



الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
RÉPUBLIQUE ALGÉRIENNE DÉMOCRATIQUE ET POPULAIRE

وزارة التعليم العالي والبحث العلمي
MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE



Université des Frères Mentouri Constantine
Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie

جامعة الاخوة منتوري قسنطينة
كلية علوم الطبيعة والحياة

Département : Biologie Animale

قسم : بيولوجيا الحيوان

Mémoire présenté en vue de l'obtention du Diplôme de Master

Domaine : Sciences de la Nature et de la Vie

Filière : Sciences Biologiques

Spécialité : Immunologie et oncologie

Intitulé :

Etude épidémiologique, clinique et biologique du myélome multiple

Présenté et soutenu par : BENAZIZA Bouzid

le 18-09-2017

TCHALABI Mohamed Elhadi

Jury d'évaluation :

Président du jury : MESSAOUDI Saber

(MAA-UFM Constantine1)

Rapporteur : MECHATI Chahinez

(MAA-UFM Constantine1)

Examineurs : ARIBI Bouthaina

(MCB-UFM Constantine1)

**Année universitaire
2016 - 2017**



Remerciement



NOTRE PREMIER REMERCIEMENT REVIENT À DIEU « **ALLAH** »

QUI NOUS A HONORÉS D'ÊTRE PARMIS CEUX QUI SAVENT LIRE ET ÉCRIRE, ET QUI A GUIDÉ NOS PAS SUR LE CHEMIN DE LA SCIENCE ET QUI NOUS A PERMIS DE MENER À BIEN CE TRAVAIL.

LE GRAND MERCI LUI REVIENT POUR NOUS AVOIR DONNÉ LE COURAGE ET LA PATIENCE DE MENER À TERME CE TRAVAIL.

NOUS ADRESSONS TOUS NOS REMERCIEMENTS AU PREMIER LIEU À MELLE. **MECHATI CHAHINEZ**

EN TANT QU'ENCADREUR

ELLE S'EST TOUJOURS MONTRÉE À L'ÉCOUTE ET TRÈS DISPONIBLE TOUT AU LONG DE LA RÉALISATION DE CE MÉMOIRE, AINSI POUR L'INSPIRATION, L'AIDE ET LE TEMPS QU'ELLE A BIEN VOULU NOUS CONSACRER

SON SOUTIEN MORAL, SCIENTIFIQUE, SA PATIENCE ET SES REMARQUES AVISÉS.

NOUS REMERCIONS TRÈS SINCÈREMENT **PR. TEBIBEL SORAYA** DE NOUS AVOIR FAIT L'HONNEUR DE PRÉSIDER CE MÉMOIRE.

NOUS REMERCIONS **MR MESSAOUDI SABER** DE NOUS AVOIR FAIT L'HONNEUR D'ACCEPTER DE JUGER CE TRAVAIL.

NOUS TENONS À REMERCIER VIVEMENT **MME. HADDAD SOUAD** ET TOUS LES ENSEIGNANTS QUI ONT DÉVOUÉ TOUT LEUR TEMPS AFIN DE NOUS FORMER GRACIEUSEMENT TOUT AU LONG DE NOTRE PARCOURS UNIVERSITAIRE.

NOUS TENONS À REMERCIER LE CHEF DU SERVICE D'HÉMATOLOGIE DU CHU DE CONSTANTINE IBN BADIS DE NOUS AVOIR BIEN ACCUEILLI AU SEIN DU SERVICE D'HÉMATOLOGIE DURANT NOTRE STAGE

NOUS REMERCIONS ÉGALEMENT TOUS LES ADMINISTRATEURS DU SERVICE D'HÉMATOLOGIE DU CHU CONSTANTINE IBN BADIS POUR LEURS AIDE ET PATIENCE.

NOUS REMERCIONS TOUS CEUX QUI ONT CONTRIBUÉ DE PRÈS OU DE LOIN POUR LA RÉALISATION DE CE TRAVAIL

Dédicaces

Je voue ce travail à tous ceux qui me sont chers,

A ma mère, Aucune dédicace ne saurait exprimer mon respect, mon amour éternelle et ma considération pour les sacrifices que vous avez consenti pour mon instruction et mon bien être. J'espère que votre bénédiction m'accompagne toujours. Que ce modeste travail soit l'exaucement de vos vœux tant formulés, le fruit de vos innombrables sacrifices. Puisse Dieu, vous accorde santé, bonheur et longue vie.

A mon père, Tu peux être fier et trouver ici le résultat de longues années de sacrifices et de privations pour m'aider à avancer dans la vie. Puisse Dieu faire en sorte que ce travail porte son fruit. Merci pour les valeurs nobles, l'éducation et le soutien permanent venu de toi.

A mon frère Choukri, Merci d'être toujours à mes côtés, par votre présence. Que ce travail vous témoigne de ma sincère affection

A ma chère grand-mère, mes chères tantes, mon oncle, mes cousins, mes cousines, Votre confiance en moi, vos encouragements, vos prières sont ce qui ma poussé et me pousse toujours à suivre la voie de l'excellence, à rêver et à réaliser mes rêves

A toi Sabah, Merci énormément pour ton soutien plus que précieux, ta compréhension envers moi au moment du stress. Merci pour ton grand cœur, toutes vos qualités qui seraient trop longues à énumérer. Ma vie ne serait pas aussi magique sans ta présence et ton amour.

A mes Amis, Amir, Brahim, Chouaib, Jamel, et tous ceux qui m'ont soutenu et encourager à terminer ce travail, je voudrais les prier d'accueillir ici tous mes sentiments de gratitude qui viennent du fond de mon cœur.

KARIM

Dédicaces

Du profond de mon cœur, je dédie ce modeste travail à tous ceux qui me sont chers

***A ma chère mère,** Tu m'as donné la vie, l'amour et le courage pour battre tous les obstacles sur mon chemin, je ne pourrai jamais trouver comment vous remercier et dire à quel point je t'aime.*

***A la mémoire de mon père,** Aucune dédicace ne saurait exprimer ma considération pour votre sacrifice, votre conseils et votre soutien qui restent toujours gravés dans mon cœur. Je suis fière de tout ce que vous m'avez donné pour atteindre cette étape autant que je suis triste de ne pas partager cet accomplissement avec toi.*

***A Mohamed et les filles,** Que ce travail soit une petite recompose pour vos soutiens, encouragements et compréhension espérant que nous partagerons plus d'accomplissements ensemble.*

HAMZA

SOMMAIRE

❖ Liste des abréviations	
❖ Liste de figures	
❖ Liste des tableaux	
- Introduction	01
I- Partie bibliographique	
1.Rappels.....	02
1.1. L'os.....	02
1.2. La moelle osseuse.....	02
1.3. L'hématopoïèse.....	03
1.4. Les lymphocytes.....	03
1.5. Les plasmocytes.....	04
1.6. Les immunoglobulines.....	05
1.6.1. Définition.....	05
1.6.2. Structure des immunoglobulines.....	05
1.6.3. Classes et sous classes des immunoglobulines.....	05
2. Myélome multiple.....	06
2.1. Définition.....	06
2.2. Epidémiologie.....	06
2.3. Etiologie.....	07
2.4. Physiopathologie.....	07
2.4.1. Origine du clone plasmocytaire.....	07
2.4.2. Oncogenèse du MM.....	08
2.4.3. Interactions clone plasmocytaire avec leur environnement.....	09
2.5. Consequences.....	11
2.5.1. Atteinte osseuse.....	11
2.5.2. Atteinte rénale.....	12
2.5.3. Infections.....	14
2.5.4. Signes neurologiques.....	14
2.5.5. Syndrome d'hyperviscosité.....	15
2.5.6. Anémie.....	15
2.5.7. Modifications biochimiques.....	15
2.6. Critères diagnostic du MM.....	16

2.7. Critères pronostics du MM.....	17
2.7.1. Classification du Durie et Salmon.....	17
2.7.2. International Staging System (ISS).....	18
2.7.3. Classification cytogénétiques et moléculaires.....	19
2.8. Traitement.....	19
2.8.1. Thérapie initiale.....	20
2.8.2. L'autogreffe des cellules souches hématopoïétiques.....	20
2.8.3. Traitement d'entretien.....	21
2.8.4. Traitement de rechute.....	21

II. Partie pratique

1. Méthodologie.....	23
2. Résultats et discussion.....	24
❖ Conclusion et perspectives.....	36
❖ Références.	
❖ Résumés.	

Abréviations

- **ACSH** : Auto greffe des Cellules Souches Hématopoïétiques
- **AEG** : Alteration de l'Etat Générale
- **BCR** : B Cell Receptor
- **CL** : Chaîne Légère
- **CLL** : Chaîne légère libre
- **CRP** : C Reactiv Protein
- **CSH** : Cellules Souche Hématopoïétiques
- **CSM** : Cellules Souches Mésoenchymateuses
- **EPP** : Electrophorèse des Protéines
- **FDG** : Fluorodéoxyglucose
- **GB** : Globules Blancs
- **GDF** : Growth Differentiation Factor
- **Hb** : Hemoglobine
- **HHV** : l'Hépes Virus Humain
- **HTA** : Hyper Tension Artérielle
- **IF** : Immunofixation
- **Ig** : Immunoglobuline
- **IL** : Interleukine
- **IMWG** : International Myelom Working Group
- **IRM** : Irradiation par Raisonance Magnétique
- **ISS** : International Staging Système
- **JAK/STAT** : janus kinase / STAT
- **LB** : Lymphocytes B
- **LT** : Lymphocytes T
- **MAPK** : Mitogen-activated protein kinases
- **ME** : Microscopie Electronique
- **MGUS** : Gammopathie Monoclonale de Signification indéterminée
- **MM** : Myelome Multiple
- **MP** : Maladie en Progression
- **MS** : Maladie Stable
- **NCM** : Néphropathie à Cylindres Myelomateux
- **NF- κ B**: nuclear factor-kappa B
- **NF** : Nuclear Factor
- **NFS** : Numération Formule Sanguine
- **NK** : Natural Killer
- **OPG** : Osteoprotegerine
- **PHP** : Peptide apparenté à la Parathormone
- **PI-3K** : phosphatidylinositol 3-kinase
- **PLQ** : Plaquettes

- **RANK** : Receptor Activator of Nuclear factor Kappa
- **RANK-L** : Receptor Activator of Nuclear factor Kappa -Ligand
- **RC** : Réponse Complete
- **RCS** : Réponse Complete Stricte
- **RP** : Réponse Partielle
- **SF** : Syndrome de Fanconi
- **SWOG** : Southwest Oncology Group
- **TBRP** : Très Bonne Réponse Partielle
- **TEP** : Tomographie par Emission de Positions
- **TGF β** : Tumor Growth Factor β
- **TNF** : Tumor Necrosis Factor
- **VEGF** : Vascular Endothelial Growth Factor
- **VRD** : Velcade, Revlimid et Dexaméthasone
- **VTD** : Velcade, Thalidomide et Dexamethasone
- **VAD** : Vincristine, Adriamycine et Dexamethasone
- **VCD** : Velcade, Cyclophosphamide et Dexaméthasone

Liste de tableaux

- **Tableau 1** : Différents classes et sous classes d'immunoglobulines.....06
- **Tableau 2** : Critères diagnostiques des gammopathies monoclonales selon IMWG.....17
- **Tableau 3** : Classification selon Durie et Salmon 1975.....18
- **Tableau 4** : Classification selon International Staging System.....19
- **Tableau 5** : Critères de réponse thérapeutique selon IMWG.....22
- **Tableau 6** : Répartition des patients selon la migration du pic monoclonale en EPP.....31
- **Tableau 7** : Répartition des patients selon les taux de Calcémie et Créatinémie.....33

Liste des figures

- **Figure 1** : Schéma de la moelle osseuse et sa répartition dans l'os03
- **Figure 2** : Schéma global de la différenciation plasmocytaire04
- **Figure 3** : Structure d'immunoglobuline05
- **Figure 4** : Interactions entre cellules du MM et le microenvironnement médullaire11
- **Figure 5** : Physiopathologie de l'activation ostéoclastique au cours du MM12
- **Figure 6** : Histogramme représentant la répartition des patients selon les années24
- **Figure 7** : Histogramme représentant la répartition des patients selon l'âge24
- **Figure 8** : Secteur représentant la répartition des patients selon le sexe25
- **Figure 9** : Histogramme représentant la répartition des patients selon la région25
- **Figure 10** : Histogramme représentant la répartition des patients selon leurs professions.....26
- **Figure 11** : Histogramme représentant la répartition des patients selon les antécédents ..26
- **Figure 12** : Histogramme représentant la répartition des patients selon le motif de consultation.....27
- **Figure 13** : Histogramme représentant la répartition des patients selon l'état générale....27
- **Figure 14** : Histogramme représentant la répartition des patients selon la présence des signes clinique.....28
- **Figure 15** : Histogramme représentant la répartition des patients selon l'état de la marche.....28
- **Figure 16** : Histogramme représentant la répartition des patients selon de NFS.....29
- **Figure 17** : Histogramme représentant la répartition des patients selon la richesse en plasmocytes médullaire.....30
- **Figure 18** : Électrophorèse des protéines sérique (pic monoclonale).....31
- **Figure 19** : Histogramme représentant la répartition des patients selon le type du MM...32
- **Figure 20** : Histogramme représentant la répartition des patients selon le type de chaînes légères.....32
- **Figure 21** : Histogramme représentant la répartition des patients selon les différents os affectés.....34
- **Figure 22** : Secteur représentant la répartition des patients selon la classification de Salmon et Durie 1975.....35

Introduction

Introduction

Le myélome multiple ou Maladie de Kahler est une hémopathie maligne caractérisée par la prolifération clonale de plasmocytes tumoraux envahissant la moelle osseuse, Avec souvent la sécrétion d'une immunoglobuline monoclonale (Kyle RA et al ; 2009).

Le myélome multiple représente environ 10-15 % des cancers hématologiques, ce qui le situe au deuxième rang par ordre de fréquence après les lymphomes. Il est responsable de 15 à 20% des décès par cancer hématologique et environ 2% de tous les décès par cancer (Smith et al ; 2013).

Le myélome multiple représente 80 % des gammopathies monoclonales malignes et environ 10 % des cancers hématologiques, ce qui le situe au deuxième rang par ordre de fréquence après les lymphomes avec environ 5000 nouveaux cas diagnostiqués par an en France (C. Touzeau et al ; 2013).

Cette affection touche préférentiellement les sujets de plus de 40 ans avec un pic de fréquence entre 67 et 70 ans et un sexe ratio de 1,7 (Facon et al ; 2003).

La maladie de Kahler peut être responsable de complications osseuses lytiques, d'hypercalcémie, d'anémie, d'insuffisance rénale ou d'infections répétées (Belot et al ; 2008).

La maladie de kahler est responsable, dans les pays occidentaux, de 1% de mortalité. Son pronostic a demeuré sombre malgré l'introduction du procédé d'intensification thérapeutique avec autogreffe de cellules souches hématopoïétiques (ACSH) (Pasquier et al ; 2006).

L'avènement des nouvelles molécules constitue un réel progrès dans la prise en charge du MM.

L'objectif dans notre travail est une étude rétrospective s'étalant sur une période de dix ans de 2007 jusqu'au 2016 consiste à décrire les aspects épidémiologique, clinique et biologique de 215 patients atteint de myélome multiple au sein service d'hématologie de Centre hospitalo-universitaire Ibn Badis Constantine.

Partie bibliographique

1. Rappels

1.1. L'os

L'os est un tissu de soutien constitué, chez les animaux vertébrés, le squelette. Il est composé d'une partie centrale appelée os trabéculaire et d'une partie périphérique appelée os cortical. Il est enveloppé d'une fine membrane, le périoste. Pour faire face aux diverses sollicitations mécaniques, le tissu osseux est en perpétuel remaniement. Celui-ci est assuré par des cellules spécialisées, les ostéoblastes (qui construisent l'os) et les ostéoclastes (qui le résorbent). À côté de ces cellules coexistent le collagène et un tissu minéralisé composé de cristaux de phosphate de calcium (Bernard et al ; 2001).

1.2. La moelle osseuse

La moelle osseuse est un tissu spécialisé exerçant plusieurs fonctions la principale est l'hématopoïèse, qui regroupe l'ensemble des mécanismes assurant le remplacement continu et régulé des différentes cellules sanguines. Elle est localisée dans la cavité médullaire de nombreux os (Boutonat et al ; 2008) (Figure1).

Il existe deux types de la moelle osseuse :

- La moelle osseuse active, dite « moelle rouge »
- La moelle osseuse inactive, dite « moelle jaune »

Chez l'enfant jusqu'à cinq ans, toutes les cavités médullaires sont remplies de moelle hématopoïétique active, ou « moelle rouge » ; celle-ci subit une involution adipeuse qui atteint les diaphyses des os longs et une partie des os plats et aboutit à la formation de moelle grasseuse, inactive, dite « moelle jaune » (Boutonat et al ; 2008).

Chez l'adulte, la moelle active ne représente plus que 50% du volume médullaire totale ; elle n'est présente que dans les os du crâne, les clavicules, les vertèbres, les côtes, le sternum, la crête iliaque, les os du bassin, les extrémités proximales du fémur et de l'humérus. Cette proportion ne réduit encore chez le vieillard (Boutonat et al ; 2008).

En outre, la moelle osseuse, grâce à sa richesse en macrophages, participe à l'épuration des cellules vieilles ou altérées du sang ; elle a, enfin, un rôle dans le système immunitaire en permettant la maturation des lymphocytes B (LB) (Boutonat et al ; 2008).

