

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE

MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR

ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

UNIVERSITE SAAD DAHLAB –BLIDA 1

FACULTE DE MEDECINE

DEPARTEMENT DE PHARMACIE



---

*Evaluation de la réponse thérapeutique des patients atteints de Myélome multiple sous immunothérapie*

---

Mémoire d'exercice de fin d'études

Présentée en vue de l'obtention du **DIPLOME DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

Soutenue publiquement le : 16-07-2023

**Présentée par :**

- ❖ DOUAKH Mohamed Amine
- ❖ DJEDDAOUI Abdeslam
- ❖ KHECHIDA Abdelnour

**Encadrée par :**

- ❖ Pr. BOUDJELLA M.L                      Professeur en Immunologie.
- ❖ Pr. BEN AZZIZ.O                          Professeur en Pharmacie Galénique.

**Devant le jury :**

- ❖ Dr. K. CHERGUELAINÉ
- ❖ Dr. I. REZGUI

Année Universitaire : 2022/2023



## Remerciement



Avant toute chose, nous remercions **ALLAH**, le tout puissant, pour nos avoir données la force, la volonté, et la patience durant toutes nos années d'étude.

Nos remerciements les plus sincères et les plus profonds vont à notre promotrice Professeur **BENAZIZ** et notre Co-promoteur Professeur **BOUDJELLA** pour leur gentillesse et leurs incessants encouragements tout au long de ce travail et pour avoir été disponible et nous accordé beaucoup de votre temps précieux, malgré votre charge de travail impressionnante, vos activités hospitalières, Pédagogiques et de recherches, vous avez accepté de prendre la direction de ce mémoire. À ce titre, nous vous sommes infiniment reconnaissants.

On présente nos sincères remerciements à Professeur **CHERGUELAINÉ Khaled** de nous avoir accordé le privilège de présider le jury de notre mémoire. On vous présente notre profond remerciement au docteur **REZGUI** 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 (les résidents de service d'immunologie surtout docteur **BENMIHOUB Abd el moumen** pour ses énormes efforts) et les enseignants qui ont participé à nos formations soient Sincèrement remerciés.

# *Dédicace*

***Je dédie mon travail à :***

◆ ***Mes chers parents*** : *Aucune dédicace ne saurait être assez éloquente pour exprimer ce que vous méritez pour tous les sacrifices que vous n'avez cessé de faire depuis ma naissance, tout au long de mon enfance, et même jusque dans ma vie d'adulte.*

*Je vous remercie pour vos encouragements, vos sacrifices, vos prières et le soutien que vous m'avez apporté. Je n'aurais pas été la personne que je suis aujourd'hui et je ne serais pas là où je suis maintenant sans votre amour et votre soutien sans fin.*

◆ ***Ma famille et mes amis*** : *Je vous remercie pour votre soutien et vos encouragements tout au long de mon parcours.*

***-Douakh Mohamed Amine.***

## **DEDICACE**

*J'ai l'honneur de dédier ce modeste travail  
réaliser grâce à l'aide de Dieu le tout puissant*

**A mes chers parents :**

*Grâce à leurs tendres encouragements et leurs grands  
sacrifices, ils ont pu créer le climat affectueux et propice  
à la poursuite de mes études.*

*Je prie le bon Dieu de les bénir, de veiller sur eux,  
en espérant qu'ils seront toujours fiers de moi.*

**A Mes chères sœurs et Mes chers frères.**

**Aux familles DJADDAOUI**

**A tous mes professeurs :**

**Particulièrement Professeure**

**BENAZIZ. et Professeur BOUDJELLA**

*Leur générosité et leur soutien m'oblige de leurs témoigner  
mon profond Respect et ma loyale considération*

**A tous ceux qui m'ont aidé dans ce travail**

*A tous mes proches, mes amis surtout Saoudi Rania, Omar et  
Oussama et tous ceux qui m'aiment. Sans oublier Madame Toumi  
Siham notre décoratrice.*

*En fin à tous ceux qui aiment la science et la recherche.*

**Djeddaoui Abdeslem**

# *Dédicace*

C'est avec profonde gratitude et sincères mots que je dédie ce modeste travail de fin d'études à mon père Boualem, Ce travail est dédié pour lui, aucune dédicace n'aurait exprimé mon respect, mon amour éternel et ma considération pour les sacrifices qu'il a consenti pour mon instruction et mon bien-être. A ma mère Hassina . Qui a sacrifié toute sa vie pour ma réussite, et m'a éclairé mon chemin par ces conseils judicieux, son soutien et encouragement, et pour tous les moments où elle n'a jamais épargné le moindre effort pour m'aider et me soutenir. A mes frères Sidali, Hicham, Halim, Ahmed et ma unique soeur Lamia, que dieu vous garde pour moi Merci d'être toujours là pour moi. Enfin, je tiens à témoigner toute ma gratitude à mes amis abdou, houssam et assil, sidahmed et omar pour leur soutien durant toutes ces années À tous ces intervenants, je présente mes remerciements, mon respect et ma gratitude.

KHECHIDA Abdelnour

## Table des matières

<b>LISTE DES TABLEAUX</b> .....	<b>I</b>
<b>LISTE DES FIGURES</b> .....	<b>II</b>
<b>LISTE DES ANNEXES</b> .....	<b>IV</b>
<b>LISTE DES ABREVIATIONS</b> .....	<b>V</b>
<b>INTRODUCTION :</b> .....	<b>1</b>
<b>SYNTHÈSE BIBLIOGRAPHIQUE</b> .....	<b>3</b>
<b>Chapitre I : MYELOME MULTIPLE</b> .....	<b>4</b>
<b>1/DEFINITIONS :</b> .....	<b>4</b>
<b>1-1. Gammopathie monoclonale</b> .....	<b>4</b>
<b>1-2/Myélome multiple</b> .....	<b>4</b>
<b>2/ Historique :</b> .....	<b>5</b>
<b>3/ Épidémiologie</b> .....	<b>6</b>
<b>4/Facteurs favorisant le MM</b> .....	<b>7</b>
<b>4-1/Facteurs génétiques :</b> .....	<b>7</b>
<b>4-2/Facteurs environnementaux :</b> .....	<b>7</b>
4-2-1/Agents chimiques : .....	<b>7</b>
4-2-2/Agents physiques .....	<b>7</b>
4-2-3/ Agents infectieux.....	<b>7</b>
<b>5/PHYSIOPATHOLOGIE DE MM</b> .....	<b>8</b>
<b>5-1/ Nature de la cellule souche tumorale :</b> .....	<b>8</b>
<b>5-2/ Origine de la cellule tumorale myélomateuse :</b> .....	<b>8</b>
<b>5-4/Rôle du micro-environnement médullaire dans le MM</b> .....	<b>11</b>
<b>5-5/ Rôle des cytokines et chemokines dans le MM :</b> .....	<b>12</b>
<b>6/Physiopathologie des signes cliniques</b> .....	<b>13</b>
<b>6-1/ Destruction osseuse</b> .....	<b>13</b>
6-1-1/ Augmentation de la résorption osseuse .....	<b>13</b>
6-1-2/ Diminution de l'activité ostéoblastique.....	<b>13</b>
<b>6-2/ Atteinte rénale</b> .....	<b>14</b>
<b>7/Manifestations cliniques et biologiques :</b> .....	<b>16</b>
<b>7-1/Manifestations cliniques</b> .....	<b>16</b>
7-1-1/L'atteinte osseuse : .....	<b>16</b>
7-1-2/L'atteinte rénale : .....	<b>16</b>
7-1-3/L'atteinte neurologique .....	<b>16</b>
7-1-4/L'infection : .....	<b>17</b>
<b>7-2/Manifestations biologiques</b> .....	<b>17</b>

7-2-1/L'anémie : .....	17
7-2-2/Le syndrome d'hyperviscosité : .....	17
7-2-3/L'hypercalcémie : .....	17
<b>8/Le pronostic : .....</b>	<b>18</b>
<b>8-1/ La classification Durie-Salmon : .....</b>	<b>18</b>
<b>8-2/International Staging System (ISS) : .....</b>	<b>18</b>
<b>9/Les critères du diagnostic : .....</b>	<b>20</b>
<b>10/Le diagnostic différentiel : .....</b>	<b>21</b>
<b>Chapitre II : PRISE EN CHARGE DU MYELOME MULTIPLE .....</b>	<b>22</b>
<b>1-/Traitements spécifiques .....</b>	<b>23</b>
<b>1-1/Chimiothérapie conventionnelle .....</b>	<b>23</b>
<b>1-2/Corticostéroïdes : .....</b>	<b>23</b>
<b>1-3/ Immunomodulateurs (IMiDs) : .....</b>	<b>24</b>
<b>1-4/ Inhibiteurs du protéasome : .....</b>	<b>24</b>
<b>1-5/ Anticorps monoclonaux (Acm) : .....</b>	<b>25</b>
<b>2/Stratégies thérapeutiques .....</b>	<b>26</b>
<b>2-1/ Traitement de première ligne du sujet jeune de moins de 65 à 70 ans et « fit », éligible à un traitement intensif .....</b>	<b>26</b>
2-1-1/ La phase 1 : chimiothérapie d'induction .....	26
2-1-2/ La phase 2 Intensification thérapeutique avec autogreffe des CSH .....	27
2-1-3/ La phase 3 : Traitement de consolidation.....	28
<b>2-2/Traitement de 1ère ligne des patients âgés « fit » non éligibles à une intensification thérapeutique.....</b>	<b>29</b>
2-2-1/Combinaison thérapeutique à base de bortezomib .....	30
2-2-2/Combinaison thérapeutique à base de thalidomide .....	30
2-2-3/Combinaison thérapeutique à base de lenalidomide.....	30
<b>2-3/Traitement de première ligne du patient « unfit » .....</b>	<b>30</b>
<b>2-4/Traitement des rechutes .....</b>	<b>31</b>
2-4-1/Rechute et rechute réfractaire.....	31
<b>3/ Traitement de soutien : .....</b>	<b>34</b>
<b>3-1/ Atteintes osseuses : .....</b>	<b>34</b>
3-1-1/ Inhibiteurs d'ostéoclastes : .....	34
3-1-2/ Radiothérapie : .....	35
3-1-3/ Vertébroplastie et cyphoplastie : .....	35
3-1-4/ La chirurgie : .....	35
<b>3-2/ Hypercalcémie : .....</b>	<b>35</b>
<b>3-3/ Maladie thromboembolique (MTE) : .....</b>	<b>36</b>
<b>3-4/ Risque infectieux : .....</b>	<b>36</b>
3-4-1/ Prophylaxie antibactérienne : .....	36
3-4-2/ Prophylaxie antivirale : .....	36

3-4-3/ Prophylaxie antifongique : .....	37
3-4-4/ Vaccination : .....	37
<b>3-5/ L'anémie :.....</b>	<b>37</b>
<b>3-6/ Neuropathies périphériques :.....</b>	<b>38</b>
<b>4/ Evaluation de la réponse thérapeutique : .....</b>	<b>39</b>
<b>4-1/ Evaluation clinique : .....</b>	<b>39</b>
<b>4-2/ Examens de laboratoire : .....</b>	<b>39</b>
4-2-1/ Electrophorèses des protéines sériques et urinaires :.....	39
4-2-2/ Immunofixation (IFX) :.....	40
4-2-3/ Le dosage des CLL :.....	41
4-2-4/ Aspiration et biopsie de la moelle osseuse : .....	41
4-2-5/ L'imagerie médicale :.....	42
<b>5/Le choix d'examen pour l'évaluation de la réponse :.....</b>	<b>44</b>
<b>I.Problématique : .....</b>	<b>45</b>
<b>II. Objectifs .....</b>	<b>46</b>
<b>PARTIE PRATIQUE .....</b>	<b>47</b>
<b>CHAPITRE I : .....</b>	<b>48</b>
<b>PATIENTS ET METHODES.....</b>	<b>48</b>
<b>CHAPITRE II : RESULTATS .....</b>	<b>58</b>
<b>1/Caractéristiques socio-épidémiologiques des patients atteints de MM .....</b>	<b>59</b>
1-1/ Aspects sociodémographiques : .....	59
1.2. Aspects socio-professionnels :.....	60
<b>2/La fréquence de MM par rapport aux autres gammopathies :.....</b>	<b>61</b>
<b>3/Isotype de composant monoclonal :.....</b>	<b>62</b>
<b>4/Aspect Pronostic.....</b>	<b>63</b>
4-1/ Pronostic selon Salmon Durie : .....	63
4-2/ Résultats des autres analyses biologiques. ....	63
<b>5/ Signes cliniques des patients atteints de MM .....</b>	<b>64</b>
<b>6/ Les protocoles utilisés : .....</b>	<b>65</b>
<b>7/ La réponse thérapeutique :.....</b>	<b>65</b>
7-1/ La réponse des patients au traitement d'induction :.....	65
7-2/ La réponse des patients au traitement après 1ere rechute :.....	66
7-3/ La réponse des patients selon le protocole utilisé : .....	66
<b>8/ La survie des patients sous traitement selon : .....</b>	<b>67</b>
8-1/ La classification Salmon Durie : .....	67
8-2/ La classification ISS : .....	67

8-3/ L'âge du patient a l'initiation du traitement :.....	68
8-4/ Le protocole thérapeutique utilisé : .....	68
9/ La survie globale : .....	69
10/ L'autogreffe : .....	69
10-1/. Evaluation d'autogreffe après J60 :.....	70
10-2/ Evaluation d'autogreffe après J100 :.....	71
10-3/ La survie après autogreffe :.....	71
<i>CHAPITRE III : DISCUSSION</i> .....	72
<i>CONCLUSION</i> .....	84
<i>Références bibliographiques</i> .....	85
<i>ANNEXES</i> .....	97
<i>Donnés socio-professionnelles</i> : .....	102
<i>Donnés Cliniques:</i> .....	102
<i>Donnés immunologiques</i> : .....	102
<i>RESUME</i> .....	103

## LISTE DES TABLEAUX

<i>Tableau 1: Incidence des principales anomalies chromosomiques.....</i>	<i>10</i>
<i>Tableau 2: Classification Durie-Salmon.....</i>	<i>18</i>
<i>Tableau 3: International Staging System (ISS). ....</i>	<i>18</i>
<i>Tableau 4: Revised International Staging System (R-ISS). ....</i>	<i>19</i>
<i>Tableau 5: Revised IMWG diagnostic criteria.....</i>	<i>20</i>
<i>Tableau 6: Baseline and follow-up tests for response assessment in MM using IMWG consensus criteria. ....</i>	<i>44</i>
<i>Tableau 7 : Données relatives des patients selon l'âge.....</i>	<i>59</i>
<i>Tableau 8 : le nombre des patients ayant un CM et deux CM. ....</i>	<i>62</i>
<i>Tableau 9: La fréquence normale et anormale des différents facteurs de pronostic. ....</i>	<i>63</i>
<i>Tableau 11 : Distribution selon l'âge et le sexe dans différentes séries des patients atteints de MM.....</i>	<i>74</i>
<i>Tableau 11 : Variation en fonction des différents isotypes. ....</i>	<i>75</i>
<i>Tableau 12: Fréquence des douleurs osseuses dans différentes séries de la littérature .....</i>	<i>76</i>
<i>Tableau 13 : Fréquence des Stades de Salmon et Durie dans différentes séries de la littérature. ....</i>	<i>76</i>
<i>Tableau 14 : Fréquence de l'hypo-albuminémie dans différentes séries de la littérature .....</i>	<i>77</i>
<i>Tableau 15: Fréquence de l'hypercalcémie dans différentes séries de la littérature.....</i>	<i>78</i>
<i>Tableau 16 : Les résultats de la réponse à l'induction selon plusieurs études. ....</i>	<i>78</i>
<i>Tableau 17: Les résultats de la comparaison entre les BCR et NBGR selon plusieurs études. ....</i>	<i>79</i>
<i>Tableau 18: Les résultats de la comparaison la survie des patients sous BCR et ceux sous NBGR selon plusieurs études. ....</i>	<i>79</i>
<i>Tableau 19 : Les résultats de la survie selon plusieurs études. ....</i>	<i>80</i>
<i>Tableau 20 : Les résultats de la survie après greffe selon plusieurs études. ....</i>	<i>81</i>
<i>Tableau 21 : Les résultats de la réponse après greffe selon plusieurs études. ....</i>	<i>81</i>

## LISTE DES FIGURES

<i>Figure 1: Historique du traitement de MM</i> .....	5
<i>Figure 2: Mortalité ajustée à l'âge par lymphomes et myélomes multiples pour 100 000 habitants</i> .....	6
<i>Figure 3: Plasmocytes normale et Myélomateuses.</i> .....	8
<i>Figure 4: Modèle de progression des différentes hémopathies plasmocytaires.</i> .....	9
<i>Figure 5: Physiopathologie de l'activation ostéoclastique au cours du MM.</i> .....	13
<i>Figure 6: Schéma représentant un néphron obstrué.</i> .....	14
<i>Figure 7: Néphropathie à cylindres myélomateux Représentation de la pathophysiologie au sein d'une unité fonctionnelle rénale.</i> .....	15
<i>Figure 8: mécanismes d'action des différentes classes thérapeutiques incluses dans le traitement de myélome multiple.</i> .....	25
<i>Figure 9: Le traitement d'un patient éligible à l'autogreffe.</i> .....	29
<i>Figure 10: Évolution du myélome sous traitement avec alternance de rémissions et rechutes.</i> .....	32
<i>Figure 11: EPS de 24 patients sur gel agarose</i> .....	39
<i>Figure 12: Immunofixation sérique d'une IgGλ.</i> .....	40
<i>Figure 13: (A) Photomicrographie d'un échantillon d'aspiration de moelle osseuse montrant des plasmocytes (flèches noires) [H&amp;E, ×100] et (B) échantillon de biopsie à la tréphine de moelle osseuse montrant de nombreux plasmocytes (flèches blanches) suggérant un MM</i> ....	42
<i>Figure 14: (A) 18 FDG PET du corps entier a montré de multiples foyers correspondant à des dépôts tumoraux dans la moelle osseuse. (B) après 3 cures de chimiothérapie, 18 FDG PET a montré une réponse complète. PAC, port-a-cathéter.</i> .....	43
<i>Figure 15: L'automate HYDRAYS</i> .....	51
<i>Figure 16: Résultat de la migration des protéines sériques sur gel d'agarose B1-B2 15/30.</i> 53	53
<i>Figure 17: le profilé Électrophorétique</i> .....	53
<i>Figure 18: Histogramme représentant la répartition des patients selon les classes d'âge</i> ....	59
<i>Figure 19 : Un graphique circulaire représentant la répartition des patients atteints de MM en fonction de sexe</i> .....	60
<i>Figure 20 : Répartition des patients selon la wilaya de résidence</i> .....	60

<b>Figure 21:</b> Répartition des patients atteints de MM selon leurs activités socio-professionnelles .....	61
<b>Figure 22 :</b> Fréquence de MM par rapport aux autres gammopathies.....	61
<b>Figure 23 :</b> Répartition des patients selon les résultats de l'immunotypage.....	62
<b>Figure 24 :</b> Répartition de Pronostic selon Salmon Durie.....	63
<b>Figure 25 :</b> Signes cliniques des patients atteints de MM. ....	64
<b>Figure 26:</b> Les protocoles utilisés en 1ère intention (2006-2022).....	65
<b>Figure 27:</b> Réponses après induction .....	65
<b>Figure 28:</b> Réponse au traitement après une rechute.....	66
<b>Figure 29:</b> Histogramme de comparaison entre les réponses des patients sous différents protocoles.....	66
<b>Figure 30:</b> Méthode Kaplan Meier pour la comparaison de la survie entre les stades de la classification Salmon-Durie.....	67
<b>Figure 31:</b> Méthode Kaplan Meier pour la comparaison de la survie entre les stades de la classification ISS.....	68
<b>Figure 32:</b> Méthode Kaplan Meier pour la comparaison de la survie entre les patients âgés et les patients jeunes. ....	68
<b>Figure 33:</b> Méthode Kaplan Meier pour la comparaison de la survie entre les patients sous BCR et celle des patients sous NBCR.....	69
<b>Figure 34:</b> Méthode Kaplan Meier pour la survie globale des patients sous traitement. (Janvier2006-Fevrier2023).....	69
<b>Figure 35:</b> La réponse des patients au VTD avant l'autogreffe.....	70
<b>Figure 36:</b> Evaluation de la réponse des patients après J60 de l'autogreffe. ....	70
<b>Figure 37:</b> Evaluation de la réponse des patients après J60 de l'autogreffe. ....	71
<b>Figure 38:</b> Méthode Kaplan Meier pour la survie globale des patients greffés. (2018-2022)71	

## LISTE DES ANNEXES

<i>Annexe 1: Bortezomib (Velcade), Thalidomide, Dexaméthasone. (VTd) d'induction.....</i>	<i>98</i>
<i>Annexe 2: Vincristine, Doxorubicin, Dexaméthasone. (VAD) d'induction.....</i>	<i>98</i>
<i>Annexe 3: Melphalan, Prednisolone and Thalidomide (MPT). .....</i>	<i>99</i>
<i>Annexe 4: Thalidomide, cyclophosphamide, dexamethasone (TCd). .....</i>	<i>99</i>
<i>Annexe 5: Pharmacologie de certaines molécules anti-MM. ....</i>	<i>100</i>
<i>Annexe 6: Les critères de réponse.....</i>	<i>100</i>
<i>Annexe 7 : Fiche de Renseignements.....</i>	<i>102</i>

## LISTE DES ABREVIATIONS

- Acm** : Anticorps Monoclonaux
- AL** : Amylose
- ASE** : Agents Stimulant L'érythroïèse
- AVK** : Anti-Vitamines K
- B2m** : Bêta-2-microglobuline
- BCR** : Protocole avec bortezomib. (Bortezomib containing regimen).
- CAC** : Centre Anticancéreux
- CGH** : Compare Genomic Hybride
- CHU** : Centre Hospitalier Universitaire
- CLL** : Chaînes Légères Libres
- CRAB** : hyperCalcémie, 'insuffisance Rénale, Anémie et les lésions osseuses
- CSHP** : Cellules Souches Hématopoïétiques Périphériques
- CXCR** : Récepteur de Cytokine Exprimé à la Surface Cellulaire
- EMA** : Agence Européenne des Médicaments
- FISH** : Hybridation Fluorescente
- GM** : Gammopathie Monoclonale
- HBPM** : Héparines De Bas Poids Moléculaire
- HDAC** : Inhibiteurs des Histones Désacétylases
- HQRR** : Taux de réponse de haute qualité. ( High quality response rate).
- HR** : Hazard ratio.
- HVH** : Herpès Virus Humain
- IFX** : Immunofixation
- Ig** : Immunoglobuline
- IMID** : Immunomodulateurs
- IRM** : Imagerie par Résonance Magnétique
- ISS** : International Staging System
- LDH** : Lactate Déshydrogénase
- MDCL** : Maladie des Dépôts de Chaînes Légères
- MGUS** : Gammopathie Monoclonale de Signification Indéterminée

**MGUS** : Gammopathies Monoclonales de Signification Indéterminée

**MIP**: Macrophage Inflammatory Protein

**MM** : Myélome Multiple

**MO** : Moelle Osseuse

**MP** : Maladie Progressive

**MP** : Melphalan Et Prednisone

**MS** : Maladie Stable

**MTE** : Maladie Thromboembolique

**MW** : Waldenström

**NBCR** : Protocole sans bortezomib. (Non-bortezomib containing regimen).

**NCM** : Néphropathie A Cylindres Myélomateux

**ORR** : Taux de réponse objective. (Objective response rate)

**PAD** : Bortézomib, Doxorubicine et Dexaméthasone

**PBJ** : Protéinurie De Bence Jones

**PI** : Inhibiteurs du Protéasome

**POEMS** : Polyneuropathy, Organomegaly, Endocrinopathy, Monoclonal plasma cell disorder, Skin changes

**RANKL** : Receptor Activator for Nuclear factor Kappa b Ligand

**RB** : Rétinoblastome

**RC** : Réponse Complète

**RCs** : Réponse Complète Stricte

**RM** : Réponse Minimale

**TBRP** : Très Bonne Réponse Partielle

**TNF** : Tumor Necrosis Factor

**VCd** : Bortézomib, Cyclophosphamide et Dexaméthasone

**VEGF** : Vascular Endothelial Growth Factor

**VIH** : Virus de l'Immunodéficience Humaine

**VLA** : Very Late Antigene

**VMP** : Bortezomib, Melphalan et Prednisone

**VRd** : Bortézomib, Lénalidomide et Dexaméthasone

**VTd** : Bortézomib, Thalidomide et Dexaméthasone

# **INTRODUCTION**

### **INTRODUCTION :**

Le myélome multiple (MM) figure parmi les plus fréquents des cancers hématologiques, alors qu'il ne représente que 1 à 2% de toutes les néoplasies, 80 % des gammopathies monoclonales malignes et environ 10-12% des hémopathies malignes, ce qui le situe au deuxième rang par ordre de fréquence après les lymphomes non hodgkiniens, c'est une maladie du sujet âgé, caractérisée par une prolifération plasmocytaire monoclonale envahissant la moelle hématopoïétique.

Le MM doit être différencier des autres maladies hématologiques, notamment la gammopathie monoclonale de signification indéterminée (MGUS) et le MM indolent car le traitement n'est pas toujours indiqué pour ces maladies<sup>1</sup>.

Malgré les progrès thérapeutiques considérables le myélome reste, à ce jour, une maladie incurable, qui rechute même en cas de réponse prolongée après une thérapie initiale avec une morbi-mortalité élevée, marquée par la survenue de rechutes entraînant le décès dans 75 % des cas. 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.

Dans les années 90, l'avènement de nouvelles thérapeutiques, a permis à certains patients de bénéficier d'un gain de survie. L'autogreffe de cellules souches hématopoïétiques a amélioré significativement la survie pour les patients éligibles.

En effet, plusieurs études ont été menées démontrant que l'utilisation de ces nouvelles molécules en première ligne ou en rechute permettait une amélioration significative de la survie des patients par rapport aux traitements de référence. Le but du traitement est de soulager les symptômes, diminué les lésions des organes cibles, améliorer la qualité de vie et prolonger la survie des patients. <sup>2,3</sup>

## ***INTRODUCTION***

---

Dans le but d'améliorer la prise en charge thérapeutique des patients atteints de cette maladie redoutable en Algérie, Nous avons donc jugé nécessaire de mener ce travail afin d'évaluer la réponse thérapeutique des différents protocoles utilisé chez des patients atteints de MM suivi en unité d'immunologie CHU Hassiba Ben Bouali et au sein du service CAC à Blida.

# SYNTHÈSE BIBLIOGRAPHIQUE



# **Chapitre I : MYELOME MULTIPLE**

## **1/DEFINITIONS :**

### **1-1. Gammopathie monoclonale**

Une gammopathie monoclonale (GM) est définie par la prolifération incontrôlée d'un seul clone plasmocytaire au niveau du tissu hématopoïétique, caractérisée par la présence dans le sérum et/ou les urines d'une immunoglobuline (Ig) monoclonale constituée d'un seul type de chaîne lourde « H » et un seul type de chaîne légère « L ». Cette Ig est parfois incomplète, représentée seulement par sa chaîne « H » ou « L ».<sup>4</sup>

Les gammopathies monoclonales constituent un groupe hétérogène de maladies avec des formes malignes et bénignes :

#### **-Les gammopathies bénignes :**

Les gammopathies monoclonales de signification indéterminée (MGUS), considérées comme des situations pré-malignes. Les patients présentant un MGUS ont davantage de risques de développer un MM ou une autre hémopathie lymphoïde B. Le risque d'évolution vers un MM de ces patients est en moyenne de 1% des cas par an<sup>5</sup>.

#### **-Les gammopathies malignes :**

Ce sont des affections malignes comme : le MM, la macroglobulinémie de Waldenström, le plasmocytome solitaire, les leucémies lymphoïdes chroniques. Des affections également malignes, mais avec une faible masse tumorale, comme l'amylose AL, la maladie des dépôts de chaînes légères, le syndrome POEMS.

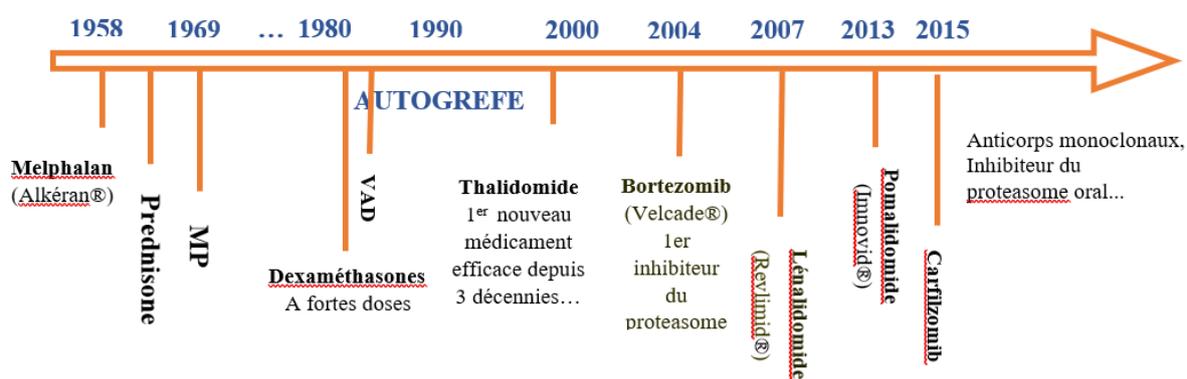
### **1-2/Myélome multiple**

Le MM ou myélome plasmocytaire (Maladie de Kahler) est une hémopathie maligne aussi appelé cancer de la moelle osseuse est une maladie néoplasique rare caractérisée par le développement d'un clone unique de plasmocytes tumoraux envahissant la moelle osseuse. Cette prolifération s'accompagne de la sécrétion d'une immunoglobuline (Ig) monoclonale complète ou non détectable dans le sang et /ou dans les urines.

L'expression " MM " signifie que plusieurs régions osseuses sont souvent touchées en même temps par la maladie. Il y a donc généralement plusieurs localisations pour un seul et même myélome, d'où l'adjectif "multiple" qui lui est accolé.

## 2/ Historique :

Samuel Solley fut le premier à avoir décrit un cas de MM en 1844. Plusieurs années plus tard William MacIntyre décrit les propriétés de cette pathologie sur un patient prénommé Thomas Alexander McBean<sup>6</sup>, Sur ce même patient Bence Jones décrit les particularités de l'urine pendant le MM. En chauffant l'urine il découvrit qu'elle regorgeait de matière animale. Ces protéines urinaires sont depuis appelées les protéines de Bence Jones. Melntyre lors de l'autopsie du patient Bean découvrit la présence de nombreuses lésions osseuses<sup>6</sup>, En 1889, le Professeur Otto Kahler publia une analyse où il y décrit une sémiologie complète du MM. En 1937, l'électrophorèse des protéines sériques décrite par Tiselius permit de séparer les différentes protéines. Avec l'avènement de cette technique, Longsworth et al appliqua cet examen au MM et y décrivent le pic monoclonal caractéristique. L'immunofixation et l'immunoélectrophorèse des protéines ont permis de détecter les chaînes légères des immunoglobulines chez des patients antérieurement décrits comme non sécrétoires. Avant la découverte en 1950 des effets salutaires des corticoïdes sur MM, les médicaments utilisés étaient la stibidine et l'uréthane qui n'apportaient pas d'amélioration significative. Les corticoïdes réduisaient la douleur, amélioraient l'hypercalcémie et l'anémie, et agissaient sur les concentrations plasmatiques et urinaires des immunoglobulines. Bergsael et al rapportèrent l'amélioration significative de 14 patients sur 24 atteints de MM avec l'utilisation du Melphalan. Une efficacité semblable fut retrouvée avec le cyclophosphamide. Les anthracyclines, l'étoposide, la thalidomide, le lénalidomide, le bortézomib et d'autres molécules ont prouvé leur efficacité sur le MM<sup>6</sup>



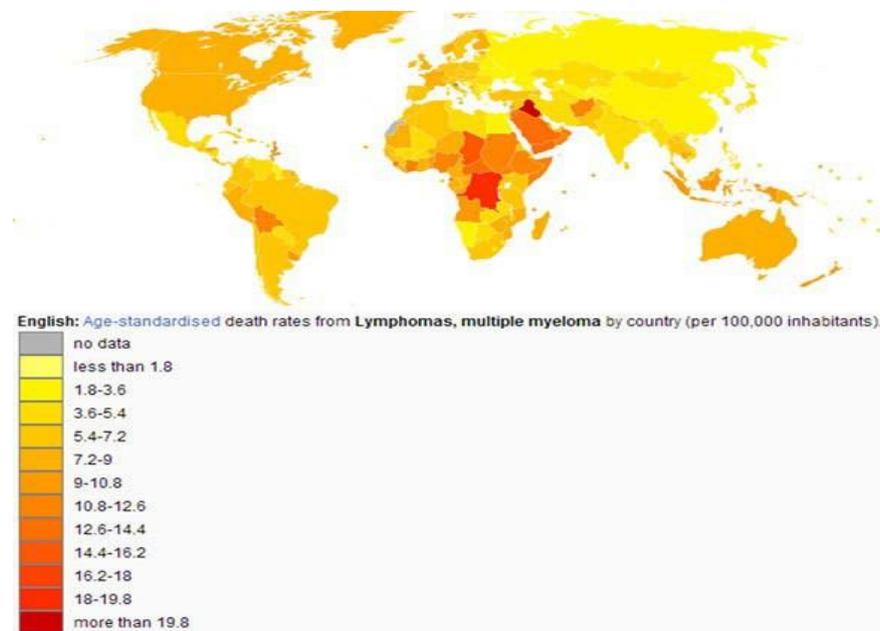
**Figure 1:** Historique du traitement de MM

### 3/ Épidémiologie

Le MM représente 1% des cancers et 10 à 15 % des hémopathies malignes. L'incidence du MM varie selon les zones géographiques mais également selon la race d'après certaines études <sup>6</sup>. L'incidence mondiale annuelle du MM est de 2.1 pour 100 000 habitants (standardisé selon l'âge)<sup>7</sup>.

