

République Algérienne Démographique et Populaire
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique

Université SAAD Dahleb Blida 1

Faculté de médecine



THESE

Pour l'obtention de doctorat en sciences médicales

Impact pronostique des événements osseux et leur prise en charge chez les patients atteints de myélome multiple au diagnostic et au cours de l'évolution de la maladie

Soutenue par

Docteur CHERIF LOUAZANI Lamia

Maitre assistante en hématologie, CHU Blida

Devant les membres de jury

Président	Professeur Ahmed Nacer Redouane	Faculté de médecine d'Alger
Rapporteur	Professeur Ramaoun Mohamed	Faculté de médecine de Blida
Membre	Professeur Ait Ameur Nacera	Faculté de médecine de Tizi-Ouzou
Membre	Professeur Tensaout Farida	Faculté de médecine de Sétif
Membre	Professeur Mehdi Farih	Faculté de médecine d'Alger

Septembre 2025

DÉDICACE



Je dédie ce travail

À mes chers parents,

Je vous dédie ce travail avec une infinie gratitude. Merci pour votre amour inconditionnel, vos innombrables sacrifices et votre soutien sans faille à chaque étape de ma vie.

Vous avez été mes premiers repères, mes premiers modèles. Bien avant les amphithéâtres et les hôpitaux, la médecine se discutait déjà autour de la table familiale. Vous m'avez transmis, sans même le savoir, le goût de la rigueur, l'amour du savoir et le respect de l'engagement. Vous avez ancré en moi une culture de l'exigence, de l'excellence, et ce sens du devoir qui me guide encore aujourd'hui.

À mon époux,

Je tiens à exprimer ma profonde reconnaissance pour ta patience et ta compréhension durant les moments d'incertitude et de fatigue. Ton appui a constitué un pilier essentiel tout au long de ce travail. Grâce à ton écoute, ton encouragement et ta bienveillance, j'ai trouvé la force nécessaire pour mener à bien cette recherche exigeante. Cette thèse est autant le fruit de mon engagement que le reflet de ton accompagnement fidèle.

À mes filles

Merci pour votre patience, vous êtes ma plus grande source de joie et de motivation. Votre tendresse, vos sourires et votre présence lumineuse ont nourri mon courage et m'ont portée bien au-delà de la fatigue et des épreuves.

À mes sœurs,

Même éloignées, vos paroles d'encouragement, vos messages et vos appels ont été pour moi de véritables instants de réconfort et de sérénité dans les moments de doute.

Merci d'avoir été là, chacune à sa manière, pour me soutenir, me rassurer et me rappeler que les liens du cœur ne connaissent ni la distance ni l'absence. Vous avez contribué, sans le savoir, à alléger bien des fardeaux.

À mes grands-parents,

Qui m'ont accompagné tout au long de leur vie par leurs prières, leurs bénédictions et leur bienveillance. Leur sagesse et leur humilité continuent de m'inspirer chaque jour. Ce travail est aussi un hommage à leur mémoire.

À Madame DIDI,

Ma professeure de français au collège, dont la passion pour l'enseignement, la pédagogie et l'élégance de l'expression ont profondément marqué mon parcours. Son décès, survenu des suites d'un myélome multiple, alors que j'étais en début de formation en hématologie, a été une épreuve douloureuse. Puisse cette thèse lui rendre un modeste hommage.

À toute ma famille et ma belle-famille,

Merci pour votre présence, vos encouragements constants, votre compréhension et votre générosité. Vous avez su être là, chacun à votre manière, pour m'épauler tout au long de cette aventure exigeante.

Enfin,

À mes patients atteints de myélome multiple

Merci pour la confiance que vous m'avez témoignée, pour votre courage face à la maladie, vos regards pleins d'espoir et votre dignité. À travers vous, j'ai appris ce que signifient vraiment la résilience, l'humilité et l'humanité. Parce que vous êtes le cœur battant de ce travail, cette thèse vous est dédiée, à vous, et à tous ceux dans le monde qui luttent contre cette maladie.



REMERCEMENTS

De prime abord, je n'étais pas destinée à entreprendre des études médicales. Après un baccalauréat en sciences exactes, la médecine n'était pas un choix réfléchi, mais presque une évidence silencieuse. Fille de médecin, je m'y suis engagée sans réelle conviction initiale, comme portée par une dynamique familiale naturelle.

Puis, peu à peu, quelque chose a changé. La passion s'est installée, nourrie par la richesse des connaissances, l'exigence scientifique, la diversité des domaines et surtout cette curiosité intellectuelle qui ne m'a plus jamais quittée.

Le choix de la spécialité, lui, a été guidé par une rencontre humaine. C'est l'admiration profonde que je porte au Professeur TOUHAMI, pour sa bienveillance, sa simplicité, sa pédagogie exceptionnelle et sa rigueur intellectuelle, qui m'a orientée vers l'hématologie. Grâce à lui, je me suis sentie à ma place, épanouie, passionnée, motivée à aller plus loin.

La carrière universitaire m'est apparue comme une suite logique, presque naturelle, mais le chemin fut long, semé de doutes, de remises en question et d'efforts silencieux. Rédiger puis soutenir une thèse représentait, pour moi, un rêve... devenu aujourd'hui une réalité. Et pour cela, je rends grâce à Dieu.

En effet, je n'aurais jamais pu aller au bout de ce travail sans le soutien, l'aide et la présence généreuse de nombreuses personnes, qui ont su m'éclairer et me porter durant cette étape délicate et exigeante de ma carrière hospitalo-universitaire.

Mes vifs et sincères remerciements s'adressent avant tout au **Professeur Mohamed RAMAOUN**, directeur de cette thèse, sans qui ce travail n'aurait jamais vu le jour.

Merci de m'avoir proposé ce sujet à la fois passionnant et ancré dans notre pratique clinique, et de m'avoir guidée avec rigueur, patience et bienveillance tout au long de sa réalisation. Je vous suis profondément reconnaissante pour le temps que vous m'avez consacré, pour votre disponibilité, ainsi que pour vos remarques précises et vos orientations, qui ont considérablement enrichi ce travail.

Mais au-delà du cadre scientifique, je vous suis également reconnaissante pour l'impact que vous avez eu sur ma formation. À travers vos années d'exercice en tant que chef de service, vous m'avez transmis bien plus qu'un savoir médical : une éthique, une exigence

professionnelle, une attention constante aux patients et une posture humaine qui force le respect.

Votre écoute, votre modestie, votre dévouement, et votre capacité à rester accessible font de vous un véritable modèle. Vous avez su incarner, à mes yeux, ce que signifie être à la fois un enseignant exigeant, un clinicien engagé et passionné et un homme profondément humain. Merci du fond du cœur, Professeur.

J'adresse ma profonde gratitude au **Professeur Redouane AHMED NACER**, président du jury, pour l'honneur qu'il me fait en acceptant de présider cette soutenance. Je le remercie sincèrement pour le temps précieux qu'il a bien voulu consacrer à l'évaluation de ce travail, ainsi que pour la qualité de son expertise et la pertinence de ses remarques. Son regard rigoureux et bienveillant a apporté un éclairage précieux à cette thèse et l'a enrichie, veuillez accepter, cher Maître, l'assurance de mon profond respect.

Mes sincères remerciements s'adressent aux membres du jury, **Professeure AÏT AMEUR Nacera**, **Professeure TENSAOUT Farida** et **Professeur MEHDID Farih**, pour l'honneur qu'ils m'ont accordé en acceptant de faire partie de ce jury et pour l'attention portée à ce travail. Je suis très reconnaissante pour votre contribution à l'enrichissement de cette réflexion. Veuillez agréer, l'expression de mes vifs remerciements.

J'adresse également mes sincères remerciements à toute l'équipe du service d'épidémiologie, et tout particulièrement au **Dr BENYOUBE**, pour son appui inestimable, sa disponibilité, et le temps généreusement consacré à m'accompagner dans ce travail.

Mes remerciements vont également au **Professeur GAMACHE**, chef du service d'épidémiologie du CHU de Blida, pour son soutien, son accueil. Sa collaboration a été d'un grand apport à la réalisation de cette thèse.

Je tiens à exprimer toute ma reconnaissance au **Professeur TOUHAMI**, chef de service au CHU d'Oran durant mes années de résidanat, auprès de qui j'ai eu le privilège d'apprendre l'hématologie, d'être initiée à la pédagogie et à la recherche scientifique, et de comprendre la profondeur et la richesse de cette spécialité. Ses qualités humaines, sa modestie, sa générosité, mais aussi son exigence et sa rigueur professionnelle ont

profondément marqué mon parcours. Il a été, et reste pour moi, un véritable modèle. Mille mercis, Professeur, pour tout ce que vous m'avez transmis, avec tant d'humilité.

Je remercie également **l'ensemble du staff médical et paramédical du CHU d'Oran**, auprès de qui j'ai eu la chance de me former durant mes années de résidanat. À mes maîtres et formateurs, je tiens à exprimer ma profonde gratitude pour l'enseignement de qualité qu'ils m'ont dispensé, leur encadrement attentif qui a contribué à construire le médecin que je suis aujourd'hui.

Je tiens à remercier tout particulièrement mon amie, le **Professeur Ahmidatou Hadjira**, pour son accompagnement fidèle, ses conseils éclairés et ses encouragements constants tout au long de l'élaboration de ce travail. Merci mon amie, je te suis profondément reconnaissante.

Mes sincères remerciements vont également à mon amie, le **Professeur Zedam Fatima**, pour son soutien, ses conseils avisés et ses orientations toujours pertinentes. Merci à toi, mon amie, pour ta générosité.

Je souhaite également exprimer toute ma gratitude à mon amie et partenaire de travail, le **Professeur Moulai Nabila**, pour son appui, ses encouragements et sa motivation indéfectible, qui m'ont permis d'avancer. Son enthousiasme et ses conseils avisés m'ont été d'une grande aide. Mille mercis, mon amie.

Je tiens tout particulièrement à remercier le **Professeur Kerrar**, pour ses encouragements, ses conseils judicieux et son accompagnement motivant. Je lui en suis profondément reconnaissante.

Mes remerciements seraient incomplets s'ils n'étaient pas adressés à **l'ensemble du personnel médical, assistants et résidents, paramédical et administratif du service d'Hématologie du CHU de Blida**, pour leur professionnalisme, leur disponibilité et leur soutien tout au long de ce travail.

Ma reconnaissance va également à toutes celles et ceux qui m'ont soutenue affectivement tout au long de ce travail doctoral : **mes parents, mon époux et mes filles, mes sœurs, mon amie et sœur de cœur le Dr Frik**, ainsi que **l'ensemble de mes proches et amies**, leur présence, leur patience et leur amour m'ont été essentiels.

Je tiens à adresser un grand merci à **mes patients**, pour la confiance qu'ils m'ont accordée tout au long de ce parcours. Je leur souhaite à tous un prompt rétablissement.

Je souhaite aussi rendre hommage à tous **mes enseignants**, depuis l'école primaire jusqu'au lycée. Une pensée particulière à **Monsieur Tsouria**, mon professeur de mathématiques, que je considère comme un véritable père spirituel, et qui m'a encouragée à choisir la voie de la médecine.

C'est grâce à votre enseignement, à votre encadrement et à l'amour du savoir que vous m'avez transmis que j'ai pu mener à bien ce travail, aussi modeste soit-il. Mes pensées les plus sincères vous sont dédiées.

Table des matières

INTRODUCTION	1
PARTIE THEORIQUE.....	6
1. DONNEES ACTUELLES SUR LE MYELOME MULTIPLE.....	5
1.1 DEFINITION.....	5
1.2 HISTORIQUE	5
1.3 EPIDEMIOLOGIE	5
1.3.1 Dans le monde.....	5
1.3.2 En Algérie	7
1.4 BASES PHYSIOPATHOLOGIQUES DU MM	7
1.4.1 Pathogenèse génétique et moléculaire	8
1.4.1.1 Origine de la cellule myélomateuse	8
1.4.1.2 Aberrations chromosomiques	8
1.4.2 Microenvironnement de la moelle osseuse (figure 1)	9
1.4.2.1 Volet stromal	10
1.4.2.2 Volet immunologique : immunosuppression et évation tumorale..	12
1.5 MANIFESTATIONS CLINIQUES ET PARACLINIQUES	15
1.5.1 Circonstances de découverte	15
1.5.2 Tableaux cliniques	15
1.5.3 Examens paracliniques	15
1.5.3.1 Examens de diagnostic.....	15
1.5.3.2 Bilan des complications	18

1.5.3.3 Examens pronostiques dans le myélome multiple	19
1.6 CRITERES DIAGNOSTIQUES DU MYELOME MULTIPLE	20
1.7 FACTEURS PRONOSTIQUES	22
1.7.1 Facteurs liés au patient.....	22
1.7.2 Facteurs liés au clone tumoral	22
1.7.3 Facteurs liés à la masse tumorale	23
1.8 COMPLICATIONS	23
1.8.1 Atteinte osseuse	24
1.8.2 Insuffisance rénale	24
1.8.3 Anémie au cours du myélome multiple.....	24
1.8.4 L'hypercalcémie	24
1.8.5 L'infection	25
1.8.6 Complications thromboemboliques	26
1.9 DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL DU MYELOME MULTIPLE	26
1.10 TRAITEMENT DU MYELOME MULTIPLE	27
1.10.1 Soins de support	28
1.10.1.1 Traitement des complications osseuses et de l'hypercalcémie.....	29
1.10.1.2 Traitement de l'insuffisance rénale.....	29
1.10.1.3 Traitement de l'anémie	29
1.10.1.4 Traitement des infections	30
1.10.1.5 Traitement des neuropathies périphériques.....	31
1.10.1.6 Traitement des complications thromboemboliques (TE).....	32
1.10.2 Traitements spécifiques.....	32

1.10.2.1 Traitement d'induction	33
1.10.2.2 Le traitement de consolidation	34
1.10.2.3 Traitement d'entretien (maintenance).....	35
1.10.2.4 Traitement des rechutes	36
1.10.2.5 Immunothérapies et thérapies ciblées.....	37
1.10.2.6 Adaptation thérapeutique des cas particuliers	37
1.10.3 Évaluation et surveillance.....	38
1.10.3.1 Évaluation de la réponse : RC, VGPR et MRD	38
1.10.3.2 Surveillance	38
1.10.3.3 Gestion des effets indésirables à long terme.....	39
1.10.4 Pronostic.....	39
2. DONNEES ACTUELLES SUR LES EVENEMENTS OSSEUX (EO).....	40
2.1 IMPORTANCE DES ATTEINTES OSSEUSES DANS L'HISTOIRE NATURELLE DU MM	40
2.2 ÉPIDEMIOLOGIE DES COMPLICATIONS OSSEUSES DANS LE MYELOME MULTIPLE.....	41
2.2.1 Prévalence et caractéristiques des lésions osseuses dans le MM	41
2.2.2 Incidence, impact et enjeux des événements liés au squelette	41
2.2.3 Facteurs de risque de survenue des événements liés au squelette au cours du MM	42
2.2.3.1. Types d'événements liés au squelette	43
2.3 PHYSIOPATHOLOGIE DE L'ATTEINTE OSSEUSE AU COURS DU MYELOME.....	44
2.3.1 Le remodelage osseux normal	44

2.3.2	Pathogenèse de la maladie osseuse liée au myélome (MBD)	45
2.3.2.1	Activation des ostéoclastes	45
2.3.2.2	Inhibition des ostéoblastes.....	45
2.3.2.3	Action des ostéocytes	47
2.3.2.4	Interactions avec les BMSC	47
2.4	SYMPTOMES DE LA MALADIE OSSEUSE	48
2.4.1	Douleurs osseuses	48
2.4.2	Les lésions lytiques et les fractures.....	49
2.4.3	La compression médullaire et l'épidurite :	50
2.4.4	La diminution de la taille corporelle et la cyphose.....	50
2.4.5	Ostéopénie au cours du myélome multiple	51
2.4.6	Hypercalcémie	51
2.5	APPROCHE DIAGNOSTIQUE ET SUIVI DE LA MALADIE OSSEUSE AU COURS DU MYELOME MULTIPLE.....	52
2.5.1	Imagerie diagnostique	52
2.5.1.1	Radiographie standard.....	52
2.5.1.2	Scanner corps entier faible dose (WBLD-CT)	53
2.5.1.3	Imagerie par résonance magnétique	54
2.5.1.4	Tomographie par émission de positons (TEP-TDM).....	55
2.5.2	Biomarqueurs osseux	58
2.5.3	Le suivi des lésions osseuses.....	58
2.5.4	Algorithme diagnostique et suivi	59
2.5.5	Scores et échelles d'évaluation du risque osseux.....	59

2.6	IMPACT PRONOSTIQUE DES ATTEINTES OSSEUSES ET DES EVENEMENTS	
	SQUELETTIQUES AU COURS DU MYELOME	60
2.7	IMPLICATIONS THERAPEUTIQUES ET PRISE EN CHARGE DE L'ATTEINTE	
	OSSEUSE	62
2.7.1	Effets des traitements systémiques du myélome multiple sur la maladie osseuse :	62
2.7.1.1	Effets indirects via la réponse tumorale	62
2.7.1.2	Effets directs des traitements sur le remodelage osseux	63
2.7.2	Thérapies ciblant l'atteinte osseuse dans le MM	63
2.7.2.1	Traitements établis en pratique clinique	64
2.7.2.2	Innovations thérapeutiques en développement.....	65
2.7.3	Prise en charge des complications squelettiques du myélome multiple .	66
2.7.3.1	Contrôle de la douleur	66
2.7.3.2	Chirurgie orthopédique et neurochirurgie.....	67
2.7.3.3	Radiothérapie	68
2.7.3.4	Rééducation et appareillage	69
2.8	RECOMMANDATIONS ACTUELLES SUR LA PRISE EN CHARGE DE LA MALADIE	
	OSSEUSE ET EO AU COURS DU MM.....	70
	PARTIE PRATIQUE	81
	OBJECTIFS DE L'ETUDE	73
1.	PATIENTS ET METHODES	74
1.1	POPULATION D'ETUDE	74

1.1.1	Type et durée d'étude	74
1.1.2	Taille de l'échantillon	74
1.1.3	Critères d'inclusion	74
1.1.4	Critères de non inclusion	74
1.2	METHODES	75
1.2.1	Bilan d'entrée dans l'étude	75
1.2.1.1	Phase de sélection.....	75
1.2.1.2	Définition des événements osseux (EO)	77
1.2.2	Attribution du groupe	78
1.2.3	Questionnaire	78
1.2.4	Phase de traitement	79
1.2.5	Phase de suivi.....	80
1.2.6	Évaluation en fin d'étude à la date de point.....	80
1.2.7	Critère de jugement principal : survie globale	81
1.3	ANALYSE STATISTIQUE	81
1.3.1	Recueil des données	81
1.3.2	Saisie des données	81
1.3.3	Méthodologie de l'analyse des données test statistique et déroulement de l'étude.....	82
1.3.3.1	Analyse transversale des caractéristiques de la population.....	82
1.3.3.2	Analyse de la prise en charge thérapeutique.....	83
1.3.3.3	Analyse de la survie à 2 ans et mortalité.....	85
1.3.3.3.1	Analyse de la survie globale à 2 ans	85

1.3.3.3.2	Analyse de la mortalité et cause de décès	87
2.	RESULTATS.....	87
2.1	CARACTERISTIQUES DE NOTRE POPULATION	87
2.1.1	Répartition de notre Population	87
2.1.2	Données démographiques	89
2.1.3	Étude de la symptomatologie clinique	92
2.1.4	Étude du bilan hématologique	95
2.1.5	Étude du bilan immunologique.....	98
2.1.5.1	Sérique	98
2.1.5.2	Urinaire.....	99
2.1.6	Étude du bilan rénal	100
2.1.7	Étude du bilan calcique et vit D	101
2.1.8	Étude du bilan pronostique	103
2.1.9	Bilan radiologique.....	105
2.1.10	Classification pronostique	107
2.2	ANALYSE DE L'ATTEINTE OSSEUSE	109
2.2.1	Caractéristiques de l'atteinte osseuse initiale au diagnostic	109
2.2.1.1	Prévalence globale de l'atteinte osseuse au diagnostic	109
2.2.1.2	Présence d'ostéoporose.....	110
2.2.1.3	Présence du plasmocytome	111
2.2.2	Évènements osseux au moment du diagnostic	112
2.2.2.1	Fréquence des événements osseux inauguraux au diagnostic.....	112
2.2.2.2	Typologie des EO au diagnostic.....	112

2.2.2.3	Nombre des EO par patient au diagnostic.....	114
2.2.3	Survenue des EO au cours de l'évolution	115
2.2.3.1	La fréquence globale de survenue d'un EO au cours de l'évolution... ..	115
2.2.3.2	Délais médians de survenue du premier EO	116
2.2.3.3	Incidence cumulée du premier EO	117
2.2.3.4	Typologie des évènements osseux survenant au cours de l'évolution.. ..	118
2.2.3.5	Nombre total des EO par patient sur l'ensemble de la période....	119
2.3	PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE	121
2.3.1	Prise en charge du traitement symptomatique	121
2.3.1.1	Soins de support osseux.....	121
2.3.1.1.1	Traitement anti résorbatif.....	121
2.3.1.1.2	Supplémentation en calcium et vitamine D	123
2.3.1.2	Prise en charge antalgique	124
2.3.1.3	Interventions directes sur les EO chirurgie et radiothérapie	125
2.3.1.3.1	Fréquence du recours à la chirurgie	126
2.3.1.3.2	Intervention chirurgicale osseuse	126
2.3.1.3.3	Radiothérapie osseuse.....	127
2.3.1.3.4	Rééducation fonctionnelle et dispositifs orthopédiques	129
2.3.1.4	Soins de support général	130
2.3.1.4.1	Prise en charge néphrologique.....	130

2.3.1.4.2	Transfusion et érythropoïétine	131
2.3.2	Traitement spécifique du MM	133
2.3.2.1	Traitement de première ligne	133
2.3.2.1.1	Classe de molécules utilisées en première ligne.....	133
2.3.2.1.2	Autogreffe en première ligne	134
2.3.2.1.3	Évènements osseux en première ligne	135
2.3.2.2	Traitement des lignes ultérieures	137
2.3.2.2.1	Motif de changement de ligne	137
2.3.2.2.2	Nombre de lignes de traitement reçue par patient	138
2.3.2.2.3	Survenue des EO au cours des lignes suivantes	139
2.3.3	Analyse de la réponse thérapeutique	141
2.3.3.1	Réponse de traitement de première ligne selon le statut EO	142
2.3.3.2	Meilleure réponse globale obtenue	143
2.3.3.3	Suivi périodique de la réponse thérapeutique	145
2.3.3.3.1	Évaluations cliniques et radiologiques périodiques	145
2.3.3.3.2	Qualité de réponse à des dates fixes durant le suivi selon le groupe EO à l'inclusion	149
2.3.3.4	Évaluation à la date de point DDP	150
2.3.3.4.1	Évaluations cliniques et radiologiques périodiques	150
2.3.3.4.2	Évaluation de la réponse thérapeutique à la DDP	152
2.3.3.5	Complications du traitement	153

2.3.3.6	Analyse des rechutes et de la maladie réfractaire.....	155
2.3.3.6.1	Analyse des patients en rechutes	155
2.3.3.6.2	Analyse de la maladie réfractaire.....	156
2.3.4	Impacte pronostique des EO inauguraux sur l'évolution	157
2.3.5	Concordance entre qualité de la réponse thérapeutique et survenue d'un EO.....	160
2.3.5.1	Impacte de la qualité de réponse sur la survenue d'un EO	160
2.4	ÉTUDE DE LA SURVIE.....	161
2.4.1	Description des deux groupes EO.....	161
2.4.2	Analyse de la survie brute.....	164
2.4.2.1	Survie globale dans la cohorte	164
2.4.2.2	Survie selon la présence d'un événement osseux	166
2.4.3	Analyse de la survie selon les sous-groupes d'événements osseux	168
2.4.3.1	Survie selon le moment de survenue du EO	168
2.4.3.2	Analyse de survie selon le sous type d'EO inaugural index.....	170
2.4.4	Analyse univariée des caractéristique clinico--biologiques du patient par apport à la survie.....	173
2.4.5	Analyse multivariée de la survie globale par régression de Cox	175
2.4.6	Survie sans progression (SSP).....	177
2.4.6.1	SSP globale	178
2.4.6.2	SSP selon le statut EO à l'inclusion.....	179
2.4.6.3	SSP selon le statut EO à la date de point	180
2.5	ÉTUDE DE LA MORTALITE ET DES CAUSES DE DECES	181

2.5.1	Mortalité.....	181
2.5.1.1	Comparaison du taux de mortalité dans les deux groupes EO.....	181
2.5.1.2	Analyse univariée du taux de mortalité en fonction du groupe....	182
2.5.2	Cause de décès	183
3.	DISCUSSION.....	184
3.1	CARACTERISTIQUES DE NOTRE POPULATION	184
3.1.1	Épidémiologiques et cliniques	184
3.1.2	Caractéristiques biologiques	188
3.1.3	Analyse radiologique et typologie des lésions	191
3.1.4	Classification pronostic	192
3.2	ATTEINTE OSSEUSE	193
3.3	COMPARAISON DES PARAMETRES OSSEUX	194
3.3.1	Fréquence et typologie de l'atteinte osseuse au diagnostic	195
3.3.2	Événements osseux inauguraux : fréquence et sévérité	195
3.3.3	Dynamique évolutive des SRE et délai d'apparition	196
3.3.4	Charge osseuse totale et variabilité individuelle	196
3.4	IMPLICATIONS CLINIQUES.....	196
3.5	PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE DANS LE MM	197
3.5.1	Traitement symptomatique et traitement de support osseux	197
3.5.2	Interventions directes sur les EO chirurgie et radiothérapie	200
3.5.3	Soins de support dans notre cohorte	202
3.5.4	Traitements de première ligne	202
3.5.4.1	Classe de molécules utilisées en première ligne.....	202

3.5.4.2	Autogreffe	204
3.5.5	Traitement des lignes ultérieures.....	204
3.5.5.1	Motif de changement de ligne	204
3.5.5.2	Nombre de ligne de traitement reçue par patient.....	205
3.5.6	Analyse des EO par ligne thérapeutique nombre et typologie	205
3.5.7	Évolution périodique clinique, biologique et radiologique selon le statut osseux (EO ⁺ vs EO ⁻)	206
3.5.8	Analyse de la réponse thérapeutique	206
3.5.9	Analyse des complications thérapeutiques	208
3.5.10	Rechutes et formes réfractaires selon le statut osseux et EO.....	208
3.5.11	Événements osseux au cours de l'évolution.....	209
3.5.12	Corrélation entre EO et réponse.....	209
3.6	ETUDE DE LA SURVIE.....	210
3.6.1	Analyse de la survie	210
3.6.2	Analyse comparative univariée – Facteurs pronostiques de survie dans le myélome multiple	214
3.6.3	Analyse multivariée : deux déterminants majeurs émergents	215
3.6.4	Survie sans progression (SSP).....	216
3.7	ÉTUDE DE LA MORTALITE ET DES CAUSES DE DECES	217
3.7.1	Mortalité.....	217
3.7.2	Causes de décès et statut osseux.....	218
4.	RECOMMANDATIONS ET PERSPECTIVES.....	219
4.1	RECOMMANDATIONS.....	219
4.2	POINTS FORTS DE NOTRE ETUDE	221

4.3 LIMITES	221
4.4 PERSPECTIVES	221
CONCLUSION	224
RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES	225
LISTE DES TABLEAUX.....	256
LISTE DES FIGURES	261
ANNEXES	263

Liste des abréviations

¹⁸F-FDG : fluorodéoxyglucose

AMMR : Le registre national du MM

ARIMA : le modèle Auto Regressive Integrated Moving Average

ARN : acide ribonucléique

ASCO : American Society of Clinical Oncology

ASCT : l'autogreffe de cellules souches hématopoïétiques

ASE : Agents stimulant l'érythropoïèse

ASIC3 : le canal ionique sensible aux protons de type 3

BCMA : le B-cell Maturation Antigen

BDNF : le facteur neurotrophique dérivé du cerveau

BM-ME : microenvironnement de la moelle osseuse

BMP : protéines morphogénétiques osseuses

BMSC : Cellules stromales de moelle osseuse

CAR-T cells : Lymphocytes T à récepteur antigénique chimérique

CCND1 : le gène de la cycline D1

ClCr : la clairance de la créatinine

CNA : altérations du nombre de copies

Connect MM Registry : registre prospectif multicentrique américain

CR : Réponse complète

CRP :Protéine C-réactive

CSM : Cellules.souches mésenchymateuses

CTX : télopeptide C-terminal du collagène de type I

DC : cellules dendritiques

DFG : le débit de filtration glomérulaire

dFLC : La différence absolue entre les concentrations des chaînes légères impliquées et non impliquées

DKK1 : Dickkopf-1

DMO : diminution de la densité minérale osseuse

DXA : ostéodensitométrie rachidienne

ECOG-PS : l'Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status

EDP : électrophorèse des protéines sériques

EMMOS : European Multiple Myeloma Observational Study

EMN : Réseau Européen du Myélome, : European Myeloma Network

EO : évènement osseux

EVA : échelle visuelle analogique

FGF2 : facteur de croissance des fibroblastes 2

FGFR3 : le fibroblast growth factor receptor 3

FISH : hybridation in situ en fluorescence

FLC : chaînes légères libres

FVC : fractures vertébrales par compression

GLOBOCAN : Global Cancer Observatory

GPRC5D : les protéines couplées au récepteur G de type 5D

HBPM : héparine de bas poids moléculaire

HHM : hypercalcémie humorale maligne

HIRA : Health Insurance Review & Assessment Service

HM : hémopathies malignes

HR : Hazard ratio

ICAM-1 : Intercellular Adhesion Molecule-1

IL-6 : Interleukine 6

ILROG : International Lymphoma Radiation Oncology Group

IMC : indice de masse corporelle

IMWG : International Myeloma Working Group

IP :inhibiteur du protéasome

IRM : imagerie par résonance magnétique

ISS : le score International Staging System

JAK/STAT : le Janus kinases / transducteurs de signal et activateurs de transcription

LCDD :maladie de dépôts de chaînes légères

LDH : Lactate Déshydrogénase

LFA-1 : Lymphocyte Function-Associated /Antigen-1

LOH : hypercalcémie ostéolytique locale

LRP5/6 : co-récepteurs de type lipoprotéine-related protein 5 et 6

MAF: (Avian musculoaponeurotic fibrosarcoma)

MBD : la maladie osseuse liée au myélome

M-CSF : facteur de stimulation des colonies de macrophages, : facteur de stimulation des colonies de macrophages

MDSC : cellules myéloïdes suppressives

MGG : coloration de May-Grünwald-Giemsa

MGUS : Gammopathie monoclonale de signification indéterminée

MIP-1 α : protéine inflammatoire des macrophages de type 1 alpha

MM : myélome multiple

MMSET : le MM set domain

MRD : la maladie résiduelle minimale

MSBDS : Myeloma Spine and Bone Damage Score

Nb CG : le nombre de culots globulaires

NeP : neuropathie périphérique

NF- κ B : du facteur nucléaire kappa B

NK : Natural killer

NTX : télopeptide réticulé N-terminal du collagène de type I

ONM : ostéonécrose de la mâchoire

OPG : ostéoprotégérine

PAL osseuse : la phosphatase alcaline osseuse

PD-1 : protéine de mort cellulaire programmée 1

PD-L1 : ligand 1 de la protéine de mort cellulaire programmée

PFS : la survie sans progression

PTHrP : Protéine apparentée à la parathormone

Pts : patients

R2-ISS : Système international de stadification révisé 2

RANKL : l'activateur du récepteur du facteur nucléaire κ -B

rFLC : Le ratio des chaînes légères libres sériques

R-ISS : score ISS révisé

RR : risques relatifs

RT : La radiothérapie

Runx2 : facteur de transcription apparenté à Runt 2

SD : la classification de Durie et Salmon

SEER : Surveillance, Epidemiology, and End Results : registre de cancer USA

SINE : inhibiteur sélectif de l'exportation nucléaire

SINS : Spinal Instability Neoplastic Score

SMM : myélome indolent

SRE : Skeletal-Related Events

TBS : le Trabecular Bone Score

TEP-CT : tomographie par émission de positons couplée au scanner

TNF- α : le facteur de nécrose tumorale

Tregs : Lymphocytes T régulateurs

TRF : transfusion

TRT : traitement

VCAM-1 : Vascular Cell Adhesion Molecule-1

VEGF : le facteur de croissance de l'endothélium vasculaire

VGPR : La très bonne Réponse partielle

VH région variable des gènes de la chaîne lourde d'immunoglobuline

VS : la vitesse de sédimentation

VZV : virus varicelle-zona

WBLD-CT : Scanner corps entier faible dose

Wnt/DKK-1 : Voie de signalisation Wnt inhibée par Dickkopf-1

β 2M : Bêta-2-microglobuline

β 2M DI : indice de déclin de la β 2-microglobuline

INTRODUCTION

Le myélome multiple (MM) est une hémopathie maligne caractérisée par une prolifération clonale de plasmocytes dans la moelle osseuse, entraînant des complications osseuses majeures. Selon les estimations de Global Cancer Observatory (GLOBOCAN 2020), environ 176 404 nouveaux cas de MM ont été diagnostiqués dans le monde, représentant 0,9 % de tous les cancers et 14 % des hémopathies malignes.

L'incidence mondiale du MM a augmenté de manière significative depuis 1990, notamment dans les pays développés tels que l'Australie, l'Europe occidentale et les États-Unis.¹ Aux États-Unis, on estime que 32 000 cas ont été diagnostiqués en 2020, ce qui représente 1,8 % de tous les diagnostics de cancer. Cela fait du myélome multiple la 14^{ème} tumeur la plus courante².

En Algérie, le profil épidémiologique du MM a connu une évolution notable au fil des décennies. Initialement classé comme la troisième hémopathie maligne après les lymphomes et les leucémies aiguës, le MM a progressivement gagné en prévalence. Deux études rétrospectives couvrant les périodes 1994–2005 et 2006–2012 ont rapporté une incidence stable de 1,1 et 1,01 pour 100 000 habitants respectivement. Entre juin 2014 et juin 2016, le registre national du MM (AMMR) a recensé 1 010 nouveaux cas de MM, avec une incidence standardisée selon l'âge estimée à 1,71 pour 100 000 habitants³. Plus récemment, une étude nationale portant sur les cas hospitaliers de MM entre 2017 et 2021 a enregistré 3 367 nouveaux cas sur une période de cinq ans, soit une moyenne annuelle d'environ 700 cas. Cette étude a révélé une incidence de 2,9 pour 100 000 habitants, positionnant désormais le MM comme la deuxième hémopathie maligne la plus fréquente en Algérie⁴.

L'amélioration de la survie globale (SG) des patients atteints de myélome multiple depuis les années 2000 résulte de plusieurs avancées majeures, notamment dans la compréhension des mécanismes physiopathologiques, l'imagerie médicale, et l'introduction de traitements innovants. Cette survie a, en effet, plus que doublé au cours des deux dernières décennies².

Toutefois, le myélome représente environ 20 % des décès liés aux hémopathies malignes et 2 % de tous les décès par cancer⁵. En 2018, environ 106 000 personnes dans le monde ont péri du MM⁶.

Les lésions osseuses sont une complication majeure du MM, affectant environ 80 % des patients au diagnostic. Ces lésions comprennent des lésions ostéolytiques, de l'ostéopénie

et de l'ostéoporose, ou une combinaison de celles-ci. De plus, au cours de la maladie, jusqu'à 90 % des patients atteints de MM développent des lésions ostéolytiques responsable de complications appelées aussi événements osseux EO ou Skeletal-Related Events (SRE) tels que des fractures pathologiques, des compressions médullaires et une hypercalcémie⁵. Une étude a rapporté que 43,6 % des patients atteints de MM ont présenté au moins un événement osseux (EO) après le diagnostic, avec un délai médian de 9,6 mois jusqu'au premier EO⁷. Dans l'étude de Kyle et al, 66 % des patients avaient des lésions lytiques lors du diagnostic de MM, 58 % présentaient des douleurs osseuses, 26 % avaient déjà des fractures pathologiques et 13 % une hypercalcémie sévère. Quarante-quatre pourcent des patients avaient des lésions du squelette au cours de l'évolution du myélome⁸.

Melton et al notaient en 2005 que 58 % des patients présentaient au moins une fracture (surtout au niveau vertébral et costal) au cours de l'évolution de cette affection⁹.

Dans une étude randomisée évaluant le pamidronate versus placebo chez les patients ayant un MM avec au moins une lésion ostéolytique, 41 % des patients recevant le placebo ont eu au moins un événement osseux à 36 semaines d'évolution^{10,11}.

Une étude de cohorte rétrospective couvrant la période du 1er janvier 2011 au 31 décembre 2016 a démontré que la plupart des patients atteints de MM connaissent leur premier EO peu de temps après le diagnostic (le délai médian jusqu'au premier EO était de 167 jours) ou au début de chaque rechute. Les EO étaient devenus plus fréquents au fur et à mesure que les patients progressaient dans les lignes de traitement. La survenue d'un premier EO prédispose à la survenue de nouveaux EO¹².

La détection précoce des lésions osseuses constitue un enjeu majeur dans la prise en charge du MM. L'imagerie, notamment la tomodensitométrie à faible dose, est recommandée pour évaluer l'étendue des lésions et guider les décisions thérapeutiques¹³. Ce qui permet de prévenir ou retarder significativement l'apparition d'une morbidité et d'une mortalité à la suite d'un EO⁵. La prévention et le traitement des EO dans le MM nécessitent une concertation pluridisciplinaire pour discuter si besoin une chirurgie, une radiothérapie, ou une vertébroplastie, en plus du traitement antalgique et de la chimiothérapie. L'utilisation des bisphosphonates et du dénosumab chez les patients insuffisants rénaux, a également diminué ou retardé la survenue des événements squelettiques^{5,14}.

En raison de la survie actuellement plus longue des patients atteints de MM, leur exposition au risque de complications osseuses se voit prolongée. Une grande étude rétrospective menée en Suède a comparé la survie des patients avec et sans fracture au diagnostic du MM et l'effet des fractures sur la survie avant et après l'introduction de nouveaux agents¹⁵. Sur 14013 patients, les auteurs montrent que les patients avec une fracture au moment du diagnostic avaient un taux de survie inférieur à celui des patients sans fracture au moment du diagnostic. De plus, les patients qui ont développé une fracture au cours de la maladie avaient un risque de décès 2 fois supérieur à ceux qui n'ont pas développé de fracture.

L'atteinte osseuse au cours du myélome peut être mieux gérée pour prévenir ses complications de type EO par un ensemble de mesures : en discutant la prise en charge des patients dans des comités, pluridisciplinaires, en tenant compte de l'état réel de la maladie, du pronostic et des antécédents du patient, ainsi que par l'utilisation des technologies d'imagerie numérisée⁷. Cette approche devrait impliquer une équipe de spécialistes en hématologie, radiologie, radiothérapie, orthopédie, pathologie ainsi que des spécialistes d'autres disciplines si nécessaire (néphrologie, cardiologie, neurologie). Ces mesures permettraient de réduire l'impact pronostique péjoratif et la morbi-mortalité et améliorerait la survie et la qualité de vie des patients^{7,13,14}.

A ce jour, aucune étude prospective n'a été menée en Algérie afin d'évaluer les événements osseux et leur gestion au cours du myélome. Or, une revue de la littérature sur ce sujet permet d'en déceler l'importance dans la prise en charge des patients atteints de myélome multiple et son impact sur leur survie. Dans ce contexte, nous avons décidé de mener une étude afin de répondre à la problématique suivante : **Quel est l'impact pronostique des événements osseux chez les patients atteints de myélome multiple au diagnostic et au cours de l'évolution de la maladie et quelle est leur prise en charge ?**

La partie théorique qui sera exposée comprendra deux volets :

- Données actuelles sur le myélome multiple
- Données sur les événements osseux au cours du MM

PARTIE THEORIQUE

1. DONNEES ACTUELLES SUR LE MYELOME MULTIPLE

1.1 Définition

Le myélome multiple (MM) est un syndrome lymphoprolifératif caractérisé par la prolifération de plasmocytes malins monoclonaux avec sécrétion d'un composant monoclonale. Il entraîne diverses complications, dont la plus fréquente et la plus sévère est l'atteinte osseuse. Celle-ci constitue une cause majeure de morbidité et de mortalité. L'avènement de nouvelles thérapeutiques et de traitements de support a permis une meilleure gestion de ces complications^{16,17}.

1.2 Historique

Le premier cas de myélome multiple appelé alors « mollities and fragilitas ossium » (os mous et fragiles)¹⁸, a été décrit en 1840 chez un commerçant londonien nommé M. McBean. Les caractéristiques de la protéinurie de Bence Jones, protéine présente dans l'urine, ont été reconnues par son médecin, Dr William Macintyre, puis confirmées et étudiée par Henry Bence Jones^{19,20}. Von Rutizky a introduit en 1873 le terme de « myélome multiple » pour désigner la présence de multiples lésions plasmocytaires dans les os²¹. Cette maladie a rarement été diagnostiquée avant la publication du rapport de Kahler en 1889²². En 1922, deux groupes distincts de protéines de Bence Jones ont été identifiés²⁰, mais il a fallu attendre 1956 pour établir un lien entre ces protéines et les protéines sériques du myélome multiple^{8,7,9,3,5}. Enfin, le milieu du 20e siècle a marqué un tournant décisif avec le développement de la chimiothérapie, débutée en 1960 par l'introduction du melphalan, et durant les années 1990-2000 le développement de la greffe de cellules souches autologues et l'introduction de nouveaux agents thérapeutiques tels que le thalidomide, le bortezomib et le lénalidomide, transformant radicalement la prise en charge des patients^{18,23,24}.

1.3 Epidémiologie

1.3.1 Dans le monde

Le myélome multiple représente 1 % des cancers dans le monde²⁵, et 10 % à 12% des hémopathies malignes²⁶, classé deuxième après les lymphomes non Hodgkiniens²⁷.

Son incidence mondiale augmente progressivement avec l'âge quel que soit le sexe et l'appartenance ethnique, la majorité des cas surviennent chez les plus de 55 ans, avec une incidence particulièrement élevée dans la tranche d'âge de 70 à 74 ans²⁷.

L'incidence ajustée à l'âge est de 1,78 cas pour 100 000 personnes et varie considérablement selon les régions²⁸ :

- Australie et Nouvelle-Zélande : 4,86 cas pour 100 000 personnes²⁸
- Europe : entre 3,5 et 4,5 cas pour 100 000 personnes²⁸
- Amérique du Nord : environ 4,0 cas pour 100 000 personnes²⁸
- Asie et Afrique : entre 1,0 et 2,0 cas pour 100 000 personnes^{28,29}

La médiane d'âge diagnostic est de 65 ans³⁰. Seulement 2% des patients ont moins de 30 ans au diagnostic³¹. Le MM est également plus fréquent chez les hommes avec un sex-ratio de 3/2³².

Depuis plusieurs décennies, l'incidence du myélome multiple est en constante augmentation. En 2021, environ 148 760 nouveaux cas de myélome multiple ont été diagnostiqués dans le monde, soit une augmentation de 167 % par rapport à 1990. Cette tendance concerne toutes les zones géographiques, avec une hausse marquée dans les pays à niveau socio-économique intermédiaire²⁸. En parallèle la prévalence mondiale pour la même année est de 394 480 cas, soit une augmentation significative de 218,20 % depuis 1990²⁷.

Les données récentes indiquent que le nombre de cas diagnostiqués par an a quasiment doublé en 20 ans le modèle Auto Regressive Integrated Moving Average (ARIMA) prédit une augmentation continue de la charge du myélome multiple au cours des 15 prochaines années²⁸. À l'horizon 2045 Les chercheurs prévoient une augmentation de 70,8 % des nouveaux cas diagnostiqués, passant d'environ 188 000 cas en 2022 à environ 321 000 cas³³.

En ce qui concerne la mortalité, Le nombre de décès en 2022 dus au MM était de 121 000, principalement en Asie de l'Est, en Asie du Sud et centrale et en Amérique du Nord.

Malgré les avancées scientifiques la cause du MM reste inconnue³¹. Des facteurs de risque multiples et variés sont incriminés, impliquant des éléments génétiques, démographiques, environnementaux et liés au mode de vie²⁸. L'âge avancé est un facteur déterminant, la majorité des cas étant diagnostiqués après 65 ans, bien que des formes rares puissent survenir chez des individus plus jeunes³⁴. Les hommes présentent un risque légèrement

supérieur à celui des femmes, et des disparités ethniques sont observées, avec une prévalence plus élevée chez les Afro-Américains par rapport aux populations européennes³⁵. Des antécédents familiaux de MM augmentent le risque³², Le facteur génétique ont été décrit comme facteurs associés au MM ^{36,37} ; des études récentes identifiant plusieurs régions génétiques associées à la maladie^{34,36}. De plus, les individus atteints de MGUS sont exposés à un risque accru de progression vers un MM ³⁸. L'obésité, semble jouer un rôle important en raison de ses effets sur l'inflammation systémique et les niveaux hormonaux³⁴. L'indice de masse corporelle (IMC) élevé est un nouveau facteur de risque observé, on note la proportion de cas attribuables à un IMC élevé est passée de 6,40 % en 1990 à 7,96 % en 2021²⁵. Par ailleurs, certaines expositions professionnelles³² et environnementales, telles que l'amiante, les pesticides et les radiations ionisantes, sont également reconnues comme des facteurs de risque³⁹. L'immunodépression secondaire, notamment chez les patients VIH positifs constitue un autre facteur de risque important.⁴⁰

1.3.2 En Algérie

En Algérie, le MM occupe la 2^{ème} place au sein des hémopathies malignes (HM). Une étude nationale (cas hospitaliers) réalisée en 2022 a colligé 3367 nouveaux cas en 5 ans (2017-2021), l'incidence est = $2,9 / 10^5$ habitants avec près de 700 nouveaux cas diagnostiqués par an⁴. Age médian de 63 ans, sex-ratio de 1,1. La symptomatologie prédominante était dominée par les atteintes osseuses (douleur osseuse, fractures pathologiques), l'anémie, l'insuffisance rénale et l'hypercalcémie, complétées par un risque infectieux accru⁴.