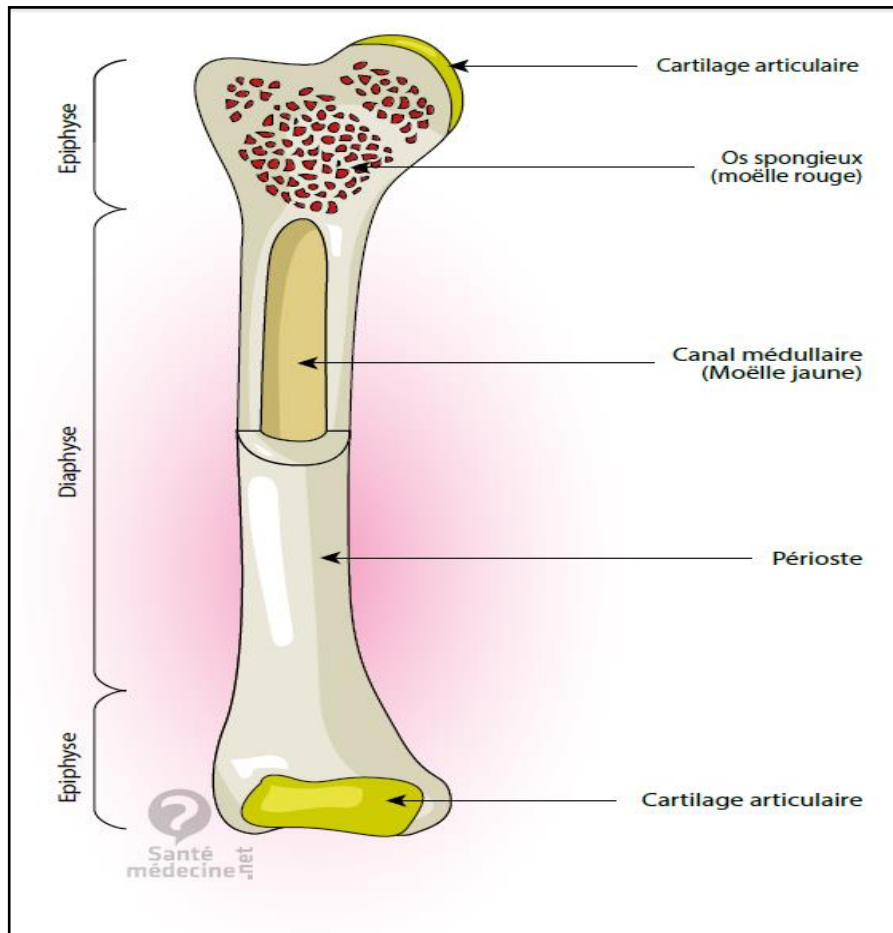


Figure 1 : Structure de la moelle osseuse (sante-medecine.journaldesfemmes.com.)

1.3. L'hématopoïèse

L'hématopoïèse est le processus de formation des cellules sanguines matures à partir de leurs précurseurs. Il a été démontré que tous les types de cellules sanguines dérivent d'une seule cellule souche pluripotente. Ces cellules se répliquent lentement et se différencient en cinq types de cellules souches unipotentes, chacune à l'origine d'une lignée différente : érythrocytes, granulocytes, plaquettes, monocytes et lymphocytes. Les cellules souches unipotentes (qui ressemblent morphologiquement) se divisent rapidement pour former les précurseurs plus facilement reconnaissables des cellules sanguines matures (Young et al ; 2008).

1.4. Les lymphocytes

Il existe deux types de populations principales de lymphocytes : Les lymphocytes B (LB), et les lymphocytes T (LT), chacun chargé de rôles immunitaires différents et porteur de types distincts de récepteurs d'antigène. Après la liaison d'un antigène à un récepteur présent à la surface d'une cellule B ou récepteur de cellule B (BCR, B-cell receptor), le LB prolifère

et se différencie en plasmocyte. Cette cellule est la forme effectrice du LB ; elle produit des anticorps qui représentent la forme secrétée du récepteur de la cellule B et qui ont une spécificité antigénique identique. Ainsi, l'antigène qui active une cellule B devient la cible des anticorps produits par la descendance de cette cellule. Les molécules d'anticorps sont aussi appelées Immunoglobulines (Ig). (Janeway et al ; 2009)

1.5. Les plasmocytes

Le plasmocyte est la cellule terminale de la différenciation lymphocytaire B. Il est, avec les lymphocytes B mémoires, l'aboutissement du processus de sélection et de maturation des cellules B spécifiques d'un antigène. Les lymphocytes B naïfs sont produits dans la moelle osseuse, transitent par le sang périphérique et vont, dans les organes lymphoïdes secondaires, se différencier au contact de l'antigène en lymphocyte B mémoire ou en plasmocyte. Le plasmocyte migre ensuite vers la moelle osseuse pour se différencier en plasmocyte mature synthétisant en grande quantité une protéine extrêmement spécialisée, l'immunoglobuline (Ig), effecteur de la réponse immune humorale (figure 2) (Binet et al ; 2004).

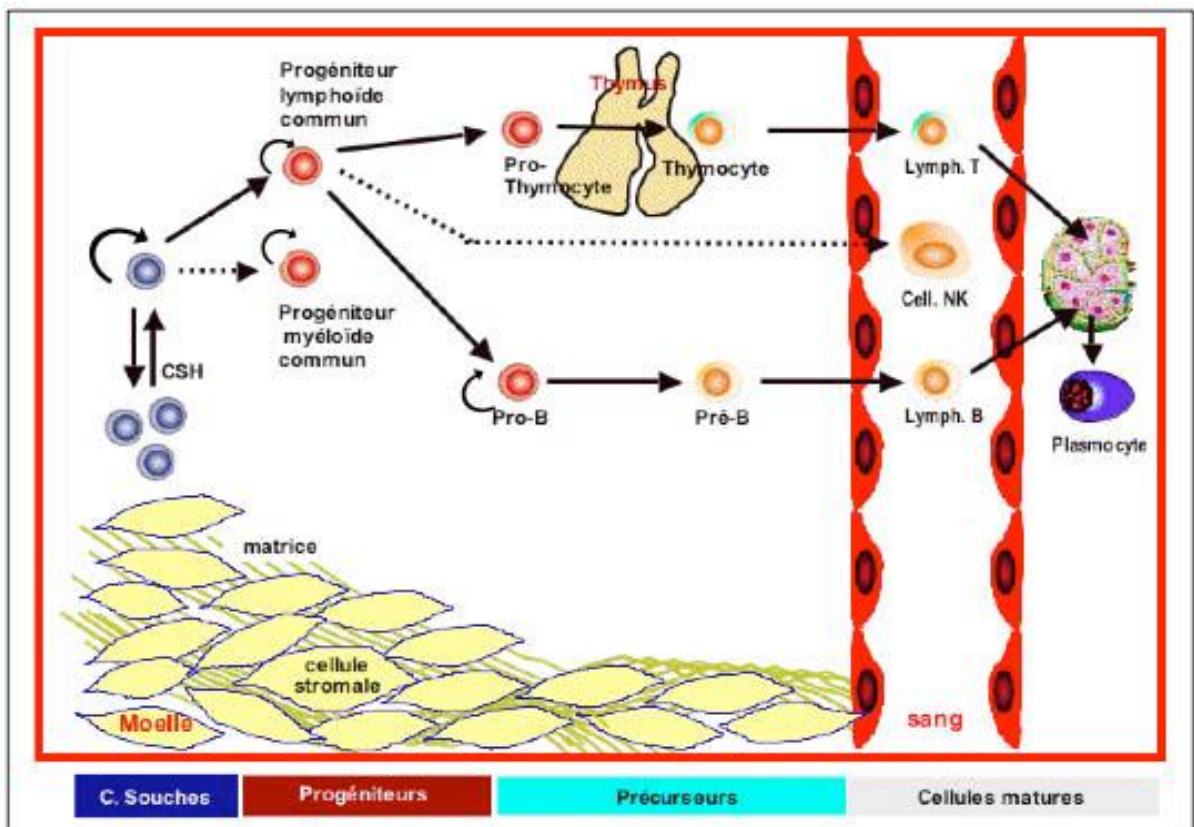


Figure 2 : Schéma global de la différenciation plasmocytaire (Binet et al, 2004).

1.6. Les immunoglobulines

1.6.1. Définition

Les immunoglobulines (Ig) sont des glycoprotéines présentes dans le plasma, les liquides extra-vasculaires et les sécrétions. Elles ont une activité anticorps c'est-à-dire un pouvoir de liaison spécifique avec le déterminant antigénique qui a provoqué leur formation. Elles sont produites par les lymphocytes B (LB) et leur descendance. Outre leur fonction anticorps spécifique, les Ig sont caractérisées par leur très grande hétérogénéité. Elles forment une vaste famille dont les membres sont doués de propriétés biologiques diverses. Il existe 5 classes principales des immunoglobulines : IgG, IgA, IgM, IgD, IgE. (Burmester et al ; 2005)

1.1.2. Structure des immunoglobulines

Toutes les immunoglobulines ont un modèle de base commun. Elles ont grossièrement une forme en Y et comportent toutes quatre chaînes polypeptidiques groupées en deux paires de taille égale :

- D'une part deux chaînes lourdes dites H (heavy) ;
- D'autre part deux chaînes légères dites L (light) (figure 3) (Burmester et al ; 2005).

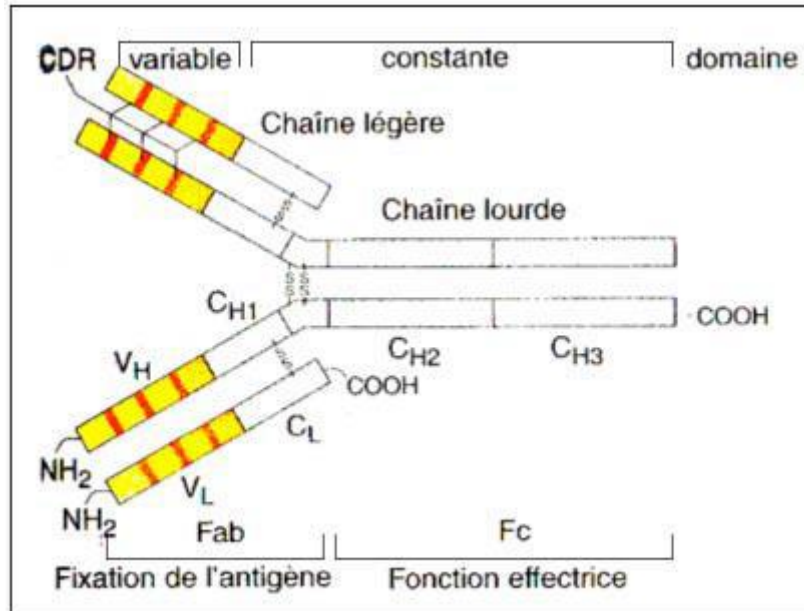


Figure 3 : Structure d'une immunoglobuline (Burmester et al ; 2005).

1.1.3. Classes et sous classes des immunoglobulines

La nature des chaînes lourdes détermine la classe et la sous-classe des Ig. Au sein d'une même classe d'Ig, il peut exister des sous-classes correspondant à des variations structurales

de la chaîne lourde à l'intérieur de la classe. Ainsi, il existe 4 sous classes d'IgG (IgG1, IgG2, IgG3, IgG4) caractérisées, respectivement, par les chaînes lourdes γ_1 , γ_2 , γ_3 et γ_4 et 2 sous-classes d'IgA (IgA1 et IgA2) avec des chaînes lourdes α_1 et α_2 (Letonturier ; 2007).

Tableau1 : Propriétés des différentes immunoglobulines (Letonturier ; 2007)

Ig	IgG	IgA	IgM	IgE	IgD
Chaînes lourdes	γ	A	μ	ϵ	δ
Sous classe	IgG1, IgG2, IgG3, IgG4	IgA1, IgA2			
Poids moléculaire (KDa)	150	150 - 400	950	190	185
Localisation	Sang	Sécrétion des muqueuses	Lymphocyte B, sang	Basophiles, mastocytes	LB
Rôle	Neutralisation des toxines, bactérie e virus	Agglutination, neutralisation des bactéries et virus	Agglutination, voie classique du complément	Allergie, neutralisation des parasites	Activation des LB

2-Myélome multiple

2.1. Définition

La maladie de Kahler ou myélome multiple (MM), est une hémopathie maligne caractérisée par la prolifération médullaire d'un clone plasmocytaire anormal sécrétant une immunoglobuline monoclonale (Koffi et al ; 2000). Elle appartient à la famille des gammopathies monoclonales.

La quasi-totalité des MM est précédée d'un état transitoire "pré-myélomateux" dont les principaux représentants sont la gammopathie monoclonale de signification indéterminée (MGUS) et le MM asymptomatique (Oudart et al ; 2012).

Cette maladie comprend classiquement des lésions osseuses lytiques, une infiltration plasmocytaire de la moelle osseuse et la présence d'une immunoglobuline monoclonale (paraprotéine), habituellement décelée dans le sang et/ou dans les urines (Chaubert et al ; 2005).

2.2. Epidémiologie

Le myélome multiple est le second cancer hématologique le plus fréquent. Il représente environ 1% de tous les cancers, avec une incidence annuelle moyenne en Europe de 6/100000/an. L'âge moyen des patients au diagnostic se situe aux environs de 65 -70 ans.

L'incidence de ce type de cancer augmente en fonction de l'âge, elle atteint jusqu'à 46/100000/an chez les patients ≥ 75 ans, et seuls 37% des patients ont moins de 65 ans au diagnostic. Ce cancer est plus fréquent chez l'homme que chez la femme (1,4 :1) et touche aux Etats-Unis deux fois plus la population afro-américaine (Cairoli et al ; 2013).

2.3 Etiologie

L'étiologie du myélome multiple n'est pas connue. Il existe de rares cas familiaux. Des facteurs environnementaux comme une exposition à des toxiques (pesticides, herbicides, engrais, colorants, pétrole et dérivés du pétrole) ou à des radiations ionisantes constituent des facteurs de risque. Un lien avec l'herpès virus HHV-8 est aussi possible (Chaubert et al ; 2005).

Certains cas de myélomes multiples sont précédés d'une gammopathie monoclonale de signification indéterminée (MGUS) (Kyle et al ; 2002).

Bien que les causes exactes de MM demeurent insaisissables, notre compréhension des événements cellulaires qui sous-tendent son développement est de plus en plus claire (Touaoussa 2015).

2.4 Physiopathologie

Aux stades initiaux du myélome, la croissance tumorale se fait surtout par accumulation cellulaire et repose sur l'inhibition de l'apoptose. L'évolution de la maladie est marquée par des modifications phénotypiques, cytogénétiques et moléculaires des cellules myélomateuses. Ces modifications se traduisent par une capacité croissante de prolifération du clone plasmocytaire (Chaibi et al ; 2000).

2.4.1. Origine du clone plasmocytaire

La nature exacte de la cellule à l'origine du MM reste mal connue. Elle est vraisemblablement, comme c'est le cas pour de nombreuses tumeurs B, centrogerminative ou post-centrogerminative, c'est-à-dire postérieure aux événements de mutations somatiques, de sélection et de commutation isotypique (Barillé-Nion et al ; 2003).

En effet, la protéine monoclonale impliquée est en général une IgG (60% des cas) ou une IgA (20% des cas), seulement très rarement une IgD (1 à 2% des cas) et exceptionnellement une IgM. L'expression d'une Ig commutée constitue un argument fort en faveur du caractère post-centrogerminatif de la cellule (Feuillard et al ; 2000).

La cellule à l'origine du MM présente une (ou plusieurs) anomalie(s) dans son génome, mais reste apte à migrer dans la moelle osseuse et à se différencier en plasmocyte sécrétant une Ig. Il existe, chez un même patient, des populations de cellules myélomateuses de différents degrés de maturité. Il est probable que la fraction plus immature de ces cellules, qui est la fraction proliférante, soit capable d'auto renouvellement et soit ainsi responsable de l'expansion du clone malin. L'existence d'un stade plasmoblastes hautement proliférants au cours de la différenciation plasmocytaire physiologique est en faveur de cette hypothèse (Jego et al ; 1999).

Ainsi, la majorité des cellules myélomateuses constituent un compartiment d'accumulation de cellules plasmocytaires matures, alimenté par un petit compartiment de cellules tumorales prolifératives immatures (plasmoblastes). La cause de la prolifération plasmocytaire maligne n'est pas connue, mais une instabilité génétique est vraisemblablement impliquée, se manifestant par des erreurs au cours des modifications spécifiques de l'ADN des cellules B que sont la recombinaison VDJ, le switch de classe d'Ig, ou l'hypermutation somatique. Ces erreurs peuvent conduire à des réarrangements chromosomiques dont la résultante est une activité cellulaire anormale traduisant la malignité. Finalement, les étapes d'apparition du myélome pourraient être la stimulation antigénique, la sélection d'un clone anormal, l'expansion de ce clone et la progression vers la malignité à la suite d'événements génétiques comme l'activation d'oncogènes (Morlan ; 2010).

2.4.2 Oncogenèse du MM

Le myélome multiple est précédé par un état « prémyélomateux indolent » (99% des cas) nommée gammapathie monoclonale de signification indéterminée (MGUS) et/ou par un plasmocytome solitaire osseux. En effet le MM serait l'étape ultime d'un processus impliquant des mutations génétiques Successives (Hallek et al ; 1998).

La première étape serait la translocation du gène des chaînes lourdes des Ig situé sur le chromosome 14 (locus IgH) (Avet-Loiseau et al. 2002). Au stade MGUS, on s'aperçoit que 50% des patients présente une translocation du chromosome 14 lors du diagnostic, un pic monoclonal modéré est constaté sans aucun signe clinique, radiologique ou biologique, il est décelé en général de façon fortuite, à l'occasion d'une prise de sang, chez 3 à 4 % de la population générale après 50 ans. L'évolution vers un myélome est de l'ordre de 1 % par an. Ainsi à 25 ans de suivi, 1/4 des patients développeront un myélome multiple. L'évolution du stade MGUS à celui de MM est la conséquence de mutations successives des cellules

tumorales. Il s'agit de phénomènes oncogéniques impliquant plusieurs gènes tels que le gène RAS, Rb, p53 et les gènes myc ou encore bcl2 dont la mutation, la perte ou la surexpression favorisent l'activation des plasmocytes. Les anomalies chromosomiques ou mutations génétiques observées au sein du MM sont des facteurs pronostiques (Pottier ; 2014).

