

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE

MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEURE

ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

UNIVERSITE SAAD DAHLAB- BLIDA 1



FACULTE DE MEDECINE

DEPARTEMENT DE PHARMACIE

**Mémoire de fin d'études proposé pour l'obtention
d'un diplôme de Docteur en pharmacie**

THEME :

**LES FACTEURS PRONOSTIQUES DU MYELOME
MULTIPLE**

Présenté par :

KHALDI Hiba

KETTABI Yasmina

Devant le jury composé de :

| | | |
|---------------|--------------------------|-----------------------------------|
| Président | Dr. CHERGUELAIN K | Maitre assistante en immunologie |
| Examinatrice | Dr. DERMOUCHE I | Assistante en immunologie |
| Examinatrice | Dr. SALAH K | Assistante en immunologie |
| Encadrant | Pr. BOUDJELLA ML | Professeur en immunologie |
| Co-Encadrante | Pr. BENAZIZ O | Professeur en pharmacie galénique |

Année Universitaire : 2021/2022

Remerciements et dédicaces

Remerciements

*Avant tout, nous remercions **Allah** le tout puissant qui nous a donné la force, le courage, la santé et de nous avoir permis d'arriver à ce stade-là.*

*Au terme de ce travail nous tenons à remercier tout d'abord et infiniment notre encadrant **Pr. BOUDJELLA** qui nous a accordé l'honneur de diriger ce travail, sa compétence et ses conseils pertinents ont été pour nous un solide repère et réconfort dans tous les moments ainsi que la confiance qu'il nous a témoigné tout au long de la réalisation de ce mémoire. Ses qualités humaines et ses compétences pédagogiques ont été pour nous un modèle à suivre, ils ne cessent de nous inspirer.*

*Nous remercions également notre Co-encadrante **Pr. BENAIZ**, d'avoir accepté de co-encadrer notre travail. Sa rigueur scientifique, sa disponibilité et ses qualités humaines nous ont profondément touchées.*

Nos remerciements les plus chaleureux vont aux membres de jury qui nous ont honoré avec leurs présences. Nous les remercions parce qu'ils ont accepté volontairement et aimablement de juger et d'examiner ce travail et ils ont consacré de leurs temps afin de l'enrichir par leurs propositions.

*Nous tenons à remercier chaleureusement **Dr. REZGUI Imane** d'avoir participé dans l'édification de cet édifice. Vous nous avez tant aidée avec vos remarques et idées*

A toutes les personnes qui nous ont aidés de près ou de loin pour la réalisation de ce mémoire, nous vous remercions.

Dédicace

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

À ma chère maman aucune dédicace ne serait exprimée mon respect, mon amour éternel et ma considération pour les sacrifices que vous avez consentis pour mon instruction et mon bien-être. Je vous remercie pour tout le soutien et l'amour que vous me portez depuis mon enfance. J'espère que votre bénédiction m'accompagne toujours. Que ce modeste travail soit l'exaucement de vos vœux tant formulés, le fruit de vos innombrables sacrifices. Le Puissant Dieu, le très haut, vous accorde santé, bonheur et longue vie. Je t'aime de tout mon cœur.

A ma sœur qui m'a tant épaulée et qui m'a tant encouragée. Je te dédie ce travail et je te remercie infiniment.

A ma sœur de cœur et ma binôme Hiba avec qui j'ai passé les meilleurs et les pires moments dans mon cursus d'étude non pas seulement les moments de réalisation de ce travail.

A mes amies avec qui j'ai partagé les sourires et les aventures.

Yasmina

Dédicace

Je dédie ce travail avec grand amour et respect

A mes parents, en témoignage de mon profond amour et mon plus grand respect. Je ne vous remercierai jamais assez pour la confiance que vous m'avez accordée, pour votre soutien tout au long de ma scolarité, pour tous vos sacrifices depuis mon enfance et j'espère que votre bénédiction m'accompagne toujours.

À mes chères sœurs et mon frère qui m'ont toujours soutenus et encouragés durant mes années d'études.

A la plus chères des sœurs, à ma binôme Yasmina. C'était un plaisir de partager les jours et les épreuves. Ta présence ne cessait d'illuminer la lueur d'espoir et de joie pendant ces années d'étude et de vie.

À mon soutien moral, à mes amies celles qui étaient présentes dans ma vie pour le meilleur et le pire.

Hiba

Liste tes tableaux et des figures

Figures

| | |
|--|----|
| Figure 1: Classification des tumeurs plasmocytaires selon OMS 2017 | 5 |
| Figure 2: Schéma des événements génétiques associés à l'évolution du myélome multiple. | 13 |
| Figure 3: Physiopathologie du myélome multiple (d'après Rajkumar, 2005)..... | 15 |
| Figure 4: Lésions osseuses du myélome (d'après Dispenzieri et Kyle, 2005) | 17 |
| Figure 5: La formation du CM (source ?) | 19 |
| Figure 6: Principe du dosage des chaînes légères libres..... | 21 |
| Figure 7: Les critères diagnostiques (Myélome multiple, soins en oncologie Suisse, section Vaud-Valais-Neuchâtel, 2021)..... | 25 |
| Figure 8: Stratégies thérapeutiques pour le traitement du myélome en 1ère ligne (d'après Rajkumar, 2018) | 44 |
| Figure 9: Automate SASI/2 Helena | 53 |
| Figure 10: Automate SPA Plus | 54 |
| Figure 11: Résultat d'une EPS réalisée sur gel d'agarose ((Laboratoire de biochimie, HMIMV ; 2011). | 55 |
| Figure 12: Résultat de l'immunotypage par IF des protéines sériques (Francois HELLE, techniques immunologiques, 2018). | 56 |
| Figure 13: principe de la néphélographie (méthodes en immunologie, édition 2013) | 59 |
| Figure 14: Répartition des patients en fonction du sexe | 61 |
| Figure 15: Répartition des patients en fonction de l'âge..... | 62 |
| Figure 16: Répartition des patients en fonction de l'âge et du sexe..... | 64 |
| Figure 17: Mise en évidence d'un composant monoclonal de type IgGκ | 65 |
| Figure 18: Répartition des patients en fonction de l'isotype du composant monoclonal | 65 |
| Figure 19: Répartition des patients selon l'EPS | 66 |
| Figure 20: Répartition des patients en fonction du RFLC..... | 67 |
| Figure 21: Répartition des patients selon la présence ou non de la PBJ | 68 |
| Figure 22: Répartition des patients en fonction du taux d'albumine | 69 |
| Figure 23: Répartition des patients selon l'ISS. | 70 |

Tableaux

| | |
|---|----|
| Tableau 1: Présentation clinique du MM (35) (36) | 16 |
| Tableau 2: Valeurs normales du dosage sérique des chaînes légères libres (42).... | 21 |
| Tableau 3: Normes du Ratio κ/λ dans le sérum | 22 |
| Tableau 4: Interprétation (44) | 22 |
| Tableau 5: Diagnostic des différents myélomes..... | 24 |
| Tableau 6: Classification de Durie et Salmon | 26 |
| Tableau 7: Le système ISS (International Staging System) | 28 |

| | |
|---|-----------|
| Tableau 8: Index Pronostique International Révisé (R-ISS, Revised International Staging System)..... | 28 |
| Tableau 9: Les critères de réponse aux traitements dans le Myélome Multiple. | 47 |
| Tableau 10: Répartition des patients selon le sexe. | 61 |
| Tableau 11: Répartition des patients selon la tranche d'âge | 62 |
| Tableau 12: Répartition des patients en fonction des classes d'âge et du sexe..... | 63 |
| Tableau 13: Répartition des patients selon l'isotype du CM | 65 |
| Tableau 14: Répartition des patients selon l'EPS | 66 |
| Tableau 15: Répartition des cas en fonction du RFLC | 67 |
| Tableau 16: Répartition en fonction de la présence ou l'absence de la PBJ | 68 |
| Tableau 17: Répartition des patients en fonction du taux d'albumine | 68 |
| Tableau 18: Répartition en fonction de la β2-microglobuline | 69 |
| Tableau 19: Répartition des patients selon les critères de l'ISS. | 70 |

Liste des abréviations

ADCC : Cytotoxicité à médiation cellulaire dépendante des anticorps

ARN : Acide Ribonucléique

ASCT : Autologous Stem Cell Transplant

Bcl-2 : Cell Lymphoma

CLL : Chaîne Légère Libre

CRP : Protéine C Réactive

Del 13 : Délétion du chromosome 13

EPP : Électrophorèse des protéines plasmatiques

EPS : L'électrophorèse des protéines sériques

EPU : L'électrophorèse des protéines urinaires

FGF-1 : Fibroblast growth factor-1

FGFR3 : fibroblast growth factor receptor 3

FISH : Fluorescent in situ hybridization

GMSI : Gammopathie Monoclonale de Signification Indéterminée.

HDR : Hyperdiploïdie

IEP : Immunoélectrophorèse

IFM: Intergroupe Francophone du Myélome

IFN : Interféron alpha

IFPS : Immunofixation des protéines sériques

Ig : Immunoglobuline

IGF-1 : Insulin Growth Factor-1

IgH : Chaîne lourde d'immunoglobuline IL Interleukine

IGH: Locus lourd d'immunoglobuline

Im : Immunoglobuline Monoclonale

IL6 : Interleukine 6

IMWG : International Myeloma Working Group

IRM : Imagerie par Résonance Magnétique

ISS : International Staging System

LCMM : Lignée Cellulaire du Myélome Multiple

LDH : Lactate déshydrogénase

MAPK : Mitogen-activated Protein Kinase

MDE : Matériel de défense majeur

MGUS : Monoclonal Gammopathy of Unknown Significance

MIP-1=Macrophage Inflammatory Protein-1

MM : Myélome Multiple

MMCL : Myélome multiple à chaînes légères

MP : Maladie progressive.

MP : Melphalan-Prédnisone

MPT : Melphalan- Prednisone-Thalidomide

MRD: minimal residual disease (la maladie minimale résiduelle)

MS : Maladie stable.

NF- κ B : Nuclear factor-kappa B

OPG : Ostéoprotégérine

PBJ : Protéinurie de Bence Jones

POEMS: (Polyneuropathie, organomégalie, endocrinopathie, dysglobulinémie monoclonale, anomalies cutanées) Syndrome

RANK : Receptor Activator of NF- κ B

RANKL : Receptor Activator of NF- κ B Ligand

RC : Réponse complète

RCS : Réponse complète stricte

RP : Réponse partielle

SG : Survie Globale

SMM : smoldering multiple myeloma

SSP : Survie Sans Progression

TGFβ : Transforming growth factor β

TNF : Tumor Necrosis Factor

VAD : Vincristine-Adriamycine-Dexaméthasone

VCD : Bortezomib-Cyclophosphamide-Dexaméthasone

VD : Bortezomib -Dexaméthasone

VRD : Bortezomib -Lenalidomide-Dexaméthasone

VS : Vitesse de Sédimentation

VTD : Bortezomib - Thalidomide-Dexaméthasone

β2m : β2 –microglobuline

Glossaire

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

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

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

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

Délétion chromosomique: Perte de portions de chromosomes.

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

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

Maladie de Waldenström: Cancer hématologique, caractérisé par un envahissement médullaire par les lymphocytes B, produisant une Im monoclonale.

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

Plasmocytome : Tumeur maligne développé a partir de plasmocytes

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

Translocation : Mutation génétique caractérisée par l'échange réciproque de matériel chromosomique entre des chromosomes non homologues.

Table des matières

| | |
|--|-----------|
| REMERCIEMENTS ET DEDICACES | 1 |
| LISTE TES TABLEAUX ET DES FIGURES | 5 |
| LISTE DES ABREVIATIONS | 8 |
| GLOSSAIRE | 11 |
| TABLE DES MATIERES..... | 12 |
| RESUMES | 16 |
| INTRODUCTION..... | 19 |
| PARTIE THEORIQUE | 1 |
| I. LES GAMMAPATHIES MONOCLONALES | 5 |
| 1. <i>Définition</i> : | 5 |
| 2. <i>Classification</i> :..... | 5 |
| II. LES STADES ASYMPTOMATIQUES DU MYELOME MULTIPLE : MGUS ET MYELOME MULTIPLE INDOLENT..... | 6 |
| 1. <i>Dysglobulinémie monoclonale de signification indéterminée (MGUS) non- Im</i> : 6 | |
| 2. <i>Myélome multiple indolent (« smoldering »)</i> | 7 |
| III. MYELOME MULTIPLE : | 8 |
| 1. <i>Historique de myélome multiple</i> :..... | 8 |
| 2. <i>Définition</i> | 8 |
| 3. <i>Epidémiologie</i> :..... | 9 |
| 4. <i>Physiopathologie</i> :..... | 9 |
| 4.1. Anomalies génétiques | 9 |
| 4.1.1. Déléation du bras long du chromosome 13 | 11 |
| 4.1.3. Déléation du bras court du chromosome 17 | 12 |
| 4.1.4 . Hyperdiploïdie et gains de copies du bras long du chromosome 1 | 12 |
| 4. 2. Mécanismes pathologiques..... | 14 |
| 5. <i>Diagnostic du myélome</i> | 16 |
| 5.1 Présentation clinique : | 16 |
| 5.2 Signes biologiques : | 17 |
| 5. 3. Bilan diagnostique : | 18 |
| 5. 4 . Diagnostic immunologique :..... | 19 |
| 5. 4. 1 Exploration sérique : | 19 |
| B. Dosage pondéral des immunoglobulines (GAM) :..... | 20 |
| C. Dosage des chaînes légères libres CLL : | 20 |
| C. 1. Techniques de dosage des CLL : FreeLite | 20 |
| C. 2. Intérêt de dosage des CLL :..... | 22 |
| 5. 4. 2. Examens complémentaires :..... | 23 |
| 5. 4. 3. Exploration urinaire :..... | 23 |
| A. Recherche et identification de la protéine de Bence Jones :..... | 23 |

| | |
|---|-----------|
| B. Electrophorèse des protéines urinaires (EPU) :..... | 24 |
| C. Immunofixation des protéines urinaires (IPU) :..... | 24 |
| 5. 5. Critères de diagnostic: | 24 |
| 6. <i>Pronostic</i> : | 26 |
| 6. 1. Les Classifications pronostiques | 26 |
| 6. 1. 1. Classification de Durie et Salmon | 26 |
| 6. 1. 2. Le système ISS (International Staging System) et RISS | 27 |
| 6. 2. Paramètres pronostiques du myélome multiple :..... | 29 |
| 6. 2. 1. Facteurs pronostiques liés à l'extension e la maladie (la charge tumorale) : | 29 |
| A. L'albumine :..... | 29 |
| B. La β 2 microglobuline :..... | 29 |
| C. Lactate déshydrogénase : LDH | 30 |
| 6. 2. 2. Facteurs pronostiques liés à la biologie du clone lui-même : | 30 |
| A. Les anomalies génétiques défavorables :..... | 30 |
| B. L'insuffisance rénale : | 32 |
| 6. 2. 3. Facteurs pronostiques liés au patient :..... | 32 |
| A. L'âge..... | 32 |
| B. La présence ou non de comorbidités : | 32 |
| 7. <i>Suivi</i> : | 32 |
| A. Électrophorèse et immunofixation des protéines sériques : | 34 |
| B. Électrophorèse et immunofixation des protéines urinaires :..... | 35 |
| C. Dosage des chaînes légères libres sériques :..... | 35 |
| D. Myélogramme :..... | 35 |
| D. 1. Analyse cytomorphologique | 35 |
| D. 2. MRD | 36 |
| E. Hémoglobine, créatininémie, calcémie : | 38 |
| 8. <i>Prise en charge thérapeutique</i> : | 38 |
| 8.1. Objectifs thérapeutiques :..... | 38 |
| 8.2. Les moyens et indications thérapeutiques : | 39 |
| 8.2.1 Traitement antimyélomateux : | 39 |
| A. Substances utilisées (très souvent en association) | 40 |
| B. Traitement du myélome du sujet jeune (≤ 65 ans) éligible à la greffe .40 | |
| C. Traitement du patient non éligible pour une autogreffe | 43 |
| D. Traitement de rechute :..... | 44 |
| 8.2.2. Traitements symptomatiques : | 45 |
| 8.2.3. Les nouvelles molécules thérapeutiques :..... | 46 |
| 8.2.4. Cas particulier du myélome asymptomatique..... | 47 |
| 8.3. Critères d'évaluation de réponse aux traitements dans le Myélome Multiple :..... | 47 |
| PARTIE PRATIQUE..... | 49 |
| PATIENTS ET METHODES | 51 |

| | |
|--|-----------|
| I. TYPES D'ETUDE | 52 |
| II. PATIENTS : | 52 |
| 1. <i>Recueil</i> : | 52 |
| 2. <i>Critères de sélection</i> : | 52 |
| - <i>Critères d'inclusion</i> : | 52 |
| 3. <i>Analyse des données</i> : | 53 |
| III. MATERIEL:..... | 53 |
| 2. <i>Matériel non biologique</i> : | 53 |
| IV. METHODES : | 54 |
| 1. <i>L'électrophorèse des protéines sur gel d'agarose</i> : | 54 |
| 2. <i>L'immunofixation</i> : | 55 |
| A : RESULTAT NORMAL..... | 56 |
| B : : MM IGG DE TYPE Λ..... | 56 |
| 3. <i>La néphélométrie Laser</i> | 58 |
| RESULTATS ET DISCUSSIONS | 60 |
| I. PROFIL DEMOGRAPHIQUE : | 61 |
| 1. <i>Répartition des cas selon le sexe</i> : | 61 |
| 2. <i>Répartition des cas selon l'âge</i> : | 62 |
| 3. <i>Répartition des cas en fonction des classes d'âge et du sexe</i> : | 63 |
| II. PROFILS BIOLOGIQUES DE LA POPULATION ETUDIEE : | 64 |
| 1- <i>Isotype du composant monoclonal</i> : | 64 |
| 2- <i>Exploration des résultats du dosage pondéral</i> : | 66 |
| 3- <i>Protéinurie de Bence Jones</i> : | 68 |
| III. ASPECT PRONOSTIC | 68 |
| 2- <i>β-2-microglobuline</i> : | 69 |
| 3- <i>Classification des patients selon les critères de l'International Staging System</i> | 70 |
| CONCLUSION..... | 71 |
| RREFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES..... | 74 |

Résumés

Résumé

Le myélome est une hémopathie maligne due à la prolifération tumorale de plasmocytes monoclonaux dans la moelle osseuse, son pronostic varie considérablement, tant en termes de réponse au traitement que de survie malgré les progrès thérapeutiques qui ont eu lieu depuis des décennies.

Nous rapportons une étude rétrospective réalisée sur 1290 patients atteints du myélome multiple hospitalisés de 2013 à avril 2022 dans le l'établissement spécialisé dans la lutte contre le cancer, dont le diagnostic était retenu selon les nouveaux critères diagnostiques définis par l'IMWG.

Le but de cette étude est d'analyser les facteurs pronostiques chez les patients diagnostiqués par un MM et comparer les résultats avec ceux de la littérature

L'âge moyen de nos patients est de 66,4 ans avec un sexe ratio (H/F) de 0.95

L'immunoglobuline monoclonale était une IgG de 64,7%, une IgA de 20,6%, IgM de 3,4%, une IgD d'1,4% et une chaîne légère de 8,7%. Le myélome non sécrétant était de 1,2%.

Selon la classification d'ISS qui se base sur le dosage de deux paramètres pronostiques primordiaux (l'albumine et la β 2-microglobuline) ; on a comme résultats, 33% des cas sont découverts au stade III contre 67% pour les stades II et moins de 0,2% au stade primaire.

Donc on peut dire que le MM est une maladie secrète de découverte fortuite passant toujours par la phase indolente asymptomatique qui nécessite seulement le contrôle.

Abstract

Myeloma is a malignant hemopathy due to the tumoral proliferation of monoclonal plasmocytes in the bone marrow, its prognosis varies significantly, both in terms of treatment response and survival despite the therapeutic advances that have taken place over decades.

We report a study of 1290 with multiple myeloma hospitalized from 2014 to April 2021 in the establishment specializing in the fight against cancer, whose diagnosis was selected according to the new diagnostic criteria defined by the IMWG.

The aim of this study is to analyze the prognostic factors in patients diagnosed with MM and compare the results with those in the literature

The average age of our patients is 66,4 years with a sex ratio (M / F) of 0.95

The monoclonal immunoglobulin was 64,7% IgG, 20,6% IgA, 3,4% IgM, 1,4% IgD and 8,7% light chain. The non-secreting myeloma was 1,2%.

According to the ISS classification which is based on the dosage of two essential prognostic parameters (albumin and β 2-microglobulin); we have as results, 33% of cases are discovered in stage III against 67% for stages II and less than 0.2% in primary stage.

So we can say that MM is a secret disease of chance discovery always going through the indolent asymptomatic phase where only the control is needed.

Introduction

Le myélome multiple ou maladie de Kahler figure parmi les plus fréquents des cancers hématologiques, et occupe la troisième place des hémopathies après les lymphomes non hodgkiniens (1). Sa fréquence augmente avec l'âge (2).

Sur le plan symptomatologique, il se manifeste sous trois formes ; le myélome multiple (MM) et les deux stades asymptomatiques ; le MGUS qui est une gammopathie monoclonale bénigne, et le myélome indolent pouvant précéder le MM (3). Même si le MM reste une maladie incurable à ce jour, une grande disparité pronostique est observée, tant en termes de réponse au traitement que de survie. Donc, il est primordial de définir des facteurs pronostiques utiles pour évaluer le pronostic et repérer les patients bénéficiant le plus de traitements intensifs rendant acceptable le risque thérapeutique de stratégies plus innovantes.

Son expression clinique touchant les spécialités ; rhumatologique, hématologique et néphrologique s'avère très invalidant et impacte fortement la qualité de vie des patients. (4)

La médiane de survie globale des patients myélomateux est de 4 à 5 ans. Toutefois (5)

L'hétérogénéité clinico-biologique de la pathologie peut moduler l'évolution de la maladie et le taux de survie.

Depuis plus de 30ans, des études ont été menées pour essayer d'identifier des facteurs pronostiques permettant de prédire l'évolution des patients. Nombreux facteurs pronostiques ont été décrits, certains sont liés aux caractéristiques des patients (race, âge, sexe...), d'autres reflètent la masse tumorale (CRP, B2-microglobuline, classification du Duries et Salmon, ISS et ISS révisé) ou sont liés à des clones tumorales (phénotypique ou cytogénétique) (6)

La classification de Durie et Salmon est la plus ancienne et la plus largement utilisée.