1.4 Bases physiopathologiques du MM

Depuis les années 2000 la recherche a permis des avancées majeures dans la compréhension de la physiopathologie du MM ⁴¹, mais c'est à partir de 2010–2015 que des progrès significatifs ont véritablement transformé notre vision de la maladie⁴². Des études ont montré une forte diversité entre les patients d'une part et une hétérogénéité intra-clonale chez le même patient d'autre part. Ces avancées majeures ont été possibles grâce au développement des technologies de séquençage et l'approche intégrative de la biologie tumorale²⁶.

1.4.1 Pathogenèse génétique et moléculaire

1.4.1.1 Origine de la cellule myélomateuse

L'analyse des séquences de la région variable des gènes de la chaîne lourde d'immunoglobuline (VH) des plasmocytes monoclonaux, affirme l'origine post germinative de la cellule myélomateuse^{43,44}.

1.4.1.2 Aberrations chromosomiques

Le myélome multiple est une maladie génétiquement complexe avec des altérations chromosomiques primaires récurrentes observées chez près de 90 % des patients au moment du diagnostic^{43,44}. Au fur et à mesure que la maladie progresse, il y a une accumulation d'anomalies génomiques secondaires⁴⁵. Les principales anomalies génétiques du myélome multiple sont des anomalies chromosomiques, qui peuvent être classées en événements primaires et secondaires⁴⁶.

Anomalies chromosomiques primaires : incluent l'hyperdiploïdie et des translocations spécifiques

- **Hyperdiploïdie** : cette anomalie implique une augmentation du nombre de chromosomes est généralement observée dans environ 50 % des cas de myélome. Elle se caractérise par la présence de copies supplémentaires de certains chromosomes, ce qui peut entraîner l'activation d'oncogènes et contribuer au développement tumoral. Elle est souvent associée à un meilleur pronostic par rapport aux autres anomalies génétiques^{43,47}.
- **Translocations** : il s'agit d'anomalies chromosomiques structurales où des segments de chromosomes sont réarrangés. Les translocations les plus notables du myélome sont les suivantes :
 - La t (4 ; 14) : régule deux gènes, le fibroblast growth factor receptor 3 (FGFR3) et le MM set domain (MMSET). En plus, la translocation forme un transcrit chimérique sur le chromosome 4, c'est le transcrit Eμ-MMSET et est associée à un mauvais pronostic⁴⁸.
 - La t (14 ; 16) : régule le proto-oncogène Avian musculoaponeurotic fibrosarcoma (MAF) entraînant sa surexpression. Elle est considérée comme une anomalie cytogénétique à haut risque et est associée à un faible taux de survie globale^{49,50}.

- La t (11 ; 14) (q13 ; q32) : Cette translocation régule systématiquement le gène de la cycline D1 (CCND1) protéine qui favorise la progression du cycle cellulaire. fréquente et peut influencer les réponses au traitement ⁴⁸.

D'autres études ont confirmé la récurrence de ces trois translocations mais avec des incidences plus faibles de 15 -20%, 10-15% et 3%respectivement pour t(11 ;14), t(4;14)et t(14 ;16)⁵¹.

Anomalies chromosomiques secondaires : comprennent les altérations du nombre de copies (CNA) et les translocations, elles peuvent survenir au cours de l'évolution naturelle de la maladie, et augmenter la diversité génétique au sein des populations néoplasiques ce qui confère un avantage adaptatif à la progression tumorale. Elles sont plus fréquentes dans le myélome latent, le myélome symptomatique actif et les stades avancés de la maladie, tels que la leucémie plasmocytaire⁵². Bien que des aberrations secondaires puissent être observées au moment du diagnostic, elles ne sont souvent détectées qu'à la récurrence ⁵³. Elles peuvent également être détectées au stade Gammopathie monoclonale de signification indéterminée (MGUS), mais leur fréquence augmente avec la progression⁵⁴. Elles incluent des changements tels que :

- Gains 1q21 : Les amplifications de la région 1q21 sont associées à un mauvais pronostic et peuvent entraîner une augmentation de l'expression des oncogènes⁴⁸.
- Del (17p) : La délétion du bras court du chromosome 17, qui inclut le gène TP53, est un facteur pronostique défavorable significatif du myélome, indiquant souvent une maladie plus agressive⁴⁸.

1.4.2 Microenvironnement de la moelle osseuse (figure 1)

Le microenvironnement de la moelle osseuse joue un rôle crucial dans la croissance et la survie des cellules MM. Il se compose d'un réseau complexe de compartiment cellulaire, matrice extracellulaire (collagène, fibronectine, laminine, protéoglycane et glycosaminoglycanes) et des facteurs de signalisation (cytokines, facteurs de croissance et chimiokines)⁵⁵, qui interagissent avec les cellules MM⁵⁶. L'activité des ostéoclastes est accrue, entraînant une résorption osseuse et des lésions ostéolytiques, tandis que l'activité des ostéoblastes est supprimée, ce qui nuit à la formation osseuse^{57,58}. Les cytokines telles que l' Interleukine 6 (IL-6) et le Ligand de l'activateur du récepteur du facteur nucléaire κ -B (RANKL) , jouent un rôle essentiel dans la promotion de l'ostéoclastogénèse et de la destruction osseuse, contribuant à la maladie osseuse caractéristique du MM⁵⁸. Les

technologies de séquençage unicellulaire ont fait progresser la compréhension des interactions du microenvironnement de la moelle osseuse (BM-ME), révélant des altérations des populations de cellules immunitaires susceptibles d'influencer la progression de la maladie et la réponse au traitement⁵⁹.

1.4.2.1 Volet stromal

Le microenvironnement médullaire est constitué de cellules stromales, de cellules souches hématopoïétiques, d'ostéoblastes, d'ostéoclastes et de cellules immunitaires dont les lymphocytes T et Natural killer (NK), les cellules dendritiques, les monocytes et les cellules myéloïdes suppressives⁶⁰. Chacune à un rôle prépondérant dans la création d'un microenvironnement favorable aux cellules myélomateuses on distingue :

- Cellules stromales de moelle osseuse (BMSC) : elles jouent un rôle essentiel dans la création d'un environnement propice pour les cellules MM en sécrétant des cytokines et des facteurs de croissance favorisant leur prolifération, leur survie et contribuant ainsi à la résistance aux traitements ^{56,61}.
- Ostéoclastes et ostéoblastes : activées par les cellules MM, elles participent au remodelage osseux. Les ostéoclastes entraînent une résorption osseuse, tandis que l'activité des ostéoblastes est supprimée, ce qui contribue aux lésions ostéolytiques caractéristiques ^{56,62}.
- Cellules souches mésenchymateuses (CSM) : également appelées cellules stromales de la moelle osseuse jouent un rôle crucial dès le stade MGUS qui s'intensifie au fur et à mesure de la progression vers le MM^{63,64}. Elles interagissent avec les cellules myélomateuses via des contacts directs et la sécrétion de cytokines telles que l'IL-6, favorisant ainsi la survie et la prolifération des cellules tumorales. De plus, elles contribuent à l'angiogenèse en sécrétant des facteurs pro-angiogéniques comme le facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (VEGF) et le facteur de croissance des fibroblastes 2 (FGF2). Ces interactions perturbent l'équilibre entre ostéoblastes et ostéoclastes, conduisant à une résorption osseuse accrue caractéristique du MM⁶⁵.

Rôle des cellules souches mésenchymateuses dans le MM

- **Interaction cellulaire et sécrétion de cytokine :**
 - Via les molécules d'adhésion VLA-4 et LFA-1: Les cellules MM expriment des intégrines telles que VLA-4 (Very Late Antigen-4) et LFA-1 (Lymphocyte Function-

Associated /Antigen-1), qui interagissent respectivement avec les ligands VCAM-1 (Vascular Cell Adhesion Molecule-1) et ICAM-1 (Intercellular Adhesion Molecule-1) présents sur les CSM. Cette interaction favorise l'adhésion des cellules MM au stroma médullaire, renforçant leur survie et leur prolifération. Des études ont montré que l'adhésion des cellules MM aux CSM via VLA-4/VCAM-1 active la voie de signalisation du facteur nucléaire kappa B (NF- κ B) dans les deux types cellulaires, contribuant à la progression tumorale⁶⁶.

- Sécrétion de cytokines pro-tumorales (rôle central de l'IL-6) : L'adhésion des cellules MM aux cellules CSM stimule la production de cytokines pro-tumorales, en particulier l'interleukine-6 (IL-6) qui agit comme facteur de croissance pour les cellules MM, favorisant leur survie, leur prolifération et leur résistance aux traitements. Cette cytokine active la voie NF- κ B, qui régule l'expression de gènes d'apoptose.
- Boucle de recontrôle positive s'installe, amplifiant la progression du MM. Les cellules MM adhèrent aux CSM via VLA-4/VCAM-1 et LFA-1/ICAM-1, stimulent la production d'IL-6 par les CSM. L'IL-6 active la voie NF- κ B dans les cellules MM, renforçant leur survie et leur prolifération. La voie NF- κ B induit l'expression accrue de molécules d'adhésion, renforçant l'interaction avec les CSM^{61,67}.
- **Angiogenèse** : Les CSM sécrètent le VEGF et le FGF2, contribuant à la formation de nouveaux vaisseaux sanguins dans la moelle osseuse, ce qui soutient la croissance tumorale⁶⁸.
- **Remodelage osseux** (figure 2 et 3): avec perturbation de l'équilibre entre formation et résorption osseuse⁶⁵ et cela par :
 - La stimulation de l'ostéoclastogénèse via l'augmentation de la production de ligand du récepteur de l'activateur du facteur nucléaire kappa B (RANKL) et de la protéine inflammatoire des macrophages de type 1 alpha (MIP-1 α) et le facteur de stimulation des colonies de macrophages (M-CSF), essentiels à la différenciation et à l'activation des ostéoclastes. Cette sécrétion est amplifiée⁶⁹ ce qui favorise une résorption osseuse accrue⁷⁰. les cellules MM renforcent l'ostéoclastogénèse en induisant l'expression de RANKL par les CSM via la sécrétion de facteurs tels que le facteur neurotrophique dérivé du cerveau (BDNF)⁷¹.

- Blocage de la différenciation ostéoblastique : Les cellules MM inhibent la différenciation des CSM en ostéoblastes en bloquant l'activité du facteur de transcription apparenté à Runt 2 (Runx2), un facteur de transcription clé, via des interactions directes impliquant VLA-4/VCAM-1, réduisant ainsi la formation osseuse^{72,73}.
 - L'inhibition de l'ostéogénèse via la sécrétion de Dickkopf-1 (DKK1) et de sclérotine par les CSM⁷⁴. Ce qui inhibe la différenciation des ostéoblastes
 - Déplétion en glutamine : Les cellules MM consomment de grandes quantités de glutamine, réduisant sa disponibilité dans la moelle osseuse. Cette déplétion en glutamine entrave la différenciation des CSM en ostéoblastes, perturbant davantage la formation osseuse⁷⁵.
- **Résistance aux traitements** : Les interactions entre les CSM et les cellules MM confèrent une résistance à la chimiothérapie, notamment via l'activation de voies de signalisation telles que le kinases Janus / transducteurs de signal et activateurs de transcription (JAK/STAT, Janus kinase/signal transducer and activator of transcription) et de la voie phosphoinositide 3-kinase (PI3K/AKT / protein kinase B)⁷⁵.

1.4.2.2 Volet immunologique : immunosuppression et évvasion tumorale

Au cours du MM, le microenvironnement immunitaire est profondément altéré, suite à l'immunosuppression ce qui favorise l'évasion des cellules MM de la surveillance immunitaire⁷⁶. Cette immunosuppression résulte d'un réseau complexe d'interactions entre cellules MM et composantes immunitaires du stroma médullaire et implique :

Le recrutement et activation des cellules myéloïdes suppressives (MDSC) : Composant majeur du microenvironnement immunitaire altéré, recrutées et activées par les cellules MM. Exercent un effet immunosuppresseur puissant⁷⁷ à travers plusieurs mécanismes.

Ainsi, les MDSC favorisent une évvasion immunitaire active et soutiennent la prolifération des cellules MM⁷⁸⁻⁸⁰.

Expansion des Lymphocytes T régulateurs (Tregs) :

Les Tregs (CD4⁺CD25⁺FoxP3⁺) sont en plus grand nombre dans le sang périphérique et la moelle des patients atteints de MM, ils entraînent la Suppression de la réponse T

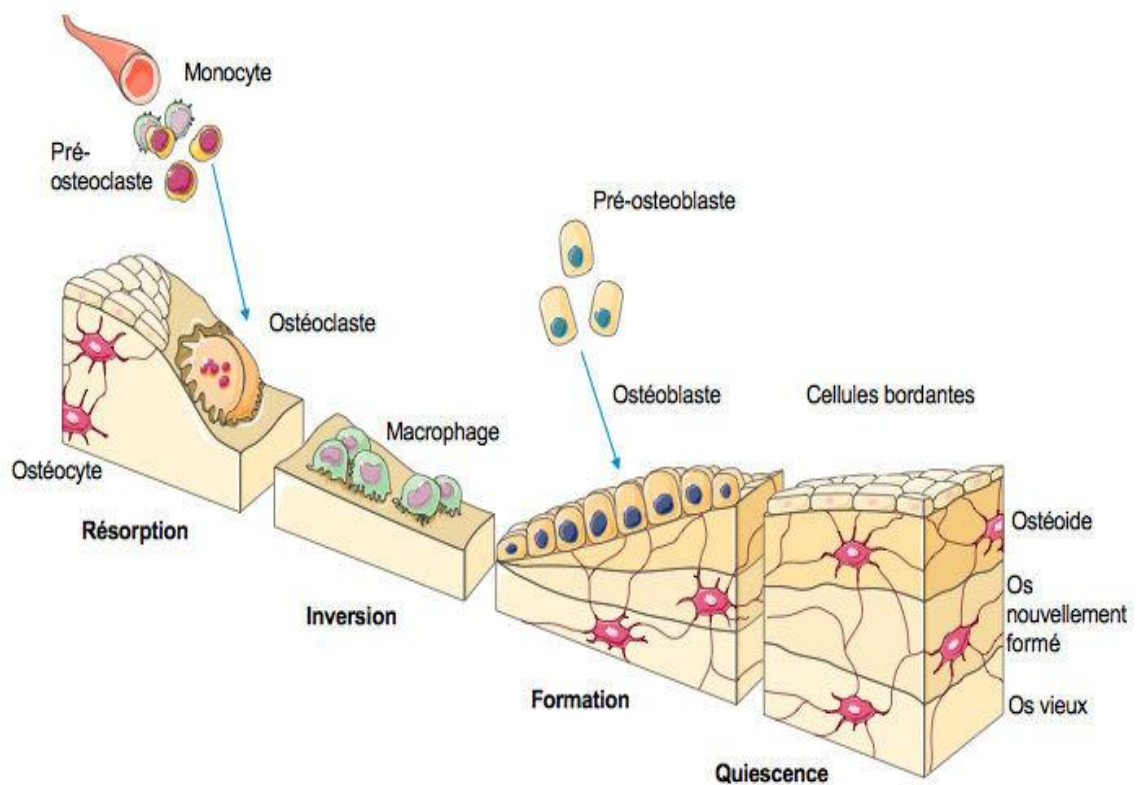


Figure 2: Schéma du remodelage osseux⁸⁵

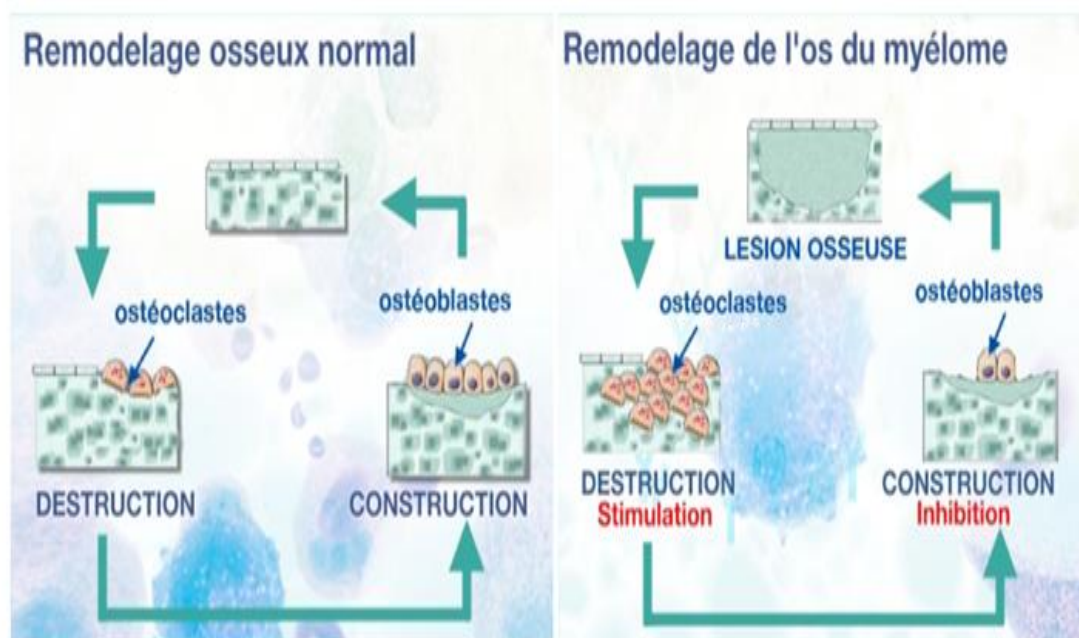


Figure 3: Remodelage osseux chez les sujets sains versus patients atteints de myélome multiple⁸⁶

1.5 Manifestations cliniques et paracliniques

1.5.1 Circonstances de découverte

Au moment du diagnostic, les symptômes retrouvés sont dominés par des signes osseux, hématologiques et métaboliques. Les douleurs osseuses, souvent localisées au rachis, constituent le symptôme inaugural le plus fréquent, rapporté chez environ 47,5 % des patients⁸⁷. Le syndrome anémique est présent chez 20 à 60 % des cas⁸⁸. L'atteinte rénale quant à elle est observée dans plus de 50 % des cas⁸⁸, tandis que les fractures pathologiques inaugurales dans 26 à 46,8 % des cas^{89,90}. La fatigue, souvent multifactorielle, est également fréquemment rapportée, touchant environ 32 % des patients⁹¹. D'autres signes, bien que moins constants, incluent les infections récurrentes présente dans 10 à 20 % des cas⁸⁸. La perte de poids classée parmi les signes généraux se voit chez 15% des cas. Les signes d'hypercalcémie sont quant à eux présents chez 10 à 20 % des patients⁹²⁻⁹⁵. Enfin, des anomalies hématologiques telles que la thrombocytopénie ou leucopénie peuvent être retrouvées, bien que leur fréquence exacte soit moins bien documentée⁸⁸.

1.5.2 Tableaux cliniques

Les signes cliniques les plus fréquemment rapportés sont les douleurs osseuses et la pâleur cutanéomuqueuse⁸⁸. À cela s'ajoutent sur le plan osseux des déformations squelettiques et des fractures pathologiques, notamment vertébrales, caractéristiques de l'atteinte osseuse⁸⁷. Les plasmocytomes, qu'ils soient osseux ou extra-osseux, peuvent se présenter sous forme de masses sous-cutanées palpables, dont la taille varie généralement de 1 à 10 cm. Ces tumeurs sont présentes chez environ 6 à 8 % des patients au moment du diagnostic, et leur incidence peut atteindre 10 à 30 % au cours de l'évolution de la maladie⁹⁶. L'hépatomégalie et la splénomégalie sont des manifestations rares, observées chez moins de 5 % des patients⁹⁷. Les adénopathies palpables sont également peu fréquentes^{88,97}.

1.5.3 Examens paracliniques

1.5.3.1 Examens de diagnostic

- Sang périphérique

L'anémie, manifestation quasi constante au cours de la progression du myélome multiple, est typiquement normocytaire normochrome⁹⁸. Un élément caractéristique observé au

frottis sanguin est l'aspect en rouleaux des hématies, conséquence directe de l'hypergammaglobulinémie monoclonale^{99,100}. Par ailleurs, on retrouve fréquemment l'accélération de la vitesse de sédimentation des érythrocytes (VS), souvent très marquée chez les patients atteints⁹⁹. Ces anomalies sanguines reflètent l'hyperviscosité et l'infiltration médullaire induites par la prolifération plasmocytaire.

- **Médullogramme et biopsie ostéo-médullaire**

L'étude cytologique de la moelle osseuse est un élément clé du diagnostic. Elle retrouve généralement une infiltration plasmocytaire monoclonale supérieure à 10 % de la cellularité médullaire, avec une médiane aux alentours de 50 % chez les patients atteints^{101,102}. Les plasmocytes observés sont des cellules de forme ovale et de taille variable (20 à 30 µm sur le grand axe et 10 à 15 µm sur le petit axe), avec un petit noyau excentré et un rapport noyau/cytoplasme de 0,3. Le noyau présente une chromatine dense agencée en mottes (*chromatine « en roue de chariot »*). Le cytoplasme est abondant et fortement basophile, traduisant une richesse en acide ribonucléique (ARN) après coloration de May-Grünwald-Giemsa (MGG). Une zone claire péri-nucléaire, appelée archoplasme, correspondant à l'appareil de Golgi, est fréquemment observée.¹⁰². L'ensemble de ces caractéristiques cyto-morphologiques est évocateur du plasmocyte pathologique du myélome. En présence d'une infiltration plasmocytaire médullaire ≤ 10 %, associée à un tableau clinique fortement évocateur de myélome multiple, il est recommandé de répéter l'examen médullaire (aspiration ou biopsie ostéo-médullaire) en ciblant un autre site anatomique. Cela est justifié par le caractère potentiellement hétérogène de l'infiltration plasmocytaire, conduisant à des résultats faussement négatifs^{103,104}. De plus, les plasmocytes tumoraux peuvent présenter un pléomorphisme marqué, avec une perte partielle ou totale de leurs caractéristiques morphologiques classiques¹⁰⁵. Sur le plan cytologique, diverses variantes atypiques peuvent être observées, notamment les plasmoblastes (formes immatures), les cellules de Mott (plasmocytes contenant des inclusions protéiques appelées corps de Russell) et les cellules en flammèche (plasmocytes ayant une extension cytoplasmique effilée)^{105,106}.

- **Immunophénotypage des cellules plasmocytaires**^{107,108,109}

Caractérisés par la présence d'immunoglobulines cytoplasmiques monotypiques et par l'expression d'antigènes spécifiques tels que le CD38 et le CD138. Le profil immunophénotypique typique d'un plasmocyte monoclonal néoplasique se

caractérise par : CD19⁻, CD20⁻, CD38⁺, CD138⁺, CD43⁺, CD45⁺, CD56⁺, CD58⁺ et CD126⁺.

- **Électrophorèse et immunoélectrophorèse des protides sériques et urinaires**

L'électrophorèse des protéines sériques (EDP) retrouve, chez environ 80 % des patients atteints de myélome multiple, un pic monoclonal à base étroite caractéristique, visualisé sous forme d'une bande distincte¹¹⁰. Environ 10% des patients présentent une hypogammaglobulinémie. Les immunoglobulines retrouvées fréquemment dans l'ordre respectivement, l'IgG, Ig A puis chaîne légère seule dans , 50% , 20% et 15% des cas.¹¹¹ L'immunofixation sérique, plus sensible que l'électrophorèse seule, permet d'identifier la protéine monoclonale dans plus de 90 % des cas.¹¹¹ Pour les chaînes légères, la chaîne κ est deux fois plus fréquente que la chaîne λ .¹¹² Par ailleurs, 80 % des patients atteints de MM présentent une immunosuppression, se traduisant par un effondrement d'une ou plusieurs classes d'immunoglobulines¹¹³. L'analyse des urines de 24 heures est indispensable pour détecter la présence de chaînes légères libres, lesquelles se traduisent aussi par un pic ou une bande sur le tracé électrophorétique. Cette méthode permet de quantifier précisément les chaînes légères urinaires produites par 24h¹¹⁴. Entre 15 % et 20 % des patients présentent un myélome à chaînes légères, caractérisé par la présence isolée de chaînes légères dans le sérum et les urines¹¹².

- **Analyse des chaînes légères libres sériques dans le myélome multiple**

L'analyse des chaînes légères libres (FLC) sériques est recommandée chez tous les patients nouvellement diagnostiqués MM¹¹⁵. Elle constitue un outil essentiel pour le diagnostic initial, le suivi et l'évaluation pronostique de la maladie. L'électrophorèse des protéines sériques et l'immunofixation sérique, peuvent s'avérer insuffisantes dans les formes non sécrétantes ou oligosécrétantes du MM. Le dosage des FLC sériques améliore considérablement la sensibilité de détection dans ces contextes atypiques ^{112,116}. Le ratio des chaînes légères libres (rFLC) peut être utile chez les MM asymptomatiques, de plasmocytome solitaire ou d'amylose AL , car un déséquilibre de sa valeur est associé à un risque élevé de progression¹¹⁷. IL constitue de ce fait un marqueur pronostique prédictif déterminant^{118,119}. La différence absolue entre les concentrations des chaînes légères impliquées et non impliquées (dFLC) est également un autre paramètre utilisé pour le diagnostic précoce et le suivi du MM¹¹⁶.

1.5.3.2 Bilan des complications

- Bilan biochimique

Bilan rénal

L'évaluation de la fonction rénale est essentielle dans la prise en charge des patients atteints MM. La concentration sérique de la créatinine, bien que couramment utilisée, est peu sensible pour détecter une insuffisance rénale modérée ; elle n'augmente significativement que lorsque le débit de filtration glomérulaire (DFG) chute de plus de 30 %¹²⁰. En pratique clinique, l'urée est fréquemment mesurée, cependant peu fiable pour l'évaluation exacte de la fonction rénale et cela du fait de ses multiples variations. Il est recommandé d'estimer la clairance de la créatinine (ClCr) pour une évaluation plus précise de la fonction rénale¹²⁰.

Bilan électrolytique

La pseudo hyponatrémie est l'anomalie électrolytique la plus fréquemment décrite au cours du myélome. Elle survient en raison de l'élévation massive des immunoglobulines monoclonales, entraînant une augmentation de la viscosité plasmatique et une réduction du volume plasmatique disponible pour le sodium¹²¹. Ce phénomène peut également affecter le taux de potassium.

Bilan phosphocalcique

L'hypercalcémie est une manifestation fréquente et potentiellement létale dans le MM. Elle résulte de l'augmentation de la résorption osseuse induite par les plasmocytes du MM, aggravée par l'insuffisance rénale, une hyperparathyroïdie secondaire¹²². La phosphorémie est habituellement mesurée simultanément à la calcémie ; son taux peut également être perturbé si la fonction rénale est altérée¹²³.

Acide urique

L'élévation de l'acide urique est aussi fréquemment observée chez les patients atteints de MM. L'accumulation d'urate peut favoriser la formation de dépôts au niveau rénal, contribuant ainsi à l'aggravation de l'insuffisance rénale¹²³.

- Imagerie dans le myélome multiple

Les lésions osseuses ostéolytiques sont présentes chez plus de 80 % des patients atteints MM au moment du diagnostic. Les anomalies observées comprennent principalement

l'ostéopénie, les lésions ostéolytiques, les tassements vertébraux et les fractures pathologiques¹²⁴. La radiologie conventionnelle reste l'examen de première intention. Elle doit systématiquement explorer le crâne, le rachis complet, le bassin, le thorax, les humérus, les fémurs et les grils costaux. Cependant, les nouvelles techniques d'imagerie morphologique, telles que le scanner corps entier à faible dose (Low-Dose Whole-Body CT), et les méthodes d'imagerie fonctionnelle comme l'imagerie par résonance magnétique (IRM) ou la tomographie par émission de positons couplée au scanner (TEP-CT), ont été intégrées aux recommandations internationales récentes. Ces techniques offrent une sensibilité et une spécificité nettement supérieures à celles des radiographies standards¹²⁵. En cas d'absence de lésions visibles à la radiographie conventionnelle, il est recommandé de réaliser un scanner faible dose, une TEP-CT et/ou une IRM à la recherche de lésions focales. La mise en évidence d'au moins deux lésions ostéolytiques de diamètre supérieur ou égal à 5 mm sur le scanner faible dose ou sur la TEP-CT est considérée comme un critère suffisant pour définir une atteinte osseuse active du myélome multiple¹²⁶⁻¹²⁸.

1.5.3.3 Examens pronostiques dans le myélome multiple

- Albumine

La concentration sérique d'albumine est systématiquement mesurée chez les patients atteints de MM. Elle reflète non seulement l'état nutritionnel du patient, mais elle est également utilisée pour corriger et interpréter correctement la calcémie. Sur le plan pronostique, une concentration d'albumine < 30 g/L est associée à une réduction significative de la survie globale¹²⁹.

- Lactate Déshydrogénase (LDH)

Le taux de LDH mesuré au diagnostic constitue un facteur pronostique important. Un taux élevé est observé chez environ 26 % des patients présentant une forte masse tumorale. Bal et al, dans une étude publiée sur *Biology of Blood and Marrow Transplantation* en 2020, après analyse des données de 871 patients atteints de myélome multiple, ont montré que les patients avec un taux de LDH élevé avaient une survie médiane significativement plus courte (660 jours) par rapport à ceux avec un taux de LDH normal (795 jours), avec une valeur p de 0,028. De plus, une surexpression de la délétion 17p a été observée chez les patients avec un taux de LDH élevé, ce qui pourrait contribuer à leur mauvais pronostic¹³⁰.

- **Protéine C-réactive (CRP)**

L'interleukine-6 est un facteur de croissance clé pour les plasmocytes tumoraux. Elle stimule la production des protéines de phase aiguë, telles que la CRP. Ainsi, le taux de CRP est indirectement lié à l'activité de l'IL-6. Un taux de CRP élevé au diagnostic est fortement associé à un pronostic défavorable¹³¹.

- **Bêta-2-microglobuline (β2M)**

La β2-microglobuline est l'un des marqueurs pronostiques les plus largement utilisés dans le MM. De nombreuses études ont confirmé son rôle clé dans l'évaluation de la charge tumorale et du pronostic¹³². Une étude récente a introduit l'indice de déclin de la β2-microglobuline (β2M DI) comme un marqueur pronostique pour les patients atteints de MM. Les résultats ont montré que la β2M DI est un bon indicateur prédictif de la réponse au traitement et du temps de survie. Le modèle pronostique enrichi avec le β2M DI a montré une meilleure corrélation avec la survie globale¹³³.

- **Anomalies cytogénétiques**

Bien qu'aucune anomalie cytogénétique ne soit pathognomonique du MM, leur identification a une valeur pronostique majeure. La majorité des altérations peuvent être détectées par hybridation in situ en fluorescence (FISH)¹³⁴. Une récente étude a confirmé que les anomalies cytogénétiques à haut risque jouent un rôle crucial dans la détermination du pronostic. Des altérations génétiques spécifiques telles que t(4;14), del(17p), Gain(1q) et del(1p) sont associées à de moins bons résultats. De plus la cooccurrence de ces anomalies cytogénétiques peut encore aggraver le pronostic, en particulier chez les patients atteints de t(4;14)¹³⁵. À l'inverse, Les translocations t(11;14), t(6;14) et l'hyperdiploïdie, en revanche, sont associées à un pronostic plus favorable, correspondant au groupe standard de risque¹³⁶.

1.6 Critères diagnostiques du myélome multiple

Les critères diagnostiques du myélome multiple ont connu des évolutions majeures au cours des deux dernières décennies⁸⁸. Jusqu'en 2003, le diagnostic reposait principalement sur deux éléments : la plasmocytose médullaire et la présence d'un composant monoclonal sérique et/ou urinaire, associés à des complications regroupées sous l'acronyme CRAB (anémie, insuffisance rénale, hypercalcémie, lésions osseuses). Le traitement n'était initié qu'après l'apparition de ces complications^{88,137}. Cependant, il

est apparu que certains patients, classés comme myélomes indolents (Smoldering Multiple Myeloma), progressaient rapidement vers une forme active de la maladie. Ce constat a conduit l'International Myeloma Working Group (IMWG) à réviser ses recommandations en 2014, puis à les actualiser en 2024, intégrant des biomarqueurs prédictifs de progression^{137,138}.

Critères actuels de diagnostic du myélome multiple (IMWG 2024)

Le diagnostic de myélome multiple symptomatique est établi si les deux conditions suivantes sont réunies :

- Présence d'une anomalie clonale :

Plasmocytose médullaire clonale $\geq 10\%$, Ou plasmocytome osseux/extra-médullaire confirmé par biopsie¹³⁷.

- Présence d'au moins un des critères suivants :

- Critères CRAB (dommages d'organes) :

- Hypercalcémie : calcium sérique $> 2,75$ mmol/L (> 11 mg/dL),
- Insuffisance rénale : clairance de la créatinine < 40 mL/min ou créatinine > 177 μ mol/L,
- Anémie : hémoglobine < 100 g/L,
- Lésions osseuses : au moins une lésion ostéolytique détectée par imagerie (radiographie, scanner faible dose ou TEP-CT)¹³⁷.

- Biomarqueurs (SLiM) :

- Plasmocytose médullaire clonale $\geq 60\%$,
- Ratio des chaînes légères libres impliquées/non impliquées CCL ≥ 100
- Présence d'au moins deux lésions focales ≥ 5 mm en IRM corps entier⁸⁸.

Diagnostic du myélome indolent (Smoldering Multiple Myeloma - SMM) repose sur les critères suivants⁸⁸ :

- **Présence d'une protéine monoclonale sérique** (IgG ou IgA) ≥ 30 g/L ou protéine monoclonale urinaire ≥ 500 mg/24h,
- **Et/ou plasmocytose médullaire clonale** comprise entre 10% et 60% ,
- **Absence de critères CRAB** et absence des biomarqueurs SLiM,
- **Absence d'amylose systémique**

1.7 Facteurs pronostiques

1.7.1 Facteurs liés au patient

L'âge avancé ainsi que le mauvais état général évalué par l'Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG-PS) constituent deux facteurs pronostiques indépendants majeurs dans le MM¹³⁹. La survie globale des patients, particulièrement chez ceux âgés de moins de 60 ans, s'est significativement améliorée au cours de la dernière décennie, grâce aux avancées thérapeutiques, notamment l'introduction de nouvelles générations d'agents immunomodulateurs, d'inhibiteurs du protéasome et d'anticorps monoclonaux⁸⁸. L'évaluation de l'état fonctionnel par l'ECOG Performance Status est essentielle pour guider les décisions thérapeutiques, car un score élevé (≥ 2) est corrélé à une moindre tolérance au traitement intensif et à un pronostic plus défavorable¹⁴⁰.

1.7.2 Facteurs liés au clone tumoral

Des caractéristiques du clone plasmocytaire influencent le pronostic du MM, à savoir : la présence de plasmocytes immatures ou de plasmablastes sur le frottis médullaire au diagnostic, un index de prolifération élevé (mesuré par la phase S), ainsi qu'une proportion réduite ($< 5\%$) de plasmocytes phénotypiquement normaux sont associés à un pronostic défavorable. Ces anomalies reflètent une agressivité accrue de la maladie et une prolifération clonale plus active^{141,142}. Le profil cytogénétique est le facteur pronostique le plus déterminant, principalement évalué par hybridation in situ en fluorescence (FISH). Les anomalies cytogénétiques à haut risque comprennent : La translocation t (4 ;14) (p16 ; q32), La translocation t (14 ;16) (q32 ; q23), La délétion del(17p13), Les anomalies du chromosome 1 (gains de 1q, pertes de 1p), La délétion du chromosome 22, Et les hypodiploïdies. Ces altérations sont associées à une survie globale et une survie sans progression significativement réduites. Par exemple, la présence de del (17p) avec une fraction clonale $\geq 20\%$ est liée à un pronostic particulièrement défavorable¹³⁵. À l'inverse, certaines anomalies sont associées à un pronostic plus favorable ou intermédiaire, notamment : La translocation t(11;14)(q13;q32), Les trisomies des chromosomes 9, 11 et 17 et l'hyperdiploïdie¹³⁵. La détection et l'interprétation de ces anomalies cytogénétiques jouent un rôle crucial dans la stratification pronostique et la personnalisation des stratégies thérapeutiques. Les patients présentant plusieurs anomalies cytogénétiques à

haut risque ont un pronostic particulièrement défavorable, soulignant l'importance d'une évaluation cytogénétique approfondie dès le diagnostic^{88,135}.

1.7.3 Facteurs liés à la masse tumorale

Parmi les facteurs pronostiques au cours du myélome, la masse tumorale constitue un facteur majeur. Historiquement en s'appuyant sur un modèle mathématique, une corrélation entre la masse tumorale et la concentration de la protéine monoclonale, a été établie par la classification de Durie et Salmon (SD) (1975). Cependant, malgré son utilité, ce modèle présentait une certaine complexité et une variabilité inter-observateur importante¹⁴³. Pour simplifier et standardiser l'évaluation pronostique, le score International Staging System (ISS) a été introduit en 2005. Il repose sur deux paramètres biologiques facilement accessibles : la concentration sérique d'albumine, et la concentration sérique de $\beta 2M$. Ce score présente l'avantage d'être simple à appliquer, reproductible, et hautement prédictif de la survie globale et de la survie sans progression¹⁴⁴. Face aux progrès des techniques de biologie moléculaire et d'imagerie, une version révisée du score ISS (R-ISS) a été développée par l'International Myeloma Working Group (IMWG) en 2015. Il intègre trois éléments : les paramètres du score ISS, la présence ou l'absence d'anomalies cytogénétiques à haut risque, et le taux LDH. Cette révision permet une stratification plus précise des patients selon leur risque, en identifiant notamment ceux présentant des caractéristiques biologiques de mauvais pronostic¹⁴⁵. Une deuxième révision du système de stadification (R2-ISS) a été proposée en 2022, pour affiner davantage la stratification des patients. Le R2-ISS intègre des facteurs supplémentaires tels que le gain du chromosome 1q (1q+), en plus des éléments du R-ISS. Cette nouvelle classification divise les patients en quatre groupes de risque. Cette stratification permet une meilleure distinction des patients, notamment ceux classés précédemment en R-ISS II, en identifiant des sous-groupes avec des pronostics distincts¹⁴⁶.

1.8 Complications

Les complications les plus fréquentes au cours du MM sont les lésions osseuses (présentes chez 66 à 85 % des patients), l'anémie (60 à 71,5 %), l'insuffisance rénale (28,5 à 50 %), l'hypercalcémie (20 à 24 %) et une susceptibilité accrue aux infections. La reconnaissance

et la gestion précoces de ces complications sont essentielles pour améliorer le pronostic et la qualité de vie des patients¹⁴⁷.

1.8.1 Atteinte osseuse

Cette partie est abordée dans le chapitre N°2 « complications osseuse au cours du myélome »

1.8.2 Insuffisance rénale

L'insuffisance rénale est une complication fréquente au cours du MM, survient chez environ 20 à 40 % des patients au moment du diagnostic, et jusqu'à 50 % au cours de l'évolution¹⁴⁸. Elle est la résultante de plusieurs mécanismes physiopathologiques. La principale cause est la néphropathie à cylindres myélomateux, secondaire à la précipitation des chaînes légères libres dans les tubules rénaux, ainsi qu'aux dépôts de chaînes légères (LCDD, Light Chain Deposition Disease). Également peut être secondaire à l'amylose AL, une hypercalcémie, la déshydratation, les infections et l'utilisation de médicaments néphrotoxiques¹⁴⁹. Le diagnostic repose sur l'élévation du taux de la créatinine, la diminution du DFG¹²⁰. L'insuffisance rénale est associée à un pronostic défavorable^{148,150}. Une amélioration de la fonction rénale est possible en cas de traitement rapide et adapté^{150,120,151,152}.

1.8.3 Anémie au cours du myélome multiple

L'anémie est une complication très fréquente au cours du MM, survenant chez environ 60 à 70 % des patients au moment du diagnostic⁸⁸. Tous les patients présentant une maladie active non contrôlée développent une anémie au cours de l'évolution touchant 51,2 % et 72 % des patients au cours des traitements de deuxième et de troisième ligne¹⁴⁷. Cette complication est associée à une mauvaise qualité de vie, une fatigue marquée, ainsi qu'à un pronostic global défavorable¹⁵³⁻¹⁵⁵. Les mécanismes physiopathologiques de l'anémie dans le myélome multiple sont multiples et souvent intriqués^{147,154,,169}. Leurs compréhension précise est essentielle pour adapter la prise en charge thérapeutique et améliorer la qualité de vie des patients atteints de myélome multiple.

1.8.4 L'hypercalcémie

La complication métabolique la plus fréquente au cours du MM est l'hypercalcémie, qui est retrouvée au moment du diagnostic chez environ 20 % à 30 % des patients, elle est un

marqueur de mauvais pronostic^{147,158}. Sur le plan physiopathologique, elle résulte de plusieurs mécanismes: l'activation des ostéoclastes par le ligand du récepteur activateur du facteur nucléaire κ B (RANKL) sécrété par les cellules tumorales, induisant une résorption osseuse accrue¹⁵⁹, et parfois aussi par la production de protéine apparentée à la parathormone (PTHrP) qui mime son effet, favorisant ainsi la résorption osseuse et la libération rénale du calcium¹⁶⁰. Sur le plan clinique, elle se manifeste par une anorexie, des nausées, des vomissements, une fatigue sévère, et par des troubles neurologiques tels que la confusion et la somnolence dans les formes graves¹⁶¹. La prise en charge repose sur une hydratation intraveineuse saline associée à des diurétiques pour forcer l'excrétion calcique, sur l'administration de bisphosphonates comme l'acide zolédronique pour inhiber la résorption ostéoclastique, sur l'utilisation de la calcitonine pour une réduction rapide du taux de calcium sérique, et des glucocorticoïdes¹⁶⁰. L'utilisation de nouvelles thérapies tel que le denosumab, un inhibiteur du RANKL a montré son efficacité dans la gestion de cette complication¹⁶². Malgré ces avancées en matière de prise en charge du MM, l'hypercalcémie reste un marqueur de maladie agressive et s'associe à une mortalité élevée et des coûts de soins de santé, d'où l'importance d'une détection précoce et d'une prise en charge agressive¹⁶¹.

1.8.5 L'infection

Les infections représentent une cause majeure de morbidité et de mortalité chez les patients atteints de MM, à l'origine de 50 % des décès précoces liés à la maladie^{163,164}. Les infections pulmonaires et urinaires, dues à *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* et *Escherichia coli*, sont les plus fréquemment observées¹⁶⁵. La susceptibilité accrue aux infections chez les patients atteints de MM est multifactorielle. Elle résulte d'une immunodéficience humorale due à la suppression des immunoglobulines polyclonales, d'une immunodéficience cellulaire affectant les lymphocytes T, les cellules dendritiques et les cellules NK, ainsi que de l'immunosuppression induite par les traitements tels que la chimiothérapie, les corticostéroïdes (notamment la dexaméthasone) et les agents immunomodulateurs^{113,166}. De plus, les comorbidités fréquentes chez ces patients, telles que l'insuffisance rénale et la fragilité liée à l'âge, augmentent davantage le risque infectieux¹¹³.

1.8.6 Complications thromboemboliques :

Les complications thromboemboliques veineuses (VTE) surviennent chez les patients atteints de myélome multiple. Selon la littérature récente, une proportion non négligeable classiquement autour de 3 à 10 % est déjà présente au moment du diagnostic ou en période initiale¹⁶⁷.

1.9 Diagnostic différentiel du myélome multiple

Le diagnostic différentiel du myélome multiple (MM) est fondamental pour éviter des traitements inappropriés et pour orienter correctement la stratégie thérapeutique. Il est essentiel de distinguer le MM symptomatique des autres désordres, notamment le MGUS et le SMM, qui ne nécessitent pas de traitement immédiat⁸⁸.

En plus de ces états précurseurs, d'autres pathologies doivent être envisagées en présence d'une hypergammaglobulinémie ou d'une plasmocytose médullaire modérée. Ces entités comprennent :

- La plasmocytose réactionnelle, généralement liée à une infection chronique ou à une maladie inflammatoire,
- L'amylose AL, caractérisée par un dépôt extracellulaire de chaînes légères monoclonales,
- La macroglobulinémie de Waldenström, associée à une production monoclonale d'IgM,
- Le syndrome POEMS (Polyneuropathie, Organomégalie, Endocrinopathie, M-protéine et Anomalies cutanées),
- La maladie des dépôts de chaînes légères,
- Le syndrome de Fanconi acquis, affectant la fonction tubulaire rénale,
- Et enfin, les plasmocytomes solitaires médullaires ou extramédullaires^{88,138}.

Selon les critères établis par l'IMWG, la différenciation repose sur l'évaluation combinée de la quantité de plasmocytes médullaires, du taux de protéine monoclonale, des biomarqueurs de progression et de l'absence ou présence de critères de myélome symptomatique (CRAB/SLiM)^{88,138}.

