - a + b + c, a + b + d

### Annexe 3:

	Type de fibrille amyloïde	Précurseur protéique	Maladie associée	Organes atteints
<b>Amylose systémique</b>				
primitive	AL	Chaîne légère $\lambda$ Très rarement $\kappa$ , encore plus rarement chaîne lourde	MGUS	Reins, foie, cœur, rate, vaisseaux, poumons, tube digestif, nerfs, langue
secondaire			Myélome, Waldenström...	
secondaire	AA	SAA (Serum Amyloid Associated protein)	Maladies inflammatoires chroniques Infections chroniques Cancer, Hodgkin	Organes parenchymateux : rate, foie, rein
			Maladie périodique	
	$\beta$ 2-microglobuline	$\beta$ 2-microglobuline	hémodialyse	Squelette, synovie, muscles, cœur
	transthyrétine	transthyrétine	Fièvre méditerranéenne	Nerf, reins, thyroïde, cœur
<b>Amylose localisée</b>	transthyrétine	Transthyrétine (mutation d'un acide aminé)	Amylose familiale avec	- polyneuropathie - cardiopathie
	Protéine $\beta$ -amyloïde	APP (Amyloid precursor protein)	Maladie d'Alzheimer	cerveau
	calcitonone	procalcitonine	Cancer médullaire de la thyroïde	thyroïde

### Principaux types d'amylose

#### Annexe 4 : Electrophorèse des protéines.

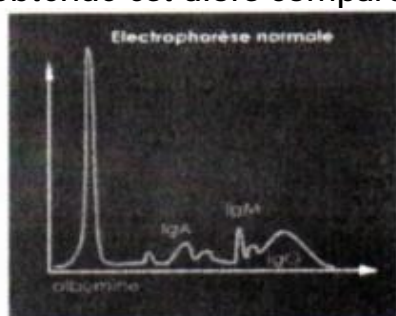
Cet examen permet de diagnostiquer une production anormale de protéine et de préciser quel type d'immunoglobuline est concerné.

L'électrophorèse est un procédé de laboratoire qui consiste à séparer différents composés contenus dans un liquide.

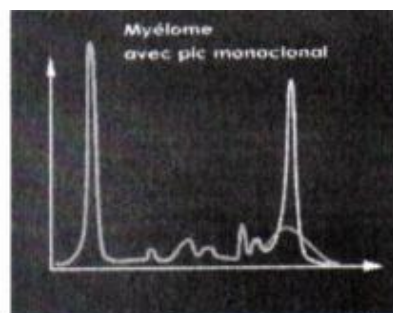
Dans le cas d'un myélome, il s'agit de quantifier les protéines du système immunitaire dans le sang.

Une simple prise de sang, en générale au pli du coude, suffit. Il n'est pas nécessaire d'être à jeun.

Les biologistes déposent un peu de sang prélevé dans un appareil qui, en quelques minutes, dessine un graphique de la composition du sang en protéines, la courbe obtenue est alors comparée à une piste témoin.



Piste témoin  
de myélome.



piste d'un patient atteint

Si le graphique montre un pic anormal, l'échantillon de sang est à nouveau analysé, afin de connaître précisément quel type de protéine, ou immunoglobuline, se retrouve en trop grande quantité : c'est l'immunoélectrophorèse.

L'échantillon sanguin est déposé sur une plaque de gel. Cette plaque est plongée dans un bac d'eau salée, dont les deux extrémités sont reliées à des électrodes. Sous l'impulsion du courant électrique, les protéines se déplacent plus au moins rapidement. Au bout de quelques heures, le gel est séché puis analysé. Les taches foncées correspondent à une importante concentration de protéines. Selon sa place sur la bande, les médecins savent de quelle protéine il s'agit.



Bande témoin  
myélome.



Bande d'un patient atteint d'un

Enfin lorsque la protéine est identifiée, il est possible de la doser, grâce à un troisième appareil. Les médecins pourront savoir alors en quelle quantité cette protéine est surproduite.

Les résultats sont connus en quelques heures généralement.

## Annexe 5 : principes thérapeutiques

Le traitement est fonction du stade, de l'âge du patient et des facteurs de risque (beta-2-microglobuline sérique, résultats de cytogénétique).

### 1- Stade I sans lésion osseuse symptomatique

#### Niveau I

##### Abstention thérapeutique

En l'absence de contre-indication spécifique, biphosphonates (inclusion possible dans le protocole IFM-03).

### 2- Stade I avec lésion osseuse symptomatique, Stades II-III de Salmon et Durie sans facteurs de risque.

#### Niveau II

##### - Age $\leq 70$ ans

Option1 PRC : IFM si âge < 65ans

##### IFM 2005-01

Option 2 VAD (4 cures)

Vincristine 0.4 mg dose totale/jour J1 à J4

Adriablastine 9 mg/m<sup>2</sup>/jour J1 à J4

Dexamethasone 40 mg/jour de J1 à J4

+ Intensification par Melphalan 200mg/m<sup>2</sup> suivie d'une autogreffe de cellules souches mobilisées par G-CSF.  
(Si âge compris entre 65 et 70 ans, Melphalan 140mg/m<sup>2</sup>).

+/- Melphalan 140mg/m<sup>2</sup>  
si absence de très bonne réponse partielle (réponse < 90% au niveau du pc monoclonal) ou réponse complète après la première intensification.

##### - Age > 70 ans

Option1 en l'absence de contre-indication gériatrique VAD  
+ intensification par Melphalan 140 mg/m<sup>2</sup> suivie d'une autogreffe de cellules souches mobilisées par G-CSF.

Option2 si contre-indication gériatrique (Charlson, IADL) MP

Option 3 PRC

### 3- Stade I avec lésion osseuse symptomatique, Stades II-III de Salmon et Durie avec 1 ou 2 facteurs de risque.

#### Niveau 3

##### - Age $\leq 70$ ans

Option 1 PRC : IFM si âge < 65 ans  
IFM 2005-01 et 02

Option2 VAD (4 cures)

+ Intensification par Melphalan 200 mg/m<sup>2</sup> suivie d'une autogreffe de cellules souches mobilisées par G-CSF [ou Melphalan 140 mg/m<sup>2</sup> si âge compris entre 65 et 70 ans].