Elle envisage trois stades, mais n'a que peu de valeur pronostique. La nouvelle classification internationale, ISS (International Staging System), tient compte aujourd'hui d'un facteur pronostique, la β 2-microglobuline et du taux d'albumine.

Les progrès des analyses cytogénétiques, ont permis depuis quelques années d'améliorer considérablement les connaissances de la physiopathologie du myélome et les mécanismes de la transformation maligne (7).

L'identification des nouveaux facteurs pronostiques présente l'élément clé dans la conduite thérapeutique, le développement de nouveaux traitements et l'évaluation de la réponse aux différents traitements.

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

Partie théorique

I. Les gammopathies monoclonales

1. Définition :

Une immunoglobuline monoclonale (Igm) représente le produit de sécrétion résultant de l'expansion d'un seul clone de lymphocytes B ou des lymphocytes B matures (plasmocyte). Cette Igm peut être complète avec deux chaînes légères et deux chaînes lourdes, ou incomplète. Les gammopathies monoclonales (GM) sont des proliférations clonales des plasmocytes ou des lymphoplasmocytes, responsables de la sécrétion d'une protéine monoclonale ou paraprotéine. La généralisation de la demande de recherche de GM, l'amélioration de la connaissance des GM qui représentent un groupe hétérogène de maladies et surtout l'évolution des techniques radiologiques et biochimiques ont permis de fréquemment diagnostiquer les GM et à des stades précoces. Les pathologies hématologiques malignes associées à la détection d'une protéine monoclonale dans le sérum ou dans les urines, sont les gammopathies de signification indéterminés (GMSI), le Myélome indolent (SM), le Myélome multiple (MM), l'Amylose AL, POEMS (Polyneuropathie, Organomégalie, Endocrinopathie, Dysglobulinémie monoclonale, anomalies cutanées) Syndrome, Maladies de déposition des chaînes légères et lourdes, maladie de Waldenstrom, leucémie lymphoïde chronique et le lymphome de la zone marginale.(8)

2. Classification :

Selon la classification OMS 2017, les tumeurs plasmocytaires regroupent les entités citées dans la figure ci-dessous (9)

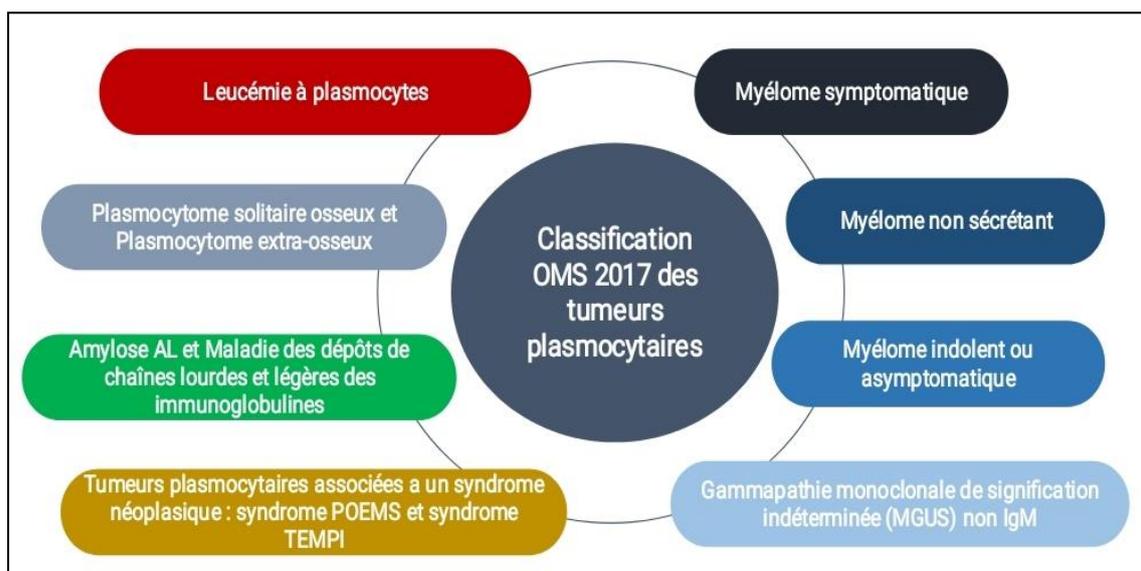


Figure 1: Classification des tumeurs plasmocytaires selon OMS 2017

II. Les stades asymptomatiques du myélome multiple : MGUS et myélome multiple indolent

1. Dysglobulinémie monoclonale de signification indéterminée (MGUS) non-IgM :

Les MGUS non-IgM correspondent à une production par un clone plasmocytaire (contrairement à la majorité des MGUS à Im qui proviennent d'un clone lymphoïde/lymphoplasmocytaire) d'une Ig monoclonale d'isotype IgG ou IgA, rarement IgD ou IgE, ou bien d'une chaîne légère libre (CLL) monoclonale, modérée en intensité et sans aucune répercussion clinique ni atteinte d'organe. Ceci est considéré comme un état préneoplasique bénin, qui ne progresse pas vers la malignité dans la majorité des cas.

Rare chez le sujet jeune de moins de 40 ans, le MGUS devient un désordre fréquent à partir de 50 ans, rencontré chez 3-4 % de la population. Passé 70 ans, plus de 5 % des individus sont susceptibles d'être concernés. (6)

Les patients n'ont aucun symptôme, aucune anomalie radiographique ni aucune anomalie biologique en dehors de la présence de l'Ig monoclonale, qui est souvent découverte fortuitement.

Le MGUS à Ig entière non-IgM se définit selon les critères suivants (révisés en 2014 par l'IMWG, *International Myeloma Working Group*) : présence d'une Ig monoclonale sérique de concentration < 30 g/L, ET plasmocytose médullaire < 10 %, ET absence d'atteinte d'organes (c'est-à-dire critères CRAB : hyperCalcémie, insuffisance Rénale, Anémie, et lésions osseuses « *Bones* ») **ou d'amylose** attribuables à la prolifération plasmocytaires. L'immunoglobuline monoclonale est dans environ 60 % des cas d'isotype IgG, dans 15 % des cas une IgA, dans moins de 1 % des cas une IgD ou une IgE, et elle est biclonale dans 3 % des cas. (7)

Dans 20 % des cas restants, il s'agit d'une MGUS à CLL, qui se définit selon les critères IMWG 2014 suivants : ratio des CLL sériques anormal avec taux augmenté de la chaîne légère impliquée, et absence de chaîne lourde à l'immunofixation, et CLL monoclonale urinaire < 500 mg/24h, ET plasmocytose médullaire < 10 %, ET absence

d'atteinte d'organes (critères CRAB) ou d'amylose AL attribuables à la prolifération plasmocytaire. (6)

Dans la plupart des cas, les MGUS restent à niveau stable sans progression, mais dans une minorité de cas il peut y avoir évolution en néoplasies plasmocytaires malignes. Pour les MGUS à Ig entières non-IgM, le taux d'évolution est de 1 % par an, vers le myélome multiple ou bien le plasmocytome ou l'amylose. Cependant, il convient de nuancer ce risque en fonction de plusieurs paramètres ; Kyle et Rajkumar (2006) ont ainsi proposé de retenir trois facteurs de risque accru d'évolution vers la malignité : concentration sérique d'Ig monoclonale ≥ 15 g/L, isotype non-IgG, et ratio des CLL sériques anormal. Pour les MGUS à CLL, le taux d'évolution plus faible est de 0,3 % par an vers le myélome à CLL ou l'amylose AL. (5)

2. Myélome multiple indolent (« smoldering »)

Certains patients présentent une plasmocytose clonale patente au myélogramme et/ou une immunoglobuline monoclonale dans le sérum à taux assez élevé pour parler de myélome, mais n'ont cependant aucun signe clinique de la maladie (et ne présentent pas de biomarqueurs de malignité évocateurs de fort risque d'évolution) : il s'agit d'une forme à croissance lente de la pathologie appelée myélome multiple indolent ou asymptomatique. Environ 10 % des patients atteints de myélome sont découverts à ce stade asymptomatique. (11)

Les critères définissant cette forme de la maladie, révisés par l'IMWG en 2014, sont : Ig monoclonale sérique (IgG ou IgA) de concentration ≥ 30 g/L, ou protéine monoclonale urinaire ≥ 500 mg/24h, et/ou plasmocytose médullaire ≥ 10 % mais < 60 % ; ET absence d'évènements définissant le myélome (critères cliniques CRAB ou biomarqueurs de malignité) ou d'amylose. (7)

La maladie peut rester stable chez certains patients, mais elle est susceptible d'évoluer (beaucoup plus fréquemment qu'une MGUS) vers le myélome multiple symptomatique ou l'amylose. Le risque d'évolution est de 10 % par an durant les 5 premières années, apuis 3 % par an pendant les 5 années suivantes, et enfin 1 % par an passé 10 ans. (11)

III. Myelome multiple :

1. Historique de myélome multiple :

Le myélome multiple est une maladie connue depuis longtemps.

Le premier cas bien documenté a été rapporté en 1844 par Sameual Solly , Sarah Newbury souffrait de multiples fractures et tassements , Son état s'aggravant , elle a été admise aux urgences de St Thomas Hopital .

Le traitement à base d'opiacés incorporé dans des infusions d'orange et de rhybarbe sera un échec et Sarah Newbury décédera quelques jours plus tard, l'autopsie montra une intense vascularisation médullaire et une abondance de cellules claires, aux contours distincts enveloppant un noyau central brillant. Grace à cette description, il est très probable que Sarah Newbury soit décédée des suites d'un MM à l'âge de 39 ans, le 20 avril 1844 à Londres.

Le cas le plus souvent reconnu est celui de Thomas Alexander McBean, un commerçant de Londres en 1850. M.McBean a excrété une grande quantité de protéine qui a été décrite par Henry Bence Jones au milieu du 19^{ème} siècle, le cas du Dr Loos sera pris en charge par Dr Otto Kahler à Prague, le terme de *multiple myeloma* apparaît pour la première fois sous la plume du Dr Von Rustistky.

A la fin de 19 ème siècle. L'association melphalan + corticoïde à été proposé comme premier traitement efficace de MM

- Depuis la fin des années 1990 : plusieurs molécules ont démontré leur efficacité (thalidomide, bortézomib, lénalidomide) ouvrant la page d'une nouvelle ère thérapeutique alliant recherche transrationnelle et progrès cliniques. (10)

2. Definition

Le myélome multiple (MM) rentre dans le cadre des dyscrasies plasmocytaires (12) correspond à une prolifération et à une accumulation de cellules plasmocytaires malignes principalement au niveau de la moelle osseuse. Ces plasmocytes malins sont issus d'un clone de lymphocyte B (LB). Contrairement aux plasmocytes normaux, les plasmocytes myélomateux possèdent un important potentiel prolifératif (13). Leur accumulation progressive au sein de la moelle osseuse (MO) contribue à l'élimination des cellules saines normales (14). La principale conséquence de cette expansion plasmocytaire est un dysfonctionnement de la moelle osseuse reflété par une anémie et une leucopénie associée à une destruction de l'os environnant la cavité de la moelle (15). Une autre conséquence majeure est la sécrétion de manière inadaptée et exagérée

d'une immunoglobuline monoclonale (protéine M) dans le sang et/ou les urines (16). L'Ig monoclonale se caractérise par une identité structurale au niveau de l'isotype (mêmes chaînes lourdes et chaînes légères) et de l'idiotype (même paratope et donc spécificité Ac), se traduisant par une homogénéité de charge électrique (7).

3. Epidémiologie :

Le myélome multiple représente 1 % des cancers, mais 10-15 % des néoplasies hématologiques ; il occupe la 2ème place des hémopathies malignes après les lymphomes non hodgkiniens (17).

L'incidence en France, en augmentation, est d'environ 7 nouveaux cas par an pour 100 000 habitants(18) . On observe une légère prédominance masculine, avec un *sex ratio* de 1,1/1. L'incidence est deux fois plus élevée chez les populations afro-américaines par rapport aux caucasiens, et elle est à l'inverse plus faible chez les populations asiatiques, faisant évoquer des facteurs génétiques (14). Les facteurs environnementaux pouvant favoriser le myélome restent mal connus ; ont été avancés comme facteurs de risque l'exposition à des toxiques tels que des pesticides, à des rayonnements ionisants, ou bien une stimulation antigénique prolongée (infections chroniques), mais les données épidémiologiques à ce sujet s'avèrent contradictoires (20).

Le myélome multiple est une maladie dont l'incidence augmente avec l'âge ; exceptionnelle avant 30 ans, elle touche dans 90 % des cas des adultes de plus de 50 ans, avec un âge médian au diagnostic d'environ 70 ans (18) (19)

4. Physiopathologie :

4.1. Anomalies génétiques

Le stade de la lignée lymphocytaire B auquel surviennent les anomalies génétiques à l'origine du myélome reste peu connu à l'heure actuelle. Il est vraisemblablement centrogerminatif ou post-centrogerminatif, c'est-à-dire postérieur aux hypermutations somatiques et à la commutation isotypique (puisque le myélome concerne dans la majorité des cas un plasmocyte commuté à IgG ou IgA). La cellule à l'origine de la maladie subit des anomalies génomiques responsables de l'émergence d'un clone, mais reste apte à migrer vers la moelle osseuse après différenciation en

plasmocyte. Pour la majorité sinon la totalité des patients, on observe alors d'abord un état clonal bénin correspondant à la MGUS. Les mécanismes responsables de la transition ultérieure de la MGUS vers le myélome multiple indolent puis symptomatique sont peu connus ; ils impliqueraient de nouvelles anomalies génétiques secondaires (notamment sur le locus MYC et les gènes RAS) à l'origine de la prolifération cellulaire et de l'expression symptomatique de la maladie.

L'oncogenèse du myélome est par ailleurs caractérisée par une évolution clonale au cours du temps : en effet chez un même patient coexistent au sein de la même tumeur de multiples sous-clones, génétiquement hétérogènes et en compétition les uns avec les autres. La sélection de certains sous-clones dominants, notamment sous la pression du microenvironnement médullaire et des traitements administrés, est un mécanisme clé de la progression de la maladie et de la survenue des rechutes (21)

Les anomalies du génome plasmocytaire sont quasi-constantes dans le myélome (retrouvées chez plus de 90 % des patients au diagnostic (22)).

Il s'agit d'anomalies cytogénétiques, numériques et/ou structurales, caractérisées par leur nombre élevé et leur complexité (ce qui les rapproche des cancers solides non hématopoïétiques) : un patient peut ainsi cumuler jusqu'à une quinzaine d'anomalies

La principale conséquence pratique de la recherche de ces anomalies chromosomiques est l'implication pronostique. Alors que le poids pronostique des anomalies chromosomiques est parfaitement démontré dans la plupart des hémopathies malignes aiguës, leur impact dans le MM est de démonstration récente. Comme indiqué plus haut, ces analyses sont rendues difficiles dans le MM en raison de l'infiltrat partiel de la moelle osseuse par les plasmocytes malins, ainsi que par leur faible index de prolifération. Ces analyses ne peuvent donc être pratiquées que grâce à des techniques ne reposant pas sur l'obtention de métaphases. La FISH interphasique est à ce titre l'outil idéal, à la condition expresse qu'elle soit couplée à une reconnaissance obligatoire des plasmocytes (par immunofluorescence associée ou par tri plasmocytaire). Moyennant ces contraintes techniques incontournables, toutes les informations génétiques nécessaires à la définition du pronostic peuvent être obtenues. Comme souvent en hématologie, la majorité des anomalies pronostiques reconnues confèrent un pronostic défavorable. (23)

4.1.1. Délétion du bras long du chromosome 13

La première reconnue a été la perte partielle ou totale du chromosome 13, ou del [13] (24). Ces pertes (le plus souvent totales) de matériel génétique sont associées avec une survie sans événement, mais aussi une survie globale, significativement plus courtes. Un modèle pronostique combinant la délétion du chromosome 13 et la valeur de la bêta-2-microglobuline sérique a été décrit (25). Plusieurs points restent non éclaircis quant au poids pronostique lié principalement à ces del [13]. Un premier point reste un sujet de débat, concernant le mode de détection de ces anomalies. Il semble en effet, que leur mise en évidence par la cytogénétique conventionnelle confère un poids pronostique défavorable plus fort qu'une détection par FISH (26). Cette constatation n'est pas réellement une surprise lorsque l'on connaît le poids pronostique de la prolifération plasmocytaire dans le MM. Par définition, la détection d'anomalies chromosomiques par la cytogénétique nécessite l'obtention de cellules en métaphases, et donc une prolifération substantielle. La détection par cytogénétique combine donc deux facteurs de mauvais pronostic, la del[13] et la prolifération, expliquant l'impact pronostique supérieur. Mais il faut aussi prendre en compte que la cytogénétique n'est informative que dans 30 % des cas. Le deuxième point concerne le pourcentage de plasmocytes présentant la délétion.

Récemment, l'IFM a montré que le poids pronostique était directement proportionnel à ce pourcentage (données non publiées). Enfin, le troisième point (et sans doute le plus important) est la quantité d'information pronostique portée par la del[13] seule. Comme indiqué précédemment, la del [13] est fréquemment associée à d'autres anomalies chromosomiques comme la t(4;14) ou la del(17p), elles-mêmes associées à un pronostic défavorable. Des données récentes de l'IFM semblent indiquer que l'essentiel de l'information pronostique est porté par les autres anomalies, et non par la del(13) (27). Cette question est très importante pour la stratégie pronostique à développer, et demande d'autres études indépendantes.

4.1.2. Translocation impliquant la région 14q32

Les translocations t(4;14) et t(14;16) sont associées avec un pronostic redoutable (28). Les données les plus solides concernent la t(4;14), essentiellement en raison de son incidence plus élevée. Toutes les données convergent vers une survie très

significativement plus courte, malgré un taux de réponse non différent des autres MM. Là encore, les données les plus matures sont sans doute celles de l'IFM, les patients présentant une t(4;14) ayant une survie médiane sans événement de l'ordre de 21 mois, malgré deux intensifications thérapeutiques avec autogreffe (données non publiées). Ces patients pourraient bénéficier d'un traitement spécifique mais il reste à identifier. Les principales voies de recherche actuelles concernent l'utilisation d'inhibiteurs de l'activité kinase du FGFR3, tout en gardant en mémoire que près de 30 % des patients présentant une t(4;14) n'hyperexpriment pas la protéine FGFR3 (29,30). Les données concernant la t(14;16) sont plus parcellaires, mais concordent vers une survie significativement plus courte (31). Il est intéressant de noter que ces deux translocations sont très rarement rencontrées dans les GMSI, probablement en raison d'une malignité intrinsèque liée à la dérégulation des gènes cibles.

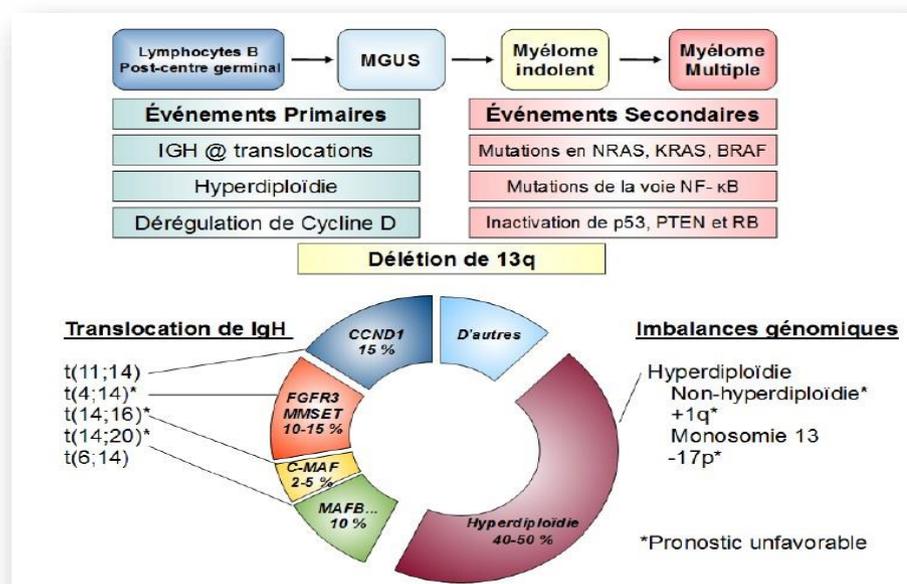
4.1.3. Délétion du bras court du chromosome 17

Enfin, les délétions du bras court du chromosome 17 ou del(17p), sont également associées avec un mauvais pronostic (32). À la différence des anomalies décrites précédemment, la del(17p) est sans doute un événement oncogénique secondaire, acquis au cours de l'évolution de la maladie. Son incidence au diagnostic est peu élevée (~10 %), rendant difficile les analyses pronostiques. Nous avons eu l'opportunité d'analyser 60 patients présentant une del(17p) et traités dans le cadre des essais thérapeutiques de l'Intergroupe Francophone du Myélome (l'IFM), par deux intensifications thérapeutiques avec autogreffe médullaire. La survie médiane sans événement de ces 60 patients (tous âgés de moins de 65 ans) était de 17 mois. Là encore, ces patients sont candidats à des thérapeutiques spécifiques, tout le problème étant de définir une cible thérapeutique potentielle, et donc de comprendre la biologie de ce type de MM.

4.1.4 . Hyperdiploïdie et gains de copies du bras long du chromosome 1

Certaines anomalies restent de pronostic incomplètement défini. Ainsi, l'hyperdiploïdie a été décrite comme étant associée à un pronostic favorable. Toutefois, les quelques études qui ont rapporté cet effet bénéfique reposent sur la cytogénétique conventionnelle (qui n'explore que 30 % des patients), et mélangeaient tout type de traitement. Des études prospectives sont nécessaires, le principal problème résidant dans le mode d'étude de la ploïdie. Nos données personnelles au sein de l'IFM semblent

néanmoins confirmer cet effet bénéfique, même si le poids pronostique ne paraît pas majeur. De même, une étude récente de l'équipe de Little Rock insiste sur le rôle pronostique majeur des gains de copies de 1q (33). Dans leur étude, ces gains représentent le principal facteur prédictif d'une survie courte, y compris avec des approches thérapeutiques extrêmement intensives. Nous avons voulu vérifier cette observation au sein de la cohorte de patients traités dans les essais de l'IFM. Si le rôle pronostique de ces gains de 1q est évident, ce facteur pronostique disparaît en analyse multivariée, recouvert par d'autres paramètres chromosomiques et non chromosomiques. Enfin, la t(11;14) semble être neutre en termes de pronostic.



