

RÉPUBLIQUE ALGERIENNE DÉMOCRATIQUE ET POPULAIRE
MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR
ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE
UNIVERSITÉ SAAD DAHLAB-BLIDA1-



FACULTÉ DE MÉDECINE
DÉPARTEMENT DE PHARMACIE

ETUDE DES FACTEURS PRONOSTIQUES
DANS LES MYELOMES MULTIPLES

Mémoire de fin d'études

Présenté en vue de l'obtention du Diplôme de Docteur en Pharmacie

Session : Juillet 2021

Présenté par :

- **ABBOUCHE Hanane.**
- **ABDELALI Naima.**

Devant le jury :

- **Présidente : Pr. BENAZIZ Ouarda:** Professeur en Pharmacie galénique.
- **Membres : Pr. CHERGUELAINÉ Khaled:** Professeur en Immunologie.
Dr. RACHEDI: Assistante en Immunologie.
- **Promoteur : Pr. BOUDJELLA ML :** Professeur en Immunologie.
- **Co-promotrice : Dr. SALAH Khadidja:** Résidente en Immunologie.

Remerciements

Au terme de ce travail, nous remercions d'abord Dieu le tout puissant qui nous a donné volonté, patience, santé et surtout persévérance durant nos années d'études.

Nos remerciements les plus sincères et le plus profonds vont à notre promoteur Monsieur Professeur BOUDJELLA pour sa gentillesse et ses incessants encouragements tout au long de ce travail, et sans lequel ce travail n'aurait pu être réalisé.

Nous tenons à exprimer notre profonde gratitude à notre Co-promoteur Madame KHADIDJA SALAH pour avoir été disponible et nous accordé beaucoup de son temps précieux.

Vous nous avez guidés avec rigueur pour l'élaboration de ce mémoire. Chaleureux remerciements

On vous présente nos sincères remerciements à BEN AZIZE WARDA que vous nous accordez en acceptant de présider le jury de cette thèse.

On vous présente notre profond remerciement au monsieur professeur CHERGUELAIN KHALED, Madame l'assistante RACHEDI pour avoir accepté d'examiner, de juger et d'enrichir notre travail par vos remarques, recevez ici notre profond respect

En fin, nous tenons à remercier toute personne qui a participé de près ou de loin à l'accomplissement de ce mémoire soit sincèrement remerciée et les enseignants qui ont participé à nos formation soient

Sincèrement remerciés.

Naima et Hanane.

Dédicaces

«Il y a dans la vie des instants de bonheur qu'aucun poème ne peut résumer»

Jean Tétreau

Dédicace d'ABDELALI Naïma

Je dédie ce modeste travail comme preuve de respect, de gratitude, et de reconnaissance :

A LA TRÈS CHÈRE MÈRE KHEIRA ARABAZIANE

Autant de phases aussi expressives soient-elles ne sauraient montrer le degré d'amour et d'affection que j'éprouve pour toi, tu m'as comblé de tendresse et d'affection tous au long de mon parcours. En ce jour mémorable pour moi ainsi que pour toi, reçoit ce travail en signe de ma vive reconnaissance. Puisse le tout puissant te donner santé, bonheur et long vie afin que je puisse te combler à mon tour.

A MON TRÈS CHÈRE PAPA MOHAMED ABDELALI

Tes conseils ont toujours guidé mes pas vers la réussite. Je ferais toujours de mon mieux pour rester ta fierté et ne jamais te décevoir

Que Dieu tout puissant vous garde et vous procure santé, bonheur et longue vie pour que vous demeuriez le flambeau illuminant nos chemins.

A la mémoire de mon grand-père Abdelali Abdelkader

Tout parti trop tôt.

Toi qui nous a quitté voilà bientôt 6 mois ; tu restes présentes dans nos cœurs et pour tant de moments passés à tes côtés, je ne saurais jamais te remercier, après une existence si agitée à veiller sur nous au lieu de penser à ton bonheur, puisse tu te reposer en paix désormais.

Je prie Dieu Tout Puissant de te accorder Sa sainte miséricorde, de l'accueillir en Son vaste paradis.

A mes chères sœurs : AICHA et DJAMILA, SIHAM et mes deux bouts de sucre : FARAH et AMIRA.

*A mon très cher frère **HAMID**, pour son aide et sa disponibilité. Merci Hamid.*

*A **MOUSTAPHA** qui était toujours là pour moi, mon beau frère cher **ABDELLAH** la joie de la maison, pour toute l'ambiance dont vous m'avez entouré*

*A mes tantes et mes oncles, cousins et cousines particulièrement **AMEL**, **FATIMA** et **HANENE***

*A mon binôme et meilleure amie sœur **HANANE** pour tous les bons moments ensemble pendant nos années d'étude. Pour tous les fous-rires, les moments de folie, les révisions et les bons résultats et à qui je souhaite tout le bonheur du monde.*

*A tous mes amis surtout : **Fatima, Sarah, Meriem, Iman, Khaïra, fatoma**, et particulièrement **Aïcha** et **Somia**.*

A Tous Mes enseignants tout au long de mes études.

A tous ceux qui ont cette pénible tâche de soulager les gens et diminuer leurs souffrances.

A tous ceux dont l'oubli du nom n'est pas celui du cœur.

NAJMA

Dédicace de HANANE

Je dédie ce petit travail

A LA TRÈS CHÈRE MÈRE YAMINA NEGADI

La personne qui m'a tout donné sans compter. Aucun hommage ne saurait transmettre à sa juste valeur ; grâce à toi je suis Pharmacien, je deviens une personne avec principes et buts. Tu n'as pas cessé de me soutenir et de m'encourager, ton amour, ta générosité exemplaire et ta présence constante ont fait de moi ce que je suis aujourd'hui. Tes prières ont été pour moi un grand soutien tout au long de mes études. Puisse Dieu tout puissant te protéger du mal, te procurer longue vie, santé et bonheur afin que je puisse te rendre un minimum de ce que je te dois

A MON TRÈS CHÈRE PAPA MOHAMED ABBOUCHÉ

Celui qui m'a aidé à découvrir le 'savoir' le trésor inépuisable. Tu as le meilleur papa, tu as su m'inculquer les valeurs nobles de la vie, m'apprendre le sens du travail, de l'honnêteté et de la responsabilité. Merci d'avoir été toujours là pour moi, un grand soutien tout au long de mes études. Tu as été et tu seras toujours un exemple à suivre pour tes qualités humaines, ta persévérance et ton perfectionnisme. Que Dieu te préserve des malheurs de la vie afin que tu demeures le flambeau illuminant mon chemin. Que Dieu te protège Papa, j'aurai besoin de ton don à tout moment...

A MA TRÈS CHÈRE GRAND-MÈRE ELGHALYA RABI YERHAMHA

Toi qui nous a quitté voilà bientôt 4 MOIS ; tu restes présentes dans nos cœurs et pour tant de moments passés à tes côtés, je ne saurais jamais te remercier, après une existence si agitée à veiller sur nous au lieu de penser à ton bonheur, puisse tu te reposer en paix désormais. Je prie Dieu Tout Puissant de lui accorder Sa sainte miséricorde, de l'accueillir en Son vaste paradis.

A MON CHÈRE GRAND FRÈRE MOHAMED

Je ne peux trouver les mots justes et sincères pour t'exprimer mon affection et mes pensées, tu es pour moi un frère et un ami sur qui je peux compter. Je te souhaite tout le bonheur et le succès

A MES CHÈRES SŒURS ROFA et NACI

Aucune personne peut parler de la valeur de la sœur, ms ce que je peux dire ; c'est que après l'amour de la maman, vient la sollicitude de la sœur. Vous avez toujours été pour moi des amies et les sœurs et les confidentes sur qui je peux compter. Que dieu vous protèges mes belles, je vous souhaite tout le bonheur et le succès

A MES CHÈRS FRÈRES EN PREMIER LIEU NOUREDDINE

Vous étiez toujours le soutien et la référence quand je me trompe, à tout moment avec moi sans cesse. Que Dieu vous protège les hommes.

A MA TRÈS PROCHE AMIE MA SŒUR MA COPINE DANS TOUTES MES SITUATIONS CHAIMA BELHADJ LARBI

Wlh j'ai pas trouvé les vrais termes pour te remercier, mais ce je valide que je n'oublierai jamais ce qu'on a passé ensemble, tu étais et tu restes la vraie amie. Toutes mes prières pour que tu reçois ton premier prince. Que Dieu vous protéger ma chère

A TOUTES MES SŒURS AMIES NASSIMA NADJET AMAL MERIEM IMANE ASMA SARA LATIFA ET LA PETITE ASMA

En souvenir des moments merveilleux que nous avons passés et aux liens solides qui nous unissent. Un grand merci pour votre soutien, vos encouragements, votre aide. J'ai trouvé en vous le refuge de mes chagrins et mes secrets.

A MA CHÈRE BINOME MON TRÈS PROCHE AMIE MA BELLE NAIMA

Je suis vraiment chanceuse de ta reconnaissance, depuis notre première rencontre ; tu restes la personne intime qui aime tout le monde. Tu es l'amie, la sœur et la copine du chemin ; grâce aux gens de ton carrière, j'ai pu passer les années d'études, on a passé les tous moments qlq soient, et de la joie et du stress et on a pu créer une spéciale vie malgré qu'on était loin de la famille. Un grand merci je te le dis aujourd'hui, je te souhaite tout le succès Docteur.

Index des tableaux

Tableau 1: Valeurs normales du dosage sérique des chaînes légères libres	26
Tableau 2: Normes du Ratio κ/λ dans le sérum	27
Tableau 3: Interpretation	27
Tableau 4: Classification de DURIE et SALMON	32
Tableau 5: Index Pronostique International (ISS, International Staging System des auteurs anglo-saxons).....	33
Tableau 6: Index Pronostique International Révisé (R-ISS, Revised International Staging System)	33
Tableau 7: Répartition des patients selon le sexe.....	49
Tableau 8: Répartition des patients selon la tranche d'âge.....	49
Tableau 9: Répartition des patients en fonction des classes d'âge et du sexe	51
Tableau 10: Répartition des patients selon l'IFP.....	52
Tableau 11: Répartition des patients selon l'EPS	53
Tableau 12: Répartition en fonction du RFLC.....	54
Tableau 13: Répartition en fonction de la présence ou l'absence de la PBJ.....	55
Tableau 14: Répartition des patients en fonction du taux d'albumine.....	56
Tableau 15: Répartition en fonction de la β 2-microglobuline	57
Tableau 16: Répartition des patients selon les critères de l'ISS.....	57

Index des figures

Figure 1: Schéma des évènements génétiques associés à l'évolution du myélome multiple.	3
Figure 2: Microenvironnement myélomateux et complexité des voies de signalisation cellulaire.	9
Figure 3: Schéma des voies de signalisation activées dans le MM (Adapte de Bruno et al. Leukemia, 2005).....	13
Figure 4: Mécanismes de l'ostéolyse du myélome.....	17
Figure 5: Représentation schématique des principales altérations du système immunitaire décrites chez les patients atteints de myélome multiple (MM).	19
Figure 6: Principe du dosage des chaînes légères libres.....	26
Figure 7: coupe montrant une infiltration plasmocytaire en cas de myélome non sécrétant (Le Bricon T 2002).....	30
Figure 8: Plasmocytome médullaire (Le Bricon T 2002).....	31
Figure 9: Coupe médullaire en cas de leucémie à plasmocytes	31
Figure 10: Approche thérapeutique des thérapies initiales. Drs LOUISSE VRANCKEN et al, Rev Med Suisse.....	38
Figure 11: Résultat d'une EPS réalisée sur gel d'agarose ((Laboratoire de biochimie, HMIMV ; 2011).	44
Figure 12: Résultat de l'immunotypage par IF des protéines sériques (Francois HELLE, techniques immunologiques, 2018).	45
Figure 13: principe de la néphélemétrie (méthodes en immunologie, , édition 2013)	46
Figure 14: Illustration de la démarche diagnostique dans l'exploration d'une Immunoglobuline monoclonale dans le sérum	47
Figure 15: Illustrant la démarche diagnostique dans l'exploration d'une Igm dans les urines	48
Figure 16: Répartition des patients en fonction du sexe.....	49
Figure 17: Répartition des patients en fonction de l'âge.	50
Figure 18: Répartition des patients en fonction de l'âge et du sexe.	51
Figure 19: Mise en évidence d'un composant monoclonal de type IgGκ.	52
Figure 20: Répartition des patients en fonction de l'isotype du composant monoclonal	53
Figure 21: Répartition des patients selon l'EPS.	54
Figure 22: Répartition des patients en fonction du RFLC.....	54
Figure 23: Répartition des patients selon la présence ou non de la PBJ	55
Figure 24: Répartition des patients en fonction du taux d'albumine.....	56
Figure 25: Répartition des patients en fonction de l'ISS.....	58

Liste des abréviations

ADCC : Cytotoxicité à médiation cellulaire dépendante des anticorps

AEG : Altération de l'Etat Général

ARN : Acide Ribonucléique

ASCT : Autologous Stem Cell Transplant

BAFF : B-Cell activating factor

Bcl-2 : Cell Lymphoma

BOM : Biopsie Ostéomédullaire

CCND3 : CyclinD3

CDT : Cyclophosphamide- Dexaméthasone- Thalidomide

CLL : Chaîne Légère Libre

CRP : Protéine C Réactive

DDC : Délai de consultation

Del 13 : Délétion du chromosome 13

DKK1 : Dickkopf1 DDP : Délai de progression

EPP : Électrophorèse des protéines plasmatiques

EPS : L'électrophorèse des protéines sériques

EPU : L'électrophorèse des protéines urinaires

FGF-1 : Fibroblast growthfactor-1

FGFR3 :fibroblast growth factor receptor 3

FISH : Fluorescent in situ hybridization

GMSI : Gammapathie Monoclonale de Signification Indéterminée.

HDR : Hyperdiploïdie

HGF : Hepatocyte Growth Factor

HHV 8 : Human Herpes Virus 8

IEP : Immunoélectrophorèse

IFN : Interferon alpha

IFPS : Immunofixation des protides sérique

Ig : Immunoglobuline

IGF-1 : Insulin GrowthFactor-1

IgH : Chaîne lourde d'Immunoglobuline IL Interleukine

IGH : Locus lord d'immunoglobuline

Igm : Immunoglobuline Monoclonale

IL6 : Interleukine6

IMWG : International Myeloma Working Group

IRM : Imagerie pas Resonance Magnétique

ISS : International Staging System

JAK :janus kinase

LCMM : Lignée Cellulaire du Myélome Multiple

LDH : Lactate déshydrogénase

MAPK : Mitogen-activated Protein Kinase

MDE : Matériel de défense majeur

MGUS : Monoclonal Gammopathy of Unknown Significance

MIP-1=Macrophage Inflammatory Protein-1

MM : Myélome Multiple

MMCL : Myélome multiple à chaînes légères

MP : Maladie progressive.

MP : Melphalan-Prédnisone

MPT : Melphalan- Prednisone-Thalidomide

MS : Maladie stable.

NF-Kb : Nuclear factor-kappa B

OPG : Ostéoprotégérine

PBJ : Protéinurie de Bence Jones

RANK : Receptor Activator of NF-κ B

RANKL : Receptor Activator of NF- κ B Ligand

RC : Réponse complète

RCS : Réponse complète stricte

RP : Réponse partielle

SG : Survie Globale

SMM : smoldering multiple myeloma

SSP : Survie Sans Progression

STAT3 : Signal Transducer and Activator of Transcription 3

TGF β : Transforming growth factor β

TNF : Tumor Necrosis Factor

TRAIL : TNF-Related-Apoptosis-Inducing Ligand

VAD : Vincristine-Adriamycine-Dexaméthasone

VCD : Bortezomib-Cyclophosphamide-Dexaméthasone

VD : Bortezomib -Dexaméthasone

VRD : Bortezomib -Lenalidomide-Dexaméthasone

VS : Vitesse de Sédimentation

VTD : Bortezomib - Thalidomide-Dexaméthasone

VTD : bortézomib, thalidomide et dexaméthasone

β 2m : β 2 –microglobuline

Glossaire

Amylose AL: Affection caractérisée par le dépôt dans de nombreux organes, d'un matériel d'allure protéique appelé substance amyloïde tendant à envahir et détruire certains organes notamment le rein.

Anomalies chromosomiques : Altération d'un chromosome, sur lequel un gène est absent ou au contraire surnuméraire (anomalie de structure), ou une altération du caryotype, avec un chromosome entier absent ou présent

Co-morbidité : Présence de maladies et/ou divers troubles aigus ou chroniques s'ajoutant à la maladie initiale.

CRP: Protéine synthétisée par le foie, joue un rôle important dans les réactions inflammatoires, et sert de marqueur biologique à celle-ci.

Délétion chromosomique: Perte de portions de chromosomes.

Hémopathie: Affection des cellules du sang et/ou des organes hématopoïétiques (MO, ganglions, rate).

Hybridation : Principe de biologie moléculaire, fondé sur les propriétés d'appariement des bases complémentaires d'acides nucléiques.

Hyperdiploïdie : Présence d'un ou plusieurs chromosomes en sus du nombre normal diploïde de chromosome.

Maladie de Waldenström: Cancer hématologique, caractérisé par un envahissement médullaire par les lymphocytes B, produisant une IgM monoconale

Multiple myélome indolent : myélome asymptomatique

MYC : Proto-oncogène qui est sur-exprimé dans certains cancers humains

NKG2D : Récepteur activateur présent sur les lymphocytes NK

Plasmocytome : Tumeur maligne développée à partir de plasmocytes

Pronostic : Prévision faite par le médecin sur l'évolution et l'aboutissement d'une maladie

TP53 : Facteur de transcription régulant de multiples fonctions cellulaires

Translocation : Mutation génétique caractérisée par l'échange réciproque de matériels chromosomiques entre des chromosomes non homologues

Table des matières

Index des tableaux

Index des figures

Liste des abréviations

Glossaire

RESUME

ABSTRACT

INTRODUCTION

Partie théorique

Vue générale	1
I. Définition	1
II. Epidémiologie et facteurs de risque	1
III. PHYSIOPATHOLOGIE	2
1. LES ANOMALIES GENETIQUES	2
1. a. Anomalies génétiques primaires	3
1. b. Les Anomalies secondaires	6
2. DYSREGULATION DU SYSTEME IMMUNITAIRE	8
i. Le microenvironnement médullaire	8
ii. Dysrégulation cytokinique	9
iii. Les interactions cellulaires	12
iv. Mécanisme ostéolytique	16
3. DYSREGULATION CELLULAIRE	18
IV. DIAGNOSTIC DU MYELOME MULTIPLE	23
1. Circonstances de découverte	23
2. Crétères diagnostiques de myélome multiple	23
3. DIAGNOSTIC IMMUNOLOGIQUE	24
1) Exploration sérique	24
2) Exploration urinaire	28
Recherche et identification de la protéine de Bence Jones	28
V. DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL DU MM	29
a) Une immunoglobuline monoclonale de signification indéterminée « MGUS »	29
b) Une autre hémopathie lymphoïde B	29
• La macroglobulinémie de Waldenstrom	29
• L'amylose AL	29

•	Autres hémopathies lymphoïdes B	29
c)	Une immunoglobuline monoclonale réactionnelle.....	29
VI.	FORMES CLINIQUES	29
1.	les myélomes sécrétant une immunoglobuline complète.....	29
2.	Myélome a chaines légères	30
3.	Myélome non sécrétant	30
4.	Le plasmocytome solitaire	30
5.	Leucémie a plasmocytes.....	31
VII.	PRONOSTIC DU MYELOME MULTIPLE	32
A.	Système de stratifications.....	32
A.1.	Durie-Salmon Staging (DSS)	32
A.2.	International Staging System (ISS).....	32
B.	Etude des paramètres pronostiques	33
➤	L'albumine	33
➤	La béta 2 microglobuline β 2m	34
➤	Lactate déshydrogénase LDH	35
➤	Les anomalies génétiques défavorables	35
VIII.	PRISE EN CHARGE DU MYELOME MULTIPLE	36
A.	Stratégies thérapeutiques.....	37
A.1.	Thérapies initiales.....	37
➤	Cas particulier du myélome asymptomatique	38
A.2.	Traitement de la rechute.....	39
B.	Les nouvelles molécules thérapeutiques	39
i.	Immunothérapie	39
ii.	Thérapies ciblées.....	39
C.	Évaluation de la réponse au traitement	40
PARTIE PRATIQUE		
	Les Objectifs de notre travail	41
Patients et méthodes		
I-	TYPE D'ETUDE :	42
II-	PATIENTS :	42
1-	Recueil des données :.....	42
2-	Critères de sélection :	42
3-	Analyse des données :.....	43

III- MATERIELS :	43
1- Matériel biologique :	43
2- Matériel non biologique :	43
IV- METHODES :	43
1- L'électrophorèse des protéines sur gel d'agarose :	43
2- L'immunofixation :	45
3-La néphélométrie Laser :	46
RESULTATS ET DISCUSSIONS	42
I. Profil démographique	49
1. Répartition des cas selon le sexe	49
2. Répartition des cas selon l'âge :	49
3. Répartition des cas en fonction des classes d'âge et du sexe	51
II. Profils biologiques de la population étudiée :	52
1- Isotype du composant monoclonal :	52
2- Exploration des résultats du dosage pondéral :	53
a- Taux d'immunoglobuline monoclonale	53
b- Dosage du taux des immunoglobulines polyclonales	53
c- RFLC	54
3- Protéinurie de Bence Jones	55
III. Aspect Pronostic	56
1- Albumine	56
2- B 2 microglobuline	57
3- Classification des patients selon les critères de l'International Staging System	57

Conclusion

Annexes

Références

RESUME

Le myélome multiple est une maladie proliférative plasmocytaire clonale essentiellement médullaire produisant une immunoglobuline monoclonale. Il présente une grande disparité pronostique, tant en termes de réponse au traitement que de survie malgré la diversité et les progrès thérapeutiques.

Notre étude a porté sur 100 patients atteints de myélome multiple hospitalisés de 2014 à avril 2021 dans le l'établissement spécialisé dans la lutte contre le cancer, dont le diagnostic était retenu selon les nouveaux critères diagnostiques définis par l'IMWG.

Cette étude a pour but d'analyser les facteurs pronostiques chez les patients diagnostiqués par un MM et établir la valeur prédictive de ces facteurs pour la survie et comparer les résultats avec ceux de la littérature

L'âge moyen de nos patients est de 65,5 ans avec un sexe ratio (H/F) de 0.92

L'immunoglobuline monoclonale était une IgG de 57%, une IgA de 17%, IgM de 6%, une IgD d'1% et une chaîne légère de 12%. Le myélome non sécrétant était de 7%.

Selon la classification d'ISS qui se base sur le dosage de deux paramètres pronostiques primordiaux (l'albumine et la β 2-microglobuline) ; on a comme résultats, 47% des cas sont découverts au stade III contre 36% pour les stades II et 17% au stade primaire.

Donc on peut dire que le MM est une maladie secrète de découverte fortuite passant toujours par la phase indolente asymptomatique qui fallait juste la contrôler.