2.4.3 Interactions clone plasmocytaire avec leur environnement

Au sein de la moelle osseuse un réseau complexe d'interactions s'organise. Les cellules du microenvironnement communiquent entre elles avec des contacts cellulaires, l'action de cytokines et de facteurs de croissance permettant ainsi le recrutement des plasmocytes. Ces derniers influencent à leur tour l'environnement afin de leur assurer une survie et une prolifération optimale. Cliniquement, cette interaction se manifeste par des lésions osseuses, qui sont un des signes cliniques majeurs du MM. Les facteurs de croissance et les cytokines vont donc permettre la progression du clone tumoral par l'intermédiaire de leur récepteur membranaire spécifique (récepteurs tyrosine kinases, récepteurs aux cytokines). Ces facteurs sont produits de façon autocrine par les cellules de MM ou de façon paracrine par les cellules du microenvironnement (figure4) (Harousseau et al ; 2009).

Physiologiquement, l'IL-6 est le facteur de différenciation des LB en plasmocytes. Lors du myélome multiple cette IL est synthétisée par les cellules stromales, les ostéoclastes et les ostéoblastes ainsi que des cellules plasmocytaires elles-mêmes. Cette IL permet l'activation de plusieurs voies de signalisation impliquées dans la protection contre l'apoptose et dans l'induction de la prolifération. Le TNF α , l'IL-1 β , le TGF β , le GDF-15 et le VEGF entrent aussi dans ces voies de signalisation. Les cellules tumorales prolifèrent donc en contact étroit avec les cellules du microenvironnement de la moelle osseuse, notamment avec les cellules souches mésenchymateuses (CSM). Le GDF 15, un facteur de croissance et de différenciation, est surexprimé par ces CSM. Il augmente significativement la survie des cellules myélomateuses. Il active, par phosphorylation d'Akt, la voie de signalisation PI-3K/Akt et permet la prolifération des cellules responsables de la maladie (Corre et al. 2012).

La survie et la prolifération des cellules de MM induites par les différents facteurs de croissance et cytokines passent par 4 voies de signalisation : la voie JAK/STAT, la voie PI-3K/Akt, la voie des MAPK et la voie NF -Kb (Bruno et al ; 2005). Chacune de ces voies est une cible thérapeutique potentielle.

- **La voie JAK/STAT** : cette voie est essentiellement activée par l'IL-6 qui se fixe sur la chaîne "a" de l'IL-6R. Ce complexe se lie à la gp130 pour former un récepteur de haute

affinité capable de transduire le signal. Des protéines Janus kinases (JAK-1, JAK-2 et Tyk-2), sont constitutivement associées à la gp130, sont alors phosphorylées et activées, Elles phosphorylent à leur tour les six résidus tyrosines de la région intracytoplasmique de la gp130, qui vont servir d'ancrage à d'autres protéines cytoplasmiques, STAT1 et STAT3, Les protéines STAT sont des facteurs de transcription qui sont présents dans le cytoplasme sous forme non phosphorylée. Leur phosphorylation en tyrosine provoque leur hétérodimérisation STAT1/STAT3 ou STAT3/STAT3, leur translocation vers le noyau, et leur fixation à des séquences d'ADN spécifiques pour activer la transcription de gènes cibles impliqués dans la survie des cellules de MM dont les gènes Bcl-XL et Mcl-1 et des gènes impliqués dans la prolifération comme la cycline D1 (Oshiro et al ; 2001).

-La voie MAPK : est activée par la plupart des facteurs de croissance des cellules dont l'IL-6 et l'IGF-1. L'IL-6, via la gp130, peut activer la voie des MAPK par le recrutement et la phosphorylation de la protéine Shc. Cette dernière va alors recruter une autre « docking protein » Grb2, pour former le complexe Shc/Grb2/SOS. Ce complexe active Ras qui est à l'origine de la cascade d'activation des MAPK. Raf est alors phosphorylé, active MEK-1, qui active Erk1 et Erk2, activant à leur tour plusieurs facteurs de transcription, dont ELK-1, AP-1 et NF-IL6 (Hallek et al ; 1997).

-La voie PI-3K/Akt : Plusieurs études ont démontré que de nombreux facteurs de croissance et cytokines des cellules de MM dont l'IL-6, le bFGF, le VEGF et l'IGF-1 activent la voie PI-3K/Akt in vitro et in vivo (Lantsch et al ; 2004).

L'activation de la voie PI-3K (phosphatidylinositol 3-kinase) résulte de la génération de phosphatidylinositol phosphates dont le phosphatidylinositol-3 phosphate PIP3. Une des cibles de la PI-3K et des phospholipides est l'Akt. Le PIP3 se lie au « pleckstrin-homology » domaine d'Akt qui est alors transloqué à la membrane cellulaire où il est activé par phosphorylation des PDK1 et PDK2. L'activation d'Akt conduit également à la phosphorylation de forkhead transcription factors, FKHR, FKHL-1 et AFX, qui empêchent leur translocation au noyau et leur activité transcriptionnelle. L'Akt joue aussi un rôle important dans la survie des cellules en inhibant directement la protéine pro-apoptotique Bad et la caspase-9, ou indirectement par p53, NF-kB et la télomérase (Akyiama et al ; 2002).

-La voie NF-kB : La voie NF-kB est également activée par l'IGF-1. Dans une lignée de MM, il a été montré que la voie PI-3K/Akt pouvait activer la voie NF-kB et l'expression de plusieurs de ses cibles impliquées dans la survie cellulaire comme A1, cIAP2, XIAP2, la survivine et FLIP (Mitsiades et al ; 2002).

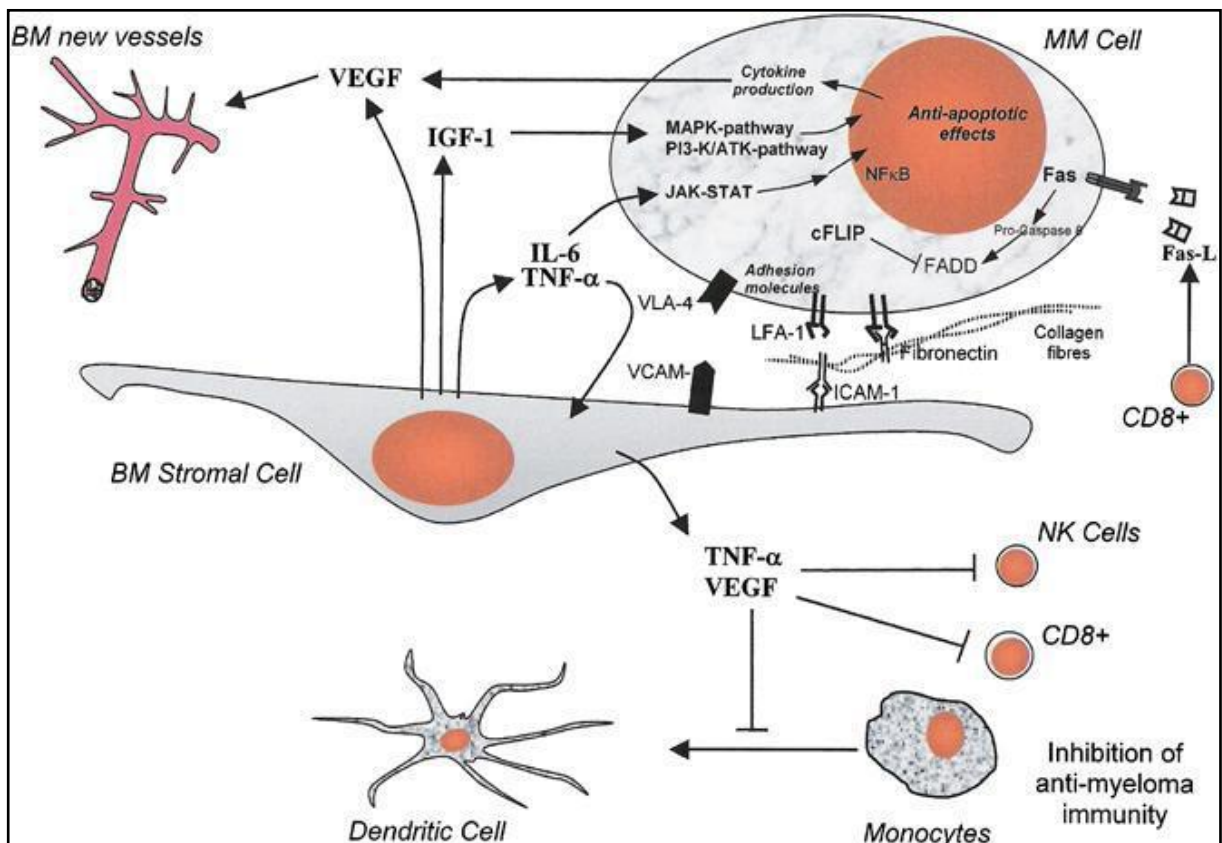


Figure 4 : Interactions entre les cellules du MM et le micro environnement médullaire (Harousseau et al ; 2009)

2.5. Conséquences clinico- biologiques et physiopathologie du myélome multiple

Les éléments cliniques qui caractérisent le MM peuvent être présents dès le diagnostic, ou apparaître au cours de l'évolution de la maladie. Différents symptômes généraux, non spécifiques mais habituels et précoces sont présents tels qu'une altération de l'état général. À côté de cela, le MM se manifeste par des symptômes plus spécifiques, notamment osseux et rénaux.

2.5.1. L'atteinte osseuse

Une grande partie de la morbidité du myélome est imputable à des douleurs osseuses et des fractures pathologiques en raison d'un déséquilibre de formation et de résorption de la trame osseuse. Elles résultent d'une augmentation de l'activité ostéoclastique au contact des plasmocytes. En effet, ces derniers stimulent la sécrétion de cytokines activatrices des ostéoclastes, telles que les interleukines (IL) :IL-6, l'IL-1, le TNF-β, ou encore les MIP-1a,

MIP-1b (macrophages Protein Inflammatoire) aboutissant à une augmentation de la résorption osseuse avec ostéolyse diffuse ou multifocale. De plus, il existe une dérégulation du système RANK-RANK-L (Receptor Activator of Nuclear Factor- κ -) et ostéoprotégérine (système essentiel dans l'activation et la différenciation des ostéoclastes) (Sfiridaki et al ; 2011).

Le récepteur RANK est présent à la surface des ostéoclastes et appartient à la famille des récepteurs au TNF. L'agoniste de ce récepteur RANK est le RANK-L (RANK-ligand), protéine exprimée et libérée par les ostéoblastes et par les lymphocytes T. L'activation du récepteur RANK induit la maturation et l'activation des ostéoclastes et provoque une résorption osseuse contribuant à l'apparition de l'ostéoporose.

L'ostéoprotégérine, appelée OPG, également sécrétée par les ostéoblastes, est une protéine soluble qui joue le rôle de récepteur-piège pour le RANK-L (c'est-à-dire que RANK-L se fixe à OPG et est ainsi neutralisé) (Figure 5).

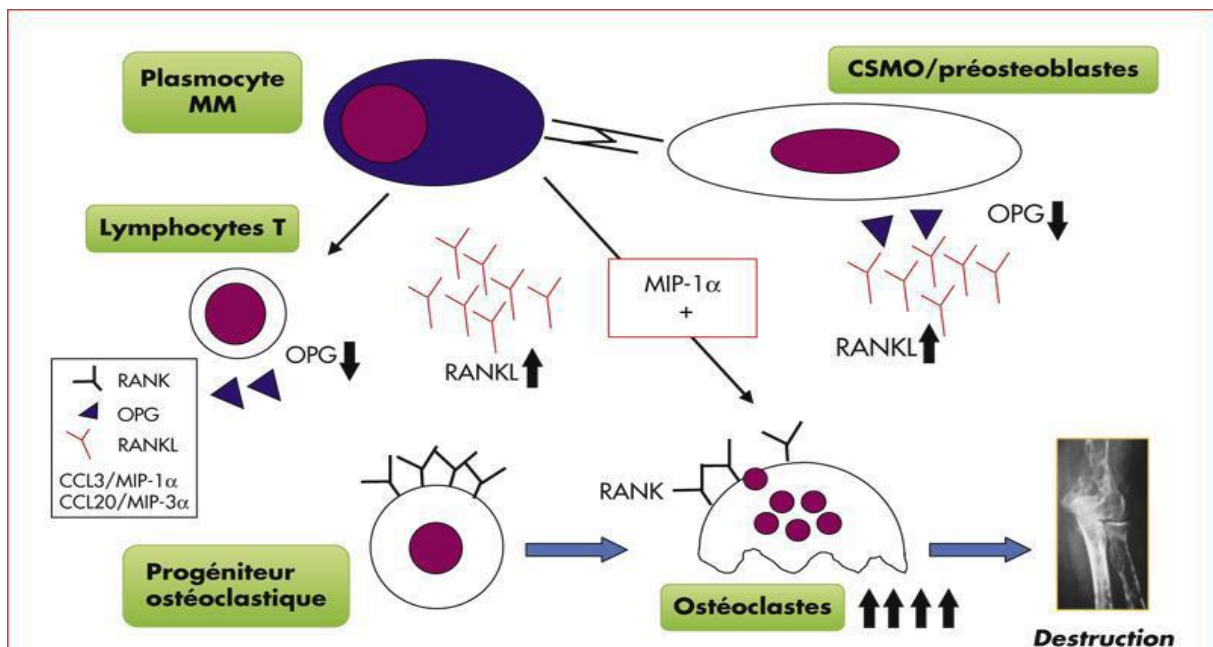


Figure 5 : Physiopathologie de l'activation ostéoclastique au cours du MM

(Giuliani et al ; 2008)

Les douleurs osseuses sont fréquemment révélatrices du MM, et concernent environ 70% des patients au moment du diagnostic. Elles sont localisées principalement au rachis et aux côtes, évocatrices quand elles sont diffuses (Bouscary et al ; 2003).

2.5.2. Atteinte rénale

Les atteintes rénales sont fréquentes au cours des proliférations plasmocytaires et lympho-plasmocytaires. Elles résultent le plus souvent de la précipitation ou du dépôt

tissulaire d'une immunoglobuline monoclonale complète ou d'une chaîne monoclonale isolée, légère ou lourde. On distingue deux catégories d'atteintes, en fonction des données de la biopsie rénale, et notamment de la nature, de la localisation et du caractère organisé ou non des dépôts ou inclusions d'Ig en microscopie électronique (ME) (Preud'homme et al ;1994).

➤ **Le groupe des néphropathies à dépôts organisés d'Ig monoclonales :**

Comprend des atteintes tubulaires et glomérulaires. Les néphropathies tubulaires, liées à la précipitation intratubulaire ou intracellulaire de CL monoclonales formant souvent des cristaux, sont représentées par la néphropathie à cylindres myélomateux (NCM) et le syndrome de Fanconi (SF). Les atteintes glomérulaires sont caractérisées par des dépôts organisés soit en fibrilles (amylose immunoglobulinique à CL et exceptionnellement à chaîne lourde), soit en microtubules (glomérulopathies à dépôts microtubulaires d'Ig monoclonales et glomérulonéphrites des cryoglobulinémies de type I et II).

➤ **Néphropathies à dépôts non organisés d'Ig monoclonales :**

Constitué de néphropathies glomérulaires, les dépôts d'Ig monoclonale, dits amorphes, ne présentent pas d'organisation ultrastructurale. Il s'agit essentiellement de la maladie de dépôts d'Ig monoclonale de type Randall. Plus récemment, il a été décrit des glomérulopathies à dépôts non organisés d'Ig monoclonale, différentes du syndrome de Randall par la localisation et la nature des dépôts d'Ig et ressemblant à une glomérulonéphrite à dépôts de complexes immuns (Moumas et al ; 2011)

Si la physiopathologie des complications rénales des gammopathies monoclonales reste mal connue, de nombreux arguments suggèrent que les caractéristiques physicochimiques des Ig, notamment de leur domaine variable, jouent un rôle majeur dans leur néphrotoxicité (Roncoet al ; 2011).

Dans de rares cas, c'est l'activité anticorps de l'Ig monoclonale qui est à l'origine de l'atteinte rénale (par exemple : activité anti-facteur H du complément) (Jokiranta et al ; 1999).

À l'exception de la NCM, compliquant typiquement un myélome multiple de forte masse tumorale, les néphropathies associées aux gammopathies monoclonales sont souvent révélatrices d'une prolifération plasmocytaire ou lymphoïde de faible grade. Le pronostic rénal dépend alors de la précocité du diagnostic et le pronostic vital dépendant du type et de la

diffusion des atteintes viscérales, en particulier dans l'amylose AL. Des progrès récents dans le diagnostic, le traitement et le suivi de l'efficacité de la chimiothérapie (dosage des CL libres sériques) ont permis d'améliorer le pronostic de ces néphropathies (Moumas et al ; 2011).

2.5.3. Infections

La diminution des immunoglobulines polyclonales est très fréquente au cours du myélome multiple. Elle est le reflet d'une suppression des lymphocytes B CD19 + et affecte spécifiquement les stades précoces et tardifs de la différenciation normale B. L'effet immunosuppresseur de TGF β sur les cellules B, et l'absence de signaux accessoires des cellules B provenant des cellules T Helper sont les mécanismes les plus souvent impliqués (Hargreaves et al ; 1995).