MGUS: Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance;
IGH: Immunoglobulin Heavy Chain; **NRAS:** Neuroblastoma RAS Viral Oncogene Homolog; **KRAS:** Kirsten RatSarcoma Viral Oncogene Homolog;

BRAF: B-Raf; Proto-Oncogene, Serine/Threonine Kinase;

NFκB: Nuclear Factor Kappa B; **PTEN:** Phosphatase And Tensin Homolog;

RB: Retinoblastoma 1; **CCND1:** Cyclin D1; **FGFR3:** Fibroblast Growth Factor Receptor3; **MMSET:** Multiple Myeloma SET Domain-Containing Protein; **MAF:** Musculoaponeurotic Fibrosarcoma Oncogene Homolog.

Figure 2: Schéma des événements génétiques associés à l'évolution du myélome multiple.

En conclusion, les données récemment obtenues sur la cytogénétique du MM par différentes équipes à travers le monde permettent de conclure à l'impact majeur de la génétique sur la survie des patients. Compte tenu des différences de survie obtenues, la recherche de ces anomalies au diagnostic est devenue un élément incontournable dans la définition du pronostic, et donc dans la mise en place de la stratégie thérapeutique du MM. L'étape suivante repose sans doute sur des analyses moléculaires plus poussées, permettant d'éclater le MM en plusieurs entités nosologiques, et surtout de définir de nouvelles cibles thérapeutiques permettant d'envisager une prise en charge plus individualisée du MM. Ces études basées sur la génétique-génomique à haut débit sont en cours au sein de l'IFM.

4. 2. Mécanismes pathologiques

Le myélome s'accompagne d'une maladie osseuse faite de lésions lytiques, dont le mécanisme est lié à une **hyperrésorption osseuse par les ostéoclastes**. Cette activation est causée par un ensemble de multiples cytokines produites par les plasmocytes malins, rassemblées sous le nom d'**OAF** (*Osteoclasts Activating Factors*). Parmi les plus importants de ces facteurs, on note la production de l'IL-6, une hypersécrétion du RANK-L (*Receptor Activator of NFκB-Ligand*) qui active les ostéoclastes, et une diminution de la synthèse d'ostéoprotégérine (OPG, qui complexe le RANK-L). On observe ainsi un déséquilibre caractéristique de la balance RANK-L/OPG (117). D'autres molécules participent à ce phénomène, telles que MIP-1α (*Macrophage Inflammatory Protein*), l'IL-1β, ou le TNFα (118).

En parallèle de l'hyperrésorption ostéoclastique, on observe à l'inverse une **diminution de la formation osseuse** par les ostéoblastes. Les mécanismes en cause sont la production de la protéine DKK1 (inhibitrice de la voie Wnt de l'ostéogénèse), la sécrétion d'IL-3 et d'IL-7, et une inhibition du facteur RUNX2 (118).

Le microenvironnement médullaire étant hypoxique à des degrés divers, il s'ensuit une sécrétion de VEGF (*Vascular Endothelial Growth Factor*) par les plasmocytes malins et les cellules stromales permettant une **néoangiogénèse**, qui joue un rôle clé dans la croissance de la tumeur (23).

L'envahissement de la moelle par les plasmocytes engendre une diminution de l'hématopoïèse physiologique, se traduisant par des cytopénies sur les lignées sanguines

dont la plus fréquente manifestation est l'**anémie**. D'autre part, on assiste aussi à une inhibition de la lymphopoïèse B physiologique, avec une répression de la synthèse des Ig polyclonales responsable d'une **hypogammaglobulinémie**.

Enfin, la synthèse même de l'Ig monoclonale par les plasmocytes tumoraux en quantité parfois massive va pouvoir être à l'origine d'une surcharge protéique dans le plasma, aboutissant dans certains cas à une **hyperviscosité**. Quant aux CLL produites en excès, elles vont être à l'origine d'une **néphrotoxicité** sur les tubules rénaux par précipitation intra-tubulaire.

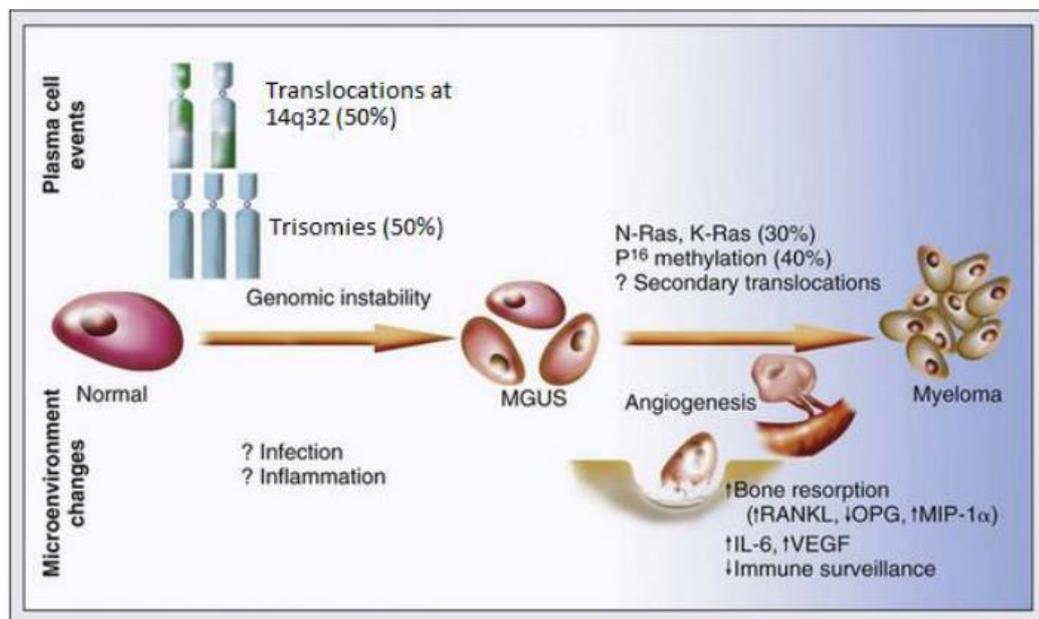


Figure 3: Physiopathologie du myélome multiple (d'après Rajkumar, 2005)

5. Diagnostic du myélome

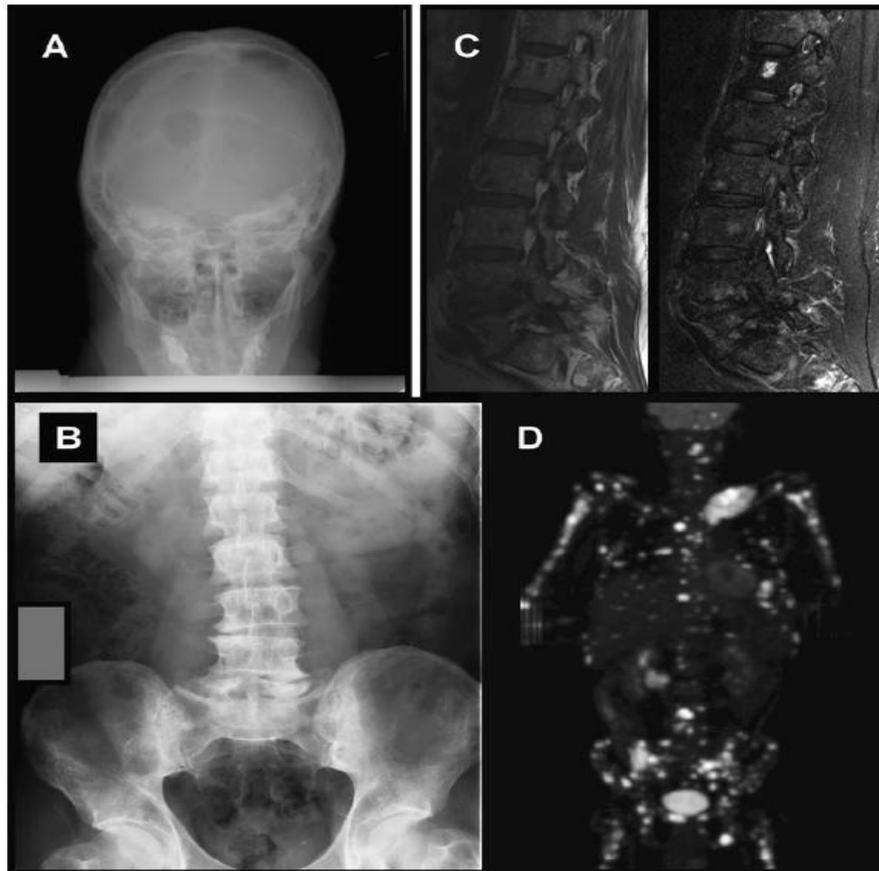
Le diagnostic de MM est basé sur l'association d'une plasmocytose médullaire supérieure à 10 %, d'une immunoglobuline monoclonale sérique et/ou urinaire à titre significatif et de signes cliniques en rapport avec la prolifération plasmocytaire maligne. Bien qu'il reste à ce jour incurable, le MM a connu, ces dernières années, des progrès permettant une amélioration de la prise en charge des patients. (34)

5.1 Présentation clinique :

Quelques présentations cliniques sont décrites sur le tableau suivant :

Tableau 1:Présentation clinique du MM (35) (36)

| Présentation clinique | Description |
|----------------------------------|---|
| Etat général | -altération de l'état général représente un des signes les plus fréquents au diagnostic. |
| Syndrome anémique | -Une anémie |
| Manifestations osseuses | -des douleurs osseuses sont très fréquentes ; localisées ou diffuses (le rachis, le gril costal, le bassin... -des fractures pathologiques -des tassements vertébraux -des déformations (gibbosté, :une déformation du thorax, scoliose :déformation de la colonne vertébrale) -Sur le plan radiologique l'aspect le plus caractéristique est celui des géodes. |
| Insuffisance rénale | -la précipitation de cylindres, formés de chaînes légères d'immuoglobulines et de protéines de Tamm-Horsfall. Dans les tubules distaux (chez 50% des patients). (<i>S.Manier, 2011</i>) |
| Syndrome infectieux | -un déficit de l'immunité humorale en lien avec une hypogammaglobulinémie, parfois profonde. |
| Risque thromboembolique | -plusieurs raisons : la sécrétion de cytokines pro-inflammatoires par les plasmocytes tumoraux, la présence d'une immunoglobuline aux propriétés prothrombotiques. |
| Syndrome d'hyperviscosité | -Il s'observe lorsque le taux du composant monoclonal sérique (IgA ou IgG) est très élevé |



(A) Lésion lytique du crâne sur la radiographie ; (B) Lésions osseuses lytiques diffuses et tassements vertébraux sur la radiographie ; (C) Lésions osseuses à l'IRM, hyposignal T1, hypersignal T2 ; (D) Atteintes diffuses au TEP-Scan

Figure 4: Lésions osseuses du myélome (d'après Dispenzieri et Kyle, 2005)

5.2 Signes biologiques :

Signes hématologiques :

La production des cellules sanguines au sein de la moelle osseuse peut être diminuée, les plasmocytes anormaux se développant au détriment des autres cellules. Le myélome multiple peut donc être associé à une anémie (baisse du nombre de globules rouges). (*La Société Française d'Hématologie.,2009*) Et par conséquent les modifications de l'hémogramme.

Anomalies biochimiques :

La vitesse de sédimentation (VS) : est très augmentée, souvent supérieure à 100 mm la 1ère heure. Dans certains cas, la VS est peu ou pas élevée : myélome à chaîne légère ou au cours du myélome non sécrétant.

Une augmentation de la protidémie est fréquente parfois il peut être supérieure à 100 g/l.

Le dosage pondéral des diverses classes d'immunoglobulines montre une augmentation de l'immunoglobuline sécrétée par le clone plasmocytaire malin et une diminution, voire un effondrement des autres classes d'immunoglobulines. Il apporte surtout une information pronostique, puisque son taux est pris en compte dans la définition des stades de Durie et Salmon.

L'étude de la protéinurie des 24 heures est faite à la recherche de la protéinurie de Bence-Jones. Elle correspond au passage dans les urines des chaînes légères libres caractérisée pour la première fois en 1848 par le médecin anglais Henry Bence Jones.
(37)

5. 3. Bilan diagnostique :

Le bilan initial doit comprendre :

- FNS, plaquettes,
- Ionogramme, créatinine, calcémie, bilan hépatique, sérologies virales.
- Électrophorèse des protéines sériques et urinaire et immunoelectrophorèse (immunofixation) des protéines sériques et urinaires
- Protéinurie des 24 H, avec quantification de la chaîne légère urinaire par électrophorèse
- Dosage pondéral des immunoglobulines
- LDH, Béta 2 microglobuline, protéine C-réactive
- Éventuellement dosage des chaînes légères libre sériques (myélome non sécrétant, myélome à chaînes légères, amylose, plasmocytome,...)

- **Myélogramme** (biopsie ostéo-médullaire si moelle pauvre ou plasmocytome solitaire)
- **Caryotype** sur moelle avec FISH
- **Bilan radiologique osseux** de l'ensemble du squelette axial (crâne, rachis complet, bassin avec fémurs) + radiographie de thorax standard ± autres radiographies osseuses orientées par la clinique.
- **IRM** (36)

5.4 . Diagnostic immunologique :

5.4.1 Exploration sérique :

A. Recherche et identification du composant monoclonal :

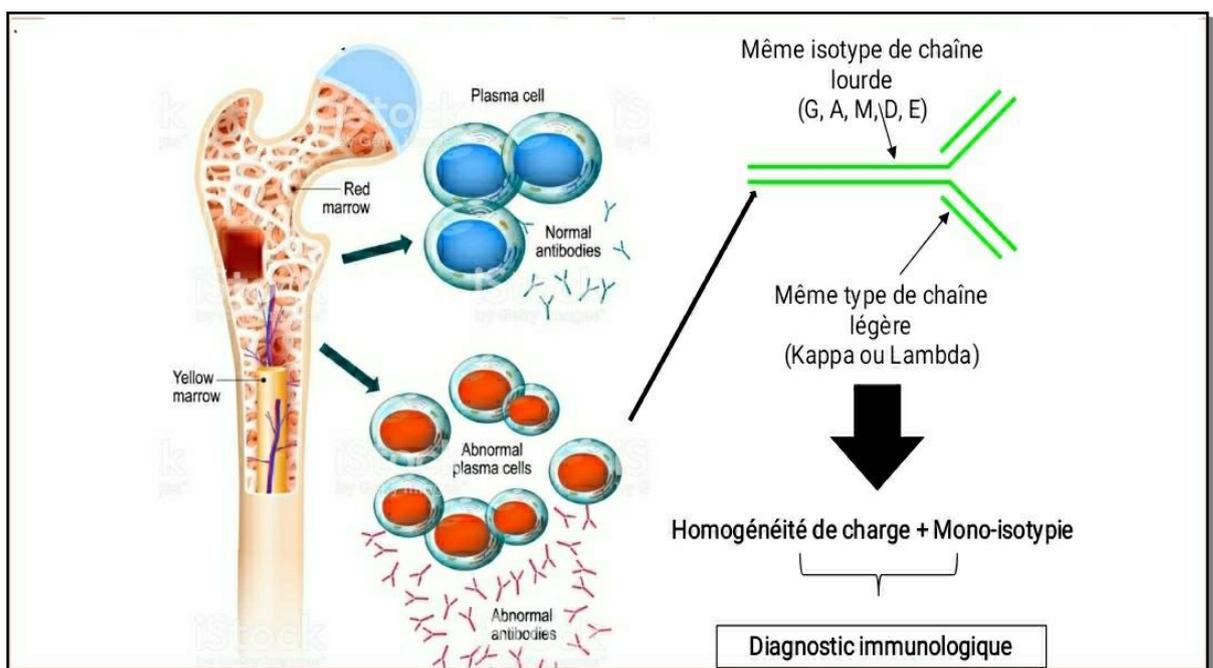


Figure 5: La formation du CM (website : <https://www.istockphoto.com/fr>)

❖ **Electrophorèse des protéines sériques**

Différentes fractions protéiques sont identifiées selon leur vitesse de migration et leur charge. Electrophorèse des protéines sériques : comparaison de la technique en capillaire de zone Capillarys (Sebia) et de l'électrophorèse en gel d'agarose Hydrasys (Sebia). Sur le tracé, l'Ig monoclonale s'objective par une bande ou un pic étroit visible le plus souvent dans la zone des β ou γ globulines. L'EPS est une analyse qualitative et quantitative. (38)

❖ **Immunofixation des protéines sériques**

L'immunofixation est un outil clinique très utilisé lors de l'exploration des anomalies protéiniques. En effet, elle permet de confirmer la clonalité de la bande visualisée à l'EPS, de typer l'Ig monoclonale. Comme, elle permet parfois d'identifier et de caractériser une Ig monoclonale non détectée par l'EPS. (39)

B. Dosage pondéral des immunoglobulines (GAM) :

Il s'agit d'un dosage quantitatif spécifique par l'immunonéphélométrie qui mesure la quantité d'Immunoglobulines, afin d'apprécier l'immunosuppression (40)

C. Dosage des chaînes légères libres CLL :

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

Les plasmocytes produisent une quantité plus importante de chaînes légères que de chaînes lourdes pour assurer une conformation correcte et stable des immunoglobulines. Ainsi, après l'assemblage de l'immunoglobuline complète, il reste quelques chaînes légères en excès, ces chaînes sont appelées « chaînes légères libres CCL» (41)

C. 1. Techniques de dosage des CLL : FreeLite

La technique FreeLite (The Binding Site, Birmingham, Royaume-Uni) permet le dosage des CLL sériques par immunonephelometrie ou turbidimétrie. Elle est adaptée

sur différents automates de laboratoire et utilise des anticorps polyclonaux monospécifiques des CLL κ ou λ ; son principe est résumé dans la figure. Les valeurs sériques usuelles ont été définies par J.A. Katzmann et sont présentées dans le tableau 2. (42)

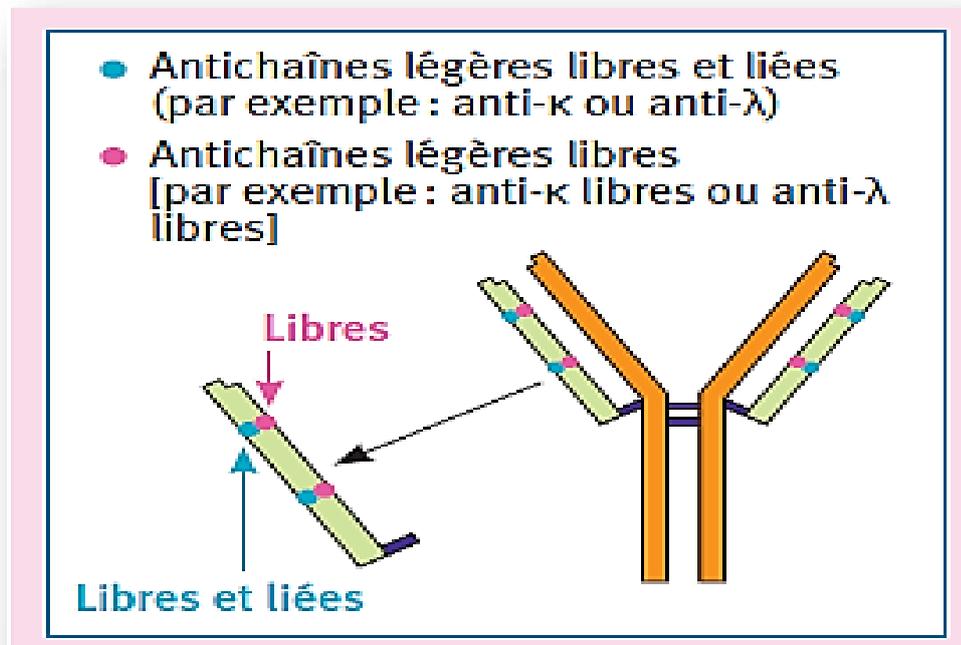


Figure 6: Principe du dosage des chaînes légères libres

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

Tableau 2: Valeurs normales du dosage sérique des chaînes légères libres (42)

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

| | | |
|--|------|----------|
| κ/λet insuffisance rénale | 1,12 | 0,37-3,1 |
|--|------|----------|

C. 2. Intérêt de dosage des CLL :

La concentration des CLL dans le sérum est le reflet direct de la production pour autant que la clairance rénale soit normale. Seul le dosage dans le sérum est recommandé actuellement pour la mise en évidence d'une stimulation des lymphocytes de la lignée B, apprécier le degré de gravité d'une GM et suivre, sous traitement, l'évolution de la maladie proliférative

Les études montrent que la sensibilité de l'EPS est trop faible pour être utilisé comme test unique de dépistage. Par contre, l'association EPS et CLL montre une très bonne sensibilité pour le dépistage des myélomes multiples, des amyloses AL ainsi que les myélomes multiples à chaînes légères. Ainsi l'intérêt clinique du dosage des CLL est triple : pour le diagnostic, le pronostic et la surveillance (43)

Tableau 3: Normes du Ration κ/λ dans le sérum

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

Tableau 4: Interprétation (44)

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

5. 4. 2. Examens complémentaires :

- **Dosage de l'albumine :**

Le taux sérique d'albumine est généralement abaissé. Une hypoalbuminémie (moins de 35g/l) est constatée chez 40% des patients. Elle est la conséquence du syndrome inflammatoire et éventuellement d'insuffisance rénale. L'hypoalbuminémie est un facteur de pronostic important. (45)

- **Dosage de la Béta 2 microglobuline :**

La β 2-microglobuline (β 2-m) sérique est un paramètre biologique capital dans le MM. C'est un marqueur de la prolifération lymphoplasmocytaire qui reflète l'importance de la masse tumorale.(46)

- **Protidémie :**

L'augmentation du taux des protéines est très fréquente chez les patients atteints du MM, pouvant dépasser 100g/l. Une hyperprotidémie reflète l'augmentation de la masse protéique circulante dans le MM.(47)

- **Protéine C réactive (CRP) :**

La protéine C réactive (CRP) est un marqueur de l'activité du MM. Elle est synthétisée par les hépatocytes en réponse à l'IL6. Indirectement, la CRP reflète le taux sérique d'IL6 qui joue un rôle physiopathologique majeur dans le MM.(48)

5. 4. 3. Exploration urinaire :

A. Recherche et identification de la protéine de Bence Jones :

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

B. Electrophorèse des protéines urinaires (EPU) :

Cette technique a pour but de séparer les protéines en fonction de leurs poids moléculaires sur gel d'agarose ou polyacrylamide, dont l'intérêt est la détection de PBJ. Comme elle peut détecter l'origine glomérulaire ou tubulaire de la protéinurie (49)

C. Immunofixation des protéines urinaires (IPU) :

L'immunofixation ou recherche de protéinurie de Bence-Jones est une technique qualitative permettant d'identifier le composant monoclonal (CM) constitué de CLL. Cette technique combine une séparation des protéines classiques par électrophorèse, et une immunoprécipitation en gel par des antisérums (49)

