



ABREVIATIONS

Liste des abréviations

β2-m	: β2-microglobuline
BOM	: Biopsie ostéo-médullaire
CRP	: C-reactive protein
EPS ou EPP	: Electrophorèse des protéines sériques/plasmatiques
HLA	: Human leukocyte Antigen
IFI	: Immunofluorescence indirecte
IFNγ	: Interferon γ
Ig	: Immunoglobuline
IPS ou IPP	: Immuno-électrophorèse des protéines sériques/plasmatiques
IPU	: Immuno-électrophorèse des protéines urinaires
ISS	: International Staging System
MM	: Myélome multiple
PS	: Performance status
TNF	: Tumor Necrosis Factor
VS	: Vitesse de sédimentation



SOMMAIRE

INTRODUCTION	1
PATIENTS ET METHODES.....	4
RESULTATS.....	12
1-CARACTERISTIQUES GENERALES DE LA POPULATION.....	13
1-1 Répartition selon l'âge.....	13
1-2 Répartition selon le sexe.....	16
1-3 Répartition annuelle des malades.....	16
1-4 Conditions socio-économiques.....	17
1-5 Répartition géographique.....	17
2-DONNEES CLINIQUES :	19
2-1 Délai de consultation.....	19
2-2 Circonstances de diagnostic.....	20
2-3 Tableau clinique.....	21
2-4 Biologie.....	25
2-5 Radiologie.....	30
6-Stades cliniques.....	38
7-Traitement.....	39
8-Evolution.....	42
DISCUSSION	44
I- EPIDEMIOLOGIE.....	45
1- Epidémiologie descriptive	45
1-1 Incidence/Age/sexe/Race	45
1-2 Profession et sécurité sociale.....	52
1-3 Répartition géographique.....	52
2- Epidémiologie analytique	52
2-1 Facteurs de risque	52
2-2 Etats pré-néoplasiques.....	53
II-PHYSIOPATHOLOGIE.....	53
1- Oncogénèse au cours du myélome multiple.....	55
1-1 Plasmocyte normale et cellule myélomateuse maligne.....	55
1-2 Profil génétique.....	58
1-3 Rôle du microenvironnement médullaire et cytokines	63
2- Mécanismes de la résorption osseuse au cours du myélome multiple.....	68
3- Cascades de signalisation et chimiorésistance.....	70
III- ETUDE CLINIQUE	71
1- Délai de consultation.....	71
2- Circonstances de découverte.....	71
3- Clinique.....	72
3-1 Signes généraux.....	72

3-2 Signes osseux.....	73
3-3 Signes articulaires.....	75
3-4 Signes neurologiques.....	76
3-5 Signes rénaux.....	78
3-6 Hypertrophie des organes hématopoïétiques.....	83
3-7 Manifestations infectieuses.....	84
3-8 Atteinte médullaire.....	85
3-7 Syndrome d'hyperviscosité.....	86
3-8 Manifestations pleuro-pulmonaires non-infectieuses.....	86
3-9 Manifestations digestives.....	87
3-10 Autres manifestations.....	87
3-11 Activité anticorps de l'immunoglobuline.....	88
IV- BIOLOGIE :	89
1- Signes hématologiques	89
1-1 Hémogramme.....	89
1-2 Vitesse de sédimentation.....	91
1-3 Troubles de l'hémostase.....	92
1-4 Myélogramme.....	92
1-5 Biopsie ostéomédullaire.....	93
2- Anomalies protéiques	93
2-1 Au niveau sanguin.....	94
2-2 Au niveau urinaire.....	98
3- Autres investigations biologiques pour un diagnostic positif.....	100
4- Anomalies biochimiques.....	101
4-1 Bilan phosphocalcique.....	101
4-2 Uricémie.....	102
4-3 Bilan rénal.....	102
4-4 Intérêt de la β_2 microglobuline sérique lors du diagnostic.....	103
4-5 Autres dosages biologiques.....	103
V- RADIOLOGIE.....	104
1- Techniques radiologiques.....	104
2- Indications et aspects des lésions.....	104
VI- Diagnostic positif.....	109
1- Diagnostic de myélome chez des malades symptomatiques.....	112
2- Diagnostic de myélome chez des sujets asymptomatiques.....	113
VII-FORMES CLINIQUES.....	115
1- Formes sans manifestations osseuses.....	115
2- Formes immunochimiques.....	116
3- Plasmocytomes solitaires.....	119
4- Leucémie à plasmocytes.....	121

5- Myélome ostéosclérotique (POEMS syndrome).....	122
6- Myélome indolent.....	123
7- Myélome du sujet jeune.....	124
VIII-DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL.....	124
1- A l'étape clinique.....	125
2- A l'étape radiologique.....	125
3- A l'étape immunochimique.....	126
4- A l'étape cytologique.....	131
IX- TRAITEMENT.....	132
1- Traitements symptomatiques.....	132
2- Traitements antitumoraux classiques.....	139
3- Traitements antitumoraux récents.....	145
4- Indications thérapeutiques.....	160
X- EVOLUTION.....	165
1- Spontanée.....	165
2- Sous traitement.....	166
3- Complications.....	169
XI- PRONOSTIC	172
1- Facteurs pronostiques liés à la masse tumorale.....	173
2- Facteurs pronostiques liés à la malignité intrinsèque du clone	175
3- Facteurs pronostiques liés à l'hôte.....	180
CONCLUSION.....	181
ANNEXES	184
RESUMES	
BIBLIOGRAPHIE	



INTRODUCTION

Le myélome multiple (MM) est une hémopathie lymphoïde maligne de la lignée B, de cause inconnue, définie par l'association d'une prolifération de plasmocytes tumoraux, et de la sécrétion d'une immunoglobuline monoclonale. Il peut être précédé d'un état « prémyélomateux » nommé dysglobulinémie monoclonale d'origine indéterminée (ou d'apparence bénigne).

Depuis sa première description par Dr. Solly en 1844 (le premier cas rapporté de MM «Sarah Newbury»), le myélome multiple reste une maladie le plus souvent incurable. Des études récentes ont permis de mieux comprendre la physiopathologie de la maladie et notamment les interactions complexes entre la cellule myélomateuse et son microenvironnement osseux. Ces interactions gouvernent la prolifération des cellules plasmocytaires clonales et surtout leur survie, ainsi que leur migration. L'identification de translocations et d'autres anomalies génomiques permet de mieux comprendre l'oncogenèse du myélome multiple. Ces avancées permettent d'envisager dans un avenir proche l'émergence de thérapies ciblées permettant d'interagir sur la cellule plasmocytaire dans ses interactions avec les cellules du stroma médullaire. Elles laissent espérer la possibilité d'améliorer la survie des patients grâce à une meilleure chimiosensibilité.

La maladie de Kahler atteint le plus souvent le sujet âgé, et les manifestations osseuses (douleurs, fractures pathologiques) dominent fréquemment le tableau clinique. Le diagnostic est facile, sur l'association d'une plasmocytose médullaire excessive, d'une immunoglobuline monoclonale sérique et/ou urinaire et de lésions osseuses lytiques. La maladie peut être responsable d'autres complications : hypercalcémie, anémie, insuffisance rénale, infections répétées...

La $\beta 2$ -microglobuline sérique et certaines anomalies cytogénétiques des plasmocytes malins (délétion du chromosome 13, translocation t (4;14) (p16;q32), hypodiploïdie) constituent les facteurs pronostiques essentiels. Dans un proche avenir, l'analyse du transcriptome des cellules tumorales permettra vraisemblablement de définir divers profils de myélomes de pronostics différents.

Le traitement du myélome multiple ne se résume plus aux chimiothérapies conventionnelles. Sans permettre la guérison, la chimiothérapie intensive et l'autogreffe permettent chez les sujets jeunes une prolongation notable de la survie sans rechute. Encore en cours d'évaluation, le thalidomide constitue d'ores et déjà une avancée essentielle dans les myélomes réfractaires ou en rechute. La prévention et la prise en charge des événements osseux, des infections et de l'anémie améliorent la qualité de vie. Ces innovations placent le thérapeute face à une obligation de connaissance et aux contraintes de choix. Ensemble, elles concourent à l'allongement global de la durée de survie dont la médiane s'élève dans la plupart des publications modernes à environ 5 ans.

A l'instar de toutes ces données, nous nous proposons de réaliser ce travail rétrospectif portant sur les cas de MM diagnostiqués dans le service d'Hématologie du centre hospitalo-universitaire Mohammed VI de Marrakech durant 5 ans.

Le but de cette étude est d'analyser les principaux aspects épidémiologiques, cliniques, biologiques, thérapeutiques et évolutifs de cette affection, et ceci afin d'élaborer une stratégie codifiée pour une meilleure prise en charge de ces patients atteints d'une maladie qui reste incurable à ce jour.



PATIENTS ET METHODES

Il s'agit d'une étude rétrospective et unicentrique effectuée sur des cas de myélome multiple colligés au service d'Hématologie du Centre hospitalo-universitaire Mohammed VI de Marrakech, entre Janvier 2003 et Décembre 2007.

Le diagnostic positif de MM était basé sur la confrontation des critères cliniques, radiologiques, biochimiques et cytologiques.

En effet, 2 moyens simples ont permis de souligner l'existence d'une prolifération plasmocytaire:

- 1 moyen direct, en mettant en évidence des cellules tumorales au sein de la moelle (myélogramme et biopsie ostéo-médullaire).
- 1 moyen indirect; la mise en évidence d'un marqueur tumoral plasmocytaire (Ig monoclonale) dans le sang ou les urines.

Alors on a adopté les critères diagnostiques du MM édités par le SWOG (South-West Oncology Group) en 1977 et qui sont rapportés dans le tableau I ci-après.

Tableau I : Critères diagnostiques du MM édités par le SWOG

CRITERES MAJEURS: I – Tumeur plasmocytaire sur une biopsie II – Plasmocytose médullaire >30% III – Pic monoclonal sérique IgG>30g/l, IgA>20g/l Excrétion de chaines légères kappa ou lambda > 1g/24h en l'absence de toute autre protéinurie
CRITERES MINEURS a– Plasmocytose médullaire entre 10 et 30% b– Composant monoclonal sérique ou urinaire inférieur aux taux cités en III c– Lésions osseuses lytiques d– Baisse des IG : IgM < 0,5g/L ;IgA < 1g/L ou IgG < 6g/L
Le diagnostic sera retenu chez les patients dans les cas suivants: 1/ I + b ou c ou d 2/ II + b ou c ou d 3/ III 4/a+b+c, a+b+d

Cette étude a été réalisée sur les dossiers de patients atteints de la maladie de Kahler.

- **Critères d'inclusion** : Ont été inclus, les dossiers de patients tout âge, toute race et tout sexe confondu, atteints d'une maladie de Kahler diagnostiquée et suivis dans le service, et possédant un dossier médical complet remplissant les critères épidémiologiques, cliniques et évolutifs.
- **Critères d'exclusion** : les patients suspects de maladie de Kahler pour lesquels il n'y a aucun élément de confirmation, ou présentant un dossier médical incomplet.

Ces différents critères d'inclusion et d'exclusion ont permis de sélectionner 38 patients atteints de cette hémopathie et suivis dans notre service.

Pour la réalisation de ce travail une fiche de dépouillement a été utilisée pour le recueil des données épidémiologiques, cliniques, biologiques, thérapeutiques et évolutives (voir annexe 1).

Cette fiche comportait :

- 1**– L'identité du malade en précisant son âge, son sexe, son origine géographique et sa profession.
- 2**– Le motif de consultation.
- 3**– L'examen physique étudiait tout particulièrement :
 - l'état général avec inclusion du performance status de l'ECOG.
 - les douleurs osseuses et ses caractéristiques.
 - l'existence éventuelle d'une fracture osseuse, son siège, son mécanisme, et son évolution.
 - l'existence de tumeurs osseuses ou extra-osseuses en précisant leur nombre, leur taille, leur siège ainsi que leur consistance.
 - l'existence de signes articulaires en précisant leur siège et leur caractère.
 - la recherche de signes neurologiques en rapport avec une compression médullaire.
 - la recherche d'adénopathies, en précisant leur siège et leur taille.

–la recherche d'une hépatomégalie ou d'une splénomégalie.

4– Le bilan paraclinique :

Une batterie d'examens a été réalisée comprenant :

–l'hémogramme

–le frottis sanguin

–le bilan d'hémostase

–le myélogramme

–la biopsie ostéo-médullaire (BOM)

–le dosage des protides totaux

–l'électrophorèse des protéines sériques (EPS)

–l'immunoélectrophorèse des protéines sériques (IPS) et urinaire (IPU)

–le dosage de la $\beta 2$ -microglobuline

–autres examens biologiques : la vitesse de sédimentation, le bilan électrolytique sanguin, la protéinurie de Bence-Jones (PBJ), le bilan phosphocalcique et le groupage ont été également réalisés systématiquement.

–la radiographie thoracique de face

–la radiographie du squelette osseux : le bilan radiologique comprenait des radiographies du crâne de face et de profil, une radiographie du bassin de face et des radiographies du rachis de face et de profil. Les radiographies des membres ont été réalisées en fonction des signes d'appel.

Les lésions radiologiques ont été classées en 4 grades selon la classification radiologique de Durie et Salmon.

Au terme de l'étape clinique et des examens paracliniques, le malade a été classé selon la classification pronostique de Durie et Salmon, en sous classe A lorsque la fonction rénale est normale, et en sous classe B lorsque celle-ci était perturbée.

5– Traitement :

a– Traitement symptomatique :

Il a été adapté pour chaque cas clinique, il a fait appel à des transfusions sanguines en culots globulaires et unités plaquettaires, une immobilisation des fractures, la décompression neurochirurgicale, une antibiothérapie et une hyperhydratation alcaline, bisphosphonates...etc.

b– Traitement de fond :

➤ Chimiothérapie :

Le traitement de la maladie a été basé sur une chimiothérapie conventionnelle. Les protocoles utilisés dans cette série ont été résumés dans le tableau II.

- Le protocole M2 ou VBMCP, toutes les 4 semaines.
- Le protocole MP toutes les 4 semaines.
- Le protocole VAD toutes les 4 semaines.

Tableau II : les différentes chimiothérapies utilisées dans notre série

Protocoles	Drogues	Posologies	Cycles
MP	Melphalan Prednisone	8 mg/m ² po J1 à J4 1 mg/kg po J1 à J4	4 semaines
VBMCP (M2)	Vincristine Melphalan Cyclophosphamide CCNU Prednisone	1 mg/m ² IV à J1 8 mg/m ² po J1 à J4 400 mg/m ² IV J1 75 mg/kg J1 1 mg/kg J1 à J7 puis 0,5 mg/kg J8 à J14	4 semaines
VAD	Vincristine Adriamycine Dexaméthasone	0,4 mg perf cont IV J1 à J4 9 mg/m ² perf cont IV J1 à J4 40 mg IV J1 à J4 ; J9 à J12 ; J17 à J21	4 semaines

c- Radiothérapie :

Les deux indications majeures de la radiothérapie dans cette étude ont été :

- Le plasmocytome solitaire
- A visée antalgique en cas de douleurs résistantes au traitement médical.

6- Indications thérapeutiques :

a- Myélome multiple :

La stratégie thérapeutique adoptée a été la suivante :

Stade I : Abstention thérapeutique avec surveillance clinico-biologique.

Stade II et III : Chimiothérapie de type MP, M2.

Echec ou reprise évolutive : Chimiothérapie de type VAD ou thalidomide+dexaméthasone.

L'administration de ces cures a été précédée par la réalisation d'un hémogramme avant chaque cure.

La durée moyenne du traitement a été de 4 à 6 mois après l'obtention de la phase de plateau d'Ig, soit environ 1 an de traitement.

Il faut noter que ce schéma n'a été que très rarement respecté, puisque la plupart des patients ont abandonné leur traitement dès les premières cures de chimiothérapie.

b- Plasmocytome solitaire :

Les plasmocytomes solitaires ont été traités par une radiothérapie localisée avec une surveillance clinique et biologique régulière.

7-Evaluation et surveillance :

L'évaluation de l'efficacité thérapeutique a été assurée par un examen clinique régulier, ainsi qu'un bilan paraclinique comprenant une électrophorèse ou immunoélectrophorèse des protéines, un myélogramme et les examens initialement pathologiques.

Le délai de cette évaluation a varié en fonction des périodes et des moyens disponibles.

La toxicité thérapeutique immédiate n'a pas été évaluée par défaut de données des observations, par contre la toxicité à long terme (séquelles) a été notée quand le suivi le permettait.

8- Critères de réponse :

➤ Rémission complète (RC) :

Les malades ont été considérés en RC devant la disparition des douleurs, de la protéine monoclonale et la normalisation de la moelle (les lésions osseuses peuvent persister).

➤ Rémission partielle ou incomplète (RP ; RIC) :

La rémission a été considérée comme partielle devant la non progression des lésions osseuses, la diminution de plus de 50% de l'Ig monoclonale, la diminution, voire la disparition des douleurs osseuses et la normalisation du taux d'hémoglobine.

➤ Phase de plateau :

Elle est définie par le maintien du taux du composant monoclonal sérique ou urinaire à plus ou moins 20% d'une valeur donnée, elle survient généralement après une année de traitement chez les malades répondeurs à la chimiothérapie.

Cette définition implique une période d'observation d'au moins six mois, incluant un minimum de trois évaluations des taux du composant monoclonal.

➤ Echec thérapeutique :

Les malades ont été considérés en échec thérapeutique devant la persistance voire la progression des douleurs osseuses, une diminution du composant monoclonal inférieur à 50%, et la persistance de la protéinurie, de l'hypercalcémie et l'anémie.

➤ Reprise évolutive (rechute) :

Les malades ont été considérés en reprise évolutive devant la réapparition de la symptomatologie clinique (douleurs osseuses) et biologique (augmentation du taux du composant monoclonal).

Cette reprise évolutive a été considérée comme tardive lors de sa survenue au-delà de 6 mois après arrêt du traitement, et précoce lors de sa survenue dans les 6 mois qui ont suivi l'arrêt du traitement.



RESULTATS

I. CARACTERISTIQUES GENERALES DE LA POPULATION:

1 – Répartition selon l'âge:

La moyenne d'âge des patients était de 59.6 ± 8 ans, avec des extrêmes de 39 et 75 ans.

- Cinq patients avaient un âge ≤ 50 ans, soit une moyenne de 13%.
- un seul patient était âgé de moins de 40 ans (39), soit 2,6 %.
- seize pourcent des cas avaient un âge ≥ 70 ans, soit 6 malades.

L'étude de la répartition des malades selon les tranches d'âge a objectivé que approximativement 79% (4/5) avait un âge compris entre 51 et 70 ans (Figure 1).

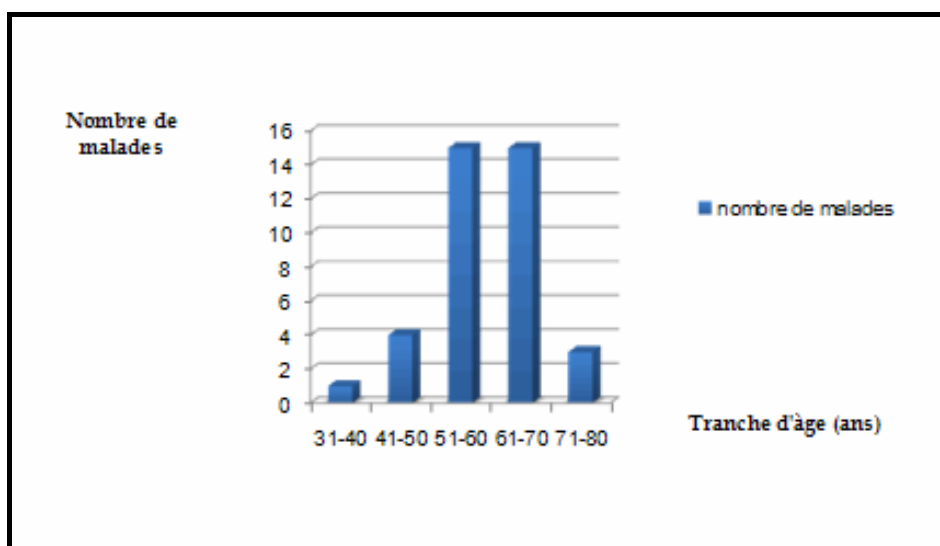


Figure 1 : Répartition selon l'âge

Nous rapportons l'observation de l'un de nos patients.

▪ Observation :

Mr I.H., âgé de 63 ans, de race blanche, commerçant de profession, originaire et résident à Safi, non mutualiste, dont le passé médical et chirurgical ne montre pas de particularités, hospitalisé initialement en Février 2006 au service de neurochirurgie pour des névralgies



cervico-brachiales associées à une monoparésie du membre supérieur gauche puis perdu de vue.

La maladie avait débuté quatre mois auparavant par l'installation de troubles neurologiques à type de névralgies cervico-brachiales intéressant le territoire C7, compliquées secondairement par l'apparition d'une monoparésie brachiale gauche, avec aggravation de la symptomatologie 8 mois après, et généralisation des douleurs osseuses à maximum au niveau dorsal, lourdeur et impotence fonctionnelle partielle des membres inférieures.

L'examen clinique a retrouvé un patient avec un performance status à 2, des douleurs osseuses diffuses et notamment des rachialgies dorsales, il n'existait pas de syndrome tumoral à la palpation.

L'examen neurologique avait individualisé un syndrome de compression médullaire lente avec un niveau D12.

Le bilan radiologique réalisé en urgence avait noté :

- Sur les radiographies du rachis cervical et dorsal un processus lytique corporel de C7 et un tassement de D12.
- Sur l'IRM médullaire, des lésions étagées ont été mise en évidence avec présence d'un processus lytique de C7, une lyse et tassement du corps vertébral D12 avec recul du mûr postérieur ; compression de la moelle et une épidurite.

Le patient a bénéficié d'une corporectomie de C7, greffon et fixation par plaque cervicale en Février 2006. L'étude histologique de la pièce opératoire avait conclu à un plasmocytome osseux malin.

Il a été transféré à notre unité pour complément de prise en charge.

Un bilan réalisé dans notre service avait retrouvé :

- une anémie à 10g/dL normochrome normocytaire avec présence sur le frottis sanguin d'hématies en rouleaux.
- une VS accélérée à 70mm à la première heure.

- un myélogramme très riche, avec une plasmocytose médullaire > 60% faite essentiellement de plasmocytes dystrophiques.
- un pic monoclonal à base étroite au niveau des gammaglobulines à l'EPS (38,7 g).
- une gammapathie monoclonale de type IgA kappa avec baisse des autres immunoglobulines à l'IEPS.
- une protéinurie de Bence-Jones à 0,74 g/24H.
- une calcémie à 99 mg/L.
- un bilan rénal non perturbé.
- des images lytiques diffuses du rachis cervico-dorsal avec un tassement vertébral D12 sur les radiographies du rachis cervico-dorsal de face et de profil, le grade radiologique était coté à 2 selon le grading de Durie -Salmon.

Au total, il s'agissait d'un myélome multiple typique, sécrétant, classé stade IIIA de la classification de Durie-Salmon.

Le traitement préconisé a été une chimiothérapie de type MP et une radiothérapie localisée au rachis dorsale.

L'évolution à 3 mois a été marquée par une nette amélioration de la motricité, une régression des douleurs. A six mois, le patient reprenait la marche normalement, l'EPS notait une baisse nette du pic monoclonal (18,9 g). La plasmocytose médullaire avait diminué de presque 50%. A neuf mois, le patient était en assez bon état général, l'évaluation clinico-biologique a été en faveur d'une rémission partielle.

Après douze cures de chimiothérapie, le traitement a été interrompu et le malade continuait à être suivi régulièrement en consultation.

Le malade a présenté en mai 2008 une rechute avec reprise évolutive.

2- Répartition selon le sexe:

On a enregistré une nette prédominance masculine avec 26 hommes, soit 68.4%, contre 12 femmes, soit 31.6%. Alors le sex-ratio M/F était de 2,16 (Figure 2).

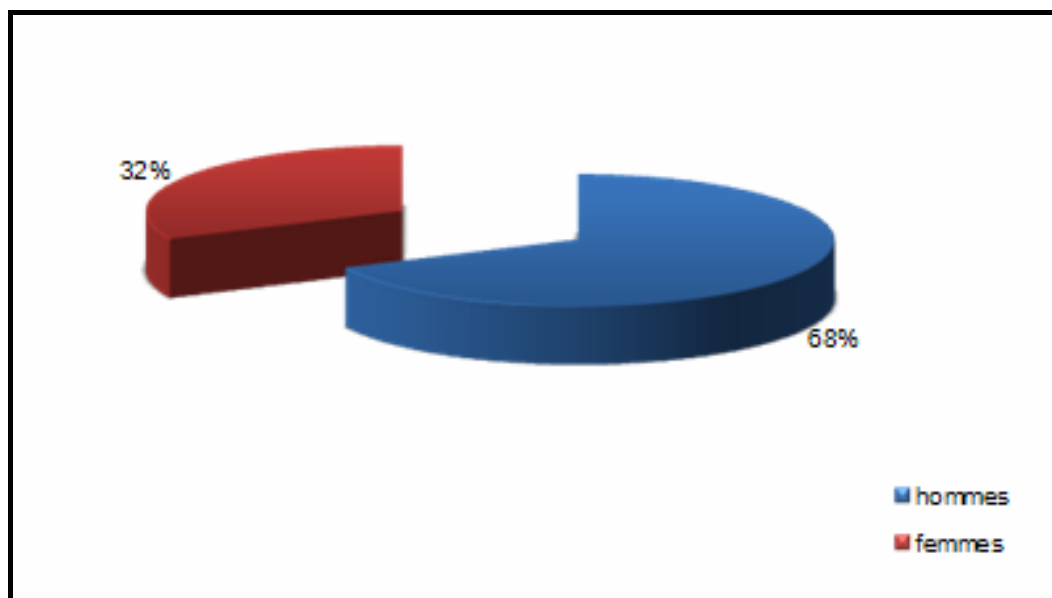


Figure 2 : Répartition selon le sexe

3- Répartition annuelle des malades:

On a remarqué une ascension lente du nombre des malades avec la progression des années. Le recrutement a presque doublé de l'année 2004 à l'année 2007 atteignant un pic maximal de 12 nouveaux cas (Figure 3).

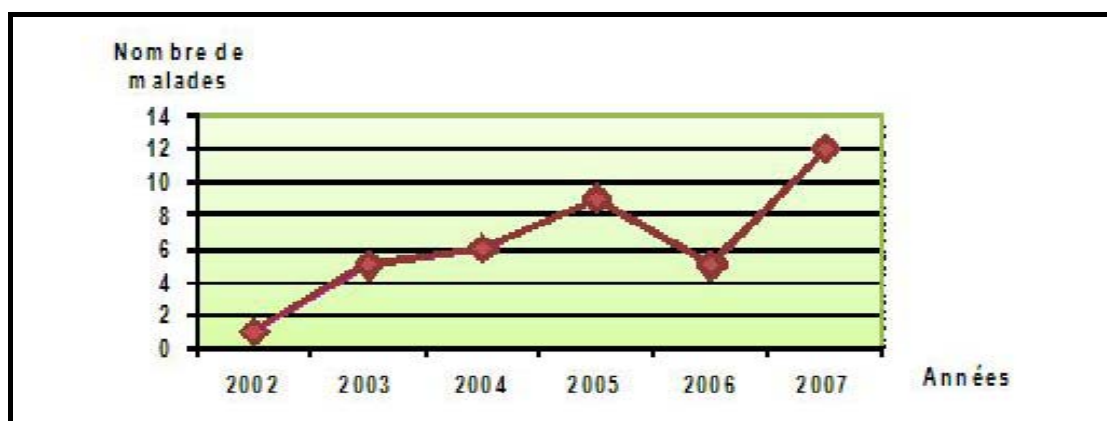


Figure 3 : Répartition annuelle des malades

La moyenne d'âge chez les patients de sexe masculin avoisinait 60 ± 7 ans.

Et celle chez les femmes était de $58,5 \pm 10,3$ ans.

Le phototype a été précisé chez 25 malades. Le phototype était clair dans 80% des cas, soit 20 cas, et brun chez 5 malades.

4- Conditions socio-économiques :

Plus de soixante pourcent (60,5%) des malades étaient issus d'un milieu socio-économique défavorisé. Et plus de soixante-huit pourcent (68,4%) des cas étaient non scolarisés, presque toutes les femmes étaient analphabètes, et seulement 2 malades avaient un niveau d'instruction supérieur.

Les autres avaient un niveau de vie moyen, et se répartissaient entre employés et fonctionnaires (le plus souvent retraités), fellah ou artisan.

Uniquement 6 malades (15,8% de l'effectif total) avaient une couverture médicale.

5- Répartition géographique :

Plus de la moitié des malades soit 57,9% (22 cas) provenait de Marrakech et régions. Approximativement trente pourcent (28,94%) étaient originaires des villes voisines : El kelaa avec

8 patients (21%), Safi, Chichaoua et Azilal avec un malade pour chacune. Le reste des malades provenaient des villes du sud, soit 10% (Laayoune avec 2 malades Tiznit et Ouarzazate avec un seul cas pour chacune d'elle) et un malade Fasi était suivi dans notre formation (Tableau III).

Tableau III : Répartition géographique

Origine	Nombres de malades	Pourcentage (%)
Marrakech et régions	22	58
Villes et régions voisines :	11	29
• Elkelàa ;	8	
• Chichaoua ;	1	
• Safi ;	1	
• Azilal.	1	
Sud et Fés :	5	13
• Laayoune ;	2	
• Tiznit ;	1	
• Ouarzazate.	1	
• Fés	1	
Total	38	100

Soixante six pourcent (65,8%) de ces malades résidaient dans le milieu urbain, soit 25 malades.

Trente quatre pourcent (34,2%) sont d'origine rurale, soit 13 patients (Figure 4).

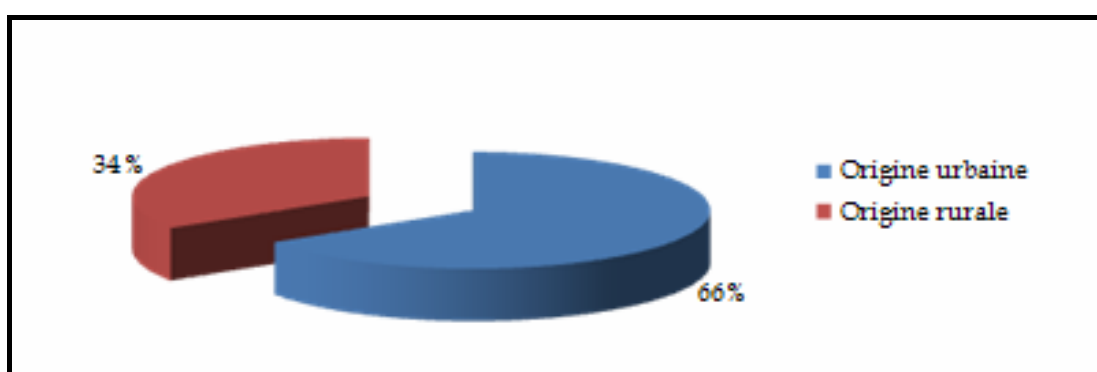


Figure 4 : Répartition des malades selon leur origine

II. DONNEES CLINIQUES :

1- Délai de consultation (Intervalle libre) :

Il s'est avéré que 37 malades n'ont eu recours à notre unité de consultation qu'après une durée moyenne de $6,3 \pm 4$ mois (à compter de la date d'apparition des premiers symptômes. Seize malades (10 hommes + 6 femmes) ont consulté après 6 mois de l'évolution de leur affection, soit 43% des malades (Figure 5 et 6).

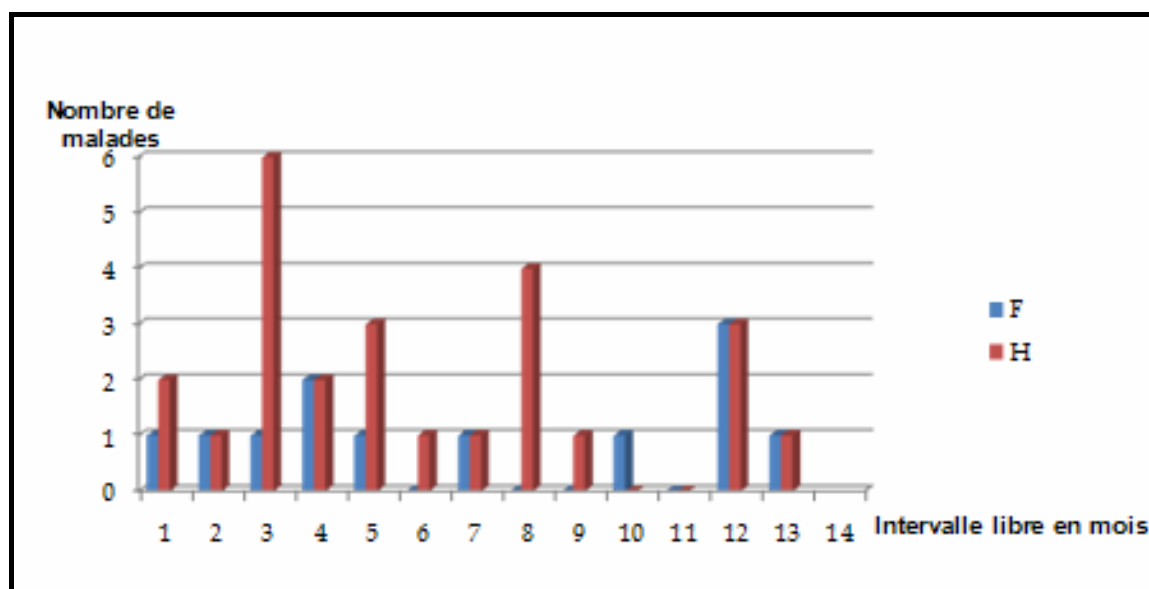


Figure 5 : Répartition des malades en fonction du délai de consultation et leurs sexes

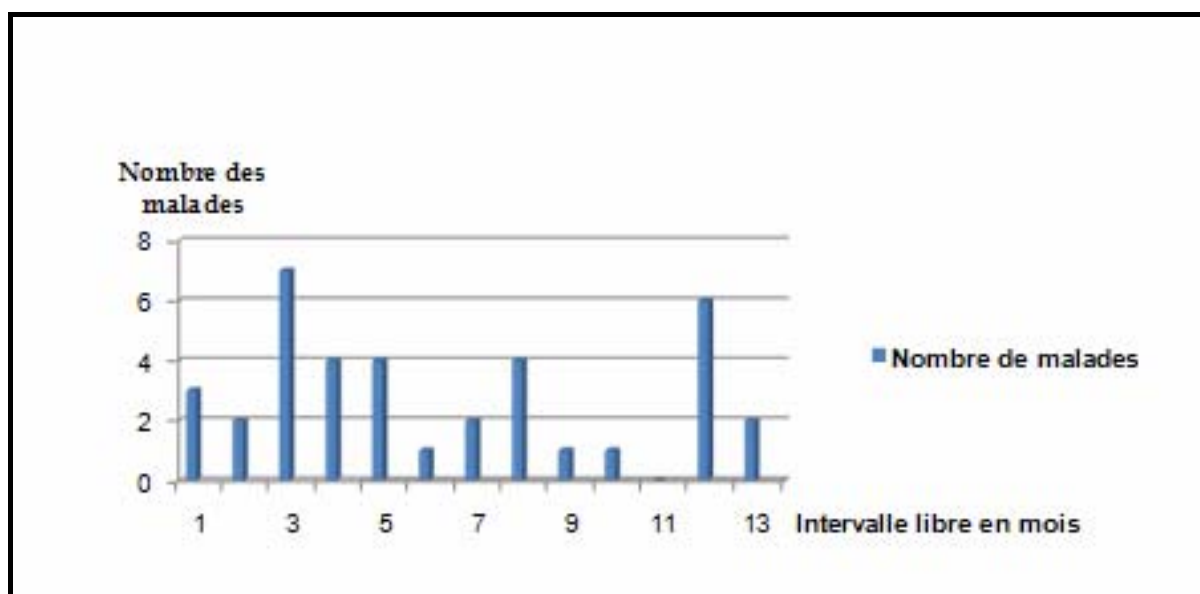


Figure 6 : Répartition des malades en fonction du délai de consultation

2- Circonstances du diagnostic ou motif de consultation :

Les douleurs osseuses représentaient le principal motif de consultation, inaugurales dans 76,3% des cas. D'autres signes isolés ou associés aux douleurs osseuses ont également été révélateurs de la maladie:

- signes généraux dans 31,5%.
- troubles neurologiques dans 13,15%.
- lésions osseuses radiologiques dans 26,4%.
- insuffisance rénale dans 5,3%.

La maladie a été révélée lors de la réalisation d'un bilan biologique (VS, EPP, Hémogramme, protéinurie de 24H, bilan phospho-calcique) dans 13,1%.

(7 à 10% des malades se sont présentés pour des troubles hémorragiques, infectieux et tumoraux (splénomégalie (SMG), PLasmocytomes).

3- Tableau clinique :

3-1 Signes osseux :

a- Douleurs osseuses :

Les douleurs osseuses étaient présentes chez 32 malades, soit 84.2% des cas. Ces douleurs étaient d'intensité et d'horaire variables, localisées ou diffuses, intéressant surtout le rachis, les côtes, les os longs et le bassin (Tableau IV).

Tableau IV : Siège des douleurs osseuses

Siège	Os long (Fémurs, Humérus, tibias)	Côtes-sternum	Bassin	Rachis	Diffuse	Total
Nombre de patients	5	5	3	10	9	32
%	16	16	9	31	28	100

b- Fractures pathologiques :

Des fractures pathologiques étaient retrouvées chez 7 patients, soit 18% des cas, celles-ci étaient survenues spontanément dans 5 cas, et après un effort minime dans 2 cas. Ces fractures avaient intéressé l'humérus dans 3 cas, les vertèbres à type de tassement corporel dans 2 cas, le col fémoral dans un seul cas et une fracture multifocale à triple foyer : huméral, claviculaire et tibial chez un seul cas (Tableau V).

Tableau V : Siège des fractures osseuses

Siège de la fracture	Humérus	Vertèbres dorso-lombaires	Fémur	Fracture trifocale/Triple fracture	Total
Nombre de patients	3	2	1	1	7
(%)	43	29	14	14	100

c – Tumeurs osseuses ou plasmocytomes :

Les tumeurs osseuses ont été retrouvées chez 8 malades, soit 18,4%. Elles étaient molles, indolores et de volume variable.

Elles ont intéressé l'humérus dans 2 cas, l'aile iliaque dans 2 cas, et on a retrouvé une tumeur osseuse dans chacun des sites suivants : la septième vertèbre cervicale (C7), le fémur (trochanter), la clavicule et l'os frontal (Tableau VI).

Tableau VI : Sièges des tumeurs osseuses

Siège de la tumeur osseuse	Humérus	Aile iliaque	Vertèbres	Fémur	Clavicule	Os frontal	Total
Nombre de patients	2	2	1	1	1	1	8
(%)	25	25	12,5	12,5	12,5	12,5	100

3-2 Plasmocytomes extra-osseux :

Ce sont deux malades qui avaient consulté pour des tumeurs extra-osseuses, une localisée au niveau du triangle de Scarpa, et l'autre au niveau du cuir chevelu en regard de l'écaille occipitale.

3-2 Signes articulaires :

Des gonalgies de type mécanique ont été retrouvées chez une seule patiente.

3-4 Signes neurologiques :

Plus de 13% des malades ont présenté des troubles neurologiques, soit 5 malades. Un syndrome de compression médullaire lente a été mis en évidence chez 3 malades et dont les troubles étaient à type de paraparésie, paresthésie et un syndrome rachidien dans deux cas et de névralgies cervico-brachiales (C7) avec monoparésie brachiale dans le troisième cas.

Un syndrome de queue de cheval a été noté chez un seul cas avec comme manifestations : incontinence urinaire, et déficit sensitivo-moteur des membres inférieurs.

Enfin des paresthésies, dans le cadre de lombosciatalgies, ont été objectivées dans un cas.

3-5 Signes généraux :

Au moment du diagnostic, 68,4% (26 cas) des malades présentaient une altération de l'état général dont les signes cardinaux sont : asthénie, anorexie, amaigrissement, fébricule et sueurs vespérales.

L'évaluation de l'activité des malades lors de leur première consultation avait montré que :

- Un peu plus de vingt pourcent (21,1%) des malades étaient alités plus de 50% de la journée (Performance Status=3), soit 8 cas.
- Quarante deux pourcent (42,1%) des cas étaient alités moins de 50% de la journée (PS=2), soit 16 malades.
- Et trente sept pourcent (36,8%), soit 14 cas pouvaient poursuivre le cours normal de leur vie (PS=1) et parmi eux 4 malades ne ressentait aucun symptôme (PS=0).

3-6 Syndrome tumoral :

Un seul malade avait une splénomégalie à l'examen physique.

3-7 Autres signes cliniques :

a- Syndrome anémique :

Douze pourcent (12) patients, soit 31,57% des cas avaient un syndrome anémique révélé par une pâleur cutanéomuqueuse, une dyspnée d'effort et des palpitations.

b- Syndrome hémorragique :

Un syndrome hémorragique isolé était rencontré chez 2 malades.

c- Syndrome d'insuffisance médullaire :

Un seul malade avait développé un syndrome d'insuffisance médullaire complet.

d- Syndrome d'hyperviscosité :

Quatre malades avaient présenté des signes d'hyperviscosité, à type de céphalées dans 3 cas et de troubles visuels dans un cas.

e- Signes digestifs :

Des signes digestifs à type de douleurs abdominales, vomissements et troubles du transit ont été retrouvés chez un seul cas.

f- Signes infectieux :

Une infection urinaire à germe communautaire (Escherichia-Coli) était mise en évidence chez un seul cas.

Tableau VII : Tableau récapitulatif des différents signes cliniques au moment du diagnostic

Signes	Nombre de patients	(%)
Signes osseux		
–douleurs	32	84
–fractures	7	18
–tumeurs	8	21
Tumeurs extra-osseuses	2	5
arthralgies	1	2,63
Signes neurologiques	5	13
–syndrome de compression médullaire lente.	3	6
–syndrome de queue de cheval	1	2
–paresthésies	1	2
Signes généraux	26	68,42
Syndrome tumoral (SMG)	1	2,63
Autres signes		
–syndrome anémique	12	32
–syndrome d'insuffisance médullaire complet	1	2,63
–syndrome hémorragique	2	5,26
–syndrome d'hyperviscosité	4	10,52
–troubles digestifs	1	2,63
–infection bactérienne	1	2,63

4- Biologie :

4-1 Hémogramme :

a- Hémoglobine (Hb) :

L'anémie a été présente dans 84% des cas au moment du diagnostic (88% des hommes et 75% des femmes). Elle était normochrome normocytaire dans tous les cas. Elle était profonde, $\leq$ à 5g/100ml d'hémoglobine dans 10 % des cas.

Près de 89,5% de nos malades avaient un taux d'hémoglobine < 12 g/dL (Tableau VIII).

Tableau VIII : Répartition des malades selon le taux d'hémoglobine

Taux d'Hb (g/dl)	Hb ≤ 5	5 < Hb ≤ 10	10 < Hb et : - < 13 chez H - < 12 chez F	Hb : - ≥ 13 chez H - ≥ 12 chez F	Total
Nombre de malades :	4	22	6	6	38
-hommes (H)	3	17	3	3	26
-femmes (F)	1	5	3	3	12
(%)	10	58	16	16	100

b- Leucocytes :

Plus des $\frac{3}{4}$ des malades avaient une numération leucocytaire normale au moment du diagnostic. Dix pourcent (10%) des cas avaient une leucopénie dont un cas d'agranulocytose/neutropénie sévère (taux de GB= 300 élt/mm³) et 13% des cas avaient une hyperleucocytose à prédominance neutrophiles (Tableau IX).

Tableau IX : Répartition des malades selon le taux de globules blancs

Taux de GB (élt/mm ³)	GB < 4000	4000 $\leq$ GB $\leq$ 10000	GB > 10000	Total
Nombre de patients	4	29	5	38
(%)	10	77	13	100

c- Plaquettes :

La numération plaquettaire s'est révélée normale dans 82% des cas, dans les 18% des cas, elle a mis en évidence une thrombopénie (deux patients avaient un taux de plaquettes $\leq$ 50 000) (Tableau X).

Tableau X : Répartition des malades selon le taux des plaquettes

Taux de plaquettes (élt/mm ³)	< 150 000	$\geq$ 150 000	Total
Nombre de patients	7	31	38
(%)	18	82	100

d- Frottis sanguin :

L'étude cytologique des frottis sanguins a été pratiquée chez 21 malades révélant l'image classique d'hématies en rouleaux dans 48% des cas. (10/21)

4-2 Vitesse de sédimentation :

Elle a été réalisée chez tous les patients, elle était accélérée, avec une moyenne de 98 ± 33 mm à la première heure. Ainsi, elle était supérieure à 50 mm à la première heure dans 89,5% des cas, soit 34 cas. Supérieure ou égale à 90 mm à la première heure dans 66% des cas, soit 25 cas.

4-3 Myélogramme :

La ponction médullaire a été réalisée chez 31 malades, le médullogramme a mis en évidence une plasmocytose médullaire franche $\geq$ 30% dans 58% des cas, une plasmocytose modérée de 5 à 30% dans 19% des cas, une moelle très pauvre ou hémodiluée dans 23% des cas (Tableau XI).

Tableau XI : Répartition des malades selon le résultat du myélogramme

Plasmocytose médullaire (%)	>30%	<30%	Moelle pauvre	Total
Nombre de patients	18	6	7	31
(%)	58	19	23	100

Chez ces 31 malades, on a noté la présence d'une dystrophie plasmocytaire à des degrés variables.

4-4 Biopsie ostéo-médullaire (BOM) :

En dehors d'un myélogramme pathologique, la BOM a été réalisée chez 10 malades ayant une plasmocytose modérée ou une moelle pauvre au myélogramme.

L'étude histologique de la carotte a mis en évidence une infiltration plasmocytaire tumorale massive et diffuse chez 5 cas, soit 50%.

4-5 Protidémie :

La protidémie a été $\geq 80\text{g/l}$ dans 65 % des cas (24 malades), avec des extrêmes de 46 à 149 g/l.

4-6 Electrophorèse des protides sériques :

Réalisée chez 37 patients, l'EPP a mis en évidence un pic monoclonal chez 31 patients, soit 81,6%.

Ce pic était au niveau des gammaglobulines dans 94% des cas, au niveau des bêtaglobulines dans 6% des cas (Tableau XII).

Tableau XII : Répartition du pic monoclonal selon les différentes fractions

Pic monoclonal	γ	β	α	Total
Nombre de patients	29	2	0	31
(%)	93	7	0	100

4-7 Immunoélectrophorèse des protides sériques :

Elle a été réalisée chez tous les patients de notre série, elle a mis en évidence une gammopathie monoclonale dans 89,47% des cas, soit chez 34 malades. Celle-ci était de type IgG dans 79% des cas, de type IgA dans 9% des cas, à chaînes légères Kappa dans 9% des cas, et de type IgD chez un seul malade. Dans 4 cas, l'IEPS était normale et non concluant.

Le dosage pondéral des immunoglobulines n'a pas été mesuré chez la quasi-totalité des malades, puisque celui-ci n'était pas disponible à l'hôpital (Tableau XIII).

Tableau XIII : répartition des patients selon le type de la gammapathie monoclonale

Type de la Gammapathie monoclonale	IgG	IgA	IgM	IgE	IgD	Chaines légères κ	Chaines légères λ	Total
Nombre de malades	27	3	0	0	1	3	0	34
(%)	79	9	0	0	3	9	0	100

4-8 Protéinurie de Bence-Jones (PBJ) :

On a pu détecter une PBJ chez 17 cas, soit 56,6% des patients ayant bénéficié d'une protéinurie de 24h et qui étaient au nombre de 30.

La recherche d'une protéine de Bence-Jones s'est révélée négative chez 12 cas.

4-9 Immunoélectrophorèse des protides urinaires :

Elle a été réalisée chez 14 cas, elle a mis en évidence une protéinurie faite de chaînes légères dans tous les cas, de type κ dans 10 cas et de type λ dans 3 cas.

4-10 Calcémie :

Elle a été dosée chez 35 patients, elle était augmentée supérieure à 100 mg/l chez 6 cas, soit 17 % des malades. La calcémie moyenne était égale à $93,78 \pm 11$ mg/l.

4-11 Bilan rénal :

Le bilan rénal a été réalisé systématiquement chez tous les malades. Le taux d'urée était $> 0,5$ g/l chez 8 malades, soit 21% des cas, avec des extrêmes allant de 0,18 g/l à 1,5 g/l. (le taux moyen de l'urée dans notre série était de 0,5 g/l). La créatinémie était supérieure à 20 mg/l chez 8 malades, soit 21%, avec des extrêmes allant de 7 mg/l à 62,3 mg/l (Figure 7). Le taux moyen de créatinine plasmatique dans notre série était de 16 mg/l.

Cette insuffisance rénale était aigue chez la plupart de ces malades et n'ayant pas nécessité d'épuration extrarénale.

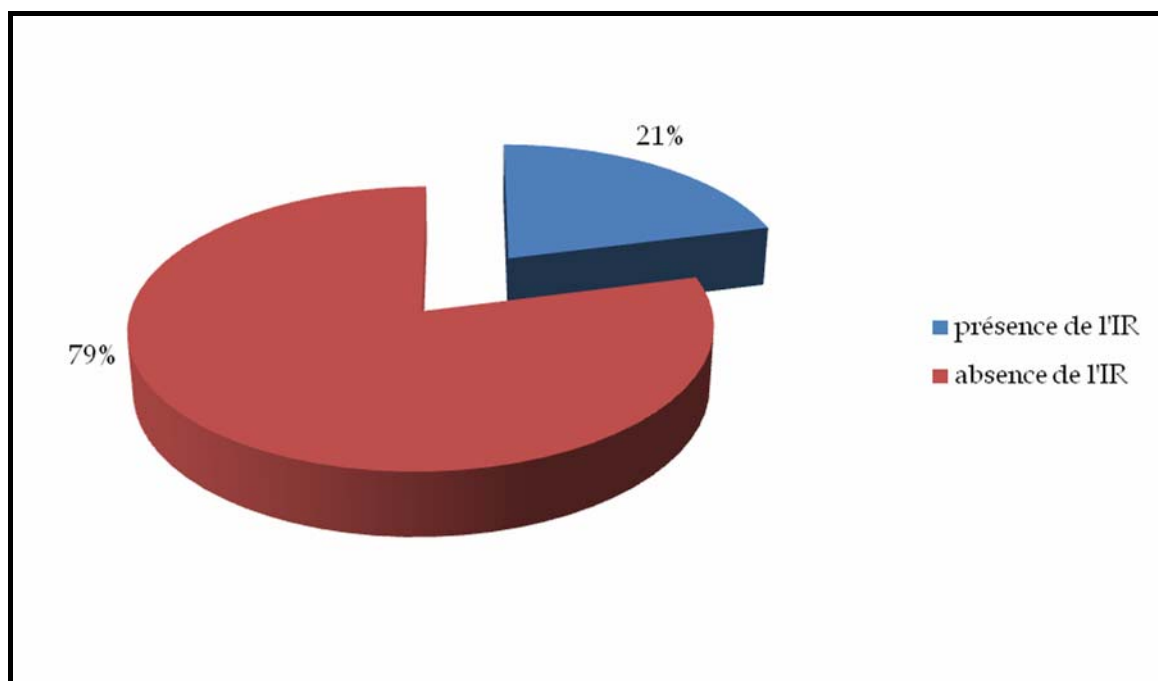


Figure 7 : Répartition de l'insuffisance rénale (Ir) dans notre série

4-12 β 2-microglobuline :

Le dosage de la β 2m a été réalisé chez 31 malades, parmi lesquels 26% avaient un taux élevé, soit 8 malades.