1.10 Traitement du myélome multiple

La prise en charge thérapeutique du MM repose sur deux volets principaux : D'une part, le traitement symptomatique ou soins de support, visant à améliorer la qualité de vie des patients en atténuant les symptômes et les complications de la maladie, et d'autre part, le traitement (TRT) spécifique, reposant sur des stratégies de chimiothérapie, ayant pour objectif d'obtenir la réponse la plus profonde et la plus durable possible, et ainsi de prolonger la survie⁸⁸.(figures 4 et 5)

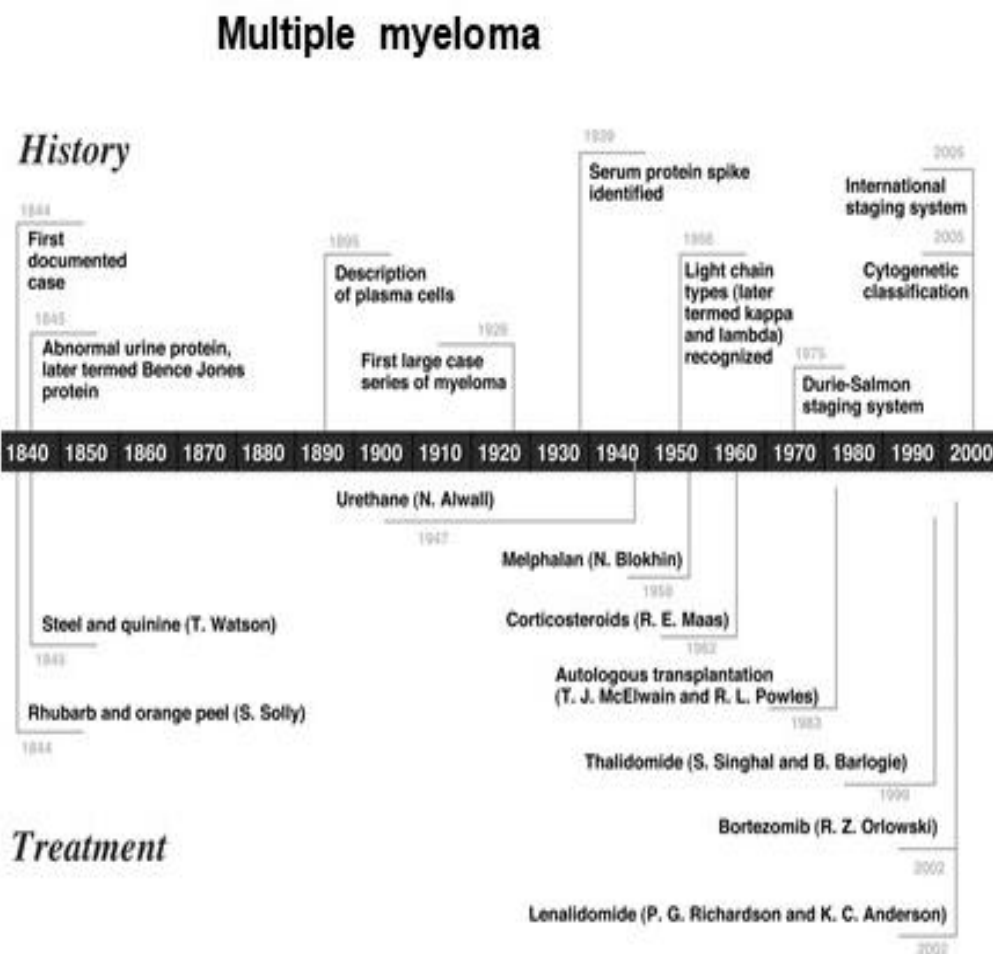


Figure 4: Évolution historique des découvertes et traitements dans le myélome multiple (1844–2005)

Source : Robert A. Kyle, S. Vincent Rajkumar, « Multiple myeloma », *Blood*, vol. 111, n°6, 2008, p. 2962–2972

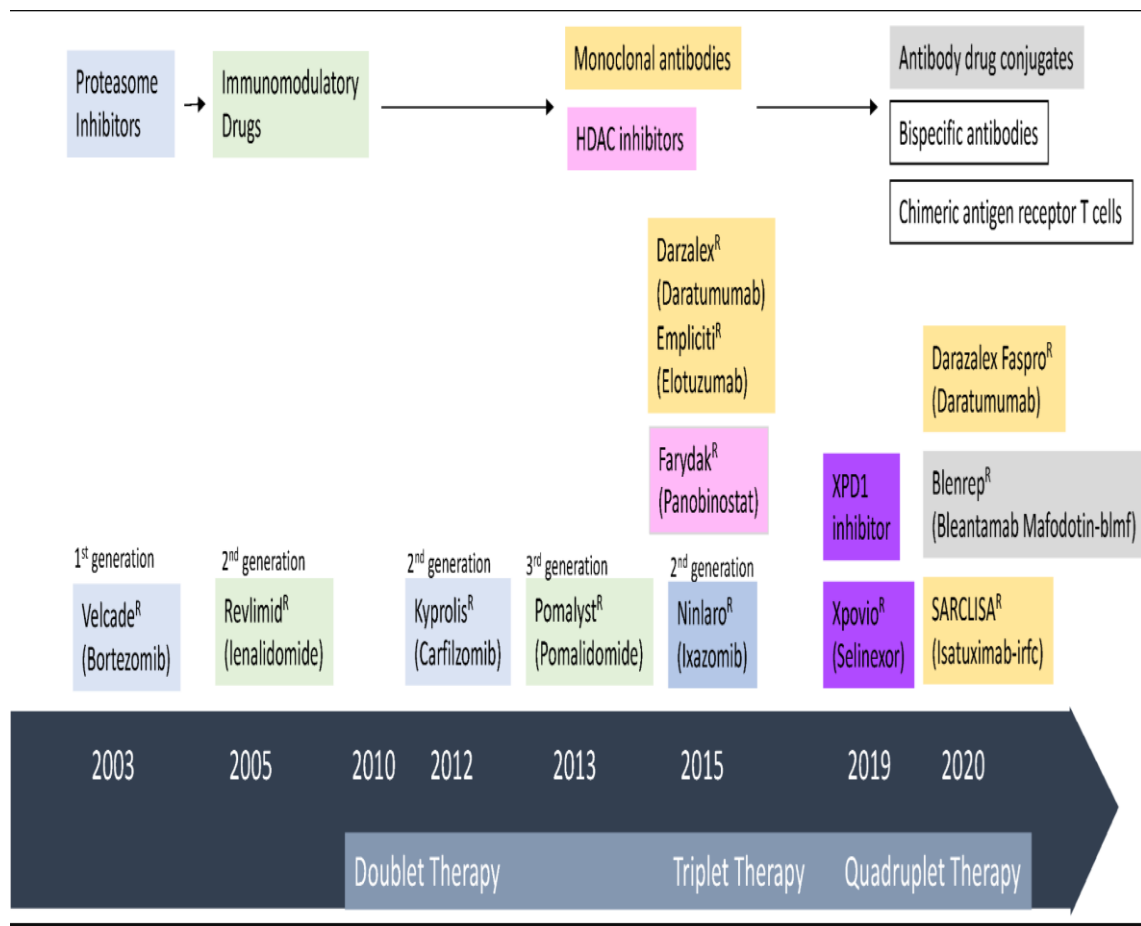


Figure 5:chronologie du développement et de l'approbation des médicaments à l'échelle mondiale pour le traitement du MM

Source : Nishida H. Rapid Progress in Immunotherapies for Multiple Myeloma: An Updated Comprehensive Review. *Cancers (Basel)*. 2021;13(11):2712. doi:10.3390/cancers13112712

1.10.1 Soins de support

Les complications qui surviennent chez les patients atteints de MM sont directement liées à la prolifération clonale des plasmocytes tumoraux ou aux effets toxiques des protéines monoclonales sécrétées. Aussi les traitements spécifiques peuvent induire des effets secondaires au cours de l'évolution de la maladie, contribuant à aggraver la symptomatologie. Les soins de support jouent un rôle fondamental dans la prise en charge globale du MM. Leur objectif est de prévenir ou de limiter les complications, de maintenir au mieux l'état fonctionnel du patient, et surtout d'améliorer la qualité de vie. Dans le cas où le pronostic fonctionnel ou vital est engagé, une intervention rapide et appropriée est

nécessaire^{168,169}. La prise en charge du MM doit comporter, dès le diagnostic et tout au long de l'évolution de la maladie, un accompagnement médical global.

1.10.1.1 Traitement des complications osseuses et de l'hypercalcémie

Cette rubrique va être abordée dans le chapitre N°2 « complications et événements osseux au cours du myélome »

1.10.1.2 Traitement de l'insuffisance rénale

La prise en charge de l'IR dans le MM nécessite une approche multidisciplinaire intégrant une surveillance étroite de la créatinine sérique et des chaînes légères libres, la correction des désordres métaboliques, et la prévention des infections secondaires¹²⁰. L'intégration de soins de support appropriés aux traitements spécifiques a démontré une amélioration significative de la récupération de la fonction rénale ainsi que la survie globale. Ces mesures jouent un rôle crucial pour limiter l'aggravation des lésions rénales. Elles comprennent :

- L'évitement des médicaments néphrotoxiques (AINS, produits de contraste iodé),
- La correction de l'hypercalcémie par bisphosphonates ou denosumab,
- Une hydratation adaptée pour prévenir la précipitation tubulaire des chaînes légères libres^{88,170}.

Chez les patients présentant une IR sévère, la dialyse peut être nécessaire en phase initiale^{170,171}. La chimiothérapie et les nouveaux agents^{120,172,173} permettent une amélioration notable de la fonction rénale et de la survie. Malgré les avancées thérapeutiques, la récupération complète de la fonction rénale reste un défi, et une personnalisation du traitement est souvent nécessaire pour limiter la toxicité cumulative et optimiser les résultats à long terme¹²⁰.

1.10.1.3 Traitement de l'anémie

L'anémie est une complication fréquente chez les patients atteints de MM, contribuant à la fatigue, à la diminution de la qualité de vie et à une altération générale du pronostic. Sa prise en charge repose sur la combinaison de traitements spécifiques et des stratégies de soutien¹⁷⁴.

Agents stimulant l'érythropoïèse (ASE) : Les ASE, l'érythropoïtine alpha et la darbepoïétine, sont couramment utilisés pour traiter l'anémie symptomatique du MM. Selon les recommandations récentes IMWG, leur utilisation est réservée aux patients ayant une anémie documentée, après correction des causes secondaires^{175,176}. Leur administration permet d'augmenter le taux d'hémoglobine de 2 g/dL ou plus chez 60 à 75 % des patients symptomatiques, réduisant ainsi le recours aux transfusions sanguines et améliorant la qualité de vie des patients.

Supplémentation en fer : Une supplémentation en fer, par voie orale ou intraveineuse, peut être nécessaire pour optimiser la réponse aux ASE, en particulier en cas de carence martiale fonctionnelle ou absolue¹⁷⁷.

Transfusions sanguines : Les transfusions de concentrés de globules rouges restent indiquées en cas d'anémie sévère, symptomatique ou en cas d'inefficacité ou de contre-indication aux ASE. Toutefois, leur utilisation doit être prudente pour limiter les risques d'allosensibilisation et d'hyperviscosité¹⁷⁷.

Traitements émergents : Le ciblage du CCL3 dans le microenvironnement de la BM a été proposé comme stratégie potentielle pour soulager l'anémie en rétablissant l'érythropoïèse¹⁵⁴.

1.10.1.4 Traitement des infections

Les infections constituent une source de préoccupation importante au cours du MM en raison de l'état d'immunodépression lié à la maladie et des effets secondaires des traitements. Une prise en charge efficace implique des stratégies à la fois prophylactiques et curatives visant à atténuer le risque élevé de morbidité et de mortalité associé aux infections chez ces patients¹⁷⁸.

Mesures prophylactiques : Des antibiotiques et des antiviraux prophylactiques sont recommandés pour réduire la morbidité liée aux infections. La lévofloxacine s'est révélée efficace pour prévenir les infections chez les patients atteints de MM^{177,179}.

La Vaccination : La vaccination contre les agents pathogènes courants est recommandée pour réduire davantage le risque d'infection^{180,181} à savoir le vaccin Haemophilus Influenzae et l'anti pneumocoque. L'utilisation séquentielle des vaccins conjugués (PCV13 ou PCV15) suivie du vaccin polysaccharidique (PPSV23) est recommandée pour une protection optimale contre les infections à Streptococcus pneumoniae.

Traitement antiviral : Les directives actuelles recommandent l'utilisation de l'acyclovir ou du valacyclovir pour prévenir la réactivation du virus varicelle-zona (VZV). La durée de la prophylaxie antivirale varie, il est généralement recommandé de la poursuivre pendant toute la durée du traitement par inhibiteur du protéasome et jusqu'à six semaines après la fin. Chez les patients ayant subi une autogreffe de cellules souches hématopoïétiques, la prophylaxie peut être prolongée jusqu'à un an après la greffe, en fonction du statut immunitaire du patient¹⁸².

Antibiothérapie : La décision d'initier une prophylaxie antibiotique doit être individualisée, en tenant compte des facteurs de risque spécifiques du patient, tels que l'âge avancé, la présence de comorbidités, une hypogammaglobulinémie ou des antécédents d'infections récurrentes¹⁷⁸. Il est essentiel de surveiller attentivement les patients sous prophylaxie antibiotique pour détecter l'émergence éventuelle de pathogènes résistants. La durée de la prophylaxie doit être limitée à la période de risque accru, généralement les premiers mois de traitement, afin de minimiser le développement de résistances bactériennes¹⁸³.

Les immunoglobulines : Elle peuvent être envisagée chez les patients présentant une hypogammaglobulinémie sévère (taux d'IgG < 4 g/L) associée à des infections bactériennes sévères et récurrentes, malgré une antibioprophylaxie bien conduite^{184,185}.

1.10.1.5 Traitement des neuropathies périphériques

La prévention constitue l'élément clé dans la prise en charge des neuropathies périphériques (NeP) induites par la chimiothérapie chez les patients atteints de myélome multiple. Toute neuropathie nouvellement apparue au cours du traitement doit faire l'objet d'une évaluation rigoureuse à l'aide d'échelles validées, telles que le score total des neuropathies (Total Neuropathy Score)¹⁸⁶. En pratique, l'ajustement posologique reste la stratégie de référence dans le traitement des NeP associées à l'utilisation de bortézomib ou de thalidomide. En cas d'atteinte modérée, il est recommandé de réduire la dose de bortézomib de 1,3 mg/m² à 1,0 voire 0,7 mg/m², ou de modifier la fréquence d'administration en passant à une injection hebdomadaire au lieu de deux, tout en privilégiant la voie sous-cutanée à la voie intraveineuse, cette dernière étant associée à une incidence plus élevée de NeP¹⁸⁷⁻¹⁸⁹. En présence d'une atteinte sévère, l'arrêt temporaire du traitement est préconisé, avec une reprise à dose réduite uniquement après amélioration clinique¹⁹⁰. En complément des mesures préventives, certaines thérapies ont

montré un intérêt dans la prise en charge des NeP, notamment la N-acétyl-L-carnitine et l'acide alpha-lipoïque¹⁹¹ et les opioïdes, la gabapentine et la prégabaline particulièrement efficaces dans les formes douloureuses rebelles aux antalgiques classiques¹⁹².

1.10.1.6 Traitement des complications thromboemboliques (TE)

Les patients atteints de MM présentent un risque accru de complications thromboemboliques, en particulier lors de traitements avec des agents immunomodulateurs (IMiDs) tels que la thalidomide ou lénalidomide. L'évaluation systématique du risque thrombotique est donc essentielle avant l'initiation d'une thérapie contenant des IMiDs, afin de mettre en place une prophylaxie adaptée¹⁹³. Selon les recommandations de l'IMWG, les patients présentant un faible risque thrombotique (aucun ou un seul facteur de risque) peuvent bénéficier d'une prophylaxie par aspirine à faible dose (81–325 mg/jour). En revanche, pour les patients à haut risque (deux facteurs de risque ou plus), une prophylaxie par héparine de bas poids moléculaire (HBPM) à dose prophylactique, comme l'énoxaparine 40 mg/jour, ou par warfarine ajustée pour atteindre un INR de 2 à 3, est recommandée¹⁹⁴. En cas de survenue d'une thrombose malgré une prophylaxie adéquate, il est recommandé de suivre les protocoles de traitement standard pour les événements thromboemboliques, tout en réévaluant la poursuite du traitement par IMiDs^{194,195,196}. L'arrêt temporaire de l'IMiD peut être envisagé jusqu'à stabilisation de l'événement thrombotique, suivi d'une reprise à dose réduite ou avec une prophylaxie anticoagulante renforcée^{194,195}.

1.10.2 Traitements spécifiques

Les grandes lignes du traitement du MM dans la littérature suivant les dernières recommandations internationales englobent l'ensemble des traitements visant à contrôler la maladie, réduire la masse tumorale, prolonger la survie et améliorer la qualité de vie. Ces traitements incluent la chimiothérapie, l'immunothérapie, les thérapies ciblées, la greffe de cellules souches autologues.

Les objectifs du traitement du MM varient en fonction du stade de la maladie et des caractéristiques individuelles du patient¹⁹⁷ :

- Stade précoce ou asymptomatique : Surveillance active sans traitement immédiat, tout en évaluant régulièrement les signes de progression.

- Stade symptomatique ou actif : Réduction de la masse tumorale, soulagement des symptômes, prévention des complications et amélioration de la qualité de vie.
- Stade avancé ou en rechute : Contrôle de la progression de la maladie, maintien de la qualité de vie, et prolongation de la survie.

Importance d'une approche personnalisée⁸⁸ : Le MM est une maladie hétérogène, tant sur le plan biologique que clinique. Une approche personnalisée est donc cruciale pour adapter le traitement aux spécificités de chaque patient en fonction du :

- Profil cytogénétique : La présence d'anomalies génétiques spécifiques peut influencer le pronostic et guider le choix des traitements.
- Comorbidités : Les affections concomitantes, telles que les maladies cardiovasculaires ou rénales, peuvent limiter certaines options thérapeutiques et nécessitent des ajustements.
- L'âge et l'état général : Les patients âgés ou fragiles peuvent ne pas tolérer des traitements intensifs, d'où l'importance d'évaluer la fragilité et d'adapter les protocoles en conséquence.

1.10.2.1 Traitement d'induction

Il constitue une phase essentielle dans la prise en charge du MM, visant à réduire la masse tumorale, améliorer les symptômes, prévenir les complications et prolonger la survie, généralement sur 4 à 6 cycles avant la consolidation ou l'autogreffe¹⁹⁸.

- Chez les patients éligibles à la greffe :

Plusieurs schémas sont recommandés : VRd (Bortézomib, Lénalidomide, Dexaméthasone), D-VTd (Daratumumab, Bortézomib, Thalidomide, Dexaméthasone), D-VRd (Daratumumab, Bortézomib, Lénalidomide, Dexaméthasone), et KRd (Carfilzomib, Lénalidomide, Dexaméthasone). Le protocole D-VRd s'est récemment imposé comme une référence grâce aux résultats de l'étude PERSEUS, démontrant une amélioration significative de la survie sans progression (PFS) avec un taux de 84,3 % à quatre ans dans le groupe D-VRd contre 67,7 % dans le groupe VRd, et une réduction du risque de progression ou de décès de 58 % (HR = 0,42 ; $p < 0,0001$)¹⁹⁹.

- Chez les patients inéligibles à la greffe :

Deux schémas thérapeutiques sont privilégiés D-Rd (Daratumumab, Lénalidomide, Dexaméthasone) et D-VMP (Daratumumab, Bortézomib, Melphalan, Prednisone).

L'étude ALCYONE a démontré que l'ajout de daratumumab au schéma VMP améliorait significativement la PFS et la survie globale par rapport au VMP seul, avec un risque réduit de progression de 58 % (HR = 0,42 ; p < 0,0001)²⁰⁰.

- Chez les patients à haut risque :

Les patients présentant des anomalies cytogénétiques à haut risque (del (17p), t (4 ;14), t (14 ;16) ou gain(1q21)), nécessitent une approche thérapeutique intensifiée. Les schémas quadruplets impliquant un anticorps monoclonal anti-CD38^{201,202}, notamment D-VRd (Daratumumab, Bortézomib, Lénalidomide, Dexaméthasone) et D-KRd (Daratumumab, Carfilzomib, Lénalidomide, Dexaméthasone), sont recommandés pour ces patients afin d'améliorer les taux de réponse et de MRD négative²⁰³.

Le traitement d'induction est désormais orienté vers l'obtention d'une réponse profonde, individualisée selon l'éligibilité à la greffe, les facteurs cytogénétiques et les caractéristiques cliniques du patient, en suivant les standards définis par les plus récentes recommandations internationales¹⁹⁸. La maladie résiduelle minimale (MRD) est aujourd'hui considérée comme un objectif majeur de traitement : son obtention est fortement corrélée à une amélioration de la survie sans progression et de la survie globale, comme l'ont montré les résultats de l'étude PERSEUS où le taux de MRD négative était significativement plus élevé dans le groupe D-VRd¹⁹⁹.

1.10.2.2 Le traitement de consolidation

Il repose principalement sur l'autogreffe de cellules souches hématopoïétiques (ASCT), qui demeure une stratégie standard pour les patients éligibles. Permettant d'obtenir des réponses profondes et durables, notamment en atteignant la négativité de la maladie résiduelle minimale (MRD), un facteur pronostique favorable^{204,205}. Chez les patients présentant des anomalies cytogénétiques à haut risque, des approches intensifiées sont recommandées par l'utilisation de schémas quadruplets, associant daratumumab avec carfilzomib, où il a été montré une amélioration significative des taux de réponse et de MRD négative²⁰⁶. Suivi d'une double autogreffe (tandem ASCT) où des études suggèrent une amélioration de la survie sans progression^{207,208}. Pour les patients inéligibles à l'ASCT, des schémas thérapeutiques adaptés, tels que des associations de daratumumab avec d'autres agents, sont recommandés, offrant des alternatives efficaces pour ce type de patient²⁰⁹.

Traitement de consolidation post-autogreffe dans le myélome multiple : Le traitement de consolidation post ASCT vise à approfondir la réponse obtenue après l'induction et la greffe, en augmentant les taux de réponse complète (CR) et en atteignant la négativité de la MRD. L'étude de phase 3 CEPHEUS a évalué l'efficacité du schéma quadruplet D-VRd (daratumumab, bortezomib, lénalidomide, dexaméthasone) en consolidation post-ASCT chez des patients nouvellement diagnostiqués avec un myélome multiple. Les résultats ont montré que l'ajout de daratumumab au schéma VRd améliore significativement les taux de réponse complète (81,2 % vs 61,6 %), la négativité de la MRD (60,9 % vs 39,4 %) et prolonge la PFS (hazard ratio, 0,57 ; $p = 0,0005$) par rapport au VRd seul. Ces résultats soutiennent l'utilisation du D-VRd comme nouvel standard de soins pour les patients éligibles à l'ASCT²⁰⁹. Sur le plan de la tolérance, les schémas de consolidation post-ASCT sont généralement bien supportés, mais des effets indésirables tels que la fatigue et les cytopénies peuvent survenir, nécessitant parfois des ajustements de dose ou une interruption du traitement²¹⁰. Des études supplémentaires sont en cours pour déterminer la durée optimale du traitement de consolidation et l'association avec d'autres agents thérapeutiques²¹¹.

1.10.2.3 Traitement d'entretien (maintenance)

Le traitement d'entretien vise à prolonger la réponse obtenue après les phases d'induction et de consolidation, en retardant la progression de la maladie et en améliorant la PFS et la survie globale²¹². Le lénalidomide est actuellement la référence pour l'entretien, notamment après une autogreffe (ASCT). L'étude de phase III Myeloma XI a démontré que la maintenance par lénalidomide prolonge significativement la PFS par rapport à l'observation, avec un bénéfice observé aussi bien chez les patients éligibles qu'inéligibles à la greffe, et ce, indépendamment du profil cytogénétique. Chez les patients éligibles à la greffe, la PFS médiane était de 57 mois avec le lénalidomide contre 30 mois avec l'observation (HR 0,48 ; $p < 0,0001$). Chez les patients inéligibles, la PFS médiane était de 26 mois avec le lénalidomide contre 11 mois avec l'observation (HR 0,44 ; $p < 0,0001$)²¹³. Sur le plan de la tolérance, il est généralement bien supporté, mais des effets indésirables tels que la fatigue et les cytopénies peuvent survenir, nécessitant parfois des ajustements de dose ou une interruption du traitement. Une étude danoise a rapporté que la fatigue était la cause la plus fréquente d'arrêt du traitement d'entretien par lénalidomide en pratique réelle²¹⁰. Pour les patients présentant des anomalies cytogénétiques à haut risque, le lénalidomide seul en maintenance peut ne pas suffire. Les

recommandations récentes suggèrent l'ajout d'un inhibiteur du protéasome, comme le bortézomib pour améliorer les résultats dans cette population²¹⁴. Il est actuellement le standard pour l'entretien, des études sont en cours afin de déterminer la durée optimale de son administration et l'association avec d'autres agents thérapeutiques²¹⁵.

1.10.2.4 Traitement des rechutes

Définition des rechutes

La rechute du myélome multiple peut être biologique ou clinique. La rechute biologique est caractérisée par une augmentation des protéines monoclonales, chaînes légères libres, sans symptômes cliniques évidents. En revanche, la rechute clinique est associée à des symptômes tels que l'anémie, l'hypercalcémie, l'IR ou des lésions osseuses (critères CRAB). Une étude rétrospective de la Mayo Clinic a révélé que les patients présentant une rechute biologique avaient une survie médiane plus longue que ceux avec une rechute clinique, d'où l'importance d'une détection précoce pour une prise en charge appropriée²¹⁶.

Options thérapeutiques selon la ligne de traitement :

Le choix du traitement en cas de rechute dépend des traitements antérieurs, de la durée de la réponse précédente et du profil de tolérance du patient.

Les schémas thérapeutiques actuels comprennent plusieurs associations en triplet comme le **DPd** (Daratumumab, Pomalidomide et Dexaméthasone) ou le **DKd** (Daratumumab, Carfilzomib et Dexaméthasone)²¹⁷. Ces schémas offrent des thérapies efficaces pour les patients en rechute, avec une tolérance acceptable.

Schémas personnalisés

L'approche thérapeutique doit être individualisée en fonction de l'exposition antérieure aux traitements et du profil de tolérance du patient. Chez les patients réfractaires au lénalidomide, on peut utiliser le pomalidomide en association à d'autres drogues. Aussi, changer l'inhibiteur du protéasome (IP) en cas de résistance ou de neuropathie périphérique induite par le bortézomib²¹⁸.

Nouveaux agents

Des agents thérapeutiques innovants offrant de nouvelles alternatives thérapeutiques efficaces ont été introduits pour traiter les formes réfractaires :

- **Selinexor** : Un inhibiteur sélectif de l'exportation nucléaire (SINE) qui a montré une efficacité en monothérapie avec un taux de réponse globale d'environ 26 %, et jusqu'à 65 % en combinaison avec d'autres agents²¹⁹.
- **Belantamab mafodotin** : Un anticorps conjugué ciblant le **B-cell Maturation Antigen** (BCMA), approuvé pour les patients en rechute après au moins quatre lignes de traitement. Il a démontré une efficacité significative, bien qu'il a été à l'origine d'effets indésirables oculaires²²⁰.

1.10.2.5 Immunothérapies et thérapies ciblées

- **Lymphocytes T à récepteur antigénique chimérique (CAR-T cells):**

Les thérapies à base de cellules CAR-T, telle que le ciltacabtagene autoleucel (Carvykti) et le idecabtagene vicleucel (Abecma), ont apporté une révolution dans le traitement du MM en ciblant l'antigène BCMA. Actuellement approuvées pour les patients en rechute ou réfractaire après plusieurs lignes de traitement^{221,222,223}.

- **Anticorps bispécifiques :**

Les anticorps bispécifiques, tels que Teclistamab (ciblant BCMA) et Talquetamab ciblant les protéines couplées au récepteur G de type 5D (GPRC5D), représentent une avancée majeure en immunothérapie. Ils permettent d'orienter les cellules T vers les cellules myélomateuses, ce qui entraîne leur destruction²²⁴.

1.10.2.6 Adaptation thérapeutique des cas particuliers

Patients âgés ou fragiles :

Le traitement du MM chez le sujet âgé ou fragile nécessite une approche individualisée, prenant en considération la tolérance et les comorbidités. Des études ont montré que l'ajustement des doses de dexaméthasone et la réduction de l'intensité des schémas thérapeutiques peuvent améliorer la tolérance sans compromettre l'efficacité^{225,226}. L'étude HOVON 143 a utilisé une dose réduite de dexaméthasone (20 mg) chez les patients de 75 ans et plus, avec des résultats prometteurs en termes de survie sans progression et de qualité de vie²²⁷.

Patients avec insuffisance rénale :

L'insuffisance rénale est une complication fréquente au cours du MM. Il est essentiel d'éviter les néphrotoxiques et de surveiller étroitement la fonction rénale. Des

recommandations spécifiques ont été émises pour adapter les traitements en fonction du débit de filtration glomérulaire.^{120,228}

Formes extra-médullaires ou plasmocytomes

Les plasmocytomes nécessitent une prise en charge spécifique. La radiothérapie est le traitement de choix pour les plasmocytomes solitaires, en raison de leur radiosensibilité. La chirurgie peut être envisagée en cas de complications, telles que des fractures ou des compressions neurologiques.²²⁹

1.10.3 Évaluation et surveillance

1.10.3.1 Évaluation de la réponse : RC, VGPR et MRD

L'évaluation de la réponse au traitement du myélome multiple repose sur les critères uniformisés de l'IMWG qui définissent :

- **La Réponse complète (RC)** : absence de protéine monoclonale détectable dans le sérum et l'urine, et moins de 5 % de plasmocytes dans la moelle osseuse.
- **La très bonne Réponse partielle (VGPR)** : réduction de ≥ 90 % de la protéine monoclonale sérique, ou présence détectable uniquement par immunofixation.
- **Maladie résiduelle minimale (MRD)** : absence de cellules myélomateuses détectables par des méthodes sensibles telles que la cytométrie en flux ou le séquençage de nouvelle génération, avec une sensibilité d'au moins 10^{-5} .

La négativité de la MRD est associée à une amélioration significative de la survie sans progression (PFS) et de la survie globale (OS). Elle est désormais considérée comme un objectif thérapeutique majeur.²³⁰

1.10.3.2 Surveillance

- Fréquence des bilans : clinique, biologique et imagerie

La surveillance régulière des patients atteints de myélome multiple est essentielle pour détecter précocement les signes de progression ou de rechute. Les recommandations actuelles suggèrent :

- **Une évaluation clinique et biologique** : tous les 1 à 3 mois, incluant un hémogramme complet, la créatinine sérique, le calcium, les protéines totales, l'électrophorèse des protéines sériques et urinaires, et le dosage des chaînes légères libres sériques.

- **L'imagerie** : en cas de suspicion clinique de progression ou de nouvelles lésions osseuses, des examens tels que l'IRM ou le PET-CT sont recommandés.

La fréquence des bilans peut être adaptée en fonction de la stabilité de la maladie et du traitement en cours.²³¹

- Critères de progression selon l'IMWG

La progression de la maladie est définie par l'IMWG comme :

- **Progression biologique** : augmentation de ≥ 25 % de la protéine monoclonale sérique ou urinaire, ou des chaînes légères libres, par rapport au nadir.
- **Progression clinique** : apparition ou aggravation des critères CRAB (hypercalcémie, insuffisance rénale, anémie, lésions osseuses), ou développement de plasmocytomes extramédullaires.⁸⁸

La détection précoce de la progression permet une reprise thérapeutique rapide, améliorant ainsi le pronostic²³².

1.10.3.3 Gestion des effets indésirables à long terme

Les traitements du myélome multiple peuvent entraîner des effets indésirables à long terme, nécessitant une surveillance et une prise en charge appropriées :

- **Ostéopathies** : utilisation de bisphosphonates ou de denosumab pour prévenir les complications osseuses²³³.
- **Neuropathie périphérique** : Une évaluation régulière et des ajustements de dose peuvent être nécessaires.
- **Cytopénies persistantes** : surveillance de l'hémogramme et, si nécessaire, utilisation de facteurs de croissance ou ajustement du traitement.
- **Infections récurrentes** : prophylaxie antivirale et antibactérienne, en particulier chez les patients sous traitement immunosuppresseur.

1.10.4 Pronostic

Le pronostic du MM s'est nettement amélioré au cours de la dernière décennie grâce aux thérapies innovantes, telles que les anticorps monoclonaux, les cellules CAR-T et les anticorps bispécifiques²³⁴. Ces traitements ont contribué à une augmentation notable de

la survie globale, bien que la maladie demeure incurable. D'après l'American Cancer Society, le taux de survie relative à cinq ans est de 60 %, mais il varie en fonction de nombreux facteurs pronostiques, tels que l'âge, le stade de la maladie au diagnostic, les anomalies cytogénétiques et la réponse thérapeutique⁹⁷. Certaines études ont montré que les patients jeunes, notamment ceux diagnostiqués avant 40 ans, présentent une meilleure tolérance aux traitements et des taux de survie à dix ans significativement plus élevés, suggérant une biologie tumorale distincte²³⁵. La réponse profonde au traitement, mesurée notamment par la négativité de la maladie résiduelle minimale (MRD), constitue aujourd'hui un indicateur pronostique essentiel, fortement associé à une survie prolongée²³⁶. Néanmoins, les patients présentant des caractéristiques à haut risque, telles que les anomalies cytogénétiques del(17p), t(4;14) ou gain(1q), conservent un pronostic plus réservé, malgré les progrès thérapeutiques²³⁷. Ces données soulignent l'importance d'une approche personnalisée et de stratégies thérapeutiques innovantes pour continuer à améliorer les résultats pour l'ensemble des patients atteints de myélome multiple.

2. DONNEES ACTUELLES SUR LES EVENEMENTS OSSEUX (EO)

2.1 Importance des atteintes osseuses dans l'histoire naturelle du MM

Le myélome multiple est à l'origine de dysfonctionnements multiples, notamment au niveau du squelette. L'atteinte osseuse constitue l'un des marqueurs cliniques les plus précoces et les plus invalidants du MM. Environ 80 à 90 % des patients développent des lésions ostéolytiques au cours de la maladie, entraînant des événements liés au squelette tels que douleurs osseuses sévères, fractures pathologiques, tassements vertébraux, hypercalcémie et compressions médullaires²³⁸⁻²⁴¹. Elles sont la conséquence d'un déséquilibre du remodelage osseux, caractérisé par une activation accrue des ostéoclastes et une inhibition de la différenciation ostéoblastique, secondaire à une dérégulation des cytokines dans le microenvironnement médullaire²⁴². favorisant ainsi la résorption osseuse, et créant également un environnement propice à la croissance et à la dissémination des cellules myélomateuses, établissant ainsi une interaction pathologique entre la tumeur et l'os²⁴³.

Ces événements, en plus de leur impact fonctionnel, sont associés à une altération significative de la qualité de vie et à une réduction de la survie globale. Leur présence est

corrélée à une charge tumorale osseuse importante et à un risque élevé de progression clinique²⁴⁴. Une meilleure compréhension de ces mécanismes biologiques est essentielle pour orienter les stratégies thérapeutiques ciblées visant à prévenir les EO, à contrôler la progression tumorale et à améliorer le pronostic global des patients atteints de MM²⁴⁵.

2.2 Épidémiologie des complications osseuses dans le myélome multiple

2.2.1 Prévalence et caractéristiques des lésions osseuses dans le MM

Les lésions osseuses ostéolytiques constituent l'une des manifestations cliniques les plus fréquentes et les plus caractéristiques du MM. Elles sont présentes chez environ 80 à 90 % des patients au cours de l'évolution de la maladie, ce qui en fait une complication déterminante dans l'histoire naturelle du MM²⁴⁶. Une étude rétrospective menée sur 200 patients nouvellement diagnostiqués a révélé que 85 % d'entre eux présentaient déjà des lésions osseuses au moment de l'instauration du traitement de première ligne, confirmant que ces atteintes représentent la complication la plus fréquente au cours de la maladie¹⁴⁷. Plusieurs études d'imagerie ont établi que la présence d'au moins trois grandes lésions focales (> 5 mm) à l'IRM ou au PET/CT est un facteur pronostique indépendant de mauvais pronostic, ce qui témoigne de la nature diffuse et systémique de l'atteinte osseuse dans le MM²⁴⁷. Ces données soulignent l'importance d'un dépistage systématique des atteintes osseuses dès le diagnostic et tout au long du suivi. La détection précoce et la prise en charge ciblée des complications osseuses apparaissent ainsi essentielles pour prévenir les EO, qui sont fortement associés à une morbidité accrue et à une qualité de vie altérée⁵.

2.2.2 Incidence, impact et enjeux des événements liés au squelette

Les événements liés au squelette, tels que les fractures pathologiques, les compressions médullaires, les radiothérapies ou les chirurgies osseuses, représentent des complications fréquentes et graves chez les patients atteints de MM. Une étude rétrospective menée en Corée du Sud a révélé que 43,6 % des patients développaient au moins un EO au cours du suivi, avec une médiane de survenue du premier EO à 9,6 mois après le diagnostic²⁴⁸. L'incidence des EO tend à augmenter avec les lignes de traitement successives. Une analyse basée sur des données réelles a montré que les taux d'incidence des EO étaient de 81,1 pour 100 personnes-années (PY) en première ligne, augmentant à 117,9/100 PY en deuxième ligne et atteignant 150,3/100 PY en troisième ligne¹². Les EO ont un impact

significatif sur la survie globale des patients. Une étude prospective a démontré que les patients présentant des EO et des anomalies à l'IRM avaient des résultats de survie médiocre, soulignant l'importance d'une détection précoce et d'une prise en charge appropriée²⁴⁴. De plus, les EO sont associés à une utilisation accrue des ressources de santé. Une étude a indiqué que les patients atteints de MM avec des EO nécessitaient des hospitalisations plus fréquentes et des interventions médicales, ce qui augmente la charge sur le système de santé²⁴⁹. Ces données confirment l'importance d'une surveillance continue et d'une prise en charge proactive des complications osseuses chez les patients atteints de MM, afin de prévenir les EO et d'améliorer les résultats cliniques²⁵⁰.

2.2.3 Facteurs de risque de survenue des événements liés au squelette au cours du MM

La survenue de EO chez les patients atteints MM est influencée par un ensemble de facteurs démographiques, cliniques et biologiques, qui modulent le risque des complications osseuses au cours de la maladie²⁴⁸. Des études récentes ont permis d'identifier plusieurs éléments prédictifs d'une incidence accrue des EO :

- L'âge avancé (≥ 50 ans) constitue un facteur de risque significatif, avec un odds ratio (OR) de 1,87, et ce risque est accentué chez les femmes, qui présentent un OR de 1,44 par rapport aux hommes²⁴⁸.
- La présence d'antécédents de maladie cérébrovasculaire augmente également le risque de EO (OR : 1,34), suggérant une interaction entre comorbidités vasculaires et santé osseuse²⁴⁸.
- Sur le plan clinique, un antécédent de SRE est le facteur prédictif le plus puissant, avec un OR de 5,63, ce qui reflète un haut risque de récurrence²⁴⁸.
- L'absence d'association à base de bortézomib ou de lénalidomide en première ligne de traitement est associée à un risque accru (OR : 1,49), soulignant l'importance du choix thérapeutique initial dans la prévention des complications osseuses.²⁴⁸
- Enfin, les indicateurs biologiques de fragilité osseuse jouent un rôle déterminant : la présence de lésions ostéolytiques multiples augmente considérablement le risque de EO, tout comme l'élévation des biomarqueurs du remodelage osseux, tels que le télopeptide réticulé N-terminal du collagène de type I (NTX). Des concentrations

élevées de NTX sont associées à une probabilité accrue de EO et à une réduction de la survie globale²⁴⁰.

Ces observations renforcent la nécessité d'une évaluation multidimensionnelle du risque chez chaque patient atteint de MM, intégrant à la fois les données cliniques, biologiques et thérapeutiques, afin d'anticiper au mieux les SRE et d'optimiser leur prise en charge¹²².

2.2.3.1. Types d'événements liés au squelette

Les EO représentent des complications majeures du MM. Ils affectent significativement la morbidité et la qualité de vie des patients. Les principaux types de EO incluent :

- Fractures pathologiques

Les fractures pathologiques sont les EO les plus fréquemment observés chez les patients atteints de MM. Une étude a rapporté que 70 % des EO étaient des fractures pathologiques, mettant en évidence leur prédominance dans cette population. Ces fractures surviennent principalement dans les zones riches en moelle osseuse, telles que la colonne vertébrale, les côtes et le bassin, en raison de l'activité accrue des ostéoclastes induite par les cellules myélomateuses²⁵¹.

- Radiothérapie osseuse

La radiothérapie osseuse est souvent utilisée pour soulager la douleur ou prévenir les fractures imminentes. Elle représente environ 19 % des EO chez les patients atteints de MM. Cette modalité thérapeutique est particulièrement indiquée en cas de lésions osseuses localisées provoquant une douleur significative ou menaçant l'intégrité structurelle de l'os²⁵¹.

- Compression médullaire

La compression de la moelle épinière est une urgence médicale rare mais grave, survenant dans environ 10 % des EO. Elle résulte de la destruction vertébrale ou de la croissance tumorale, responsable des symptômes neurologiques tels que des douleurs dorsales, une faiblesse musculaire ou une incontinence. Une intervention rapide est essentielle pour prévenir des dommages neurologiques permanents²⁵¹.

- Chirurgie osseuse

Les interventions chirurgicales osseuses, moins fréquentes, sont parfois nécessaires pour stabiliser les os fragilisés ou réparer les fractures pathologiques. Elles représentent

environ 1 % des EO. Les procédures courantes incluent la vertébroplastie, la kyphoplastie et la fixation chirurgicale des os longs²⁴⁸.

- **Hypercalcémie**

Est une complication fréquente du MM, survenant chez environ 17,7 % des patients. Elle résulte de la résorption osseuse accrue induite par les cellules myélomateuses, libérant du calcium dans la circulation sanguine. Elle peut entraîner des symptômes tels que des nausées, une confusion, une faiblesse musculaire et, dans les cas graves, un coma. L'hypercalcémie est également associée à une insuffisance rénale et à une réduction de la survie globale des patients atteints de MM^{238,251,252}.

2.3 Physiopathologie de l'atteinte osseuse au cours du myélome

2.3.1 Le remodelage osseux normal

Le remodelage osseux est un processus dynamique assuré par trois types cellulaires principaux du microenvironnement de la moelle osseuse : les ostéoclastes, les ostéoblastes et les ostéocytes. Bien que les ostéoclastes et les ostéoblastes représentent moins de 10 % des cellules osseuses, les ostéocytes en constituent 90 à 95 %²⁵³. Ces trois populations coopèrent pour maintenir l'équilibre entre la résorption et la formation osseuse, garantissant ainsi l'homéostasie minérale et la solidité de l'os (**figure 6**) :

- **Les ostéoclastes**, dérivés de la lignée monocyte-macrophage, sont activés sous l'effet du facteur de stimulation des colonies de macrophages (M-CSF) et du ligand du récepteur activateur du facteur nucléaire κ B (RANKL), ce qui permet leur différenciation en cellules multinucléées responsables de la résorption osseuse²⁵⁴.
- **Les ostéoblastes**, issus des cellules stromales de la moelle osseuse, assurent la formation osseuse via la synthèse de collagène, la production d'ostéoïde et la minéralisation de la matrice osseuse^{255,256}.
- **Les ostéocytes**, qui dérivent des ostéoblastes différenciés, jouent un rôle central de régulation. Ils sécrètent diverses cytokines, notamment l'ostéoprotégérine (OPG), le RANKL et le Dickkopf-1, modulant ainsi l'équilibre entre formation et résorption osseuse²⁵³.

En condition physiologique, un équilibre fin est maintenu entre l'activité des ostéoclastes et des ostéoblastes, assurant la régénération et la réparation osseuse. Toutefois, dans le

contexte du MM, cet équilibre est rompu, favorisant la résorption osseuse et la formation de lésions ostéolytiques²⁵⁷.

2.3.2 Pathogenèse de la maladie osseuse liée au myélome (MBD)

2.3.2.1 Activation des ostéoclastes

Dans le MM, l'activation excessive des ostéoclastes perturbe l'équilibre du remodelage osseux, favorisant la résorption osseuse au détriment de la formation²⁵⁷.

Trois mécanismes principaux contribuent à cette activation :

- **Voie RANK/RANKL/OPG** : Le RANKL est produit par les BMSC, les ostéocytes et les ostéoblastes. Il est également surexprimé dans les cellules myélomateuses.^{258,259} En se liant au récepteur RANK sur les précurseurs ostéoclastiques, il stimule leur différenciation et leur activation. Parallèlement, la production OPG, un inhibiteur naturel de RANKL, est réduite, renforçant l'ostéoclastogénèse.^{260,261} Cette altération du ratio RANKL/OPG est corrélée à la sévérité de la maladie osseuse dans le MM^{262,263}.
- **Syndecan-1 (CD138)** : Cette protéine transmembranaire, exprimée à la surface des cellules myélomateuses, joue un rôle dans l'adhésion cellulaire et la signalisation. Elle peut se lier et internaliser l'OPG, réduisant ainsi sa disponibilité pour inhiber RANKL, ce qui favorise l'activation des ostéoclastes²⁶⁴. De plus, le Syndecan-1 peut moduler l'expression de RANKL, amplifiant la résorption osseuse²⁶⁵.
- **Activine-A** : Membre du TGF- β , l'activine-A est produite en excès dans le MM, notamment par les cellules monocytes/macrophages de la moelle osseuse. Elle stimule la différenciation des ostéoclastes en augmentant l'expression de RANK et inhibe la formation osseuse en entravant la différenciation des ostéoblastes²⁶⁶. Des niveaux élevés d'activine-A sont associés à une maladie osseuse étendue et à une augmentation des biomarqueurs de résorption osseuse²⁶⁷.

Ces mécanismes synergiques conduisent à une résorption osseuse accrue, caractéristique du myélome multiple²⁵⁷.

2.3.2.2 Inhibition des ostéoblastes

Dans le MM, la suppression de l'activité ostéoblastique joue un rôle central dans la perturbation du remodelage osseux, menant à une perte osseuse nette. Contrairement aux métastases osseuses des tumeurs solides, où l'ostéogénèse peut être stimulée, la formation

osseuse est presque entièrement inhibée dans la MBD²⁶⁸. Cette inhibition est médiée par plusieurs mécanismes clés :

- **Voie de signalisation Wnt inhibée par Dickkopf-1 (Wnt/DKK-1) :** Dans les MBD, la voie de signalisation Wnt classique (dépendante de la protéine β -linked) est régulée par des facteurs tels que Dickkopf-1 (DKK-1, protéines sécrétées liées à la protéine frizzled). La voie de signalisation Wnt, essentielle à la différenciation des ostéoblastes, est inhibée par Dickkopf-1 (DKK-1), une protéine sécrétée par les cellules myélomateuses et les cellules stromales de la moelle osseuse. DKK-1 se lie aux co-récepteurs de type lipoprotéine-related protein 5 et 6 (LRP5/6), empêchant l'activation de la voie Wnt/ β -caténine, ce qui supprime la différenciation ostéoblastique²⁶⁹⁻²⁷¹. Des niveaux élevés de DKK-1 sont associés à une augmentation des lésions osseuses lytiques chez les patients atteints de MM²⁷⁰.
- **Sclérostine :** Produite principalement par les ostéocytes, la sclérostine est également exprimée par les cellules myélomateuses. Elle inhibe la voie Wnt en se liant aux co-récepteurs LRP5/6(**Low-Density Lipoprotein Receptor-Related Protein 5 et 6**) situés à la surface des cellules, en particulier des ostéoblastes, réduisant ainsi l'activité ostéoblastique²⁷². De plus, la sclérostine interfère avec la signalisation des protéines morphogénétiques osseuses (BMP), de sorte que la déminéralisation médiée par les ostéoblastes et impliquant les BMP est régulée à la baisse et que la formation osseuse est inhibée²⁷³. Des études ont montré que les niveaux de sclérostine sont significativement plus élevés chez les patients atteints de MM que chez ceux atteints de MGUS, et ces niveaux élevés sont corrélés à une fonction ostéoblastique réduite et à une survie plus courte^{274,275}.
- **Blocage de Runx2 :** Runx2 est un facteur de transcription clé pour la différenciation des ostéoblastes. Dans le MM, les cellules myélomateuses inhibent l'activité de Runx2 et cela par des interactions directes entre les intégrines VLA-4 (Very Late Antigen-4) exprimées sur les cellules myélomateuses et la molécule d'adhésion VCAM-1 (Vascular Cell Adhesion Molecule-1) présente sur les cellules stromales de la moelle osseuse. La réduction de l'activité de Runx2 compromet la différenciation des ostéoblastes, contribuant ainsi à la diminution de la formation osseuse observée chez les patients atteints de MM²⁷⁶.