5. 5. Critères de diagnostic:

Selon les critères de l'International Myeloma Working Group (IMWG), la définition du MM, ce terme renvoyant à des patients éligibles au traitement, repose sur la présence d'une plasmocytose médullaire clonale 10 % (ou plasmocytome osseux ou extramédullaire prouvé histologiquement) et au moins un des critères suivants : atteinte pouvant être attribuée à la prolifération plasmocytaire (critères dits CRAB, acronyme pour Calcemia-Renal-Anemia- Bone)

Le tableau ci-dessous montre les critères de diagnostic des différents myélomes:

Tableau 5: Diagnostic des différents myélomes selon IMWG (d'après SV. Rajkumar et al, Lancet Oncology 2014)

| Types Les critères | Myélome multiple symptomatique | Myélome Multiple Asymptomatique | MGUS |
|--|---|---|--------------------|
| Le composant monoclonal sérique | Présence d'un CM sérique et/ou urinaire et/ou d'un rapport de chaînes légères libres du sérum (CLL) anormal | sérique \geq à 30 g/l et/ou urinaire \geq 1 g/l | Taux du CM <30 g/l |

| | | | |
|--|---|--|---------------------------------|
| Plasmocytes médullaires dystrophiques | Plasmocytose clonale dans moelle osseuse et/ou une lésion plasmocytaire extra osseuses documentée | Et/ou \geq à 10% de plasmocytes dans la moelle osseuse | Plasmocytose médullaire $<$ 10% |
| Hypercalcémie | Hypercalcémie \geq 11,5 mg/dl (ou 2,65 mmol/l) | Pas d'hypercalcémie : calcémie \leq 11,5mg/dl ou 2,65 mmol/l | Absence |
| Insuffisance rénale | Avec créatininémie \geq 20mg/l | Pas d'insuffisance rénale avec créatininémie \geq 20mg/l | Absence |
| Anémie | Anémie avec hémoglobine \leq 10g/dl ou dessous de la limite inférieure de la normale | Absence | Absence |
| Lésions osseuses | Lésions lytiques osseuses ostéopénie | Absence | Absence |

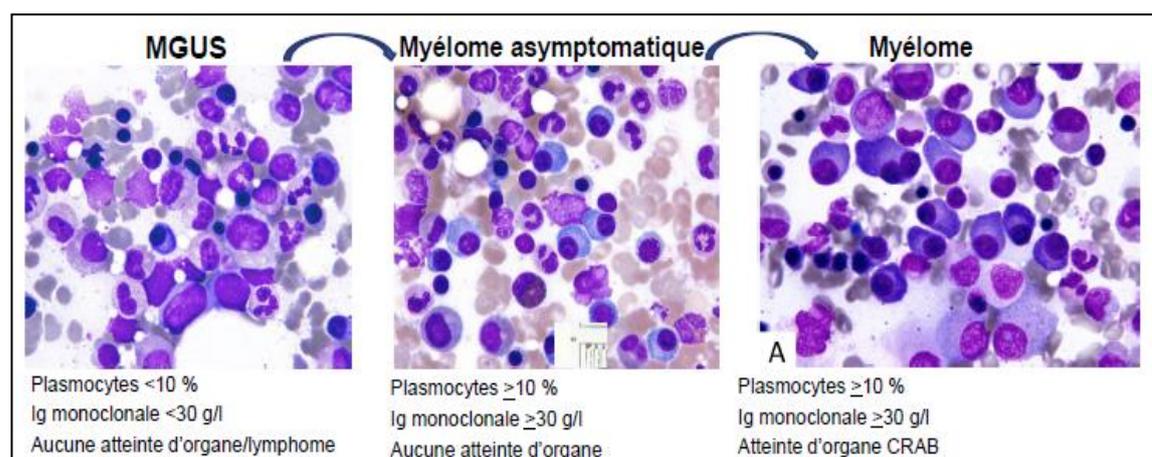


Figure 7: Les critères diagnostiques (Myélome multiple, soins en oncologie Suisse, section Vaud-Valais-Neuchâtel, 2021)

6. Pronostic :

Le myélome est à l'heure actuelle une maladie incurable d'évolution progressive, mais pour laquelle les nouveaux traitements ont significativement prolongé l'espérance de vie et amélioré la qualité de vie. Il s'agit d'une pathologie au **pronostic hétérogène**, la survie allant selon les patients de moins de 6 mois à plus de 10 ans (survie médiane d'environ 5 ans et demi (50)).

6. 1. Les Classifications pronostiques

La classification de **Durie et Salmon** est la plus ancienne et la plus largement utilisée. Elle envisage trois stades, mais n'a que peu de valeur pronostique. Une nouvelle classification internationale, **ISS** (International Staging System), tient compte aujourd'hui d'un facteur pronostique, la **β 2-microglobuline** et du taux d'**albumine**

6. 1. 1. Classification de Durie et Salmon

La classification de Durie et Salmon a été développée il y a environ 40 ans comme moyen fiable, simple et pratique d'apprécier la masse tumorale dans le MM (Durie and Salmon, 1975). Elle est basée sur des critères cliniques (évaluation radiologique des lésions osseuses) et des paramètres biologiques courants (taux sérique ou urinaire de la protéine M, valeurs de l'hémoglobine et de la calcémie, créatinémie). Les patients sont ainsi classés en trois catégories selon l'importance de la masse tumorale, et la fonction rénale définit des sous-groupes à faible ou haut risque (tableau 6) (51)

Tableau 6: Classification de Durie et Salmon

| Stades | Critères | Médiane de survie |
|--|---|-------------------|
| Stade I Faible masse tumorale < 6x10¹¹cell/m² | Tous les critères suivants sont présents : - Hémoglobine > 10g/dl - Calcémie < 100mg/l ou 2,5 mmol/l - Os normal ou une seule lésion osseuse - Pic monoclonale faible : IgG <50g/l ou IgA <30g/l - Chaînes légères urinaires <4g/24h | >60 mois |
| Stade II Masse tumorale intermédiaire 0,6-1,2x10¹²cell/m² | Regroupe les MM dont les critères se situent entre le stade I et le stade III | 41 mois |

| | | |
|--|---|--|
| <p style="text-align: center;">Stade III Forte masse tumorale >1,2x10¹²cell/m²</p> | <p>Présence d'au moins un des critères suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Hémoglobine < 8,5g/dl - Calcémie >120mg/l ou 3 mmol/l - Multiple lésions osseuses - Pic monoclonale faible : IgG>70g/l ou IgA>50g/l - Chaînes légères urinaires >12g/24h | <p style="text-align: center;">23 mois</p> |
| <p style="text-align: center;">Sous-classification</p> | <p>Stade A : créatininémie < 20mg/l Stade B : créatininémie ≥ 20mg/l</p> | |

6. 1. 2. Le système ISS (International Staging System) et RISS

L'ISS est un nouvel indice international de valeur pronostique basé sur l'étude de deux paramètres biologiques prédictifs de la durée de survie globale, la β 2-microglobulinémie et l'albuminémie. Il en résulte une classification en trois stades (5) (**Tableau 7**).

Cette classification répartit les patients en trois groupes en fonction de la concentration sérique de β 2-microglobuline et de l'albumine. La β -2 microglobuline sérique est un excellent reflet de la masse tumorale et représente un puissant facteur pronostique si sa valeur est supérieure à 3 mg/L (hypermicroglobulinémie). Quant à l'albuminémie, une concentration sérique inférieure à 35 g/L (hypoalbuminémie) sera plutôt le reflet de l'agressivité du clone tumoral.

Cette classification permet de séparer les MM asymptomatiques (indolents), qui n'ont pas besoin de traitement dans l'immédiat des MM symptomatiques ou actifs qui nécessitent un traitement urgent et spécifique. Une estimation de la survie peut être évaluée (**Tableau 7**).

En somme, l'ISS est un score simplifié incluant la β 2-microglobuline et l'albumine et reflète la masse tumorale, la fonction rénale et l'état général du patient.

Selon le Professeur Avet-L'Oiseau, les groupes d'étude du MM comme l'IMWG ou l'IFM cherchent à développer un système de classification plus raffiné que l'ISS afin d'identifier les patients à haut risque parmi ceux ayant un mauvais pronostic. En effet, il apparaît que l'introduction de l'aspect cytogénétique (anomalies oncogéniques) permet

d'améliorer la prédiction de la survie globale dans chaque catégorie de l'ISS.(Tableau 8)

Tableau 7: Le système ISS (International Staging System)

| Stades | Concentration sériques en (mg /l) | Médiane de survie |
|------------------|---|-------------------|
| Stade I | $\beta 2$ -microglobulinémie < 3,5 mg/l Albuminémie \geq 35 mg/l | 62 mois |
| Stade II | $3,5\text{mg /l} \leq \beta 2$ -microglobulinémie < 5,5 mg /l | 44 mois |
| Stade III | $\beta 2$ -microglobulinémie \geq 5,5mg/l | 29 mois |

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

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

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

Tableau 8: Index Pronostique International Révisé (R-ISS, Revised International Staging System)

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

La classification R-ISS suppose l'accès en routine à la cytogénétique par technique de FISH, ce qui est le cas en France mais pas dans tous les pays. Les données de survie sont celles des publications, datant de 2005 pour l'ISS et de 2015 pour le R-ISS ; elles n'intègrent pas les progrès thérapeutiques les plus récents.

6. 2. Paramètres pronostiques du myélome multiple :

Les facteurs pronostiques du MM se répartissent en 3 catégories :

6. 2. 1. Facteurs pronostiques liés à l'extension e la maladie (la charge tumorale) :

Plusieurs paramètres ont été décrits :

A. L'albumine :

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

À l'état sain, l'albumine est la principale protéine retrouvée dans le sang. En cas de myélome, les hormones (ou cytokines) produites par cette tumeur (majoritairement l'interleukine 6) inhibent la production d'albumine dans le foie de sorte que le taux sanguin diminue. (52)

B. La β 2 microglobuline :

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

Elle existe sous deux formes, la forme libre dans les liquides biologiques dont le sang, les urines, le liquide céphalo-rachidien (LCR) et les dialysats ; Et la forme liée aux membranes des cellules nucléées où elle constitue la chaîne légère des molécules HLA de classe I. (53)

Intérêt dans le Pronostic :

La β 2-M est un marqueur de première intention dans le myélome multiple et les lymphopathies B malignes. Sa détermination sérique ou urinaire présente un grand intérêt en biologie clinique comme marqueur tumoral et index d'évolutivité et de pronostic dans différentes maladies du système hématopoïétique. (54)

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

La β 2-M est donc un facteur pronostique primordial, même si sa signification n'est pas univoque. Il est communément admis que la valeur pronostique de la β 2-M est linéairement corrélée à sa concentration sérique. (55)

C. Lactate déshydrogénase : LDH

Le lactate déshydrogénase (LDH) est une enzyme intracellulaire ubiquitaire qui catalyse la transformation réversible du pyruvate en lactate en présence de NAD⁺/NADH. Il s'agit d'un tétramère de 135 kDa composé de deux types de sous-unités H (Heart, coeur) et/ou M (Muscle). La composition en sous-unités définit cinq isoenzymes dont la répartition tissulaire est spécifique. (56)

La concentration de l'LDH sérique était marquée avec un taux seuil supérieur à 300 UI/l. Ces concentrations élevées des LDH ont été retrouvées dans les myélomes en phase terminale. (57)

Un taux élevé de LDH traduit une agressivité élevée et évoque un haut taux de prolifération cellulaire. (58)

6. 2. 2. Facteurs pronostiques liés à la biologie du clone lui-même :

A. Les anomalies génétiques défavorables :

La translocation (4,14) :

La t (4;14) est associée à un pronostic défavorable, mais plusieurs éléments doivent être pris en compte pour l'interpréter correctement. D'abord, certains facteurs comme la délétion 1p32 (59) et la trisomie 21 peuvent aggraver considérablement sa valeur

pronostique, tandis que les trisomies 3 et 5 peuvent au contraire la neutraliser (60). Par ailleurs, différentes données cliniques ont suggéré que le bortézomib, chef de file des inhibiteurs du protéasome, avait un intérêt particulier chez les patients porteurs de t (4;14). L'utilisation désormais large de cette drogue a probablement contribué à diminuer le pronostic défavorable de cette anomalie

Enfin, il est cliniquement clairement établi que certaines t (4;14) confèrent un pronostic effroyable, alors que d'autres semblent neutres. Une dissection moléculaire de cette anomalie est en cours.

La translocation (14,16) :

Les données sur la valeur pronostique de la t (14;16) sont contradictoires, en raison de la difficulté de les établir vu la faible incidence de cette translocation. Bien qu'inclus dans l'International Staging System récemment révisé au même titre que la t (4;14) et la del (17p), il semblerait que son poids pronostique soit en fait neutre. (61)

La délétion 13q :

Il s'agit de la première anomalie à avoir été identifiée comme associée à une médiane de survie plus courte. Depuis, il a été clairement démontré que son impact pronostique n'était lié qu'à sa fréquente association à la t (4;14) et la del(17p). Elle ne doit donc plus être recherchée aujourd'hui. (62)

La translocation (11,14) :

La présence d'anomalies t (11,14) chez les patients myélomateux a été associée à une aggravation et l'agressivité de la maladie. Cette translocation ne possède pas de valeur pronostique particulière mais présente désormais un intérêt thérapeutique puisque la majorité des patients concernés ont une sensibilité accrue au venetoclax, inhibiteur spécifique de Bcl-2. (62)

Les gains 1q :

La valeur pronostique réelle de ces gains 1q fait l'objet d'un débat. En raison de la fréquence de cette anomalie chromosomique, il ne peut s'agir d'un paramètre pronostique fort, au même titre que la del(17p). Des données récentes suggèrent que le

nombre de copies 1q pourrait jouer un rôle, les patients à risque élevé étant ceux ayant plus de trois copies (amplification 1q), mais cela devra être confirmé dans des études prospectives. (63)

B. L'insuffisance rénale :

L'apparition d'une insuffisance rénale de profil tubulaire (tubulopathie à cylindres myéломateux) est due à l'hypercalcémie, et peut évoluer vers une insuffisance rénale terminale dont le pronostic est sombre. (115)

6. 2. 3. Facteurs pronostiques liés au patient :

A. L'âge :

Dans cette catégorie des facteurs pronostiques, l'âge est probablement le plus important, définissant la stratégie de traitement disponible pour ces patients, principalement la faisabilité de la transplantation. (14)

B. La présence ou non de comorbidités :

La présence des pathologies concomitantes pourraient empêcher l'utilisation de certains médicaments. (116)

7. Suivi :

Plusieurs examens biologiques et cliniques participent au suivi de la maladie et permettent d'établir le degré de réponse au traitement. Ils visent à évaluer le taux de la protéine monoclonale (pour les formes excrétautes de myélome) ainsi que la plasmocytose médullaire, reflets de la charge tumorale. Par ailleurs, d'autres techniques plus sensibles ont été récemment développées afin de rechercher la persistance de cellules tumorales à bas bruit, en-dessous du seuil de détection des techniques conventionnelles : il s'agit des techniques permettant d'étudier la maladie résiduelle minimale ou MRD (*Minimal Residual Disease*). Enfin, d'autres examens visent à surveiller le retentissement clinique du myélome et l'évolution des atteintes d'organes : monitoring des taux d'hémoglobine, de créatinine, et de calcium sanguin.

Concernant la quantification du composant monoclonal, le choix des examens à mettre en œuvre pour le suivi va dépendre des critères de « **maladie mesurable** », définis au diagnostic selon l'IMWG par les taux initiaux suivants :

- **Ig monoclonale sérique ≥ 10 g/L**
- **protéine monoclonale urinaire ≥ 200 mg/24h**
- **CLL sérique impliquée ≥ 100 mg/L avec un rapport κ/λ anormal**

Ainsi, pour les patients ayant un pic monoclonal mesurable à la fois dans le sérum et dans l'urine, le suivi devra être effectué sur l'EPS et l'EPU simultanément. Les patients ayant un pic monoclonal mesurable seulement dans le sérum doivent être suivis uniquement par EPS ; ceux ayant un pic monoclonal mesurable seulement dans l'urine (cas des myélomes à CLL avec excrétion rénale) doivent être suivis sur l'EPU. Enfin pour les patients n'ayant pas de composant monoclonal mesurable par électrophorèse ni dans le sérum ni dans l'urine, correspondant aux cas de myélomes oligosécrétants, le suivi se fera par le dosage des CLL sériques, le critère d'évaluation de la réponse étant la différence entre le taux de CLL impliquée et celui de CLL non impliquée (désigné comme la dCLL) (64).

L'IMWG a défini des catégories de niveau de réponse au traitement, qui sont basées sur des critères standardisés actualisés en 2016, incluant notamment des critères pour la MRD (voir le chapitre du traitement du MM). À noter que pour chaque catégorie, l'affirmation de la réponse nécessite une confirmation sur un 2ème prélèvement (sauf pour les évaluations médullaires qui n'ont pas besoin d'être confirmées)(65).

A. Électrophorèse et immunofixation des protéines sériques :

L'EPS permet de suivre l'évolution de la concentration de l'Ig monoclonale sérique au cours du traitement, par l'intégration systématique du pic monoclonal tant que celui-ci est individualisable. La même modalité d'intégration (orthogonale ou tangentielle) devra être conservée tout au long du suivi. Lorsque suite au traitement le niveau du pic monoclonal devient trop faible pour être quantifié mais qu'il reste détectable à l'EPS, sa présence à l'état de traces est rapportée en commentaire. (64)

Pour les pics migrant dans les fractions β ou α_2 qui se superposent à d'autres protéines (cas fréquent pour les IgA), ainsi que pour les rares myélomes à IgD, le suivi sera effectué préférentiellement par le dosage néphélométrique/turbidimétrique de l'isotype d'Ig concerné plutôt que par l'EPS (65).

Dès que le composant monoclonal n'est plus détectable sur l'EPS, le pic ayant totalement disparu, une IF sérique doit être pratiquée, afin de vérifier la clairance ou non de l'Ig monoclonale. La négativité de l'IF est un critère indispensable pour affirmer une Réponse Complète (RC) au traitement. Au contraire si l'Ig monoclonale persiste sur l'IF, le patient sera considéré seulement en Très Bonne Réponse Partielle (TBRP). Pour l'affirmation de la RC l'immunofixation est la seule technique utilisable et ne peut pas être remplacée par l'immunosoustraction (64).

Une fois la RC attestée (et confirmée sur un 2ème prélèvement), la surveillance périodique fera appel à l'EPS, et ne nécessite pas de répéter les IF sériques, sauf en cas de réapparition d'un pic . Il peut s'agir de la réémergence du pic monoclonal initial (même mobilité électropharétique et même isotype), traduisant alors une rechute de la maladie inévitable chez la quazi-totalité des patients au bout d'une certaine durée, et qui précède généralement l'apparition des symptômes. Ou bien il peut s'agir de l'émergence de nouvelles anomalies monoclonales, correspondant le plus souvent à des profils

oligoclonaux transitoires, qui témoignent d'une reconstitution immunitaire post-autogreffe et sont souvent associés à une évolution plus favorable de la maladie (64).

B. Électrophorèse et immunofixation des protéines urinaires :

Le suivi du composant monoclonal urinaire par EPU repose sur les mêmes principes que pour l'évaluation sérique. Le pic monoclonal urinaire doit être intégré tant qu'il demeure quantifiable. Lorsqu'il disparaît totalement de l'électrophorèse, une IF urinaire doit être réalisée ; la **négativité simultanée des IF sérique et urinaire est nécessaire pour pouvoir affirmer la RC**. Lors de la rechute de la maladie le pic urinaire réapparaît généralement sur l'EPU, imposant la reprise de la quantification (49).

C. Dosage des chaînes légères libres sériques :

Le dosage des CLL sériques présente deux indications principales dans le suivi de la maladie (66). Il permet en premier lieu de réaliser le suivi des myélomes oligosécrétants, qui n'ont pas de protéine monoclonale mesurable par électrophorèse ni dans le sérum ni dans l'urine. Le paramètre utilisé pour ce monitoring est alors la dCLL (différence entre le taux de CLL impliquée et celui de CLL non impliquée).

D'autre part, pour les patients ayant une maladie mesurable par EPS et/ou EPU et qui ont atteint une Réponse Complète, le dosage des CLL sériques permet de documenter la RCs (Réponse Complète stricte), qui nécessite la normalisation du rapport κ/λ pour pouvoir être affirmée.

D. Myélogramme :

D. 1. Analyse cytomorphologique

La réalisation d'un myélogramme (geste médical invasif) au cours du suivi de la maladie n'a pas vocation à être répétée régulièrement, et doit n'avoir lieu que lorsque la protéine monoclonale suivie dans le sérum et/ou dans l'urine n'est plus du tout détectée. Son analyse cytologique vise à rechercher la persistance ou la disparition de la plasmocytose médullaire afin d'affirmer la RC, qui requiert un taux de plasmocytes dans la moelle osseuse $< 5\%$.

En revanche, pour les « vrais » myélomes non excrétants qui ne produisent aucune protéine monoclonale et n'ont de maladie mesurable par aucun des examens sériques ou urinaires (électrophorèses, immunofixations, et dosage des CLL sériques), le suivi ne pourra se faire que par l'évaluation régulière de la plasmocytose médullaire, obligeant à une répétition périodique des myélogrammes (en pratique tous les 3 ou 4 cycles de chimiothérapie) (65).

D. 2. MRD

L'étude de la MRD consiste en l'utilisation de nouvelles techniques de très haute sensibilité permettant de rechercher la persistance de cellules tumorales à bas bruit, indétectable par les techniques conventionnelles. En effet, aujourd'hui avec les nouvelles classes thérapeutiques plus de 50 % des patients atteignent une Réponse Complète au traitement ; or parmi ceux-ci la majorité va pourtant rechuter précocement, traduisant de fait l'existence d'un contingent résiduel de plasmocytes myélomateux, non détectés à l'examen cytologique. Deux techniques de laboratoire de haute sensibilité sont aujourd'hui recommandées pour évaluer la MRD dans la moelle osseuse : l'une cellulaire phénotypique, l'autre moléculaire génotypique. Celles-ci peuvent être complétées par des études d'imagerie faisant appel au TEP-Scan, qui permettent une évaluation de la MRD au niveau extra-médullaire (65).