ABSTRACT

Multiple myeloma is a predominantly medullary clonal plasma cell proliferative disease producing monoclonal immunoglobulin. It presents a great prognostic disparity, both in terms of response to treatment and survival despite the diversity and progress in therapy.

Our study involved 100 patients with multiple myeloma hospitalized from 2014 to April 2021 in the establishment specializing in the fight against cancer, whose diagnosis was selected according to the new diagnostic criteria defined by the IMWG.

This study aims to analyze the prognostic factors in patients diagnosed with MM and establish the predictive value of these factors for survival and compare the results with those in the literature

The average age of our patients is 65.5 years with a sex ratio (M / F) of 0.92

The monoclonal immunoglobulin was 57% IgG, 17% IgA, 6% IgM, 1% IgD and 12% light chain. The non-secreting myeloma was 7%.

According to the ISS classification which is based on the dosage of two essential prognostic parameters (albumin and β 2-microglobulin); we have as results, 47% of cases are discovered in stage III against 36% for stages II and 17% in primary stage.

So we can say that MM is a secret disease of chance discovery always going through the indolent asymptomatic phase which just had to be controlled.

INTRODUCTION

Le myélome multiple (MM) rentre dans le cadre des dyscrasies plasmocytaires, liées à la prolifération clonale de plasmocytes malins sécréteurs d'immunoglobulines monoclonales (1).

Les épidémiologistes constatent depuis une dizaine d'années que l'incidence du myélome multiple augmente chaque année. Cela peut s'expliquer en partie par le vieillissement de la population et par l'amélioration des techniques de diagnostic et de traitement.

Cette maladie touche essentiellement le sujet âgé et est toujours précédée d'une phase indolente. Lorsqu'elle devient symptomatique, la prise en charge intervient.

Même si le MM reste une maladie incurable à ce jour, une grande disparité pronostique est observée, tant en termes de réponse au traitement que de survie. Donc, il est primordial de définir des facteurs pronostiques utiles pour évaluer le pronostic et repérer les patients bénéficiant le plus de traitements intensifs rendant acceptable le risque thérapeutique de stratégies plus innovantes.

Ainsi dans la littérature, à côté de la classification de Durie et Salmon proposée depuis 1975 et établie sur la détermination de la masse tumorale, d'autres facteurs pronostiques ont été reconnus tels que l'âge, la β 2-microglobuline, la C-réactive protéine (CRP), la lacticodehydrogenase (LDH), l'hypoalbuminémie, le labelling index et les anomalies chromosomiques. Certains groupes ont proposé de nouveaux systèmes de combinaison entre ces différents facteurs afin de classer plus simplement et plus efficacement les patients dans des groupes pronostiques.

La combinaison de la β 2-microglobuline et de l'albuminémie semblait la plus prometteuse, et rentrait dans une classification à trois stades ou classification ISS (International Staging System) (2).

Le travail présenté dans ce mémoire s'articulera l'analyse des facteurs pronostiques de réalisation simple en pratique courante chez des patients atteints de MM et l'établissement de la valeur prédictive de ces facteurs pour la survie et comparer les résultats avec ceux de la littérature.

Partie théorique

Vue générale

I. Définition :

Le myélome multiple (MM) est une maladie à la fois complexe et hétérogène sur le plan des anomalies génétiques et moléculaires observées. Complexe parce que son développement et sa progression sont induits par de multiples événements génomiques ; hétérogène d'une part parce que la récurrence des anomalies moléculaires est faible, et d'autre part parce qu'au sein du même patient, plusieurs sous-clones cohabitent et évoluent de façon différentielle. Même si la relation de cause à effet n'est certainement pas linéaire, tout cela participe indubitablement à une hétérogénéité clinique et pronostique particulièrement marquée chez les patients. (3)

Il s'agit d'une maladie grave, dans laquelle la recherche de facteurs pronostiques cliniques ou biologiques a fait l'objet de nombreux travaux au cours des dernières années.

Dans cette pathologie, il est difficile d'obtenir des mitoses analysables représentatives de la tumeur en raison du faible pourcentage habituel des cellules tumorales et de leur faible index de prolifération. (4)

C'est une maladie de la moelle osseuse caractérisée par la multiplication dans la moelle osseuse d'un plasmocyte anormal. Le rôle des plasmocytes est de produire les anticorps (immunoglobulines) dont l'organisme a besoin pour se défendre contre les infections. Il arrive qu'une de ces cellules devienne maligne et se multiplie à l'identique en très grand nombre; on dit alors qu'elle forme un clone de plasmocytes malins, tous identiques. Toutes ces cellules produisent alors le même anticorps, désigné sous le terme de protéine ou immunoglobuline monoclonale. (5)

Cette prolifération envahit la moelle aux dépens des autres cellules sanguines. (6)

Chaque myélome ne sécrète qu'un type d'immunoglobuline ; soit entier, le plus souvent IgG ou IgA ; soit des chaînes légères (kappa ou lamda), dans ce cas on parle du « myélome à chaînes légères »

Le myélome multiple se présente sous plusieurs formes et peut être asymptomatique multiple. (7)

II. Epidémiologie et facteurs de risque :

C'est le deuxième cancer hématologique en Europe. Il est responsable de 1 à 2 % de la mortalité par cancer. En France l'incidence annuelle est de 5 à 6/100 000 habitants, soit 3000 nouveaux cas diagnostiqués chaque année, avec une discrète prédominance masculine.

Rarement rapporté en Asie, il affecte souvent les sujets noirs américains. L'âge moyen au diagnostic est de 65 ans, exceptionnel avant 40 ans. (8)(9)

Les facteurs de risque connus sont principalement environnementaux : le lien est clairement établi avec l'exposition répétée aux radiations ionisantes, à un moindre degré avec celle aux pesticides ou au benzène et les peintures appliquées par pulvérisation. De rares cas familiaux ont été décrits sans que des facteurs génétiques aient pu être identifiés. (9)(10).

Par ailleurs, la plupart des myélomes symptomatiques surviennent au décours d'une gammopathie monoclonale de signification indéterminée (MGUS). Le taux de transformation maligne d'une MGUS est d'environ 1 % par an.

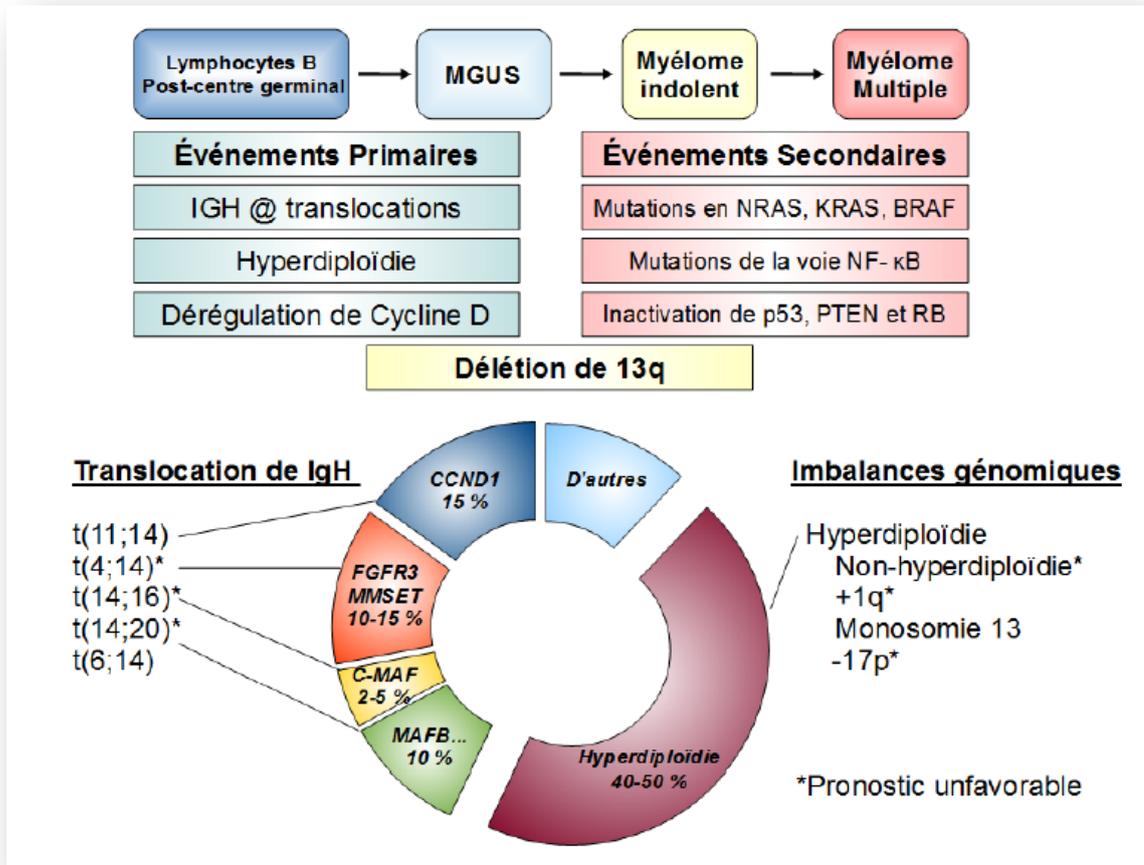
Plusieurs études ont établi un lien entre les infections virales comme celle par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) et le développement du myélome multiple; les patients porteurs du VIH sont 4,5 fois plus susceptibles de développer cette maladie par rapport à la population générale (10). Un lien avec l'herpès virus HHV-8 est possible. (11)

Les personnes souffrantes de la maladie de Gaucher (atteinte métabolique héréditaire) présentent également un risque significativement plus élevé de développer un myélome multiple par rapport à celles qui ne souffrent pas de cette maladie. (10)

III. PHYSIOPATHOLOGIE :

1. LES ANOMALIES GENETIQUES :

Le myélome multiple (MM) est une maladie hétérogène, à cet égard, la cytogénétique conventionnelle et l'utilisation des méthodes de fluorescence in situ hybridization (FISH) interphasique, et de biologie moléculaire ont récemment permis l'identification d'anomalies chromosomiques ayant des implications physiopathologiques et pronostiques importantes (12).



MGUS: Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance; **IGH:** Immunoglobulin Heavy Chain; **NRAS:** Neuroblastoma RAS Viral Oncogene Homolog; **KRAS:** Kirsten Rat Sarcoma Viral Oncogene Homolog; **BRAF:** B-Raf; Proto-Oncogene, Serine/Threonine Kinase; **NF κ B:** Nuclear Factor Kappa B; **PTEN:** Phosphatase And Tensin Homolog; **RB:** Retinoblastoma 1; **CCND1:** Cyclin D1; **FGFR3:** Fibroblast Growth Factor Receptor 3; **MMSET:** Multiple Myeloma SET Domain-Containing Protein; **MAF:** Musculoaponeurotic Fibrosarcoma Oncogene Homolog.

Figure 1: Schéma des évènements génétiques associés à l'évolution du myélome multiple.

1. a. Anomalies génétiques primaires :

➤ Hyperdiploïdie (HRD) :

Le HRD est défini par un nombre de chromosomes compris entre 48 et 74, et se caractérise par de multiples gains chromosomiques, préférentiellement la trisomie des

chromosomes 3, 5, 7, 9, 11, 15,19 et / ou 21. Elle est détectée au moment du diagnostic chez environ 50% des individus atteints de MGUS, SMM ou MM,

Le mécanisme sous-jacent à la HRD n'est pas bien établi, mais une hypothèse suggère que le gain de plusieurs chromosomes entiers se produirait au cours d'un seul échec mitotique plutôt que par le gain en série du chromosome au fil du temps. Seul un pourcentage limité de HRD tumoraux (<10%) ont une translocation primaire concomitante affectant l'IGH (le locus loci d'immunoglobuline est une région du chromosome humain 14 qui contient un gène pour les chaînes lourdes d'anticorps humains), mais une corrélation positive existe entre HRD et translocations affectant MYC - impliquant l'un ou l'autre IGH ou un autre locus.

En terme altérations des voies de signalisation, les tumeurs HRD sont hétérogènes ; en effet certains patients présentent de forts niveaux d'expression des gènes associés à la prolifération, tandis que d'autres sont caractérisés par une expression aberrante de gènes impliqué dans la voie de signalisation NF-κB, ou par l'expression de HGF et IL-6.

Le pronostic de HRD est plus favorables que l'hypodiploïdie (<45 chromosomes). De plus, les patients avec HRD et lésions cytogénétiques indésirables coexistantes (telles que Del (17p), t (4 ;14) et gain de 1q) ont des résultats de survie plus défavorable que les patients atteints de HRD seuls (13).

➤ **Non hyperdiploïdie :**

Elle représente la seconde anomalie en termes de fréquence, elle touche la région 14q32.3 sous la forme de translocations, et implique le gène des chaînes lourdes des immunoglobulines (IGH). Les points de cassure se produisent principalement à proximité ou à l'intérieure des régions switch des IgH.

Huit oncogènes sont impliqués d'une façon récurrente dans les translocations primitives impliquant les IgH (14) :

- Les CYCLIN D: (CCND1), 15%; (CCND2) <1%; (CCND3) 2%.
- Les gènes MAF: (MAF), 5%; (MAFB), 2%; (MAFA), <1%.
- Les gènes MMSET et FGFR3: (MMSET et FGFR3), 15%.

Les translocations d'IgH sont à l'origine d'erreurs lors de la recombinaison de l'ADN physiologique, principalement au moment de la commutation isotypique dans LB en stade terminale de maturation.

La translocation t (11 ;14) : (15)(16)

La translocation impliquant le chromosome 14 à la bande q32, locus de la chaîne lourde des immunoglobulines (IgH), a été documenté au stade le plus précoce des dyscrasies plasmocytaires. Cette translocation est la plus commune, elle est détectable dans 5% chez les myélomateux par analyse cytogénétique conventionnelle et dans (15-20%) des par hybridation interphase fluorescente in situ (FISH).

La t (11; 14) entraîne une régulation de la cycline D1, dont la surexpression favorise théoriquement la progression du cycle cellulaire. L'ARN messager de la cycline D1 est alors surexprimé.

Récemment, il a été rapporté que le t (11; 14) peut également déréguler d'autres oncogènes putatifs tels que *myeov*.

La translocation t (4 ;14) : (17)(18)(19)

La translocation t (4:14), première translocation d'IgH découverte, est responsable de la dérégulation simultanée de deux gènes à potentiel oncogène: FGFR3 et MMSET. Elle est observée dans environ 15 à 20% des patients atteints de MM et est détecté par FISH ou PCR, par transcriptase inverse.

La translocation démontre également la suppression du chromosome 13q. En raison de cette forte association, on a émis l'hypothèse que la suppression du chromosome 13q précède la translocation t (4; 14) dans la pathogenèse du MM.

Rôle des protéines FGFR3 et MMSET :

Le rôle des protéines FGFR3 et MMSET dans la pathogenèse de MM reste insaisissable.

Le MMSET est une histone méthyltransférase impliquée dans la régulation de la réparation de l'ADN, il favorise le recrutement de la protéine de liaison p53 (53BP1) dans les sites de dommages à l'ADN.

FGFR3 est l'un des quatre récepteurs de tyrosine kinase de haute affinité pour la famille de ligands FGF. Il n'est normalement pas exprimé dans les cellules plasmiques et est exprimé ectopiquement à la suite de la translocation. Il a été démontré que la signalisation de FGFR3 dans le MM entraîne la phosphorylation de STAT3 et MAPK, et se met en synergie avec les signaux IL6 dans une lignée cellulaire de plasmocytome IL6-dépendante. La signalisation FGFR3 peut remplacer l'IL6 pour la croissance et la survie de cette lignée, et l'inhibition de ces signaux entraîne l'apoptose.

Les translocations t (14 ;16) et t (14 ;20) :

Les translocations t (14;16) et t (14;20) induisent respectivement la dérégulation des protéines c-Maf et MafB (20). Les gènes MAF jouent un rôle majeur dans la différenciation plasmocytaire. Ces translocations sont associées à une signature somatique caractéristique et à la dérégulation des gènes de la famille APOBEC, dont l'un des membres (AID) joue un rôle essentiel dans la recombinaison de commutation de classe(21).

La translocation t (6 ; 14) :

La translocation rare (6 ; 14), qui n'est présente que chez ~1-2% des patients atteints de MM, se traduit par la juxtaposition du CCND3 à l'IGH amplificateurs, et donc dans la régulation positive direct de l'expression de CCND3. Les points d'arrêt sont tous situés à l'extrémité 5' de CCND3. A ce jours, aucune mutation dans CCND3 affectant uniquement les patients porteurs de t (6 ;14) n'a été rapportée. L'implication pronostique globale de cette translocation est neutre. (22)

Il s'agit d'une translocation de 6p21 identifié en séquence gamma de commutation dans une lignée cellulaire MM (11). Le point de rupture ne se situe pas à plus de 150 kb de centromérique à la cycline D3 et est associé à un niveau six fois plus élevé d'expression de la cycline D3 (CCND3)

1. b. Les Anomalies secondaires :

➤ **La délétion du bras long du chromosome 13 del (13q14) : (23)(24)**

Les délétions du chromosome 13 ont été décrites dans le MGUS et le MM, avec une incidence de l'ordre de 40–50%.

Initialement décrites comme des pertes centrées sur la région 13q14, il a été montré par la suite que la très grande majorité de ces anomalies correspondaient en fait à des monosomies 13 (15). Il n'est d'ailleurs pas certain que les rares délétions partielles (<10% des anomalies du 13) aient la même traduction biologique que les pertes complètes.

➤ **La délétion du bras court du chromosome 17 ; del (17p) : (25)**

Les études montrent que cette délétion concerne près de 10% des patients atteints de MM, mais elle demeure exceptionnelle dans les cas de MGUS.

La cible principale de ces délétions n'est pas connue à ce jour. Cependant, toutes les études se sont focalisées de manière arbitraire sur le gène TP53, sans aucun rationnel scientifique. En effet, ce gène est très rarement muté au diagnostic dans le myélome et même en phase terminale, le taux de mutation est faible. De même, la perte d'un allèle de ce gène nécessiterait une mutation du second allèle pour avoir une implication biologique. Tout cela plaide plutôt pour une cible autre que la p53, qui reste toutefois à découvrir.

➤ **La délétion de la région 1p32 : (26)**

Cette anomalie est associée à un pronostic défavorable, elle cible les deux gènes, *FAF1* (*fas associated factor 1 : gène codant pour les protéines.les maladies associées au FAF1 comprennent le syndrome de Joubert 31 et le syndrome de Brugada 9*) et / ou *CDKN2C* (*Inhibiteur de kinase cycline-dépendant 2A : un gène qui est situé sur le chromosome 9, il est exprimé de manière omniprésente dans nombreux tissus et types de cellules*). Dans la publication de l'Intergroupe Francophone du Myélome, la del (1p32) a été observée chez 7 % à 8 % des patients et présente un impact pronostique presque identique à celui de del (17p) (.

➤ **Le gain d'un bras long du chromosome 1 : (27)**

La quatrième anomalie par ordre de fréquence, est représentée par les gains de copies supplémentaires du bras long du chromosome 1. Cette anomalie n'est pas spécifique au myélome. Récemment l'équipe de Little Rock a rapporté des données d'analyse de profils d'expression génique, montrant une très forte corrélation entre des gains de 1q21 et l'hyperexpression d'un gène dénommé *CKS1B* (*la sous-unité de régulation des kinases dépendantes de la cycline 1*). Par analyse FISH ils ont montré que tous les cas d'hyperexpression de ce gène étaient associés à la présence d'une à quatre copies supplémentaires de ce gène(%)

Cette anomalie, retrouvée chez 30 à 35 % des patients. Sa ou ses cibles moléculaires exactes restent inconnues et que des études plus récentes ont identifié d'autres cibles potentielles.

➤ **Les activations de MYC :**

❖ Anomalies de MYC

La voie MYC est un acteur clé dans l'évolution des plasmocytes normaux vers le MM. Les translocations et les points de rupture impliquant ce locus se sont avérés assez hétérogènes et le plus connu est t (8; 14) (q24; q32), qui est associé au lymphome de Burkitt et au lymphome non hodgkinien et a également été décrit en MM. La même région pourrait être impliquée dans des translocations avec d'autres chromosomes (28)

Dans le MM, les translocations impliquant MYC font partie des anomalies chromosomiques les plus courantes. Une étude récente montre que ce type d'altération affecte environ 50% des patients et est associée à un pronostic défavorable (29). De plus, la dérégulation de MYC peut être occasionnée par des amplifications géniques qui, lorsque elles sont prises en compte, révèlent une altération de cet oncogène dans 55% des patients. Chez certains patients, les translocations impliquant le gène MYC n'impliquent pas toujours un partenaire Ig et pourraient survenir par une activité anormale de protéines AID.

2. DYSREGULATION DU SYSTEME IMMUNITAIRE :

i. Le microenvironnement médullaire:

L'interaction entre les cellules tumorales et le microenvironnement médullaire est essentielle pour le développement et la progression du MM.

Plusieurs types cellulaires composent le microenvironnement médullaire : les cellules hématopoïétiques, dont les lymphocytes B, T Natural killer et les ostéoclastes (résorption osseuse), ainsi que les cellules non hématopoïétiques, dont les cellules stromales, les ostéoblastes (formation osseuse) et les cellules endothéliales. Ces cellules sécrètent de nombreux facteurs contribuant à la migration et la prolifération des cellules de MM. En effet l'interaction des cellules de MM avec les cellules stromales de la MO semble être la cause de développement d'un type de résistance à certains traitements, appelé « résistance aux drogues par contacts cellulaires » (CAM-DR). Pour finir, les facteurs produits par microenvironnement peuvent être associés à l'angiogenèse, dont l'augmentation est liée à un mauvais pronostic(30).

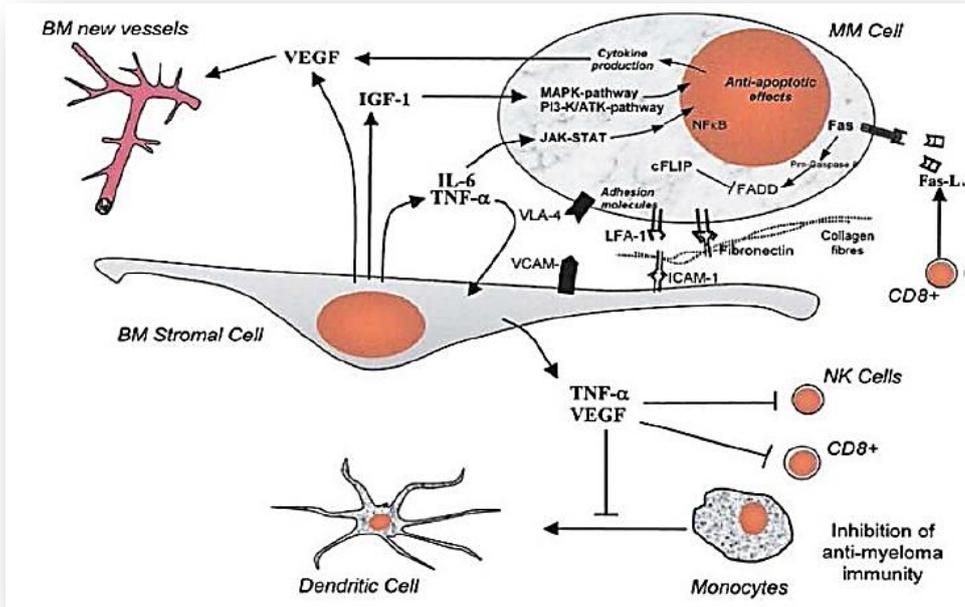


Figure 2: Microenvironnement myélomateux et complexité des voies de signalisation cellulaire.

ii. Dysrégulation cytokinique :

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. 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.