La suppression de l'activité ostéoblastique dans le MM est médiée par l'inhibition de la voie Wnt via DKK-1 et la sclérostine, ainsi que par le blocage de facteurs de transcription essentiels comme Runx2. Ces mécanismes contribuent à la perte osseuse caractéristique de la MBD²⁵⁷.

2.3.2.3 Action des ostéocytes

Ce sont des cellules terminalement différenciées de la lignée ostéoblastique, jouent un rôle central dans le remodelage osseux. Dans le contexte du MM, leur fonction est altérée, contribuant à la progression de la maladie osseuse :

- **Apoptose accrue** : Les cellules myélomateuses induisent l'apoptose des ostéocytes, perturbant ainsi l'équilibre du remodelage osseux et favorisant un microenvironnement propice à la progression tumorale.
- **Sécrétion de médiateurs** : Les ostéocytes produisent des facteurs tels que le RANKL, la sclérostine et le DKK-1, qui modulent l'activité des ostéoclastes et des ostéoblastes ce qui favorise la résorption osseuse et inhibe sa formation²⁷⁷.

L'apoptose des ostéocytes modifie le microenvironnement médullaire, facilitant l'adhésion et la prolifération des cellules myélomateuses²⁷⁸.

2.3.2.4 Interactions avec les BMSC

Les cellules stromales mésenchymateuses de la moelle osseuse sont des composants clés du microenvironnement médullaire et interagissent étroitement avec les cellules myélomateuses, influençant la progression de la MBD par :

- **Le soutien à la survie tumorale** par la sécrétion des cytokines telles que l'IL-6, favorisant la croissance et la résistance des cellules myélomateuses^{279,280}.
- **La perturbation de la différenciation ostéoblastique** : Les interactions avec les cellules myélomateuses induisent des modifications épigénétiques dans les BMSC, entravant leur capacité à se différencier en ostéoblastes et contribuant à la suppression de la formation osseuse²⁸¹.
- **Promotion de l'ostéoclastogénèse** : Les BMSC augmentent la production de RANKL et de M-CSF, stimulant la différenciation et l'activité des ostéoclastes, ce qui accentue la résorption osseuse²⁸².

- **Résistance aux traitements** : Les interactions prolongées entre BMSC et cellules myélomateuses peuvent induire une résistance aux agents thérapeutiques, compliquant la prise en charge du MM⁶¹.

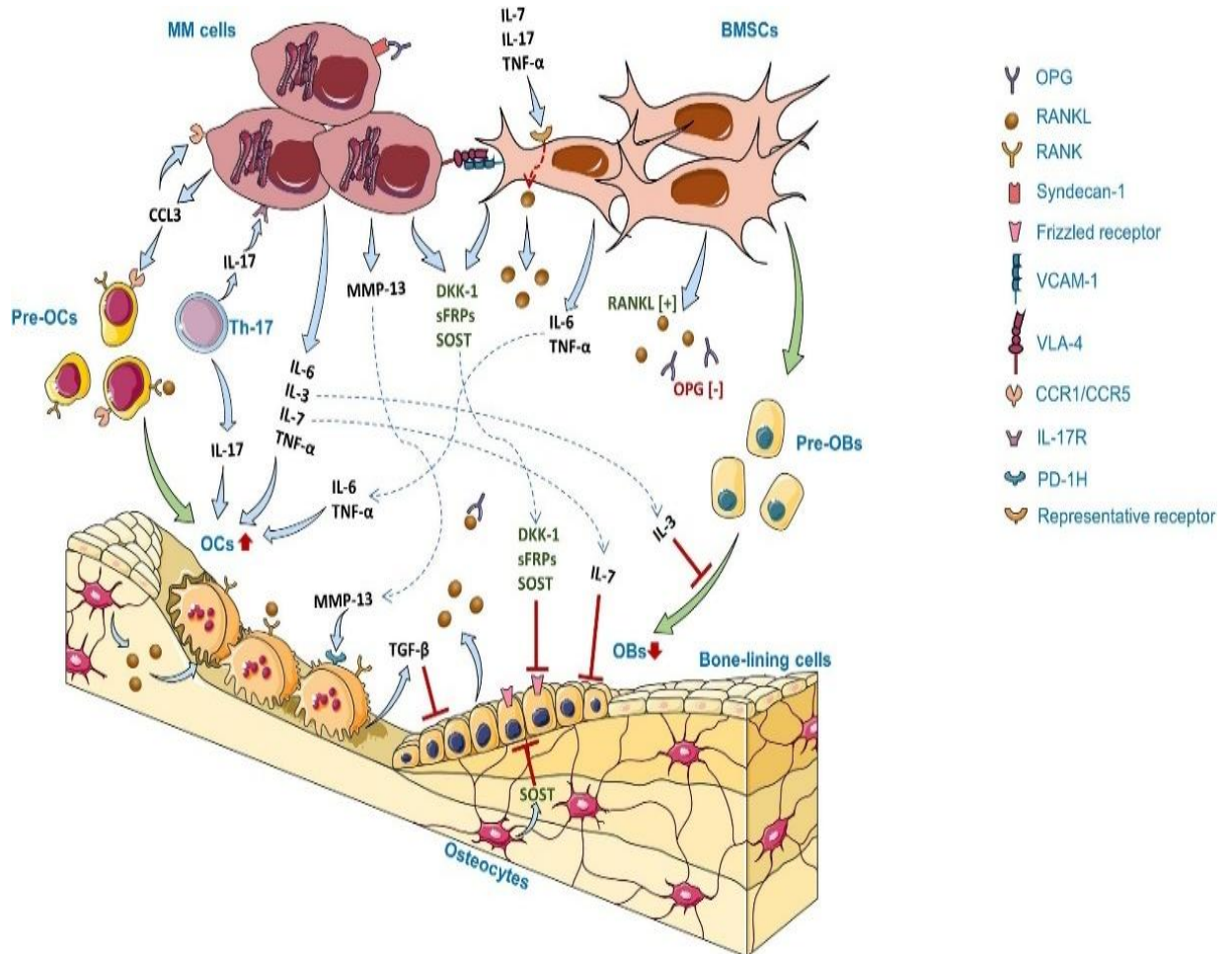


Figure 6: Remodelage osseux chez les sujets sains versus patients atteints de myélome multiple²⁴⁶

2.4 Symptômes de la maladie osseuse

La maladie osseuse associée au MM est une complication fréquente et débilante caractérisée par plusieurs symptômes qui ont un impact significatif sur la morbidité et la qualité de vie des patients.

2.4.1 Douleurs osseuses

Les douleurs osseuses constituent le symptôme le plus fréquent chez les patients atteints de MM, elle précède souvent le diagnostic de 120 jours en moyenne²⁸³ et affecte environ

60 à 80 % des individus au diagnostic^{283,284}. Cette douleur est généralement localisée au niveau du squelette axial, notamment la colonne vertébrale, les côtes, le bassin et les hanches²⁸⁵. Elle est souvent décrite comme profonde, persistante et exacerbée par le mouvement⁹⁰. Elle résulte principalement des lésions ostéolytiques secondaire à la résorption osseuse excessive^{286,287}. Celle-ci entraîne la libération de protons (H^+) et crée un microenvironnement acide à l'origine de l'activation des neurones sensoriels nociceptifs, notamment via les canaux ioniques sensibles au pH tels que le canal ionique sensible aux protons de type 3 (ASIC3). Par ailleurs, l'infiltration tumorale et l'augmentation de la pression médullaire contribuent également à la douleur nociceptive²⁸⁷⁻²⁸⁹. La germination nerveuse périostée et les altérations des ganglions de la racine dorsale, contribuent elle aussi à son déclenchement²⁹⁰.

L'intensité de la douleur est couramment évaluée à l'aide de l'échelle visuelle analogique (EVA), allant de 0 (absence de douleur) à 10 (douleur maximale). Cette évaluation permet d'adapter la stratégie thérapeutique en fonction de la sévérité des symptômes²⁹¹. La douleur osseuse associée au myélome multiple a un impact négatif significatif sur la capacité physique et la qualité de vie globale des patients²⁸⁵.

2.4.2 Les lésions lytiques et les fractures

Ce sont des manifestations cliniques majeures de la MBD, affectent jusqu'à 80 % des patients au moment du diagnostic^{292,293}. Les lésions lytiques sont observées chez environ 45,9 %²⁹³ et les fractures dans 44,7 % des cas, les fractures vertébrales étant les plus fréquentes (37,1 %)²⁹³. Les sites les plus fréquemment touchés incluent le squelette axial²⁹⁴, notamment la colonne vertébrale, le bassin, les côtes et le crâne, où les lésions présentent souvent une apparence à l'emporte-pièce sur les radiographies²⁹⁵.

Les fractures vertébrales par compression surviennent chez environ 47 % des patients atteints de MM au moment du diagnostic, avec 20 % de ces fractures classées comme instables, nécessitant une consultation chirurgicale⁸⁹. Ces fractures sont dites "pathologiques" car elles résultent de l'os fragilisé par la maladie plutôt que d'un traumatisme important, en particulier vertébrales, sont fréquentes, peuvent survenir spontanément ou suite à un traumatisme mineur, entraînant des douleurs sévères, une réduction de la mobilité et des déformations squelettiques²⁹⁶. Il est essentiel de différencier le tassement vertébral de la fracture vertébrale. La fracture désigne une rupture de la continuité osseuse, visible à l'imagerie par un trait franc, un effondrement

brutal ou un déplacement osseux, parfois avec rétropulsion menaçant la moelle²⁹⁷. À l'inverse, le tassement correspond à une perte progressive de hauteur vertébrale, souvent liée à l'infiltration tumorale, sans rupture corticale ni fragment libre²⁹⁸. L'American Society of Clinical Oncology (ASCO) considère qu'une fracture vertébrale par ostéopénie chez un myélomateux équivaut à une lésion osseuse significative justifiant un traitement protecteur²⁹⁹. La présence de fractures au moment du diagnostic est associée à une augmentation significative du risque de mortalité, avec un ratio de risque de 1,28, ce risque double pour les fractures survenant après le diagnostic³⁰⁰. La détection précoce et la prise en charge des maladies osseuses sont essentielles, car associées à une morbidité accrue et à une réduction de la survie²⁸⁴.

2.4.3 La compression médullaire et l'épidurite

Ce sont des complications critiques qui peuvent entraîner de graves déficits neurologiques, y compris une paraplégie, si elles ne sont pas traitées rapidement. Au cours du MM l'atteinte de la colonne vertébrale est très fréquente et peut être à l'origine d'une compression de la moelle épinière due à un myélome péri-dural ou à une maladie extra-médullaire³⁰¹. Elle survient chez environ 11 à 24 % des patients au cours de l'évolution de la maladie³⁰²⁻³⁰⁴. Cette affection résulte principalement de fractures pathologiques vertébrales ou de l'extension épidurale de plasmocytomes et dans certains cas causée par des dépôts amyloïdes³⁰⁵. Les manifestations cliniques incluent des douleurs rachidiennes intenses, une faiblesse musculaire progressive des membres inférieurs, des troubles sensitifs et, dans les cas avancés, des dysfonctionnements sphinctériens (syndrome de la queue de cheval)^{306,307}. L'apparition de ces symptômes nécessite une prise en charge urgente pour prévenir des déficits neurologiques permanents. Le pronostic dépend de la rapidité du diagnostic et de l'initiation du traitement qui améliore significativement la qualité de vie et la survie des patients atteints de MM³⁰¹.

2.4.4 La diminution de la taille corporelle et la cyphose

Ce sont des manifestations fréquentes et significatives de la maladie osseuse associée au MM, résultant principalement des fractures vertébrales par compression (FVC). Ces complications affectent non seulement la qualité de vie des patients, mais aussi le pronostic des patients. Les FVC surviennent chez environ 47 % des patients atteints de MM au moment du diagnostic, avec 20 % de ces fractures classées comme instables, nécessitant une consultation chirurgicale recommandée⁸⁹. Elles entraînent une perte de la

hauteur vertébrale, conduisant à une diminution de la taille corporelle, à une courbure exagérée de la colonne vertébrale à type de cyphose et à un déséquilibre sagittal, affectant gravement la qualité de vie³⁰⁸. Cette déformation peut provoquer des douleurs dorsales chroniques, une altération de la posture et une diminution de la mobilité. De plus, la cyphose sévère peut engendrer une altération de la fonction pulmonaire en réduisant la capacité thoracique, ce qui accroît ainsi le risque de complications respiratoires⁸⁹. Le retentissement pronostique de ces complications est important. La présence de FVC et de cyphose est associée à une morbidité accrue, une diminution de l'autonomie fonctionnelle et une qualité de vie altérée³⁰⁹.

2.4.5 Ostéopénie au cours du myélome multiple

L'ostéopénie est par définition une diminution de la densité minérale osseuse (DMO) par rapport à la normale³¹⁰. Manifestation fréquente et cliniquement significative de la maladie osseuse liée au MM, touchant jusqu'à 90 % des patients au cours de l'évolution de la maladie²⁴⁵. Cette perte osseuse généralisée résulte d'un déséquilibre du remodelage osseux, marqué par une augmentation de l'activité des ostéoclastes et une inhibition de la formation osseuse par les ostéoblastes, entraînant une fragilité osseuse accrue^{245,292,311,312}. Les lésions osseuses diffuses du myélome (ostéopénie, ostéoporose) sont ainsi un signe d'atteinte du squelette au même titre que les lésions ostéolytiques focales²⁹². L'IMWG souligne que ce « nettoyage » de l'os par hyper-résorption aboutit à une fragilisation diffuse du squelette, même en l'absence de lésions ostéolytiques visibles.²⁹⁹ Cliniquement, elle peut initialement passer inaperçue souvent silencieuse en l'absence de fracture²⁸². Cependant, à mesure que la maladie osseuse progresse, elle peut s'accompagner de douleurs osseuses diffuses squelettiques généralisées lorsque le remodelage osseux pathologique s'intensifie^{282,294}. Une réduction de la densité minérale osseuse est à l'origine d'une vulnérabilité accrue aux fractures pathologiques, notamment au niveau de la colonne vertébrale, du bassin et des côtes³¹³. Une surveillance régulière de la densité minérale osseuse et un suivi attentif des complications osseuses sont essentiels pour optimiser la prise en charge et améliorer le pronostic des patients atteints de MM³¹⁴.

2.4.6 Hypercalcémie

C'est une manifestation fréquente, présente chez environ 10–15 % des patients au moment du diagnostic et chez plus de 25 % des patients au cours de l'évolution de la

maladie²⁹⁹. Son mécanisme principal est une résorption osseuse excessive induite par l'activation ostéoclastique^{299,315}. L'hypercalcémie ostéolytique locale (LOH) est due à la destruction osseuse directe par les cellules myélomateuses, tandis que l'hypercalcémie humorale maligne (HHM) est médiée par des facteurs systémiques tels que la PTHrP³¹⁶. Sur le plan clinique, l'hypercalcémie se manifeste par des symptômes variés et parfois sévères, notamment une asthénie (fatigue, apathie), des troubles digestifs (anorexie, nausées, constipation) ainsi que des signes neuromusculaires (faiblesse musculaire, douleurs osseuses) ; à un stade avancé, des troubles neuropsychiques tels que la confusion peuvent apparaître, pouvant évoluer vers le coma en l'absence de traitement¹⁵⁸. La survenue d'une hypercalcémie revêt une signification pronostique défavorable, étant associée à des stades avancés de la maladie et à une cytogénétique à haut risque^{252,315,317}. Elle demeure un facteur pronostique défavorable significatif malgré l'apparition de nouveaux traitements²⁵², elle est liée à une mortalité accrue, avec un risque élevé de complications telles l'insuffisance rénale aiguë et des séjours hospitaliers prolongés¹⁶¹.

2.5 Approche diagnostique et suivi de la maladie osseuse au cours du myélome multiple

L'atteinte osseuse est l'une des complications majeures du MM, sa détection et son suivi nécessitent une approche multimodale alliant imagerie et biomarqueurs appuyés par des recommandations internationales.

2.5.1 Imagerie diagnostique

2.5.1.1 Radiographie standard

Historiquement, il s'agissait de la technique de référence pour évaluer l'atteinte osseuse dans le MM, en raison de sa disponibilité et de sa capacité à montrer les géodes lytiques et fractures pathologiques multiples. La présence de telles lésions à la radiographie entre d'ailleurs dans les critères IMWG définissant un myélome actif (critères CRAB).

La radiographie conventionnelle (squelette entier) utilise les rayons X pour visualiser les structures osseuses. Elle permet de détecter les lésions ostéolytiques « en poinçonnage » (**figure 7**) caractéristiques du myélome ostéolytique lorsque la perte osseuse atteint 30–50 %^{125,138}. Ses avantages sont l'accessibilité et le faible coût, mais elle manque de sensibilité, notamment pour les lésions précoces ou <5 mm. Elles ne révèlent les

destructions osseuses qu'à un stade tardif, ne permet pas l'évaluation de la moelle osseuse et ne détecte pas l'infiltration médullaire diffuse ou les lésions focales avant qu'elles ne causent une lyse corticale.

Les recommandations récentes de l'IMWG et du Réseau Européen du Myélome (EMN) préconisent de lui préférer des techniques plus sensibles pour le bilan initial du myélome¹⁷⁶. Néanmoins, en l'absence d'accès à des examens avancés, un bilan radiographique squelettique complet doit au minimum être réalisé chez tout patient avec myélome suspecté, pour identifier des lésions évidentes. En pratique, la radiographie standard peut donc servir de solution si le scanner n'est pas disponible¹⁷⁶, mais un examen négatif doit être complété par une imagerie plus sensible chez les patients symptomatiques. Désormais réservée aux centres sans accès à l'imagerie avancée ou en complément ciblé¹⁷⁶.

2.5.1.2 Scanner corps entier faible dose (WBLD-CT)

Le scanner à faible dose corps entier (Whole-Body Low-Dose CT, *WBLD-CT*) consiste en une acquisition tomographique de l'ensemble du squelette axial et appendiculaire avec une irradiation réduite. Il offre une visualisation en coupe de toute la charpente osseuse en haute résolution, de la voûte crânienne aux genoux (incluant les bras), en identifiant aussi bien les lésions lytiques que l'ostéoporose diffuse et d'éventuelles masses tumorales extra-osseuses.

Il est désormais reconnu comme la modalité de référence pour le bilan initial de l'atteinte osseuse du myélome, recommandé par l'IMWG et l'EMN^{125,176}. Il détecte des lésions lytiques ≥ 5 mm invisibles en radiographie la surpassant et permettant de reclasser un myélome indolent en forme active. Ses avantages incluent sa sensibilité et sa précision anatomique, mais il expose à une irradiation modérée bien que « faible dose », l'irradiation cumulée d'un scanner corps entier n'est pas négligeable (équivalente à 1–2 fois celle du bilan radiographique complet)¹³⁸ et ne distingue pas les lésions actives des séquelles¹²⁵. Aussi sur le plan technique il nécessite un scanner multidétecteur avec protocole basse dose optimisée. L'accès peut être limité dans certains centres, et l'interprétation nécessite une expertise radiologique. De plus il est moins performant pour l'infiltration diffuse et n'exclut pas un myélome si les lésions sont purement médullaires diffuses sans destruction corticale^{125,318}. Un WBLD-CT est obligatoire à l'inclusion pour tout patient avec myélome suspecté ou avéré, selon les recommandations récentes. Si le

WBLD-CT n'est pas disponible, on réalise un bilan radiographique standard mais qui devra être complété par une IRM ou un PET/CT en cas de négativité pour écarter une atteinte infraclinique¹⁷⁶.

2.5.1.3 Imagerie par résonance magnétique

L'IRM exploite un champ magnétique et des ondes radiofréquences pour générer des images en coupes axiales, sagittales ou coronales, sensibles aux différences de teneur en eau et en graisse des tissus. Dans le myélome, l'IRM est particulièrement performante pour détecter l'infiltration médullaire plasmocytaire au sein du squelette, qu'elle soit diffuse (moelle osseuse homogènement envahie) ou focale (plasmocytomes intra-médullaires locaux). C'est la technique la plus sensible pour visualiser des lésions avant qu'elles n'entraînent une destruction osseuse corticale. C'est aussi l'examen de choix pour évaluer les complications neurologiques en montrant les compressions médullaires ou radiculaires par fractures ou masses tumorales^{125,319}.

L'IMWG inclut ≥ 1 lésion focale ≥ 5 mm en IRM comme critère définissant un myélome actif. (seuil de 1 focal sur IRM suffisant pour initier un traitement, d'après les critères SLiM-CRAB)¹⁷⁶.

Ses avantages en premier sa sensibilité maximale pour détecter les lésions médullaires, il n'expose pas aux rayonnements, ce qui autorise des suivis itératifs rapprochés si nécessaire, sans risque de radiation cumulative, y compris chez des patients jeunes. L'IRM permet d'appliquer des séquences spécialisées (diffusion, Dixon, STIR, contraste dynamique) qui affinent l'évaluation, par exemple, l'IRM fonctionnelle en diffusion peut aider à distinguer des lésions actives (cellulaires) de zones de moelle grasse en rémission, améliorant la détection de la maladie résiduelle minimale¹²⁵. Cependant, cet examen est plus long (30–45 minutes voire plus) et moins disponible que le scanner³²⁰. Aussi tous les centres ne disposent pas de l'IRM corps entier ; on réalise alors une IRM axiale (rachis + bassin) partielle, ce qui peut rater des lésions en dehors de ces régions. Il permet de visualiser le contenu médullaire mais évalue moins bien l'état de la corticale osseuse ou de l'os trabéculaire minéralisé. Aussi il est parfois contre-indiqué chez les patients porteurs de matériels ferromagnétiques (certains pacemakers non compatibles, corps étrangers métalliques). C'est un examen, bruyant et long, qui peut être mal toléré chez les patients claustrophobes ou douloureux³²⁰. Il est recommandée en seconde intention dans le bilan initial du myélome, notamment si le scanner est négatif alors que la suspicion

clinique de myélome actif persiste¹⁷⁶. L'algorithme de l'EMN préconise qu'en absence de lésions lytiques au WBLD-CT (ou à la radiographie), une IRM corps entier (ou à défaut IRM axiale) soit réalisée pour rechercher des lésions médullaires focales occultes¹⁷⁶. Par ailleurs, il reste incontournable en cas de symptomatologie de compression nerveuse (déficit neurologique, compression rachidienne)¹⁷⁶.

2.5.1.4 Tomographie par émission de positons (TEP-TDM)

Elle combine l'imagerie métabolique par tomographie par émission de positons (TEP) et l'imagerie anatomique par scanner. Dans le myélome, on utilise classiquement le traceur fluorodéoxyglucose (18F-FDG), capté par les cellules à métabolisme glucidique élevé (dont les plasmocytes tumoraux actifs). La TEP-FDG permet donc de repérer les sites d'activité tumorale à travers le corps, qu'ils soient intra-médullaires ou extra-médullaires. La TEP-TDM est particulièrement utile pour : détecter des plasmocytomes extramédullaires (zones de fixation anormale en dehors du squelette), apprécier l'activité des lésions osseuses (différencier une lacune active d'une lésion inactive) et contribuer au staging initial ainsi qu'à l'évaluation de la réponse thérapeutique^{125,318,321}. La TEP-TDM a montré une sensibilité supérieure à la radiographie conventionnelle pour détecter les lésions osseuses du myélome³²², et elle apporte des données pronostiques (par exemple, un myélome avec plusieurs lésions hypermétaboliques initiales ou une fixation résiduelle post-thérapeutique a un pronostic défavorable) Elle expose à une irradiation et peut être faussement négative dans les formes peu avides de FDG³²³. La TEP-TDM au FDG est onéreuse et moins disponible que les autres modalités, nécessite un plateau technique lourd et une expertise dans l'interprétation des résultats (bien différencier une activité myélomateuse d'autres causes de fixation médullaire, évaluer la réponse métabolique avec des critères standardisés tels que Deauville ou SUV). La TEP-FDG est recommandée en option dans le bilan initial du myélome multiple, en complément du scanner, et peut être utilisée d'emblée si le scanner corps entier n'est pas disponible. Les directives IMWG soulignent son intérêt pour confirmer une maladie extramédullaire et pour évaluer la maladie résiduelle en dehors de la moelle osseuse^{126,176}. L'European Hematology Association (EHA) et de la European Society for Medical Oncology (ESMO) 2021 la conseille au diagnostic si disponible, notamment pour affiner le staging (alternative au WBLD-CT) et pose son caractère obligatoire en fin de traitement pour confirmer une rémission complète métabolique (imagerie MRD) chez les patients par

ailleurs en réponse complète. Pour le suivi, c'est l'outil de choix pour monitorer la réponse osseuse : les critères IMWG intègrent désormais la négativité de la TEP parmi les nouvelles définitions de réponse complète « imagerie » (imagerie MRD négative).

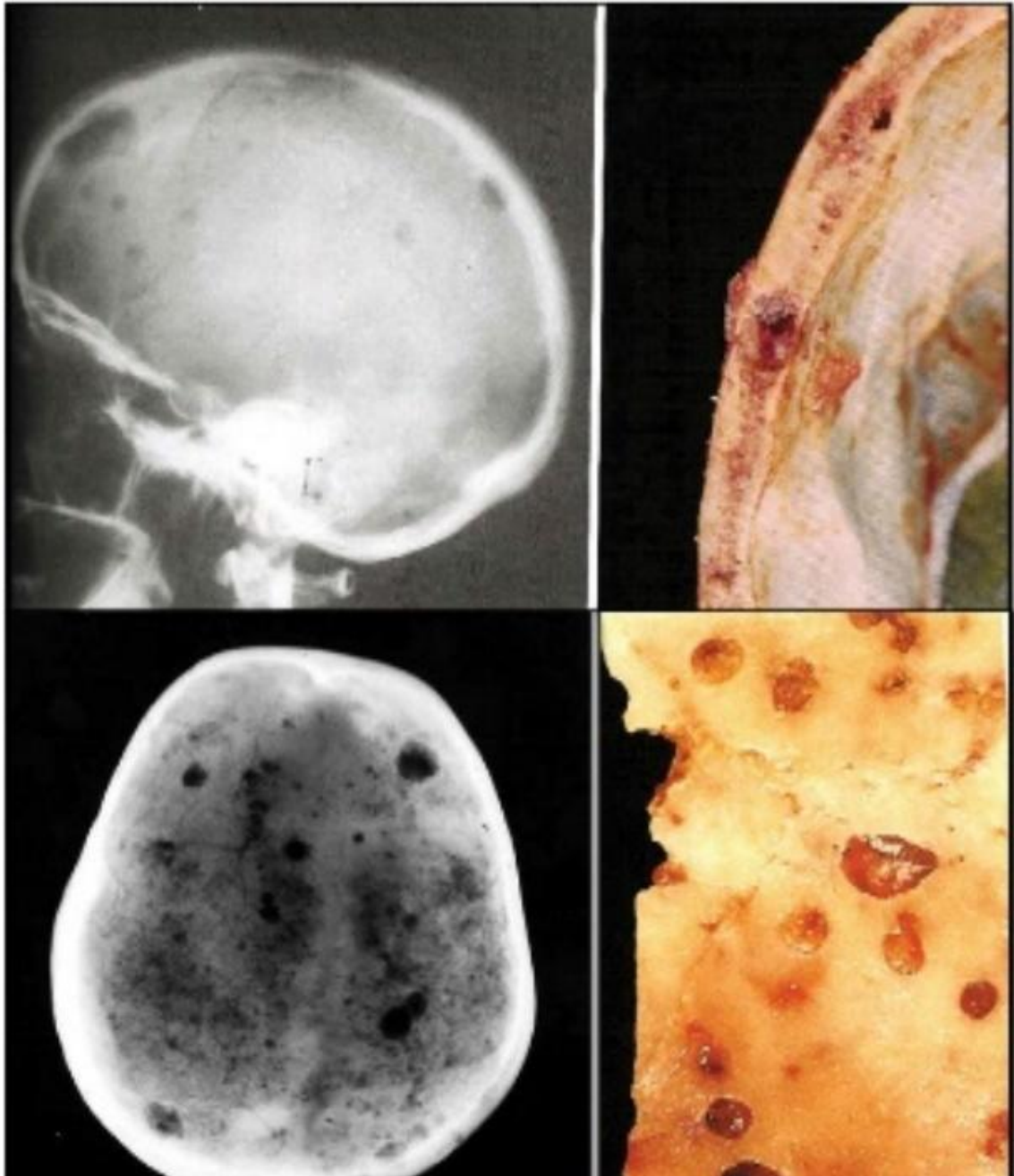


Figure 7: Maladie osseuse dans le myélome multiple – aspect radiographique³²⁴

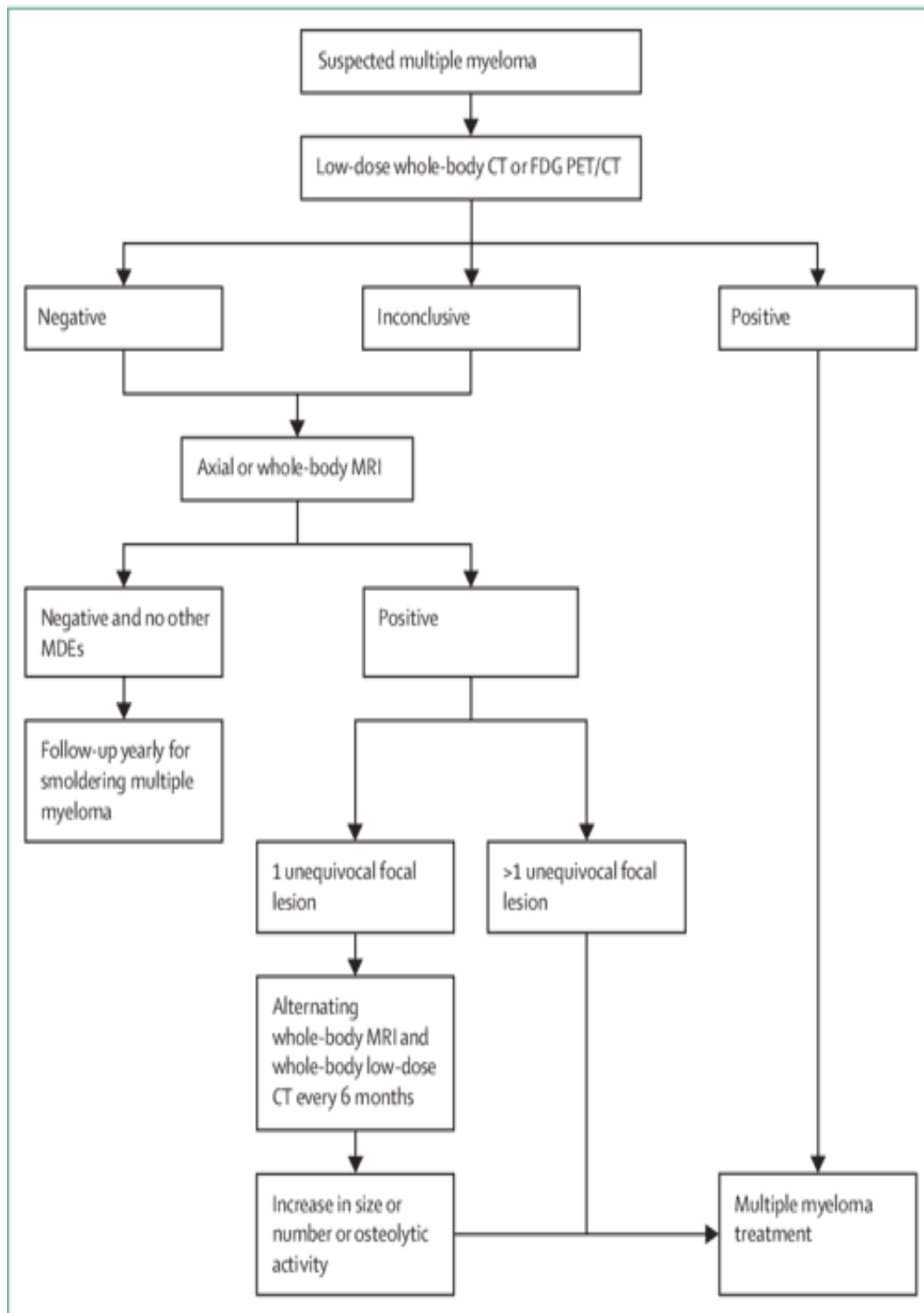


Figure 8: Algorithme d'imagerie recommandé au diagnostic du myélome multiple¹²⁵

Biomarqueurs osseux

Cet arbre décisionnel illustre les modalités d'imagerie (CT low-dose, IRM, FDG PET/CT) dans l'évaluation initiale des lésions osseuses, permettant la détection des événements définissant le myélome (MDEs), incluant les lésions focales et l'activité ostéolytique. (Source : Adapté de *The Lancet Oncology*, 2020)

2.5.2 Biomarqueurs osseux

Les biomarqueurs osseux sont des dosages sanguins ou urinaires reflétant le remodelage osseux. Au cours du myélome le déséquilibre entre ostéoclastes et ostéoblastes se traduit par des anomalies de ces marqueurs. On distingue notamment :

- **Les marqueurs de résorption osseuse** (activité ostéoclastique) comme le télopeptide C-terminal du collagène de type I sérique (CTX) ou le NTX urinaire, ainsi que la désoxypyridinoline. Ils augmentent en cas de destruction osseuse active.
- **Les marqueurs de formation osseuse** (activité ostéoblastique) tels que la phosphatase alcaline osseuse (PAL osseuse) ou le propeptide aminoterminal du procollagène de type I (P1NP). Ceux-ci sont souvent bas dans le myélome actif.
- **Des marqueurs comme le CTX sérique, le DKK-1 ou la sclérostine** reflètent l'activité du remodelage osseux (suppression de la formation osseuse) et peuvent remonter lors de la réparation osseuse en réponse au traitement.
- **Des facteurs régulateurs du remodelage** impliqués dans la physiopathologie du myélome, notamment **Dickkopf-1 (DKK-1)** et **sclérostine**, qui sont deux inhibiteurs de la voie Wnt (freinant l'ostéoblastogenèse) et contribuent à l'ostéoporose du myélome. Leurs taux sanguins sont typiquement élevés chez les patients atteints de myélome avec maladie osseuse³²⁵.

Bien que ces biomarqueurs n'aient pas de place dans les critères diagnostiques formels du myélome, ils peuvent aider à l'évaluation de l'activité osseuse et du risque de lésions. Par exemple un CTX élevé indique une résorption active ; des taux de DKK-1 ou sclérostine élevés sont associés à des lésions étendues et une survie réduite. Ce sont des marqueurs exploratoires, ils ne remplacent pas l'imagerie pour le diagnostic ou la surveillance³²⁶. Leur utilisation n'est pas standardisée en routine, hormis dans des contextes de recherche ou d'évaluation complémentaire.

2.5.3 Le suivi des lésions osseuses

Le suivi repose sur l'imagerie, guidée par les symptômes ou la biologie³¹⁹.

- Scanner de suivi en cas de douleur nouvelle ou de rechute biologique, pas en routine annuelle sans indication.
- TEP-TDM recommandée en fin de traitement pour vérifier la réponse métabolique ou à la rechute.

- IRM indiquée en cas de doute sur une compression médullaire ou pour préciser une lésion suspecte au scanner.
- Biomarqueurs (CTX, DKK-1, sclérostine) : optionnels, utiles pour monitorer l'efficacité des anti-résorptifs ou alerter d'une progression.

2.5.4 Algorithme diagnostique et suivi

- **Diagnostic initial** : WBLD-CT en première intention → si négatif et suspicion persistante → IRM corps entier → si ≥ 1 lésion focale ≥ 5 mm ou lésion lytique ≥ 5 mm → traitement³¹⁹. **(Figure8)**
- **Suivi** : imagerie à la demande (douleur, nouvelle anomalie biologique), TEP-TDM en cas de suspicion de rechute ou pour valider une rémission métabolique³¹⁹. **(Figure8)**

2.5.5 Scores et échelles d'évaluation du risque osseux

L'évaluation du risque osseux dans le myélome multiple est essentielle pour prévenir les fractures et orienter la prise en charge. Plusieurs scores et outils ont été développés pour estimer ce risque, combinant données cliniques et imagerie. Ce chapitre en présente les principaux, utilisés en pratique ou en cours de validation.

- **Score de Mirels (1989)** : Système d'évaluation radioclinique (0–12) pour les lésions ostéolytiques des os longs, reposant sur quatre critères – localisation (membre sup./inf.), nature de la lésion (blastique/mixte/lytique), taille corticale, intensité de la douleur³²⁷. Un score $\geq 9/12$ oriente vers une ostéosynthèse préventive. Très sensible mais peu spécifique, il surestime le risque fracturaire (fausses alertes fréquentes)³²⁷. Conçu pour les métastases osseuses en général, son usage pour le myélome n'a pas été validé spécifiquement, ce qui peut conduire à des interventions chirurgicales non nécessaires dans certains cas.
- **Spinal Instability Neoplastic Score (SINS)** : Échelle (0–18) basée sur 6 paramètres : localisation rachidienne, douleur mécanique, type de lésion (lyse/blastique), degré de collapsus vertébral, alignement rachidien, atteinte des éléments postérieurs³²⁸. Trois catégories de risque sont définies (0–6 stable, 7–12 potentiellement instable, ≥ 13 instable)³²⁸, ce qui guide l'orientation vers la chirurgie ou la radiothérapie en cas de métastases rachidiennes. Ce score présente une bonne

reproductibilité inter-observateur³²⁸, mais son critère global ne prédit pas systématiquement l'apparition de tassements vertébraux après radiothérapie, soulignant la nécessité d'une interprétation clinique globale.

- **TDM corps entier faible dose et score MSBDS** : Le WBLDCT est recommandé comme examen de référence pour détecter les lésions ostéolytiques du myélome.³²⁹ À partir de ce scanner, le Myeloma Spine and Bone Damage Score (MSBDS) a été proposé : échelle additive où l'on cumule des points pour les anomalies structurales (rachis et os longs) observées³³⁰, La somme des points (0→10) reflète la gravité, un score ≥ 10 caractérisant un haut risque fracturaire nécessitant une consultation chirurgicale immédiat³³⁰, Ce score quantifie l'atteinte osseuse totale et harmonise l'interprétation des TDM, mais il reste encore expérimental et en cours de validation pour sa valeur pronostique.
- **Outils émergents** : Des indices de microarchitecture osseuse comme le Trabecular Bone Score (TBS) issu de l'ostéodensitométrie rachidienne (DXA) sont à l'étude : une petite étude a montré qu'un TBS lombaire plus faible était corrélé à un risque accru de fractures ostéolytiques en myélome³³¹. D'autres outils (score FRAX ostéoporotique, densité minérale osseuse...) sont explorés, mais ils manquent de spécificité dans le contexte du myélome.

2.6 Impact pronostique des atteintes osseuses et des événements squelettiques au cours du myélome

Le MM s'accompagne très fréquemment d'atteintes du squelette, jusqu'à 80% des patients présentent des lésions osseuses lytiques au diagnostic²⁴⁸. Ces lésions traduisent la destruction osseuse, responsable de douleurs osseuses intenses et de fractures pathologiques, altérant significativement la qualité de vie des patients¹⁵. Les complications squelettiques regroupées sous le terme SRE font partie du tableau clinique du MM²⁴⁸. Leur survenue entraîne non seulement une majoration des symptômes et une perte d'autonomie, mais aussi une augmentation de la mortalité²⁴⁸. En effet, plusieurs études récentes soulignent une corrélation étroite entre la présence d'une atteinte osseuse ou d'un SRE et le pronostic du myélome. D'un point de vue pronostique, la présence de lésions osseuses et d'événements squelettiques est associée à une survie globale diminuée. Une large étude de cohorte suédoise (n=14 013) a montré qu'une fracture déjà présente au diagnostic de MM augmente le risque de décès de ~28% (HR=1,28, IC95%

1,19-1,37) par rapport aux patients sans fracture¹⁵. Plus encore, la survenue d'une fracture au cours de l'évolution double quasiment le risque de mortalité (HR≈2,0, IC95% 1,90-2,10)¹⁵. De même, une étude prospective récente intégrant l'IRM corps entier a rapporté une différence significative de survie selon la charge lésionnelle osseuse, les patients n'ayant aucune atteinte osseuse détectable initialement (ni lésion IRM ni SRE) présentaient une survie globale à 5 ans de 74% (médiane 112 mois), contre 62% (médiane 80 mois) chez ceux avec atteinte osseuse ($p = 0,048$)²⁴⁴. Ces données confirment que les SRE constituent un marqueur pronostique péjoratif. D'autres travaux vont dans le même sens, qu'il s'agisse d'analyses populationnelles de grande envergure^{147,248,332}, ou d'étude cas témoin³³³, toutes concluant à l'impact négatif des événements squelettiques sur la survie des patients atteints de myélome. À noter que l'étendue des lésions osseuses évaluée par imagerie contribue également au pronostic, par exemple, une atteinte diffuse de l'infiltration médullaire à l'IRM ou la présence de multiples lésions focales (>3) sont associés à une progression plus rapide de la maladie et à une survie plus courte, indépendamment des autres facteurs de risque (stade R-ISS, anomalies cytogénétiques)²⁹³. Sur le plan de la qualité de vie, les SRE ont des conséquences délétères immédiates (douleurs, handicap fonctionnel) qui se répercutent sur l'état général des patients. Des études ont objectivé une dégradation des scores de qualité de vie liée aux douleurs osseuses et aux fractures, justifiant des stratégies agressives de prévention et de prise en charge de la maladie osseuse²⁴⁸. D'un point de vue clinique, la survenue d'un SRE au cours du suivi est aujourd'hui considérée comme un signal d'alerte traduisant une maladie active ou agressive, incitant à réévaluer le traitement. En pratique, l'IMWG recommande l'instauration systématique d'un traitement ostéoprotecteur (par bisphosphonates ou dénosumab) chez tous les patients atteints de MM nécessitant un traitement, afin de réduire le risque de SRE et d'améliorer le pronostic²⁴⁸. Cette approche prophylactique se justifie d'autant plus que la prévention des SRE pourrait influencer favorablement l'histoire naturelle du myélome. Notamment, un essai de phase III a montré qu'en première ligne, le recours à un agent anti-résorptif puissant comme le dénosumab permet non seulement de diminuer l'incidence des SRE, mais aussi d'allonger significativement la survie sans progression par rapport à l'acide zolédronique (médianes 46,1 vs 35,4 mois; HR=0,82; $p = 0,036$)³³⁴. Ainsi, au-delà du soulagement symptomatique, la prise en charge des atteintes osseuses du myélome a une importance pronostique majeure. Prévenir et surveiller étroitement les SRE font désormais partie

intégrante du suivi clinique du myélome multiple, dans le but d'améliorer tant la survie globale que la qualité de vie des patients. Ces données confirment que les SRE constituent un marqueur pronostique péjoratif. Une étude de cohorte nationale coréenne a révélé que 43,6 % des patients atteints de myélome multiple ont développé des SRE, et ceux ayant des antécédents de SRE présentaient un risque accru de récurrence, soulignant l'impact négatif de ces événements sur la survie globale des patients²⁴⁸. De même, une étude de cohorte en Thaïlande a montré que les patients ayant subi des SRE après traitement avaient une survie médiane significativement réduite (17,09 mois) par rapport à ceux sans SRE (47,63 mois), avec un Hazard ratio de 4,03 ($p < 0,001$), confirmant le rôle défavorable des SRE sur le pronostic¹⁴⁷.

2.7 Implications thérapeutiques et prise en charge de l'atteinte osseuse

La prise en charge de la maladie osseuse du myélome vise deux objectifs principaux : contrôler la tumeur elle-même (ce qui réduira la stimulation pathologique du remodelage osseux) et prévenir/réduire les complications osseuses (douleur, fractures, compressions) par des traitements adjuvants spécifiques. Une stratégie multidisciplinaire est généralement nécessaire pour optimiser le pronostic fonctionnel et vital des patients¹⁴.

2.7.1 Effets des traitements systémiques du myélome multiple sur la maladie osseuse

La maladie osseuse du MM concerne environ 80 % des patients au diagnostic²⁴³, résultant d'un déséquilibre du remodelage osseux : résorption accrue et formation quasi nulle²⁴³. Si les traitements systémiques visent avant tout le clone tumoral, ils induisent aussi des effets indirects, voire directs, sur l'os.

2.7.1.1 Effets indirects via la réponse tumorale

En réduisant la masse tumorale, les traitements anti-myélome diminuent les cytokines pro-ostéoclastiques et relèvent l'inhibition sur les ostéoblastes²⁴³. Cela freine la progression des lésions osseuses et réduit les événements squelettiques. L'essai VISTA a montré que l'ajout de bortézomib au melphalan-prednisone réduisait significativement la progression osseuse et les besoins en radiothérapie²⁴³. Dans une étude évaluant le schéma thérapeutique associant VTD en consolidation, il a été démontré que le traitement à base de bortézomib était associé à une normalisation du rapport RANKL/OPG et à un taux

d'incidence très faible d'événements osseux liés au squelette (2 %), même sans utilisation concomitante de bisphosphonates²⁴³. Ces résultats confirment qu'une bonne réponse tumorale stabilise la maladie osseuse.