- *Cytofluorométrie en flux :*

L'emploi de la cytométrie en flux multiparamétrique avec un minimum de 8 couleurs (soit 8 marqueurs antigéniques étudiés simultanément) permet d'atteindre des niveaux de sensibilité suffisants pour une utilisation dans l'évaluation de la MRD du myélome ; on parle alors de cytométrie en flux de nouvelle génération ou NGF (*Next Generation Flow*). Cette approche consiste à rechercher la persistance du clone plasmocytaire en s'appuyant sur son phénotype antigénique aberrant. Les panels minimums recommandés doivent inclure comme marqueurs de surface les CD38, CD138, CD45, CD19, CD56, CD27, CD81, et CD117, auxquels peuvent être ajoutées les chaînes légères intracytoplasmiques κ et λ pour confirmer la clonalité (67). La mise au point du protocole validé EuroFlow, qui exploite la combinaison de 2 tubes en analyse 8 couleurs, a permis une standardisation des stratégies analytiques entre de multiples laboratoires. La sensibilité obtenue en NGF est de l'ordre de 10^{-5} (1 cellule tumorale pour 100 000 cellules nucléées) (65).

Les avantages de l'évaluation de la MRD par CMF résident dans la rapidité d'exécution de l'analyse (quelques heures), sa relative simplicité et sa disponibilité, les cytomètres 8 couleurs étant largement répandus dans les laboratoires hospitaliers. De plus et contrairement aux techniques génétiques, la CMF est informative chez quasiment 100 % des patients et ne nécessite pas de prélèvement de référence lors du diagnostic (les plasmocytes myélomateux pouvant toujours être identifiés sur n'importe quel prélèvement grâce à leur phénotype aberrant). Ses inconvénients sont la brève stabilité des échantillons (imposant une analyse dans les 24-48 heures), et une sensibilité inférieure à celle des techniques génétiques (65).

- ***Séquençage de nouvelle génération :***

La recherche de la MRD peut également s'effectuer par séquençage de l'ADN à haut débit ou NGS (*Next Generation Sequencing*). L'utilisation de la plate-forme LymphoSIGHT® permet d'étudier la séquence des gènes réarrangés des Ig de toutes les cellules lymphoïdes B présentes dans l'échantillon médullaire. Spécifiquement, vont être séquencés sur le locus IGH les réarrangements VDJ complets et DJ incomplets des chaînes lourdes, ainsi que les réarrangements des chaînes légères κ sur le locus IGK. Les segments d'intérêt sont d'abord amplifiés par PCR (*Polymerase Chain Reaction*) en utilisant des sets d'amorces consensus ; puis ils sont séquencés, et les fréquences des différents clonotypes présents dans l'échantillon sont calculées. Pour identifier parmi eux celui correspondant au clone plasmocytaire tumoral, sa séquence doit avoir été déterminée au préalable lors du diagnostic sur un prélèvement de moelle largement infiltré, où il constituait alors le clonotype dominant (65).

Le principal avantage du NGS réside dans sa très grande sensibilité, de l'ordre de 10^{-6} (1 cellule tumorale pour 1 000 000 cellules nucléées), qui en fait la technique la plus sensible actuellement pour l'évaluation de la MRD. De plus, les échantillons pour analyse génétique sont stables plus longtemps que pour la CMF, permettant de différer la réalisation de l'analyse et de travailler sur un échantillon conservé. En revanche, le NGS a l'inconvénient comparé à la CMF d'être une technique lourde et longue, dont l'exécution s'étale sur plusieurs jours. Il nécessite de plus obligatoirement l'analyse d'un prélèvement initial au diagnostic, pour pouvoir identifier la séquence du clone tumoral. Par ailleurs, le NGS n'est pas informatif chez près de 10 % des patients, ceci étant imputable aux hypermutations somatiques⁴² : en effet le myélome étant une

pathologie post-centre germinatif, les plasmocytes ont subi des mutations aléatoires dans les gènes d'Ig ; or si ces mutations concernent les zones ciblées par les amorces consensus l'amplification par PCR ne pourra pas avoir lieu.

E. Hémoglobine, créatininémie, calcémie :

Les examens biologiques servant à rechercher les critères CRAB au diagnostic doivent être répétés tout au long du suivi du myélome : en effet ils sont la traduction des atteintes d'organes et reflètent les conséquences fonctionnelles et le retentissement clinique de l'évolution de la maladie. Les dosages de l'hémoglobine, de la créatinine et du calcium sanguins rentrent ainsi dans le critère de rechute clinique de l'IMWG (65) (elle-même souvent précédée d'une réapparition de la protéine monoclonale).

L'anémie finit par s'installer chez quasiment 100 % des patients au cours de l'évolution de la maladie (19). L'insuffisance rénale est observée chez plus de la moitié des patients au décours du myélome ; elle peut être réversible sous traitement (surtout avec les nouvelles classes thérapeutiques) chez la majorité d'entre eux qui ont une atteinte rénale légère à modérée, mais à l'opposé 10 % des malades développent une atteinte sévère et permanente et deviendront dépendants de la dialyse (68).

L'hypercalcémie apparaît souvent tard dans l'évolution de la maladie et concernera environ un tiers des patients (69).

8. Prise en charge thérapeutique :

8.1. Objectifs thérapeutiques :

Malgré de gros progrès, le MM reste une maladie incurable.

Les objectifs thérapeutiques sont la prolongation de la survie sans progression (SSP) ainsi que la survie globale (SG). (70)

L'apparition de nouveaux agents, tels que les inhibiteurs du protéasome et les immunomodulateurs, constitue un réel progrès dans la prise en charge du MM. (71)

La survie du MM étant corrélée au degré de réduction tumorale, l'objectif essentiel des nouvelles stratégies thérapeutiques est l'obtention de réponses complètes (RC) ou de très bonnes réponses partielles (TBRP). (71)

En outre, le traitement a comme autre objectif d'améliorer la qualité de vie des patients.

8 .2 . Les moyens et indications thérapeutiques :

La prise en charge thérapeutique d'un MM dépend du caractère symptomatique ou non de celui-ci, mais également de l'âge du patient et de ses comorbidités.

En cas de myélome symptomatique, la prise en charge est principalement liée à l'âge. Les patients de <65 ans sont habituellement considérés comme éligibles pour HDT (chimiothérapie intensive) et ASCT (Autologous Stem Cell Transplant). Toutefois, en raison d'importantes comorbidités chez le patient jeune ou au contraire d'un excellent état général chez le patient de plus de 65 ans, liée aussi au stade, aux facteurs pronostiques (ISS), aux facteurs cytogénétiques, à la fonction rénale et l'acceptation du patient.

Deux différentes stratégies thérapeutiques s'offrent aux patients : s'agit-il d'un patient éligible pour une chimiothérapie intensive (HDT) et autogreffe de cellules souches hématopoïétiques périphériques (ASCT) ou s'agit-il d'un patient non éligible pour une thérapie intensive.

Les plus importantes phases du traitement sont la thérapie initiale, la greffe de cellules souches (si éligible), la consolidation /la thérapie d'entretien et le traitement de rechute.

8 .2.1 Traitement antimyéломateux :

Indications : il est indiqué en cas de MM symptomatiques selon les critères de l'IMWG (ou stades II et III de la classification du Durie et Salmon)

Le myélome asymptomatique (20% des myélomes), généralement de découverte fortuite, et qui correspond au stade I de la classification de Durie et Salmon. Appelé aussi myélome « indolent » ou « latent », peut rester stable pendant longtemps. Il ne nécessite pas de traitement mais une surveillance des paramètres qui ont permis le diagnostic.

A. Substances utilisées (très souvent en association)

○ Agents alkylants et corticostéroïdes :

Le melphalan reste une molécule essentielle dans la prise en charge du MM que ce soit à dose intensive chez le sujet jeune ou à faible doses et en association chez le sujet âgé. Les corticostéroïdes sont partie intégrante de tous les traitements dans le MM, le plus souvent sous forme de Dexaméthasone ou de Prednisone chez les patients âgés. Le cyclophosphamide est également utilisé en association en traitement d'induction ou en progression. (72)

○ Inhibiteurs du protéasome :

Le bortezomib et le carfilzomib sont des inhibiteurs du protéasome, ils conduisent à une accumulation intracellulaire de protéines résistantes à la dégradation, à une inhibition du facteur transcriptionnel TNF-B et à un arrêt du cycle cellulaire puis à l'apoptose des cellules myélomateuses (73).

○ Les «imides» :

Thalidomide, lenalidomide et pomalidomide sont des agents antiangiogéniques très efficaces dans le MM. Ces agents agissent non seulement en inhibant l'angiogenèse mais surtout en induisant l'apoptose des cellules myélomateuses, en réduisant leur adhésion aux cellules stromales de l'environnement médullaire et en inhibant la sécrétion de facteurs de croissance, de survie et de migration des cellules malignes (73).

○ Anthracyclines :

La doxorubicine reste utilisée en association dans certains régimes de rattrapage (73).

B. Traitement du myélome du sujet jeune (≤ 65 ans) éligible à la greffe

Critères d'éligibilité à l'autogreffe de cellules souches hématopoïétiques :

- Classiquement, âge ≤ 65 ans, mais il n'y a pas d'âge limite formel
- Myélome multiple qui nécessite un traitement
- Fraction d'éjection du ventricule gauche $\geq 40\%$
- Fonction pulmonaire adéquate

- La dialyse n'est pas une contre-indication absolue, mais certains centre la limite pour des raisons logistiques et de risque infectieux
- Pas d'infection active
- Pas d'autre comorbidité significative limitant la greffe
- Une maladie chimioréfractaire à l'induction ne contre-indique pas l'autogreffe

Grâce à l'ASCT, la chimiothérapie intensive est devenue, à la fin des années 1990, le traitement de référence des sujets jeunes atteints de MM, sans comorbidité majeure. (74) (75)

Les essais ayant comparé chimiothérapie conventionnelle et intensive ont montré la supériorité de cette dernière en termes de taux de réponses, de SSP et de SG chez les sujets les plus jeunes (< 60 ans). (76)

Le traitement intensif comporte classiquement trois étapes : (77)

► Phase d'induction :

Le traitement d'induction a longtemps été l'association de vincristine, adriamycine et dexaméthasone (VAD). L'utilisation des nouveaux agents (bortézomib, thalidomide et lénalidomide) a permis d'améliorer les réponses et notamment le taux de réponse complète avant la procédure d'intensification. Actuellement, en France, le traitement d'induction de référence est l'association de bortézomib, thalidomide et dexaméthasone (VTD). Ce traitement permet le meilleur rapport efficacité/tolérance à ce jour. Les recommandations concernant les thérapies initiales pour les candidats à une autogreffe sont les suivantes : bortezomib et de la Dexaméthasone (VD) (78). On associe le plus souvent au VD de la thalidomide (VTD) (79), de la lenalidomide (VRD) (80), ou encore du cyclophosphamide (VCD) (81) habituellement pour 3 à 4 cycles. Il n'y a pas eu d'essai comparatif formel de ces schémas à ce jour. Une méta-analyse récente basée sur l'ensemble des essais de phase III de première ligne dans le myélome éligible à l'intensification a cependant montré que les bras comprenant du bortézomib dans un schéma à trois agents thérapeutiques étaient supérieurs à tous les autres bras (82).

► Intensification et autogreffe :

Le traitement intensif repose classiquement sur l'injection IV de Melphalan haute dose (200mg/m²) suivie de l'injection des CSP autologues (83).

Les modalités de l'intensification et de l'autogreffe sont:

- L'injection du Melphalan haute dose (200mg/m²) en 30 min sous couvert d'antiémétiques et d'une bonne hydratation. La dose est réduite à 140mg/m² en cas d'insuffisancerénale.
- La réinjection de CSP (au moins 2x10⁶ de cellules CD34+/kg) 24 à 48 après l'administration du Melphalan.
- Les mesures d'isolement et la surveillance de l'aplasie avec support transfusionnel, et de facteurs de croissance.

Les stratégies de double intensification bénéficient uniquement aux patients n'ayant pas obtenu une TBRP après la première intensification (83). En cas de RP <90%, de réponse mineure, ou de maladie stable après la première autogreffe, une deuxième autogreffe peut être envisageable dans les 3 mois qui suivent (84).

► Phase de consolidation/entretien (85)(86)(87)(88)

Depuis plusieurs années, de nombreuses équipes ont cherché à consolider et entretenir l'impact du traitement de 1re ligne des sujets jeunes après autogreffe. L'essai IFM 2008 pilote a proposé une consolidation par deux cycles de VDR et montrait une amélioration des réponses et surtout des taux de réponse complète et de réponse complète « stringentes ». Actuellement, une consolidation par deux cures de type VTD est recommandée par l'IFM si l'efficacité et la tolérance en induction sont satisfaisantes. D'autres options sont à l'étude, et notamment il convient de définir si certains patients pourraient ne pas bénéficier de la consolidation et passer directement à la maintenance.

Aucun agent thérapeutique dans le traitement d'entretien du myélome n'a été recommandé en 2011. Cependant, la place de la maintenance dans le myélome a déjà été montrée depuis plusieurs années. Les résultats les plus concluants quant à l'allongement de la médiane de survie sans progression et globale ont été obtenus avec

la thalidomide, mais en raison de la toxicité neurologique périphérique de cette drogue administrée au long cours, le lénalidomide est apparu comme le meilleur candidat pour l'entretien de par sa toxicité moindre.

Plusieurs essais de phase III réalisés, dont l'essai l'IFM2005-02, ont démontré un bénéfice clinique du lénalidomide en postautogreffe, avec une augmentation de la survie sans progression significative (IFM2005-02 : non atteint à trois ans pour le bras lénalidomide et de 24 mois pour le bras placebo), avec une tolérance acceptable sous réserve d'un suivi insuffisant. Bien que la démonstration d'un impact sur la survie globale reste discutée, le lénalidomide est disponible dès la première rechute dans le myélome.

C. Traitement du patient non éligible pour une autogreffe

Le standard de traitement pour le patient non éligible pour un traitement intensif suivi d'une autogreffe (>65 ans) est l'association de melphalan-prednisone per os avec du bortezomib selon un schéma décrit dans l'étude VISTA (VELCADE as Initial Standard Therapy in multiple myeloma: Assessment with melphalan and prednisone) (89), ou avec une administration hebdomadaire du bortézomib à la place d'une administration bihebdomadaire a été une première voie dans le sens de l'optimisation des traitements chez le sujet âgé (90).

L'association melphalan-prednisone et thalidomide est également considéré comme un traitement standard et a fait récemment l'objet d'une métaanalyse des 6 études randomisées publiées (91).

L'association lenalidomide Dexaméthasone est également une option thérapeutique chez le sujet âgé en première ligne ou en progression (92). Des adaptations de doses sont proposées par différents experts dans la littérature en fonction de l'âge avancé et des comorbidités (93).

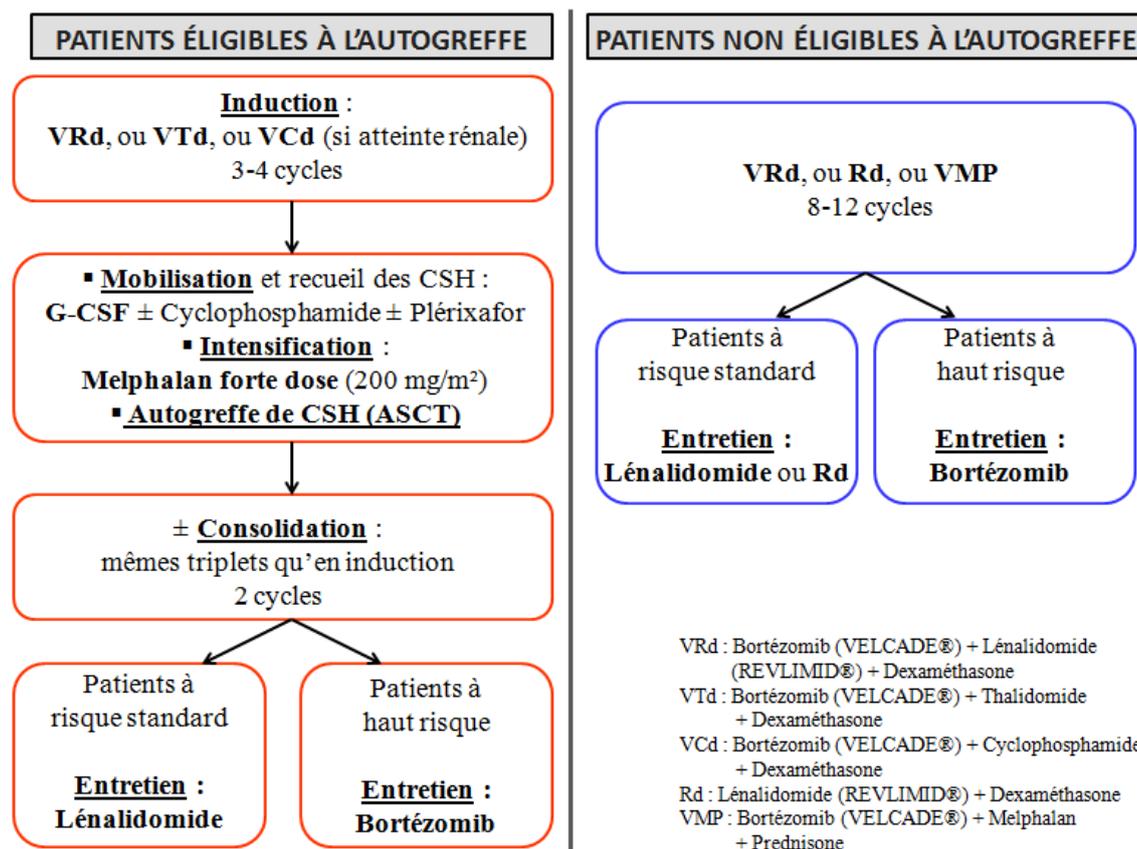


Figure 8: Stratégies thérapeutiques pour le traitement du myélome en 1ère ligne (d'après Rajkumar, 2018)

D. Traitement de rechute :

Dans le myélome, la survenue d'une rechute survient le plus souvent dans les 3 ans suivant le diagnostic. Il faudra alors instaurer une deuxième ligne de traitement. Si la première rémission est jugée longue (>1 an), le même schéma thérapeutique peut être envisagé lors de la rechute. Une rechute précoce justifiera l'utilisation d'une autre combinaison. La réponse au traitement est évaluée selon les critères de réponse de l'IMWG déterminée par la quantification du composant monoclonal par électrophorèse des protéines sériques (+/- urinaires) ou encore par le dosage sérique des chaînes légères libres pour les myélomes à chaînes légères ou non sécrétant. Lorsque l'immunoglobuline monoclonale n'est plus détectable dans le sérum ni dans les urines, l'affirmation de la rémission complète nécessite un myélogramme. Enfin l'évaluation de la réponse au traitement, par la TEP-FDG et l'IRM, fait l'objet d'études cliniques en cours (94).

8. 2. 2. Traitements symptomatiques :

Les bisphosphonates représentent l'un des piliers du traitement du myélome, maladie dans laquelle les manifestations osseuses sont au premier plan. Leur prescription nécessite un bilan et, éventuellement, des soins stomatologiques afin de limiter le risque de survenue d'ostéonécrose aseptique de la mâchoire. De plus, il a été démontré que l'acide zolédronique avait un effet antitumorale dans d'autres pathologies cancéreuses, notamment dans le cancer du sein et pourrait avoir un bénéfice en termes de SG et survie sans progression (95).

L'érythropoïétine de synthèse peut être utilisée chez des patients ayant une anémie liée au myélome, particulièrement à l'initiation des traitements spécifiques dont l'hématotoxicité.

Les antalgiques de palier 2, voire 3, et les anti-inflammatoires sont souvent requis en cas de d'atteinte osseuse.(114)

La radiothérapie peut être utilisée à visée antalgique dans des cas spécifiques de douleurs osseuses résistantes aux morphiniques. (101)

Le recours à la chirurgie est nécessaire en urgence pour réaliser une laminectomie en cas de compression médullaire. Les techniques de cimentoplastie (vertébroplastie et cyphoplastie) sont utilisées à des fins antalgiques et de consolidation en cas de risque fracturaire important.(102)

La prévention des complications néphrologiques nécessite une éducation du patient. Les médicaments néphrotoxiques et l'injection d'iode sont à proscrire sauf en cas de nécessité absolue. Une hydratation abondante (2 L par jour), au mieux alcaline (eau de Vichy ou Célestin) doit être recommandée, surtout lorsqu'une protéine de Bence-Jones est détectée dans les urines.

Les vaccinations contre le pneumocoque et *H. influenzae* peuvent être recommandées, ainsi que la vaccination antigrippale.

8. 2. 3. Les nouvelles molécules thérapeutiques :

- **Immunothérapie :**

L'immunothérapie est une approche thérapeutique qui consiste à manipuler le système immunitaire d'un patient pour lutter contre sa maladie ou prévenir son apparition. Différentes approches intéressantes sont actuellement à l'essai, comme la vaccination peptidique, les anticorps bispécifiques qui combinent une cible sur le plasmocyte tumoral et une cible sur un effecteur immunitaire et des lymphocytes reprogrammés (CAR-T, « chimeric antigen receptor T cells »). Ces derniers sont des lymphocytes T génétiquement modifiés par des technologies d'ingénierie cellulaire et dotés d'un récepteur spécifique qui reconnaît les cellules malignes exprimant l'antigène cible.(96)

- **Thérapies ciblées :**

Les anticorps monoclonaux diffèrent des thérapies moléculaires conventionnelles par leur capacité à recruter des cellules de l'immunité innée et adaptative afin de détruire les cellules tumorales. Les anticorps CD38 (daratumumab) et CS1 (élotuzumab) ont été approuvés pour le traitement de patients MM.

Le daratumumab est un anticorps humain dirigé contre le CD38 qui a démontré une activité antiproliférative et qui agit sur le microenvironnement tumoral, en déplaçant les cellules T régulatrices et en favorisant l'expansion des cellules T cytotoxiques (96). Il a été approuvé par la Food and Drug Administration (FDA) chez les patients ayant reçu 3 cycles préalables de traitement incluant un IP et un Imid, ou chez les patients réfractaires à la fois à un PI et un Imid.

L'élotuzumab, quant à lui, se fixe au CS1 (cell surface glycoprotein CD2 subset 1), surexprimé dans plus de 95 % des cas de MM (97). L'élotuzumab exerce son activité par l'inhibition de l'adhésion des cellules MM aux cellules stromales de la moelle, par ADCC (antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity) et par l'activation des cellules NK. Il a été approuvé par la FDA dans le traitement du MM récidivant et réfractaire. (98)

8. 2. 4. Cas particulier du myélome asymptomatique

En l'état des connaissances, aucun traitement n'est recommandé pour les myélomes asymptomatiques et seule une surveillance est préconisée. Le MM asymptomatique représente 10 à 15 % des myélomes. (96)

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

Si les résultats sont stables, les examens seront de nouveau répétés tous les quatre à six mois pendant un an, puis tous les six à 12 mois. En cas de progression d'une anomalie à l'un des examens, des radiographies du squelette à la recherche de lésions osseuses doivent être réalisées (99).