Aux États-Unis des études ont rapporté des incidences plus élevées chez les sujets de race noire. Selon une étude menée en 2003, l'incidence chez les Afro Américains étaient de 11.1/100 000 par an comparée à 5.3/100 000 chez les Caucasiens <sup>8</sup>

En Algérie, près de 2000 Algériens souffrent de MM, avec une incidence de 1,1 pour 100 000 habitants par an. Le taux des patients a augmenté de 1515 patients à 1938 d'après une étude rétrospective, effectuée sur 6 ans (2006-2012) avec un âge médian au moment du diagnostic qui est de 60 ans. L'incidence des cancers augmente avec l'âge. La médiane d'âge au moment du diagnostic est de 70 ans. Deux tiers des patients sont âgés de plus de 65 ans ou plus et 30% des patients sont âgés de plus de 70 ans au diagnostic<sup>9</sup>Le MM touche plus souvent les hommes. Le sexe ratio hommes/femmes varie entre 1.1 et 1.5 pour 1. il est responsable de 1 à 2% de décès par cancer. En 2016 le MM aurait été responsable de 98 437 décès mondialement avec une mortalité standardisée selon l'âge de 1.5/100 000 habitants<sup>7</sup>



**Figure 2:** Mortalité ajustée à l'âge par lymphomes et myélomes multiples pour 100 000 habitants

## **4/Facteurs favorisant le MM**

Le MM est une pathologie multifactorielle, plusieurs facteurs ont été étudiés bien que l'étiologie du MM et son mécanisme causal spécifique restent encore inconnus.<sup>10</sup>

### **4-1/Facteurs génétiques :**

Les translocations sont de loin les plus fréquentes, en particulier celles affectant la région chromosomique 14q32. Pour la plupart des auteurs, observé chez 73 % des patients atteints de MM.<sup>11</sup> Les délétions affectent principalement les chromosomes 13 et 17. Les délétions du bras long du chromosome 11 entraînent des mutations du gène p53. D'autre part, les délétions mono-alléliques sur le chromosome 13 affectent souvent le gène du rétinoblastome (RB 1)<sup>12</sup>.

### **4-2/Facteurs environnementaux :**

#### **4-2-1/Agents chimiques :**

il existe diverses professions qui augmentent le risque de développer un MM. Les plus importants sont : les secteurs d'activités impliquant le benzène et les produits pétroliers<sup>13</sup>.

Les professions qui impliquent l'utilisation des pesticides : les professions agricoles ; les solvants organiques et produits chimiques

#### **4-2-2/Agents physiques**

Les Radiations ionisantes et les rayonnements électromagnétiques : des études menées auprès de survivants d'Hiroshima et de Nagasaki et auprès de travailleurs de centrales nucléaires américaines montrent une incidence accrue de myélome.

#### **4-2-3/ Agents infectieux**

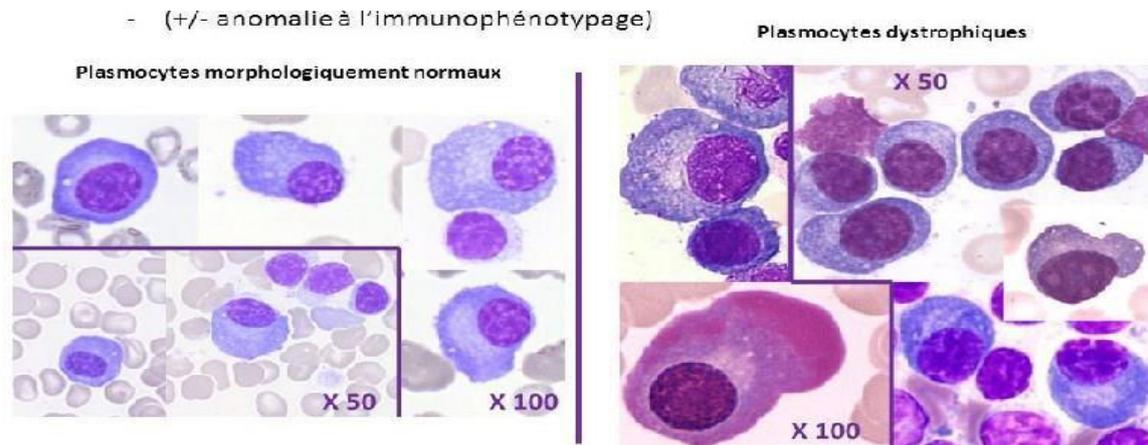
Une étude a montré que les sujets VIH positif ont un risque de développer l'affection 4 à 5 fois plus élevé que les sujets VIH négatif. Des études récentes lient le développement du MM à une infection par l'herpès virus humain 8 (HVH 8)<sup>14</sup>.

La gammopathie monoclonale de signification indéterminée (MGUS) est le plus important facteur associé au développement du MM.<sup>15</sup> Tandis que la consommation du tabac, l'obésité et les habitudes alimentaires, l'âge avancé, les antécédents familiaux, le sexe masculin, la race noire ont été étiquetées comme probablement moins impliquées dans le processus du développement du MM.<sup>16</sup>

## 5/PHYSIOPATHOLOGIE DE MM

### 5-1/ Nature de la cellule souche tumorale :

La cellule cytologiquement reconnue tumorale dans le MM est le plasmocyte qui s'accumule dans la moelle osseuse.



**Figure 3:** Plasmocytes normale et Myélomateuses. <sup>28</sup>

### 5-2/ Origine de la cellule tumorale myélomateuse :

La cellule à l'origine du MM présente une (ou plusieurs) anomalie(s) dans son génome, mais reste apte à migrer dans la moelle osseuse et à se différencier en plasmocyte sécrétant une Ig.

les études génétique et moléculaire ont par la suite mis en évidence la réponse chez de nombreux malades, d'altérations génétiques indiquant que la cellule tumorale dérive d'une cellule B post-germinative. Cependant 21% des translocations t(11 ;14) et 25 % des translocation t(14 ;20) sont produites par des mécanismes de gènes activés par la recombinaison DH-JH, montrant qu'il se produisent au niveau des cellules pro-B dans le développement des lymphocytes B.

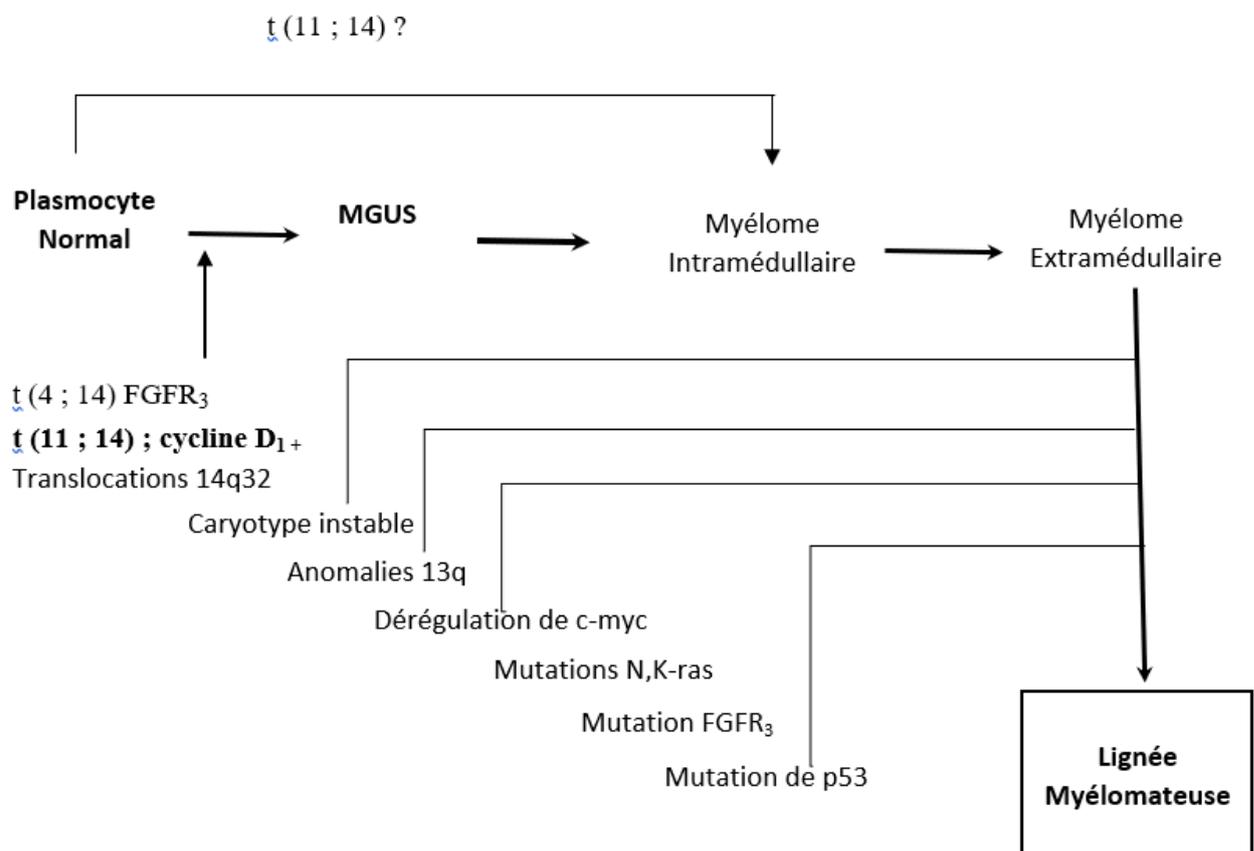
Les anomalies génétiques primitives (hyper-diploidies ou translocation des régions 14q) engendreraient une instabilité génétique pouvant générer des anomalies secondaires associées à des chimiorésistances.

Ces anomalies génétiques détermineraient également la forte hétérogénéité clinicobiologique du MM.

De plus, plusieurs études ont montré que certaines de ces anomalies pouvaient être rencontrées dès le stade préclinique, dans les MGUS. En effet le MM serait l'étape ultime d'un processus impliquant des mutations génétiques successives<sup>17</sup>

La première étape serait la translocation du gène des chaînes lourdes des Ig situé sur le chromosome 14 (locus IgH)<sup>18</sup>. Au stade MGUS, on s'aperçoit que 50% des patients présentent une translocation du chromosome 14 lors du diagnostic.

Dans le cas des MGUS, un pic monoclonal modéré est constaté sans aucun signe clinique, radiologique ou biologique, il est décelé en général de façon fortuite, à l'occasion d'une prise de sang, chez 3 à 4 % de la population générale après 50 ans. L'évolution vers un myélome est de l'ordre de 1 % par an. Ainsi à 25 ans de suivi, 1/4 des patients développeront un myélome multiple. L'évolution du stade MGUS à celui de MM est la conséquence de mutations successives des cellules tumorales. Il s'agit de phénomènes oncogéniques impliquant plusieurs gènes tels que le gène RAS, Rb, p53 et les gènes myc ou encore bcl2 dont la mutation, la perte ou la surexpression favorisent l'activation des plasmocytes. Les anomalies chromosomiques ou mutations génétiques observées au sein du MM sont des facteurs pronostiques.



**Figure 4:** Modèle de progression des différentes hémopathies plasmocytaires.<sup>19</sup>

**-Anomalies génétiques**

Les techniques d'analyses génétiques, telles que CGH (Compare Genomic Hybride) et FISH (Hybridation fluorescente), ont pu mettre en évidence la présence d'anomalies chromosomiques dans les plasmocytes tumoraux des patients.

Les anomalies primitives sont présentes dès les phases précoces de la maladie et sont de nature différente comprenant :

- L'hyper-diploïdie
- Les délétions chromosomiques (délétion du bras long du chromosome 13 et délétion du bras court du chromosome 17).
- Les activations du MYC.
- Les translocations impliquant le locus des chaînes lourdes des Ig (14q13)  
(Translocations t (11 ; 14), t (14 ; 16), t (14 ; 20) et t (4 ; 14))

**Tableau 1:** Incidence des principales anomalies chromosomiques dans les MGUS et le MM.  
20

Anomalies chromosomiques	Incidence dans les MGUS	Incidence dans les MM	Impact pronostic
Réarrangement IGH	60	50	Inconnu
t (11 ; 14)	15-20	20	Neutre
t (4 ; 14)	2-5	15	Défavorable+++
t (14 ; 16)/t(14 ;20)	1	5	Défavorable+++
Hyperdiploïdie	50-60	50-60	Favorable+
del(13)	30-50	40-50	Défavorable++
Gains 1q	0	30-40	Défavorable++
del (17p)	0	10	Défavorable+++

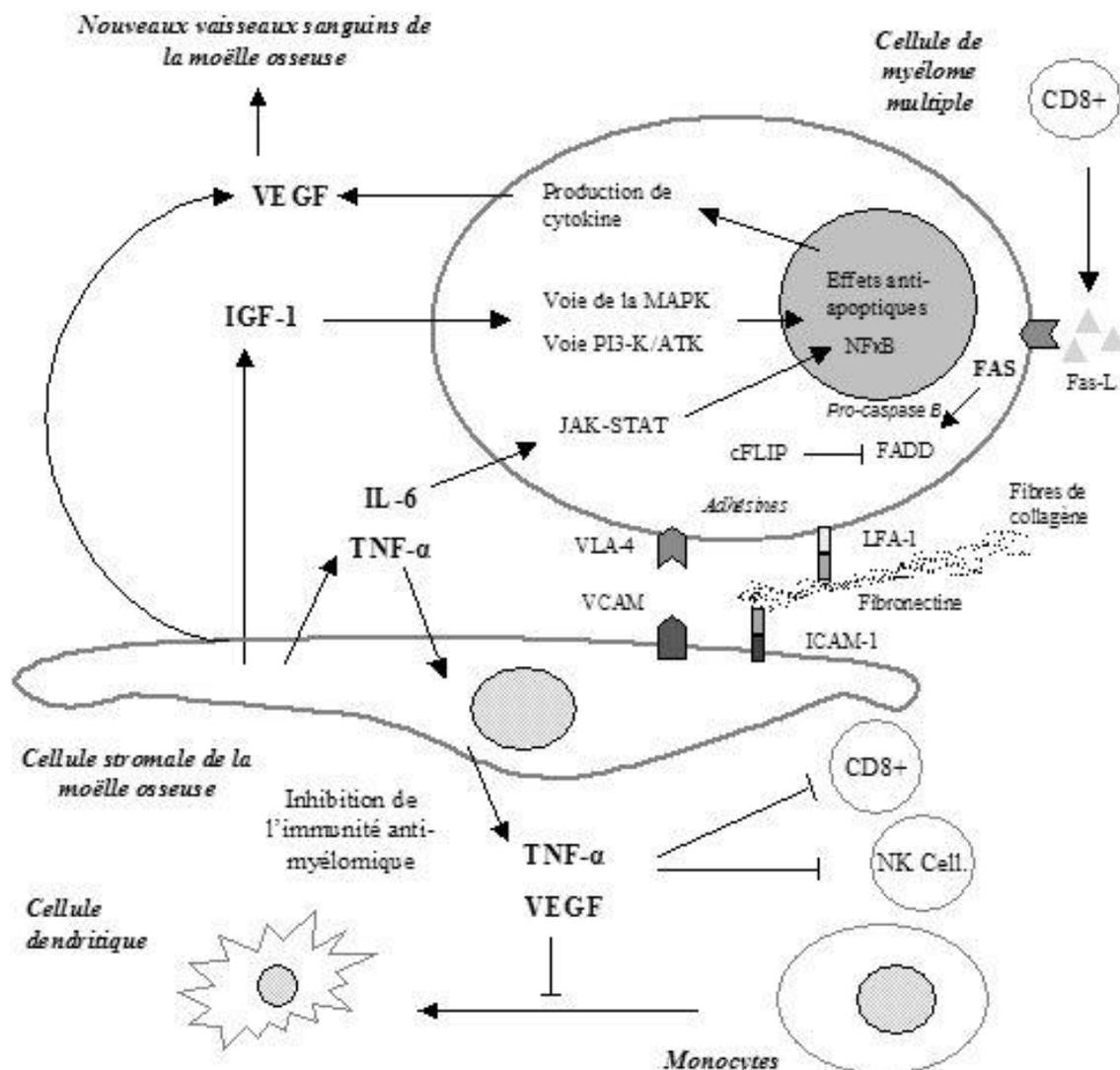
### 5-4/Rôle du micro-environnement médullaire dans le MM

La croissance et la survies des plasmocytes tumoraux sont intimement liée au micro-environnement de la moelle osseuse. Leur vie est régulée par des cytokines et de facteurs de croissance.

Les interactions se font grâce à la liaison entre le CXCR3 (récepteur de cytokine exprimé à la surface cellulaire) avec la chimiokines SDF-1 $\alpha$  présente dans la MO.

Les trois principales molécules d'adhésion exprimées par les plasmocytes tumoraux sont les Very Late Antigene 4 et 5 (VLA-4 et VLA-5), LFA-1, qui se lie à l'ICAM-1 présent à la surface des cellules stromales et le Syndecan-1 ou CD 138, qui se lie au collagène de type I.

Ces interactions sont illustrées dans la **figure 5**



**Figure5:** Représentation des interactions entre le plasmocyte tumoral et le microenvironnement.

**5-5/ Rôle des cytokines et chemokines dans le MM :****a) Interleukine-6 (IL-6) :**

L'IL-6 a d'abord été décrite comme facteur de différenciation des LB en cellules productrices d'Ac. Elle joue le rôle d'un facteur de survie tumorale en stimulant la prolifération plasmocytaire et la résorption osseuse. Bien que initialement, il a été suggéré que l'IL-6 est produite par les cellules tumorales elles-mêmes, il est maintenant couramment admis que ce sont les cellules stromales médullaires, les ostéoblastes (OB) et les ostéoclastes (OC) qui sont les principales sources de l'IL-6 dans le MM. La production d'IL-6 est augmentée de façon considérable chez les patients atteints de MM.

**b) Interleukine-8 (IL-8) :**

L'IL-8 est produite par les cellules stromales, elle stimule directement la différenciation des précurseurs ostéoclastiques en ostéoclastes matures.

**c) Interleukine- 3 (L'IL-3) :**

L'IL-3 est une cytokine à grand effet inhibiteur sur la formation et la différenciation osseuse chez les patients porteurs de MM et elle stimule l'activité ostéoclastique.

**d) Interleukine-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ) :**

L'interleukine-1 $\beta$  est sécrétée par les plasmocytes myélomateux. Les plasmocytes ne produisent jamais d'IL-1 $\beta$  à l'état normal, exceptionnellement lors des MGUS, donc son apparition semble être un événement initial de l'évolution d'une MGUS vers un MM. L'IL-1 $\beta$  stimule la différenciation ostéoclastique et la sécrétion d'IL-6 par les cellules du stroma médullaire.

**e) Tumor Necrosis Factor  $\alpha$  (TNF-  $\alpha$ ):**

Le TNF-  $\alpha$  stimule la production d'IL-6 par les cellules de l'environnement tumoral. Son taux est augmenté au cours de la maladie, c'est un facteur de croissance des cellules de MM, donc c'est un facteur de mauvais pronostic.

**f) Macrophage inflammatory protein-1 $\alpha$  (MIP-1 $\alpha$ ):**

MIP-1 $\alpha$  est produite par les plasmocytes malins, se lie à son récepteur présent à la surface des précurseurs ostéoclastiques et cellules stromales induisant la libération de RANKL (Receptor Activator for Nuclear factor Kappa b Ligand : cytokine exprimée à la surface des OB) et par conséquent la différenciation ostéoclastique <sup>21</sup>.

## 6/Physiopathologie des signes cliniques

La malignité du MM s'exprime essentiellement par une destruction osseuse, et une insuffisance rénale.

### 6-1/ Destruction osseuse

Elle est le résultat d'un déséquilibre de formation et de résorption.

#### 6-1-1/ Augmentation de la résorption osseuse

L'activité ostéoclastique est augmentée de façon marquée 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, l'ostéoprotégérine, MIP-1 $\alpha$ , l'IL-6 et l'IL-3, ainsi que MCP-1, IL-8 et SDF-1 (Figure 5). 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 relargue des facteurs de croissance qui augmentent la masse tumorale qui, en retour, exacerbe le processus ostéolytique.

#### 6-1-2/ Diminution de l'activité ostéoblastique

En plus de l'augmentation de l'activité ostéoclastique, l'activité ostéoblastique est fortement diminuée, 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.

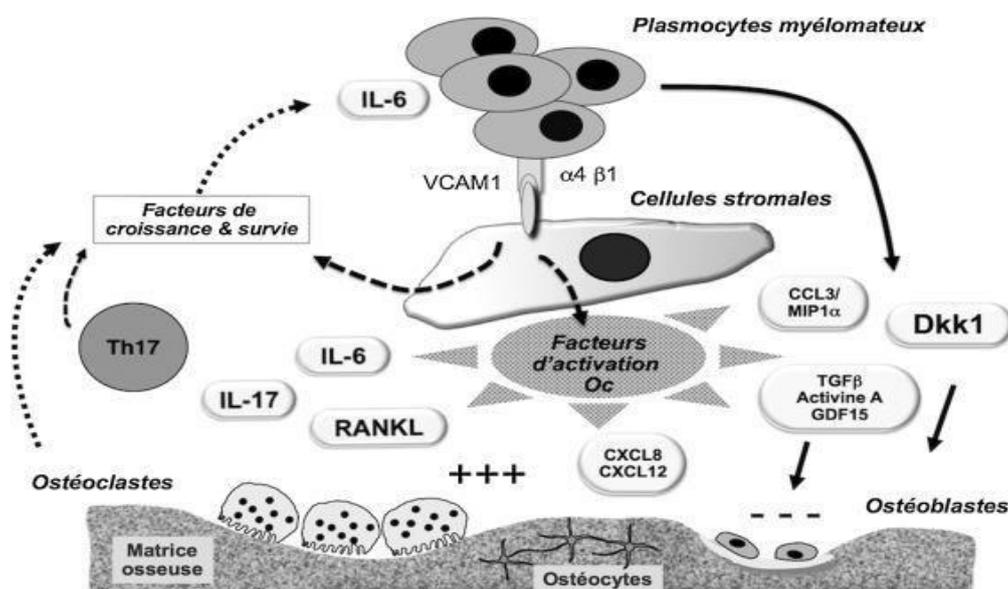


Figure 5: Physiopathologie de l'activation ostéoclastique au cours du MM. <sup>55</sup>

## 6-2/ Atteinte rénale

Le MM produit d'importantes quantités de paraprotéines appelées Chaînes Légères (CL) de façon anormale. On observe une atteinte rénale, lorsque ces CL produites en excès, dépassent la capacité du rein à les filtrer. Il se produit alors une accumulation qui va obstruer les reins et créer une inflammation.

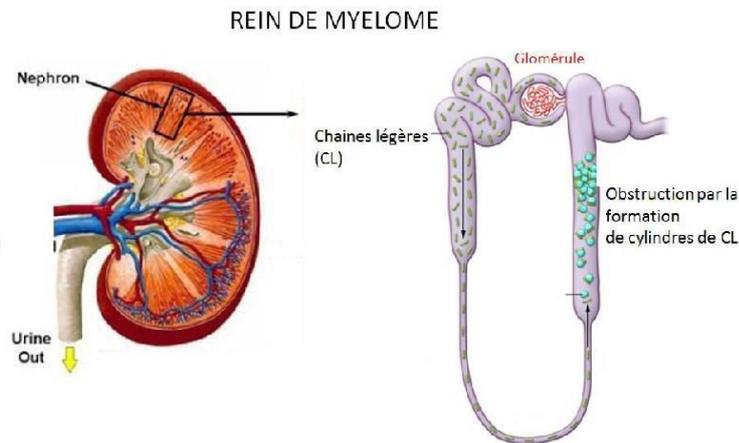


Figure 6: Schéma représentant un néphron obstrué. <sup>56</sup>

La néphropathie à cylindres myélomateux (NCM) est une complication fréquente des MM de forte masse tumorale avec excrétion urinaire importante (débit > 2 g/jour) de chaînes légères monoclonales constituant la protéinurie de Bence Jones.

La PBJ est liée en partie au dépassement des capacités de réabsorption tubulaire des chaînes légères d'immunoglobulines filtrées en abondance. La protéine de Tamm-Horsfall, produite dans la branche ascendante large de l'anse de Henlé, va alors précipiter avec les CLL d'immunoglobulines dans le tubule distal <sup>22</sup>.

Le rein myélomateux est donc le résultat d'une obstruction tubulaire par des cylindres composés de CLL d'immunoglobulines et de protéine de Tamm-Horsfall. À ce phénomène d'obstruction, s'associe une réaction inflammatoire interstitielle pouvant conduire à la fibrose du parenchyme rénal et à l'IRC.

La formation des cylindres tubulaires dépend de la concentration tubulaire en calcium et en chlorure de sodium, du pH urinaire, du débit urinaire tubulaire et de l'abondance et du type de la PBJ. Ainsi, l'IRA par rein myélomateux aigu est particulièrement fréquente en cas de myélome à chaînes légères, lorsque la chaîne légère est de type kappa, et lorsqu'il existe une forte masse tumorale (dans 70 % des cas au stade 3 de Salmon et Durie). <sup>23</sup>

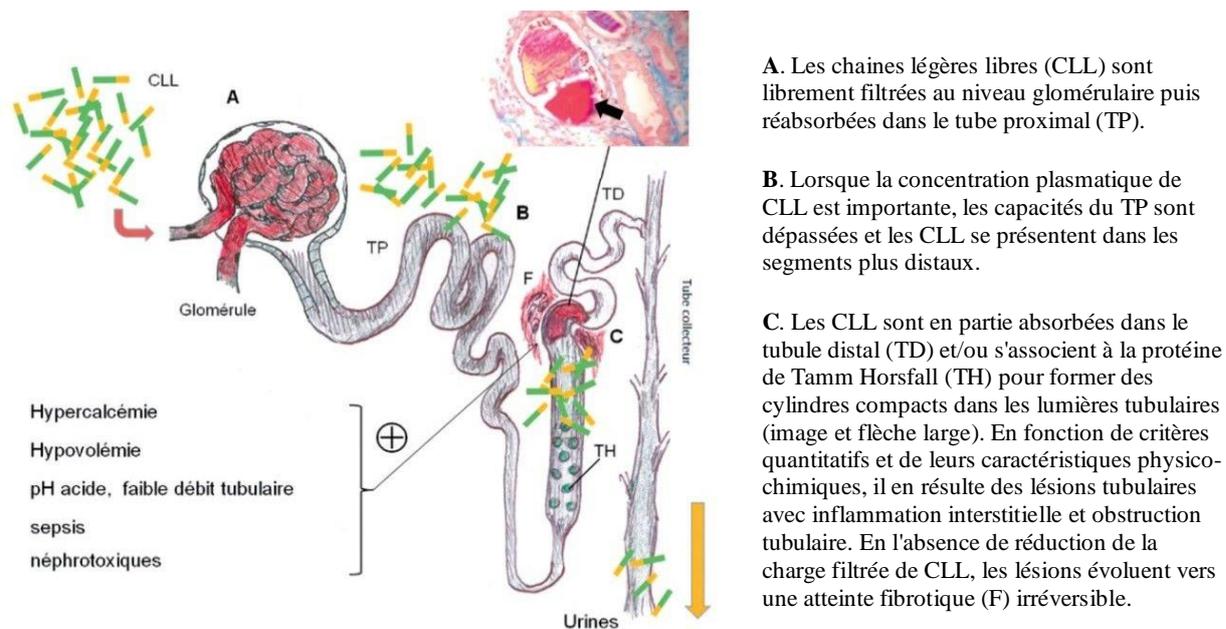


Figure 7: Néphropathie à cylindres myélomateux Représentation de la pathophysiologie au sein d'une unité fonctionnelle rénale. <sup>24</sup>

L'atteinte glomérulaire du myélome se manifeste par une protéinurie composée principalement d'albumine. Elle est liée soit à des dépôts organisés de type fibrillaire ou microtubulaire, soit à des dépôts granuleux. Ces dépôts, composés de fragments d'Ig ou d'Ig entières se forment dans la matrice extracellulaire, au niveau du mésangium principalement et parfois dans l'interstitium rénal. Les propriétés des fragments monoclonaux d'immunoglobulines conditionnent le type de dépôts

Les chaînes légères libres (CLL) monoclonales sont souvent toxiques pour le rein et peuvent induire diverses maladies, notamment la néphropathie à cylindres myélomateux, l'amylose AL et la maladie des dépôts de chaînes légères (MDCL). L'amylose AL est une maladie caractérisée par le dépôt d'un excès de CLL sous la forme de fibrilles amyloïdes dans plusieurs organes, y compris les reins. En cas de MDCL, des CLL monoclonaux sont précipitées sur les membranes basales des reins, induisant une insuffisance rénale.

## **7/Manifestations cliniques et biologiques :**

Les signes de la forme classique du MM comprennent l'hypercalcémie, l'insuffisance rénale, l'anémie et les lésions osseuses (CRAB). Les infections, la fatigue, les douleurs osseuses (accompagnées ou non de fractures pathologiques) sont les principaux signes et symptômes cliniques du myélome multiple.<sup>25</sup>

### **7-1/Manifestations cliniques :**

#### **7-1-1/L'atteinte osseuse :**

Environ 60% des patients ont des douleurs osseuses au moment du diagnostic, principalement dans le dos ou les côtes et moins souvent dans les extrémités et sont généralement induite par le mouvement.<sup>26</sup> Ces douleurs sont la conséquence de lésions osseuses ostéolytiques qui sont causées à la fois par une activité ostéoblastique considérablement réduite et une activité ostéoclastique accrue. Ce déséquilibre peut conduire à une hypercalcémie, à son tour conduisant à une insuffisance rénale.

#### **7-1-2/L'atteinte rénale :**

Chez les patients atteints de myélome multiple, l'atteinte rénale est fréquente et elle est le résultat direct de la toxicité des chaînes légères libres principalement sur les tubules rénaux, et moins souvent sur les glomérules<sup>27,28</sup>. Le spectre des atteintes rénales comprend la tubulopathie myélomateuse qui est la plus courante, l'amylose, la maladie des dépôts de chaînes légères et le syndrome de Fanconi. Les patients présentant différents types d'atteintes rénales ont des manifestations différentes et ceux atteints de tubulopathie myélomateuse présentent des lésions rénales plus graves.<sup>29</sup>

Certains facteurs, tels que l'hypercalcémie, la déshydratation, l'infection, les néphrotoxiques, et l'hyperuricémie contribuent à l'aggravation de la toxicité des chaînes légères libres.<sup>27,28</sup>

#### **7-1-3/L'atteinte neurologique :**

La complication neurologique la plus fréquente du MM est la radiculopathie, qui affecte généralement la région thoracique ou lombo-sacrée. Le nerf peut être comprimé par un plasmocytome paravertébral ou, moins fréquemment, par l'os fracturé lui-même.<sup>30</sup>

La neuropathie périphérique est rare et touche généralement les mains ou les pieds. Elle est souvent décrite comme une douleur, un engourdissement, des picotements ou une sensation de brûlure.

**7-1-4/L'infection :**

Le risque d'infection est élevé en raison d'une combinaison de dysfonctionnement immunitaire et de facteurs physiques. Le dysfonctionnement immunitaire résulte d'une altération de la fonction lymphocytaire, de la suppression de la fonction normale des plasmocytes et de l'hypogammaglobulinémie<sup>31</sup>. *Streptococcus pneumoniae* et les organismes gram-négatifs sont les agents pathogènes les plus fréquemment rencontrés.