- **L' interleukine 6 (IL 6) : (31)**

L' IL-6 est sécrétée principalement par les cellules stromales de la moelle et les ostéoblastes mais aussi par les plasmocytes tumoraux.

La liaison de l'IL6 à son récepteur IL6-R (IL 6R: se compose de deux chaînes polypeptidiques: une chaîne α spécifique qui se lie à l'IL 6 avec une faible intensité et ne traduit pas de signal et une chaîne β (gp130) qui transmet le signal à la surface des cellules) ; induit l'activation des voies de signalisation telles que MEK/MAPK, JAK/STAT3, et PI3K/Akt, jouant a un rôle essentiel dans la survie des plasmocytes en induisant l'expression des protéines à fonction antiapoptotique de la famille Bcl-2 : bcl-X1 et mcl-1.

- **L' interleukine-1b (IL-1b) :** (32)

Secrétée par les plasmocytes myélomateux (non par les plasmocytes normaux), elle semble être un évènement initial et essentiel de l' évolution d' une MGUS vers un myélome. Elle stimule la différenciation osteoclastique à partir des CFU-GM médullaires, la production d' enzymes ostéolytiques par les ostéoclastes et la sécrétion d' IL-6 par les cellules du stroma médullaire. Elle joue également un rôle essentiel dans l' expression des molécules d' adhésion par les plasmocytes.

- **IL-17 :** (33) (34)

L'IL-17 est produite par les lymphocytes Th17 qui sont en nombre plus élevé dans le sang et la moelle de sujets atteints de MM. L'IL-17 stimule la croissance des cellules myélomateuses et stimule également la formation et l'activation des ostéoclastes. Par ailleurs, in vitro, un anticorps monoclonal anti-IL-17A inhiberait la croissance et l'adhésion de lignées myélomateuses et diminuerait leur production d'IL-6, tout en inhibant la différenciation d'ostéoclastes dérivés de précurseurs médullaires humains. Dans un modèle murin de MM, l'administration d'anticorps anti-IL-17A diminuait in vivo la charge tumorale ainsi que l'ostéolyse, faisant de cette cytokine une nouvelle cible thérapeutique dans l'ostéopathie du MM.

- **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 de LIF et l'IL 11 à la surface des lignées myélomateuses et également l'oncostatine M, qui semble être corrélés à l'évolutivité de la maladie. (35)

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. (36)

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. (37)

- **Tumor necrosis factor alpha (TNF alpha):**

Le TNF alpha est présent en quantité augmentée dans le microenvironnement médullaire des patients porteurs de MM. Il régule positivement l'expression de molécules d'adhésion impliquées dans l'interaction entre le plasmocyte et le stroma médullaire et induit la prolifération des plasmocytes en activant la voie de signalisation NF-kB. (38)

- **Membres de la famille du TGF- β :**

Le TGF- β , présent dans la matrice osseuse et libéré lors de la résorption, est produit par les cellules myélomateuses et les cellules stromales médullaires ; il stimule la production d'IL-6 et RANKL, le développement des Th17, et augmente l'ostéolyse et diminue la formation osseuse au cours du MM (39).

- **BAFF :**

Une augmentation de la production locale de BAFF a été retrouvée au cours du MM. En dehors de son rôle dans le développement et la survie des cellules B, BAFF stimule également la différenciation ostéoclastique et l'activation des ostéoclastes matures, indépendamment de RANKL (40).

- **Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) /VEGFR :**

Secrété par les cellules tumorales et stromales, le VEGF participe à l'angiogenèse au sein de la moelle osseuse, c'est aussi un facteur de croissance et de migration des cellules myélomateuses.

La liaison du VEGF a son récepteur (VEGF – R1) induit l'activation des voies PI3/Akt ou MEK/Erk et influe donc sur la migration, l'adhésion et la prolifération cellulaire. Ces activités présentent un intérêt thérapeutique, ainsi les études ont montré qu'en bloquant le VEGF les cellules entrent en apoptose et une inhibition de la sécrétion de VEGF et IL-6 est observée (41).

- **L' insuline growth factor 1 (IGF-1):**

L' IGF-1 est un facteur de survie et de prolifération cellulaire dont le taux sérique augmente avec l' évolution du MM et qui indique un mauvais pronostic. Il induit la croissance, la survie et la migration des plasmocytes. En effet, la phosphorylation du récepteur a l' IGF-1 (IGF-1R), active les voies de signalisation qui induisent l' expression

des protéines anti-apoptotiques Bcl-XL et Bcl-2, et l' inhibition du facteur pro-apoptotique BIM (42).

Le récepteur à l' IGF-1 est exprimé dans 50% des cas de MM, mais est surexprimé dans les myélomes avec la translocation t (4;14) (43). Les voies de signalisation, agissant en aval de l'IGFR, ont été impliquées dans la résistance aux médicaments. Ainsi, dans le myélome multiple, l'activité IGF-1/IGF-1R pourrait réduire la sensibilité des cellules aux inhibiteurs du protéasome, mais ces résultats restent controverses (44).

- **Chimiokines :**

Les chimiokines sont exprimées à des taux plus élevés dans le sang périphérique et la moelle osseuse de sujets atteints de MM.

Le CCL3 stimule la formation des ostéoclastes et la résorption osseuse, il augmente également les effets de l'IL-6 et de RANKL sur la formation ostéoclastique et renforce les interactions entre cellules myélomateuses et cellules stromales via l'augmentation de l'expression de molécules d'adhésion telle l'intégrine $\beta 1$ (45).

L'expression médullaire de CCL20 corrèle avec l'extension de l'ostéolyse radiologique, et cette association pourrait en partie être liée au recrutement des lymphocytes Th17 qu'elle favorise (46).

CXCL12 est une chimiokine produite en grande quantité par les cellules myélomateuses et joue un rôle important dans le recrutement local des précurseurs ostéo-clastiques, leur mobilité ainsi que leur différenciation et activation(47).

iii. Les interactions cellulaires :

Grace à l' expression des molécules d' adhésion, les cellules myélomateuse vont pouvoir adhérer aux protéines de la matrice extracellulaire (ECM) (collagène, fibronectine et laminine) et sur les cellules stromales (48). Trois principales molécules d' adhésion sont exprimées par les plasmocytes tumoraux:

- VLA-4 et VLA-5 (very late antigene 4 et 5), qui se lient à la fibronectine et la laminine d'ECM ou le VCAM-1.
- LFA-1, qui se lie à l' ICAM-1.

- Syndecan-1 ou CD138, dont le ligand est le collagène de type I.

Ces adhésions entre les plasmocytes tumoraux, les cellules stromales et les protéines d'ECM ont un double rôle. Elles sont responsables dans un premier temps du recrutement des plasmocytes dans la MO. Elles permettent ensuite la sécrétion des cytokines qui favorisent la survie et la croissance des plasmocytes par 4 voies de signalisation, dont chacune de ces voies est une cible thérapeutique potentielle. (49)

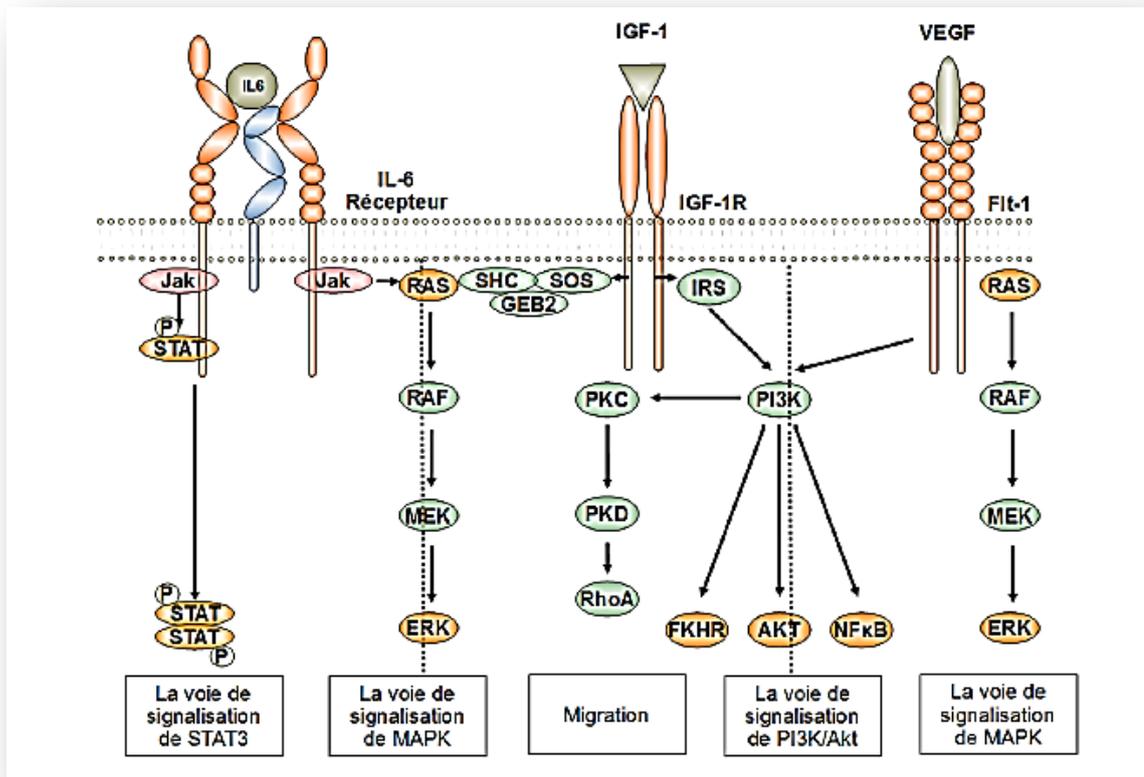


Figure 3: Schéma des voies de signalisation activées dans le MM (Adapté de Bruno et al. Leukemia, 2005).

IL-6: Interleukin 6; JAK: Janus Kinase ; STAT: Signal Transducer And Activator Of Transcription; PTP/SHP: Protein-Tyrosine Phosphatase ; SHC: Src Homology 2 Domain Containing Transforming Protein ; GRB2: Growth Factor Receptor Bound Protein 2 ;SOS: SOS Ras/Rac Guanine Nucleotide Exchange Factor; RAS: Rat Sarcoma Viral Oncogene Homolog ; MEK: MAPK/ERK Kinase ; ERK: Extracellular Signal-Regulated Kinase ; IGF1R: Insulin Growth Factor 1 Receptor ; IRS: Insulin Receptor Substrate ; PI3K: Phosphatidylinositol-4, 5-Bisphosphate 3-Kinase ; AKT: V-Akt Murine Thymoma Viral Oncogene Homolog ; PKC: Protein Kinase C ; PKD: Protein Kinase D ; RhoA: Ras Homolog Family Member A; FKHR: Forkhead Box ; NF κ B: Nuclear Factor Kappa B ; VEGF:Vascular Endothelial Growth Factor ; Flt-1: Fms Related Tyrosine Kinase 1.

➤ **la voie JAK/STAT :**

Parmi les protéines JAK, les membres JAK1, JAK2 et Tyk2 sont activées et phosphorylées sur tyrosine en réponse à l'IL 6. L'activation de ces membres, conduit à l'activation en cascade d'une voie de signalisation intracellulaire essentielle, la voie JAK/STAT.

Les protéines STAT (pour signal transducer and activation of transcription) sont des facteurs de transcription normalement présents sous forme monomérique et inactive dans le cytoplasme. En réponse à une stimulation par l'IL 6, les protéines STAT1 et STAT3 sont phosphorylées sur tyrosine par les protéines JAK, forment des dimères allant dans le noyau se fixer à des éléments spécifiques situés au niveau des promoteurs de gènes cibles, dont ils régulent la transcription.(50)

Le rôle de ces facteurs de transcription dans la prolifération, la différenciation et/ou leur rôle antiapoptotique ont été évoqués. Il a été démontré que STAT3 active la transcription du gène Bcl-XL à fonction antiapoptotique dans la lignée myélomateuse U266 dépendante d'IL 6, et que l'utilisation de dominants négatifs de STAT3 induit l'apoptose de ces cellules.

De plus, une activation constitutive de STAT3 est retrouvée dans la plupart des moelles de patients porteurs de MM, ce qui suggère que cette activation de la voie STAT joue un rôle essentiel pour la survie des cellules myélomateuses in vivo. (51)

➤ **la voie PI-3K/Akt :**

L'activation de la voie PI 3K conduit à la phosphorylation sur sérine et thréonine de la protéine à fonction antiapoptotique AKT/PKB, agissant sur de nombreux substrats, dont Bad et le facteur de transcription FKHL-1.

L'IL 6 et l'IGF 1 activent la voie PI 3K/AKT dans les cellules myélomateuses, participant probablement à la survie de ces cellules, mais aussi l'activation des PKC par la PI 3K agirait sur la migration des cellules myélomateuses.(52)

➤ **la voie des MAPK :**

Les MAPK sont des protéines à activité sérine-thréonine kinases, impliquées dans la progression du cycle cellulaire et dans la prolifération cellulaire .

L'activation de la voie p21ras induit la phosphorylation et l'activation de Raf-1 et des MAPK. Cette activation fait intervenir plusieurs systèmes, dont celui de l'IL 6, l'activation des protéines Shc, Grb2 et Sos1. En effet, en réponse à l'IL 6, la protéine Shc est phosphorylée sur tyrosine, ce qui permet le recrutement à la membrane plasmique du complexe Grb2/Sos1 activé. Sos1 est un facteur d'échange pour Ras, permettant le passage de la forme RasGDP inactive à la forme RasGTP active, et l'activation subséquente de la voie Raf/MAPK.

L'activation de la voie Ras/MAPK par l'IL 6 est probablement essentielle au cours du MM pour la prolifération des cellules. Le blocage de cette voie grâce à des ARN antisens anti-MAPK inhibe la prolifération d'une lignée myélomateuse murine dépendante d'IL 6, ainsi que la prolifération de cellules myélomateuses proliférant en présence d'IL 6. (53)

➤ **la voie NF-Kb :**

Les protéines de la famille NF-kB ont un rôle important dans le contrôle de la survie cellulaire. De nombreux agents actuellement utilisés dans le traitement du myélome inhibent cette voie : la dexaméthazone, le thalidomide, les inhibiteurs du protéasome.

Les activateurs de NF-kB comme le TNF alpha induisent la phosphorylation sur sérine des protéines IjB, et leur dégradation par la voie des ubiquitines/protéasome, libérant alors le complexe NF-kB qui pénètre dans le noyau et joue son rôle de facteur de transcription en agissant sur les promoteurs de gènes cibles. Selon le contexte cellulaire, NF-kB peut induire la survie cellulaire ou l'apoptose.

Dans des lignées myélomateuses et chez les patients, la résistance à l'apoptose induite par la dexaméthasone pourrait être liée à son incapacité à inhiber la fixation des complexes NF-kB p50/p65 à l'ADN. (54)

iv. Mécanisme ostéolytique :

La destruction osseuse observée au cours du MM se fait par l'intermédiaire d'ostéoclastes de morphologie normale, mais nombreux et très actifs. L'augmentation de l'activité de résorption osseuse est mise en évidence au contact des cellules myélomateuses dans tous les cas de maladie active, indépendamment de la présence ou non d'images lytiques radiologiques. L'hyperrésorption ostéoclastique est précoce au cours du MM et initialement couplée à la formation osseuse. Un découplage apparaît lors de l'évolution, marqué par une diminution de la formation osseuse qui accompagne l'apparition des lésions ostéolytiques. L'hyperrésorption osseuse est associée à l'infiltration tumorale et corrèle avec la masse tumorale. C'est un processus local, adjacent aux foyers tumoraux (55).

Les interactions entre les plasmocytes tumoraux et le microenvironnement osseux, par contacts cellulaires ou production de facteurs solubles (facteurs d'activation ostéoclastique), revêtent une importance considérable dans la croissance tumorale et l'ostéolyse du MM (56). Les facteurs d'activation ostéoclastique peuvent être produits par les plasmocytes tumoraux eux-mêmes, ou par les cellules du microenvironnement osseux sous l'influence des cellules myélomateuses.

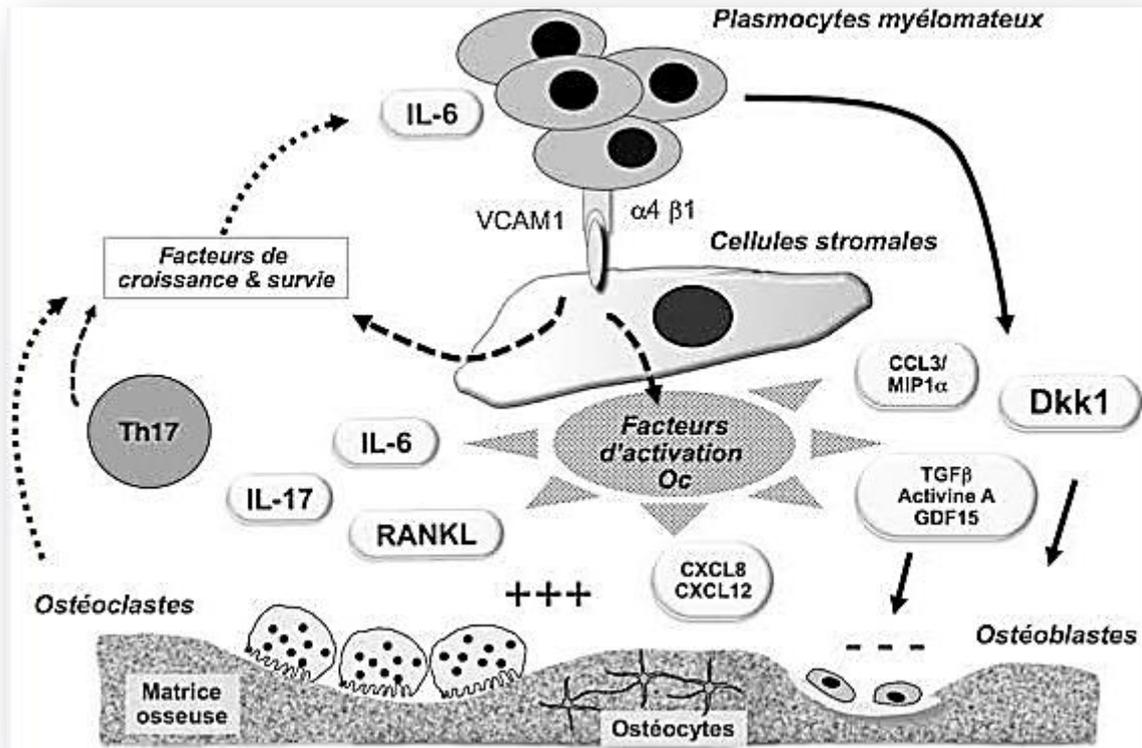


Figure 4: Mécanismes de l'ostéolyse du myélome.

✓ **Hyper résorption osseuse : (57) (58)**

L'activité ostéoclastique est augmentée de façon marquée dans le MM, sous l'effet de diverses cytokines et chemokines produites par les cellules myélomateuses, ou par les cellules stromales stimulées par les cellules myélomateuses. Plusieurs molécules ont été identifiées, dont RANK ligand (RANKL, receptor activator for nuclear factor kappa b ligand), l'ostéoprotégérine, MIP-1 α , l'IL-6 et l'IL-3, ainsi que MCP-1, IL-8 et SDF-1. En retour, certaines molécules produites directement ou indirectement par les ostéoclastes sont essentielles pour la croissance et la survie des cellules myélomateuses (IL-6 par exemple). Cela crée un « cercle vicieux » dans lequel le processus de résorption osseuse relègue des facteurs de croissance qui augmentent la masse tumorale qui, en retour, exacerbe le processus ostéolytique.

✓ **Diminution de l'activité ostéoblastique :**

En plus de l'augmentation de l'activité ostéoclastique, l'activité ostéoblastique est fortement diminuée dans le MM, sous l'influence de divers inhibiteurs de la différenciation

des ostéoblastes comme l'IL-3 - 57 - et l'IL-7, ainsi que Dickkopf (DKK1), produit par les plasmocytes tumoraux, inhibiteur de la voie de signalisation Wnt qui joue un rôle important dans l'ostéogénèse. Outre les lésions osseuses lytiques, les principales conséquences de la prolifération plasmocytaire clonale du MM qui se manifestent sur le plan clinique et biologique sont la production de l'Ig monoclonale, l'insuffisance médullaire, l'atteinte rénale et l'hypercalcémie.

3. DYSREGULATION CELLULAIRE : (59)

Les interactions complexes entre les cellules immunitaires, non immunitaires et malignes du myélome influencent la progression de la MM.

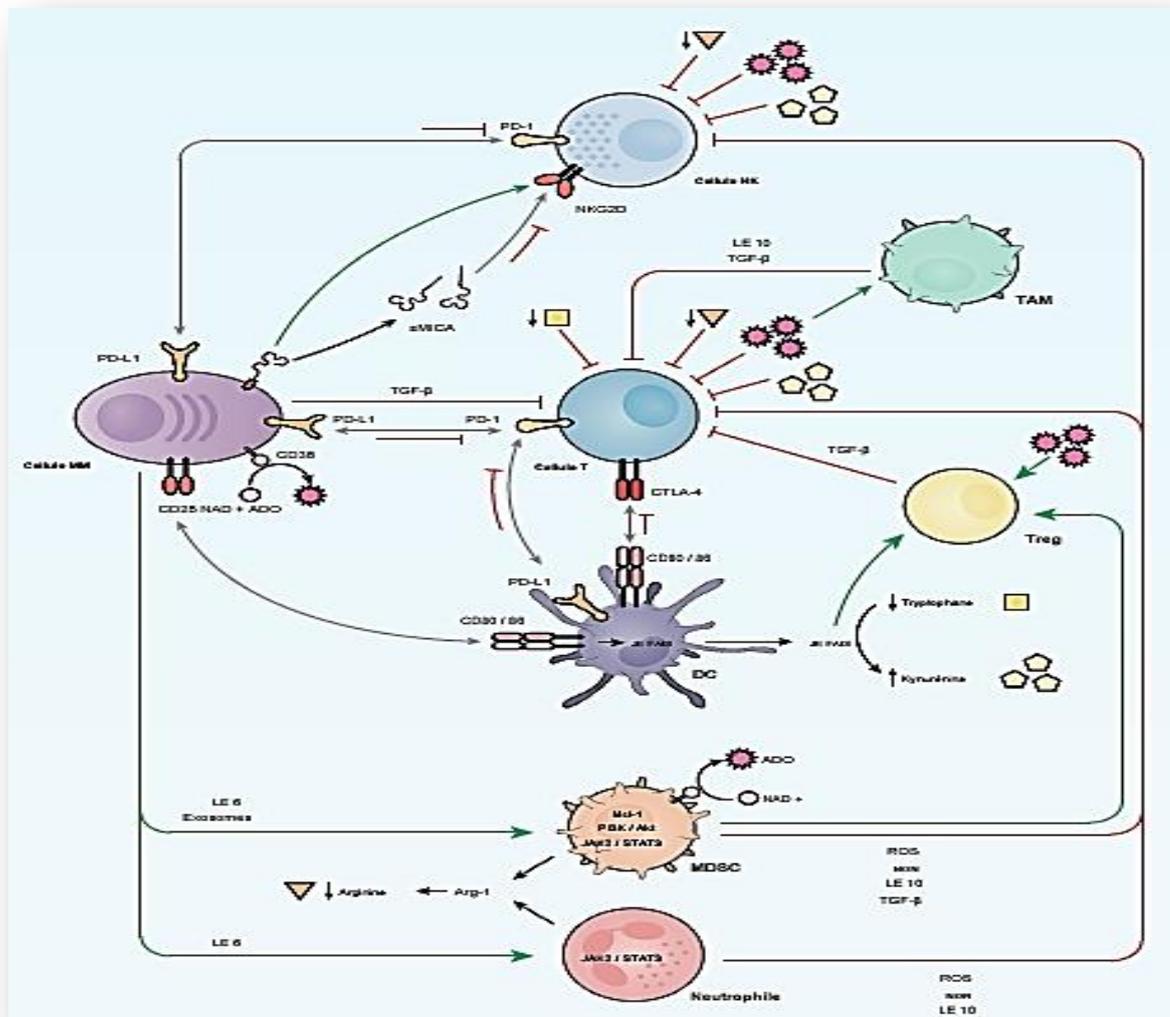


Figure 5: Représentation schématique des principales altérations du système immunitaire décrites chez les patients atteints de myélome multiple (MM).