8. 3 . Critères d'évaluation de réponse aux traitements dans le Myélome Multiple :

Pour bien apprécier les effets cliniques et biologiques des traitements proposés aux patients atteints de MM ainsi que leur efficacité, l'IMWG a défini des critères d'évaluation de réponse et de rechute aux traitements dans le MM . Cette grille d'évaluation se compose de plusieurs catégories selon le type de réponse : on distingue la réponse complète stricte (RCs), la réponse complète (RC), la très bonne réponse partielle (TBRP ou VGPR, very good partial response), la réponse partielle (RP), la maladie stationnaire (MS ou SD, stable disease), la maladie progressive (MP ou PD, progressive disease), la rechute clinique et rechute après une RC (Tableau 8).

Les critères des différentes catégories de réponses, progressions et rechutes de la maladie sont basés sur les paramètres biologiques classiquement utilisés dans le MM pour le diagnostic et le suivi de la maladie (100) .(Tableau 9).

Tableau 9: Les critères de réponse aux traitements dans le Myélome Multiple.

| Type de réponse | Critères de réponse |
|---|---|
| RCs (Rémission Complète Stricte) | En plus des critères de RC : <ul style="list-style-type: none"> • Ratio des chaînes légères libres normal et • Absence de cellules clonales dans la moelle osseuse par IHC ou IF. |

| | |
|--|---|
| RC (Rémission Complète) | <ul style="list-style-type: none"> • Immunofixation négative avec disparition complète de l'Ig monoclonale sérique et urinaire et disparition des PC des tissus mous • Plasmocytes $\leq 5\%$ dans la moelle osseuse. |
| TBRP (Très Bonne Réponse Partielle) | <ul style="list-style-type: none"> • Détection de la protéine monoclonale par immunofixation (et non par électrophorèse), ou • Réduction d'au moins 90% de la protéine monoclonale sérique, la protéine monoclonale urinaire < 100 mg par 24 h. |
| RP (Réponse Partielle) | <ul style="list-style-type: none"> • Réduction $\geq 50\%$ de la protéine monoclonale sérique et réduction de la protéine monoclonale urinaire $\geq 90\%$ ou de < 200 mg par 24 h • Si la protéine monoclonale n'est pas mesurable, une baisse $\geq 50\%$ de la différence entre les taux de chaînes légères libres doit s'imposer. • Si ni la protéine monoclonale, ni le dosage de chaînes légères libres ne sont mesurables, une baisse $\geq 50\%$ des plasmocytes s'impose en lieu et place de la protéine monoclonale, pourvu que le pourcentage de plasmocytes dans la moelle osseuse soit $\geq 30\%$ En outre, si les plasmocytomes apparaissent, une réduction $\geq 50\%$ de leur taille dans le tissu mou s'impose. |
| SD (Maladie stationnaire) MS | <ul style="list-style-type: none"> • Variation du taux d'Ig monoclonale ne dépassant pas 25% • Variation du taux de protéinurie monoclonale ne dépassant pas 50% • Stabilité des autres paramètres |
| PD (Maladie Progressive) MP | <ul style="list-style-type: none"> • Présence ou évolution de plus de 25% (ou de 50%) d'un ou plusieurs des signes suivants : <ul style="list-style-type: none"> - augmentation du taux d'Ig monoclonale sérique et urinaire - apparition ou développement de lésions ostéolytiques et de localisations plasmocytaires extra osseuses $>10\%$ plasmocytes dans la moelle osseuse - l'hypercalcémie (anémie ou élévation de la créatininémie) |
| Rechute clinique | <ul style="list-style-type: none"> • Réapparition d'au moins un critère CRAB |
| Rechute après RC | <ul style="list-style-type: none"> • Réapparition d'au moins un ou plusieurs critères suivants: <ul style="list-style-type: none"> - augmentation du taux d'Ig monoclonale sérique et urinaire - plasmocytes $\geq 5\%$ dans la moelle osseuse - réapparition d'au moins un critère CRAB |

Partie pratique

L'objectif de notre travail :

Analyser les facteurs pronostiques suivants chez les patients MM diagnostiqués :
Albumine, β 2-microglobuline sérique, rapport des chaînes légères κ/λ

PATIENTS ET METHODES

I. Types d'étude

Il s'agit d'une étude rétrospective descriptive et analytique, étalée sur une période de 9 ans, allant de 2013 à Avril 2022.

II. PATIENTS :

Nous avons inclus 1290 cas de MM répertoriés à l'unité d'immunologie de l'UHU Hassiba BEN BOUALI Blida et pour lesquels un dossier médical était exploitable.

1. Recueil :

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

- *Les caractéristiques épidémiologiques* : Noms et prénoms, âge, sexe, date du premier bilan, service de provenance, et la durée d'événement.

- *Les résultats des analyses biologiques , réalisées dans le cadre du diagnostic, mais également pour l'évaluation pronostique* : la protidémie, l'électrophorèse des protéines sériques (EPS) (zone de migration, taux du composant monoclonal), l'immunotypage sérique, le dosage pondéral des immunoglobulines (Ig) , la recherche et l'identification de la Protéinurie de Bence Jones (PBJ)

- *Paramètres de Pronostic* : $\beta 2$ microglobuline, Albumine, Rapport des chaînes légères κ / λ (RFLC)

2. Critères de sélection :

- Critères d'inclusion :

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

- Critères d'exclusion :

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

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

3. Analyse des données :

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

III. MATERIEL:

1. Matériel biologique :

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

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

2. Matériel non biologique :

- Automate d'électrophorèse et d'immunofixation **SAS1/2 Helena**.



Figure 9: Automate SASI/2 Helena

- Automate SPA Plus pour la néphélogéométrie Laser.



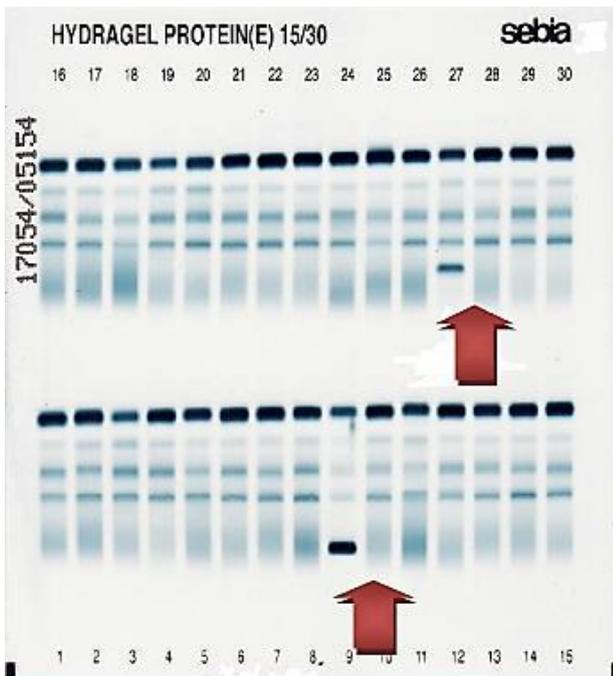
Figure 10: Automate SPA Plus

IV. METHODES :

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

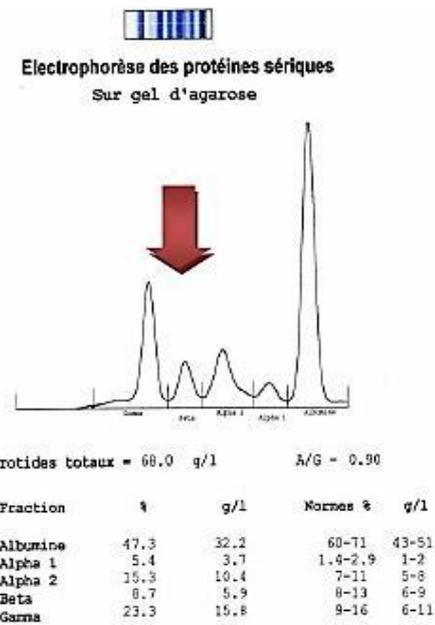
- *Principe :*

La technique utilisée est semi-automatisée, elle est réalisée sur gel d'agarose, support dans lequel les protéines migrent selon leur taille et leur charge électrique. Le PH du tampon se situant entre 8 et 9, les protéines se comportent comme des anions. Plus le PH du tampon s'écarte du point isoélectrique d'une protéine, plus la migration de cette protéine sera importante vers l'anode. La lecture se fait sur densitomètre dans lequel la bande d'électrophorèse passe entre une source lumineuse et une cellule photoélectrique, la quantité de la lumière parvenant à la bande est inversement proportionnelle à la quantité du colorant présent sur celle-ci. On admet en première approximation que cette quantité de colorant est elle-même proportionnelle à la quantité de protéines présentes (103)



A

Résultat de la migration des protéines sériques
gel d'agarose /Hydragel protéine30



B

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

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

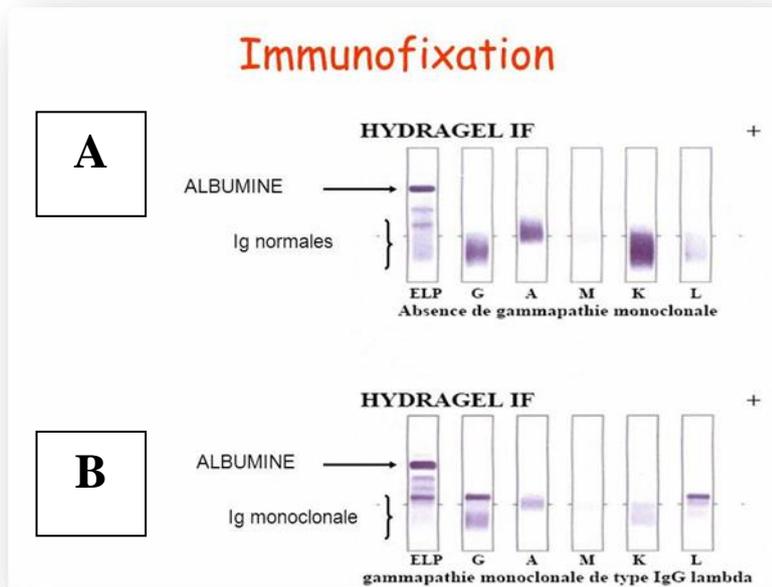
Cette technique est réalisée par le **SAS-1 plus** automate de migration de la firme **HELENA Bioscience Europe** et par l'automate **SPA-plus**.

2. L'immunofixation :

- *Principe :*

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

gel. Après lavage, l'application d'un colorant des protéines permet de visualiser la réaction.
(104)



A : Résultat normal

B : : MM IgG de type λ

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

- **Protocol :**

Prélèvement des échantillons :

L'utilisation de sérum0 fraîchement prélevés est fortement recommandée0, les échantillons0 peuvent etre conserves 4 jours à15....30C 2 semaines à2....6C ou 6 mois à-20 C .

Les echantillons d'urine doivent etre initialement utilises sans concentration ou dilution. Examiner les resultats initiaux pour determiner s'il est necessaire de concentrer ou de diluer les echantillons .les echatillons sriques doivent etre dilués à l'aide du diluant.

Méthodologie :

1. Déposer 35 μ l de sérum dans les puits échantillon du SAS-I portoir échantillon ou dans les puits à usage 0unique.

2. Pour les utilisateurs SAS-I et SAS-I Plus : Délicatement, placer le portoir échantillon sur le chariot applicateur , S'assurer que le portoir est fortement positionner dans son emplacement .
3. Sortir le gel de son emballage protecteur et : Pour les utilisateurs SAS-I : placer le gel dans le SAS-I , agarose vers le haut , en respectant les polarités . L'électrode est positionné sur l'avant du chariot. Pour les utilisateurs SAS-I Plus : Déposer 400µl de REP-prep dans le dissipateur thermique. Placer le gel sur le dissipateur thermique, agarose vers le haut, en respectant les polarités. L'électrode positive est positionné sur l'avant du chariot en n veillant à ce qu'il n'y ait pas de bulles d'air sous le gel.
4. Sécher la surface entière du gel à l'aide d'un buvard C, jeter le buvard.
5. Pour les utilisateurs SAS-I : mettre en contact les électrodes avec les plots de fixation. S'assurer que les électrodes soient positionnées sur les ponts d'agarose. Pour les utilisateurs SAS-I Plus : mettre le couvercle sur le gel et les électrodes et faire pression 5 secondes pour assurer un bon contact.
6. Placer deux applicateurs en position sur les instruments
7. Lancer l'électrophorèse des immunofix :
8. A la fin de l'electophorese (pour les utilisateurs SAS-I Plus : Enlever le couvercle), retirer les électrodes de la surface du gel. Placer le masque applicateur antisérum sur le gel.
9. Déposer 2 gouttes de solution fixative ou d'antisérum Total dans le trou de la case SP et 2 gouttes de l'antisérum approprié dans le trou de chaque case immunoglobuline. S'assurer que la solution fixative et les antiséra remplissent complètement les cases.
10. Incuber le gel.
11. A la fin du temps d'incubation, déposer l buvard peigne dans les trous du masque antisérum. Laisser 2 minutes afin que l'excès d'antisérum soit absorbé, ensuite retirer le peigne ainsi que le masque antisérum de la surface du gel. Pour les utilisateurs SAS-I : Retirer les ponts de tampon de la surface du gel en utilisant la raclette et placer le gel dans un bain de solution de lavage sous agitation douce pendant 5 minutes, Pour les utilisateurs SAS-I Plus : Déposer un buvard D (face lisse vers le bas) sur le gel , partez pendant 10 secondes et enlevez.
12. Pour les utilisateurs SAS-I : placer le gel, agarose vers le haut, sur un buvard D. Déposer un buvard B (imbibé de solution de lavage) sur le gel puis par dessus deux buvard X. Presser a l'aide des poids à développement pendant 10 minutes. Pour les utilisateurs SAS-I Plus : Déposer un buvard D sur le gel et repositionner le masque applicateur per dessus afin de permettre au buvard de rester parfaitement plat. laisser le Buvard.
13. Pour les utilisateurs SAS-I : retirer le buvards et placer le gel dans un bain de solution de lavage sous agitation douce pendant 4 minutes. Pour les utilisateurs SAS-I Plus : retirer le buvard.
14. Pour les utilisateurs SAS-1 : Sortir le gel de la solution de lavage et le placer sur un buvard D ,agarose vers le haut .Déposer un buvard B sur le gel puis par-dessus

- un buvard D. Presser pendant 3 minutes . Pour les utilisateurs SAS-I Plus : Retirer les ponts de tampon de la surface du gel en utilisant la raclette. Passer à l'étape 16
15. Pour les utilisateurs SAS-I : Retirer les buvards.
 16. Fixer le gel sur le portoir de coloration.
 17. Sélectionner le programme IFE sur le module de coloration et suivre les étapes, lavage, coloration, décoloration et séchage.
 18. A la fin du cycle de coloration, sortir le gel de la chambre de coloration .le gel est prêt pour l'interprétation .
 19. *Interprétation des résultats*

La majorité des protéines monoclonales migrent du cote cathodique, dans la region des gamma du protidogramme, mais du fait de leur nature anormale , elles peuvent migrer dans la zone des globulines .

La proteine monoclonale doit occuper la meme position et avoir la meme forme que la bande anormale de protéinogramme. La proteine anormale est identifiée par les antiséra avec lesquelles elle a réagi .

Dans le cas de faible concentration d'une protéine anormale, celle -ci peut apparaitre comme une bande dans un environnement d'immunoglobuline polyclonale normal.

Une bande peut aussi être détectée dans un bruit de fond polyclonal lorsqu'il y a augmentation polyclonale des immunoglobulines.

3. La néphélométrie Laser

Principe :

L'Immunonéphélométrie a rayon laser est réalisée sur un néphélomètre, elle est basée sur la mesure de la dispersion d'un rayon LASER par complexes immuns formés en milieu liquide. Le LASER (Light Amplification by Stimulated Emission of Radiation) est un émetteur de lumière monochromatique dans le visible ou l'infrarouge, cohérente, possédant une intensité élevée et susceptible d'être concentrée en un réseau très fin. Lorsque l'on met dans la cuve de mesure une protéine et l'antisérum spécifique correspondant, et, dans certaines conditions opératoires (milieu réactionnel, nature et concentration des réactifs, temps des réactions, température...), l'intensité des rayons dispersés est proportionnelle a la quantité de complexes immuns formés. (105)

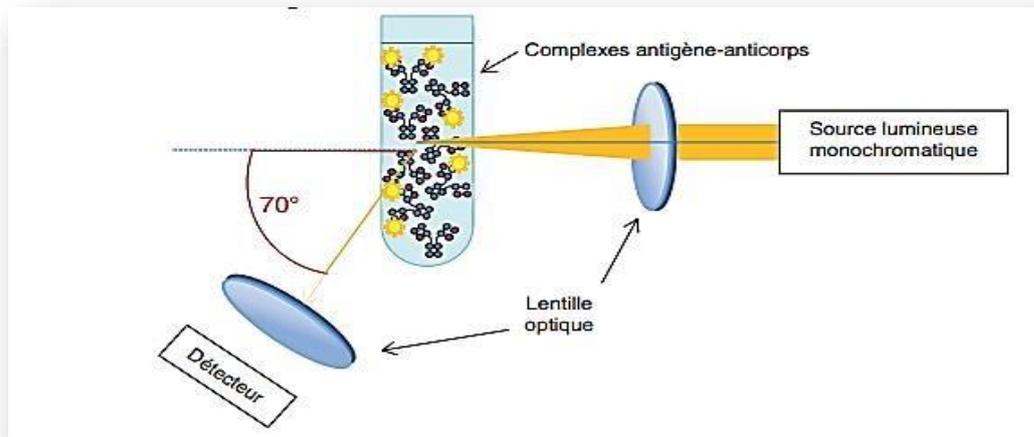


Figure 13: principe de la néphélémie (méthodes en immunologie, édition 2013)

Résultats et discussions

I. Profil démographique :

Nous avons recensé 1290 cas de MM répondant aux critères d'inclusion, du avril 2013 à avril 2022, dans l'établissement spécialisé dans la lutte contre le cancer.

1. Répartition des cas selon le sexe :

Tableau 10: Répartition des patients selon le sexe.

| Sexe | Effectif (N) | Pourcentage (%) |
|-------|--------------|-----------------|
| Homme | 662 | 48,7 |
| Femme | 628 | 51,3 |
| Total | 1290 | 100% |

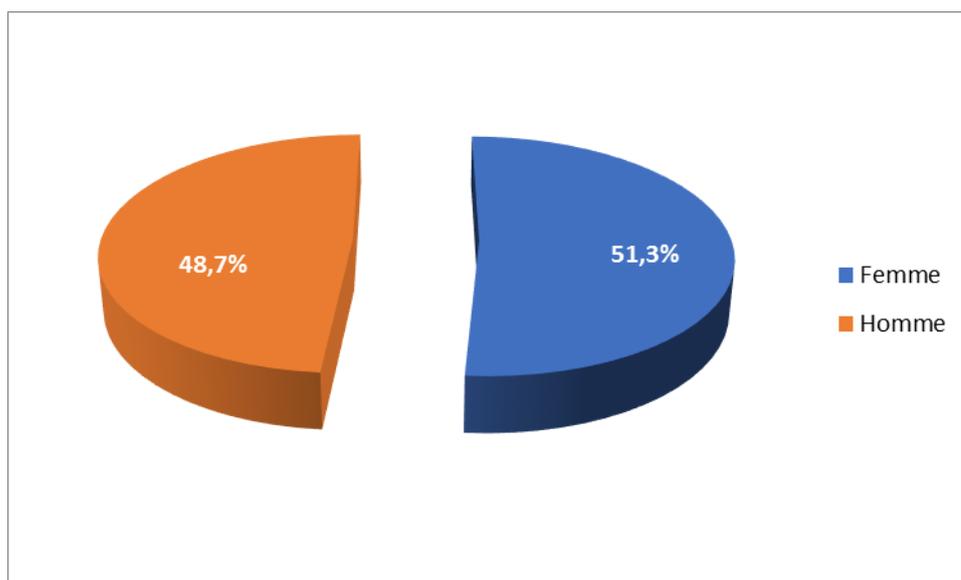


Figure 14: Répartition des patients en fonction du sexe

Notre série a noté une légère prédominance féminine avec un pourcentage de 51,3 %. Le sexe ratio H/F est 0,95.

2. Répartition des cas selon l'âge :

Tableau 11: Répartition des patients selon la tranche d'âge

| Age (ans) | Effectif (N) | Pourcentage |
|-----------|--------------|-------------|
| 20-30 | 5 | 0,4 |
| 31-40 | 26 | 2 |
| 41-50 | 135 | 10,5 |
| 51-60 | 244 | 19 |
| 61-70 | 345 | 26,7 |
| 71-80 | 353 | 27,3 |
| 81-90 | 169 | 13,1 |
| 91-100 | 13 | 1 |

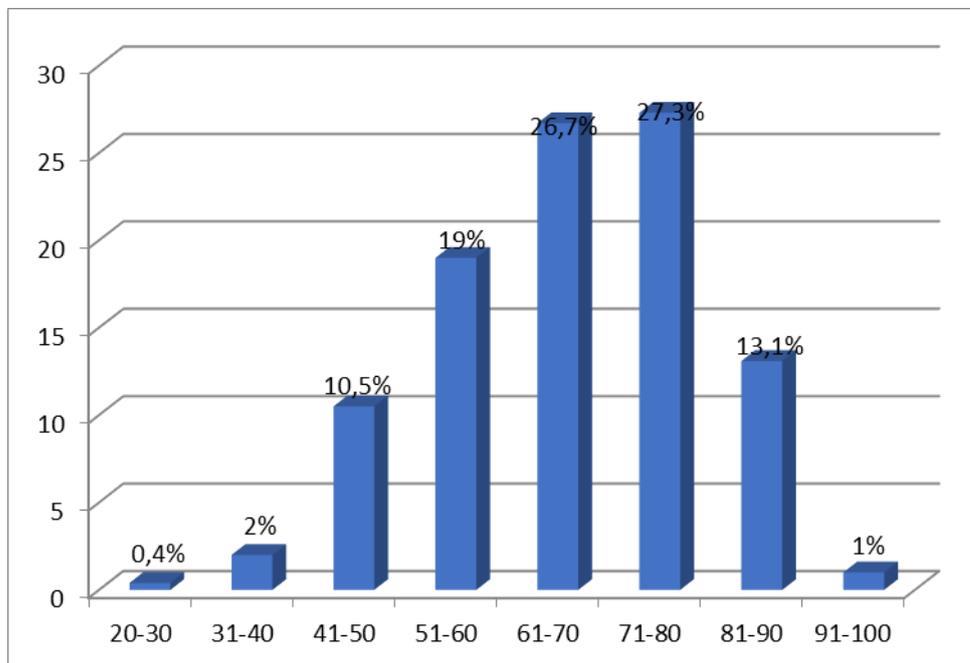


Figure 15: Répartition des patients en fonction de l'âge

Résultats :

L'âge moyen de nos patients est de 66,4 ans se trouve dans (61-70) dont le pourcentage est 26,7% avec des extrêmes allant de 24 à 99 ans. Un maximum de fréquence est observé dans la tranche d'âge comprise entre 71 et 80 ans avec une majorité de 27,3% cela peut être expliqué par le fait du vieillissement, donc un système immunitaire plus faible avec une susceptibilité aux infections; alors que le nombre de cas recensés chez les plus jeunes est le plus faible correspond à un taux de 0,4%.