**7-2/Manifestations biologiques :****7-2-1/L'anémie :**

Une anémie normocytaire normochrome agénérative est très fréquente chez les patients atteints du myélome multiple. Elle est d'origine multifactorielle : la myélophthosie, l'insuffisance rénale et la carence d'apport en fer et en vitamine B12.<sup>32,33</sup>

**7-2-2/Le syndrome d'hyperviscosité :**

Ce syndrome est rarement rencontré dans le MM en raison du faible poids moléculaire des IgG et IgA par rapport aux IgM. Il peut se développer chez des patients avec des taux de protéines monoclonales sériques élevés. La présentation classique est celle d'une triade associant des troubles neurologiques, sensoriels et l'hémorragie.<sup>34</sup>

**7-2-3/L'hypercalcémie :**

Due principalement à la déminéralisation osseuse, elle est observée chez 15 à 20 % des patients atteints de MM au moment du diagnostic<sup>26</sup>. Elle peut être asymptomatique ou se manifester par une déshydratation, une polydipsie, une polyurie, une constipation et des manifestations neurologiques telles que la confusion et le coma.

## 8/Le pronostic :

Une fois le diagnostic de myélome posé, les patients subissent une évaluation initiale pour déterminer le pronostic de la maladie. Deux principaux systèmes de stadification existent : *the International staging system* (ISS) et la classification Durie-Salmon. Parmi ceux-ci, l'ISS est devenu le système préféré en raison de sa simplicité et de son manque de subjectivité.

### 8-1/ La classification Durie-Salmon :

La classification la plus ancienne, proposée en 1975 par Salmon et Durie qui définit trois stades en fonction de la densité des cellules tumorales dans la moelle osseuse ainsi que le taux d'hémoglobine, la calcémie, les immunoglobulines sériques et urinaire et les lésions lytiques. En revanche, il n'est pas précis pour prédire le pronostic et la survie.<sup>35</sup>

**Tableau 2:** Classification Durie-Salmon

	<b>Stade I</b>	<b>Stade II</b>	<b>Stade III</b>
<b>Masse cellulaire</b>	<0.6 x 10 <sup>12</sup> cellule/m <sup>2</sup>	Ni stade I, ni stade III	>1.2 x 10 <sup>12</sup> cellule/m <sup>2</sup>
<b>Hémoglobine</b>	10 g/dL		<8.5 g/dL
<b>IgG sérique</b>	<5 g/dL		>7 g/dL
<b>IgA sérique</b>	<3 g/dL		>5 g/dL
<b>Calcémie</b>	Normale		>12 mg/dL (3 µmol/L)
<b>PBJ</b>	<4g/jour		>12 g/jour
<b>Lésions lytiques</b>	Non généralisé		Avancées
<b>Créatininémie</b>			A :<2 mg/dL B. ≥2 mg/dL

### 8-2/International Staging System (ISS) :

Ce système a été développé en 2005, sur la base de 10 750 patients atteints de myélome dans plus de 17 institutions. L'ISS permet la corrélation de la survie avec deux paramètres biologiques, l'albumine sérique et la bêta-2-microglobuline.<sup>36</sup>

**Tableau 3:** International Staging System (ISS).

	<b>Critères</b>	<b>La survie médiane</b>
<b>Stade I</b>	β2m < 3,5 mg/l	62 Mois
	Albumine ≥ 35 g/l	
<b>Stade II</b>	Ni stade I, Ni stade III	44 Mois
<b>Stade III</b>	β2m >5,5 mg/l	29 Mois

L'IMWG vient d'adopter une révision de cette classification en 2015 ; elle ajoute aux anciens paramètres, le taux de lactate déshydrogénase (LDH) et trois anomalies cytogénétiques à haut risque.<sup>37</sup>

**Tableau 4:** Revised International Staging System (R-ISS).

	<b>Critères</b>	<b>Survie à 5 ans (%)</b>	<b>La survie médiane</b>
<b>Stade I</b>	$\beta 2m < 3,5 \text{ mg/l}$ Albumine $\geq 35 \text{ g/l}$ Pas d'anomalies cytogénétiques à haut risque LDH normal	82	62 Mois
<b>Stade II</b>	Ni stade I, Ni stade III	62	44 Mois
<b>Stade III</b>	$\beta 2m > 5,5 \text{ mg/l}$ Une anomalie cytogénétique à haut risque. LDH augmenté	40	29 Mois

## 9/Les critères du diagnostic :

Le diagnostic de MM était basé sur la présence d'atteintes organiques attribuables au clone néoplasique des plasmocytes : hypercalcémie, insuffisance rénale, anémie et lésions osseuses ostéolytiques, couramment désignées sous l'acronyme « CRAB ».

En 2014, l'IMWG a révisé les critères de diagnostic du myélome multiple. Ces critères permettent l'utilisation de des biomarqueurs spécifiques pour définir la maladie en plus des critères CRAB.<sup>38</sup>

**Tableau 5:** Revised IMWG diagnostic criteria.

Gammopathie monoclonale	Critères de diagnostic
<b>MGUS</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Protéine monoclonale sérique &lt; 30 g/L.</li> <li>-Plasmocytose médullaire &lt; 10%.</li> <li>-Absence de critères CRAB.</li> </ul>
<b>MM indolent</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Protéine monoclonale sérique <math>\geq</math> 30 g/L ou urinaire <math>\geq</math> 500 mg/24h et/ou plasmocytose médullaire : 10% -60%.</li> <li>-Absence de critères CRAB.</li> </ul>
<b>Myélome multiple</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Plasmocytose médullaire <math>\geq</math> 10% et/ou présence d'un plasmocytome sur biopsie osseuse ou extra-médullaire.</li> <li>-Présence d'une ou plusieurs des biomarqueurs suivants de malignité :               <ul style="list-style-type: none"> <li>*Plasmocytose <math>\geq</math> 60%.</li> <li>*Rapport FLC impliqué/non impliqué <math>\geq</math>100.</li> <li>*&gt; 1 lésions focales sur IRM.</li> </ul> </li> <li>-Présence d'au moins 1 critère CRAB.</li> </ul>

## 10/Le diagnostic différentiel :

Il est important de distinguer le MM de plusieurs maladies qui peuvent présenter des manifestations similaires avant le diagnostic et le traitement.

Les pathologies à considérer dans le diagnostic différentiel sont la gammopathie monoclonale de signification indéterminée (MGUS), le MM indolent, la macroglobulinémie de Waldenström (MW), le plasmocytome solitaire, l'amylose primaire (AL), le syndrome POEMS et les carcinomes métastatiques.<sup>1</sup>

**-MGUS :** Le diagnostic est basé sur les 3 critères suivants.

- Protéine monoclonale sérique < 30 g/L.
- Plasmocytose médullaire < 10%.
- Absence de critères CRAB.

Les patients atteints de MGUS ont un risque de progression vers un MM symptomatique, une amylose AL, ou une macroglobulinémie de Waldenström.<sup>39</sup>

**-Macroglobulinémie de Waldenström :** la MW est caractérisé par un lymphome lymphoplasmocytaire avec une gammopathie monoclonale à IgM. Les patients peuvent présenter des symptômes liés à l'infiltration des tissus (anémie, lymphadénopathie, hépatosplénomégalie) ou aux effets des IgM monoclonales dans le sang (hyperviscosité, neuropathie périphérique). La distinction entre la MW et le MM est généralement facile en raison des caractéristiques cliniques et de la présence d'une protéine monoclonale IgM dans la MW. Cependant, certains patients atteints de MM et t (11;14) peuvent avoir un processus prolifératif lymphoplasmocytaire qui ressemble à la MW.<sup>40</sup> Il est important de noter que la translocation t(11;14) et les lésions ostéolytiques ne sont pas observer en MW.<sup>41</sup>

# **Chapitre II : PRISE EN CHARGE DU MYELOME MULTIPLE**

## LA 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.

### 1-/Traitements spécifiques

#### 1-1/Chimiothérapie conventionnelle

La chimiothérapie conventionnelle est actuellement utilisée en association avec de nouvelles molécules (thalidomide, lenalidomide, bortezomib) dans des protocoles thérapeutiques, tels : MPT, MPR, VMP, VCD, PAD...<sup>42,43</sup> La bendamustine est une ancienne molécule, sa structure chimique est proche de celle des agents alkylants et des antimétabolites. Elle a permis en monothérapie une réponse de l'ordre de 50%. Elle est souvent utilisée en association avec la prednisone chez le patient âgé (Protocole de type : Bendamustine-Prednisone)<sup>44</sup>. Le traitement de référence du MM est resté pendant de nombreuses années basé sur l'association d'un agent alkylant (melphalan ou cyclophosphamide) à des glucocorticoïdes (prednisone ou dexaméthasone), appelée Alexanian<sup>45</sup>

#### 1-2/Corticostéroïdes :

Présents dans la plupart des traitements du myélome, les corticostéroïdes sont la base de la thérapie du myélome car ils sont directement cytotoxiques pour les cellules myélomateuses. De fortes doses de dexaméthasone administrées de manière pulsée peuvent être utilisées pendant une courte durée chez les patients présentant une rechute agressive ou dans le cadre d'une insuffisance rénale aiguë. Cependant, chez la plupart des patients, et pour une thérapie à long terme, il est préférable d'administrer une dose faible dose (20-40mg) hebdomadaire pour minimiser la toxicité, les effets secondaires, et améliorer la survie.<sup>46</sup>

La prednisone reste toujours utilisée en association avec d'autres médicaments contre le myélome dans des protocoles tels que le MPT et le VMP.

### 1-3/ Immunomodulateurs (IMiDs) :

-Le thalidomide a un effet anti angiogénique et entraîne une inhibition des interactions entre le stroma médullaire et les plasmocytes tumoraux avec une diminution de la synthèse du facteur angiogénique de type VEGF (Vascular endothelial growth factor) et des facteurs de croissance de la lignée plasmocytaire tumorale, de type IL-6, TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ <sup>47</sup>.

-Le lenalidomide est un analogue structural de la thalidomide avec un profil de toxicité différent. Sa toxicité principale est hématologique. On peut observer des troubles digestifs (nausée, vomissements, diarrhées), des éruptions cutanées et une toxicité hématologique. Les événements thromboemboliques ont été observés dans 10% des cas, ce qui justifie un traitement anticoagulant prophylactique<sup>48</sup>.

### 1-4/ Inhibiteurs du protéasome :

-**Le bortezomib** est le premier inhibiteur du protéasome. Il diminue la prolifération ainsi que la survie des plasmocytes malins en bloquant leur progression dans le cycle cellulaire et en restaurant l'apoptose. L'activité anti-myélome est aussi médiée par l'inhibition de la production d'IL-6 par les cellules stromales médullaires<sup>49,50</sup>.

Le principal effet indésirable est la neuropathie périphérique, le plus souvent régressive après adaptation des doses, mais pouvant être invalidante (grade III et IV dans 10 à 15% des cas) justifiant la réduction ou l'interruption du traitement.

L'efficacité du bortezomib en rechute a conduit à son utilisation en première ligne. Le premier protocole thérapeutique a étudié le bortezomib associé à la dexaméthasone. Cette association a induit des taux de réponse globale de 75 à 90%. Plusieurs combinaisons à base de bortezomib sont devenues un traitement de première ligne chez le sujet jeune (protocole : VD – PAD – VTD – VRD – VCD) ou chez le patient âgé (protocole VMP) (Annexe 1)<sup>51</sup>.

L'utilisation du bortezomib par voie sous cutanée a été validée dans une étude de phase III chez des patients en rechute, et a permis une réduction significative des toxicités en particulier neurologiques<sup>52</sup>.

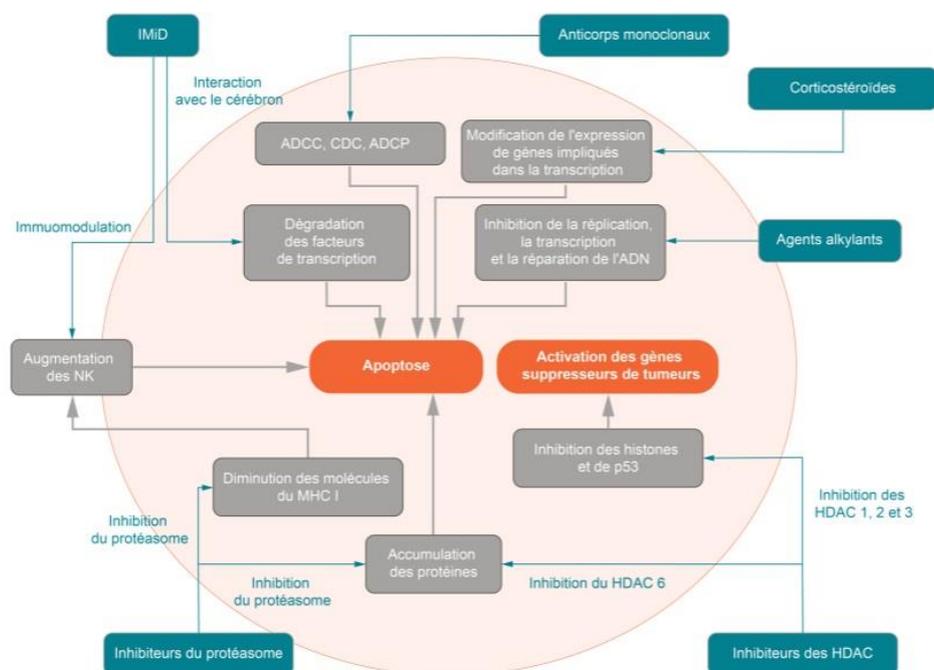
Le bortezomib a été utilisé aussi en traitement d'entretien en post autogreffe mais sa neurotoxicité a limité son utilisation dans cette indication<sup>53</sup>.

### 1-5/ Anticorps monoclonaux (Acm) :

-Le **daratumumab** est le premier anticorps anti-CD38 utilisé au cours du MM. En 2012 le daratumumab a été utilisé en monothérapie dans le MM en rechute et/ou réfractaire, en escalade de dose dans le cadre d'un essai thérapeutique de phase 1. Les résultats obtenus rapportent un taux de réponse de 40 %. Deux ans plus tard, l'association Lenalidomide-Dexaméthasone-Daratumumab dans le MM en rechute et/ou réfractaire a montré de très bons résultats avec des taux de réponse globale proches de 100%. La tolérance générale était excellente, la toxicité étant essentiellement représentée par des réactions liées à la perfusion<sup>54</sup>.

La dose recommandée est de 16 mg/kg avec des perfusions hebdomadaires pour les deux premiers mois, s'espaçant ensuite tous les 15 jours les 4 mois suivants. La tolérance est bonne, sauf que, quelques réactions liées à la perfusion ont été rapportées<sup>54</sup>.

L'association daratumumab, avec bortezomib, melphalan et prednisone (VMP) vient d'être approuvée pour le traitement des patients nouvellement diagnostiqués et non éligibles pour une greffe de cellules souches autologues. L'approbation est basée sur les résultats de l'étude ouverte de phase III ALCYONE, qui a montré que le daratumumab plus VMP entraînait une réduction de 50% du risque de progression ou de décès par rapport au VMP seul<sup>55</sup>.



**Figure 8:** mécanismes d'action des différentes classes thérapeutiques incluses dans le traitement de myélome multiple.

## 2/Stratégies thérapeutiques

Les stratégies thérapeutiques sont définies en fonction de l'état clinique du patient et de son âge.

### 2-1/ Traitement de première ligne du sujet jeune de moins de 65 à 70 ans et « fit », éligible à un traitement intensif

La première ligne de traitement recommandée chez ces patients éligibles comporte une chimiothérapie d'induction (visant à réduire le plus profondément possible la masse plasmocytaire, préparer le patient à l'intensification thérapeutique et permettre la collecte du ou des greffons de cellules souches hématopoïétiques périphériques [CSP]), suivie par une chimiothérapie à haute dose (conditionnement) avec autogreffe de CSP, puis par un traitement de type consolidation et/ou entretien.

#### 2-1-1/ La phase 1 : chimiothérapie d'induction

L'objectif du traitement d'induction est d'améliorer les symptômes du patient, de diminuer l'infiltration médullaire afin d'améliorer la qualité du greffon autologue et de diminuer la masse tumorale pour augmenter le taux de réponse complète après l'autogreffe. Le traitement d'induction doit épargner les précurseurs hématopoïétiques sains en évitant d'utiliser des drogues pouvant retentir sur la mobilisation des CSH comme les agents Alkylants<sup>56</sup>.

L'objectif de l'utilisation des nouveaux agents en induction est d'augmenter le taux de réponse complète avant l'autogreffe et d'évaluer si ce bénéfice se traduit également en post autogreffe<sup>57</sup>.

L'ensemble des études ont montré que le protocole d'induction comportant du bortezomib dans un schéma à 3 agents était supérieur à toutes les autres associations à base d'alkylants, d'anthracycline ou de thalidomide.

Les chimiothérapies d'induction recommandées sont des schémas à trois molécules à base de bortezomib, avec soit un IMiD : VTd (bortezomib, thalidomide et dexaméthasone) ou VRd (bortezomib, lénalidomide et dexaméthasone), soit un alkylant : VCd (bortezomib, cyclophosphamide et dexaméthasone), soit une anthracycline : PAD (bortezomib, doxorubicine et dexaméthasone). VTd et VRd sont actuellement considérés comme les plus efficaces des protocoles à trois molécules<sup>58</sup>.

Le bénéfice de l'autogreffe est d'autant plus important que la réponse obtenue avant autogreffe est profonde. L'efficacité du traitement d'induction n'est donc pas à négliger ; cependant de nombreuses études ont montré que quel que soit le résultat de l'induction, l'intensification restait le meilleur moyen de réduire la maladie avant de commencer la phase postgreffe, considérée comme la plus importante. Le nombre de cures d'induction doit être limité (généralement trois ou quatre cures), car au-delà le bénéfice se réduit (il n'y a presque plus d'amélioration de la profondeur de la réponse au-delà du 6<sup>e</sup> cycle), et afin de ne pas entraîner d'excès de toxicité pouvant compromettre la réalisation de l'autogreffe.

### **-Mobilisation**

En vue de l'autogreffe, un recueil de cellules souches doit être réalisé, généralement après trois cures de chimiothérapie d'induction. Le recueil est réalisé après mobilisation par G-CSF à fortes doses en état stable (après l'une des cures de chimiothérapie d'induction) ou après cyclophosphamide à haute dose « de mobilisation », le recueil étant organisé lors de la sortie d'aplasie, ou encore après mobilisation par plérixafor (Mozobil®), antagoniste réversible et sélectif de CXCR4, sans période d'aplasie.

### **2-1-2/ La phase 2 Intensification thérapeutique avec autogreffe des CSH**

Le concept de l'intensification thérapeutique est d'augmenter l'effet dose /intensité pour améliorer l'efficacité de la chimiothérapie. L'objectif de la réinjection des CSH est un sauvetage par la diminution de la durée et la sévérité de la myélosuppression induite par la chimiothérapie à haute dose<sup>59</sup>

La chimiothérapie à haute dose administrée avant l'autogreffe (conditionnement) est généralement le melphalan à haute dose (200 mg/m<sup>2</sup>), puisque aucun schéma n'a été prouvé supérieur à ce jour. Chez les patients plus âgés mais *fit* ou en cas d'insuffisance rénale, une autogreffe peut également être proposée avec des doses réduites de melphalan (140 mg/m<sup>2</sup>).

Dans les années 1990, le groupe IFM a montré la supériorité de l'autogreffe par rapport à la chimiothérapie conventionnelle en termes de réponses, de survie sans progression et de survie globale, même après l'avènement de nouvelles molécules. Ces résultats ont été confirmés par une méta-analyse portant sur 2411 patients et incluant de nombreux essais randomisés. Ainsi l'autogreffe demeure le traitement de référence de première ligne chez les sujets jeunes moins de 65 ans<sup>60</sup>

**-Double autogreffe :**

Le concept de la double intensification a été développé dans les années 1990 afin d'améliorer les résultats de l'autogreffe. Les transplantations « en tandem » améliorent significativement la survie <sup>61</sup>

Le groupe IFM a conduit un essai randomisé comparant une autogreffe à une double autogreffe chez 399 patients. Dans cette étude, la survie sans progression et la survie globale étaient significativement améliorées dans le bras double autogreffe et ce bénéfice a été observé essentiellement chez les patients n'ayant pas obtenu une bonne réponse après la première intensification <sup>61</sup>. Une autre étude randomisée de phase III menée par l'équipe de Bologne chez 606 patients, a montré le bénéfice de la double autogreffe chez les patients qui n'ont pas eu de RC après une induction à base du bortezomib <sup>61</sup>. Cependant, malgré ces résultats encourageants, de nouvelles stratégies sont nécessaires pour améliorer la survie à long terme<sup>61</sup>.

**2-1-3/ La phase 3 : Traitement de consolidation**

L'objectif de la consolidation est d'améliorer la réponse obtenue après l'autogreffe. Le traitement de consolidation est généralement basé sur une association efficace de nouveaux agents avec une toxicité limitée et administrés pendant une durée limitée. En général, la combinaison triple utilisée en induction est reprise pour réaliser deux cycles supplémentaires en consolidation <sup>62</sup>.

**-Traitement de maintenance (entretien)**

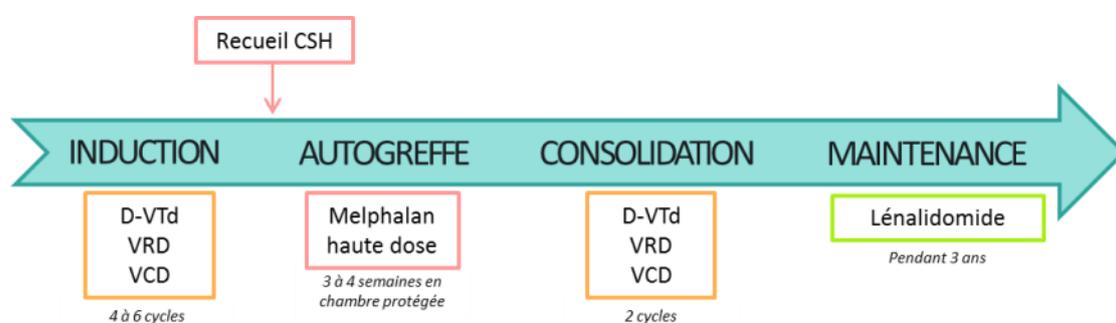
Le traitement d'entretien vise à réduire le risque de rechute et d'améliorer la survie globale. Il repose sur un traitement léger et administré sur une période prolongée avec un profil de tolérance acceptable. Dans cette phase d'entretien, on utilise souvent un agent immunomodulateur comme les IMiDs.

- La thalidomide a été évaluée en maintenance dans plusieurs études randomisées et la plupart ont montré un avantage significatif en termes de réponses et de PFS, mais sans avantage clair sur la survie globale. Cependant, dans ces différentes études, l'utilisation de la thalidomide au long cours était associée à un risque élevé de neuropathie périphérique, ce qui représente un obstacle majeur à son utilisation prolongée en maintenance<sup>63</sup>.

-Le lenalidomide est apparu comme le meilleur traitement du fait de son effet immunomodulateur puissant et de sa toxicité moindre ainsi que son efficacité même à faible dose.

Il a été évalué en maintenance dans deux études de phase III randomisées, en double aveugle, contrôlées versus placebo (IFM 2005-02 et CALGB). Les deux études ont montré une amélioration de la survie sans progression (PFS), et la survie sans évènement (EFS) ainsi que la qualité de la réponse. <sup>64</sup>.

-Le bortezomib a été évalué en maintenance dans une étude randomisée (bortezomib versus thalidomide) en traitement d'entretien pendant deux ans. La possibilité actuelle d'administrer le bortezomib par voie sous cutané, car moins neurotoxique, lui confère un intérêt particulier dans cette indication <sup>65</sup>.



**Figure 9:** Le traitement d'un patient éligible à l'autogreffe. <sup>66</sup>

## 2-2/Traitement de 1ère ligne des patients âgés « fit » non éligibles à une intensification thérapeutique

L'intensification thérapeutique n'est pas accessible à ces patients, en raison des facteurs liés à l'âge et la comorbidité. Le traitement de référence depuis plus d'un demi-siècle des sujets âgés atteints de MM était l'association melphalan et prednisone (MP), permettant une réponse globale de 50 % et d'exceptionnelles RC avec une médiane de survie globale ne dépassant pas trois ans<sup>45, 67</sup>.

Les protocoles comportant de la dexaméthasone étaient associés à une toxicité accrue. L'introduction de nouvelles molécules (inhibiteurs du protéasome, IMiDs), créant des combinaisons innovantes, ont été comparées à ce traitement de référence dans le but d'améliorer la qualité de la réponse et la survie. Actuellement ces combinaisons représentent les traitements de référence du MM du sujet âgé<sup>45, 67</sup>.

### **2-2-1/Combinaison thérapeutique à base de bortezomib**

Le protocole MPV (melphalan, prednisone, bortezomib) (Annexe 1) est la deuxième combinaison approuvée en Europe pour le traitement de première ligne du MM de sujet âgé.

Cette combinaison a été validée à travers une étude randomisée de phase III (VISTA) et qui a montré un bénéfice en termes de survie sans progression et de survie globale par rapport à l'association MP (OS à 5 ans de 46% versus 34%). Cependant, la principale toxicité du protocole MPV est la neuropathie périphérique (14% de grade III et IV)<sup>68</sup>.

### **2-2-2/Combinaison thérapeutique à base de thalidomide**

La combinaison incluant le melphalan, prednisone et thalidomide (MPT) (Annexe 1) a été la première à être approuvée en Europe pour le traitement de première ligne du MM du sujet âgé. Cependant, la combinaison MPT, présente des toxicités non négligeables comme les neuropathies cumulatives, doses et durées dépendantes, et les accidents thromboemboliques, obligeant 40 à 45% des patients d'arrêter leur traitement<sup>69</sup>. D'autres combinaisons à base de thalidomide ont été étudiées, telles le TCD, (thalidomide, cyclophosphamide, dexaméthasone) ou seulement TD (thalidomide, dexaméthasone), et ont montré une supériorité en termes d'obtention de réponse sur le protocole MP, mais sans avantage en termes de survie (PFS et OS)<sup>70</sup>.

### **2-2-3/Combinaison thérapeutique à base de lenalidomide**

En offrant moins de toxicité que la thalidomide, le lenalidomide reste une alternative et un réel espoir pour le traitement du MM de sujet âgé. La combinaison Rd a montré un bénéfice réel avec un profil de toxicité acceptable, un traitement bien toléré et pouvant être prolongé<sup>71</sup>.

-Bendamustine-Prednisone : Cette combinaison peut être une alternative intéressante aux patients qui ne peuvent pas recevoir le bortezomib ou les IMiDs du fait d'une neuropathie périphérique ou un risque de thrombose<sup>44</sup>.

### **2-3/Traitement de première ligne du patient « unfit »**

Dans cette catégorie, après évaluation gériatrique, sont regroupés les patients présentant des risques d'effets indésirables importants, d'interactions médicamenteuses, d'hospitalisation, de perte d'autonomie, d'insuffisance rénale modérée à sévère, voire de multiples défaillances d'organes, etc.

Globalement, les traitements utilisés sont assez proches de ceux de la catégorie préalable, mais avec adaptation des doses ou du schéma de traitement.

En première ligne, Rd reste un schéma très attrayant chez ces patients. Le bortézomib peut également être utilisé dans une association de type Vd (bortézomib-dexaméthasone) ou VCd (bortézomib-cyclophosphamide-dexaméthasone), voire VRd (bortézomib-lénalidomide-dexaméthasone), ou même d'autres combinaisons, mais à doses adaptées. Le melphalan est à éviter en raison des cytopénies qu'il induit et de la nécessité d'adapter les doses en cas d'insuffisance rénale.

## **2-4/Traitement des rechutes**

### **2-4-1/Rechute et rechute réfractaire**

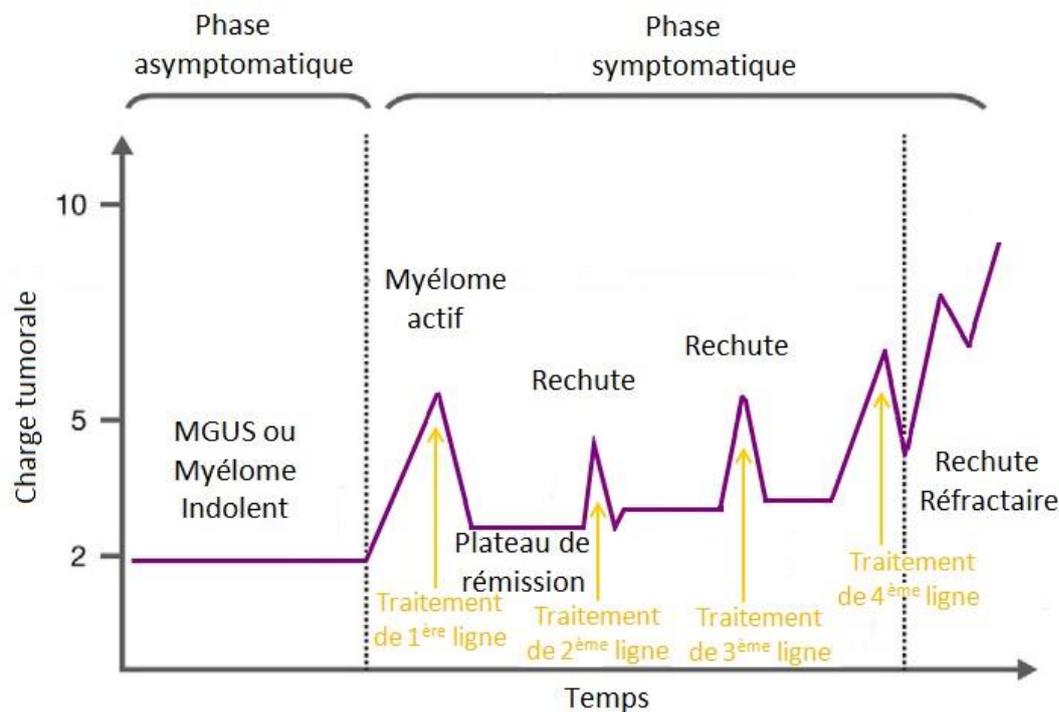
Le MM reste aujourd'hui une maladie incurable malgré les progrès thérapeutiques et l'émergence des nouvelles molécules, les patients vont malheureusement rechuter après une première ligne de traitement<sup>72</sup>. Une rechute après une période de rémission ou de plateau est malheureusement inévitable à un moment donné. Donc la rechute du MM est pratiquement inéluctable, mais le profil des rechutes et leur pronostic varient d'un patient à l'autre.

Les patients font l'objet d'une surveillance régulière afin de détecter au plus tôt une rechute. Les rechutes peuvent se produire plusieurs fois au cours de la maladie (**Figure 10**)<sup>72</sup>.

L'IMWG a proposé une définition clinique et biologique de la rechute pour définir et homogénéiser les populations des essais cliniques.

Un MM en rechute est défini par les patients qui présentent une rechute clinique avec une réapparition des critères CRAB. La réapparition de la maladie après au moins une réponse partielle lors d'un traitement préalable, sans les critères de rechute réfractaire ni réfractaire primaire. Le MM en rechute réfractaire est défini par la progression du MM après au mieux une réponse mineure, ou la progression sous traitement ou dans les 60 jours après la fin du traitement.

Les patients pour lesquels il n'a pas été obtenu de réponse au moins mineure sous traitement sont définis comme « réfractaires primaires ».



**Figure 10:** Évolution du myélome sous traitement avec alternance de rémissions et rechutes.

En cas d'évolution lente, il est raisonnable de ne pas reprendre immédiatement le traitement afin de réduire les risques de toxicité et de sélectionner les sous clones résistants, tout en poursuivant une surveillance clinico-biologique rapprochée.

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

Si le traitement de première ligne est actuellement bien codifié, les options thérapeutiques à la rechute sont nombreuses et non consensuelles. Elles doivent tenir compte de nombreux facteurs, liés au patient, des caractéristiques du myélome, de l'efficacité et de la tolérance des traitements antérieurs. Les études évaluant les nouveaux agents du MM en rechute, montrent que les taux de réponse et les médianes de survie sont supérieures, s'ils sont utilisés précocement dès la première rechute. De nombreuses combinaisons de médicaments, doubles et triples sont disponibles. En outre, les nouveaux médicaments sont prometteurs tels le pomalidomide, le carfilzomib et les anticorps monoclonaux, tandis que d'autres options peuvent être essayées dans le cadre d'études cliniques<sup>73</sup>.

Quel que soit l'âge du patient, l'objectif du traitement de la rechute doit être similaire à celui de la première ligne, à savoir l'amélioration de la survie via l'obtention de la meilleure réponse, et le contrôle de la maladie sur le long terme. Chez le sujet âgé, cet objectif doit tenir compte de la fragilité du patient en adaptant si nécessaire les modalités thérapeutiques et porter une attention à la gestion des toxicités<sup>74</sup>.