+/- Melphalan 140mg/m<sup>2</sup>

si absence de très bonne réponse partielle (réponse < 90% au niveau du pc monoclonal) ou réponse complète après la première intensification.

+ Si donneur génoidentique, Allogreffe (PRC : ITT04-02 ou ITAC05-01).

- Age >70 ans

Option1 en l'absence de contre-indication gériatrique VAD  
+ intensification par Melphalan 140 mg/m<sup>2</sup> suivie d'une autogreffe de cellules souches mobilisées par G-CSF.

Option2 si contre-indication gériatrique (Charlson, IADL) MP

Option 3 PRC

#### 4- Prescription des biphosphonates.

Dans tous les cas 'tous stades confondus et sauf contre-indication spécifique), un traitement prophylactique par Biphosphonates est recommandé :

- Pamidronate 90 mg IV en hospitalisation.
- Zoledronate 4 mg IV à domicile

Rythme : toutes les 4 à 6 semaines

Référence : J Clin Oncol. 2002 Sep 1; 20(17):3719-36. American Society of Clinical Oncology Clinical practice guidelines: the role of biphosphonates in multiple myeloma. Berenson JR, Kyle RA, Anderson K, Lipton A, Yee GC, Biermann JS; American Society of Clinical Oncology biphosphonates Expert Panel.

#### 5- Cas particuliers

a-Patient atteint d'amylose primitive isolée

Ces patients peuvent bénéficier d'une intensification chimiothérapeutique par Melphalan et réinjection de CSP ; à discuter au cas par cas en RCP « gammopathie-Myélome ».

b- Patient en rechute

Patient âgés de 18 à 75 ans

Option 1 Velcade-Dexamethasone (en 1<sup>ère</sup> intention ; AMM)

- Age ≤75 ans (possible au-delà de 75 ans, mais à discuter au cas par cas en RCP).
- Espérance de vie > 3 mois.
- Plaquettes > 30 000/mm<sup>3</sup> (sauf si thrombopénie d'origine myélomateuse prouvée par un envahissement médullaire).
- Patient en échec d'une première ligne incluant une autogreffe ;
- Absence de contre-indication au Velcade\* (insuffisance hépatique sévère)



## Protocoles de Recherche Clinique

### 1- Protocole IFM 2005-01

Etude multicentrique de phase III en ouvert comparant l'association Velcade Dexamethasone à la chimiothérapie de type VAD pour le traitement des patients porteurs de myélome multiple de novo jusqu'à l'âge de 65 ans, présentant 0-1-2 facteurs de risque (beta-2-microglobuline sérique, résultats de la cytogénétique).

4 bras : VAD ou VAD-DCEP ou Vel-Dex ou Vel-Dex-DCEP.

#### Schéma d'administration du DCEP

- Plaquettes > 100 000/ mm<sup>3</sup>
- Hyperhydratation
  - Dexamethasone 40 mg/jour pendant 4 jours ;
  - Cylophosphamide 400 mg/m<sup>2</sup>/j en IV Continu pendant 4 jours ;
  - Etoposide 40 mg/m<sup>2</sup>/j en IV Continu pendant 4 jours ;
  - Cisplatine 15 mg/m<sup>2</sup>/j en IV Continu pendant 4 jours ;
- Facteurs de croissance
- Adaptation de la posologie du Cisplatine à la fonction rénale :
 

Créatininémie < 135 µmol/L	15 mg/m <sup>2</sup> /j
135-180 µmol/L	10 mg/m <sup>2</sup> /j
180-270 µmol/L	7.5 mg/m <sup>2</sup> /j
>270 µmol/L	0

### 2- Protocole IFM 2005-02 (non actif)

### 3- Protocole IFM 2005-03 (non actif)

### 4- Protocole ITT04-02 (non actif)

**Titre** Etude de phase II de greffe allogénique de cellules souches hématopoïétiques préparée par conditionnement à intensité réduite, dans le traitement de patients atteints de myélome multiple.

### 5- Protocole IFM-03

**Titre** Protocole sur le traitement des myélomes multiples de stade I testant l'intérêt d'un traitement d'entretien par biphosphonates.

### 6- Protocole IFM 2005-04

**Titre** Etude multicentrique comparant l'efficacité et la tolérance de deux associations médicamenteuses : Velcade + thalidomide + Dexamethasone versus thalidomide + Dexamethasone dans le myélome multiple en rechute après autogreffe.

## X- Références

1- Arrar L

Myélome multiple à propos de 121 cas, thèse de Médecine, N°201, 1999

Casablanca.

2- Bataille R, Harousseau JL

Multiple myeloma.

New England Journal of Medicine. 1997; 336: 1657-1664

3- Bataille R

Plasmocytomes humains. Diagnostic et pronostic

EMC : Hématologie, 13-014-C-10, 1994.

4- Berenson James R

Biology and management of Multiple myeloma humana Press. 2004. ISBN 0-89603-706-1

5- Bataille R

Plasmocytomes humains. Physiopathologie

EMC : Hématologie, 13-014-A-10, 1994.

6- Hideshima T., Bergsagel P.L., Kuehl W. M. and Anderson K.C 2004. Advances in biology of Multiple myeloma: clinical applications. Blood. 104 (3). 607-18.

7- Mehta J, Singhal S, Eds.

Myeloma, Dunitz M. Taylor and francis Group, 2002: ISBN 1-901865-50-9.

8- Gahrton G, Durie BGM, Samson DM.

Multiple myeloma and Related Disorders Oxford University Press 2004 ISBN: 0-89603-706-1.

9- Bataille R, Klein B.

Plasmocytomes humains de la biologie à la Clinique.

Nouv Rev Fr Hématol, 1993 ; 35 : 179-182.

10- Zandeck M, Facon T, Lai J.C.

Myélome multiple et gammopathies monoclonales idiopathiques : cytogénétique, contenu en ADN et fluorescence in situ après hybridation (FISH)

Hématologie, Mai-Juin 1996 ; 2 (3) : 237-245.

11- Lai. J L, Genevieve F, Zandecki M.

Cytogénétique des hémopathies malignes: actualités. Bulletin de Cancer 1999 ; 86 (1) : 23-28.