Les résultats de la répartition de nos patients selon l'âge sont en accord avec celles de la littérature. **Kyle** et collaborateurs (2003) (106) ont montré une prédominance de la maladie dans la tranche d'âge supérieure à 70 ans. Aussi, **Cairolì** et collaborateurs (2013) (107) ont remarqué que cette maladie touche les sujets âgés.

Selon **Saïdi** (2013) (108), la moyenne d'âge est de 60 ans en Algérie ; elle est de 65 ans dans la majorité des études publiées par **Rajkumar** (2013) (109) aux Etats Unis. Ces résultats sont en accord avec les nôtres car celles-ci se trouvent dans la tranche d'âge médiane qui se situe entre (61-70).

Le pourcentage le plus faible 0,4% est observé chez les patients âgés de moins de 30 ans, donc on peut conclure que cette maladie qui est une hémopathie rare commence à apparaître chez ces patients et cela peut être expliqué par le changement du mode de vie.

3. Répartition des cas en fonction des classes d'âge et du sexe :**Tableau 12: Répartition des patients en fonction des classes d'âge et du sexe**

| Age (ans) | Femmes | Hommes |
|-----------|--------|--------|
| 20-30 | 4 | 1 |
| 31-40 | 15 | 11 |
| 41-50 | 72 | 63 |
| 51-60 | 141 | 103 |
| 61-70 | 177 | 168 |

| | | |
|---------------|-----|-----|
| 71-80 | 173 | 180 |
| 81-90 | 72 | 97 |
| 91-100 | 8 | 5 |

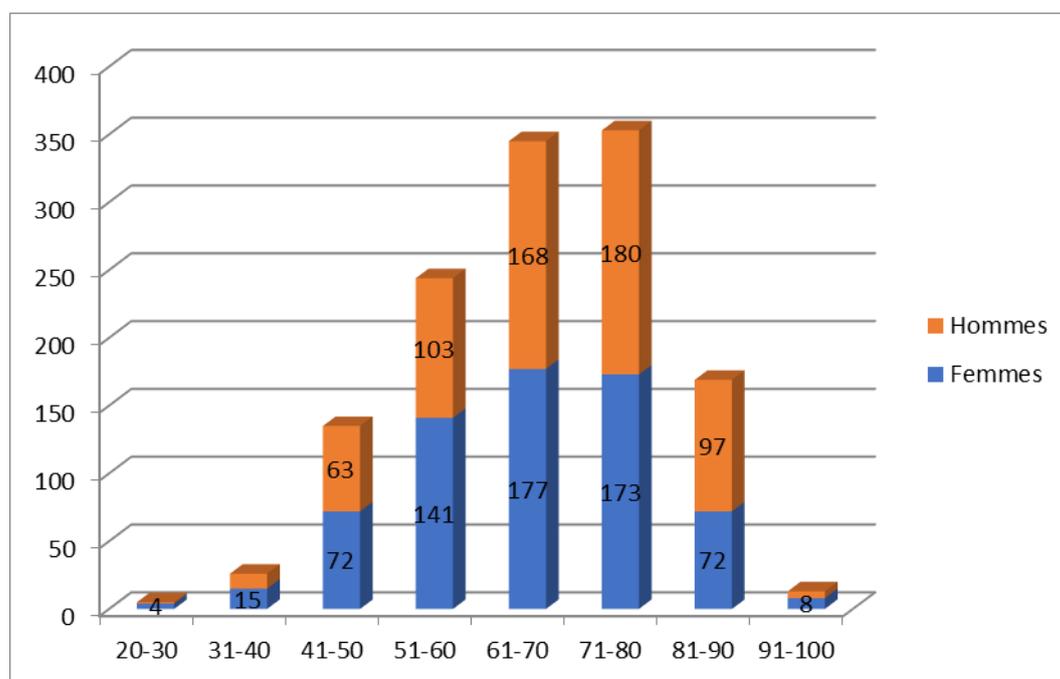


Figure 16: Répartition des patients en fonction de l'âge et du sexe

Résultats :

Nous avons constaté que les femmes sont majoritairement plus touchées par cette pathologie que les hommes dans les tranches d'âge inférieur à 70 ans.

Au contraire, depuis l'âge de 70 ans, on a constaté une prédominance masculine de la maladie.

II. Profils biologiques de la population étudiée :

1- Isotype du composant monoclonal :

L'immunofixation a été réalisée chez 1090 patients présentant une immunoglobuline monoclonale dans leurs sérums, 200 patients n'ont pas bénéficié de cette technique

Sachant que 48 patients présentent des composants bi et tri clonaux

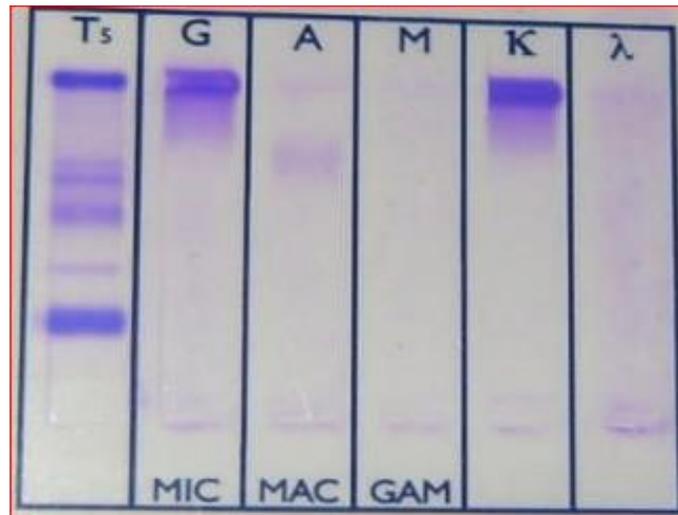


Figure 17: Mise en évidence d'un composant monoclonal de type IgGκ

Tableau 13: Répartition des patients selon l'isotype du CM

| Type d'Ig | IgG | IgM | IgA | IgD | CL | Non sécrétant |
|--------------|------------|-----------|------------|-----------|-----------|---------------|
| Type κ | 400 | 28 | 137 | 5 | 40 | / |
| Type λ | 305 | 9 | 88 | 6 | 55 | / |
| Total | 705 | 37 | 225 | 15 | 95 | 13 |

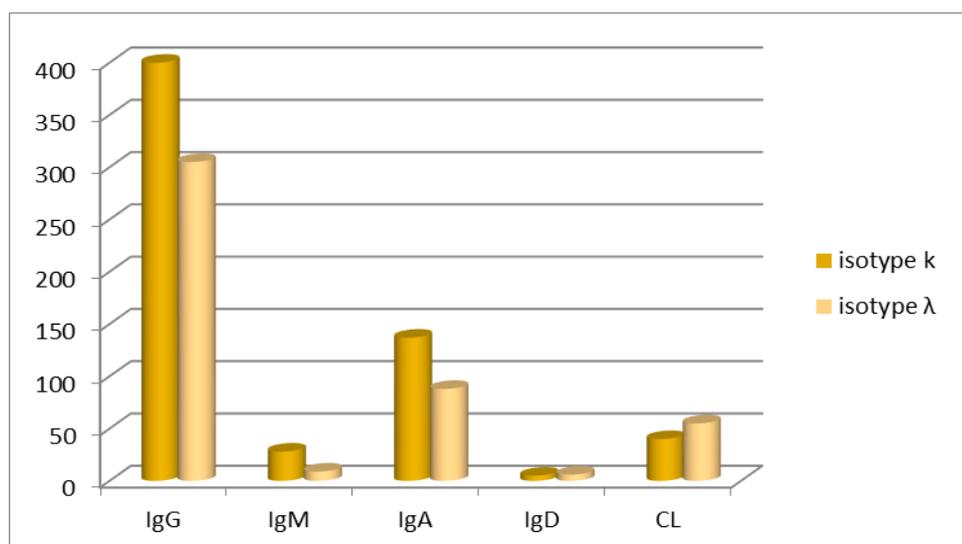


Figure 18: Répartition des patients en fonction de l'isotype du composant monoclonal

Résultats :

L'IgG était l'immunoglobuline monoclonale la plus dominante dans notre série chez 705 patients, avec prédominance de l'IgG kappa (36,7% des cas).c'est le type qui représente plus de 75% des immunoglobulines du sérum humain normal **Gueye** (2001) (110)

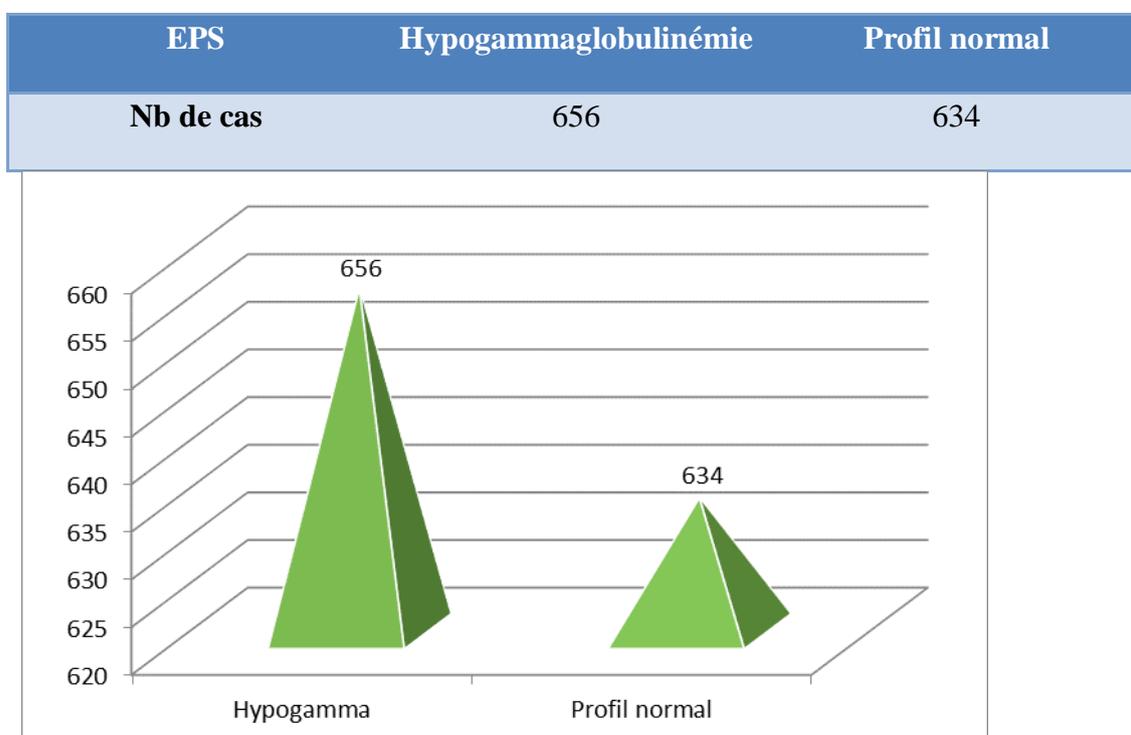
2- Exploration des résultats du dosage pondéral :**A : Taux d'immunoglobuline monoclonale :**

La quantification du CM présent dans le sérum par la technique laser néphéléométrique a révélé des concentrations comprises entre < 1 et 86g/l chez les 1275 patients présentant un myélome sécrétant.

B : Dosage du taux des immunoglobulines polyclonales

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

L'hypogammaglobulinémie a été rencontré chez 656 patients, les autres avaient un profil normal.

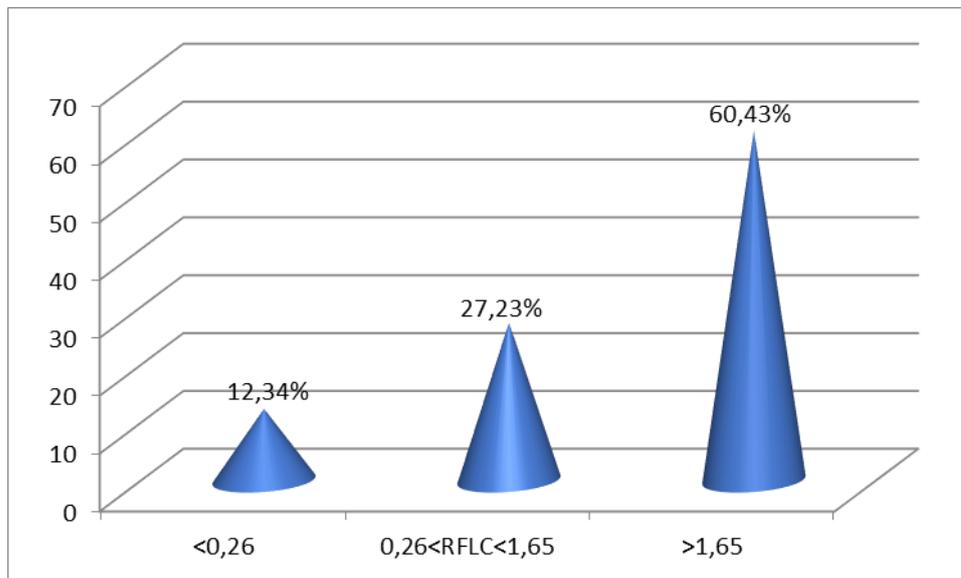
Tableau 14: Répartition des patients selon l'EPS**Figure 19: Répartition des patients selon l'EPS**

C : RFLC :

Le dosage des chaînes légères libres ainsi que le calcul du rapport k/λ ont été effectués chez 235 patients.

Tableau 15: Répartition des cas en fonction du RFLC

| RFLC | <0,26 | 0,26<RFLC<1,65 | >1,65 |
|------|-------|----------------|-------|
| % | 12,34 | 27,23 | 60,43 |

**Figure 20: Répartition des patients en fonction du RFLC****Résultats :**

Parmi les 235 cas contenant une immunoglobuline monoclonale et pour lesquels ce rapport a été effectué, une très grande majorité des cas mis en évidence par EPS, 72,77% avaient un rapport k/λ déséquilibré (<0,26 ou >1,65) ; le reste (27,23%) ayant un rapport normal. Ces résultats sont proches à ceux décrits dans la littérature. (**Wicher 1999**) (107) .

Aussi on a trouvé 60,43% des cas avaient un RFLC>1.65, ce qui signifie que les chaînes légères k sont plus nombreuses par rapport aux chaînes légères λ .

3- Protéinurie de Bence Jones :

Tableau 16: Répartition en fonction de la présence ou l'absence de la PBJ

| PBJ | Présence | Absence | Non identifié |
|-----|----------|---------|---------------|
| % | 30,2 | 26,9 | 42,9 |

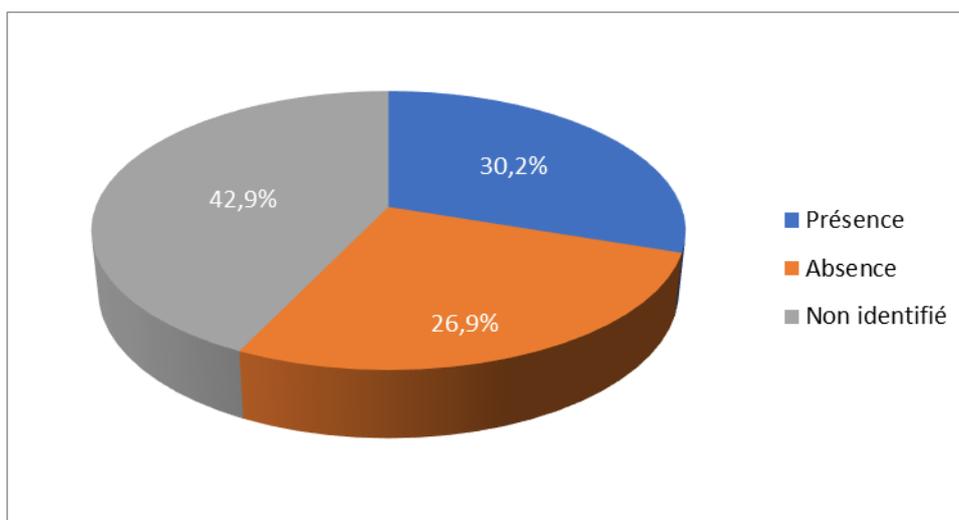


Figure 21: Répartition des patients selon la présence ou non de la PBJ

Résultat :

La recherche des protéines urinaires est réalisée chez 737 patients. Nous avons constaté que la PBJ est présente chez 30,2% des cas.

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

III. Aspect Pronostic

1- Albumine :

Tableau 17: Répartition des patients en fonction du taux d'albumine

| Taux | < 35 | ≥35 |
|---------------|------|-----|
| Nombre de cas | 297 | 993 |

| | | |
|---|----|----|
| % | 23 | 77 |
|---|----|----|

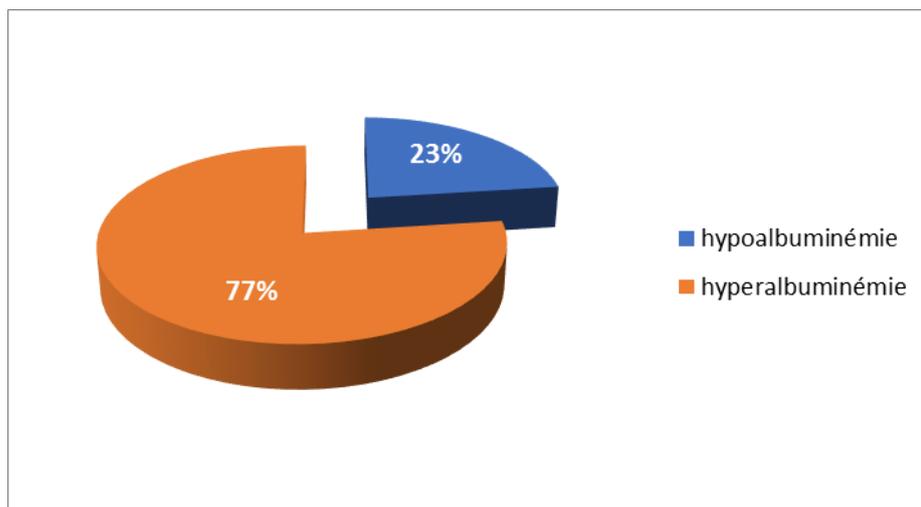


Figure 22: Répartition des patients en fonction du taux d'albumine

Résultat :

Les résultats obtenus ont montré qu'une minorité des patients présentent une hypoalbuminémie, donc inférieure à 35g/l avec des concentrations de (2,48-34,91) g/l ce qui signifie le passage de l'albumine dans les urines à travers le glomérule qui a été lésé (dysfonctionnement rénal). Ces résultats sont inférieurs à ceux trouvés par **Moureau** (2009) (40% des cas). (112)

2- β -2-microglobuline :

La β 2-microglobuline est un facteur pronostique très important, il a été réalisé chez 560 patients, les résultats de son dosage sont illustrés dans le tableau suivant :

Tableau 18: Répartition en fonction de la β 2-microglobuline

| Taux mg/l | <3,5 | 3,5< β 2-m<5,5 | >5,5 |
|----------------------|------|----------------------|------|
| Nombre de cas | 182 | 130 | 248 |

Nos résultats s'accordent avec les données de la littérature. En effet, nous avons trouvé un taux sérique très élevé de 67,5% chez la plupart des patients dont les valeurs

sont comprises entre (0,26-88,1) mg/l, ce qui prouve que c'est un paramètre biologique capital dans le pronostic du MM d'après **Marolla** et collaborateurs (2008) (113)

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

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

Tableau 19: Répartition des patients selon les critères de l'ISS.

| Stade | Caractéristiques | Nombre de cas |
|------------|---------------------------|---------------|
| I | B2m<3,5g/l_Albumine>35g/l | 1 |
| II | Ni I ni II I | 511 |
| III | B2-m>5,5 | 248 |

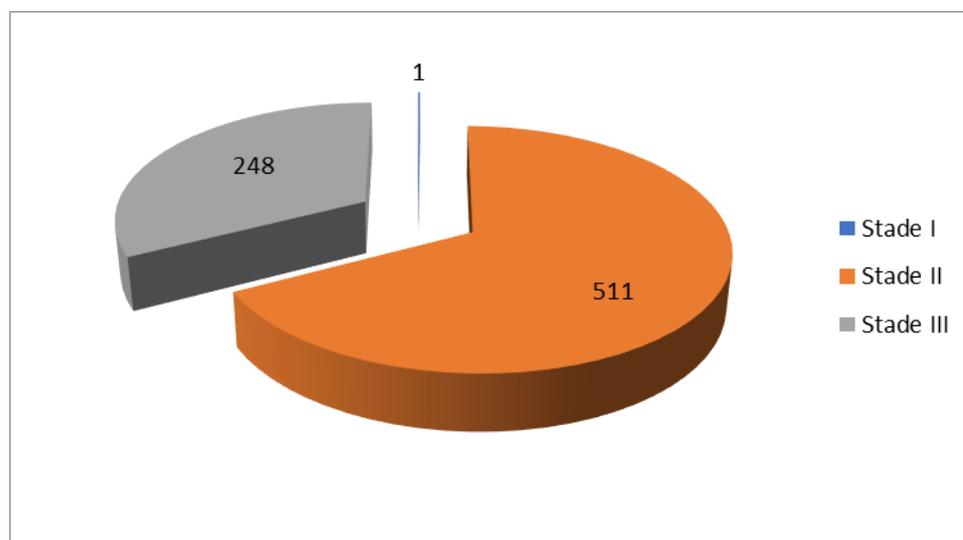


Figure 23: Répartition des patients selon l'ISS.