Outre le déficit de l'immunité humorale, la survenue des infections est favorisée par un déficit de l'immunité cellulaire (LT, cellules NK), la corticothérapie à fortes doses et la neutropénie induite par la chimiothérapie. On observe le plus souvent des infections bactériennes pulmonaires (pneumocoque, Hémophiles Influenzae), urinaires ou encore des septicémies à gram négatif (Paradisi et al ; 2001).

2.5.4. Signes neurologiques

L'atteinte neurologique majeure dans le MM reste l'atteinte médullaire centrale, le plus souvent par compression liée à une fracture vertébrale mais aussi à une épidurite tumorale ou un plasmocytome. La symptomatologie d'apparition brutale se manifeste par un syndrome rachidien, un syndrome lésionnel avec radiculalgie et d'un syndrome sous-lésionnel (syndrome pyramidal, troubles sensitifs et troubles sphinctériens). Les atteintes du nerf périphérique ne sont pas à négliger du fait de leur fréquence élevée, de la morbidité qu'elles impliquent et de leur caractère parfois irréversible (Vital ; 2001).

Le plus fréquemment, il s'agit d'une polyneuropathie sensitive plus ou moins associée à des douleurs de type neuropathiques, en particulier les polyneuropathies iatrogènes notamment après traitement par le thalidomide ou le bortézomib et imposent des réductions de doses voire l'arrêt du traitement incriminé. D'autres causes de neuropathies périphériques, cette fois liées à la dysglobulinémie, doivent être évoquées, notamment une amylose AL, une activité cryoglobulinémique ou anticorps anti-nerf de l'immunoglobuline monoclonale. Enfin il est

possible d'observer des neuropathies périphériques d'origine métabolique dans le cadre d'une insuffisance rénale chronique (Manier et al ; 2001).

2.5.5. Syndrome d'hyperviscosité

Lorsque le taux d'Ig est important, l'hyperprotidémie peut être responsable d'un syndrome d'hyperviscosité et d'une hypervolémie plasmatique. Différents symptômes sont alors observés comme un syndrome hémorragique par thrombopathie avec des échymoses, des épistaxis, des hémorragies intestinales. D'autres symptômes neurologiques comme des céphalées, des troubles de la vision, des bourdonnements d'oreille ou une confusion peuvent accompagner le MM. Il se rencontre rarement dans le MM (2%) (De Gramont et al ; 1990).

2.5.6. Anémie

L'anémie est présente chez la moitié des patients et peut être révélatrice du myélome. Il s'agit d'une anémie normocytaire normochrome peu ou pas régénérative. L'envahissement médullaire par les plasmocytes malins et la présence des cytokines du micro environnement inhibitrice de l'érythropoïèse (action du TNF et de l'IL1) explique d'une part cette anémie. Le syndrome inflammatoire et l'insuffisance rénale avec baisse du taux plasmatique de l'érythropoïétine contribue aussi à l'anémie. Le taux d'hémoglobine se situe le plus souvent vers 10 g/dl. En 2002, Silvestri et al ont décrit le mécanisme principal d'altération de l'érythropoïèse dans le myélome, le contact direct entre érythroblastes immatures et plasmocytes malins par l'intermédiaire des molécules Fas-L et Trail entraîne une cytotoxicité sur ces précurseurs de la lignée rouge, une inhibition de leur maturation et une apoptose (Silvestris et al ; 2002).

2.5.7. Modifications biochimiques

L'hypoalbuminémie est due à l'action de l'IL 6 qui inhibe un facteur nucléaire qui devait normalement induire la transcription de gènes codant pour la synthèse de l'albumine au niveau des hépatocytes. De même l'augmentation des taux de Protéine C-Réactive (CRP) s'explique par la stimulation par l'interleukine 6 d'un facteur nucléaire dénommé NF-IL 6. Ce facteur entraîne la transcription de gènes codant pour la synthèse de protéines de la phase aiguë de l'inflammation telles que la CRP (Klein et al ; 1991).

L'hypercalcémie est principalement due à l'augmentation de la résorption ostéoclastique. Cependant pour certains auteurs le peptide apparenté à la parathormone (PHP) jouerait un rôle dans l'aggravation de cette hypercalcémie. En effet, comme la parathormone, il stimule localement la résorption osseuse en synergie avec les cytokines telles que l'interleukine 6, le TNF β . Le PTHrP peut également majorer l'hypercalcémie en diminuant l'excrétion calcique urinaire (Beaudreuil et al ; 1996).

2.6. Critères diagnostic du MM

Le diagnostic du MM repose sur un faisceau d'arguments clinico-biologiques. L'expression clinique est variable, allant de la forme indolente à la forme symptomatique agressive, ces formes se succédant souvent séquentiellement au cours de l'évolution.

En 2014, l'International Myeloma Working Group (IMWG) a mis à jour les critères de diagnostic pour MM (Tableau2) (Rajkumar et al ; 2014).

La révision principale était d'ajouter 3 biomarqueurs très spécifiques (Plasmocytose \geq 60%, Ratio des Chaines légères libres (CLL) \geq 100, > 1 lésions focales sur Imagerie à résonance magnétique IRM à une (ou plusieurs) atteinte(s) organique(s) couramment désignées sous l'acronyme « CRAB », à savoir :

C : Une hypercalcémie, supérieure à 2,75 mmol/l (soit 110 mg/l) ou supérieure à 0,25 mmol/l au-dessus de la limite supérieure normale,

R : Une atteinte rénale, avec une créatininémie supérieure à 175 μ mol/l (soit 20 mg/l),

A : Une anémie, avec un taux d'hémoglobine inférieur à 10 g/dl ou plus de 2 g/dl en-dessous de la limite inférieure normale,

B : Des lésions osseuses (Bone), lésions lytiques ou ostéopénie sévère ou fractures pathologiques.

Le diagnostic de MM repose sur la présence d'une plasmocytose médullaire supérieure à 10 %, souvent dystrophique avec présence d'au moins un des critères CRAB, décrits ci-dessous), ce qui différencie le MM de la MGUS ou gammopathie monoclonale de signification indéterminée et du MM asymptotique (Rajkumar et al ; 2014).

Tableau 2 : Critères diagnostiques des gammopathies monoclonales IMWG

(Rajkumar et al ; 2014).

Gammopathie monoclonale	Atteinte organique	Signes biologiques
MGUS	Absence de critères de CRAB.	Ig monoclonale < 30g/l plasmocytose médullaire <10%
Myélome asymptomatique	Absence de critères de CRAB.	Ig monoclonale sérique ≥ 30 g/l ou urinaire ≥ 500 mg/24h et/ou Plasmocytose médullaire : 10-60% et absence des biomarqueurs suivants de malignité : -Plasmocytose $\geq 60\%$ - Ratio des CLL ≥ 100 -> 1 lésions focales sur IRM
MM symptomatique	Présence d'au moins 1 des critères de CRAB.	Plasmocytose médullaire $\geq 10\%$ et/ou présence d'un plasmocytome sur biopsie osseuse ou extra-médullaire. Présence d'une ou plusieurs des biomarqueurs suivants de malignité : - Plasmocytose $\geq 60\%$ - Ratio des CLL ≥ 100 -> 1 lésions focales sur IRM

2.7. Critères pronostics du MM

2.7.1. Classification de Durie et Salmon

L'importance de la masse tumorale a été l'un des premiers facteurs pronostics identifiés. En 1975, Durie et Salmon ont proposé une classification en 3 stades, basée sur la masse tumorale (Durie et Salmon ; 1975).

Différents paramètres étaient pris en compte, incluant l'isotype de la chaîne lourde, l'importance du taux de composant monoclonal, le taux d'hémoglobine, l'étendue des lésions osseuses et la calcémie (Lodé et al ; 2005) (Tableau 3).

Tableau 3 : Classification de Durie et Salmon (Durie et Salmon; 1975).

Stade	Critères	Masse tumorales
I	Tous ces critères sont présents : - Hémoglobine > 10g/dl - Calcémie normale ≤ 120 mg/l - Os normal ou plasmocytome isolé - Taux d'Ig monoclonale faible : IgG < 50 g/l, IgA < 30 g/L, Ig monoclonale urinaire < 4 g/24 h	< 0,6 (faible)
II	Aucun des critères du stade III ni du stade I	0,6-1,2 (Intermédiaire)
III	L'un au moins des critères suivants : - Hémoglobine < 8,5 g/dl - Calcémie > 120 mg/l - Multiples lésions lytiques (lésions destructrices ou fractures pathologiques) - Taux élevé d'Ig monoclonale : IgG > 70 g/l, IgA > 50 g/l, Ig monoclonale urinaire ≥ 12 g/24 h	> 1,2 (élevée)
Sous-classification :		
A - Fonction rénale normale (créatininémie < 20 mg/l).		
B - Fonction rénale anormale (créatininémie ≥ 20 mg/l).		

Cette classification reste d'actualité mais il ne faut pas ignorer que sa valeur pronostique est finalement inférieure à celle de la β 2m et des anomalies cytogénétiques.

2.7.2. International Staging System (ISS)

ISS est un indice pronostique international basé sur la combinaison de deux paramètres biologiques prédictifs de la durée de survie, facilement disponibles et évaluables de façon simple et reproductible : la β 2m sérique et l'albuminémie. Il en résulte une classification en trois stades (tableau 4) (Greipp et al.2005).

Tableau 4: International Staging System (ISS) (Greipp et al.2005).

Stade	Critères	Survie médiane
I	$\beta 2m < 3,5 \text{ mg/l}$ et Albumine $\geq 35 \text{ g/l}$	62 mois
II	Ni stade I ni stade III	44 mois
III	$\beta 2m \geq 5,5 \text{ mg/L}$	29 mois

2.7.3. Classification cytogénétiques et moléculaires

Depuis déjà plusieurs années, les anomalies cytogénétiques ont montré qu'elles jouaient un rôle important dans l'évolution de certaines hémopathies malignes et avaient même parfois un impact dans le choix du traitement de celles-ci. C'est notamment le cas pour les leucémies aiguës et les myélodysplasies. Pour ce qui est du MM, la mise en évidence de la valeur pronostique de certaines anomalies cytogénétiques est beaucoup plus récente. A l'heure actuelle, la connaissance de la présence de ces anomalies nous permet d'avoir une indication sur l'évolution future de la maladie mais n'a à ce jour aucun poids sur le choix du traitement (Avet-Loiseau ; 2007).

Une première classification génétique, basée sur la ploïdie, identifie grossièrement une catégorie de patients avec un pronostic favorable (hyperdiploïdes) et une catégorie de patients avec un pronostic défavorable (non hyperdiploïdes) (Wuilleme et al ; 2005).

De plus, on peut retrouver des anomalies structurales sous forme de translocations concernant de nombreux chromosomes et de nombreux locus sur le bras court ou long d'un chromosome, les plus remarquables font intervenir le chromosome 14, et plus particulièrement le locus 14q32 des chaînes lourdes des Ig.

2.8. Traitement

La prise en charge thérapeutique d'un MM dépend du caractère symptomatique ou non de celui-ci, mais également de l'âge du patient et de ses comorbidités. En l'absence de critères CRAB, le myélome est considéré comme asymptomatique et une simple surveillance clinico-biologique est alors préconisée (Riccardi et al ; 2000).

En cas de myélome symptomatique, c'est principalement l'âge qui déterminera le type de prise en charge. Les plus importantes phases du traitement sont la thérapie initiale, la greffe de cellules souches (si éligible), la consolidation /la thérapie d'entretien et le traitement de rechute.

2.8.1. Thérapie initiale

Plusieurs schémas thérapeutiques sont utilisés. Parmi les protocoles couramment utilisés au cours des dernières années dans le traitement du MM nouvellement diagnostiqué sont lénalidomide et dexaméthasone (Rd), bortezomib, lenalidomide, et la dexaméthasone (VRD), bortezomib, la thalidomide, la dexaméthasone (VTD), bortezomib, cyclophosphamide, et la dexaméthasone (VCD) (Rajkumar et al ; 2005).

Dans une étude récente menée par le Southwest Oncology Group (SWOG), la survie sans progression et la survie globale étaient significativement supérieure avec VRD par rapport à Rd (Durie ; 2015).

D'autres études ont rapporté le taux de réponse supérieurs avec VTD par rapport aux autres protocoles de doublets (Moreau et al ; 2010).

Une récente étude randomisée a également constaté que le régime de triplet VTD, qui contient un inhibiteur du protéasome (bortezomib) et un agent immunomodulateur (thalidomide), est supérieur à VCD (Moreau et al ; 2015).

La dexaméthasone à faible dose (40 mg une fois par semaine) est préférable dans tous les régimes (Rd, VRD, VTD, VCD, etc.) afin de minimiser la toxicité et augmenter la survie globale (Rajkumar et al ; 2010).

De même, le calendrier une fois par semaine sous-cutanée de bortezomib est préféré dans tous les régimes. Des études ont révélé que la neurotoxicité du bortezomib peut être considérablement diminuée par l'administration bortezomib une fois par semaine au lieu de deux fois par semaine (Palumbo et al ; 2014).

2.8.2. L'autogreffe des cellules souches hématopoïétiques

L'autogreffe améliore la réponse et prolonge la médiane de survie globale du MM d'environ 12 mois (Kumar et al ; 2003).

L'éligibilité à l'autogreffe est basée sur l'âge qui est généralement limité à 65 ans, le statut de performance et les comorbidités. Le conditionnement préféré est le mélfalan (200mg / m²) (Moreau et al ; 2002).

Quatre essais randomisés ont constaté que la survie est similaire si l'autogreffe est faite tôt (immédiatement après 4 cycles d'induction) ou retardée (au moment de la rechute comme thérapie de sauvetage) (Attal et al ; 2015).

2.8.3. Traitement d'entretien

De nombreux essais ont été menés au cours des années testant le traitement d'entretien du MM, soit après autogreffe de CSH ou après 12 à 18 mois de la thérapie à dose standard. Toutefois, les agents utilisés étaient soit inefficaces, toxiques, ou les deux, et aucune de ces approches n'a permis un gain sur le terrain clinique. La thalidomide avait de modestes avantages sur la survie sans progression et la survie globale comme traitement d'entretien dans 2 essais randomisés mais présente les inconvénients de toxicité hématologique (Spencer et al ; 2009).

Les résultats concernant le lénalidomide à faible dose sont prometteurs en post greffe. Il prolonge la survie sans progression mais semblerait donner des cancers secondaires. Le bortézomib a amélioré la survie sans progression et a donné des effets bénéfiques chez les patients à faible risque de délétion 17p (McCarthy et al ; 2012).

2.8.4. Traitement de rechute

Dans le myélome, la survenue d'une rechute survient le plus souvent dans les 3 ans suivant le diagnostic. Il faudra alors instaurer une deuxième ligne de traitement. Si la première rémission est jugée longue (>1 an), le même schéma thérapeutique peut être envisagé lors de la rechute. Une rechute précoce justifiera l'utilisation d'une autre combinaison. La réponse au traitement est évaluée selon les critères de réponse de l'IMWG déterminée par la quantification du composant monoclonal par électrophorèse des protéines sériques (plus au moins urinaires) ou encore par le dosage sérique des chaînes légères libres pour les myélomes à chaînes légères ou non sécrétant (Tableau 5). Lorsque l'immunoglobuline monoclonale n'est plus détectable dans le sérum ni dans les urines, l'affirmation de la rémission complète nécessite un myélogramme. Enfin l'évaluation de la réponse au traitement, par la TEP (tomographie par émission de positons), FDG (fluorodéoxyglucose) et l'IRM, fait l'objet d'études cliniques en cours (Fontan et al ; 2014).

Tableau 5 : Critères de réponse thérapeutique (IMWG) (Fontan et al ; 2014).

Réponse complète (RC)	<ul style="list-style-type: none"> - Immunofixation du sérum et des urines négative ou ratio CLL normal si absence de composant monoclonal détectable. - Disparition de tout plasmocytome des tissus mous. -Plasmocytose médullaire < 5%.
Réponse complète stricte (RCS)	<ul style="list-style-type: none"> - Critères de RC. - Ration CLL normal et absence de plasmocytes clonaux au myélogramme par immunohistochimie ou Immunofluorescence.
Très bonne réponse partielle (TBRP)	<ul style="list-style-type: none"> - Ig monoclonale détectable dans le sang et les urines en IF mais non détectable par électrophorèse - Réduction de ≥ 90 % de l'Ig monoclonale sérique (ou de la CL sérique) et l'Ig monoclonale dans les urines < 100 mg/j.
Réponse partielle (RP)	<ul style="list-style-type: none"> - Réduction ≥ 50 % de l'Ig monoclonale sérique. - Réduction ≥ 90 % de l'Ig monoclonale dans les urines ou < 200 mg/j. - Si l'Ig monoclonale n'est pas mesurable, une réduction ≥ 50 % de CLL sériques. - Si l'Ig monoclonale et les CLL ne sont pas mesurables, une réduction ≥ 50 % de plasmocytose médullaire, si initialement ≥ 30%. - En plus des critères ci-dessus, une réduction de la taille des plasmocytomes des tissus mous de ≥ 50 % est nécessaire, si présents avant traitement.
Maladie stable (MS)	<ul style="list-style-type: none"> - Ne répond pas aux critères des RCS, RC, TBRP, RP ou MP
Maladie en Progression (MP)	<ul style="list-style-type: none"> - Augmentation de 25%, par rapport à la meilleure réponse obtenue: <ul style="list-style-type: none"> * de l'Ig monoclonale sérique (l'augmentation absolue doit être $\geq 0,5$g/dl) et/ou ; * de l'Ig monoclonale dans les urines (l'augmentation absolue doit être ≥ 200mg/j) et/ou ; * de CLL si l'Ig monoclonale n'est pas mesurable (l'augmentation absolue doit être > 100 mg/l) et/ou ; * de plasmocytose médullaire (le % absolu doit être ≥ 10%). - Apparition de nouvelles lésions osseuses ou de plasmocytomes ou augmentation de taille des lésions osseuses ou des plasmocytomes préexistants. - Apparition d'une hypercalcémie > 115 mg/l) attribuable à la prolifération plasmocytaire.