On a enregistré une moyenne de 4,13 μ g/ml, avec des extrêmes allant de 0,17 μ g/ml à 39,49 μ g/ml (tableau XIV).

Tableau XIV : Répartition des malades selon le taux sérique de la β 2m

Taux de la β 2m	< 6 μ g/ml	> 6 μ g/ml	Total
Nombre de malades	23	8	31
(%)	74	26	100

-5 malades ont bénéficié d'un dosage concomitant de la β 2m et de CRP (C-reactive protein) (Tableau XV)

Tableau XV : Taux de la $\beta 2m$ et de CRP chez 6 patients de notre série

N°d'identification des malades	11	14	17	23	28	37
$\beta 2m$ ($\mu g/ml$)	20,13	4,6	2,15	22,4	7,4	1,81
CRP (mg/l)	60	77	11,4	30	112	5

-Dans ce sous-groupe un seul malade avait une $\beta 2$ -microglobuline < 6 mg/l et une CRP < 6 mg/l.

-2 malades avaient une $\beta 2$ -microglobuline > 6 mg/l ou une CRP > 6 mg/l.

-3 cas avaient une $\beta 2$ -microglobuline > 6 mg/l et une CRP > 6 mg/l.

5- Radiologie :

5-1 Radiographie pulmonaire :

Elle a été réalisée chez 20 patients, elle s'est révélée normale dans 70% des cas. Elle a mis en évidence des fractures costales dans cas, des fractures claviculaires dans deux cas, une ostéolyse tumorale claviculaire en rapport avec un plasmocytome dans un cas, une lyse costale diffuse dans un cas, une cardiomégalie chez un cas et aucune atteinte parenchymateuse n'a été détectée.

5-2 Radiographie du squelette osseux :

Le bilan radiologique comprenait essentiellement des radiographies de crâne de face et surtout de profil, des radiographies du rachis dorsolombaires de face et de profil, une radiographie du bassin de face et autres incidences en fonction des signes d'appel cliniques osseux.

Les résultats retrouvés ont été les suivants :

-les lacunes bien limitées à l'emporte-pièce constituaient l'anomalie la plus fréquente retrouvée chez 31 malades, soit 81,57% des cas. Ces lacunes intéressaient le crâne dans 36% avec une présence de géodes crâniens multiples dans 81% (photo 4, 5 et 6), le rachis dans 29% des cas (avec prédominance de la localisation dorso-lombaire et un cas de lésion lytique

cervicale : C7). Elles intéressaient aussi les os iliaques, les membres, les côtes dans respectivement 16%, 11% et 7% des cas.

Des lésions microgédiques diffuses touchant les vertèbres, les côtes, le sternum, les omoplates et les têtes humérales ont été individualisées chez un seul cas.

–la déminéralisation osseuse constituait la deuxième anomalie radiologique retrouvée chez 15 patients, soit 39,47% des cas. Elle était diffuse dans 73% des cas (11cas). Elle était localisée chez 4 malades, soit 27%, et elle a intéressé le crâne, le bassin les membres dans respectivement 13%, 7% et 7% des cas.

–les fractures pathologiques ont été retrouvées chez 6 malades, soit 16% des cas. Ces fractures avaient intéressé l'humérus dans 3 cas, le fémur dans 1 cas, les côtes dans un seul cas, et une triple fracture (1/3 moyen de la clavicule, palette humérale, ¼ inférieur du tibia+péroné) dans un cas (photo 1, 2 et 3).

–les tassements vertébraux ont été décelés chez 10 malades, soit 26% des cas.

–la forme ostéocondensante a été objectivée chez 2 patients, intéressant les vertèbres lombaires, l'os iliaque et la voûte crânienne.

Chez 3 malades le bilan radiologique était strictement normal.

Ce bilan radiologique a permis de classer les patients selon le grading radiologique de Durie et Salmon (voir annexe 3), ainsi 24 malades étaient de grade 3, 5 malades de grade 2, un malade de grade 1 et 8 malades de grade 0 (Tableau XVI et Figure 8).

Tableau XVI : Répartition des malades selon la classification radiologique de Durie et Salmon

Grade radiologique	Grade 0	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Total
Nombre de patients	8	1	5	24	38
(%)	21	2,6	13,2	63,2	100

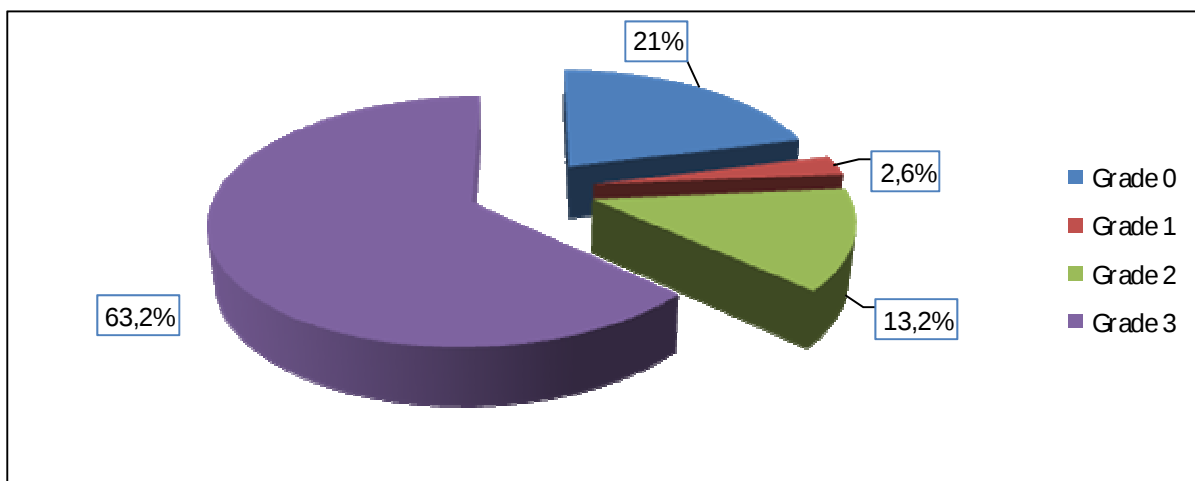


Figure 8 : Répartition des patients selon le grading radiologique de Durie & Salmon



Photo 1 et 2: Fracture pathologique médio-diaphysaire de l'Humérus gauche avec aspect de lyse géographique sans ostéocondensation réactionnelle ni réaction périostée, et qui a bénéficié d'un enclouage centromédullaire.



Photo 3 : Fracture pathologique de la palette humérale gauche avec de l'ostéolyse tumorale trifocale au niveau de la diaphyse et les deux extrémités humérales.

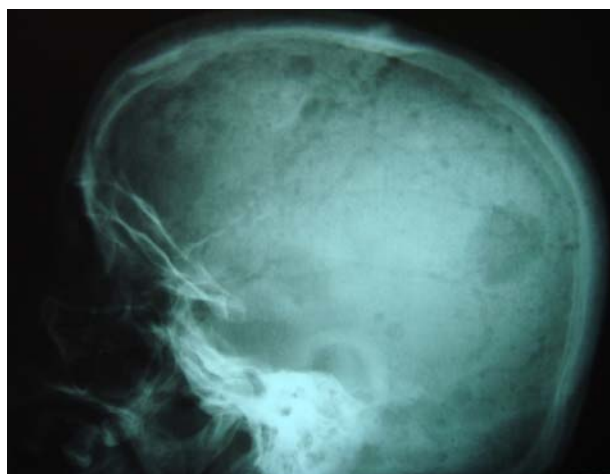


Photo 4, 5 et 6 : Radiographies du crâne, clichés de face et profil montrant de multiples lacunes à l'emporte-pièce

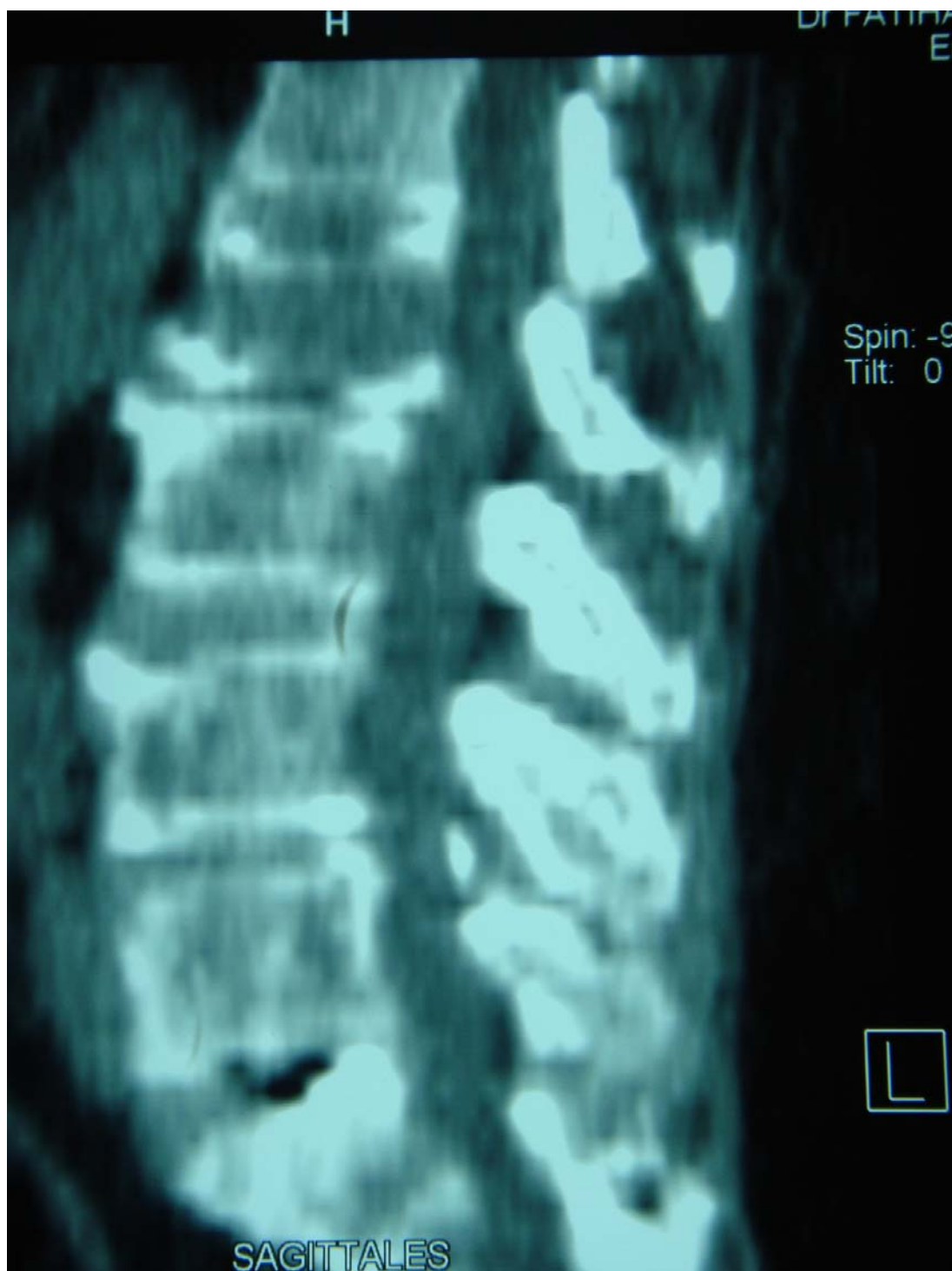


Photo 7 : Coupe tomodensitométrique sagittale du rachis dorso-lombaire objectivant une déminéralisation osseuse diffuse, des images lytiques et un tassement cunéiforme antérieur de L1.

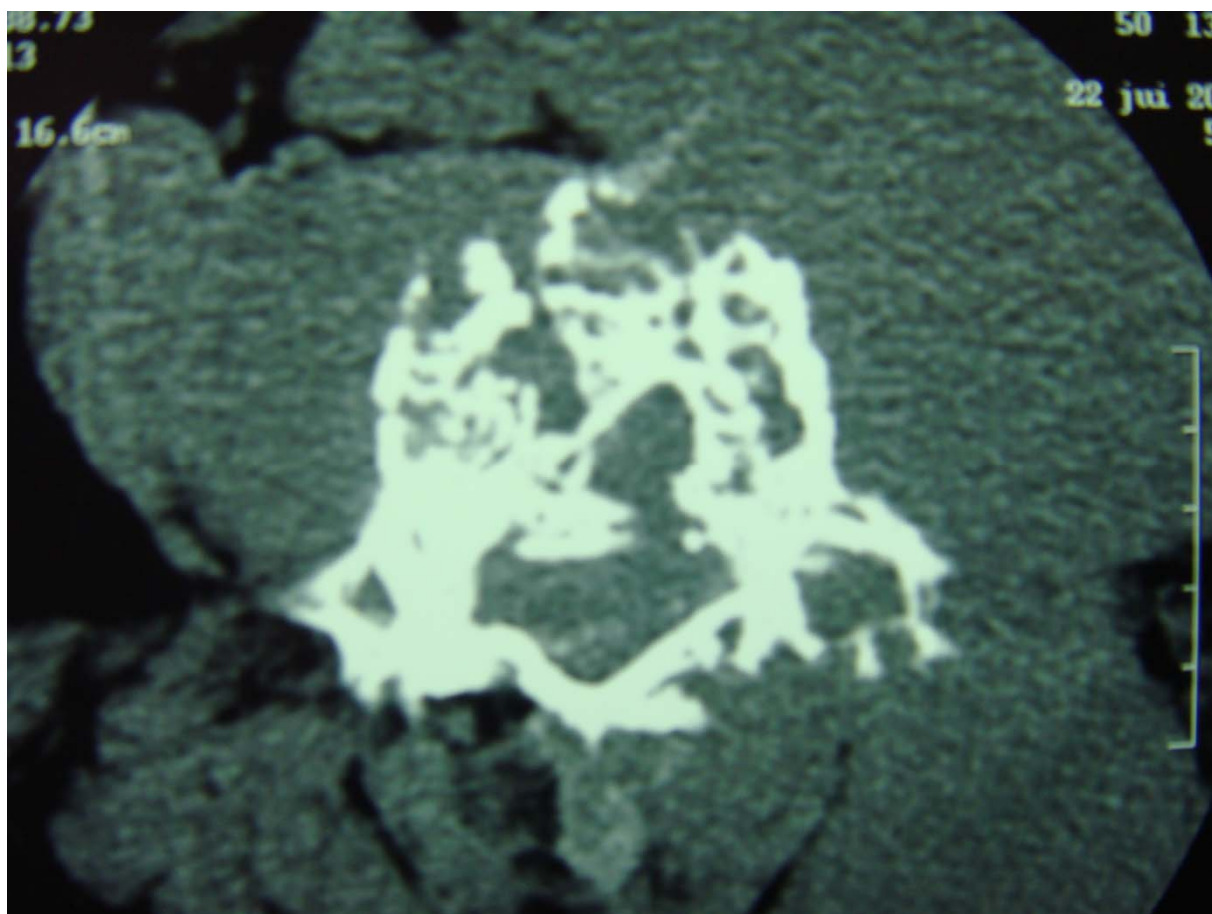


Photo 8 : Images lytiques sur une coupe transversale du rachis osseux



Photo 9 et 10 : Plasmocytome crânien frontal (coupes axiale et coronale).



Photo 11 : tassement vertébral D12 avec recul du mur postérieur et compression franche de la moelle épinière sur des coupes sagittales en IRM médullaire (séquence pondérée en T1). N.B : la présence de lésions microgéodiques diffuses avec des tassements étagés associés à une épidurite.

6- Stades cliniques selon la classification de Durie-Salmon :

Au terme du bilan clinique, biologique et radiologique, les malades ont été classés selon la classification de Durie et Salmon en 3 stades. Ces stades se répartissaient comme suit : stades I, II et III, retrouvés respectivement dans 7,9%, 13,1% et 79% des cas.

Près de 1/5 des patients avait une insuffisance rénale (21%) appartenant ainsi au sous classe B (Figure 9).

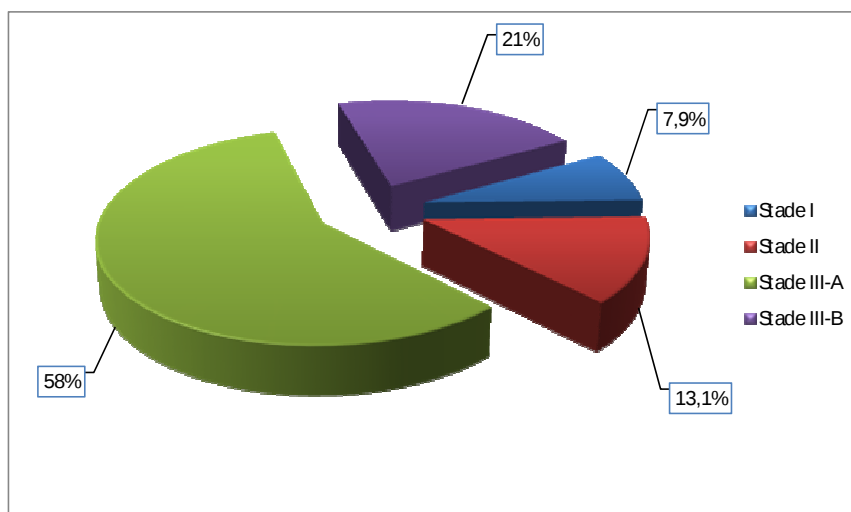


Figure 9 : Stades cliniques

7- Traitement :

Nous avons considéré évaluable pour le traitement les patients ayant reçu 3 cycles au minimum de chimiothérapie quelque soit le protocole utilisé.

28 cas ont été inclus et analysables pour le traitement, les autres ont été perdus de vue (PDV), soit avant le début du traitement, soit avant la troisième cure.

7-1 Moyens thérapeutiques :

- Chimiothérapie (Tableau XVII):

Tableau XVII : Chimiothérapies utilisées en premier, en second et troisième lignes

Chimiothérapie	Nombre de malades	Total
MP :		
–premier ligne	21	25
–second ligne	4	
–troisième ligne	–	
M2 :		
–premier ligne	3	4
–second ligne	–	
–troisième ligne	1	
VAD :		
–premier ligne	4	8
–second ligne	3	
–troisième ligne	1	
Thalidomide & Dexaméthasone :		
–premier ligne	–	2
–second ligne	1	
–troisième ligne	1	

➤ Radiothérapie :

Parmi les 28 malades évaluables, 4 malades ont bénéficié d'une radiothérapie à visée antalgique, décompressive et pour consolidation des foyers tumoraux lytiques menaçants (tassement vertébral, lyse tumoral du plateau tibial et de la clavicule), une amélioration clinique a été notée chez 2 malades (50%).

➤ Traitement symptomatique :

Le traitement a été adapté à chaque cas clinique, ainsi nous avons eu recours à :

–Cinq immobilisations orthopédiques pour les fractures pathologiques (3 fractures humérales, une fracture de jambe et une seule fracture diaphyso-fémorale).

–Une ostéosynthèse avec enclouage centromédullaire d'une fracture humérale a été réalisée chez un seul malade.

–une laminectomie à but antalgique, avec corpectomie de C7 avec greffon et fixation par plaque cervical.

- des transfusions sanguines pour les anémies et les thrombopénies sévères.
- une antibiothérapie rationnelle devant les complications infectieuses.
- des antalgiques majeurs pour les douleurs osseuses.
- à l'Erythropoïétine (Recormon*) chez 2 malades.
- et enfin aux biphosphonates chez 7 malades (Zometa* : 5 cas ; Bandronate* : 2 cas).

7-2 Résultats thérapeutiques :

➤ durée du suivi :

La durée moyenne de suivi des 38 patients colligés était de 14 mois, la durée moyenne de suivi des malades évaluables sur le plan thérapeutique était de 18 mois avec des extrêmes allant de 4 à 65 mois.

➤ Résultats globaux :

Parmi les 28 malades considérés évaluables pour le traitement, la rémission complète initiale a été obtenue chez 6 patients, soit (21%). La rémission était partielle chez 11 malades, soit (36%). douze patients (43%) étaient en échec thérapeutique. Six (6) cas de rechute ont été observés et le décès est survenu chez 4 patients au cours du suivi.

➤ Résultats thérapeutiques selon les protocoles :

• Protocole MP :

Parmi les 28 malades considérés évaluables, 21 malades ont reçu comme chimiothérapie de première intention le protocole MP. La rémission complète a été notée chez 3 malades (14%). La rémission partielle a été notée chez 10 malades (47%). Huit malades étaient en échec thérapeutique d'emblée (39%) dont deux ayant décédés au cours du traitement.

Une reprise évolutive, après arrêt du traitement, a été rencontrée chez 3 patients (2 étaient en RP et 1 malade était en RC).

• Protocole M2 :

Il a été utilisé chez 3 patients. La RC a été obtenue chez 2 malades et un patient a été perdu de vue au cours du régime thérapeutique.

- Protocole VAD :

Quatre malades ont reçu comme traitement initial une chimiothérapie de type VAD. Parmi ces patients, deux étaient en échec thérapeutique d'emblée, un en RC et un autre perdu de vue.

- Protocoles de deuxième et troisième lignes :

Le protocole MP a été entrepris chez 4 malades.

3 patients ont bénéficié du VAD comme traitement de seconde intention, et un malade en a bénéficié en 3ème ligne.

L'association thalidomide+dexaméthasone a été prescrite chez deux malades, comme protocole de première et de seconde ligne.

Tableau XVIII : Tableau récapitulatif des résultats thérapeutiques en fonction des protocoles

Traitement	Nombre	RC	RP	Echec	Rechute	PDV	Décédé
MP	21	3	10	8	3	2	2
VAD	3	1	–	2	–	1	–
M2	3	2	–	–	–	1	–

8– Evolution :

8-1 Rémission complète :

Parmi les 28 malades évaluables sur le plan thérapeutique, la RC a été obtenue initialement dans 6 cas, parmi eux deux malades ont développé une rechute. En aucun cas, on a obtenu une RC après traitement de rattrapage.

8-2 Rémission partielle :

La RP a été obtenue chez 13 malades, elle a été initiale chez 10 malades, pour les 3 autres, la RP a été obtenue après un traitement de rattrapage.

8-3 Echec thérapeutique :

L'échec thérapeutique a été observé d'emblée dans 11 cas, soit 43%. L'âge des patients a varié entre 54 et 70 ans avec une moyenne de 62 ans. Le stade IIIB a été prédominant (98%cas).

L'échec thérapeutique après un traitement de rattrapage a été de mise chez 5 patients.

8-4 Rechutes :

On a pu recenser 2 rechutes, parmi les 6 cas de RC, soit 33%. La maladie demeurerait évolutive malgré un traitement de rattrapage.

8-5 Perdus de vue :

Huit malades ont été perdus de vue, dès le diagnostic, ou avant trois cures de chimiothérapie. Quatre patients évaluable sur le plan thérapeutique ont été perdus de vue avant le bilan de rémission complète.

8-6 Décès :

Le décès est survenu chez 10 patients parmi les 38 cas (26%). 2 cas de décès sont survenus avant 3 cures de chimiothérapie. Parmi les malades évaluable sur le plan thérapeutique, le décès est survenu chez 7 patients dont 6 décès en rapport avec l'évolutivité de la maladie et 1 décès en rapport avec la toxicité du traitement.

8-7 Survie moyenne :

On a pu estimer la survie de 26 malades et on a conclu à une survie moyenne de 19,4 mois avec des extrêmes de 4 mois à 60 mois.



DISCUSSION

I. EPIDEMIOLOGIE :

1 – Epidémiologie descriptive :

1-1 Incidence/âge/sexe/race:

Le myélome multiple (MM) est un cancer rare représentant environ 1% de toutes les néoplasies dans la population blanche, et deux fois plus dans la population noire.

En Europe et aux États-Unis, l'incidence annuelle est d'environ 4 pour 100 000 habitants. Aux États-Unis d'Amérique, en 1996, cette affection représentait 14,1% des nouvelles hémopathies malignes décelées. Elle a été responsable dans ce pays de 10400 décès, soit 1,8% de mortalité par cancer et 18,5% des décès liés à des hémopathies malignes. Les données épidémiologiques du programme SEER (Surveillance, Epidemiology and End Results) pour la période 1984–1988 fournissent des incidences moyennes annuelles de 4,7/100 000 et 3,2/100 000 chez les hommes et les femmes blancs caucasiens respectivement, et environ le double chez les sujets noirs (10,2 chez les hommes et 6,7 chez les femmes).

Cette incidence semble légèrement plus élevée chez l'homme que la femme avec un sex-ratio M/F=1,5. L'incidence du MM est plus élevée dans la population noire américaine par rapport à celle intermédiaire chez les Caucasiens de l'Europe et de l'Amérique du Nord et à l'incidence faible retrouvée en Chine (1cas/100 000 habitants).

Les données récentes du programme SEER (US Surveillance Epidemiology and End Results Programme) sur les taux d'incidence ajustées à l'âge pour la période 1992–1998 fournissent une incidence totale de 4,5/100 000/an, avec des incidences respectives de 4,2/100000 et 9,3/100000, chez les blancs caucasiens et les afro-américains. Le sex-ratio avoisinait 1–1.4, et l'âge moyen au moment du diagnostic était de 71 ans. La Figure 10 montre un taux d'incidence élevé chez les sujets âgés (SEER). Le taux d'incidence ajusté à l'âge était de 5,5/100000/année tout sexe confondu. Ces taux ont été basés sur des cas diagnostiqués de 1998–2002 à partir 13

zones géographiques de SEER, les taux d'incidence selon la race, le sexe et l'âge sont représentés dans le Tableau XIX et les Figures 11 «et 12 (1).

L'incidence du MM dans l'union européenne (UE) est de 5,72/100000/an(2). On a estimé que près de 21 500 patients vont être diagnostiqués porteurs du MM à l'an 2004 dans l'UE pré-expansion (2). Actuellement 70 000 patients vivent avec le MM dans cette même région. Toutefois et à l'inverse des données américaines, l'incidence du MM chez les noirs est plus basse que celle retrouvée chez les caucasiens et elle est encore plus basse chez les européens de descendance chinoise (2 ; 3).

Environ 3600 nouveaux cas de myélome sont diagnostiqués tous les ans en France. Le myélome est responsable d'environ 2% des décès de cause maligne, soit 2254 patients en 2000. L'homme est légèrement plus touché que la femme avec un âge moyen lors du diagnostic de 69 ans. La race Noire est deux fois plus touchée. Aucun facteur de risque n'a été clairement individualisé.

La figure 13 montre des incidences et taux de mortalités chez les deux sexes dans différents pays.

La perception que la maladie de Kahler devient de plus en plus fréquente dans les sociétés occidentales est, certainement, une réalité à cause du vieillissement de la population et de l'amélioration des moyens diagnostiques. Bien que plusieurs études ont tenté de démontrer qu'il y a une croissance absolue dans l'incidence corrigée en fonction de l'âge, ceci semble peu probable (4 ; 5).

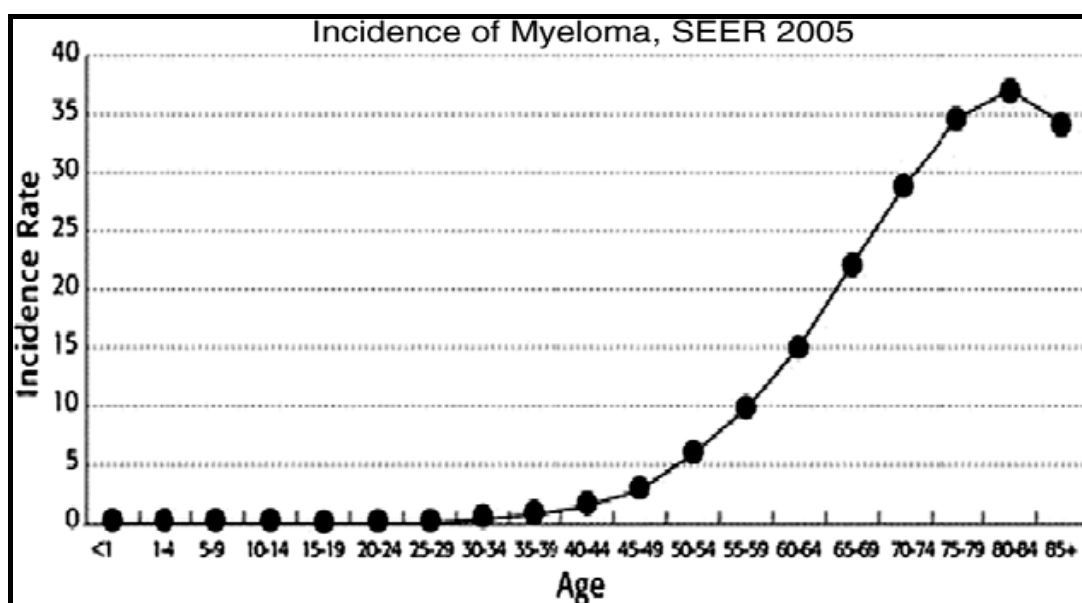


Figure 10 : Incidence du MM aux Etats-Unis, adapté du programme SEER 2005 (1)

L'axe des abscisses montre l'âge des citoyens américains au moment du diagnostic de leurs dysglobulinémie myélomateuse. L'âge est représenté par des tranches de 5 ans. L'axe des ordonnées indique le nombre de nouveaux cas porteurs de MM par 100 000 personnes rapporté à ces groupes d'âge. Le risque du myélome est, approximativement, 10 fois plus élevé dans le groupe 70–74 ans (29 cas/100 000) comparé au groupe 45–49 ans (3 cas/100 000). Ces données statistiques ont été rapportées à partir the National Cancer Institute Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER) program, 2005.

Tableau XIX : Taux d'incidence du MM selon la race et le sexe (données du SEER) (1)

Race/Origine ethnique	Hommes	Femmes
Toutes les races	6.9 par 100 000 hommes	4.5 par 100 000 femmes
Blancs	6.7 par 100 000 hommes	4.1 par 100 000 femmes
Noirs	13.1 par 100 000 hommes	9.5 par 100 000 femmes
Asiatiques/iles du pacifique	3.9 par 100 000 hommes	2.9 par 100 000 femmes
Indiens/Alaska	3.7 par 100 000 hommes	4.3 par 100 000 femmes
Hispaniques	6.2 par 100 000 hommes	4.4 par 100 000 femmes

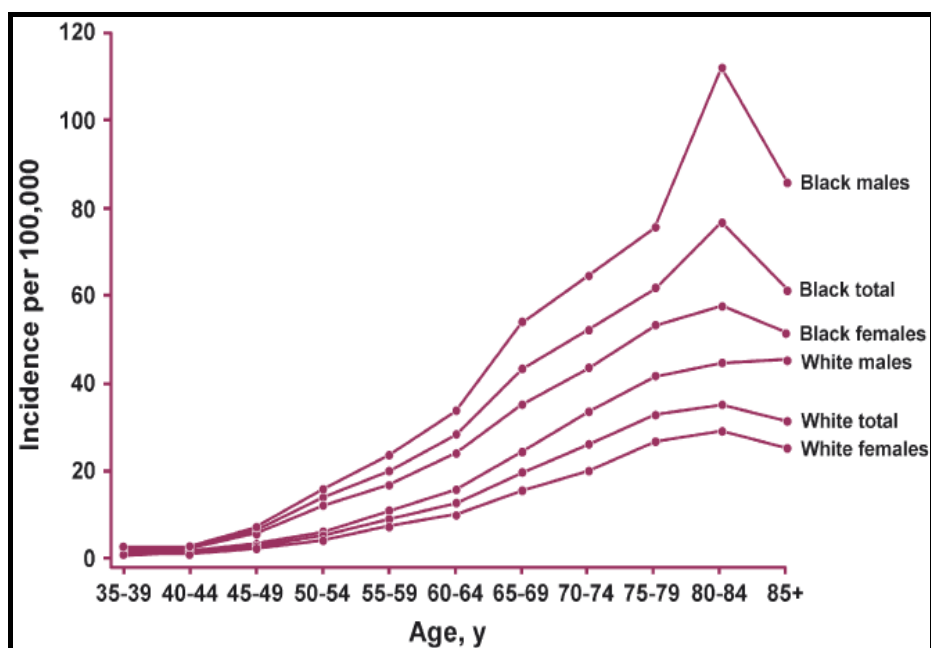


Figure 11 : Incidence du MM entre 1975-2003 chez les populations de phototypes claire et noire (6)

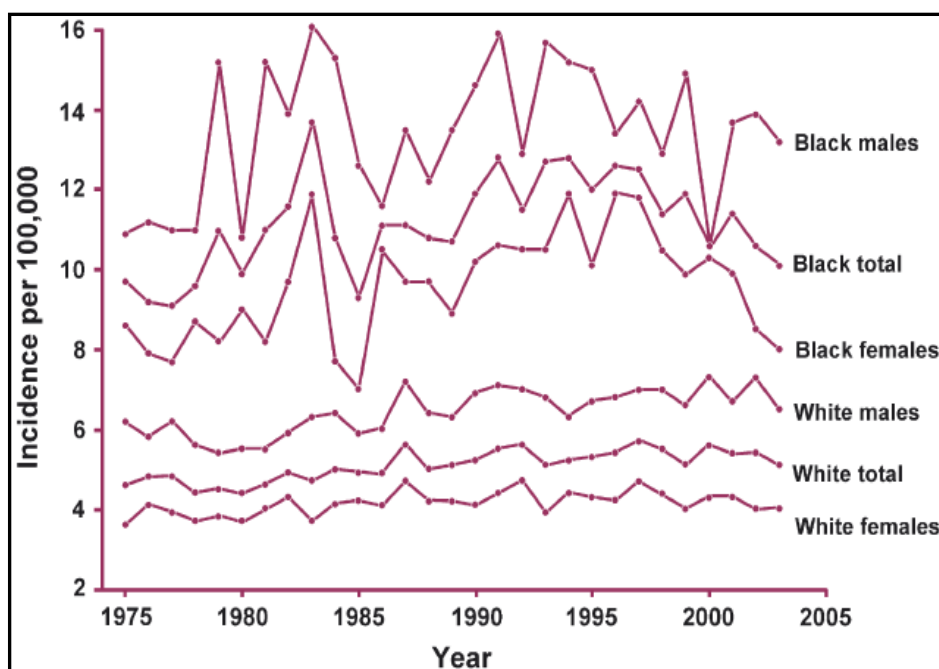


Figure 12 : incidence du MM entre 1975-2003 selon le sexe et la race (6)

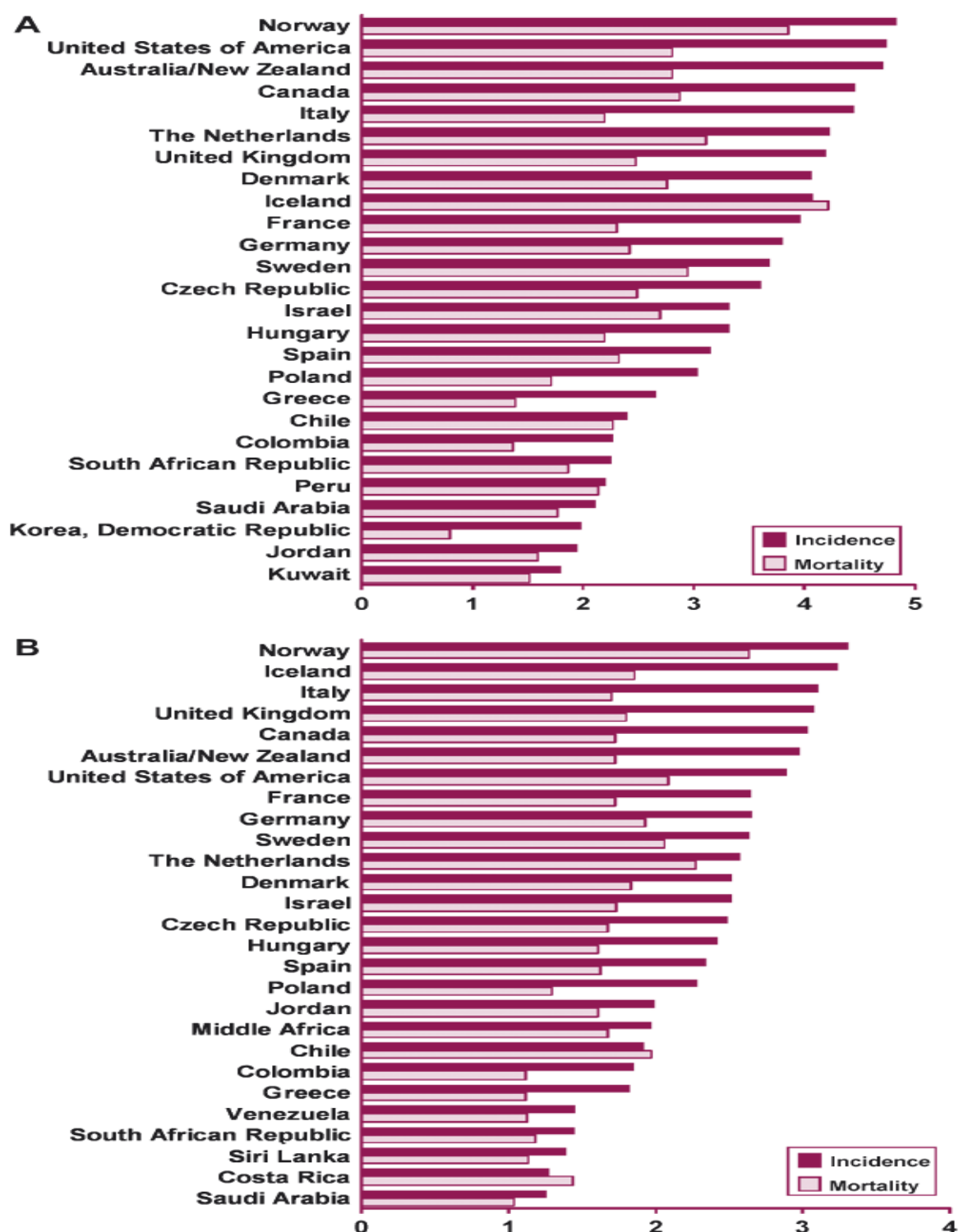


Figure 13 : taux d'incidence et de mortalité (taux ajustés à l'âge) du MM chez les hommes (A) et les femmes (B), tous les âges confondus(6)

Tableau XX : Comparaison de l'âge des patients myélomateux à travers quatre études épidémiologiques

Séries	Age				
	Nombre de patients (<i>n</i>)	Moyenne	Extremes	Distribution	Pourcentage (%)
BDH of CAMS (7)	390	58	22-87	<40 40-49 50-59 60-69 ≥70	10.0 18.9 32.9 26.9 11.3
Pavia ,Italie (1973-2003) (8)	772	60	26-88	-	-
Mayo Clinic (9)	1027	66	20-92	<40 40-49 50-59 60-69 ≥70	2 8 20 32 38
Olmsted Country, Minnesota (1945-2001) (10)	165			<40 40-49 50-59 60-69 ≥70	1 3 11.5 25.5 59
Cotes d'ivoire (11)	50	58	37-79	<40 40-49 50-60 ≥61	4 20 32 44
TEBRA (Sousse- Tunis) (14)	34	59.1	37-80	-	-
ARAAR (Casablanca) (13)	121	56	23-87	<40 ≥40	16 84
Notre série	38	59	39-75	<40 40-49 50-59 60-69 ≥70	3 - 44.7 36.3 16

BDH of CAMS: Blood Disease Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences.

L'incidence du MM augmente avec l'âge, et l'âge moyen au diagnostic est de 65 ans. Cette dyscrasie plasmocytaire s'observe rarement avant l'âge de 40 ans (moins de 0,3%), mais ce désordre une fois qu'il survient chez une population jeune, même s'il paraît qu'il possède les mêmes aspects clinico-pathologiques, une prédominance de l'envahissement (expression) extramédullaire a été rapportée par certains auteurs (14 ; 15). Une série de 4081 patients myélomateux du Mayo Clinic, avec une moyenne d'âge de 63 ans, a montré que uniquement 2% des malades ont été âgés de moins de 40 ans, et l'incidence de l'envahissement extramédullaire était de 20 à 40% chez des malades ayant respectivement moins de 40 et moins de 30 ans (16).

La médiane de survie est approximativement de 3 ans, mais l'évolution reste très variable. Des publications de 1998 (États-Unis) et 1999 (France) font état de médianes de survie 29 mois et 49 mois respectivement.

Notre service a recruté 38 cas sur une période de 5 ans avec un recrutement annuel moyen de 7 malades par an, ce qui rejoint le recrutement du service d'hématologie de Casablanca (13). On remarque une ascension progressive du nombre de malades pris en charge par notre service à cause de l'âge jeune du service, qui assurait uniquement la consultation et non l'hospitalisation et dont l'existence a été méconnue par les malades d'une part, et des praticiens de l'autre part. En outre, un nombre conséquent de malades a été soit pris en charge par d'autres services (rhumatologie, médecine interne) soit adressé à Casablanca (Tableau XX).

La moyenne d'âge de nos patients était de 59 ans, avec des extrêmes de 39 et 75 ans. 97,4% de nos patients étaient âgés de plus de 40 ans, soit 37 cas.

Cette moyenne d'âge de survenue de la maladie est similaire à celles de Casablanca et Sousse (13 ; 12) et elle est plus faible par rapport à celle des séries européennes et américaines (59 ans vs 65 ans), ceci est probablement dû à l'âge jeune de la population marocaine puisque plus de 50% de la population est âgée de moins de 20 ans. D'autre part, l'espérance de vie au Maroc est relativement courte 57 à 60 ans comparée à celle des pays développés (77 ans pour la France par exemple).

Le sex-ratio dans la série tunisienne de Sousse était de 1. Alors que la série des cotes d'ivoire fait état d'une légère prédominance masculine soit 56 % contre 44 % chez la femme avec un sex-ratio de 1,3.

A l'inverse des données récentes de la littérature, une nette prédominance masculine a été relevée dans notre série, avec un sex-ratio=2,16.

Le phototype a été précisé chez 25 malades, 4/5 de nos malades étaient de phototype clair.

1-2 Profession et sécurité sociale :

La grande majorité de nos patients (85%) étaient sans profession ou avaient des professions qui assuraient un revenu très moyen sinon faible, et ceci avait des répercussions considérables sur la prise en charge de la maladie.

6 malades seulement bénéficiaient d'une sécurité sociale. Le reste des malades n'avaient aucune couverture médicale pour une prise en charge correcte de leur maladie.

1-3 Répartition géographique :

Plus de la moitié des malades provenait de Marrakech et région. Le reste affluait des villes voisines et du sud du Maroc.

2– Epidémiologie analytique :

La cause du MM est inconnue. Des facteurs de risques et des états prénéoplasiques ont été identifiés.

2-1 Facteurs de risque :

- L'exposition aux radiations ionisantes, au benzène et autres solvants organiques, aux herbicides et insecticides pourrait jouer un rôle dans le développement du MM (17).
- Des cas familiaux de MM ont été également décrits, faisant s'interroger sur une hypothèse génétique.

- Quelques cas chez les époux ont été décrits, plaidant pour l'importance des facteurs environnementaux.
- Il existerait un risque accru de MM chez les sujets HLA (human leucocyte antigen)-B5, HLA-CW2 et les Noirs américains HLA-CW5 et porteurs de l'allotype G3m.
- Des cas de MM ont été rapportés chez les patients VIH positifs. Des études ont également incriminé l'Herpes virus humain 8 (HHV8) dans la genèse du MM.
- il n'existait pas de corrélation, ni de relation de cause à effet entre l'augmentation de l'indice de masse corporelle, la diminution de l'activité physique et le risque du myélome multiple (18).

2-2 États pré-néoplasiques :

Dans certains milieux très médicalisés, des enquêtes récentes ont rapporté que la majorité des MM ont été diagnostiqués chez les patients suivis pour une "Monoclonal Gammopathy of Undetermined significance" (MGUS), ou Gammopathie monoclonale bénigne.

II. PHYSIOPATHOLOGIE :

Le myélome multiple (MM) est une maladie clonale acquise impliquant des lymphocytes B en fin de différenciation : les plasmocytes. Le MM est considéré comme une néoplasie évoluant en plusieurs phases (Figure 14):

- une phase initiale durant laquelle les plasmocytes sont immortalisés mais s'accumulent dans la moelle sans proliférer ;
- une phase d'activité où une faible fraction des cellules devient proliférative, acquiert des caractères cytologiques plasmoblastiques, des caractéristiques phénotypiques particulières, et additionne des événements oncogéniques ;
- une phase terminale qui se caractérise par des localisations extramédullaires et une expansion du composant plasmoblastique.

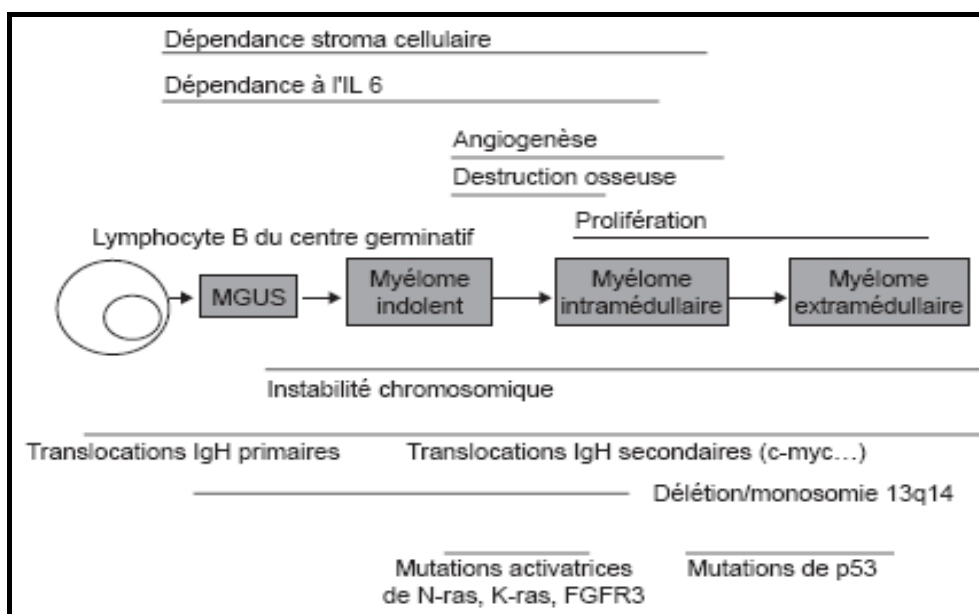


Figure 14 : Histoire naturelle du myélome multiple du stade de gammopathie monoclonale bénigne au stade de myélome osseux puis de myélome à localisation extramédullaire.

La dépendance des plasmocytes malins aux interactions avec le stroma médullaire, ainsi que l'implication de l'interleukine (IL) 6 dans la survie des cellules tumorales diminuent avec l'évolution de la maladie. L'instabilité chromosomique s'accroît, associée à des anomalies génomiques qui s'accumulent. La maladie devient plus proliférative, moins dépendante du stroma. L'angiogenèse augmente. MGUS: monoclonal gammopathy of undetermined significance.

Le MM est souvent précédé par un processus tumoral non malin, dénommé gammopathie monoclonale de signification indéterminée (Figure 13). Cette gammopathie est constituée de moins de 10 % de plasmocytes médullaires, et se transforme en un MM vrai, exprimant le même clonotype et le même isotype d'immunoglobuline, à un taux de 1 % par an. Les études épidémiologiques suggèrent que 30 % environ des MM pourraient être précédés d'une telle gammopathie monoclonale, en opposition à des MM dits de novo.

Des progrès substantielles ont été réalisés dans la compréhension de la biologie du myélome conduisant au développement et l'acquisition de nouveaux agents thérapeutiques ayant la propriété de cibler les cellules myélomateuses, l'interaction cellule myélomateuse-hôte, et le microenvironnement médullaire (19).

1 – Oncogenèse au cours du myélome multiple :

1-1 Plasmocyte normale et Cellule myélomateuse maligne :

Un petit nombre de plasmocytes à durée de vie longue au niveau de la moelle osseuse (moins de 1% des cellules mononuclées) produisent la majorité des Ig A et G sériques. La production quotidienne des immunoglobulines par ces cellules peut excéder 1ng par cellule. Ces cellules bien différenciées ne se divisent plus et possèdent un phénotype caractéristique : CD38bright, syndecan-1bright, CD19+, et CD56weak/-. Ses précurseurs sont des plasmoblastes à proliférations lente, qui migrent vers la moelle à partir des ganglions lymphatiques après stimulation par des antigènes présentés, et des cytokines libérés par les lymphocytes T helper au sein des centres germinatifs. Ces événements au niveau du centre germinal initient des mutations somatiques au niveau des gènes des immunoglobulines des lymphocytes B et par conséquent un Switch, de la production des IgM vers la biosynthèse et la production des IgG ou IgA, aura lieu. Après la pénétration des lymphocytes B activées dans le milieu médullaire, ils arrêtent leur prolifération et se différencient en plasmocytes sous l'influence des molécules d'adhésions et des facteurs comme l'Interleukine-6.

Les plasmocytes meurent par apoptose après plusieurs semaines ou mois, mais ce processus demeure ambiguë (20 ; 21).

En contraste avec les plasmocytes normaux, les cellules myélomateuses sont souvent immatures et donnent l'apparence de plasmoblastes (Figure 15).

La cellule myélomateuse est un plasmocyte à durée de vie longue. Ces plasmocytes dérivent des lymphocytes B activés ayant été stimulés par un antigène dans les centres germinatifs des ganglions. Ces lymphocytes B dits postgerminatifs, ou « à mémoire », subissent des phénomènes répétés d'hypermutation dans les régions variables réarrangées de leurs gènes d'immunoglobulines. Ils opèrent ensuite un switch de recombinaison de la chaîne lourde de l'immunoglobuline (IgM à IgG, A, D, E), pour finalement migrer dans la moelle osseuse et s'y

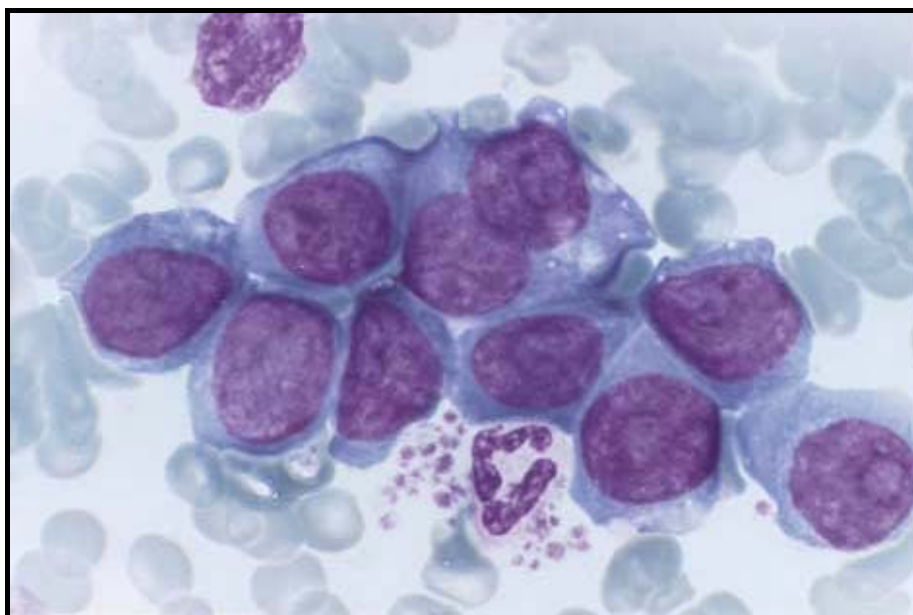


Figure 15 : Plasmoblastes malins qui sont caractérisées par un rapport nucléo-cytoplasmique élevé avec un gros noyau ($> 10\mu\text{m}$), une chromatine fin, et par la présence d'un nucléole dont la taille $> 2\mu\text{m}$ (May-Grunwald-Giemsa, $\times 40$). Photograph courtesy of R. Garand, Nantes, France.

différencier en plasmocytes à longue durée de vie. De multiples événements oncogéniques participant dans la pathogenèse du myélome ont été identifiés (22). Figure 16 décrit en détails la pathogenèse moléculaire du myélome (22).