12- Berenson J.R.

Etiology of Multiple myeloma: what' new. Seminar in Oncology, (October) 1999; 26 (5), suppl 13:2-9

13- Bartl R, Frisch B.

Signification Clinique de la biologie médullaire et de la morphologie des plasmocytes dans le MM et MGUS.

Pathologie Biologie, 1999 ; 47 (2) : 158-168.

14- Foncesca R, M D, Coignet L.J.A.

Cytogenetic Abnormalities in Multiple myeloma.

Hematology Oncology Clinics of North America, 1999; 18 (6): 1169-1180.

15- Rajkumac S.V, M D, Greipp P.R.

Prognostic factors in Multiple myeloma.

Hematology Oncology Clinics of North America, 1999; 18 (6): 1295-1316.

16- Almeida J, Orfao A, Mateo G.

Immunophenotypic and DNA content characteristics of plasma cells in multiple myeloma and monoclonal gammopathy of undetermined significance. Pathology Biology, 1999; 47 (2): 119-127.

17- Anderson K.

Advances in the Biology Multiple myeloma: Therapeutic Applications.

Seminars in Oncology, (October) 1999; 26 (5), Suppl 13: 10-22.

- 18- Bruno B., Giaccone L., Rotta M., Anderson K. and Boccadoro M. (2005) Novel targeted drugs for multiple myeloma: From bench to Bedside Leukemia. 19 (10): 1729-38.
- 19- Hurez D.  
Epidémiologie des gammopathies monoclonales. La Revue de Praticien (Paris) 1993 ; 43 (3) : 271-274.
- 20- Dr Veronica Ortiz Corbella.  
Myélome multiple (Maladie de Kahler) Hématologie Institut de formation des manipulateurs d'électroradiologie médicale sep 2008.
- 21- Jemal A, Thomas A, Murray T, Thun M. Cancer statistics 2002. CA Cancer J Clin 2002; 52: 23-47.
- 22- Schwartz GG. Multiple myeloma: clusters, clues, and dioxins. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 1997; 6: 49-56.
- 23- Schottenfeld D, Fraumeni JF Jr. (eds). Cancer Epidemiology and Prevention, 2nd edn. New York: Oxford University Press; 1996: 946-970.
- 24- Koffi K.G., Sanogo I., Trazo D., Toure A H , Tolo A., N'Guessan K., Danho NC, Kouakou N. , Sangare A  
Caractéristiques du myélome multiple du noir Africain  
Expérience de la Cote d'Ivoire Analyse rétrospective de 50 dossiers Médecine d'Afrique Noire : 2000, 47 (10)
- 25- Benyaich I  
Myélome multiple à propos de 98 cas, Thèse de Médecine, N°151, 2001 Rabat.
- 26- Mrabet R & coll  
Myélome multiple  
Etude rétrospective sur 12 ans des aspects épidémiologiques (1992-2003) en Algérie. Hématologie CHU Oran.

- 27- Rachid .M, Bekkali , Tazi I, Oukkache .B, Moutiqui .T, Quessar. A,  
Benchekroun .S.  
Myélome multiple à propos de 203 cas  
Etude rétrospective : Janvier 1994- Décembre 2004.
- 28- Ben Abdeladhim A, Aissaoui B., Ben Othman T.  
Myélome multiple. Données étiologiques générales (68 cas). Anomalies  
protidiques sériques et / ou urinaires (67 cas).  
La Tunisie médicale, octobre 1989 ; 67 (10) :: 607-612.
- 29- Bataille R, Donadio D, Morlock G.  
Myélomes multiples des os : Etude rétrospective des facteurs pronostiques à  
partir d'une série de 243 malades.  
La Revue de rhumatisme, 1979 ; 46 (2) : 77-83.
- 30- Bisagni-Faure A, Ravaud B, Amor R.  
Myélome du sujet âgé : étude rétrospective de 17 cas en 10 ans. La Revue de  
rhumatisme, 1991 ; 58 (6) : 485-486.
- 31- Kyle.R.A, M.D.  
Multiple myeloma: Review of 869 cases  
Mayo Clin Proc, jan 1975, vol 50: 29-40.
- 32- ROSEAU G.  
Myélome multiple asymptomatique. Comment prévoir l'évolution ?  
Presse Méd. 1993, 22, (22) : 1028.
- 33- BATAILLE R., ALEXANDRE C.H. , CHAPPARD D.  
L'atteinte osseuse myélomateuse chez l'homme.  
Rev. rhum. 1993, 60, (4), 261-265.

- 34- PASCAUD F., TAVERNIER C. LAVAUT F., MAILLEFERT J. F.,  
STRAUSS J. Myélome multiple chez les sujets de plus de 80 ans, facteurs pronostiques.  
Sem. Hôp. Paris 1989, 65 : 2577-2581.
- 35- Harousseau J.L.  
Myélomes.  
La Revue du Praticien (Paris), 1995; 45: 540-546
- 36- Monconduit M, Le Loet X.  
Le Myélome multiple.  
EMC .H.I.R (Paris- France) sang 13014 A<sup>10</sup> ; 7-1989 ; 14P
- 37- Bauduer F, Delmer A.  
Myélome multiple et manifestations osseuses.  
Place du clodronate. Bulletin de Cancer, 1996 ; 83 : 542-547.
- 38- Le Loet X.  
Myélome multiple : physiopathologie, diagnostic, évolution et pronostic, principes du traitement.  
La Revue du Praticien (Paris), 1989; 39 (15):1353-1360.
- 39- Ben Abdeladhim A, Aissaoui B.  
Le Myélome multiple. Manifestations hématologiques cliniques et anomalies de l'hémogramme. Etude rétrospective à partir de 113 cas. La Tunisie médicale, juin/juillet 1988 ; 66(6/7) : 521-526.
- 40- Blade J, M D, Liama P.F, Bosch F.  
Renal failure in multiple myeloma.  
Arch Intern Med, 1998; 158: 1889-1893.
- 41- Pizzutip, Pertuiset E.  
Localisations neuroméningées du myélome multiple. Annales de Médecine Interne, 1997 ; 18 : 646-651.

42- Boukhiri I..

Le myélome multiple en médecine interne (83 cas)

Thèse de médecine Rabat N°130, 1994.