Les options thérapeutiques envisageables dans la situation de rechute sont :

- Changement (Switch) de la classe thérapeutique ou de l'agent au sein d'une même classe pour surpasser un mécanisme de résistance.
- La reprise de la même classe thérapeutique (retraitement).
- La discussion d'une deuxième intensification suivie d'une autogreffe. Pour les patients éligibles à l'autogreffe :
  - Si le délai de rechute est < à 3 ans, changement de l'agent thérapeutique.
  - Si le délai de rechute est  $\geq$  3 ans plusieurs options sont disponibles :
    - Retraitement par un même agent thérapeutique.
    - Retraitement par autogreffe avec une induction systématique.
    - Changement de l'agent thérapeutique. Pour les patients non éligibles à l'autogreffe :
      - Si le délai de rechute est < 2 ans, changement de l'agent thérapeutique.
      - Si le délai de rechute est  $\geq$  2 ans plusieurs options sont disponibles :
- Changement de l'agent thérapeutique si la première ligne est de type MPT.
- Le retraitement par bortezomib est envisageable après une première ligne MPV, s'il n'y a pas de toxicité de type neurotoxicité de grade  $\geq$  2.

Une deuxième autogreffe à la rechute constitue une option thérapeutique intéressante, à la condition que le délai avant la rechute soit suffisant. Elle est généralement proposée après un délai de rechute supérieur à 2 ans dans la littérature.

Une phase de réinduction est alors nécessaire avant la deuxième autogreffe, et le choix entre un retraitement ou un changement de l'agent thérapeutique peut être fait selon les mêmes modalités que le traitement de la rechute sans autogreffe. L'indication de l'allogreffe dans le MM en rechute reste très controversée. Sous réserve d'un donneur compatible, l'allogreffe pourrait être envisagée surtout dans le cadre des essais cliniques chez les patients jeunes ayant rechutés de façon précoce mais en très bonne réponse après un traitement de rechute<sup>75</sup>.

### **3/ Traitement de soutien :**

Il consiste à intervenir avec des mesures palliatives au moment où le patient subit un effet secondaire ou une toxicité et à appliquer des mesures prophylactiques pour éviter ou réduire la gravité des effets secondaires de la maladie ou du traitement.

#### **3-1/ Atteintes osseuses :**

##### **3-1-1/ Inhibiteurs d'ostéoclastes :**

-Bisphosphonates : les bisphosphonates de 2<sup>ème</sup> et 3<sup>ème</sup> générations, aussi appelé les bisphosphonates azoté (ex : acide zoledronique, pamidronate) sont utilisés pour le traitement et la prophylaxie dans le MMcar ils sont 100 à 10 000 fois plus puissants que l'etidronate<sup>76</sup>. Ils agissent par l'inhibition de la farnesyl pyrophosphate synthase dans la voie du mévalonate des ostéoclastes. Cela entraînera l'apoptose des ostéoclastes.<sup>77</sup> Chez les patients souffrant d'une insuffisance rénale modérée l'adaptation de la posologie des bisphosphonates est nécessaire et l'utilisation de l'acide zolédronique n'est pas recommandée chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère<sup>78</sup>. Pour éviter l'ostéonécrose de la mâchoire, les patients doivent compléter leurs soins dentaires avant l'initiation des bisphosphonates.

-Inhibiteurs de ligand RANK : Le dénosumab, administré en SC chaque 4 semaines, est un anticorps monoclonal qui se lie au RANKL et empêche la formation d'ostéoclastes, ce qui entraîne une diminution de la résorption osseuse. S'il est discontinué, au moins une dose IV bisphosphonate doit être administré pour éviter l'effet rebond.<sup>79</sup> Chez les patients souffrant d'une insuffisance rénale, le dénosumab est recommandé car il n'aggrave pas la fonction rénale et ne nécessite pas d'ajustement de la dose en cas d'insuffisance rénale.

En plus, le calcium et vitamine D doit être prescrit sauf en cas d'hypercalcémie. Il est important de s'assurer que les patients ont des niveaux sériques adéquats de vitamine D, afin d'éviter une hypocalcémie sévère.<sup>80</sup>

Dose initial :

-Acide zolédronique : 4 mg IV pendant  $\geq 15$  minutes chaque 4 semaines.

-Pamidronate : 90 mg IV pendant  $\geq 2$  heures chaque 4 semaines.

-Denosumab : 120 mg SC chaque 4 semaines.

**3-1-2/ Radiothérapie :**

La radiothérapie joue un rôle important dans la prise en charge de l'atteinte osseuse au cours de myélome. L'indication la plus courante est la réduction de la douleur et d'autres indications sont le traitement prophylactique des fractures pathologiques imminentes, la compression de la moelle épinière et la gestion des symptômes neurologiques locaux. Pour les patients atteints de myélome avec compression de la moelle épinière, la radiothérapie seule offre d'excellents taux de réponse (97%), contrôle local et des résultats fonctionnels (64% des non-ambulants ont retrouvé la capacité de marcher).<sup>81</sup>

**3-1-3/ Vertébroplastie et cyphoplastie :**

La vertébroplastie (injection de méthacrylate de méthyle ou de ciment osseux) et la cyphoplastie (utilisation d'un ballon gonflable suivie de l'instillation de ciment osseux) sont toutes deux des procédures percutanées peu invasives guidées par fluoroscopie pour traiter les fractures par compression.<sup>82</sup> Plusieurs études ont démontré que les procédures permettaient de soulager la douleur et améliorer la qualité de vie, par rapport à une prise en charge non chirurgicale, la cyphoplastie étant potentiellement plus efficace pour corriger l'équilibre sagittal des patients.<sup>83</sup>

**3-1-4/ La chirurgie :**

Rarement nécessaire, elle joue un rôle dans la gestion de certains patients atteints de myélome, notamment ceux qui présentent des fractures du fémur ou de l'humérus, un myélome radio-résistant ou un fragment osseux rétro pulsé.<sup>84</sup>

**3-2/ Hypercalcémie :**

Le traitement doit être orienté vers la cause de l'hypercalcémie ; les options comprennent, l'hydratation, corticostéroïdes, les bisphosphonates, la calcitonine, et plus rarement la dialyse. Les patients symptomatiques doivent recevoir de la calcitonine (4 UI/kg) en SC toutes les 12 heures. La dose peut être augmentée jusqu'à 8 UI/kg toutes les 6 heures. Cette approche permet d'obtenir une réponse plus rapide que les bisphosphonates au cours des 4 à 6 premières heures de traitement.<sup>80</sup>

**3-3/ Maladie thromboembolique (MTE) :**

Le MM et même certains traitements comme les immunomodulateurs (thalidomide et lenalidomide) et les corticostéroïdes à forte dose posent un risque majeur des MTE. À cet effet, plusieurs stratégies prophylactiques au cours du MM ont été étudiées, telles que l'utilisation des héparines de bas poids moléculaire (HBPM) à une dose préventive, les anti-vitamines K (AVK) à dose curative ou l'acide acétylé salicylique (75 à 325 mg/j).

**3-4/ Risque infectieux :**

Le traitement des infections doit être rapide et empirique. La prophylaxie antimicrobienne est recommandée dans certains contextes qui dépendent des organismes pathogènes probables, de l'épidémiologie locale, du schéma thérapeutique et de la phase actuelle du traitement.

**3-4-1/ Prophylaxie antibactérienne :**

L'association sulfaméthoxazole et triméthoprime 80/400 mg par jour reste toujours utiliser pour la diminution de risque d'infection et la prévention de la mortalité précoce durant les 2 mois d'induction malgré les données contradictoires.<sup>85</sup> Selon une étude<sup>86</sup>, 500 mg de levofloxacine par jour pendant les 3 premiers mois après le diagnostic a réduit de manière significative les épisodes fébriles et les décès par rapport au placebo, sans augmenter les infections associées aux soins de santé.

**3-4-2/ Prophylaxie antivirale :**

-Virus de la varicelle : chez les patients sous des inhibiteurs de protéases<sup>87</sup> et/ou les anticorps monoclonaux<sup>88</sup>, l'incidence d'infection par ce virus est plus élevée. C'est pour cette raison, les patients séropositifs pour la varicelle doivent prendre une prophylaxie par acyclovir (400mg/j<sup>89</sup> OU 400-800mg 2x/j<sup>90</sup>) ou par valacyclovir 500mg/j jusqu'à la cessation du traitement.<sup>91</sup>

-Herpès simplex 1 et 2 : La réactivation du HSV avec muco-cutanée prédominante a été observée chez jusqu'à 80 % des patients atteints de tumeurs hématologiques malignes avant l'utilisation d'une prophylaxie antivirale.<sup>92</sup> Donc, la prophylaxie par acyclovir ou par valacyclovir est recommandée.

-Virus d'hépatite B : Il a été démontré que la prophylaxie de routine des personnes AgHBs positives, indépendamment de la charge virale, réduit considérablement le risque de réactivation du VHB.<sup>93</sup> Chez les patients ayant déjà pris de la lamivudine, le ténofovir ou l'entécavir sont recommandés.<sup>94</sup>

La charge virale et les médicaments immunosuppresseurs utilisés sont les principaux déterminants de la durée du traitement antiviral.

### **3-4-3/ Prophylaxie antifongique :**

La prophylaxie n'est pas recommandée peut-être envisager chez les patients présentant une neutropénie prolongée, tels que ceux recevant des thérapies cellulaires. Les infections opportunistes sont traitées lorsqu'ils sont diagnostiqués.

-Pneumocystose : Vu que les pneumonies dû à *P. jirovecii* sont potentiellement mortelle, la Conférence européenne sur les infections dans la leucémie recommande un traitement prophylactique par sulfaméthoxazole et triméthoprime (80/400 mg) /j ou (160/800) mg/j ou 3 fois par semaine. Autre choix thérapeutique inclus : dapson, atovaquone et pentamidine.<sup>95</sup>

### **3-4-4/ Vaccination :**

Les vaccins vivants restent formellement contre-indiqués mais les vaccins inactivés sont sûrs et probablement efficaces. Le temps et le choix du vaccin dépend sur l'état du patient, le stade de la maladie, et l'étape du traitement. Il est recommandé que tous les patients soient vaccinés contre l'influenza, les pneumocoques, l'herpès zostère et le SARS-CoV2. Dans certaines conditions particulières, d'autres vaccins peuvent être considérés.<sup>96</sup> La vaccination des proches du patient est recommandée en raison du risque de transmission au patient.

### **3-5/ L'anémie :**

Si l'anémie est symptomatique, une transfusion de globules rouges ou des agents stimulant l'érythropoïèse (ASE) peuvent être appropriés, car ils peuvent améliorer à la fois l'anémie et la qualité de vie.

-ASE : La dose recommandée d'époétine alfa est de 40 000 U une fois par semaine ou de darbépoétine 150 µg une fois par semaine ou 500 µg toutes les 3 semaines. Il est recommandé de maintenir le taux d'hémoglobine entre 100 et 120 g/L car les ASE ont été associés à des MTE, principalement lorsque la concentration d'hémoglobine dépasse 120 g/l.<sup>97</sup>

-Transfusion sanguine : La diminution du besoin de transfusion est en bonne corrélation avec la réponse au traitement.

**3-6/ Neuropathies périphériques :**

Elle peut être le résultat de la maladie elle-même ou liée au traitement (bortezomib et thalidomide), c'est pour ça la réduction ou la discontinuation temporaire précoce des agents incriminés est recommandé.<sup>98</sup> Pour le bortezomib, l'administration hebdomadaire en SC est associée avec une réduction de neuropathie.<sup>99</sup>

Les antidépresseurs tricycliques et les anticonvulsivants sont les traitements de choix pour les douleurs neuropathiques car ils ne répondent pas bien aux antalgiques standards.

Dosage :

-Amitriptyline : 10-25 mg/j le soir, peut-être graduellement augmenté jusqu'à 150 mg/j le soir ou divisé en deux prises.<sup>100</sup>

-Gabapentin XR : 300 mg/j le soir ; augmenté jusqu'à of 900 mg- 3.6 g/j.<sup>101</sup>

## 4/ Evaluation de la réponse thérapeutique :

### 4-1/ Evaluation clinique :

Avant chaque cycle de traitement, les patients doivent évaluer les signes et/ou symptômes de complications liées au traitement et à la maladie, y compris : Anémie, hypercalcémie, l'insuffisance rénale, les lésions ostéolytiques, les plasmocytomes extra-médullaires, les thromboses, les infections, les neuropathies et le syndrome d'hyperviscosité.

### 4-2/ Examens de laboratoire :

#### 4-2-1/ Electrophorèses des protéines sériques et urinaires :

L'électrophorèse des protéines sériques est le principal examen de laboratoire utilisé pour la détection et le suivi du MM et la MGUS. Ces méthodes peuvent être utilisées pour les patients ayant une maladie mesurable qui est définie par une protéine monoclonale (M) sérique  $\geq 1$  g/100 ml ou une protéine M urinaire  $\geq 200$  mg/j.<sup>1</sup>



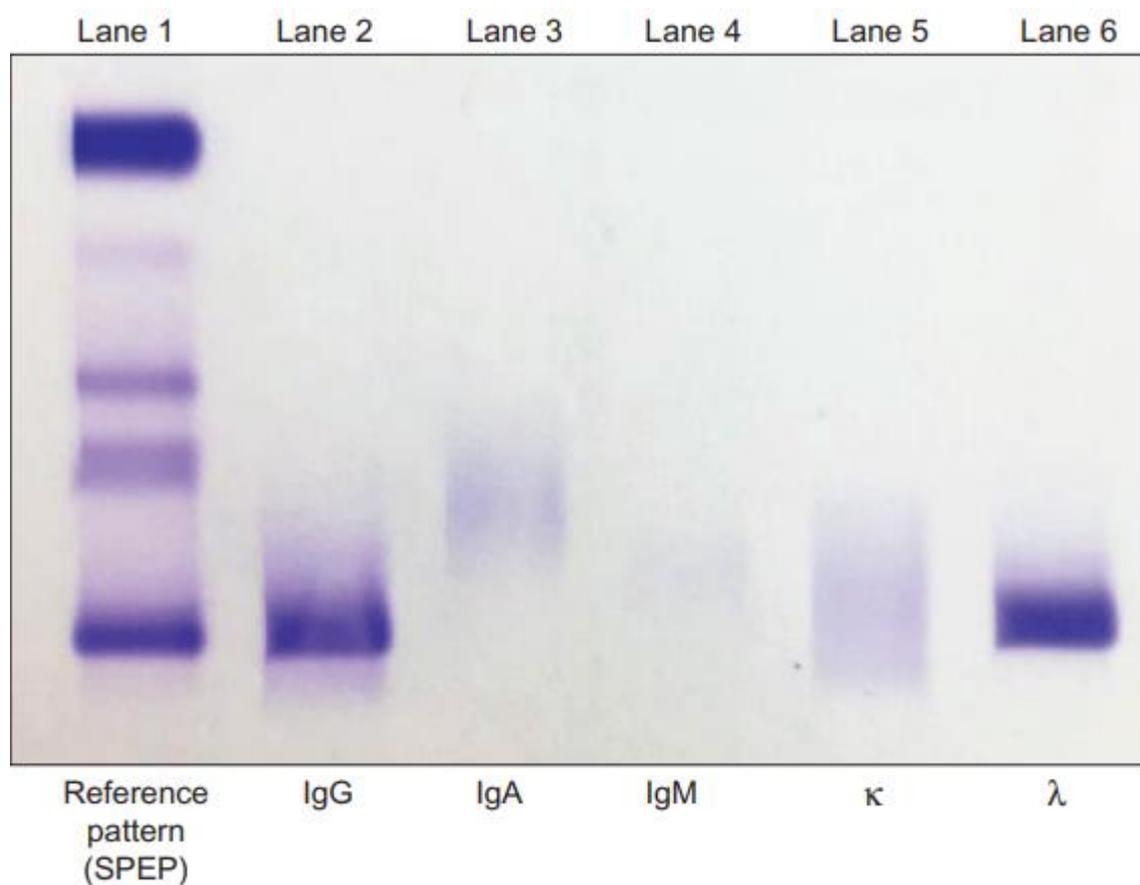
**Figure 11:** EPS de 24 patients sur gel agarose.

Pour certains patients qui avaient des EPS positives ne présentent des chaînes légères à l'EPU qu'au moment de la rechute; C'est ce qu'on appelle " la fuite des chaînes légères ou de Bence Jones" .<sup>102,103</sup>

Les nouveaux traitements à base d'immunoglobulines monoclonales comme le daratumumab, qui est une IgG $\kappa$ , peut compliquer l'interprétation d'électrophorese.<sup>104</sup>

#### 4-2-2/ Immunofixation (IFX) :

L'immunofixation permet de détecter une protéine M sérique à une concentration d'au moins 0,02 g/dL (0,2 g/L) et une protéine M urinaire à une concentration  $\geq 0,04$  g/L, ce qui est particulièrement utile après un traitement réussi du MM où la protéine M ne peut pas être mesurée par électrophorèse.



**Figure 12:** Immunofixation sérique d'une IgG $\lambda$ .<sup>105</sup>

**4-2-3/ Le dosage des CLL :**

Le dosage des chaînes légères libres (CLL) sériques est un test sensible à base d'anticorps qui permet de détecter de faibles concentrations de CLL dans le sérum.<sup>106</sup> La courte demi-vie physiologique des CLL sériques dans le sang permet de les utiliser pour le suivi en temps réel de la réponse au traitement et de la progression de la maladie chez les patients qui n'ont pas de maladie mesurable à l'électrophorèse du sérum et des protéines (y compris le myélome non sécrétant).

Deux critères doivent être présents avant que les taux de CLL puissent être utilisés :

-Le rapport CLL de base est anormal ( $<0,26$  ou  $>1,65$ )

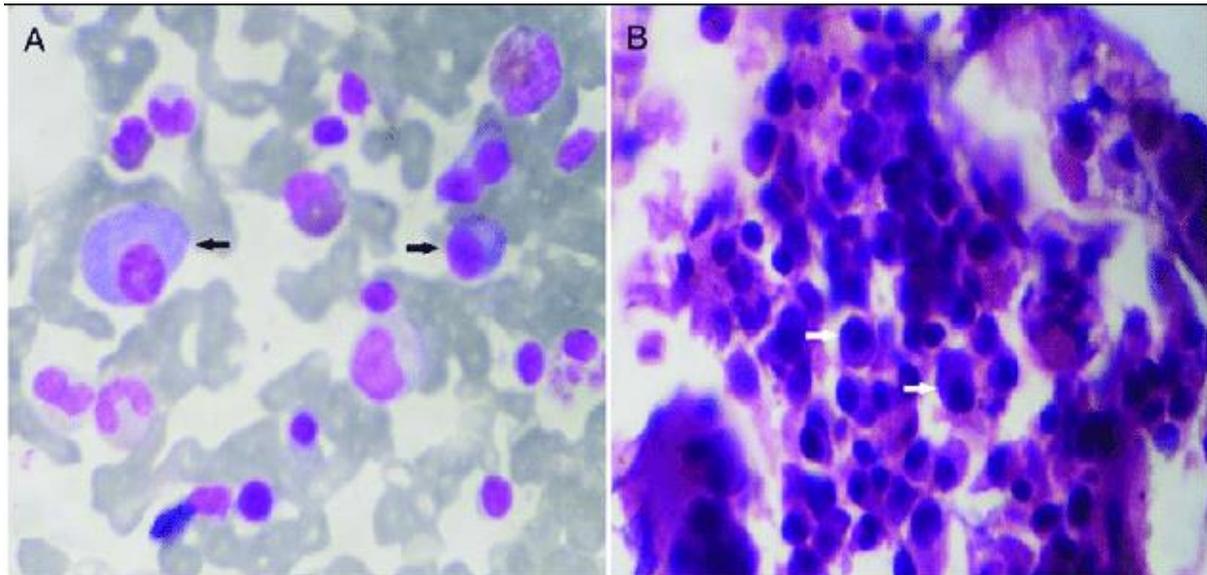
-Le taux de base de l'isotype de chaîne légère impliqué (kappa ou lambda) est  $\geq 10$  mg/dL.

Chez les patients qui obtiennent une réponse complète, l'impact pronostique d'un rapport CLL anormal est maintenu même lorsque la cytométrie de flux ne permet pas de détecter les plasmocytes tumoraux.<sup>107</sup>

**4-2-4/ Aspiration et biopsie de la moelle osseuse :**

L'aspiration et la biopsie périodiques de la moelle osseuse jouent également un rôle important dans un petit sous-groupe de patients qui n'ont pas de protéine M mesurable et qui ont un rapport CLL normal ou un taux de CLL impliqué  $<10$  mg/dL. L'évaluation de la moelle osseuse est nécessaire pour déterminer la réponse complète.

L'étude de 92 patients atteints d'une maladie précédemment quantifiable et dont l'immunofixation sanguine et urinaire s'était révélée négative après le traitement a illustré l'importance d'inclure un examen de la moelle osseuse dans l'estimation précise des taux de RC.<sup>108</sup> Après évaluation d'une biopsie de la moelle osseuse, 79 patients (86 %) présentaient moins de 5 % de plasmocytes, tandis que 13 patients (14 %) avaient 5 % ou plus de plasmocytes, dont 11 présentaient une monoclonalité. Lorsque seuls les patients ayant un rapport CLL sérique normal et une immunofixation négative de l'urine et du sérum ont été analysés, 3 des 26 patients (10 %) présentaient 5 % ou plus de plasmocytes dans la moelle osseuse.

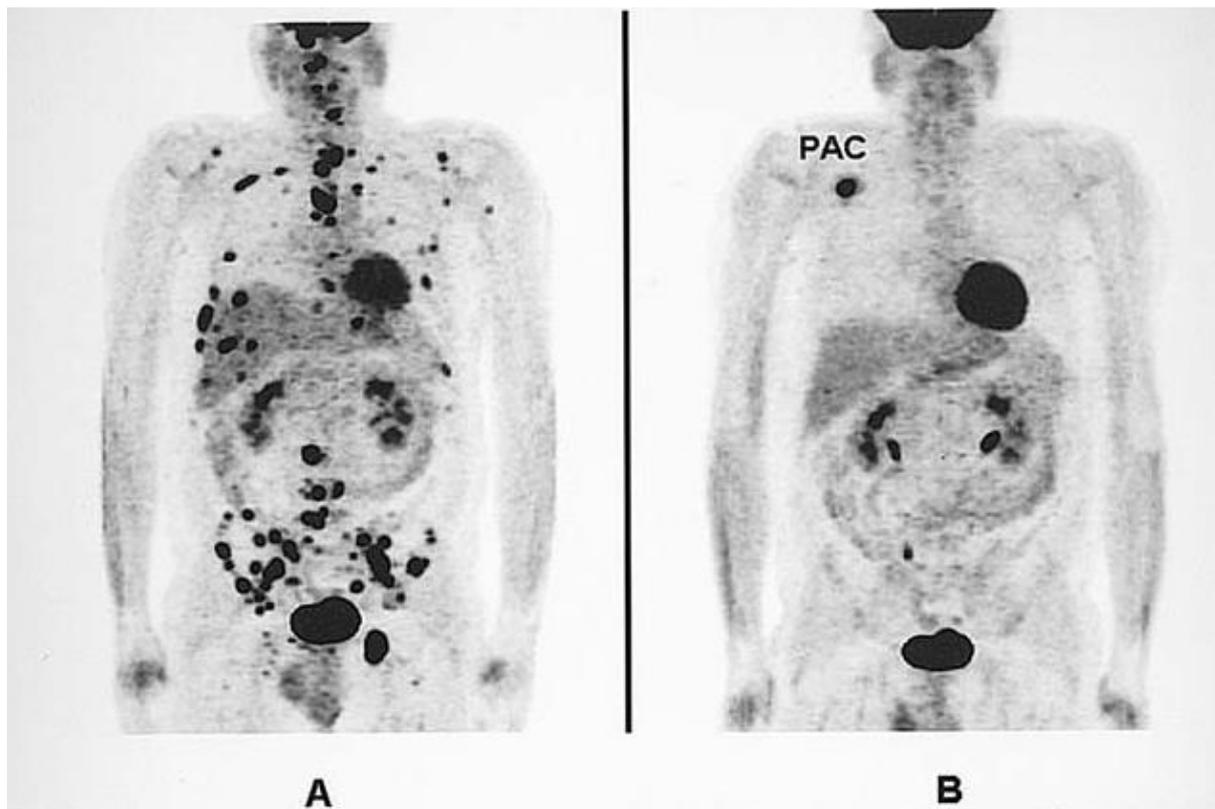


**Figure 13:** (A) Photomicrographie d'un échantillon d'aspiration de moelle osseuse montrant des plasmocytes (flèches noires) [H&E,  $\times 100$ ] et (B) échantillon de biopsie à la tréphine de moelle osseuse montrant de nombreux plasmocytes (flèches blanches) suggérant un MM.<sup>109</sup>

#### 4-2-5/ L'imagerie médicale :

**18F-FDG PET/CT** : permet non seulement de réaliser une évaluation du corps entier en une seule séance et dans un délai raisonnable, tout en assurant une sensibilité relativement élevée et une spécificité raisonnable pour la détection de la maladie médullaire et extramédullaire, mais aussi d'évaluer avec précision la charge du tumeur et de distinguer les lésions métaboliquement actives des lésions inactives.<sup>110</sup> Les images négatives sont en bonne corrélation avec une de qualité à la thérapie.<sup>111</sup>

Dans deux études<sup>111,112</sup>, la 18F-FDG PET/CT a été évaluée soit avant la première ASCT, soit au 7<sup>e</sup> jour après le traitement d'induction. Dans le cas particulier du sous-groupe de patients présentant un profil d'expression génétique à haut risque, la présence de plus de trois lésions focales au 7<sup>e</sup> jour était un facteur prédictif précoce d'une survie sans progression et d'une survie globale considérablement plus courtes. 55 Une suppression complète de l'avidité du 18F-FDG dans les lésions focales avant une ASCT, d'autre part, a été liée à une durée de survie sans progression et à une survie globale significativement prolongées.



**Figure 14:** (A) 18 FDG PET du corps entier a montré de multiples foyers correspondant à des dépôts tumoraux dans la moelle osseuse. (B) après 3 cures de chimiothérapie, 18 FDG PET a montré une réponse complète. PAC, port-a-cathéter. <sup>113</sup>

**-IRM :** Des études ont montré que l'imagerie par résonance magnétique (IRM) est plus sensible que la PET lorsqu'elle est utilisée pour la stadification initiale ; cependant, l'IRM semble avoir un taux plus élevé de faux positifs que la TEP lorsqu'elle est utilisée pour évaluer la réponse au traitement, partiellement car la normalisation de l'IRM est plus lente. <sup>141</sup>

## 5/Le choix d'examen pour l'évaluation de la réponse :

La réponse est évaluée avant chaque cycle du traitement et le choix d'examen d'évaluation dépend des résultats initiaux et du degré de réponse présumé.

**Tableau 6:** Baseline and follow-up tests for response assessment in MM using IMWG consensus criteria.

	Chaque point d'évaluation de la réponse (chaque cycle)	Si l'électrophorèse ne révèle aucune protéine mesurable	En cas de suspicion de réponse complète	En cas de suspicion de progression (clinique ou biochimique)
EPS (si $\geq 1$ g/dL)	✓	X	✓	✓
IFX sérique	X	✓	✓	✓
EPU (si $\geq 200$ mg/24 h)	✓	X	✓	✓
IFX urinaire	X	✓	✓	X
FLC ✱ mais rapport impliqué $\geq 10$ mg/dL.	✓ X	X X	✓ ✓	✓ ✓
Tous				
Biopsie de la MO ✱ mais plasmocytome $>30\%$ .	✓ (✦) X	X X	✓ ✓	X X
Tous				
PET ✱ mais au moins une lésion d'un diamètre unique de $\geq 2$ cm.	✓ (✦) X	X X	✓ ✓	X X
Tous				
Hb, Calcémie, etc	✓	X	X	✓

✱, ne répondant pas aux critères ci-dessus ; (✦), à effectuer tous les 3 ou 4 cycles jusqu'à l'obtention d'un plateau ou d'une réponse complète, ou selon les indications cliniques, puis en cas de suspicion de progression. ✓, examen fait ; X, examen non-fait.

### I.Problématique :

Le myélome multiple est une hémopathie maligne incurable malgré les nombreuses avancées. La survie des patients a été prolongée avec l'autogreffe et les thérapies innovantes. Dans le but d'améliorer la prise en charge thérapeutique des patients atteints de cette maladie redoutable en Algérie, Nous avons donc jugé nécessaire de mener ce travail afin d'évaluer la réponse thérapeutique des différents protocoles utilisés.

Plusieurs types de médicaments sont aujourd'hui proposés pour le traitement du myélome, des médicaments « cytotoxiques », c'est-à-dire qui agissent contre les cellules cancéreuses, ils constituent ce que l'on appelle classiquement la chimiothérapie et des médicaments nouveaux qui agissent à la fois sur les cellules tumorales et sur leur environnement. La chimiothérapie, comme la plupart des médicaments, peut s'accompagner d'effets indésirables, mais ceux-ci sont variables d'une personne à une autre. Tout dépend des doses administrées, de la durée du traitement, de l'état général de la personne, de son âge et de sa sensibilité individuelle. Certains patients supportent plutôt bien les traitements, tandis que d'autres rencontrent davantage de problèmes. Dans tous les cas, les effets indésirables sont connus du médecin prescripteur. Il a ainsi la possibilité d'informer son patient des troubles susceptibles de survenir, de lui indiquer les démarches à suivre, et de lui prescrire des traitements qui préviennent ou limitent les effets indésirables. La recherche a permis de mettre au point de nouveaux médicaments actifs dans le traitement du myélome. Grâce à l'apport de ces nouveaux médicaments, associés aux chimiothérapies standards ou combinés entre eux, il a été possible d'obtenir une meilleure efficacité des traitements du myélome, qui se traduit notamment par des durées de rémission plus longues.

Parallèlement à ces différents types de médicaments, il peut être proposé aux patients les plus jeunes un traitement intensif avec une autogreffe ou une allogreffe. Cette dernière permet parfois d'obtenir une guérison, mais nécessite de trouver un donneur compatible et présente des risques importants.

Au cours de la réalisation de ce travail, nous pouvons poser les problématiques suivantes :

**- Tout d'abord, est ce que l'efficacité thérapeutiques des nouvelles molécules sur le prolongement de la survie nous permettrons de les utiliser dans le traitement de MM malgré leurs cout chère et leurs effets indésirables par rapport au traitement classique, ensuite, est ce que l'autogreffe des cellules souches hématopoïétiques améliorons la réponse thérapeutique des patients par rapport à ceux qui ne sont pas greffés ?**

## II. Objectifs

Ce travail pratique, rétrospectif, réalisé au niveau d'unité d'immunologie CHU Hassiba Ben Bouali et au sein du service CAC de Frantz Fanon à Blida a pour objectif :

### II.1. Objectifs principaux

Nous avons nécessaire de mener ce travail afin d'évaluer la réponse thérapeutique des différents protocoles utilisé chez des patients atteints de MM sous immunothérapies.

### II.2. Objectifs secondaires

-Evaluer et comparer la survie globale des patients atteints de MM traités et suivis à nôtres établissements.

- Evaluer et comparer la survie après autogreffe des patients atteints de MM traités et suivis à nôtres établissements.



**Figure15** : Service de CAC de Frantz Fanon à Blida (droite), CHU Hassiba Ben Bouali (à gauche)

# PARTIE PRATIQUE



# **CHAPITRE I :**

# **PATIENTS ET METHODES**

## **I. Type de l'étude et méthode d'investigation :**

Nous avons effectué une étude de type cohorte descriptive, analytique multicentrique, rétrospective et prospective, sur des dossiers des patients diagnostiqués et suivie au niveau de service d'immunologie de CHU Hassiba Ben Bouali Blida, On a utilisé comme moyen des fiches de renseignements (**annexe 07**), ainsi que des bilans de suivi régulière.

### **I.1. Population de l'étude :**

Notre étude a été réalisée sur un échantillon du **2717**, au niveau du service d'immunologie de CHU Hassiba Ben Bouali Blida, sur une période du Janvier 2006 au Mars 2023.

## **2- Critères de sélection :**

### **2.1. Critères d'inclusion :**

Notre étude a inclus les patients recrutés au service d'hématologie du CAC à Blida, service rhumatologie, service néphrologie et des externes, répondant aux critères de l'International Myeloma Working Group (IMWG) de diagnostic de MM, ayant bénéficiés d'un suivie régulière au niveau de service d'Hématologie de CAC, ainsi que au niveau de l'unité de l'immunologie de UHU de Hassiba Ben Bouali.

### **2.2. Critères d'exclusions :**

On a exclue de notre des patients :

- Les autres hémopathies malignes ont été exclues de notre étude.
- Les patients pour lesquels le diagnostic n'est pas confirmé.
- Les patients pour lesquels les dossiers sont incomplets ou inexploitable ont été systématiquement exclus de notre étude.