La transformation et la maturation des lymphocytes B immatures nécessite des cassures au niveau de l'ADN, les lymphocytes B possèdent déjà une instabilité génétique inhérente. Ces cassures de l'ADN sont nécessaires pour la recombinaison VDJ, les mutations somatiques, et le switching isotypique. Par conséquent, les altérations génétiques surviennent fréquemment dans le site de la chaîne lourde de l'Ig au niveau du 14q32, qu'est approximativement anormal chez 75% des patients myélomateux (22).

D'habitude, les cellules myélomateuses sont CD19-, CD56 bright, CD38, and syndecan-1. Elles produisent de très faible taux d'immunoglobulines (quelques picogrammes par cellule et par jour) (23). Chez la majorité des patients, Une aneuploïdie (souvent plus d'hyperdiploïdie qu'hypodiploïdie) est retrouvée dans les cellules myélomateuses (24), et leur chromosomes ont de multiples anomalies de nombre et de structure, essentiellement sur les chromosomes 13

(13q-) et 14 (14q+) (5). Ces aberrations chromosomiques et anomalies génétiques vont empêcher la différenciation et la mort cellulaire normale des plasmocytes tumoraux, qui vont à leur tour continuer de proliférer et s'accumuler dans la moelle osseuse.

L'immaturité morphologique (Plasmoblastes-like) (25 ; 26), hypodiploïdie(8) et les anomalies 13q- et 14q+(9) sont corrélées avec la résistance au traitement et la courte survie qui caractérise la maladie agressive.

Les mutations somatiques des gènes des immunoglobulines des cellules myélomateuses (27) indiquent que les précurseurs putatifs des cellules myélomateuses sont stimulées par des antigènes et qu'elles sont soit des cellules B mémoire, soit des plasmoblastes migratrices. La stabilité de ces mutations (28) et les propriétés antigéniques (l'idiotype) du paraprotéine M au cours de l'évolution de la pathologie, ont des implications cliniques.

Les mutations, qui sont des signatures moléculaires du clone néoplasique, peuvent être très utiles dans la détection des cellules myélomateuses résiduelles après une chimiothérapie.

La vaccination avec l'idiotype myélomateux de l'immunoglobuline monoclonal est un objectif potentiel de l'immunothérapie (21).

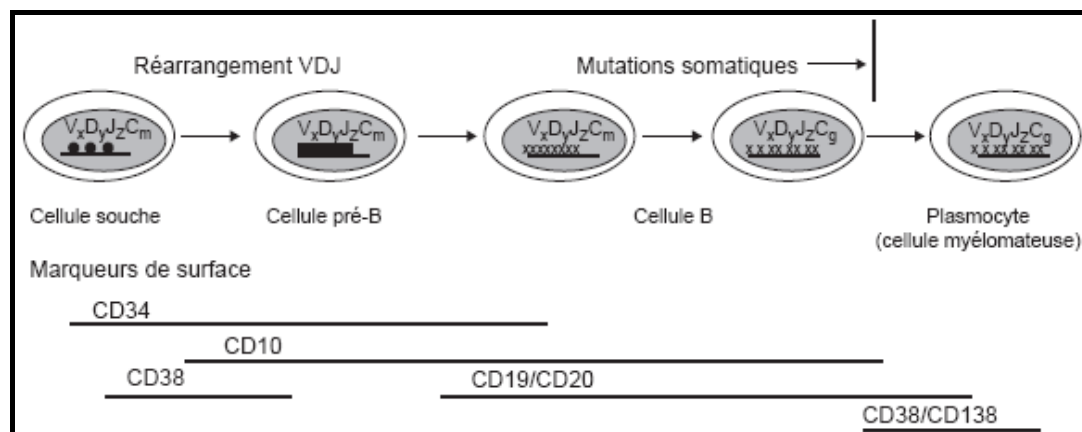


Figure 13 : Développement de la cellule myélomateuse.

Le plasmocyte malin est développé à partir d'un lymphocyte B postgerminatif ayant effectué son réarrangement VDJ et ayant subi des hypermutations somatiques dans les régions variables. Ces cellules expriment les marqueurs CD38 et CD138 (syndecan-1), mais n'expriment pas les marqueurs plus précoces de différenciation B.

L'essentiel des événements oncogéniques qui conduisent à la cellule myélomateuse n'interfère pas avec la différenciation plasmocytaire normale. Les régions variables des gènes d'immunoglobulines des cellules myélomateuses sont porteuses d'hypermutations somatiques nombreuses, qui semblent stables au cours du temps (Figure 16). Comme son homologue normal, la cellule myélomateuse est localisée dans la moelle en contact étroit, grâce à des molécules d'adhésion, avec les cellules du stroma médullaire et les cellules osseuses (29). Dans sa forme terminale, le MM peut progresser vers une forme extramédullaire, dénommée leucémie à plasmocytes secondaire. Parfois cependant, la maladie est inaugurée par une leucémie aiguë à plasmocytes primitive. À tous les stades, la maladie est peu proliférative, avec des index de prolifération cellulaire allant de <0,5 % dans les gammopathies monoclonales bénignes, à <1 % dans le MM précoce, et rarement 5–10 % aux stades avancés de la maladie.

1-2 Profil génétique :

La compréhension des mécanismes d'oncogenèse au cours du MM a très largement bénéficié de la mise en évidence de translocations chromosomiques de la région 14q32 impliquant le locus de la chaîne lourde des Ig (IgH) et des délétions 13q del (13q) (30).

Les études faites en cytogénétique classique ont permis d'identifier, dans 20 à 60 % des cas, des anomalies du nombre ou de la structure des chromosomes. La présence de ces anomalies est corrélée au stade de la maladie : 20 % d'anomalies identifiées au stade I, 30–40 % au stade II et plus de 60 % au stade III.

Ces anomalies sont dans 60 % des cas une hyperdiploïdie, dans 5 % des cas une pseudodiploïdie et dans 30 % des cas une hypodiploïdie. L'hypodiploïdie est associée à un pronostic adverse (31). Les trisomies semblent également fréquentes et impliquent essentiellement les chromosomes 3, 5, 7, 9, 11, 15 et 19. Parmi les pertes chromosomiques, c'est essentiellement la monosomie 13 qui est identifiée.

La fréquence d'identification des anomalies cytogénétiques augmente avec les techniques d'hybridation in situ (FISH pour fluorescence in situ hybridization), permettant une analyse de

nombreuses cellules en interphase (Figure 17). Ces techniques sont plus sensibles et plus adaptées au contexte d'activité mitotique faible des plasmocytes. Elles sont idéalement pratiquées sur des cellules plasmocytaires, préalablement purifiées par tri positif à l'aide d'un anticorps reconnaissant le CD138 (syndecan-1). Ces techniques de tri permettent de suivre l'évolution des anomalies cytogénétiques à tous les stades de la maladie : monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS), MM au diagnostic ou bien en rechute, leucémie à plasmocytes primitive ou secondaire, permettant d'approcher la physiopathologie de la maladie.

Concernant les anomalies de structure, les translocations impliquant la bande 14q32 du locus IgH sont identifiées dans 30 à 40 % des cas en cytogénétique classique. Les techniques de FISH retrouvent une incidence de translocations impliquant la région 14q32 dans 75 % des échantillons analysés, indiquant que les translocations 14q32 sont un événement important dans la physiopathologie du MM (Tableau XXI) (32).

Tableau XXI : Principales translocations observées au cours du myélome multiple, impliquant la région 14q32.

Locus	Oncogène	Incidence approximative
11q13	cycline D1	15 %
6p21	cycline D3	4 %
4p16.3	FGFR3	12 %
16q23	c-MAF	5-10 %
8p24	e-mye	< 10 %
20q11	MAFB	< 5 %
11q23	MLL	rare
12p13	cycline D2	rare

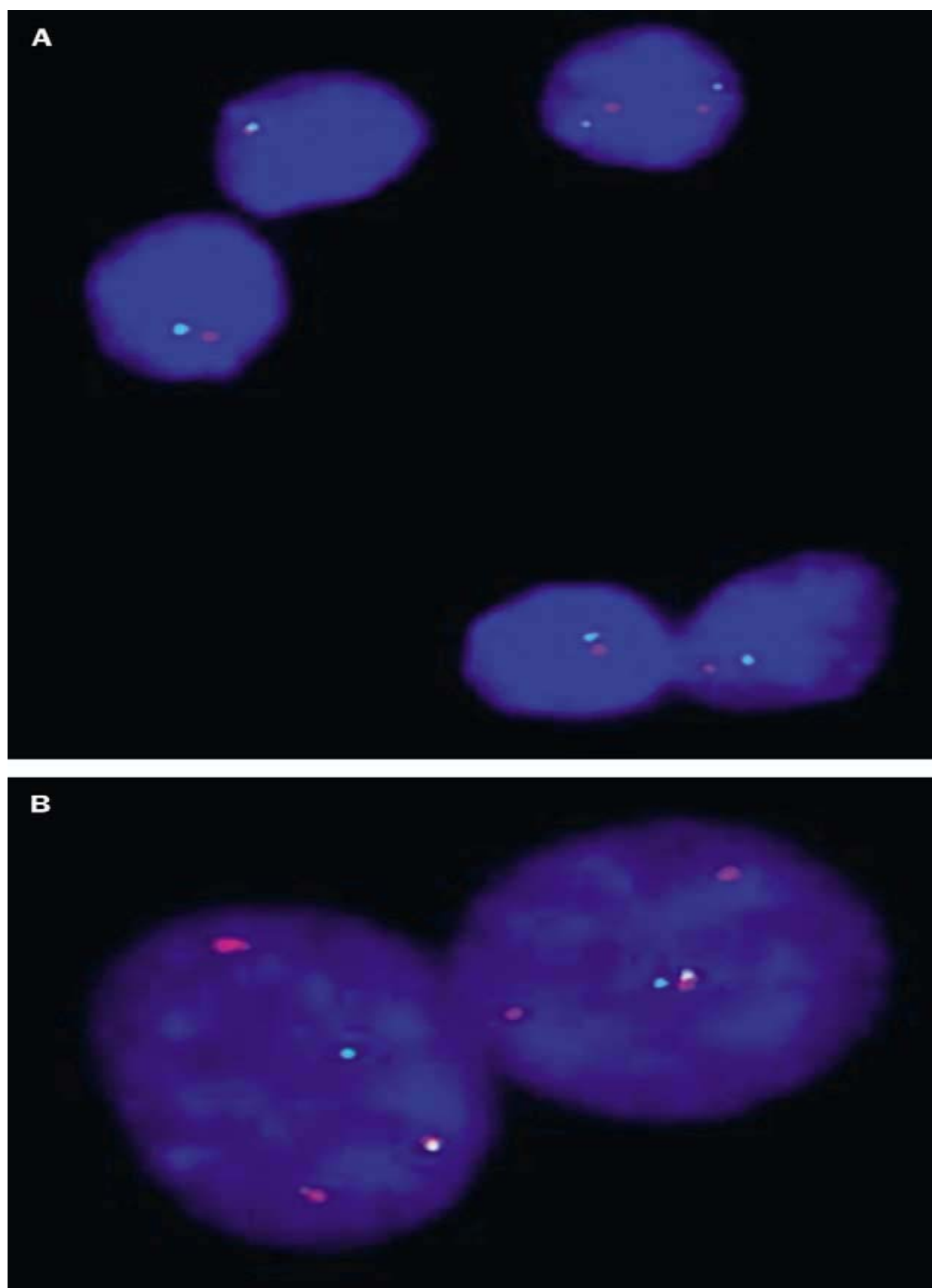


Figure 14 : Fluorescence-in-situ hybridization montrant la délétion du chromosome 13 (A) et la translocation t (4 ; 14) (B).

Trois translocations récurrentes principales ont été identifiées. Il s'agit de t (11 ; 14), t (4 ; 14) et t (14 ; 16). Les locus impliqués sont respectivement : 11q13 – cycline D1, 4p16.3 – FGFR3, 16q23 – c-maf. Ces translocations conduisent toutes à la surexpression du gène correspondant présent sur le chromosome partenaire de la translocation, et sont dues à des anomalies du système de recombinaison VDJ. Elles sont identifiées en technique de FISH sur plasmocytes purifiés : t(11 ; 14) 16 %, t(4 ; 14) 10 % et t(14 ; 16) 2 % des cas. Dans les autres cas de translocations impliquant la bande 14q32 (48 %), le partenaire de la translocation reste à déterminer. Enfin, 25 % des patients porteurs de MM n'ont pas d'anomalie détectable de la région 14q32. Les translocations t(4 ; 14) et t(14 ; 16) s'associent à un mauvais pronostic.

Ces trois translocations correspondent probablement à des événements oncogéniques précoces dans la genèse du MM. À l'inverse, les réarrangements de l'oncogène c-myc semblent constituer des événements secondaires dans la genèse de la maladie. Ils sont retrouvés chez 15 % des patients porteurs de MM et de leucémie à plasmocytes [3]. Les t(8 ; 14) et t(8 ; 22) représentent seulement 25 % de ces réarrangements. Elles s'associent à un taux de β 2-microglobuline sérique élevé.

The Myeloma Gene Index and myeloma-gene enriched microarray représentent des ressources utiles pour les investigateurs qui s'intéressent à la dissection des bases moléculaires de cette maladie (33 ; 34). La compréhension de ces mécanismes moléculaires nous procure la possibilité de créer et de mettre en œuvre de nouveaux agents thérapeutiques en s'appuyant sur le concept de la thérapie ciblée (Figure 18).

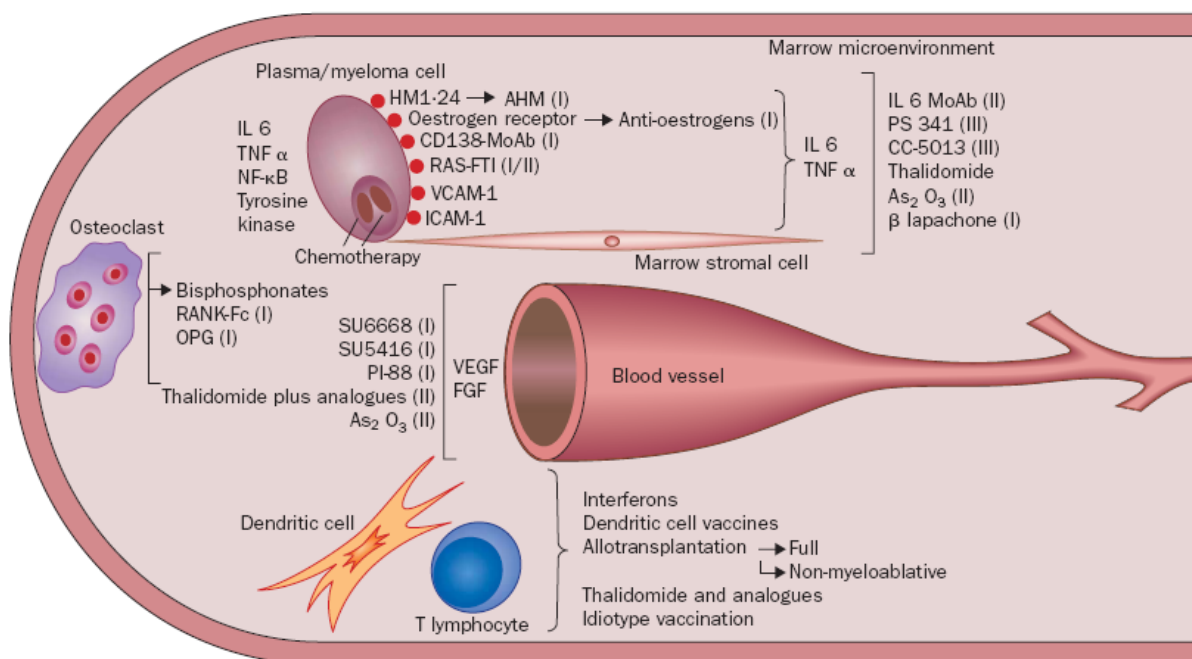


Figure 18 : Cibles des traitements antimyéélome. Les agents en phase de test sont entre parenthèses. IL6=interleukin 6, FGF=fibroblast growth factor. OPG=osteopontinegrin. ICAM-1=intracellular adhesion molecule. VCAM-1=vascular cell adhesion molecule-1. RANK Fc=monoclonal antibody to receptor activator of NF κ B ligand. FTI=farnesyl-transferase inhibitors. As2O3=arsenic tri-oxide. MoAb=monoclonal antibody.

La monosomie 13 est l'anomalie cytogénétique la plus fréquente au cours du MM. Elle est détectée en FISH chez 43 % des patients porteurs de MM au diagnostic ou en rechute.

La monosomie 13 est un événement moléculaire précoce dans la maladie, et qu'elle pourrait définir un groupe de gammopathie bénigne évoluant vers un MM. La valeur pronostique péjorative associée à la présence d'une monosomie 13 a été confirmée (35 ; 36 ; 37). Chez 112 patients traités par chimiothérapie intensive avec autogreffe de cellules souches périphériques, la survie médiane des patients porteurs de MM sans del(13) et sans augmentation de la b2-microglobuline (β 2-m) est de 111 mois ; celle des patients del(13)+, b2-m normale est de 47 mois et celle des patients del(13)+, β 2-m élevée de 25 mois (38). Ainsi, la recherche d'une del(13) au diagnostic par la technique de FISH sur plasmocytes purifiés est recommandée dans un but pronostique.

1-2 Rôle du microenvironnement médullaire et cytokines :

La relation étroite cellules myélomateuses–moelle osseuse a fait que le MM demeurerait depuis longtemps un modèle et un prototype pathologique pour l'étude des interactions entre les cellules tumorales (tumeurs solides ou néoplasies hématologiques) et le site tissulaire hôte et leurs impacts cruciaux sur la pathogénèse et le développement tumoral (39).

Il s'est avéré que l'interaction plasmocytes tumorales–microenvironnement osseux est bidirectionnelle et il paraît évident que le microenvironnement médullaire est, non seulement, radicalement perturbé par la présence des cellules myélomateuses mais en contrepartie il bouleverse le comportement tumoral et rend les cellules myélomateuses plus résistantes aux effets proapoptotiques des thérapies conventionnelles (Dexaméthasone et agents cytotoxiques) (39).

Le microenvironnement médullaire est formé par la matrice protéique extracellulaire, les cellules stromales de la moelle osseuse (groupe hétérogène de cellules mésenchymateuses avec une morphologie fibroblaste-like et une fonction de soutien et de support de l'hématopoïèse), l'endothélium vasculaire, les ostéoblastes, les ostéoclastes, et finalement les cellules hématopoïétiques (19;39;40;41).

Le caractère peu mitotique et le potentiel peu prolifératif des plasmocytes malins suggèrent que le MM est essentiellement une maladie d'accumulation avec un index apoptotique faible. Les plasmocytes de MM ne se différencient pas totalement, mais dépendent pour leur survie, leur prolifération et leur différenciation, de facteurs de croissance ou cytokines. À côté de ces facteurs qui favorisent la survie des cellules myélomateuses humaines existent des éléments inhibiteurs.

Le MM est une maladie à localisation essentiellement médullaire. Les interactions qui se créent entre la cellule plasmocytaire maligne et les différents types cellulaires de son environnement osseux constituent une sorte de « niche osseuse » favorable à la survie des plasmocytes.

L'adhésion des cellules myélomateuses au fibronectine confère une protection de l'apoptose. Et l'adhésion avec les cellules stromales médiée par un nombre variable de molécules (ex. VLA-4, ICAM) permet de stimuler la prolifération plasmocytaire et d'assurer leur viabilité et survie à travers des mécanismes distinctes mais mutuellement complémentaires :

- activation directe des cascades de signalisation en intracellulaire.
- induction de la synthèse et la sécrétion des cytokines et des facteurs de croissance dans la moelle osseuse selon la voie paracrine (provenant du compartiment stromale) et/ou autocrine (origine tumorale).

a- Facteurs favorisant la croissance et la survie des cellules myélomateuses :

➤ **Interleukine 6 (IL 6)**

L'IL 6 est le facteur de croissance le plus important des cellules myélomateuses. L'IL 6 se lie à son récepteur (IL 6R) à la surface des cellules. Plusieurs éléments indiquent que l'IL 6 tient un rôle essentiel dans la physiopathologie du MM :

- l'IL 6 fait proliférer les cellules myélomateuses des patients in vitro après transduction du signal via Ras, Raf, MEK, et la cascade mitogen-activated protein kinase. et s'oppose aux effets proapoptotiques de la dexaméthasone sur ces cellules par le biais de la signalisation et l'activation PI3/AKT du domaine SH2 contenant la protéine tyrosine pyrophosphatase ;
- les cellules myélomateuses peuvent synthétiser de l'IL 6 et expriment un récepteur fonctionnel alpha-bêta de haute affinité ;
- les taux d'IL 6 circulants sont augmentés au cours du MM et semblent corrélés à l'évolutivité de la maladie ;
- des anticorps anti-IL 6 peuvent inhiber la prolifération des cellules myélomateuses fraîches et de lignées de cellules myélomateuses dépendantes d'IL 6 in vitro ;
- l'utilisation d'anticorps bloquants in vivo a une certaine efficacité antitumorale chez certains patients (42).

- L'IL 6 promouvoit la survie des cellules myélomateuses à travers la phosphorylation du signal transducteur et activateur de la transcription 3 et la sur-régulation des molécules antiapoptotiques comme : Mcl-1, Bcl-xl et c-Myc.
- Il induit aussi l'expression et la sécrétion du VEGF par les plasmocytes tumoraux et inhibent la fonction de présentation antigénique des cellules dendritiques compromettant ainsi le statut immunitaire du myélomateux (19 ; 40).

La production d'IL 6 au cours du MM est essentiellement paracrine, et nécessite une interaction étroite entre cellules myélomateuses et cellules stromales. En synthétisant du transforming growth factor (TGF) β , du tumor necrosis factor (TNF- α) et de l'IL 1 β le plasmocyte induit la synthèse d'IL 6 par les cellules stromales et par les ostéoblastes [24]. L'IL 6 a un rôle essentiel dans la survie des plasmocytes et induit l'expression des protéines à fonction antiapoptotique de la famille Bcl-2 : bcl-Xl et mcl-1.

➤ « Insulin growth factor » (IGF-1)

Les taux sériques d'IGF 1 sont augmentés au cours du MM, et cette augmentation semble associée à un mauvais pronostic. C L'IGF-1 est un facteur de survie, de prolifération et de chimiorésistance des plasmocytes in vitro, et agit comme l'IL 6 selon un mode paracrine. L'IGF-1 est synthétisé par les cellules stromales, et cette synthèse est accrue localement en réponse à une dégradation de la matrice extracellulaire (19;40).

VEGF :

Facteur stimulant la croissance, la migration des plasmocytes au cours du MM, et la leucémie plasmocytaire. Et augmente la production de l'IL-6 par les cellules stromales et stimule l'angiogénèse qui est accru chez quelques patients myélomateux.

➤ **Interleukine 10 (IL 10), IL 15 et IL 21**

L'IL 10 est un facteur de croissance des cellules myélomateuses humaines qui agit par un mécanisme indépendant de l'IL 6. L'IL 10 pourrait induire l'expression du récepteur au LIF et à l'IL 11 à la surface des lignées myélomateuses indépendantes d'IL 6 pour leur prolifération. Dans les lignées dépendantes d'IL 6, l'IL 10 induirait une boucle autocrine impliquant l'oncostatine M. Les taux sériques d'oncostatine M semblent augmentés au cours du MM et corrélés à l'évolutivité de la maladie. Cette cytokine pourrait faire proliférer les cellules myélomateuses en interagissant avec le récepteur du LIF induit par l'IL 10 et la gp130 constitutivement exprimée par les cellules de MM (43). L'IL 15 pourrait avoir un rôle important dans la survie des cellules myélomateuses, proche de celui exercé par l'IL 6. Les cellules de

MM la synthétisent et expriment des récepteurs de haute affinité pour l'IL 15 (44). Le mécanisme d'action serait donc essentiellement autocrine.

L'IL 21, principalement synthétisée par les lymphocytes T activés, est aussi un facteur de croissance et de survie de plasmocytes dont la fonction in vivo reste à déterminer (45).

➤ **« Granulocyte-macrophage colony stimulating factor » (GM-CSF) et « granulocyte colony stimulating factor » (G-CSF)**

Ils sont capables de faire proliférer les cellules myélomateuses in vitro. Cependant, leur utilisation en clinique ne s'accompagne pas de poussées évolutives de la maladie.

➤ **Interféron alpha (IFN a)**

L'IFN a n'a pas d'effet prolifératif. Il a un rôle antiapoptotique sur les cellules myélomateuses en situation de déprivation en IL 6 et en présence de dexaméthasone. Ces effets biologiques expliquent probablement les résultats décevants des essais de traitement par l'IFN a au cours du MM.

➤ « Tumor necrosis factor » alpha (TNF α) et nuclear factor- κ B

Le TNF α produit par les cellules myélomateuses et stromales est présent en quantité augmentée dans le microenvironnement médullaire des patients porteurs de MM avec lésions osseuses. Il régule positivement l'expression de molécules d'adhésion impliquées dans l'interaction entre le plasmocyte et le stroma médullaire. Le TNF a induit la prolifération des plasmocytes en activant la voie de signalisation NF- κ B (46 ; 47).

NF- κ B permet de réguler l'expression des molécules d'adhésion sur les cellules myélomateuses et stromales ainsi que la production de cytokines (40; 48).

➤ Stroma-derived factor 1

Il favorise la prolifération, la migration et protège partiellement les plasmocytes contre l'apoptose dexaméthasone induit. Il augmente aussi la sécrétion de l'IL-6 et du VGEF par les cellules stromales et fonctionne comme un facteur de chimiotactisme (chemoattractant) obligeant les cellules myélomateuses à rester localisées au sein du site osseux.

➤ Œstrogènes

Les œstrogènes sont capables d'induire la prolifération et la survie des cellules myélomateuses. À l'inverse, le tamoxifène, utilisé dans les tumeurs mammaires, exprimant les récepteurs aux œstrogènes du fait de son effet antioestrogénique, induit une apoptose et un arrêt en G0-G1 du cycle cellulaire dans des lignées de MM, justifiant les essais thérapeutiques actuellement en cours dans le MM (49).

b- Facteurs inhibiteurs de la croissance des cellules myélomateuses ou inducteurs de l'apoptose :

➤ Interféron bêta (IFN b) et interféron gamma (IFN c)

L'IFN b interrompt la voie de signalisation induite par l'IL 6. L'IFN c a aussi été décrit comme inhibiteur de la prolifération des cellules myélomateuses. Il pourrait augmenter leur

apoptose, peut-être par sa capacité d'induire l'expression de la protéine Fas/Apo-1/CD95 à la surface des cellules myélomateuses.

➤ **Protéine Fas/Apo-1/CD95**

Fas induit l'apoptose lorsqu'elle est stimulée par son ligand.

➤ **Autres récepteurs à domaine de mort (TRAIL)**

Le TNF-related apoptosis-inducing ligand (TRAIL/Apo2L) est un membre de la superfamille des ligands inducteurs de mort cellulaire, qui comprend le TNF α et le Fas-Ligand. TRAIL induit l'apoptose des cellules cancéreuses de types divers, mais pas des cellules normales in vitro. TRAIL induit l'apoptose des cellules myélomateuses, mais est sans effet sur les lymphocytes B, les cellules mononuclées de la moelle ou les progéniteurs hématopoïétiques (50).

Des cellules myélomateuses résistantes à l'action de Fas seraient sensibles à l'apoptose induite par TRAIL (51). L'apoptose induite par TRAIL induit une cascade apoptotique dépendante des caspases. Cette sensibilité à la voie d'apoptose induite par TRAIL devrait conduire à des applications thérapeutiques.

➤ **Somatostatine**

La somatostatine et ses analogues sont connus comme inhibiteurs de croissance cellulaire, en partie par une inhibition de la voie de signalisation induite par l'IGF 1. Les lignées myélomateuses expriment des récepteurs à la somatostatine, et l'octréotide, un analogue de la somatostatine, inhibe la croissance de lignées myélomateuses dépendantes ou non d'IL 6 pour leur survie (52). Ainsi, les cellules myélomateuses sont soumises in vivo à des effets prolifératifs ou inhibiteurs, selon les récepteurs de cytokines qu'elles expriment, lesquels peuvent probablement varier de patient à patient, et peut-être au sein même de la population myélomateuse.

2- MÉCANISMES DE LA RÉSORPTION OSSEUSE AU COURS DU MM

Les manifestations osseuses représentent l'élément essentiel de la morbidité des patients souffrant de MM, contrastant avec le caractère exceptionnel des atteintes osseuses au cours des autres hémopathies B malignes. Des anomalies de l'activité cellulaire osseuse sont à l'origine des lésions osseuses ostéolytiques et de l'ostéoporose diffuse. Ces anomalies consistent surtout en une augmentation de l'activité ostéoclastique au contact des lésions plasmocytaires, du fait d'interactions multiples entre les différentes cellules, malignes ou non, du microenvironnement osseux (53).

La résorption osseuse excessive recouvre en fait l'augmentation du recrutement des ostéoclastes, leur différenciation, et une augmentation de leur activité résorptive. La résorption osseuse ne se produit que dans l'environnement immédiat des cellules myélomateuses.

À l'échelon tissulaire, il existe typiquement un découplage des activités cellulaires osseuses, avec ou sans diminution de la formation, caractérisée par une augmentation de la résorption, comme en témoignent les études histomorphométriques.

L'adhésion des cellules myélomateuses aux cellules stromales induit la production par ces cellules de cytokines activatrices des ostéoclastes, en particulier l'IL 6, l'IL 1b, le TNF b, et le M-CSF. D'autres cytokines activent les ostéoclastes, parmi lesquelles : l'hepatocyte growth factor (HGF), le TNF a et la parathyroid hormone related protein (PTHrP). Un autre mécanisme d'activation des ostéoclastes pourrait passer par la synthèse d'IL 11. La synthèse de cette cytokine (qui favorise la formation ostéoclastique et inhibe l'activité ostéoblastique), produite par les ostéoblastes, est stimulée par l'HGF synthétisé par les cellules myélomateuses. Cette synthèse semble nécessiter un contact cellulaire entre la cellule myélomateuse et l'ostéoblaste. Le ligand du récepteur activant NF- κ B (receptor activator of nuclear factor- κ B) (RANK-L/OPG-L/TRANCE) a un rôle essentiel dans l'activation et la différenciation des ostéoclastes. L'interaction du RANK-L, exprimé à la surface des cellules stromales et des ostéoblastes, avec son récepteur appelé RANK, présent à la surface des précurseurs ostéoclastiques, active l'ostéoclastogénèse. L'augmentation de la destruction osseuse libère les facteurs de croissance

contenus dans la matrice (TGF β , IGF) qui sont à leur tour capables de stimuler la survie des cellules myélomateuses.

3- CASCADES DE SIGNALISATION ET CHIMIORESISTANCE :

Dans les stades précoces de la dyscrasie plasmocytaire, les cellules myélomateuses sont complètement dépendante du microenvironnement médullaire pour leur prolifération et leur survie, ce cause aussi une résistance aux agents cytotoxiques (résistance épigénétique). Au sein de la moelle osseuse, les cellules myélomateuses acquièrent des altérations génétiques (décrites ci-dessus), qui leur permettent de devenir stroma-indépendantes (exp : expansion extramédullaire) et chimio-résistantes (résistance génétique), et qui entraînent par l'occasion une transformation du stage pathologique (12).

Les mécanismes anti-apoptotiques sont bien développés dans le myélome multiple (inhibiteurs d'apoptose, inducteurs de résistance à l'apoptose). En dépit de ceci le MM reste initialement sensible au traitement, la résistance médicamenteuse est acquise dans la plupart des cas. Une association a été rapportée entre un traitement cumulatif avec vincristine et doxorubicine et l'expression du multidrug-résistance gene et du p-glycoprotéine dans les cellules tumorales(13).

L'adhésion des cellules myélomateuses au fibronectine via $\beta 1$ intégrines dans le microenvironnement médullaire est associée à une chimiorésistance médiée par l'adhésion cellulaire (14).

III. ETUDE CLINIQUE :

1 – DELAI DE CONSULTATION :

On a remarqué dans notre série que les malades ne consultaient qu'après un délai moyen de six mois à compter dès l'apparition des premiers symptômes. Ceci est expliqué par des facteurs socio-économiques et culturels, la sous-médicalisation du pays et le sous-diagnostic en médecine générale.

Ce délai est approximativement similaire à celui rapporté par une étude tunisienne récente où Le délai moyen de consultation était de 8,3 mois (3-24 mois) (12).

2 – CIRCONSTANCES DE DECOUVERTE :

Lorsque le MM est symptomatique, c'est le plus souvent l'altération de l'état général et les douleurs osseuses qui dominent le tableau clinique inaugurale.

Les circonstances de découverte au cours de l'étude sont très variées. Dans 76 % des cas, la douleur osseuse a été le principal motif de consultation, ensuite viennent respectivement l'AEG (souvent associée aux signes osseux) et les complications (fractures pathologiques, troubles neurologiques et insuffisance rénale).

Parfois la découverte est fortuite lors de l'interprétation d'un bilan biologique systématique réalisé devant une altération de l'état général : une accélération de la vitesse de sédimentation, une protéinurie, une gammopathie monoclonale, ou un bilan rénal ou phospho-calcique perturbés.

7 à 10% des malades se sont présentés pour des troubles hémorragiques, infectieuses et tumorales (splénomégalie, plasmocytomes)

Cette variété de circonstances de découverte explique le caractère multidisciplinaire du myélome multiple (hématologie, rhumatologie, médecine interne, néphrologie, neurologie, neurochirurgie et traumatologie).

Ces différentes constatations (principalement la prédominance des signes osseux comme motif de consultation et intéressant surtout le squelette axial : rachis et côtes surtout) ont été également rapportées par les données de la littérature (1;2;3) (Tableau XXII).

Tableau XXII : Le myélome est avant tout une maladie osseuse

SERIE	% DE SIGNES OSSEUX PARMI LES AUTRES SIGNES REVELATEURS
RYCKEWAERT (57)	94
BENNANI (58)	92,7
ARAAR (13)	85
Notre série	76,3
CHERKAoui (59)	76
ROQUES (60)	72
KOFFI G (11)	66
TEBRA MRAD (12)	63
ABDELAoui (61)	50

3- CLINIQUE :

3-1 Signes généraux :

Une asthénie, une anorexie, un amaigrissement sont fréquents au moment du diagnostic et ce même en l'absence d'hypercalcémie, couplés aux douleurs osseuses, ils font de beaucoup de malades atteints de myélome des grabataires (63).

La fièvre peut se voir sous forme de fébricule, rarement importante prenant un aspect ondulant, oscillant ou intermittent. Le MM n'est pas, en dehors de sa phase terminale, une maladie fébrile. Toute fièvre témoigne a priori d'un état infectieux, dont le traitement est urgent (62).

L'impotence fonctionnelle qui résulte de la détérioration de l'état général (associée aux douleurs osseuses) a une valeur pronostique péjorative (Performance Status).

26 cas de nos malades soit 68,4% avaient ces signes.

Le PS de l'ECOG était à 2 dans près de 42% des cas.

L'indice de Karnofsky était inférieur à 80 % chez 61 % des patients dans la série de TEBRA MRAD (12).

3-2 Signes osseux :

a- Les douleurs osseuses :

Elles concernent environ 70% des patients au diagnostic (63).

Elles sont localisées principalement au rachis (surtout lombaire), au bassin et aux côtes, évocatrices quand elles sont diffuses. Les lésions lytiques du crâne sont fréquentes mais rarement symptomatiques (57 ; 63). Les douleurs sont le plus souvent d'apparition brutale. Elles sont aggravées par les mouvements ou le port de charges surtout au niveau rachidien. Elles surviennent rarement la nuit, en dehors des changements de position, et peuvent être calmées par le repos, trompeuses car d'allure banale. Elles sont parfois d'intensité rapidement croissante, permanentes, résistantes aux antalgiques usuels avec des paroxysmes à la moindre mobilisation (63).

Ces douleurs en particulier les rachialgies entraînent parfois une impotence fonctionnelle dont la valeur pronostique est importante (64). Elles sont le plus souvent associées à des radiculalgies sciatiques, crurales et cervico-brachiales.

Parfois on est surpris par la discordance entre l'importance des lésions osseuses dans certaines localisations et l'absence totale de la douleur (65).

Dans notre série, les douleurs osseuses étaient présentes dans 84,2% des cas. Ces douleurs étaient d'intensité et d'horaire variables, localisées, intéressant surtout le rachis, essentiellement dorso-lombaire, dans 34% des cas, les côtes et ceinture scapulaire dans 19% des cas, les os longs dans 13% des cas et le bassin dans 9% des cas. Enfin elles étaient diffuses dans 22% des cas. Ces pourcentages rejoignent ceux rapportés dans la série d'ARAAR.

b- Les fractures osseuses :

Les fractures sont fréquentes au cours de l'évolution (20 à 40%) (13 ; 65)(le 1/3 selon 20), spontanées ou provoquées par des traumatismes minimes. Elles surviennent sur les os longs (humérus, fémur), les côtes, le sternum et surtout le rachis. Les tassements vertébraux entraînent une diminution de taille, et éventuellement une déformation (gibbosité, cyphose dorsale. Ils sont parfois responsables de compression médullaire (65;66) et/ou radiculaire (ce qui est d'emblée évocateur d'un tassement malin) (63).

Dans notre étude, des fractures pathologiques étaient retrouvées chez 7 patients soit 18% des cas au moment du diagnostic. Taux similaire à celui de la série d'ARAAR. Toutes les fractures étaient spontanées avec la diaphyse humérale comme site de prédilection (4 malades).

c- Tumeurs osseuses et extra-osseuses:

Les plasmocytomes solitaires (67 ; 68) constituent des tumeurs rares, représentant moins de 10% des hémopathies plasmocytaires. On distingue classiquement les plasmocytomes osseux et extra-osseux.

Les plasmocytomes osseux sont observés dans deux tiers des cas chez des hommes, à un âge médian d'environ 55 ans, soit 10 ans inférieur à la médiane d'âge de survenue du MM.

Des tuméfactions osseuses sont parfois palpables sur les clavicules, le gril costal, le crâne, les os iliaques, les omoplates (63 ; 69).

Ces tumeurs sont rarement révélatrices, leur fréquence est de 12% pour CHERKAOUI (59), 6% pour ROQUES (60), 5% pour ABDELLAOUI (61), 8% pour EL AMRANI (70) et 12% pour ARAAR (13).

Elles affectent les os superficiels : crâne, mandibule, côtes, sternum et clavicule.

Elles se présentent comme des tumeurs molles sous- cutanées, indolores avec la classique crépitation en coquille d'œuf (13;57).

Elles résultent du développement d'un foyer myélomateux qui a érodé la corticale et soulevé le périoste (57).

Dans notre étude, on a retrouvé 8 malades porteurs de tumeurs osseuses au moment du diagnostic, soit 18,4%. Elles étaient de volumes variables, molles et indolores (Tableau XXIII).

Tableau XXIII : Répartition de l'atteinte tumorale osseuse en comparaison avec une série nationale

Siège de la tumeur osseuse		Vertèbres	Os long	crane	Bassin (aile iliaque)	Omoplates et clavicules	Cotes	Sternum
(% de patients)	Série d'ARAAR (121 cas) (13)	13,3	20	13,3	0	13,3	26,8	13,3
	Notre série (38 cas)	12,5	37,5	12,5	25	12,5	0	0

d- Tumeurs extra-osseuses :

Dans notre série, deux malades avaient consulté pour des tumeurs extra-osseuses, une localisée au niveau du triangle de Scarpa, et l'autre au niveau du cuir chevelu en regard de l'écaille occipitale.

3-3 Signes articulaires :

On distingue 4 types d'atteintes selon HOUMARD (13 ; 57) :

-les douleurs articulaires franches atteignant une ou deux articulations sans signes inflammatoires avec d'importants foyers de destruction sous forme de géodes à l'emporte-pièce.

-les arthralgies simples : elles ne s'accompagnent d'aucune modification objective clinique ou radiologique. Elles revêtent plutôt un caractère mécanique qu'inflammatoire d'intensité modérée. Elles touchent les grosses articulations.

-les accès goutteux : ils sont en rapport avec l'affection hématologique (augmentation du catabolisme des nucléoprotéines).

-un tableau clinique évoquant une infiltration amyloïde :

- Syndrome du canal carpien par compression du nerf médian. La clinique, l'électromyographie et la mesure de la vitesse de conduction nerveuse permettent d'affirmer le diagnostic.
- Tableau de polyarthrite rhumatoïde avec liquide synovial de type mécanique inférieur à 1000 éltts/mm³.

En dehors de ses 4 types de manifestations, existe l'arthrite septique.

Dans notre étude, une patiente avait accusé des gonalgies bilatérales de type mécanique.

3-4 Signes neurologiques :

➤ Les compressions radiculaires et médullaires s'observent dans 10% à 15% des cas. Elles s'expliquent soit par une ostéolyse avec tassement vertébral compressif soit par une épidurite plasmocytaire (71;72).

Dans la série d'ARAAR : 19% des malades avaient présenté des paraplégies en rapport avec une compression médullaire secondaire à un tassement vertébral.

Un peu plus de treize pourcent de nos malades se sont présentés avec des manifestations neurologiques inaugurales dont trois cas de compressions médullaires, un syndrome de queue de cheval, et un seul cas ayant des lombosciatalgies.

Quel que soit leur mécanisme, les compressions médullaires sont des urgences médico-chirurgicales car le pronostic fonctionnel voire vital est mis en jeu alors un geste chirurgical à visée décompressive et/ou une radiothérapie en « flash » s'imposent (65).

- les polynévrites sensitives, motrices ou mixtes sont rares et restent de pathogénie incertaine (activité anti-myéline de l'immunoglobuline monoclonale, amylose) (73).

➤ Neuropathie amyloïde

Elle est secondaire au dépôt de la protéine amyloïde AL, et s'associe alors volontiers à une néphropathie, voire à une atteinte digestive et cardiaque. Il s'agit essentiellement d'une neuropathie périphérique sensitive, associée à des signes d'atteinte du système nerveux

autonome. L'amylose peut également être à l'origine d'une compression du nerf médian dans le canal carpien.

Une forme particulière de neuropathie périphérique s'intègre dans le syndrome de POEMS(74). Ce syndrome concerne moins de 1 % des cas de MM. Il s'agit d'une polyneuropathie sensitivomotrice d'installation progressive qui a la particularité d'être associée à un myélome à chaîne légère d'isotype λ le plus souvent, à des lésions osseuses ostéocondensantes, à des troubles endocriniens (diabète, gynécomastie, hypertrichose), à un épaissement et une hyperpigmentation cutanés, à des œdèmes. Le rôle de la prolifération plasmocytaire paraît primordial, étant donné l'amélioration de l'ensemble des signes par le traitement antitumoral, et notamment par l'irradiation d'un plasmocytome solitaire.

- Des troubles confusionnels liés à certaines perturbations métaboliques (hypercalcémie, insuffisance rénale) ou à un syndrome d'hyperviscosité peuvent s'observer chez des patients atteints de MM (73).
- Le plasmocytome cérébral peut réaliser un syndrome d'hypertension intracrânienne souvent associée à une hémiplégie ou des syndromes de compression de nerfs crâniens, surtout la 5ème, 6ème et 8ème paire (73).
- Les manifestations méningées sont multiples à type de syndrome confusionnel, convulsions, paralysie des nerfs crâniens, déficit sensitivo-moteur et syndrome méningé (75).

Les myélomes multiples s'accompagnent d'une proteinorrachie élevée dans 90% des cas, elle est d'environ 1,5 g/l avec dissociation albumino-cytologique ; d'autre part le composant monoclonal peut être mis en évidence à l'immunoélectrophorèse. Il est de même type que l'Ig sérique.

Les méningites plasmocytaires se voient dans les MM agressifs à masse tumorale élevée comportant souvent un syndrome extra-osseux et parfois une plasmocytose sanguine. Une monosomie 13 est fréquente.

Cette méningite plasmocytaire se fait par contiguïté à partir d'une tumeur plasmocytaire osseuse ou par dissémination hématogène. Le pronostic est rapidement fatal car la moyenne de survie ne dépasse pas 3 mois (76).

Le diagnostic de certitude de la méningite plasmocytaire est basé sur la mise en évidence de plasmocytes dans le LCR. Le traitement des localisations méningées du MM dérive de celui utilisé pour les atteintes méningées des autres proliférations lymphoïdes : chimiothérapie systémique, radiothérapie encéphalique et chimiothérapie intrathécale en utilisant le méthotrexate ou la cytosine-arabine (75).

➤ La neuropathie mentonnière :

Rarement décrite dans la littérature, elle se résume à des douleurs et des paresthésies labio-mentonnières (77).

Elle se voit avec les différents types immunochimiques du myélome et aux différents stades I, II, III. Son apparition peut précéder le diagnostic ou survenir au cours du traitement.

La pathogénie de la neuropathie mentonnière au cours du MM ferait intervenir plutôt un phénomène local (par envahissement du canal dentaire) qu'un mécanisme paranéoplasique, compte tenu de la fréquence des lésions radiologiques du maxillaire dans le myélome estimée à 44% (77).

La présence d'une neuropathie mentonnière au cours du MM est un facteur péjoratif puisque la survie ne dépasse guère 6 mois après son apparition (77).

Dans notre série, la recherche d'une neuropathie mentonnière n'a pas été précisée dans les documents des malades.

3-5 signes rénaux :

La fréquence de l'insuffisance rénale est variable selon les critères utilisés pour la définir, le mode de recrutement des patients et l'ancienneté des études considérées (69). Dans deux importantes séries publiées depuis 1994, 22 % et 31 % des patients avaient une créatininémie supérieure ou égale à 20 mg/L et 130 mmol/L respectivement (78;79). Dans une cohorte de

patients diagnostiqués entre 1987 et 1990, 33 % des patients avaient une créatininémie supérieure à 12 mg/L, 10 % supérieure à 20 mg/L et 3 % supérieure à 50 mg/L, chiffres significativement inférieurs à ceux retrouvés dans des séries plus anciennes. Si l'on considère la clairance de la créatinine, c'est environ 50 % des patients qui ont au diagnostic une clairance anormale. À l'inverse, 5 à 10% des patients doivent recourir à l'hémodialyse au diagnostic (78;80).

En général, l'atteinte rénale est fréquente (30 à 50% des cas) au cours du myélome multiple, et pose des problèmes de diagnostic et de choix thérapeutique. L'insuffisance rénale est multifactorielle :

a- Tubulopathie myélomateuse

C'est la complication rénale la plus fréquente, observée chez 40 % des patients à l'autopsie, et chez 80 % des patients biopsiés pour une insuffisance rénale aiguë (IRA) (63). La meilleure prise en charge des patients explique que son incidence diminue. Des facteurs favorisant la formation de cylindres intratubulaires sont généralement retrouvés : déshydratation, infection, hypercalcémie. Le rôle déclenchant lié à la prise d'anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) ou d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine qui diminuent la filtration glomérulaire a été rapporté. Les produits de contraste peuvent être source d'IRA et les examens radiologiques avec une telle injection, s'ils sont indispensables, doivent être réalisés après hyperhydratation (63).

Le diagnostic est en général aisé du fait de la présence dans plus de 90 % des cas d'une protéinurie de Bence-Jones isolée. La ponction biopsie rénale est le plus souvent inutile, sauf dans les cas où les mécanismes de déclenchement sont multiples ou lorsqu'il existe une albuminurie faisant évoquer une glomérulopathie associée. Elle montre des cylindres intratubulaires et une atteinte diffuse et sévère de l'épithélium tubulaire. Les études en immunofluorescence montrent que ces cylindres sont constitués de chaînes légères monoclonales et de la protéine de Tamm-Horsfall.

L'atteinte rénale n'est pas liée à la quantité de chaînes légères éliminées dans les urines. Il existe des chaînes légères néphritogènes. La protéine de Tamm-Horsfall est synthétisée par les cellules de la branche ascendante de l'anse de Henle et peut s'agréguer avec les chaînes légères, préalablement filtrées par le glomérule et non réabsorbées par le tube contourné proximal. Cette agrégation se fait entre une séquence peptidique de neuf acides aminés de la protéine de Tamm-Horsfall et une séquence du domaine variable des chaînes légères néphritogènes localisée dans le CDR3 (81). Cette agrégation initie la formation des cylindres. L'obstruction tubulaire qu'ils induisent entraîne une rupture de la membrane basale tubulaire et l'afflux de cellules inflammatoires. Cette atteinte distale s'associe à la forte toxicité des chaînes légères pour les tubes contournés proximaux.

La tubulopathie myélomateuse peut s'associer à une atteinte glomérulaire qui est la manifestation des myélomes à forte masse tumorale.

b- Syndrome de Fanconi

Sa fréquence est probablement sous-estimée au cours du MM. Il s'observe dans des myélomes peu agressifs à chaîne légère kappa. Il associe une glycosurie rénale, une aminoacidurie généralisée et une hypophosphatémie avec parfois une acidose chronique, une hypouricémie et une hypokaliémie.

Les manifestations cliniques sont liées à ses conséquences osseuses déminéralisantes. L'atteinte tubulaire est révélée par une protéinurie ou une glycosurie, voire une insuffisance rénale.