Les cellules Briefly, T et les cellules tueuses naturelles (NK) sont inhibées à la fois par des facteurs solubles et des contacts de cellule à cellule avec des cellules myélomateuses ou d'autres populations de cellules immunitaires. Les flèches grises se réfèrent à l'union récepteur-ligand, les flèches vertes représentent l'activation tandis que les barres rouges indiquent l'inhibition. En ce qui concerne les facteurs solubles, les carrés font référence au tryptophane, les pentagones à la kynurénine, les cercles à pointes à l'adénosine (ADO) et les triangles à l'arginine. TAM: macrophages Associés aux tumeurs; Treg:lymphocytes T régulateurs; MDSC: cellules suppressives dérivées de myéloïdes;IDO: indoleamine-2,3-dioxygénase.

Macrophages associés aux tumeurs (TAM) :

Les macrophages associés aux tumeurs (TAM) constituent une composante abondante du microenvironnement du myélome qui améliore la survie des cellules myélomateuses et la résistance aux médicaments grâce à différents mécanismes .Au sein de la niche MO, les TAM acquièrent un profil de sécrétion caractérisé par une grande production d'IL-6, d'IL-10 et de facteurs proangiogéniques, fournissant un milieu optimal pour la croissance des cellules myélomateuses.

De plus, les TAM, similaire à la population de macrophages M2, seront responsables de de faible cytotoxicité contre les cellules tumorales en raison de leur production limitée d'oxyde nitrique (NO) et de cytokines pro-inflammatoires, et d'une faible capacité de présentation d'antigène.

Il existe plusieurs rapports décrivant une association entre l'infiltration de macrophages, la vascularisation et le pronostic de la maladie. Il a été montré que le nombre de macrophages M2 était significativement augmenté dans la BM des patients MM par rapport à MGUS et SMM, et avec des donneurs sains, ce qui suggère que la cellule plasmatique maligne pourrait être impliquée dans ce changement vers un phénotype de type M2.

Cellules suppressives dérivées de myéloïdes (MDSC) :

Les cellules suppressives dérivées de myéloïdes (MDSC) sont un groupe hétérogène de cellules myéloïdes immatures dotées de la capacité de supprimer l'activation, la prolifération et la capacité cytotoxique des cellules effectrices T et NK.

Les données in vitro indiquent que les MDSC soutiennent la progression du MM en inhibant les cellules effectrices et en améliorant le développement de T reg, et même en se différenciant en ostéoclastes. De plus, les cellules MM favorisent la survie des MDSC grâce à une régulation positive de Mcl-1, sécrétion d'IL-6, qui entraîne l'expansion des MDSC par l'activation de plusieurs cascades moléculaires telles que PI3K / Akt ou JAK / STAT3, et par l'accumulation de niveaux élevés d'ADO (Adénosine) par la conversion de NAD +.

Les neutrophiles :

Dans le cadre du MM, les neutrophiles présentent des défauts fonctionnels, tels qu'une diminution de l'activité lysozyme et une augmentation de la sécrétion d'Arg-1 (Arginase 1) présentant donc un comportement immunosuppresseur.

En fait, les patients atteints de MM ont une augmentation des taux sériques d'Arg1, qui épuise l'arginine sur le microenvironnement tumoral, un acide aminé essentiel pour la prolifération des cellules T et NK.

De plus, à mesure que la maladie évolue de MGUS à MM, les neutrophiles activent progressivement la voie JAK-2 / STAT3 en réponse à l'exposition aux cellules MM, ce qui soutient davantage la niche immunotoléro-gène en raison de la production de signaux pro-inflammatoires et de survie. Il est intéressant de noter que le rapport neutrophile / lymphocyte (NLR) au moment du diagnostic est capable de prédire à la fois le résultat chez les patients NDMM (nouveau diagnostiqué) traités avec de nouveaux agents, et le pronostic chez les patients au jour +100 après la greffe autologue de cellules souches.

Les cellules dendritiques CD:

Le rôle et le statut général des CD dans le MM ne sont pas encore clairs. De nombreuses études ont conclu que les CD de patients MM ont des capacités de stimulation des

lymphocytes T altérées, alors que des résultats contradictoires existent concernant la fréquence et le phénotype des CD.

Les cellules tueuses naturelles (cellules NK) :

les patients atteints de MGUS et de MM présentent un enrichissement de la population de cellules NK par rapport aux adultes en bonne santé.

Initialement, les cellules myélomateuses sont sensibles à la lyse induite par les cellules NK car elles expriment des niveaux élevés de l'auto-antigène induit par le stress MICA (le ligand du récepteur NKG2D). En revanche, à mesure que la maladie évolue, les cellules myélomateuses perdent l'expression de MICA et une excrétion de MICA se produit, ce dernier phénomène étant directement corrélé à la progression de la maladie.

En outre, certains auteurs ont rapporté que l'expression de NKG2D était diminuée dans les cellules NK de patients MM, tandis que d'autres n'ont trouvé aucune expression différentielle par rapport aux donneurs sains

. Concernant le DNAM-1, son expression est réduite sur les cellules NK de patients atteints de myélome avec une maladie active par rapport aux patients en rémission ou d'individus en bonne santé.

De plus, contrairement aux donneurs sains, les cellules NK de patients atteints de myélome expriment la molécule PD-1, ce qui atténue encore plus leur fonctionnalité. Il a été rapporté que la fonctionnalité des cellules NK est inhibée par des cytokines immunosuppressives trouvées dans le milieu tumoral, telles que l'ADO, qui inhibe l'activité lytique des cellules NK ou TGF- β , qui inhibe la différenciation des cellules CD16 + NK fonctionnelles de son CD16 homologues.

Les Lymphocytes B :

La lignée des cellules B est fortement compromise dans MM, avec un équilibre déplacé vers une forte prolifération de plasmocytes malins. En effet, les patients MM présentent à la fois une diminution des lymphocytes B CD19 +, inversement corrélé au stade de la maladie, et une capacité réduite à sécréter des immunoglobulines polyclonales et à se différencier en plasmocytes sécrétant des anticorps.

De plus, le risque d'évolution vers le MM symptomatique à partir des stades présymptomatiques (MGUS et SMM) est directement lié à la proportion de plasmocytes normaux de la moelle osseuse au moment du diagnostic. De plus, le nombre de cellules B régulatrices (B regs) augmente le risque de transition du MGUS au MM symptomatique, soutenant le milieu de la moelle osseuse en réduisant à la fois la lyse médiée par NK des cellules MM et en produisant de l'IL-10

Cellules T :

Au cours du MM, l'altération la plus fréquemment décrite chez les patients est la diminution du nombre de lymphocytes T CD4 +, qui est associée à une survie sans progression (SSP) et une survie globale (OS) plus faibles et à une probabilité de rechute plus élevée.

Dans le MM, une augmentation ou une diminution du rapport Th1 / Th2 ont été observées, ce qui rend difficile d'élucider les implications cliniques de ces découvertes. De plus, la production de TGF- β et IL-6 des cellules MM et des BMSC induit la différenciation des cellules T naïves en cellules Th17, un sous-ensemble de lymphocytes T CD4 + immunosuppresseurs, qui, en tant que boucle de rétroaction positive, sécrète différentes cytokines favorisant l'expansion des cellules MM

En ce qui concerne les cellules T cytotoxiques, il a été noté une augmentation du nombre total de cellules T CD8 + dans les MGUS et les MM symptomatiques par rapport aux donneurs sains.

Plus récemment, Zavidij et al ont constaté qu'au cours de la progression de la maladie, une déplétion de la mémoire du sous-ensemble de cellules T CD8 + est observée, étant ainsi plus abondante chez les individus sains et MGUS par rapport au myélome couvant (SMM) et au MM actif

Lymphocytes T régulateurs (T regs):

La plupart des auteurs ont rapporté que les patients MM ont un pourcentage de Treg plus élevé par rapport aux donneurs sains, suggérant que les cellules myélomateuses échappent au moins partiellement au système immunitaire grâce à l'augmentation de cette population. En

effet, des travaux récents suggèrent que ce scape immunitaire survient tôt dans le développement de la maladie, car il a déjà été décrit chez des patients atteints de SMM.

De plus, le nombre de Treg peut être utilisé comme biomarqueur de la progression de la maladie, car les patients avec un pourcentage de Treg plus élevé présentaient une SG plus faible.

IV. DIAGNOSTIC DU MYELOME MULTIPLE:

1. Circonstances de découverte:

Elles sont très variables et rendent compte de la multidisciplinarité de cette maladie (hématologie, mais aussi rhumatologie, médecine interne et néphrologie). Toutefois les 2 circonstances les plus fréquentes sont les manifestations ostéoarticulaires et l'altération de l'état général. La présentation sémiologique est faite selon les organes concernés.

Un MM peut également être diagnostiqué lors de la surveillance d'une GMSI

Un bilan biologique systématique peut révéler une anomalie dont l'exploration fera le diagnostic de myélome: augmentation franche de la VS, anémie, hypercalcémie, pic monoclonal sur une électrophorèse...(60)

2. Critères diagnostiques de myélome multiple:

L'International Myeloma Working Group (IMWG) a publié, fin 2014, une actualisation des critères diagnostiques du myélome multiple.

Critères diagnostiques révisés du MM et du MM indolent de l'IMWG (61)

Définition du myélome multiple symptomatique :

Présence d'une plasmocytose médullaire clonale $\geq 10\%$ ou biopsie osseuse en faveur ou plasmocytome extra médullaire et de l'un ou plusieurs des évènements liés au myélome (MDE) suivants:

Les évènements liés au myélome:

- Présence d'une atteinte organique pouvant être attribuée à la gammopathie sous-jacente, particulièrement (CRAB):
 - C pour hyperCalcémie: calcémie $>0.25\text{mmol/l}$ ($>10\text{ mg/l}$) par rapport à la limite supérieure ou $\geq 2,75\text{ mmol/l}$ ($>110\text{mg/l}$)
 - R pour insuffisance Rénale: clearance de la créatinine $<40\text{cc/minute}$ ou créatinémie $>177\text{mmol/l}$ ($> 20\text{ mg/l}$)
 - A pour Anémie: taux d'hémoglobine $> 2\text{ g/dl}$ en dessous de la limite inférieure ou $< 10\text{ g/dl}$
 - B pour Bones: une ou plusieurs lésions ostéolytiques sur les radiographies du squelette, le scanner ou le PET/CT.
- L'un ou plusieurs des nouveaux biomarqueurs d'évolutivité (SLiM):
 - Plasmocytose médullaire clonale $\geq 60\%$
 - Ratio chaînes légères libres sériques impliquées/non impliquées ≥ 100
 - 1 lésion focale à l'IRM (d'au moins 5 mm de taille)

Définition multiple myélome indolent

Les 2 critères doivent être respectés :

Composant monoclonal sérique (IgG or IgA) $\geq 30\text{ g/l}$ ou composant monoclonal urinaire $\geq 500\text{ mg/24 h}$ et/ou plasmocytose médullaire clonale 10–60%

Absence des évènements liés au myélome (CRAB et SLiM) ou amylose

3. DIAGNOSTIC IMMUNOLOGIQUE:

1) Exploration sérique :

a. Recherche et identification du composant monoclonal

➤ Electrophorèse des protéines sériques (62)

Différentes fractions protéiques sont identifiées selon leur vitesse de migration et leur charge. Electrophorèse des protéines sériques: comparaison de la technique en capillaire de zone Capillarys (Sebia) et de l'électrophorèse en gel d'agarose Hydrasys (Sebia). Sur le tracé, l'Ig monoclonale s'objective par une bande ou un pic étroit visible le plus souvent dans la zone des β ou γ globulines. L'EPS est une analyse qualitative et quantitative.

➤ **Immunofixation des protéines sériques (63)**

L'immunofixation est un outil clinique très utilisé lors de l'exploration des anomalies protéiniques. En effet, elle permet de confirmer la clonalité de la bande visualisée à l'EPS, de typer l'Ig monoclonale. Comme, elle permet parfois d'identifier et de caractériser une Ig monoclonale non détectée par l'EPS.

b. Dosage pondéral des immunoglobulines (GAM) : (64)

Il s'agit d'un dosage quantitatif spécifique par l'immunonéphélométrie qui mesure la quantité d'Immunoglobulines, afin d'apprécier l'immunosuppression

c. Dosage des chaînes légères libres CLL : (65)

Les chaînes légères libres d' immunoglobulines (CLL) sont de deux types, kappa (κ) et lambda(λ), chacune d'elles est constituée d'une seule chaîne polypeptidique d'environ 220 acides aminés soit une masse moléculaire de 22,5kD. Les CLL κ (PM = 25 kDa) sont de façon prédominante à l'état de monomères alors que les CLL λ se présentent sous forme de dimères (PM = 50 kDa).

Les plasmocytes produisent une quantité plus importante de chaînes légères que de chaînes lourdes pour assurer une conformation correcte et stable des immunoglobulines. Ainsi, après l'assemblage de l'immunoglobuline complète, il reste quelques chaînes légères en excès, ces chaînes sont appelées « chaînes légères libres CCL»

i. Techniques de dosage des CLL : FreeLite (66)

La technique FreeLite (The Binding Site, Birmingham, Royaume-Uni) permet le dosage des CLL sériques par immunonephélectrométrie ou turbidimétrie. Elle est adaptée sur différents automates de laboratoire et utilise des anticorps polyclonaux monospécifiques des CLL κ ou λ ; son principe est résumé dans la figure. Les valeurs sériques usuelles ont été définies par J.A. Katzmman et sont présentées dans le tableau 1.

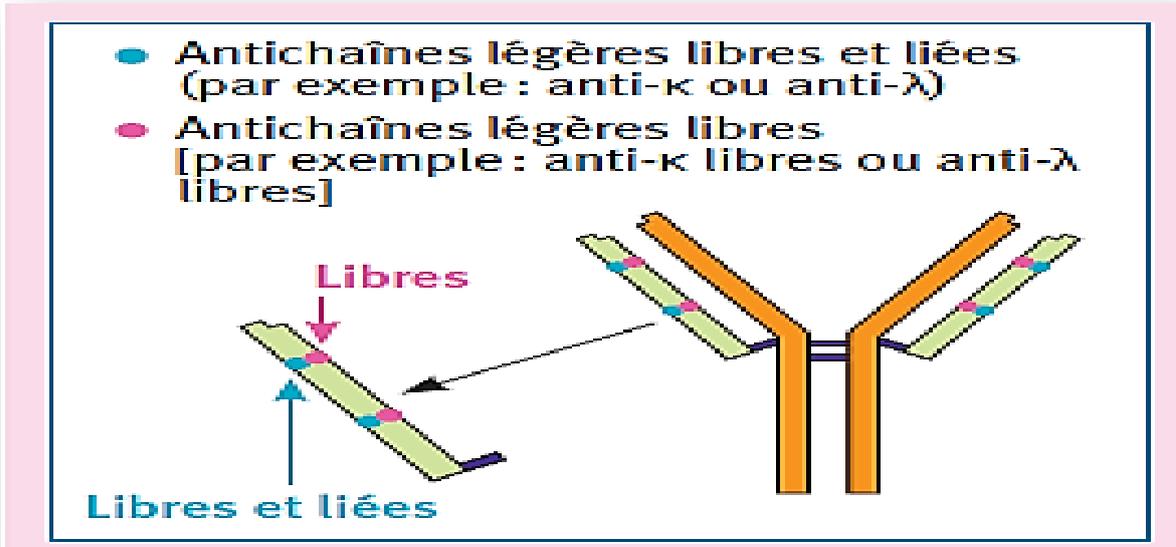


Figure 6: Principe du dosage des chaînes légères libres

: spécificité par rapport au dosage global des chaînes légères. Le dosage global des chaînes légères prend en compte les chaînes libres et liées alors que la technique FreeLite™ ne mesure que les chaînes légères libres, en ne se liant qu'à des épitopes cachés lorsque les chaînes légères sont liées aux chaînes lourdes.

Tableau 1: Valeurs normales du dosage sérique des chaînes légères libres (67)

Dosage	Médiane	Normale
κ (mg/l)	7,3	3,3-19,4
λ (mg/l)	12,7	5,71-26,3
κ / λ	0,58	0,26-1,65
κ / λ et insuffisance rénale	1,12	0,37-3,1

ii. Intérêt de dosage des CLL :

La concentration des CLL dans le sérum est le reflet direct de la production pour autant que la clairance rénale soit normale. Seul le dosage dans le sérum est recommandé actuellement pour la mise en évidence d' une stimulation des lymphocytes de la lignée B,

apprécier le degré de gravité d' une GM et suivre, sous traitement, l' évolution de la maladie proliférative

Les études montrent que la sensibilité de l' EPS est trop faible pour être utilisé comme test unique de dépistage. Par contre, l' association EPS et CLL montre une très bonne sensibilité pour le dépistage des myélomes multiples, des amyloses AL ainsi que les myélomes multiples à chaînes légères. Ainsi l' intérêt clinique du dosage des CLL est triple : pour le diagnostic, le pronostic et la surveillance (68)

Tableau 2: Normes du Ratio κ/λ dans le sérum

Pathologies	Normes R κ/λ	Spécificité
Sans insuffisance rénale	0,26 –1,65	93 %
Avec insuffisance rénale	0,3 –3,3	99 %

Tableau 3: Interprétation(69)

Si R κ/λ normal avec augmentation des CLL κ et augmentation des CLL λ	Augmentation polyclonale ou insuffisance rénale
Si R κ/λ augmenté	Présence d'une CLL κ monoclonale
Si R κ/λ diminué	Présence d'une CLL λ monoclonale

d. Examen complémentaires :

✓ **Dosage de l'albumine : (70)**

Le taux sérique d'albumine est généralement abaissé. Une hypoalbuminémie (moins de 35g/l) est constatée chez 40% des patients. Elle est la conséquence du syndrome inflammatoire et éventuellement d'insuffisance rénale. L'hypoalbuminémie est un facteur de pronostic important.

✓ **Dosage de la Béta 2 microglobuline : (71)**

La β 2-microglobuline (β 2-m) sérique est un paramètre biologique capital dans le MM. C'est un marqueur de la prolifération lymphoplasmocytaire qui reflète l'importance de la masse tumorale.

✓ **Protidémie : (72)**

L'augmentation du taux des protéines est très fréquente chez les patients atteints du MM, pouvant dépasser 100g/l. Une hyperprotidémie reflète l'augmentation de la masse protéique circulante dans le MM.

✓ **Protéine C réactive (CRP) : (73)**

La protéine C réactive (CRP) est un marqueur de l'activité du MM. Elle est synthétisée par les hépatocytes en réponse à l'IL6. Indirectement, la CRP reflète le taux sérique d'IL6 qui joue un rôle physiopathologique majeur dans le MM.

2) Exploration urinaire : (74)

Recherche et identification de la protéine de Bence Jones :

Dans 15 % des cas les plasmocytes ne sécrètent que des chaînes légères d'immunoglobuline et l'électrophorèse des protéines sérique ne décèle pas de pic mais une hypogammaglobulinémie portant sur les immunoglobulines polyclonales. On retrouve alors des chaînes légères dans les urines sous forme d'une protéinurie dite de Bence-Jones. On procède donc à la recherche des protéines sur les urines de 24 H

➤ **Electrophorèse des protéines urinaires (EPU) :**

Cette technique a pour but de séparer les protéines en fonction de leurs poids moléculaires sur gel d'agarose ou polyacrylamide, dont l'intérêt est la détection de PBJ. Comme elle peut détecter l'origine glomérulaire ou tubulaire de la protéinurie.

➤ **Immunofixation des protéines urinaires (IPU) :**

L'immunofixation ou recherche de protéinurie de Bence-Jones est une technique qualitative permettant d'identifier le composant monoclonal (CM) constitué de CLL. Cette technique combine une séparation des protéines classiques par électrophorèse, et une immunoprécipitation en gel par des antisérums

V. DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL DU MM: (75) (76) (77)

- a) **Une immunoglobuline monoclonale de signification indéterminée (« MGUS » des anglo-saxons) :** se présentant comme un clone plasmocytaire de faible quantité et non évolutif.

Les MGUS ont un taux d'immunoglobuline monoclonale 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 en absence de tout symptôme osseux, hématologique, rénal, et d'hypercalcémie. Mais il s'agit potentiellement d'un myélome et il convient de contrôler une à deux fois par an l'absence d'évolutivité.

b) Une autre hémopathie lymphoïde B responsable de la synthèse d'une immunoglobuline monoclonale :

- La macroglobulinémie de Waldenström : la présence d'une IgM monoclonale est évocatrice d'une macroglobulinémie de Waldenström. Cette affection se distingue du MM par une infiltration lymphoplasmocytaire localisée à la moelle osseuse, aux ganglions lymphatiques et à la rate. Les lésions osseuses sont exceptionnelles. Des taux élevés de macroglobuline favorisent l'apparition d'un syndrome d'hyperviscosité avec des manifestations oculaires et neurologiques
- L'amylose AL, sans myélome caractérisé.
- Autres hémopathies lymphoïdes B pouvant s'accompagner de la présence d'une immunoglobuline monoclonale (lymphome non hodgkinien, leucémie lymphoïde chronique, maladie des chaînes lourdes alpha).

c) **Une immunoglobuline monoclonale réactionnelle** (au cours d'une infection virale, maladie auto-immune ou hépatopathie).