43- Roux C, Fermand J.P.

Manifestations articulaires des gammopathies monoclonales. Annales de Médecine Interne, 1995 ; 146 (4) : 268-271.

44- LEGOAS F., MOUGENOT B., MIGNON F., RONCO P.

Complications rénales tubulo-interstitielles du myélome.

Rev. Prat. (Paris) 1993, 43, (q3) : 307-317.

45- Dr Emmanuel Biver

Myélome multiple des os 1-10-166 2003-2005 – Association Institut la conférence Hippocrate

46- BURNAT P., LEBRUMANT-PAYEN C., VEST P.

Le myélome à chaînes légères : diagnostic biologique.

Eurobiol. 1993, 27, (208) : 361-368.

47- CHASSANDE B., LEGER J.M.

Manifestations neurologiques des gammopathies monoclonales.

Rev Prat. (Paris) 1993, 43 : 3.

48- KYLE R.

A.Long-term survival in multiple myeloma.

Engl. J. 1983, 308, (6) : 314- 316.

49- N Zemmal, H Mnif, M Zrig, S Zrour\*, A Zrig\*\*, I Aloui, M Allagui, M

Koubaa, M Golli\*\*, N Bargaoui\*, A Abid.

Service d'Orthopédie Traumatologie – Hôpital Fattouma Bourguiba – Monastir. \*

Service de Rhumatologie – Hôpital Fattouma Bourguiba – Monastir. \*\* Service de radiologie – Hôpital Fattouma Bourguiba – Monastir

Les fractures myélomateuses périphériques a propos de 15 cas sur une période de 11 ans (1997-2008), Monastir, Tunisie.

- 50- Berenson JR, Lichtenstein A, Porter L, et al. Long-term pamidronate treatment of advanced multiple myeloma patients reduces skeletal events. J Clin Oncol. 1998;16(2):593-602.
- 51- Melton LJ, 3rd, Kyle RA, Achenbach SJ, Oberg AL, Rajkumar SV. Fracture risk with multiple myeloma: a population-based study. J Bone Miner Res. 2005;20:487-93.
- 52- Melton LJ, 3rd, Kyle RA, Achenbach SJ, Oberg AL, Rajkumar SV. Fracture risk with multiple myeloma: a population-based study. J Bone Miner Res. 2005;20:487-93.
- 53- Harousseau J.L  
Myélomes : physiopathologie, diagnostic, principes du traitement. La Revue du Praticien (Paris), 1992 ; 42 (7) : 907-911.
- 54- Casassus P.  
Myélomes : physiopathologie, diagnostic, évolution. La Revue du Praticien (Paris), 1998 ; 48: 2039-2044.
- 55- ABDELMOULA. J, MESSEDI N. , K A A BACHI N., HAONET S.  
SELLAMI S., MEBAZAA. A  
Diagnostic des myélomes à chaînes légères lambda par immunofixation chez un malade présentant une amylose synoviale.  
Sem. Hôp. Paris, 1993, 69, (11) ; 321-326.
- 56- BECQ-GIRAUDON B., BONToux D. LEFEVRE J. P. et SUDRE Y.  
Dyscrasie plasmocytaire avec polyneuropathie, polyendocrinopathie et polyadénopathie. Ann. méd interne, 1983, 134, (6), 563-568.



57- D. Decaux and A.Karras.

Actualités dans le myélome multiple : critères de réponse internationaux et complications rénales. La revue de Médecine interne volume 30, Issue 12, Décembre 2009, pages 1080-1083.

58- Le Goas F, Mougenot B, Mignon F.

Complications rénales tubulo-interstitielles du myélome.

La Revue du Praticien (Paris), 1993 ; 43 (3) : 307-313.

59- COHEN D.J., SHERMAN W. H., OSSERMAN E. F. et APPEL G. B.

Acute renal failure in patients with multiple myeloma.

Am. J. med., 1984, 76, (2) : 247-256.

60- Forrett-Kaminsky M.C, Scherer C, Platini C, Boujan F.

Paralysie isolée du nerf grand hypoglosse révélant un myeloma multiple. La Revue de Neurologie (Paris), 1991 ; 147 (3) : 238-239.

61- RENIER J.C.

Les compressions médullaires du myélome. Etude de 10 observations. Rev. rhum., 1984, 51, (4) : 193-196.

62- Bisagni-Faure A, Ravaud B, Amor R.

Myélome et envahissement épidural; aspects cliniques et thérapeutiques (étude de 22 cas).

La Revue de Rhumatisme, 1991 ; 58 (7) : 501-506.

63- Vallat J.M, Akani F.

Neuropathies périphériques et hémopathies. La Revue de Médecine Interne, 1993; 14: 841-850.

64- Kaltwasser Ph, Sauger F.

Intérêt du dosage de la beta-2-microglobuline dans la surveillance des myélomes. La Revue du Rhumatisme, 1982 ; 49 (5) : 359-363.

65- Leger J.M, Vaunaise J.

Polyneuropathy associated with Ig M monoclonal gammopathy: a review. *Nouv Rev Fr Haematol*, 1990; 32: 303-306.

66- Raffoux E.

Vaccination antidiotypique dans le myélome après autogreffe. *Hématologie*, juillet-aout 1999 ; vol 5, N°4.

67- Major P, et al. Zoledronic acid is superior to Pamidronate in the treatment of hypercalcemia of malignancy: a pooled analysis of two randomized, controlled clinical trials, *Journal of clinical oncology* 2001; 19, 558-67.

68- De Gramont A, Grodbois B, Smadja N.

Myélome à Ig M: 6 observations et revue de la littérature. *La Revue de Médecine Interne*, 1990 ; tome XI (1) : 13-18.

69- Mariette X.

Les activités anticorps des immunoglobulines monoclonales. *La Revue du Praticien (Paris)*, 1993 ; 43 (3) : 281- 288.

70- Marcellic C, Aboukrat P.

Intérêt du dosage de la protéine C-réactive pour la surveillance de l'évolution du myélome multiple traité. *La Presse Médicale*, mai 1992, 21 (20) : 951-952.

71- Niang A, Fatihi M.