Le recueil des données a été effectués par analyse des dossiers des patients, pour chaque patient plusieurs paramètres ont été recueillis puis regroupés et intégrés dans une base des données informatique (Excel et Graphe pad).

## **3. Les caractéristiques épidémiologiques :**

- L'âge, Le service de provenance, Le sexe, Date de diagnostic, Les antécédents, L'origine.

## **II-Matériel et méthode**

### **II-1- matériels biologiques :**

#### **-Le sang périphérique :**

Le sang est prélevé en général au pli du coude, sur un tube sec après ponction veineuse.

Le sérum est ensuite obtenu après centrifugation au 3600 tours pendant 10 minutes.

La conservation des échantillons se fait à +4 degré dans la sérothèque du laboratoire.

#### **-Les urines des 24 heures :**

Les urines de 24h sont recueillies, elles vont servir à la recherche de PBJ.

### **II.2.Techniques et automates :**

#### **II.2.1.Electrophorèse des protéines sériques :**

##### **-Principe de la technique :**

L'électrophorèse des protéines ou d'autres liquides biologiques humains est une analyse très utile en laboratoire d'analyses cliniques pour rechercher les modifications du profil protéique. Des techniques d'électrophorèse de zone ont été déjà développées, sur différents supports, chacun donnant un fractionnement des protéines sériques en fonction de leurs charges, dans un tampon de pH donné. L'agarose, d'utilisation très facile, a été choisi comme support. Il donne une séparation des constituants sériques humains en cinq fractions de mobilité différente. Mais quand une meilleure résolution est nécessaire les protéines peuvent être séparées en six fractions majeurs en utilisant le KIT HYDRAGEL B1-B2 : albumine, alpha1-globuline, alpha-2 globuline, beta -1 globuline, beta-2 globuline et gamma globulines. Chaque zone contient un ou plusieurs constituants sériques.

##### **-Les échantillons à analyser :**

##### **-Prélèvement et conservation des échantillons :**

L'analyse se fait sur échantillons frais. Les sérums doivent être prélevés selon la procédure convenable.

Les échantillons peuvent être conservés une semaine au réfrigérateur (entre 2 et 8 degrés).

**- Les échantillons à éviter :**

Ne pas utiliser de plasma. Le fibrinogène donne une bande proche du point de dépôt. Cette bande peut fausser l'interprétation du test (confusion avec une gammopathie et augmentation du pourcentage de la fraction correspondante).

**- L'automate utilisé : le système HYDRASYS 2**

Le système HYDRASYS est un instrument multiparamétrique semi-automatique, permet de réaliser toutes les séquences jusqu'à l'obtention du gel prêt pour l'analyse qualitative ou quantitative. Les profils électrophorétiques sont analysés visuellement pour détecter les anomalies. Le densitomètre donne une quantification relative précise de chaque zone individualisée.



**Figure 15:** L'automate HYDRAYS.

Le système HYDRASYS assure le traitement des HYDRAGEL selon les étapes suivantes :

**-Préparation de la migration**

- Mettre HYDRASYS sous tension.
- Poser un applicateur pour HYDRAGEL 7 B1-B2 (7 échantillons) et HYDRAGEL B1-B2 15/30 (15 échantillons), ou deux applicateurs pour HYDRAGEL B1-B2 15/30 (30 échantillons). Puis déposer 10 ul de sérum dans chaque puits, le chargement de chaque applicateur ne doit pas excéder 2 minutes.

- Placer l'applicateur dans la chambre humide, et laisser diffuser 5 minutes après le dépôt du dernier échantillon.
- Ouvrir le capot du module de migration et relever les chariots porte-applicateurs et porte-électrodes.
- Sélectionner le programme de migration.
- Sortir les mèches tamponnées de leur emballage, et les fixer sur le chariot porte-électrode.
- Sortir le gel de son emballage, et éliminer rapidement l'excès de liquide en surface, en effleurant le gel avec un papier-filtre fin.
- Abaisser l'ensemble des chariots jusqu'en butée.
- Sortir l'applicateur de la chambre humide en le manipulant par la protection plastique, et placer l'applicateur sur le porte-applicateur.
- Fermer le capot du module de migration.
- Démarrer immédiatement la séquence en appuyant sur « Start ».

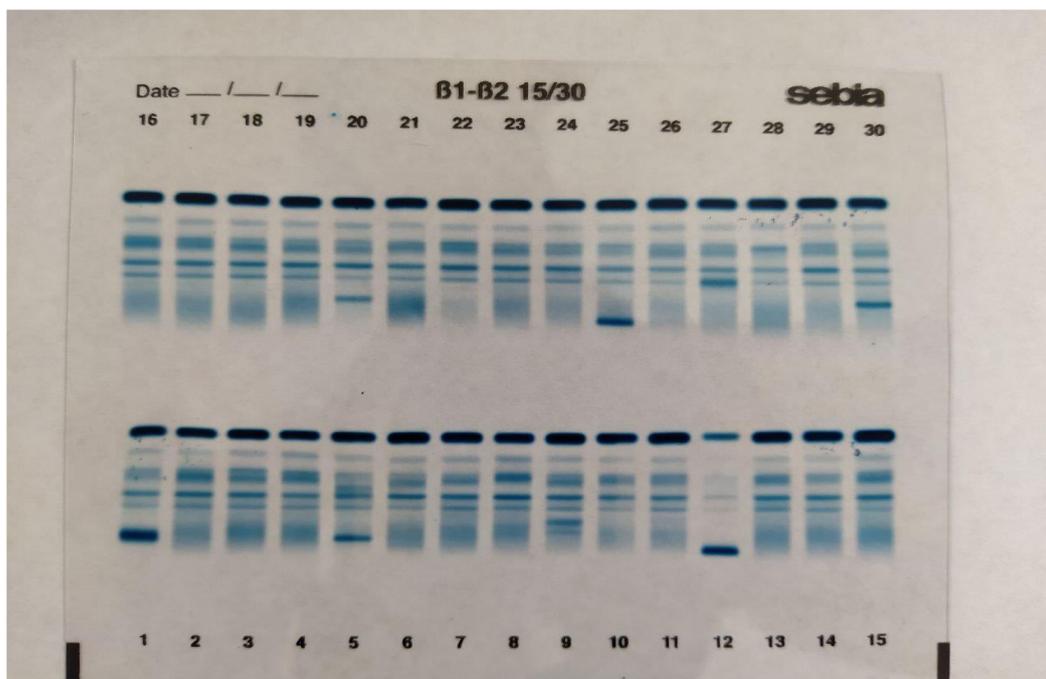
### **-Migration**

#### **-Préparation des séquences de traitement du gel :**

- Ouvrir le capot du module de migration.
- Retirer l'applicateur et le jeter.
- Relever les chariots porte-applicateurs et porte-électrodes, retirer les mèches par les languettes et les jeter.
- Récupérer le film pour le traitement suivant.
- Nettoyer les électrodes et le plateau de migration avec papier ouaté humide.
- Placer le film sur le porte-film, face gel vers l'opérateur.
- Introduire le porte-film dans le module de traitement : coloration de gel.
- Sélectionner le programme de coloration « PROTEIN(E)/B1-B2 » dans le menu, puis démarrer la séquence en appuyant sur « Start ».

#### **-Fin du traitement du gel :**

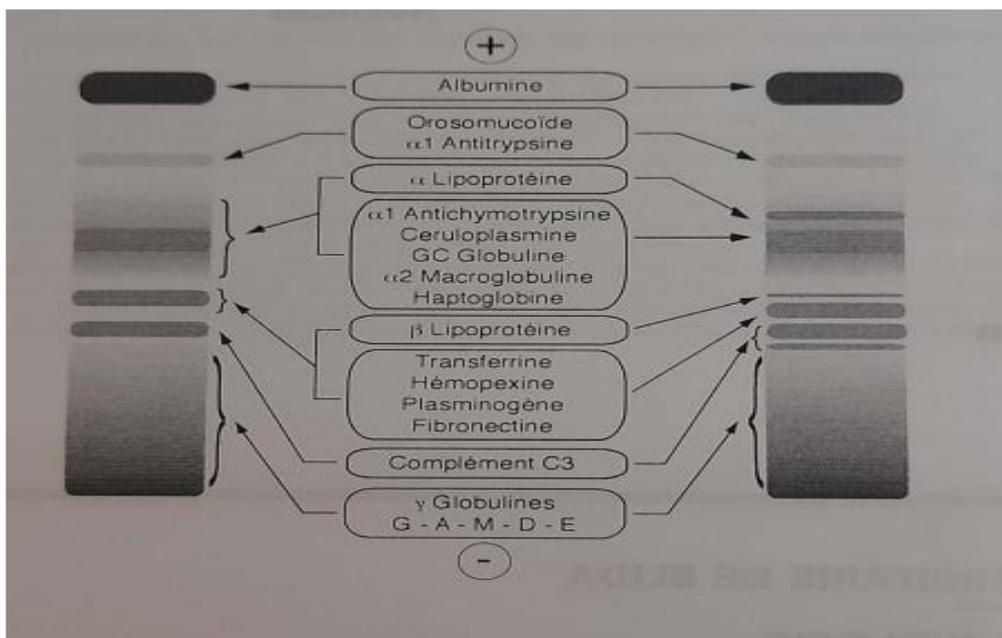
- Sortir le porte-film du compartiment ; ouvrir le porte-film et retirer le gel sec.
- Si nécessaire, nettoyer le dos de gel avec un papier ouaté humide.
- Lire le gel avec un densitomètre / scanner en sélectionnant le programme de lecture approprié.



**Figure 16:** Résultat de la migration des protéines sériques sur gel d'agarose B1 -B2 15/30.

**-Interprétation des résultats :**

La lecture de gel par densitométrie permet de définir les concentrations relatives de chaque fractions .Les gels doivent etre lus et interprétés à la fin de leur traitement.



**Figure 17:** le profile Électrophorétique.

## **II-2. Immunofixation :**

### **-Principe de la technique :**

Les immunoglobulines monoclonales, marqueurs des gammopathies, sont détectées lors de l'électrophorèse des protéines. Elles se présentent sous forme de bandes anormales situées essentiellement dans la zone bêta ou gamma globulines.

L'immunofixation effectuée à l'aide d'antisérums mono spécifiques permet l'identification des bandes monoclonales dépistées par électrophorèse. Elle se réalise en quatre étapes :

- 1.** Séparation électrophorétique des protéines en gel d'agarose.
- 2.** Fixation et immun précipitation des protéines séparées par électrophorèse : application du fixateur et des antisérums sur le gel, au niveau des pistes de migration. Le fixateur et les antisérums diffusent dans le gel. Le fixateur précipite toutes les protéines et les anticorps précipitent les antigènes correspondants.
- 3.** Élimination des protéines non précipitées par pompage et lavage. Les protéines précipitées restent piégées dans le gel.
- 4.** Coloration des protéines et comparaison de la position des bandes immunes précipitées avec celle des bandes anormales observées après électrophorèse des protéines.

Pour identifier de façon précise la nature de la bande monoclonale, l'échantillon est testé sur six pistes. Après électrophorèse, une piste (ELP) sert de référence grâce à la précipitation de toutes les protéines présentes ; les cinq autres pistes permettent de caractériser la ou les bandes monoclonales grâce à des anticorps spécifiques anti-chaînes lourdes gamma (Ig G), alpha (Ig A) et mu (Ig M) et anti-chaînes légères kappa et lambda (libres et liées). Cette technique simple et rapide donne une image claire et très facilement interprétable.

### **-L'automate utilisé : le système HYDRASYS 2**

Par l'utilisation des kits HYDRAGEL 1, 2, 4 8 9 IF - 2021/07 Masque standard / Slandard mask Les kils HYDRAGEL 1 IF, 2 IF, 4 IF et 9 IF permettent la détection des protéines monoclonales dans le sérum humain par immunolixation sur gel d'agarose dans le système semi-automatique HYDRASYS. Le système HYDRASYS permet de réaliser toutes les séquences jusqu'à l'obtention du gel prêt pour l'interprétation.

Chaque gel d'agarose est prévu pour l'analyse de :

- ✓ 1 échantillon pour le kit HYDRAGEL 1 IF.
- ✓ 2 échantillons pour le kit HYDRAGEL 2 IF.
- ✓ 4 échantillons pour les kits HYDRAGEL 4 IF.
- ✓ 9 échantillons pour les kits HYDRAGEL 9 IF.

**-Le système HYDRASYS assure l'immunofixation selon les étapes suivantes :**

**1.** Ouvrir le capot du module de migration.

**2.** Retirer l(es) applicateur(s) et le(s) jeter.

**3.** Relever les chariots porte-applicateurs et porte-électrodes, retirer les mèches par les languettes et les jeter et retirer les chariots porte-applicateurs et porte-électrodes, nettoyer les électrodes avec un papier ouate humide, laisser le gel en place dans le module de migration.

**4.** Mettre en place le masque de dépôt des réactifs en procédant comme suit:

- fixer la tige destinée à l'accrochage du masque d'incubation, à l'aide des plots de fixation.
- placer les encoches du masque dans les repères de la tige en tenant le masque par la poignée.
- faire pivoter le masque pour l'appliquer sur le gel.
- régler la position du masque pour obtenir une parfaite correspondance entre les profils électrophorétiques du gel et les pistes de révélation du masque .

**5.** Déposer les réactifs en procédant comme suit :

- Lors du prélèvement des réactifs, ne pas piéger de bulles d'air dans l'embout de la pipette pour déposer les réactifs.
- Tenir la pipette verticalement et appliquer légèrement l'embout au fond de l'orifice ;
- Injecter très progressivement les réactifs.

**6.** Fermer le capot du module de migration.

**7.** Démarrer immédiatement la séquence en appuyant sur « START ».

## **II-3. Dosage pondéral des immunoglobulines :**

### **II-3.1. La néphélométrie Laser**

#### **-Principe :**

L'Immun néphélométrie à rayon laser est réalisée sur un néphélométrie, elle est basée sur la mesure la lumière dispersée au contact des particules d'immunocomplexes formés en zone d'excès d'anticorps. Dans ces conditions, la quantité de précipité est proportionnelle à la quantité d'antigène ajoutée. Un faisceau lumineux monochromatique de grande intensité est émis par un tube plasma laser ; le cône de lumière dispersée est recueilli après focalisation sur une photo détectrice et le signal électrique, mesuré en volts, est directement proportionnel à la quantité d'immun-complexes.

### **II-3.2. Analyse urinaire :**

#### **-Dosage des protéines totales urinaires :**

Un recueil des urines de 24 heures est nécessaire pour la détermination de la quantité totale de protéines excrétée par jour.

Une protéinurie significative, souvent  $> 1\text{g}/24$  heures, peut évoquer l'existence d'un passage de CLL monoclonales dans les urines que l'on appelle la protéinurie de Bence Jones (PBJ).

La plupart des bandelettes urinaires utilisées pour la recherche de protéinurie ne mettent en évidence que de l'albumine et ne détectent pas les chaînes légères d'Ig, la protéinurie seule n'est donc pas significative et elle doit être complétée par une EPU et IFU après concentration d'un échantillon des urines de 24h.

#### **-Électrophorèse urinaire:**

L'électrophorèse des protéines urinaires est utilisée dans le but de rechercher une protéine de Bence Jones et de suivre sa concentration dans le temps. Cette technique peut également permettre l'évaluation des lésions rénales qui représentent une complication fréquente du myélome multiple.

#### **-Immunofixation urinaire:**

L'immunofixation ou recherche de protéinurie de Bence-Jones est une technique qualitative permettant d'identifier les composants monoclonaux (Ig complètes et/ou chaînes légères libres).

Cette technique combine une séparation des protéines classiques par électrophorèse, et une immun précipitation en gel par cinq immun sérums : trivalent anti-GAM,  $\lambda$  libres et liées,  $\kappa$  libres et liées,  $\lambda$  libres et  $\kappa$  libres. Le seuil de détection d'une chaîne légère libre est de 50mg/l.

La détection de chaînes légères libres urinaires est plus sensible que dans le sérum par immun fixation, car l'urine est pauvre en protéines, et toute anomalie est facile à identifier. Pour cette raison, lors de la découverte d'une immunoglobuline monoclonale sérique et du suivi d'un patient, il est habituel de rechercher une protéinurie de Bence-Jones, car les chaînes libres sont un facteur aggravant en raison de leur néphrotoxicité.

### III-Evaluation thérapeutique :

- **Les critères de réponses :**

-Utilisés selon l'IMWG (Voir **annexe 6**)

- Echec : progression clinique selon l'IMWG (Voir **annexe 6**)

-Non évaluable (NE) : représente les patients décédés au cours de traitement ou bien perdus de vue.

- **Taux de réponse de haute qualité (HQRR) :** Pourcentage de patients dont la réponse est  $\geq$ TBRP (RC+TBRP).
- **Taux de réponse objective (ORR) :** Pourcentage de patients dont la maladie a diminué (RP et TBRP) et/ou disparu (réponse complète - RC) après le traitement. (RC+TBRP+RP).
- **La survie globale :** Est défini par l'intervalle du temps entre l'initiation du traitement et le décès du patient ou la date des dernières nouvelles du patient vivant.

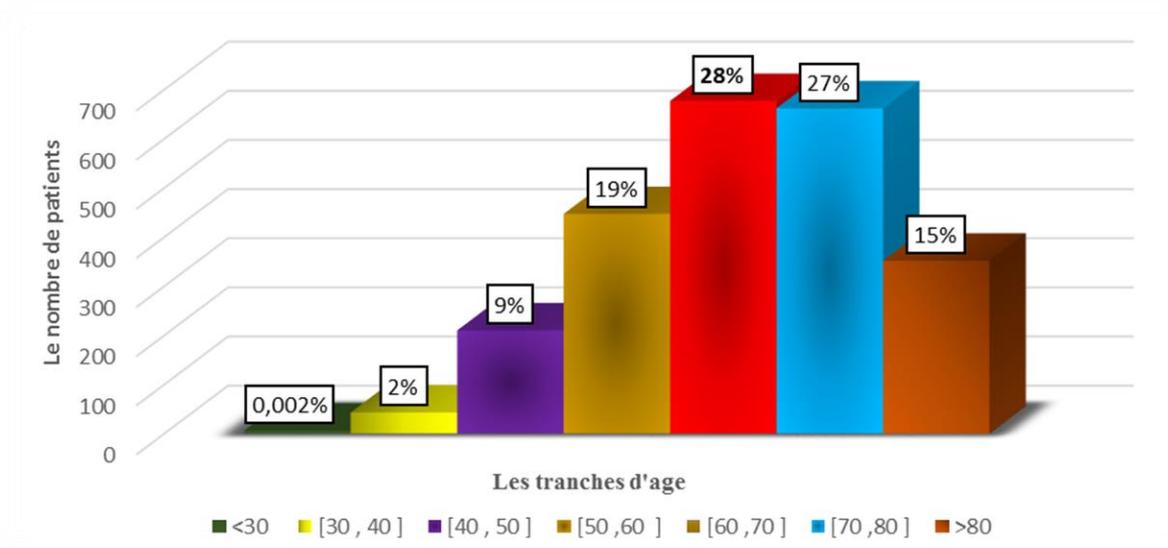
# **CHAPITRE II : RESULTATS**

## 1/Caractéristiques socio-épidémiologiques des patients atteints de MM

### 1-1/ Aspects sociodémographiques :

#### -La répartition des patients selon les tranches d'âge :

Dans notre étude, nous avons retrouvé un âge moyen de 66,1 ans avec des extrêmes d'âge allant de 22 à 104 ans, La tranche d'âge la plus représentative était celle de [60 ,70] ans, soit 28% des tranches d'âges. (Voir la figure 1 et)



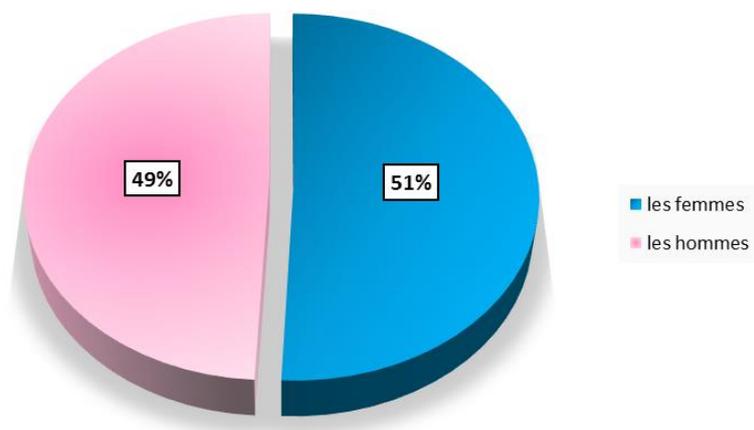
**Figure 18:** Histogramme représentant la répartition des patients selon les classes d'âge

**Tableau 7 :** Données relatives des patients selon l'âge

Sexe	fréquence	Valeurs extrêmes	Moyenne	Médiane	Ecarte type
<b>Hommes</b>	<b>49%</b>	<b>22 à 104</b>	<b>66,65</b>	<b>58</b>	<b>12.50</b>
<b>Femmes</b>	<b>51%</b>	<b>22 à 100</b>	<b>66.1</b>	<b>56</b>	<b>12.52</b>
<b>Totale</b>	<b>100%</b>	<b>22 à 104</b>	<b>66.1</b>	<b>66</b>	<b>12.48</b>

### -Répartition des patients selon le sexe

Dans notre série, la distribution de la population en fonction du sexe a fait apparaître qu'il n'a pas une prédominance entre les hommes et les femmes (respectivement 49% 51%), avec un sex-ratio (H/F) était de 0,96. (Voir **la figure 19**)

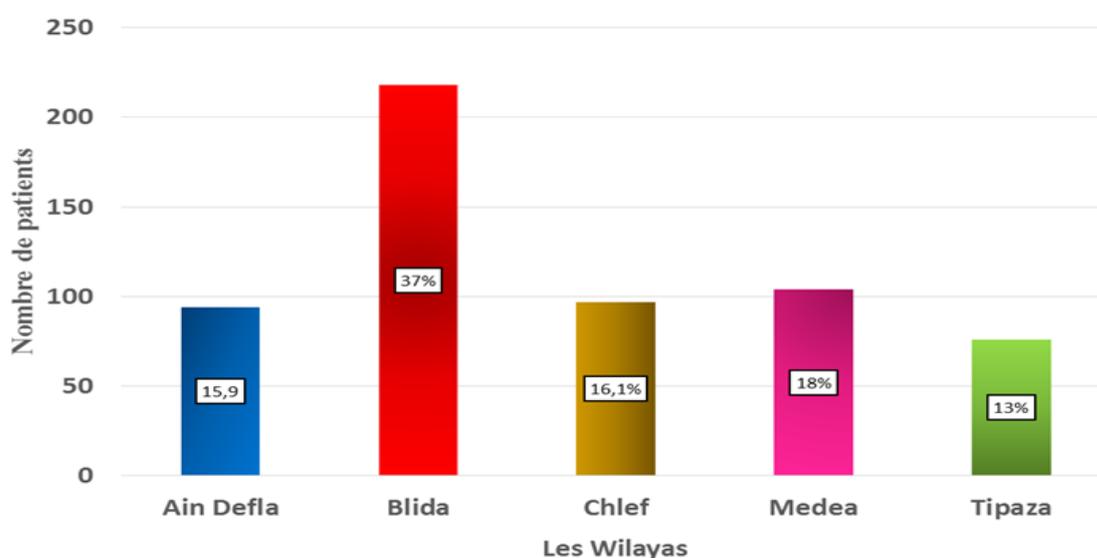


**Figure 19** : Un graphique circulaire représentant la répartition des patients atteints de MM en fonction de sexe

## 1.2. Aspects socio-professionnels :

### -Répartition des patients selon le lieu de résidence :

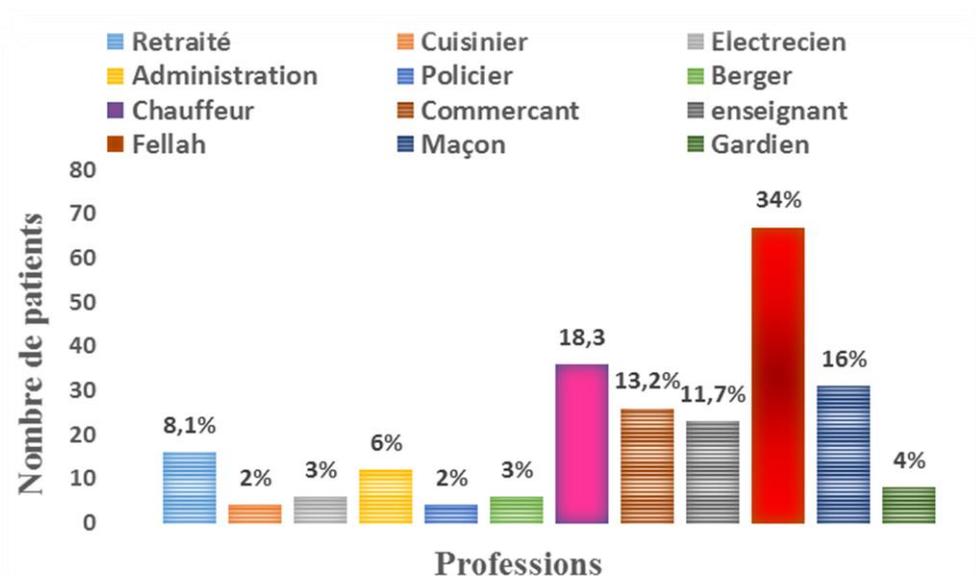
Le lieu de résidence était précisé chez 28% de notre échantillon dont 37% vivaient à Blida alors que 18% venaient de zones à proximité telle qu'Ain Défila, Médéa et Tipaza. (Voir **la figure3**)



**Figure 20** : Répartition des patients selon la wilaya de résidence

**-Répartition des patients selon la qualification professionnelle :**

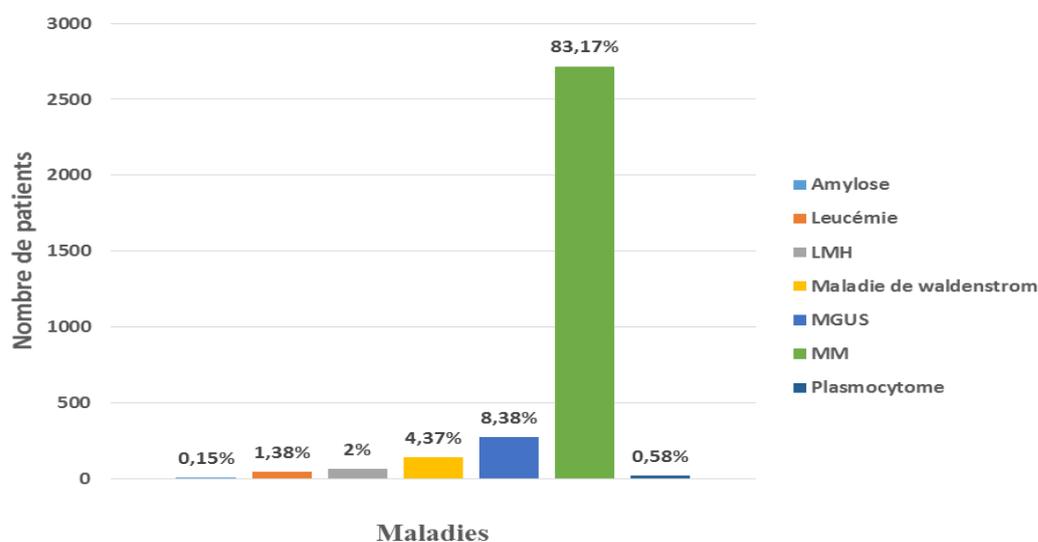
Dans notre série, les professions exposant aux produits toxiques étaient les professions agropastorales telles que le « Fellaah » (34%) exposant aux pesticides et herbicides, les chauffeurs (18,3%) exposant au pétrole



**Figure 21:** Répartition des patients atteints de MM selon leurs activités socio-professionnelles

**2/La fréquence de MM par rapport aux autres gammopathies :**

Le MM est la gammopathie maligne la plus fréquente des gammopathies monoclonales (83,17%).



**Figure 22 :** Fréquence de MM par rapport aux autres gammopathies

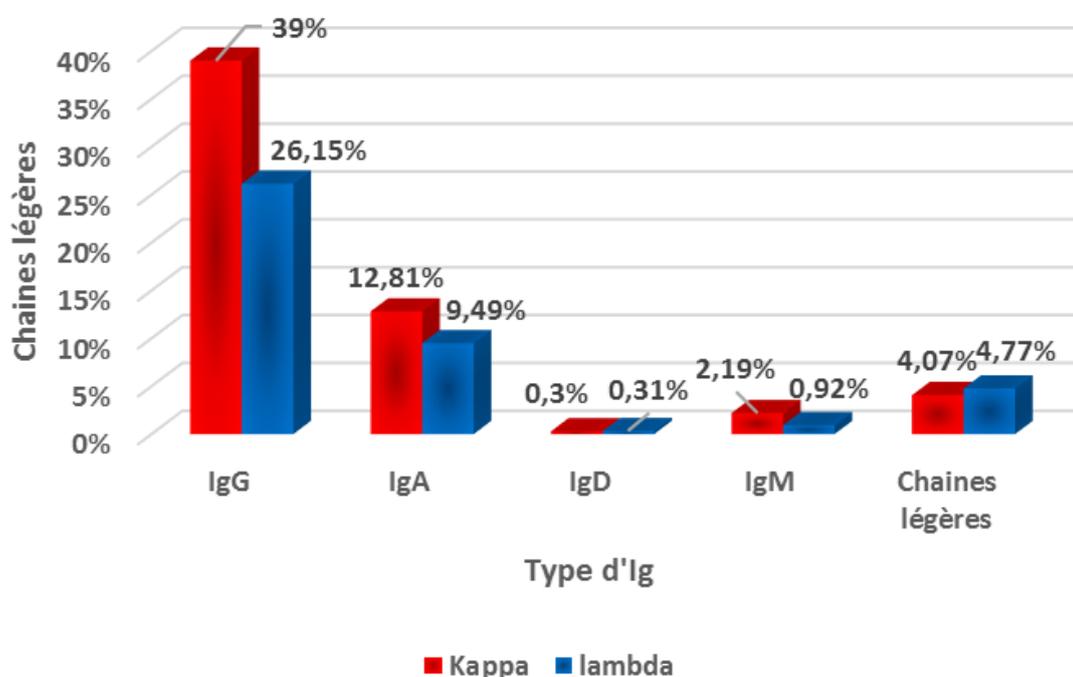
### 3/Isotype de composant monoclonal :

Sur 2717 patients atteints de MM : 2529 patients ont l'information sur leurs CM, alors que 188 patients nous n'avons pas l'information sur leurs CM. Sur les 2529 patients on a noté que 2363 patients présentent CM, alors que 166 patients ont une absence de CM sur leurs dossiers de suivi.

**Tableau 8 :** le nombre des patients ayant un CM et deux CM.

Le nombre de CM	Un CM	Deux CM
Le nombre des patients	2287	76

D'après les résultats de l'immunotypage, Chez les patients atteints de MM, dans plus de la moitié des cas le CM est une IgG (65,15%), une IgA dans 22,3%, IgD dans 0,61% des cas et IgM dans 3,11%. Aucun cas de MM à IgE n'a été recensé parmi les patients recrutés. Les isotopes à chaîne légère kappa sont retrouvés dans 4,07% et lambda dans 4,77%.

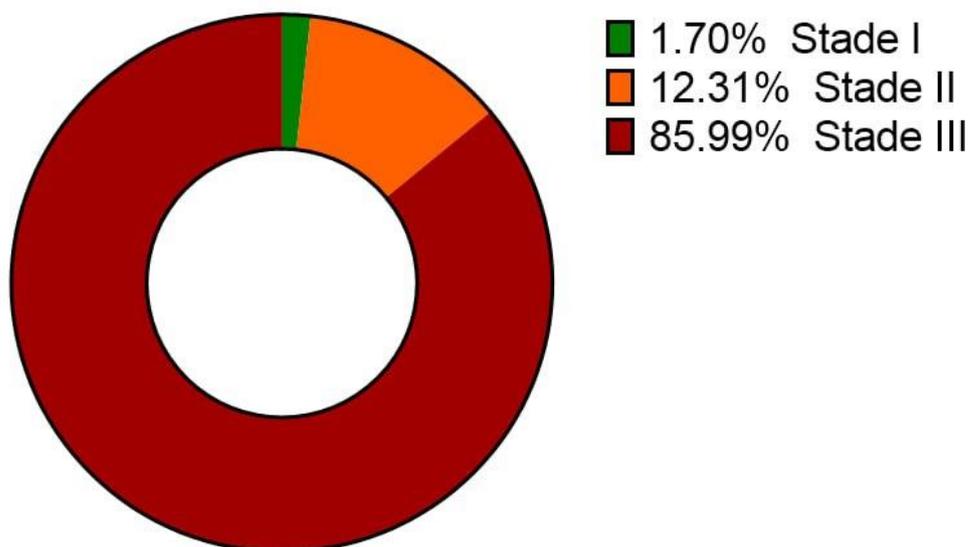


**Figure 23 :** Répartition des patients selon les résultats de l'immunotypage.

## 4/Aspect Pronostic

### 4-1/ Pronostic selon Salmon Durie :

71,25% des patients sont classés stade IIIA au diagnostic, et 20 % des cas sont des stades IIIB.