VI. FORMES CLINIQUES : (78)

Le myélome multiple se présente sous plusieurs formes comme il peut être asymptomatique multiple.

1. les myélomes sécrétant une immunoglobuline complète

- ☞ Sont les plus fréquents : à IgG (60%), à IgA (20%), à IgD (2%). Le ratio kappa/lambda est de 2/1.

2. Myélome a chaines légères : 10-24 % MM

- ☞ Signes manquants:
 - VS normale,
 - protidémie normale.
 - absence de pic en gamma,
- ☞ mais un bon signe indirect sur électrophorèse Sg
 - hypogammaglobulinémie
- ☞ Diagnostic sur Immunoélectrophorèse des PT urinaires
 - Chaînes légères
- ☞ Mauvais pronostic
- ☞ Atteinte rénale fréquente

3. Myélome non sécrétant :

- ☞ infiltration plasmocytaire sans sécrétion
- ☞ Dg sur la cytologie + IF des plasmocytes ; avec des AC anti κ , anti λ intra cytoplasmique

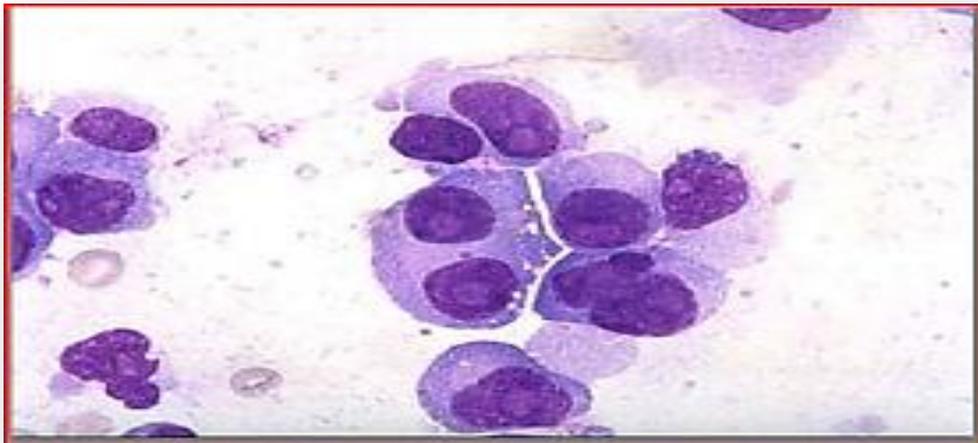


Figure 7: coupe montrant une infiltration plasmocytaire en cas de myélome non sécrétant (Le Bricon T 2002)

4. Le plasmocytome solitaire

- ☞ Plasmocytome osseux :
 - Prolifération plasmocytaire localisée sur les os longs.
- ☞ Plasmocytome extra-médullaire :
 - voies aérodigestives supérieures: ORL, gastrique.....
 - diagnostic histologique (biopsie)
 - 3 évolutions possibles :
 - aigue sarcomateuse
 - lente
 - dissémination vers un myélome multiple
- ☞ Le traitement par radiothérapie locale suffit.

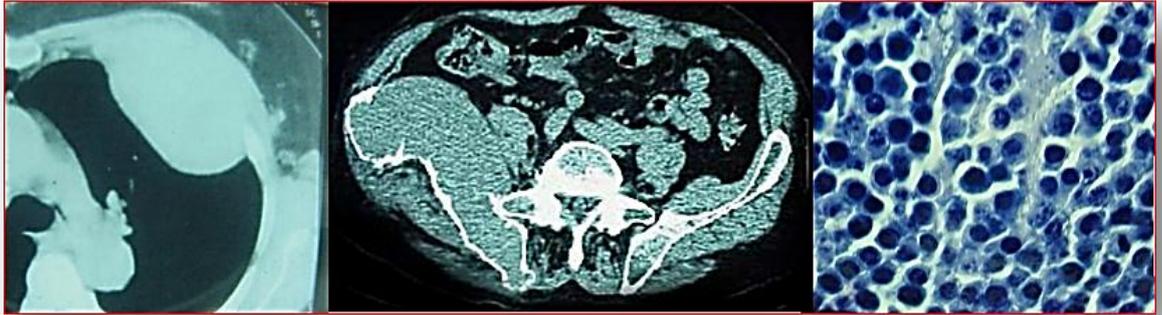


Figure 8: Plasmocytome médullaire (Le Bricon T 2002)

5. Leucémie a plasmocytes :

- ☞ Tableau de LA + syndrome tumoral hématopoïétique
- ☞ Plasmocytes circulants $> 2000/\text{mm}^3$
- ☞ Pronostic très sombre.

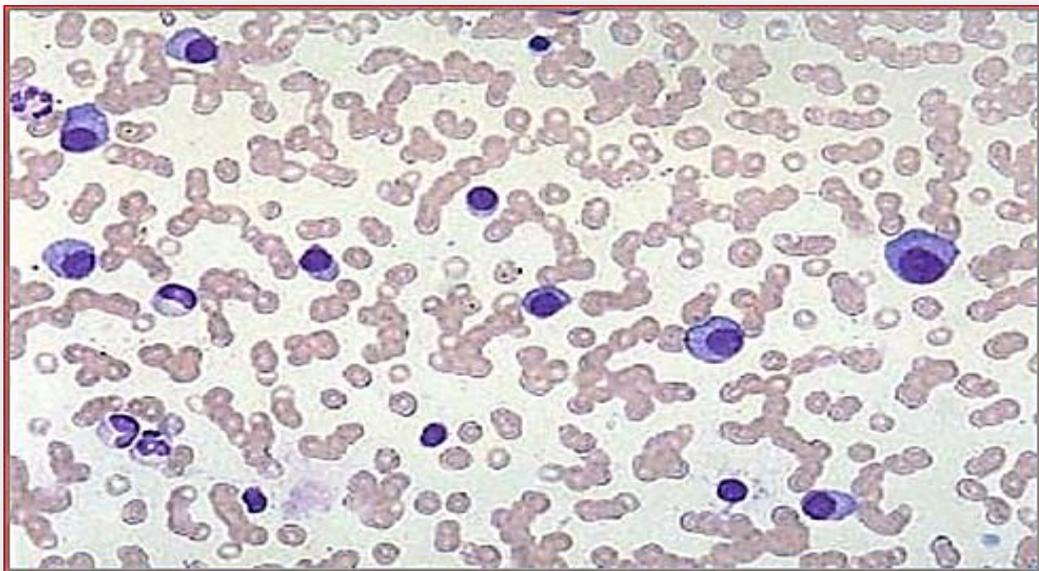


Figure 9: Coupe médullaire en cas de leucémie a plasmocytes

VII. PRONOSTIC DU MYELOME MULTIPLE :

Le pronostic du myélome multiple est totalement dépendant de la maladie elle-même. Chez certains patients, le myélome peut être très grave alors que pour d'autres, les patients peuvent vivre avec la maladie pendant encore 15 ou 20 ans. (79)

A. Système de stratifications :

Le pronostic de MM a été évalué au début à l'aide de 2 systèmes de stratifications basés sur la masse tumorales mais qui ont certaines limites:

A.1. Durie-Salmon Staging (DSS) (80)

Ce système, présente l'inconvénient d'être non reproductible, il comprend :

Tableau 4: Classification de DURIE et SALMON

Stade	Les critères
I	Tous les éléments suivant : H _g >100 g/l, IgG<50 g/l, IgA<30g/l Calcium normal Taux d'excrétion de protéine monoclonale urinaire <4g/jr Lésions osseuses lytiques
II	Ne satisfaisant pas ni aux critères 1 ni 2
III	Au moins un des éléments suivant : H _g <85 g/l, IgG>70g/l, IgA>30g/l Calcium>12g/l Taux d'excrétion de protéine monoclonale urinaire>12g/jr Lésions osseuses lytiques
A	Créatinine< 177umol/l
B	Créatinine> 177umol/l

A.2. International Staging System (ISS) (80)

Ce système est plus reproductible mais comprend l'albumine sérique qui peut être affectée par des facteurs qui ne sont pas spécifiques à la maladie.

Tableau 5: Index Pronostique International (ISS, International Staging System des auteurs anglo-saxons).

Stade	Définition	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

Une nouvelle version révisée ISS 2015 (RISS) inclut 2 autres paramètres ; taux de LDH et les anomalies chromosomiques (CA défavorables): t(4 ;14),t(14 ;16),del (17p).

Le système (RISS) combine la masse tumorale (ISS) et la biologie de la maladie (présence de CA à haut risque ou taux élevé LDH) pour créer un index pronostique unifié.

Cette classification permet d'anticiper la réponse au traitement, et à l'avenir de choisir des stratégies thérapeutiques personnalisées.

Tableau 6: Index Pronostique International Révisé (R-ISS, Revised International Staging System)

	Caractères	Fréquence(%)	Survie a 5 ans(%)
Stade I	ISS I Absence d'anomalie cytogénétique de haut risque LDH normale	28	82
Stade II	Aucun critère du stade I ou III	62	62
Stade III	ISS III Anomalie cytogénétique de haut risque LDH augmentée	10	40

B. Etude des paramètres pronostiques:

➤ **L'albumine :**

L'albumine est une protéine synthétisée par le foie ; appelée la protéine négative de l'inflammation ; Elle représente 35% à 50% des protéines sériques totales. Sa synthèse est surtout régulée par la pression oncotique colloïdale. Elle intervient dans le transport sanguin de nombreux constituants plasmatiques (exemples : cholestérol, bilirubine non-conjuguée,

calcium...). L'albumine participe aussi au maintien de la pression oncotique (rôle majeur) et à l'équilibre acido-basique.

À l'état sain, l'albumine est la principale protéine retrouvée dans le sang. En cas de myélome, les hormones (ou cytokines) produites par cette tumeur (majoritairement l'interleukine 6) inhibent la production d'albumine dans le foie de sorte que le taux sanguin diminue. (81)

➤ **La bêta 2 microglobuline $\beta 2m$:**

La $\beta 2$ -M est globuline de masse molaire faible. Elle fait partie du groupe des « low molecular weight proteins » (LMWP). Elle est produite par toutes les cellules nucléées de l'organisme (excepté les trophoblastes) également par les cellules tumorales.

Elle existe sous deux formes, la forme libre dans les liquides biologiques dont le sang, les urines, le liquide céphalo-rachidien (LCR) et les dialysats ; Et la forme liée aux membranes des cellules nucléées où elle constitue la chaîne légère des molécules HLA de classe I. (82)

Intérêt dans le Pronostic :

La $\beta 2$ -M est un marqueur de première intention dans le myélome multiple et les lymphopathies B malignes. Sa détermination sérique ou urinaire présente un grand intérêt en biologie clinique comme marqueur tumoral et index d'évolutivité et de pronostic dans différentes maladies du système hématopoïétique. (83)

Dans la première situation, au cours du myélome multiple, la concentration sérique de la $\beta 2$ -M est d'autant plus élevée que la masse tumorale est importante. Cependant, son élimination étant rénale, la valeur sérique est augmentée en cas d'insuffisance rénale, situation non exceptionnelle dans le MM, l'insuffisance rénale étant elle-même un facteur pronostique péjoratif.

La $\beta 2$ -M est donc un facteur pronostique primordial, même si sa signification n'est pas univoque. Il est communément admis que la valeur pronostique de la $\beta 2$ -M est linéairement corrélée à sa concentration sérique. (84)

➤ **Lactate déshydrogénase LDH :**

Le lactate déshydrogénase (LDH) est une enzyme intracellulaire ubiquitaire qui catalyse la transformation réversible du pyruvate en lactate en présence de NAD⁺/NADH. Il s'agit d'un tétramère de 135 kDa composé de deux types de sous-unités H (Heart, cœur) et/ou M (Muscle). La composition en sous-unités définit cinq isoenzymes dont la répartition tissulaire est spécifique. (85)

La LDH étant un des facteurs pronostiques liés à la malignité intrinsèque du clone plasmocytaire myélomateux ; Sa concentration sérique était marquée avec un taux seuil supérieur à 300 UI/l. Ces concentrations élevées des LDH ont été retrouvées dans les myélomes en phase terminale. (86)

Un taux élevé de LDH traduit une agressivité élevée et évoque un haut taux de prolifération cellulaire. (87)

➤ **Les anomalies génétiques défavorables :**

Valeur pronostic de la t(4,14) :

La t (4;14) est associée à un pronostic défavorable, mais plusieurs éléments doivent être pris en compte pour l'interpréter correctement. D'abord, certains facteurs comme la délétion 1p32 (88) et la trisomie 21 peuvent aggraver considérablement sa valeur pronostique, tandis que les trisomies 3 et 5 peuvent au contraire la neutraliser (89). Par ailleurs, différentes données cliniques ont suggéré que le bortezomib, chef de file des inhibiteurs du proteasome, avait un intérêt particulier chez les patients porteurs de t (4;14). L'utilisation désormais large de cette drogue a probablement contribué à diminuer le pronostic défavorable de cette anomalie. Enfin, il est cliniquement clairement établi que certaines t (4;14) confèrent un pronostic effroyable, alors que d'autres semblent neutres. Une dissection moléculaire de cette anomalie est en cours.

Valeur pronostic de la t(14,16) :

Les données sur la valeur pronostique de la t (14;16) sont contradictoires, en raison de la difficulté de les établir vu la faible incidence de cette translocation. Bien qu'inclus dans l'International Staging System récemment révisé au même titre que la t (4;14) et la del (17p), il semblerait que son poids pronostique soit en fait neutre. (90)

Valeur pronostic de la délétion 13q :

Il s'agit de la première anomalie à avoir été identifiée comme associée à une médiane de survie plus courte. Depuis, il a été clairement démontré que son impact pronostique n'était lié qu'à sa fréquente association à la t(4;14) et la del(17p). Elle ne doit donc plus être recherchée aujourd'hui. (91)

Valeur pronostic de la t(11,14) :

La présence d'anomalies t(11,14) chez les patients myélomateux a été associée à une aggravation et l'agressivité de la maladie. Cette translocation ne possède pas de valeur pronostique particulière mais présente désormais un intérêt thérapeutique puisque la majorité des patients concernés ont une sensibilité accrue au venetoclax, inhibiteur spécifique de Bcl-2. (91)

Valeur pronostic des gains 1q :

La valeur pronostique réelle de ces gains 1q fait l'objet d'un débat. En raison de la fréquence de cette anomalie chromosomique, il ne peut s'agir d'un paramètre pronostique fort, au même titre que la del(17p). Des données récentes suggèrent que le nombre de copies 1q pourrait jouer un rôle, les patients à risque élevé étant ceux ayant plus de trois copies (amplification 1q), mais cela devra être confirmé dans des études prospectives. (92)

VIII. PRISE EN CHARGE DU MYELOME MULTIPLE

Le myélome reste, à ce jour, une maladie incurable, qui rechute même en cas de réponse prolongée après une thérapie initiale. Ces quinze dernières années, une meilleure compréhension de la physiopathologie et de l'hétérogénéité du MM a mené au développement de nouvelles molécules et de stratégies de prises en charge individualisées. Ces molécules diffèrent des traitements classiques par leurs modes d'action et par leurs profils de toxicité.

Les six classes thérapeutiques actuellement approuvées par l'Agence européenne des médicaments (EMA) dans le traitement du MM sont : les stéroïdes, les inhibiteurs du protéasome (PI), les agents immunomodulateurs (Imid), les agents alkylants, les inhibiteurs

des histones désacétylases (HDAC) et les anticorps monoclonaux. Ces molécules sont associées, en diverses combinaisons, pour exercer une pression sélective sur les différents sous-clones tumoraux. De nombreuses directives quant au choix du traitement adéquat sont disponibles, comme celles de l'European Myeloma Network ou de l'IMWG.

A. Stratégies thérapeutiques :

A.1. Thérapies initiales

La considération thérapeutique dans le myélome nécessite de distinguer deux groupes de patients, ceux éligibles à un traitement intensif (moins de 65 ans, voire 70 ans pour certains et absence de co-morbidité importante) de ceux non éligibles à une autogreffe de cellules souches hématopoïétiques (ASCT) (de façon générale, les patients de plus de 65 ans).

Pour les patients inéligibles à l'ASCT, le traitement standard consiste en plusieurs cycles d'une association incluant un agent immunomodulateur (lénalidomide) ou un inhibiteur du protéasome (bortézomib), en combinaison avec un glucocorticoïde (prednisone) et avec un agent alkylant (melphalan). Deux combinaisons validées par l'EMA ont démontré une efficacité équivalente : bortézomib-melphalan-prednisone ou lénalidomide-dexaméthasone.

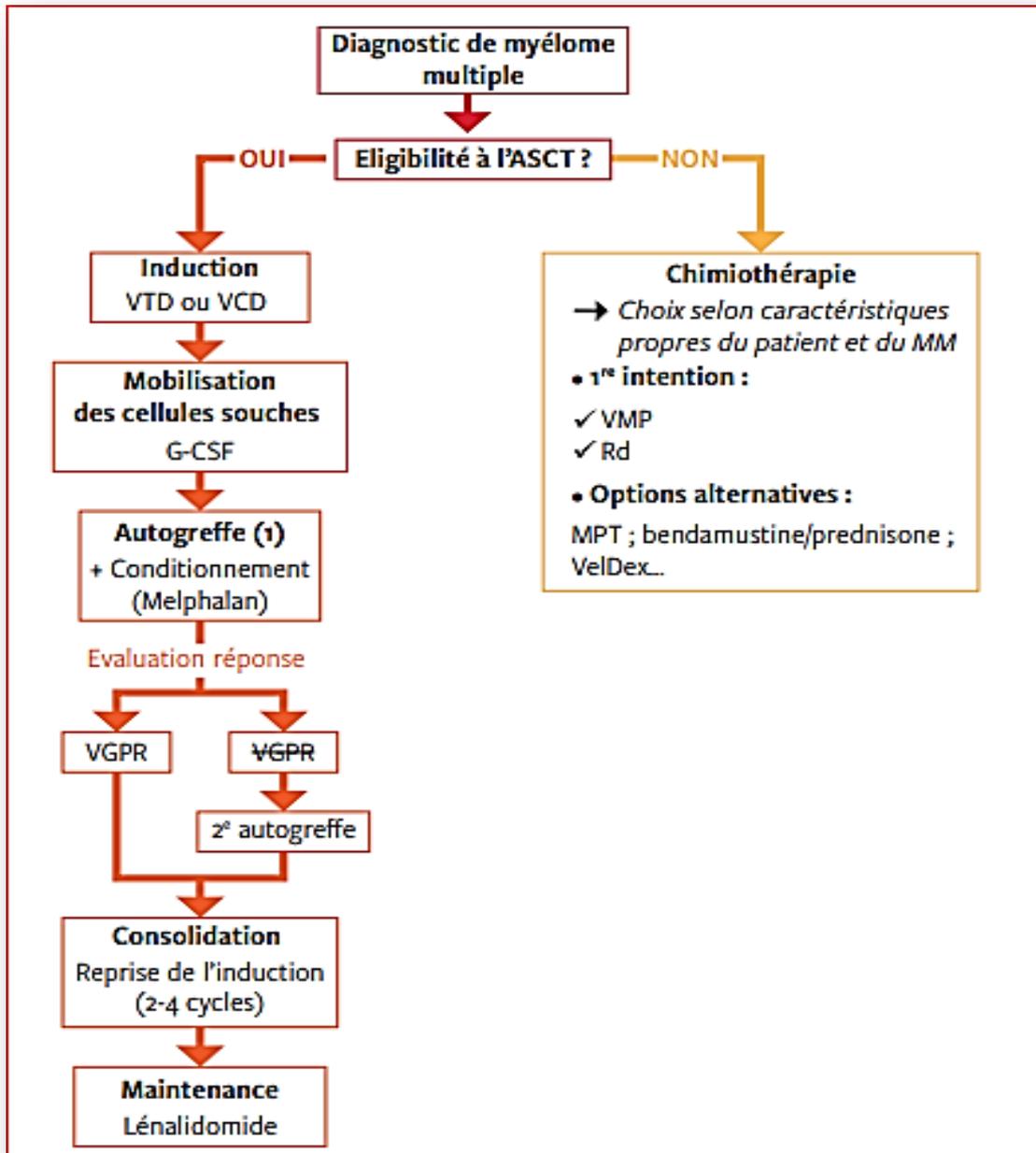


Figure 10: Approche thérapeutique des thérapies initiales. Drs LOUISSE VRANCKEN et al, Rev Med Suisse.

➤ **Cas particulier du myélome asymptomatique**

En l'état des connaissances, aucun traitement n'est recommandé pour les myélomes asymptomatiques et seule une surveillance est préconisée. Le MM asymptomatique représente 10 à 15 % des myélomes. (93)

Pour la surveillance des patients, les recommandations en 2010 de l'IMWG préconisent de répéter le bilan deux à trois mois après le diagnostic (électrophorèse des protéines sériques, électrophorèse et immunofixation des protéines dans les urines de 24 heures, NFS, calcémie, créatininémie).

Si les résultats sont stables, les examens seront de nouveau répétés tous les quatre à six mois pendant un an, puis tous les six à 12 mois. En cas de progression d'une anomalie à l'un des examens, des radiographies du squelette à la recherche de lésions osseuses doivent être réalisées (94).

A.2. Traitement de la rechute

Plusieurs aspects sont pris en compte lors de la sélection du traitement après rechute, notamment l'âge, la fonction rénale, le profil d'effets secondaires et les comorbidités. Pour les patients jeunes (et donc en rechute après une première ASCT), on peut reprendre le traitement d'induction, mais souvent le choix se porte sur une molécule de seconde génération (carfilzomib, ixazomib, lénalidomide), plus puissante ou une deuxième autogreffe.

B. Les nouvelles molécules thérapeutiques :

i. Immunothérapie :

L'immunothérapie est une approche thérapeutique qui consiste à manipuler le système immunitaire d'un patient pour lutter contre sa maladie ou prévenir son apparition. Différentes approches intéressantes sont actuellement à l'essai, comme la vaccination peptidique, les anticorps bispécifiques qui combinent une cible sur le plasmocyte tumoral et une cible sur un effecteur immunitaire et des lymphocytes reprogrammés (CAR-T, « chimeric antigen receptor T cells »). Ces derniers sont des lymphocytes T génétiquement modifiés par des technologies d'ingénierie cellulaire et dotés d'un récepteur spécifique qui reconnaît les cellules malignes exprimant l'antigène cible.

ii. Thérapies ciblées

Les anticorps monoclonaux diffèrent des thérapies moléculaires conventionnelles par leur capacité à recruter des cellules de l'immunité innée et adaptative afin de détruire les cellules

tumorales. Les anticorps CD38 (daratumumab) et CS1 (élotuzumab) ont été approuvés pour le traitement de patients MM.

Le daratumumab est un anticorps humain dirigé contre le CD38 qui a démontré une activité antiproliférative et qui agit sur le microenvironnement tumoral, en déplaçant les cellules T régulatrices et en favorisant l'expansion des cellules T cytotoxiques (93). Il a été approuvé par la Food and Drug Administration (FDA) chez les patients ayant reçu 3 cycles préalables de traitement incluant un IP et un Imid, ou chez les patients réfractaires à la fois à un PI et un Imid.