Amylose cardiaque et rénale révélant un myélome multiple. *Sem Hop Paris*, 1999 ; 75 (29-30) : 1123-1125.

72- Bennis A, Alebbar K.

Insuffisance cardiaque révélatrice de myélome multiple. *Annal de Médecine Interne*, 1999 ; 150 (2) : 160-161.

- 73- Ajana F.Z, Kharchafi A, Ibrahimi A, Essaid A.  
Amylose osseuse et ganglionnaire associée à un myélome non excrétant.  
Annal de Médecine Interne, 1998 ; 149 (5) : 311-312.
- 74- Fautre B, Fermand J.P.  
Amylose articulaire au cour du myélome multiple. La Revue du  
Rhumatisme, 1996 ; 114 :842.
- 75- Morillon-Vie M.A, Petit E.  
Amylose ostéo-articulaire et dysglobulinémie : à propos de 2 cas. La Revue de  
Médecine Interne, 1997 ; 18 : 979-983.
- 76- Quinquenel M.L, Moualla M.  
Atteinte pleurale du myélome.  
Rev Mal Resp, 1995 ; 12 : 173-174.
- 77- Andre M, Aumaitre O, Ponsonnaille A.  
Pleural and pericardial effusion as the first of multiple myeloma. Annals of  
Internal. Medicine, 1999; 150 (5): 443-445.
- 78- Bervar J.F, Leblond T.  
Myélome à expression tumorale intrathoracique. Rev Mal Resp,  
1995 ; 12 : 53-55.
- 79- Paule B.  
Facteurs pronostiques de myélome multiple. Annal de  
Médecine Interne, 1997 ; 148 (8) : 534-541.
- 80- Roux C, Fermand J.P.  
Localisation thyroïdienne d'un myélome multiple. La Revue de  
Rhumatisme, 1998 ; 65 (7-9) : 512-513.
- 81- Ravaud P, Roux C.  
Os et myélome.  
La Revue du Praticien (Paris), 1993 ; 43 (3) : 293- 297.

82- Pr Christian Berthou

Myélome multiple, 6 décembre 2004. <file:///L:/MM/Mylomemultiple.htm>

83- A. Madani, A. Quessar, S. Benchekroun.

Le myélome multiple service d'hématologie et d'oncologie pédiatrique, hôpital du 20 aout 1953, Casablanca. Mise à jour 2009.

84- Poncet J.C, Toussirot E.

Particularités du myélome à Ig D.

La Revue de Rhumatisme, 1997 ; 64 (6) : 483-487.

85- DURIE B. G. M, SALMON S. E.A

Clinical staging system for multiple myeloma.

Cancer 1975, 36 ; 824-854.

86- Laroche M, Ollier S.

Hypocholestérolémie du myélome.

Rev Rhum Mal Ostéoartic, 1991 ; 58 (4) : 301.

87- Andrey Baur Chaubert, Françoise Delacrétaz, Pierre-Michel Schmidt

Myélome multiple Schweiz Med Forum 2005; 5: 309-316.

88- Grogan TM. Plasma cell myeloma marrow diagnosis including

Morphologic and phenotypic features. Seminars in Diagnostic

Pathology 2003;20:211-25.

89- Bain BJ, Clark DM, Lampert IA, Wilkins BS. Multiple

Myeloma and related disorders. In: Bone marrow pathology.

3rd edition. Oxford: Blackwell Science Ltd.; 2001. p. 332-59.

90- Kochbatl S, Kchir M.M, Ben Abdeladhim A.

Myélome à Ig D associé à une leucose à plasmocytes. Sem Hop paris, 1992 ; 68 (3) : 51-53.

91- T.P. Eschard and B. Pignon

Facteurs pronostiques et surveillance du myélome.

La revue de Médecine Interne volume 13, Issue 4, July-August 1992, pages 273-277.

92- Bauduer F, Troussard X, Delmer A.

Facteurs pronostiques du myélome multiple. Revue de la littérature. Bulletin de Cancer, 1993, 80 : 1035-1042.

93- Eschard J.P, Pignon B

Facteurs pronostiques et surveillance du myélome. La Revue de Médecine Interne, 1992 ; 13 : 273-277.

94- El Fatimi A, Bennis R, Ettaouil N.

Myélome multiple à chaînes légères : 16 ans de survie. Sem Hop Paris, 1997 ; n 17-18 : 560-562.

95- Cuzick J, Cooper E.H.

Long-term prognostic value of serum  $\beta 2$  microglobuline in myelomatosis. British Journal of Hematology, 1990; 75: 5506-510.

96- Makni H, Gargouri J.

Analyse cytologique et immunologique de 40 cas de myélome multiple. La Tunisie médicale, Décembre 1994 ; 72 (12) : 707-712.

97- Turesson I, Abildgaard N.

Prognostic evaluation in multiple myeloma: an analysis of the impact of new prognostic factors. British Journal of Hematology, 1999; 106: 1005-1012.

98- Alexanian R, Barlogie B, Smith T.L.

High Serum Lactate Dehydrogenase Level as a Marker for Drug Resistance and short Survival in multiple myeloma. Annals of Internal Medicine, 1991; 115: 931-935.

99- Avisati.G

Relevance of serum interleukin-2 (IL-2) levels as pronostic factor in multiple myeloma.

Ille Workshop international sur le myélome multiple Turin, 9-12 avril JAMA, septembre 1991 ; numéro hors série : 16.

100- Bataille R.

Myélome : diagnostic et pronostic.

Pathologie Biologie, 1990 ; 38 (8) : 826-828.

101- B.G. Durie, J.L. Harousseau, J.S. Miguel, J. Blade, B. Barlogie and K. Anderson et al., International uniform response criteria for multiple myeloma, Leukemia 20 (2006), pp. 1467-1473. Full Text via CrossRef | View Record in Scopus | Cited By in Scopus (172)

102- Bergsagel D.E.

A revision of responce's factors of multiple myeloma.

Ille Workshop international sur le myélome multiple Turin, 9-12 avril JAMA, septembre 1991 ; numéro hors série : 17.

103- Mcelwain T.J, Meldrum M, Millar B.C.

Intensive therapy for myeloma.

Pathology Biology, 1990; 38 (8): 830.

104- Monconduit M.

Les traitements du myélome multiple en 1992.