Partie pratique

1. Méthodologie

Notre étude rétrospective et analytique a été réalisée au niveau du service d'hématologie du Centre Hospitalo-Universitaire Ibn Badis Constantine « CHUC », pendant une période de 1 mois.

La population étudiée est composée de 215 sujets souffrant du myélome multiple, entre 2007-2016 et dont l'âge varie entre 23 et 89 ans. Les paramètres ayant été pris en considération sont :

- ❖ Les données épidémiologiques :
 - Année ;
 - Âge ;
 - Sexe ;
 - Origine ;
 - Profession ;
 - Les antécédents personnels ;
- ❖ Les données cliniques :
 - Motif de consultation ;
 - État général ;
 - Les signes cliniques ;
 - La marche.
- ❖ Les données biologiques :
 - La numération formule sanguine (FNS) ;
 - Myélogramme ;
 - L'électrophorèse des protéines sériques ;
 - L'immunofixation sanguine ;
 - Taux de calcémie ;
 - Taux de créatinémie.
- ❖ Les aspects radiologiques.
- ❖ Classification pronostique.

2. Résultats et discussion

2.1. Données épidémiologiques

2.1.1. Répartition des patients selon l'année

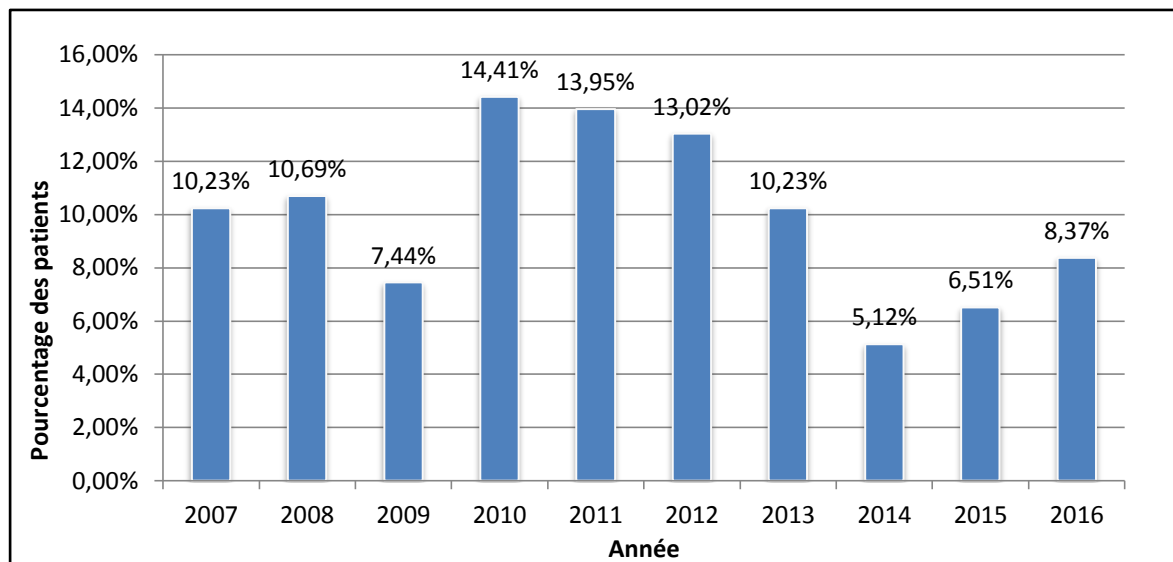


Figure 6 : Histogramme représentant la répartition des patients selon l'année.

Selon la figure 6, on constate un nombre important des patients atteints de myélome multiple durant les années 2010, 2011 ainsi que 2012 avec un pourcentage de 14,41%, 13,95% et 13,02% respectivement.

2.1.2. Répartition des patients selon l'âge

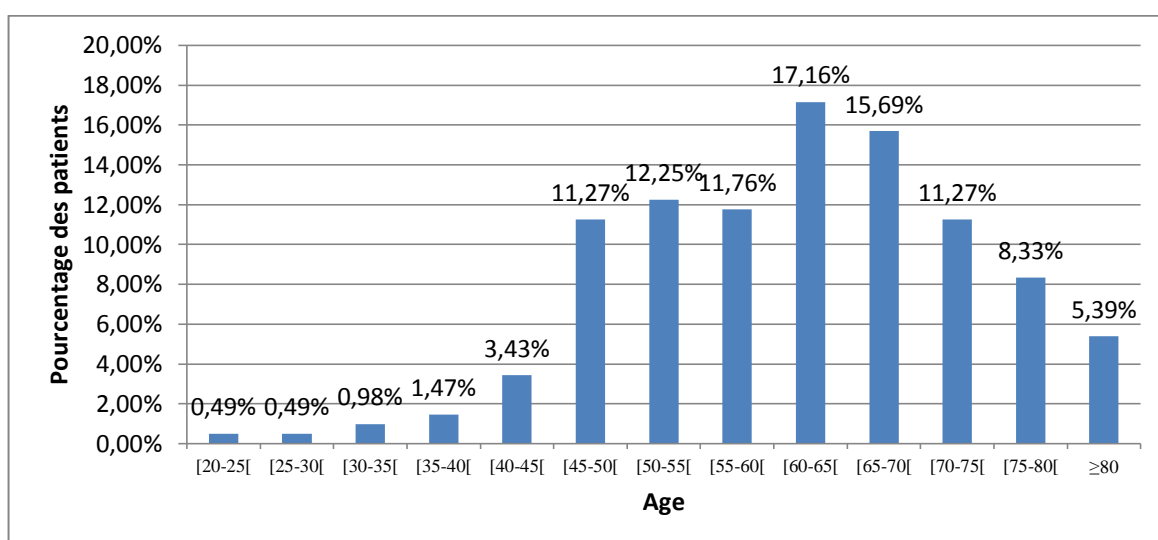


Figure 7 : Histogramme représentant la répartition des patients selon l'âge.

Dans notre population, la tranche d'âge [60-65[est la plus touchée du MM avec 17.16%, suivie de la classe d'âge [65-70[avec 15,69% des cas, avec une moyenne de 63ans. Nos résultats convergent avec ceux de Bouatay et al, 2013.

2.1.3. Répartition des patients selon le sexe

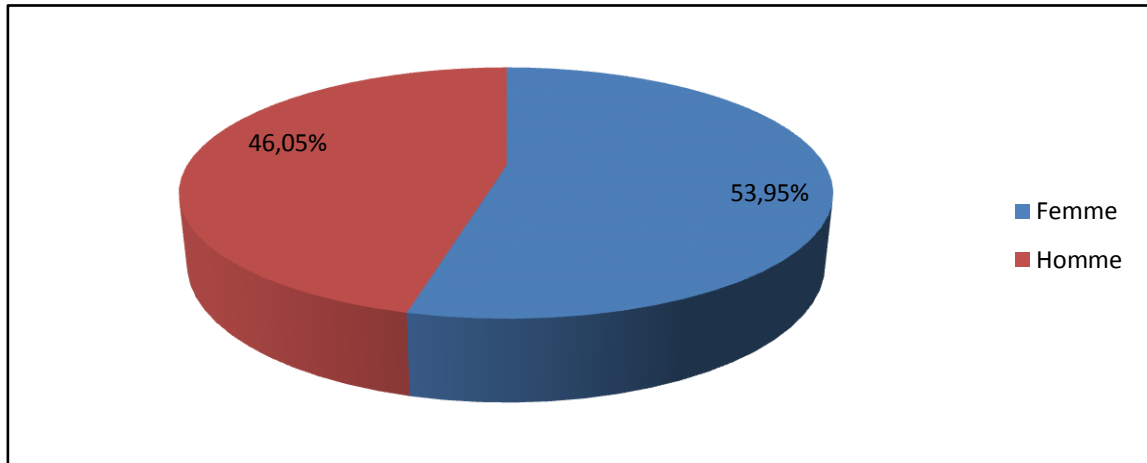


Figure 8 : secteur représentant la répartition des patients selon le sexe.

On remarque dans notre étude une prédominance féminine avec 53,95%, dont le sexe ratio est de 0,86. Cela est en accord avec l'étude de Bahamida et al, 2015, réalisée en Algérie. Par contre, dans la littérature la prédominance est masculine selon plusieurs études comme celle de Koffi, 2000 et Bouatay, 2013.

2.1.4. Répartition des patients selon la région

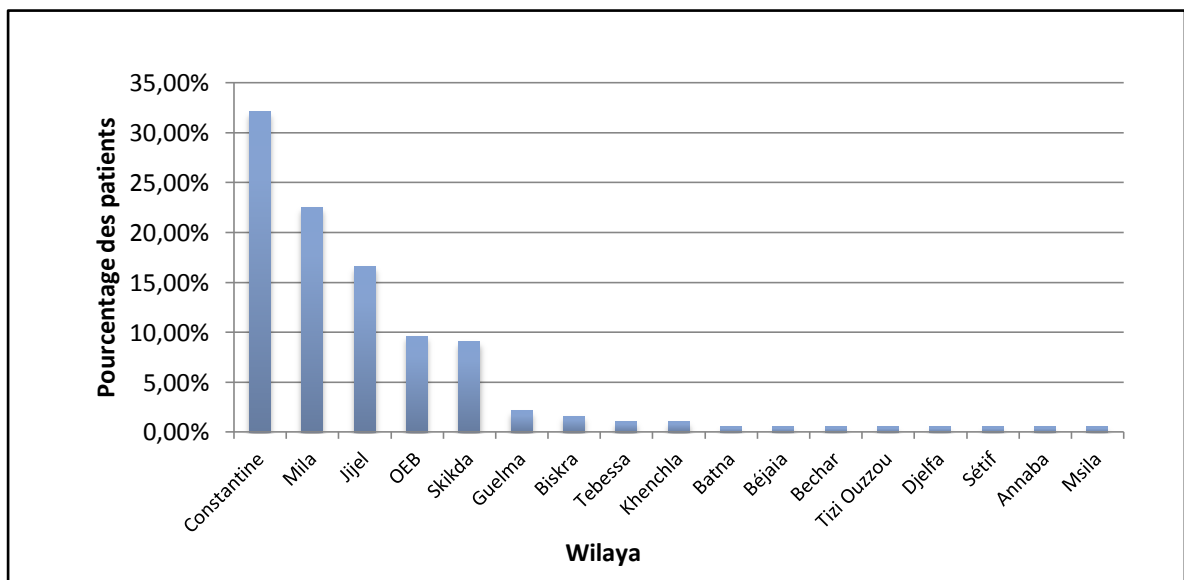


Figure 9 : Histogramme représentant la répartition des patients selon la wilaya.

Les wilayas les plus représentées sont Constantine, Mila et Jijel avec 32,09%, 22,46% et 16,58% respectivement.

2.1.5. Répartition des patients selon la profession

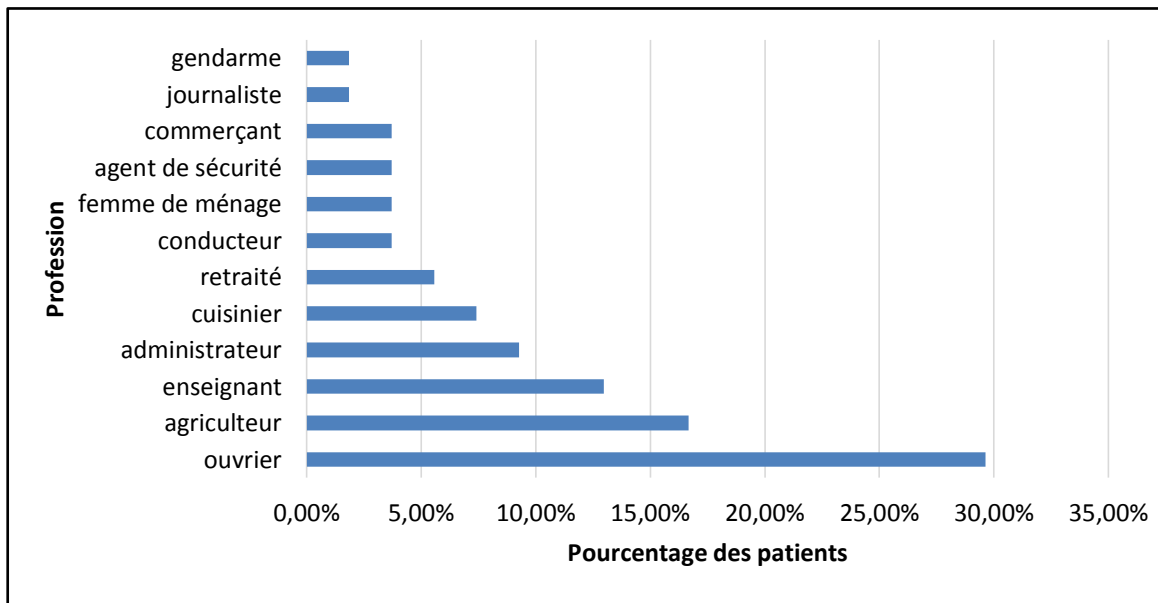


Figure 10 : Histogramme représentant la répartition des patients selon leurs professions.

Les ouvriers (29,63%), les agriculteurs (16,67%) et les enseignants (12,96%) sont les professions les plus remarquables dans notre population.

2.1.6. Répartition des patients selon les antécédents

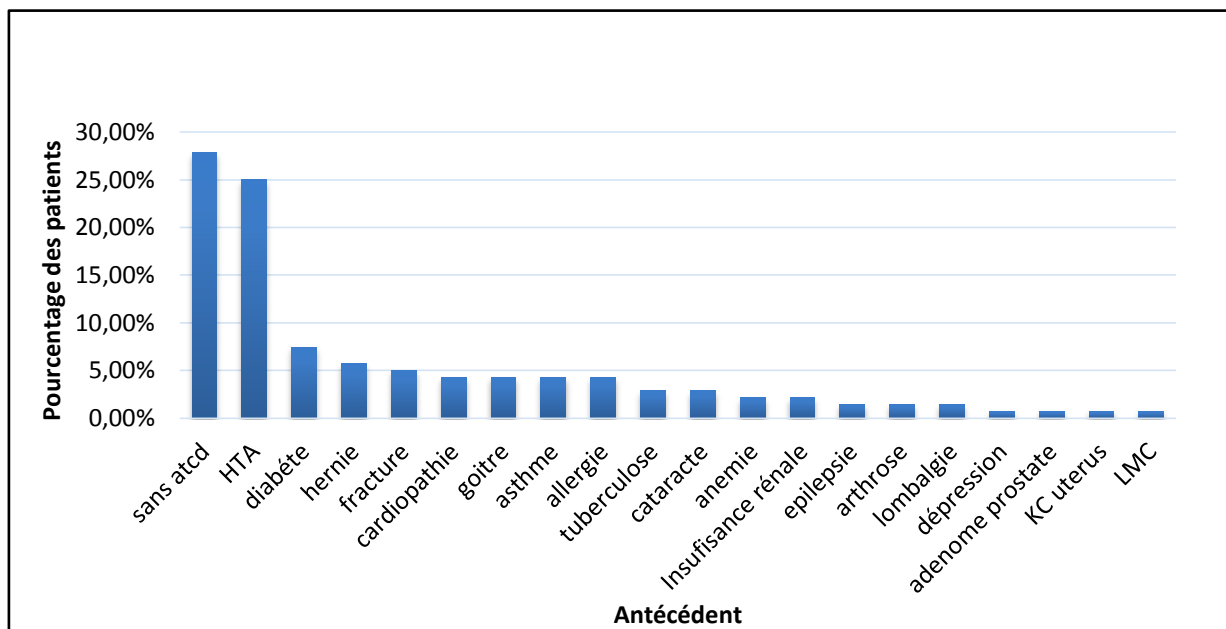


Figure 11 : Histogramme représentant la répartition des patients selon les antécédents

Selon la figure 11, on constate que 27,86% des patients n'ont aucun antécédent ; alors que l'HTA est en tête avec 25% comme l'antécédent le plus commun chez les patients atteints du MM.

2.2. Données cliniques

2.2.1. La répartition des patients selon le motif de consultation

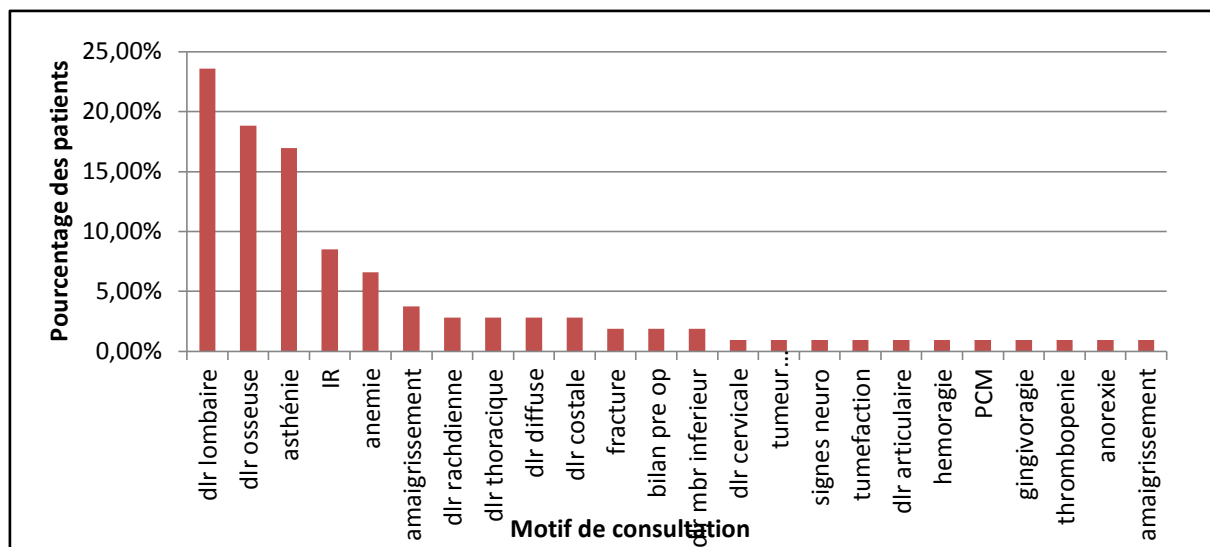


Figure 12 : Histogramme représentant la répartition des patients selon motif de consultation.