L'élotuzumab, quant à lui, se fixe au CS1 (cell surface glycoprotein CD2 subset 1), surexprimé dans plus de 95 % des cas de MM (95). L'élotuzumab exerce son activité par l'inhibition de l'adhésion des cellules MM aux cellules stromales de la moelle, par ADCC (antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity) et par l'activation des cellules NK. Il a été approuvé par la FDA dans le traitement du MM récidivant et réfractaire. (96)

C. Évaluation de la réponse au traitement

L'évaluation de la réponse au traitement du myélome repose essentiellement sur le suivi du composant monoclonal. Chez les patients ayant un composant monoclonal mesurable à la fois dans le sang et les urines, il est nécessaire d'évaluer la réponse à la fois sur les protéines sériques et sur les protéines urinaires.

Le dosage des chaînes légères libres sériques est réservé aux patients dont la maladie n'est pas mesurable sur l'un des deux critères suivants : immunoglobuline monoclonale sérique supérieure ou égale à 5 g/L pour les isotypes IgG et IgA ou protéine monoclonale urinaire supérieure ou égale à 200 mg/L par 24 heures.

Pour qu'il soit applicable, il faut également que la valeur basale du taux des sFLC (mesurée au moment du diagnostic initial) soit au moins de 100 mg/L. (97)

L'examen de la moelle osseuse n'est pas systématique et n'est indiqué que dans deux situations pour caractériser la réponse : chez les patients dont l'évaluation immunochimique montre une négativité de l'immunofixation dans le sang et les urines, et chez ceux dont la maladie n'est mesurable ni par les dosages sériques et urinaires de la protéine monoclonale, ni par le dosage des CLL sériques. (98)

**PARTIE
PRATIQUE**

Les Objectifs de notre travail :

1. Analyser les facteurs pronostiques suivants chez les patients MM diagnostiqués :
Albumine, β 2-microglobuline sérique, rapport des chaînes légères κ/λ
2. Etablir la valeur prédictive de ces facteurs pour la survie et comparer les résultats avec ceux de la littérature

Patients et méthodes

I- TYPE D'ETUDE :

Il s'agit d'une étude rétrospective descriptive et analytique, étalée sur une période de 7 ans, allant de 2014 à Avril 2021.

II- PATIENTS :

Nous avons inclus 100 cas de MM répertoriés à l'unité d'immunologie de l'CHU Hassiba BEN BOUALI Blida et pour lesquels un dossier médical était exploitable.

1- Recueil des données :

Le recueil des données a été effectué par analyse des dossiers de l'unité d'Immunologie de l'UHU. Pour chaque patient plusieurs paramètres ont été recueillis puis regroupés et intégrés dans une base de données informatique.

- *les caractéristiques épidémiologiques :*

Noms et prénoms, âge, sexe, date de diagnostic, service de provenance,

- *les résultats des analyses biologiques , réalisées dans le cadre du diagnostic, mais également pour l'évaluation pronostique :*

la protidémie, l'électrophorèse des protéines sériques (EPS) (zone de migration, taux du composant monoclonal), l'immunotypage sérique, le dosage pondéral des immunoglobulines (Ig) , la recherche et l'identification de la Protéinurie de Bence Jones (PBJ), complications et traitement

- *Paramètres de Pronostic :*

β_2 microglobuline, Albumine, Rapport des chaînes légères κ/λ (RFLC)

2- Critères de sélection :

- **Critères d'inclusion :**

Nous étudions les patients ayant consulté au service d'hématologie du Centre Anti cancer (CAC) de Blida, répondant au critère diagnostique de l'IMWG pour le MM (ANNEXE) et ayant bénéficiés d'un suivi régulier à notre niveau .

- **Critères d'exclusion :**

Les autres types des hémopathies malignes ont été exclus de notre étude.

Les dossiers incomplets ou inexploitable ont été systématiquement exclus de l'étude.

3- Analyse des données :

L'analyse des données est effectuée en utilisant le logiciel l'Excel 2007. Nous avons effectué une analyse descriptive des caractéristiques sociodémographiques, biologiques, thérapeutiques et évolutives des patients. Pour les variables quantitatives, nous avons calculé les moyennes et écarts.

III- MATERIELS :

1- Matériel biologique :

Le sang est prélevé sur tube sec après ponction veineuse, puis coagulé .Le sérum est obtenu après centrifugation (3600 tours pendant 10 minutes). La conservation se fait à +4°C dans la sérothèque du laboratoire.

Les échantillons urinaires analysés sont d'un recueil de 24h .

2- Matériel non biologique :

- Automate d'électrophorèse et d'immunofixation **SAS1/2 Helena**.
- Automate **SPA Plus** pour la néphélométrie Laser .

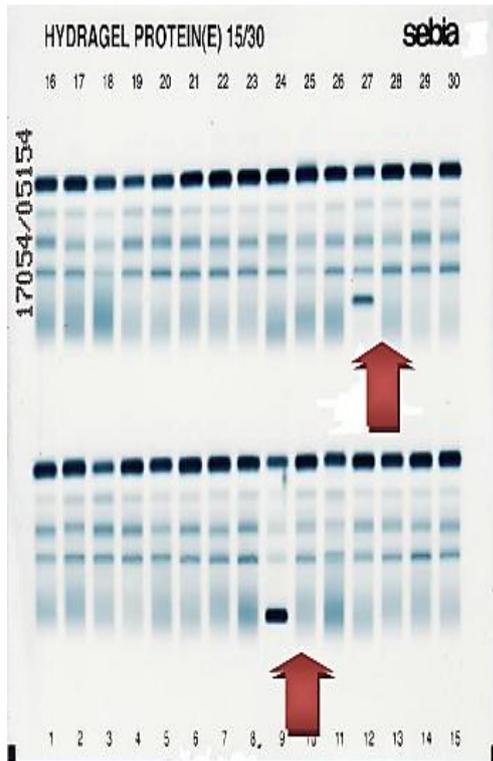
IV- METHODES :

1- L'électrophorèse des protéines sur gel d'agarose :

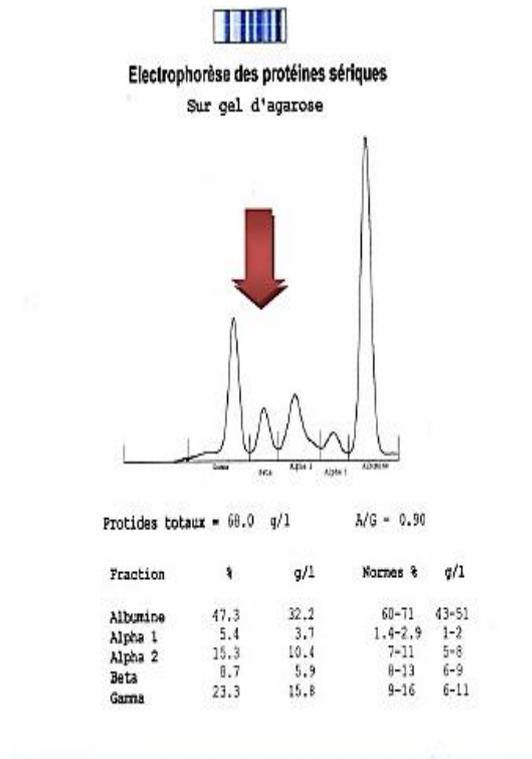
Principe :

La technique utilisée est semi-automatisée, elle est réalisée sur gel d'agarose, support dans lequel les protéines migrent selon leur taille et leur charge électrique. Le PH du tampon se situant entre 8 et 9, les protéines se comportent comme des anions. Plus le PH du tampon s'écarte du point isoélectrique d'une protéine, plus la migration de cette protéine sera importante vers l'anode. La lecture se fait sur densitomètre dans lequel la bande

d'électrophorèse passe entre une source lumineuse et une cellule photoélectrique, la quantité de la lumière parvenant à la bande est inversement proportionnelle à la quantité du colorant présent sur celle-ci. On admet en première approximation que cette quantité de colorant est elle-même proportionnelle à la quantité de protéines présentes (99)



-A-



-B-

A: Résultat de la migration des protéines sériques sur gel d'agarose /Hydrigel protéine30

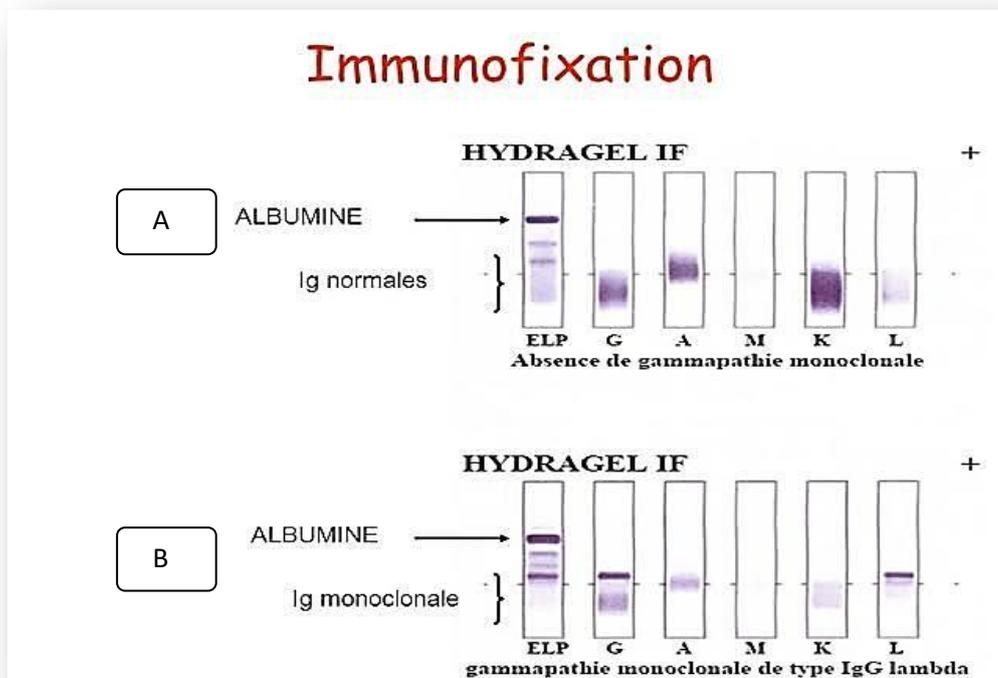
B: Protidogramme illustrant l'intégration densitométrique du cas n°27 sur le gel d'agarose

Figure 11:Résultat d'une EPS réalisée sur gel d'agarose ((Laboratoire de biochimie, HMIMV ; 2011).

2- L'immunofixation :

Principe :

L'immunofixation est une technique d'immunoprécipitation en gel. Sur les gels sont prédéfinies des pistes de migration électrophorétiques sur les quelles sont déposés les échantillons plus ou moins dilués. Après séparation électrophorétique des constitutions du sérum, les différentes pistes sont incubées en présence d'antisérums spécifiques (selon la NABM, le diagnostic d'une Ig mc par immunofixation nécessite l'emploi d'au minimum 5 antisérums monospécifiques). L'Ig, lorsqu'elle est présente, est immunoprécipitée dans le gel. Après lavage, l'application d'un colorant des protéines permet de visualiser la réaction. (100)



A : Résultat normal

B : : MM IgG de type λ

Figure 12:Résultat de l'immunotypage par IF des protéines sérique (Francois HELLE, techniques mmunologiques, 2018).

3-La néphélémétrie Laser :

Principe :

L'Immunonéphélémétrie à rayon laser est réalisée sur un néphélémètre, elle est basée sur la mesure de la dispersion d'un rayon LASER par complexes immuns formés en milieu liquide. Le LASER (Light Amplification by Stimulated Emission of Radiation) est un émetteur de lumière monochromatique dans le visible ou l'infrarouge, cohérente, possédant une intensité élevée et susceptible d'être concentrée en un réseau très fin. Lorsque l'on met dans la cuve de mesure une protéine et l'antisérum spécifique correspondant, et, dans certaines conditions opératoires (milieu réactionnel, nature et concentration des réactifs, temps des réactions, température...), l'intensité des rayons dispersés est proportionnelle à la quantité de complexes immuns formés. (101)

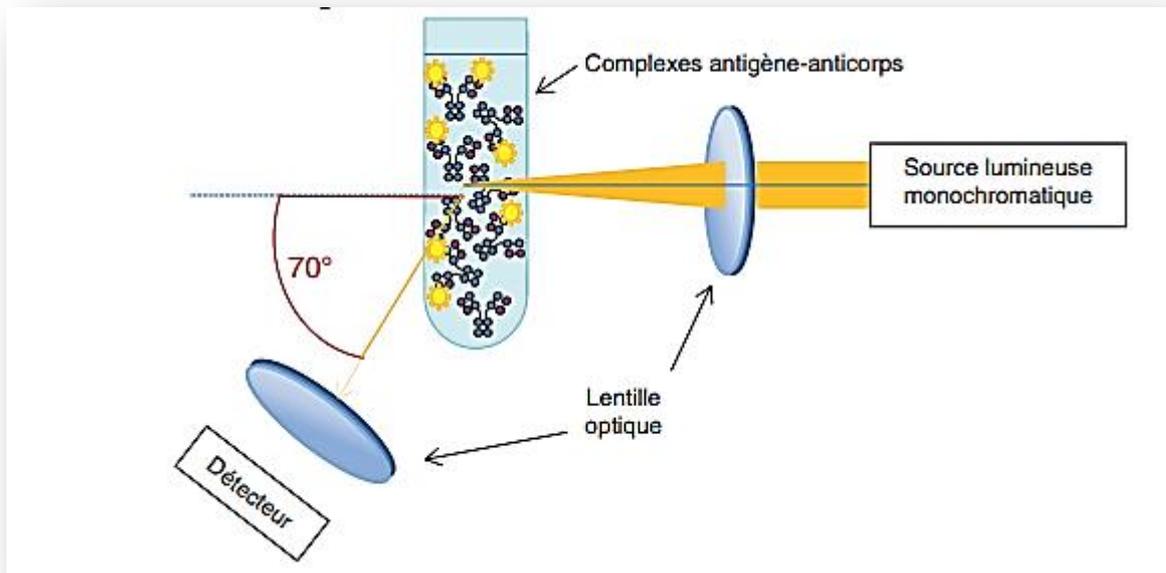


Figure 13:principe de la néphélémétrie (méthodes en immunologie, , édition 2013)

Démarche diagnostique :

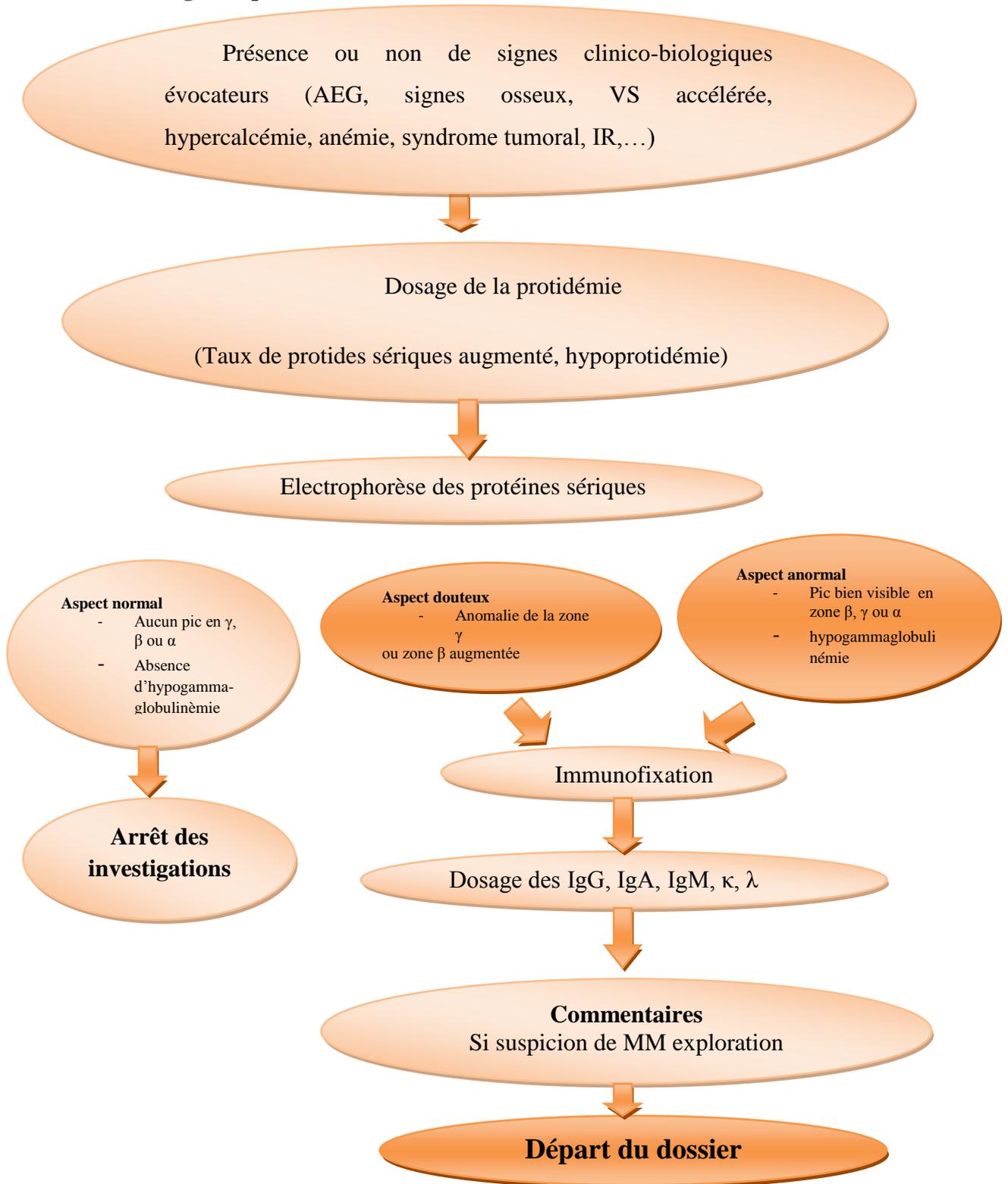


Figure 14: Illustration de la démarche diagnostique dans l'exploration d'une Immunoglobuline monoclonale dans le sérum

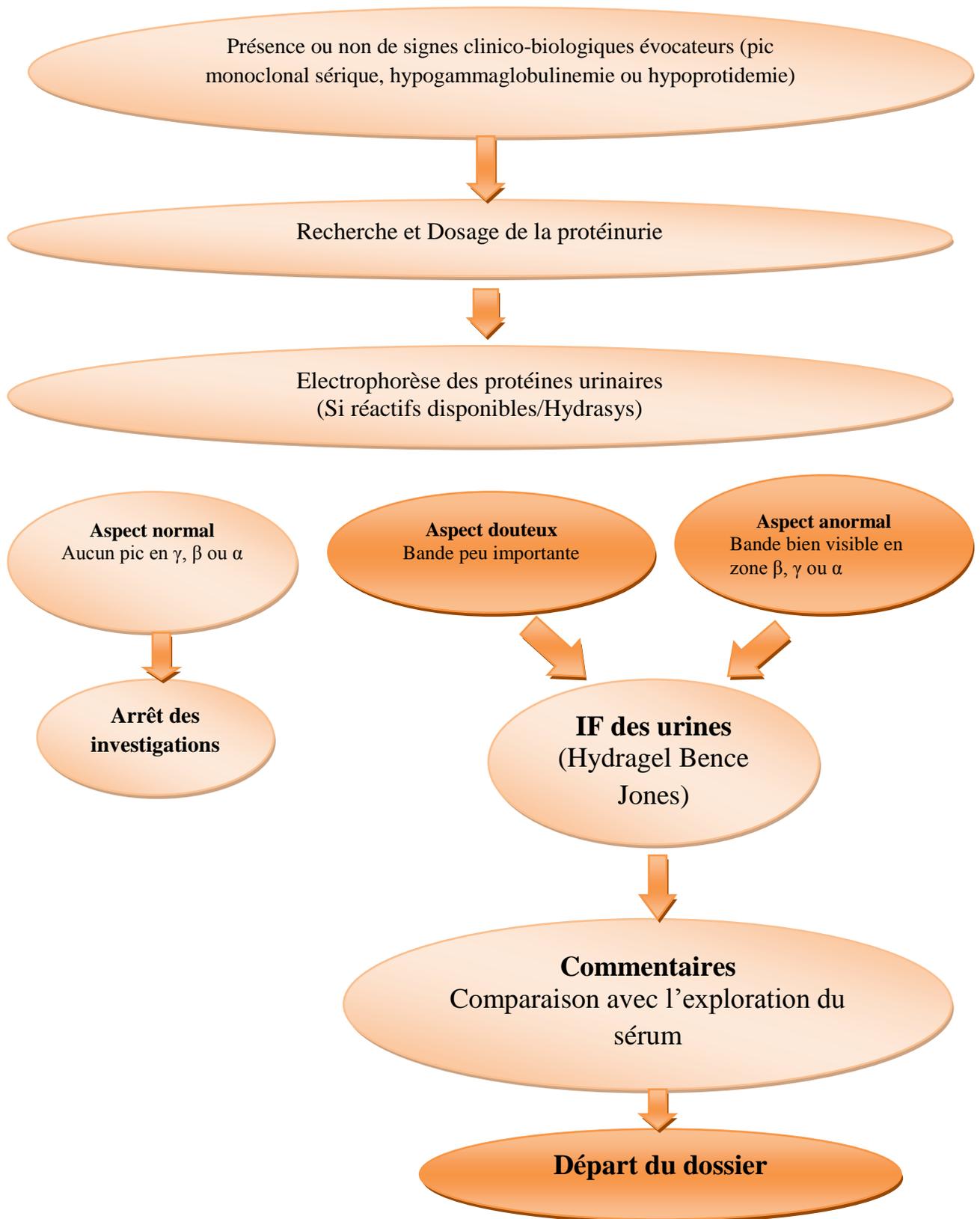


Figure 15: Illustrant la démarche diagnostique dans l'exploration d'une IgM dans les urines

RESULTATS ET DISCUSSIONS

I. Profil démographique

Nous avons recensé 100 cas de MM répondant aux critères d'inclusion, du 27 avril à avril 2021, dans l'établissement spécialisé dans la lutte contre le cancer.

1. Répartition des cas selon le sexe

Tableau 7: Répartition des patients selon le sexe.

Sexe	Effectif (N)	Pourcentage (%)
Masculin	48	48
Féminin	52	52
Total	100	100

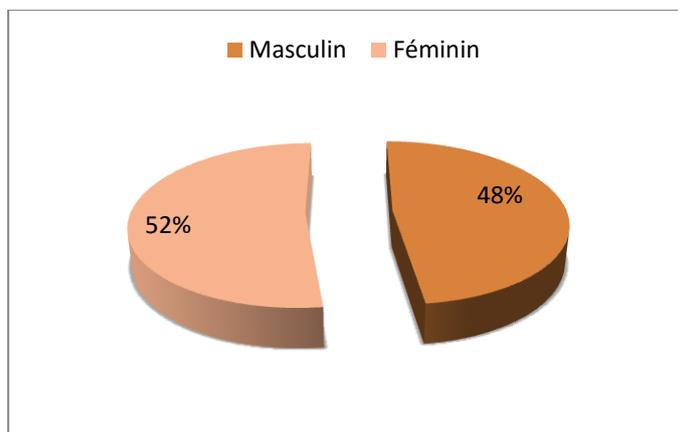


Figure 16: Répartition des patients en fonction du sexe.