2.7.1.2 Effets directs des traitements sur le remodelage osseux

- **Chimiothérapie et corticoïdes** : les agents cytotoxiques n'ont pas d'effet direct ostéoformateur ; les corticoïdes, au contraire, inhibent la formation osseuse et augmentent la résorption. Même en rémission prolongée, l'exposition prolongée aux corticoïdes limite la capacité de régénération osseuse³³⁵.
- **Inhibiteurs du protéasome** : le bortézomib stimule directement les ostéoblastes et réduit DKK1, même chez des non-répondeurs tumoraux²⁴³. Cliniquement, il améliore le remodelage et réduit les complications osseuses (VISTA). Le carfilzomib, inhibiteur de seconde génération, exerce des effets similaires, voire supérieurs, en stimulant davantage les ostéoblastes ; une étude de phase II a confirmé l'augmentation des marqueurs de formation osseuse sous carfilzomib²⁴³.
- **IMiDs** : la thalidomide et la lénalidomide modulent le microenvironnement osseux. L'association thalidomide-dexaméthasone a normalisé le ratio RANKL/OPG²⁴³, et le lénalidomide réduit la résorption en inhibant APRIL et BAFF²⁴³.
- **Immunothérapies** : le daratumumab (anti-CD38) inhibe directement l'ostéoclastogénèse via les précurseurs CD38+ et diminue DKK1 et la sclérostine, favorisant un équilibre propice à la réparation osseuse. L'étude REBUILD a montré une hausse des marqueurs de formation osseuse et une amélioration de la densité osseuse sous daratumumab³³⁶. Les CAR-T anti-BCMA et anticorps bispécifiques, en induisant des rémissions profondes, pourraient indirectement permettre une récupération osseuse, bien que leurs effets directs sur l'os restent à déterminer³³⁷.
- **Autogreffe** : elle stabilise les lésions osseuses par l'obtention de rémissions profondes. Une étude a montré une réparation radiologique partielle des lésions chez ~72 % des patients après 6 ans de suivi, mais ≥ 25 % de comblement n'était atteint que chez 36 %³³⁸.

2.7.2 Thérapies ciblant l'atteinte osseuse dans le MM

Malgré les progrès, BMD demeure un problème clinique majeur à l'ère des nouvelles thérapies³³⁷. La réparation osseuse reste incomplète, les lésions lytiques persistent,

justifiant l'utilisation systématique de bisphosphonates ou du dénosumab³¹³. Ces traitements réduisent les événements osseux mais n'induisent pas de nouvelle formation osseuse.

2.7.2.1 Traitements établis en pratique clinique

- Les bisphosphonates intraveineux :

Le pamidronate et l'acide zolédronique, restent le pilier de cette prise en charge. En inhibant la résorption osseuse via l'apoptose des ostéoclastes, ces agents ont démontré leur efficacité clinique. Une méta-analyse Cochrane (2017) a confirmé leur capacité à réduire le risque de fractures et des douleurs osseuses³³⁹. L'essai MRC Myeloma IX a mis en évidence un bénéfice supplémentaire de survie (+5,5 mois) en faveur du zolédronate comparé au clodronate, même chez les patients sans lésions osseuses apparentes³⁴⁰. Ces résultats ont conduit les recommandations internationales (IMWG, ASCO) à préconiser un bisphosphonate systématique dès le diagnostic d'un myélome symptomatique, indépendamment de l'imagerie osseuse initiale^{14,341}. Sur le plan pratique, les bisphosphonates réduisent significativement les événements squelettiques, mais n'induisent pas de réparation osseuse. Leur tolérance impose une surveillance, notamment face au risque d'ostéonécrose mandibulaire (incidence 3–5 % après 2–3 ans de traitement) et de néphrotoxicité, nécessitant prudence et ajustement posologique chez l'insuffisant rénal³³⁴. La durée optimale de traitement reste débattue ; un entretien de deux ans suivis d'une réévaluation est souvent recommandé³³⁷.

- Le dénosumab : une alternative validée

Le dénosumab, anticorps anti-RANKL, empêche la formation, la fonction et la survie des ostéoclastes, bloquant ainsi la résorption osseuse de manière très efficace³³⁷, offre une alternative efficace, notamment chez les patients insuffisants rénaux.^{313,337} Un essai de phase 3 de grande ampleur (1 718 patients) a comparé le dénosumab sous-cutané (120 mg/4 semaines) à l'acide zolédronique IV (4 mg/4 semaines) chez des patients avec myélome multiple nouvellement diagnostiqué et au moins une lésion osseuse lytique, les résultats ont démontré la non-infériorité du dénosumab par rapport au zolédronate pour le critère principal de délai avant premier EO. Plus précisément, le temps médian jusqu'au premier SRE était ~22,8 mois sous dénosumab versus 24,0 mois sous zolédronate, différence non significative^{334,341}. Sur le plan de la tolérance, le dénosumab partage avec les bisphosphonates le risque d'ostéonécrose mandibulaire (~3–4 % à 3 ans) , des

événements d'hypocalcémie (tout grade) ont été rapportés chez ~17% des patients sous dénosumab contre 12% sous zolédronate³³⁴. La toxicité rénale (dysfonction ou insuffisance rénale) a été observée chez 10% des patients sous dénosumab versus 17% sous zolédronate³³⁴. Sa particularité et son avantage est d'être administré sans ajustement de dose quel que soit le DFG, y compris chez l'insuffisant rénal terminal (avec prudence toutefois, car le risque d'hypocalcémie est alors augmenté)³³⁷. Un point important est l'absence de fixation osseuse du dénosumab (contrairement aux bisphosphonates qui persistent des années dans l'os). Ses effets s'estompent rapidement après l'arrêt du traitement³³⁷. Des cas d'hypercalcémie de rebond et de pertes osseuses rapides ont été décrits chez des patients ostéoporotiques arrêtant brutalement le dénosumab³³⁷. Même si aucune recommandation formelle ne soit établie dans le myélome, il est conseillé de ne pas interrompre brutalement un traitement sans relais et cela en administrant une dose de bisphosphonate afin de prévenir le rebond de résorption osseuse³³⁷. Le dénosumab est désormais une option validée et figure dans les recommandations internationales comme alternative au zolédronique pour la prévention des complications osseuses du myélome³⁴¹. Son utilisation sera privilégiée chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère ou une intolérance aux bisphosphonates.

2.7.2.2 Innovations thérapeutiques en développement

Malgré les progrès apportés par les bisphosphonates et le dénosumab, ces traitements restent essentiellement antirésorptifs et ne parviennent pas à reconstruire l'os détruit. Les patients conservent souvent une fragilité osseuse résiduelle et un risque de fractures sous-jacents, même après contrôle de la maladie tumorale³⁴². Les recherches actuelles visent à restaurer la formation osseuse inhibée dans le myélome. Les anticorps anti-DKK1, comme le BHQ880, ciblent une molécule clé bloquant la voie Wnt, essentielle à l'ostéogenèse. Les études précliniques et un essai de phase I ont montré un effet anabolique osseux, sans impact direct sur la tumeur³⁴³. Parallèlement, les anti-sclérostine, tels que le romosozumab, ont montré en modèles murins une prévention de la perte osseuse et une amélioration de la solidité osseuse, avec un effet synergique potentiel en association aux bisphosphonates³⁴² ou inhibiteurs de protéasome comme le carfilzomib³⁴⁴. Ces données suggèrent une stratégie combinant inhibition de la résorption et stimulation de la formation osseuse pour optimiser les résultats cliniques. Autres cibles telles que l'activine A, via le sotatercept (ACE-011), ont montré un effet anabolique

osseux et une augmentation de la densité minérale osseuse en phase II, malgré des effets secondaires (érythrocytose) nécessitant des ajustements³⁴⁵.

2.7.3 Prise en charge des complications squelettiques du myélome multiple

Le traitement des complications osseuses du myélome multiple repose sur une approche multimodale visant à soulager la douleur, stabiliser le squelette et préserver la fonction motrice, en complément des thérapies antimyélomes systémiques³⁴⁶.

2.7.3.1 Contrôle de la douleur

La gestion de la douleur osseuse, essentielle pour la qualité de vie, suit une stratégie graduée :

- Analgésiques :

Les antalgiques périphériques (paracétamol ≤ 4 g/j), opioïdes oraux pour les douleurs sévères, en évitant les AINS en raison du risque rénal accru chez les patients myélomateux³⁴⁶. Les opioïdes nécessitent une titration adaptée (morphine, oxycodone, tapentadol), accompagnée d'adjuvants (antidépresseurs tricycliques, anticonvulsivants, corticoïdes) pour traiter la composante neuropathique, présente chez jusqu'à 40 % des patients³⁴⁶. En parallèle, les agents anti-résorptifs réduisent les événements squelettiques et soulagent la douleur³⁴⁶. Les recommandations ESMO (2019) suggèrent leur utilisation pendant au moins deux ans, avec réévaluation en cas de rechute³⁴⁶.

- Blocage nerveux :

Ils représentent une option thérapeutique efficace pour soulager la douleur, en particulier lorsque les traitements pharmacologiques sont insuffisants. Ils peuvent être temporaires, impliquant l'injection d'anesthésiques locaux à longue durée d'action ou permanents, via des techniques de neurolyse utilisant des agents chimiques ou des méthodes physiques comme la radiofréquence. Réalisés par des équipes multidisciplinaires spécialisées, ils contribuent à améliorer la qualité de vie des patients en réduisant la douleur et en permettant une meilleure tolérance aux traitements systémiques. Des études récentes soulignent l'efficacité de ces approches dans la prise en charge de la douleur liée au myélome multiple^{346,347}.

2.7.3.2 Chirurgie orthopédique et neurochirurgie

La prise en charge chirurgicale des complications osseuses du myélome multiple repose sur une approche individualisée, intégrant des interventions invasives et mini-invasives, selon la gravité des lésions et l'état général du patient.

- **Chirurgie mini-invasive : vertébroplastie et Kyphoplastie**

Les techniques mini-invasives, telles que la vertébroplastie percutanée et la Kyphoplastie par ballonnet, sont recommandées pour les patients présentant des fractures vertébrales douloureuses. Ces procédures consistent en l'injection de ciment acrylique dans le corps vertébral, offrant un soutien mécanique et un soulagement rapide de la douleur et une amélioration de la mobilité³⁴⁸. Leur avantage est de pouvoir être réalisées sous anesthésie locale et d'améliorer rapidement la mobilité.

- **Vertébroplastie percutanée** : injection de ciment sous anesthésie locale pour stabiliser la vertèbre fracturée.
- **Kyphoplastie par ballonnet** : utilisation d'un ballonnet pour restaurer la hauteur vertébrale avant l'injection de ciment.

L'IMWG recommande la kyphoplastie (niveau de preuve A) et la vertébroplastie (niveau de preuve C) pour les patients présentant des fractures vertébrales douloureuses^{122,122}. Ces interventions sont bénéfiques lorsqu'elles sont réalisées dans les 4 à 8 semaines après une fracture, avec une limitation à trois niveaux vertébraux par séance pour minimiser les complications³⁴⁹. Une étude a rapporté que 77 % des patients ayant subi une vertébroplastie ont ressenti une réduction de la douleur, et 80 % ont constaté une amélioration de leur mobilité³⁵⁰.

- **Chirurgie conventionnelle : stabilisation et reconstruction**

La chirurgie conventionnelle est indiquée en cas de :

- Fractures pathologiques complètes ou imminentes des os longs.
- Compression médullaire entraînant des déficits neurologiques.
- Instabilité vertébrale significative

L'objectif est de stabiliser l'os touché, de décompresser en cas d'atteinte neurologique et de soulager la douleur³⁵¹. Les interventions peuvent inclure la fixation interne (plaques, tiges intramédullaires) ou le remplacement prothétique, en fonction de la localisation et

de l'étendue de la lésion. L'utilisation de matériaux tels que le titane est privilégié pour leur compatibilité avec l'imagerie post-opératoire et leur résistance³⁵¹. En présence d'une compression médullaire par un fragment osseux ou un composant tumoral, une chirurgie de décompression neurochirurgicale en urgence est indiquée (laminectomie, excision de la masse, puis stabilisation par vissage si nécessaire). Bien qu'invasives, ces interventions peuvent éviter une paraplégie et améliorer la survie en permettant au patient de continuer les traitements dans de meilleures conditions³⁵².

- **Algorithme décisionnel selon l'IMWG**

La prise en charge doit être multidisciplinaire, intégrant l'hématologue, le chirurgien et l'évaluation du risque fracturaire (score de Mirels)³⁵³. L'IMWG propose un algorithme décisionnel pour la prise en charge des complications osseuses :

- Fracture pathologique avérée ou compression médullaire => chirurgie invasive en urgence
- Fracture vertébrale douloureuse sans instabilité neurologique => vertébroplastie ou kyphoplastie
- Lésion ostéolytique avec risque fracturaire élevé (score de Mirels ≥ 9) => chirurgie prophylactique³⁴⁹
- Douleur osseuse réfractaire sans indication chirurgicale => radiothérapie palliative

- **Risques et considérations**

Malgré ses bénéfices, la chirurgie comporte des risques, tel que les infections, les retards de cicatrisation, des complications péri-opératoires (comme des hémorragies ou des défaillances cardio-respiratoires) et des défaillances mécaniques des implants en cas de récurrence de la maladie. Une planification chirurgicale multidisciplinaire est donc essentielle, incluant une évaluation de la masse tumorale, une estimation du risque fracturaire (par exemple, à l'aide du score de Mirels pour les membres) et une discussion avec l'hématologue pour déterminer le moment optimal de l'intervention, souvent après le début de la chimiothérapie pour réduire la charge tumorale³⁵¹.

2.7.3.3 Radiothérapie

La radiothérapie (RT) est une arme essentielle dans le traitement palliatif des lésions osseuses douloureuses chez les patients atteints de MM, en raison de la radiosensibilité

élevée des cellules myélomateuses. Elle permet un soulagement rapide de la douleur et une amélioration de la mobilité, avec des taux de réponse clinique atteignant jusqu'à 97 % des patients traités³⁵⁴.

Les recommandations de l'International Lymphoma Radiation Oncology Group (ILROG) préconisent des schémas de fractionnement adaptés à la situation clinique :

- 8 Gy en une fraction : pour les patients avec une espérance de vie limitée ou des lésions osseuses douloureuses simples.
- 20 Gy en 5 fractions : pour la plupart des lésions osseuses douloureuses.
- 30 Gy en 10 fractions : en cas de masse tumorale volumineuse ou de compression médullaire nécessitant un contrôle durable.

Des études ont montré que des doses plus faibles, comme 4 Gy en une fraction, peuvent également être efficaces pour soulager la douleur, avec des taux de réponse comparables aux doses plus élevées. Cliniquement, la réponse est souvent spectaculaire : plus de 70 % des patients obtiennent une régression partielle ou totale de la douleur dans les semaines suivant la RT, permettant de réduire notablement la corticothérapie et les morphiniques. Cet effet analgésique précoce est dû à la réduction rapide du volume tumoral et de l'inflammation locale³⁵⁴. Cependant, la RT ne répare pas l'os détruit ; le risque résiduel de fracture persiste parfois à long terme, ce qui peut justifier une consolidation orthopédique si nécessaire. Les effets indésirables possibles comprennent la fatigue, des toxicités cutanées ou digestives selon le site traité, et surtout l'irradiation du tissu hématopoïétique pouvant induire une anémie ou une neutropénie. Il est donc essentiel de limiter la dose totale administrée pour préserver la fonction médullaire, en particulier chez les patients éligibles à une greffe de cellules souches³⁵⁴.

2.7.3.4 Rééducation et appareillage

La rééducation vise à restaurer la fonction après fracture ou chirurgie. Elle comprend kinésithérapie (renforcement musculaire, mobilisation), ergothérapie et adaptation de l'environnement. Une activité physique adaptée prévient l'atrophie musculaire et réduit les risques thromboemboliques, tout en tenant compte des zones fragilisées identifiées à l'imagerie³⁵⁵. L'appareillage (corset, déambulateurs) stabilise les structures fragiles, favorisant une rééducation sécurisée et évitant les déformations secondaires³⁵⁵.

2.8 Recommandations actuelles sur la prise en charge de la maladie osseuse et EO au cours du MM

Les recommandations des sociétés savantes : National Comprehensive Cancer Network (NCCN), IMWG et ESMO convergent sur plusieurs points clés :

- **Traitement anti-résorptif systématique dès le diagnostic d'un myélome symptomatique**

L'IMWG (2021), l'ESMO (2021) et le NCCN (2025) préconisent l'utilisation d'un bisphosphonate intraveineux (acide zolédronique 4 mg IV/4 sem. ou pamidronate 90 mg IV/4 sem.) dès le diagnostic, indépendamment de la présence de lésions lytiques visibles.¹²² La durée recommandée est de 1 à 2 ans, suivie d'une réévaluation. L'espacement (3–6 mois) ou l'arrêt du traitement peut être envisagé en cas de rémission profonde ($\geq$ VGPR)¹²².

- **Dénosumab en alternative chez l'insuffisant rénal sévère**

En cas de DFG < 30 mL/min, le dénosumab (120 mg SC/mois) est recommandé comme alternative non néphrotoxique, avec une efficacité équivalente au zolédronate pour prévenir les SRE¹⁹⁸.

- **Précautions odontologiques**

Un bilan dentaire complet avant traitement est indispensable pour réduire le risque d'ostéonécrose de la mâchoire (ONM), estimé à 2–4 % à 3 ans¹²². Les extractions dentaires doivent idéalement être réalisées avant l'instauration du traitement anti-résorptif.

- **Supplémentation obligatoire :**

L'IMWG et l'ESMO recommandent une supplémentation quotidienne en calcium (1000 mg) et vitamine D (800–1000 UI) pendant toute la durée du traitement, afin de prévenir l'hypocalcémie, particulièrement sous dénosumab¹²².

Algorithmes de prise en charge :

Les recommandations proposent un algorithme décisionnel basé sur le statut osseux et rénal :

- Myélome symptomatique avec lésion osseuse confirmée

- Acide zolédronique IV (4 mg/4 sem.) ou pamidronate (90 mg/4 sem.).
- Si DFG < 30 mL/min, préférer dénosumab (120 mg SC/mois) (NCCN 2024).
- Myélome symptomatique sans lésion apparente mais ostéopénie/DMO abaissé
 - Traitement anti-résorptif indiqué selon le même schéma¹²².
- Survenue d'un EO sous traitement anti-résorptif
 - Maintien du traitement (ajustement si toxicité); discussion d'une vertébroplastie/kyphoplastie en cas de fracture vertébrale douloureuse isolée¹²².
- Myélome asymptomatique
 - Pas d'indication d'anti-résorptif sans atteinte osseuse évolutive; surveillance osseuse stricte par imagerie périodique¹²².

Surveillance et prévention secondaire

Les recommandations insistent sur la surveillance continue et la prévention secondaire :

- Suivi clinique trimestrielle de la douleur, de la mobilité et des signes neurologiques.
- Imagerie ciblée en cas de nouvelle douleur ou suspicion de fracture (radiographie, scanner, IRM) ; pas de scanner systématique annuel sans symptôme¹²².
- Dosage régulier de la calcémie et de la fonction rénale avant chaque perfusion/injection.
- Rééducation fonctionnelle précoce et appareillage adapté recommandés pour prévenir la perte musculaire et préserver l'autonomie¹²².

PARTIE PRATIQUE

OBJECTIFS DE L'ETUDE

Nous avons mené une étude prospective afin de répondre à notre problématique. Les objectifs de cette étude sont les suivants :

Objectif principal

- Comparer la survie globale à 2 ans chez les patients atteints de myélome multiple compliqué d'événements osseux (EO) au diagnostic et au cours de l'évolution avec ceux sans événement osseux.

Objectifs secondaires

- Enumérer les différents événements osseux et le délai de survenue du premier événement.
- Déterminer la fréquence des événements osseux (premier, deuxième, troisième) au cours du myélome au diagnostic et au cours de l'évolution de la maladie.
- Etudier la concordance entre la survenue d'un événement osseux et la qualité de la réponse au traitement.

1. PATIENTS ET METHODES

1.1 Population d'étude

1.1.1 Type et durée d'étude

Étude de cohorte, prospective, observationnelle, non interventionnelle monocentrique, comparative, non randomisée, Elle a inclus des patients atteints de myélome multiple, suivis entre janvier 2022 et mai 2025 au service d'hématologie du centre hospitalo-universitaire de BLIDA.

1.1.2 Taille de l'échantillon

La taille de l'échantillon a été calculée par le logiciel Open Epi version 3.01, avec un risque d'erreur α de 1^{ère} espèce fixé à 5%, une puissance à 80%, avec un risque relatif minimum estimé à 2, pour un rapport non exposé sur exposé à 1.44. La taille de notre échantillon sera de 110 patients repartis comme suite : seront inclus 45 patients dans le groupe 1 avec EO et 65 patients dans le groupe 2 sans EO.

1.1.3 Critères d'inclusion

- Patients adultes ≥ 18 ans ;
- Diagnostic de myélome multiple confirmé selon les critères diagnostiques de l'International Myeloma Working Group (IMWG) 2014 (**Annexe1**)
- Suivi complet au sein de l'établissement de janvier 2022 à mai 2025 ;
- Données complètes disponibles sur les événements osseux, les traitements reçus et les suivis biologiques, radiologiques et cliniques.

1.1.4 Critères de non inclusion

- Myélome indolent ;
- Autre néoplasie concomitante hématologique ou non hématologique
- Femme enceinte ou allaitante
- Comorbidité cardiaque, hépatique, rénale non liée au myélome
- Sérologies virales (HIV, HCV, HBV) positive
- Amylose AL isolée

1.2 Méthodes

L'étude est répartie en trois grandes phases : phase de sélection-inclusion (screening) avec attribution du groupe, phase de traitement et enfin phase de suivi. La **figure 9** illustre le schéma de notre étude.

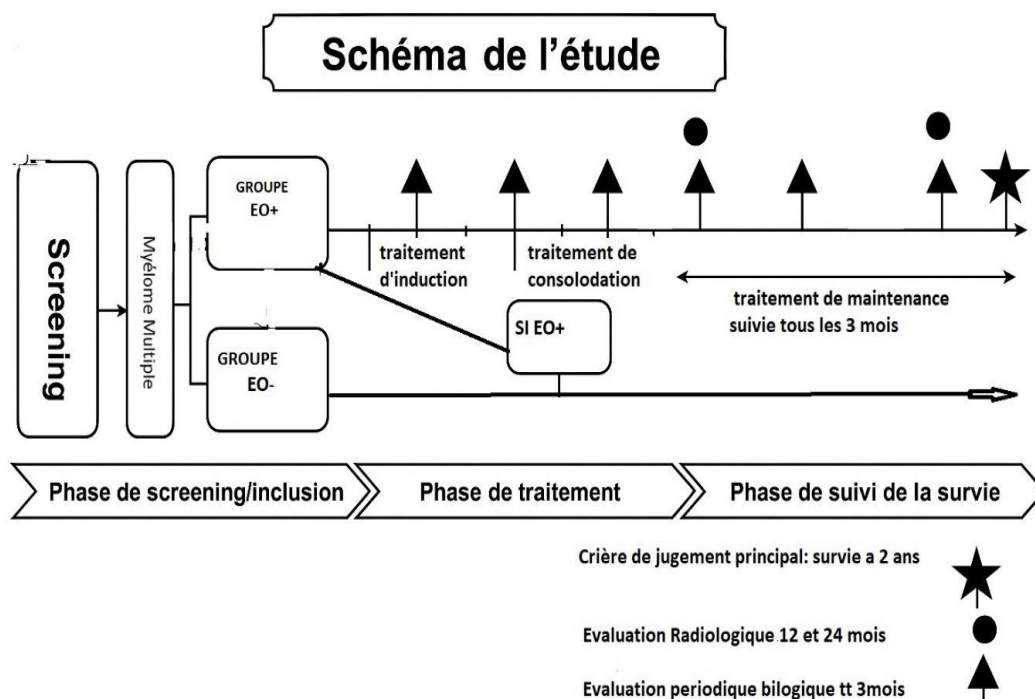


Figure 9: Schéma de l'étude

1.2.1 Bilan d'entrée dans l'étude

1.2.1.1 Phase de sélection

Les patients sont généralement adressés à notre consultation pour suspicion de MM ou pour un diagnostic de MM déjà établi. Un bilan complet est réalisé pour chaque patient, les résultats de ce bilan conditionnent l'inclusion de chaque malade, le but de ce bilan est double : contrôler l'éligibilité du malade et décrire objectivement son état initial. Le bilan va comporter :

Un interrogatoire minutieux afin de préciser le début de la symptomatologie, la recherche des antécédents personnels et familiaux, la prise médicamenteuse, les habitudes et expositions aux toxiques.

Un examen clinique complet : recherche de signes généraux, douleurs osseuses, son intensité évaluée à l'échelle visuelle analogique EVA (**Annexe 5**), évaluation de l'activité fonctionnelle selon l'échelle ECOG (**Annexe 6**), étude des paramètres anthropologiques (poids, taille, IMC). Examen physique : recherche d'un plasmocytome, bilan neurologique, bilan orthopédique.

Examens complémentaires :

- Bilan hématologique : hémogramme, frottis sanguin, test de coombs direct, taux de réticulocytes.
- EDP et immunofixation des protéines sériques et urinaires, ratio des free light chain (RFLC), PBJ.
- Protéinurie des 24 H.
- Médullogramme et/ou biopsie ostéomédullaire avec recherche de la monoclonalité.
- B2microglobuline
- Bilan radiologique : la demande du bilan suivra un algorithme d'exploration radiologique (**Annexe 4**) (radiographie du crâne, rachis complet, bassin, thorax et os longs, TDM rachis, IRM médullaire /pelvienne, +/- TDM osseuse à faible dose TEP TDM).
- Bilan biochimique : urée, créatinine, ClCr selon MDRD, bilan phosphocalcique, glycémie, ionogramme, acide urique, LDH, dosage vit D.
- Calcémie corrigée en fonction de l'albuminémie calculée selon la formule :
Calcémie corrigée = Calcémie mesurée + 0.025 (40- Albuminémie) ; avec calcémie en mmol/l et albuminémie en g/l.
- Autres bilans : VS, CRP, hémostase, groupage sanguin phénotypé, sérologies virales, β HCG.
- Aucun patient n'a eu l'étude cytogénétique [la recherche de la del 17p, translocation t (4 ; 14), t (14 ; 16)] par manque de plateau technique.
- Bilan pré-thérapeutique : échographie cardiaque, panoramique dentaire, expertise en chirurgie dentaire avec éventuel soins dentaires.

Au terme de ce bilan, sont déclarés éligibles les pts adultes âgés de plus de 18 ans présentant un MM de novo et seront classés en fonction de la présence ou l'absence d'évènement osseux dans le groupe correspondant.

Les patients étaient recrutés au fur et à mesure de l'ordre de leur arrivée de janvier 2022 à Mai 2024, jusqu'à atteindre la taille souhaitée de l'échantillon.

1.2.1.2 Définition des événements osseux (EO)

Les événements osseux (EO) ont été définis selon les critères classiques :

- Fracture osseuse ;
- Compression médullaire ou épidurite ;
- Hypercalcémie d'origine osseuse ;
- Radiothérapie osseuse ;
- Chirurgie orthopédique en lien avec une lésion osseuse myéломateuse.

Un EO a été défini comme inaugural s'il survenait dans les 12 mois précédant ou dans les 60 jours suivant le début du traitement de première ligne²⁴⁸. Les EO survenant au-delà de 60 jours de traitement ont été considérés comme secondaires²⁴⁸. Les EO multiples survenant dans une même aire anatomique à moins de 21 jours d'intervalle ont été considérés comme un seul événement^{12,251}.

Dans notre étude, pour permettre la sélection du premier événement osseux à considérer dans l'analyse de la survie, notamment lorsque plusieurs EO survenaient simultanément au moment du diagnostic ou dans un intervalle rapproché (≤ 21 jours), les événements osseux ont été hiérarchisés en fonction de leur gravité clinique et de leur impact pronostique direct.¹² Ainsi, en cas de multiplicité des EO inauguraux, le EO retenu comme événement index pour l'analyse de la survie a été le plus sévère selon la hiérarchie suivante :

1. Compression médullaire et/ou épidurite, en raison du risque neurologique immédiat associé
2. Fracture pathologique (vertébrale ou périphérique) ;
3. Chirurgie orthopédique osseuse en lien avec une lésion myéломateuse ;
4. Radiothérapie osseuse à visée antalgique ou décompressive ;
5. Hypercalcémie d'origine osseuse, généralement transitoire mais potentiellement grave.

Cette hiérarchie permet d'assurer une standardisation dans l'attribution du premier EO tout en tenant compte du poids clinique différentiel de ces complications¹².

1.2.2 Attribution du groupe

L'attribution des groupes a été déterminée de façon dynamique :

- Les patients inclus dans le groupe EO- ont été reclassés dans le groupe EO+ dès la survenue d'un événement osseux secondaire pendant le suivi (**tableau 1, figure 9**) ;
- Ce reclassement a permis d'assurer une analyse en intention de traitement fondée sur l'exposition réelle à un EO.

Tableau 1: Attribution du groupe

Screening	Attribution du groupe
Patients nouvellement diagnostiqués avec MM 	EO + => Groupe1 Avec évènement osseux
	EO- => Groupe 2 Sans évènement osseux

1.2.3 Questionnaire

Un questionnaire a été préalablement établi (**Annexe 9**). Il a comporté tous les paramètres essentiels à l'étude :

- Données de l'état civil, Les antécédents personnels et familiaux et histoire de la maladie
- La clinique, examens complémentaires et classifications (SD, ISS, ISSR)
- Traitements symptomatiques et spécifique
- Suivi, évaluations et complications
- Devenir (vivant, décédé, rechute)
- Causes de décès
- Durée de suivi (mois)

1.2.4 Phase de traitement

Après le diagnostic, le patient sera mis sous traitement symptomatique et sous chimiothérapie.

- **Traitement symptomatique** : antalgiques, antibiotiques, érythropoïétine, transfusion sanguine...
- **Traitement spécifique (chimiothérapie)** : Le choix du traitement dépend de l'âge du patient, des comorbidités associées, de la disponibilité des drogues et de la possibilité de programmer ou non une autogreffe.
- **Les différents protocoles** sont :

Bortezomib-cyclophosphamide et dexaméthasone (VCD), Bortezomib-Thalidomide et Dexaméthasone (VTD), Melphalan-Prednisone et Thalidomide (MPT), Lénalidomide et Dexaméthasone (RD), Bortezomib-adriamycine et dexaméthasone (PAD), Bortezomib-dexaméthasone (VD), Bortezomib-Lénalidomide et Dexaméthasone (VRD). (**Annexe 10**)

- **Schéma global** :
 - Pour les patients éligibles à l'autogreffe : 4 cures + intensification autogreffe puis 2 cures consolidation puis entretien.
 - Pour les patients non éligibles à l'autogreffe (> 65 ans, comorbidités) : 8 à 12 – 18 cures puis traitement d'entretien.
 - L'intensification autogreffe sera proposée pour les patients de moins de 65 ans et sera faite si possibilité de programmer une autogreffe dans les délais.
 - En cas de rechute ou de progression, les patients vont être mis sous traitement des lignes de rattrapage.
- **Traitement adjuvant** : Biphosphonates avec supplémentation en calcium et en vitamine D.
- **Soins de support** : mise en place de corset de maintien ou ceinture suivant l'avis du médecin rééducateur.
- **Chirurgie (orthopédique, neurochirurgie) et radiothérapie** : des avis seront demandés en fonction de l'algorithme de prise en charge (**Annexe 4**).

➤ Critères de réponse à la fin du traitement de première ligne

La réponse au traitement a été évaluée pour le MM selon les critères standards de l'IMWG (**figure 10**). La réponse a été évaluée sur la base des dosages de la protéine monoclonale

sérique et/ou urinaire, RFLC, Les explorations trimestrielles ont été demandées. L'aspiration médullaire et/ou la biopsie ostéo- médullaire n'étaient pas pratiquées systématiquement dans l'évaluation.

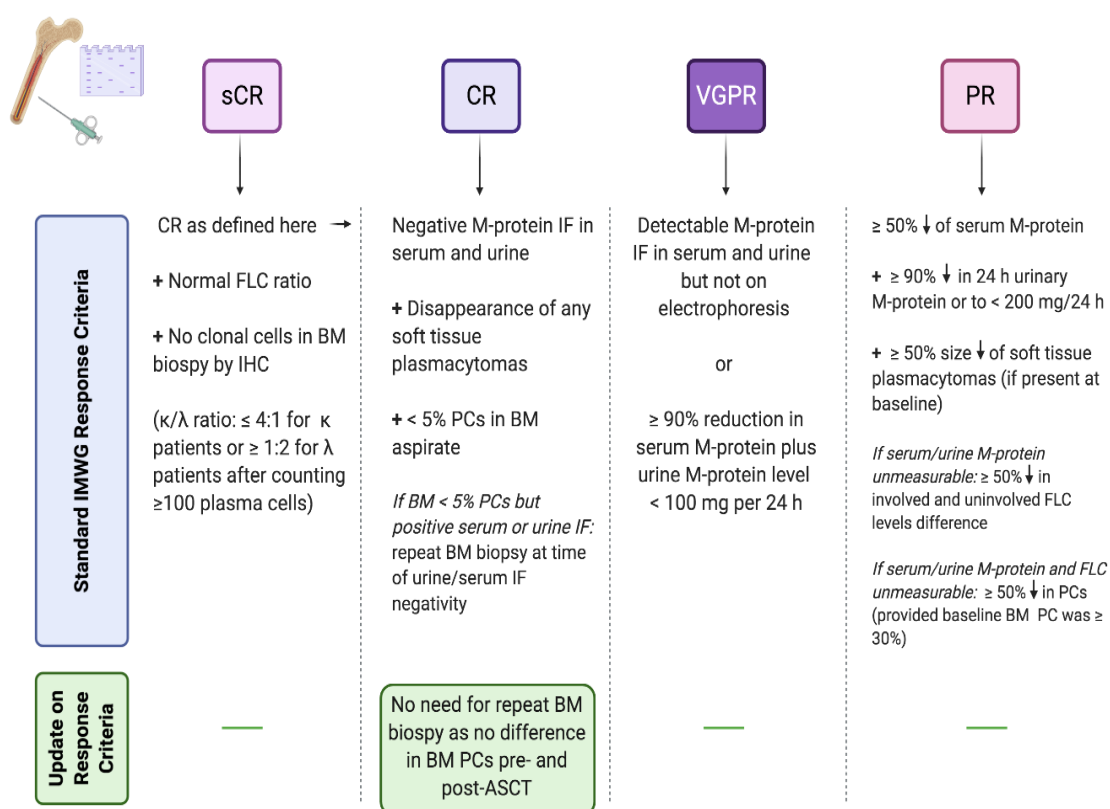
1.2.5 Phase de suivi

Après la fin du traitement d'induction et de consolidation, les patients vont être mis sous traitement d'entretien.

Pendant cette phase, les bilans seront demandés tous les trois mois : hémogramme, électrophorèse des protéines sériques, calcémie, vit D. L'évaluation radiologique n'a été effectué qu'en présence de signe clinique pour tous les patients, et à 12 et 24 mois pour les patients du groupe 1. Le recul minimum est de 2 ans.

1.2.6 Évaluation en fin d'étude à la date de point

La date de point a été fixée au 20 Mai 2025. L'évolution de la maladie est jugée sur différents critères de réponse selon les critères de l'IMWG.



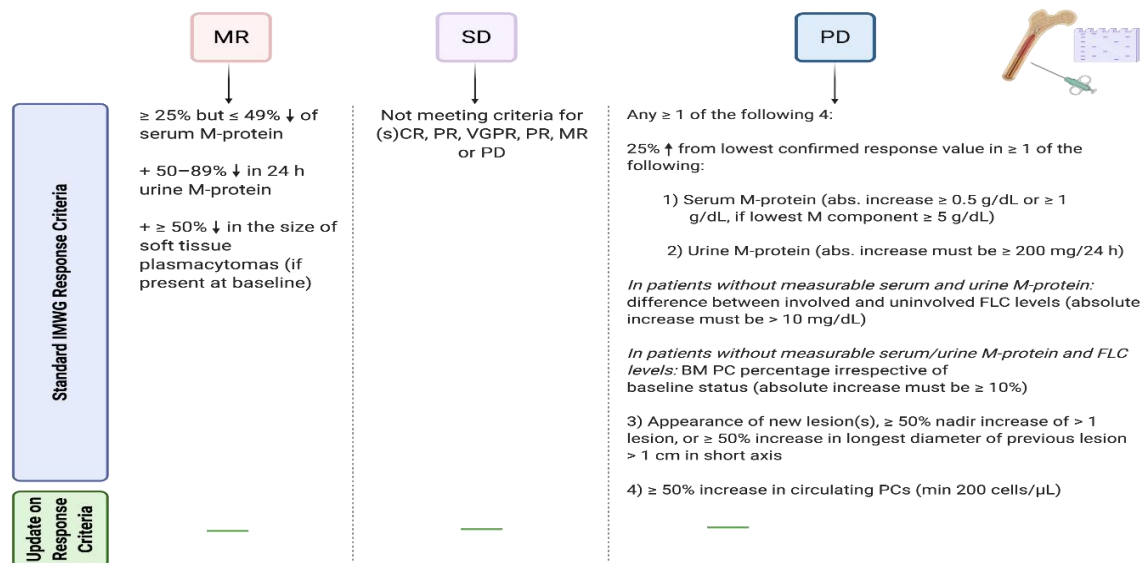


Figure 10: Critères de réponse thérapeutique dans le MM selon l'IMWG (2016) ³⁵⁶

1.2.7 Critère de jugement principal : survie globale

Le critère de jugement principal est de comparer la survie globale à 2 ans entre les patients ayant présenté un événement osseux (EO+) et ceux n'en ayant pas présenté (EO-) au cours de l'évolution de leur maladie.

En incluant toute cause de décès confondue, mesurée depuis la date de début d'inclusion dans l'étude. La date et la cause de décès sont recueillies, soit lors de la consultation ou de l'hospitalisation ou par contact téléphonique avec la famille. Sont considérés comme perdus de vue les malades qui ne se sont pas présentés à leur consultation et n'ayant pas répondu à leur convocation au moment de la date de point. Les perdus de vue en progression ou en échec ont été considérés comme décédés à la date des dernières nouvelles.

1.3 Analyse statistique

1.3.1 Recueil des données

Les données ont été transcrites sur le dossier source et sur une fiche technique déjà établie. (**Annexe 9**)

1.3.2 Saisie des données

Les données ont été saisies sur le logiciel statistique SPSS version 20.

1.3.3 Méthodologie de l'analyse des données test statistique et déroulement de l'étude

1.3.3.1 Analyse transversale des caractéristiques de la population

Une analyse transversale descriptive a été conduite afin de comparer les caractéristiques cliniques, biologiques et radiologiques des patients atteints de myélome multiple, selon la survenue ou non d'événements osseux (EO) au cours de leur prise en charge.

Les variables incluses dans cette comparaison couvrent les domaines suivants :

- Données démographiques : âge au diagnostic, sexe, indice de masse corporelle (IMC)
- Symptômes cliniques initiaux : douleurs osseuses, signes généraux, signes neurologiques
- Bilans biologiques : hématologique (Hb, plaquettes...), immunologique (isotype, protéinurie...), biochimique (fonction rénale, calcium, LDH...)
- Facteurs pronostiques : classifications Durie-Salmon, ISS et ISS-R (sans tenir compte des anomalies cytogénétiques)
- Données radiologiques : nombre et localisation des lésions osseuses, modalités d'imagerie utilisées

Les comparaisons entre le groupe EO+ et EO- ont été réalisées à l'aide de tests statistiques adaptés (test du Chi² pour les variables qualitatives, test t ou Mann-Whitney pour les variables quantitatives).

Cette étape permet de mieux comprendre les différences initiales entre les deux groupes et d'identifier d'éventuels facteurs prédictifs de la survenue d'événements osseux.

Une analyse descriptive supplémentaire a été menée concernant les événements osseux (EO) observés :

- À l'étape diagnostique : fréquence des EO inauguraux, typologie (fractures, compressions, radiothérapie, hypercalcémie), et nombre d'EO par patient ;
- Au cours de l'évolution : incidence cumulée des EO, délai médian jusqu'au premier EO secondaire, fréquence globale des EO tous stades confondus, typologie et nombre total d'événements enregistrés dans la cohorte.

Ces analyses ont pour objectif de mieux cerner la charge osseuse liée au myélome multiple tout au long du parcours de soins.

1.3.3.2 Analyse de la prise en charge thérapeutique

Une évaluation comparative de la prise en charge thérapeutique a été réalisée entre les deux groupes (EO+ et EO-), en distinguant les différents volets du traitement à visée symptomatique, spécifique ou de soutien.

- Prise en charge symptomatique et soins de support osseux

- Supplémentation en calcium et vitamine D associée à l'introduction des biphosphonates.
- Traitement antalgique initial selon l'intensité de la douleur (paracétamol, AINS, opioïdes) ;
Mise en place d'aides orthopédiques (corset, ceinture lombaire) ;

- Intervention directe sur les événements osseux

- Avis de chirurgie orthopédique ou neurochirurgicale selon l'atteinte (fracture instable, compression médullaire) ;
- Radiothérapie osseuse à visée antalgique ou décompressive ;
- Soins de support général ;
- Rééducation fonctionnelle et dispositifs orthopédiques.

- Traitement spécifique et chimiothérapie

- Description des classes de molécules administrées (IMiDs, inhibiteurs du protéasome, dexaméthasone) administrées en première ligne ;
- Fréquence des autogreffes réalisées en première ligne, y compris en présence d'un EO ;
Analyse de la survenue d'un EO pendant cette ligne

- Lignes ultérieures et motifs de changement

- Comparaison du nombre total de lignes de traitement reçues par patient selon les groupes EO+ et EO- ;
- Fréquence de recours aux lignes 2, 3 et 4, et motifs de changement (rechute biologique, progression clinique, intolérance)

- Analyse de la survenue de SRE au cours des lignes suivantes
 - **Évaluation de la réponse thérapeutique**

L'analyse de la réponse au traitement a été menée de façon dynamique tout au long du suivi et comprend plusieurs volets :

➤ **Réponse à la première ligne**

- Comparaison de la réponse obtenue à la fin de la première ligne entre les groupes EO+ et EO- (RC, VGPR, PR, SD, PD selon les critères IMWG)

➤ **Réponse globale et meilleure réponse observée**

- Réponse globale toutes lignes confondues

➤ **Suivi périodique de la réponse**

- Suivi évaluatif à 3, 6, 12 et 24 mois : réponse clinique (douleurs, performance), biologique et radiologique
- Surveillance de l'état osseux chez les patients ayant présenté un EO initial

➤ **Impact des EO sur la réponse**

- Analyse du lien entre présence d'un EO initial et la qualité de réponse
- Survenue d'un nouveau SRE selon le niveau de réponse obtenue

➤ **Concordance entre réponse et EO**

Étude de la relation entre l'obtention d'une réponse profonde et l'absence de nouvel EO. Dans le cadre de l'analyse de la concordance entre la survenue d'un EO et la réponse au traitement, une attention particulière a été portée à la période de survenue du EO par rapport à l'initiation et l'évolution des lignes thérapeutiques.

Tout d'abord, les EO survenus avant l'initiation de tout traitement spécifique (chimiothérapie de première ligne) ont été considérés comme survenus en situation de maladie active non encore traitée. Bien que ces événements soient analytiquement rattachés à la ligne 1, en raison de leur inclusion dans la période inaugurale (12 mois avant à 60 jours après la L1), ils ne pouvaient être associés à un état de réponse, et ont donc été codés comme maladie active avant traitement ou en début de traitement. Tous les SRE avant traitement sont attachés à la ligne 1¹². Pour les EO survenus très précocement sous traitement, avant que toute réponse ne puisse être évaluée, ces événements ont également été considérés comme survenus en situation de maladie active non contrôlée, l'évaluation formelle de la réponse selon les critères de l'IMWG

n'ayant pas encore été réalisée. Ils ont été intégrés à l'analyse comme des événements en situation de maladie active¹².

➤ **Complications liées au traitement selon les groupes EO- et EO+**

Analyse des complications liées aux traitements dans notre cohorte, en mettant l'accent sur leur fréquence et leur répartition selon les groupes EO à l'inclusion. L'objectif est de déterminer si la survenue de EO constitue un facteur de risque supplémentaire de toxicité ou de morbidité.

➤ **Analyse des rechutes et de la maladie réfractaire**

L'évaluation de la rechute a inclus les aspects suivants :

- Comparaison de la fréquence de la première rechute entre les groupes EO+ et EO- ;
- Évaluation de la fréquence et typologie des EO survenus au moment de la rechute : fractures, compressions, hypercalcémie, radiothérapie osseuse, chirurgie ;

Comparaison entre les groupes sur le nombre d'EO par rechute.

➤ **Analyse de la maladie réfractaire**

Une évaluation ciblée de la maladie réfractaire a été menée selon les critères de définition de l'International Myeloma Working Group (IMWG), qui considèrent un myélome réfractaire comme une maladie ne répondant pas ou progressant pendant le traitement ou dans les 60 jours suivant la fin de la dernière ligne de traitement.

L'analyse comprenait la fréquence de patients atteints de myélome réfractaire dans chaque groupe (EO+ et EO-).

1.3.3.3 Analyse de la survie à 2 ans et mortalité

1.3.3.3.1 Analyse de la survie globale à 2 ans

- **Méthode d'estimation de la survie**

La survie globale à deux ans a été analysée à l'aide de la méthode de Kaplan-Meier, en comparant les courbes de survie entre les deux groupes : les patients avec événement osseux (EO+) et ceux sans événement osseux (EO-). La date de début du suivi correspondait à la date de diagnostic. Les décès toutes causes confondues ont été considérés comme événements, tandis que les patients vivants au moment de la date de

point ou perdus de vue avant 2 ans ont été censurés. La comparaison des courbes a été réalisée par le test de log-rank à l'aide du logiciel SPSS.

- **Analyse par sous-groupes d'événements osseux**

Une analyse complémentaire a été réalisée pour évaluer l'impact spécifique de certains types d'événements osseux sur la survie à deux ans : fractures pathologiques, compressions médullaires, radiothérapie osseuse, hypercalcémie. Les événements multiples survenant à moins de 21 jours dans la même aire anatomique ont été considérés comme un seul événement. Les courbes de survie ont été comparées entre chaque sous-groupe et les patients n'ayant pas présenté ce type d'EO.

- **Impact du moment de survenue des EO**

L'analyse a exploré l'effet pronostique du moment de survenue des événements osseux, en distinguant : les EO inauguraux (avant ou dans les 60 jours suivant la L1) et les EO secondaires. La survie a été comparée entre ces deux sous-groupes et avec le groupe sans EO.

- **Analyse univariée**

Une analyse univariée a été réalisée pour identifier les facteurs associés à la survie à 2 ans. Les variables testées incluaient les données démographiques, biologiques, pronostiques, présence d'EO, réponse thérapeutique, délai d'instauration des biphosphates, protocole de L1 et nombre de lignes de traitement.