Le diagnostic repose sur la mise en évidence de la glycosurie normoglycémique, de l'hypophosphatémie, et de l'hypo-uricémie. La chromatographie des acides aminés urinaires, la mesure de la clairance du phosphate et la mise en évidence d'une chaîne légère kappa dans les urines confirment le diagnostic, alors que la ponction-biopsie rénale met en évidence des cristaux cytoplasmiques dans les tubules proximaux. La physiopathologie est liée à des

propriétés physicochimiques particulières des chaînes légères kappa, dont la région variable semble utiliser deux gènes au sein d'un sous-groupe particulier VkI (82).

c- Amyloses immunoglobuliniques (AL)

L'amylose AL est une maladie systémique. Quinze pour cent de ces amyloses compliquent un MM, mais dans plus de 50 % des cas on retrouve un excès de plasmocytes médullaires, et la recherche d'une clonalité sur la moelle en immunohistochimie est le plus souvent positive. La fatigue, la perte de poids sont les signes les plus fréquents. L'atteinte rénale est glomérulaire, et la protéinurie souvent néphrotique. La présence d'une hématurie nécessite la recherche d'une atteinte vésicale. Peuvent s'associer de façon variable à cette atteinte rénale souvent initiale, une organomégalie par infiltration amyloïde, un syndrome du canal carpien, des signes digestifs pouvant révéler une malabsorption, plus rarement une hypotension orthostatique ou une neuropathie périphérique.

La présence de chaînes légères dans les urines est retrouvée dans plus de 70 % des cas, et l'isotype lambda est le plus fréquent. L'utilisation de techniques plus sensibles comme le western-blot permet de détecter des chaînes légères dans les urines chez 90 % des patients. Le diagnostic est établi par la biopsie d'un organe atteint (glande salivaire accessoire, rectum, rein, moelle), coloré par le rouge Congo et analysé en immunofluorescence avec un anticorps antichaîne légère, ou plus rarement antichaîne lourde. Les dépôts sont extracellulaires, biréfringents et de couleur vert pomme en lumière polarisée. La formation des fibrilles amyloïdes s'associe à des propriétés physicochimiques particulières des chaînes légères : isotype κ , appartenance à un sous-groupe particulier de variabilité VkVI. La chaîne légère, ayant subi des transformations protéolytiques favorisant la formation de feuillets β -plissés, s'associe à d'autres constituants comme la substance P (SAP).

L'amylose AL est une maladie sévère. La médiane de survie avec les chimiothérapies classiques est de l'ordre de 18 mois, avec une mortalité cardiaque importante (63).

**d- Maladies des dépôts non amyloïdes d'immunoglobuline monoclonale (« monoclonal Ig
deposition disease » : MIDD) : syndrome de Randall**

Ce type d'atteinte est retrouvé chez 5 % des patients atteints de myélome à l'autopsie, et 40–50 % des patients atteints de MIDD ont un myélome multiple. L'atteinte glomérulaire se caractérise par des dépôts monotypiques de chaînes légères, ou plus rarement de chaînes lourdes, le long des membranes basales des glomérules et de nombreux tissus.

L'atteinte rénale domine la présentation clinique, avec souvent une protéinurie néphrotique, une hématurie, et une insuffisance rénale précoce et sévère. Une atteinte du foie, du cœur, du poumon, de la rate et des nerfs peut s'associer.

Le diagnostic repose sur la ponction-biopsie rénale, mettant en évidence un épaississement des membranes basales tubulaires et la formation de nodules scléreux mésangiaux. L'immunofluorescence retrouve des dépôts monotypiques de chaînes légères, le plus souvent j, prédominant dans les membranes basales tubulaires.

Le pronostic de cette maladie est incertain, allant de quelques mois à plus de 10 ans. L'éradication du clone plasmocytaire doit être tentée chez les patients les plus jeunes (63).

Certains auteurs révèlent des cas de rein myélomateux muet cliniquement et qui donne lieu à un syndrome biologique et à des lésions anatomiques caractéristiques.

Dans notre série, La créatinémie à l'admission des malades était supérieur à 20 mg/l chez 8 malades, soit 21%, avec des extrêmes allant de 7 mg/l à 62,3 mg/l. Cette insuffisance rénale était aigue chez la plupart de ces malades et n'ayant pas nécessité d'épuration extrarénale, et la récupération de la fonction rénale a suscité l'hyperhydratation, l'alcalinisation des urines et l'introduction des agents chimio toxiques.

Dans la série tunisienne de Tebra Mrad (34cas), La valeur moyenne de la créatininémie était de 112 mg/l, alors que la moyenne dans notre série était de 16 mg/l (12) (Tableau XXIV).

Tableau XXIV : Tableau comparatif des manifestations rénales retrouvées dans notre série avec la celles de la littérature.

Auteurs (Réf)	Nombre de cas étudiés	Protéinurie (%)	PBJ (%)	Insuffisance rénale (%)
Kyle (71)	869 cas	88	75	55
Cohen (83)	46 cas	–	89	8
Abdellaoui (61)	20 cas	65	23	30
Bennani (58)	41 cas	43,9	36,58	–
Araar (13)	121 cas	29	68	36
Koffi G (11)	50 cas	–	–	17
Notre série	38 cas	–	56,6	21

3-6 hypertrophies des organes hématopoïétiques :

Les tuméfactions des organes hématopoïétiques sont rares.

a- Les localisations ganglionnaires :

L'envahissement ganglionnaire est peu fréquent au cours du myélome mais il survient tardivement. A l'inverse, il est plus précoce et plus fréquent dans les plasmocytomes extra-squelettiques (65 ; 71).

Dans la série d'ARAAR (121 cas), des adénopathies superficielles ont été objectivées chez 7% des malades (soit 8 cas), parmi eux 3 malades ont bénéficié d'une biopsie ganglionnaire, qui a confirmé l'infiltration ganglionnaire par des plasmocytes dans 2 cas (13).

Dans notre étude, l'examen des aires ganglionnaires périphériques n'a pas retrouvé d'adénopathie.

b- Les localisations spléniques :

La splénomégalie est rarement observée entre 2 et 25% des cas selon les auteurs (57 ; 59 ; 61). Dans notre série, un seul cas était porteur d'une splénomégalie.

c- Les localisations hépatiques :

L'hépatomégalie est notée dans un cas sur cinq environ. Elle est généralement discrète et due à une infiltration plasmocytaire portale ou sinusale de l'organe (84).

Aucune hépatomégalie n'a été retrouvée au moment du diagnostic dans notre étude.

3-7 manifestations infectieuses :

Les infections peuvent être un mode de révélation du MM, qui n'est pas une hémopathie fébrile.

L'infection est présente au diagnostic chez environ 10 % des patients, les infections récidivantes à pneumocoques, notamment les pneumonies, restant une circonstance de découverte classique. Elle demeure la première cause de décès, en cause dans 20 à 50 % des cas, et est favorisée par l'hypogammaglobulinémie polyclonale qui obéit à différents mécanismes : blocage de maturation des lymphocytes B, présence de lymphocytes B suppresseurs, coopération anormale entre lymphocytes T et B, rôle inhibiteur des macrophages et de cytokines. Le risque d'infections opportunistes est majoré par la chimiothérapie quand elle induit des phases neutropéniques, et il varie dans le temps, étant particulièrement élevé à la période initiale du traitement et lors des rechutes. Durant les deux premiers mois du traitement, on estime que presque la moitié des patients présentera une infection, et ces infections précoces sont souvent sévères puisque des taux de décès

jusqu'à 30 % ont été rapportés (85). Les localisations les plus fréquentes sont pulmonaires (également favorisées par les fractures costales et les tassements vertébraux, responsables d'une insuffisance respiratoire restrictive) et urinaires, ces infections pouvant être septicémiques. Les infections sont surtout bactériennes, beaucoup moins souvent à levures, virus Herpès, mycobactéries, et à *Pneumocystis carinii* (85). Tous les germes peuvent être en cause, *Streptococcus pneumoniae* et *Haemophilus influenzae* étant fréquents dans les infections initiales, *Staphylococcus aureus* et les bacilles Gram négatifs (notamment *Escherichia coli* et *Pseudomonas aeruginosa*) dans les épisodes plus tardifs. Globalement, jusqu'à 50 % des

infections sont acquises à l'hôpital (85). *Streptococcus pneumoniae* est le germe le plus fréquemment retrouvé chez les patients au diagnostic qui n'ont pas été hospitalisés et n'ont pas reçu de chimiothérapie (85).

Dans notre série, une seule infection urinaire documentée à E-coli a été décrite au moment du diagnostic.

3-8 L'atteinte médullaire :

Les manifestations hématologiques sont fréquentes. L'anomalie la plus constante est une anémie normochrome, normocytaire, voire macrocytaire et arégénérative, due à l'envahissement médullaire.

Cette anémie peut être aggravée par l'insuffisance rénale et le déficit de synthèse d'érythropoïétine. Un autre mécanisme est possible : les cellules myélomateuses exprimant Fas-L pourraient induire une apoptose des progéniteurs érythroïdes exprimant Fas (86;87).

Une activité autoanticorps de l'immunoglobuline monoclonale dirigée contre les antigènes rhésus à la surface des globules rouges et responsable d'anémie hémolytique auto-immune a été décrite en association au MM, mais est exceptionnelle. Quelques cas d'érythroblastopénie ont été décrits, de physiopathologie mal définie.

Les syndromes hémorragique et infectieux, en rapport respectivement avec La leuconeutropénie et la thrombopénie, sont rares au diagnostic, mais pas aux phases tardives de la maladie.

Certaines manifestations hémorragiques peuvent être liées à un déficit acquis en Facteur X lors de l'atteinte myélomateuse (88 ; 89).

Dans notre série, douze de nos malades se sont présentés pour un syndrome anémique clinique, alors que deux cas ont développé un syndrome hémorragique leur incitant à venir en consultation, et enfin un seul cas avait comme motif de consultation, un syndrome d'insuffisance médullaire complet.

3-9 Syndrome d'hyperviscosité :

Le syndrome d'hyperviscosité touche moins de 10 % des patients, et est ainsi nettement moins fréquent qu'au cours de la maladie de Waldenström. Au cours du MM, il est essentiellement une complication des myélomes à immunoglobuline IgA et IgG, lorsque le taux sérique de ces composants monoclonales est très élevé. L'hyperviscosité peut entraîner une asthénie, des céphalées, des troubles visuels, des épistaxis ou hémorragies digestives, des troubles neurologiques ischémiques divers, et majorer une insuffisance rénale. Le traitement repose initialement sur la réalisation de plasmaphérèses, en association à la chimiothérapie (62).

Dans notre série, 10% des cas soit quatre cas avaient un syndrome d'hyperviscosité à type de troubles neurosensoriels.

3-10 Manifestations pleuro-pulmonaires non-infectieuses :

a- Les pneumopathies myélomateuses vraies sont très rares. KINTZER en a dénombré 6 cas dans une étude sur 958 myélomes.

Sur le plan radiologique, elles réalisent des images nodulaires ou réticulo-nodulaires.

Sur le plan histologique, elles consistent en des infiltrations des différents composants tissulaires pulmonaires (90;91).

b- Les épanchements pleuraux sont exceptionnels au cours des myélomes disséminés de kahler que l'on doit distinguer des plasmocytomes isolés de la plèvre.

SANDKUHLER a dénombré 18 sur 2000 observations de myélome et dont certains étaient en fait des plasmocytomes isolés. KYLE ne rapporte aucune atteinte pleurale dans une étude de 869 cas (13 ; 90).

Dans notre série, nous n'avons pas retrouvé aucune pleuro-pneumopathie myélomateuse.

3-11 Manifestations digestifs :

Les localisations digestives, en rapport avec une infiltration de plasmocytes tumoraux des différentes tuniques intestinales, restent exceptionnelles, leur fréquence est estimée à 12%, avec l'estomac et colon comme sites de prédilection (13).

Dans notre étude, un seul malade avait présenté des symptômes digestifs (douleurs abdominales, vomissements et troubles du transit).

3-12 autres manifestations :

a- Cutanés :

Elles peuvent se présenter sous forme de xanthes plans normocholestérolémiques où l'atteinte est exclusivement cutanée, ce qui les oppose aux xanthes disséminés (syndromes de Montgomery) où les muqueuses et les viscères peuvent également être atteints (92).

Sur le plan histologique, on trouve dans le derme moyen et profond de nombreux histiocytes spumeux, agencés en bande prédominant autour des vaisseaux.

Les localisations cutanées secondaires spécifiques sont rapportées au cours des myélomes à IgG, à chaînes légères moins fréquemment dans les myélomes à IgA et à IgD ; elles sont moins fréquentes que les localisations hépatospléniques, ganglionnaires, digestives, pulmonaires ou rénales (93).

Leur fréquence est estimée entre 2,5 et 10% selon EDWART et BLUEFART (93).

Ces localisations cutanées spécifiques peuvent survenir par contiguïté à une localisation osseuse ou être métastatiques.

Sur le plan clinique, elles se présentent sous forme de tumeurs exulcérées ou sous forme de nodules cutanés.

Elles posent le problème de diagnostic différentiel avec le vrai plasmocytome solitaire.

Le traitement fait appel à la chimiothérapie, à l'exérèse chirurgicale ou à la radiothérapie (92 ; 93).

De telle localisation n'a pas pu être individualisée dans notre série.

b- Cardiaque :

Les manifestations cardiaques restent exceptionnelles au cours du MM.

PIERON et coll. Rapportaient une observation de MM avec un plasmocytome sous-costal, une pleurésie gauche et une péricardite où les liquides pleural et péricardique contenaient des plasmocytes et la même globuline anormale que le sérum (90).

LAURENT et coll. Rapportaient un cas de myocardiopathie dans le myélome à chaînes légères chez un patient de 35 ans qui est décédé et chez qui le diagnostic a été porté à l'autopsie : dépôts de chaînes légères sur la membrane des fibres et dans l'interstitium à l'immunofluorescence (90).

La cardiopathie au cours des maladies à chaînes légères est fréquente bien que son diagnostic histologique n'ait été que rarement porté et toujours en postmortem.

Cliniquement, l'atteinte se traduit par un tableau d'insuffisance cardiaque avec cardiomégalie modérée. Electriquement, on peut identifier des troubles de repolarisation ou de conduction non spécifiques, voire un trouble de rythme qui peut être fatal.

Dans notre série, une patiente avait présenté une localisation cardiaque myélomateuse et ceci au cours de l'évolution de la maladie.

c- Thyroïdienne, testiculaire, surrénalienne :

Ces localisations sont très rares du vivant du malade mais elles le sont moins à l'autopsie.

Une localisation similaire n'a pas été retrouvée au cours de notre étude.

d- Activité anticorps de l'immunoglobuline :

Certaines manifestations inhabituelles du myélome sont liées à une activité autoanticorps de l'Ig monoclonale, comme la neuropathie périphérique (déjà décrite ci-dessus) par activité

antimyéline, et surtout les signes cutanés, articulaires, et rénaux en rapport avec une cryoglobulinémie mixte.

14–Les syndromes myélodysplasiques secondaires au MM sont rares (2 à 3 % des cas) et favorisés par l'usage prolongé des alkylants (74 ; 94).

IV. BIOLOGIE :

1 – signes hématologiques :

1-1 hémogramme :

a- lignée érythrocytaire :

Les manifestations hématologiques sont fréquentes. L'anomalie la plus constante est une anémie normochrome, normocytaire, voire macrocytaire et arégénérative, due à l'envahissement médullaire.

Cette anémie peut être aggravée par l'insuffisance rénale et le déficit de synthèse d'érythropoïétine. Autres mécanismes sont possibles : L'expression à la surface des cellules myélomateuses des récepteurs Fas–ligand et TRAIL (*tumor necrosis factor–related apoptosis–inducing ligand*) intervient dans l'apoptose des progéniteurs érythroïdes (86), ainsi que la suppression de l'érythropoïèse par les cytokines et les traitements administrés (95).

La mise en évidence d'hématies en rouleaux sur le frottis sanguin est très évocatrice de dysglobulinémie, mais ne présage pas de son caractère monoclonale ou polyclonale. Ces rouleaux, liés à l'augmentation de la vitesse de sédimentation, peuvent être à l'origine d'un aspect macrocytaire artefactuel.

L'importante hémodilution parfois observée, secondaire à la dysglobulinémie, peut dans certains MM être responsable d'une fausse anémie (63 ; 96).

Toute anémie inexpliquée au-delà de 40 ans doit faire rechercher un myélome. Une activité autoanticorps de l'immunoglobuline monoclonale dirigée contre les antigènes rhésus à la surface des globules rouges et responsable d'anémie hémolytique auto-immune a été décrite en association au MM, mais est exceptionnelle. Quelques cas d'érythroblastopénie ont été décrits, de physiopathologie mal définie (63). Dans la série historique de la clinique Mayo, 62 % des patients avaient un taux d'hémoglobine inférieur à 12 g/dL (et 8 % inférieur à 8 g/dL) mais dans une série plus récente, seuls 39 % des patients étaient dans cette situation du fait d'un diagnostic plus précoce (69 ; 71).

Dans notre série l'anémie était présente chez 84% des cas au moment du diagnostic (88% des hommes et 75% des femmes). Elle était, généralement, de degré modéré à sévère. La valeur moyenne de l'hémoglobine chez nos malades était de 9.36 g/dl avec des extrêmes allant de 4,5 à 13,8 g/dl. Près de 89,5% Des patients avaient un taux d'hémoglobine < 12 g/dl au moment du diagnostic.

L'anémie était profonde avec une valeur de l'hémoglobine < 8g/dl (nécessitant un support transfusionnel) dans 23,7% des cas, ce qui reflète le retard de consultation des malades et la gravité de leur pronostic.

b- Lignée granulocytaire :

La leucocytose est souvent normale. Une leucopénie est rarement observée d'emblée (moins de 20% des cas) (13), mais plutôt sous chimiothérapie et au stade terminal de la maladie. L'hyperleucocytose peut être parfois observée sans valeur pour le diagnostic (13 ; 96).

Dans cette série, plus des $\frac{3}{4}$ des malades avaient une formule leucocytaire normale au moment du diagnostic. 10% avaient une leucopénie dont un cas d'agranulocytose/neutropénie sévère et 13% des cas avaient une hyperleucocytose à prédominance neutrophile.

c- La lignée thrombocytaire :

Leur nombre est normale ou modérément diminué, la thrombopénie est peu fréquente au début de la maladie et se révèle par un syndrome hémorragique.

Cette étude a retrouvé une numération plaquettaire normale dans 82% des cas, et une thrombopénie dans les 18% des cas restants, avec un taux moyen de 264.028 pg/mm^3 .

La leucopénie et la thrombopénie sont rares et de mauvais pronostic, reflétant une importante masse tumorale (13 ; 69).

d- Insuffisance médullaire :

Au cours de l'évolution, l'insuffisance médullaire peut s'installer jusqu'à une pancytopénie franche, résultat de l'augmentation de la masse tumorale et aggravée par les chimiothérapies reçues.

e- Plasmocytose sanguine (périphérique) :

Il est très rare de constater, au diagnostic et avec les techniques de routine, une plasmocytose sanguine, mais un faible contingent de plasmocytes circulants peut souvent être mis en évidence par des techniques plus sensibles. En phase terminale du MM, une plasmocytose sanguine entre 1 et 20 %est parfois présente.

En revanche, une plasmocytose massive est rare, et survient principalement dans deux situations : au cours des leucémies à plasmocytes qui se définissent par un chiffre de plasmocytes circulants supérieur à $2\,500/\text{mm}^3$, et au cours des MM évolués en phase terminale (13 ; 96).

1-2 Vitesse de sédimentation :

La vitesse de sédimentation globulaire (VS) est souvent élevée ($\geq 50 \text{ mm}$ à la première heure) ou très élevée ($\geq 100 \text{ mm}$), ce phénomène étant directement lié à la présence de la protéine monoclonale sérique. Parfois la VS est peu augmentée, voire normale, dans les cas de

MM à chaînes légères urinaires purs, non excréteurs, ou lorsque la protéine monoclonale précipite à basse température (cryoglobuline) (13 ; 96).

Dans notre série, la VS était accélérée, supérieure à 50mm à la 1ère heure, dans 89,5% des cas, ceci rejoint le chiffre rapporté par ARAAR dans sa série.

1-3 Troubles d'hémostase :

La protéine monoclonale peut se lier aux facteurs de la coagulation et/ou aux plaquettes, plus rarement avoir une activité immunologique dirigée contre un facteur de la coagulation (facteur VIII ou exceptionnellement facteur VII), ou contre une glycoprotéine de membrane plaquettaire (complexe GpIIb/IIIa ou GpIb). Le facteur X de la coagulation est une des sérine-protéases dépendantes de la vitamine K, qui joue un rôle important dans la coagulation en tant que première enzyme de la voie commune de formation du thrombus. L'amylose AL est une cause de déficit acquis en facteur X, par probable adsorption sur les fibrilles amyloïdes. Il est identifié chez environ 8 % des patients porteurs d'amylose AL à un taux inférieur à 50 % de la normale. Les patients peuvent avoir des manifestations hémorragiques sévères pouvant mettre en jeu le pronostic vital. Les traitements intensifs de la prolifération plasmocytaire semblent pouvoir améliorer le déficit.

1-4 myélogramme :

Le myélogramme est nécessaire pour établir le diagnostic.

La prolifération plasmocytaire intéresse habituellement la moelle osseuse, et peut alors être documentée par un myélogramme. Le seuil retenu pour la plasmocytose médullaire est classiquement 30 % des éléments nucléés (critère majeur), mais certains retiennent le seuil de 10 % (critère mineur). Surtout, les plasmocytes du MM sont des cellules dystrophiques, caractérisées par des anomalies cytologiques nucléaires contrastant avec un cytoplasme normal. Cette dystrophie est l'argument essentiel du diagnostic. Au début de la maladie, cette infiltration a souvent un caractère nodulaire focal et hétérogène, qui peut être à l'origine de myélogrammes

faussement négatifs. Dans ce cas, il est utile de renouveler le myélogramme en changeant de site de ponction (épine iliaque postéro-supérieure par exemple), ou d'avoir recours à une ponction-biopsie ostéomédullaire. L'infiltration plasmocytaire médullaire peut être plus ou moins importante, allant de 10 à 90 % des éléments médullaires, et prendre un aspect plasmocytaire bien différencié, plasmoblastique indifférencié en général associé à un plus mauvais pronostic, ou plasmocyto-plasmoblastique.

Le prélèvement de moelle osseuse permet l'analyse de la moelle osseuse, par cytogénétique conventionnelle ou surtout hybridation in situ fluorescente (FISH), qui fournit d'importantes informations pronostiques. Il permet aussi, dans des laboratoires spécialisés, la détermination de l'index cinétique de phase S.

Dans notre série, on a retrouvé 31 résultats de médullogramme avec une plasmocytose médullaire qui >10% des éléments nucléés intramédullaires dans 70% des cas soit 22 malades.

Chez la totalité des malades ayant bénéficié d'une ponction médullaire, on a noté la présence d'une dystrophie plasmocytaire à des degrés variables.

1-5 biopsie ostéomédullaire :

Plus rarement, la biopsie ostéomédullaire est nécessaire, pour mettre en évidence l'infiltration tumorale. Elle trouve son indication devant les formes hypoplasiques ou lorsque l'infiltration plasmocytaire est focale. L'existence d'une myélofibrose est possible mais rare.

Une infiltration plasmocytaire tumorale massive et diffuse a été objectivée dans la moitié des cas qui ont été candidats à la BOM.

2- anomalies protéiques :

Elles constituent un élément caractéristique de la maladie. L'étude conjointe du sérum et des urines est indispensable.

Le bilan doit ainsi comporter le dosage des protides sanguins, leur électrophorèse et leur immunoélectrophorèse, et La recherche systématique d'une albuminurie ou d'une autre protéinurie.

2-1 Au niveau sanguin :

a- Protidémie :

Dans 40% à 60% des cas, la protidémie est élevée dépassant, souvent 80 g/l, elle peut être normale ce qui n'élimine pas le diagnostic du myélome multiple (69 ; 96)

Dans cette série, la protidémie était supérieure à 80 g/l dans 65% des cas. Dans la série d'ARAAR, un taux de 60% y été rapporté (13).

b- Electrophorèse des protides :

La synthèse d'une immunoglobuline monoclonale est une caractéristique fondamentale des cellules myélomateuses.

. La présence de cette immunoglobuline en excès peut se révéler par la découverte d'une augmentation de la vitesse de sédimentation (VS) et d'un taux de protides circulants augmenté.

Dans les cas de myélome à chaîne légère ou en cas d'activité cryoglobulinique de l'immunoglobuline, la VS est normale. Dans 80 % des cas, l'EPS met en évidence un pic étroit et symétrique correspondant à une protéine monoclonale de type IgG ou IgA migrant dans la zone des γ -globulines, des β -globulines, plus rarement des α_2 -globulines. La présence d'une protéine monoclonale sérique est responsable d'une hyperprotidémie. Parfois, il n'existe pas d'aspect de pic étroit à l'EPS. Cette situation correspond surtout au MM à chaînes légères où l'anomalie sérique usuelle et isolée est une hypogammaglobulinémie, souvent sévère.

Néanmoins, en cas de forte production de chaînes légères, ou en cas d'insuffisance rénale, les chaînes légères apparaissent dans le sérum et sont visualisées à l'électrophorèse sous forme d'un pic migrant dans les bêtaglobulines.

Rarement, l'absence de pic étroit sur l'EPS est en rapport avec un MM non excréteur ou non sécrétant. L'EPS doit être complétée par le dosage pondéral des immunoglobulines, qui retrouve l'augmentation de l'immunoglobuline monoclonale et surtout l'effondrement des autres classes d'immunoglobulines.

Dans notre série, un pic monoclonal a été retrouvé dans 81,6% des cas. Ce pic était au niveau des gammaglobulines dans 94% des cas, au niveau des bêtaglobulines dans 6% des cas (63) ;

c- Immunoélectrophorèse :

La confirmation de la clonalité et le typage de la paraprotéine monoclonale nécessite la pratique d'une étude en immunofixation ou l'immunoélectrophorèse des protéines sériques qui permet la détermination de

L'isotope de la chaîne lourde (γ, α , ou δ) et de la chaîne légère κ (deux tiers) ou λ (un tiers) de cette protéine.

Ainsi l'EPS avec immunofixation permet de détecter un pic monoclonal dans 93% des patients myélomateux (97 ; 98).

L'immunoglobuline monoclonale peut avoir une activité anticorps (antimyéline, agglutinines froides, facteur rhumatoïde...) et des propriétés physicocliniques particulières (cryoprécipitation, aggrégation...). Le dosage pondéral des isotypes d'immunoglobulines (IgG, IgA et IgM) par néphélométrie permet de quantifier la diminution du taux des immunoglobulines polyclonales. En revanche, et en raison de l'imprécision de la méthode néphélométrique, les contrôles successifs du taux de la protéine monoclonale au cours de l'évolution se font par la mesure du taux des gammaglobulines totales à l'électrophorèse des protéines sériques, plutôt que par les dosages pondéraux (63).

la paraprotéine synthétisée par les cellules myélomateuses, est le plus souvent une IgG (40–60%), une IgA (12 à 25% des cas), plus rarement une IgD (1 à 2% des cas) et exceptionnellement une IgE (moins de 0,5% des cas). Dans 25 % des cas, le clone plasmocytaire ne synthétise qu'une chaîne légère dans un rapport κ/λ de 2/1. Le type biclonale a été décrit dans 1% des cas (63 ; 99) le myélome non-sécrétant survient chez 1% des malades (100 ; 101) ou Environ 55 % des myélomes sont de type IgG, 25 % de type IgA, 15 % sont de type urinaire pur (à chaînes légères) et les 5 % restants sont constitués de variants rares (non excréteurs, biconaux, IgD, IgM, IgE). Concernant les chaînes légères, le type j est deux fois plus fréquent que le type k. dans notre série, 4/5 malades avaient une gammopathie monoclonale de type IgG.

Dans presque plus de 2% des malades myélomateux, la protéine M est non détectable par l'électrophorèse protéique ni dans le sang , ni dans le sérum. Dans ce cas le recours au dosage du taux des chaînes légères libres (non liées), κ ou λ , dans le sérum peut aider à confirmer le diagnostic (97 ; 102). Le test des chaînes légères libres (Serum free light chain assay with κ/λ ratio) permet d'identifier la paraprotéine monoclonale dans plus de 98% des patients et dans 70% des patients déjà diagnostiqués porteurs de forme non-sécrétante. C'est un test de choix pour les formes oligosécrétantes (pic sérique de la M protéine < 1 g/l, pic urinaire < 200 mg/24h) et pour les autres dyscrasies plasmocytaires, et dans l'amylose systémique primaire. Au total, c'est un marqueur très sensible de progression de la maladie et de réponse thérapeutique.(97; 103)

d- Autres techniques d'étude de la dysprotéinémie :

d-1 le marquage des Ig contenus dans les cellules médullaires par immunofluorescence :

–l'immunofluorescence cytoplasmique :

Elle met en évidence les Ig synthétisées dans le cytoplasme des cellules plasmocytaires.

Après lavage, on étale la suspension cellulaire sur lame et on la fixe à l'alcool, ce dernier entraînant une lésion de la membrane permet la pénétration de l'immun-sérum à l'intérieur de la

cellule. Le marquage se fait ensuite par action directe pendant 30 min de quelques gouttes d'immun-sérum sur le frottis.(100)

–l'immunofluorescence de membrane :

Elle détecte les immunoglobulines présentes aux sites des membranes, le marquage s fait par contact direct de l'immun-sérum sur des cellules viables conservant leur intégrité membranaire en suspension à +4°C pendant 30 min.la lecture des frottis réalise à partir de la suspension après le marquage se fait par un dispositif spécial en lumière ultraviolette.

Comme il existe plusieurs types d'Ig, on peut faire une étude globale en utilisant un immun-sérum anti-immunoglobulines totales ou procéder à une analyse plus précise avec une série d'immun-sérums monospécifiques contre chaque type de chaines lourdes et chaque type de chaines légères.

Ces méthodes d'immunofluorescence sont utilisées lorsque l'électrophorèse des protides sériques et urinaires n'arrive pas à détecter une paraprotéine myélomateuse alors que le myélome est suspecté sur la clinique et la radiologie.

d-2 détection d'Ig intra-cytoplasmique sur cytofluographie :

Cette technique utilise la lisolécithine qui maintient suffisamment l'intégrité cellulaire pour être utilisable en cytométrie de flux.

La lisolécithine permet de détecter sur une meme cellule un antigène intra-cytoplasmique et un antigène de membrane. Son application est déjà réalisée sur les leucémies lymphoïdes chroniques avec détection d'antigène intracytoplasmique et mise en évidence de la monoclonalité, ainsi qu'une application aux myélomes.

*d-3 le dosage immunochimique de la paraprotéine par la méthode d'immunodiffusion
radiaire de Mancini :*

Elle permet le dosage électif de chaque immunoglobuline par l'emploi d'immun-sérums très spécifiques.

d-4 l'ultra-centrifugation analytique du sérum :

Elle révèle le plus souvent, la présence de grandes quantités de globulines ayant une constante de sédimentation de 7s (IgG ou IgA).

2-2 Au niveau urinaire :

a- Protéinurie :

La recherche d'une protéinurie est systématique en cas de suspicion d'un myélome. Les chaînes légères sont entièrement filtrées par les glomérules rénaux en raison de leur faible poids moléculaire (20 à 25 kDa), réabsorbées par le tube contourné proximal où elles sont dégradées dans les lysosomes, et celles qui ont échappé à ce processus de réabsorption atteignent la branche ascendante de l'anse de Henlè pour se concentrer dans les urines. Les chaînes légères ne sont pas visualisées par les techniques de détection à la bandelette au lit du malade (qui ne détectent que l'albumine). La recherche d'une protéinurie par la technique thermique habituelle peut ne pas détecter les chaînes légères en raison de leur thermolabilité. La recherche d'une protéinurie selon la méthode de Bence-Jones utilise une technique de précipitation à l'acide sulfosalicylique et permet Dans 90 % des cas, de mettre en évidence une protéinurie à chaînes légères dénommée protéinurie de Bence Jones et l'immunofixation en précise le type, κ ou λ . Une protéinurie positive doit être complétée par une immunoélectrophorèse des protéines urinaires (sur urines de 24 heures concentrées) (63).

Selon les séries, 54 à 65% des myélomes présentent une protéinurie (104).

b- Electrophorèse et immunoélectrophorèse urinaires :

Une électrophorèse des protéines urinaires permet de détecter la PBJ, dans 70 à 75% des cas (97) sous forme de pic étroit au niveau des β - ou des γ -globulines, parfois dans la zone α_2 , et de savoir s'il existe une albuminurie, synonyme d'atteinte glomérulaire, pouvant orienter vers le diagnostic d'amylose immunoglobulinique ou plus rarement vers une maladie des dépôts non amyloïdes d'immunoglobuline monoclonale.

L'immunoélectrophorèse précise le caractère de cette protéinurie en déterminant l'isotope de la chaîne légère (63).

Dans notre série, la protéinurie de Bence-Jones était présente chez 57% des malades qui en avaient bénéficié, et l'immunoélectrophorèse réalisée chez 14 cas, les chaînes légères retrouvées étaient de type κ dans 10 cas et de type λ dans 3 cas.

Les EP sériques et urinaires sont des éléments très importants du suivi thérapeutique. Les patients répondeurs à la chimiothérapie voient se réduire leur protéine monoclonale sérique et/ou urinaire. Le dosage des chaînes légères libres dans le sérum et les urines pouvait avoir un intérêt, en particulier pour les MM à chaînes légères, et non sécrétantes.

Toutes ces investigations permettent de mettre en évidence une protéine monoclonale dans la très grande majorité des cas de MM.

Dans moins de 1 % des cas, le myélome est dit « non sécrétant » : la protéine monoclonale sérique ou urinaire n'est pas retrouvée. Cependant, dans ce cas, les méthodes immunohistochimiques pratiquées sur la moelle démontrent la synthèse intraplasmocytaire d'une immunoglobuline monoclonale. Exceptionnellement, il est nécessaire d'utiliser des techniques de biologie moléculaire pour confirmer la monoclonalité de la prolifération plasmocytaire : étude du réarrangement de la chaîne lourde des immunoglobulines en Southern-blot ou par amplification par *polymerase chain reaction* (PCR).++++

3– autres investigations biologiques pour un diagnostic positif :

L'arsenal de l'exploration des gammopathies monoclonales s'est enrichi de nouveaux outils biologiques, en particulier le dosage des chaînes légères libres sériques (CLLS) et les techniques d'hybridation in situ (FISH).

La technique du dosage des chaînes légères libres sériques a été rapportée en 2001 par Bradwell et al. (105 ; 106). Cette technique de réalisation simple a maintenant sa place dans le diagnostic, l'évaluation de la réponse au traitement et le pronostic. Ainsi, le dosage des CLLS a considérablement amélioré le diagnostic du myélome à chaînes légères, du myélome non sécrétant, et de l'amylose AL (107). Cette technique va très probablement permettre de supprimer l'électrophorèse des protides urinaires. De plus, dans les situations décrites, elle permet d'assurer un suivi plus fiable de l'efficacité thérapeutique. En revanche, l'intérêt du dosage des CLLS dans l'évaluation de la réponse et le dépistage de la rechute dans les myélomes à immunoglobuline intacte doit être évalué dans le cadre d'études prospectives.

Dans la prise en charge des GMSI, l'intérêt pronostique du dosage des CLL a été démontré (108). Cependant, pour les raisons évoquées plus haut, il nous semble que ce dosage ne doit être réalisé systématiquement devant toute GMSI mais réservé aux patients présentant au moins un des critères suivants : âge inférieur à 65 ans, taux de composant monoclonal supérieur à 15 g/l, ou composant monoclonal non IgG. Ce dosage permet ainsi d'améliorer la détection des patients à haut risque de transformation maligne.

L'utilisation des techniques de FISH sur les plasmocytes médullaires a considérablement amélioré nos connaissances sur la génétique des gammopathies monoclonales. Le premier apport a été la description d'anomalies dépistées précocement au cours des GMSI permettant d'éclairer d'un jour nouveau la conception de la myélomagenèse. Les anomalies rapportées au cours du myélome multiple ont démontré un impact pronostique important. La délétion du bras long du chromosome 13 (del 13) couplée au dosage de la β_2 -microglobuline a permis ainsi d'établir un modèle pronostique efficace (109). Cependant, les données les plus récentes ont

montré que, plus que la del 13 en elle-même, ce sont les anomalies associées (translocation 4-14, translocation 14-16, délétion du bras court du chromosome 17) qui ont le poids pronostique le plus important (110).

4- ANOMALIES BIOCHIMIQUES :

4-1 Bilan phospho-calcique :

a- Calcémie :

L'hypercalcémie peut être retrouvée dans 15 à 60% des cas, elle provient d'une augmentation du calcium diffusible résultant de l'hyper-résorption osseuse par la stimulation des ostéoclastes.

Elle dépend aussi du degré de l'insuffisance rénale et du trouble fonctionnel des parathyroïdes, bien que ce dernier soit exceptionnel (99).

Le degré de l'hypercalcémie est variable d'un sujet à un autre et chez le même patient d'un moment à un autre pouvant atteindre des taux supérieurs à 170 mg/l voire 200 mg/l responsable d'une symptomatologie faite des troubles digestifs avec des douleurs abdominales, une polyurie, des signes neurologiques (somnolence, rarement coma) , des signes cardiovasculaires (HTA, signes électriques : raccourcissement du QT, rallongement du PR, troubles du rythme) une insuffisance rénale si un traitement symptomatique n'est pas instauré rapidement (111).

L'hypercalcémie accompagne souvent une protéinurie de Bence-Jones et s'accompagne souvent de signes radiologiques d'ostéocondensation (111).

Dans notre série, l'hypercalcémie a été retrouvée chez 17% des 35 patients qui avaient bénéficié de son dosage.

b- Calciurie :

Elle est souvent modérée, isolée, elle peut accompagner une hypercalcémie.

L'hypercalciurie se voit en cas d'insuffisance rénale importante accompagnée d'hypocalcémie et d'hyperphosphorémie (111 ; 112).

c- Phosphorémie :

Elle reflète la fonction rénale. En cas d'insuffisance rénale, il y a une hyperphosphorémie.

Son taux normal permet d'écarter une hyperparathyroïdie qui s'accompagne toujours d'une hyperphosphorémie.

L'hyperphosphorémie isolée au cours des gammopathies monoclonales est exceptionnelle ; sa découverte asymptomatique doit confirmer son dosage par d'autres techniques (par déprotéinnisation ou par spectro-photométrie en bi-chromatisme).

A l'inverse, toute hyperphosphorémie inexpiquée doit faire rechercher une gammopathie monoclonale (111).

d- Phosphatases alcalines :

En général, elles sont normales, élevées seulement en cas de fractures récentes (110).

4-2 Uricémie :

L'uricémie est souvent élevée, elle dépasse 70 mg dans 70% des cas.

L'hyperuricémie est due à la fois au catabolisme des nucléoprotéines cellulaires que libère la lyse des cellules myélomateuses et à l'insuffisance rénale (104).

La chimiothérapie par le melphalan et la cyclophosphamide peut aggraver l'hyperuricémie, justifiant parfois la mise en route d'un traitement uricolytique (urate oxydase).

4-3 Bilan rénal :

L'insuffisance rénale est déterminée par les deux marqueurs habituels : urémie et créatinémie. Pour la créatinine le seuil est placé à 140 $\mu\text{mol/l}$ ou à 20 mg/l.

L'insuffisance rénale grève lourdement le pronostic. Elle peut être d'origine métabolique (hypercalcémie, hyperuricémie, excrétion de chaînes légères...) ou iatrogène (à la suite d'une

urographie intraveineuse). Elle est plus fréquente dans les myélomes à chaînes légères lambda (50%) que kappa (20%) (99).

Dans notre série, l'insuffisance rénale a été présente chez 21% de nos malades.

4-4 intérêt de la β 2-microglobuline sérique lors du diagnostic :

la *bêta2-microglobuline (b2-m) sérique* est une protéine de bas poids moléculaire qui a une identité de structure avec la chaîne invariante des molécules du système *human leucocyte antigen I* (HLA I). La b2-m représente un indice d'activité de la maladie et un marqueur de la masse tumorale. Son taux est corrélé à la masse tumorale et au degré d'insuffisance rénale, la protéine étant filtrée et réabsorbée par le tubule rénal, elle possède une valeur pronostique indépendante selon la majorité des études publiées (113 ; 114 ; 115 ; 116 ; 117). Les formes de moins sévères correspondent à des valeurs de β 2-microglobulinémie < 2,5 mg/l.

4-5 autres dosages biologiques :

En pratique Courante, outre que le dosage sérique de la β 2m, l'albuminémie, les taux sériques de la protéine C-réactive (CRP) et de la lactico-déshydrogénase (LDH) permettent d'apprécier le pronostic.

Un nouveau système de classification pronostique : the International Staging System (ISS) qui a remplacé la classification de DURIE et SALMON, repose sur l'évaluation de deux variables : β 2-microglobulinémie et l'albuminémie (34). Il permet de déterminer le stade de la maladie et de le corréler à la médiane de survie (118).

De façon rare sont observés des troubles d'hémostase avec manifestations hémorragiques, en rapport avec un syndrome d'hyperviscosité générant une thrombopathie fonctionnelle (inhibition de l'agrégation et des fonctions plaquettaires par l'immunoglobuline monoclonale). Exceptionnellement, des hémorragies sont liées à l'interaction de l'immunoglobuline

monoclonale avec des facteurs de coagulation.

V. RADIOLOGIE :

1 – Techniques radiologiques :

La radiologie conventionnelle reste la référence. Le bilan comprend des clichés du crâne, rachis complet, bassin, thorax et grils costaux, humérus et fémurs. Ce bilan sera répété lors du suivi, généralement à un rythme annuel. Une douleur osseuse brutale justifie à tout moment la réalisation d'une nouvelle radiographie sur le site douloureux (62). Les signes osseux à la radiographie standard sont retrouvés chez presque 80% des patients (119). Il n'est pas indiqué d'effectuer de scintigraphie osseuse.

En revanche, l'imagerie en résonance magnétique nucléaire (IRM) peut être utile. La plupart des équipes la réservent à deux situations : l'expertise des MM à faible masse tumorale où il n'existe pas de lésions osseuses en radiologie conventionnelle, et le diagnostic des complications ostéoneurologiques, compressions médullaires ou radiculaires. L'IRM précise au mieux l'état du mur postérieur des vertèbres, l'existence d'une épidurite, l'état du cordon médullaire...

En général, l'IRM est réalisée au niveau du rachis dorsolombaire et du bassin qui constituent les sites principaux de la moelle hématopoïétique de l'adulte (120;121;122).

Moins fréquemment, il peut exister une indication d'examen tomodensitométrique osseux (120).

2 – Indications et aspects des lésions :

2-1 radiographie standard :

La lésion radiologique typique du MM est ostéolytique. Il s'agit de lacunes ou de géodes osseuses de taille variable, rondes ou ovalaires, homogènes, sans structure interne visible. Elles sont le plus souvent multiples. Ces lésions sont dites « à l'emporte-pièce » car elles sont bien

limitées et ne s'accompagnent pas de réaction périostée ou d'ostéocondensation périphérique. Les lésions sont multiples dans plus de 90 % des cas. L'atteinte de l'os cortical peut se compliquer de fractures.

L'atteinte osseuse peut toucher tous les os, mais les os les plus régulièrement atteints sont le crâne, les côtes, les os longs et le rachis. Les localisations au niveau des mains et des pieds sont très exceptionnelles. Des ostéolyses segmentaires peuvent s'observer : disparition d'une partie d'une côte, d'un pédicule vertébral (aspect de vertèbre « borgne »). Des lacunes avec soufflure et amincissement d'un os long ou plat s'observent rarement. Une déminéralisation osseuse diffuse, radiologiquement indistinguishable de l'ostéoporose, s'associe fréquemment aux lésions ostéolytiques. Cette «myélomatose décalcifiante diffuse» constitue dans 5 à 10% des cas la seule anomalie radiologique observable. Elle peut être quantifiée par ostéodensitométrie (absorptiométrie biphotonique à rayons X). Dans certaines observations, la densité osseuse ainsi mesurée augmente chez les patients répondeurs au traitement. Cet aspect déminéralisé pose des problèmes diagnostiques avec l'ostéoporose bénigne des sujets âgés, car elle s'accompagne souvent de tassements vertébraux.

Sur les radiographies standards du rachis doivent donc être recherchés des signes évocateurs de pathologie maligne : localisation inhabituelle du tassement (au-dessus de la 4ème vertèbre dorsale), aspect lytique plus que fracturé, recul du mur postérieur, disparition d'un segment, atteinte de l'arc postérieur. L'imagerie par résonance magnétique (IRM) est utile dans cette indication.

Des lésions osseuses condensantes sont retrouvées dans moins de 3 % des cas. Ces formes ostéocondensantes s'intègrent alors volontiers dans un syndrome POEMS (pour *polyadenopathyorganomegaly-endocrinopathy-monoclonal component-skin*).

Enfin, dans environ 20 % des cas, il n'existe aucune anomalie radiologique osseuse détectable en radiologie standard.

Une étude radiologique du crâne, du rachis, du bassin, des fémurs et des humérus est indispensable dans tous les cas au moment du diagnostic. Elle ne peut pas être remplacée par une IRM du rachis et du bassin (123).

2-2 scintigraphie osseuse :

La scintigraphie osseuse n'est pas indiquée dans le dépistage des lésions osseuses. En effet, l'hyperactivité ostéoclastique responsable des lésions osseuses ne s'accompagne le plus souvent pas d'hyperactivité ostéoblastique, nécessaire à l'hyperfixation scintigraphique.

2-3 tomодensitométrie :

La tomодensitométrie est plus sensible que la radiographie standard dans la mise en évidence des lésions osseuses, et permet de surcroît d'étudier une éventuelle extension aux parties molles de la prolifération plasmocytaire. Cependant, les indications de la tomодensitométrie sont actuellement très largement supplantées par l'apport de l'IRM au cours du MM.

2-4 IRM :

Certains patients (10 à 20 %) n'ont pas de lésions osseuses en radiologie standard. Dans ces cas, l'IRM met en évidence des lésions myélomateuses dans 50 % des cas, définissant un groupe de patients dont la progression se fera plus rapidement vers un stade plus avancé (62).

L'IRM est couramment utilisée pour explorer les compressions médullaires, les épидurites et les douleurs inexplicables du rachis, pour distinguer les tassements vertébraux malins et bénins, pour distinguer les plasmocytomes solitaires des myélomes multiples (124), et elle est réalisée pour des patients pour lesquels il est difficile de déterminer le stade de Salmon et Durie sur les radiographies standard : absence d'anomalie visible ou anomalies non spécifiques, type ostéoporose (122 ; 125) ; et pour ceux atteints de myélome considéré stade I selon la classification de Salmon et Durie (120 ; 126).

La sensibilité de l'IRM dans la détection des lésions osseuses du MM est supérieure à celle des radiographies standards, de la scintigraphie osseuse et de la tomодensitométrie.

L'intérêt majeur de l'IRM concerne l'étude des lésions vertébrales. Jusqu'à 60 % des nodules visualisés en IRM ne sont pas visibles sur les radiographies standards. Des lésions vertébrales sont observées en IRM dans 85 % des cas environ. Dans les formes de myélome asymptomatique, l'IRM détecte des lésions osseuses vertébrales dans 50 % des cas (127 ; 128). De plus, un tiers des patients considérés par les méthodes d'investigation classiques comme ayant un plasmocytome solitaire a des anomalies osseuses compatibles avec un MM en IRM (127 ; 129). Les lésions focales apparaissent comme des lésions en hyposignal en écho de spin T1 (SET 1) et en hypersignal en séquence pondérée en T2. Après injection intraveineuse de gadolinium, on observe en T1 un rehaussement du signal pouvant rendre moins visibles certaines lésions. Les anomalies diffuses sont de deux types : soit un hyposignal médullaire diffus homogène en SET 1, et un hypersignal sur les séquences en écho de gradient T2, soit un aspect hétérogène, bigarré, avec de multiples nodules en hyposignal au sein d'une moelle en hypersignal en SET 1 et un aspect inversé en T2 où les nodules tumoraux sont en hypersignal et la moelle normale en hyposignal (Un aspect hétérogène « poivre et

sel » qui correspondrait à la formation d'agrégats de cellules plasmocytaires et serait donc un stade débutant) (130 ; 131). Ces deux séquences

ne sont pas toujours suffisantes, et il est utile de réaliser des STIR (*short T1 inversion recovery*) afin de supprimer les signaux graisseux. L'interprétation des images est fréquemment difficile, car elles n'ont aucune spécificité et peuvent être retrouvées dans d'autres pathologies s'accompagnant d'une infiltration cellulaire médullaire tumorale (lymphomes non hodgkiniens ou hodgkiniens, leucémies, métastases osseuses...).

L'IRM est fréquemment utilisée pour explorer les fractures vertébrales, afin de différencier les tassements d'origine ostéoporotique et les tassements d'origine tumorale. Les fractures vertébrales observées en IRM chez les malades atteints de myélome ont un aspect bénin dans 67 % des cas et malin dans 33 % des cas (132). Plusieurs critères pourraient aider à

différencier lésions plasmocytaires focales et métastases ostéolytiques (130). Ainsi un aspect lissé du signal lésionnel en SET 1 et SET 1-gadolinium serait évocateur de lésions plasmocytaires focales, alors qu'un signal hétérogène serait en faveur de métastases ostéolytiques. D'autres signes évoquent également une lésion plasmocytaire, en particulier le respect des corticales osseuses malgré la destruction de l'os spongieux corporel ou bien l'existence de lésions médullaires diffuses.

L'IRM est également utile en cas de compression médullaire, pour déterminer le siège exact et l'étiologie de celle-ci (épidurite ou compression osseuse), et préciser les indications thérapeutiques, en particulier les limites d'une zone à radiothérapier.

Il n'a pas été retrouvé d'aspects particuliers de l'IRM en fonction du stade du myélome multiple, et des patients en stade III peuvent avoir une IRM rachidienne normale (123 ; 132). L'existence de lésions à l'IRM est un facteur de mauvais pronostic

chez les malades atteints d'un myélome asymptomatique sans lésion osseuse décelable sur les radiographies standards. Dans une étude prospective de 55 patients ayant un myélome multiple asymptomatique, 31 % avaient une atteinte médullaire mise en évidence par l'IRM (diffuse chez trois/55 patients et focale chez 14/55) ; le délai avant progression a été plus court chez ces patients, et cette atteinte médullaire était un facteur pronostique indépendant (133).

Lors des traitements du myélome multiple, les signaux IRM peuvent se modifier : évolution d'un aspect diffus en atteinte focale, voire normalisation (134). Mais les difficultés d'interprétation sont importantes, et le rythme des examens par rapport aux schémas classiques de traitement n'est pas défini.

En résumé, l'IRM est l'examen essentiel dans l'exploration des complications neurologiques du myélome. Elle permet de s'assurer du caractère solitaire d'un plasmocytome, et d'évaluer le pronostic des myélomes asymptomatiques. Elle est indiquée dans les formes purement déminéralisantes et dans les myélomes non sécrétants. Elle permet de vérifier l'existence d'une épidurite avant radiothérapie rachidienne. En revanche, son indication est discutable dans les myélomes évaluables sur des critères classiques. Une décision thérapeutique

sur des anomalies IRM isolées, au cours d'un myélome asymptomatique, paraît difficile à envisager. De plus, malgré quelques résultats encourageants, l'IRM n'a pas d'indication dans la surveillance de la réponse aux traitements. L'injection de Gadolinium est utile :

- pour délimiter un envahissement des parties molles ;
- en cas de fracture-tassement vertébral ou si un diagnostic différentiel est à envisager ;
- pour rechercher et quantifier une infiltration tumorale diffuse par l'étude du

rehaussement de la moelle osseuse :

au moyen de séquences en écho de spin ou au moyen de séquences rapides en mode dynamique (135 ; 136).