Notre série a noté une légère prédominance féminine avec un pourcentage de 52 %. Le sexe ratio H/F est 0,92.

2. Répartition des cas selon l'âge :

Tableau 8: Répartition des patients selon la tranche d'âge

Age (ans)	Effectif (N)	Pourcentage (%)
33-42	3	3
43-52	13	13
53-62	18	18
63-72	26	26
73-82	33	33
83-93	7	7

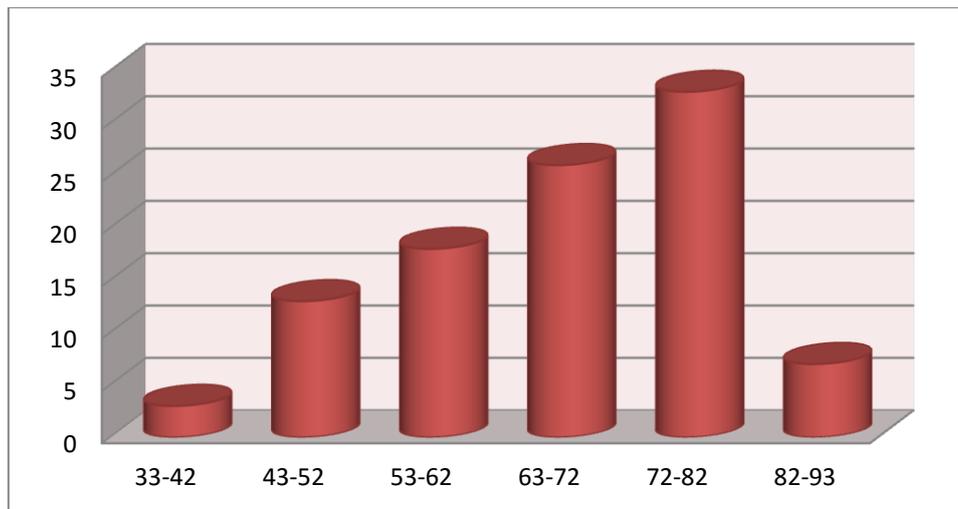


Figure 17:Répartition des patients en fonction de l'âge.

Résultats :

L'âge moyen de nos patients est de 65,5 ans se trouve dans (63-72) dont le pourcentage est 26% avec des extrêmes allant de 38 à 93 ans. Un maximum de fréquence est observé dans la tranche d'âge comprise entre 73 et 82 ans avec une majorité de 33% cela peut être expliqué par le fait du vieillissement, donc un système immunitaire plus faible avec une susceptibilité aux infections; alors que le nombre de cas recensés chez les plus jeunes est le plus faible correspond à un taux de 3%.

Les résultats de la répartition de nos patients selon l'âge sont en accord avec celles de la littérature. **Kyle** et collaborateurs (2003) (102) ont montré une prédominance de la maladie dans la tranche d'âge supérieure à 70 ans. Aussi, **Cairolì** et collaborateurs (2013) (103) ont remarqué que cette maladie touche les sujets âgés.

Selon **Saïdi** (2013) (104), la moyenne d'âge est de 60 ans en Algérie ; elle est de 65 ans dans la majorité des études publiées par **Rajkumar** (2013) (105) aux Etats Unis. Ces résultats sont en accord avec les nôtres car celles-ci se trouvent dans la tranche d'âge médiane qui se situe entre (63-72).

Le pourcentage le plus faible 3% est observé chez les patients âgés de moins de 43 ans, donc on peut conclure que cette maladie qui est une hémopathie rare commence à apparaître chez ces patients et cela peut être expliqué par le changement du mode de vie.

3. Répartition des cas en fonction des classes d'âge et du sexe

Tableau 9: Répartition des patients en fonction des classes d'âge et du sexe

Tranches d'âge	Femmes	Hommes
33-42	2	1
43-52	10	3
53-62	10	8
63-72	14	12
73-82	13	20
83-93	3	4

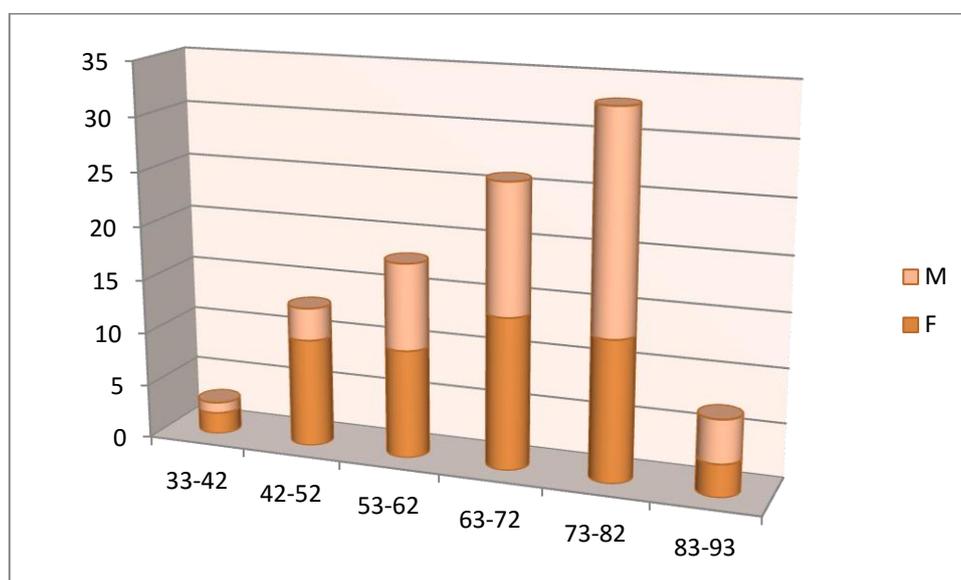


Figure 18: Répartition des patients en fonction de l'âge et du sexe.

Résultats :

Nous avons constaté que les femmes sont majoritairement plus touchées par cette pathologie que les hommes dans les tranches d'âge inférieure à 73 ans.

Au contraire, depuis l'âge de 73 ans, on a constaté une prédominance masculine de la maladie.

II. Profils biologiques de la population étudiée :

1- Isotype du composant monoclonal :

L'immunofixation a été réalisée chez 93 patients présentant une immunoglobuline monoclonale dans leurs sérums ou une hypogammalobulinémie.

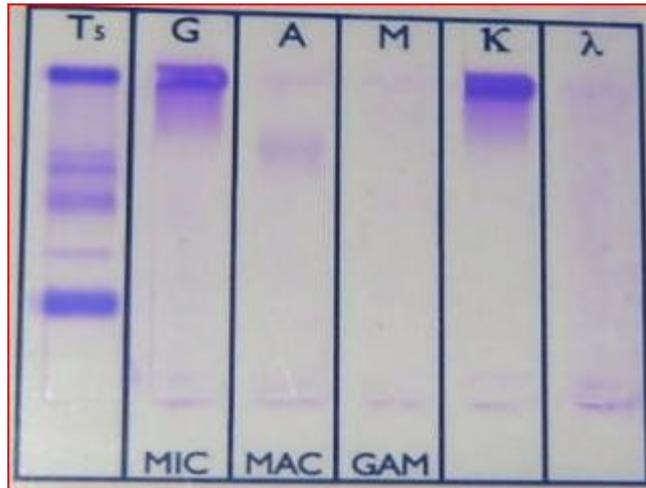


Figure 19: Mise en évidence d'un composant monoclonal de type IgGκ.

Tableau 10: Répartition des patients selon l'IFP.

Type d Ig	IgG	IgA	IgM	IgD	CL	Non excréteur
Type κ	39	9	6	0	4	/
Type λ	18	8	0	1	8	/
Total	57	17	6	1	12	7

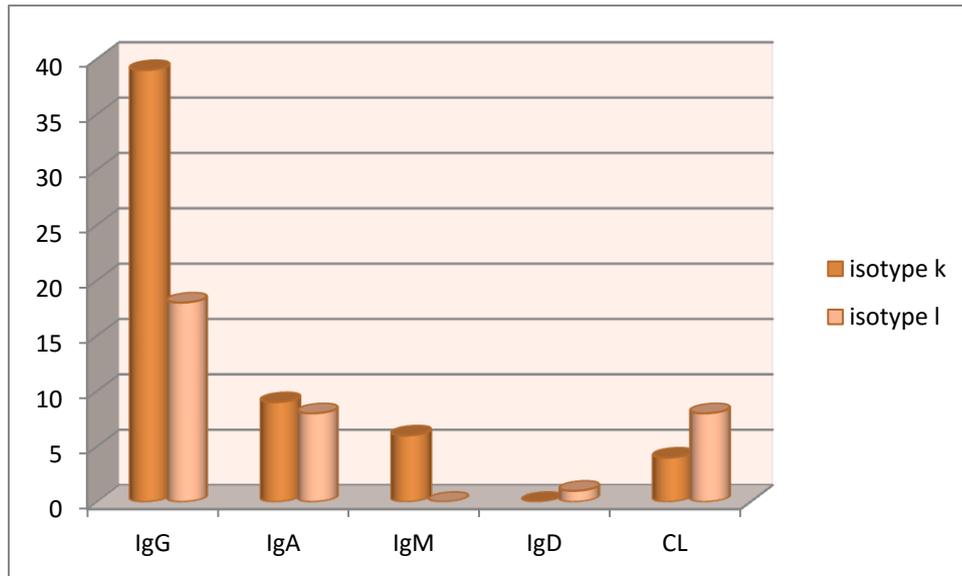


Figure 20:Répartition des patients en fonction de l'isotype du composant monoclonal

Résultats :

L'IgG était l'immunoglobuline monoclonale la plus dominante dans notre série chez 57 patients, avec prédominance de l'IgG kappa (39% des cas).c'est le type qui représente plus de 75% des immunoglobulines du sérum humain normal **Gueye** (2001) (106)

2- Exploration des résultats du dosage pondéral :

a- Taux d'immunoglobuline monoclonale

La quantification du CM présent dans le sérum par la technique laser néphélémétrique a révélé des concentrations comprises entre < 1 et 72,98g/l chez les 93 patients présentant un myélome sécrétant.

b- Dosage du taux des immunoglobulines polyclonales

L'électrophorèse des protéines sériques est réalisée chez tous les patients.

L'hypogammaglobulinémie a été rencontré chez 29 patients, les autres avaient un profil normal.

Tableau 11:Répartition des patients selon l'EPS

EPS	Hypog	Profil normal
Nombre de cas	75	25

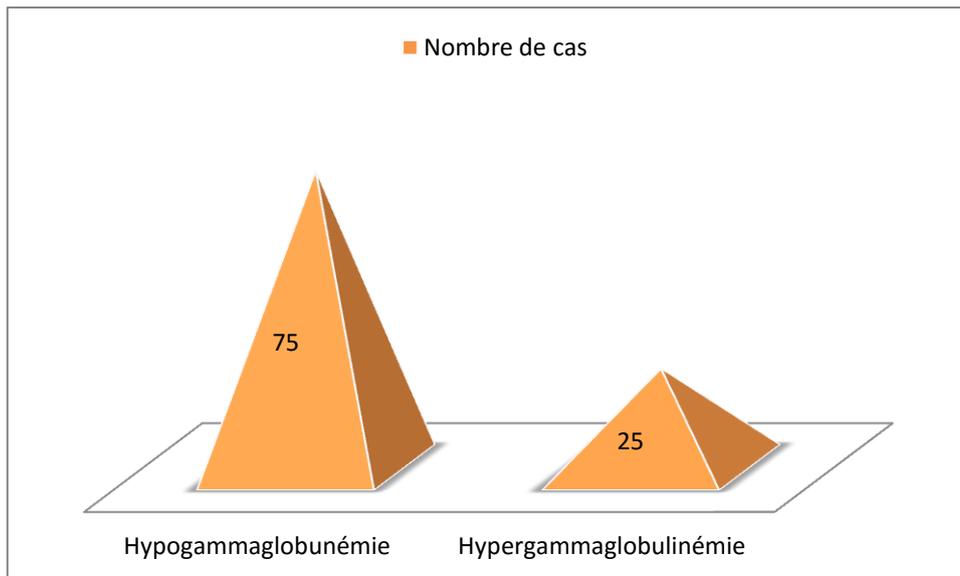


Figure 21: Répartition des patients selon l'EPS.

c- RFLC

Le dosage des chaînes légères libres ainsi que le calcul du rapport κ/λ ont été effectués chez tous nos patients.

Tableau 12: Répartition des cas en fonction du RFLC

RFLC	<0,26	0,26<RFLC<1,65	>1,65
%	4	24	72

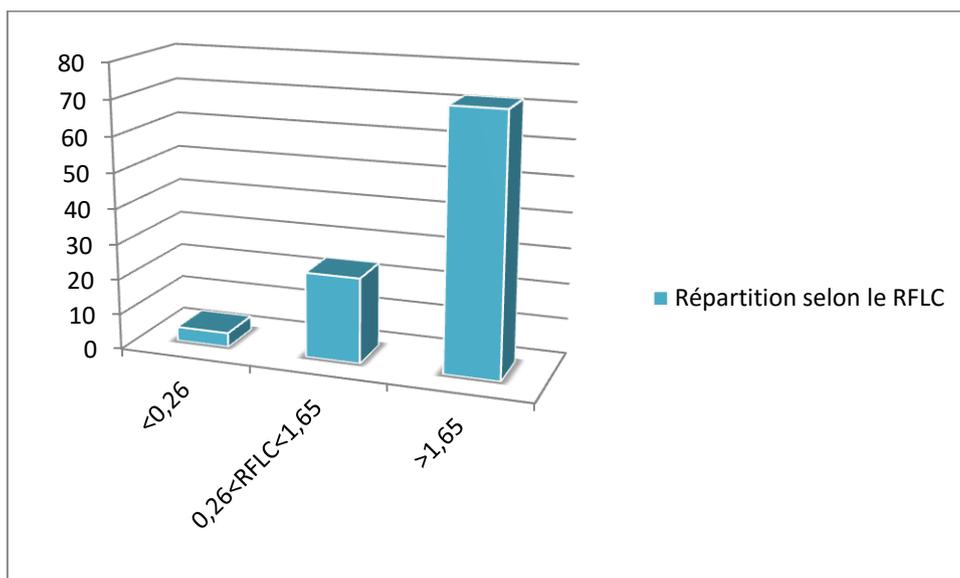


Figure 22: Répartition des patients en fonction du RFLC.

Résultats :

Parmi les 93 cas contenant une immunoglobuline monoclonale, une très grande majorité des cas mis en évidence par EPS, 76% avaient un rapport κ/γ déséquilibré ($<0,26$ ou $>1,65$) ; le reste (24%) ayant un rapport normal. Ces résultats sont proches à ceux décrits dans la littérature 93.4% pour **Wicher (1999) (107)** .

Aussi on a trouvé 72% des cas avaient un RFLC >1.65 , ce qui signifie que les chaînes légères κ sont plus nombreuses par rapport aux chaînes légères λ .

3- Protéinurie de Bence Jones

Tableau 13:Répartition en fonction de la présence ou l'absence de la PBJ

PBJ	Présence	Absence	Non identifiée
%	36	34	30

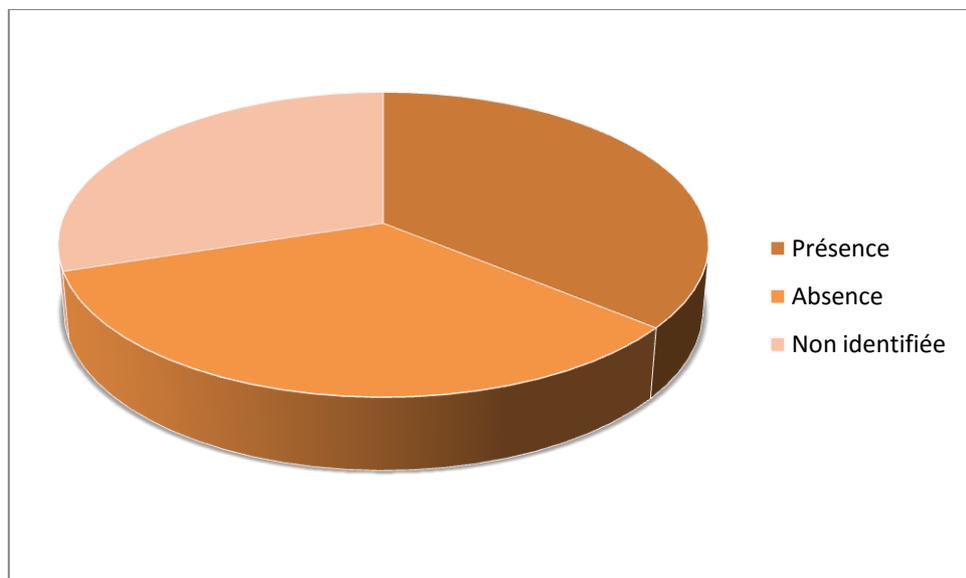


Figure 23: Répartition des patients selon la présence ou non de la PBJ

Résultat :

La recherche des protéines urinaires est réalisée chez 70 patients. Nous avons constaté que la PBJ est présente chez 36% des cas.

Sa présence dans les urines contribue au diagnostic du MM (atteinte rénale), et le suivi de son taux permet de contrôler l'efficacité du traitement et l'évolution de la maladie.

III. Aspect Pronostic

1- Albumine

Tableau 14: Répartition des patients en fonction du taux d'albumine

Taux (g/l)	<35	>35
Nombre de cas	34	66
%	34	66

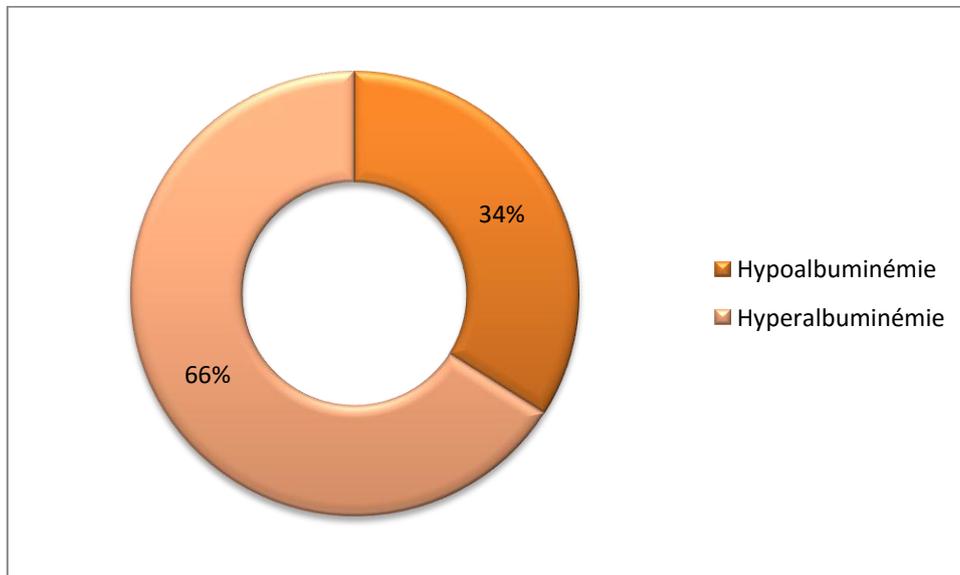


Figure 24: Répartition des patients en fonction du taux d'albumine.

Résultat :

Les résultats obtenus ont montré qu'une minorité des patients présentent une hypoalbuminémie, donc inférieure à 35g/l avec des concentrations de (18,78-34,88) g/l ce qui signifie le passage de l'albumine dans les urines à travers le glomérule qui a été lésé (dysfonctionnement rénal). Ces résultats sont inférieurs à ceux trouvés par **Moureau** (2009) (40% des cas). (108)

2- B 2 microglobuline

La β 2-microglobuline est un facteur pronostique très important, les résultats de son dosage sont illustrés dans le tableau suivant :

Tableau 15: Répartition en fonction de la β 2-microglobuline

Taux (mg/l)	<3,5	3,5< β 2-m<5,5	>5,5
Nombre de cas	26	27	47

Nos résultats s'accordent avec les données de la littérature. En effet, nous avons trouvé un taux sérique très élevé de 74% chez la plus part des patients dont les valeurs sont comprises entre (1,48-64,5) g/l, ce qui prouve que c'est un paramètre biologique capital dans le pronostic du MM d'après **Marolla** et collaborateurs (2008)

3- Classification des patients selon les critères de l'International Staging System

En se basant sur le taux d'albumine et la B2m, nous avons classé notre population étudiée, comme suit :

Tableau 16: Répartition des patients selon les critères de l'ISS.

Stades	Caractéristiques	Nombre de cas
I	B2-m<3,5g/l Albumine>35g/l	17
II	Ni I ni II	36
III	B2-m>5,5	47

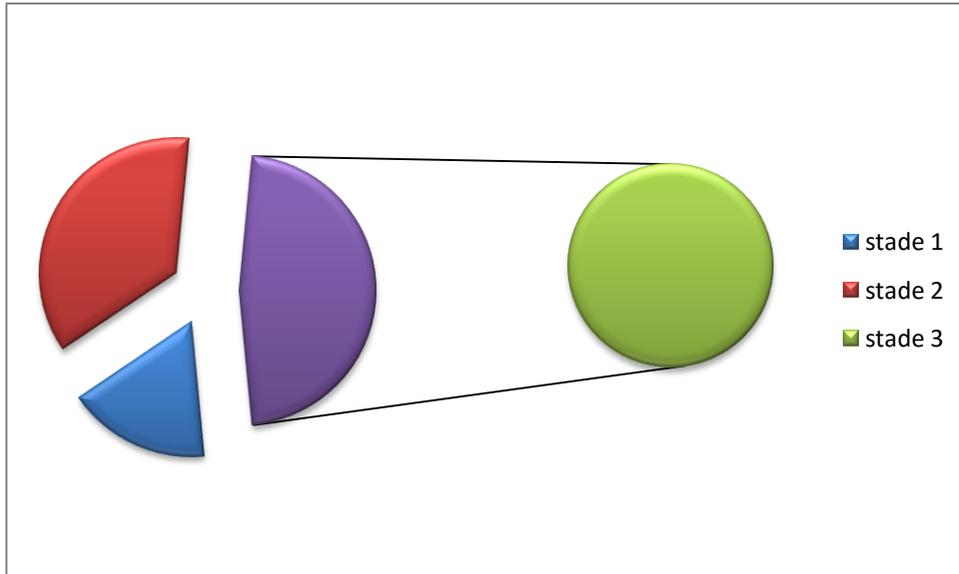


Figure 25: Répartition des patients en fonction de l'ISS.