La Revue du

Médecine Interne, 1992 ; 13 (4) : 315-318.

105- A. Dispenzieri, R. Kyle, G. Merlini, J.S. Miguel, H. Ludwig and R. Hajek et al., International Myeloma Working Group guidelines for serum-free light chain analysis in multiple myeloma and related disorders, Leukemia 23 (2009), pp. 215-224. View Record in Scopus | Cited By in Scopus (15)

- 106- Criteria for the classification of monoclonal gammopathies, multiple myeloma and related disorders: a report of the International Myeloma Working Group. Br J Haematol 2003;121:749-57.
- 107- T Roussard X, Bauduer F, Lepoeieier M.  
Myélome multiple: approches thérapeutiques actuelles. Bulletin de Cancer, 1992; 79: 231-242.
- 108- Gharton G.  
Treatment of multiple myeloma.  
The Lancet, (January 9) 1999; 353: 85-86.
- 109- Facon T.  
Traitement conventionnel du myélome multiple.  
La Revue du Médecine Interne, 1999 ; 20: 611-621.
- 110- Brouet J.C.  
Traitement du myélome multiple.  
La Revue du Praticien (Paris), 1993 ; 43 (3) : 321-325.
- 111- Paule B ,Clerc D , Brion N.  
Glucocorticoides et myélome multiple  
Annales de médecine Interne ,1998 ;149(8) :502-507.
- 112- Boccadoro M, Avvisatig.  
Therapy of multiple myeloma.  
Pathology Biology, 1990; 38 (8): 829.
- 113- Westin J.  
Conventional chemotherapy in multiple myeloma.  
Pathology Biology, 1990; 47 (2): 169-171.
- 114- Peest D.  
Rôle de l'interféron alpha dans le myélome multiple.  
Pathologie Biologie, 1999 ; 47 (2) : 172-177.

115- Guilhot F, Sadoun A, Delwail L.

Le traitement des hémopathies malignes par les interférons. Annales de Médecine Interne, 1993 ; 144 (8) :548-556.

116- Harousseau J.L.

Intérêt clinique de l'interféron alpha dans le traitement des hémopathies malignes.

La presse médicale, 1997 ; 26 (18) :857-859.

117- Harousseau J.L.

Traitement intensif du myélome multiple. Pathologie Biologie, 1999 ; 47 (2) : 203-209.

118- Morzau P, Le Bonniec M, Harousseau J.L.

Intensification thérapeutique par le Melphalan à haute dose dans le myélome. Bulletin de Cancer, 1999 ; 86 (3) : 283-288.

119- Fermand J.P, Ravaud Ph.

Traitement du myélome multiple : place des traitements intensifs. La Presse médicale, 1997 ; 26 (11) :521-524.

120- Fermand J.P

Place de l'autogreffe de cellules souches dans le traitement du myélome multiple.

Pathologie Biologie, 1999 ; 47 (2) : 199-202.

121- Ravaud P, Fermand J.P

Chimiothérapie à forte dose et greffe au cours du myélome multiple : espoirs et limites.

La Revue de Rhumatologie, 1993 ; 60 (4) : 266-268.

122- Gahrton G.

Allogreffe de moelle dans le myélome multiple

Pathologie Biologie, 1999 ; 47(2) :188-191.



- 123- Klein R, Bataille R.  
Progrès biologiques récents dans le MM.  
Pathologie Biologie (Paris), 1990 ; 38 (8) : 820-821.
- 124- Bloem. A, Lockhorst .H.  
Traitement du myélome multiple par le gène Bcl-2 antisens. Pathologie Biologie,  
1990 ; 47 (2) : 216-220.
- 125- W. Lenz, Thalidomide and congenital abnormalities, *Lancet* 1 (1962), p. 45.
- 126- R.J. D'Amato, M.S. Loughnan, E. Flynn and J. Folkman, Thalidomide is an  
inhibitor of angiogenesis, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 91 (1994), pp. 4082-4085.
- 127- T. Hideshima, D. Chauhan, K. Podar, R.L. Schlossman, P. Richardson and  
K.C. Anderson *et al.*, Novel therapies targeting the myeloma cell and its bone  
marrow microenvironment, *Semin. Oncol.* 28 (2001), pp. 607-612. [Abstract](#) |
- 128- S. Singhal, J. Mehta, R. Desikan, D. Ayers, P. Roberson and P. Eddlemon *et al.*,  
Antitumor activity of thalidomide in refractory multiple myeloma, *N. Engl. J. Med.*  
341 (1999), pp. 1565-1571.
- 129- B. Barlogie, R. Desikan, P. Eddlemon, T. Spencer, J. Zeldis and N. Munshi *et al.*,  
Extended survival in advanced and refractory multiple myeloma after single-  
agent thalidomide: identification of prognostic factors in a phase 2 study of 169  
patients, *Blood* 98 (2001), pp. 492-494. [Full Text via CrossRef](#) | [View Record in  
Scopus](#) | [Cited By in Scopus \(375\)](#)
- 130- I. Yakoub-Agha, M. Attal, C. Dumontet, V. Delannoy, P. Moreau and C.  
Berthou *et al.*, Thalidomide in patients with advanced multiple myeloma: a study  
of 83 patients. Report of the Intergroupe Francophone du Myélome (IFM),  
*Hematol. J.* 3 (2002), pp. 185-192.