**Figure 24 :** Répartition de Pronostic selon Salmon Durie

Selon la classification de Durie et Salmon, 85,99% de nos patients sont découverts au stade III contre 12,31% pour Le stades II. Nous avons constaté que la majorité de nos malades sont à un stade déjà avancé.

### 4-2/ Résultats des autres analyses biologiques.

**Tableau 9:** La fréquence normale et anormale des différents facteurs de pronostic.

VALEUR	NORMALE	ANNORMALE
CRP	27%	73%
CREA	75%	25%
CAL	89%	40%
ALB	57%	43%
HG	23%	80%
B2M	24%	76%

D'après le Tableau 9 on constate que :

-la CRP est significativement augmentée >6mg/l (soit 73%) ;

- l'altération de la fonction rénale est retrouvée chez 25% des patients.
- 40% de la population étudiée présente une hypercalcémie.
- l'hypoalbuminémie a été retrouvée chez 43% des cas (avec un taux d'albumine inférieur de 35g/l de la valeur normale).
- l'anémie est présente dans 80% des cas et elle est sévère ( $Hb < 7g/dl$ ) dans 12.5% des cas.
- La  $\beta 2$ -microglobuline a un taux sérique très élevé de 76% chez la plus part des patients dont les valeurs sont comprises entre (1,48-64,5) g/l,

## 5/ Signes cliniques des patients atteints de MM

Les symptômes cliniques majeurs au moment du diagnostic sont :

- Les douleurs osseuses dans plus de 79 % des cas, elles ont été le motif de consultation le plus fréquent dans le groupe contrôle tandis que l'anémie a été au 2ème plan.

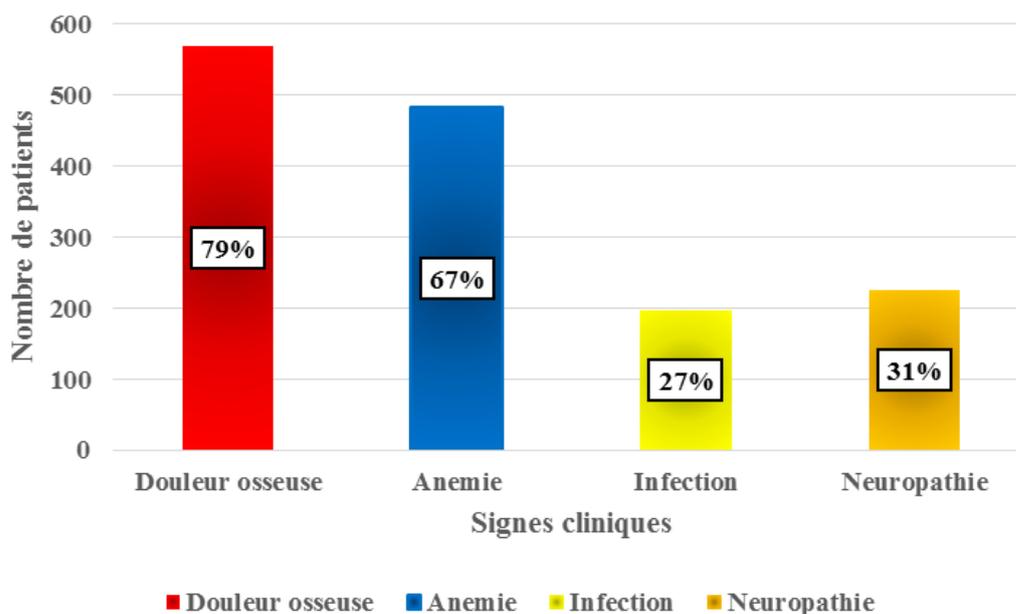
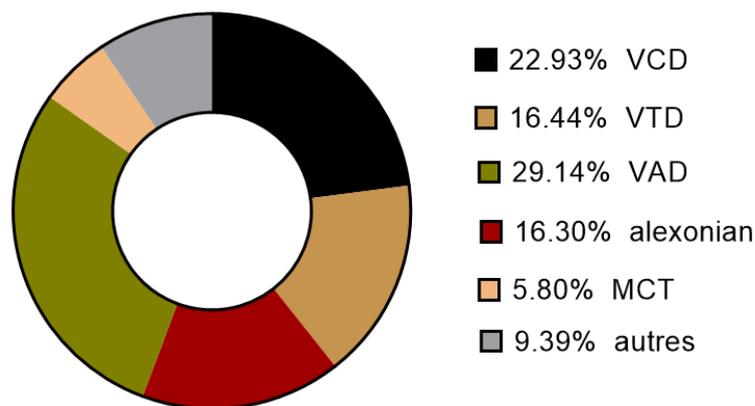


Figure 25 : Signes cliniques des patients atteints de MM.

## 6/ Les protocoles utilisés :

Les protocoles utilisés dans notre étude varié en fonction de la clinique du patients et les médicaments disponibles pour les médecins à l'époque. Les nBCRs sont les protocoles les plus utilisés en raison de leur disponibilité. (Voir **figure 26**)

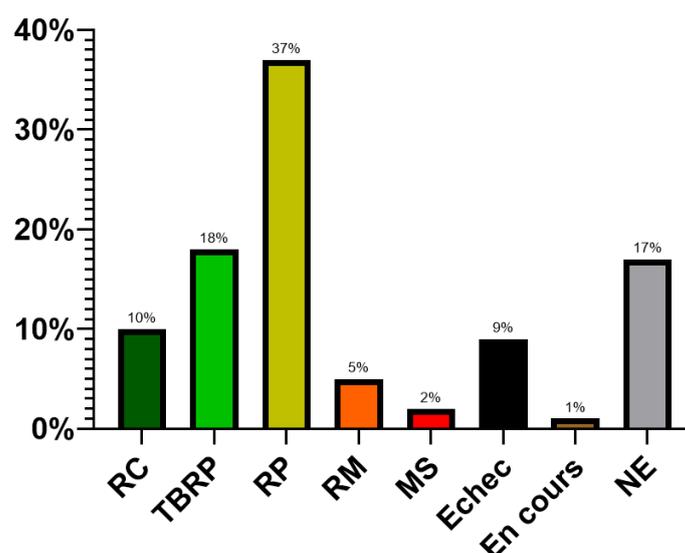


**Figure 26:** Les protocoles utilisés en 1ère intention (2006-2022)

## 7/ La réponse thérapeutique :

### 7-1/ La réponse des patients au traitement d'induction :

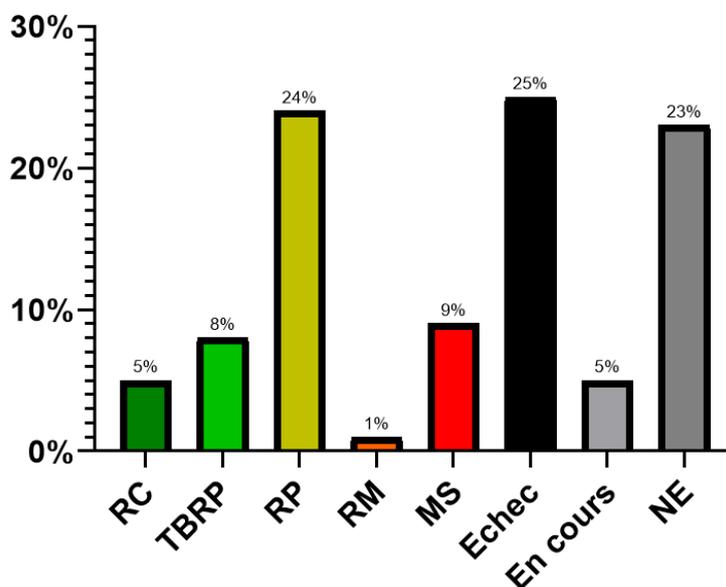
Nous observons que la plupart des patients de notre étude ont atteint le taux de réponse objectif (65%) (Soit 79.25% des patients évaluables) et seulement 9% des patients souffrent d'une progression de la maladie (échec). (Voir **figure 27**).



**Figure 27:** Réponses après induction

### 7-2/ La réponse des patients au traitement après 1ere rechute :

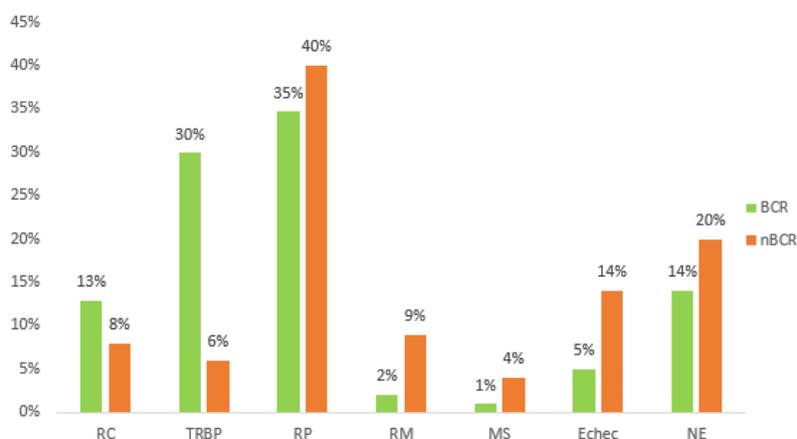
Nous observons que la plupart des patients de notre étude souffrent d'un échec thérapeutique (25%), soit (soit 35% des patients évaluables) avec un taux de réponse de haute qualité de 13% et un taux de réponse objective de 37%. (Voir **figure 28**).



**Figure 28:** Réponse au traitement après une rechute.

### 7-3/ La réponse des patients selon le protocole utilisé :

Nous observons que les patients sous protocoles avec bortezomib (BCR) ont obtenu de meilleurs taux de réponse que ceux sous protocoles avec bortezomib (nBCR), avec un taux de réponse de haute qualité (RC+ TBRP) 43% contre 14% ( $p < 0.0001$ ) et un taux de réponse objective (RC+ TBRP+RP) de 78% contre 54% ( $p < 0.0001$ ). (Voir **figure 29**)

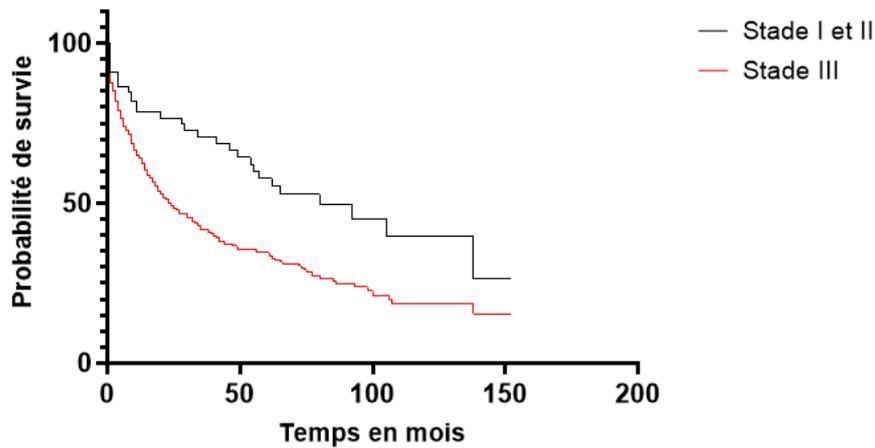


**Figure 29:** Histogramme de comparaison entre les réponses des patients sous différents protocoles.

## 8/ La survie des patients sous traitement selon :

### 8-1/ La classification Salmon Durie :

Nous observons une différence significative entre la survie des patients stade I et II et celle des patients stade III. ( $P = 0.0003$  ; HR= 0.5149 ; 95%CI : 0.3814-0.6951)

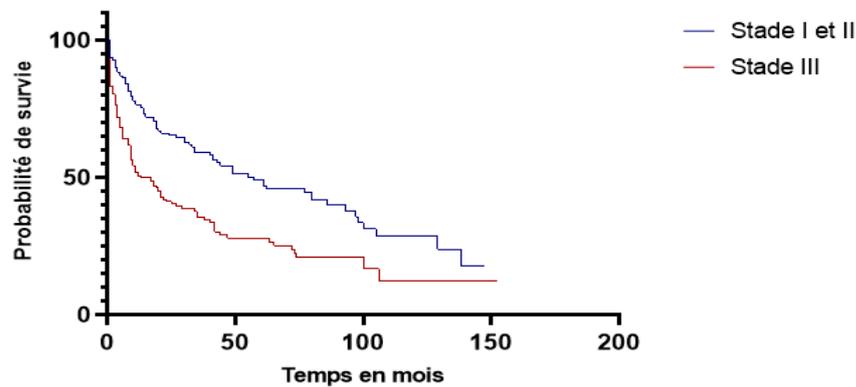


).

**Figure 30:** Méthode Kaplan Meier pour la comparaison de la survie entre les stades de la classification Salmon-Durie.

### 8-2/ La classification ISS :

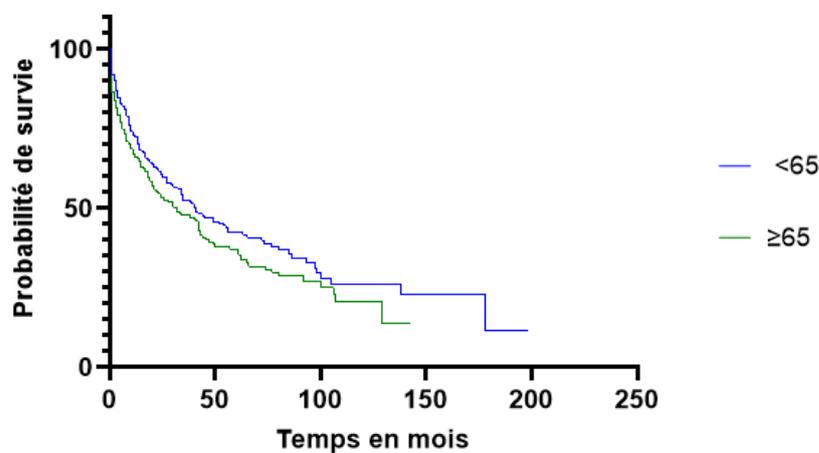
Nous observons une différence significative entre la survie des patients stade I et II et celle des patients stade III. ( $P < 0.0001$  ; HR= 0.5275 ; 95%CI : 0.3994-0.6965).



**Figure 31:** Méthode Kaplan Meier pour la comparaison de la survie entre les stades de la classification ISS.

### 8-3/ L'âge du patient a l'initiation du traitement :

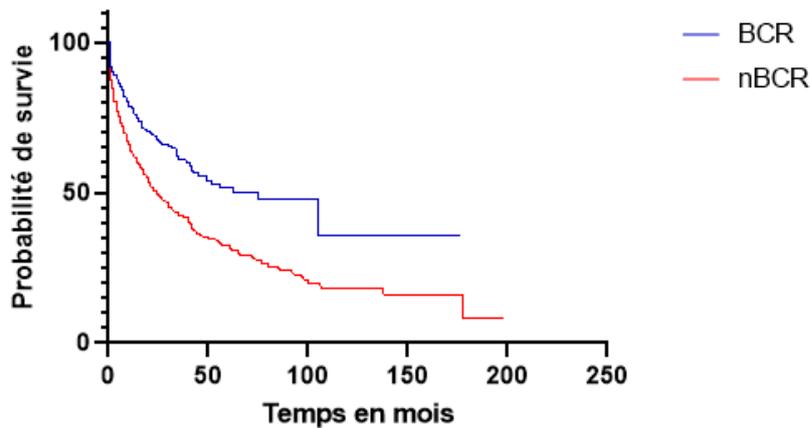
Nous observons que les patients âgés moins de 65 ans ont une meilleure probabilité de survie que les patients âgés avec une médiane de survie de 41 mois et 32 mois respectivement. ( $P = 0.0465$  ;  $HR = 0.8159$  ;  $95\%CI : 0.6646-1.002$ ).



**Figure 32:** Méthode Kaplan Meier pour la comparaison de la survie entre les patients âgés et les patients jeunes.

### 8-4/ Le protocole thérapeutique utilisé :

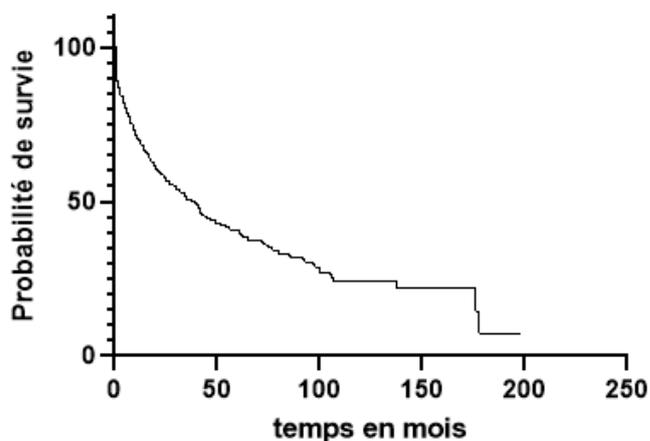
Nous observons que les patients sous BCR ont une meilleure probabilité de survie que les patients sous NBCR avec une médiane de survie de 74mois/ 24 mois ( $p < 0.0001$ ) ;  $HR = 0.5775$  ;  $95\%CI : 0.4708-0.7083$ ).



**Figure 33:** Méthode Kaplan Meier pour la comparaison de la survie entre les patients sous BCR et celle des patients sous NBCR.

## 9/ La survie globale :

La médiane de la survie globale est de 39 mois. Avec une espérance de survie de 70% après 1 ans et 40% après 5 ans.



**Figure 34:** Méthode Kaplan Meier pour la survie globale des patients sous traitement. (Janvier2006-Fevrier2023)

## 10/ L'autogreffe :

Dans notre étude, 52 patients ont bénéficié d'une greffe de cellules souches autologues, de 2018 à 2022.

Nous observons que la majorité des patients ont bien répondu au traitement avec un HQRR = 71%, un ORR= 100%.

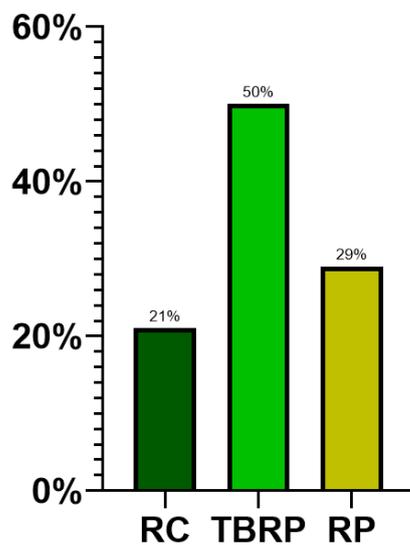


Figure 35: La réponse des patients au VTD avant l'autogreffe.

#### 10-1/. Evaluation d'autogreffe après J60 :

Nous observons que la majorité des patients ont bien répondu au traitement et même une amélioration de la réponse, avec un HQRR = 92%, un ORR= 98%, mais un patient est décédé (2%) peu après le traitement pour des raisons inconnues.

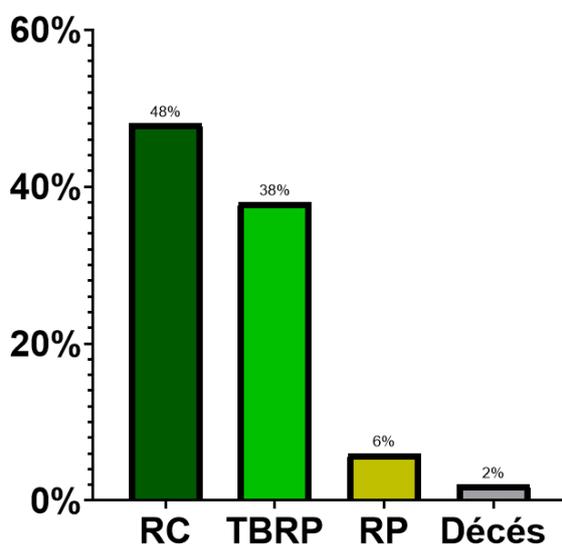
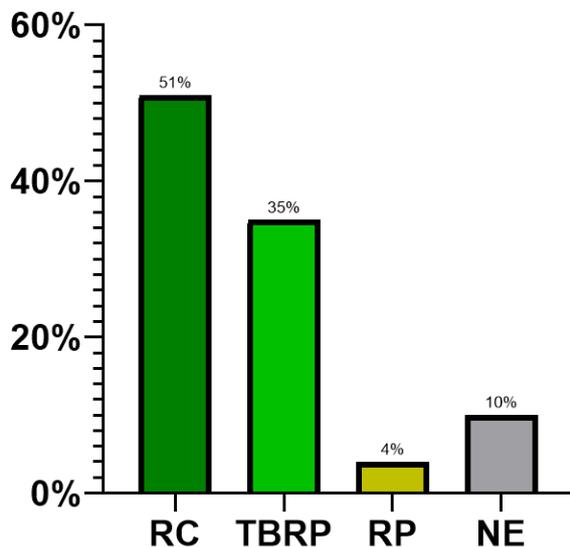


Figure 36: Evaluation de la réponse des patients après J60 de l'autogreffe.

### 10-2/ Evaluation d'autogreffe après J100 :

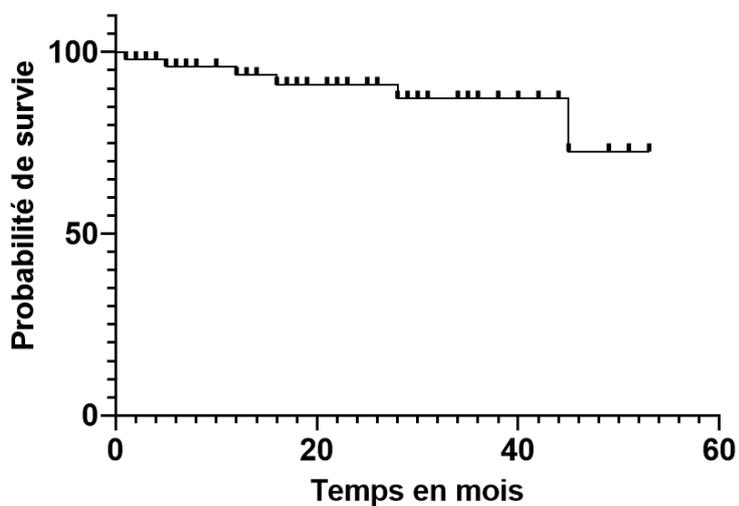
Nous observons que la majorité des patients ont bien répondu au traitement, avec un HQRR = 86%, un ORR= 90%, et 10% non-évaluées.



**Figure 37:** Evaluation de la réponse des patients après J60 de l'autogreffe.

### 10-3/ La survie après autogreffe :

Nous observons que les patients greffés ont une bonne probabilité de survie avec le temps, avec une survie globale de 73% après 4 ans.



**Figure 38:** Méthode Kaplan Meier pour la survie globale des patients greffés. (2018-2022)

# **CHAPITRE III :**

# **DISCUSSION**

## 1. DISCUSSION

### 1.1. Aspects sociodémographiques :

#### -Répartition des patients selon l'âge

Dans notre étude, nous avons retrouvé un âge moyen de 66,1 ans avec des extrêmes d'âge allant de 22 à 104 ans, La tranche d'âge la plus représentative était celle de [60 ,70] ans, soit 28% des tranches d'âges. Par rapport à la littérature, Les patients de notre étude étaient plus jeunes que ceux des études des pays du nord, ce phénomène pourrait s'expliquer par le fait que depuis 1970, on note une diminution de la fécondité et une augmentation de l'espérance de vie. D'autre part, l'amélioration des conditions d'hygiène et la prise en charge médicale optimisée expliqueraient cette différence. Par contre, la plupart des études Africaines corroborent les résultats de notre étude car l'âge de nos patients est à rapprocher de celui des patients des pays en voie de développement comme la chine, l'Inde, Iran, les pays du Maghreb ou encore de l'Afrique subsaharienne. <sup>116,117,118</sup>

#### -Répartition des patients selon le sexe

Dans notre série, la distribution de la population en fonction du sexe a fait apparaitre qu'il n'a pas une prédominance entre les hommes et les femmes (respectivement 49% 51%), avec un sex-ratio (H/F) était de 0,96.

Cela est en accord avec l'étude de Bahamida et al, 2015, réalisée en Algérie mais la répartition homme/femme est donc inversée par rapport les pluparts données de la littérature, puisque à notre connaissance toutes les séries de patients atteints de MM publiées ces dix dernières années rapportent un sex-ratio supérieure à 1, en général proche de 1,5 avec une proportion d'hommes comprise entre 50 et 66 %, cette divergence peut s'expliquer que les femmes en Algérie sont plus susceptibles que les hommes pour diagnostiquer la maladie à l'hôpital. <sup>119, 120, 121,</sup>

**Tableau 10** : Distribution selon l'âge et le sexe dans différentes séries des patients atteints de MM

<b>Auteurs</b>	<b>Pays</b>	<b>Age moyen</b>	<b>Sex-ratio (H/F)</b>
M.Kleber et al, 2012 <sup>122</sup>	Allemagne	66	2.7
E.Terpos et al, 2013 <sup>123</sup>	Grèce	69	1.3
R.Khan et al, 2015 <sup>124</sup>	USA	57	1.6
S.Jung et al, 2015	Corée	64	0.96
N.Li et al, 2012 <sup>125</sup>	Chine	56	2.3
M.Mayara et al 2012	Tunisie	63.08	1.25
I.Ben-tebbaa. 2013 <sup>126</sup>	Maroc	61	1.41
Bahamida et al, 2015 <sup>127</sup>	Algérie	59	0.7
<b>Notre série</b>	<b>Algérie</b>	<b>66,1</b>	<b>0,96</b>

## 1.2. Aspects socio-professionnelles :

### -Répartition des patients selon le lieu de résidence :

Le lieu de résidence était précisé chez 28% de notre échantillon dont 37% vivaient à Blida alors que 18% venaient de zones à proximité telle qu'Ain Defla, Médéa et Tipaza.

Par rapport à la littérature, ceci est relaté dans l'étude de koffi K.G retrouvait que 34% de malades originaires de zones industrielles contre 66% pour les zones rurales ceci parce que nos patients suivi en unité d'immunologie CHU Hassiba Ben Bouali et au sein du service CAC à Blida. Alors, c'est normal que la majorité des patients prévenaient de Blida.<sup>128</sup>

Il existerait une relation entre l'origine géographique et le MM qui a été évoquée dans la littérature. L'origine géographique pouvant permettre de préjuger des facteurs de risque incriminés, mais n'a jusqu'à présent pas pu être évaluée objectivement.

### -Répartition des patients selon la qualification professionnelle :

La recherche de facteurs de risque d'exposition au MM nous a amené à étudier le mode de vie et la profession des patients afin d'identifier les facteurs toxiques.

Dans notre série, les professions exposant aux produits toxiques étaient les professions agropastorales telles que le « Fellah » (34%) exposant aux pesticides et herbicides, les chauffeurs (18,3%) exposant au pétrole, ceci est relaté dans l'étude de Koffi et al en Côte d'Ivoire où la prédominance des agriculteurs a été également retrouvée (28%)<sup>128</sup>

### 2. La fréquence de MM par rapport aux autres gammopathies :

Tous les articles sont mentionnés que le MM est classé comme la **gammopathie monoclonale** la plus fréquente par rapport aux autres gammopathies monoclonales.

Dans notre série, nous avons trouvé que le MM est la gammopathie maligne la plus fréquente des gammopathies monoclonales (83,17%) qui a été évoquée dans la littérature.<sup>129</sup>

### 3. Isotype de composant monoclonal :

Chez les patients atteints de MM, dans plus de la moitié des cas le CM est une IgG (65,15%), c'est le type qui représente plus de 75% des immunoglobulines du sérum humain normal, une IgA dans 22,3% et IgM dans 3,11% des cas. Aucun cas de MM à IgE n'a été recensé parmi les patients recrutés. Les isotypes à chaîne légère kappa sont retrouvés dans 4,07% et lambda dans 4,77%.

**Tableau 11** : Variation en fonction des différents isotypes.

Auteurs	Pays	IgG	IgA	IgM	Chaines légères
Kyle <sup>130</sup>	USA	59%	23%	-	17%
Bataille <sup>131</sup>	France	51.5 %	28%	-	20.5%
Poncet	France	59%	33%	-	10%
Mrabet.R	Algérie	59%	23%	-	18%
Gaougaou <sup>132</sup>	Maroc	65%	20%	-	20%
Bouatay <sup>133</sup>	Tunisie	61.8%	29.4%	-	5.9%
<b>Notre série</b>	<b>Algérie</b>	<b>65,15%</b>	<b>22, 3,%</b>	<b>3,11%</b>	<b>8,84%</b>

#### 4. Signes cliniques des patients atteints de MM

Les symptômes cliniques majeurs au moment du diagnostic sont :

Les douleurs osseuses viennent en tête comme signe clinique commun chez 79% des cas, suivies du syndrome anémique (67%), les signes neurologiques (31%) et les infections (27%).

Nos résultats concordent avec la littérature,

**Tableau 12:** Fréquence des douleurs osseuses dans différentes séries de la littérature

<b>Auteurs</b>	<b>Douleurs osseuses</b>
Kyle <sup>130</sup>	68%
Bataille .R <sup>131</sup>	70%
Koffi .K.G <sup>128</sup>	66%
EL Mezouar.I	63,7%
Mrabet .R,Algerie	82%
<b>Notre série</b>	<b>79%</b>

#### 5. Classification pronostique :

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

**Tableau 13 :** Fréquence des Stades de Salmon et Durie dans différentes séries de la littérature.

	Stades%		
	<b>I</b>	<b>II</b>	<b>III</b>
Bataille <sup>134</sup>	5.4%	15.6%	79%
Koffi K.G <sup>135</sup>	22%	18%	60%
El Mezouar	0%	13.8%	86.2%
Benyaiche	5.10%	16.32%	78.5%
<b>Notre série</b>	<b>1,70%</b>	<b>12,31%</b>	<b>85,99%</b>

Selon la classification de Durie et Salmon, 85,99% de nos patients sont découverts au stade III contre 12,31% pour Le stades II. Nous avons constaté que la majorité de nos malades sont à un stade déjà avancé, ce qui est en concordance avec les données de la littérature. Ceci est corrélé au retard de consultation et de diagnostic pour la majeure partie de nos patients.

## 6. Différents facteurs de pronostic :

- L'hypo-albuminémie est retrouvée chez 43% des patients, ce qui concorde avec les résultats de l'étude de Gaouaoui<sup>136</sup>. Elle pourrait être expliquée par l'action sur le foie de l'Il-6 produite par les plasmocytes malins.

**Tableau 14** : Fréquence de l'hypo-albuminémie dans différentes séries de la littérature

Auteurs	Pays	Les fréquences
Gaougaou et al, 2014	Maroc	49%
Bouatay	Tunisie	87 %
<b>Notre série</b>	<b>Algérie</b>	<b>43%</b>

-Dans le MM, la CRP est significativement augmentée. Ceci est dû au rôle de l'IL6 sécrétée en grande quantité par le microenvironnement tumoral, dans la stimulation des hépatocytes responsables de la production de certaines protéines de l'inflammation telle que la CRP. Ainsi, la CRP pourrait être un bon critère d'efficacité thérapeutique et surtout, un indicateur sensible de rechute pour les MM mis en rémission. D'après notre étude, la CRP est >6mg/l (soit 73%), Nos résultats concordent avec la littérature.

-La  $\beta$ 2-microglobuline est un facteur pronostique très important, Nos résultats s'accordent avec les données de la littérature. En effet, nous avons trouvé un taux sérique très élevé de 76% 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 la littérature.

- Dans la série historique de la Mayo clinique, 62% des patients avaient un taux d'Hb inférieur à 12 g/dl (et 8% inférieur à 8 g/dl). Une anémie est retrouvée dans plus de la moitié des cas. Ces résultats concordent avec ceux retrouvés par DJOUADI et al à l'échelle nationale, qui montrent, sur l'hémogramme pratiqué chez tous les patients (n=1349), avec un taux d'hémoglobine moyen de 10,2 g /dl <sup>130</sup>. Dans notre série, l'anémie est présente dans 80% des cas et elle est sévère (Hb<7g/dl) dans 12.5% des cas.

- L'hypercalcémie représente une urgence médicale. Elle est considérée comme la cause essentielle de l'insuffisance rénale au cours du MM. Elle est le reflet de la résorption ostéoclastique. Dans notre série, l'hypercalcémie a été notée, soit 40% des cas.