Résultats :

Selon la classification d'ISS, 47% de nos patients sont découverts au stade III contre 36% pour les stades II et 17% au stade primaire. Nous avons constaté que la majorité de nos malades sont à un stade déjà avancé ; ce pourcentage est proche des résultats d'un travail fait en 2017 au niveau du laboratoire d'immunologie UHU HASSIBA BEN BOUALI portant sur 110 patients atteints du MM, ce qui est en concordance avec les données de la littérature. Ceci est corrélé au retard de consultation et de diagnostic pour la majeure partie de nos patients.

Conclusion

Le MM n'est pas une affection rare dans l'établissement spécialisé dans la lutte contre le cancer. Comme dans la littérature rapportée, la maladie atteint surtout les sujets âgés. L'âge moyen dans notre série était de 65,5 ans mais avec prédominance féminine.

Il reste une maladie incurable, cependant un diagnostic précoce assorti d'une prise en charge adaptée permettra une meilleure qualité de vie des patients.

Le diagnostic du MM ne repose pas sur un seul paramètre, mais sur une stratégie raisonnée, utilisant les différents examens biologiques afin de mettre en évidence et d'identifier la nature du composant monoclonal. Le dosage pondéral par néphélométrie laser reste le meilleur examen sensible pour la quantification des immunoglobulines. Cependant, la différenciation des Ig monoclonales de l'Ig polyclonales a été réalisée qu'avec l'électrophorèse des protéines sériques et urinaires sur gel d'agarose qui a révélé la présence de bande homogène, suivit par l'immunofixation afin de typer le CM dont la plupart de nos patients présentent un CM de type IgG avec un isotype k.

Au cours des dernières années, la mise au point de divers facteurs pronostiques ainsi que l'avènement de nouvelles molécules thérapeutiques ont permis une meilleure prise en charge des patients.

La majorité de nos malades sont à un stade déjà avancé, avec une hyperalbuminémie et un taux sérique très élevé de la β 2-microglobuline, ces deux paramètres permettent l'évaluation dans le score appelé International Staging System qui est la classification la plus reproductible aujourd'hui.

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

Annexes

Critères de diagnostic IMWG (2014) Myélome asyptomatique SMM

Protéine monoclonale $\geq 30\text{g/L}$
Ou protéine monoclonale urinaire $\geq 500\text{mg/24h}$

Et/ou

$10\% \leq$ plasmocytes médullaires $< 60\%$

Et

Absence d'événement définissant le myélome=
Pas de critères CRAB, pas de nouveaux marqueurs

Un rapport des chaînes légères libres FreeLite Kappa/lambda $< 0,125$ ou > 8 : facteur de progression vers le MM ou vers l'amylose

Rajkumar, Lancet Oncol 2014

Références

1. Rajkumar SV. Dyscrasies plasmocytaires. Ouvrage Goldman's Cecil Medicine Cancérologie. 2013; Chapitre 193: p125.
2. Mohamed Younes¹, Haifa Hachfi¹, Ferdaous Hammouda¹, Kaouthar Younes, Sameh Ben Hammouda, Mahbouba Jguirim, Saoussen Zrour, Ismail Beja, Mongi Touzi, Naceur Bergaoui. Les facteurs pronostiques de survie au cours du myélome multiple. LA TUNISIE MEDICALE - 2014 ; Vol 92 (n°06) : 399-405
3. Landgren O et al. Monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) consistently precedes multiple myeloma 2009 Pubmed Central PMCID
4. Smadja NV et al. behalf of the groupe Français de Cytogénétique Hématologique ; 2001.
5. Fiche d'information rédigée par les médecins de la Société Française d'Hématologie ; 2009.
6. Violette DELARUELLE et al. Myélome-patients.info. Intergroupe Francophone du Myélome 2007
7. Violette DELARUELLE et al ; Myeloma Euronet 2010
8. American Cancer Society. Cancer facts & figures 2005.
[http://downloads/STT/CAFF2005f4PWSecured.pdf](http://downloads.STT/CAFF2005f4PWSecured.pdf). Consulté le 29 Mars 2013.
9. Bruno R. Prise en charge du myélome multiple ; Rev Prat 2012 ; 261 (890): 77986.
10. Facon T, Yakoub-Agha I, Leleu X. Myélome multiple. EMC : Hématologie 2003 ; 13-014-E-10.
11. Audrey Baur Chaubert, Françoise Delacrétaç, Pierre-Michel Schmidt. Myélome multiple. Schweiz Med Forum 2005; 5:309–16.
12. Bergsagel and Kuehl 2001, Morgan et al., 2012
13. Salomon Manier, Karma Z. Salem, Jihye Park, Dan A. Landau, Gad Getz et Irene M. Ghobrial : NATURE REVIEWS | CLINICAL ONCOLOGY page 4,5
14. Bergsagel and Kuehl, 2001
15. Kumar S, Kaufman JL, Gasparetto C, et al. Efficacy of venetoclax as targeted therapy for relapsed/refractory t(11;14) multiple myeloma. Blood. 2017 ; 130(22):2401-9. (Revue francophone Des Laboratoires *N°511* Avril 2019_page 53)
16. Cleynen A, Samur M, Perrot A, et al. Variable BCL2/BCL2L1 ratio in multiple myeloma with t(11;14). Blood. 2018 Nov 14. PubMed PMID : 30429160 (Revue francophone Des Laboratoires *N°511* Avril 2019_page 53)
17. A Kalff and A Spencer The t(4;14) translocation and FGFR3 overexpression in multiple myeloma: prognostic implications and current clinical strategies Blood Cancer Journal (2012) 2, e89; doi:10.1038/bcj.2012.37; published online 7 September 2012
18. <https://fr.intermediapub.com/chromosome-translocations-multiple-myeloma-327693>
19. [/https://fr.intermediapub.com/chromosome-translocations-multiple-myeloma-327693](https://fr.intermediapub.com/chromosome-translocations-multiple-myeloma-327693)
20. Chesi et al., 1998
21. Sonneveld et al., 2016 ; Walker et al., 2015a

22. Salomon Manier, Karma Z. Salem, Jihye Park, Dan A. Landau, Gad Getz and Irene M. Ghobrial *nature reviews/ clinical oncology* 2016 (Genomic complexity of multiple myeloma and its clinical implications Shaughnessy et al., 2001).
23. Fonesca R. et al. Genomic abnormalities in monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Blood* 2002; 100: 1417-24.
24. Berenson J.R et al. Etiology of multiple myeloma: What's new; *Seminars in Oncology* October 1999; 26 (25), suppl 13: 2-9.
25. Avet-Loiseau H, Attal M, Moreau P, et al. Genetic abnormalities and survival in multiple myeloma : the experience of the Intergroupe Francophone du Myelome. *Blood*. 2007 Apr 15 ;109(8):3489-95. PubMed PMID : 17209057. (*Revue francophone Des Laboratoires *N°511* Avriile 2019_page 54*)
26. Hebraud B, Leleu X, Lauwers-Cances V, et al. Deletion of the 1p32 region is a major independent prognostic factor in young patients with myeloma : the IFM experience on 1195 patients. *Leukemia*. 2014 Mar ;28(3):675-9. PubMed PMID : 23892719 (*Revue francophone Des Laboratoires *N°511* Avriile 2019_page 53*)
27. Walker BA, Mavrommatis K, Wardell CP, et al. Identification of novel mutational drivers reveals oncogene dependencies in multiple myeloma. *Blood*. 2018 ;132(6):587-97. (*Revue francophone Des Laboratoires *N°511* Avriile 2019_page 53*)
28. Wee J Chng, George Mulligan, Tae-Hoon Chung, Marta chesi ;Clinical and biological implications of MYC activation : a common différence between MGUS and newly diagnosed multiple myeloma ;PubMed, April 2011
29. Mitchell, J.S., Li, N., Weinhold, N., Forsti, A., Ali, M., van Duin, M., Thorleifsson, G., Johnson, D.C., Chen, B., Halvarsson, B.-M., et al. (2016). Genome-wide association study identifies multiple susceptibility loci for multiple myeloma. *Nat. Commun.* 7,12050.
30. Manier S, Sacco A, Leleu X, et al. Bone Marrow Microenvironment in Multiple Myeloma Progression. *Journal of Biomedicine and Biotechnology*. 2012:1-5.
31. Heinrich, P.C., Behrmann, I., Haan, S., Hermanns, H.M., Muller-Newen, G., and Schaper, F. (2003). Principles of interleukin (IL)-6-type cytokine signalling and its regulation. *Biochem. J.* 374, 1–20.
32. Mitsiades CS, McMillin DW, Klippel S, et al. The role of the bone marrow microenvironment in the pathophysiology of myeloma and its significance in the development of more effective therapies. *Hematol Oncol Clin North Am* 2007;21:1007–34 [vii-viii]. [4] Roux S, Mariette X. The high rate
33. Noonan K, Marchionni L, Anderson J, et al. A novel role of IL-17-producing lymphocytes in mediating lytic bone disease in multiple myeloma. *Blood* 2010;116:3554–63
34. Prabhala RH, Fulciniti M, Pelluru D, et al. Targeting IL-17A in multiple myeloma: a potential novel therapeutic approach in myeloma. *Leukemia* 2016;30:379–89.
35. Myérome multiple Physiopathologie Par Dr. Taoufik 9 avril 2020 ;0821
36. Tinhofer I, Marschitz I, Henn T, et al. Expression of functional interleukin-15 receptor and autocrine production of interleukin-15 as mechanisms of tumor propagation in multiple myeloma. *Blood*. 2000;95(2):610-618.

37. Ménorand E, Maiga S, Descamps G, et al. IL-21 stimulates human myeloma cell growth through an autocrine IGF-1. *The Journal of Immunology*. 2008;181(10):6837-42.
38. Jourdan M, Tarte K, Legouffe E, et al. Tumor necrosis factor is a survival and proliferation factor for human myeloma cells. *European Cytokine Network*. 1999;10(1):65-70.
39. Matsumoto T, Abe M. TGF-beta-related mechanisms of bone destruction in multiple myeloma. *Bone* 2011;48:129–34.
40. Brunetti G, Rizzi R, Oranger A, et al. LIGHT/TNFSF14 increases osteoclastogenesis and decreases osteoblastogenesis in multiple myeloma-bone disease. *Oncotarget* 2014;5:1295067
41. Kumar, S., Witzig, T., and Timm, M. (2003). Expression of VEGF and its receptors by myeloma cells. *Leukemia* 17, 2025–2031.
42. De Bruyne, E., Bos, T.J., Schuit, F., Van Valckenborgh, E., Menu, E., Thorrez, L., Atadja, P., Jernberg-Wiklund, H., and Vanderkerken, K. (2010). IGF-1 suppresses Bim expression in multiple myeloma via epigenetic and posttranslational mechanisms. *Blood* 115, 2430–2440.
43. Sprynski, A.C., Hose, D., Caillot, L., Reme, T., Shaughnessy, J.D., Barlogie, B., Seckinger, A., Moreaux, J., Hundemer, M., Jourdan, M., et al. (2009). The role of IGF-1 as a major growth factor for myeloma cell lines and the prognostic relevance of the expression of its receptor. *Blood* 113, 4614–4626.
44. Chen, H.X., and Sharon, E. (2013). IGF-1R as an anti-cancer target—trials and tribulations. *Chin. J. Cancer* 32, 242–252.
45. Vallet S, Anderson KC. CCR1 as a target for multiple myeloma. *Expert Opin Ther Targets* 2011;15:1037–47
46. Palma BD, Guasco D, Pedrazzoni M, et al. Osteolytic lesions, cytogenetic features and bone marrow levels of cytokines and chemokines in multiple myeloma patients: role of chemokine
47. Zannettino AC, Farrugia AN, Kortessidis A, et al. Elevated serum levels of stromal-derived factor-1alpha are associated with increased osteoclast activity and osteolytic bone disease in multiple myeloma patients. *Cancer Res* 2005;65:1700–9
48. Facon T, Yakoub-Agha I, Leleu X. Myelome multiple. *EMC : Hematologie* 2003 ; 13-014-E-10.
49. Bruno B, Giaccone M, Rotta K, Anderson M, Boccadoro M. « Novel targeted drugs for the treatment of multiple myeloma: from bench to bedside », *Leukemia*, vol. 19, no 10, p. 1729–1738, 2005.
50. Catlett-Falcone R, Landowski T.H., Oshiro M.M., Turkson J., Levitzki A., Savino R., Ciliberto G., Moscinski L., Fernandez-Luna J.L., Nunez G., et al. (1999). Constitutive activation of Stat3 signaling confers resistance to apoptosis in human U266 myeloma cells. *Immunity* 10, 105–115.
51. Golombick T., Nut D., and Diamond T. (2016). Addition of Rice Bran Arabinoxylan to Curcumin Therapy May Be of Benefit to Patients With Early-Stage B-Cell Lymphoid Malignancies (Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance,

- Smoldering Multiple Myeloma, or Stage 0/1 Chronic Lymphocytic Leukemia): A Preliminary Clinical Study. *Integr. Cancer Ther.*
52. Ramakrishnan, V., Kimlinger, T., Haug, J., Painuly, U., Wellik, L., Halling, T., Rajkumar, S.V., and Kumar, S. (2012). Anti-myeloma activity of Akt inhibition is linked to the activation status of PI3K/Akt and MEK/ERK pathway. *PloS One* 7, e50005.
 53. Reuter, C.W., Morgan, M.A., and Bergmann, L. (2000). Targeting the Ras signaling pathway: a rational, mechanism-based treatment for hematologic malignancies? *Blood* 96, 1655–1669.
 54. Chapman, M.A., Lawrence, M.S., Keats, J.J., Cibulskis, K., Sougnez, C., Schinzel, A.C., Harview, C.L., Brunet, J.-P., Ahmann, G.J., Adli, M., et al. (2011). Initial genome sequencing and analysis of multiple myeloma. *Nature* 471, 467–472.
 55. Mitsiades CS, McMillin DW, Klippel S, et al. The role of the bone marrow microenvironment in the pathophysiology of myeloma and its significance in the development of more effective therapies. *Hematol Oncol Clin North Am* 2007;21:1007–34 [vii-viii]. [4] Roux S, Mariette X. The high rate
 56. Roux S, Mariette X. The high rate of bone resorption in multiple myeloma is due to RANK (receptor activator of nuclear factor-kappaB) and RANK Ligand expression. *Leuk Lymphoma* 2004;45:1111–8
 57. D Bouscary, C Roux, P Ravaud, « Myélome multiple: manifestations cliniques », *Encycl Méd Chir.*, 2003.
 58. Sophie Roux L'os du myélome multiple : physiopathologie Myeloma bone disease: Pathophysiology : Service de rhumatologie, faculté de médecine, centre hospitalier universitaire de Sherbrooke, 3001, 12e, avenue Nord, Fleurimont J1H 5N4, Québec, Canada <http://dx.doi.org/10.1016/j.monrhu.2016.09.004> 1878-6227/© 2016 Société Française de Rhumatologie. Publiée par Elsevier Masson SAS.
 59. Andréa Díaz-Tejedor et al: cancers Review: Immune System Alterations in Multiple Myeloma: Molecular Mechanisms and Therapeutic Strategies to Reverse Immunosuppression: *Cancers* 2021, 13, 1353. <https://doi.org/10.3390/cancers13061353>
 60. <https://www.medinfos.com/principales/fichiers/pm-hem-kahler3.shtml> (l'équipe médicale medinfos) 27/08/2007
 61. Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A, et al. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *The Lancet Oncology* 2014;15(12):e538-e548
 62. Szymanowicz A., Cartier B., Couaillac JP., Gibaud C., Poulin G., Rivière H., Le Carrer D. (2006). Proposition de commentaires interprétatifs prêts à l'emploi pour l'électrophorèse des protéines sériques, *Ann Biol Clin*, 64(4):367-380
 63. Guenet L., Decaux O., Lechartier H., Ropert M., Grosbois B. (2007). Intérêt du dosage des chaînes légères libres d'immunoglobulines sériques pour le diagnostic et le suivi des gammopathies monoclonales. *La revue de médecine interne*, 28 (10):689-698
 64. Retornaz F., Potard I., Franqui C., Benezech L., Halfon P., Rousseau F., Merlin M., Molines M. (2010). Diagnosis and management of monoclonal gammopathy detected on electrophoresis. *Annales de Gériatriologie*, 3(1):15-21

65. Rivier O. Chaînes légères libres d'immunoglobulines et gammopathies, utilité du dosage dans le sérum. *Forum Med Suisse* 2012; 12(29–30):585–592).
66. S. Choquet, L. Musset : Dosage des chaînes légères libres d'immunoglobulines : indications et interprétation, Serum-free light chain analysis: indications and interpretation, *Correspondances en Onco-hématologie - Vol. IV - n° 3 - juillet-aout-septembre 2009*, page 135
67. Katzmann JA, Clark RJ, Abraham RS et al. Serum reference intervals and diagnostic ranges for free kappa and free lambda immunoglobulin light chains: relative sensitivity for detection of monoclonal light chains. *Clin Chem* 2002;48(9):1437-44
68. PRÉCIS DE BIOPATHOLOGIE ANALYSES MÉDICALES SPÉCIALISÉES; 2016
69. Bradwell AR, *Serum Free Light Chain Analysis; 5th Edition*
70. Moreau P. (2009). Myélome multiple : historique, incidence et clinique du myélome multiple. Ed : John Libbey Eurotext. p 59, pp3-6
71. Marolla M., Lefrère F., Traineau R. (2008). Hématologie, transfusion sanguine et soins infirmiers : Myélome multiple. Ed : 4ème Lamarre. p 200, pp118-119
72. Vaubourdolle M. (2007). Biochimie Hématologie : Maladie de Kahler. Ed.: wolters kluwer 3ème édition (paris), p 1116, pp 958
73. San- Miguel JF., Gutierrez NC., Mateo G., Orfao A. (2006). Conventional diagnostics in multiple myeloma. *European Journal of Cancer*, 42:1510-1519
74. Le Bricon T. (2002). Identification et dosage des protéines urinaires au laboratoire d'analyses. *Ann Biol Clin*, 60(5):525-540
75. Audrey Baur Chaubert, Françoise Delacretaz, Pierre-Michel Schmidt : Myelome multiple. *Schweiz Med Forum* 2005;5:30916
76. Pr Christian Berthou : Myelome multiple.
<http://fr.scribd.com/doc/77685644/myelome>. Consulte le 04 Juin 2013
77. Maud Janvier : Monoclonal gammopathy. New tools and new drugs for diagnosis and treatment in myeloma. *Rev Rhum* 2008 ; 75 :358–61.
78. Manier S et al ; Recommandations de l'International Myeloma Working Group ; 2011.
79. Laure Dasinieres ; Myélome; 2019.
80. Nicola Giuliani. Données actuelles sur la physiopathologie des lésions osseuses du myélome. *Mise au point Hématologie* 2008
81. Livret d'information pour les patients atteints de Myélome multiple
82. Caudie C et al ; Valeurs usuelles et utilité diagnostique de la β 2-microglobuline dans le liquide céphalorachidien ; 2005.
83. Barlogie B ; High-dose therapy and innovative approaches to treatment of multiple myeloma ; 2001.
84. Lodé L et al ; Facteurs pronostiques biologiques dans le myélome multiple ; 2005.
85. PRÉCIS DE BIOPATHOLOGIE ANALYSES MÉDICALES SPÉCIALISÉES ; 2013.
86. Paule B et al. Facteurs pronostiques dans le myélome multiple, 1998.
87. Van de Donk NWCJ et al. CD38 antibodies in multiple myeloma: back to the future. *Blood*. 2018
88. Hebraud B et al. Role of additional chromosomal changes in multiple myeloma : the IFM experience ; 2015

89. Chretien ML et al ;Understanding the role of hyperdiploidy in myeloma prognosis ;2015.
90. Palumbo A et al. Revised International Staging System for Multiple Myeloma ;2015.
91. Salomon Manier , Karma Z. Salem , Jihye Park , Dan A. Landau , Gad Getz et Irene M. Ghobrial : NATURE REVIEWS | CLINICAL ONCOLOGY
92. Hebraud B et al ; Major independent prognostic factor in young patients with myeloma ; 2014.
93. Hsi ED, Steinle R, Balasa B, et al. CS1, a potential new therapeutic antibody target for the treatment of multiple myeloma. Clin Cancer Res 2008
94. Kyle RA, Rajkumar SV. Criteria for diagnosis, staging, risk stratification and response assessment of multiple myeloma. Leukemia 2009
95. Lonial S, Dimopoulos M, Palumbo A, et al. Elotuzumab therapy for relapsed or refractory multiple myeloma. N Engl J Med 2015.
96. Blade J, Dimopoulos M, Rosinol L, Rajkumar SV, Kyle RA. Smoldering (asymptomatic) multiple myeloma: current diagnostic criteria, new predictors of outcome, and follow-up recommendations. J Clin Oncol 2010
97. Kyle RA, Durie BG, Rajkumar SV, et al. Monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) and smoldering (asymptomatic) multiple myeloma: IMWG consensus perspectives risk factors for progression and guidelines for monitoring and management. Leukemia 2010
98. S. Manier ; Myélome multiple : diagnostic clinique et perspective de traitement. Recommandations de l'International Myeloma Working Group (IMWG) ; 2011
99. Letonturier.P.,1998. Immunologie générale. Eddition Masson Paris.P : 100-107
100. Biomnis,. Immunofixation. Précis de biopathologie analyses médicales spécialisées.2012
101. Male.D.,1991.Immunology an illustrated out line nephelemetry. Ed Gower, medical publishing-LONDON.
102. Kyle RA., Gertz MA., Witzig TE., Lust JA., Lacy MQ., Dispenzieri A., Fonseca R.,Rajkumar SV., Offord JR., Larson DR., Plevak ME., Therneau TM., Greipp PR. (2003).Review of 1027 patients with newly diagnosed multiple myeloma.Mayo Clinic Proceedings,78:21-33.
103. Cairoli A., Duchosal MA. (2013). Myélome multiple: diagnostic et perspectives thérapeutique.Forum Med Suisse, 13(38):746–751.
104. Saïdi M. (2013). Myélome multiple - anémie carentielle.10th Maghrebian Congress of Hematology. Magazine mensuel de santé N°18. Ed : Media Pub Santé. 2-48.
105. Rajkumar SV. (2013). Dyscrasies plasmocytaires. In: Goldman L., Schafer AI. Cecil
106. Gueye N. (2001). Myélome multiple aspects cliniques et évolutifs (A propos de 22 observations colligées à la Clinique Médicale-CHU Aristide Le Dantec).Thèse pour obtenir le grade de docteur en médecine, Université Cheikh Anta Diop de DAKAR, Faculté de médecine, de pharmacie et d'odonto-stomatologie, p101.
107. WICHER JT , PRICE CP, SPENCER K (1999). Manual of clinical laboratory immunology,1225P.

108. Moreau P. (2009). Myélome multiple : historique, incidence et clinique du myélome multiple. Ed : John Libbey Eurotext. p 59, pp3-6.
109. Marolla M., Lefrère F., Traineau R. (2008). Hématologie, transfusion sanguine et soins infirmiers : Myélome multiple. Ed : 4ème Lamarre. p 200, pp118-119.