2-5 Echographie :

Elle trouve son intérêt dans l'exploration des plasmocytomes extra-osseux notamment ceux à localisation rétro-péritonéale.

Ces localisations sont rarement décrites, probablement en rapport avec la discrétion de leur tableau clinique et parce que l'échographie n'est pas systématique dans le bilan du myélome (119 ;4)

VI. DIAGNOSTIC POSITIF :

Généralement, les patients symptomatiques se présentent avec des symptômes osseux, une insuffisance rénale, une anémie, des infections bactériennes récurrentes (en rapport avec l'hypogammaglobulinémie), et parfois une découverte fortuite d'une vitesse de sédimentation élevée. Ce sont des manifestations révélatrices habituelles de ce désordre plasmocytaire (137 ; 138).

Ces principales complications sont dues à l'expansion et l'accumulation tumorale médullaire et à la production en quantité importante d'Ig ou à leur propriétés toxiques.

Un panel d'investigations paracliniques sont listées ci-joint (Tableau XXV) permettant de confirmer le diagnostic du myélome multiple ou de révéler ces complications (138).

Tableau XXV: investigations aidant au diagnostic du myélome multiple (2)

Site et test	Ce qu'il faut rechercher ?
Sang -Immunoélectrophorèse et Immunofixation sériques -profil des immunoglobulines -β2microglobuline -dosage des chaînes légères libres -hématologie -biochimie	Paraprotéine ou composé « M » 53% IgG, 20% IgA et rarement IgM Immunoparésie Elevé (> 2-5 mg/L) Ratio κ/λ altéré Anémie, thrombopénie, taux de sédimentation érythrocytaire élevé, plasmocytose sanguine périphérique Taux élevés de : créatinine, urée, acide urique, LDH, C-réactive protéine, et calcium sérique
Urine -Immunoélectrophorèse - Immunofixation	et Bence-Jones (20% maladie à chaînes légères)
Moelle osseuse -aspirée -biopsiée (Trephine ?)	Plasmocytes tumoraux, morphologie, cytogénétique, FISH Cellularité, dépôts amyloides, densité micro-vasculaire=DMV(angioogénèse)
Os -étude du squelette -DEXA-scan (ostéodensitométrie) -TDM/IRM/PET	Lésions lytiques, fractures Osteoporose, os cicatriciel En cas de plasmocytomes
Dans le corps entier -protéine sérique amyloïde (SAP=Serum amyloid protein)	Surcharge et dépôts amyloïdes

DEXA= Dual energy x-ray absorptiometry

A l'opposé, chez des sujets asymptomatiques, la découverte souvent fortuite d'une forte accélération de la vitesse de sédimentation (> 100 mm/ 1h), d'un pic à base étroite à l'électrophorèse, d'une immunoglobuline monoclonale IgG ou IgA à l'immunoélectrophorèse

sérique ou d'une protéinurie de Bence-Jones, conduit le clinicien à suspecter ce diagnostic en dépit de l'absence totale de symptômes cliniques.

L'International Myeloma Working Group avait publié de nouveaux critères diagnostiques du myélome symptomatique, incluant :

- la détection d'une plasmocytose médullaire $\geq 10\%$ (soit au niveau du myélogramme, soit au niveau d'une biopsie tissulaire) ;

- la mise en évidence d'une paraprotéine monoclonale dans le sérum et/ou dans les urines ;

- et finalement la présence de dommages d'organes « end-organ damage » : l'hypercalcémie, l'insuffisance rénale, l'anémie ou les lésions osseuses (regroupés sous l'acronyme anglais « CRAB » pour : hypercalcemia, renal failur, anemia or bone lesions), chacun de ces désordres répond à la définition des dommages ou lésions d'organe :end-organ injury (139) (Tableau XXVI).

Les patients ne présentant pas ces caractéristiques seront considérés porteurs de myélome asymptomatique, et ne seront traités qu'après la survenue de ses symptômes (140 ; 141).

Tableau XXVI : Critères des dommages tissulaires (end-organ damage) causées par le myélome multiples (CRAB) (139 ; 142)

Hypercalcémie	Calcium sérique $> 0,25$ mmol/L (1 mg/L) au dessus des limites supérieures de la normale ou $> 2,75$ mmol/L (11mg/dL)
Insuffisance rénale	Creatinémie > 173 mmol/L (1,96 mg/dl)
Anémie	Hb est de 2 g/dL de moins en dessous des limites de la normale ou Hb < 10 g/dL
Lésions osseuses	Lésions lytiques ou ostéopénie avec fractures- compressions
Autres	Hyperviscosité symptomatique, amylose, infections bactériennes récurrentes (> 2 épisodes/12 mois)

Le MM est la plus fréquente des dysglobulinémies monoclonales malignes. Son diagnostic est habituellement facile sur des signes cliniques évocateurs, la présence d'une plasmocytose

médullaire supérieure à 10 % et l'existence d'une immunoglobuline monoclonale sérique et/ou urinaire. Des critères diagnostiques ont été publiés, mais ils sont sans réelle utilité dans les cas habituels et ne résolvent pas toujours les cas difficiles (3).

1 – Diagnostic de myélome chez les malades symptomatiques :

Lorsque le MM est symptomatique, c'est le plus souvent l'altération de l'état général et les douleurs osseuses qui dominent le tableau clinique. Les fractures pathologiques (dites aussi spontanées) sont notées chez un tiers des patients, et les tumeurs osseuses (plasmocytomes) sont possibles. Les principales complications sont décrites dans le tableau III. Elles peuvent être révélatrices : notamment l'anémie, l'insuffisance rénale, l'hypercalcémie, les complications osseuses et infectieuses.

Poser le diagnostic positif de MM est le plus souvent aisé en confrontant les critères cliniques, radiologiques, biochimiques et cytologiques.

En effet, 2 moyens simples vont permettre de souligner l'existence d'une prolifération plasmocytaire tumorale :

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

Les critères diagnostiques du MM édités par le SWOG (South-West Oncology Group) en 1977 sont rapportés ci-joint :

CRITERES MAJEURS:

- I – Tumeur plasmocytaire sur une biopsie
- II – Plasmocytose médullaire >30%
- III – Pic monoclonal sérique IgG>30g/l, IgA>20g/l

Excrétion de chaînes légères kappa ou lambda>1g/24h en l'absence de toute autre protéinurie

CRITERES MINEURS

- a- Plasmocytose médullaire entre 10 et 30%
- b- Composant monoclonal sérique ou urinaire inférieur aux taux cités en III
- c- Lésions osseuses lytiques
- d- Baisse des Ig: IgM<0.5g/l; IgA<1g/l ou IgG<6g/l

Signes non-spécifiques renforçant le diagnostic :

- Anémie
- Hypercalcémie
- Hyperazotémie
- Hypoalbuminémie
- déméralisation et fractures compressives.

Le diagnostic sera retenu chez des patients symptomatiques dans les cas suivants:

-au moins un critère majeur + un critère mineur :

1/ I + b ou c ou d

2/ II + b ou c ou d

3/ III + a ou c ou d

-trois critères mineurs, dont au moins a+b :

4/a+b+c, a+b+d

Au terme de l'étape clinique et des examens paracliniques, le malade est classé selon la classification pronostique de Durie et Salmon (144).

Malgré que la cyto-morphologie médullaire et l'analyse électrophorétique demeurent le gold-standard, autres techniques comme l'immunophénotypage, l'analyse du contenu ADN et du cycle cellulaires font désormais partie intégrante du processus diagnostique (145).

2- diagnostic de myélome chez des sujets asymptomatiques :

LE MYÉLOME MULTIPLE ASYMPTOMATIQUE (« SMOLDERING MYELOMA ») correspond à un MM cliniquement stable pendant des années avant que la chimiothérapie ne soit nécessaire

(127), et sa reconnaissance est donc essentielle. Ces patients répondent le plus souvent aux critères de MM de stade I de Durie et Salmon. Ces MM asymptomatiques représentent une situation clinique fréquente (20 % des MM). Leur évolution est inévitable, mais il n'y a pas d'intérêt en termes de survie à débiter une chimiothérapie au diagnostic, plutôt qu'à l'apparition de signes d'évolutivité.

L'évolution peut être définie par l'augmentation de la masse tumorale et le passage à un stade II-III de Durie et Salmon. La rapidité d'évolution est très variable d'un patient à l'autre.

Dans plusieurs études, l'existence d'anomalies osseuses à l'IRM, retrouvées chez 29 % à 50 % des patients, est associée à une progression plus rapide (133).

Trois facteurs pronostiques ont été isolés : un pic monoclonal <30 g/L, un isotype IgA, une protéinurie de BJ <50 mg/j. La médiane de progression est de 17 mois si deux de ces facteurs ou plus sont présents, 40 mois si un seul facteur est retrouvé, 95 mois en leur absence. Dans cette étude, l'IRM était un facteur de pronostic important dans le groupe intermédiaire : une IRM anormale était retrouvée dans 40 % des cas et associée à un temps médian de progression de 21 mois.

Lorsque la chimiothérapie est initiée lors de la progression de la maladie, la sensibilité au traitement est identique à celle des patients symptomatiques.

Des travaux récents ont mis en évidence que les seules différences entre gammopathie monoclonale bénigne et myélome multiple infraclinique, donc de faible masse tumorale, ne tenaient pas au volume du pool plasmocytaire synthétisant l'Ig monoclonale mais à sa cinétique. Cette cinétique et activité plasmocytaire sont explorées in vitro par : la cytochimie des plasmocytes notamment l'étude de l'activité phosphatase acide surtout l'étude de la synthèse d'ADN des plasmocytes par incorporation de thymidine tritiée. Ces techniques ne peuvent être réalisées que par des centres spécialisés.

Dans ces conditions, seule l'évolution permettra de trancher, ainsi la surveillance clinique et biologique devient cruciale.

Critères diagnostiques de myélome asymptomatique : critères diagnostiques du myélome multiple avec les limites suivantes

Pic IgG <50 g/L

Pic IgA <30 g/L

Bence-Jones <4 g/24 h

Hb $\geq$ 10 g/L

Calcémie normale

Pas de lésion osseuse sauf un plasmocytome

Plasmocytes dystrophiques ou >10 % de plasmocytes

Absence d'altération de l'état général

VII. FORMES CLINIQUES :

Le myélome multiple tel qu'il fut décrit par Kahler n'est que la principale forme anatomo-clinique des proliférations plasmocytaires malignes.

Il est nécessaire de présenter quelques myélomes particuliers qui, bien que plus rares que la forme habituelle, ont un pronostic très différent, parfois meilleur, parfois bien plus mauvais.

1 – Formes sans manifestations osseuses :

L'absence de toute manifestation osseuse clinique et radiologique est rare. L'affection se révèle alors par d'autres manifestations en particulier rénale.

1-1 Formes rénales :

Elles sont rares, mais doivent attirer l'attention du clinicien devant :

–une protéinurie isolée sans caractère de thermosolubilité. Dans ce cas, il faut pratiquer une immunoélectrophorèse plus fiable pour le diagnostic du myélome à chaînes légères.

- une anurie brutale survenant après une urographie intraveineuse.
- une insuffisance rénale aiguë ou chronique d'étiologie inconnue nécessitant une thérapeutique appropriée dans l'immédiat.

1-2 formes hématologiques :

Il s'agit souvent d'une anémie arégénérative ou d'un syndrome hémorragique. Le diagnostic est confirmé par les examens biologiques et cytologiques.

2- Formes immunochimiques :

Les myélomes multiples peuvent être définis par l'immunoglobuline monoclonale et par ordre de fréquence décroissante on rencontre des MM à IgG, IgA, chaînes légères et exceptionnellement des MM à IgM, IgD et IgE.

2-1 Myélomes à IgG :

Ce sont les plus fréquents, ils représentent près de 60% des cas, et sont ceux qui ont le taux d'immunoglobuline le plus élevé et s'accompagnent fréquemment de complications infectieuses à cause du déficit des Ig normales.

Dans 30 à 60% des cas, ils s'accompagnent de protéinurie de Bence-Jones. Ils se manifestent plus tardivement et évoluent plus lentement que les autres MM. Ils s'accompagnent peu d'hypercalcémie et d'amylose.

Dans notre série, les MM à IgG représentent.....des cas colligés.

2-2 Myélomes à IgA :

Leur fréquence est de 15 à 30% des cas. Ils se manifestent plus tôt et plus rapidement que les MM à IgG.

A l'électrophorèse, ils se manifestent par un pic gamma ou bêta, exceptionnellement par un pic alpha 2. L'hypercalcémie et l'amylose sont plus fréquentes que dans les MM à IgG.

Leur fréquence est estimée à.... Des cas dans notre série.

2-3 Myélomes à chaînes légères :

Leur fréquence est de 10 à 21%. Ils se révèlent plus tôt que les myélomes à IgG et IgA. Ils sont plus sévères par leur croissance rapide et leurs complications. Leur particularité réside en leur poids moléculaire très faible, de ce fait, ils sont ultra-filtrables et passent dans les urines et donnent le phénomène de protéinurie thermosoluble. Leur taux plasmatique est faible, ils s'accompagnent pas d'hyperprotidémie, la vitesse de sédimentation est souvent normale.

L'EPP ne montre qu'une diminution des trois classes d'Ig (hypogammaglobulinémie). L'IEP sérique met en évidence des chaînes légères (surtout avec un sérum anti- κ , anti- λ). L'électrophorèse des urines met en évidence les chaînes légères, et c'est l'immunoélectrophorèse des urines qui précisera le type.

Le pronostic de ces formes est aggravé par la survenue d'une insuffisance rénale, des dépôts amyloïdes, une diminution de la sensibilité à la chimiothérapie.

2-4 Myélomes à IgD

Leur fréquence est de 1 à 2%. Ce sont des myélomes de diagnostic difficile du fait de leur manifestation protidique discrète. Le pic des Ig monoclonales peu marqué, la grande fréquence des chaînes légères lambda entraînant des complications rénales précoces, une hypercalcémie, une atteinte extra-médullaire (rein, foie, rate) et des dépôts amyloïdes qui caractérisent cette variété de MM.

La survie est généralement rapportée comme étant plus courte que celle des autres types de myélomes (9 à 17 mois), mais les MM à IgD sont souvent diagnostiqués après une longue phase d'évolution.

2-5 Myélomes à IgM :

Leur fréquence est différemment appréciée par les auteurs (0,5 à 5%). Ils posent un problème de diagnostic différentiel avec la maladie de Waldenström avec laquelle il n'y a aucun critère commun clinique, ni cytologique.

2-6 Myélomes à IgE :

Ils sont rares, caractérisés par un taux élevé d'IgE dans le sang, une plasmocytose, sans lésions radiologiques.

2-7 Myélomes biclonaux :

Les gammopathies biconales représentent 1% des gammopathies monoclonales. Il existe plusieurs variétés selon le type de chacune des deux paraprotéines.

Les deux immunoglobulines associés sont le plus souvent de classe différente mais avec le même type de chaînes légères. L'association IgG et IgA est la plus fréquente.

Les corrélations cliniques ne paraissent pas différentes de celles établies pour les myélomes monoclonaux.

2-8 Myélomes non sécrétants :

Les patients porteurs d'un myélome non sécrétant (1% des MM) n'ont pas de protéine monoclonale dans le sérum ou dans les urines et après étude soignée de l'électrophorèse et l'immunoélectrophorèse sérique et urinaire.

Ils sont évoqués devant des signes osseux d'aspects clinique et radiologique malins et la certitude diagnostique est fondée sur l'identification d'une protéine monoclonale intracytoplasmique par marquage en immunoperoxydase ou en immunofluorescence.

Plus d'une douzaine de patients ont été décrits pour lesquels il n'a pas pu être mis en évidence de protéine monoclonale intracytoplasmique.

Deux hypothèses sont établies, il peut s'agir :

–soit d'une accumulation d'immunoglobuline intracellulaire puis d'une diminution du taux de synthèse.

–soit d'une ostéolyse rapide après exrétion d'IG myélomateuse de structure anormale.

En pratique, lorsqu'on est devant un tableau clinique évocateur de MM mais sans preuve biologique (absence d'Ig dans le sang et dans les urines), il ne faut pas hésiter à faire une ponction sternale voire une biopsie ostéomédullaire et faire une étude à l'immunofluorescence.

2-9 Myélomes à cryoglobulines :

Les cryoglobulines sont des protéines qui précipitent ou forment un gel à froid et se stabilisent à la chaleur. La fréquence des myélomes à cryoglobulines est évaluée à 5% des cas. Les cryoglobulines sont le plus souvent de type IgM ou IgG, mais des cas de cryoglobulinémie de type IgA ou Bence Jones ont été rapportés.

La paraprotéine précipite à froid correspondant à une cryoglobuline de type I (immunoglobuline monoclonale isolée) ou de type II (immunoglobuline monoclonale et IgG polyclonales) (4) au niveau des capillaires d'où découle toute la symptomatologie :

–syndrome de Raynaud compliqué de lésions nécrotiques des doigts, des orteils, et des oreilles.

–hémorragies des muqueuses, purpura.

–thrombose diverses.

–surdité par obstruction de vaisseaux de l'oreille interne.

–hyperviscosité.

L'administration précoce de corticoides est le traitement le plus souvent proposé. Les cyclophosphamides, le chlorambucil ou l'azathiopurine peuvent être utilisés en l'absence de réponse. Dans certaines circonstances, les plasmaph  rese sont très efficaces ainsi que l'interféron $\alpha 2$.

3- PLASMOCYTOMES SOLITAIRES (67 ; 68) :

Ils constituent des tumeurs rares, représentant moins de 10 % des hémopathies plasmocytaires. On distingue classiquement les plasmocytomes solitaires osseux et extraosseux.

3-1 Plasmocytomes solitaires osseux :

Les plasmocytomes osseux sont observés dans deux tiers des cas chez des hommes, à un âge médian d'environ 55 ans, soit de 10 ans inférieur à la médiane d'âge de survenue du MM. L'atteinte la plus fréquente est vertébrale, mais dans 20 % des cas, l'os touché est une côte, une clavicule, le sternum, un os long. La douleur est le signe clinique révélateur le plus fréquent. Une compression médullaire ou une épидурite associée sont plus rares. La radiographie retrouve une lésion lytique bien délimitée. Le scanner et l'IRM décrivent mieux l'étendue de la lésion.

Leurs critères diagnostiques ont évolué au fil du temps et sont maintenant plus stricts. Il est recommandé de ne retenir dans ce cadre que les patients présentant :

- une lésion ostéolytique unique due à une infiltration par des plasmocytes clonaux ;
- avec un examen médullaire à distance de la lésion normal sans maladie clonale ;
- des radiographies standards du squelette et IRM du rachis normales ;
- absence d'anémie, d'hypercalcémie, ou d'atteinte rénale attribuables à un MM ;
- absence ou faible taux du composant monoclonal dans le sérum et les urines, et absence d'hypogammaglobulinémie. Cette protéine monoclonale est présente dans le sérum ou les urines chez 24 à 72 % des patients, à un taux habituellement plus faible que dans le MM.

Avec ces critères, cette forme clinique tend aujourd'hui à devenir de plus en plus rare.

Le traitement de choix est la radiothérapie localisée, en prenant soin d'irradier une zone d'os normale de part et d'autre de la lésion. La dose habituelle administrée pour stériliser la lésion et éviter les rechutes locales est, selon les auteurs, de 40 à 50 Gy. L'efficacité sur le contrôle de la douleur est en général rapide. Le taux du composant monoclonal diminue lentement sur quelques mois à années, mais peut ne pas totalement disparaître. L'adjonction à

l'irradiation d'une chimiothérapie adjuvante n'est pas recommandée, n'ayant pas prouvé son efficacité, en termes de récurrence ou d'évolution vers un MM. Parfois la radiothérapie complète une intervention de chirurgie orthopédique rachidienne (de stabilisation ou du fait d'une compression neurologique) ou sur un os long (traitement d'une fracture ou enclouage préventif).

L'évolution se fait souvent vers un authentique MM avec un temps médian jusqu'à progression de 2 à 3 ans, mais aussi des MM très tardifs, jusqu'à 15 ans après la radiothérapie. Certains patients présentent des plasmocytomes osseux successifs, en différents sites, sans dissémination médullaire. Les plasmocytoses solitaires osseux sont souvent considérés comme une forme précoce de MM, mais la stabilisation de l'immunoglobuline monoclonale à un taux faible après radiothérapie évoque le retour à un état de MGUS. En cas d'évolution vers un MM, celui-ci est souvent de faible masse

tumorale et répond bien à la chimiothérapie. Ainsi, la médiane de survie des patients ayant un PSO est d'environ 10 ans (127).

3-2 Les plasmocytomes solitaires extraosseux :

ils sont des tumeurs souvent développées au niveau des voies respiratoires supérieures (fosses nasales, amygdales, nasopharynx, sinus) ou du tractus digestif. Leur traitement repose également sur la radiothérapie localisée, souvent curative. Leur pronostic est meilleur que celui des plasmocytomes osseux solitaires, avec une moindre tendance à la dissémination (69).

4- LEUCEMIES A PLASMOCYTES :

La leucémie à plasmocytes réalise un tableau clinique et hématologique gravissime, pouvant être la forme d'évolution terminale d'un MM (leucémie à plasmocytes secondaire) ou survenir de novo (leucémie à plasmocytes primitive). Cette dernière entité représente environ 4 % des MM, et sa présentation clinique est proche de celle d'une leucémie aiguë avec anémie et thrombopénie sévères, localisations extraosseuses et fièvre. La plasmocytose sanguine est par

définition supérieure à $2 \times 10^9/L$ (ou 20 % des cellules du sang périphérique) et les cellules malignes ont des caractéristiques phénotypiques et cytogénétiques les distinguant de la forme habituelle du MM. La chimiothérapie melphalanprednisone est inefficace, et les médianes de survie restent courtes avec les polychimiothérapies, à 18 et 20 mois dans deux séries récentes (146 ; 147).

5- MYELOME OSTEOSCLEROTIQUE OU OSTEOCONDENSANT (POEMS SYNDROME) :

Ce syndrome, de pathogénie encore inconnue, associe de façon variée polyneuropathie périphérique (P), sensitivomotrice, diffuse et progressive, organomégalie (O), endocrinopathie (E), composant monoclonal (M), et anomalies cutanées (S=skin) (hyperpigmentation) (74 ;149), en l'absence d'amylose.

S'associent à ces signes principaux des manifestations systémiques, des oedèmes pouvant aller jusqu'à une anasarque, une thrombocytose. D'autres signes cliniques font partie de la présentation clinique : hypertension artérielle (HTA), insuffisance rénale, thromboses, insuffisance cardiaque congestive.

L'âge moyen au diagnostic est de 51 ans, et ce syndrome prédomine chez l'homme (60 % des cas environ). Une prolifération plasmocytaire synthétisant généralement une chaîne légère d'isotype κ et associée à des lésions osseuses ostéocondensantes est identifiée. Le plus souvent, le syndrome POEMS ne s'associe pas à un myélome multiple selon les critères usuels, mais à une gammopathie monoclonale de signification indéterminée, à un plasmocytome, à une maladie de Castleman. Des cytokines ont été impliquées dans la pathogénie de la maladie : interleukine (IL) 1b, IL 6, *tumor necrosis factor* (TNF)- α . Le *vascular endothelial growth factor* (VEGF) produit par le clone plasmocytaire aurait un effet proangiogénique important et augmente comme les autres cytokines libérés la perméabilité capillaire (146 ; 149).

La médiane de survie est supérieure au MM de stade II-III, et actuellement estimée à 165 mois. Le rôle de la prolifération plasmocytaire paraît primordial, étant donné l'amélioration de

l'ensemble des signes par le traitement antitumoral, et notamment par l'irradiation d'un plasmocytome solitaire. L'éradication du clone plasmocytaire avec une chimiothérapie intensive peut permettre une amélioration (150).

Ainsi le traitement est non codifié, mais une évolution favorable après traitement intensif et autogreffe de cellules souches périphériques a été récemment rapportée (151 ; 152). Il existe aussi des plasmocytomes solitaires condensants avec neuropathie, pour lesquels une irradiation localisée peut permettre la disparition de la neuropathie.

6- MYELOMES ASYMPTOMATIQUES :

Ils sont diagnostiqués de façon fortuite, le plus souvent par le biais d'une électrophorèse des protéines sériques pratiquée de façon systématique ou lors du bilan d'une autre pathologie. Ces patients, désignés aussi comme des MM indolents (*smoldering* pour les auteurs anglo-saxons) auront une période de stabilité clinique avant la nécessité de débiter la chimiothérapie (68).

Ils sont en majorité au stade I de la classification pronostique de Durie et Salmon, et il peut être difficile voire impossible de les différencier de patients atteints de MGUS (144).

L'incidence des MM asymptomatiques varie avec le temps et en fonction du mode de recrutement. Dans une série de 638 patients consécutifs diagnostiqués au MD Anderson Cancer Center entre 1974 et 1991, 15 % des patients entraient dans ce cadre (127). Ils étaient 34 % dans une série italienne de patients diagnostiqués entre 1987 et 1990 (137) et 44 % dans une série nordique (153).

Ces MM évoluent vers des formes symptomatiques et lytiques mais avec des temps jusqu'à progression variables, parfois de plusieurs années. Une plasmocytose médullaire et un composant monoclonal plutôt élevés, une anémie, l'existence d'une ou plusieurs lésions osseuses et des anomalies osseuses en IRM (alors que les radiographies standards sont

normales) sont, en routine, les éléments associés à un temps jusqu'à progression court (68 ; 127 ; 128 ; 154).

7- MYELOME DU SUJET JEUNE :

Le myélome survient rarement avant l'âge de 40 ans, et très peu de travaux concernant le myélome du sujet jeune ont été publiés.

BLADE et al. ont colligé 10 patients âgés de moins de 30 ans atteints de MM de Janvier 1956 à Décembre 1992. Pour ces auteurs, la fréquence du MM les sujets de moins de 30 ans est de 0,3%, le tableau clinique de MM est typique dans 70% des cas, le myélome est à chaînes légères dans 50% des cas, de type IgD dans 20% des cas, la réponse à la chimiothérapie conventionnelle est similaire à celle des patients plus âgés.

La médiane de survie à 5 ans et à 10 ans est respectivement de 69% à 31% donc considérablement plus longue que chez les sujets beaucoup plus âgés (20).

Dans notre série, un seul patient âgé de moins de 40 ans a été pris en charge par dans notre service.

VIII. DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL :

Si le diagnostic positif du myélome multiple est facile à porter devant les signes biologiques, radiologiques et cytologiques. Il est parfois difficile d'affirmer le diagnostic lorsque l'un des critères manque.

Ces problèmes diagnostiques sont généralement résolus par une confrontation des données cliniques, radiologiques, cytologiques et biologiques. Quelques points méritent d'être discutés, afin d'éliminer certains diagnostics différentiels.

1 – A L'ETAPE CLINIQUE :

Les douleurs osseuses et radiculaires au cours du myélome sont de type inflammatoires, d'allure progressive et ne sont pas calmées par le repos, parfois mêmes résistantes aux anti-inflammatoires, ce qui permet de les différencier des douleurs ostéoporotiques ou arthrosiques qui sont de type mécaniques.

2 – A L'ETAPE RADIOLOGIQUE :

2-1 Décalcification :

En présence d'une image de décalcification, il faut penser à une ostéoporose sénile, post-ménopausique chez la femme et parfois à une ostéomalacie. Dans ce cas, c'est le bilan phosphocalcique qui va trancher.

2-2 Images lacunaires :

La présence d'images lacunaires à l'emporte-pièce, surtout lorsqu'elles sont irrégulières, doit faire discuter :

–des métastases d'un cancer viscéral primitif : surtout du rein, de la thyroïde, de la prostate, du poumon et du sein. L'image radiologique apparaît sous forme de lacunes de taille variable, arrondies, ovalaires ou irrégulières, homogènes ou non, le plus souvent mal limitées sans ostéosclérose de bordure.

–une ostéoporose parathyroïdienne, mais le bilan clinique et phosphocalcique permet de trancher.

–la leucémie à tricholeucocytes doit être évoquée devant des lésions lytiques au niveau des fémurs et du bassin. Le tableau clinique peut comporter des douleurs, des infections bactériennes et fongiques, parfois une altération de l'état général. Seule la biopsie affirme le diagnostic en montrant au niveau des lésions une infiltration par les tricholeucocytes.

–une réticulose maligne, surtout l'histiocytose X.

2-3 Lésion unique :

Elle se voit en cas de plasmocytome osseux solitaire réalisant une image lytique ou cloisonnée. Dans ce cas le diagnostic différentiel se fera avec des tumeurs osseuses bénignes, malignes et les tumeurs à myélopaxes. Seule la biopsie permet de porter le diagnostic.

3- A L'ETAPE IMMUNOCHIMIQUE :

La présence d'une gammapathie monoclonale n'est pas spécifique du MM. Devant une protéine monoclonale isolée, il est difficile de faire la distinction entre gammapathie monoclonale bénigne, un myélome multiple, une macroglobulinémie ou une prolifération lymphoïde à un stade précoce.

3-1 Gammapathie monoclonale de signification indéterminée :

Cette dénomination est préférable à celle de gammapathie monoclonale « bénigne », et similaire au terme anglo-saxon de MGUS (*monoclonal gammopathy of undetermined significance*). C'est la plus fréquente des gammapathies monoclonales, et c'est, après 50 ans, le principal diagnostic différentiel biologique du myélome multiple. Sa prévalence augmente avec l'âge : 2 % des sujets à 50 ans, 3 % à 70 ans, 10 % à 80 ans. Les critères diagnostiques sont donnés dans le tableau I : cette gammapathie monoclonale à taux faible, totalement asymptomatique, s'accompagne d'une proportion faible de plasmocytes médullaires jamais dystrophiques. Il n'y a pas de diminution du taux des autres immunoglobulines. La protéinurie de Bence-Jones doit être absente ; présente (à un taux très faible), elle aurait une signification péjorative. L'IRM est toujours normale. On peut rapprocher des MGUS certaines gammapathies monoclonales découvertes au cours des maladies infectieuses ou inflammatoires chroniques. Le caractère stable du pic fait partie de la définition des MGUS, dont le diagnostic ne peut donc être affirmé d'emblée.

C'est le risque de transformation maligne, parfois après plusieurs années, qui justifie la surveillance très prolongée de ces patients. Dans une étude rétrospective portant sur 1 384

patients ayant un MGUS diagnostiqué entre 1960 et 1994, il est rapporté un risque de progression de 1 % par an, plus fréquent lorsque le pic est plus élevé, qu'il s'agisse d'un isotype IgA ou IgM (156 ; 157). En revanche, la présence d'une hypogammaglobulinémie au diagnostic, observée chez 29 % des patients, n'est pas prédictive d'évolution plus rapide (156 ; 157).

La probabilité de progression est de 14 % à 10 ans, selon une étude portant sur 1 104 MGUS (158). Avec un recul médian de 65 mois, 6 % des MGUS évoluent vers un MM, un patient vers un plasmocytome extramédullaire, un patient vers une amylose immunoglobulinique, 12 vers une macroglobulinémie de Waldenström, six vers un lymphome non hodgkinien et un vers une leucémie lymphoïde chronique.

Les facteurs prédictifs d'évolution dans cette étude sont :

- une plasmocytose > 5 % ;
- une protéinurie de Bence-Jones détectable ;
- une hypogammaglobulinémie ;
- une augmentation de la VS (156).

Aucune étude pronostique cytogénétique n'a encore été publiée. La présence d'une monosomie 13 dans certaines cellules plasmocytaires au stade de MGUS pourrait s'associer à un risque accru de transformation en MM (156). Ce point reste à confirmer.

Critères diagnostiques du MGUS : gammopathie monoclonale de signification indéterminée

I – Pic monoclonal sérique **stable**

IgG < 35 g/L

IgA < 20 g/L

BJ < 1,0 g/24 h

II – Plasmocytose médullaire < 10 % (plasmocytes non dystrophiques)

III – Absence de lésion osseuse

IV – Absence de symptôme et d'anémie

Le problème de diagnostic différentiel réel se situe entre les MGUS et les MM asymptomatiques à faible masse tumorale. Souvent l'évolution seule permet de trancher, l'expansion plasmocytaire médullaire et l'élévation de la protéine monoclonale, a fortiori l'apparition de lésions ostéolytiques et de signes cliniques, signant le diagnostic de MM.

Dans l'état actuel des connaissances, la confusion de ces deux entités n'a du rester sans conséquences cliniques, car tous ces patients ne relèvent que d'une surveillance attentive, sans recours à un traitement. Des expertises biologiques sophistiquées ont été menées durant ces dernières années pour comprendre la transition entre l'état prémalin, représenté par la MGUS et le MM. Importantes qu'elles soient sur le plan physiopathologique, ces investigations, réservées à des laboratoires très spécialisés, n'ont le plus souvent pas été capables de qualifier de façon fiable la situation d'un patient particulier. Ainsi, dans le domaine de la cytogénétique, l'anomalie -13/13q- et les réarrangements affectant la région 14q32 peuvent être observés dans les deux états, y compris les translocations t(11 ; 14)(q13 ; q32) et t(4 ; 14)(p16 ; q32) (159 ; 160). Si l'on s'adresse aux cytokines et molécules de surface, la détection de l'acide ribonucléique messager (ARNm) de l'IL 1b (161) et l'expression de la molécule CD56 (162) ont été utilisées. Comme la cytogénétique, l'étude extensive du phénotype des cellules plasmocytaires constate qu'il existe dans les MGUS, des cellules plasmocytaires polyclonales résiduelles (163). Une résorption osseuse excessive est retrouvée beaucoup plus fréquemment dans le MM, y compris à faible masse tumorale, que dans les MGUS (162). Une diminution de l'index d'apoptose des plasmocytes a été démontrée durant la transition :

MGUS – MM asymptomatique – MM évolutif (164).

En pratique, ce sont finalement des éléments simples qui gardent valeur d'orientation. Les MGUS ont un taux d'immunoglobuline monoclonale plutôt faible (inférieur à 20 g/L pour l'IgG, à 10 g/L pour l'IgA), une protéinurie de Bence Jones nulle ou faible (inférieure à 300 mg/24 heures), une plasmocytose médullaire faible (inférieure à 10 %) faite de plasmocytes non dystrophiques. Bien entendu, il n'existe, ni lésions ostéolytiques, ni anémie, ni insuffisance rénale, ni hypercalcémie (sauf à considérer que ces anomalies aient une autre étiologie).

L'hypogammaglobulinémie polyclonale, c'est-à-dire la diminution des autres classes d'immunoglobulines, n'est pas un bon élément de diagnostic différentiel puisqu'elle est présente dans 20 à 30 % des MGUS.

Tableau XXVII : Critères diagnostiques du myélome multiple selon l'International Myeloma Working Group (142)

Gammapathie monoclonale de signification indéterminée (MGUS)	Myélome asymptomatique (SMM)	Myélome symptomatique
Protéine M dans le sérum <30g/L Plasmocytose clonale médullaire <10% Pas d'évidence de dommages organiques (end-organ damage)	Protéine M sérique ≥30g/L Plasmocytose clonale médullaire ≥10% Pas d'évidence de dommages organiques (end-organ damage)	Protéine M dans le sérum et/ou urine Plasmocytose clonale médullaire* Anomalies en rapport avec des dommages organiques ou tissulaires
*la majorité des plasmocytes (>90%) montrent un phénotype « néoplasique » si on pratique la cytométrie de flux.		

Les critères diagnostiques du MGUS et SMM ont été récemment révisés (Tableau XXVII). MGUS est défini par la présence d'une protéine monoclonale sérique (M-protein) < 3 g/dl, une plasmocytose médullaire < 10%, l'absence d'anémie, l'hypercalcémie, les lésions lytiques osseuses, ou l'insuffisance rénale attribuables à ce désordre proliférative (139 ; 165). Le diagnostic du SMM demande une protéine sérique M ≥ 3 g/dL ou une plasmocytose médullaire ≥ 10%, plus l'absence de l'anémie, l'hypercalcémie, les lésions lytiques osseuses, ou l'insuffisance rénale dues à la prolifération tumorale (139 ; 165). Cliniquement l'intérêt essentiel de subdiviser/scinder les désordres plasmocytaires pré-malignes en ses deux entités distinctes est du au risque de progression à l'état malin qui diffèrent entre MGUS et SMM, 1% par an versus 10-20% par an, respectivement (166 ; 167). Cette différence de risque de progression implique une prise en charge différente en termes de fréquence, de suivi, le développement et la mise en

place de stratégies de chimioprévention. Biologiquement, MGUS et SMM représentent probablement un continuum d'expansion plasmocytaire clonale et limitée (168)

3-2 Macroglobulinémie de Waldenström :

La macroglobulinémie est la conséquence de la prolifération incontrôlée de lymphoplasmocytes sécrétant une protéine monoclonale de type IgM. L'étiologie de cette affection est inconnue, mais elle survient plus fréquemment au sein de certaines familles. L'âge moyen des patients au moment du diagnostic est de 60 ans, et environ 60% sont de sexe masculin.

La présentation clinique associe habituellement une altération de l'état général, fatigue et saignements. D'autres manifestations comme des troubles de la vision, une dyspnée, des troubles neurologiques, des infections à répétition, ou une défaillance cardiaque congestive peuvent être présents. Contrairement au myélome, les lésions lytiques des os, l'insuffisance rénale et l'amylose sont rares. Les signes cliniques incluent la pâleur, l'hépto-splénomégalie et les adénopathies. Au niveau oculaire, des hémorragies rétinienne, un exsudat et des congestions veineuses peuvent survenir. La neuropathie sensitivomotrice périphérique est habituelle. L'atteinte pulmonaire se manifeste par des infiltrats pulmonaires diffus et des épanchements pleuraux. Sur le plan biologique, presque tous les patients présentent une anémie normochrome normocytaire, la cholestérolémie est habituellement basse, un pic pointu et étroit au niveau des gammaglobulines caractérise le tracé électrophorétique. 75% des protéines de type IgM ont une chaîne légère de type κ . 80% des patients ont une chaîne légère monoclonale dans les urines dont le taux est habituellement modéré. La moelle est riche à la biopsie médullaire, infiltrée de façon massive par les cellules lymphoïdes et plasmocytaires. La formation de rouleaux d'hématies est caractéristique et la vitesse de sédimentation élevée tant qu'il n'y a pas de prise en gel du plasma. Environ 10% des macroglobulines sont des cryoglobulines (99).

3-3 Autres affections :

a-Maladies des chaînes lourdes α :

C'est un syndrome lymphoprolifératif particulier, atteignant les populations du pourtour méditerranéen, caractérisé par une infiltration plasmocytaire massive de la muqueuse digestive responsable d'un syndrome de malabsorption, diarrhée et douleurs abdominales. Le profil électrophorétique des protéines du sérum montre dans 50% des cas une bande large discrète dans la région de migration des α_2 et des β_2 globulines. Le diagnostic repose sur la mise en évidence de la chaîne lourde monoclonale α . Le plus souvent, la maladie est évolutive et fatale. Il est possible d'obtenir des réponses au méphalan ou à la cyclophosphamide, associées à la prednisone (99).

b-Syndromes lymphoprolifératifs :

Leucémie lymphoïde chronique, lymphome.

c-infections chroniques :

Cirrhose, tuberculose.

d-collagénoses :

Polyarthrite rhumatoïde.

e-cancers viscéraux.

f-amylose primitive.

3-3 A L'ETAPE CYTOLOGIQUE :

Une plasmocytose qui dépasse 30% des éléments d'un myélogramme ne peut se voir que dans le myélome, mais elle est parfois difficile à mettre en évidence après plusieurs myélogrammes successifs du fait de l'infiltration essentiellement nodulaire.

Des plasmocytoses modérées peuvent se voir dans d'autres syndromes : maladie de waldenström, maladie des chaînes lourdes α , métastases des cancers épithéliaux, collagénoses, amylose, suppurations chroniques....

IX. TRAITEMENT :

1-Traitements symptomatiques (supportive care):

1-1 Traitement de l'anémie par l'érythropoïétine :

Le traitement de l'anémie s'est longtemps limité aux seules transfusions, la prescription tenant compte d'un éventuel phénomène d'hémodilution. L'anémie, fréquente au moment du diagnostic, peut se corriger chez les patients répondeurs au traitement, mais il n'est pas rare de la voir persister tout au long de l'évolution, sous une forme modérée qui ne justifie pas la transfusion, mais réduit cependant la qualité de vie des malades.

De nombreuses études ont utilisé l'érythropoïétine humaine recombinante dans le traitement des anémies persistantes au cours du myélome multiple avec des taux de réponse (élévation d'au moins 2 g/dL du taux d'hémoglobine) de 58 à 85 % (169). L'étude la plus importante a concerné 145 patients qui ont reçu des posologies d'érythropoïétine de 150 ou 300 UI/kg (injections sous-cutanées), trois fois par semaine (69 patients) ou un placebo (76 patients). Cette étude randomisée comportait une phase en double aveugle de 12 semaines, durant laquelle l'incidence des transfusions a été significativement réduite chez les patients recevant l'érythropoïétine (28 versus 47 %), indépendamment de l'histoire transfusionnelle des patients. Avec l'érythropoïétine, 38 patients (58 %) ont augmenté leur taux d'hémoglobine d'au moins 2 g/dL, et 33 patients (45,5 %) l'ont élevé à une valeur ≥ 12 g/dL, sans nécessité de transfusion. Chez les répondeurs au traitement, la durée moyenne pour une élévation de plus de 2 g/dL du taux d'hémoglobine a été de 46 jours. L'érythropoïétine est bien tolérée, et la réponse au traitement améliore la qualité de vie des patients (170).

L'anémie survient chez presque tous les patients au cours de l'évolution du myélome multiple. 50 à 60% des patients répondent à l'érythropoïétine (171 ; 172). Avec une amélioration de leur qualité de vie (173 ; 174 ; 175).

Ce traitement semble d'autant plus efficace que les taux d'érythropoïétine sériques endogènes sont bas (ou inadaptés à l'anémie), surtout s'il existe une insuffisance rénale associée. La prescription d'érythropoïétine nécessite, pour être pleinement efficace, la correction de toute inflammation, et l'assurance d'un stock ferrique suffisant pour éviter une carence en fer dite fonctionnelle. Cependant, la prescription d'érythropoïétine doit être guidée par l'état clinique du patient plus que par le chiffre d'hémoglobine. Par ailleurs, il faut rappeler que le meilleur traitement à long terme de l'anémie du myélome repose sur le traitement efficace de la prolifération plasmocytaire. Un effet antitumoral lié à l'injection d'érythropoïétine a été suggéré dans un modèle de MM murin (176).

1-2 Insuffisance rénale et myélome :

Une insuffisance rénale modérée est souvent réversible avec la mise en route de la chimiothérapie, la réhydratation et la correction d'une éventuelle hypercalcémie.

Dans une série récente, 26 % des patients retrouvaient une fonction rénale normale, et les facteurs prédictifs d'une récupération étaient un taux initial de créatinine sérique < 40 mg/L, une calcémie ≤ 115 mg/L et une protéinurie de Bence Jones ≤ 1 g/24 heures (177). Dans la moitié des cas, le retour à une fonction rénale normale se fait dans un délai de 6 semaines mais des récupérations plus tardives sont possibles (178). L'insuffisance rénale ne constitue pas par elle-même un facteur de résistance à la chimiothérapie, mais les décès précoces sont plus fréquents chez les patients insuffisants rénaux, observés dans les 2 mois chez 30 % des patients, alors qu'ils ne concernent que 7 % des patients à fonction rénale normale. Lorsqu'on exclut ces décès précoces de l'analyse de survie, la réponse à la chimiothérapie est identique chez les patients avec ou sans insuffisance rénale (177). La situation est comparable chez les patients nécessitant l'hémodialyse dès le diagnostic, puisque ceux qui survivent au moins 2 mois ont un

taux de réponse à la chimiothérapie de 40 % et une médiane de survie d'environ 2 ans, avec 30 % de longs survivants (179). Un apport hydrique suffisant est important pour faciliter l'excrétion de la protéine de Bence Jones, du calcium, de l'acide urique et d'autres métabolites.

Dans un essai randomisé mené par le Medical Research Council britannique (MRC), il a été montré qu'un apport hydrique au moins égal à 3 L/jour pouvait améliorer ou corriger l'insuffisance rénale chez 39/73 patients (180). Les échanges plasmatiques pourraient avoir une place dans le traitement de l'insuffisance rénale aiguë, associés à la chimiothérapie et si nécessaire à l'hémodialyse, mais les études contrôlées sont rares et divergentes (181).

L'insuffisance rénale aiguë doit être traitée rapidement par un apport approprié de fluides et d'électrolytes (parfois l'alcalinisation des urines s'avère utile) associé à une chimiothérapie type VAD dans un effort de réduire la masse tumorale le plus tôt possible. L'essai de plasmaphérèse chez des jeunes patients ayant une IRA est une approche raisonnable (171). L'hémodialyse ou la dialyse péritonéale est nécessaire en cas de survenue d'azotémie symptomatique (174).

1-3 Infection :

Les patients doivent être vaccinés contre le pneumocoque et l'haemophilus influenza et ceci indépendamment de leur état immunitaire. La mise en route rapide d'une antibiothérapie appropriée devant des infections bactériennes est primordiale.

Une antibioprophylaxie quotidienne à base de pénicilline orale est souvent bénéfique chez des patients développant des infections pneumococciques récurrentes.

La survenue de plusieurs infections opportunistes au cours des deux premiers mois après instauration de la chimiothérapie, rend l'administration orale et journalière de triméthoprim/sulfaméthoxazole très utile (174; 175).

L'administration intraveineuse de gammaglobulines est bénéfique dans les infections récurrentes mais elle est très chère et difficilement maniable (174). Les infections évolutives sont traitées par une antibiothérapie précoce, en évitant si possible les antibiotiques néphrotoxiques.

Les traitements préventifs, qu'il s'agisse de l'antibiothérapie prophylactique, des perfusions d'immunoglobulines polyvalentes ou de la vaccination antipneumococcique, restent en revanche beaucoup plus discutés. Dans un essai randomisé portant sur 57 patients, L'administration orale de triméthoprime-sulfaméthoxazole à la dose de 180/800 mg deux fois par jour, pendant les 2 premiers mois de la chimiothérapie, réduisait significativement le nombre d'épisodes infectieux bactériens (2,43 infections/an versus 0,29 ; $p = 0,001$) et de décès infectieux survenus au cours des 3 premiers mois, par rapport à un groupe contrôle non traité . Néanmoins, la toxicité cutanée de cette association antibiotique nécessitait un arrêt du traitement chez 25 % des malades. (182).

Une étude randomisée a aussi montré l'intérêt des immunoglobulines polyvalentes à forte posologie (400 mg/kg/j par voie intraveineuse, une fois par mois, pendant 1 an) dans la prévention des infections chez des patients en phase de plateau (183). Les patients tirant le plus grand bénéfice de cette attitude étaient ceux dont la réponse anticorps IgG à la vaccination antipneumococcique était faible. Il reste que la perfusion d'immunoglobulines polyvalentes chez des patients en phase de plateau n'est pas de pratique courante, du fait sans doute de la relative rareté des infections à ce stade de l'hémopathie.

Le recours aux vaccinations antipneumococcique et anti-Haemophilus influenzae type B est controversé. Seuls 19 % des patients obtiennent un titre anticorps protecteur après vaccination anti-Haemophilus type B (30). Après vaccination antipneumococcique, 38 % à 61 % des patients n'obtiennent pas de réponse immune protectrice (184 ; 185). Ainsi, certains auteurs ne recommandent pas ces vaccinations alors que d'autres, eu égard à la possibilité de protéger certains patients, au faible coût et à l'absence de toxicité, considèrent qu'elles peuvent être proposées (186).

1-4 Traitement du syndrome d'hyperviscosité :

Il n'existe pas de corrélation entre le niveau de viscosité sérique et l'intensité des symptômes cliniques. Ainsi l'indication de la plasmaphérèse dépend de l'importance des

symptômes et les changements perçus au niveau du fond d'œil. La plasmaphérèse soulage rapidement les signes et doit être démarrée indépendamment du niveau de viscosité sanguine (174).

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

1-5 Traitement des complications osseuses et des épisodes Hypercalcémiques (myélome bone disease) :

La chimiothérapie est souvent le plus efficace des traitements antalgiques. L'existence de douleurs osseuses doit faire prescrire des antalgiques en quantité suffisante, débutant par le paracétamol mais en n'hésitant pas à utiliser les morphiniques.

Les lésions douloureuses représentent l'indication habituelle de La radiothérapie localisée (187), ainsi elle peut être indiquée sur un foyer tumoral particulièrement douloureux ou sur un site douloureux circonscrit, persistant malgré la chimiothérapie et résistant aux antalgiques.

La douleur osseuse disparaît de façon significative chez une majorité vaste de malades après une dose cumulative d'irradiation locale de 3000cGy répartie en 15 fractions (187). Mais une faible proportion de malades avec des douleurs osseuses extensives peut échapper et doit bénéficier d'une irradiation hémicorporelle extensive.

Chez les malades réfractaires aux traitements habituels, certaines équipes ont proposé la réalisation d'une irradiation corporelle totale en deux temps (hémi-irradiation corporelle) qui semble avoir un effet antalgique parfois remarquable (187).

Les fractures pathologiques éminentes (lésions ostéolytiques à haut risque fracturaire) ou avérées, la compression médullaire, tumeur causant des dommages neurologiques locales, et les plasmocytomes constituent des indications à la radiothérapie. La radiothérapie avait montré aussi qu'elle permet de prévenir le développement de nouvelles fractures vertébrales chez les patients myélomateux (188).

Certaines lésions (vertèbres, cotyle) peuvent parfois bénéficier d'une cimentoplastie. La chirurgie est indiquée en cas de fracture périphérique ; certaines lésions préfacturaires des os longs peuvent bénéficier de consolidation chirurgicale (enclouage centro-médullaire) complétée par une radiothérapie localisée. En cas de lésion lytique volumineuse rachis, l'indication repose sur le risque d'instabilité et de fracture. La chirurgie est parfois nécessaire en cas de compression médullaire, essentiellement lorsque la compression est d'origine osseuse (fracture) ou sur un rachis déjà irradié.

Les épидurites et compressions médullaires sont des urgences. Il faudra faire la part, après IRM et un avis neurochirurgical, entre les patients chez qui une laminectomie décompressive est nécessaire (souvent suivie d'une radiothérapie), et ceux pour lesquels la chirurgie pourra être évitée grâce à la radiothérapie, volontiers associée à des assauts cortisoniques : la dexaméthasone à forte posologie.

Malgré des tentatives antérieures de réduction de la morbidité des fractures-compressions vertébrales (FCVs) à travers des techniques comme la vertébroplastie qui ont rencontrés un succès limité avec un risque significatif d'extravasation du ciment (189 ;190), le développement récent d'une nouvelle procédures mini-invasive communément appelées la kyphoplastie (191) a bouleversé énormément la qualité de vie des patients myélomateux souffrant d'une fracture-compression vertébrale (avec un risque minime de complications comme l'extravasation du ciment (192)).

La kyphoplastie est une technique de réduction fracturaire mini-invasive se basant sur l'injection du ciment (polyméthylmethacrylate) au sein d'une FCV.