- **Analyse multivariée**

Les variables significatives en univariée ont été incluses dans un modèle multivarié de régression de Cox afin d'identifier les facteurs indépendamment associés à une réduction de la survie à 2 ans. Les résultats sont présentés sous forme de Hazard ratio (HR) avec un intervalle de confiance à 95 %.

- **Analyse de la survie sans progression**

La survie sans progression (SSP) a été définie comme le délai entre le début du traitement et la date de progression, de rechute ou de décès, avec censure à la date du dernier suivi en l'absence d'événement. L'analyse a été réalisée sur l'ensemble de la cohorte, puis comparée selon la présence d'un événement osseux à l'inclusion, et enfin selon le statut

EO à la date de point. Les courbes de survie ont été établies par la méthode de Kaplan-Meier et comparées à l'aide du test du log-rank.

1.3.3.3.2 Analyse de la mortalité et cause de décès

- Mortalité

Elle a été analysée à différentes échéances de suivi (3, 6, 12, 24 mois et à la date de point) en comparant les statuts vitaux selon la présence d'un événement osseux inaugural (EO⁺ vs EO⁻). Pour chaque période, seuls les patients ayant atteint l'échéance considérée ont été inclus. En complément, une analyse univariée de la mortalité cumulée a été réalisée selon le statut EO à la date de point, avec calcul des risques relatifs (RR) et des intervalles de confiance, afin d'évaluer la dynamique temporelle de la surmortalité.

-Cause de décès

L'analyse des causes de décès a été réalisée chez les patients décédés au cours du suivi (n = 36), en comparant leur répartition selon le statut EO à l'inclusion (EO⁺ vs EO⁻). Les causes ont été classées en sept catégories prédéfinies : progression de la maladie, complications infectieuses, complications rénales, complications osseuses majeures, toxicité du traitement, événements cardiovasculaires et autres causes. Une comparaison statistique de la distribution entre les deux groupes a été effectuée à l'aide du test du Khi-deux.

2. RESULTATS

2.1 Caractéristiques de notre population

2.1.1 Répartition de notre Population

Au terme de notre période d'étude, 152 patients (pts) ont été nouvellement diagnostiqués pour un MM sur une période d'inclusion allant de Janvier 2022 à Mai 2024.

Vingt-trois patients ont été exclus de notre étude, les raisons ont été mentionnées sur le diagramme de la figure10, treize présentaient un critère d'exclusion, et dix décès précoces en cours d'exploration tous les dossiers sont incomplets non exploitables.

Nous avons inclus pour l'étude 129 patients, 83 dans le groupe EO⁻ et 46 dans le groupe EO⁺. A la fin de la période d'inclusion on avait 75 EO⁻ et 54 EO⁺ avec un rapport exposé non exposé de 1,43. Durant le suivi, 8 patients du groupe EO⁻ ont développé un

évènement osseux, donc ils ont été transférés vers le groupe EO+ où ils ont été analysés (7 avant la fin de l'inclusion et un après la clôture de l'inclusion) (**figure 11**).

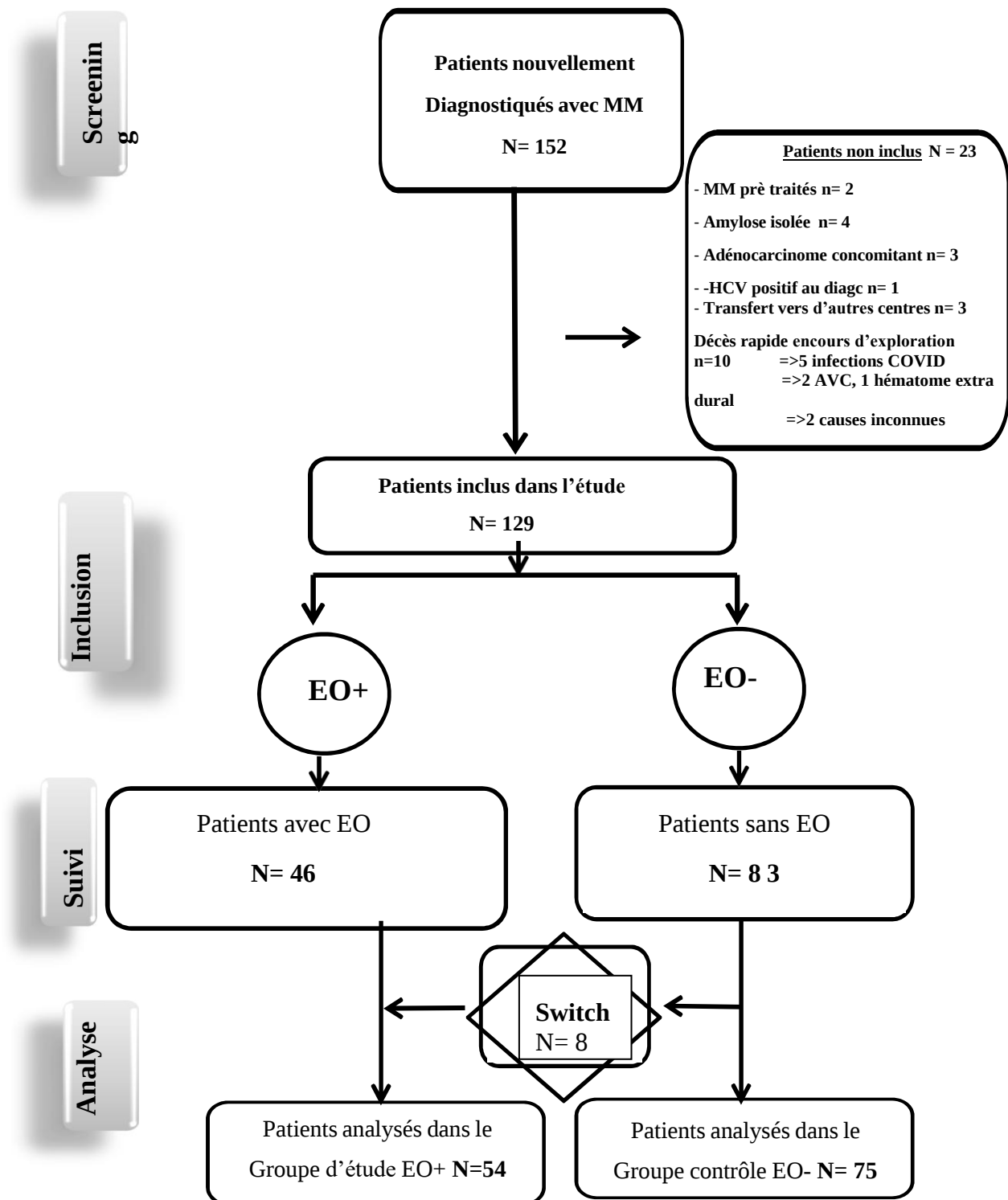


Figure 11: Diagramme de sélection, d'inclusion et de suivi des patients

Dans un premier temps, une analyse descriptive a été réalisée afin de caractériser la population étudiée sur le plan clinique, biologique et radiologique. Cette étape permet de comparer les patients selon la présence ou l'absence d'événements osseux (EO) au cours de leur prise en charge.

2.1.2 Données démographiques

L'analyse des données démographiques vise à établir le profil global des patients inclus dans l'étude, tout en comparant les caractéristiques de base des groupes EO+ et EO-. Une attention particulière a été portée à la distribution selon l'âge et le sexe, éléments pouvant influencer le risque d'événements osseux.

L'âge moyen et la médiane dans l'ensemble de la cohorte ont été estimés à 68 ans, avec un intervalle de confiance à 95 % compris entre 65 et 72 ans. Suggérant une distribution assez homogène de l'âge.

La **figure 12**, représente la pyramide des âges des patients de notre cohorte, répartis par sexe. On observe une prédominance des tranches d'âge 60–69 ans et 70 ans et plus, ce qui est conforme à l'épidémiologie connue du myélome multiple, affection touchant principalement les sujets âgés. La distribution selon le sexe montre une légère prédominance masculine dans les classes d'âge les plus avancées, sans déséquilibre majeur global.

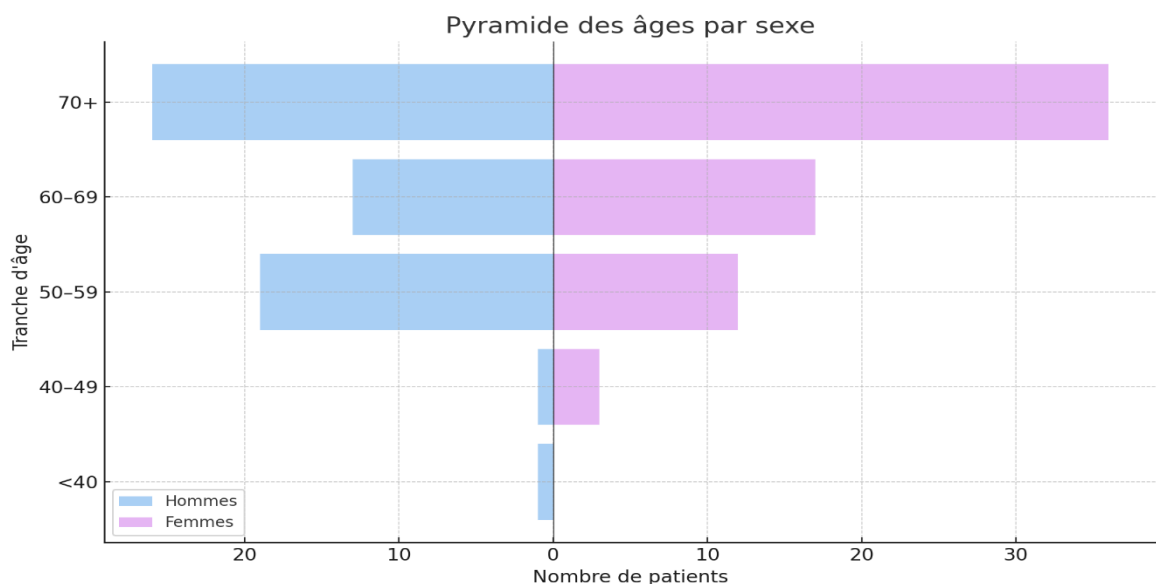


Figure 12: Pyramide des âges des patients selon le sexe de toute la cohorte

Répartition des patients inclus dans l'étude par tranches d'âge et par sexe. Les hommes sont représentés à gauche et les femmes à droite. La majorité des patients appartiennent aux tranches d'âge supérieures à 60 ans.

Les données démographiques comparatives entre les groupes avec (EO+) et sans événement osseux (EO-) sont présentées dans le tableau 2 et **figure 13**

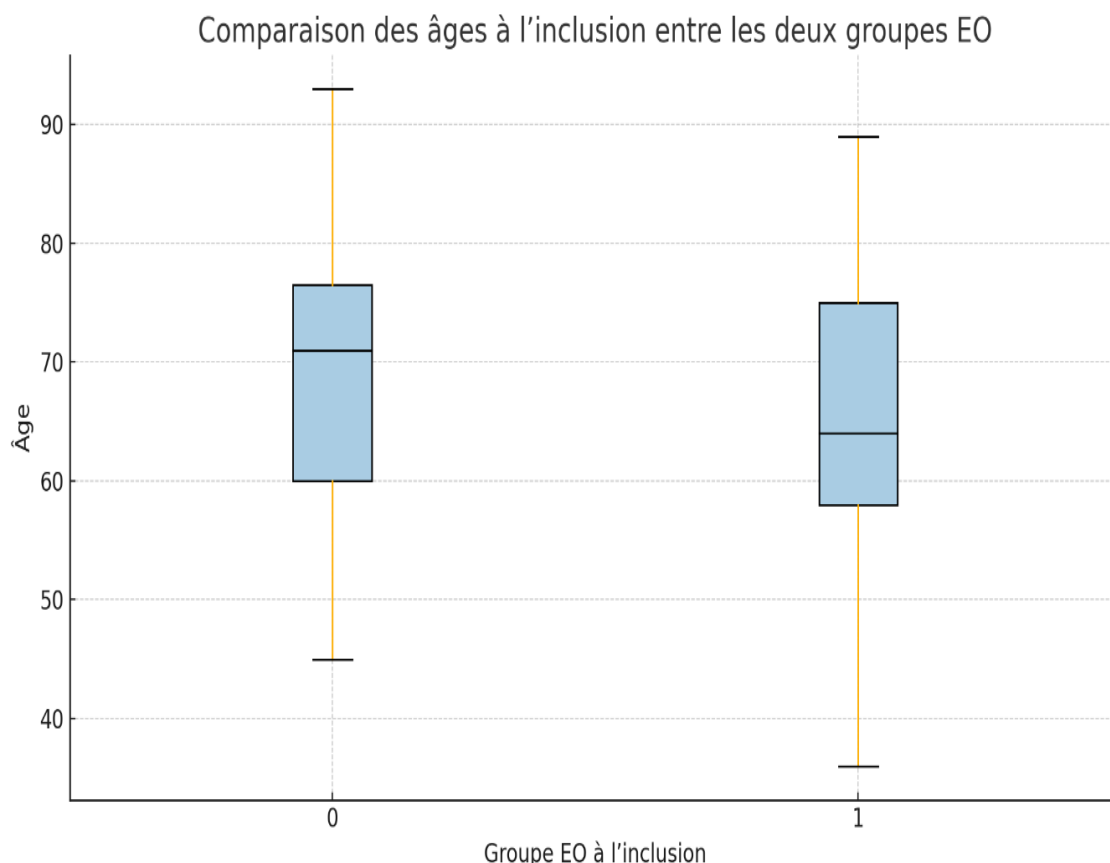


Figure 13: Comparaison de la distribution des âges à l'inclusion selon les groupes EO

L'analyse comparative de la distribution des âges à l'inclusion entre les deux groupes EO met en évidence des différences notables. Le groupe EO- présente un âge médian de 71 ans (âge moyen : 69 ± 11 ans), tandis que le groupe EO+ présente un âge médian plus jeune de 64 ans (âge moyen : $65 \pm 11,7$ ans). Cette différence suggère que les patients plus jeunes pourraient être plus exposés aux événements osseux précoces ou plus susceptibles d'être inclus dans un suivi intensif. L'écart est de médiane de 7 ans entre les deux groupes. Cette différence n'est pas statistiquement significative avec une valeur p de 0,062, mais reste cliniquement suggestive.

Tableau 2: Comparaison des caractéristiques cliniques et sociodémographiques des patients selon la survenue d'un événement osseux (EO+ vs EO-) au diagnostic

Paramètres	EO- (%) 83 (100%)	EO+ (%) 46 (100 %)	Total 129 (100%)	P
Age ans				
Moyen±ET	69 ± 11	65 ± 11,7	67	0,062
Median	71	64	68	
Sexe				0.053
Féminin (F)	49 (59)	19 (41,3)	68 (52,7)	
Masculin (M)	34 (41)	27 (58,7)	61 (47,3)	
ATCD personnels	61 (73,5)	28 (60,9)	89 (69)	0,138
Diabète	29 (34,9)	8 (17,4)	37 (28,7)	0,035
HTA	43 (51,8)	24 (52,2)	67 (51,9)	0,968
>2 comorbidités	13 (15,7)	4 (8,7)	17 (13,2)	0,698
KC familial	19 (22,9)	15 (32,6)	34 (26,4)	0,230
Exposition toxique	24 (28,9)	20 (43,5)	44 (34,1)	0,095
Tabagisme	16 (19,3)	16 (34,8)	32 (24,8)	0,051
Herbes médicinales	6 (7,2%)	5 (10,9%)	11 (8,5%)	0,478
Exposition hydrocarbures	1 (1,2%)	1 (2,2%)	2 (1,6%)	0,670
Exposition pesticides	5 (6,0%)	5 (10,9%)	10 (7,8%)	0,324
Antécédent MGUS	7 (8,4%)	3 (6,5%)	10 (7,8%)	0,697
Prédisposition familiale	1 (1,2%)	1 (2,2%)	2 (1,6%)	0,670

La cohorte totale étudiée comprend une légère prédominance de femmes (52,7 %), mais les hommes sont proportionnellement plus représentés dans le groupe EO⁺ (58,7 % contre 41,3 % de femmes). À l'inverse, les femmes sont majoritaires dans le groupe EO⁻ (59 %) ($p = 0,053$) une tendance significative vers une association entre le sexe et la survenue d'un événement osseux au diagnostic est observée.

L'analyse et la comparaison des principales comorbidités, antécédents personnels et expositions environnementales selon la présence ou non d'événement osseux (EO) au diagnostic permet d'explorer d'éventuelles associations entre ces facteurs et la survenue d'un EO inaugural. On constate que le diabète est significativement plus fréquent chez les patients EO⁻ ($p = 0,035$). Le tabagisme et l'exposition toxique montrent une tendance non significative à être plus fréquents dans le groupe EO⁺ ($p = 0,051$ et $p = 0,095$ respectivement). Les autres variables (HTA, >2 comorbidités, antécédents familiaux, MGUS, expositions environnementales spécifiques) ne montrent pas de différences significatives entre les groupes EO⁻ et EO⁺.

2.1.3 Étude de la symptomatologie clinique

- Afin d'analyser les caractéristiques cliniques initiales des patients, nous avons comparé les motifs de consultation rapportés à l'inclusion selon la survenue ou non d'un événement osseux inaugural.

Le **tableau 3** présente la répartition des principaux motifs de consultation initiaux chez les patients dans les deux groupes avec ou sans événement osseux inaugural (EO⁺ vs EO⁻). Les motifs les plus fréquemment rapportés étaient les douleurs osseuses (79,8 %), le syndrome anémique (58,9 %) et l'altération de l'état général (46,5 %). Des différences statistiquement significatives ont été observées pour plusieurs variables, notamment les douleurs osseuses ($p = 0,016$), l'hypercalcémie ($p < 0,001$), les complications neurologiques ($p < 0,001$) et les fractures pathologiques ($p < 0,001$), toutes plus fréquentes dans le groupe EO⁺. Le délai diagnostique moyen était comparable entre les deux groupes, sans différence significative ($p = 0,337$).

Tableau 3: Comparaison des motifs de consultation à l'inclusion selon la survenue d'un événement osseux (EO+ vs EO-)

Paramètres	EO- (n, %)	EO+ (n, %)	Total (n = 129)	p
Motif de consultation				
AEG	32 (38.6)	28 (60.9)	60 (46.5)	0.194
Dls osseuses	61 (73.5)	42 (91.3)	103 (79.8)	0.016
Sd anémique	51 (61.4)	25 (54.3)	76 (58.9)	0.433
Signe IR	17 (20.5)	15 (32.6)	32 (24.8)	0.127
Hypercalcémie	0 (0.0%)	8 (17.4%)	8 (6.2%)	<0.001
Cpl neurologiques	3 (3.6%)	17 (37.0%)	20 (15.5%)	<0.001
Fract patho	0 (0%)	11(23.9%)	11 (8.5%)	<0.001
Infection	4 (4.8%)	4 (8.7%)	8 (6.2%)	0.382
Amylose	7 (8.4%)	0 (0.0%)	7 (5.4%)	0.043
Délai diagnostic (mois)				
Moyenne ± ET	6.9 ± 8.6	6.3 ± 6.6	6.7 ± 7.9	0.337
Médiane VE	4 [1–12]	3 [1–14]	3 [1–14]	

AEG : altération de l'état général ; Dls : douleurs ; ET : écart type ; Fract patho : Fracture pathologique ; IR : insuffisance rénale ; Pts : patients ; Sd : syndrome ; Cpl : complications ; VE : valeurs extrêmes.

- Afin d'illustrer les différences cliniques entre les patients sans événement osseux (EO-) et ceux avec événement osseux (EO+), le **Tableau 4** regroupe les caractéristiques principales observées à l'inclusion. Il porte sur le status performance (PS), l'indice de masse corporelle (IMC), la présence et l'intensité de la douleur osseuse (EVA) ainsi que l'existence d'un plasmocytome clinique. Les effectifs (n), les pourcentages (%) et les valeurs de p associées à chaque variable permettent de comparer de manière statistique les deux groupes.

Tableau 4: Caractéristiques cliniques dans les deux groupes au diagnostic

Modalité PS	EO- (n, %)	EO+ (n, %)	Total (n=129)	p
1	35 (42,2%)	6 (13,0%)	41 (31,8%)	<0,001
2	36 (43,4%)	17 (37,0%)	53 (41,1%)	
3	6 (7,2%)	7 (15,2%)	13 (10,1%)	
4	6 (7,2%)	16 (34,8%)	22 (17,1%)	
Modalité IMC	EO- (n, %)	EO+ (n, %)	Total (n=129)	P
Carence pondérale	5 (6%)	11 (23,9%)	16 (12,4%)	0,005
Poids normal	50 (60,2%)	21 (45,7%)	71 (55%)	
Surpoids	18 (21,7%)	13 (28,3%)	31 (24%)	
Obésité	10 (12%)	1 (2,2%)	11 (8,5%)	
Douleurs osseuses	EO- (n, %)	EO+ (n, %)	Total (n=129)	P=0,005
Oui	70 (84,3%)	46 (100,0%)	116 (89,9%)	
Non	13 (15,7%)	0 (0,0%)	13 (10,1%)	
EVA	EO- (n = 83)	EO+ (n 46)	Total (n = 129)	p
Moyenne ± ET	3,25 ± 1,717	4,91 ± 1,644	3,86 ± 1,866	<0,001
Médiane VE	3 [0–7]	5 [2–9]	4 [0–9]	
Plasmocytome clinique	EO- N %	EO+ N %	Total (n=129)	P= 0,018
Oui	3 (3,6%)	7 (15,2%)	10 (7,8%)	
Non	80 (96,4%)	39 (84,8%)	119 (92,2%)	
Troubles neurologiques	EO- (n=83)	EO+ (n=46)	Total (n=129)	< 0,001
Oui	9 (10,8%)	17 (37,0%)	26 (20,2%)	
Non	74 (89,2%)	29 (63,0%)	103 (79,8%)	
Siege trouble Neuro	EO- (n, %)	EO+ (n, %)	Total (n, %)	p
Tassement	1 (11,1 %)	10 (66,7 %)	11 (45,8 %)	0,008
Épidurite	0 (0,0 %)	10 (66,7 %)	10 (41,7 %)	0,001
Compression	0 (0,0 %)	8 (53,3 %)	8 (33,3 %)	0,007
Neuropathie périphérique	8 (88,9 %)	1 (6,7 %)	9 (37,5 %)	<0,001

Dans le groupe de patients présentant des événements osseux (EO+), le status performance est significativement plus altéré qu'au sein du groupe avec événement osseux (EO-), avec une prédominance marquée de PS 4 (34,8 % vs 7,2 %, $p < 0,001$). Par ailleurs, la répartition de l'indice de masse corporelle révèle une tendance à la maigreur plus fréquente chez les EO+ (23,9 % vs 6,0 %, $p = 0,005$), tandis que l'obésité est moins représentée dans ce même groupe (2,2 % vs 12,0 %). Tous les patients EO+ rapportent une douleur osseuse, d'intensité significativement plus élevée (EVA : $4,91 \pm 1,64$ vs $3,25 \pm 1,72$, $p < 0,001$), et la proportion de plasmocytome clinique y est également supérieure (15,2 % vs 3,6 %, $p = 0,018$). La localisation lombaire de la douleur apparaît nettement prédominante et associée de manière significative au statut EO+ ($p = 0,040$), tandis que les douleurs (dorsale, thoracique, pelvienne, os longs) et généralisée ne diffèrent pas significativement entre EO- et EO+, suggérant une implication préférentielle du rachis lombaire en cas d'atteinte osseuse. Les troubles neurologiques sont plus fréquents dans le groupe EO+ 37vs10,8%. En fonction de la symptomatologie, les tassements, épидurite et compression sont significativement surreprésentés chez les patients EO+ (66,7 % chacun et 53, 3%), tandis que la neuropathie périphérique prédomine chez les EO- (88,9 %). Les données révèlent que, chez les patients EO+, la présence d'un plasmocytome clinique est significativement plus fréquente (15,2 %, 7/46) qu'au sein du groupe EO- (3,6 %, 3/83 ; $p = 0,018$), suggérant une corrélation étroite entre l'atteinte osseuse et la formation de masses tumorales localisées (**tableau 4**). Par ailleurs parmi les 21 patients présentant une atteinte extra-médullaire, 85,7 % des EO+ (13/14) avaient une extension extra-osseuse contre seulement 14,3 % des EO- (1/7 ; $p < 0,001$), ce qui souligne la prédisposition des EO+ à développer une dissémination systémique. L'extension épидurale domine systématiquement chez les EO+ (85,7 % vs 0 % chez les EO-, $p < 0,001$), alors que les localisations cardiaques (71,4 % vs 7,1 %, $p = 0,002$) et rénales (57,1 % vs 14,3 %, $p = 0,040$) restent plus caractéristiques des EO-. Il apparaît clairement que la survenue d'événements osseux s'accompagne d'un profil tumoral plus agressif, notamment en direction de l'espace épидural, justifiant une vigilance particulière pour prévenir les complications neurologiques.

2.1.4 Étude du bilan hématologique

L'analyse des paramètres hématologiques à l'inclusion offre un aperçu précieux de l'état général des patients. L'hémoglobine, les globules blancs, les plaquettes et la vitesse de sédimentation (VS) permettent de refléter à la fois la sévérité de la maladie, la présence

d'un syndrome inflammatoire. Le tableau ci-après présente une synthèse des principaux marqueurs biologiques, comparés entre les patients des deux groupes au diagnostic, accompagnée des résultats statistiques correspondants.

Tableau 5: Paramètres de l'hémogramme (moyenne $\pm$ écart-type, médiane, min-max) comparés entre les groupes EO⁻ et EO⁺

Paramètres	EO ⁻ (n = 83) (%)	EO ⁺ (n = 46) (%)	Total (n = 129)	p-value
Hémoglobine (g/dL)				0,094
Moyenne $\pm$ ET	9,49 $\pm$ 2,47	10,04 $\pm$ 2,06	9,69 $\pm$ 2,34	
Médiane	9,70	10,20	9,90	
Min-Max	4,5–15	3,9–16	3,9–16	
Hb < 12 g /dl	70 (84,3)	39(84,8)	84,5%	0,568
Globules blancs G/L				0,235
Moyenne $\pm$ ET	7,02 $\pm$ 2,87	7,61 $\pm$ 2,80	7,23 $\pm$ 2,85	
Médiane	6,70	7	6,85	
Min-Max :	3–21	4–14	3–21	
Plaquettes (G/L)				0,955
Moyenne $\pm$ ET	254,69 120,76	242,76 $\pm$ 95,78	250,49 $\pm$ 112,37	
Médiane	240	245	242	
Min-Max :	64–690	68–442	64–690	
VS (mm)	EO-	EO+	Total	P=0,479
Moyenne $\pm$ ET	91,27 $\pm$ 43,01	99,72 $\pm$ 37,01	94,28 $\pm$ 41,03	
Médiane	94,00	110,00	99,71	
Intervalle	[5 – 170]	[15 – 170]	[5 – 170]	

- L'analyse comparative des paramètres de l'hémogramme à l'inclusion ne met en évidence aucune différence statistiquement significative entre les patients avec (EO⁺) et sans événement osseux (EO⁻). Une tendance à une hémoglobine légèrement plus élevée est observée chez les patients EO⁺ (p = 0,094), sans atteindre le seuil de

significativité. Les taux de globules blancs et de plaquettes sont comparables entre les deux groupes, avec des p-values de 0,235 et 0,955 respectivement. Ces résultats suggèrent que le profil hématologique de base est globalement homogène, indépendamment de la présence d'atteinte osseuse initiale (**tableau 5**). Par ailleurs, bien que la prévalence globale du syndrome anémique à l'inclusion soit élevée pour l'ensemble de la cohorte (54,2 %), aucune différence statistiquement significative n'a été observée entre les patients EO⁻ et EO⁺ (66,7 % vs 46,7 %, p = 0,341).

La vitesse de sédimentation (VS), marqueur non spécifique de l'inflammation, est globalement élevée dans la cohorte, avec une moyenne de 94,3 ± 41,0 mm et une médiane estimée à 99,7 mm. Aucune différence significative n'a été observée entre les groupes EO⁻ et EO⁺, bien que la VS moyenne soit légèrement plus élevée chez les patients EO⁺ (99,7 mm vs 91,3 mm) (**tableau 5**).

- Nous nous sommes intéressés aussi à l'analyse descriptive et comparative de la plasmocytose médullaire dans notre cohorte avec étude descriptive et comparative des deux groupes selon la survenue d'un événement osseux (EO⁻ et EO⁺). Les paramètres incluent le taux moyen de plasmocytose, la présence de plasmocytes dystrophiques, la présence de nids plasmocytaires, et la réalisation d'une biopsie ostéomédullaire (PBO) sont représentés dans le tableau ci-dessous.

Tableau 6: Analyse de la plasmocytose médullaire et caractéristiques associées selon le groupe EO à l'inclusion

Paramètres analysés	EO ⁻ (n = 83)	EO ⁺ (n = 46)	P
Plasmocytes médullaires			P = 0,418
Moyenne ET	36,82 ± 24,76	37,95 ± 21,50	
Médiane VE	29 [10–100]	32 [10–100]	
Plasmocytes dystrophiques	49 (59%)	30 (65,2%)	P = 0,490
PBO	53 (63,9%)	29 (63,0%)	P = 0,909
Plasmocytose massive	22 (26,5%)	16 (34,8%)	P = 0,323

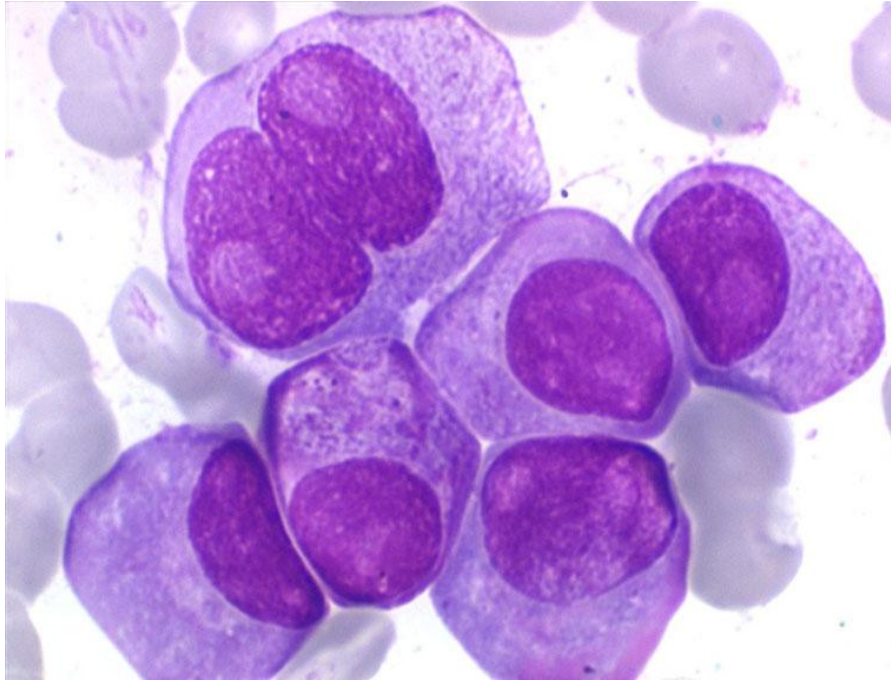


Figure 14: Plasmocytes dystrophiques médullaires dans le myélome multiple – coloration MGG, grossissement $\times 1000$

Source : Image microscopique de moelle osseuse montrant des plasmocytes pathologiques, collection interne (libre de droits).

L'analyse de la plasmocytose médullaire montre des valeurs moyennes et médianes comparables entre les groupes EO⁻ et EO⁺, sans différence statistiquement significative ($p = 0,418$). De même, la fréquence des plasmocytes dystrophiques, des nids plasmocytaires et de la plasmocytose massive (PBO) est similaire dans les deux groupes ($p > 0,3$).

2.1.5 Étude du bilan immunologique

2.1.5.1 Sérique

Chez les patients atteints de MM, les anomalies biologiques sériques constituent des indicateurs majeurs de l'activité tumorale et du pronostic. Les paramètres immunologiques tels que le type d'immunoglobuline monoclonale, le nombre de composants clonaux, la localisation du pic monoclonal, ou encore le rapport kappa/lambda, reflètent l'hétérogénéité biologique de la maladie à son début. Nous avons comparé ces caractéristiques sériques immunologiques au diagnostic entre les deux groupes EO, représentées dans le **tableau 7**.

Tableau 7: Paramètres biologiques comparés entre les groupes EO+ et EO–

Paramètres	EO– (n=83)	EO+ (n=46)	p-value
Taux de protides (g/L)	80,70 ± 14,54	80,13 ± 17,42	0,851
Siège du pic monoclonal	BETA: 21,0% GAMMA: 77,8% BETA+GAMMA: 1,2%	BETA: 31,8% GAMMA: 68,2% BETA+GAMMA: 0%	0,326
Type IgG	47- 58%	20- 45,5%	0,284
Type IgA	17-21%	16- 36,4%	0,522
Type IgD	0-0%	1- 2,3%	0,503
Type CL	17-21%	7-15,9%	0,348
Rapport Kappa/Lambda (qualitatif)	Positif: 83,1% Négatif: 9,6% ND: 7,2%	Positif: 84,8% Négatif: 4,3% ND: 10,9%	0,463
Rapport Kappa/Lambda (quantitatif)	89,2 ± 227,97	57,2 ± 186,26	0,446

L'analyse comparative des paramètres sériques immunologiques entre les groupes EO+ et EO– au diagnostic n'a révélé aucune différence statistiquement significative. Les taux de protides, le type et le siège du composant monoclonal, les isotypes d'immunoglobulines ainsi que le rapport kappa/lambda (qualitatif et quantitatif) étaient globalement similaires entre les deux groupes. Ces résultats suggèrent que les marqueurs biologiques usuels ne permettent pas à eux seuls de distinguer les patients à risque d'événements osseux dès l'inclusion, soulignant la nécessité d'intégrer des données complémentaires, notamment cliniques ou radiologiques, pour affiner l'évaluation pronostique.

2.1.5.2 Urinaire

Afin d'explorer les différences biologiques potentielles entre les patients des deux groupes, une analyse comparative des paramètres immunologiques urinaires a été

réalisée. Celle-ci inclut l'évaluation quantitative de la protéinurie ainsi que l'étude de la présence de protéines de Bence Jones (PBJ) et leur typage (chaînes légères libres kappa ou lambda), éléments associés à l'agressivité de la maladie. Les résultats détaillés sont présentés dans le **tableau 8**.

Tableau 8: Comparaison du bilan immunologique urinaire selon le statut EO

Paramètres	EO– (n = 83)	EO+ (n = 45)	Total	p-value
Protéinurie (mg/24h) Moyenne ± ET	959,8 ± 1786,9	1190,9 ± 3385,7	117	0,688
Médiane VE	150 [100–150]	3114 [1080–5148]		
PBJ				
positive n (%)	42 (60)	28 (40)	70/128	0,322
negative n (%)	41 (70,7)	17 (29,3)	58/128	
Type PBJ				
Kappa n (%)	25 (59,5)	10 (35,7)	35/70 (50)	0,322
Lambda n (%)	17 (40,5)	18 (64,3)	35/70 (50)	

Le taux moyen de protéinurie était plus élevé chez les patients EO+ que chez les EO–, sans différence statistiquement significative ($p = 0,688$). Il est à noter une grande dispersion des valeurs dans le groupe EO+, reflétée par un écart-type élevé. La médiane plus marquée dans le groupe EO+ suggère cependant une excrétion protéique plus importante probablement liée à une atteinte plus avancée.

La PBJ était présente dans 40 % des patients EO+ et 50,6 % des EO–, sans différence significative. Chez les patients PBJ positifs, la répartition des chaînes kappa et lambda était équilibrée entre les deux groupes sans différence significative ($p = 0,322$).

2.1.6 Étude du bilan rénal

L'évaluation de la fonction rénale a été réalisée par la stratification de la clairance de la créatinine en quatre classes. Une comparaison de la répartition de ces classes a été effectuée entre les groupes EO+ et EO– représentée dans le **tableau 9**.

Tableau 9: Comparaison de la clairance de la créatinine selon le statut EO initial

Clairance (ml/min)	EO- (n=83)	EO+ (n=46)	Total (N=129)	P-value
> 60	49 (59,0%)	22 (47,8%)	71 (55,0%)	
60–40	12 (14,5%)	8 (17,4%)	20 (15,5%)	
39–15	13 (15,7%)	13 (28,3%)	26 (20,2%)	
< 15	9 (10,8%)	3 (6,5%)	12 (9,3%)	0,288

La majorité des patients présentaient une clairance > 60 ml/min, représentant 59,0 % des EO- et 47,8 % des EO+. Les altérations modérées à sévères (clairance entre 15 et 39 ml/min) étaient plus fréquentes chez les EO+ (28,3 %) que chez les EO- (15,7 %). On constate que la proportion de patients avec clairance < 15 ml/min restait faible dans les deux groupes. L'analyse statistique n'a pas mis en évidence de différence significative entre les deux groupes ($p = 0,288$), bien que des variations de répartition soient observées.

2.1.7 Étude du bilan calcique et vit D

Le bilan phosphocalcique et vitaminique D occupe une place centrale dans l'évaluation initiale des patients atteints de MM, en particulier en cas de suspicion d'événements osseux. La calcémie reflète à la fois l'activité tumorale et le retentissement osseux, tandis que le statut en vitamine D peut influencer la santé osseuse à long terme et la réponse thérapeutique. L'objectif de cette analyse est de comparer les paramètres biologiques calciques et vitaminiques entre les patients dans notre cohorte et dans les deux groupes, pour mieux comprendre les profils métaboliques associés à ces deux présentations cliniques. Les résultats sont regroupés dans le **tableau 10**.

Tableau 10: Comparatif du bilan calcique et vit D des groupes EO+ et EO- initial

Paramètres	EO-	EO+	Total	p-value
Calcémie mg/L				
Moyenne ± ET	91,96±8,87	101,78± 22,48	95,47±15,82	0,001
Médiane EV	93 [65, 109]	95[76, 172]	93 [65, 172]	0,007
Calcémie				< 0,001
- < 110 mg/L	83 (100%)	33 (71,7%)	116 (89,9%)	
- ≥ 110 mg/L	0	1 (2,2%)	1 (0,8%)	
- ≥ 115 mg/L	0	12 (26,1%)	12 (9,3%)	
Vit D ng/mL				
	EO- (n = 76)	EO+ (n = 44)	Total (n = 120)	
Moyenne± ET	23,38±13,2	27,11±20,5	24,8±16,2	0,227
Médiane VE	20,5 [6,1 – 62]	22,5[2,8 –106]	21,5 [2,8 – 106]	0,605
Statut Vit D				
	EO- (n = 76)	EO+ (n = 44)	Total (n = 120)	
> 20 ng/mL	37 (48,7 %)	25 (56,8 %)	62 (51,7 %)	0,390
< 20 ng/mL	39 (51,3 %)	19 (43,2 %)	58 (48,3 %)	
Calcémie max pré-diagnostic (9)	—	—	135,1 ± 10,3	—

Répartition des patients EO+ selon la stratification de la calcémie

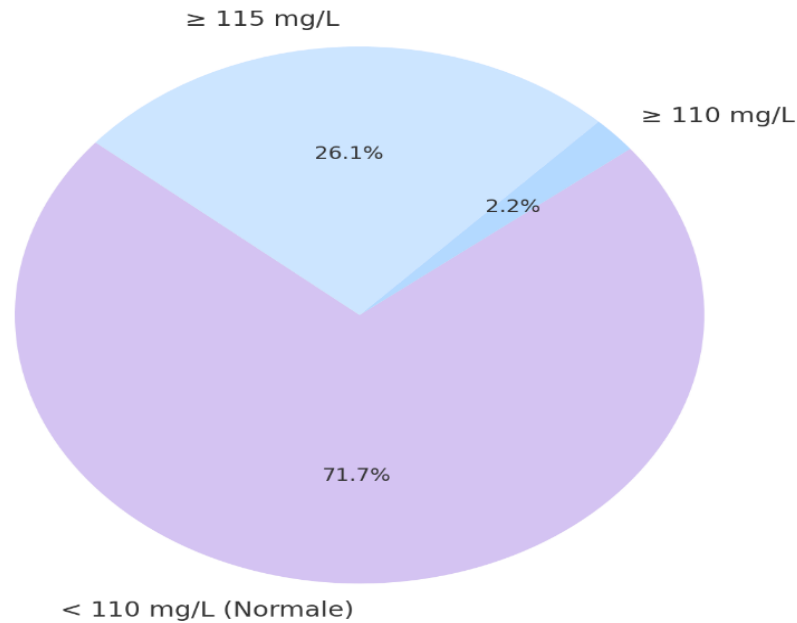


Figure 15: Répartition des patients EO+ selon la stratification de la calcémie

Cette analyse met en évidence une différence marquée du profil phosphocalcique selon la présence d'événements osseux. Les patients du groupe EO⁺ présentent une calcémie significativement plus élevée en moyenne ($p = 0,001$) et en médiane ($p = 0,007$) comparée au groupe EO⁻ ainsi que des taux de calcémie significativement plus élevés, avec un tiers d'entre eux atteignant une hypercalcémie sévère (≥ 115 mg/L) (**Figure 15**), absente dans le groupe EO⁻. À l'inverse, le statut en vitamine D reste comparable entre les deux groupes, avec une proportion élevée de déficits modérés à sévères, traduisant une carence fréquente mais non discriminante.

2.1.8 Étude du bilan pronostique

Le bilan pronostique initial est d'une importance capitale dans l'évaluation des patients atteints de MM. Il permet de stratifier le risque, d'orienter les décisions thérapeutiques et d'anticiper l'évolution de la maladie. Parmi les paramètres couramment analysés, les taux d'albumine, de LDH, de bêta-2 microglobuline, ainsi que la présence d'un syndrome inflammatoire biologique tel que la CRP. Ces éléments sont intégrés dans les scores pronostiques standards, notamment le système ISS et sa version révisée (R-ISS). L'analyse comparative de ces biomarqueurs entre les groupes EO⁺ et EO⁻ permet de mieux comprendre l'impact des événements osseux sur la charge tumorale et le pronostic biologique. Les résultats de notre cohorte sont présentés dans le **tableau 11**.

Tableau 11: Comparatif du bilan pronostique des groupes EO+ vs EO– au diagnostic

Paramètres	EO–	EO+	Total	p
Taux d'albumine(g/L)				
Moyenne	32,74	30,43	31,92	0,068
Médiane	33	32	33	
<35 g/L	34,9%	19,6%	29,5%	0,073
LDH élevée	23,2%	28,3%	25,0%	0,523
CRP +	38,6%	52,2%	43,4%	0,135
Bêta-2micro(g/L)	EO-	EO+	Total	
Moyenne ± ET	6,75 ± 6,37	7,94 ± 5,29	7,20 ± 5,94	
Médiane VE	4,48 [5-77]	6,22 [9-70]	5,35	
B2M <3.5	32,0%	24,4%	29,3%	0,309
B2M 3.5–5.5	29,3%	22,0%	26,7%	0,103
B2M >5.5	38,7%	53,7%	44,0%	0,298

B2M: Bêta-2micro: β_2 -microglobuline: bêta-2 microglobuline

L'analyse des marqueurs pronostiques ne met pas en évidence des différences notables entre les groupes concernant l'albumine ($p=0,068$), LDH ($p= 0,523$), CRP ($p=0,135$). La bêta-2 microglobuline, marqueur important du pronostic dans le MM, montre une médiane plus élevée dans le groupe EO⁺ (6,2 vs 4,4 mg/L), avec une proportion plus importante de patients classés en haut risque (>5,5 mg/L) dans ce groupe (53,7 % vs 38,7 %), bien que la différence ne soit pas significative ($p = 0,298$). Ces résultats suggèrent une charge tumorale possiblement plus importante chez les EO⁺, sans preuve statistique définitive. Cette tendance est également illustrée par la boîte à moustaches, qui met en évidence une distribution plus étendue et une asymétrie prononcée dans le groupe EO⁺, traduisant une plus grande hétérogénéité des taux de β_2 -microglobuline. (**Figure16**).

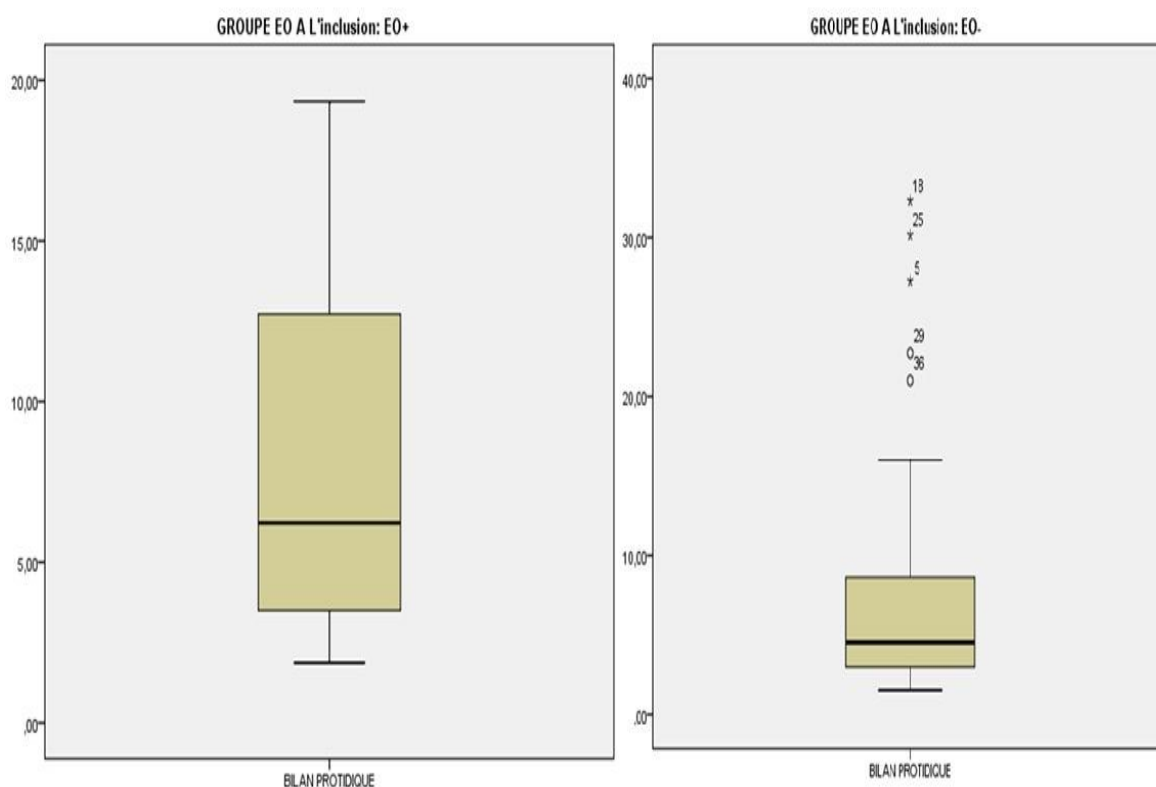


Figure 16: Boîte à moustaches de la β_2 -microglobuline selon les groupes EO+ et EO-

2.1.9 Bilan radiologique

L'exploration radiologique constitue une étape essentielle dans l'évaluation diagnostique des patients suivis pour MM. Elle permet d'objectiver les lésions osseuses, de déterminer leur étendue, leur sévérité, et d'orienter la prise en charge thérapeutique. Dans cette section, nous analysons comparativement la fréquence des différents examens réalisés, la stratification du nombre de lésions, et la nature des atteintes osseuses dans les groupes au moment du diagnostic. Les lésions de type fracture, compression médullaire et épидурite, bien qu'identifiées à l'imagerie, ne sont pas détaillées ici car elles font l'objet d'un chapitre spécifique sur les événements osseux. Les pourcentages présentés restent calculés par rapport à la cohorte globale. Les résultats sont regroupés dans le **tableau 12**.