**Tableau 15:** Fréquence de l'hypercalcémie dans différentes séries de la littérature

-Dans la classification de Durie et Salmon, le MM est dit de stade B dès qu'il existe une atteinte rénale (créatinine > 175 $\mu$ mol/l ou 20mg/l).

<i>Auteurs</i>	<i>Hypercalcémie</i>
<i>Kyle</i> <sup>130</sup>	30%
<i>Bataille.R</i> <sup>131</sup>	27%
<i>Benyaiche</i> <sup>137</sup>	46,6%
<i>Bouaouad</i>	35%
<b><i>Notre série</i></b>	<b>40%</b>

Dans notre étude, l'atteinte rénale est présente chez 40% des patients, par rapport aux résultats de la littérature

### 7.1. La réponse à l'induction :

Autres études sur le sujet ont démontré que la plupart des patients obtiennent au moins une réponse partielle<sup>138-140</sup>. Il existe des différences négligeables entre les résultats de ces études et notre étude. (ORR des patients évaluable : 79% vs 77% ; p=0.4353) qui peut être attribué à des variables liées aux patients (nombre, âge, pronostic...etc.), des variables liées à la maladie et l'hétérogénéité des protocoles utilisés.

**Tableau 16 :** Les résultats de la réponse à l'induction selon plusieurs études.

		Amarilis Figueiredo et al <sup>141</sup>	Notre étude
Pays		USA	Algérie
N. d'années		25	16
N. patients évaluable		379	486
Réponse (%)	RC	14.2	13
	HQRR	59.9	34
	ORR	77	79

### 8. Comparaison entre la réponse sous BCR et nBRC :

Plusieurs études cliniques randomisées<sup>142</sup> sont en faveur pour les protocoles avec bortezomib. Nos résultats sont conformes avec ces études.

**Tableau 17:** Les résultats de la comparaison entre les BCR et NBCR selon plusieurs études.

		IFM		GIMEMA		PETHEMA/GEM		HOVON-GMMG		Notre étude	
Protocole		BCIR	NBCIR	BCIR	NBCIR	BCIR	NBCIR	BCIR	NBCIR	BCIR	NBCIR
Effectif		240	242	236	238	259	127	413	414	294	280
Réponse après induction (%)	RC	33 (15)	14 (6)	73 (31)	27 (11)	74 (29)	18 (14)	75 (18)	27 (7)	38 (13)	28 (7)
	HQR	84 (38)	33 (15)	146 (62)	66 (28)	126 (49)	37 (29)	174 (42)	59 (14)	126 (43)	39 (14)
	ORR	175 (79)	137 (63)	220 (93)	187 (79)	207 (80)	79 (62)	322 (78)	222 (54)	228 (78)	150 (54)

### 9. La survie :

**Survie selon le type de protocole utilisé :** Lorsque la survie globale a été évaluée, un seul des quatre essais contrôlés randomisés<sup>142</sup> a démontré une amélioration de la survie globale ; cependant, dans l'ensemble, la SG a favorisé le BCIR (HR, 0,79 ; 95 % CI, 0,66-0,95 ; P < 0,014).

**Tableau 18:** Les résultats de la comparaison la survie des patients sous BCR et ceux sous NBCR selon plusieurs études.

	HR	Valeur P	En faveur pour
IFM	0.876	0.579	BCR
GIMEMA	0.856	0.545	BCR
PETHEMA/GEM	0.740	0.195	BCR
HOVON/GMMG	0.770	0.045	BCR
L'ensemble	0.792	<0.014	BCR
Notre étude	<b>0.5775</b>	<b>&lt;0.001</b>	<b>BCR</b>

**Survie globale :** Plusieurs études ont démontré l'influence de plusieurs variables sur la survie globale des patients<sup>16,35–37,67,138–141,143–148</sup>, parmi eux on cite : les paramètres pronostic au moment du diagnostic, les variables liées aux patients (nombre, âge, génétique, race... etc.), les protocoles thérapeutiques utilisés et même la qualité de suivi. Cela entraînera une hétérogénéité dans la survie des patients entre les différentes études.

**Tableau 19 :** Les résultats de la survie selon plusieurs études.

	Pays	Protocoles utilisé	La médiane de la survie	Probabilité de survie après 5 ans
Seynabou Fall et al <sup>143</sup>	Sénégal	-MP -VTD, MPT	20	8% 22%
El Hussein et al <sup>144</sup>	Égypt.	MP/endoxan+steroides	37.5	
M Younes et al <sup>145</sup>	Tunisie	MP	26	<20%
Shaji K. Kumar et al <sup>16</sup>	USA	PI et ImiDs	44.8	54%
<b>Notre étude</b>	<b>Algérie</b>	<b>MP VAD VCD VTD et autres</b>	<b>39</b>	<b>40%</b>

### 10.L'autogreffe :

Plusieurs études ont démontré que la greffe améliore la survie et la réponse thérapeutique des patients par rapport à ceux qui ne sont pas greffés. Nos résultats sont conformes avec ces études.

**Tableau 20** : Les résultats de la survie après greffe selon plusieurs études.

Étude	Pays	Nombre de patients	Survie après greffe (%)
Shimazu et al. <sup>146</sup>	Japon	3916	89.1 après 2 ans
Yıkılmaz et al. <sup>138</sup>	Turc	74	88 après 2 ans 73 après 4 ans
Cavo et al. <sup>149</sup>	Italie	208	88 après 2 ans 73 après 4 ans
<b>Notre étude</b>	<b>Algérie</b>	<b>52</b>	<b>91 après 2 ans</b> <b>73 après 4 ans</b>

**Tableau 21** : Les résultats de la réponse après greffe selon plusieurs études.

		Sonneveld et al., 53	Shimazu et al. <sup>146</sup>	<b>Notre étude</b>
Pays		Allemagne	Japon	<b>Algérie</b>
Protocoles		Bortezomib-based	CTC, bortezomib, thalidomide	<b>VCD/VTD</b>
Nombre de patients		775	3916	<b>52</b>
Réponse après greffe (%)	RC	38	44.4	<b>48</b>
	HQRR	60	70.6	<b>92</b>
	ORR	79	95.4	<b>98</b>

## **Limites :**

Durant la réalisation de ce travail, nous avons été confrontés à certaines difficultés liées à :

-La documentation du dossier médical des patients ; certains dossiers étaient incomplets, manquant de renseignements tels les protocoles utilisés, la date de chaque cycle de traitement, les toxicités, le traitement de soutien, le délai de rechute...etc.

-La disponibilité de certains examens de laboratoire ; certains examens biologiques nécessaires pour l'évaluation de la maladie, le traitement et le pronostic ne sont pas toujours disponibles en laboratoires publics.

-La contrainte du temps.

Ces limites nous ont empêchés d'enrichir notre étude en évaluant la survie sans progression, en calculant le rapport coût-efficacité différentiel (ICER) ainsi que l'étude du profil de toxicité de chaque protocole.

## **Recommandations :**

### **Aux patients :**

- Consulter précocement en cas des douleurs osseuses.
- Avoir une bonne observance pour le traitement.
- Comprendre l'importance des examens de suivi thérapeutique.

### **Aux professionnels de santé :**

- Mettre en place un programme d'éducation thérapeutique des patients.
- Adapter le meilleur schéma de traitement et de suivi selon les moyens disponibles.
- Documentation minutieuse des dossiers des patients.

# **CONCLUSION**

## CONCLUSION

Beaucoup de progrès ont été réalisés ces deux dernières décennies dans le traitement du myélome et ce grâce à l'introduction de nouvelles molécules appartenant à des classes thérapeutiques ayant un mécanisme d'action différent des drogues cytotoxiques. Ces progrès ont permis d'améliorer la prise en charge des patients qui se traduit par un allongement majeur de la survie. 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 mais ainsi les sujets jeunes. L'âge moyen dans notre série était de 66,1 ans, nous avons constaté aussi que le MM n'est pas une pathologie à prédominance masculine. Elle peut toucher les 2 sexes puisque on a enregistré un nombre important de patients de sexe féminin

les nBCRs sont les protocoles les plus utilisés en raison de leur disponibilité et que dans la réponse des patients au traitement d'induction, la plupart ont atteint le taux de réponse objectif (65%) ainsi que les patients sous protocoles avec bortezomib (BCR) ont obtenu de meilleurs taux de réponse que ceux sous protocoles avec bortezomib (nBCR), avec un taux de réponse de haute qualité (RC+ TBRP) 43% contre 14% ( $p < 0.0001$ ) et un taux de réponse objective (RC+ TBRP+RP) de 78% contre 54% ( $p < 0.0001$ ). Après une 1ère rechute, Nous avons observé que la plupart des patients de notre étude souffrent d'un échec thérapeutique. Les patients âgés moins de 65 ans ont une meilleure probabilité de survie que les patients âgés. A l'autogreffe après J60, ou après J100, la majorité des patients ont bien répondu au traitement, Nous observions également que les patients greffés ont une bonne probabilité de survie avec le temps. Plusieurs études ont démontré que la greffe améliore la survie et la réponse thérapeutique des patients par rapport à ceux qui ne sont pas greffés. Nos résultats sont conformes avec ces études<sup>146</sup>.

La prise en charge du MM s'est considérablement améliorée ces dernières années. Les résultats obtenus par une induction triplette en première ligne et l'avènement des nouvelles molécules ont permis des progrès importants chez les patients jeunes, âgés de moins de 65 ans. Parmi les modalités de traitement de cette hémopathie, on a la chimiothérapie qui provoquent des effets indésirables graves nécessitent un suivi et un traitement particulier, car les rechutes surviennent généralement après une période de rémissions, ce qui explique l'importance d'une bonne évaluation en continue.

# **Références bibliographiques**

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

---

### REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Kyle, R. A. & Rajkumar, S. V. Criteria for diagnosis, staging, risk stratification and response assessment of multiple myeloma. *Leukemia* **23**, 3–9 (2009).
2. Gaougaou, N. *et al.* Présentation épidémiologique, clinique, biologique et pronostique du myélome multiple à Casablanca (Maroc). *J. Afr. Cancer Afr. J. Cancer* **3**, 159–165 (2014).
3. Geneviève, F. *et al.* Les hémopathies lymphoïdes chroniques de l'adulte : la leucémie lymphoïde chronique et la phase de dissémination des lymphomes à petites cellules. *Ann. Biol. Clin. (Paris)* **59**, 403–15 (2001).
4. Mseddi-Hdiji, S. *et al.* Gammopathies monoclonales en Tunisie : analyse épidémiologique, immunochimique et étiologique d'une série de 288 cas. *Pathol. Biol.* **53**, 19–25 (2005).
5. A, D. *et al.* International Myeloma Working Group guidelines for serum-free light chain analysis in multiple myeloma and related disorders. *Leukemia* **23**, (2009).
6. Greer, J. P. *et al.* *Wintröbe's clinical hematology: Fourteenth edition.* (Wolters Kluwer Health Pharma Solutions (Europe) Ltd, 2018).
7. Cowan, A. J. *et al.* Global Burden of Multiple Myeloma: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *JAMA Oncol.* **4**, 1221–1227 (2018).
8. Alexander, D. D. *et al.* Multiple myeloma: a review of the epidemiologic literature. *Int. J. Cancer* **120 Suppl 12**, 40–61 (2007).
9. Ríos-Tamayo, R., Chang-Chan, D. Y.-L., Redondo-Sánchez, D., Rodríguez-Barranco, M. & Pérez, M. J. S. The Prognostic Value of Classical Immunoparesis in Multiple Myeloma. *Oncol. Insights* **2022**, (2022).
10. Sergeantanis, T. N. *et al.* Risk Factors for Multiple Myeloma: A Systematic Review of Meta-Analyses. *Clin. Lymphoma Myeloma Leuk.* **15**, 563-577.e1–3 (2015).
11. H, A.-L. *et al.* 14q32 translocations and monosomy 13 observed in monoclonal gammopathy of undetermined significance delineate a multistep process for the oncogenesis of multiple myeloma. Intergroupe Francophone du Myélome. *Cancer Res.* **59**, (1999).
12. Owen, R. G. *et al.* p53 gene mutations in multiple myeloma. *Mol. Pathol.* **50**, 18 (1997).
13. Lundberg, I. & Milatou-Smith, R. Mortality and cancer incidence among Swedish paint industry workers with long-term exposure to organic solvents. *Scand. J. Work. Environ. Health* **24**, 270–5 (1998).
14. Hjalgrim, H., Frisch, M. & Melbye, M. Incidence rates of classical Kaposi's sarcoma and multiple myeloma do not correlate. *Br. J. Cancer* **78**, 419–420 (1998).
15. Landgren, O. *et al.* Monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) consistently precedes multiple myeloma: a prospective study. *Blood* **113**, 5412–5417 (2009).

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

---

16. Kazandjian, D. Multiple myeloma epidemiology and survival, a unique malignancy. *Semin. Oncol.* **43**, 676–681 (2016).
17. Hallek, M., Bergsagel, P. L. & Anderson, K. C. Multiple Myeloma: Increasing Evidence for a Multistep Transformation Process. *Blood* **91**, 3–21 (1998).
18. Avet-Loiseau, H. *et al.* Oncogenesis of multiple myeloma: 14q32 and 13q chromosomal abnormalities are not randomly distributed, but correlate with natural history, immunological features, and clinical presentation. *Blood* **99**, 2185–2191 (2002).
19. Ghali, B. E., Mohammed, O., Hicham, Y., Mustapha, A. A. & Chakour, M. Le myélome multiple : les particularités diagnostiques, thérapeutiques et pronostiques de 123 cas colligés à l'Hôpital Militaire Avicenne de Marrakech. *PAMJ - Clin. Med.* **5**, (2021).
20. Berenson, J. R. Etiology of multiple myeloma: what's new. *Semin. Oncol.* **26**, 2–9 (1999).
21. Abe, M. *et al.* Role for macrophage inflammatory protein (MIP)-1 $\alpha$  and MIP-1 $\beta$  in the development of osteolytic lesions in multiple myeloma. *Blood* **100**, 2195–2202 (2002).
22. Pw, S. Pathogenesis and treatment of myeloma kidney. *J. Lab. Clin. Med.* **124**, (1994).
23. S, R. *et al.* Multiple myeloma and severe renal failure: a clinicopathologic study of outcome and prognosis in 34 patients. *Medicine (Baltimore)* **66**, (1987).
24. Boesch, A., Burnier, M., Cairoli, A. & Kissling, S. Avancées thérapeutiques dans les maladies rénales associées aux gammopathies monoclonales. *Rev Med Suisse* **551**, 462–467 (2017).
25. Almeida, T. M. X. de *et al.* Can dentists detect multiple myeloma through oral manifestations? *Rev. Bras. Hematol. E Hemoter.* **40**, 43–49 (2018).
26. Kyle, R. A. *et al.* Review of 1027 patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Mayo Clin. Proc.* **78**, 21–33 (2003).
27. Dimopoulos, M. A., Kastritis, E., Rosinol, L., Bladé, J. & Ludwig, H. Pathogenesis and treatment of renal failure in multiple myeloma. *Leukemia* **22**, 1485–1493 (2008).
28. Gaballa, M. R. *et al.* Management of myeloma-associated renal dysfunction in the era of novel therapies. *Expert Rev. Hematol.* **5**, 51–66; quiz 67–68 (2012).
29. Lin, Z.-S. *et al.* Monoclonal Immunoglobulin-Associated Renal Lesions in Patients with Newly Diagnosed Multiple Myeloma: A Report from a Single Center. *Cancer Manag. Res.* **13**, 3879–3888 (2021).
30. Dispenzieri, A. & Kyle, R. A. Neurological aspects of multiple myeloma and related disorders. *Best Pract. Res. Clin. Haematol.* **18**, 673–688 (2005).
31. Nucci, M. & Anaissie, E. Infections in patients with multiple myeloma in the era of high-dose therapy and novel agents. *Clin. Infect. Dis. Off. Publ. Infect. Dis. Soc. Am.* **49**, 1211–1225 (2009).

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

---

32. Silvestris, F., Cafforio, P., Tucci, M. & Dammacco, F. Negative regulation of erythroblast maturation by Fas-L(+)/TRAIL(+) highly malignant plasma cells: a major pathogenetic mechanism of anemia in multiple myeloma. *Blood* **99**, 1305–1313 (2002).
33. Birgegård, G., Gascón, P. & Ludwig, H. Evaluation of anaemia in patients with multiple myeloma and lymphoma: findings of the European CANCER ANAEMIA SURVEY. *Eur. J. Haematol.* **77**, 378–386 (2006).
34. Adams, B. D., Baker, R., Lopez, J. A. & Spencer, S. Myeloproliferative disorders and the hyperviscosity syndrome. *Emerg. Med. Clin. North Am.* **27**, 459–476 (2009).
35. Durie, B. G. & Salmon, S. E. A clinical staging system for multiple myeloma. Correlation of measured myeloma cell mass with presenting clinical features, response to treatment, and survival. *Cancer* **36**, 842–854 (1975).
36. Greipp, P. R. *et al.* International staging system for multiple myeloma. *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* **23**, 3412–3420 (2005).
37. Palumbo, A. *et al.* Revised International Staging System for Multiple Myeloma: A Report From International Myeloma Working Group. *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* **33**, 2863–2869 (2015).
38. Rajkumar, S. V. *et al.* International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *Lancet Oncol.* **15**, e538-548 (2014).
39. Kyle, R. A. *et al.* Long-term Follow-up of 241 Patients With Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance: The Original Mayo Clinic Series 25 Years Later. *Mayo Clin. Proc.* **79**, 859–866 (2004).
40. Maldonado, J. E., Kyle, R. A., Brown, A. L. & Bayrd, E. D. “Intermediate” Cell Types and Mixed Cell Proliferation in Multiple Myeloma: Electron Microscopic Observations. *Blood* **27**, 212–226 (1966).
41. Schuster, S. R. *et al.* IgM multiple myeloma: Disease definition, prognosis, and differentiation from Waldenstrom’s macroglobulinemia. *Am. J. Hematol.* **85**, 853–855 (2010).
42. Kyriakou, C. *et al.* Low-dose thalidomide in combination with oral weekly cyclophosphamide and pulsed dexamethasone is a well tolerated and effective regimen in patients with relapsed and refractory multiple myeloma. *Br. J. Haematol.* **129**, 763–770 (2005).
43. Anderson, K. C. *et al.* Clinically relevant end points and new drug approvals for myeloma. *Leukemia* **22**, 231–239 (2008).
44. Lenoble, M. L’hématologie en vedette américaine à Chicago.... (2015).
45. Alexanian, R. *et al.* Treatment for multiple myeloma. Combination chemotherapy with different melphalan dose regimens. *JAMA* **208**, 1680–1685 (1969).

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

---

46. Rajkumar, S. V. *et al.* Lenalidomide plus high-dose dexamethasone versus lenalidomide plus low-dose dexamethasone as initial therapy for newly diagnosed multiple myeloma: an open-label randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* **11**, 29–37 (2010).
47. Richardson, P. & Anderson, K. Immunomodulatory analogs of thalidomide: an emerging new therapy in myeloma. *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* **22**, 3212–3214 (2004).
48. Benboubker, L. *et al.* Lenalidomide and dexamethasone in transplant-ineligible patients with myeloma. *N. Engl. J. Med.* **371**, 906–917 (2014).
49. Aghajanian, C. *et al.* A phase I trial of the novel proteasome inhibitor PS341 in advanced solid tumor malignancies. *Clin. Cancer Res. Off. J. Am. Assoc. Cancer Res.* **8**, 2505–2511 (2002).
50. Richardson, P. G. *et al.* A phase 2 study of bortezomib in relapsed, refractory myeloma. *N. Engl. J. Med.* **348**, 2609–2617 (2003).
51. Richardson, P. G. *et al.* Extended follow-up of a phase II trial in relapsed, refractory multiple myeloma: final time-to-event results from the SUMMIT trial. *Cancer* **106**, 1316–1319 (2006).
52. Harousseau, J.-L. *et al.* Bortezomib plus dexamethasone as induction treatment prior to autologous stem cell transplantation in patients with newly diagnosed multiple myeloma: results of an IFM phase II study. *Haematologica* **91**, 1498–1505 (2006).
53. Sonneveld, P. *et al.* Bortezomib-based versus nonbortezomib-based induction treatment before autologous stem-cell transplantation in patients with previously untreated multiple myeloma: a meta-analysis of phase III randomized, controlled trials. *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* **31**, 3279–3287 (2013).
54. Plesner, T. *et al.* Phase 1/2 study of daratumumab, lenalidomide, and dexamethasone for relapsed multiple myeloma. *Blood* **128**, 1821–1828 (2016).
55. Mateos, M.-V. *et al.* Daratumumab plus Bortezomib, Melphalan, and Prednisone for Untreated Myeloma. *N. Engl. J. Med.* **378**, 518–528 (2018).
56. Bekadja, M.-A. *et al.* A simplified method for autologous stem cell transplantation in multiple myeloma. *Hematol. Oncol. Stem Cell Ther.* **5**, 49–53 (2012).
57. Attal, M. *et al.* Autologous Transplantation for Multiple Myeloma in the Era of New Drugs: A Phase III Study of the Intergroupe Francophone Du Myelome (IFM/DFCI 2009 Trial). *Blood* **126**, 391 (2015).
58. Yang, G., Geng, C., Jian, Y., Zhou, H. & Chen, W. Triplet RVd Induction for Transplant-Eligible Newly Diagnosed Multiple Myeloma: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Adv. Ther.* **39**, 3799–3834 (2022).
59. Harousseau, J. L. Traitement de première ligne du myélome multiple – First-line treatment of multiple myeloma. (2009).

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

---

60. Koreth, J. *et al.* High-dose Therapy with Single Autologous Transplantation versus Chemotherapy for Newly Diagnosed Multiple Myeloma: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Biol. Blood Marrow Transplant.* **13**, 183–196 (2007).
61. Moreau, P., Bonniec, M. L. & Harousseau, J.-L. Intensification thérapeutique par le melphalan à haute dose dans le myélome. *Bull. Cancer (Paris)* **86**, 283–8 (1999).
62. Sonneveld, P. *et al.* Consolidation and Maintenance in Newly Diagnosed Multiple Myeloma. *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* **39**, 3613–3622 (2021).
63. Brinker, B. T. *et al.* Maintenance therapy with thalidomide improves overall survival after autologous hematopoietic progenitor cell transplantation for multiple myeloma. *Cancer* **106**, 2171–2180 (2006).
64. Attal, M. *et al.* Lenalidomide maintenance after stem-cell transplantation for multiple myeloma. *N. Engl. J. Med.* **366**, 1782–1791 (2012).
65. Sonneveld, P. *et al.* Bortezomib induction and maintenance treatment in patients with newly diagnosed multiple myeloma: results of the randomized phase III HOVON-65/GMMG-HD4 trial. *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* **30**, 2946–2955 (2012).
66. Cas clinique : sujet jeune (Partie 4) [Le Myélome Multiple, selon des cas cliniques par acteur]. [http://www.omedit-centre.fr/myelome/co/Med\\_generaliste\\_Cas\\_clinique\\_du\\_sujet\\_jeune\\_4.html](http://www.omedit-centre.fr/myelome/co/Med_generaliste_Cas_clinique_du_sujet_jeune_4.html).
67. Alexanian, R. & Dimopoulos, M. The treatment of multiple myeloma. *N. Engl. J. Med.* **330**, 484–489 (1994).
68. Harousseau, J.-L. *et al.* Superior outcomes associated with complete response in newly diagnosed multiple myeloma patients treated with nonintensive therapy: analysis of the phase 3 VISTA study of bortezomib plus melphalan-prednisone versus melphalan-prednisone. *Blood* **116**, 3743–3750 (2010).
69. John Libbey Eurotext - Hématologie - Volume 19, numéro 1, Janvier-Février 2013. [https://www.jle.com/fr/revues/hma/sommaire.phtml?cle\\_parution=3817](https://www.jle.com/fr/revues/hma/sommaire.phtml?cle_parution=3817).
70. Hungria, V. T. M. *et al.* Phase 3 trial of three thalidomide-containing regimens in patients with newly diagnosed multiple myeloma not transplant-eligible. *Ann. Hematol.* **95**, 271–278 (2016).
71. Attal, M. *et al.* Lenalidomide maintenance after stem-cell transplantation for multiple myeloma. *N. Engl. J. Med.* **366**, 1782–1791 (2012).
72. Fouquet, G., Richez, V., Guidez, S., Manier, S. & Leleu, X. Traitement du myélome multiple en rechute et réfractaire. (2018).
73. Pg, R. *et al.* Extended follow-up of a phase II trial in relapsed, refractory multiple myeloma:: final time-to-event results from the SUMMIT trial. *Cancer* **106**, (2006).
74. Richardson, P. G. *et al.* Extended follow-up of a phase 3 trial in relapsed multiple myeloma: final time-to-event results of the APEX trial. *Blood* **110**, 3557–3560 (2007).

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

---

75. Gahrton, G. *et al.* Allogeneic Bone Marrow Transplantation in Multiple Myeloma. *N. Engl. J. Med.* **325**, 1267–1273 (1991).
76. Mhaskar, R., Kumar, A., Miladinovic, B. & Djulbegovic, B. Bisphosphonates in multiple myeloma: an updated network meta-analysis. *Cochrane Database Syst. Rev.* **12**, CD003188 (2017).
77. Drake, M. T., Clarke, B. L. & Khosla, S. Bisphosphonates: Mechanism of Action and Role in Clinical Practice. *Mayo Clin. Proc. Mayo Clin.* **83**, 1032–1045 (2008).
78. Zometa [package insert]. East Hanover, NJ: Novartis Pharmaceutical Corporation. (2016).
79. Tsourdi, E. *et al.* Fracture Risk and Management of Discontinuation of Denosumab Therapy: A Systematic Review and Position Statement by ECTS. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **106**, 264–281 (2021).
80. LeBlanc, R. *et al.* Management of Myeloma Manifestations and Complications: The Cornerstone of Supportive Care: Recommendation of the Canadian Myeloma Research Group (formerly Myeloma Canada Research Network) Consensus Guideline Consortium. *Clin. Lymphoma Myeloma Leuk.* **22**, e41–e56 (2022).
81. Rades, D. *et al.* Excellent outcomes after radiotherapy alone for malignant spinal cord compression from myeloma. *Radiol. Oncol.* **50**, 337–340 (2016).
82. Panaroni, C., Yee, A. J. & Raje, N. S. Myeloma and Bone Disease. *Curr. Osteoporos. Rep.* **15**, 483–498 (2017).
83. Rasch, S. *et al.* Multiple Myeloma Associated Bone Disease. *Cancers* **12**, 2113 (2020).
84. Terpos, E. & Dimopoulos, M.-A. Myeloma bone disease: pathophysiology and management. *Ann. Oncol.* **16**, 1223–1231 (2005).
85. Gonsalves, W. I., Godby, K., Kumar, S. K. & Costa, L. J. Limiting early mortality: Do's and don'ts in the management of patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Am. J. Hematol.* **91**, 101–108 (2016).
86. Drayson, M. T. *et al.* Levofloxacin prophylaxis in patients with newly diagnosed myeloma (TEAMM): a multicentre, double-blind, placebo-controlled, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* **20**, 1760–1772 (2019).
87. Richardson, P. G. *et al.* Bortezomib or high-dose dexamethasone for relapsed multiple myeloma. *N. Engl. J. Med.* **352**, 2487–2498 (2005).
88. Drgona, L. *et al.* ESCMID Study Group for Infections in Compromised Hosts (ESGICH) Consensus Document on the safety of targeted and biological therapies: an infectious diseases perspective (Agents targeting lymphoid or myeloid cells surface antigens [II]: CD22, CD30, CD33, CD38, CD40, SLAMF-7 and CCR4). *Clin. Microbiol. Infect. Off. Publ. Eur. Soc. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* **24 Suppl 2**, S83–S94 (2018).

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

---

89. Vickrey, E., Allen, S., Mehta, J. & Singhal, S. Acyclovir to prevent reactivation of varicella zoster virus (herpes zoster) in multiple myeloma patients receiving bortezomib therapy. *Cancer* **115**, 229–232 (2009).
90. Tomblyn, M. *et al.* Guidelines for preventing infectious complications among hematopoietic cell transplantation recipients: a global perspective. *Biol. Blood Marrow Transplant. J. Am. Soc. Blood Marrow Transplant.* **15**, 1143–1238 (2009).
91. Fukushima, T. *et al.* Daily 500 mg Valacyclovir Is Effective for Prevention of Varicella Zoster Virus Reactivation in Patients with Multiple Myeloma Treated with Bortezomib. *Anticancer Res.* **32**, 5437–5440 (2012).
92. Yahav, D. *et al.* Antiviral prophylaxis in haematological patients: systematic review and meta-analysis. *Eur. J. Cancer Oxf. Engl. 1990* **45**, 3131–3148 (2009).
93. Mya, D. H. T. *et al.* Risk of hepatitis B reactivation and the role of novel agents and stem-cell transplantation in multiple myeloma patients with hepatitis B virus (HBV) infection. *Ann. Oncol. Off. J. Eur. Soc. Med. Oncol.* **23**, 421–426 (2012).
94. Lampertico, P. *et al.* EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. *J. Hepatol.* **67**, 370–398 (2017).
95. Maertens, J. *et al.* ECIL guidelines for preventing *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in patients with haematological malignancies. *J. Antimicrob. Chemother.* **71**, 2397–2404 (2016).
96. Ludwig, H. & Kumar, S. Prevention of infections including vaccination strategies in multiple myeloma. *Am. J. Hematol.* **98**, S46–S62 (2023).
97. Mittelman, M. *et al.* Recombinant Human Erythropoietin in the Treatment of Multiple Myeloma-Associated Anemia. *Acta Haematol.* **98**, 204–210 (1997).
98. Cavaletti, G. & Marmiroli, P. Chemotherapy-induced peripheral neurotoxicity. *Nat. Rev. Neurol.* **6**, 657–666 (2010).
99. Moreau, P. *et al.* Subcutaneous versus intravenous administration of bortezomib in patients with relapsed multiple myeloma: a randomised, phase 3, non-inferiority study. *Lancet Oncol.* **12**, 431–440 (2011).
100. Moulin, D. E. *et al.* Pharmacological management of chronic neuropathic pain - consensus statement and guidelines from the Canadian Pain Society. *Pain Res. Manag.* **12**, 13–21 (2007).
101. Finnerup, N. B. *et al.* Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol.* **14**, 162–173 (2015).
102. Dawson, M. A., Patil, S. & Spencer, A. Extramedullary relapse of multiple myeloma associated with a shift in secretion from intact immunoglobulin to light chains. *Haematologica* **92**, 143–144 (2007).
103. Sawamura, M. *et al.* Change of paraprotein from IgG lambda to lambda chain in myeloma. *Ann. Hematol.* **66**, 215–216 (1993).

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

---

104. McCudden, C. *et al.* Monitoring multiple myeloma patients treated with daratumumab: teasing out monoclonal antibody interference. *Clin. Chem. Lab. Med. CCLM* **54**, (2016).
105. Wienczek, J. R., Duh, S.-H. & Christenson, R. H. Proteins: analysis and interpretation in serum, urine, and cerebrospinal fluid. in *Contemporary Practice in Clinical Chemistry* 365–390 (Elsevier, 2020). doi:10.1016/B978-0-12-815499-1.00022-3.
106. Larson, D., Kyle, R. A. & Rajkumar, S. V. Prevalence and Monitoring of Oligosecretory Myeloma. *N. Engl. J. Med.* **367**, 580–581 (2012).
107. Abdallah, N. *et al.* Utility of serum free light chain ratio in response definition in patients with multiple myeloma. *Blood Adv.* **4**, 322–326 (2020).
108. Chee, C. E. *et al.* The importance of bone marrow examination in determining complete response to therapy in patients with multiple myeloma. *Blood* **114**, 2617–2618 (2009).
109. Pal, P. *et al.* Myeloma-associated systemic amyloidosis masquerading as NASH-associated cirrhosis and diabetic microvascular complications. *Oxf. Med. Case Rep.* **2015**, 258–261 (2015).
110. Cavo, M. *et al.* Role of 18F-FDG PET/CT in the diagnosis and management of multiple myeloma and other plasma cell disorders: a consensus statement by the International Myeloma Working Group. *Lancet Oncol.* **18**, e206–e217 (2017).
111. Zamagni, E. *et al.* Prognostic relevance of 18-F FDG PET/CT in newly diagnosed multiple myeloma patients treated with up-front autologous transplantation. *Blood* **118**, 5989–5995 (2011).
112. Usmani, S. Z. *et al.* Prognostic implications of serial 18-fluoro-deoxyglucose emission tomography in multiple myeloma treated with total therapy 3. *Blood* **121**, 1819–1823 (2013).
113. Belhocine, T. *et al.* 18FDG PET in oncology: The best and the worst (review). *Int. J. Oncol.* **28**, 1249–61 (2006).
114. Moreau, P. *et al.* Prospective Evaluation of Magnetic Resonance Imaging and [<sup>18</sup>F]Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography-Computed Tomography at Diagnosis and Before Maintenance Therapy in Symptomatic Patients With Multiple Myeloma Included in the IFM/DFCI 2009 Trial: Results of the IMAJEM Study. *J. Clin. Oncol.* **35**, 2911–2918 (2017).
115. Shortt, C. P. *et al.* Whole-Body MRI Versus PET in Assessment of Multiple Myeloma Disease Activity. *Am. J. Roentgenol.* **192**, 980–986 (2009).
116. Ouallet, J.-C. & Brochet, B. Aspects cliniques, physiopathologiques, et thérapeutiques de la sclérose en plaques. *EMC - Neurol.* **1**, 415–457 (2004).
117. Gandhi, U. H. *et al.* Outcomes of patients with multiple myeloma refractory to CD38-targeted monoclonal antibody therapy. *Leukemia* **33**, 2266–2275 (2019).