- 131- A. Glasmacher, C. Hahn, F. Hoffmann, R. Naumann, H. Goldschmidt and M. von Lilienfeld-Toal *et al.*, A systematic review of phase-II trials of thalidomide monotherapy in patients with relapsed or refractory multiple myeloma, *Br. J. Haematol.* 132 (2006), pp. 584–593
- 132- X. Leleu, L. Magro, A. Fawaz, F. Bauters, T. Facon and I. Yakoub-Agha, Efficacy of a low dose thalidomide in advanced multiple myeloma, *Blood* 100 (2002), pp. 1519–1520.
- 133- M.A. Dimopoulos, K. Zervas, G. Kouvatsos, E. Galani, V. Grigoraki and C. Kiamouris *et al.*, Thalidomide and dexamethasone combination for refractory multiple myeloma, *Ann. Oncol.* 12 (2001), pp. 991–995.
- 134- A. Palumbo, L. Giaccone, A. Bertola, P. Pignone, S. Bringhen and C. Rus *et al.*, Low-dose thalidomide plus dexamethasone is an effective salvage therapy for advanced myeloma, *Haematologica* 86 (2001), pp. 399–403.
- 135- I. Yakoub-Agha, C. Hulin, C. Doyen, G. Marit, L. Voillat and B. Grosbois *et al.*, A multicenter prospective randomized study testing non-inferiority of thalidomide 100 mg/day as compared with 400 mg/day in patients with refractory/relapsed multiple myeloma: first results of the final analysis of the IFM 01-02 study, *Blood* 104 (Suppl1) (2005), p. 364a.
- 136- S.V. Rajkumar, S. Hayman, M.A. Gertz, A. Dispenzieri, M.Q. Lacy and P.R. Greipp *et al.*, Combination therapy with thalidomide plus dexamethasone for newly diagnosed myeloma, *J. Clin. Oncol.* 20 (2002), pp. 4319–4323.
- 137- D. Weber, K. Rankin, M. Gavino, K. Delasalle and R. Alexanian, Thalidomide alone or with dexamethasone for previously untreated multiple myeloma, *J. Clin. Oncol.* 21 (2003), pp. 16–19.
- 138- S.V. Rajkumar, E. Blood, D. Vesole, R. Fonseca, P.R. Greipp and Eastern Cooperative Oncology Group., Phase III clinical trial of thalidomide plus dexamethasone compared with dexamethasone alone in newly diagnosed

multiple myeloma: a clinical trial coordinated by the Eastern Cooperative Oncology Group, *J. Clin. Oncol.* 24 (2006), pp. 431–436.

- 139- M. Cavo, E. Zamagni, P. Tosi, P. Tacchetti, C. Cellini and D. Cangini *et al.*, Superiority of thalidomide and dexamethasone over vincristine doxorubicin dexamethasone (VAD) as primary therapy in preparation for autologous transplantation for multiple myeloma, *Blood* 106 (2005), pp. 35–39.
- 140- M. Macro, M. Divine, Y. Uzunhan, A. Jaccard, D. Bouscary and V. Leblond *et al.*, dexamethasone + thalidomide compared to VAD as a pretransplant treatment in newly diagnosed multiple myeloma: a randomized trial, *Blood* 108 (suppl 1) (2006), p. 57a.
- 141- A. Palumbo, A. Bertola, P. Musto, T. Caravita, E. Merla and V. Capparella *et al.*, Oral melphalan, prednisone and thalidomide for newly diagnosed patients with myeloma, *Cancer* 104 (2005), pp. 1428–1433.
- 142- A. Palumbo, S. Bringhen, T. Caravita, V. Capparella, V. Callea and C. Cangialosi *et al.*, Oral melphalan and prednisone chemotherapy plus thalidomide compared with melphalan and prednisone alone in elderly patients with multiple myeloma: randomised controlled trial, *Lancet* 367 (2006), pp. 825–831.
- 143- T. Facon, J.Y. Mary, C. Hulin, L. Benboubker, M. Attal and M. Renaud *et al.*, Major superiority of melphalan–prednisone + thalidomide over MP and autologous stem cell transplantation in the treatment of newly diagnosed elderly patients with multiple myeloma, *Blood* 106 (Suppl1) (2005), p. 780a.
- 144- M. Attal, J.L. Harousseau, S. Leyvraz, C. Doyen, C. Hulin and L. Benboubker *et al.*, Maintenance therapy with thalidomide improves survival in patients with multiplemyeloma, *Blood* 108 (2006), pp. 3289–3294.

- 145- A. Spencer, M. Prince, A. Roberts, K. Bradstok and I. Prosser, First analysis of the Australasian Leukaemia and Lymphoma Group(ALLG) trial of thalidomide and alternate day prednisolone following autologous stem cell transplantation for patients with multiple myeloma (ALLG MM6), *Blood* 108 (Suppl1) (2006), p. 58a.
- 146- B. Barlogie, G. Tricot, E. Anaissie, J. Shaughnessy, E. Rasmussen and F. Van Rhee *et al.*, Thalidomide and heamatopoietic-cell transplantation for multiple myeloma, *N. Engl. J. Med.* 354 (2006), pp. 1021–1030.
- 147- P. Tosi, E. Zamagni, C. Cellini, D. Cangini, P. Tacchetti and S. Tura *et al.*, Thalidomide alone or in combination with dexamethasone in patients with advanced, relapsed or refractory multiple myeloma and renal failure, *Eur. J. Haematol.* 73 (2004), pp. 98–103.
- 148- A.P. Arrigo, K. Tanaka, A.L. Goldberg and W.J. Welch, Identity of the 19S 'prosome' particle with the large multifunctional protease complex of mammalian cells (the proteasome), *Nature* 331 (1988), pp. 192–194.
- 149- J. Adams, V.J. Palombella, E.A. Sausville, J. Johnson, A. Destree and D.D. Lazarus *et al.*, Proteasome inhibitors: a novel class of potent and effective antitumor agents, *Cancer Res.* 59 (1999), pp. 2615–2622.
- 150- T. Hideshima, P. Richardson, D. Chauhan, V.J. Palombella, P.J. Elliott and J. Adams *et al.*, The proteasome inhibitor PS-341 inhibits growth, induces apoptosis, and overcomes drug resistance in human multiple myeloma cells, *Cancer Res.* 61 (2001), pp. 3071–3076.
- 151- J. Alexandre, Les inhibiteurs du protéasome, *Rev. Med. Intern.* 26 (2005), pp. 812–815.
- 152- C. Aghajanian, S. Soignet, D.S. Dizon, C.S. Pien, J. Adams and P.J. Elliott *et al.*, A phase I trial of novel Proteasome inhibitor PS341 in advanced solid tumor malignancies, *Clin. Cancer Res.* 8 (2002), pp. 2505–2511.