Tableau 12: Etude du bilan radiologique dans les deux groupes au diagnostic

Paramètres radiologiques	EO-	EO+	Total	p-value
Type de bilan	n (%)	n (%)	n (%)	
Radio standard	82 (98,8)	46 (100)	128 (99,2)	0,455
TDM rachis	49 (59)	37 (80,4)	86 (66,7)	0,014
IRM pelvi-rachidien	23 (27,7)	24 (52,2)	47 (36,4)	0,006
Scintigraphie osseuse	1 (1,2)	4 (8,7)	5 (3,9)	0,035
TDM low dose	0 (0)	2 (4,3)	2 (1,6)	0,056
Nombre de lésions				
• 1–3 lésions	18 (21,7)	1 (2,2)	19 (14,7)	
• > 3 lésions	65 (78,3)	45 (97,8)	110 (85,3)	0,003
Type de lésions				
• Géodes	82 (98,8)	46 (100)	128 (99,2)	0,455
• Ostéopénie	82 (98,8)	46 (100)	128 (99,2)	0,455
• Plasmocytome	2 (2,4)	8 (17,4)	10 (7,8)	0,002
• Tassements vertebraux	33(40,2)	52 (63)	85(65,8)	0,013

L'analyse radiologique met en évidence des disparités notables entre les groupes EO⁺ et EO⁻. Si les examens standards (radiographie, IRM, scanner) sont globalement bien représentés dans les deux groupes, les patients EO⁺ bénéficient plus fréquemment de bilans approfondis, notamment IRM pelvi-rachidienne et TDM rachis.

L'analyse radiologique met en évidence des différences significatives entre les groupes EO⁺ et EO⁻, en particulier sur certains types de lésions osseuses. Si les anomalies fréquentes telles que les géodes et l'ostéopénie sont quasi constantes dans les deux groupes (présentes chez plus de 99 % des patients), des lésions plus spécifiques apparaissent de manière plus marquée chez les patients EO⁺ (**Tableau 12, Figure 17**).

Ainsi, les plasmocytomes osseux sont significativement plus fréquents dans le groupe EO⁺ (17,4 % vs 2,4 %, $p = 0,002$), de même que les tassements vertébraux (63,0 % vs 40,2 %, $p = 0,013$).

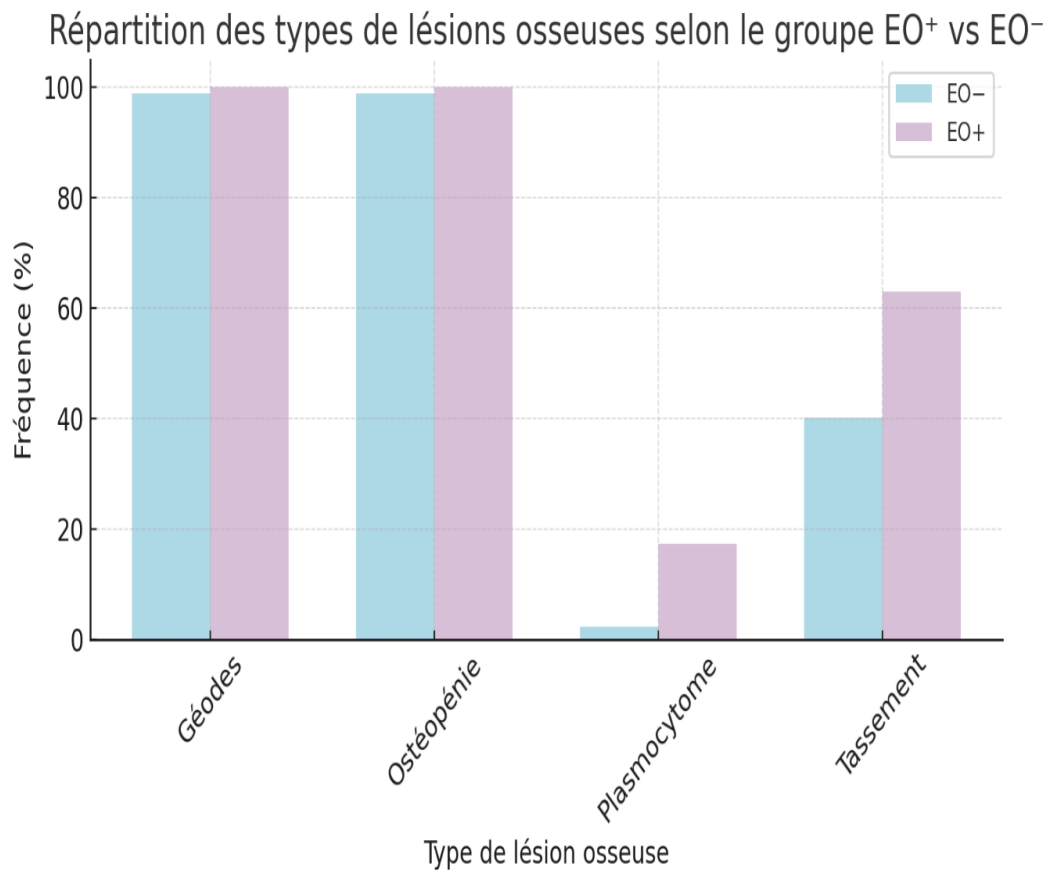


Figure 17: Répartition des principaux types de lésions osseuses à l'imagerie selon le groupe EO⁺ vs EO⁻ (hors fractures, compressions et épидurites)

2.1.10 Classification pronostique

L'évaluation pronostique initiale du MM repose sur plusieurs systèmes de stadification reconnus, destinés à estimer la charge tumorale, la gravité biologique de la maladie et le risque évolutif. Les classifications ISS et R-ISS, qui intègrent respectivement la $\beta 2$ -microglobuline, l'albumine sérique, le taux de LDH et les anomalies cytogénétiques, sont les plus couramment utilisées en pratique. À cela s'ajoute la classification historique de Durie-Salmon, encore utilisée dans certains contextes cliniques pour apprécier l'extension osseuse. Enfin, des formes dites « cliniques à haut risque » peuvent être

identifiées sur la base de critères cliniques cumulatifs, reflétant une présentation agressive de la maladie.

Ce chapitre analyse la répartition des stades pronostiques au sein de notre cohorte et compare leur expression entre les patients avec (EO⁺) et sans (EO⁻) au diagnostic. Le **tableau 13** résume la distribution des différents scores pronostiques dans la cohorte globale et selon les groupes EO⁺ et EO⁻ au diagnostic. Les classifications considérées incluent la forme clinique haut risque, la classification Durie-Salmon (SD), le score ISS, et le score R-ISS.

Tableau 13: Analyse des classifications pronostiques

Paramètres	EO ⁻ (n=83)	EO ⁺ (n=46)	Évaluables	P
Forme haut risque clinique			120	0.044
Oui	45 (59,2%)	34 (77,3%)	79 (65,8%)	
Non	31 (40,8%)	10 (22,7%)	41 (34,2%)	
Stade SD	EO⁻ (n=83)	EO⁺ (n=46)	129	0.529
IIB	1 (1,2%)	0 (0,0%)	1 (0,8%)	
IIIA	61 (73,5%)	31 (67,4%)	92 (71,3%)	
IIIB	21 (25,3 %)	15 (32,6 %)	36 (27,9 %)	
Stade ISS			120	0.116
I	15 (18,1%)	3 (6,5%)	18 (14,0%)	
II	28 (33,7%)	14 (30,4%)	42 (32,6%)	
III	33 (39,8%)	27 (58,7%)	60 (46,5%)	
NP	7 (8,4%)	2 (4,3%)	9 (7,0%)	
Stade R-ISS			120	0.157
I	24 (31,6%)	7 (15,9%)	31 (25,8%)	
II	37 (48,7%)	25 (56,8%)	62 (51,7%)	
III	15 (19,7%)	12 (27,3%)	27 (22,5%)	

Les données mettent en évidence une surreprésentation significative des formes cliniques à haut risque dans le groupe EO⁺ comparé au groupe EO⁻ (77,3 % vs 59,2 %, $p = 0,044$;

n = 120). Concernant la classification de Durie-Salmon, disponible pour l'ensemble de la cohorte (n = 129), aucune différence significative n'est observée entre les deux groupes, bien que le stade IIIB soit plus fréquent chez les EO⁺ (32,6 % vs 25,3 %). De même, les scores ISS (n = 120) et R-ISS (n = 120) ne montrent pas de différence statistique significative, mais une tendance à une répartition des stades plus avancée est notée dans le groupe EO⁺, notamment avec une proportion plus élevée de stades III dans les deux classifications.

2.2 Analyse de l'atteinte osseuse

L'atteinte osseuse constitue l'une des complications les plus fréquentes et invalidantes du MM, résultant de l'interaction complexe entre les cellules tumorales et le microenvironnement osseux. Ce chapitre est consacré à l'analyse détaillée de cette atteinte, en comparant les deux groupes de patients (EO⁺ et EO⁻). L'étude se fera en plusieurs étapes : nous commencerons par évaluer la fréquence de l'atteinte osseuse au diagnostic, en précisant sa typologie initiale. Nous poursuivrons par l'analyse du nombre d'EO initiaux par patient, avant d'aborder les EO survenus au cours de l'évolution, en décrivant leur incidence, leurs délais d'apparition, leur fréquence et leur nature. Enfin, nous étudierons le nombre total d'événements osseux par patient sur l'ensemble du suivi.

2.2.1 Caractéristiques de l'atteinte osseuse initiale au diagnostic

L'exploration de l'atteinte osseuse au moment du diagnostic revêt un intérêt pronostique et thérapeutique majeur dans le MM. Cette section vise à décrire les caractéristiques initiales des lésions osseuses observées dans les deux groupes de patients (EO⁺ et EO⁻), avec une attention particulière portée à la prévalence globale de l'atteinte, à la présence d'une ostéoporose associée, ainsi qu'à l'identification de plasmocytomes osseux. Ces éléments permettent d'apprécier la sévérité et la nature des altérations du squelette dès l'inclusion.

2.2.1.1 Prévalence globale de l'atteinte osseuse au diagnostic

L'atteinte osseuse constitue l'une des manifestations les plus fréquentes du MM. Elle est souvent révélatrice de la maladie et marque une étape importante dans son évaluation initiale. Dans cette partie, nous analysons la prévalence globale des lésions osseuses mises en évidence à l'imagerie initiale, ainsi que leur répartition selon les groupes EO⁺ et EO⁻,

afin d'identifier d'éventuelles différences de présentation squelettique au moment du diagnostic. Les résultats sont regroupés dans le **tableau 14**.

Tableau 14: Prévalence de l'atteinte osseuse à l'imagerie

Présence de lésions osseuses	Cohorte totale (n = 129)	EO⁻ (n = 83)	EO⁺ (n = 46)
Présente	129 (100 %)	83 (100 %)	46 (100 %)
Absente	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)

Dans notre cohorte, l'atteinte osseuse est universellement présente à l'imagerie, observée chez 100 % des patients, sans distinction entre les groupes EO⁺ et EO⁻. Cette homogénéité explique l'absence de variabilité statistique et rend impossible toute comparaison entre les deux groupes. Cette donnée témoigne probablement un diagnostic majoritairement posé à un stade avancé de la maladie, où l'atteinte osseuse est systématiquement présente.

2.2.1.2 Présence d'ostéoporose

L'ostéoporose, reflet de la fragilité osseuse diffuse, constitue une manifestation fréquente dans le MM, bien qu'elle soit rarement un critère diagnostique isolé. Sa présence à l'imagerie participe à l'évaluation de l'atteinte squelettique globale. Le **tableau 15** regroupe les résultats de notre cohorte globale et dans chaque groupe EO au diagnostic.

Tableau 15: Répartition de l'ostéoporose selon le groupe EO

Résultats	EO⁻ n (%)	EO⁺ n (%)	Total n (%)	P
Présence d'ostéoporose	82 (98,8)	46 (100)	128 (99,2)	
Absence d'ostéoporose	1 (1,2)	0 (0)	1 (0,8)	
Total	83 (100 %)	46 (100 %)	129 (100 %)	1,000

La quasi-totalité des patients présentait une ostéoporose à l'inclusion (99,2%) (**figure 18**), sans différence significative entre les groupes EO⁺ et EO⁻ p = 1,000, cela confirme

l'absence de lien statistique entre la présence d'ostéoporose et la survenue d'un événement osseux initial.

Répartition de l'ostéoporose radiologique dans la cohorte

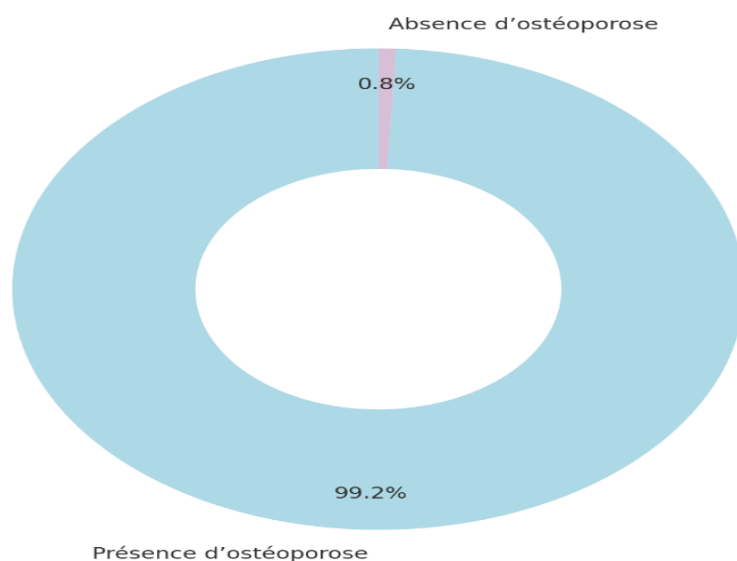


Figure 18: Répartition de l'ostéoporose dans la cohorte

2.2.1.3 Présence du plasmocytome

La survenue de plasmocytomes représente un marqueur d'agressivité dans le MM. Nous avons comparé la fréquence de ces lésions focales entre les groupes de patients avec et sans événements osseux au diagnostic (**Tableau 16**).

Tableau 16: Répartition de la présence de plasmocytome selon le statut EO

Plasmocytome	EO ⁻ (n = 83)	EO ⁺ (n = 46)	Total (n = 129)	P = 0,004
Présence	2 (2,4%)	8 (17,4%)	10 (7,8%)	
Absence	81 (97,6%)	38 (82,6%)	119 (92,2%)	

La présence de plasmocytomes était significativement plus fréquente chez les patients du groupe EO⁺ (17,4 %) comparativement au groupe EO⁻ (2,4 %), avec une différence statistiquement significative (p = 0,004).

2.2.2 Évènements osseux au moment du diagnostic

2.2.2.1 Fréquence des événements osseux inauguraux au diagnostic

Les événements osseux inauguraux (EO) au diagnostic représentent une manifestation fréquente et significative du myélome multiple. Ils regroupent toutes les complications osseuses survenues dans l'année précédant le diagnostic ou dans les 60 jours suivant celui-ci. Les patients ayant présenté au moins un EO dans cet intervalle ont été classés dans le groupe EO⁺ à l'inclusion. (**Tableau 17**)

Tableau 17: Fréquence des EO inauguraux au diagnostic dans la cohorte

Groupes	Effectif	Pourcentage
EO+	46	35,7 %
EO-	83	64,3 %
Total	129	100 %

Au sein de la cohorte étudiée (N = 129), 46 patients (35,7 %) ont présenté un événement osseux inaugural au diagnostic. Cette proportion souligne l'importance des atteintes osseuses dès la phase initiale de la maladie. À l'inverse, 64,3 % des patients étaient classés EO⁻, sans complication osseuse identifiée à l'inclusion.

2.2.2.2 Typologie des EO au diagnostic

L'atteinte osseuse constitue une manifestation fréquente et souvent inaugurale du MM, responsable d'un ensemble d'événements osseux pouvant compromettre significativement la qualité de vie des patients. Dans cette analyse, nous avons examiné la répartition des types d'EO survenus au moment du diagnostic (EO inauguraux) chez les patients présentant une atteinte osseuse documentée, en tenant compte à la fois des événements isolés et des combinaisons typiques. Les résultats sont regroupés dans les **tableaux 18 et 19**.

Tableau 18: Répartition des événements osseux inauguraux simples dans la cohorte (n=129)

Type d'EO	Nombre d'évènements (n)	%
Fracture	22	17.1
Compression	3	2.3
Épidurite	7	5.4
Chirurgie	5	3.9
Radiothérapie	11	8.5
Hypercalcémie	16	12.4
Total	64	49,6

Tableau 19: Répartition des combinaisons d'EO inauguraux dans la cohorte (n=129)

Types combinés d'EO	Pts (n)	(%)
Compression + Épidurite	6	4.7
Fracture + Compression + Épidurite	1	0.8
Hypercalcémie + Fracture + Chirurgie	5	4.2
Fracture + Chirurgie + Radiothérapie	7	6.2

Dans la cohorte au diagnostic, les événements inauguraux les plus fréquents sont les fractures osseuses (17,1 %) et l'hypercalcémie (12,4 %), suivies de la radiothérapie (8,5 %), l'épidurite (5,4 %), la chirurgie (3,9 %) et la compression médullaire (2,3 %). Ces résultats confirment la prédominance des lésions osseuses destructrices dès l'inclusion.

Par ailleurs, plusieurs patients présentent des événements combinés dès le diagnostic, reflétant une atteinte osseuse multifocale sévère. Les associations les plus représentées incluent : fracture + chirurgie + radiothérapie (6,2 %) et hypercalcémie + fracture + chirurgie (4,2 %), témoignant de situations complexes nécessitant une prise en charge multidisciplinaire dès le début du traitement.

La **figure 19** illustre la répartition typologique des différents événements osseux inauguraux par rapport au nombre total d'événements recensés dans le groupe EO au diagnostic. ()

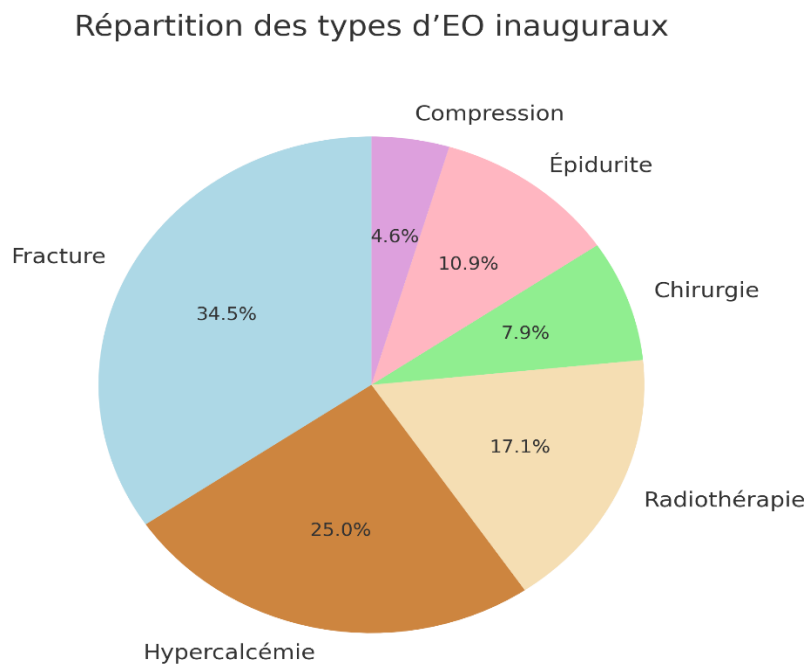


Figure 19: Répartition typologique des événements osseux dans le groupe Eo+ au diagnostic (n=46)

2.2.2.3 Nombre des EO par patient au diagnostic

Distribution du nombre d'événements osseux inauguraux (EO⁺)

Chez les patients présentant des événements osseux inauguraux (EO⁺) au diagnostic, il est pertinent de quantifier le nombre d'atteintes osseuses simultanées afin d'évaluer la sévérité initiale de l'atteinte. (**Tableau 20**)

Tableau 20: Distribution du nombre d'événements osseux inauguraux (EO⁺) par patient

Effectif total (EO⁺)	46
Moyenne	1,96
Médiane	2,0
Minimum	1
Maximum	4

Ces résultats montrent qu'au sein du groupe EO⁺, chaque patient présente en moyenne près de deux événements osseux simultanés dès le diagnostic, traduisant souvent une atteinte multifocale inaugurale.

2.2.3 Survenue des EO au cours de l'évolution

2.2.3.1 La fréquence globale de survenue d'un EO au cours de l'évolution

La classification des patients selon leur statut osseux (présence ou absence d'événements osseux, EO) a été réalisée à deux moments clés : au diagnostic (inclusion) et à la date de point. L'étude entre ces deux points permet d'évaluer la dynamique évolutive de l'atteinte osseuse au cours du suivi. (**Tableau 21**)

Tableau 21: La fréquence globale de survenue d'un EO au cours de l'évolution

Groupes EO	À l'inclusion n (%)	À la date de point n (%)
EO ⁻	83 (64,3)	75 (58,1)
EO ⁺	46 (35,7)	54 (41,9)
Total	129(100)	129 (100)

On observe que 64,3 % des patients étaient EO⁻ à l'inclusion (n = 83), contre 58,1 % à la date de point (n = 75), traduisant la survenue d'événements osseux secondaires au cours de l'évolution. Inversement, la proportion de patients EO⁺ est passée de 35,7 % (n = 46) à 41,9 % (n = 54), témoignant d'une augmentation cumulative de la charge osseuse.

2.2.3.2 Délais médians de survenue du premier EO

Chez les patients atteints de MM, une proportion non négligeable de patients ne présente pas d'événement osseux (EO) au diagnostic. L'évolution ultérieure de ces patients reste mal caractérisée. Afin de mieux définir la dynamique de survenue d'un EO chez les patients initialement classés EO⁻, et de définir le délai médian de survenue d'un EO une analyse de survie a été réalisée selon la méthode de Kaplan-Meier.

L'analyse a inclus tous les patients évalués comme EO⁻ à l'inclusion (n = 83). L'événement d'intérêt était la survenue d'un premier EO au cours du suivi. Les patients n'ayant pas présenté d'événement ont été censurés à la date de point. Le temps était mesuré en mois depuis l'inclusion. Les résultats sont représentés dans le **tableau 22**.

Tableau 22: Survenue d'EO au cours de l'évolution chez les patients EO⁻

Indicateur	Valeur
Nombre total de patients EO ⁻	83
Nombre d'événements (EO)	8 (9,6 %)
Nombre de censures	75 (90,4 %)
Moyenne du délai de survenue	22,4 mois (IC95 % : 21,3 – 23,5)
Médiane	Non atteinte

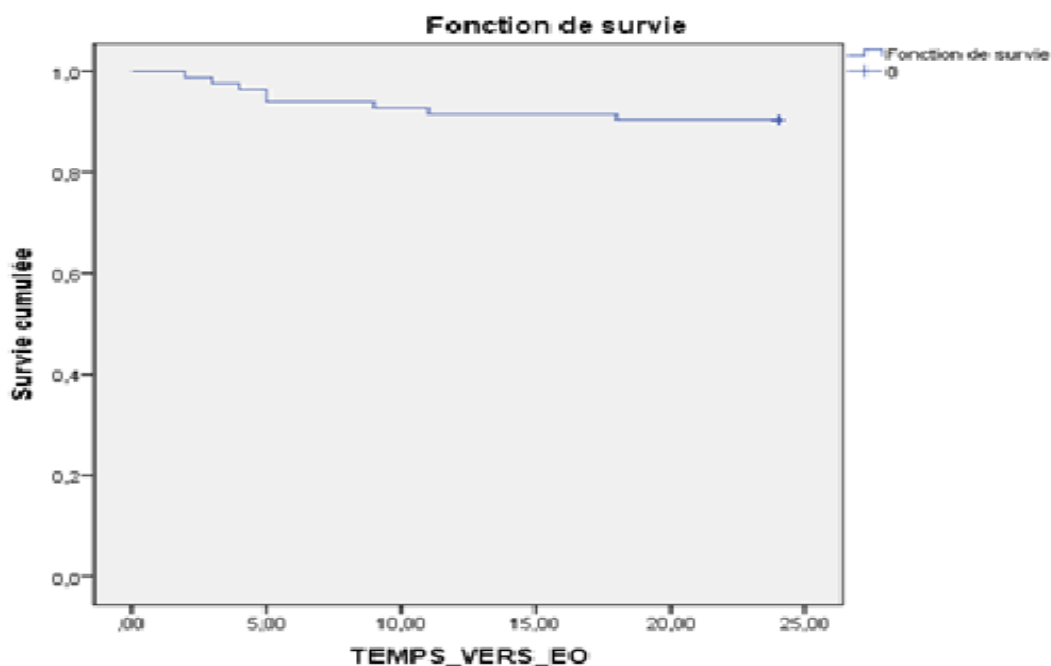


Figure 20: Courbe de survie sans EO (Kaplan-Meier)

La courbe présente une survie cumulée supérieure à 90 % à 24 mois pour le groupe EO⁻. L'analyse de survie montre que la grande majorité des patients EO⁻ à l'inclusion n'ont pas présenté d'événement osseux au cours des deux premières années de suivi (**figure 20**). La médiane n'est pas atteinte. La durée moyenne estimée avant apparition d'un EO est de 22,4 mois (IC95 % : 21,3 – 23,5) pour 8 patients. Cette survie prolongée sans atteinte osseuse traduit une stabilité osseuse importante dans ce sous-groupe. Parmi les 8 patients du sous-groupe EO⁻ qui ont présenté un EO au cours de l'évolution, 6 switches sont survenus durant la première ligne du traitement.

2.2.3.3 Incidence cumulée du premier EO

Dans le cadre de notre étude, nous avons évalué spécifiquement l'incidence des EO secondaires chez les patients initialement classés EO⁻ au diagnostic. Cette analyse permet de déterminer la probabilité de survenue d'un premier événement osseux au cours du suivi, en s'appuyant sur une méthode de Kaplan-Meier centrée sur le temps depuis le diagnostic. L'incidence cumulée a été extraite aux points temporels de 3, 6, 12 et 24 mois. Le **tableau 23** regroupe nos résultats.

Tableau 23: Incidence cumulée des événements osseux secondaires

Temps (mois)	Incidence cumulée	Erreur standard	IC 95% inférieur	IC 95% supérieur
3	1,2 %	1,2 %	0,2 %	8,3 %
6	2,4 %	1,7 %	0,5 %	11,2 %
12	6,0 %	2,6 %	2,2 %	15,7 %
24	9,6 %	3,2 %	4,6 %	19,4 %

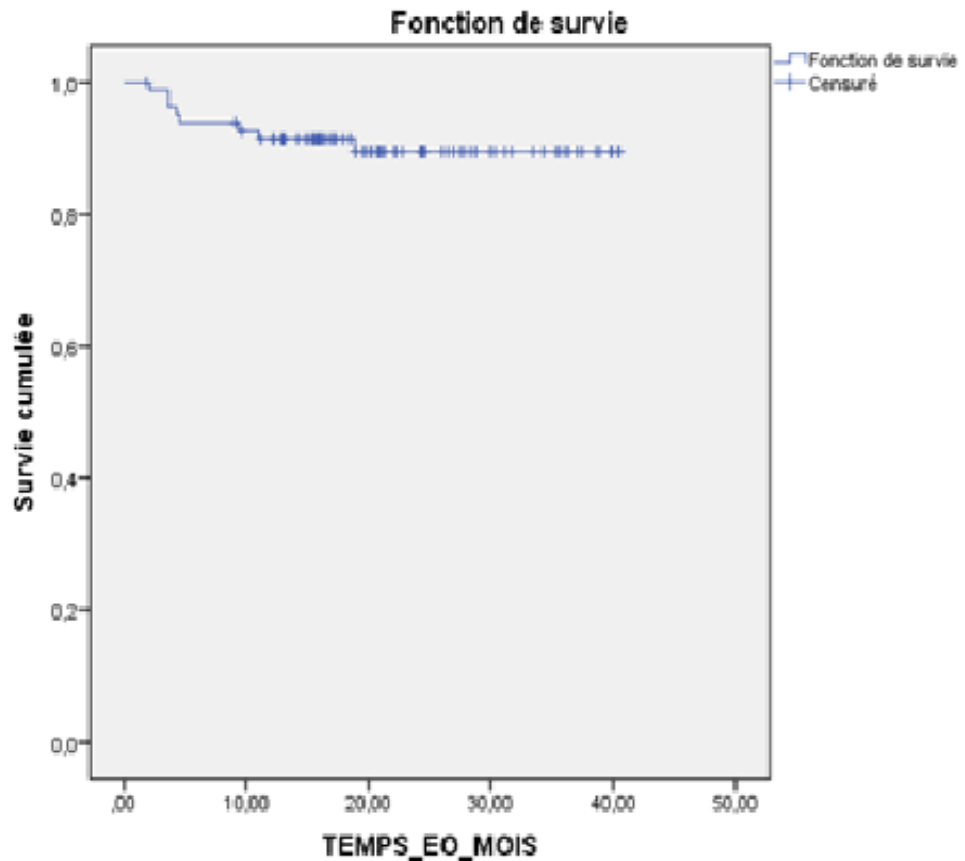


Figure 21: Courbe de survie Kaplan-Meier pour les EO secondaires

L'analyse met en évidence une incidence cumulative des EO secondaires relativement faible chez les patients initialement EO-, avec un taux de 9,6 % à 24 mois. La majorité des événements surviennent précocement, avec une montée progressive de la courbe jusqu'au 12^{ème} mois, puis une stabilisation. Ce profil suggère un risque modéré d'instabilité osseuse secondaire dans ce sous-groupe.

2.2.3.4 Typologie des événements osseux survenant au cours de l'évolution

Chez les patients initialement classés EO- à l'inclusion mais ayant développé un événement osseux (EO) au cours du suivi, il est important d'examiner la nature de ces atteintes osseuses afin de mieux comprendre leur impact et leur gravité. L'analyse porte ici sur les 8 patients EO- devenus EO+ à la date de point. (**Tableau 24**)

Tableau 24: Typologie des événements osseux survenus au cours de l'évolution

Type d'événements osseux	Effectif (n)	Pourcentage (%)
Radiothérapie	4	50 %
Fractures pathologies	2	25 %
Compression médullaire	1	12,5 %
Compression + épidurite	1	12,5 %
Total	8	100,0 %

2.2.3.5 Nombre total des EO par patient sur l'ensemble de la période

L'analyse du nombre total d'événements osseux (EO) par patient à la date de point permet de mieux appréhender la charge osseuse au cours de l'évolution de la maladie. Seuls les patients classés EO+ à la date de point (n =54) ont été retenus pour ce calcul. (**Tableau 25**).

Tableau 25: Événements osseux totaux par patient à la date de point

Paramètre	Effectif (N)	Moyenne	Médiane	Écart-type	Minimum	Maximum
Nb EO	54	2,57	2	1,86	1	11

Les patients EO+ à la date de point présentent en moyenne 2,6 événements osseux (médiane = 2). La distribution est asymétrique, avec une valeur maximale à 11 EO. Cette hétérogénéité témoigne d'une variabilité interindividuelle importante dans la survenue des complications osseuses.

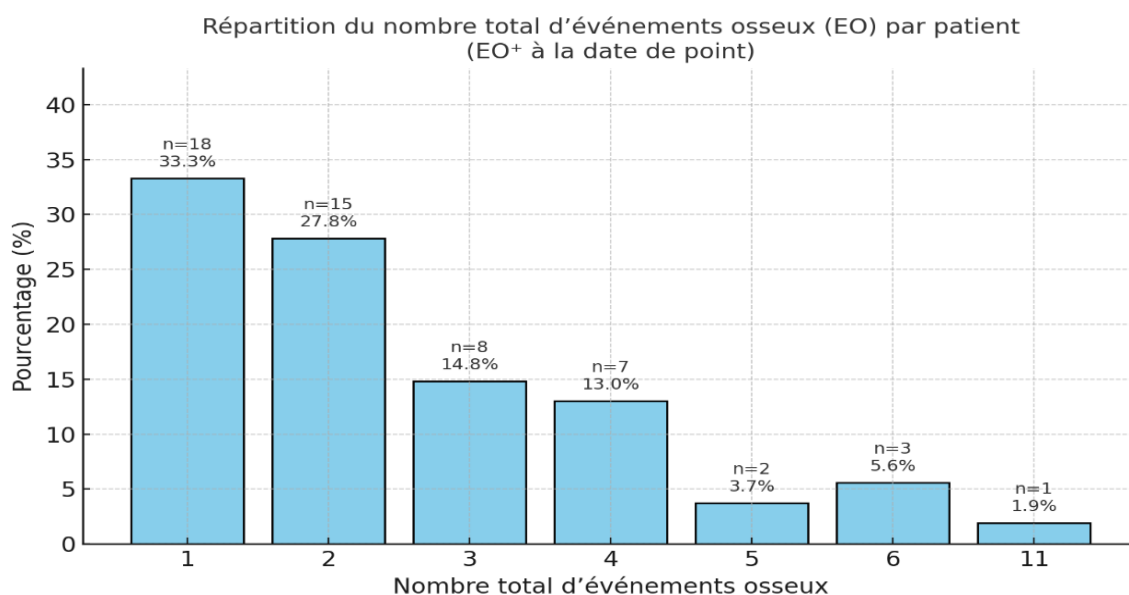


Figure 22: Nombre total d'événements osseux (NB_EO_TOTAL)

La **figure 22** illustre le nombre de patients en fonction du nombre d'événement osseux à la date de point. La **figure 23** représente la distribution du nombre total de EO par patient à la DDP, elle montre une distribution centrée autour d'une médiane à 2 événements osseux par patient. L'intervalle interquartile (IQR) s'étend de 1 à 3 EO, ce qui indique une charge osseuse modérée pour la majorité des patients EO⁺. La présence d'un point aberrant identifié (patient n°31), ayant présenté 11 événements osseux, indique une hétérogénéité importante dans certains cas cliniques. Cette valeur, bien que rare, souligne l'existence de formes particulièrement agressives ou compliquées.

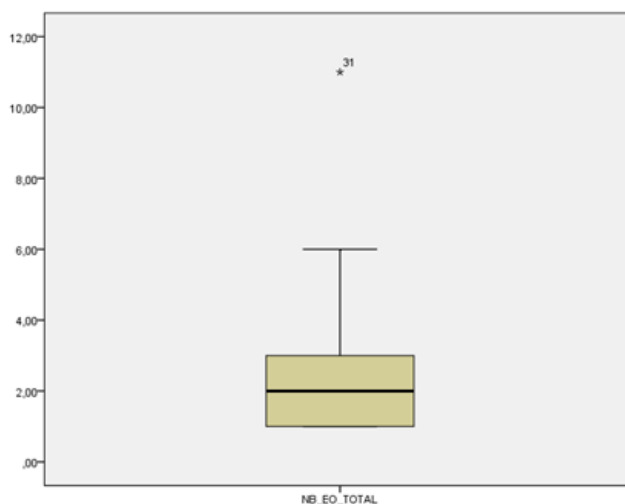


Figure 23: Distribution du nombre total de EO par patient à la DDP

2.3 Prise en charge thérapeutique

Ce chapitre détaille les modalités de prise en charge thérapeutique reçues par les patients de la cohorte, incluant les traitements symptomatiques et spécifiques du myélome, ainsi que l'évaluation de la réponse thérapeutique et son lien avec les événements osseux.

2.3.1 Prise en charge du traitement symptomatique

2.3.1.1 Soins de support osseux

2.3.1.1.1 Traitement anti résorbtif

Le traitement de support osseux constitue un pilier essentiel dans la prise en charge du MM afin de prévenir ou limiter les complications squelettiques. Dans notre cohorte, une majorité de patients a bénéficié d'un traitement par bisphosphonates ou denosumab dès le diagnostic. (**Tableau 26**)

Tableau 26: Traitement antirésorbtif dans la cohorte au diagnostic

Type de TRT	Nombre de pts	Pourcentage (%)
Zometa seul	88	68,2
Denosumab seul	19	14,7
Zometa + Denosumab	21	16,3
Aucun traitement	1	0,8
Total	129	100

L'acide zolédronique (Zometa) reste le traitement de support osseux le plus fréquemment administré, utilisé seul chez plus de deux tiers des patients. Denosumab a été utilisé seul dans 14,7 % des cas, tandis que 16,3 % des patients ont reçu les deux traitements à un moment de leur parcours. Ces données reflètent les pratiques courantes et l'accessibilité thérapeutique dans notre cohorte.

- Traitement anti-résorbtif comparé selon le groupe EO au diagnostic

Nous avons comparé la répartition de ces traitements entre les patients présentant un événement osseux au diagnostic (EO⁺) et ceux sans atteinte osseuse initiale (EO⁻) (**Tableau 27**).

Tableau 27: Traitement antirésorptif comparé selon le groupe EO au diagnostic

Traitements reçus	EO ⁻ (n = 83) n (%)	EO ⁺ (n = 46) n (%)	Total (n = 129) n (%)
Zometa seul	61 (73,5)	27 (58,7)	88 (68,2)
Denosumab seul	10 (12)	9 (19,6)	19 (14,7)
Zometa + Denosumab	11 (13,3)	10 (21,7)	21 (16,3)
Aucun traitement	1 (1,2)	0 (0)	1 (0,8)
Test du χ^2 (ddl = 3)			P = 0,267

Le traitement osseux repose majoritairement sur l'acide zolédronique (Zometa), prescrit seul à 73,5 % des patients EO⁻ et à 58,7 % des patients EO⁺. Une proportion plus élevée de patients EO⁺ a reçu du denosumab seul ou en association (41,3% vs 25,3%). La différence globale de répartition des traitements entre les groupes EO⁺ et EO⁻ n'est pas statistiquement significative (p = 0,267).

- Nombre de cures du traitement anti-résorptif dans la cohorte

Le traitement anti-résorptif constitue le pivot du traitement de la maladie osseuse liée au myélome multiple. Leur administration régulière, souvent mensuelle, est recommandée pendant au moins 12 mois selon les guidelines de l'IMWG¹²², avec une réévaluation au-delà en fonction de la réponse et de la stabilité osseuse. Les **tableaux 28 et 29** regroupent nos résultats.

Tableau 28: Répartition du nombre de cures du traitement anti- résorptif

Nombre de cures	Effectif (n)	%
1-5	13	10.1
6-10	17	13.2
11-15	41	31.8
16-20	58	44.9

**Tableau 29: Répartition du nombre de cures du traitement anti- résorptif
(médiane/moyenne)**

Paramètre	Effectif (N)	Moyenne	Médiane	Écart-type	Minimum	Maximum
Nb de cure	129	13,55	15	4,82	1	20

La moyenne du nombre de cures administrées est de $13,55 \pm 4,82$, avec un minimum de 1 cure et un maximum de 20. Dans notre cohorte, la majorité des patients (76,7 %) ont reçu plus de 11 cures de traitement osseux, avec une médiane de 15 cures (**figure 24**).

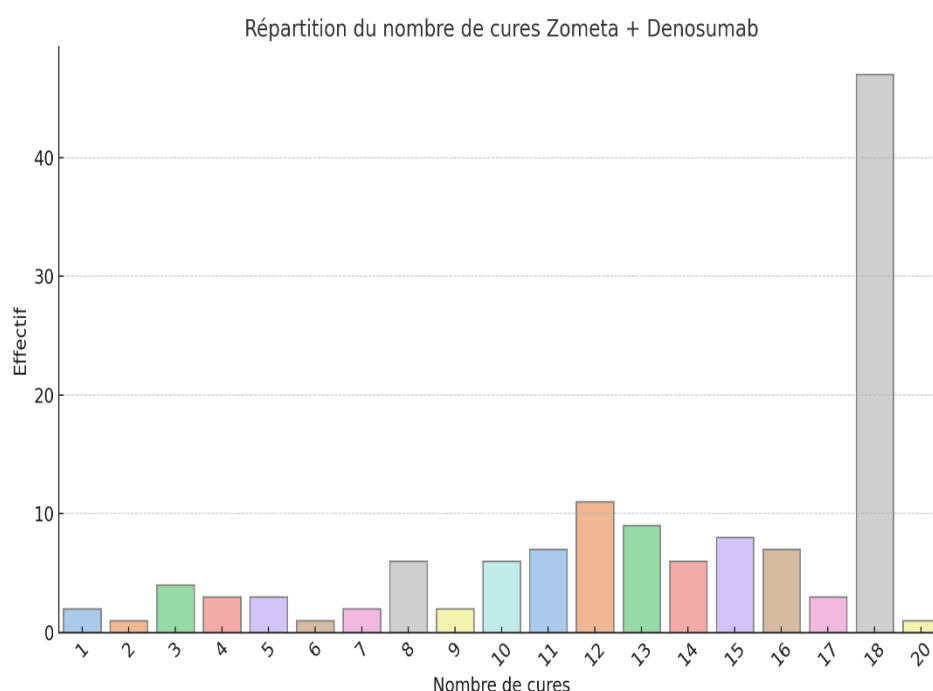


Figure 24: Répartition du nombre de cures Zometa+Denosumab

2.3.1.1.2 Supplémentation en calcium et vitamine D

Dans la prise en charge du MM, la supplémentation en calcium et en vitamine D joue un rôle important dans la prévention des complications osseuses et dans le maintien de l'équilibre phosphocalcique. Nous avons évalué la fréquence de cette supplémentation chez les patients durant leur prise en charge, en comparant les deux groupe EO. (**Tableau 30**).

Tableau 30: Supplémentation en calcium et vitamine D selon le groupe EO

Paramètres	EO ⁻ (n = 83)	EO ⁺ (n = 46)	Total (n = 129)	P
Supplémentation en calcium n (%)	14 (16,9)	4 (8,7)	18 (14)	0,199
Supplémentation en vitamine D n (%)	83 (100)	39 (84,8)	122 (94,6)	0,001

La supplémentation en calcium a été rapportée chez 16,9 % des patients EO⁻ et 8,7 % des patients EO⁺, sans différence statistiquement significative ($p = 0,199$). La supplémentation en vitamine D était plus fréquente dans le groupe EO⁻ (100 %) que dans le groupe EO⁺ (84,8 %), avec une différence statistiquement significative ($p = \mathbf{0,001}$).

2.3.1.2 Prise en charge antalgique

La douleur est un symptôme fréquent au diagnostic et au cours du suivi des patients, en lien avec les lésions osseuses et la prolifération tumorale. Le recours aux traitements antalgiques constitue ainsi une composante essentielle des soins de support dès l'initiation de la prise en charge. Cette analyse décrit la fréquence et la nature des antalgiques utilisés dans la cohorte, et compare les profils thérapeutiques entre les groupes EO⁺ et EO⁻. Les résultats sont regroupés dans les **tableaux 31 et 32**.

Tableau 31: Recours global aux traitements antalgiques (n = 129)

Traitement antalgique	n pts	%
Oui	118	91,5
Non	11	8,5
Total	129	100

Tableau 32: Répartition des types d'antalgiques selon le groupe EO

Type d'antalgique	EO ⁻ (n = 64)	EO ⁺ (n = 54)	Total (n = 118)	P-value
Doliprane	3 (4,7 %)	1 (1,9 %)	4 (3,4 %)	
Codoliprane	54 (84,4 %)	23 (42,6 %)	77 (65,3 %)	
Codoliprane + Tramadol	7 (10,9 %)	23 (42,6 %)	30 (25,4 %)	
Codoliprane + Tramadol + Temgesic	0 (0 %)	7 (13,0 %)	7 (5,9 %)	
Total	64 (100 %)	54 (100 %)	118 (100 %)	P = 0,003

Le recours aux traitements antalgiques est massif dans la cohorte, avec 91,5 % ayant reçu au moins un traitement antalgique, traduisant la fréquence élevée de douleurs osseuses. Cependant, la typologie des antalgiques prescrits diffère significativement entre les groupes EO⁻ et EO⁺ (**p = 0,003**).

Chez les patients EO⁻, la prise en charge antalgique repose principalement sur une monothérapie par doliprane 4,7 % ou codoliprane (84,4 %), avec un usage très limité du tramadol ou du temgésic. À l'inverse, les patients EO⁺ bénéficient plus fréquemment d'une association codoliprane + tramadol (42,6 %) et, dans 13 % des cas, d'une escalade jusqu'à l'usage du temgésic (buprénorphine).

2.3.1.3 Interventions directes sur les EO chirurgie et radiothérapie

La prise en charge des EO au cours du MM repose non seulement sur les traitements systémiques antitumoraux, mais également sur des interventions locales ciblées visant à soulager les symptômes, prévenir les complications mécaniques et améliorer la qualité de vie. Parmi ces approches, deux formes d'intervention directe sont couramment utilisées : la chirurgie osseuse, indiquée en cas de fracture pathologique, instabilité

vertébrale ou compression neurologique, et la radiothérapie, souvent utilisée à visée antalgique ou décompressive dans le cadre de lésions localisées.