Dans notre population on remarque que les douleurs lombaires, douleurs osseuses, asthénie, insuffisance rénale et anémie sont les majeurs signes révélateurs détectés dans notre étude avec 23,58%, 18,81%, 16,98%, 8,49%, 6,60% respectivement, ce qui est en accord avec l'étude de Bouatay et al en 2013.

2.2.2. Répartition des patients selon l'état générale

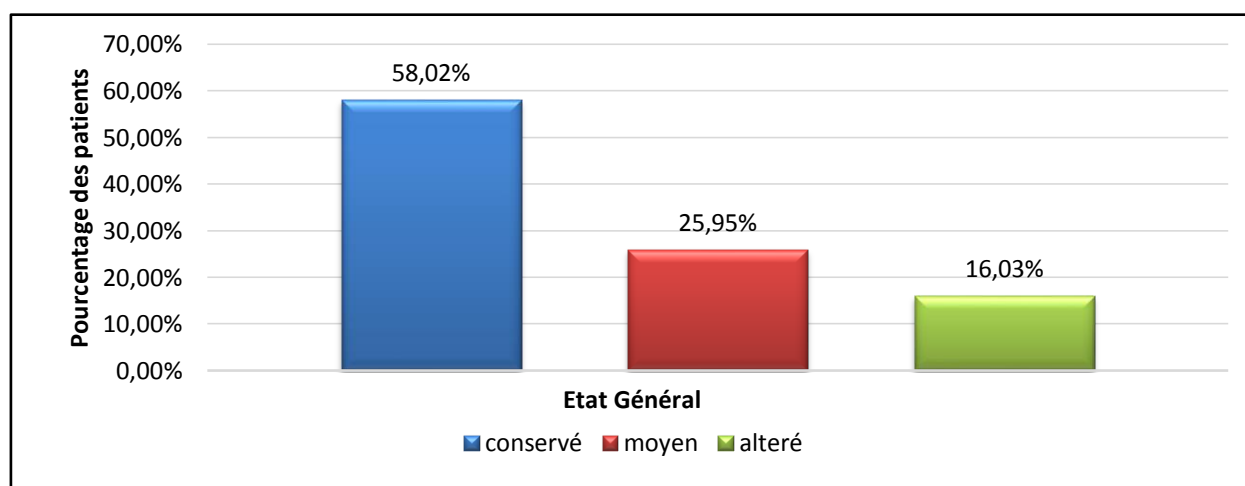


Figure 13 : Histogramme représentant la répartition des patients selon l'état générale.

Parmi 215 patients, seulement 16,03% ont un état général « altéré », 25,95% un état « moyen » et le reste des malades (soit 58,05%) ont un état général « conservé ».

2.2.3. Répartition des patients selon les signes cliniques

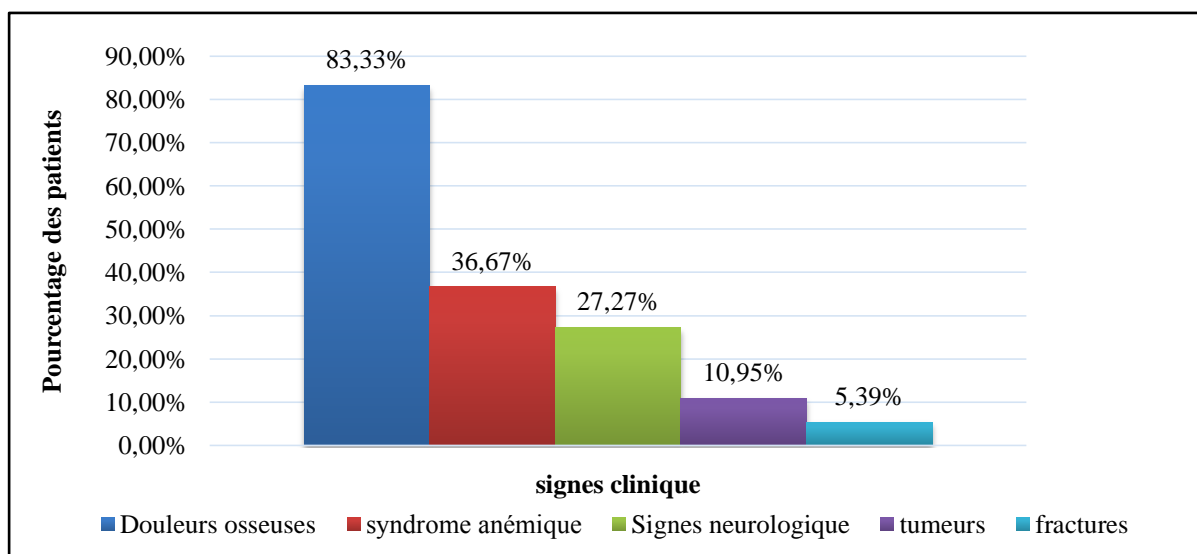


Figure 14 : Histogramme représentant la répartition des patients selon les signes cliniques.

Les douleurs osseuses viennent en tête comme signe clinique commun chez 83,33% des cas, suivies du syndrome anémique (36,67%), les signes neurologiques (27,27%) et les tumeurs (10,95%). Nos résultats concordent avec la littérature, car Mrabet, 2003 et Mittelman, 2003 ont constaté que les douleurs osseuses et les anémies sont quasi-constantes et très souvent inaugurales.

2.2.4. Répartition des patients selon la difficulté de marche

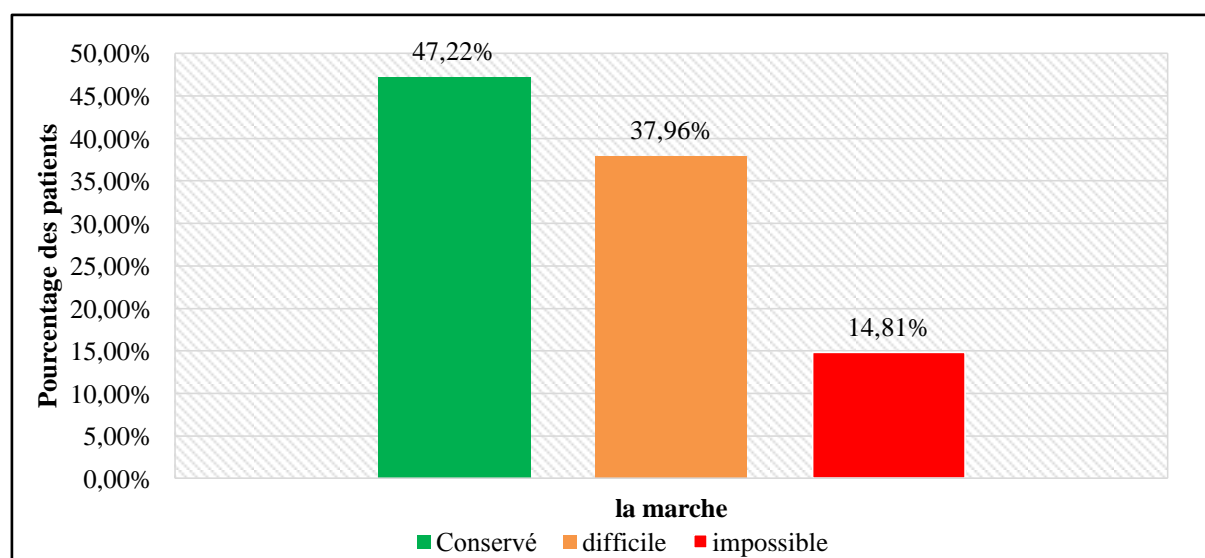


Figure 15 : Histogramme représentant la répartition des patients selon l'état de la marche.

52,77% patients ont une marche non conservée, soit 37,96% présentent une marche «difficile» et 14,81% ont une marche « impossible ». Les restes, soit 47,22%, ont une marche conservée.

2.3. Données biologiques

2.3.1. Répartition des patients selon l'examen biologique

❖ Hémogramme (FNS)

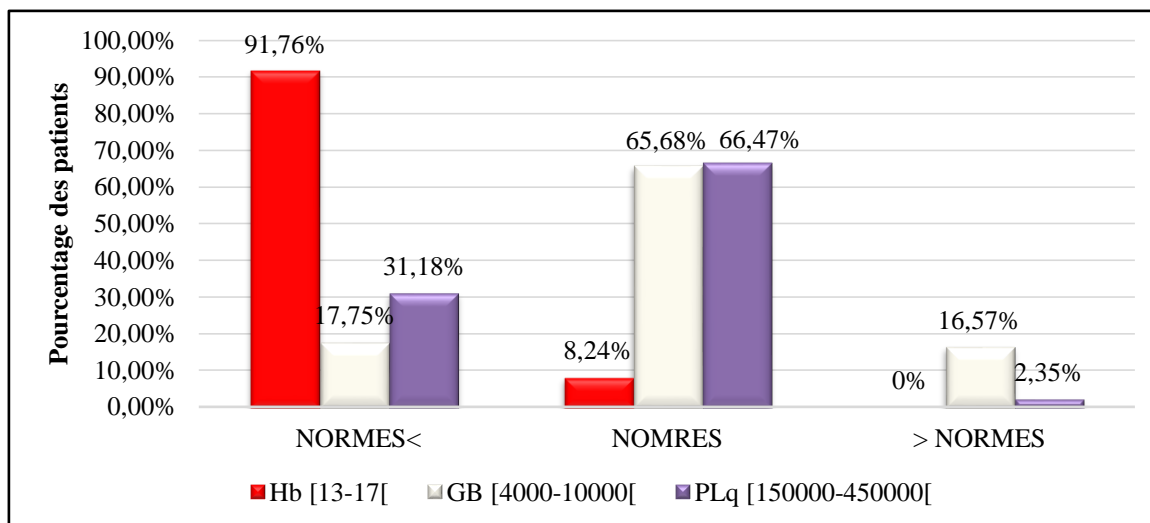


Figure 16 : Histogramme représentant les taux d'Hb, GB, PLQ chez les patients.

Selon la figure 16, on remarque que le nombre des patients ayant un taux d'hémoglobine (Hb) inférieur aux normes est trop élevé (soit 91,76% des cas) et ils développent une anémie normochrome normocytaire. Ces résultats convergent sont obtenus par Benabdeladhim et al, 1991.

En plus, nous avons constaté la présence de neutropénie (17,75% des cas), d'hyperleucocytose (16,57% des cas), de la thrombopénie (31,18% des cas) et de la thrombocytose (2,35% des cas). Ces constatations convergent avec l'étude de Bouatay et al. (2013).

2.3.2. Répartition des patients selon la richesse des plasmocytes médullaire

❖ Myélogramme

Le myélogramme permet l'évaluation quantitative et qualitative de la plasmocytose médullaire et ça représente une étape décisive de la démarche diagnostic d'un myélome multiple (Bachmann ; 2008).

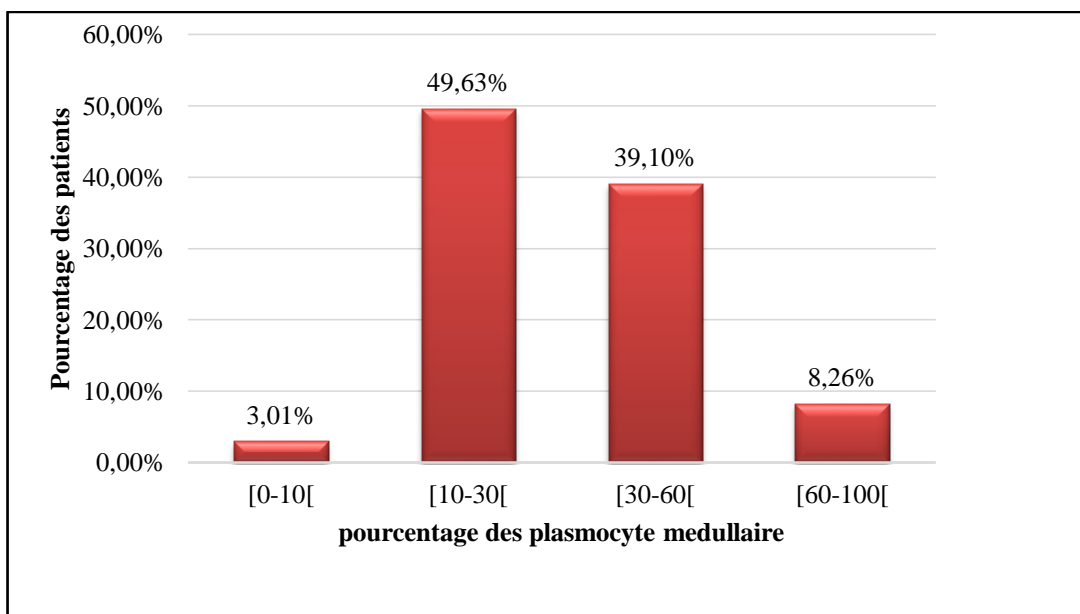


Figure 17 : Histogramme représentant la répartition des patients selon le pourcentage des plasmocytes médullaire

Le myélogramme a montré que 96,99% des patients ont une richesse cellulaire des plasmocytes médullaires anormale. La plupart sont dystrophique dont l'infiltration des plasmocytes est de 10 à 30% retrouvé chez 106 patients et entre 30 à 60% chez 84 patients. Six entre eux ont une richesse normale. Nos résultats sont en accord avec les résultats de Makni et al, 1994.

2.3.3. Répartition des patients selon le composant monoclonal

❖ Electrophorèse des protides sériques

L'électrophorèse des protides est un examen indispensable au cours du MM qui révèle souvent une hyperprotidémie, surtout lorsque le MM secrète des immunoglobulines entières (Misra et al. 2016). Elle met en évidence le plus souvent un pic base étroite (80%) dans la zone des gammaglobulines essentiellement, parfois au niveau des bétaglobulines et rarement au niveau des alphasglobulines (Madani et al. 2009).

Conformément à la littérature notre étude montre la prédominance des paraprotéines migrant en zone gammaglobuline avec 67,81% suivi par les paraprotéines migrant en beta-globuline avec 42,05% et avec 40,66% des paraprotéines migrant en alpha2-globuline.

Tableau 6 : Répartition de la migration du pic monoclonal en électrophorèses des protéines sérique

EPP	% des patients
Pic en Gamma-globuline	67,81%
Pic en Beta-globuline	42,05%
Pic en Alpha2-globuline	40,66%

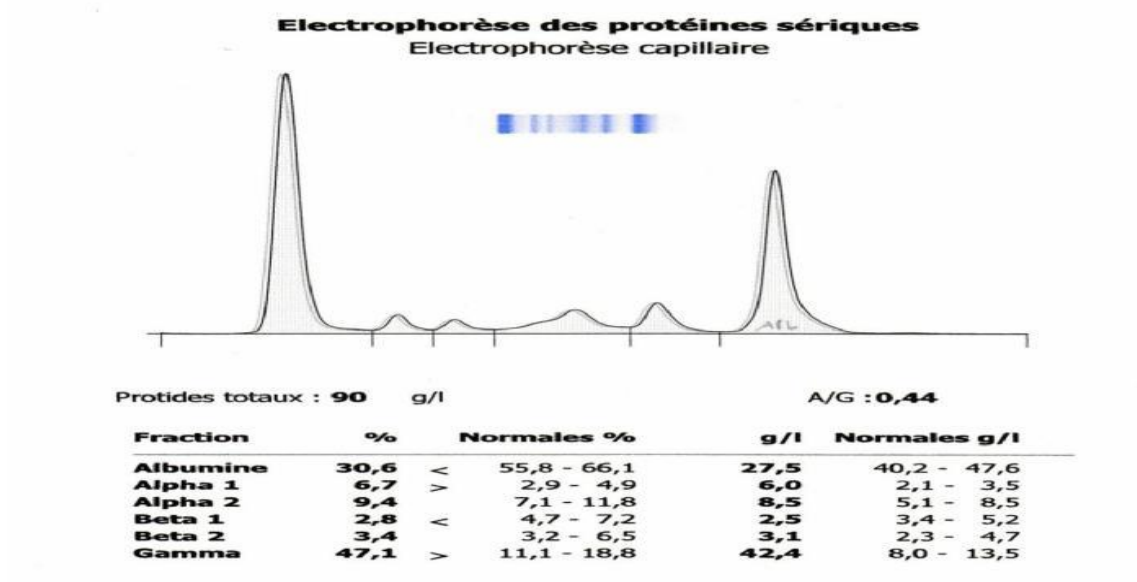


Figure 18 : Pic monoclonal étroit à l'EPP.

2.3.4. Répartition des patients selon l'isotype du myélome multiple

❖ Immunofixation

L'immunofixation précise le caractère monoclonal de la gammopathie et détermine son type immunochimique. Elle précise aussi le déficit en Ig normale associé. Le caractère monoclonal est précisé par l'existence au niveau de la paraprotéine d'un seul type de chaîne légère Kappa ou Lambda.