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

---

118. Kundu, S. *et al.* Multiple Myeloma and Renal Failure: Mechanisms, Diagnosis, and Management. *Cureus* **14**, e22585.
119. Tuscano, J. M. Multiple myeloma: epidemiology and therapeutic options. *Manag. Care Langhorne Pa* **17**, 9–15 (2008).
120. Kazandjian, D. Multiple myeloma epidemiology and survival: A unique malignancy. *Semin. Oncol.* **43**, 676–681 (2016).
121. Amine, B. M. *et al.* Impact of age and demographic transition on hematological malignancies in Algeria: Meta-analysis study covering a period from 1992 to 2021 (30 years). (2022) doi:10.5281/ZENODO.7455096.
122. M, K. *et al.* Prognostic risk factor evaluation in patients with relapsed or refractory multiple myeloma receiving lenalidomide treatment: analysis of renal function by eGFR and of additional comorbidities by comorbidity appraisal. *Clin. Lymphoma Myeloma Leuk.* **12**, (2012).
123. Terpos, E. *et al.* The Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration cystatin C (CKD-EPI-CysC) equation has an independent prognostic value for overall survival in newly diagnosed patients with symptomatic multiple myeloma; is it time to change from MDRD to CKD-EPI-CysC equations? *Eur. J. Haematol.* **91**, 347–355 (2013).
124. Khan, R. *et al.* Renal insufficiency retains adverse prognostic implications despite renal function improvement following Total Therapy for newly diagnosed multiple myeloma. *Leukemia* **29**, 1195–1201 (2015).
125. Li, N. *et al.* Renal impairment in multiple myeloma: presenting features in different departments. *J. Huazhong Univ. Sci. Technol. Med. Sci. Hua Zhong Ke Ji Xue Xue Bao Yi Xue Ying Wen Ban Huazhong Keji Daxue Xuebao Yixue Yingdewen Ban* **32**, 65–68 (2012).
126. Le myélome multiple : les particularités diagnostiques, thérapeutiques et pronostiques de 123 cas colligés à l'Hôpital Militaire Avicenne de Marrakech. <https://www.clinical-medicine.panafrican-med-journal.com/content/article/5/70/full/>.
127. Bahamida, B. *et al.* Myélome multiple et atteinte rénale : étude descriptive à propos de 92 cas. *Néphrologie Thérapeutique* **11**, 432–433 (2015).
128. Caractéristiques du myélome multiple du noir africain. Experience de la Côte d'Ivoire | Semantic Scholar. <https://www.semanticscholar.org/paper/Caract%C3%A9ristiques-du-my%C3%A9lome-multiple-du-noir-de-la-Koffi-Sanogo/ac9a8cf6406145a92c0b81e5641afb5a9ae1f4c0>.
129. 16 Myélome Biologie et clinique. *Hématologie* **24**, 169–189 (2018).
130. Kyle, R. A. Multiple myeloma: review of 869 cases. *Mayo Clin. Proc.* **50**, 29–40 (1975).
131. Bataille, R. *et al.* Myélome multiple des os. Etude rétrospective des facteurs pronostiques à partir d'une série de 243 malades. *Rev. Rhum. Mal. Ostéo-Articul.* **46**, 77–83 (1979).

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

---

132. Gaougaou, N. *et al.* Présentation épidémiologique, clinique, biologique et pronostique du myélome multiple à Casablanca (Maroc). *J. Afr. Cancer Afr. J. Cancer* **6**, 159–165 (2014).
133. Masson, E. Myélome multiple : aspect clinique, diagnostic biologique et pronostic. *EM-Consulte* <https://www.em-consulte.com/article/784938/myelome-multiple-aspect-clinique-diagnostic-biolog>.
134. Bataille, R. *et al.* Myélome multiple des os. Etude rétrospective des facteurs pronostiques à partir d'une série de 243 malades. *Rev. Rhum. Mal. Ostéo-Articul.* **46**, 77–83 (1979).
135. Koffi, K. *et al.* Caractéristiques du myélome multiple du noir africain. Expérience de la Côte d'Ivoire. in (2000).
136. Masson, E. Myélome multiple : aspect clinique, diagnostic biologique et pronostic. *EM-Consulte* <https://www.em-consulte.com/article/784938/myelome-multiple-aspect-clinique-diagnostic-biolog>.
137. Hamouda, M. A. Le myélome multiple : de la pathogenèse à la chimiorésistance. (Nice, 2015).
138. Yıkılmaz, A. Ş., Akinci, S., Bakanay, Ş. M. & Dilek, İ. VAD Chemotherapy versus Bortezomib Containing Regimens as Remission Induction For ASCT in Multiple Myeloma: A Single Center Experience. *Int. J. Hematol.-Oncol. Stem Cell Res.* **14**, 248–256 (2020).
139. Nooka, A. K. *et al.* The Improved Efficacy of Bortezomib Containing Induction Regimens (BCIR) Versus Non-Bortezomib Containing Induction Regimens (NBCIR) in Transplant-Eligible Patients with Multiple Myeloma (MM): Meta-Analysis of Phase III Randomized Controlled Trials (RCTs),. *Blood* **118**, 3994 (2011).
140. Eom, H.-S. *et al.* Retrospective Comparison of Bortezomib-containing Regimens with Vincristine-Doxorubicin-Dexamethasone (VAD) as Induction Treatment Prior to Autologous Stem Cell Transplantation for Multiple Myeloma. *Jpn. J. Clin. Oncol.* **39**, 449–455 (2009).
141. Figueiredo, A. *et al.* The impact of multiple myeloma induction therapy on hematopoietic stem cell mobilization and collection: 25-year experience. *Hematol. Transfus. Cell Ther.* **41**, 285–291 (2019).
142. Nooka, A. K. *et al.* Bortezomib-containing induction regimens in transplant-eligible myeloma patients. *Cancer* **119**, 4119–4128 (2013).
143. Fall, S. *et al.* Profil diagnostique et évolutif du myélome multiple au Sénégal: étude monocentrique de 2005 à 2016. *Pan Afr. Med. J.* **27**, (2017).
144. El Husseiny, N. M., Kasem, N., El Azeem, H. A. & Mattar, M. W. Multiple myeloma: a descriptive study of 217 Egyptian patients. *Ann. Hematol.* **93**, 141–145 (2014).
145. Younes, M. *et al.* [Survival prognosis factors in multiple myeloma]. *Tunis. Med.* **92**, 399–405 (2014).

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

---

146. Shimazu, Y. *et al.* Improved survival of multiple myeloma patients treated with autologous transplantation in the modern era of new medicine. *Cancer Sci.* **112**, 5034–5045 (2021).
147. Kumar, S. K. *et al.* Improved survival in multiple myeloma and the impact of novel therapies. *Blood* **111**, 2516–2520 (2008).
148. Tang, C.-H., Hou, H.-A., Huang, K.-C., Qiu, H. & Liu, Y. Treatment evolution and improved survival in multiple myeloma in Taiwan. *Ann. Hematol.* **99**, 321–330 (2020).
149. Cavo, M. *et al.* Double Autologous Stem Cell Transplantation Significantly Prolongs Progression-Free Survival and Overall Survival in Comparison with Single Autotransplantation in Newly Diagnosed Multiple Myeloma: An Analysis of Phase 3 EMN02/HO95 Study. *Blood* **130**, 401 (2017).
150. Kumar, S. *et al.* International Myeloma Working Group consensus criteria for response and minimal residual disease assessment in multiple myeloma. *Lancet Oncol.* **17**, e328–e346 (2016).

# ANNEXES

## Les annexes :

**Annexe 1:** Bortezomib (Velcade), Thalidomide, Dexaméthasone. (VTd) d'induction

<b>Durée du cycle : 28 jours.</b>		
<b>Médicament</b>	<b>Dose et administration</b>	<b>Les jours d'administration</b>
Bortezomib	1.3 mg/m <sup>2</sup> en SC.	Jours : 1, 4, 8, et 11
Thalidomide	100 mg PO jours 1 to 14, puis 200 mg PO une heure après le diner.	Quotidiennement : 1 -> 21
Dexaméthasone	400 mg PO le matin, avec la nourriture.	Jours : 1, 8, 15 et 22
<b>Adaptation de posologie</b>		
<p><b>IR :</b>  <b>Bortezomib :</b> Si patient dialysé, injection après la dialyse.</p> <p><b>IH :</b>  <b>Bortezomib :</b> Bortezomib : Chez les patients avec IH modéré ou sévère, la dose initiale est : 0.7 (mg/m<sup>2</sup>) puis modification selon la tolérance.</p>		

**Annexe 2:** Vincristine, Doxorubicin, Dexaméthasone. (VAD) d'induction.

<b>Durée du cycle : 21 jours.</b>		
<b>Médicament</b>	<b>Dose et administration</b>	<b>Les jours d'administration</b>
Vincristine	0.4 mg/j en IV par perfusion continue.	Jours : 1->4
Doxorubicin	9 mg/m <sup>2</sup> /j en IV par perfusion continue.	Jours : 1->4
Dexaméthasone	40 mg PO le matin, avec la nourriture.	Jours : 1->4 puis 12->15
<b>Adaptation de posologie</b>		
<p><b>IH :</b>  <b>Vincristine :</b> Si le taux de bilirubine sérique directe &gt;3 mg/100 ml (51 micromol/l) → réduction de 50%</p> <p><b>Doxorubicin :</b> Si le taux de bilirubine sérique directe 20-50 micromol/l → réduction de 25%.  Si le taux de bilirubine sérique directe &gt;50 micromol/l → réduction de 50%.</p>		

**Annexe 3:** Melphalan, Prednisolone and Thalidomide (MPT).

<b>Durée du cycle : 28 jours.</b>		
<b>Médicament</b>	<b>Dose et administration</b>	<b>Les jours d'administration</b>
Méphalan	7mg/m <sup>2</sup> PO.	Jours : 1->4
Prednisolone	40mg/m <sup>2</sup> PO le matin, avec la nourriture.	Jours : 1->4
Thalidomide	50 mg/j PO le soir.	Quotidiennement : 1 -> 21
<b>Adaptation de posologie</b>		
<b>IR :</b>		
<b>Méphalan :</b> Si CrCl >50 (mL/min) → 100% de la dose. Si CrCl =10-50 (mL/min) → 75% de la dose. Si CrCl <10 (mL/min) → 50% de la dose.		

**Annexe 4:** Thalidomide, cyclophosphamide, dexamethasone (TCd).

<b>Durée du cycle : 28 jours.</b>		
<b>Médicament</b>	<b>Dose et administration</b>	<b>Les jours d'administration</b>
Thalidomide	50 mg/j PO le soir.	Quotidiennement : 1 -> 21
Cyclophosphamide	150 mg/m <sup>2</sup> PO	Jours : 1->4
Dexaméthasone	20 mg/m <sup>2</sup> PO le matin, avec la nourriture.	Jours : 1->5 puis 15->19
<b>Adaptation de posologie</b>		
<b>IR :</b>		
<b>Cyclophosphamide :</b> Une insuffisance hépatique sévère peut être associée à une diminution de l'activation du cyclophosphamide.		
<b>IH :</b>		
<b>Cyclophosphamide :</b> Une diminution de l'excrétion rénale peut entraîner une augmentation des taux plasmatiques de cyclophosphamide et de ses métabolites.		

**Annexe 5:** Pharmacologie de certaines molécules anti-MM.

Médicament	Cyclophosphamide	Méphalan	Bortezomib	Thalidomide
<b>Biodisponibilité</b>	100%	Variable.		
<b>Métabolisme</b>	Hydroxylation microsomal puis décomposition.	Décomposition spontanée.	Déboronation oxydative	Hydrolyse non-enzymatique.
<b>T<sub>1/2</sub> d'élimination (h)</b>	3 to 10 (mère) 1.6 (aldophosphamide) 8.7 (phosphoramide)	Non-linéaire.	40 -193	5 -7
<b>Toxicité</b>	-Cystite hémorragique. -Cardiaque.	-Gastro-intestinale.	-Neurologique. -Gastro-intestinale. -Cardiaque. -Autres.	- Neurologique. -Tératogène. -Autres.

**Annexe 6:** Les critères de réponse :

Selon l'IMWG<sup>150</sup>, les critères de réponse sont défini comme :

- **Réponse complète stricte (RCs) :** En plus des critères de RC, ces patients ont un ratio de chaînes légères libres (FLC) normal et aucune cellule clonale dans la biopsie de la moelle osseuse par immunohistochimie. Ce dernier critère est atteint s'il existe un rapport  $\kappa/\lambda \leq 4:1$  ou  $\geq 1:2$  pour les patients  $\kappa$  et  $\lambda$ , respectivement, après examen d'un minimum de 100 plasmocytes.
  - **Réponse complète (RC) :** IFX négative du sérum et des urines. En plus, absence de plasmocytome des tissus mous et <5% de plasmocytes dans les prélèvements de moelle osseuse.
  - **Très bonne réponse partielle (TBRP) :** Protéine M sérique et urinaire détectable par immunofixation mais non par électrophorèse ou réduction  $\geq 90\%$  de la protéine M sérique et taux de protéine M urinaire <100 mg/j.
  - **Réponse partielle (RP) :** Réduction  $\geq 50\%$  de la protéine M sérique plus réduction de la protéine M urinaire de 24 h de  $\geq 90\%$  ou à <200 mg /j.
- Si les protéines M sériques et urinaires ne sont pas mesurables, une diminution de  $\geq 50\%$  de la différence entre les taux de CLL impliqués et non impliqués est requise à la place des critères de protéines M.

-Si les CLL sont non plus mesurable, une réduction  $\geq 50\%$  des plasmocytes est requise à la place de la protéine M, à condition que le pourcentage initial de plasmocytes dans la moelle osseuse soit  $\geq 30\%$ . En outre, il faut une réduction de 50 % de la taille des plasmocytomes des tissus mous s'ils sont présents au départ.

- **Réponse minimale (RM)** : Réduction  $\geq 25\%$  mais  $\leq 49\%$  de la protéine M sérique et réduction de la protéine M urinaire de 24 heures de 50 à 89%. S'ils sont présents au départ, une réduction  $\geq 50$  pour cent de la taille des plasmocytomes des tissus mous est également requise.
- **Maladie stable (MS)** : Ne répond pas aux critères RC, TBRP, RP et MP.
- **Maladie progressive (MP)** : augmentation de 25% par rapport à la valeur de réponse confirmée la plus basse dans un ou plusieurs des critères suivants :
  - Protéine M sérique (l'augmentation absolue doit être  $\geq 0,5$  g/dL) ;
  - Protéine M urinaire (l'augmentation absolue doit être  $\geq 200$  mg/24 h) ;
  - Chez les patients dont les taux de protéines M sériques et urinaires ne sont pas mesurables, la différence entre les taux de CLL impliqués et non impliqués (l'augmentation absolue doit être  $>100$  mg/L) ;
  - Chez les patients sans taux de protéines M mesurables dans le sérum et l'urine et sans taux de CLL impliqués mesurables, le pourcentage de plasmocytes dans la MO, indépendamment de l'état de base (l'augmentation absolue doit être  $>10$  mg/dL).
- **Rechute** : requiert un ou plusieurs des critères suivants :
  - Indicateurs directs d'une aggravation de la maladie (critères CRAB).
  - Développement de nouveaux plasmocytomes des tissus mous ou de lésions osseuses.
  - Une augmentation de 50 % (et  $\geq 1$  cm) de la taille des plasmocytomes ou des lésions osseuses existants.
  - Hypercalcémie ( $>11$  mg/dL) ;
  - Diminution de l'hémoglobine de  $\geq 2$  g/dL attribuable au myélome.
  - Augmentation de la créatinine sérique de 2 mg/dL attribuable au myélome

**Annexe 7 : Fiche de Renseignements**

**CHU HASSIBA BEN BOUALI BLIDA**  
**UNITE D'IMMUNOLOGIE**

**FICHE DE RENSEIGNEMENTS POUR L'EVALUATION DE LA REPOSE  
THERAPEUTIQUE**

Donnés socio-professionnelles :

- ✓ Le nom: .....
- ✓ Le prénom: .....
- ✓ L'âge:.....
- ✓ Le sexe:.....
- ✓ La wilaya de résidence: .....
- ✓ Qualification professionnelle: .....

**Donnés Cliniques:**

- ✓ **Les antécédants:** .....
- ✓ **Les signes cliniques** (motif de consultation) : .....

  - Type de douleurs osseux : .....
  - Type d'anémie : .....

- ✓ **Les signes radiologiques :** .....

**Donnés immunologiques :**

- ✓ **Électrophorèse des protéines sériques :**
  - Le composant monoclonale :
    - Présence de CM.
    - Absence de CM.
    - Indéterminé
  - La zone de migration : .....
  - Le taux de CM : .....

- L'hypogammaglobulinémie :

Présence.  Absence.  Indéterminé

✓ **Immun typage sérique :**

IgG  Kappa  
 IgA  Lambda  
 IgD  
 IgM  
 IgE  
 Indéterminé

✓ **La protéinurie de Bence Jonce :**

Présence.  
 Absence.  
 Indéterminé.

✓ **Le dosage des immunoglobulins:**

**IgA:** .....  
**IgG:** .....  
**IgM:** .....

✓ **Le rapport FLC: .....**

✓ **Le rapport Im/n Im : .....**

✓ **La plasmocytose médullaire : .....**

**Examen paracliniques**

**-Hémogramme :**

GB :            Neutro :            Eosino :            Baso :            Lympho :            Mono :  
Hb :            Ht :            VGM :            TCMH :            CCMH :            Plq :

**-Médullogramme :** Plasmocytes :            % , Ca<sup>++</sup>(mg/l) : .....

**V. PRONOSTIC**

✓ Salmon et Durie : I     II     III     A     B     Créatinémie (g/l) :...

ISS: I     II     III     B2m:.....

Albumine :..... CRP : .....

**VI. ASPECTS THERAPEUTIQUE**

○ **Chimiothérapie**

Date de début :.....  
Nombre de cures :.....  
Dose administrée :.....  
Intervalles entre les cures :.....  
Modification de dose : .....  
Durée de traitement :.....

○ **Traitement de support**

- |   |   |                                      |
|---|---|--------------------------------------|
| <input type="checkbox"/> Antalgiques    | <input type="checkbox"/> Transfusion sanguine | <input type="checkbox"/> Vaccination |
| <input type="checkbox"/> Biphosphonates | <input type="checkbox"/> Hydratation          | <input type="checkbox"/> EPO         |
| <input type="checkbox"/> Chirurgie      | <input type="checkbox"/> Radiothérapie        | <input type="checkbox"/> Autre       |

**EVALUATION DU PROTOCOLE**

○ **Avant les trois premiers mois (date .....**)

**Toxicité hématologique**

- Aggravation d'anémie       Saignements  
 Infections  
Germes .....

Classification Toxicité à la chimiothérapie OMS

- Grade 0       Grade 1       Grade 2       Grade 3       Grade 4

**Autres :** .....

Toxicité neurologique :  Neuropathies périphériques       Paresthésies

Autres.....

Toxicité rénales :  IRA     

Autres.....

Toxicité gastro-intestinale :  Vomissements       Nausées       Autres .....

- **Après les trois premiers mois (date .....**)

**Toxicité hématologique**

Aggravation d'anémie       Saignements

Infections

Germes : .....

Classification Toxicité à la chimiothérapie OMS

Grade 0       Grade 1       Grade 2       Grade 3       Grade 4

**Autres**

Toxicité neurologique :  Neuropathies périphériques       Paresthésies

Autres.....

Toxicité rénales :  IRA       Autres.....

Toxicité gastro-intestinale :  Vomissements       Nausées       Autres .....

- **Efficacité**

Réponse au traitement

RC       Réponse complete stringente       VGPR       Progression

Stabilisation       Absence de réponse       Rechute

- **DEVENIR**

**-Vivant :**  RC       Réponse complete stringente       VGPR       Rp

Stabilisation       Absence de réponse       Rechute

**-Décès :**  Oui       Non      Date : .....

Progression       Toxicité       Non précisé       Autre

**Perte de vue (date):** .....

# **RESUME**

**Evaluation de la réponse thérapeutique des patients atteints de Myélome multiple sous immunothérapie**

**RESUME**

**Introduction :** Le myélome multiple est une hémopathie maligne incurable malgré les nombreuses avancées. La survie des patients a été prolongée avec l'autogreffe et les thérapies innovantes. Dans le but d'améliorer la prise en charge thérapeutique des patients atteints de cette maladie redoutable en Algérie, Nous avons donc jugé nécessaire de mener ce travail afin d'évaluer la réponse thérapeutique des différents protocoles utilisés. Notre étude a été réalisée au niveau du service d'immunologie de CHU Hassiba Ben Bouali Blida, sur une période, du Janvier 2006 au Mars 2023 et sur un échantillon de **2717** patients atteints de MM.

**Méthodologie :** Nous avons effectué une étude de type cohorte descriptive, analytique multicentrique, rétrospective et prospective, sur des dossiers des patients, On a utilisé comme moyen des fiches de renseignements, ainsi que des bilans de suivi régulière. Le recueil des données a été effectués par analyse des dossiers des patients, pour chaque patient plusieurs paramètres ont été recueillis puis regroupés et intégrés dans une base des données informatique (Excel, Graphe-pad).

**Résultats :** Dans notre étude, nous avons retrouvé un âge moyen de 66,1 ans dont la distribution de la population en fonction du sexe a fait apparaitre qu'il n'a pas une prédominance, avec une sex-ratio (H/F) était de 0,96. Dans le lieu de résidence, nous avons trouvé que 37% vivaient à Blida et exposés aux produits toxiques tel que les professions agropastorales comme le « Fellah ». Nous avons aussi retrouvé que les nBCRs sont les protocoles les plus utilisés en raison de leur disponibilité et que dans la réponse des patients au traitement d'induction, la plupart ont atteint le taux de réponse objectif (65%) ainsi que les patients sous protocoles avec bortezomib (BCR) ont obtenu de meilleurs taux de réponse que ceux sous protocoles avec bortezomib (nBCR), avec un taux de réponse de haute qualité (RC+ TBRP) 43% contre 14% ( $p < 0.0001$ ) et un taux de réponse objective (RC+ TBRP+RP) de 78% contre 54% ( $p < 0.0001$ ). Après une 1ère rechute, Nous avons observé que la plupart des patients de notre étude souffrent d'un échec thérapeutique et les patients âgés moins de 65 ans ont une meilleure probabilité de survie que les patients âgés. A l'autogreffe après J60, ou après J100, la majorité des patients ont bien répondu au traitement, Nous observons également que les patients greffés ont une bonne probabilité de survie avec le temps.

**Conclusion :** La prise en charge du myélome multiple (MM) s'est considérablement améliorée ces dernières années. Les résultats obtenus par une induction triplette en première ligne et l'avènement des nouvelles molécules ont permis des progrès importants chez les patients jeunes, âgés de moins de 65 ans.

**Mots de clés :** Myélome, Protocoles, Chimiothérapie, Réponse, Autogreffe, Survie.

## تقييم الاستجابة العلاجية للمرضى الذين يعانون من الورم النخاعي المتعدد المتعددة تحت العلاج المناعي

## ملخص

**مقدمة:** الورم النخاعي المتعدد هو ورم دموي خبيث عضال على الرغم من العديد من التطورات. تم إطالة فترة بقاء المريض من خلال الطعم الذاتي والعلاجات المبتكرة. من أجل تحسين الإدارة العلاجية للمرضى الذين يعانون من هذا المرض المروع في الجزائر، لذلك اعتبرنا أنه من الضروري القيام بهذا العمل من أجل تقييم الاستجابة العلاجية للبروتوكولات المختلفة المستخدمة. تمت دراستنا على مستوى قسم المناعة في المستشفى الجامعي حسيبة بن بوعلي بالبلدية، على مدى فترة من يناير 2006 إلى مارس 2023 وعلى عينة من 2717 مريض.

**المنهجية:** أجرينا دراسة وصفية جماعية، تحليلية متعددة المراكز، بأثر رجعي ومستقبلية، على سجلات المرضى، واستخدمت أوراق المعلومات كوسيلة، بالإضافة إلى تقييمات المتابعة المنتظمة. تم جمع البيانات من خلال تحليل ملفات المرضى، وتم جمع العديد من المعلومات لكل مريض ثم تجميعها ودمجها في قاعدة بيانات الكمبيوتر (Excel، Graphe- pad).

**النتائج:** وجدنا في دراستنا متوسط عمر 66.1 سنة، بحيث أظهر توزيع السكان حسب الجنس أنه ليس له غلبة، وكانت نسبة الجنس (رجل / امرأة) تساوي 0.96. أما في مكان الإقامة فوجدنا أن 37% يعيشون في البلدية ويتعرضون لمنتجات سامة مثل المهن الزراعية والرعي كالفلاح. وجدنا أيضًا أن nBCRs هي البروتوكولات الأكثر استخدامًا بسبب توفرها وأنه في استجابة المرضى للعلاج التعريفي، حقق معظمهم معدل استجابة موضوعي (65%) وكذلك المرضى على بروتوكولات ( BCR bortezomib حققوا معدلات استجابة أفضل من تلك الموجودة على بروتوكولات (nBCR) bortezomib ، مع معدل استجابة عالي الجودة (CR + TBRP) 43% مقابل 14% (p < 0.0001) ومعدل استجابة موضوعي (CR + TBRP + RP) يبلغ 78% مقابل 54% (p < 0.0001). بعد الانتكاس الأول، لاحظنا أن معظم المرضى في دراستنا يعانون من فشل العلاج وأن المرضى الذين تقل أعمارهم عن 65 عامًا لديهم احتمالية أفضل للبقاء على قيد الحياة من المرضى المسنين. استجابت غالبية المرضى للعلاج بشكل جيد، كما لاحظنا أن مرضى الزرع لديهم احتمالية جيدة للبقاء على قيد الحياة بمرور الوقت.

**خاتمة:** تحسنت إدارة الورم النخاعي المتعدد بشكل كبير في السنوات الأخيرة حيث أتاحت النتائج التي تم الحصول عليها عن طريق تحريض الخط الأول الثلاثي وظهور جزيئات جديدة تقدمًا كبيرًا في المرضى الصغار، الذين تقل أعمارهم عن 65 عامًا.

**الكلمات المفتاحية:** الورم النخاعي المتعدد، البروتوكولات، العلاج الكيميائي، الاستجابة، الطعم الذاتي، البقاء على قيد الحياة.

**Evaluation of the therapeutic response of patients with multiple myeloma under immunotherapy**

**SUMMARY**

**Introduction:** Multiple myeloma (MM) is an incurable malignancy despite numerous advances. Patient survival was prolonged with autologous stem cell transplant and novel therapies. In order to improve the therapeutic management of patients with this dreadful disease in Algeria, we therefore deemed it necessary to carry out this work in order to evaluate the therapeutic response of the different regimens used. Our study was carried out at the immunology department of CHU Hassiba Ben Bouali Blida, over a period spanning from January 2006 to March 2023 and on a sample of 2717 patients with MM.

**Methodology:** We carried out a descriptive cohort study, multicentric, analytical, retrospective and prospective, on patient records, information sheets were used as a means, as well as regular follow-up assessments. The collection of data was carried out by analyzing patient files, for each patient several parameters were collected then grouped and integrated into a computer database (Excel, Graph-pad).

**Results:** In our study, we found that the mean of age was equal to 66.1 years; and distribution of the population according to sex showed that it does not have a predominance, with a sex ratio (M/F) of 0.96. the place of residence, we found that 37% lived in Blida and exposed to toxic products such as agricultural professions like the "Farmer". We also found that nBCRs are the most used protocols because of their availability and that in the response of patients to induction treatment, most reached the objective response rate (65%) as well as patients under protocols with bortezomib (BCR) achieved better response rates than those under bortezomib (nBCR) protocols, with a high-quality response rate (CR+ TBRP) 43% versus 14% ( $p < 0.0001$ ) of and a response rate objective (CR+ TBRP+RP) of 78% versus 54% ( $p < 0.0001$ ). After a first relapse, we observed that most of the patients in our study suffer from treatment failure and patients under 65 have a better probability of survival than elderly patients. At after D60, or after D100,

**Conclusion :** The management of multiple myeloma (MM) has improved considerably in recent years. The results obtained by first-line triplet induction and the advent of new molecules have enabled significant progress in young patients, aged under 65.

**Keywords:** Myeloma, Regimen, Chemotherapy, Response, Autologous stem cell transplant, Survival.

Année universitaire : 2022 - 2023

Présenté par : DOUAKH Mohamed Amine  
DJEDDAOUI Abdeslem  
KHECHIDA Abdelnour

# Evaluation de la réponse thérapeutique des patients atteints de Myélome multiple sous immunothérapie

Mémoire présenté pour l'obtention du diplôme de docteur en pharmacie

## RESUME

**Introduction :** Le myélome multiple est une hémopathie maligne incurable malgré les nombreuses avancées. La survie des patients a été prolongée avec l'autogreffe et les thérapies innovantes. Dans le but d'améliorer la prise en charge thérapeutique des patients atteints de cette maladie redoutable en Algérie, Nous avons donc jugé nécessaire de mener ce travail afin d'évaluer la réponse thérapeutique des différents protocoles utilisés. Notre étude a été réalisée au niveau du service d'immunologie de CHU Hassiba Ben Bouali Blida, sur une période, du Janvier 2006 au Mars 2023 et sur un échantillon de 2717 patients atteints de MM.

**Méthodologie :** Nous avons effectué une étude de type cohorte descriptive, analytique multicentrique, rétrospective et prospective, sur des dossiers des patients, On a utilisé comme moyen des fiches de renseignements, ainsi que des bilans de suivi régulière. Le recueil des données a été effectués par analyse des dossiers des patients, pour chaque patient plusieurs paramètres ont été recueillis puis regroupés et intégrés dans une base des données informatique (Excel, Graphe-pad).

**Résultats :** Dans notre étude, nous avons retrouvé un âge moyen de 66,1 ans dont la distribution de la population en fonction du sexe a fait apparaître qu'il n'a pas une prédominance, avec une sex-ratio (H/F) était de 0,96. Dans le lieu de résidence, nous avons trouvé que 37% vivaient à Blida et exposés aux produits toxiques tel que les professions agropastorales comme le « Fellah ». Nous avons aussi retrouvé que les nBCRs sont les protocoles les plus utilisés en raison de leur disponibilité et que dans la réponse des patients au traitement d'induction, la plupart ont atteint le taux de réponse objectif (65%) ainsi que les patients sous protocoles avec bortezomib (BCR) ont obtenu de meilleurs taux de réponse que ceux sous protocoles avec bortezomib (nBCR), avec un taux de réponse de haute qualité (RC+ TBRP) 43% contre 14% ( $p < 0.0001$ ) de et un taux de réponse objective (RC+ TBRP+RP) de 78% contre 54% ( $p < 0.0001$ ). Après une 1ère rechute, Nous avons observé que la plupart des patients de notre étude souffrent d'un échec thérapeutique et les patients âgés moins de 65 ans ont une meilleure probabilité de survie que les patients âgés .A l'autogreffe après J60, ou après J100, la majorité des patients ont bien répondu au traitement, Nous observions également que les patients greffés ont une bonne probabilité de survie avec le temps.

**Conclusion :** La prise en charge du myélome multiple (MM) s'est considérablement améliorée ces dernières années. Les résultats obtenus par une induction triplette en première ligne et l'avènement des nouvelles molécules ont permis des progrès importants chez les patients jeunes, âgés de moins de 65 ans.

**Mots de clés :** Myélome, Protocoles, Chimiothérapie, Réponse, Autogreffe, Survie.

**Laboratoires de recherche :** Laboratoire d'immunologie CHU Hassiba Ben Bouali

### Encadrée par :

- ❖ Pr. BOUDJELLA M.L Professeur en Immunologie.
- ❖ Pr. BEN AZZIZ.O Professeur en Pharmacie Galénique.

### Devant le jury :

- ❖ Dr. K. CHERGUELAINÉ Maître-Assistant en Immunologie.
- ❖ Dr. I. REZGUI Assistante en Immunologie.