Une étude du Cleveland Clinic sur 18 patients myélomateux avec une fracture-compression rachidienne ayant subi 55 procédures de kyphoplastie, confirme la sécurité et l'efficacité de cette technique sur ce type de complication osseuse (193). Et une étude avait affirmé les bénéfices symptomatiques et fonctionnels apportés par cette intervention chirurgicale sur une série plus large incluant 55 malades myélomateux ayant une FCVs (192).

Les épisodes hypercalcémiques sont devenus moins fréquents, du fait de l'utilisation large des bisphosphonates. L'hypercalcémie est une urgence thérapeutique, dont le traitement repose sur l'hydratation, les bisphosphonates et la mise en route (ou la modification) de la chimiothérapie (174 ; 194).

1-6 BISPHOSPHONATES :

Les bisphosphonates sont des agents antiostéoclastiques puissants, modifiant la différenciation, le recrutement et l'activité des ostéoclastes.

Les bisphosphonates peuvent inhiber la production d'IL 6 par les cellules stromales médullaires de malades atteints de myélome ; l'existence d'un effet antitumoral direct des bisphosphonates a été suggérée (195). Expérimentalement, ils sont capables de stimuler des sous-populations de lymphocytes T cytotoxiques pour les cellules plasmocytaires anormales (196). Le pamidronate et le zolédronate induisent in vitro l'apoptose des cellules myélomateuses et agissent sur les cellules stromales en augmentant leur apoptose et en diminuant la synthèse induite par l'IL 1b de certaines métalloprotéases (MMP 1). Mais une augmentation de la production de MMP-2 a été également montrée, dont l'effet reste à évaluer (197).

Leur activité antiostéoclastique a logiquement conduit à utiliser les bisphosphonates chez des malades atteints de myélome multiple : dans un premier temps pour traiter les hypercalcémies, puis pour tenter de ralentir la progression des lésions ostéolytiques.

Les données suggèrent que certains bisphosphonates, particulièrement les aminobisphosphates comme le pamidronate et l'acide zolédronique de la 3^{ème} génération peuvent avoir des effets antitumoraux directs, au moins in vitro (198 ; 199).

Ainsi ces deux molécules avec l'ibandronate comparés aux bisphosphonates de 1^{ère} génération (etidronate et clodronate), ont la spécificité de contenir le nitrogène, et possèdent un mécanisme d'action unique avec une activité clinique meilleure (199).

Les bisphosphonates permettent de prévenir l'ostéoporose et dans une étude randomisée, le pamidronate avait augmenté la survie des patients myélomateux sous chimiothérapie et réduit le taux de complications osseuses (200).

Tous les malades myélomateux doivent recevoir une thérapie à base d'une bisphosphonate orale (clodronate ou ibandronate) ou parentérale (pamidronate ou zoledronate) au cours de leur traitement anti-tumoral (201).

1-7 Le support psychologique :

Tous les malades myélomateux ont besoin d'un support psychologique. L'approche des cliniciens de ces malades doit être positive en mettant l'accent sur les bénéfices potentiels de la thérapie entreprise.

C'est rassurant pour les patients de leur rappeler qu'une proportion de malades, qui ne cesse d'augmenter, ont pu survivre au-delà de 10 ans. C'est vital que le praticien possède l'habileté d'interagir, éduquer, assurer, d'inculquer à son malade myélomateux cette capacité de s'adapter à cette nouvelle condition et de vivre avec cette maladie incurable.

2- Traitements antitumoraux classiques :

2-1 Chimiothérapies conventionnelles :

a- Monochimiothérapies d'induction :

Les alkylants, melphalan (M) et cyclophosphamide (C), constituent la base du traitement d'induction. Leur efficacité en terme de durée de survie s'avère comparable, quelle que soit la voie d'administration, orale ou intraveineuse (600 mg/m² toutes les 3 semaines), du C. Il existe le plus souvent une résistance croisée entre ces 2 molécules, même si certaines rares études concluent à la possible efficacité du C après échec du M. Bien que d'efficacité comparable lorsque comparées aux alkylants, les nitrosourées, carmustine (BCNU) et bélustine (CCNU), ne trouvent, en particulier du fait d'une plus importante toxicité, aucune indication en tant que monochimiothérapie (202).

L'intérêt, au moins en terme de durée de survie, d'associer un dérivé corticoïde, reste difficile à affirmer. Certes, l'étude non contrôlée initiale d'Alexanian et al.(203), comparant différents schémas thérapeutiques (M per os intermittent, M per os continu et Mintermittent associé à la prednisolone –P– à la dose de 1 mg/kg/j à jour alterné ou de 2 mg/kg/j pendant 4 j toutes les 6 semaines), conclut que l'addition de P augmente le taux de réponse (61% versus 17% pour le M continu et 32% pour le M intermittent) et améliore la durée de survie (médiane de survie de 24 mois versus 17–18 mois pour chaque protocole de M). Cependant, aucun essai contrôlé n'établit que l'association des corticoïdes aux alkylants entraîne une augmentation significative de la survie.

Quoi qu'il en soit, l'association MP (Tableau XXVIII) reste actuellement la chimiothérapie d'induction de référence chez les malades âgés de plus de 65 ans. L'âge du patient, l'élimination rénale et la forte variabilité de l'absorption digestive de l'alkylant, la tolérance et l'efficacité conditionnent les modalités du traitement et les adaptations posologiques : prise à jeun, réduction des doses de M de 1/3 chez les malades âgés de plus de 70 ans et les insuffisants rénaux, d'environ 25% devant une myélosuppression excessive à J14 (leucocytose < 1000/mm³, plaquettes < 50 000/mm³), report de la cure de 1 semaine lorsque l'hémogramme révèle une leucocytose inférieure à 3000/mm³ et/ou un taux de plaquettes ne dépassant pas 100 000/mm³, situation dont la répétition doit également conduire à une diminution de la posologie, majoration des doses de l'ordre de 25 % en l'absence d'intolérance et en cas d'inefficacité.

L'obtention d'un plateau conditionne la durée du traitement qui est en règle de 12 à 18 mois. Ce protocole permet d'obtenir 40 % à 60 % de rémissions en règle partielles, les rémissions complètes restant très rares (< 5 %), une phase de plateau et une survie d'une durée qui atteint respectivement environ 2 et 3 ans (202).

Tableau XXVIII : Principaux protocoles de chimiothérapie conventionnelle. Pour tous ces protocoles, la cure est renouvelée tous les 28 j.

Protocole	Voie	Doses	Jours
MP –Melphalan –Prednisone	Per os	9 mg/m ² / 60 mg/m ² /j	j1 à j4 j1 à j4
VMCP –Vincristine * –Melphalan –Cyclophosphamide –Prednisone	i.v. per os i.v. per os	1,4 mg/m ² * * 6 mg/m ² /j 600 mg/m ² 80 mg/m ² /j	j1 j1 à j4 j1 j1 à j4
VAD –Vincristine –Doxorubicine –Dexaméthasone	i.v. continue i.v. continue per os	0,4 mg/j 9 mg/m ² /j 40 mg/j	j1 à j4 j1 à j4 j1 à j4, j9 à j12, j17 à j20
VAMP –Vincristine –Doxorubicine –Méthylprednisolone	i.v. continue i.v. continue i.v.	0,4 mg/j 9 mg/m ² /j 400 mg/j	j1 à j4 j1 à j4 j1 à j4

*La plupart des patients recevront du thalidomide au cours de l'évolution ; il est donc recommandé de ne pas utiliser en première intention la vincristine qui pourrait majorer la toxicité neurologique ultérieure du thalidomide.

* *Sans dépasser 2 mg par injection intraveineuse.

b- Polychimiothérapies d'induction :

Les polychimiothérapies dites d'induction associent ou font alterner de façon diverse, outre un dérivé corticoïde, un ou des alkylants, Met C, la vincristine (V), une nitroso-urée, CCNU ou BCNU ou une anthracycline, la doxorubicine, plus connue sous la dénomination d'adriamycine (A). Ces associations aboutissent à des protocoles de type VMCP (Tableau XXVIII), VBMCP (B = BCNU) dit M2, VBAP ou ABCM, pour ne citer que les plus utilisés. Il est actuellement sans doute préférable d'éviter la vincristine, dans l'optique d'un éventuel traitement ultérieur par le

thalidomide, également neurotoxique. Le cas particulier des polychimiothérapies associant V, A et dexaméthasone (D) ou méthylprednisolone (MP) est envisagé dans le chapitre suivant.

Leur intérêt a fait l'objet de nombreuses publications et controverses. Parmi les 17 essais les comparant (202) à la monochimiothérapie par alkylant, le plus souvent M, seuls 7 leur confèrent une supériorité significative (20% environ) en terme de taux de rémission ; la réponse au traitement est en règle plus rapide. En revanche, sauf exception, la durée de survie reste comparable, ce que confirme une métaanalyse effectuée en 1992 (204). En dehors des situations cliniques relevant d'une cytoréduction rapide, le choix entre mono- et polychimiothérapie dépend à la fois des circonstances, du patient et du prescripteur. Certains préfèrent la monochimiothérapie et la voie orale qu'ils trouvent moins contraignante, d'autres la polychimiothérapie et la voie IV, arguant d'une meilleure compliance et surveillance et de la nécessité d'un abord veineux pour l'administration de bisphosphonates.

c- Associations VAD et VAMP :

Le protocole VAD associe l'injection intraveineuse à la seringue électrique de j1 à j4 d'adriamycine et de vincristine et l'administration orale de dexaméthasone (Tableau XXVIII). Du fait de la toxicité gastro-intestinale et de la fréquence des complications infectieuses liées à ce schéma thérapeutique, d'autres modalités peuvent être proposées, en particulier le protocole VAMP dans lequel la méthylprednisolone (400 mg/j i.v. de j1 à j4) remplace la dexaméthasone. Utilisé en 1^{ère} intention, ce protocole permet, par rapport au MP classique, l'obtention d'un taux de réponses et notamment de réponses complètes, d'environ 15 à 20 % supérieur, mais ne modifie pas les durées de réponse et de survie. Il offre cependant l'avantage d'une efficacité plus rapide et présente dès lors un intérêt dans les circonstances nécessitant une prompt diminution de la masse tumorale : insuffisance rénale, d'autant que l'élimination des molécules utilisées n'est pas rénale, hypercalcémie sévère, compression neurologique ou projet de greffe chez un sujet jeune. En dehors de ces situations et bien que peu myélotoxique, il ne présente pas

d'avantage par rapport à la chimiothérapie conventionnelle et expose d'emblée à la toxicité cardiaque de la doxorubicine.

Ces thérapeutiques présentent en revanche un réel intérêt dans les myélomes d'emblée réfractaires ou en cas de récurrence survenant moins de 6 mois après la fin de la chimiothérapie initiale. Le taux de réponse est alors en moyenne de l'ordre de 50 % mais varie en fonction des publications, des critères retenus et des situations cliniques entre 30 et 75 %. Il est plus élevé dans les rechutes (50 à 75 %) que dans les myélomes d'emblée réfractaires (30 à 50 %), situation dans laquelle, à l'inverse de la précédente, l'administration de la seule dexaméthasone induit un taux de réponse comparable d'environ 40 %. Chez les malades répondeurs, la survie est prolongée d'environ 1 an (201).

d- Autres chimiothérapies de rattrapage :

Deux chimiothérapies à base d'étoposide s'avèrent efficaces dans les myélomes résistant au protocole VAD: étoposide-dexaméthasone-cytarabine-cisplatine et surtout cyclophosphamide (3 g/m²) étoposide (900 mg/m²) sous couvert de facteurs de croissance. Le taux de réponse à cette dernière association peut atteindre environ 30 % mais la durée médiane de la réponse ne dépasse pas 6 mois.

Quant à la chimiothérapie (201) qui utilise l'effet dose du melphalan (injection i.v. unique de 100 à 140 mg/m²), elle induit 80% de réponses et 20 à 30% de réponses complètes ; la médiane de survie atteint 47 mois et le taux de survie à 9 ans est évalué à 35 %. Cependant, la toxicité médullaire et l'importante mortalité précoce (10 à 20 %) ne permettent plus actuellement d'envisager ces traitements sans reconstitution hématopoïétique (201).

2-2 Corticothérapie à forte dose

Comme nous l'avons vu, la dexaméthasone est de plus en plus souvent associée aux différents protocoles de chimiothérapie. Dans les myélomes de novo, le pourcentage de réponses objectives à la dexaméthasone seule atteint, dans une étude ouverte, 51 % lorsque la

masse tumorale, évaluée selon la classification de Durie et Salmon, est faible et 37 % lorsqu'elle est élevée ou intermédiaire. Ce traitement pourrait être particulièrement adapté au traitement des sujets très âgés, en cas de pancytopenie liée à l'hémopathie et dans les situations cliniques requérant en début de traitement une radiothérapie localisée. Il faut cependant interpréter ces brillants taux de réponse avec prudence car la dexaméthasone entraîne une diminution de la demi-vie des immunoglobulines. Par ailleurs, un essai (205), de l'intergroupe français du myélome, mené chez des malades âgés de 65 à 75 ans, montre une survie globale et sans événement significativement moins prolongée dans le groupe «dexaméthasone seule » que dans les groupes « melphalan-dexaméthasone» et « melphalan-prednisone ». Comme nous l'avons précédemment souligné, les pourcentages de réponses à la dexaméthasone seule et au VAD s'avèrent comparables dans les myélomes d'emblée réfractaires. Dans une étude menée par l'équipe d'Alexanian, le taux de réponse est de 25 % après traitement par la dexaméthasone (20 mg/m² chaque matin de j1 à j4, de j9 à j12 puis de j17 à j21, cycle répété après un intervalle sans traitement de 14 j) ; le taux de complications est nettement moindre (4 %) que pour leVAD (27 %) ; la médiane de survie est de 4-14 mois. Là encore, il est possible de proposer d'autres schémas posologiques (par exemple 40 mg pendant 4 j tous les 28 j) fondés sur des doses moindres. Nous considérerons ultérieurement les associations dexaméthasone-interféron α (IFN α) et dexaméthasone-thalidomide (202).

2-3 Interféron alpha (IFN α) :

Après lecture des différents essais, l'utilisation de l'IFN α s'avère désormais réduite, tant en induction, en monothérapie comme en association à la mono- ou polychimiothérapie, que dans le traitement des formes réfractaires ou des récidives. L'association à la dexaméthasone n'améliore pas l'efficacité de cette dernière dans les myélomes non préalablement traités et les résultats déjà anciens enregistrés dans les myélomes réfractaires demanderaient confirmation. Le problème principal a trait à l'utilisation de l'IFN α durant la phase de plateau. Aucune étude ne certifie la prolongation de la survie globale rapportée par Mandelli et al., et le suivi plus

prolongé de cette étude ne confirme pas ce bénéfice de survie. Même si d'autres publications montrent, comme l'essai italien, un allongement significatif de la durée du plateau, même si une méta-analyse récente conclut à une augmentation de faible amplitude mais statistiquement significative (4 %) du taux de survie à 3 ans, l'effet global demeure modeste en regard du coût, des effets secondaires et des contraintes liés à cette thérapeutique (202).

3- Traitements antitumoraux récents :

Malgré de réelles avancées dans la compréhension de la pathogénie de la maladie, en dehors de l'amélioration des traitements symptomatiques, les progrès les plus notables dans le traitement du MM résultent de l'intensification des doses de chimiothérapie et de la découverte empirique de l'efficacité du thalidomide.

3-1 TRAITEMENTS INTENSIFS DU MYÉLOME MULTIPLE :

Les traitements intensifs ont été introduits dans le myélome multiple par Mc Elwain et Powles en 1983.

a- Melphalan à fortes doses sans support hématopoïétique :

Une injection unique de melphalan à fortes doses (90 à 140 mg/m²) permet d'obtenir une bonne réponse chez 70 à 80 % des malades, une rémission complète chez près de 30 % des malades non préalablement traités, et chez 10 à 15 % des malades réfractaires aux chimiothérapies classiques. Cependant, les rémissions obtenues ne sont jamais définitives et la rechute survient après un délai médian de 18 mois. Par ailleurs la toxicité de ce traitement est importante. L'aplasie consécutive à l'injection de melphalan est profonde et prolongée (durée médiane de neutropénie de 20 à 30 jours) et s'accompagne d'un taux de mortalité précoce élevé (20 %).

L'adjonction de facteurs de croissance hématopoïétiques de type *granulocyte-macrophage colony-stimulating-factor* (GM-CSF) à la dose de 5 µg/kg/j permet de réduire la

durée de la neutropénie à 23 jours environ. Néanmoins, le taux de décès toxiques ne semble pas significativement modifié (206).

b- Traitement intensif et support hématopoïétique :

Trois types de supports hématopoïétiques peuvent être utilisés pour réduire la toxicité des traitements intensifs : allogreffe de moelle, autogreffe de moelle et autogreffe de cellules souches périphériques.

✓ allogreffe de moelle classique :

Deux avantages de l'allogreffe pourraient expliquer ces rémissions prolongées et peut-être des guérisons. Tout d'abord le greffon réinjecté est sain (non contaminé par des cellules tumorales). Par ailleurs l'existence d'un effet « greffon contre le myélome » (GvM) identique à l'effet GvL (*graft versus leukemia*) a été démontré (207 ;208). néanmoins, seulement 5–10% patients sont candidats à la greffe allogénique, les limites sont : le donneur familial *human leucocyte antigen* (HLA) doit être identique dans la fratrie, un patient donné ayant statistiquement une chance sur quatre que chaque frère ou soeur lui soit HLA identique, l'autre limite à la pratique de l'allogreffe de moelle est l'âge du receveur : la plupart des équipes n'envisage pas ce type de procédure au-delà de 50–55 ans, alors que l'âge moyen au diagnostic du MM est de 64 ans.

Le conditionnement intensif associe melphalan/cyclophosphamide ou cyclophosphamide/irradiation corporelle totale (ICT), ou bien encore melphalan/ICT.

Ce traitement s'accompagne d'un taux de mortalité toxique élevé (40 à 50 % de décès dans les 6 mois suivant la transplantation), essentiellement lié à la réaction du greffon contre l'hôte (GvH), qui augmente avec l'âge. Une réduction du risque de décès toxique a été rapportée quand la greffe est pratiquée tôt après le diagnostic, chez des patients ayant reçu peu de chimiothérapies au préalable. La probabilité de survie sans rechute semble plus élevée qu'au décours d'une autogreffe.

- ✓ Allogreffe avec conditionnement allégé non myéloablatif :

Appelé aussi mini-allogreffe, l'intérêt pratique de ces procédures de greffe (testées dans d'autres maladies hématologiques) repose sur l'obtention d'un chimérisme associé à un effet antitumoral, avec une moindre toxicité du fait d'un conditionnement essentiellement immunosuppresseur et peu myélosuppresseur, ce qui est important chez des patients souvent âgés et déjà lourdement traités. Ce type de procédure semble pouvoir être proposé à des patients dans la tranche d'âge 55–70 ans.

Des études préliminaires démontrent la possibilité d'obtention de rémission complète chez des malades de mauvais pronostic déjà lourdement traités (209). Cependant, les reculs ne sont pas très importants pour une pathologie de ce type, et rien ne permet d'affirmer la possibilité de guérison, notamment dans les formes les plus graves avec délétion du chromosome 13. Les études actuelles tendent également à définir le moment optimal de pratique d'une telle procédure : au diagnostic et après une phase de réduction tumorale intensive avec melphalan à haute dose et autogreffe de cellules souches périphériques (210), ou en rechute après autogreffe, éventuellement après une deuxième autogreffe.

- ✓ Autogreffe ou greffe autologue :

Deux types de supports peuvent être utilisés pour ces greffes : les greffons médullaires d'une part, les cellules souches périphériques d'autre part. Le greffon médullaire est prélevé chez le malade lors d'une anesthésie générale au cours d'une période de rémission de la maladie, après réduction de la plasmocytose médullaire. Les cellules souches périphériques sont prélevées par cytophérèse au décours d'une chimiothérapie avec l'aide de facteurs de croissance hématopoïétiques de type G-CSF. Les avantages de l'autogreffe de cellules souches par rapport à l'autogreffe de moelle sont :

- une reconstitution hématopoïétique plus rapide après réinjection d'un greffon sanguin qu'après autogreffe de moelle. La durée d'aplasie postgreffe et donc la durée d'hospitalisation sont ainsi réduites de 1 semaine environ ;

- une contamination du greffon sanguin par des cellules tumorales plus faible ;
- un plus grand pourcentage de succès pour récupérer suffisamment de cellules souches.

Le recueil est suffisant chez la quasi-totalité des malades depuis l'utilisation des facteurs de croissance.

Tous ces avantages justifient le développement préférentiel de l'autogreffe de cellules souches périphériques.

L'Intergroupe français du myélome a montré dans un essai randomisé incluant 200 patients au diagnostic la supériorité d'un traitement intensif suivi d'autogreffe de moelle par rapport à une chimiothérapie classique pour les myélomes de stades II ou III (211). Après randomisation, les patients ont reçu soit un traitement intensif (melphalan 140 mg/m² et irradiation corporelle totale à 8 Gy) suivie d'une autogreffe, soit une chimiothérapie conventionnelle (alternance VMCP/VBAP). La probabilité de survie sans rechute à 5 ans était de 28 % dans le groupe traitement intensif, et de 10 % dans le groupe de traitement conventionnel ($p = 0,01$). La survie estimée à 5 ans était de 52 % pour le traitement intensif et de 12 % pour le traitement conventionnel ($p = 0,03$). Cette étude a montré l'intérêt de ce traitement chez les sujets de moins de 60 ans.

Une autre stratégie a été proposée chez des sujets d'âge médian 64 ans : deux à trois cures de melphalan 100 mg/m², suivies d'autogreffe (212). Les patients ainsi traités ont été comparés (sans randomisation) à un groupe de sujets de même âge traités par un protocole melphalan-prednisone. Une rémission complète a été obtenue chez 47 % d'entre eux, contre 5 % des contrôles, et la médiane de survie a été de 56 mois, contre 48.

Le melphalan à haute dose est devenu le protocole de conditionnement standard pré-ASCT dans le MM. Autres agents cytotoxiques ou l'irradiation totale du corps (ITC) induisent beaucoup d'effets toxiques sans aucun bénéfice antitumoral additif.

L'Autogreffe seule après inductions par les régimes anciens produit une RC dans 20-40% des patients, avec une moyenne de survie sans maladie comprise entre 2,5 et 4 ans et une survie totale de 4-5 ans (213). Deux larges essais randomisés ont prouvé la supériorité de l'autogreffe

par rapport au traitement conventionnel (214). En contraste, l'intergroupe US a élaboré un essai randomisant 510 patients greffé par des CSP après traitement intensif par melphalan à la dose de 140mg/m² et une ITC versus polychimiothérapie avec VBMCP, cette étude a conclu à une survie sans maladie plus longue sans prolongation de la survie dans le groupe greffé (213).

Facteurs pronostiques chez les patients subissant une greffe autologue :

Les facteurs de mauvais pronostic avant l'autogreffe sont similaire à ceux identifiés au moment du diagnostic (par exemple : le taux élevé du $\beta 2m$ et les anomalies cytogénétiques)

La détection de la délétion du chromosome 13, par le biais de la cytogénétique conventionnelle ou FISH, confère un pronostic pauvre (215).

Le nombre d'anomalies, t(11 ;14) exclus, procure des informations pronostiques additionnelles (Tableau XXIX) (216).

Tableau XXIX : la survie fonction des anomalies génétiques chez 126 patients traités par l'autogreffe de cellules souches (216)

Anomalie génétique	N (%)	Moyenne de survie totale (mois)	Risque relatif (95% CI)	Valeur du p
p53 del	10 (8)	14,7	4.5 (1.5–13.1)	0.0025
t(4:14)	15 (12)	18,3	4.8 (1.8–12.7)	0.0005
t(11:14)	16 (13)	37,2	1.5 (0.5–4.8)	0.5231
13q del	39 (31)	34,4	2.3 (1.0–5.2)	0.0498
absente	43 (34)	Non atteinte	1,0	

L'intergroupe francophone du myélome (IFM) a développé des protocoles distincts de greffe de moelle chez des patients à haut et à bas risque, basé sur le taux du $\beta 2m$ et la présence de la del 13 détecté par FISH.

Les procédures d'autogreffe de cellules souches, même non-curatives, sont applicables dans de nombreux cas de MM avec une amélioration des taux de RC, une prolongation de la survie totale et sans maladie et une mortalité faible : 1–2 % selon les études (217;218;219). Néanmoins, elles soulignent aussi :

- que l'éradication du myélome n'est le plus souvent pas obtenue, même avec de fortes doses de chimiothérapie (régime préparatif de Melphalan à la dose de 200mg/m² + irradiation Corporelle à 8 Gy) (220);
- que les cellules souches périphériques sont contaminées par des cellules plasmocytaires clonales ou par leurs précurseurs.

Deux axes peuvent être étudiés afin d'améliorer les résultats obtenus : intensifier le traitement prégreffe afin d'éradiquer la maladie, et réinjecter un greffon non contaminé.

Pour améliorer le taux de réponse complète, plusieurs études testent l'effet de doubles autogreffes (Tandem transplantation) (221). L'évaluation de cette méthode est en cours. Pour certains, elle pourrait être utile chez les patients porteurs d'un MM de bon pronostic, c'est-à-dire ayant une $\beta 2$ -microglobuline normale et pas d'anomalie du chromosome 13, en l'absence de rémission complète à l'issue de la première intensification.

Dans un essai randomisé mené récemment en France, une supériorité significative en terme de survie a été démontré pour la double greffe par rapport à la greffe unique (222), tandis que d'autres études ont affiché des résultats contradictoires (223;224;225).

Dans la même optique d'augmenter le taux de rémission complète en réalisant plusieurs traitements intensifs successifs, l'équipe de Barlogie propose un traitement séquentiel appelé « *total therapy* ». Celui-ci associe successivement trois cures de VAD, une cure de cyclophosphamide à forte dose (6 g/m²), une cure d'EDAP (étoposide, dexaméthasone, adriamycine et cisplatine) puis une cure de melphalan (200 mg/m²) suivi d'autogreffe, et enfin une seconde cure de melphalan (140 mg/m²) et ICT suivie d'une seconde autogreffe. L'ensemble de ce programme thérapeutique n'a pu être réalisé que chez 75 % des patients candidats. La mortalité est d'environ 2 % à chaque phase thérapeutique. Le taux de rémissions complètes augmente à chaque phase de traitement, pour atteindre 47 % après le dernier traitement intensif. La réalisation séquentielle de traitements intensifs ou semi-intensifs permet donc d'augmenter le taux de rémission complète, mais l'impact réel de ces traitements sur la survie et la survie sans progression reste à évaluer.

Si la contamination des greffons sanguins est moindre que celle des greffons médullaires, la présence de cellules myélomateuses est mise en évidence par des techniques de détection sensibles par polymérisation en chaîne (PCR : *polymerase chain reaction*) permettant de détecter une cellule tumorale pour 1M de cellules. L'impact éventuel de ces cellules tumorales réinjectées n'est pas connu, mais il semble logique d'essayer de réinjecter un greffon noncontaminé. Différentes techniques de purge sont actuellement utilisées. La sélection positive de cellules CD34+ (cellules souches hématopoïétiques indifférenciées) permet une réduction pouvant atteindre jusqu'à 6 log du nombre de cellules myélomateuses. Cependant, malgré ces techniques, des cellules clonales restent détectables dans le greffon, et aucun malade greffé dans ces conditions ne semble guéri (226;227). Différentes techniques permettent donc de réduire efficacement le degré de contamination des greffons autologues, mais l'impact réel de ces techniques coûteuses sur la survie des malades reste à démontrer.

Les données sont limitées concernant l'efficacité de l'autogreffe chez les patients âgés de plus de 65 ans et chez ceux avec une défaillance rénale terminale. Cependant la procédure peut être faisable après mis en considération les gains et les risques encourus, et probablement après l'utilisation d'une dose intermédiaire de Melphalan (100mg/m²) (228).

Le rôle de l'autogreffe dans le traitement des patients répondant à l'induction initiale a été remis en question. Ainsi, dans une étude espagnole, les patients répondeurs à l'induction avaient des durées de survie totale et de survie sans maladie similaires à celles retrouvées chez les patients bénéficiants d'une autogreffe ou de 8 cycles additionnelles de chimiothérapie (229). Ceci laisse supposer que les malades bénéficiant le mieux de la greffe autologue sont ceux réfractaires à la thérapie d'induction (230). L'intérêt de l'autogreffe opté précocément comme traitement initial, a été mis en défi par les résultats de trois essais randomisés montrant que l'autogreffe peut être utilisé tardivement comme traitement de rattrapage pour la maladie réfractaire (230;231).

L'option de la greffe autologue précoce est la plus choisie, particulièrement chez des patients jeunes (<65 ans) avec une fonction rénale adéquate, en raison des inconvénients

suivants : les effets indésirables de la chimiothérapie au long cours et les difficultés techniques de la cryopréservation des cellules souches.

Les stratégies permettant d'améliorer les résultats de l'autogreffe des cellules souches périphériques sont résumées ci-joint (232):

Amélioration des régimes d'induction :
-intégration de nouveaux agents
Amélioration des régimes de conditionnement pré-aotogreffe
-augmentation de la dose de melphalan
-intégration de nouveaux agents
Double autogreffe
Amélioration des mesures post-autogreffe
-traitement d'entretien
Interferon alpha
Corticostéroïdes
Thalidomide
Polychimiothérapies
Nouveaux agents
Immunothérapie
-vaccins

3-2 Thalidomide :

Le thalidomide est un dérivé synthétique de l'acide glutamique, utilisé comme sédatif depuis les années cinquante. Sa prescription a été interrompue en 1961, en raison de son effet tératogène (233). Toutefois, un regain d'intérêt existe pour ce traitement. En 1998, the food and drug administration (FDA) a approuvé l'utilisation du thalidomide dans le traitement de l'erytheme nodosum leprosum.

a- essais cliniques :

En 1960, les essais préliminaires sur le thalidomide comme agent anticancéreux ont été voués à l'échec. Le motif initial à l'utilisation du thalidomide dans le traitement MM était son

effet antiangiogénique, et le premier essai qui s'est basé sur cette propriété, a été mené à l'université d'Arkansas, et qui a conclu à un taux de réponse de 25% chez des malades porteurs de MM réfractaire ou en rechute (234). Mais l'efficacité observée en clinique ne semble pas passer par une diminution significative de l'angiogenèse, ceci a conduit à d'autres essais, qui ont confirmé l'activité du thalidomide sur le MM en rechute avec des taux de réponse allant de 25% jusqu'à 35% (235 ; 236). Les réponses ont été durables avec une durée moyenne approximative de 12 mois (235 ; 237).

Singhal et al ont traité 84 patients ayant des MM réfractaires ou en rechute par le thalidomide, à des doses croissantes de 200 à 800 mg/j. Ils ont obtenu un taux de réponse de 32 %, dont 10 % de réponses complètes (234).

Il est peut-être possible d'observer un taux de réponse plus élevé chez les patients à haut risque ayant pu recevoir rapidement de fortes doses de thalidomide de 42 g en 3 mois, suggérant l'existence d'un effet dose-réponse (235).

Le thalidomide possède une activité antitumorale limitée dans l'atteinte extra-médullaire comme ça était rapporté dans une seule étude (238).

Et si le thalidomide a été testé comme agent unique, de nombreuses essais l'ont étudié en combinaison avec d'autres agents actifs dans le traitement du MM réfractaire. L'administration du thalidomide associée à celle des corticostéroïdes a amélioré de presque 50% le taux de réponse (239 ; 240 ; 241). Une triple association : thalidomide, dexaméthasone et un agent alkylant (soit cyclophosphamide ou melphalan) améliore ce taux de réponse de plus de 70% (242 ;243 ;244).

Le thalidomide, seul ou en association, est maintenant considéré comme une thérapie standard du MM réfractaire ou en rechute. Et son incorporation dans la stratégie thérapeutique initiale est en cours de discussion.

b- effets indésirables :

Les effets secondaires sont dose-dépendants. On peut rencontrer comme effets secondaires : un effet sédatif avec somnolence, constipation, fatigue et rash cutané, ils répondent habituellement à une réduction des doses (245). La neuropathie périphérique survient au cours d'une administration prolongée et nécessite souvent une réduction des doses ou un régime discontinu. La dose efficace doit donc être adaptée à chaque patient. Des cas d'œdème, de bradycardie, de neutropénie, d'impotence, de thrombose et d'hypothyroïdie ont été rapportés.

Le risque de thrombose veineuse profonde est de 1 à 3% des patients recevant le thalidomide seul et il augmente jusqu'à 10 à 15 % des patients qui reçoivent l'association synergique du thalidomide et dexaméthasone. L'association du thalidomide à la doxorubicine est particulièrement thrombogène, avec environ 30 % de thromboses veineuses profondes avec cette Association (246 ; 247).

La grossesse est une contre-indication absolue, et on doit suivre the System for Thalidomide Education and Prescribing Safety Program (248) pour prévenir ses effets tératogènes.

c- dose :

La dose quotidienne de 200mg, qui peut être augmentée, en fonction de la tolérance, jusqu' à 400 mg après 2 ou 4 semaines. Néanmoins, certains patients semblent répondre à de faibles doses (50 à 100 mg) et le schéma d'administration optimal n'est pas encore établi. Le plus souvent, l'effet thérapeutique est observé dans les 2 premiers mois de traitement. L'augmentation des doses se fait par palier hebdomadaire de 50 à 100 mg, mais elle est souvent limitée par les effets secondaires, dose-dépendants.

Au total, la dose doit être ajustée avec l'obligation d'administrer la dose la plus faible permettant le maintien d'une réponse optimale.

Les doses aux alentours de 200 mg sont généralement non indiquées lorsque le thalidomide est utilisé en association avec les corticostéroïdes ou les agents chimiotoxiques.

d- mécanisme d'action :

Les effets biologiques du thalidomide sont multiples : diminution de la synthèse de tumor necrosis factor (TNF)- α par les monocytes et les lymphocytes, inhibition de la synthèse du vascular endothelial growth factor (VEGF) et du basic fibroblast growth factor (b-FGF), et une activité antiangiogénique propre in vivo.

D'autres mécanismes pourraient être mis en jeu. Le thalidomide et ses analogues immunomodulateurs (IMiDs) ont en effet des effets directs sur les cellules plasmocytaires. Ils induisent une apoptose et un arrêt de croissance des plasmocytes en sensibilisant les cellules à l'apoptose induite par Fas et en diminuant l'activité du complexe NF- κ B ; ils diminuent leur adhésion au stroma et diminuent la synthèse d'interleukine (IL) 6 et de VEGF ; et enfin ils stimuleraient la réponse cellulaire T CD8+.

3-3 Bortezomib :

Bortezomib (Velcade*, Millennium Pharmaceuticals Inc., and Johnson & Johnson Pharmaceutical Research & Development, LLC) est le premier prototype des inhibiteurs de protéasome qui était initialement approuvé, par the US Food and Drug Administration (FDA) et European Agency for the Evaluation of Medicinal Products (EMA), dans le traitement du MM en rechute ou réfractaire (la maladie demeurait en progression après deux lignes thérapeutiques).

Autrefois connu sous le nom : PS-341, c'est l'acide dipeptidyl boronique qui inhibe de façon réversible l'activité Chymotrypsine like du protéasome, et acquiert des propriétés anti-tumorales (249). Le protéasome est un complexe de protéinase multicatalytique responsable de la majorité des dégradations protéiques intracellulaires (250).

a-Essais cliniques (251) :

Les essais phase-I : le premier rapport clinique sur le bortezomib et les tumeurs solides avancées a été publié en 2002 par Aghajanian et al. (89) et dans la même année, Orlowski et al

(90) ont publié les résultats d'un essai phase-I chez des patients porteurs d'hémopathies, incluant le MM.

Le premier essai phase-II était the Study of Uncontrolled Multiple Myeloma managed with proteasome Inhibition Therapy (SUMMIT) et le deuxième testant le bortezomib comme monothérapie était the Clinical Response and Efficacy Study of bortezomib in the Treatment of relapsing multiple myeloma (CREST).

De nombreuses essais cliniques portant sur le bortezomib comme monothérapie ou en association dans le traitement du MM réfractaire ou en rechute, ont été rapportés par la littérature, et d'autres études ont été mené afin d'évaluer l'activité et la toxicité de cet agent comme thérapie de première ligne chez les patients myélomateux, et les résultats de quelques uns sont rapportés dans la réf 251.

b- Effets secondaires :

Jagannath et al ont évalué l'administration du bortezomib chez des patients ayant une fonction rénale précaire, et inclus dans les essais SUMMIT et CREST, et ils ont conclu que le bortezomib peut être utilisé en toute sécurité chez ces malades.

Malgré qu'on peut l'utilisé en toute sécurité chez des malades en insuffisance rénale (+/- dialyse), il faut rester vigilants et monitorer soigneusement ce type de malades, et en cas de toxicité significative, la dose du bortezomib doit être réduite .

A cause de son métabolisme hépatique (cytochromes), une souffrance hépatique peut affecter son métabolisme. Un cas de toxicité hépatique bortezomib-induite a été récemment rapportée (251).

Il n'existe pas de recommandations formelles pour la prophylaxie anti-infectieuse. Cependant, on a observé une incidence élevée d'infection zosterienne, et l'aciclovir prophylactique a été recommandé, particulièrement en cas d'association médicamenteuse.

Les neuropathies périphériques post-bortezomib est, essentiellement sensitive, affectant approximativement 30% de malades, et elles sont caractérisées par : la douleur, les paresthésies,

les dysthésies à type de brûlures et les engourdissements de jambes. Leur diagnostic précoce est primordial. Une fréquence faible de ce type de complication a été retrouvé à la dose de 1 mg/m², faisant suggérer que la réduction de la dose avec maintien de l'efficacité est faisable.

La thrombopénie transitoire est l'effet secondaire le plus rencontré. Un taux de plaquettes < 50 000/mm³ survient chez 30% des malades.

Autres effets ont été rapportés comme:

- les effets gastro-intestinaux : nausées, diarrhée, constipation et vomissements.
- l'hypotension.
- le syndrome de lyse tumoral : très rare (une incidence de 1,4%).

c- Dose :

La dose initiale recommandée est de 1,3mg/m² administrée pendant les jours 1, 4, 8, et 11 du cycle qui comprend 21 jours. Une réduction jusqu' à 1mg/m² voire 0,7mg/m² peut s'avérer nécessaire en cas de toxicité.

d- Mécanisme d'action :

Le protéasome a un rôle essentiel dans le contrôle de la régulation du cycle cellulaire. Présent dans toutes les cellules eucaryotes, ce complexe protéasique contrôle, en les dégradant, la stabilité de nombreuses protéines qui régulent la progression dans le cycle cellulaire et l'apoptose, telles que les cyclines, les kinases dépendantes des cyclines, des antioncogènes et le facteur de transcription NF- κ B. Ainsi, l'inhibition du protéasome a un intérêt potentiel en oncologie. Le PS-341 (bortezomib) est une petite molécule qui inhibe puissamment et spécifiquement le protéasome. In vitro, cet inhibiteur a un effet dans le myélome multiple, la LLC-B, les cancers de prostate, du poumon et du côlon. Le PS-341 inhibe la prolifération et induit l'apoptose des cellules myélomateuses, via l'accumulation des inhibiteurs du cycle cellulaire p21Cip1 et p27Kip1 (81). Il diminue l'adhésion des plasmocytes au stroma et augmente la sensibilité à l'apoptose induite par la dexaméthasone. L'inhibition de la

translocation nucléaire du complexe NF- κ B pourrait avoir un rôle essentiel dans ces effets. Des données préliminaires d'utilisation du PS-341 (jusqu'à 6 mois de traitement) dans des MM réfractaires ou bien en rechute font état de réponse ou de stabilisation de la maladie, avec des effets secondaires contrôlables.

3-4 Lenalidomide :

Dans l'effort d'atténuer le profil toxique du thalidomide tout en maintenant voire surpassant l'efficacité de ce médicament, une classe d'analogues ou de dérivés immunomodulateurs (IMiDs) fut développée dont le lenalidomide (CC-5013) fait partie (59;93). Lenalidomide avait démontré une activité clinique significative chez les patients précédemment traités ou ceux qui viennent d'être diagnostiqués et même chez les patients présentant une amylose primaire systémique.

a- Essais cliniques :

Dans le cadre du myélome multiple réfractaire / en rechute : une étude multicentrique randomisée phase-II, le lenalidomide a été administré à la dose de 30mg, soit en une prise quotidienne ou répartie en deux prises, pendant 3 semaines suivie d'une fenêtre d'une semaine (un cycle d'une durée totale 28 jours), le cycle se répétait en l'absence de progression de la maladie ou d'effets toxiques. Une réduction minimum de 50% du taux de la paraprotéine M a été observée chez 24% des 83 cas évaluable (253).

Plusieurs travaux ont étudiés l'apport du lenalidomide en monothérapie, en association avec les autres agents, et aussi chez des malades n'ayant pas encore reçu de traitement (252).

b- Effets indésirables :

-à cause du risque tératogène potentiel qui reste inconnu, toute grossesse ou rapports sexuels doivent être évités.

–la myélosuppression : rencontrée chez 38–69 % des patients porteurs de MM en rechute ou réfractaire, et chez 12–21% des nouveaux cas non traités (254 ; 255 ; 256)

–la neuropathie survient chez moins de 10% (254 ; 257 ; 258).

–les incidents thrombo-emboliques sont des complications possibles et la prophylaxie à l'aspirine peut en diminuer le risque (259).

–récemment, un cas d'anémie hémolytique autoimmune lié à la prise du lenalidomide a été décrit (260).

–des variétés de rashes cutanées ont été rapportées chez presque 30% des malades (261).

c- Dose :

La dose initiale recommandée est de 1,3mg/m² administrée pendant les jours 1, 4, 8, et 11 du cycle (comprenant 21 jours). Une réduction jusqu' à 1 mg/m² voire 0,7mg/m² peut s'avérer nécessaires en cas de toxicité.

d- Mécanisme d'action :

Lenalidomide est un analogue de structure du thalidomide dont il diffère par l'addition d'un groupe d'amine au 4^{ème} carbon du cercle phthaloyl.

Ce médicament possède un effet cytotoxique direct sur les cellules myélomateuses par induction de l'apoptose cellulaire, bloque et entrave l'adhésion des cellules tumorales avec les cellules stromales (97;100), inhibe aussi l'angiogénèse et potentialise la cytotoxicité médiée par les lymphocytes T natural killer.

Une action synergitique a été mise en évidence lors de l'association dexaméthasone et lenalidomide.

L'association lenalidomide-bortezomib peut se montrer judicieuse grâce à une action additive sur la lignée des cellules myélomateuses.

3-5 Autres perspectives thérapeutiques :

De nombreuses agents comme : 2-méthoxyestradiol, neovastat, oblimersen, farnesyltransferase et les inhibiteurs de la deacetylase d'histone sont en cours d'étude (262 ; 263). Un autre analogue du thalidomide, CC-4047, a aussi affiché son potentiel antitumoral (264).

Des résultats obtenus in vitro indiquent que l'arsenic trioxyde induit un arrêt du cycle cellulaire avec accumulation de p21Cip1 et une apoptose de lignées de myélome multiples et de cellules plasmocytaires fraîches issues de patients (120). Des essais de phase II sont en cours pour évaluer l'effet de l'arsenic trioxyde en monothérapie dans le MM (262).

L'expression du gène MDR (multidrug resistance) à la surface des cellules cancéreuses (P-glycoprotéine) est un des mécanismes impliqué dans la résistance des cellules myélomateuses à la polychimiothérapie. L'utilisation de certaines molécules telles la ciclosporine ou le PSC 833 pourrait en théorie permettre, en les associant au VAD, de surmonter la résistance chez certains malades, mais ceci n'a pas été confirmé pour la ciclosporine dans une étude randomisée (219).

3- Indications thérapeutiques (202;219;232):

Compte tenu de l'augmentation du nombre de traitements disponibles, les indications thérapeutiques deviennent de plus en plus difficiles. Il faut rappeler qu'aujourd'hui, en dehors de l'allogreffe, aucune des chimiothérapies proposées (y compris la chimiothérapie intensive et l'autogreffe) ne permet d'espérer la guérison de la maladie. En revanche, ces chimiothérapies permettent une meilleure survie et une meilleure qualité de vie. Cette notion de qualité de vie est fondamentale à prendre en compte pour le choix des traitements à proposer.

Enfin, il ne faut pas perdre de vue l'idée que si la guérison est aujourd'hui impossible, d'autres traitements ou combinaisons de traitements permettront sans doute un jour

d'approcher ce but et que, dans cette optique, il faudra forcément passer par une étape de rémission complète.

Nous discuterons ces indications thérapeutiques en essayant de donner des éléments de réponse à des questions fréquemment posées en pratique clinique.

3-1 Faut-il traiter les myélomes asymptomatiques de stade I et II ?

A l'heure actuelle, il n'existe pas d'évidence prouvant que le traitement précoce du MM asymptomatique (smoldering or asymptomatic multiple myeloma) est bénéfique. Le délai moyen entre le diagnostic et la progression vers la maladie symptomatique est de 2 à 3 ans. Deux études récentes suggèrent que le thalidomide peut retarder le délai de progression (265). Cependant, le traitement par le thalidomide est déconseillé à cause de ses effets toxiques, et surtout qu'un nombre conséquent de malades peuvent rester asymptomatiques pendant plusieurs années (220).

Quand il existe une lésion osseuse radiographique, le délai médian avant l'évolution de la maladie est de l'ordre de 1 an. La plupart des auteurs s'accordent donc pour débiter rapidement un traitement.

Quand il n'existe pas de lésion osseuse radiographique, le délai médian avant progression est très variable et peut dépasser 5 ans. L'IRM est le meilleur facteur prédictif. Cependant, même en présence de lésions détectées en IRM mais non présentes sur la radiographie du squelette, aucune étude ne démontre l'intérêt d'un traitement précoce. L'attitude conseillée est donc une surveillance qui sera plus rapprochée en cas de lésions sur l'IRM. Un protocole évaluant l'intérêt des nouveaux bisphosphonates dans cette indication serait utile.

3-2 Le traitement chimiothérapique initial des myélomes multiples symptomatiques ?

a- Chimiothérapie classique ou chimiothérapie intensive suivie d'autogreffe ?

Cette question suscite de nombreux débats avec des positions souvent très tranchées ne reposant pas sur des bases scientifiques très solides. L'autogreffe donne plus de rémissions que

la chimiothérapie classique, dont un nombre non négligeable de rémissions apparemment complètes. Les hématologues, par leur culture et par leur expérience dans les leucémies et les lymphomes, recherchent avant tout la rémission complète, condition indispensable à la guérison.

Cependant, comme nous l'avons vu, l'autogreffe dans le myélome, même si elle entraîne des rémissions complètes, n'entraîne pas de guérison. Comme il a été rappelé, il n'existe dans la littérature qu'une seule étude, effectuée par l'IFM, démontrant un bénéfice en survie de l'autogreffe par rapport à la chimiothérapie classique. Deux autres études sont en cours. Le protocole MAG91 ne montre pas d'avantage de l'autogreffe chez des sujets âgés de 55 à 65 ans et chez des patients dont l'âge ne dépasse pas 55 ans, l'autogreffe faite précocement n'offre pas de bénéfice de survie par rapport à l'autogreffe faite à la rechute (protocole MAG90). Cependant, dans ces 2 dernières études, l'autogreffe offre un bénéfice en terme de délai de survie sans rechute.

b- Qu'en conclure en pratique quotidienne ?

Chez un sujet âgé de moins de 60 ans, il est logique de proposer, soit initialement, soit à la rechute, un traitement chimiothérapique intensif et une autogreffe. Le plus simple actuellement est d'effectuer une chimiothérapie de cytoréduction par VAD (3 à 4 cures) suivie d'un recueil de cellules souches après mobilisation par le cyclophosphamide. Le plus souvent, l'intensification thérapeutique sera réalisée dans la foulée. Cependant, si le malade le souhaite, elle pourra être différée à la rechute après un traitement classique. Chez les patients de plus de 65 ans, la toxicité de l'autogreffe semble trop importante par rapport à ses bénéfices. Chez les sujets entre 60 et 65 ans, l'attitude dépendra de l'âge physiologique, du souhait du patient et du clinicien.

c- Quelle chimiothérapie classique de 1^{re} intention utiliser chez les patients de plus de 65 ans?

L'association melphalan–prednisone (M : 10 mg/m² j1 à j4, P : 1 à 2 mg/kg j1 à j4) reste la référence dans notre contexte. Nous pouvons utiliser en 1^{re} intention une association melphalan–cyclophosphamide–prednisone aux doses suivantes : M: 6 mg/m² j1 à j4, C : 600

mg/m² i.v. j1, P : 2 mg/kg j1 à j4. Cette association donne une réponse plus rapide que le melphalan seul, permet de revoir le malade toutes les 4 semaines pour la courte perfusion intraveineuse de cyclophosphamide et d'éventuellement y associer une perfusion intraveineuse de bisphosphonates.

d- Quel doit être le type de traitement intensif ?

Reste-t-il une place pour l'irradiation corporelle totale ? L'augmentation de la toxicité induite par l'irradiation corporelle totale est certaine. L'absence de démonstration d'une augmentation de survie en associant une irradiation corporelle totale d'intensité moyenne (8 grays) plaide actuellement en faveur de l'abandon de cette procédure au profit d'un traitement par monochimiothérapie (melphalan : 200 mg/m²).

e- Quand faut-il envisager une allogreffe ?

Les résultats des études anciennes utilisant l'allogreffe ne sont pas très bons, essentiellement en raison d'une toxicité plus importante que dans d'autres indications. Cependant, l'allogreffe doit être discutée chez un sujet de moins de 50 ans ayant un donneur compatible dans la fratrie. Par ailleurs, les nouvelles techniques de mini-allogreffe peuvent être discutées chez un patient de moins de 65 ans en rechute après traitement intensif et autogreffe.

3-3 La poursuite d'un traitement est-elle nécessaire au plateau ?

Actuellement, aucun traitement n'a fait la preuve de son efficacité pour augmenter la survie chez des malades en plateau. Les espoirs suscités par l'interféron ont été déçus et cette molécule n'est aujourd'hui quasiment plus utilisée. Cependant, tous les malades rechutent et attendre la rechute sans rien faire au plateau n'est pas très satisfaisant. Il faudrait évaluer l'intérêt des nouveaux traitements comme le thalidomide dans cette situation.

3-4 Quel traitement de 2e et 3e intention ?

La chimiothérapie classique de 2e intention est le VAD ou VAMP. La chimiothérapie aujourd'hui classique de 3e intention est l'association dexaméthasone-thalidomide (D : 40 mg/j j1 à j4 tous les 28 j, thalidomide : 200 mg/j). La tendance actuelle est souvent à inverser cet ordre, spécialement chez des malades âgés présentant des risques d'effets secondaires cardiaques ou infectieux avec le VAD. L'intérêt de l'adjonction de thalidomide à une chimiothérapie d'induction ou à une chimiothérapie de 2e ligne est en cours d'évaluation.

3-5 Les traitements adjuvants

a- Faut-il donner des bisphosphonates à tous les malades ?