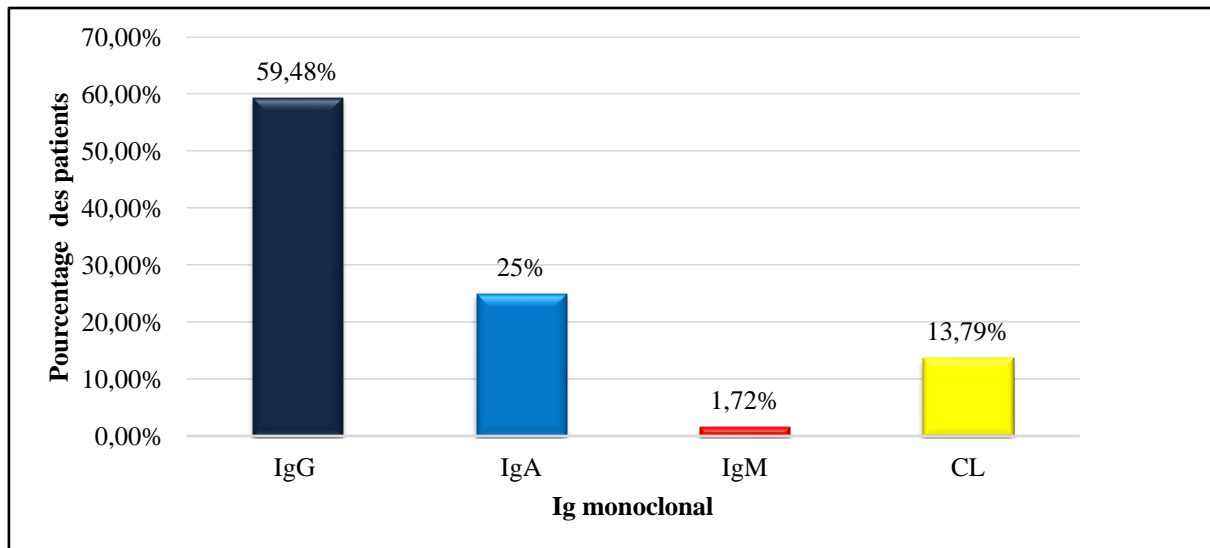


Figure 19 : Répartition des patients selon l'isotype du myélome multiple.

On constate que 59,48% des patients sont de type IgG, 25% de type IgA et 13,79% de type Chaines légères (CL). Nos résultats concordent avec ceux de Mrabet, 2003, Bouatay et al, 2013 et Gouagaou, 2014.

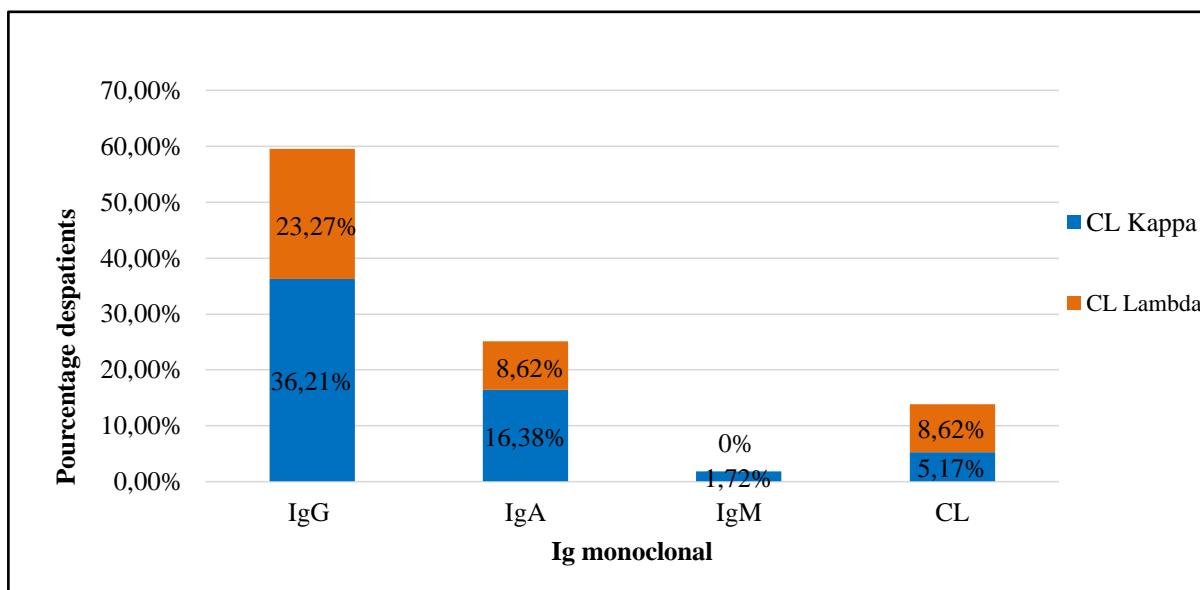


Figure 20 : Répartition des patients selon le type des Chaines légères.

Les chaines légères de type Kappa sont présentes chez 59,48% patients et celles de type Lambda sont de 40,52%.

✓ CL Kappa

On constate que les patients ayant un IgG Kappa sont en tête de liste avec 36,21% ensuite IgA Kappa, CL Kappa et IgM avec 16,38%, 5,17% et 1,72% des patients.

✓ CL Lambda

Selon la figure 20, les patients ayant un IgG Lambda sont les plus rencontrés avec 23,27% des cas, ensuite IgA Lambda avec 8,62%.

2.3.5. Répartition des patients selon les taux de calcémie et créatininémie

Tableau 7 : répartition des patients selon les taux de Calcémie et créatininémie

Paramètre	Taux	% des patients
Calcémie	<85	31,95%
	$85 \leq Ca \leq 105$	43,05%
	>105	25%
Créatinémie	<20	75,31%
	$20 \leq$	24,69%

Le dosage de la calcémie fait partie des examens systématiques dans le bilan initial et la surveillance du MM. Une hypercalcémie est due à l'hyperrésorption ostéoclastique.

Le taux de la calcémie est variable, il peut atteindre des chiffres très importants >150mg/l, responsable alors de signes de déshydratation, de troubles neurologiques, cardiaques et rénaux (Madani et al. 2009).

De ce fait, elle est considérée parmi les causes essentielles de l'insuffisance rénale au cours du MM (Ravaud et al. 1993).

Dans notre étude l'hypercalcémie est retrouvée chez 25% des patients.

Le dosage de la créatinine est aussi un examen essentiel dans la surveillance du MM. Mesurer le taux de la créatinine dans le sang révèle la qualité de fonctionnement rénale.

Les personnes atteintes d'un myélome multiple et ont un taux de créatinine élevé présentent un pronostic plus sombre. Dans notre étude 24,69% des patients ont un taux élevé de la créatinine ce qui signifie un mauvais fonctionnement rénal.

2.4. Aspects radiologique

❖ Répartitions des patients selon les sites affectés

Les radiographies du squelette sont toujours considérées comme l'examen d'imagerie de référence car elles permettent d'établir le stade de la maladie.

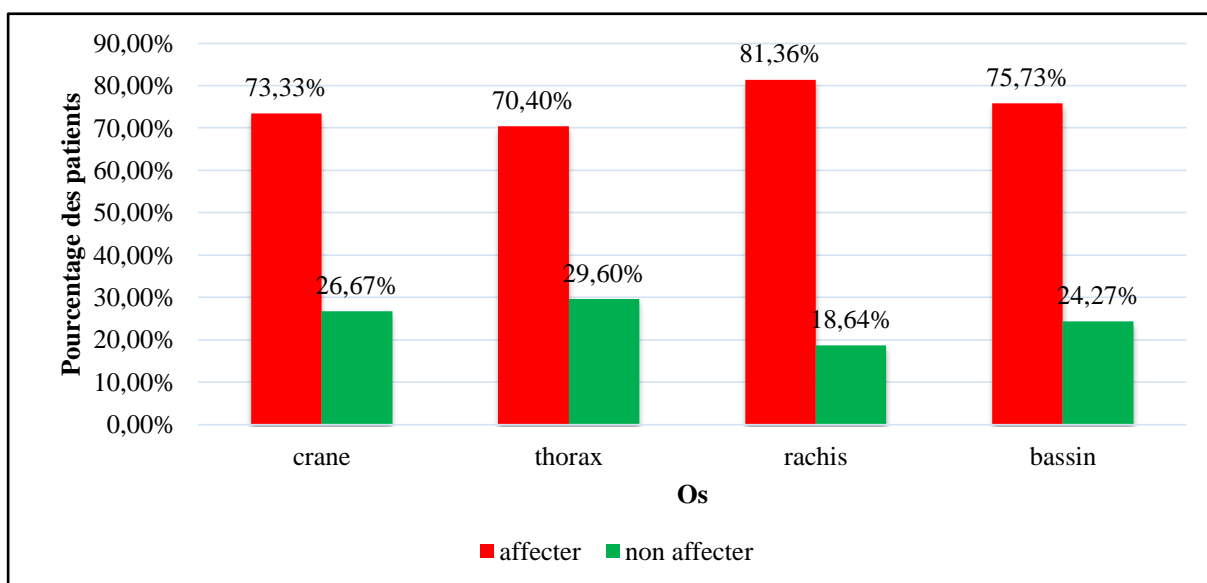


Figure 21 : Histogramme représentant la répartition des patients selon les os affectés

La lésion radiologique typique du MM est ostéolytique de siège différent surtout au niveau de la voûte crânienne, le bassin, le thorax et le rachis.

Selon la figure 21, trois quarts des patients ont une affection au niveau des sites mentionnés. 81,36% des patients au niveau du rachis, 75,33% au niveau du bassin, 73,33% au niveau de la crâne et 70,40% et au niveau de la cage thoracique.

2.5. Classification pronostique

❖ Classification de Salmon et Durie

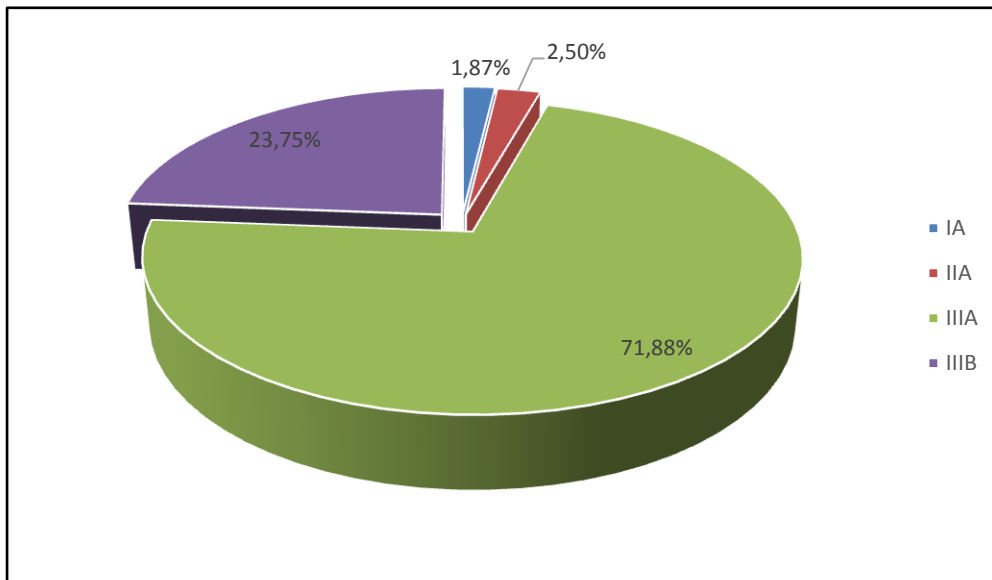


Figure 22 : Secteur représentant la répartition des patients selon la classification de Salmon et Durie.

Nous avons constaté que la majorité des malades consultent à un stade avancé (stade III) avec un pourcentage de 95,63%, dont 71,88% sont en stade III A et 23,75% sont en stade III B, ce qui est en concordance avec les données de Bouatay et al, 2013.

Conclusion

Conclusion et perspectives

Le MM est une gammopathie monoclonale de diagnostic le plus souvent facile fondé sur la présence d'une infiltration plasmocytaire médullaire maligne, d'un pic monoclonal et d'une atteinte organique pouvant être attribuée à la prolifération plasmocytaire.

En revanche, la prise en charge des patients atteints de cette pathologie devient complexe, faisant intervenir de nombreux paramètres pronostiques, thérapeutiques et de surveillance. Elle nécessite une meilleure compréhension de l'hétérogénéité du profil évolutif de la maladie pour chaque patient.

Le MM reste une maladie incurable, toutefois sa prise en charge a connu des progrès thérapeutiques récentes.

A la lumière de ce travail, nous voyons les perspectives suivantes :

La nécessité de création de registre de cancers spécialisés et la sensibilisation, du personnel hospitalier à l'importance, du dossier médical qui, doit être le plus exhaustif possible. Sans ces deux composantes il sera impossible, de mener des études épidémiologiques exploitables.

Assurer à tous les patients, de l'ensemble du territoire national les mêmes chances, pour un diagnostic précis et un traitement adapté au myélome multiple afin de leur garantir une guérison, une suivie, de bonne qualité et la plus longue possible sans progression de la maladie.

Références bibliographiques

Références bibliographiques

- **Akiyama M, Hideshima T, Hayashi T et al, 2002.** Cytokines modulate telomerase activity in a human multiple myeloma cell line. *Cancer Res* 62, 3876-3882.
- **Attal M, Lauwers-Cances V, Hulin C et al, 2015.** « Autologous transplantation for multiple myeloma in the era of new drugs: a phase III study of the intergroupe francophone du myeloma (IFM/DFCI 2009 Trial) », *Blood*. 126(23): 391
- **Avet-Loiseau H, 2007.** « Role of genetics in prognostication in myeloma », *Best Pract. Res. Clin. Haemato.* 20(4): 625-635.
- **Avet-Loiseau H, Facon T, Grosbois B et al, 2002.** « Oncogenesis of multiple myeloma: 14q32 and 13q chromosomal abnormalities are not randomly distributed, but correlate with natural history, immunological features, and clinical presentation », *Blood*. 99(6): 2185-2191.
- **Bahamida B, Saidani M, Slimani M et al, 2015.** « Myélome multiple et atteinte rénale : étude descriptive à propos de 92 cas », *Néphrologie Thérapeutique*, 11(5): 432–433.
- **Bachmann U, Schindler R, Storr M et al, 2008.** « Combination of bortezomib-based chemotherapy and extracorporeal free light chain removal for treating cast nephropathy in multiple myeloma », *NDT Plus*, 1(2): 106–108.
- **Barillé-Nion S et al, 2003.** « Advances in biology and therapy of multiple myeloma », *ASH Educ. Program Book*, 2003(1): 248-278.
- **Beaudreuil J, Cohen-Solal M, Dore MX et al, 1996.** « Sécrétion de peptide apparenté à la parathormone au cours du myélome », *Rev. Rhum.* 63 (7-8): 589-590.
- **Belot A et al, 2008.** Cancer incidence and mortality in France over the period 1980-2005. *Rev Epidemiol Sante Publique.* 56(3): 159-175.
- **Ben Abdeladhim A, Aissaoui B, 1988.** Le Myélome multiple. Manifestations hématologiques cliniques et anomalies de l'hémogramme. Etude rétrospective à partir de 113 cas. *La Tunisie médicale.* 66(6/7): 521-526.
- **Ben Abdeladhim A, Aissaoui B, 1991.** Le Myélome multiple, Manifestations hématologiques cliniques et anomalies de l'hémogramme. Etude rétrospective à partir de 113 cas. *La Tunisie médicale*, 66(6): 521-526.
- **Bernard H, Brugère J, Chauvergne J et al, 2001.** Les cancers de A à Z. 2 : 406.

- **Binet C, Domenech J, Herault O, 2004.** Cellules souches hématopoïétiques : propriétés, description des différents types, schéma de l'hématopoïèse : 2.
- **Bouatay A, Hizem S, Benyoussef Y et al, 2012.** Myélome multiple : aspect clinique, diagnostic biologique et pronostic. Immuno-analyse et biologie spécialisée. 1-6.
- **Bouscary D, Roux C, Ravaud P, 2003.** « Myélome multiple : manifestations cliniques », EMC, 1-10
- **Boutonat J et al, 2008.** Le tissu hématopoïétique. Paris. 293-295.
- **Bruno B, Giaccone L, Rotta M et al, 2005.** « Novel targeted drugs for the treatment of multiple myeloma: from bench to bedside », Leukemia. 19(10): 1729-1738.
- **C. Touzeau, P. Moreau, 2013.** Imagerie du myélome multiple. Journal de Radiologie Diagnostique et Interventionnelle, 94(2) : 196–198.
- **Cairoli A, Dushosal MA, 2013.** Myélome multiple : diagnostic et perspectives thérapeutiques. Med Suisse. 13(38):746-751.
- **Chaibi P, Merlin L, Martin Y et al, 2000.** « Myélome et dysglobulinémie monoclonale ». La Revue de Gériatrie. 25(4) : 255
- **Chaubert AB, Delacrétaz F, Pierre-Michel Schmidt PM, 2005.** « Myélome multiple » Schweiz Med. 5: 309-316.
- **Corre J, Labat E, Espagnol N et al, 2012.** « Bioactivity and prognostic significance of growth differentiation factor GDF15 secreted by bone marrow mesenchymal stem cells in multiple myeloma », Cancer Res. 72(6) : 1395-1406.
- **Durie B, 2015.** «25 Bortezomib, Lenalidomide and Dexamethasone Vs. Lenalidomide and Dexamethasone in Patients (Pts) with Previously Untreated Multiple Myeloma without an Intent for Immediate Autologous Stem Cell Transplant (ASCT): Results of the Randomized Phase III Trial SWOG S0777 Clinically Relevant Abstract ». ;389(10068):519-527.
- **Durie BG, Salmon SE, 1975.** A clinical staging system for multiple myeloma. Correlation of measured myeloma cell mass with presenting clinical features, response to treatment, and survival. Cancer. 36 : 842-854.
- **Facon T, Yacoub-Agha I, Leleu X, 2003.** Myélome multiple. EMC hématologie, (13)14 :10-15.