- 153- P. Richardson, B. Barlogie, J. Berenson, S. Singhal, S. Jagannath and D. Irwin *et al.*, A phase 2 study of bortezomib in relapsed, refractory myeloma, *N. Engl. J. Med.* 348 (2003), pp. 2609–2617.
- 154- S. Jagannath, B. Barlogie, J. Berenson, D. Siegel, D. Irwin and P.G. Richardson *et al.*, A phase 2 study of two doses of bortezomib in relapsed or refractory multiple myeloma, *Br. J. Haematol.* 127 (2004), pp. 165–171.
- 155- P.G. Richardson, P. Sonneveld, M.W. Schuster, D. Irwin, E.A. Stadtmauer and T. Facon *et al.*, Bortezomib or dexamethasone for relapsed multiple myeloma, *N. Engl. J. Med.* 352 (2005), pp. 2487–2498.
- 156- J.R. Berenson, H.H. Yang, K. Sadler, S.G. Jarutirasarn, R.A. Vescio and R. Mapes *et al.*, Phase I/II trial assessing bortezomib and melphalan combination therapy for the treatment of patients with relapsed or refractory multiple myeloma, *J. Clin. Oncol.* 24 (2006), pp. 937–944.
- 157- M. Kropff, G. Bisping, P. Liebisch, O. Sezer, H. Einsele and C. Straka *et al.*, Bortezomib in combination with high dose dexamethasone and continuous low-dose oral cyclophosphamide for relapsed multiple myeloma, *Blood* 106 (Suppl1) (2005), p. 2549a.
- 158- M. Zangari, B. Barlogie, M.J. Burns, V. Bolejack, K.A. Hollmig and F. Van Rhee *et al.*, velcade (V) – thalidomide (T) – dexamethasone (D) for advanced and refractory multiple myeloma: long term follow-up of phase I-II trial UARK 2001-37: superior outcome in patients with normal cytogenetics and no prior T, *Blood* 106 (Suppl1) (2005), p. 2552a.
- 159- R.Z. Orlowski, S.H. Zhuang, T. Parekh, L. Xiu and J.L. Harousseau, The combination of pegylated liposomal doxorubicin and bortezomib significantly improves time to progression of patients with relapsed/refractory multiple myeloma compared with bortezomib alone: results from a planned interim analysis of a randomized phase III study, *Blood* 108 (Suppl1) (2006), p. 404a.

- 160- A. Palumbo, M.T. Ambrosini, G. Benevolo, P. Pregno, N. Pescosta and V. Callea *et al.*, Bortezomib, melphalan, prednisone and thalidomide for relapsed multiple myeloma, *Blood* (2006) [Epub ahead of print].
- 161- S. Jagannath, B.G. Durie, J. Wolf, E. Camacho, D. Irwin and J. Lutzky *et al.*, Bortezomib therapy alone or in combination with dexamethasone for previously untreated symptomatic myeloma, *Br. J. Haematol.* 129 (2005), pp. 776–783
- 162- J.L. Harousseau, M. Attal, X. Leleu, J. Troncy, B. Pegourie and A.M. Stoppa *et al.*, Bortezomib plus dexamethasone as induction treatment prior to autologous stem cell transplantation in patients with newly diagnosed multiple myeloma: preliminary results of an IFM phase II study, *Haematologica* 91 (2006), pp. 1498–1505.
- 163- H.E. Oakervee, R. Popat, N. Curry, P. Smith, C. Morris and M. Drake *et al.*, PAD combination therapy (PS-341/bortezomib, doxorubicin and dexamethasone) for previously untreated patients with multiple myeloma, *Br. J. Haematol.* 129 (2005), pp. 755–762.
- 164- M. Wang, K. Delassalle, S. Giralt and R. Alexanian, Rapid control of previously untreated multiple myeloma with bortezomib–thalidomide–dexamethasone followed by early intensive therapy, *Blood* 106 (Suppl1) (2005), p. 784a.
- 165- M.V. Mateos, J.M. Hernandez, M.T. Hernandez, N.C. Guttierrez, L. Palomera and M. Fuertes *et al.*, Bortezomib plus melphalan and prednisone in elderly untreated patients with multiple myeloma: results of a phase I/II study, *Blood* 108 (2006), pp. 2165–2172.
- 166- A.A. Chanan-Khan, J.L. Kaufman, J. Mehta and P.G. Richardson, Miller KC, Lonial S, *et al.* Activity and safety of bortezomib in multiple myeloma patients with advanced renal failure: a multicenter retrospective study, *Blood* (2006) [Epub ahead of print].

- 167- A.A. Chanan-Khan, J.L. Kaufman, J. Mehta and P.G. Richardson, Miller KC, Lonial S, et al. Activity and safety of bortezomib in multiple myeloma patients with advanced renal failure: a multicenter retrospective study, *Blood* (2006) [Epub ahead of print].
- 168- T. Hideshima and K.C. Anderson, Molecular mechanisms of novel therapeutic approaches for multiple myeloma, *Nat. Rev. Cancer* 2 (2002), pp. 927-937.
- 169- J.B. Bartlett, K. Dredge and A.G. Dalgleish, The evolution of thalidomide and its IMiD derivatives as anticancer agents, *Nat. Rev. Cancer* 4 (2004), pp. 314-322.
- 170- P.G. Richardson, R.L. Schlossmann, E. Weller, T. Hideshima, C. Mitsiades and F. Davies *et al.*, Immunomodulatory drug CC-5013 overcomes drug resistance and is well tolerated in patients with relapsed multiple myeloma, *Blood* 100 (2002), pp. 3063-3067.
- 171- P.G. Richardson, E. Blood, C.S. Mitsiades, S. Jagannath, S.R. Zeldenrust and M. Alsina *et al.*, A randomized phase 2 study of lenalidomide therapy with relapsed or relapsed and refractory multiple myeloma, *Blood* 108 (2006), pp. 3458-3464.
- 172- Bataille R.  
Myélome multiple. Traitements symptomatiques et antitumoraux EMC: hématologie, 13-014-E-10, 1996.
- 173- Rajkumar SV and Kyle R  
Multiple myeloma: diagnosis and treatment. *Mayo Clinic Proc* .2005; 80 (10): 1371-1382.
- 174- L. Geffray  
Actualités thérapeutiques dans le Myélome multiple congrès de la SNFMI-décembre 2008- Bordeaux. *la Revue de Médecine Interne* Volume 30, Issue 5, May 2009, Pages 465-468.