Il a été démontré que les malades qui répondaient à une chimiothérapie (qu'elle soit classique ou intensive) et qui reçoivent les bisphosphonates avaient une augmentation de leur masse osseuse d'environ 4 % par an et que cette augmentation se poursuivait tout le long de la rémission (augmentation de 12 % en 3 ans). Par ailleurs, l'intérêt des bisphosphonates en terme de survie n'a été démontré que chez des patients en rechute. Il serait ainsi possible de proposer les indications suivantes :

- doivent être traités par bisphosphonates tous les malades en rechute et tous les patients non répondeurs à la chimiothérapie ;
- au diagnostic, seuls les malades « très osseux » doivent systématiquement recevoir des bisphosphonates : les autres, à condition qu'ils répondent à la chimiothérapie, ne relèvent peut-être pas de ce traitement, au moins dans l'indication de prévenir les événements osseux ; l'étude récente du MRC rapportant paradoxalement un bénéfice de survie chez les patients initialement indemnes de fracture demande confirmation, car cette conclusion repose sur l'analyse de sous-groupes non identifiés au début de l'essai ;
- au plateau, si la réponse a été bonne, il n'existe pas de démonstration de l'intérêt d'un traitement par bisphosphonates.

b- Quels bisphosphonates utiliser ?

Les résultats les plus probants ont été obtenus avec le pamidronate (90 mg i.v. toutes les 4 semaines) ou le zolédronate (4 mg i.v. toutes les 4 semaines). C'est donc l'une de ces 2 molécules qu'il faudra privilégier. Cependant, chez les patients ne recevant pas de chimiothérapie intraveineuse, il sera possible de proposer un traitement au long cours par le clodronate (1600 mg/j).

c- Comment prévenir les infections ?

Les infections sont la principale cause de mortalité dans le myélome. Une antibioprophylaxie par sulfaméthoxazole-triméthoprimine peut être proposée chez les patients recevant des fortes doses de dexaméthasone à titre préventif de la pneumocystose et de certaines infections bactériennes. Cependant, le sulfaméthoxazole-triméthoprimine n'est pas le meilleur antibiotique pour le pneumocoque, germe le plus souvent retrouvé dans le myélome. Il serait intéressant d'évaluer l'intérêt de l'amoxicilline en prophylaxie et de la vaccination anti-pneumococcique.

d- Faut-il donner de l'érythropoïétine ?

Tous les malades ayant une hémoglobinémie inférieure à 8,5 g/dl qui ne se corrige pas avec la chimiothérapie doivent bénéficier de l'érythropoïétine. La dose initiale est forte : 150 à 300 U/kg x 2 à 3 par semaine. Très souvent, cette dose peut être largement diminuée après quelques semaines à 3000 à 6000 U x 2 par semaine.

X. EVOLUTION :

1- SPONTANEE :

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

2- SOUS-TRAITEMENT :

L'évaluation de la réponse au traitement repose habituellement sur la surveillance du composant monoclonal par la quantification du pic à l'électrophorèse des protéines sériques (Tableau XXX). Elle se fait entre le 3e et le 6e mois de traitement. La réponse au traitement est définie selon le pourcentage de réduction du taux du composant monoclonal sérique et/ou urinaire, par rapport à sa valeur initiale avant traitement. Il est classique de définir une réponse dite complète, une bonne réponse, une réponse partielle et l'absence de réponse. Une bonne réponse est définie comme une diminution de 50 % du composant monoclonal sérique par certains groupes et de 75 % par d'autres (SWOG). La disparition des plasmocytes malins dans la moelle fait partie de la définition du SWOG, mais n'est pas utilisée en pratique. La réponse complète, définie par la disparition du composant monoclonal (sang et urines), et la présence du moins de 5 % de plasmocytes médullaires est aujourd'hui un objectif des traitements intensifs. Après l'obtention d'une réponse, on définit un plateau comme la stabilité du pic pendant au moins 6 mois dans un intervalle de $\pm 20\%$ autour de la valeur minimale après traitement, et conditionne l'arrêt de la chimiothérapie.

Chez les répondeurs, la rechute est inéluctable. En l'absence de réponse ou échec (correspondant à une réponse inférieure à 25%) identifiable au terme de 3 à 6 mois de traitement spécifique ou de progression, il faut modifier le protocole. Le même terme de myélome réfractaire caractérise les MM résistant d'emblée ou en rechute.

Dans cette maladie constamment mortelle, les durées de survie globale et de survie sans événement constituent 2 critères thérapeutiques essentiels, auxquels il convient d'ajouter la qualité de vie (203).

Tableau XXX : Critères de réponse (d'après réf 266)

Rémission complète	Disparition complète de l'Ig monoclonale sérique et urinaire (immunofixation, concentration des urines) Plasmocytose médullaire < 5 % sans plasmocyte dystrophique
Rémission partielle	Diminution du taux de l'Ig monoclonale sérique de plus de 50 % Diminution du taux de la protéinurie monoclonale de plus de 75 % Absence de nouvelle lésion ostéolytique et calcémie normale Correction au moins partielle des douleurs osseuses et de l'anémie
Rémission partielle minime	Diminution du taux de l'Ig monoclonale sérique de 25 à 50 % Diminution du taux de la protéinurie monoclonale de 50 à 75 % Absence de nouvelle lésion ostéolytique et calcémie normale Correction au moins partielle des douleurs osseuses et de l'anémie
Echec	Variation du taux d'Ig monoclonale ne dépassant pas 25 % Variation du taux de protéinurie monoclonale ne dépassant pas 50 % Stabilité des autres paramètres
Progression	Présence de un ou plusieurs des signes suivants : - augmentation du taux d'Ig monoclonale de plus de 25 % - augmentation du taux de protéinurie monoclonale de plus de 50 % - apparition d'une ou plusieurs lésions ostéolytiques - progression de l'anémie, apparition d'une hypercalcémie - apparition de localisations plasmocytaires extra-osseuses

Les praticiens ont réclamé un besoin incessant d'instaurer des critères de réponse, reproductible et uniformes, afin de monitorer l'efficacité des traitements anti-myélomateux et d'évaluer les résultats des différents agents et interventions entreprises dans les essais cliniques. Alors en 2006, the International Myeloma Working Group (IMWG) a reconnu la nécessité d'édifier et de publier l'INDEX DE RÉPONSE GÉNÉRALISÉ UNIFORMISÉ (103).

Les facteurs rationnels pour le développement de critères de réponse uniformes (103) :

-faciliter des comparaisons précises de l'efficacité entre des stratégies thérapeutiques innovantes menées dans les essais cliniques.

-l'incorporation du test sérique des chaînes légères libres (the serum FLC assay) pour permettre d'inclure et d'évaluer les patients porteurs de formes oligo-sécrétantes voire non-sécrétantes.

-une définition stricte de la rémission complète.

–procurer des clarifications, améliorer les détails et corriger les incohérences dans les critères de réponse précédentes.

The International Myeloma Working Group avait développé de nouveaux critères diagnostiques standards (139) et un nouveau système international de stadification (International Staging System (ISS) pour le MM, largement adoptés par les sociétés savantes (268) (Tableaux XXXI et XXXII).

Tableau XXXI : les critères diagnostiques du myélome multiple nécessitant un traitement systémique (103)

Présence de la paraprotéine-M* dans le sérum et/ou l'urine + clone de plasmocytes dans la moelle osseuse et/ou un plasmocytome monoclonale documenté Plus un ou plusieurs des critères suivants : Elevation de la calcémie (411.5 mg/dl) [42.65 mmol/l] Insuffisance rénale créatinine 42 mg/dl [177 mmol/l ou plus] Anémie (hemoglobine <10 g/dl or 2 g/dl <normal) (hemoglobine <12.5 mmol/lc ou 1.25 mmol/l<normal) Maladie osseuse (lésions lytiques ou ostéopénie)
*chez les patients ayant une protéine-M nondélectable, un taux anormal des chaines légères libres sériques dans le test sérique (serum FLC assay) peut se substituer à ce critère et être ainsi satisfaisant.

Tableau XXXII : INDEX DE RÉPONSE GÉNÉRALISÉ UNIFORMISÉ IMWG : CR et autres catégories de réponse

Sous catégorie de réponse	Critères de réponse*
sCR	CR comme définie ci-dessous, plus Ratio normal des chaînes légères libres sériques (FLC assay), et Absence de plasmocytose clonale médullaire en immunohistochimie ou en immunofluorescence
CR	Immunofixation négative dans le sérum et les urines, et Disparition de tout plasmocytome tissulaire, et < 5% de plasmocytes dans la moelle osseuse
VGPR	La paraprotéine-M sérique et urinaire est détectable par immunofixation et non à l'électrophorèse, ou ≥ 90% de réduction de la paraprotéine-M sérique + un taux de la paraprotéine-M urinaire < 100mg/24h
PR	≥ 50% de réduction du composé-M sérique et diminution taux urinaire (24h) de la protéine-M par ≥ 90% ou un taux < 200mg/24h Si la protéine-M est non mesurable dans le sang et les urines, alors une réduction ≥ 50% dans la différence entre les taux de FLC est nécessaire à la place du critère de la protéine-M Si la protéine-M sérique et urinaire sont non mesurables, et les chaînes légères libres sériques sont aussi non détectables, une réduction ≥ 50% dans les plasmocytes médullaires.
SD (n'est pas recommandé comme indicateur de réponse)	Ne répondant pas aux critères de la CR, VGPR, PR ou la maladie progressive
Abbréviations : CR, complete response (réponse complète); FLC, free light chain (chaînes légères libres); PR, partial response (réponse partielle); SD, stable disease (maladie stable); sCR, stringent complete response (réponse complète stricte); VGPR, very good partial response (réponse partielle de bonne qualité). *les différentes catégories de réponse nécessitent deux évaluations consécutives réalisées avant l'introduction de tout traitement.	

3- COMPLICATIONS :

L'évolution du myélome peut être émaillée de complications :

3-1 Complications osseuses :

Ce sont les fractures hyperalgiques (tassements vertébraux) pouvant aboutir à l'alitement prolongé, source d'autres complications propres.

Dans notre série, les tassements vertébraux ont été retrouvés dans 20% des cas. Un cas a développé des complications osseuses plus graves avec une ostéolyse extensive affectant surtout la base du crâne avec atteinte des paires crâniennes.

3-2 Infections :

Leur fréquence est estimée à 20 à 60% au cours du MM et sont une cause importante de mortalité. Elles se succéderont tout au long de la maladie, favorisées par le déficit des Ig normales, la diminution des lymphocytes T et la chimiothérapie. Ce sont surtout des infections pulmonaires qui dominent, suivies des infections urinaires. Les plus menaçantes sont les septicémies et les pneumopathies.

Tous les germes peuvent être impliqués avec prédominance du pneumocoque et de l'*Haemophilus influenzae* pendant la phase initiale de la maladie, et par les bacilles gram négatifs et les infections nosocomiales à une phase plus avancée.

Les infections fongiques, virales ou à *Pneumocystis carinii* sont plus rares.

Ces infections sont globalement responsables de 20 à 50% de décès au cours du MM.

Dans notre étude, un seul cas présentait des signes infectieux au moment du diagnostic. Au cours de l'évolution de la maladie et après les cures de chimiothérapie, 16 malades ont développé des infections non documentées, siégeant au niveau urinaire (53%), pulmonaires (27%) et digestives (20%).

3-3 Hémorragies :

Le syndrome hémorragique se voit dans 15 à 50% des cas, rarement inaugural.

Dans notre série, les complications hémorragiques ont été notées au cours de l'évolution dans 5 cas, à type d'épistaxis, de bulles hémorragiques au niveau de la muqueuse oro-pharyngée, d'hémorragies rétinienne et d'hémorragies viscérales surtout digestives.

3-4 Complications neurologiques :

Les complications neurologiques et les neuropathies périphériques, liées à l'activité antimyéline de l'immunoglobuline monoclonale sont beaucoup plus rares que dans la maladie de Waldenström.

Les compressions médullaires sont en revanche des complications fréquentes, elles ont été révélatrices de la maladie dans notre série. Ces complications doivent être redoutées et doit entraîner des mesures d'urgence pour éviter les paraplégies définitives.

3-5 Hypercalcémie :

Secondaire à la rupture de l'équilibre résorption-ostéoformation, et d'installation silencieuse. Elle retient lourdement sur la fonction rénale déjà compromise. Cependant des hypercalcémies aiguës peuvent se voir au cours de l'évolution s'accompagnant d'un tableau clinique grave nécessitant une prise en charge urgente.

Vu son impact rénal majeur, elle représente l'un des indicateurs pronostiques.

3-6 Insuffisance rénale :

Cette complication survient chez la moitié des patients. Il s'agit d'une insuffisance rénale de constitution progressive avec une diurèse conservée due à une tubulopathie interstitielle, mais parfois aiguë, oligo-anurique, nécessitant une épuration extrarénale.

L'insuffisance rénale grève lourdement le pronostic à court terme. Elle est retrouvée, dans notre série, chez 21% des cas.

3-7 Syndrome d'hyperviscosité :

Plus rare dans le myélome que dans la maladie de Waldenström. Il est lié à l'importance du pic monoclonal et à son retentissement rhéologique sur la circulation capillaire.

Cette complication a été décelée chez 10% de nos patients.

3-8 Amylose :

L'amylose s'observe dans 5 à 15% des cas de myélome, souvent à IgD. Il s'agit d'une amylose immunoglobulinique (à précurseurs chaînes légères) de même type que l'amylose immunoglobulinique non myélomateuse dite primitive.

L'évolution de l'amylose est sévère puisqu'elle associe en plus des facteurs de gravité du myélome qui retentissent sur le rein, élimination des chaînes légères, hypercalcémie, infections....

La chimiothérapie peut dans le cadre du myélome, stabiliser l'amylose, sans bien entendu la faire régresser.

Dans notre série, la recherche de l'amylose n'a pas été réalisée.

XI. PRONOSTIC

La médiane de survie est approximativement de 3-4 ans (269). Cependant, quelques patients peuvent vivre plus que 10 ans (270;271).

Dans la littérature, on distingue plusieurs types de facteurs pronostiques. Ceux qui sont liés à la masse tumorale, à la malignité intrinsèque du clone, et à l'hôte.

Les facteurs pronostiques préthérapeutiques peuvent varier selon le traitement effectué. Dans l'étude de Child effectuée chez des patients de moins de 65 ans, la médiane de survie est plus longue avec le traitement intensif par rapport à la chimiothérapie standard. Cette différence d'efficacité est plus importante si le taux de bêta2-microglobuline est supérieur à 8mg/l. Les facteurs pronostiques significatifs chez ces patients traités par autogreffe et chimiothérapie intensive sont la créatininémie, l'hémoglobine et le taux de bêta2-microglobuline (Tableau XXXV).

1 – Les facteurs pronostiques liés à la masse tumorale :

1-1 La classification de Salmon et Durie :

La classification de Salmon et Durie (272) est la méthode de référence dans l'évaluation du pronostic pour la majorité des centres depuis son apparition en 1975. C'est une classification qui est largement utilisée mais qui présente certains inconvénients : elle n'a de valeur qu'au moment du diagnostic, elle apprécie la masse tumorale sur le taux de gammopathie monoclonale ; elle comporte une cotation des lésions osseuses posant parfois des problèmes d'interprétation des radiographies standard (273 ; 274), n'utilise pas l'imagerie par résonance magnétique, ne prend pas en compte la cinétique de prolifération, et elle n'est pas utilisable pour les myélomes non sécrétants.

1-2 La β 2-microglobuline :

La β 2-microglobuline est une protéine de 100 acides aminés, formée par une chaîne légère d'histocompatibilité de classe I (le système HLA A, B, C). Elle est probablement sécrétée par les cellules tumorales. Son seuil de signification pronostique varie selon les publications, soit 4 ou 6 mg/l. La valeur initiale reste valide pendant deux ans, puis perd de son pouvoir pronostique. Elle est filtrée par les glomérules rénaux, réabsorbée et catabolisée au sein des cellules des tubes contournés proximaux. Le rapport β 2-m mesurée/ β 2-m théorique est indépendant du taux de créatinine sérique. Son taux augmente chez les sujets âgés, lors d'une insuffisance rénale, des néoplasies, en particulier les syndromes lymphoprolifératifs de type B.

Il existe une corrélation entre le taux de β 2-microglobuline et la survie dans le myélome multiple. Son intérêt comme facteur pronostique indépendant est confirmé par de nombreux auteurs (Tableau XXXIII). L'essai de la MRC (*Medical Research Council*) a défini trois groupes de pronostic : bon, intermédiaire ou mauvais en fonction du taux de bêta2- microglobuline (inférieur à 4 mg/l, 4 à 8 mg/l et plus de 8 mg/l).

Il s'agit d'un facteur pronostique indépendant, le plus significatif de tous les paramètres liés à la masse tumorale, utilisable en l'absence de gammopathie monoclonale.

Tableau XXXIII : Corrélation entre le taux de $\beta 2$ -m et la survie dans le MM (266)

	Nombre de patients	$\beta 2$ -microglobuline*	Médiane de survie (mois)
Greipp et al. (1988)	55	<4	43
	45	>4	12
	55	<6	52
	45	>6	12
Bataille et al. (1984)	24	<6	52**
	76	>6	18
Durie et al. (1990)	322	<6	36***
	225	>6	23

p < 0,0005, *p < 0,0001

*Valeur de la $\beta 2$ -m non corrigée par la créatinine.

Un nouveau système international de stadification (international staging system (ISS)) a été mis en place en remplaçant le système classique de staging Durie-Salmon. Il est le résultat d'un effort fructueux, d'une collaboration de nombreux chercheurs de 17 institutions à travers le monde et d'études menés sur 11 171 patients (268). Cet un système de classification pronostique, facile, reproductible et facilement interprétable, basé sur l'évaluation de deux testes de laboratoires simples : $\beta 2$ m et albumine. L'ISS divise les patients en trois catégories avec une différence significative de pronostic (Tableau XXXIV). Les malades myélomateux stadifiés I, II, et III ont des médianes de survie respectives de 62, 44, et 29 mois (275).

Ces deux limites majeures :

–ce test n'est pas utile tant que le diagnostic du MM n'a pas été affirmé. Et il n'a pas de rôle dans le MGUS et SMM et ne peut pas faire la distinction entre ces deux désordres prémalignes et le MM. Ainsi un patient porteur d'un MGUS avec une insuffisance rénale d'autre

origine peut causer une élévation du taux de la $\beta 2m$ et considéré, faussement, le malade comme ayant un MM stade-III (275).

–ne peut pas identifier un groupe pronostique adverse, qui est suffisamment à haut risque de bénéficier d'une approche thérapeutique inadaptée. Par exemple, le stade-III est un groupe composite associant des malades ayant des chiffres élevés de $\beta 2m$ en rapport avec la masse tumorale et ceux dont l'élévation est secondaire à l'insuffisance rénale.

Tableau XXXIV : Système de stadification internationale pour le myélome multiple

Stade	Paramètres	Survie moyenne (mois)
I	$\beta 2M < 3.5 \text{ mg/L}$ et albuminémie $> 3.5 \text{ g/dL}$	62
II	$\beta 2M < 3.5 \text{ mg/L}$ et albuminémie $< 3.5 \text{ g/dL}$, ou $\beta 2M$ varie entre $3.5\text{--}5.5 \text{ mg/L}$	44
III	$\beta 2M > 5.5 \text{ mg/L}$	29

2- Les facteurs pronostiques liés à la malignité intrinsèque du clone :

2-1 L'index cinétique :

L'index cinétique ou le *labeling index* indique le pourcentage de cellules malignes en phase S de synthèse de l'ADN. Permettant alors de mesurer l'activité proliférative des cellules néoplasiques (276; 277).

Le seuil retenu est de 1 %. Plus celui-ci est élevé, plus courte est la survie. Cet examen est peu réalisé en pratique.

2-2 La CRP :

La CRP est une protéine de l'inflammation aiguë. In vivo, l'IL6 contrôle la synthèse hépatique de la CRP. En effet l'injection d'anti-IL6 entraîne une diminution du taux de CRP.

Sa concentration sérique est corrélée à la survie, à l'activité proliférative des cellules myélomateuses évaluée par l'index cinétique mais elle n'est pas corrélée au taux de $\beta 2$ -microglobuline.

Si la CRP est supérieure à 6 mg/l, la survie est deux fois plus brève par rapport à une valeur normale (21 vs 48 mois avec $p < 0,0001$).

La combinaison de la $\beta 2$ -microglobuline et de la CRP a permis une classification des myélomes de gravité différente pour Bataille et al.

Tableau XXXV : stadification pronostique du myélome (275)

I-International Staging System (ISS):
–stade I ($\beta 2$ -microglobuline $< 3,5$ mg/L et albuminémie $\geq 3,5$ g/dL)
–stade II (toute valeur ne répondant pas au stade I ou III)
–stade III ($\beta 2$ -microglobuline $\geq 5,5$ mg/L)
II-performance status
III-stratification du risque du myélome (Tableau XXXVI)
IV-autres facteurs pronostiques indépendants :
–lactate déshydrogénase sérique (LDH)
–morphologie plasmoblastique
–plasmocytes circulantes
V-autres :
–âge avancé
–stade de Durie-Salmon
–C-réactive protéine
–creatinémie
–compte plaquettaire

Ils ont établi une classification pronostique en fonction des taux de $\beta 2$ -microglobuline et de CRP définissant un groupe à faible risque avec une CRP et une $\beta 2$ -microglobuline inférieures à 6 mg/l, un groupe à risque intermédiaire avec une CRP ou une $\beta 2$ -microglobuline supérieure ou égale à 6 mg/l et un groupe à haut risque avec une CRP et une

bêta2-microglobuline supérieures ou égales à 6 mg/l. Les taux de survie dans ces trois groupes sont respectivement de 54, 27 et 6 mois ($p < 0,0001$) (Tableau XXXVI).

Tableau XXXVI : Survie en fonction du taux de la β 2-m et de CRP (266)

Paramètres	β 2-m < 6 mg/L et CRP < 6 mg/L	β 2-m > 6 mg/L ou CRP > 6 mg/L	β 2-m > 6 mg/L et CRP > 6 mg/L
Médianes de survie (mois)	54	27	6

2-3 L'IL6 :

L'IL6 est un facteur de croissance essentiel, que ce soit in vitro ou in vivo. En présence de l'IL6, le récepteur Soluble de l'IL6 se lie avec le gp 130 et entraîne la transduction du signal puis augmente l'effet de l'IL6. Le regroupement des paramètres que constituent l'IL6, le récepteur de l'IL6 soluble (sIL6-r) et la b2-microglobuline renforce leur valeur pronostique individuelle.

2-4 L'étude cytogénétique

L'étude cytogénétique fait surtout appel à la recherche de la délétion du chromosome 13. La méthode interphase FISH ou fluorescence in situ hybridation est rapide et informative dès que l'on diagnostique le myélome. Dans l'étude publiée par Fonseca et al., la délétion a été recherchée systématiquement et retrouvée chez 176 des 375 patients soit (54 %). La survie était plus courte pour ces patients (34,9 vs 51 mois ; $p = 0,021$).

On a pu décrire des anomalies structurales et numériques dont les plus fréquentes sont la délétion sur la partie p du chromosome 17, la délétion sur la partie q du chromosome 13 et la monosomie du chromosome 13. Les marqueurs de délétions les plus connus du chromosome 13 sont les deux loci suivants : le D13S272 présent dans 76 % des cas et le D13S31 dans 64 % des cas. Les délétions partielles ou complètes du chromosome 13 sont présentes dans 15 à 20 % des nouveaux cas de myélome multiple et sont des facteurs de mauvais pronostic. Sur la délétion du chromosome 13, on note la présence d'un oncogène spécifique, un gène suppresseur de tumeur

: le TSG non encore identifié. Il s'agit d'un facteur pronostique indépendant par rapport à la $\beta 2$ -microglobuline.

Dans l'état actuel des connaissances, on peut préconiser la recherche chez tout patient au diagnostic, de la monosomie 13 et la recherche d'une hypodiploïdie associées à un mauvais pronostic. La translocation (11, 14) pourrait être associée à un pronostic plus favorable.

Les facteurs pronostiques spécifiques utilisés par le mayo clinic afin de classer les malades en haut risque et risque standard et guider secondairement les stratégies thérapeutiques sont :

La délétion 13 ou l'hypodiploïdie, délétion 17p- ou les translocations intéressant l'immunoglobuline de la chaîne lourde (immunoglobulin heavy-chain (IgH)) t(4;14) ou t(14;16), ou a PCLI $\geq 3\%$ (Tableau XXXVII).

La présence de l'un de ses facteurs ou plus permet de classer le patient comme porteur de myélome à haut risque. Le myélome à risque standard est défini par l'absence de tous ses facteurs. La médiane de survie est de 2-3 ans chez la catégorie à haut risque (même si avec double auto-greffe) et elle est de 6-7 chez les patients à risque standard (278).

Ce modèle de stratification du risque est à la base du Mayo Stratification of Myeloma and Risk-adapted Therapy (mSMART; www.msmaart.org), qui est un algorithme consensuel pour le traitement des patients nouvellement diagnostiqués (279).

**Tableau XXXVII : stratification du risque du myélome par Mayo: définition de la maladie à haut
risque**

Caractéristique du haut risque	Pourcentage des nouveaux cas avec des anomalies
Cytogénétique conventionnelle :	
–délétion du chromosome 13 (monosomie)	14%
–hypo diploïdie	9%
–hypodiploïdie ou délétion	17%
Fluorescent in-situ hybridization (FISH) :	
–t(4 ;14)	15%
–t(14 ;16)	5%
–17p–	10%
L'étude de l'index cinétique des plasmocytes (plasma-cell labeling index (PCLI) studies) :	
–PCLI ≥ 3%	6%
–Une des anomalies du haut risque	25–30%
De Rajkumar et Kyle (2005, Mayo Clinic Proceedings 80 : 1371–1382) avec permission	

2-5 La morphologie :

La morphologie des plasmocytes constitue aussi un facteur pronostique avec le caractère péjoratif du type plasmoblastique.

2-6 Certains marqueurs sériques :

Certains marqueurs sériques enfin ont été utilisés avec un taux seuil supérieur à 300 UI/l pour les LDH et supérieur à 5 UI/l pour la thymidine kinase. D'autres sont décrits comme les facteurs de croissance hépatocytaire et le collagène de type I.

Pour les LDH, on les retrouve élevés dans les myélomes en phase terminale et les leucoses plasmocytaires ainsi que dans d'autres néoplasies telles que celles touchant le testicule, la prostate, le poumon (cancer à petites cellules) et la pneumocystose.

3-Les facteurs pronostiques liés à l'hôte :

L'âge supérieur à 65 ans, le sexe masculin sont des facteurs péjoratifs comme l'index de performance évalué selon l'ECOG ou l'échelle de Karnovsky (Des patients avec un performance status pauvre ne sont pas candidats à l'autogreffe). De même pour les mécanismes de défense de l'hôte ; une élévation de l'IL2 entraîne une réaction active de la lignée lymphoïde T contre le clone néoplasique. Le déficit immunologique, c'est-à-dire des CD4 inférieurs à 700.10^6 entraîne une médiane de survie réduite. Il en est de même pour l'estimation de l'angiogenèse par la méthode de l'immunohistochimie avec le facteur de Willebrand ou le CD34.

Les auteurs rapportaient des facteurs pronostiques identiques pour le sexe masculin, l'âge de plus de 70 ans, l'albuminémie inférieure à 30 g/l, l'élévation de la créatinémie, l'anémie, la β_2 -m supérieure à 6 mg/l, la CRP supérieure à 6 mg/l.

La CRP et la β_2 -microglobuline sont des facteurs pronostiques indépendants et la combinaison de ceux-ci donne alors plus d'informations que leur étude isolée.



CONCLUSION

Notre étude a porté sur 38 cas de myélome multiple colligés au service d'Hématologie du Centre Hospitalo-universitaire Mohammed VI entre Janvier 2003 et Décembre 2007.

Dans notre travail, nous avons tenté de déterminer les aspects épidémiologique, clinique, biologique, thérapeutique et évolutif et de comparer nos résultats avec ceux de la littérature.

Nous avons constaté que l'âge au moment du diagnostic est similaire à celui rapporté par les études nationales, maghrébines, africaines et méditerranéennes, cependant il est plus bas comparé aux données de séries occidentales. Ceci pourrait s'expliquer en partie par l'âge globalement plus jeune de la population marocaine.

Une nette prédominance masculine a été remarquée dans notre série, concordant ainsi avec les autres études épidémiologiques.

Plus des 4/5 des malades sont originaires de Marrakech et région.

Nos patients consultent le plus souvent qu'après un délai moyen de 6 mois, ceci est à l'origine d'un retard diagnostic et pourrait expliquer la prédominance des signes osseux (76%) et des signes généraux (31%) au moment du diagnostic.

Les signes neurologiques et rénaux sont retrouvés à la même fréquence que dans la littérature.

Les myélomes à IgG, IgA et à chaînes légères sont retrouvés à la même fréquence que dans la littérature.

Un seul cas de myélome à IgD a été rapporté dans notre série.

Les myélomes à IgE, IgM et biclonaux n'ont pas été retrouvés dans notre étude.

Parmi les critères du mauvais pronostic :

–L'anémie est retrouvée chez de 89,5% nos patients, elle traduit encore une fois le retard de consultation des malades.

–L'hypercalcémie est retrouvée dans 17% des cas.

–L'insuffisance rénale est retrouvée chez 21% des patients.

–L'augmentation du taux de la β 2M chez 26% des malades ayant bénéficié d'un dosage de la β 2M.

–Soixante-dix neuf pourcent (79%) des patients sont classés au stade III de la classification de Durie et Salmon.

Sur le plan thérapeutique, seulement 28 patients ont été évaluables, les chimiothérapies utilisées en première ligne sont représentées par les protocoles MP, M2 et VAD. La RC a été obtenue dans 21,4%, la RP dans 46,4%, l'échec thérapeutique dans 43% et 10 cas de décès ont été déplorés. 21% des malades ont été perdus de vue dès le diagnostic ou avant le bilan de la RC.

Le retard de consultation, le pourcentage modeste de RC, le nombre important de décès et de PDV mettent en cause plusieurs facteurs :

- le niveau socio-économique bas poussant les patients à consulter tardivement.
- l'absence de couverture médicale pour la grande majorité des malades.
- le sous-diagnostic de la maladie.
- le manque de structures spécialisées dans le royaume..
- le long circuit pour avoir accès aux services spécialisés.
- le coût élevé des thérapeutiques innovantes et efficaces.
- l'absence des centres d'autogreffe de moelle.

Nous espérons avoir de meilleurs résultats si nos patients deviennent plus conscients de la gravité de la maladie et de ces complications, le respect des rendez-vous pour la chimiothérapie et leur persévérance dans la continuation du traitement jusqu'à rémission complète et même en cas de rechute.

Enfin, nous espérons améliorer le pronostic de cette affection par une meilleure connaissance de la maladie et une prise en charge correcte, précoce et actualisée.



ANNEXES

ANNEXE 1

Fiche de dépouillement pour l'étude des Myélomes Multiples pris en charge par le service d'Hématologie, CHU Mohammed VI, Marrakech.

- Nom et prénom :
- Numéro d'entrée :
- Age :
- Sexe : ☐ m ☐ f
- Profession :
- Niveau socio-économique : ☐ bas ☐ moyen ☐ élevé
- Couverture médicale : ☐ oui ☐ non
- Statut marital :
- Niveau d'instruction :
- Origine :
- Motif de consultation :
 - Douleur osseuse : ☐
 - Fracture pathologique : ☐
 - Lésion osseuse : ☐
 - Signe biologique pathologique (préciser) :

VS	☐
PS	☐
EP	☐
NFS	☐
 - Insuffisance rénale : ☐
 - Syndrome anémique : ☐
 - Infection : ☐ siège :
 - Autres :

• Clinique :

➤ Signes généraux (amaigrissement, fièvre, sueurs) : ☐ oui ☐ non

➤ Etat clinique (performance status ➡ voir annexe 4 :

➤ Douleur osseuse : ☐ oui ☐ non

Siège :

➤ Fracture pathologique : ☐ spontanée ☐ provoquée

Siège :

➤ Tumeur osseuse : ☐ oui ☐ non

Siège :

➤ Tumeur extra-osseuse : ☐ oui ☐ non

Siège :

➤ Insuffisance rénale : ☐ oui ☐ non

☐ Aigue ☐ chronique

Dialyse : ☐ oui ☐ non

➤ Adénopathie : ☐ oui ☐ non

➤ Splénomégalie : ☐ oui ☐ non

➤ Symptômes neurologiques : ☐ oui ☐ non

Type : -paraplégie : ☐

-paresthésie : ☐

-autres :

➤ Autres signes : -pulmonaires : ☐ -digestif : ☐

-syndrome hémorragique : ☐ -anémique : ☐

-infectieux : ☐

-syndrome d'hyperviscosité : ☐

-ictère : ☐

• Examens complémentaires :

▪ Hémogramme : -Hb : -Pq : -Gb :

**Profils épidémiologique, clinique et évolutif des myélomes multiples
pris en charge par le service d'hématologie**

–bilirubinémie :

–uricémie :

- β2microglobuline :
- Coombs direct :
- Radiographie du squelette :

	Lacune	Déminéralisation	Tassement	Fracture
Crâne				
Bassin face				
Membres (siège ?)				
Rachis				

- Grade radiologique  voir annexe 3 :
 –G0 : ☐ –G1 : ☐ –G2 : ☐ –G3 : ☐
- Autres examens(préciser) :
- Stade clinique (Durie et Salmon)  voir annexe 2 :
 –IA : ☐ –IB : ☐
 –IIA : ☐ –IIB : ☐
 –IIIA : ☐ –IIIB : ☐

• Traitement :

- Chimiothérapie : Protocole Nb de cures
 M2(VAPC_CCNU) ☐
 MP (Melphalan_Pred) ☐
 VAD ☐
 Autres(Préciser) :

- Interféron : ☐ –dose : –durée :
- Radiothérapie : ☐ –siège : –dose : –date :

• Evolution :

**Profils épidémiologique, clinique et évolutif des myélomes multiples
pris en charge par le service d'hématologie**

	Bilan à 3 mois	Bilan à 6 mois	Bilan à 12 mois
<u>Clinique</u>			
<u>EPS</u>			
<u>Myélogramme</u>			

☐ RC ☐ RP ☐ ECHEC ☐ PDV -date : -statut : ☐ Reprise évolutive -date : ☐ Décès -date : -cause :
--

• Traitement de rattrapage :

-Protocole : -Nbre de cures :
 -Evolution :

• Complications :

- | | |
|---|--|
| - Infections (préciser) ☐
- Hémorragie (préciser) ☐
- Amylose (préciser) ☐
- neurologiques (préciser) ☐
- Recul (mois) :
- Dernières nouvelles :
-date :
-statut : | - Fracture (préciser) ☐
- Insuffisance rénale ☐
- Hypercalcémie ☐
- autres : |
|---|--|

ANNEXE 2

Classification par stades du myélome multiple proposée par Durie et Salmon

Stade	Critères	Nombre total de cellules myélomateuses
I	Tous les suivants : Hémoglobine >10 g/100mL Calcémie normale Cote osseuse 0 ou lésion solitaire Taux du composant monoclonal sérique : IgG < 50 g/L IgA < 30 g/L Taux de composant monoclonal urinaire < 4g/24h	< $0,6 \times 10^{12}/m^2$ (masse tumorale faible)
II	Un critère au moins de stade I manquant et aucun critère de stade III	> $0,6 \times 10^{12}$ < $1,2 \times 10^{12}/m^2$ (masse tumorale intermédiaire)
III	Un ou plus des suivants : Hémoglobine <8,5 g/L Calcémie >3 mmol/L Cote osseuse=3 Taux de composant monoclonal sérique : IgG >70 g/L IgA >50 g/L Taux de composant monoclonal urinaire >12g/24h	> $1,2 \times 10^{12}/m^2$ (masse tumorale forte)

Annexe 3

Cotation des lésions ostéolytiques du myélome multiple proposée par Durie et Salmon

0	Absence de lésion osseuse ou lésion ostéolytique isolée
1	Ostéoporose sans fracture ni lésion ostéolytique
2	Soit ostéoporose avec fractures, soit deux lésions ostéolytiques, soit ostéoporose
3	Lésions ostéolytiques multiples (≥ 3) avec ou sans fractures

Annexe 4

Echelle d'activité selon l'organisation mondiale de la santé

0	Absence de symptôme
1	Sujet symptomatique, mais pouvant poursuivre une activité ambulatoire normale
2	Sujet alité moins de 50% de la journée
3	Sujet alité plus de 50% de la journée
4	Sujet alité en permanence, nécessitant une aide pour les gestes quotidiens



RESUMES

RESUME

Le myélome multiple est une hémopathie lymphoïde maligne de la lignée B, de cause inconnue, définie par l'association d'une prolifération et l'accumulation en intra-médullaire de plasmocytes tumoraux, et de la sécrétion d'une immunoglobuline monoclonale. Nous rapportons une étude rétrospective, descriptive et unicentrique portant sur 38 cas de myélome multiple colligés au service d'hématologie du centre hospitalo-universitaire Mohammed VI de Marrakech entre Janvier 2003 et Décembre 2007. L'âge moyen au moment du diagnostic était de 56.6 ± 8 ans. Il existait une nette prédominance masculine avec un sex-ratio de 2.16. Les douleurs osseuses constituaient le principal motif de consultation (76.3%). L'examen physique avait montré des fractures pathologiques dans 18% des cas, des tumeurs osseuses dans 18.4% des cas, des troubles neurologiques dans 13% des cas et une altération de l'état général dans 68.4% des cas. Sur le plan biologique, 89.5% des patients ont présenté une anémie. Une plasmocytose médullaire $\geq 30\%$ a été retrouvée chez 58% des malades. L'électrophorèse et l'immunofixation des protides sériques ont identifié une protéine monoclonale dans 89% des cas, de type IgG dans 79%. 21% des malades avaient une insuffisance rénale aigue. La $\beta 2$ -microglobuline était élevée chez 26% des cas. Selon l'évaluation radiologique des lésions osseuses, 63.2% des patients étaient classés d'emblée au grade III. Au terme du bilan paraclinique, 79% des malades étaient classés au stade III de la classification pronostique de Durie & Salmon. Le traitement basé sur la chimiothérapie conventionnelle a permis l'obtention d'une rémission complète chez 21% des cas, 12 patients (43%) étaient en échec thérapeutique, et 6 cas de rechute ont été observés. 4 décès ont été déplorés au cours du suivi. La durée moyenne de suivi des malades évaluables était de 18 mois. Le diagnostic précoce, l'information des patients, le traitement adapté, la prévention et la prise en charge des complications de cette dyscrasie plasmocytaire sont des impératifs qui concourent à l'allongement global de la durée de survie.

SUMMARY

Multiple myeloma (MM) is a clonal B-cell disorder in which malignant plasma cells (PC) accumulate in the bone marrow (BM) and produce lytic bone lesions and excessive amounts of monoclonal protein. The diagnosis of MM requires the examination of BM, showing PC infiltration, detection and quantification of monoclonal protein in the serum or urine and evidence of end-organ damage (hypercalcemia, renal insufficiency, anaemia or bone lesions). We report the results of an epidemiological, clinical and evolutionary retrospective study about 38 cases of multiple myeloma gathered in the Hematology's unit of the university hospital Mohammed VI in Marrakech, during 5 years (from January 2003 to December 2007). The mean age at diagnosis was 59.6 ± 8 years old. Men are more frequently affected than women with a sex-ratio equal to 2,16. The Patients with myeloma, generally presented with bone symptoms (in 76,3% of cases). The physical examination has shown pathologic fractures in 18% of the cases, bone tumors in 18,4% of the patients, neurologic disorders in 13% of the cases and deterioration of the general state in 68,4% of the cases. About the biological features, increased erythrocyte sedimentation rate (ESR) (> 50 mm in 1 hour) was present in about 90% of the patients. 89,5% of MM patients display an anaemia. As a proportion of bone marrow plasma cells, The morphological assessment has revealed more than 30% in 58% of cases. Electrophoretic analysis followed by immunofixation identified monoclonal paraprotein in 89% of the cases : IgG in 79% of cases. Acute renal failure was detected in 21% of our patients. Beta 2-microglobuline reached an increased level ($> 6 \mu\text{g/ml}$) in 26% of the cases. According to the bone lesion, 63,2% of the patients were classified in radiologic rank III. The advanced Durie & Salmon's stage III was more frequently observed. With conventional chemotherapies, 21% of our patients gone into complete remission, 12 patients (43%) developed a progressive disease, we noticed 6 cases of relapse and we deplored 4 deaths during the follow up. The average follow-up of the valuables patients was 18 months (ranging from 4 to 65 months). After reviewing these findings and in parallel with this

expansion of the treatment armamentarium, physicians must acquire the knowledge needed to achieve an early diagnosis, to give better information to the patient and to select the rationale, effective and safe treatment for the individual patient.

ملخص

		38	
2007	2003		
	$30\% \leq$	:	
.			
2,16		59,6	
	(76,3%)		
18,4%		18%	
$30\% \leq$		89,5%	
		58%	
79%	G :	89%	
		21%	
63,2%		26%	2-
(79%)		.III	
		"	III
6		(43%)	12
			21%
18			4
			.



BIBLIOGRAPHIE

1. **Sirohi B, Powles R.**
Epidemiology and outcomes research for MGUS, myeloma and amyloidosis.
Euro j of cancer 2006 ; 42:1671-1683.
2. **Ferlay J, Bray F, Sankila R, Parkin DM.**
EUCAN: cancer incidence, mortality and prevalence in the European Union 1998, version 5.0.
IARC CancerBase No.4.. Lyon: IARC Press; 1999. Limited version available from:
URL: <http://www-dep.iarc.fr/eucan/eucan.htm> [Last updated on 17/3/2003].
3. **Malpas JS, Bergsagel DE, Kyle RA, Anderson KA, editors.**
Myeloma: biology and management.
3rd ed. Philadelphia: Saunders ; 2004.
4. **Kyle RA, Beard CM, O'Fallon M, et al.**
Incidence of monoclonal proteins in a Minnesota community with a cluster of multiple myeloma.
Blood 1972 ; 40:719-724.
5. **Howe HL et al.**
Annual report to the nation on the status of cancer (1973 through 1998), featuring cancers with recent increasing trends.
J Natl Cancer Inst 2001; 93(11):824-42.
6. **Ries LAG, Harkins D, Krapcho M et al (eds.).**
SEER cancer statistics review, 1975-2003.
Bethesda (MD): National Cancer Institute, 2006. Available at:
http://seer.cancer.gov/csr/1975_2003/. Based on November 2005 SEER data submission, posted to the SEERWeb site [accessed Nov 2005].
7. **Yu-jie M, Pei-jing Q, Yan X, De-hui Z.**
Clinical and laboratory features of newly diagnosed multiple myeloma: a retrospective, single-centre analysis.
Chinese Medical Journal 2007 ; 120(19):1727-1729.
8. **Zappasodia P, Corsoa A, Klersy C.**
Changes in multiple myeloma epidemiology in the last thirty years: A single centre experience.
Euro J of Cancer 2006 ; 42:396-402.

9. **Kyle RA, Gertz MA, Witzig TE, Lust JA, Lacy MQ, Dispenzieri A, et al.**
Review of 1027 patients with newly diagnosed multiple myeloma.
Mayo Clin Proc 2003 ; 78:21–33.
10. **Kyle RA, Rajkumar SV.**
Epidemiology of the plasma–cell disorders.
Best Practice & Research Clinical Haematology 2007 ; 20(4):637–664.
11. **KOFFI K.G, SANOGO I., TRAZO D.**
Caractéristiques du myélome multiple du noir africain, expérience du Côte d'Ivoire.
Médecine d'Afrique Noire 2000 ; 47(10):430–435.
12. **Tebra Mrad S, Regaieg H, Bouaouina N.**
Le myélome multiple : à propos de 34 cas.
Cancer/Radiothérapie 2007 ; 11 :382–430q.
13. **Araar L.**
Myélome multiple (A propos de 121 cas).
Thèse Doctorat Médecine, Casablanca, 1999, n° 201.
14. **Young JL, Percy CL, Asire AJ.**
Surveillance, epidemiology and end–results.
Nat Cancer Institute Monograph 1981; 57. Bethesda: US Department of Health and Human Services.
15. **Joshua DE, Gibson J.**
Epidemiology of plasma cell disorders.
In: Mehta J, Singhal S, editors. Myeloma. London: Martin Dunitz; 2002. p. 139–50.
16. **Blade J, Kyle RA.**
Multiple myeloma in young patients: clinical presentation and treatment approach.
Leukemia and Lymphoma 1998 ;30:493–501.
17. **Adnan A. Zaidi, MD; David H.Vesole.**
Multiple Myeloma: An Old Disease with New Hope for the Future.
CA Cancer J Clin 2001;51:273–285.

18. **Birmann BM, Giovannucci E.**
Body Mass Index, Physical Activity, and Risk of Multiple Myeloma.
Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2007;16(7):1473–1478.
19. **Sirohi B, Powles R.**
Multiple myeloma.
Lancet 2004 ; 363:875–887.
20. **MacLennan ICM, Hardie DL, Ball J, Drew M.**
Antibody-secreting cells and their origins.
In: Malpas JS, Bergsagel DE, Kyle RA, eds. Myeloma: biology and management. Oxford, England: Oxford University Press, 1995:30–49.
21. **Bataille R, Harousseau JL.**
Multiple myeloma.
The New England Journal of Medicine 1997 ; 336(23):1657–1664.
22. **Kuehl WM, Bergsagel PL.**
Multiple myeloma: evolving genetic events and host interactions.
Nat Rev Cancer 2002; 2: 175–187.
23. **Salmon SE.**
Immunoglobulin synthesis and tumor kinetics of multiple myeloma.
Semin Hematol 1973 ; 10:135–144.
24. **Latreille J, Barlogie B, Dosik G, Johnston DA, Drewinko B, Alexanian R.**
Cellular DNA content as a marker of human multiple myeloma.
Blood 1980 ; 55:403–408.
25. **Fritz E, Ludwig H, Kundi M.**
Prognostic relevance of cellular morphology in multiple myeloma.
Blood 1984 ; 63:1072–1079.
26. **Greipp PR, Raymond NM, Kyle RA, O'Fallon M.**
Multiple myeloma: significance of plasmablastic subtype in morphological classification.
Blood 1985 ; 65:305–310.

27. **Bakkus MHC, Heirman C, Van Riet I, Van Camp B, Thielemans K.**
Evidence that multiple myeloma Ig heavy chain VDJ genes contain somatic mutations but show no intraclonal variation.
Blood 1992 ; 80:2326–2335.
28. **Ralph QM, Brisco MJ, Joshua DE, Brown R, Gibson J, Morley AA.**
Advancement of multiple myeloma from diagnosis through plateau phase to progression does not involve a new B-cell clone: evidence from the Ig heavy chain gene.
Blood 1993 ; 82:202–206.
29. **Okado T, Hawley RG.**
Adhesion molecules involved in the binding of murine myeloma cells to bone marrow stromal elements.
Int J Cancer 1995 ; 63 : 823–830.
30. **Bataille R, Chappard D, Marcelli C et al.**
Recruitment of new osteoblasts and osteoclasts is the earliest critical event in the pathogenesis of human multiple myeloma.
J Clin Invest 1991; 88 : 685–691.
31. **Smadja NV, Bastard C, Brigaudeau C, Leroux D, Fruchart C.**
Hypodiploidy is a major prognostic factor in multiple myeloma.
Blood 2001; 98 : 2229–2238.
32. **Avet-Loiseau H, Facon T, Grosbois B, Magrangeas F, Rapp MJ, Harousseau JL et al.**
Oncogenesis of multiple myeloma : 14q32 and 13q chromosomal abnormalities are not randomly distributed, but correlate with natural history, immunological features, and clinical presentation.
Blood 2002 ; 99 : 2185–2191.
33. **han F, Hardin J, Kordsmeier B, et al.**
Global gene expression profiling of multiple myeloma, monoclonal gammopathy of undetermined significance, and normal bone marrow plasma cells. Blood 2002; **99**: 1745–1757.

34. **Claudio JO, Masih-Khan E, Tang H, et al.**
A molecular compendium of genes expressed in multiple myeloma.
Blood 2002; **100**: 2175-2186.
35. **Facon T, Avet-Loiseau H, Guillermin G, Moreau P, Genevieve F, Zandeck Met al.**
Chromosome 13 abnormalities identified by FISH analysis and serum beta 2 microglobulin produce a powerful myeloma staging system for patients receiving high-dose therapy.
Blood 2001 ; 97 : 1566-1571
36. **Seong C, Delasalle K, Hayes K, Weber D, Dimopoulos M, Swankowski J et al.**
Prognostic value of cytogenetics in multiple myeloma.
Br J Haematol 1998 ; 101 : 189-194.
37. **Tricot G, Barlogie B, Jagannath S, Bracy D, Mattox S, Vesole DH et al.**
Poor prognosis in multiple myeloma is associated only with partial or complete deletions of chromosome 13 or abnormalities involving 11q and not with other karyotype abnormalities.
Blood 1995 ; 86 : 4250-4256.
38. **Facon T, Avet-Loiseau H, Guillermin G, Moreau P, Genevieve F, Zandeck Met al.**
Chromosome 13 abnormalities identified by FISH analysis and serum beta 2 microglobulin produce a powerful myeloma staging system for patients receiving high-dose therapy.
Blood 2001 ; 97 : 1566-1571.
39. **Mitsiades CS, Mitsiades NS.**
The role of the bone microenvironment in the pathophysiology and therapeutic management of multiple myeloma: Interplay of growth factors, their receptors and stromal interactions.
Euro J of Cancer 2006 ; 42:1564-1573.
40. **Hayashi T, Hideshima T, Anderson KC.**
Novel therapies for multiple myeloma.
Br J Haematol 2003 ; 120 : 10-17.
41. **Hideshima T, Chauhan D, Schlossman R, et al.**
The role of tumor necrosis factor alpha in the pathophysiology of human multiple myeloma: therapeutic application.
Oncogene 2001; **20**: 4519-4527.

42. **Bataille R, Barlogie B, Lu ZY, Rossi JF, Lavabre-Bertrand T, Beck T et al.**
Biologic effects of anti-interleukin-6 murine monoclonal antibody in advanced multiple myeloma.
Blood 1995 ; 86 : 3043-3049.
43. **Gu ZJ, Costes V, Zhang XG, Pitard V, Moreau JF, Bataille R, Wijdenes J et al.**
Interleukin-10 is a growth factor for human myeloma cells by induction of an oncostatin M autocrine loop.
Blood 1996 ; 88 : 3972-3986.
44. **Tinhofer I, Marschitz I, Henn T, Egle A, Greil R.**
Expression of functional interleukin-15 receptor and autocrine production of interleukin-15 as mechanisms of tumor propagation in multiple myeloma.
Blood 2000 ; 95 : 610-618.
45. **Brenne AT, Ro TB, Waage A, Sundan A, Borset M, Hjorth-Hansen H.**
Interleukin-21 is a growth and survival factor for human myeloma cells.
Blood 2002 ; 99 : 2756-2762.
46. **Mitsiades N, Mitsiades CS, Poulaki V, Anderson KC, Treon SP.**
Intracellular regulation of tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand-induced apoptosis in human multiple myeloma cells.
Blood 2002 ; 99 : 2162-2171
47. **Mitsiades N, Mitsiades CS, Poulaki V, Chauhan D, Richardson PG, Hideshima T et al.**
Biologic sequelae of nuclear factor- κ B blockade in multiple myeloma: therapeutic applications.
Blood 2002 ; 99 : 4079-4085.
48. **Teoh G, Anderson KC.**
Interaction of tumor and host cells with adhesion and extracellular matrix molecules in the development of multiple myeloma.
Hematol Oncol Clin North Am 1997 ; 11: 27-42.
49. **Treon SP, Teoh G, Urashima M, Ogata A, Chauhan D, Webb IJ et al.**
Anti-estrogens induce apoptosis of multiple myeloma cells.
Blood 1998 ; 92 : 1749-1757.