- **Feuillard J, Raphaël M, 2000.** « Différenciation lymphocytaire B et lymphomes B périphériques », *Hématologie*. 6(5) : 345-359.
- **Fontan C, Pottier V, 2014.** « Etude du myélome multiple au travers de l'imagerie », Université de Bordeaux, Toulouse : 49.
- **Giuliani et al, 2008.** *Cancer Res.* 68(16) : 6840-6850.
- **Gramont D, Grosbois B, Michaux JL et al, 1990.** « Myélome à IgM: 6 observations et revue de la littérature ». *Médecine Interne*. 11(1) : 13-18.
- **Greipp PR, San Miguel J, Durie BG et al, 2005.** « International staging system for multiple myeloma », *J. Clin. Oncol.* 23(15): 3412-3420.
- **Hallek M, Bergsagel PL, et Anderson KC, 1998.** « Multiple Myeloma: Increasing Evidence for a Multistep Transformation Process », *Blood*. 91(1): 3.
- **Hallek M, Neumann C, Schaffer M et al, 1997.** Signal transduction of interleukin-6 involves tyrosine phosphorylation of multiple cytosolic proteins and activation of Src-family kinases Fyn, Hck, and Lyn in multiple myeloma cell lines. *Exp Hematol.* 25(13):1367-1377.
- **Hargreaves RM, Lea JR, Griffiths H et al, 1995.** « Immunological factors and risk of infection in plateau phase myeloma. », *J. Clin. Pathol.* 48(3): 260-266.
- **Harousseau JL, Moreau P, 2009.** « Autologous hematopoietic stem-cell transplantation for multiple myeloma », *N. Engl. J. Med.* 360(25): 2645-2654.
- **Janeway et al, 2009.** *Immunobiologie*. Paris de bock and larciers. 3 : 8-9.
- **Jego G, Robillard N, Puthier D et al, 1999.** « Reactive plasmacytoses are expansions of plasmablasts retaining the capacity to differentiate into plasma cells », *Blood*. 94(2): 701-712.
- **Jokiranta TS, Solomon A, Pangburn MK et al, 1999.** Nephritogenic lambda light chain dimer: a unique human miniautoantibody against complement factor H. *J Immunol*, 163: 4590-4596.
- **Klein B et Bataille R, 1991,** « Interleukin-6 et myélome multiple chez l'homme ». 326-336.
- **Koffi KG, Sanogo I, Trazo D et al, 2000.** « Caractéristiques du myélome multiple du noir africain expérience de la cote d'ivoire » *Médecine d'Afrique Noire*. (10): 47.

- **Kumar A, Loughran T, Alsina M et al, 2003.** « Management of multiple myeloma: a systematic review and critical appraisal of published studies », *Lancet Oncol.* 4(5): 293-304.
- **Kyle RA, Rajkumar SV, 2002.** Monoclonal gammopathies of undetermined significance. *Rev Clin Exp Hematol.* 6: 225-252.
- **Kyle RA, Rajkumar SV, 2009.** Criteria for diagnosis, staging, risk stratification and response assessment of multiple myeloma. *Leukemia;* 23:3-9.
- **Lentzsch S, Chatterjee M, Gries M et al, (2004).** PI3-K/AKT/FKHR and MAPK signaling cascades are redundantly stimulated by a variety of cytokines and contribute independently to proliferation and survival of multiple myeloma cells. *Leukemia* 18, 1883-1890.
- **Letonturier P, 2007.** Immunologie générale. Masson. 8ème édition.
- **Lodé L, Wuillème S, Avet-Loiseau H, 2005.** « Facteurs pronostiques biologiques dans le myélome multiple » *Hématologie.* 11(5) : 346-350
- **M. Mittelman, 2003** « The implications of anemia in multiple myeloma », *Clin. Lymphoma,* 4 : 23–29,
- **Madani A, Quessar A, Benchekroun S, 2009.** « Le myélome multiple service d'hématologie et d'oncologie pédiatrique, hôpital du 20 aout 1953, Casablanca » : 58.
- **Manier S et Leleu X, 2011.** « Myélome multiple : diagnostic clinique et perspective de traitement. Recommandations de l'International Myeloma Working Group (IMWG) », *Immuno-Anal. Biol. Spéc.* 26(3): 125-136.
- **McCarthy PL, Owzar K, Hofmeister CC et al, 2012.** « Lenalidomide after stem-cell transplantation for multiple myeloma », *N. Engl. J. Med.* 366(19): 1770-1781.
- **Misra J, Mishra J. Chandramohan C et al, 2016.** « Old but Still Relevant: High Resolution Electrophoresis and Immunofixation in Multiple Myeloma », *Indian J. Hematol. Blood Transfus. Off. J. Indian Soc. Hematol. Blood Transfus.* 32(1): 10- 17.
- **Mitsiades C, Mitsiades N, Poulaki V et al, 2002.** Activation of NFkappaB and upregulation of intracellular anti-apoptotic proteins via the IGF-1/Akt signaling in human multiple myeloma cells: therapeutic implications. *Oncogene* 21, 5673-5683.
- **Moreau P, Facon T, Attal M et al, 2002.** « 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 Myelome 9502 randomized trial », *Blood*. 99(3): 731-735.

- **Moreau P, Facon T, Attal M, et al, 2010.** « Comparison of reduced-dose bortezomib plus thalidomide plus dexamethasone (vTD) to bortezomib plus dexamethasone (VD) as induction treatment prior to ASCT in de novo multiple myeloma (MM): Results of IFM2007-02 study. », in ASCO Annual Meeting Proceedings. 28: 8014.
- **Moreau P, Hulin C, Macro M, et al, 2015.** « Bortezomib, Thalidomide and Dexamethasone (VTD) Is Superior to Bortezomib, Cyclophosphamide and Dexamethasone (VCD) Prior to Autologous Stem Cell Transplantation for Patients with De Novo Multiple Myeloma. Results of the Prospective IFM 2013- 04 Trial », *Blood*. 126(23): 393-393.
- **Moumas E, Sirac C, Delbès S et al, 2011.** « Atteintes rénales au cours du myélome multiple et des gammopathies monoclonales » *Hématologie*. 17(5) : 342-356.
- **Oshiro M, Landowski, T H, Catlett-Falcone et al, 2001.** Inhibition of JAK kinase activity enhances Fas-mediated apoptosis but reduces cytotoxic activity of topoisomerase II inhibitors in U266 myeloma cells. *Clin Cancer Res* 7 : 4262-4271.
- **Oudart JB, Maquart FX, Ramont L, 2012.** « Synthèse sur la prise en charge des gammopathies monoclonales en biochimie : des recommandations à la pratique quotidienne » *Ann Biol Clin*. 70(3) : 251-261.
- **Palumbo S, Rajkumar V, San Miguel JF et al, 2014.** « International Myeloma Working Group consensus statement for the management, treatment, and supportive care of patients with myeloma not eligible for standard autologous stem-cell transplantation », *J. Clin. Oncol*. 32(6): 587-600.
- **Paradisi F, Corti G, et Cinelli R, 2001.** « Infections in multiple myeloma », *Infect. Dis. Clin. North Am*. 15(2): 373-384.
- **Pasquier F et al, 2006.** Modalités thérapeutiques du myélome multiple. *Réanimation*. 15: 290-296.
- **Preud'homme JL, Aucouturier P, Touchard G, et al, 1994.** Monoclonal immunoglobulin deposition disease (Randall type). Relationship with structural abnormalities of immunoglobulin chains. *Kidney Int*. 46: 965-972.

- **Pottier V, 2014.** Etude du myelome multiple à travers de l'imagerie médicale. Sciences pharmaceutiques : 31.
- **Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A et al, 2014.** « International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma », *Lancet Oncol.* 15(12): 538-548.
- **Rajkumar SV, Jacobus S, Callander NS et al, 2010.** « Lenalidomide plus high-dose dexamethasone versus lenalidomide plus lowdose dexamethasone as initial therapy for newly diagnosed multiple myeloma: an open-label randomised controlled trial », *Lancet Oncol.* 11(1): 29-37.
- **Rajkumar SV, Kyle RA, 2005.** « Multiple myeloma: diagnosis and treatment », in *Mayo Clinic Proceedings.* 80: 1371-1382.
- **Ravaud P et Roux C, 1993.** « Os et myélome : Gammopathies monoclonales », *Rev. Prat.* 43(3) : 293-297.
- **Riccardi O, Mora C, Tinelli P et al, 2000.** « Long-term survival of stage I multiple myeloma given chemotherapy just after diagnosis or at progression of the disease: a multicentre randomized study », *Br. J. Cancer.* 82(7): 1254-1260.
- **Ronco P, Aucouturier P, Bridoux F, 2011.** Monoclonal gammopathies: multiple myeloma, amyloidosis, and related disorders. 9.
- **S. Narquin, P. Ingrand, I. Azais et al, 2013.** « Comparaison de l'IRM de diffusion corps entier et du bilan radiologique standard dans le staging du myélome », *J. Radiol. Diagn. Interv.*, 94(6) :645–652.
- **Sfiridaki K, Pappa CA, Tsirakis G et al, 2011.** « Angiogenesis-related cytokines, RANKL, and osteoprotegerin in multiple myeloma patients in relation to clinical features and response to treatment », *Mediators Inflamm.*, 2011.
- **Silvestris F, Cafforio P, Tucci M, et al 2002.** « Negative regulation of erythroblast maturation by Fas-L+/TRAIL+ highly malignant plasma cells: a major pathogenetic mechanism of anemia in multiple myeloma », *Blood.* 99(4): 1305–1313.
- **Smith D, Yong K, 2013.** « Multiple myeloma », *BMJ.* 346: 3863.
- **Spencer A, Prince HM, Roberts AW et al, 2009.** « Consolidation therapy with low-dose thalidomide and prednisolone prolongs the survival of multiple myeloma patients undergoing a single autologous stem-cell transplantation procedure », *J. Clin. Oncol.* 27(11): 1788-1793.

- **Touaoussa A, 2015.** Aspect clinico-biologique et évolutif du myélome multiple. Thèse pour l'obtention du diplôme de spécialité en médecine option : biologie médicale royaume du Maroc université Sidi mohammed Ben Abdellah faculté de médecine et de pharmacie de Fes . 6-42.
- **Vital A, 2001.** « Paraproteinemic neuropathies », Brain Pathol. 11(4) : 399-407.
- **Wuilleme S, Robillard N, Lode L et al, 2005.** « Ploidy, as detected by fluorescence in situ hybridization, defines different subgroups in multiple myeloma », Leukemia. 19(2): 275-278.
- **Young, Lowe, Stevens et al, 2008.** Atlas d'histologie fonctionnelle de Wheater. 2: 58.

Sites d'internet:

- <http://sante-medecine.journaldesfemmes.com/faq/8765-moelle-osseusedefinition>.

Résumé

Résumé

Notre étude rétrospective et analytique a été réalisée au niveau du service d'hématologie du Centre Hospitalo-Universitaire Ibn Badis Constantine « CHUC », portant sur 215 patients souffrant du myélome multiple, entre 2007-2016.

La tranche d'âge la plus touchée est celle comprise entre de 60 et 65ans dont la moyenne est de 63 ans, avec une prédominance féminine (53.59%).

29,63% des patients sont des ouvriers et ont un état général conservé (58.05%). Les signes cliniques les plus rencontrés chez ces patients sont les douleurs et les anémies avec 83.33% et 36.67% respectivement (en plus d'autres signes neurologiques, des tumeurs et des fractures).

Sur le plan biologique, 91,76% des patients ont un taux d'Hémoglobine inférieur aux normes, il s'agit le plus souvent d'une anémie normochrome normocytaire arégénérative. 49,63% des patients ont une infiltration des plasmocytes médullaire entre [10-30%]. L'immunofixation sérique démontre que l'isotype IgG était présent dans 59,48% des cas, l'IgA chez 25% et les chaînes légères (bêta ou lambda) chez 13,79% patients. Une hypercalcémie supérieure à 105 mg/l a été notée dans 25% des cas.

Les lésions radiologiques sont présentes chez trois quarts des patients au niveau du crane, du bassin, du rachis et la cage thoracique.

La majorité des cas sont découverts à un stade tardif soit 95.63%, dont 71.88% sont de type IIIA et 23.75% sont de type IIIB.

Le myélome multiple est une hémopathie maligne de diagnostic souvent aisé, mais malheureusement tardif avec une forte masse tumorale, et un pronostic très réservé jusqu'à nos jours.

Abstract

Our retrospective and analytical study was carried out at the level of the hematology department of the Ibn Badis Constantine Hospital Center "CHUC", covering 215 patients suffering from multiple myeloma between 2007-2016.

The most affected age range is between 60 and 65 years, with an average age of 63 years, with a female predominance (53.59%).

29.63% of the patients are workers and have a general condition (58.05%). The most common clinical signs in these patients are pain and anemia with 83.33% and 36.67% respectively (in addition to other neurological signs, tumors and fractures).

From a biological point of view, 91.76% of the patients have a lower than normal hemoglobin, this is usually normogranic normograviral anemia. 49.63% of patients have medullary plasmocytic infiltration between [10-30% [. Serum immunofixation demonstrated that the IgG isotype was present in 59.48% of cases, IgA in 25% and in light chains (beta or lambda) in 13.79% of patients. Hypercalcemia greater than 105 mg / l was noted in 25% of cases.

Radiological lesions are present in three quarters of the patients in the skull, pelvis, rachis and thoracic cage.

The majority of cases are discovered at a late stage, ie 95.63%, of which 71.88% are type IIIA and 23.75% are type IIIB.

Multiple myeloma is a malignant haemopathy of diagnosis often easy, but unfortunately late with a strong tumor mass, and a very reserved prognosis until today.

ملخص

أجريت دراستنا الاستيعادية و التحليلية على مستوى قسم أمراض الدم في المركز الاستشفائي الجامعي ابن باديس قسنطينة . والتي تشمل 215 مريضا يعانون من الورم النخاعي المتعدد بين 2007-2016.

الفئة العمرية الأكثر تضررا بين 60 و 65 سنة . يبلغ متوسط عمرها 63 عاما . و تهيمن عليها الاناث بنسبة 53.59 بالمائة

29.63 بالمائة من المرضى هم من أصحاب الأعمال الشاقة و لديهم حالة عادية (58.05 بالمائة) أكثر العلامات السريرية شيوعا في هؤلاء المرضى هي الألم و فقر الدم بنسبة 83.33 بالمائة و 36.67 بالمائة على التوالي (بالاضافة الى علامات عصبية اخرى . و أورام و كسور) .

من الناحية البيولوجية . 91.76 بالمائة من المرضى لديهم الهيموجلوبين أقل من المعتاد . وهذا هو فقر الدم العادي عادي اللون 49.63 بالمائة من المرضى الذين لديهم تسلل الخلايا البلازمية بين [10-30] . أظهرت تقنية المناعة المصلية أن نوع () كان موجودا في 59.48 بالمائة من الحالات . () في 25 بالمائة وفي السلاسل الخفيفة (بيتا او لامدا) في 13.79 بالمائة من المرضى .

و قد لوحظ فرط كالسيوم الدم أكبر من 105ملغ /لتر في 25 بالمائة من الحالات

الأفات الاشعاعية موجودة في ثلاثة أرباع المرضى في الجمجمة . الحوض .0 العمود الفقري و القفص الصدري .

تم اكتشاف معظم الحالات في مرحلة متأخرة . أي 95.63 بالمائة . منها 71.88 بالمائة من نوع () و 23.75 بالمائة من نوع () .

الورم النخاعي المتعدد هو اعتلال خبيث . تشخيصه سهل في كثير من الحالات و لكن للأسف في وقت متأخر مع وجود كتلة ورمية ويصعب التنبؤ به .

Etude épidémiologique, clinique et biologique sur le myélome multiple

Mémoire de fin de cycle pour l'obtention du diplôme de master en immunologie et oncologie

Notre étude rétrospective et analytique a été réalisée au niveau du service d'hématologie du Centre Hospitalo-Universitaire Ibn Badis Constantine « CHUC », portant sur 215 patients souffrant du myélome multiple, entre 2007-2016.

La tranche d'âge la plus touchée est celle comprise entre de 60 et 65ans dont la moyenne est de 63 ans, avec une prédominance féminine (53.59%).

29,63% des patients sont des ouvriers et ont un état général conservé (58.05%). Les signes cliniques les plus rencontrés chez ces patients sont les douleurs et les anémies avec 83.33% et 36.67% respectivement (en plus d'autres signes neurologiques, des tumeurs et des fractures).

Sur le plan biologique, 91,76% des patients ont un taux d'Hémoglobine inférieur aux normes, il s'agit le plus souvent d'une anémie normochrome normocytaire arégénérative. 49,63% des patients ont une infiltration des plasmocytes médullaire entre [10-30%]. L'immunofixation sérique démontre que l'isotype IgG était présent dans 59,48% des cas, l'IgA chez 25% et les chaînes légères (bêta ou lambda) chez 13,79% patients. Une hypercalcémie supérieure à 105 mg/l a été notée dans 25% des cas.

Les lésions radiologiques sont présentes chez trois quarts des patients au niveau du crane, du bassin, du rachis et la cage thoracique.

La majorité des cas sont découverts à un stade tardif soit 95.63%, dont 71.88% sont de type IIIA et 23.75% sont de type IIIB.

Le myélome multiple est une hémopathie maligne de diagnostic souvent aisé, mais malheureusement tardif avec une forte masse tumorale, et un pronostic très réservé jusqu'à nos jours.

Mots clés : Myélome multiple, Hémopathie maligne, Immunoglobuline, Gammopathie de signification indéterminée, Immunofixation, Epidémiologie.

Service d'hématologie du Centre Hospitalo-Universitaire de Constantine IBN BADIS

Jury d'évaluation :

Président du jury : MESSAOUDI Saber (MAA – UFM Constantine).

Rapporteur : MECHATI Chahinez (MAA- UFM Constantine).

Examineur : ARRIBI Bouthaina (MCB- UFM Constantine).

Date de soutenance : 18/07/2017