Résultats :

Selon la classification d'ISS, 33% de nos patients sont découverts au stade III contre 67% pour les stades II et moins de 0,2% au stade primaire. Nous avons constaté que la majorité de nos malades sont à un stade déjà avancé ; Ceci est corrélé au retard de consultation et de diagnostic pour la majeure partie de nos patients.

Conclusion

Le MM n'est pas une affection rare dans l'établissement spécialisé dans la lutte contre le cancer. Comme dans la littérature rapportée, la maladie atteint surtout les sujets âgés. L'âge moyen dans notre série était de 66,4 ans mais avec prédominance féminine.

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

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

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

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

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

A la fin, notre espoir est de réaliser des études multicentriques, à l'échelle nationale, qui aboutiront à l'élaboration d'un référentiel Algérien, permettant d'unifier nos protocoles thérapeutiques, ceci pourrait améliorer la qualité de prise en charge de nos malades par l'introduction de nouvelles molécules dont l'utilisation est moins

contraignante que la réalisation de l'autogreffe dans notre pays qui nécessite une
couverture sociale généralisée.

Rréférences bibliographiques

- 1/Corso, A. & Mangiacavalli, S. NON-SECRETORY MYELOMA: READY FOR A NEW DEFINITION? *Mediterr. J. Hematol. Infect. Dis.* **9**, e2017053 (2017)
- 2/Abe, M. (2014). [Cytokines and myeloma bone disease]. *Clin Calcium* **24**, 871-878.
- 3/Anderson, K.C., and Carrasco, R.D. (2018). Pathogenesis of myeloma. *Annu Rev Pathol* **6**, 249-274.
- 4/Anderson, K.C. (2017). Multiple myeloma: a clinical overview. *Oncology (Williston Park)* **25 Suppl 2**, 3-9.
- 5/ Kyle, R. A. *et al.* Prevalence of monoclonal gammopathy of undetermined significance. *N. Engl. J. Med.* **354**, 1362–1369 (2006).
- 6/Kyle, R. A. & Rajkumar, S. V. Monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Br. J. Haematol.* **134**, 573–589 (2006).
- 7/Rajkumar, S. V. *et al.* International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *Lancet Oncol.* **15**, e538–e548 (2014).
- 8/ El Maataoui et al. Les gammopathies monoclonales : actualités physiopathologiques et classification 2021
- 9/Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al. (Eds): WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoïde tissues (Revised 4th edition). IARC Lyon 2017.
- 10/Kyle RA, History of multiple myeloma .2009
- 11/Kyle, R. A. *et al.* Clinical course and prognosis of smoldering (asymptomatic) multiple myeloma. *N. Engl. J. Med.* **356**, 2582–2590 (2007).
- 12/Rajkumar SV. Dyscrasies plasmocytaires.Ouvrage Goldman's Cecil Medicine Cancérologie. 2013; Chapitre193:p125.
- 13/Klein, B *et al.* . Survival and proliferation factors of normal and malignant plasma cells. *Int J Hematol* **78**, 106-113 (2003).
- 14/Palumbo, A., and Anderson, K. Multiple myeloma. *N Engl J Med* **364**, 1046-1060 (2011).
- 15/Bataille, R., and Harousseau, J.L.. Multiple myeloma. *N Engl J Med* **336**, 1657-1664 (1997).
- 16/Anderson, K.C., and Carrasco, R.D. Pathogenesis of myeloma. *Annu Rev Pathol* **6**, 249-274 (2011)
- 17/ Siegel, R. L., Miller, K. D. & Jemal, A. Cancer statistics, 2019. *CA. Cancer J. Clin.* **69**, 7–34 (2019).

- 18/ *Estimation nationale de l'incidence et de la mortalité par cancer en France entre 1980 et 2012: étude à partir des registres des cancers du réseau Francim.* (Institut de veille sanitaire, 2013).
- 19/ Kyle, R. A. *et al.* Review of 1027 patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Mayo Clin. Proc.* **78**, 21–33 (2003).
- 20/ Alexander, D. D. *et al.* Multiple myeloma: A review of the epidemiologic literature. *Int. J. Cancer* **120**, 40–61 (2007).
- 21/ Avet-Loiseau, H. & Corre, J. Cytogénétique et génétique moléculaire du myélome multiple. *Rev. Francoph. Lab.* **2019**, 50–57 (2019).
- 22/ Rajkumar, S. V. Multiple myeloma: 2018 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am. J. Hematol.* **93**, 1091–1110 (2018).
- 23/ Bianchi, G. & Munshi, N. C. Pathogenesis beyond the cancer clone(s) in multiple myeloma. *Blood* **125**, 3049–3058 (2015).
- 24/ Fonseca R, Harrington D, Oken MM, Dewald GW, Bailey RJ, Van Wier SA, et al. Biological and prognostic significance of interphase fluorescence in situ hybridization detection of chromosome 13 abnormalities (delta13) in multiple myeloma: an eastern cooperative oncology group study. *Cancer Res* 2002;62:715–20
- 25/ Facon T, Avet-Loiseau H, Guillermin G, Moreau P, Genevieve F, Zandecki M, et al. Chromosome 13 abnormalities identified by FISH analysis and serum beta-2-microglobulin produce a powerful myeloma staging system for patients receiving high-dose therapy. *Blood* 2001;97:1566–71.
- 26/ Shaughnessy Jr. J, Tian E, Sawyer J, McCoy J, Tricot G, Jacobson J, et al. Prognostic impact of cytogenetic and interphase fluorescence in situ hybridization-defined chromosome 13 deletion in multiple myeloma: early results of total therapy II. *Br J Haematol* 2003;120:44–52.
- 27/ Avet-Loiseau H, Attal M, Moreau P, Charbonnel C, Garban F, Hulin C, et al. Genetic abnormalities and survival in multiple myeloma: the experience of the Intergroupe francophone du myélome. *Blood* 2007;109: 3489–95
- 28/ Moreau P, Facon T, Leleu X, Morineau N, Huyghe P, Harousseau JL, et al. Recurrent 14q32 translocations determine the prognosis of multiple myeloma, especially in patients receiving intensive chemotherapy. *Blood* 2002;100:1579–83

- 29/ Keats JJ, Reiman T, Maxwell CA, Taylor BJ, Larratt LM, Mant MJ, et al. In multiple myeloma, t(4;14)(p16;q32) is an adverse prognostic factor irrespective of FGFR3 expression. *Blood* 2003;101:1520–9.
- 30/ Santra M, Zhan F, Tian E, Barlogie B, Shaughnessy Jr. J. A subset of multiple myeloma harboring the t(4;14)(p16;q32) translocation lacks FGFR3 expression but maintains an IGH/MMSET fusion transcript. *Blood* 2003;101:2374–6.
- 31/ Fonseca R, Blood E, Rue M, Harrington D, Oken MM, Kyle RA, et al. Clinical and biologic implications of recurrent genomic aberrations in myeloma. *Blood* 2003;101:4569–75.
- 32/ Drach J, Ackermann J, Fritz E, Krömer E, Schuster R, Gisslinger H, et al. Presence of a p53 gene deletion in patients with multiple myeloma predicts for short survival after conventional-dose chemotherapy. *Blood* 1998;92:802–9.
- 33/Shaughnessy J. Amplification and overexpression of CKS1B at chromosome band 1q21 is associated with reduced levels of p27(Kip1) and an aggressive clinical course in multiple myeloma. *Hematology (Am Soc Hematol Educ Program)* 2005;10(Suppl. 1):117–26.
- 34/ Bouatay A et al. Myélome multiple: aspect clinique, diagnostic biologique et pronostic. *Immuno-analyse & Biologie Spécialisée*. 2013;28(1):30-35.
- 35/Manier S . Myélome multiple : diagnostic clinique et perspective de traitement. Recommandations de l'International Myeloma Working Group (IMWG). *Immuno-analyse & Biologie Spécialisée*. 2011;26(3):125-136.
- 36/Gyan E, Alexis M , Benboubker L et al. Référentiels de prise en charge des cancers : Onco-hématologie .2014 ; 43-51
- 37/ Touaoussa A . aspect clinico biologique et évolutif du myélome multiple. Thèse pour l'obtention du diplôme de spécialité en médecine option : biologie médicale royaume du Maroc université Sidi mohammed Ben Abdellah faculté de médecine et de pharmacie de Fes .2015 ; 6-42
- 38/Szymanowicz A., Cartier B., Couaillac JP., Gibaud C., Poulin G., Rivière H., Le Carrer D. (2006). Proposition de commentaires interprétatifs prêts à l'emploi pour l'électrophorèse des protéines sériques, *Ann Biol Clin*, 64(4):367-380
- 39/Guenet L., Decaux O., Lechartier H., Ropert M., Grosbois B. (2007). Intérêt du dosage des chaînes légères libres d'immunoglobulines sériques pour le diagnostic et le suivi des gammopathies monoclonales. *La revue de médecine interne*, 28 (10):689-698

- 40/Retornaz F., Potard I., Franqui C., Benezech L., Halfon P., Rousseau F., Merlin M., Molines M. (2010). Diagnosis and management of monoclonal gammopathy detected on electrophoresis. *Annales de Gériatriologie*, 3(1):15-21
- 41/ Nicola Giuliani. Données actuelles sur la physiopathologie des lésions osseuses du myélome. Mise au point *Hématologie* 2008
- 42/S. Choquet, L. Musset : Dosage des chaînes légères libres d'immunoglobulines : indications et interprétation, Serum-free light chain analysis: indications and interpretation, *Correspondances en Onco-hématologie - Vol. IV - n° 3 - juillet-aout-septembre 2009*, page 135
- 43/PRÉCIS DE BIOPATHOLOGIE ANALYSES MÉDICALES SPÉCIALISÉES; 2016
- 44/Bradwell AR, Serum Free Light Chain Analysis; 5th Edition
- 45/Moreau P. (2009). Myélome multiple : historique, incidence et clinique du myélome multiple. Ed : John Libbey Eurotext. p 59, pp3-6
- 46/Marolla M., Lefrère F., Traineau R. (2008). *Hématologie, transfusion sanguine et soins infirmiers : Myélome multiple*. Ed : 4ème Lamarre. p 200, pp118-119
- 47/ Vaubourdolle M. (2007). *Biochimie Hématologie : Maladie de Kahler*. Ed.: wolters kluwer 3ème édition (paris), p 1116, pp 958
- 48/ San- Miguel JF., Gutierrez NC., Mateo G., Orfao A. (2006). Conventional diagnostics in multiple myeloma. *European Journal of Cancer*, 42:1510-1519
- 49/Le Bricon T. (2002). Identification et dosage des protéines urinaires au laboratoire d'analyses. *Ann Biol Clin*, 60(5):525-540
- 50/ Chawla, S. S. et al. Clinical course and prognosis of non-secretory multiple myeloma. *Eur. J. Haematol.* 95, 57–64 (2015).
- 51/Rivier O. Chaînes légères libres d'immunoglobulines et gammopathies, utilité du dosage dans le sérum. *Forum Med Suisse* 2012; 12(29–30):585–592)
- 52/Choquet, L. Musset : Dosage des chaînes légères libres d'immunoglobulines : indications et interprétation, Serum-free light chain analysis: indications and interpretation, *Correspondances en Onco-hématologie - Vol. IV - n° 3 - juillet-aout-septembre 2009*, page 135
- 53/Caudie C et al ; Valeurs usuelles et utilité diagnostique de la β 2-microglobuline dans le liquide céphalorachidien ; 2005.

- 54/Barlogie B ; High-dose therapy and innovative approaches to treatment of multiple myeloma ; 2001.
- 55/ Lodé L et al ; Facteurs pronostiques biologiques dans le myélome multiple ; 2005.
- 56/ PRÉCIS DE BIOPATHOLOGIE ANALYSES MÉDICALES SPÉCIALISÉES ; 2013.
- 57/Paule B et al. Facteurs pronostiques dans le myélome multiple, 1998
- 58/ Van de Donk NWCJ et al. CD38 antibodies in multiplemyeloma: back to the future. *Blood*. 2018
- 59/Hebraud B et al. Role of additional chromosomal changes in multiple myeloma : the IFM experience ; 2015
- 60/ Chretien ML et al ;Understanding the role of hyperdiploidy in myeloma prognosis ;2015.
- 61/ Palumbo A et al. Revised International Staging System for Multiple Myeloma ;2015.
- 62/Salomon Manier , Karma Z. Salem , Jihye Park , Dan A. Landau , Gad Getz et Irene M. Ghobrial : NATURE REVIEWS | CLINICAL ONCOLOGY
- 63/ Hebraud B et al ; Major independent prognostic factor in young patients with myeloma ; 2014.
- 64/Dejoie, T., Lakomy, D., Caillon, H., Pegourié, B. & Decaux, O. IFM (Intergroupe francophone du myélome) recommendations for uniform interpretation of serum and urine protein electrophoresis in multiple myeloma diagnosis and follow-up. *Ann. Biol. Clin. (Paris)* 429–441 (20167-8)
- 65/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).
- 66/on behalf of the International Myeloma Working Group²⁷ *et al.* International Myeloma Working Group guidelines for serum-free light chain analysis in multiple myeloma and related disorders. *Leukemia* **23**, 215–224 (2009).
- 67/Oyaert, M., Delforge, M. & Boeckx, N. Use of multiparameter flow cytometry in multiple myeloma and other plasma cell neoplasms. *Belg. J. Hematol.* **6**, 46–53
- 68/Laforet, M. *et al.* Evolution in the treatment of multiple myeloma and impact on dialysis independence: data from a French cohort from 1999 to 2014. *Blood Cancer J.* **6**, e409–e409 (2016).

- 69/Oyajobi, B. O. Multiple myeloma/hypercalcemia. *Arthritis Res. Ther.* **9 Suppl 1**, S4 (2007).
- 70/Ludwig, H. et al. Current Multiple Myeloma Treatment Strategies with Novel Agents: A European Perspective. *Oncologist* 2010; 15: 6-25
- 71/ I. Azaïs et al. Nouvelles thérapies du myélome. *Revue du rhumatisme* 2010 ; 77 21–27.
- 72 /JL.Harousseau. Traitement de première ligne du myélome multiple. Correspondance en onco-hématologie. Vol IV-n3-juillet-Aout- Septembre 2009.
- 73/RAJKUMAR SV. Myeloma today: Disease definitions and treatment advances. *Am. J. Hematol.* 2016 ; 91 : 90–100.
- 74/Bataille R et al. Myélome multiple des os : Etude rétrospective des facteurs pronostiques à partir d'une série de 243 malades. *La revue de rhumatisme* 1979; 46(2):77-83.
- 75/ I Benyaichi. Le myélome multiple à propos de 98 cas. Thèse de médecine, Rabat, thèse N°151/2001.
- 76/L. Geffray et al. Actualités thérapeutiques dans le myélome multiple. *La Revue de médecine interne* 2009 ; 30: 465–468.
- 77 / 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* 2007; 1: 183–96.
- 78/Harousseau JL, Attal M, et al. Bortezomib plus dexamethasone is superior to vincristine plus doxorubicin plus dexamethasone as induction treatment prior to autologous stem-cell transplantation in newly diagnosed multiple myeloma: results of the IFM 2005–01 phase III trial. *J Clin Oncol* (2010), 28:4621–4629.
- 79/GREIPP PR, SAN MIGUEL J, DURIE BG, CROWLEY JJ, BARLOGIE B, BLADÉ J, et al. International staging system for multiple myeloma. *J. Clin. Oncol.* 2005; 23 (15): 3412-3420.
- 80/Moreau P, et al. Bortezomib plus dexamethasone versus reduced dose bortezomib, thalidomide plus dexamethasone as induction treatment before autologous stem cell transplantation in newly diagnosed multiple myeloma. *Blood* (2011), 118:5752–5758; quiz 5982.

- 81/Richardson PG, et al. Lenalidomide, bortezomib, and dexamethasone combination therapy in patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Blood* (2010), 116:679–686.
- 82/ Reeder CB, et al. Cyclophosphamide, bortezomib and dexamethasone induction for newly diagnosed multiple myeloma: high response rates in a phase II clinical trial. *Leukemia* (2009), 23:1337–1341.
- 83/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* 2013;31(26):3279–87.
- 84/Moreau P, et al. Comparison of 200mg/m² melphalan and 8 Gy total body irradiation plus 140mg/m² melphalan as conditioning regimens for peripheral blood stem cell transplantation in patients with newly diagnosed multiple myeloma: final analysis of the Intergroupe Francophone du Myélome randomized trial. *Blood* 2002; 99: 731–5.
- 85/Cavo M, et al. Prospective, randomized study of single compared with double autologous stem-cell transplantation for multiple myeloma: Bologna 96 clinical study. *J ClinOncol* 2007; 25: 2434–41.
- 86/Attal.M, et al.
single versus double autologus stem cell transplantation for multiple myeloma. *N Eng J Med* 2003; 349: 2495-502.
- 87/Attal .M, et al. Maintenance therapy with Thalidomide improves survival in patients with multiple myeloma. *Blood* 2006; 108: 3289–94.
- 88/ Cavo M, et al. Bortezomib thalidomide–dexamethasone is superior to thalidomide–dexamethasone as consolidation therapy after autologous hematopoietic stem cell transplantation in patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Blood* 2012;120(1):9–19.
- 89/Robert Z .Orlowski, Don A. Gabriel. Myélome multiple Netter. Précis de médecine interne, SECTION VIII, Affections hématologiques 2011 ; p : 594-599.
- 90/Attal M, et al. Lenalidomide maintenance after stem-cell transplantation for multiple myeloma. *N Engl J Med* 2012;366(19):1782–91.
- 91/Mateos MV, et al. Bortezomib plus melphalan and prednisone compared with melphalan and prednisone in previously untreated multiple myeloma: updated follow-up

- and impact of subsequent therapy in the phase III VISTA trial. *J Clin Oncol* (2010), 28:2259–2266.
- 92/Mateos MV, et al. Bortezomib, melphalan, and prednisone versus bortezomib, thalidomide, and prednisone as induction therapy followed by maintenance treatment with bortezomib and thalidomide versus bortezomib and prednisone in elderly patients with untreated multiple myeloma: a randomized trial. *Lancet Oncol* (2010), 11:934–941.
- 93/Palumbo A, et al. Safety of thalidomide in newly diagnosed elderly myeloma patients: a meta-analysis of data from individual patients in six randomized trials. *Haematologica* (2013), 98 :87–94.
- 94/C. FONTAN et Valérie Pottier, « Etude du myélome multiple au travers de l'imagerie », Université de Bordeaux, Toulouse, 2014.
- 95/Rajkumar SV. Zoledronic acid in myeloma: MRC Myeloma IX. *Lancet* 2010;376:1965—6.
- 96/Hsi ED, Steinle R, Balasa B, et al. CS1, a potential new therapeutic antibody target for the treatment of multiple myeloma. *Clin Cancer Res* 2008
- 97/Lonial S, Dimopoulos M, Palumbo A, et al. Elotuzumab therapy for relapsed or refractory multiple myeloma. *N Engl J Med* 2015.
- 98/ Blade J, Dimopoulos M, Rosinol L, Rajkumar SV, Kyle RA. Smoldering (asymptomatic) multiple myeloma: current diagnostic criteria, new predictors of outcome, and follow-up recommendations. *J Clin Oncol* 2010
- 99/Kyle RA, Rajkumar SV. Criteria for diagnosis, staging, risk stratification and response assessment of multiple myeloma. *Leukemia* 2009
- 100/Rajkumar, S.V. (2009). Multiple myeloma. *Curr Probl Cancer* 33, 7-64.
- 101/ Lee JW, Lee JE. Local radiotherapy for palliation in multiple myeloma patients with symptomatic bone lesions. *Radiat Oncol J* 2016;34:59–63.
- 102/ The Surgeon's Committee of the Chinese Myeloma Working Group of the International Myeloma Foundation. Consensus on surgical management of myeloma bone disease. *Orthop Surg* 2016;8:263–9.
- 103/ Letonturier.P., 1998. Immunologie générale. Eddition Masson Paris.P : 100-107
- 104 / Biomnis,. Immunofixation. Précis de biopathologie analyses médicales spécialisées. 2012

- 105/Male.D.,1991.Immunology an illustrated out line nephelemetry. Ed Gower, medical publishing-LONDON
- 106/Kyle RA., Gertz MA., Witzig TE., Lust JA., Lacy MQ., Dispenzieri A., Fonseca R.,Rajkumar SV., Offord JR., Larson DR., Plevak ME., Therneau TM., Greipp PR. (2003).Review of 1027 patients with newly diagnosed multiple myeloma.Mayo Clinic Proceedings,78:21-33.
- 107/Cairolì A., Duchosal MA. (2013). Myélome multiple: diagnostic et perspectives thérapeutique.Forum Med Suisse, 13(38):746–751.
- 108/Saïdi M. (2013). Myélome multiple - anémie carencielle.10th Maghrebian Congress of Hematology. Magazine mensuel de santé N°18. Ed : Media Pub Santé. 2-48.
- 109/Rajkumar SV. (2013). Dyscrasies plasmocytaires. In: Goldman L., Schafer AI. Cecil
- 110/Gueye N. (2001). Myélome multiple aspects cliniques et évolutifs (A propos de 22 observations colligées à la Clinique Médicale-CHU Aristide Le Dantec).Thèse pour obtenir le grade de docteur en médecine, Université Cheikh Anta Diop de DAKAR, Faculté de médecine, de pharmacie et d'odonto-stomatologie, p101.
- 111/WICHER JT , PRICE CP, SPENCER K (1999). Manual of clinical laboratory immunology,1225P.
- 112/Moreau P. (2009). Myélome multiple : historique, incidence et clinique du myélome multiple. Ed : John Libbey Eurotext. p 59, pp3-6.
- 113/Marolla M., Lefrère F., Traineau R. (2008). Hématologie, transfusion sanguine et soins infirmiers : Myélome multiple. Ed : 4ème Lamarre. p 200, pp118-119.
- 114/ Le Loet X. Myélome multiple : physiopathologie, diagnostic, evolution et pronostic, principes du traitement.
- 115/G. Fouquet et al. EMC-Hématologie 12(4), 1-26, 2017
- 116/Hervé Avet-Loiseau. Biologie du myélome multiple :utilité clinique. Bulletin de l'académie Nationale de Médecine 202 (5-6), 923-934, 2018
- 117/ Bouvard, B. *et al.* Gammopathie monoclonale de signification indéterminée, myélome multiple et ostéoporose. *Rev. Rhum.* **77**, 144–148 (2010).
- 118/Roux, S. L'os du myélome multiple : physiopathologie. *Rev. Rhum. Monogr.* **84**, 181–186 (2017).