50. **Mitsiades CS, Treon SP, Mitsiades N.**
TNF-related apoptosis-inducing ligand/Apo2L selectively induces apoptosis and overcomes drugresistance in multiplemyeloma: therapeutic applications.
Blood 2001 ; 98 : 795-804.
51. **Mariani SM, Matiba B, Armandola EA, Krammer PH.**
Interleukin 1 beta-converting enzyme related proteases/caspases are involved in TRAIL-induced apoptosis of myeloma and leukemia cells.
J Cell Biol 1997 ; 137 : 221-229.
52. **Georgii-Hemming P, Stromberg T, Janson ET, Stridsberg M, Wiklund HJ, Nilsson K.**
The somatostatin analog octreotide inhibitsgrowthof interleukin-6 (IL-6)-dependent and IL-6 independent human multiple myeloma cell lines.
Blood 1999 ; 93 : 1724-1731.
53. **Yaccoby S, Pearse RN, Johnson CL, Barlogie B, Choi Y, Epstein J.**
Myeloma interacts with the bone marrow microenvironment to induce osteoclastogenesis and is dependentonosteoclast activity.
Br J Haematol2002;116: 278-283.
54. **Hallek M, Bergsagel PF, Anderson KC.**
Multiple myeloma: increasing evidence for a multistep transformation process. Blood 1998: 91: 3-21.
55. **Schwarzenbach H.**
Expression of MDR1/P-glycoprotein, the multidrug resistance protein MRP, and the lung-resistance protein LRP in multiple myeloma.
Med Oncol 2002; 19: 87-104.
56. **Hazlehurst LA, Damiano JS, Buyuksal I, Pledger WJ, Dalton WS.**
Adhesion to fibronectin via beta1 integrins regulates p27kip1 levels and contributes to cell adhesion mediated drug resistance (CAM-DR).
Oncogene 2000; 19: 4319-27.
57. **Ryckwaert A., Miravet L., Hioco D., Séze S.**
Les troubles du métabolisme phospho-calcique au cours des myélomes des os. Sem. Hop., Paris, 1965, 41 (52) : 2999-3006.

- 58. Bennani M.**
Le myélome multiple (à propos de 41 cas).
Thèse Doctorat Médecine. Casablanca. 1990, n° 258.
- 59. Cherkaoui S.**
Maladie de Kahler (à propos de 33 cas).
Thèse Doctorat Médecine, Casablanca, 1988, n° 28.
- 60. Roques C.F., Fournie A, Ruffie R.**
La maladie de Kahler, éléments d'une série rhumatologique.
Sem. Hop., Paris 1977 ; 53 (22-23) :1343-1349.
- 61. Abdellaoui Maane K.**
Myélome multiple : expérience d'un service de médecine du C.H.U de Rabat. Thèse
Doctorat Médecine, Rabat, 1980, n° 175.
- 62. Facon T, Yakoub-Agha I et Leleu X.**
Myélome multiple.
Encycl Méd Chir (Editions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS, Paris, tous droits
réservés), Hématologie, 13-014-E-10, 2003, 15p.
- 63. Bouscary D, Roux C et Ravaud P.**
Myélome multiple.
Encycl Méd Chir (Editions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS, Paris, tous droits
réservés), Appareil locomoteur, 14-027-B-20, 2003, 9 p.
- 64. Pascaud F., Tavernier C. Lavault F., Maillefert JF, Strauss J.**
Myélome multiple chez les sujets de plus de 80 ans, facteurs pronostiques.
Sem. Hôp. Paris 1989, 65 : 2577-2581.
- 65. Harousseau JL.**
Myélomes :physiopathologie, diagnostic, principes du traitement.
Rev. Prat. 1992 ; 42 (7) : 43-49.
- 66. Bataille R., Alexandre C., Chappard D.**
L'atteinte osseuse myélomateuse chez l'homme.
Rev. Rhum., 1993, 60 : 261-265.

67. **Tsang RW, Gospodarowicz MK, Pintilie M, Bezjak A, Wells W, Hodgson DC et al.**
Solitary plasmacytoma treated with radiotherapy: impact of tumor size on outcome.
Int J Radiat Oncol Biol Phys 2001 ; 50 : 113–120.
68. **Dimopoulos MA, Mouloupoulos LA, Maniatis A, Alexanian R.**
Solitary plasmacytoma of bone and asymptomatic multiple myeloma.
Blood 2000 ; 96 : 2037–2044.
69. **Facon T, Yakoub-Agha I et Leleu X.**
Myélome multiple.
Encycl Méd Chir (Editions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS, Paris, tous droits réservés), Hématologie, 13–014–E–10, 2003, 15 p.
70. **El Amrani El Hanchi M.**
Contribution à l'étude du myélome multiple : à propos de 13 cas.
Thèse Doctorat Médecine, Casablanca, 1983, n°124.
71. **Kyle RA.**
Multiple myeloma: review of 869 cases.
Mayo Clin Proc 1975 ; 50 : 29–40.
72. **Wallington M., Mendis S., Premawardhama U., Sanders P.**
Local control and survival in spinal cord compression from lymphoma and myeloma.
Radiother. Oncol. 1997 ; 42 (1): 43–47.
73. **Themint JP, De La Sayette V, Chapon F, Troussard X, Morin P.**
Neuropathies et dysglobulinémies monoclonales.
Ann. Méd. Interne 1986, 137, 8 : 639–645.
74. **Diego-Miralles G, O'Fallon JR, Talley NJ.**
Plasma-cell dyscrasia with polyneuropathy–The spectrum of POEMS syndrome.
N Engl J Med 1992 ; 327 : 1919–1923
75. **Korinek A, Solal Celigny P, Kuentz P., Clauvel.**
Atteinte méningée spécifique au cours du myélome multiple.
Presse. Méd., 1985, 14 (13) : 733–736.

76. **Fassas AB, Muwalla F, Berryman T, Benramdane R, Joseph L, Anaissie E et al.**
Myeloma of the central nervous system: association with high-risk chromosomal abnormalities, plasmablastic morphology and extramedullary manifestations.
Br J Haematol 2002 ; 117 : 103–108.
77. **Roux C, Brigant S, Gauvin JB, Bardet M, Luthier F.**
Neuropathie mentonnière au cours du myélome.
Rev. Rhum. 1987, 5 : 439–440.
78. **Blade J, Fernandez-Llama P, Bosch F, Montoliu J, Lens XM, MontotoSet al.**
Renal failure in multiplemyeloma:presenting features and predictors of outcome in 94 patients from a single institution.
Arch Intern Med 1998 ; 158 : 1889–1893.
79. **Knudsen LM, Hippe E, Hjorth M, Holmberg E, Westin J.**
Renal function in newly diagnosed multiple myeloma: a demographicstudy of1353patients.
The Nordic Myeloma Study Group. Eur J Haematol 1994 ; 53 : 207–212.
80. **Torra R, Blade J, Cases A, Lopez-Pedret J, Montserrat E, Rozman C et al.**
Patients with multiple myeloma requiring long-term dialysis: presenting features, response to therapy, and outcome in a series of 20 cases.
Br J Haematol 1995 ; 91 : 854–859.
81. **Ying WZ, Sanders PW.**
Mapping the binding domain of immunoglobulin light chain for Tamm-Horsfall protein.
Am J Pathol 2001; 158 : 1859–1866.
82. **Messiaen T, Deret S, Mougenot B, Bridaux F, Dequiedt P, Dion JJ et al.**
Adult Fanconi syndrome secondary to light chain gammopathy, clinicopathologic heterogeneity and unusual features in 11 patients.
Medicine (Baltimore) 2000 ; 79 : 135–154.
83. **Cohen DJ, Sherman WH, Osserman EF et Appel GB.**
Acute renal failure in patients with multiple myeloma.
Am. J. med., 1984 ; 76(2) : 247–256.

84. **Larson RS, Sukpanichmant S, Cousar JB, Collins RD.**
The spectrum of multiple myeloma: diagnosis and biological implications.
Hum. Path. 1997 ; 28(12): 1336–1347.
85. **Paradisi F, Corti G, Cinelli R.**
Infections in multiple myeloma.
Infect Dis Clin North Am 2001 ; 15 : 373–384.
86. **Silvestris F, Cafforio P, Tucci M, Dammacco F.**
Negative regulation of erythroblast maturation by Fas-L (+)/TRAIL (+) highly malignant plasma cells : a major pathogenetic mechanism of anemia in multiple myeloma.
Blood 2002 ; 99 : 1305–1313.
87. **Silvestris F, Tucci M, Cafforio P, Dammacco F.**
Fas-L up-regulation by highly malignant myeloma plasma-cells : role in the pathogenesis of anemia and disease progression.
Blood 2001; 97 : 1155–1164.
88. **Uprichard J, Perry DJ. Factor X deficiency.**
Blood Rev 2002; 16: 97–110.
89. **Choufani EB, Sanchorawaia V, Ernst T, Quillen K, Skinner M, Wright D, et al.**
Acquired factor X deficiency in patients with amyloid light-chain amyloidosis : incidence, bleeding manifestations, and response to high-dose chemotherapy. Blood 2001 ; 97 : 1885–1887.
90. **Pieron R, Fernet M, Cosset JM, Temkine J, Jagueux M, Mafart Y.**
Maladie de Kahler avec plasmocytome sous-costal, pleurésie et péricardite à plasmocytes.
Sem. Hop. Paris ; 1972, 48(40) : 2593–2598.
91. **Jacquenod P, Chagnon S, Blery M.**
Plasmocytomes intrathoraciques et rétropéritonéal au cours d'un myélome multiple à IgA.
J Radiol 1986 ; 67(8–9) : 613–616.
92. **Rotteleur G, Gaveau D, Guieu M, De Jobert Y, Thomas P.**
Xanthomatose diffuse normolipémique révélatrice d'un myélome à IgG kappa. Ann. Dermatol. Vénérol. 1988 ; 115(3) : 173–178.

93. **Fayol J, Bernard P, Bordessoule D, Vire O.**
Localisations cutanées spécifiques au cours du myélome multiple et de la macroglobulinémie de Waldenström.
Ann. Dermatol. Vénérol. 1985 ; 112 : 509–516.
94. **Bergsagel DE, Bailey AJ, Langley GR, MacDonald RN, White DF, Miller AB.**
The chemotherapy on plasma-cell myeloma and the incidence of acute leukemia. N Engl J Med 1979 ; 301 : 743–748.
95. **Facon T, Yakoub-Aghal, Leleu X.**
Anémiedumyélomemultiple. Incidence, mécanismes et prise en charge thérapeutique.
Oncologie 2002 ; 4 : 106–110.
96. **Harousseau JL.**
Myélomes : physiopathologie, diagnostic, principes du traitement.
Rev. Prat. 1992; 42,7 : 43–49.
97. **Katzel JA, Parameswaran H and Vesole DH.**
Multiple Myeloma: Charging Toward a Bright Future.
CA Cancer J Clin 2007; 57;301–318.
98. **Kyle RA, Gertz MA, Witzig TE, et al.**
Review of 1027 patients with newly diagnosed multiple myeloma.
Mayo Clin Proc 2003;78:21–33.
99. **KYLE RA.**
Maladies des cellules plasmocytaires.
In : Traité de Médecine Interne, Flammarion, 1997, Ed. Paris :958–968.
100. **Kyle RA, Katzmann JA.**
Immunochemical characterization of immunoglobulins.
In: Folds JD, Normansell DE, eds. Manual of clinical laboratory immunology, 5th edn.
Washington DC: American Society for Microbiology, 1997: 156–76.
101. **Longo DL.**
Plasma cell disorders.
In: Braunwald E, Kasper D, Fauci A, eds. Harrison's principles of internal medicine, 15th edn, vol 1. 2001: 727–33.

102. **Rajkumar SV, Kyle RA.**
Multiple myeloma: diagnosis and treatment.
Mayo Clin Proc 2005; 80:1371–1382.
103. **Durie BG, Harousseau JL, Miguel JS, et al.**
International uniform response criteria for multiple myeloma.
Leukemia 2006; 20:1467–1473.
104. **Cohen DJ, Sherman WH, Osserman EF et Appel GB.**
Acute renal failure in patients with multiple myeloma.
Am. J. med., 1984 ; 76(2): 247–256.
105. **Grosbois B.**
Gammopathie monoclonale et myélome multiple : quelles nouveautés ? quelles perspectives ?
La Revue de médecine interne 2007 ; 28 : 667–669.
106. **Bradwell AR, Carr-Smith HD, Mead GP, Tang LX, Showell PJ, Drayson MT, et al.**
Highly sensitive, automated immunoassay for immunoglobulin free light chains in serum and urine.
Clin Chem 2001;47:673–80.
107. **Katzmann JA, Abraham RS, Dispenzieri A, Lust JA, Kyle RA.**
Diagnostic performance of quantitative kappa and lambda free light chain assays in clinical practice.
Clin Chem 2005;51:878–81.
108. **Rajkumar SV, Kyle RA, Therneau TM, Melton LJ, Bradwell AR, Clark RJ, et al.**
Serum free light chain ratio is an independent risk factor for progression in monoclonal gammopathy of undetermined.
Blood 2005;106:812–817.
109. **Facon T, Avet-Loiseau H, Guillermin G, Moreau P, Genevieve F, Zandecki M, et al.**
Chromosome 13 abnormalities identified by FISH analysis and serum beta2-microglobulin produce a powerful myeloma staging system for patients receiving high-dose therapy.
Blood 2001;97:1566–1571.
110. **Avet-Loiseau H, Attal M, Moreau P, Charbonnel C, Garban F, Hulin C, et al.**

- Genetic abnormalities and survival in multiple myeloma: the experience of the Intergroupe Francophone du Myelome. *Blood* 2007;109: 3489-95.
111. **Ryckewaert A, Miravet L, Hioco D, Séze S.**
Les troubles du métabolisme phospho-calcique au cours des myelomes des os. *Sem. Hop., Paris*, 1965 ; 41(52): 2999-3006.
112. **Legendre C, Bataille R, Sany J.**
Les mesures de l'excretion urinaire à jeun du calcium, du phosphore et de l'hydroxyproline dans le myélome sont-elles utiles ?
Presse. Méd., 1985; 114 (16) :897.
113. **Durie BG, Stock-Novack D, Salmon SE, Finley P, Beckord J, Crowley J et al.**
Prognostic value of pretreatment serum B2-microglobulin in myeloma : a Southwest Oncology Group Study.
Blood 1990 ; 75 : 823-830.
114. **Sirohi B, Powles R, Mehta J, et al.**
Complete remission rate and outcome after intensive treatment of 177 patients under 75 years of age with IgG myeloma defining a circumscribed disease entity with a new staging system.
Br J Haematol 1999; 107: 656-666.
115. **Greipp PR, Lust JA, O'Fallon WM, et al.**
Plasma cell labeling index and beta 2-microglobulin predict survival independent of thymidinekinase and C-reactive protein in multiple myeloma.
Blood 1993; 81: 3382-87.
116. **Sirohi B, Powles R, Mehta J, et al.**
Single center results of 200mg/m² melphalan (HDM200) and autograft (tx) in 451 myeloma patients: identifying patients with prolonged survival based upon albumin and β_2 Microglobulin at transplant.
Proc Am Soc Clin Oncol 2002; 21: 269a.
117. **Barlogie B, Jagannath S, Desikan KR, et al.**
Total therapy with tandem transplants for newly diagnosed multiple myeloma. *Blood* 1999; 93: 55-65.

118. **Greipp PR, San Miguel J, Durie BG, et al.** International staging system for multiple myeloma.
J Clin Oncol 2005;23:3412–3420.
119. **Chagnon S, Valle C, Blery M, Chavrot A.**
Myélome multiple et plasmocytome solitaire.
Encycl. Méd. Chir. Radiodiag. Neuroradiol. App. Loc., 1992. 31520–A70.
120. **Vande Berg BC, Lecouvet FE, Michaux L et al.**
Stage I multiple myeloma : value of MR imaging of the bone marrow in the determination of prognosis.
Radiology 1996;201:243–6.
121. **Ricci C, Cova M, Kang YS et al.**
Normal age-related patterns of cellular and fatty marrow distribution in the axial skeleton : MR imaging study.
Radiology 1990;177:83–8.
122. **Rahmouni A .**
IRM du myélome.
J Radiol 1998 ; 79 : 299 –300.
123. **Lecouvet FE, Malghem J, Michaux L, Maldague B, Ferrant A, Michaux JL et al.**
Skeletal survey in advanced multiple myeloma : radiographic versus MR imaging survey.
Br J Haematol 1999 ; 106 : 35–39.
124. **Moulopoulos LA, Dimopoulos MA, Weber D, Fuller L, Libshitz HI, Alexanian R.**
Magnetic resonance imaging in the staging of solitary plasmacytoma of bone.
J Clin Oncol 1993;11:1311–5.
125. **Carlson K, Astrom G, Nyman R, Ahlstrom H, Simonsson B.**
MR imaging of multiple myeloma in tumour mass measurement at diagnosis and during treatment.
Acta Radiol 1995;36:9–14.
126. **Moulopoulos LA, Dimopoulos MA, Smith TL et al.**
Prognostic significance of magnetic resonance imaging in patients with asymptomatic multiple myeloma.
J Clin Oncol 1995;13:251–6.

127. **Dimopoulos MA, Moulopoulos LA, Smith TL, Delasalle KB, Alexanian R.**
Risk of disease progression in asymptomatic multiple myeloma.
Am J Med 1993 ; 94: 57-61.
128. **Moulopoulos LA, Dimopoulos MA, Smith TL, Weber DM, Delasalle KB, Libshitz HI et al.**
Prognostic significance of magnetic resonance imaging in patients with asymptomatic multiple myeloma.
J Clin Oncol 1995 ; 13 : 251-256.
129. **Moulopoulos LA, Dimopoulos MA, Weber D, Fuller L, Libshitz HI, Alexanian R.**
Magnetic resonance imaging in the staging of solitary plasmacytoma of bone.
J Clin Oncol 1993 ; 11 : 311-315
130. **Bellaiche L, Laredo JD, Liote F, Koeger AC, Hamze B, Ziza JM et al.**
Magnetic resonance appearance of monoclonal gammopathies of unknown significance and multiple myeloma.
The GRI Study Group. Spine 1997 ; 22 : 2551-7.
131. **Rahmouni A, Divine M, Mathieu D, Golli M, Haïoun C, Dao T et al.**
MR appearance of multiple myeloma of the spine before and after treatment.
AJR 1993 ; 160 : 1053-1057.
132. **Lecouvet FE, Malghem J, Michaux JL, Lehmann F, Maldague BE, Jamart J et al.**
Vertebral compression fractures in multiple myeloma. Part II. Assessment of fracture risk with MR imaging of spinal bone marrow.
Radiology 1997 ; 204 : 201-5.
133. **Mariette X, Zagdanski AM, Guermazi A, Bergot C, Arnould A, Fria J et al.**
Prognostic value of vertebral lesions detected by magnetic resonance imaging in patients with stage I multiple myeloma.
Br J Haematol 1999 ; 104 : 723-729.
134. **Moulopoulos LA, Dimopoulos MA, Alexanian R, Leeds NE, Libshitz HI.** Multiple myeloma : MR patterns of response to treatment.
Radiology 1994 ; 193 : 441-446.

135. **Stäbler A, Baur A, Bartl R, Munker R, Lamerz R, Reiser MF.**
Contrast enhancement and quantitative signal analysis MR imaging of multiple myeloma : Assessment of focal and diffuse growth patterns in marrow correlated with biopsies and survival rates.
AJR 1996; 167:1029–36.
136. **Montazel JL, Rahmouni A, Jazaerli N, Divine M, Dao TH, Vasile N.** Dynamic MR imaging for the diagnosis of diffuse bone marrow involvement in lymphoproliferative disorders.
Radiology 1995; 197(P):157.
137. **Riccardi A, Gobbi PG, Ucci G, et al.**
Changing clinical presentation of multiple myeloma.
Eur J Cancer 1991; 27: 1401–05.
138. **Sirohi B, Powles R.**
Multiple myeloma.
Lancet 2004 ; 363 : 875–887
139. **International Myeloma Working Group.**
Criteria for the classification of monoclonal gammopathies, multiple myeloma and related disorders: a report of the International Myeloma Working Group.
Br J Haematol. 2003;121:749–757.
140. **Reece DE.**
An Update of the Management of Multiple Myeloma: The Changing Landscape.
Hematology 2005, 353–359
141. **Kyle RA, Rajkumar SV.**
Multiple myeloma.
N Engl J Med. 2004; 351:1060–1077.
142. **San Miguel JF, Gutierrez NC, Mateo G, Orfao A.**
Conventional diagnostics in multiple myeloma.
Eur J Cancer 2006; 42: 1510–1519.
143. **Durie BG.**
Staging and kinetics of multiple myeloma.
Semin Oncol 1986 ; 13 : 300–309.

144. **Durie BG, Salmon SE.**
A clinical staging system for multiple myeloma : Correlation of measured myeloma cell mass with presenting clinical features, response to treatment, and survival.
Cancer 1975 ; 36 : 842–854.
145. **Engelhardt M, Mertelsmann R.**
160 years of multiple myeloma: Progress and challenges.
Eur J Cancer 2006; 42: 1507–1509.
146. **Dimopoulos MA, Palumbo A, Delasalle KB, Alexanian R.**
Primary plasma cell leukaemia.
Br J Haematol 1994; 88 : 754–759.
147. **Garcia-Sanz R, Orfao A, Gonzalez M, Tabernero MD, Blade J, Moro MJ et al.**
Primary plasma cell leukemia: clinical, immunophenotypic, DNAploidy, and cytogenetic characteristics.
Blood 1999; 93: 1032–1037.
148. **Gherardi RK, Belec L, Soubrier M, Malapert D, Zuber M, Viard JP et al.**
Overproduction of proinflammatory cytokines imbalanced by their antagonists in POEMS syndrome.
Blood 1996 ; 87 : 1458–1465.
149. **Watanabe O, Arimura K, Kitajima I, Osame M, Maruyama I.**
Greatly raised vascular endothelial growth factor (VEGF) in POEMS syndrome. Lancet 1996 ; 347 : 702.
150. **Jaccard A, Royer B, Bordessoule D, Brouet JC, Fermand JP.**
High-dose therapy and autologous blood stem cell transplantation in POEMS syndrome.
Blood 2002 ; 99 : 3057–3059
151. **Soubrier MJ, Dubost JJ, Sauvezie BJ.**
POEMS syndrome: a study of 25 cases and a review of the literature. French study group on POEMS syndrome.
Am J Med 1994 ; 97 : 543–553.
152. **Jaccard A, Royer B, Bordessoule D, Brouet JC, Fermand JP.**
High-dose therapy and autologous blood stem cell transplantation in POEMS syndrome.
Blood 2002; 99: 3057–3059.

153. **Wisloff F, Andersen P, Andersson TR, Brandt E, Eika C, Fjaestad K et al.**
Has the incidence of multiple myeloma in old age been underestimated? The myeloma project of health region I in Norway.
Eur J Haematol 1991 ; 47 : 333–337.
154. **Facon T, Menard JF, Michaux JL, Euller-Ziegler L, Bernard JF, Grosbois B et al.**
Prognostic factors in low tumour mass asymptomatic multiple myeloma: a report on 91 patients. The groupe d'études et de recherche sur le myelome (GERM).
Am J Hematol 1995; 48: 71–75.
155. **Blade J, Kyle RA, Greipp PR.**
Multiple myeloma in patients younger than 30 years: report of 10 cases and review of literature.
Arch Inter Med 1996 ; 156 (13): 1463–1468.
156. **Kyle RA, Therneau TM, Vincent Rajkumar S, Offord JR, Larson DR, Plevak MF et al.**
A long-term study of prognosis in monoclonal gammopathy of undetermined significance.
N Engl J Med 2002; 346 : 564–569.
157. **San Miguel JF and Garcia-Sanz R.**
Prognostic features of multiple myeloma.
Best Practice & Research Clinical Haematology 2005 ; 18(4) : 569–583.
158. **Cesana C, Klersy C, Barbarano L, Nosari AM, Crugnola M, Pungolino E et al.**
Prognostic factors for malignant transformation in monoclonal gammopathy of undetermined significance and smoldering multiple myeloma.
J Clin Oncol 2002 ; 20 : 1625–1634.
159. **Avet-Loiseau H, Facon T, Daviet A, Godon C, Rapp MJ, Harousseau JL et al.**
14q32 translocations and monosomy 13 observed in monoclonal gammopathy of undetermined significance delineate a multistep process for the oncogenesis of multiple myeloma. Intergroupe Francophone du Myelome.
Cancer Res 1999 ; 59 : 4546–4550.
160. **Avet-Loiseau H, Li JY, Morineau N, Facon T, Brigaudeau C, Harousseau JL et al.**
Monosomy 13 is associated with the transition of monoclonal gammopathy of undetermined significance to multiple myeloma. Intergroupe Francophone du Myelome.
Blood 1999 ; 94 : 2583–2589

161. **Lacy MQ, Donovan KA, Heimbach JK, Ahmann GJ, Lust JA.**
Comparison of interleukin-1 beta expression by in situ hybridization in monoclonal gammopathy of undetermined significance and multiple myeloma. *Blood* 1999 ; 93 : 300-305.
162. **Bataille R, Chappard D, Basle MF.**
Quantifiable excess of bone resorption in monoclonal gammopathy is an early symptom of malignancy: a prospective study of 87 bone biopsies.
Blood 1996 ; 87 : 4762-4769.
163. **Ocqueteau M, Orfao A, Almeida J, Blade J, Gonzalez M, Garcia-Sanz R et al.**
Immunophenotypic characterization of plasma cells from monoclonal gammopathy of undetermined significance patients. Implications for the differential diagnosis between DMSI and multiple myeloma.
Am J Pathol 1998; 152: 1655-1665.
164. **Witzig TE, Timm M, Larson D, Therneau T, Greipp PR.**
Measurement of apoptosis and proliferation of bone marrow plasma cells in patients with plasma cell proliferative disorders.
Br J Haematol 1999; 104: 131-137.
165. **Rajkumar SV, Dispenzieri A, Fonseca R, et al.**
Thalidomide for previously untreated indolent or smoldering multiple myeloma.
Leukemia. 2001; 15:1274-1276.
166. **Kyle RA, Therneau TM, Rajkumar SV, et al.**
A long-term study of prognosis of monoclonal gammopathy of undetermined Significance.
N Engl J Med. 2002; 346:564-569.
167. **Wang M, Alexanian R, Delasalle K, Weber D.**
Abnormal MRI of spine is the dominant risk factor for early progression of asymptomatic multiple myeloma.
Blood. 2003; 102:687a.
168. **Rajkumar SV.**
MGUS and Smoldering Multiple Myeloma: Update on Pathogenesis, Natural History, and Management.
Hematology 2005, 341-345.
-

169. **Facon T, Yakoub-Aghal, Leleu X.**
Anémie du myélome multiple. Incidence, mécanismes et prise en charge thérapeutique.
Oncologie 2002; 4: 106–110.
170. **Dammacco F, Castoldi G, Rodjer S.**
Efficacy of epoetin alfa in the treatment of anaemia of multiple myeloma.
Br J Haematol 2001; 113 : 172–179.
171. **Johnson WJ, Kyle RA, Pineda AA, et al.**
Treatment of renal failure associated with multiple myeloma. Plasmapheresis,
hemodialysis and chemotherapy.
Arch Intern Med. B1990;150:863–869.
172. **Garton JP, Gertz MA, Witzig TE, et al.**
Epoetin alfa for the treatment of anemia of multiple myeloma.
Arch Intern Med 1995; 155:2069–2074.
173. **Österborg A, Boogaerts MA, Cimino R, et al.**
Recombinant human erythropoietin in transfusion-dependent anemic patients
With multiple myeloma and non-Hodgkin's lymphoma—a randomized multicentre study.
Blood. 1996; 87:2675–2682.
174. **Kyle RA.**
Current therapy of myeloma.
Hematology 2000:147–150.
175. **Ludwig H, Leitgenb C, Pecherstorfer M, Fritz E.**
Quality of life during erythropoietin therapy in chronic anemia of cancer. (abstract).
Proc Am Soc Clin Oncol. 1993;12:401.
176. **Mittelman M, Neumann D, Peled A, Kanter P, Haran-Ghera N.** Erythropoietin induces
tumor regression and antitumor immune responses in murine myeloma models.
Proc Natl Acad Sci 2001 ; 98 : 5181–5186
177. **Blade J, Fernandez-Llama P, Bosch F, Montoliu J, Lens XM, Montoto S et al.** Renal failure
in multiple myeloma: presenting features and predictors of outcome in 94 patients from a
single institution.
Arch Intern Med 1998; 158:1889–1893.

178. **Goldschmidt H, Lannert H, Bommer J, Ho AD.**
Multiple myeloma and renal failure.
Nephrol Dial Transplant 2000; 15: 301–304.
179. **Torra R, Blade J, Cases A, Lopez-Pedret J, Montserrat E, Rozman C et al.** Patients with multiple myeloma requiring long-term dialysis: presenting features, response to therapy, and outcome in a series of 20 cases.
Br J Haematol 1995; 91: 854–859.
180. **MacLennan IC.**
Analysis and management of renal failure in fourth MRC myelomatosis trial.
Br Med J 1984 ; 288 : 1411–1416.
181. **Moist L, Nesrallah G, Kortas C, Espirtu E, Ostbye T, Clark WF.**
Plasma exchange in rapidly progressive renal failure due to multiple myeloma. A retrospective case series.
Am J Nephrol 1999; 19 : 45–50.
182. **Oken MM, Pomeroy C, Weisdorf D, Bennett JM.**
Prophylactic antibiotics for the prevention of early infection in multiple myeloma. Am J Med 1996 ; 100 : 624–628.
183. **Chapel HM, Lee M, Hargreaves R, Pamphilon DH, Prentice AG.**
Randomised trial of intravenous immunoglobulin as prophylaxis against infection in plateau-phase multiple myeloma. The UK group for immunoglobulin replacement therapy in multiple myeloma.
Lancet 1994 ; 343 : 1059–1063.
184. **Robertson JD, Nagesh K, Jowitt SN, Dougal M, Anderson H, Mutton K et al.**
Immunogenicity of vaccination against influenza, Streptococcus pneumoniae and Haemophilus influenzae type B in patients with multiple myeloma.
Br J Cancer 2000 ; 82 : 1261–1265.
185. **Hargreaves RM, Lea JR, Griffiths H, Faux JA, Holt JM, Reid C et al.** Immunological factors and risk of infection in plateau phase myeloma.
J Clin Pathol 1995 ; 48 : 260–266.

186. **Jacobson DR, Zolla-Pazner S.**
Immunosuppression and infection in multiple myeloma.
Semin Oncol 1986 ; 13 : 282-290
187. **Yeh HS, Berenson JR.**
Myeloma bone disease and treatment options.
Eur J Cancer 2006; 42: 1554-1563.
188. **Lecouvet F, Richard F, Vande Berg B, et al.**
Long-term effects of localized spinal radiation therapy on vertebral fractures and focal lesions appearance in patients with multiple myeloma.
Brit J Haematol 1997;96:743-5.
189. **Barr JD.**
Point of view: An in vivo comparison of the potential for extravertebral cement leak after vertebroplasty and kyphoplasty.
Spine 2002;27:2178-9.
190. **Jensen ME, Evans AJ, Mathis JM, et al.**
Percutaneous polymethylmethacrylate vertebroplasty in the treatment of osteoporotic vertebral body compression fractures: Technical aspects.
Am J Neuroradiol 1997;18:1897-904.
191. **Lieberman IH, Dudeney S, Reinhardt M-K, Bell G.**
Initial outcome and efficacy of "kyphoplasty" in the treatment of painful osteoporotic vertebral compression fractures.
Spine 2001;26:1631-8.
192. **Lieberman I, Reinhardt MK.**
Vertebroplasty and kyphoplasty for osteolytic vertebral collapse.
Clin Orthop 2003(415 Suppl):S176-86.
193. **Dudeney S, Lieberman IH, Reinhardt M-K, Hussein M.**
Kyphoplasty in the treatment of osteolytic vertebral compression fractures as a result of multiple myeloma.
J Clin Oncol 2002;20:2382-7.

194. **Major P, Lortholary A, Hon J, Abdi E, Mills G, Menssen HD et al.**
Zoledronic acid is superior to pamidronate in the treatment of hypercalcemia of malignancy: a pooled analysis of two randomized, controlled clinical trials.
J Clin Oncol 2001 ; 19 : 558-567.
195. **Shipman CM, Rogers MJ, Apperley JF et al.**
Bisphosphonates induce apoptosis in human myeloma cell lines : a novel anti-tumor activity.
Br J Haematol 1997;98:665-672.
196. **Kunzmann V, Bauer E, Feurle J, Weissinger F, Tony HP, Wilhelm Met al.** Stimulation of gammadelta Tcells by aminobisphosphonates and induction of antiplasma cell activity in multiple myeloma.
Blood 2000 ; 96 : 384-392.
197. **Derenne S, Amiot M, Barillé S, Collette M, Robillard N, Berthand P et al.**
Zoledronate is a potent inhibitor of myeloma cell growth and secretion of IL6 and MMP-1 by the tumoral environment.
J Bone Miner Res 1999 ; 14 : 2048-2056.
198. **Aparicio A, Gardner A, Tu Y, Savage A, Berenson J, Lichtenstein A.**
In vitro cytoreductive effects on multiple myeloma cells induced by bisphosphonates.
Leukemia 1998; 12: 220-29.
199. **Green JR, Rogers MJ.**
Pharmacologic profile of zoledronic acid: a highly potent inhibitor of bone resorption.
Drug Dev Res 2002;55:210-24.
200. **Berenson JR, Lichtenstin A, Porter L, et al.**
Efficacy of pamidronate in reducing skeletal events in patients with advanced multiple myeloma: Myeloma Aredia Study Group.
N Engl J Med 1996; 334: 488-93.
201. **Berenson J, Hillner B, Kyle R, et al.**
American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guidelines: The role of bisphosphonates in multiple myeloma.
J Clin Oncol 2002;20:3719-36.

202. **Clerc D, Fermand JL, Mariette X.**
Traitement du myélome multiple.
Revue du rhumatisme 2003 ; 70 : 379-391.
203. **Alexanian R, Haut A, Khan M.**
Treatment of multiple myeloma: combination chemotherapy with different melphalan dose regimens.
JAMA 1968; 208:1680-5.
204. **Gregory WM, Richards MA, Malpas JS.**
Combination chemotherapy versus melphalan and prednisone in the treatment of multiple myeloma: an overview of published trials.
J Clin Oncol 1992;10: 334-42.
205. **Facon T, Mary JY, Attal M, et al.**
Melphalan-prednisone versus dexamethasone-based regimens for newlydiagnosed myeloma patients aged 65-75 years, Safety analysis of the IFM 95 trial on 457 patients.
Blood 1999;94(suppl 1):309b (A4609).
206. **Bouscary D, Roux C et Ravaud P.**
Myélome multiple : Traitement.
Encycl Méd Chir (Editions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS, Paris, tous droits réservés), Appareil locomoteur, 14-027-B-30, 2003, 7 p.
207. **Gahrton G, Svensson H, Cavo M, et al.**
Progress in allogeneic bone marrow and peripheral blood stem cell transplantation for multiple myeloma: a comparison between transplants performed 1983-93 and 1994-98 at European Group for Blood and Marrow Transplantation centres.
Br J Haematol 2001; 113:209-16.
208. **Mehta J, Singhal S.**
Graft versus myeloma.
Bone Marrow Transplant 1998;22: 835-43.
209. **Badros A, Barlogie B, Morris C, Desikan R, Martin SR, Munshi N et al.**
High-response rate in refractory and poor risk multiplemyelomaafter allotransplantation usinganon myeloablative conditioning regimen and donor lymphocyte infusions.
Blood 2001; 97: 2574-2579.

210. **Kröger N, Schwerdtfeger R, Kiehl M, Sayer HG, Renges H, Zabelina T et al.**
Autologous stem cell transplantation followed by a dose-reduced allograft induces high complete remission rate in multiple myeloma.
Blood 2002; 100: 755-760.
211. **Attal M, Harousseau JL, Stoppa AM, Sotto JJ, Fuzibet JG, Rossi JF et al.**
A prospective, randomized trial of autologous bone marrow transplantation and chemotherapy in multiple myeloma.
N Engl J Med 1996; 335 : 91-7.
212. **Palumbo A, Triolo S, Baldini L, Callea V, Capaldi A, De Stefano V et al.** Dose-intensive melphalan with stem cell support (CM regimen) is effective and well tolerated in elderly myeloma patients.
Haematologica 2000; 85: 508-513.
213. **Barlogie B, Kyle R, Anderson K, et al.**
Comparable survival in multiple myeloma (MM) and high-dose therapy (HDT) employing MEL 140 mg/m² + TBI 12 Gy autotransplants versus standard dose therapy with VBMCP and no benefit from interferon (IFN) maintenance: results of Intergroup Trial S9321 [abstract].
Blood. 2003; 102:42a.
214. **Kyle RA, Rajkumar SV.**
Multiple myeloma.
N Engl J Med. 2004; 351:1060-1077.
215. **Barlogie B, Shaughnessy J, Tricot G. et al.**
Treatment of multiple myeloma.
Blood. 2004; 103:20-32.
216. **Chang H, Qi XY, Samiee S, Chen C, Trudel S, Mikhael J, Reece D, Stewart AK.**
Genetic risk identifies multiple myeloma patients who do not benefit from autologous stem cell transplantation.
Bone Marrow Transplant. 2005.
217. **Bladé J, Vesole DH, Gertz M.**
Transplantation for multiple myeloma: who, when, how often? Patient selection and goals.
Blood 2003; 102:3469-77.

218. **Kumar A, Loughran T, Alsina M, Durie BG, Djulbegovic B.**
Management of multiple myeloma: a systematic review and critical appraisal of published studies.
Lancet Oncol 2003;4:293–304.
219. **Kyle RA, Rajkumar SV.**
Multiple Myeloma: drug therapy.
N Engl J Med 2004;351:1860–73.
220. **Moreau P, Facon T, Attal M, et al.**
Comparison of 200 mg/m² melphalan and 8 Gy total body irradiation plus 140 mg/m² melphalan as conditioning regimens for peripheral blood stem cell transplantation in patients with newly diagnosed multiple myeloma: final analysis of the Intergroupe Francophone du Myélome 9502 randomized trial.
Blood 2002; 99:731–5.
221. **Barlogie B, Jagannath S, Desikan KR, et al.**
Total therapy with tandem transplants for newly diagnosed multiple myeloma.
Blood 1999;93:55–65.
222. **Attal M, Harousseau JL, Facon T, et al.**
Single versus double autologous stem–cell transplantation for multiple myeloma. N Engl J Med 2003;349:2495–502. [Erratum, N Engl J Med 2004;350:2628.]
223. **Cavo M, Tosi P, Zamagni E, et al.**
The “Bologna 96” clinical trial of single vs. double autotransplants for previously untreated multiple myeloma patients.
Blood 2002;100: 179a. abstract.
224. **Ferland J-P, Alberti C, Marolleau J-P.**
Single versus tandem high dose therapy (HDT) supported with autologous blood stem cell (ABSC) transplantation using unselected or CD34–enriched ABSC: results of a two by two designed randomized trial in 230 young patients with multiple myeloma (MM).
Hematol J 2003; 4: Suppl 1:S59. Abstract.
225. **Goldschmidt H.**
Single vs. tandem autologous transplantation in multiple myeloma: the GMMG experience.
Hematol J 2003; 4: Suppl 1:S61. Abstract.

226. **Stewart AK, Vescio R, Schiller G, et al.**
Purging of autologous peripheral-blood stem cells using CD34 selection does not improve overall or progression-free survival after high-dose chemotherapy for multiple myeloma: results of a multicenter randomized controlled trial.
J Clin Oncol 2001; 19: 3771-9.
227. **Barbui AM, Galli M, Dotti G, et al.**
Negative selection of peripheral blood stem cells to support a tandem autologous transplantation programme in multiple myeloma.
Br J Haematol 2002; 116:202-10.
228. **Palumbo A, Bringhen S, Petrucci MT, et al.**
A prospective randomized trial of intermediate dose melphalan (100 mg/m²) vs. oral melphalan/prednisone.
Blood 2003; 102: 984a. Abstract.
229. **Bladé J, Sureda A, Ribera JM, et al.**
High dose therapy autotransplantation/intensification versus continued conventional chemotherapy in multiple myeloma patients responding to initial chemotherapy: definitive results from PETHEMA after a median follow-up of 66 months.
Blood 2003;102: 42a-43a. abstract.
230. **Bladé J, Esteve J.**
Treatment approaches for relapsing and refractory multiple myeloma.
Acta Oncol 2000;39:843-7.
231. **Facon T, Mary JY, Harousseau JL, et al.**
Front-line or rescue autologous bone marrow transplantation (ABMT) following a first course of high dose melphalan (HDM) in multiple myeloma (MM): preliminary results of a prospective randomized trial (CIAM protocol).
Blood 1996; 88:Suppl 1: 685a. Abstract.
232. **Reece DE.**
An Update of the Management of Multiple Myeloma: The Changing Landscape.
Hematology 2005; 353-359.

233. **Kyle RA. Current therapy of myeloma.**
Hematology 2000 :147–150.
234. **Singhal S, Mehta J, Desikan R, et al.**
Antitumor activity of thalidomide in refractory multiple myeloma.
N Engl J Med 1999; 341:1565–71. [Erratum, N Engl J Med 2000; 342:364.]
235. **Barlogie B, Desikan R, Eddlemon P, et al.**
Extended survival in advanced and refractory multiple myeloma after single-agent thalidomide: identification of prognostic factors in a phase 2 study of 169 patients.
Blood 2001;98:492–4.
236. **Dimopoulos MA, Anagnostopoulos A, Weber D.**
Treatment of plasma cell dyscrasias with thalidomide and its derivatives.
J Clin Oncol 2003;21:4444–54.
237. **Kumar S, Gertz MA, Dispenzieri A, et al.**
Response rate, durability of response, and survival after thalidomide therapy for relapsed multiple myeloma.
Mayo Clin Proc 2003;78:34–9.
238. **Bladé J, Perales M, Rosinol L, et al.**
Thalidomide in multiple myeloma: lack of response of soft-tissue plasmacytomas.
Br J Haematol 2001;113:422–4.
239. **Dimopoulos MA, Zervas K, Kouvatses G, et al.**
Thalidomide and dexamethasone combination for refractory multiple myeloma.
Ann Oncol 2001;12:991–5.
240. **Weber DM, Rankin K, Gavino M, Delasalle K, Alexanian R.**
Thalidomide with dexamethasone for resistant multiple myeloma.
Blood 2000;96:167a. abstract.
241. **Anagnostopoulos A, Weber D, Rankin K, Delasalle K, Alexanian R.**
Thalidomide and dexamethasone for resistant multiple myeloma.
Br J Haematol 2003;121:768–71.

242. **Garcia-Sanz R, Gonzalez-Fraile MI, Sierra M, Lopez C, Gonzalez M, San Miguel JF.**
The combination of thalidomide, cyclophosphamide and dexamethasone (ThaCyDex) is feasible and can be an option for relapsed/refractory multiple myeloma.
Hematol J 2002;3:43-8.
243. **Dimopoulos MA, Anagnostopoulos A, Weber D.**
Treatment of plasma cell dyscrasias with thalidomide and its derivatives.
J Clin Oncol 2003; 21:4444-4454.
244. **Srkalovic G, Elson P, Trebisky B, Karam MA, Hussein MA.**
Use of melphalan, thalidomide, and dexamethasone in treatment of refractory and relapsed multiple myeloma.
Med Oncol 2002; 19:219-26.
245. **Ghobrial IM, Rajkumar SV.**
Management of thalidomide toxicity.
J Supportive Oncol 2003;1:194-205.
246. **Osman K, Comenzo R, Rajkumar SV.**
Deep venous thrombosis and thalidomide therapy for multiple myeloma.
N Engl J Med 2001; 344:1951-2.
247. **Zangari M, Siegel E, Barlogie B, et al.**
Thrombogenic activity of doxorubicin in myeloma patients receiving thalidomide: implications for therapy.
Blood 2002;100: 1168-71.
248. **Zeldis JB, Williams BA, Thomas SD, Elsayed ME.**
S.T.E.P.S.: a comprehensive program for controlling and monitoring access to thalidomide.
Clin Ther 1999;21:319-30.
249. **Adams U, Palombella VJ, Sausville EA et al.** Proteasome inhibitors: a novel of potent and effective antitumor agents. Cancer Research 1999; 59: 2615-2622.
250. **Adams J.** The proteasome; a suitable antineoplastic target. Nature Reviews Cancer 2004; 4: 349-360.

251. **Mateos MV and San Miguel JF.**
Bortezomib in multiple myeloma.
Best Practice & Research Clinical Haematology 2007 ; 20(4) : 701-715.
252. **Thomas SK et al.**
Lenalidomide in multiple myeloma.
Best Practice & Research Clinical Haematology 2007 ; 20(4) : 717-735.
253. **Richardson PG, Jagannath S, Schlossman R, et al.**
A multi-center, randomized, phase 2 study to evaluate the efficacy and safety of 2 CDC-5013 dose regimens when used alone or in combination with dexamethasone (Dex) for the treatment of relapsed or refractory multiple myeloma (MM).
Blood 2003; 102:235a. Abstract.
254. **Rajkumar SV, Hayman SR, Lacy MQ et al.**
Combination therapy with lenalidomide plus dexamethasone (Rev/Dex) for newly diagnosed myeloma [see comment].
Blood 2005; 106(13): 4050-4053.
255. **Lacy M, Gertz M, Dispenzieri A et al.**
Lenalidomide plus dexamethasone (Rev/Dex) in newly diagnosed myeloma: response to therapy, time to progression, survival.
Blood 2006; 108.
256. **Richardson PG, Blood E, Mitsiades CS et al.**
A randomized phase 2 study of lenalidomide therapy for patients with relapsed or relapsed and refractory multiple myeloma.
Blood 2006; 108(10): 3458-3464.
257. **Weber DM, Chen C, Niesvizky R et al.**
Lenalidomide plus high-dose dexamethasone provides improved overall survival compared to high-dose dexamethasone alone for relapsed or refractory multiple myeloma (MM): results of a North American phase III study (MM-009).
Journal of Clinical Oncology 2006; 24(18S).

258. **Dimopoulos MA, Spencer A, Attal M et al.**
Study of Lenalidomide Plus Dexamethasone Versus Dexamethasone Alone in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma (MM): Results of a Phase 3 Study (MM-010).
ASH Annual Meeting Abstracts. 2005 November 16, 2005; 106(11): 6.
259. **Palumbo A, Falco P, Falcone A et al.**
Oral Revlimid(R) Plus Melphalan and Prednisone (R-MP) for Newly Diagnosed Multiple Myeloma: Results of a Multicenter Phase I/II Study.
ASH Annual Meeting Abstracts. 2006 November 16, 2006; 108(11): 800
260. **Darabi K, Kantamnei S & Wiernik PH.**
Lenalidomide-induced warm autoimmune hemolytic anemia.
Journal of Clinical Oncology 2006 December 10; 24(35): e59.
261. **Sviggum HP, Davis MDP, Rajkumar SV et al.**
Dermatologic adverse effects of lenalidomide therapy for amyloidosis and multiple myeloma.
Archives of Dermatology 2006 October 1; 142(10): 1298-1302.
262. **Hideshima T, Anderson KC.**
Molecular mechanisms of novel therapeutic approaches for multiple myeloma. Nat Rev Cancer 2002; 2:927-37.
263. **Hideshima T, Chauhan D, Podar K, Schlossman RL, Richardson P, Anderson KC.**
Novel therapies targeting the myeloma cell and its bone marrow microenvironment.
Semin Oncol 2001;28:607-12.
264. **Streetly M, Jones RW, Knight R, et al.**
An update of the use and outcomes of the new immunomodulatory agent CC-4047 (actimid) in patients with relapsed/refractory myeloma.
Blood 2003;102:236a. abstract.
265. **Rajkumar SV, Gertz MA, Lacy MQ, et al.**
Thalidomide as initial therapy for earlystage myeloma.
Leukemia 2003;17:775-9.

266. **Pertuiset E, Dryll A.**
Le traitement du myélome multiple a-t-il progressé ?
In: Sèze de S, Kahn MF, Kuntz, et al., editors. L'Actualité Rhumatologique. Paris: Expansion Scientifique Française; 1998. p. 339-52.
267. **Durie BGM, Harousseau J-L, Miguel JS et al.**
International uniform response criteria for multiple myeloma.
Leukemia 2006; 20: 1467-1473.
268. **Greipp PR, San Miguel JF, Durie BG, Crowley J, Barlogie B, Blade J et al.**
International staging system for multiple myeloma.
J Clin Oncol 2005; 23: 3412-3420.
269. **Kyle RA, Gertz MA, Witzig TE et al.**
Review of 1,027 patients with newly diagnosed multiple myeloma.
Mayo Clinic Proceedings 2003; 78: 21-33.
270. **Kyle RA.**
Long-term survival in multiple myeloma.
The New England Journal of Medicine 1983; 308: 314-316.
271. **Desikan R, Barlogie B, Sawyer J et al.**
Results of high-dose therapy for 1000 patients with multiple myeloma: durable complete remissions and superior survival in the absence of chromosome 13 abnormalities.
Blood 2000; 95: 4008-4010.
272. **Durie BG & Salmon SE.**
A clinical staging system for multiple myeloma. Correlation of measured myeloma cell mass with presenting clinical features, response to treatment, and survival.
Cancer 1975; 36: 842-854.
273. **Kyle RA.**
Prognostic factors in multiple myeloma.
Stem Cells 1995; 2: 56-63.
274. **Rapoport BL, Falkson HC & Falkson G.**
Prognostic factors affecting the survival of patients with multiple myeloma. A retrospective analysis of 86 patients.
South African Medical Journal 1990; 79: 65-67.

275. **Rajkumar SV, Buadi F.**
New staging systems for multiple myeloma.
Best Practice & Research Clinical Haematology 2007 ; 20(4) : 665-680.
276. **Greipp PR, Lust JA, O'Fallon WM et al.**
Plasma cell labeling index and beta 2-microglobulin predict survival independent of thymidine kinase and C-reactive protein in multiple myeloma [see comments].
Blood 1993; 81: 3382-3387.
277. **Greipp PR, Witzig TE & Gonchoroff NJ.**
Immunofluorescent plasma cell labeling indices (Li) using a monoclonal antibody (Bu-1).
American Journal of Hematology 1985; 20: 289-292.
278. **Rajkumar SV & Kyle RA. Multiple myeloma: diagnosis and treatment.**
Mayo Clinic Proceedings 2005; 80: 1371-1382
279. **Dispenzieri A, Rajkumar SV, Gertz MA et al.**
Treatment of newly diagnosed multiple myeloma based on Mayo stratification of myeloma and risk-adapted therapy (mSMART): Consensus Statement.
Mayo Clinic Proceedings 2007; 82: 323-341.