2.3.1.3.1. Fréquence du recours à la chirurgie

La chirurgie osseuse est envisagée dans le myélome multiple en cas d'instabilité mécanique, de fracture pathologique ou de compression neurologique menaçante. La fréquence du recours à la chirurgie dans la cohorte globale et parmi les patients EO+ à la date de point est représentée dans les **tableaux 33 et 34**.

Tableau 33:Fréquence du recours à la chirurgie dans la cohorte

Chirurgie osseuse	Effectif (n)	%
Oui	14	10,9
Non	115	89,1
Total	129	100

Tableau 34:Fréquence du recours à la chirurgie dans le sous-groupe EO+

Chirurgie osseuse	Effectif (n)	%
Oui	14	25,9
Non	40	74,1
Total	54	100

Le recours à la chirurgie osseuse concerne 10,9 % des patients de la cohorte globale, et augmente à un quart (25,9 %) chez les patients EO+.

2.3.1.3.2. Intervention chirurgicale osseuse

Les indications opératoires comprennent notamment les instabilités vertébrales, les fractures pathologiques ou les compressions neurologiques. Dans cette section, nous analysons la fréquence des interventions chirurgicales dans la cohorte étudiée en général et plus particulièrement aux patients du groupe EO+ et en détaillant les types de chirurgie réalisées. Le nombre et type d'intervention chirurgicales par patient, chez les patients

EO+ ayant bénéficié au moins un acte chirurgical parmi les 54 EO+, sont résumés dans le **tableau 35 et 36**.

Tableau 35: Nombre interventions chirurgicales par patient EO+

Nombre d'interventions	Nombre Pts (n)	%
0	40	74,1
1	11	20,4
2	1	1,9
4	2	3,7

Tableau 36: Répartition des types de chirurgie osseuse chez les patients EO+

Type de chirurgie	Nombre d'intervention (n)	%
Orthopédique	7	31,8
Neurochirurgie	15	68,2
Total	22	100

Parmi les 54 patients EO+ à la date de point, un total de 22 interventions chirurgicales pour 14 patients, ont été réalisées. La majorité des interventions étaient neurochirurgicales (68,2 %), traduisant une prédominance des atteintes rachidiennes dans ce sous-groupe. On note l'absence de kyphoplastie, vertébroplastie ou autre geste chirurgical spécifique dans la prise en charge de notre série.

2.3.1.3.3. Radiothérapie osseuse

La radiothérapie constitue un pilier essentiel dans la prise en charge des complications osseuses du MM, en particulier dans les situations de douleurs rebelles, de lésions localisées ou de risque compressif. Utilisée principalement à visée antalgique, elle permet un soulagement rapide et ciblé des symptômes. Son indication dépend de la topographie des lésions, de leur sévérité, ainsi que de l'état général du patient. L'analyse suivante explore le recours de cette technique dans notre cohorte, en fréquence globale et selon la dose administrée et la localisation anatomique des irradiations. (**Tableau 37,38,39**)

Tableau 37:Fréquence du recours à la radiothérapie dans la cohorte globale (n=129)

Radiothérapie reçue	Effectif (n)	%
Oui	29	22,5
Non	100	77,5
Total	129	100

Tableau 38:Fréquence du recours à la radiothérapie dans le sous-groupe EO+(n=54)

Radiothérapie reçue	Effectif (n)	%
Oui	29	53,7
Non	25	46,3
Total	54	100

Tableau 39:Type de dose administrée pour 29 pts

Type de dose	n	%
Faible <10 Gy (antalgiques)	21	61,8
12 à 24 Gy (fractionnement mixte)	11	32,4
Élevée >30 Gy (consolidation)	2	5,9
Total	34	100

Trente-quatre séances d'irradiation ont été administrées pour 29 patients dont deux ont reçue plus d'un type d'irradiation.

Tableau 40: Sièges irradiés

Siège irradié	n	%	%
Rachis dorsal	11	29,7	83,8%
Rachis lombaire	10	27	
Dorsolombaire	7	18,9	
Cervicodorsal	1	2,7	
Lombosacré	2	5,4	
Bassin / sacrum / iliaque	3	8,1	16,2%
Membre supérieur	2	5,4	
Crâne	1	2,7	
Total	37	100	100

La majorité des radiothérapies étaient à visée antalgique, avec une dose inférieure à 10 Gy dans plus de 60 % des cas. La localisation dorsale et lombaire sont les sièges d'irradiation les plus fréquents dans notre cohorte. Les autres localisations irradiées sont plus rares.

Sur les 37 irradiations réalisées chez les 29 patients EO⁺ à la date de point, 31 (83,8 %) concernaient des localisations rachidiennes, en particulier le rachis dorsal (29,7 %) et lombaire (27 %). Les sites non rachidiens (bassin/sacrum, membres, crâne) représentaient 16,2 % des irradiations.

2.3.1.3.4. Rééducation fonctionnelle et dispositifs orthopédiques

La rééducation fonctionnelle représente une composante essentielle de la prise en charge du MM, en particulier chez les patients présentant une atteinte osseuse invalidante. L'objectif de cette section est d'évaluer la fréquence du recours à la rééducation, d'analyser les dispositifs orthopédiques utilisés (corset, ceinture) et de comparer ces

paramètres selon la présence ou non d'un événement osseux (EO) au diagnostic (**Tableau 41**).

Tableau 41: Rééducation fonctionnelle et dispositifs orthopédiques

Paramètres	EO– (n, %)	EO+ (n, %)	Total (n, %)	p
Reéducation fonctionnelle				
Oui	33 (39,8)	26 (56,5)	59 (45,7)	0,049
Non	50 (60,2)	20 (43,5)	70 (54,3)	
Corset				
Oui	30 (93,8)	20 (80)	50 (87,7)	0,117
Non	2 (6,2)	5 (20)	7 (12,3)	
Ceinture				
Oui	1 (3,1)	2 (7,7)	3 (5,2)	0,435
Non	31 (96,9)	24 (92,3)	55 (94,8)	
Autre reéducation	2	0	2	

La rééducation a été prescrite chez près de 46 % des patients, avec une fréquence significativement plus élevée dans le groupe EO⁺ ($p = 0,049$). Parmi les dispositifs utilisés, le corset est largement prédominant, utilisé chez plus de 87 % des patients rééduqués. Toutefois, aucune différence significative n'a été retrouvée entre EO⁺ et EO⁻ concernant l'usage du corset ($p = 0,117$). Le recours à la ceinture reste très limité (5,2 %), sans différence significative ($p = 0,435$).

2.3.1.4 Soins de support général

2.3.1.4.1. Prise en charge néphrologique

La prise en charge néphrologique est fréquente chez les patients atteints de myélome multiple, notamment en raison du risque d'atteinte rénale associée à l'hypercalcémie, aux

chaînes légères libres et aux traitements. Cette section évalue la fréquence du suivi néphrologique, les modalités de gestion (surveillance/hydratation, dialyse) et compare leur répartition entre les groupes EO⁺ et EO⁻. (**Tableau 42**)

Tableau 42: Comparaison de la prise en charge néphrologique selon les groupes EO

Paramètres	EO ⁻	EO ⁺	Total	P
Suivi néphrologique				
Oui	36 (43,4%)	26 (56,5%)	62 (48,1%)	0,152
Non	47 (56,6%)	20 (43,5%)	67 (51,9%)	
Dialyse				
Oui	7 (19,4%)	0 (0,0%)	7 (11,3%)	0,017
Non	29 (80,6%)	26 (100,0%)	55 (88,7%)	

On observe que le suivi néphrologique concerne près de la moitié des patients (48,1 %), avec une fréquence plus importante chez les EO⁺, bien que non significative (p = 0,152). La dialyse concerne exclusivement les patients EO⁻ 19,4 %, tandis qu'aucun patient EO⁺ n'en a bénéficié, différence statistiquement significative p = 0,017.

2.3.1.4.2. Transfusion et érythropoïétine

- Nous avons analysé la fréquence de la transfusion (TRF) ainsi que le nombre de culots globulaires (Nb CG) administrés aux patients, comparés entre les groupes au diagnostic. L'objectif est de vérifier si une prise en charge hématologique plus intensive est associée aux patients EO⁺. (**Tableau 43**)

Tableau 43: Analyse de la fréquence de la transfusion ainsi que le nombre de culots globulaires

Paramètres	EO ⁻	EO ⁺	Total	P
Transfusion Nb CG	35 / 83 (42,2%)	18 / 46 (39,1%)	53 / 129 (41,1%)	0,741
Moyenne ± ÉT	3,09 ± 1,52	3,39 ± 1,65	3,19 ± 1,56	-
Médiane VE	3 [0-8]	3 [1-7]	3 [0-8]	0,588

La fréquence globale des transfusions dans la cohorte est de 41,1 %, sans différence significative entre les groupes EO⁺ et EO⁻ (p = 0,741). Le nombre moyen de culots transfusés est légèrement plus élevé chez les patients EO⁺ (3,39 vs 3,09), mais cette différence n'est pas significative (p = 0,588).

Médiane similaire dans les deux groupes ($\approx$ 3 culots). Dispersion légèrement plus élevée chez les EO⁺ (maximum = 7) comparé aux EO⁻ (maximum = 8 mais plus concentrée). Pas de différence significative (p = 0,588).

- Dans l'ensemble de la cohorte (n = 129), 37 patients (28,7 %) ont reçu un traitement par érythropoïétine (EPO) dans le cadre de la prise en charge de l'anémie liée au MM. (Tableau 44)

Tableau 44: Répartition des patients ayant reçu de l'EPO par groupe EO

Groupe EO à l'inclusion	Effectif (n)	%
EO ⁻	28	75,7
EO ⁺	9	24,3
Total	37	100

La comparaison entre les deux groupes montre une tendance non significative (P = 0,088) à une plus grande utilisation de l'EPO chez les patients EO⁻ (33,7 % vs 19,6 %).

2.3.2 Traitement spécifique du MM

2.3.2.1 Traitement de première ligne

2.3.2.1.1 Classe de molécules utilisées en première ligne

Répartition des patients selon le type de molécule utilisée en première ligne

Nous avons analysé la répartition des types de molécules administrées en première ligne selon les groupes EO⁺ et EO⁻ à l'inclusion, afin d'évaluer d'éventuelles différences. Cette analyse permet de mieux comprendre si le type de traitement initial pourrait contribuer à des différences d'évolution ou de réponse thérapeutique entre les deux groupes. (**Tableau 45**)

Tableau 45: Répartition des patients selon le type de molécule utilisée en première ligne

Type de molécule	EO ⁻ (n, %)	EO ⁺ (n, %)	Total (n)	P
IP	31 (37,3%)	8 (17,8%)	39 (30,5%)	
IMID	2 (2,4%)	6 (13,3%)	8 (6,2%)	
IP + IMID	37 (44,6%)	28 (62,2%)	65 (50,8%)	
TC	13 (15,7%)	3 (6,7%)	16 (12,5%)	
P-value globale				0,005

TC : traitement conventionnelle

La répartition des types de molécules utilisées en première ligne montre une prédominance des schémas associant un IP et un IMID dans les deux groupes, particulièrement chez les patients EO⁺ (62,2 %). Les traitements uniquement à base d'IMID sont plus fréquents chez les EO⁺ (13,3 % contre 2,4 % chez les EO⁻), tandis que les protocoles conventionnels ou exclusivement basés sur les IP sont davantage retrouvés dans le groupe EO⁻ (respectivement 15,7 % et 37,3 % contre 6,7 % et 17,8 % chez les EO⁺). Une différence statistiquement significative est retrouvée entre les groupes EO⁺ et EO⁻ concernant le type de traitement de première ligne (**p = 0,005**). Ces choix thérapeutiques sont guidés par la gravité clinique initiale au diagnostic.

2.3.2.1.2 Autogreffe en première ligne

La répartition et les modalités de recours à l'autogreffe selon le sous-groupe EO au diagnostic sont analysées afin d'évaluer l'influence potentielle de cette atteinte sur l'accès à l'autogreffe. Le tableau 46 synthétise les résultats observés dans l'ensemble de la cohorte, ainsi que par sous-groupe.

Tableau 46: Indication et réalisation de l'autogreffe selon le groupe EO

Indication autogreffe	EO- (n=83) n (%)	EO+ (n=46) n (%)	Total (n=129) n (%)
Oui, faite	4 (4,8)	1 (2,2)	5 (3,9)
Oui, refusée	13 (15,7)	10 (21,7)	23 (17,8)
Non indiquée	66 (79,5)	33 (71,7)	99 (76,7)
Indiquée / patient décédé avant	0 (0)	2 (4,3)	2 (1,6)

L'autogreffe a été indiquée chez 30 patients (23,3 %), réalisée chez 5 (3,9 %), refusées chez 23 (17,8 %) et 2 prévues mais non effectuées du fait du décès. Les patients du groupe EO⁺ semblent avoir une tendance à plus d'indication d'une autogreffe (23,9 % d'indication dont 2,2 % réalisée et 21,7 % refusées), comparativement aux EO⁻ (20,5 % d'indication dont 4,8 % réalisées et 15,7 % refusées).

Tableau 47: autogreffes non faites (causes)

Causes	Effectif
Pas de rendez-vous	3
Réponse partielle (RP)	5
Échec thérapeutique	4
Progression	1
Consommation de toxique	2
Comorbidité	1
Radiothérapie déjà réalisée	5
Insuffisance rénale	2

2.3.2.1.3 Évènements osseux en première ligne

- Répartition des événements osseux selon leur moment de survenue chez les patients du groupe EO⁺ à l'inclusion

La classification des événements osseux (EO) selon leur moment de survenue permet d'évaluer la chronologie des complications squelettiques liées au myélome multiple. Trois catégories ont été définies : les EO inauguraux (survenus 12 mois avant ou dans les 60 jours suivant le début de la première ligne), les EO tardifs (après 60 jours), et les EO combinés chez les patients ayant présenté à la fois une atteinte précoce et une récurrence ou progression osseuse ultérieure. Cette stratification aide à mieux caractériser le profil évolutif de l'atteinte osseuse. (**Tableau 48**)

Tableau 48: Répartition des événements osseux selon leur moment de survenue

Moments de survenue des EO	Effectif (n)	%
EO inaugural	24	48
EO tardif	16	32
EO combiné	10	20

Près de la moitié des patients (48 %) ont présenté un EO inaugural, soulignant la fréquence des atteintes osseuses au moment du diagnostic ou précocement après le début du traitement. Les EO tardifs concernent un tiers des patients (32 %), tandis que 20 % ont cumulé une atteinte initiale et une récurrence osseuse.

- Types d'événements osseux (EO) au cours de la première ligne

Les événements osseux (EO) observés au cours de la première ligne ont été regroupés selon leur complexité : lésions uniques, doubles ou associant trois éléments ou plus. Cette stratification permet de mieux apprécier la sévérité des atteintes osseuses et leur caractère potentiellement multifocal. (**Tableau 49**)

Tableau 49: Types d'événements osseux (EO) au cours de la première ligne (L1)

Catégorie de lésion	Effectif (n)	%
1 seule lésion	21	40,4
Fracture	12	
Radiothérapie	4	
Hypercalcémie	4	
Epidurite	1	
2 lésions associées	10	19,2
≥3 lésions combinées	21	40,4
Total	52	100

Parmi les patients ayant présenté un événement osseux au cours de la première ligne, 21 (40,4 %) ont présenté une seule lésion. Ce groupe est composé de :

- 12 cas de fractures pathologiques, représentant 23,1 % de l'ensemble des EO+ L1,
- 4 cas de radiothérapie seule, soit 7,7 %,
- 4 cas d'hypercalcémie isolée, soit également 7,7 %,
- 1 cas d'épidurite isolée, représentant 1,9 %.

Les formes combinées impliquant deux lésions concernent 10 patients (19,2 %), tandis que les formes complexes associant trois manifestations osseuses ou plus concernent 21 patients (40,4 %). Cette répartition met en évidence la fréquence des atteintes multifocales et la sévérité des complications osseuses dès la première ligne de traitement.

- Selon le nombre de EO à la première ligne

L'évaluation du nombre d'événements osseux (EO) au cours de la première ligne de traitement (L1) permet d'apprécier la morbidité osseuse initiale et sa dynamique sous traitement. Dans cette analyse, seuls les patients ayant effectivement présenté un EO durant la L1 sont considérés, elle a été réalisée sur 52 patients.

La moyenne du nombre d'événements osseux par patient pendant la L1 est de $2,21 \pm 1,38$, avec une médiane à 2, traduisant une légère asymétrie à droite. Cette distribution montre également un aplatissement élevé suggérant une concentration centrale avec quelques valeurs extrêmes (jusqu'à 8 EO). L'intervalle de confiance à 95 % indique que la moyenne réelle se situe entre 1,83 et 2,59 EO par patient. (**Figure 25**)

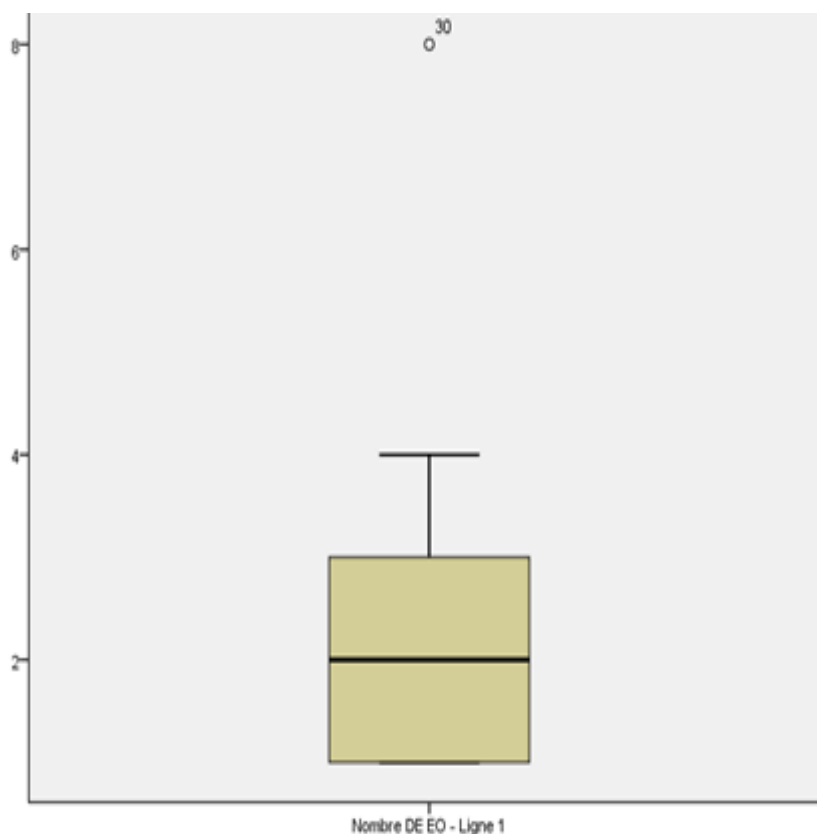


Figure 25: Boxplot – Nombre d'événements osseux pendant L1

2.3.2.2 Traitement des lignes ultérieures

2.3.2.2.1 Motif de changement de ligne

Afin de synthétiser les motifs ayant conduit à un changement de ligne thérapeutique chez les patients de notre cohorte, la **figure 26** présente une répartition en barres empilées à 100 % selon la présence ou non d'événements osseux (EO^+ vs EO^-) pour chaque transition thérapeutique ($L1 \rightarrow L2$, $L2 \rightarrow L3$, $L3 \rightarrow L4$).

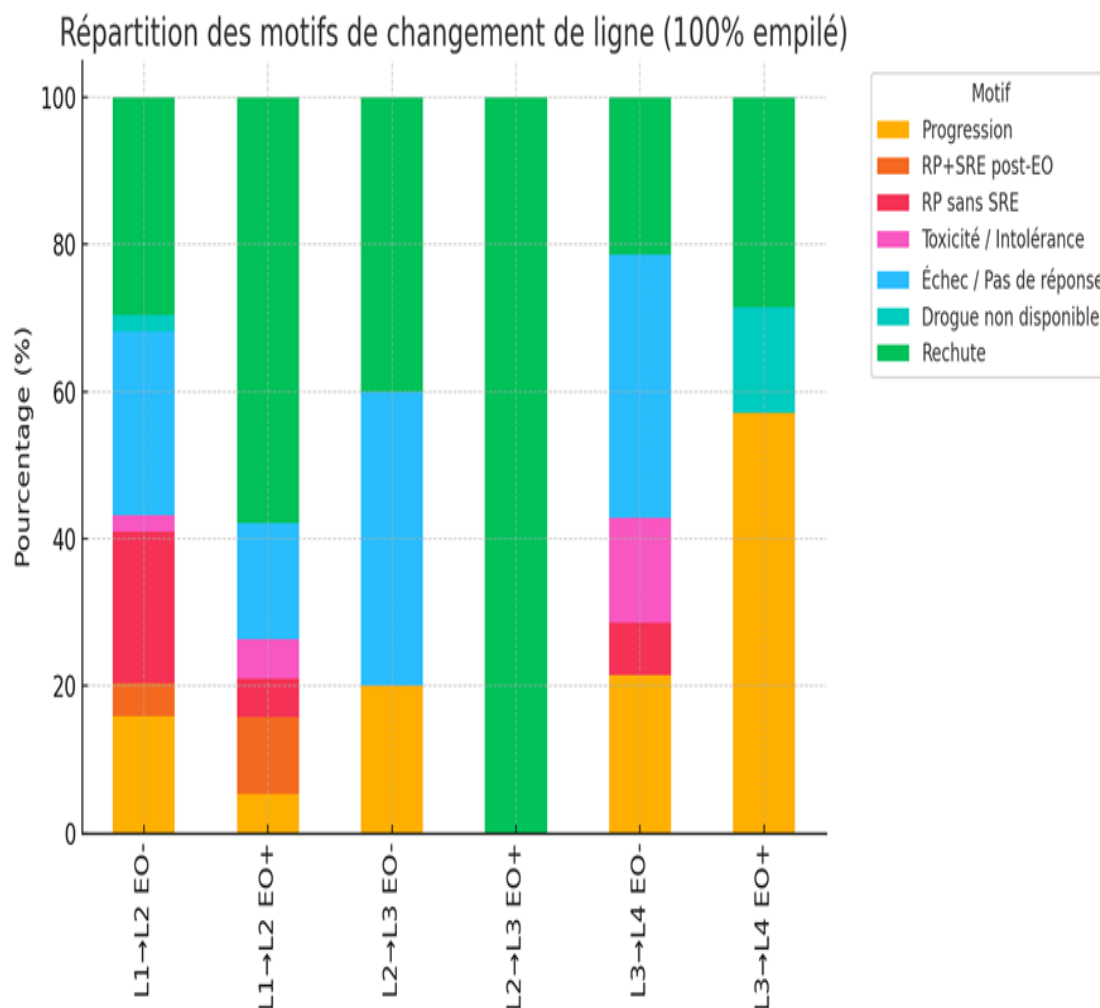


Figure 26: Répartition du motif de changement de ligne

Le graphique montre une répartition contrastée des motifs de changement de ligne entre les groupes EO⁺ et EO⁻. La rechute et la progression restent les causes prédominantes, mais on note une fréquence plus élevée de la progression chez les patients EO⁺ lors du passage de la 3^{ème} à la 4^{ème} ligne. À l'inverse, l'échec thérapeutique est plus représenté chez les EO⁻.

2.3.2.2.2 Nombre de lignes de traitement reçue par patient

Le traitement spécifique du myélome multiple repose sur une succession de lignes thérapeutiques adaptées à l'évolution de la maladie et au profil du patient.

L'analyse du nombre de lignes de traitement reçues par les patients constitue un indicateur pertinent de l'intensité thérapeutique et de la durée de la prise en charge. La comparaison entre les groupes EO⁺ et EO⁻ permet d'évaluer si les événements osseux influencent le parcours thérapeutique du patient. (**Tableau 50**)

Tableau 50: Nombre total de lignes de traitement par groupe EO

Lignes de TRT	EO ⁻ n (%)	EO ⁺ n (%)
0	0 (0)	1(1.9)
1	38 (50.7)	28(51.9)
2	28 (37.3)	15(27.8)
3	5 (6.7)	8(14.8)
4	4 (5.3)	0(0)
5	0(0)	2(3.7)

La majorité des patients EO⁻ 88% ont reçu 1 ou 2 lignes de traitement. Le groupe EO⁺ présente une distribution plus étendue, dont 18,5% ont reçu plus de 2 lignes (3-5). Un patient du groupe EO⁺ n'avait reçu aucune ligne décédée avant toute chimiothérapie.

2.3.2.2.3 Survenue des EO au cours des lignes suivantes

- Nombre de EO par ligne thérapeutique

Nous avons analysé le nombre d'EO au cours des lignes 2, 3 et 4 chez les patients EO⁺ initial. (**Tableau 51**)

Tableau 51: Analyse du nombre d'événements osseux (EO) au cours des lignes 2, 3 et 4 chez les patients EO+

Lignes de TRT	Nb Pt par ligne total	Nb EO Total n (%)	Etat initial des pts (EO-) (EO+)		Moyenne EO total
2 ^{ème} ligne	62	10 (16,1)	2	8	1.4
3 ^{ème} ligne	21	1 (4,8)	0	1	1.0
4 ^{ème} ligne	6	2 (33,3)	1	1	1.0

TRT: traitement

Les résultats suggèrent une persistance d'événements osseux en cours de traitement dans le groupe EO⁺, notamment au cours de la 2^{ème} ligne.

- Typologie des EO par ligne thérapeutique

Nous avons aussi analysé la typologie des EO survenus au cours des lignes 2, 3 et 4 de traitement chez les patients appartenant au groupe EO⁺ à l'inclusion. Les types d'EO ont été regroupés en grandes catégories cliniques pour permettre une lecture synthétique : fracture, compression médullaire, radiothérapie, hypercalcémie, épidurite, chirurgie, et les combinaisons multiples (Plusieurs EO). **(Figure 27)**

Les types de EO sont retrouvés au moment de chaque changement de lignes thérapeutiques seule la radiothérapie est retrouvée dans notre étude au moment de la 3^{ème} ligne de traitement.

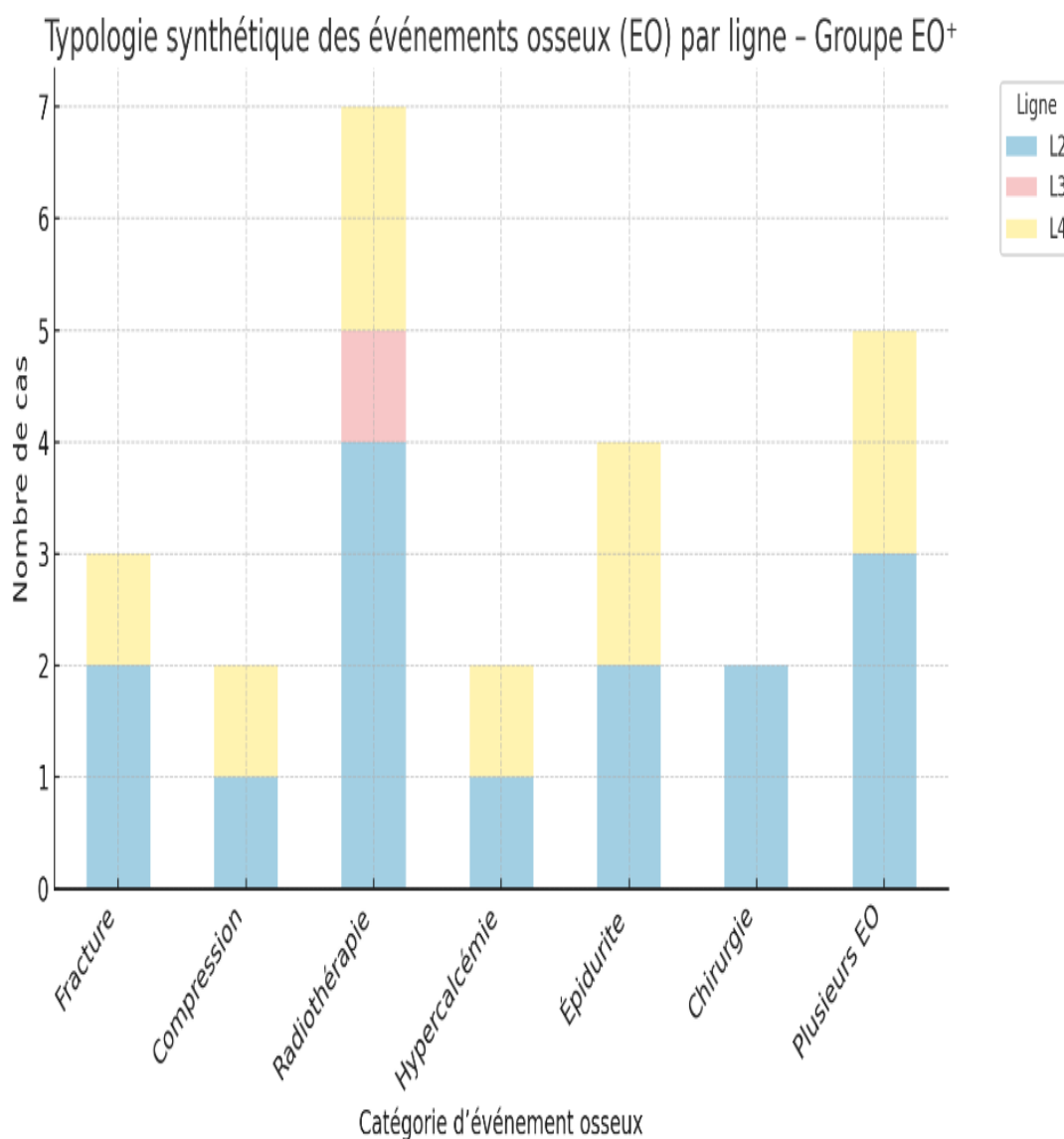


Figure 27: Typologie des EO par ligne dans le groupe EO⁺

2.3.3 Analyse de la réponse thérapeutique

Dans la prise en charge du MM, la réponse au traitement constitue un critère fondamental d'évaluation de l'efficacité thérapeutique. Elle est également un marqueur pronostique déterminant dans la stratification du risque et l'orientation des lignes thérapeutiques ultérieures. Ce chapitre est consacré à l'analyse détaillée des réponses thérapeutiques dans notre cohorte, en s'attachant notamment à évaluer l'influence potentielle des événements osseux inauguraux (EO⁺) sur les profils de réponse observée.

2.3.3.1 Réponse au traitement de première ligne selon le statut EO

La réponse au traitement de première ligne constitue un marqueur pronostique essentiel dans le MM. Elle reflète l'efficacité immédiate de la stratégie thérapeutique initiale, mais également la dynamique tumorale, la sensibilité aux agents utilisés, et potentiellement le profil de la maladie.

Nous avons effectué une analyse de la réponse maximale obtenue au cours de la première ligne thérapeutique, avec une distinction entre les réponses profondes (RC, VGPR), partielles (RP), les échecs thérapeutiques, et les cas non évaluable. Cette analyse est menée en fonction du statut osseux initial (EO⁺ vs EO⁻), afin d'évaluer si la présence d'une atteinte osseuse au diagnostic influence la qualité de la réponse au traitement. Une seconde analyse, binaire, a été menée en regroupant les patients selon la profondeur de la réponse ($\geq$ VGPR vs $<$ VGPR), permettant de mieux cerner l'impact global de l'atteinte osseuse sur l'efficacité thérapeutique initiale. (Tableaux 52 et 53)

Tableau 52: Réponse maximale à la première ligne de traitement

Réponses	EO ⁻ (N=83) n (%)	EO ⁺ (N = 45) n (%)	Total (N = 128) n (%)	P = 0,002
RC	23 (27,7)	11 (24,4)	34 (26,6)	
VGPR	13 (15,7)	10 (22,2)	23 (18)	
RP	29 (34,9)	12 (26,7)	41 (32)	
Échec/non réponse	11 (13,3)	3 (6,7)	14 (10,9)	
PD progression	7 (8,4)	1 (2,2)	8 (6,2)	
Non évaluable	0 (0)	8 (17,8)	8 (6,2)	

Les réponses profondes (RC + VGPR) sont globalement équilibrées entre les deux groupes : 43,4 % pour les EO⁻ contre 46,6 % pour les EO⁺. En revanche, la réponse partielle (RP) est obtenue plus fréquemment chez les EO⁻, de même que les taux d'échec

ou de progression (PD) sont plus élevés dans ce groupe. Le taux de “non évalués”, exclusivement retrouvé chez les patients EO+ (17,8 %). L’analyse statistique confirme que la distribution des réponses est significativement différente entre les deux groupes (**p = 0,002**).

Tableau 53: Réponse maximale binaire à la première ligne de traitement

Catégories	EO– (n = 83) n (%)	EO+ (n = 45) n (%)	Total (n = 128) n (%)	P=0,720
Bonne réponse (≥ VGPR)	47 (56,6)	24 (53,3)	71 (55,5)	
Mauvaise réponse (< VGPR)	36 (43,4)	21 (46,7)	57 (44,5)	

Aucune différence significative n’est retrouvée dans l’analyse binaire des réponses (p = 0,720).

2.3.3.2 Meilleure réponse globale obtenue

L’évaluation de la réponse globale, c’est-à-dire la meilleure réponse atteinte au cours de l’ensemble des lignes de traitement, constitue un indicateur important de l’efficacité des stratégies successives. Elle permet de tenir compte non seulement de la réponse initiale, mais également de la capacité de rattrapage des lignes ultérieures.

Pour cela nous avons effectué une analyse de la réponse globale en distinguant les patients selon leur statut osseux initial (EO⁺ vs EO⁻), afin d’explorer si la présence d’un EO inaugural peut influencer durablement la profondeur ou la qualité de la réponse au traitement au fil de l’évolution. L’ensemble des résultats obtenus sont regroupés dans les (Tableaux 54 et 55).

Tableau 54: Meilleure réponse toutes lignes de traitement confondues

Réponses	EO ⁻ (n = 83)	EO ⁺ (n = 46)	Total (n = 129)	P=0,001
	n (%)	n (%)	n (%)	
RC	31 (37,3)	13 (28,3)	44 (34,1)	
VGPR	18 (21,7)	11 (23,9)	29 (22,5)	
RP	31 (37,3)	13 (28,3)	44 (34,1)	
Non repondeurs Echec	3 (3,6)	0 (0,0)	3 (2,3)	
Non évaluable	0 (0,0)	9 (19,6)	9 (7)	

L'analyse statistique révèle une différence significative dans la répartition des réponses globales selon le statut EO⁺ ou EO⁻ (**p = 0,001**).

Les réponses profondes (RC + VGPR) sont obtenues dans 59% des cas chez les EO⁻ vs 52,2 % chez les EO⁺. La réponse partielle (RP) est comparable dans les deux groupes (37,3 % vs 28,3 %). Les échecs thérapeutiques (3 patients) ne sont observés que dans le groupe EO⁻. Le taux de non évaluation est exclusivement observé chez les patients EO⁺ (19,6 %).

Tableau 55: Réponse globale binaire observée

Catégories	EO ⁻ (n = 83)	EO ⁺ (n = 37)	Total (n = 120)	P=0,546
	n (%)	n (%)	n (%)	
Bonne réponse	49 (59)	24 (52,2)	73 (56,6)	
Mauvaise réponse	34 (41)	22 (47,8)	56 (43,4)	

Aucune différence significative n'est retrouvée concernant la réponse globale binaire (p=0,546).

2.3.3.3 Suivi périodique de la réponse thérapeutique

2.3.3.3.1 Évaluations cliniques et radiologiques périodiques

Une évaluation clinique, biologique et radiologique a été réalisée pour apprécier l'évolution de la maladie et la tolérance au traitement. Les résultats ont été analysés en comparant les patients selon leur statut osseux initial (EO⁺ vs EO⁻), afin de détecter d'éventuelles différences significatives d'évolution entre les deux groupes à des dates fixes 3, 6, 12 et 24 mois.

Évaluation à 3 mois

Le suivi clinique et paraclinique à trois mois constitue une étape clé dans l'évaluation précoce de la réponse thérapeutique, du contrôle symptomatique, et de l'évolution des paramètres biologiques et radiologiques chez les patients. Les principaux paramètres évalués à 3 mois sont résumés dans le **tableau 56**.

Tableau 56: Évaluations clinique et radiologique à 3 mois

Variables	EO ⁻ (n = 83) n (%)	EO ⁺ (n = 38) n (%)	p-value
PS ≥2 (vs 0–1)	2 (2,4)	10 (26,3)	< 0,001
Douleur osseuse (présente)	42 (50,6)	29 (76,3)	0,008
EVA	1,29 ± 1,48	2,42 ± 1,90	0,001
Calcium (mg/L)	87,72 ± 7,91	88,35 ± 8,08	0,690
Vitamine D (déficit)	38 (45,8)	22 (57,9)	0,224
Hémoglobine < 10 g/dL	8 (9,6)	10 (26,3 %)	0,014
Bilan radiologique disponible	73 (88)	32 (84,2)	0,647
Résultats radiologiques (progression lytique)	10 (13,7)	12 (37,5)	0,009

Globalement, les patients EO⁺ présentent à 3 mois un état général plus altéré, une douleur plus fréquente et plus intense, ainsi qu'une anémie sévère plus fréquente avec une différence statistiquement significative pour tous les paramètres.

Évaluation à 6 mois

L'évaluation à 6 mois représente elle aussi une étape clé dans le suivi des patients MM, l'ensemble des résultats obtenus sont regroupés dans le **tableau 57**.

Tableau 57: Évaluations clinique et radiologique à 6 mois

Paramètres	EO ⁻ n (%)	EO ⁺ n (%)	Total n (%)	p-value
Évaluation faite (%)	80 (69,6)	36 (30,4)	116 / 129 (89,9)	0,625
PS ≥2 (vs 0–1)	4 (5)	8 (22,2)	12 (10,3)	0,005
Douleur osseuse %	39(48,8)	24 (66,7)	63 / 116 (54,3)	0,073
EVA Moyenne± ET	1,19 1,36	1,90 ± 1,74	1,37 ± 1,53	0,020
Hb < 10 g/dL n (%)	26 (32,5)	5 (13,9)	31 / 116 (26,7)	0,037
Ca⁺⁺ Moyenne± ET	90,39 ± 7,74	90,22 ± 7,24	90,34 ± 7,56	0,911
Déficit Vit D n (%)	20 (26)	8 (22,2)	28 / 113 (24,8)	0,320
Contrôle radiologique effectué (%)	13 (16,3)	7 (20)	20 / 115 (17,4)	0,625

Résultats radiologiques	EO ⁻ (n=13) n (%)	EO ⁺ (n=7) n (%)	Total (n=20) n (%)	P=0,115
Stabilité	11 (84,6)	2 (15,4)	13 (65)	
Progression nouvelles lésions lytiques	0 (0)	1 (100)	1 (5)	
Tassement vertébral	1 (33,3)	2 (66,7)	3 (15)	
Compression / Épidurite	1 (50)	1 (50)	2 (10)	
Régression des lésions	0 (0)	1 (100)	1 (5)	

Cette analyse à 6 mois confirme une meilleure évolution clinique et biologique chez les patients EO⁻ initial. Chez les patients EO⁺, des symptômes persistants (douleur, altération PS), et des atteintes osseuses encore actives sont observés. Chez les 20 patients ayant

bénéficié d'un contrôle radiologique, la majorité présentait une stabilité des lésions. Les complications osseuses persistantes (tassement, compression) touchaient surtout les patients EO⁺ cependant sans différence statistiquement significative.

Évaluation à 12 mois

L'évaluation périodique à 12 mois a été réalisée chez 115 patients (89 %) de la cohorte. Les données suivantes comparent les résultats cliniques, biologiques et radiologiques entre les groupes EO. (**Tableau 58**)

Tableau 58: Évaluations clinique et radiologique à 12 mois

Paramètres évalués à 12 mois	EO ⁻ (n=80) n (%)	EO ⁺ (n=35) n (%)	Total (n=115) n (%)	p-value
Évaluation disponible (oui)	80 (96,4)	35 (83,3)	115 (89,1)	—
Douleur osseuse (oui)	38 (47,5)	22 (62,9)	60 (52,2)	0,129
PS ≥2 (vs 0–1)	6 (7,5)	15 (42,8)	21 (18,3)	0,008
Score EVA (moyenne ± ET)	1,19 ± 1,53	1,80 ± 1,75	1,37 ± 1,61	0,061
Hémoglobine < 10 g/dL	20 (25)	13 (37,1)	33 (28,7)	0,177
Vitamine D < 20 ng/mL	14 (18,2)	5 (14,3)	19 (17,3)	0,739
Calcémie (moyenne ± ET, mg/L)	89,9 ± 7,1	91,2 ± 5,8	90,33±6,76	0,265
Évaluation radiologique disponible n (%)	12 (15)	19 (54,3)	31 (27)	< 0,001
Résultats radiologiques	EO ⁻ (n=12) n (%)	EO ⁺ (n=19) n (%)	Total n (%)	P=0,550
Stabilité	6 (50)	8 (42,1)	(45,2)	
Lésion lytique ou tassement	3 (25)	2 (10,6)	5 (16,2)	
Lésions actives complexes	2 (16,6)	4 (21,2)	6 (19,3)	
Consolidation	1 (8,3)	6 (31,6)	7 (22,6)	
Régression des lésions	1 (8,3)	0 (0)	1 (3,2)	

Les patients EO⁺ présentent plus souvent une douleur osseuse persistante, un état général altéré (**p = 0,008**) et une tendance à une EVA plus élevée. Aucune différence significative

n'est observée pour l'anémie, la vitamine D, la calcémie et les profils radiologiques, bien que l'imagerie soit plus souvent réalisée chez les EO-. L'évaluation radiologique à 12 mois montre une prédominance des lésions stables (45,2 %) dans les deux groupes. Les consolidations semblent plus fréquentes dans le groupe EO+ (31,6 % vs 8,3 %), mais sans que cela soit statistiquement significatif (p = 0,550).

Évaluation à 24 mois

L'évaluation clinique, biologique et radiologique à 24 mois permet d'apprécier l'évolution du myélome et les éventuelles séquelles osseuses ou hématologiques persistantes. (Tableau 59)

Tableau 59: Évaluations clinique et radiologique à 24 mois

Paramètres	EO- n (%)	EO+ n (%)	Total n (%)	p
PS 0–1	66 (97,1)	39 (84,8)	105 (91,3)	
PS 2–4	2 (2,9)	7 (15,2)	9 (8,7)	0,049
EVA moyenne (± ET)	2,3 ± 1,1	2,9 ± 1,4	2,5 ± 1,3	0,045
Hb < 10 n (%)	5 (17,9)	6 (27,3)	11 (22,4)	0,621
Hémoglobine moyenne (g/dL)	11,8 ± 1,5	11,4 ± 1,6	11,7 ± 1,5	0,31
Calcémie moyenne (mmol/L)	2,32 ± 0,09	2,28 ± 0,10	2,31 ± 0,09	0,22
Vitamine D moyenne (ng/mL)	23,2 ± 8,3	21,9 ± 7,8	22,7 ± 8,1	0,40
Imagerie disponible n (%)	33 (48,2)	24 (52,2)	57(49,6)	0,78
Résultats imagerie (stabilité/progression)	9 / 1	8 / 2	17 / 3	0,58
Résultats radiologiques	EO- (n=10)	EO+ (n=3)	Total (n=13)	0,085
Stabilité	6 (60)	1 (33,3)	7 (53,8)	
Tassement vertébral	2 (20)	0 (0)	2 (15,4)	
Fracture rupture corticale	1 (10)	0 (0)	1 (7,7)	
Consolidation	0 (0)	2 (66,7)	2 (15,4)	
Régression des lésions	1 (10)	0 (0)	1 (7,7)	

A 24 mois, la majorité des patients des deux groupes conservent un bon état général le PS (0–1). Cependant, les patients EO+ présentent une proportion significativement plus

élevée de PS altéré (15,2 % contre 2,9 % chez les EO⁻), avec une différence statistiquement significative ($p = 0,049$), et une tendance plus fréquente à la persistance de douleurs osseuses. Les paramètres biologiques (Hb, calcémie, vitamine D) restaient globalement comparables entre les deux groupes. La stabilité osseuse est le résultat le plus fréquent dans le groupe EO⁻ 60 %, contre 33,3 % chez les EO⁺. La consolidation est uniquement observée chez les EO⁺ (66,7 %).

2.3.3.3.2 Qualité de réponse à des dates fixes durant le suivi selon le groupe EO à l'inclusion

L'évaluation de la réponse thérapeutique a été réalisée à différentes périodes (3, 6, 12 mois), en distinguant les patients selon leur statut vis-à-vis des événements osseux (EO) au diagnostic. Les réponses ont été catégorisées en six modalités : réponse complète (RC), très bonne réponse partielle (VGPR), réponse partielle (RP), échec élargi (incluant MR, SD et échec), progression (PD), et non évalué. Le **tableau 60** récapitule la distribution de chaque modalité de réponse pour les groupes EO⁻ et EO⁺ à chaque période ainsi que dans l'ensemble de la cohorte.

Tableau 60: Évaluation périodique de la réponse thérapeutique

Réponse	EO ⁻	EO ⁺	Total	<i>p-value</i>
À 3 mois (n = 122)				0,028
RC	3 (3,6 %)	3 (7,7 %)	6 (4,9 %)	
VGPR	6 (7,2 %)	3 (7,7 %)	9 (7,4 %)	
RP	54 (65,1 %)	21 (53,8 %)	75 (61,5 %)	
Échec élargi	15 (18,1 %)	5 (12,8 %)	20 (16,4 %)	
PD	5 (6,0 %)	2 (5,1 %)	7 (5,7 %)	
Non évalué	0 (0 %)	5 (12,8 %)	5 (4,1 %)	
À 6 mois (n = 115)				0,593
RC	6 (7,6 %)	5 (13,9 %)	11 (9,6 %)	
VGPR	22 (27,8 %)	12 (33,3 %)	34 (29,6 %)	
RP	40 (50,6 %)	14 (38,9 %)	54 (47,0 %)	
Échec élargi	4 (5,1 %)	3 (8,3 %)	7 (6,1 %)	
PD	6 (7,6 %)	1 (2,8 %)	7 (6,1 %)	
Non évalué	1 (1,3 %)	1 (2,8 %)	2 (1,7 %)	

Réponse	EO ⁻	EO ⁺	Total	<i>p-value</i>
À 12 mois (n = 114)				0,009
RC	19 (23,8 %)	6 (17,6 %)	25 (21,9 %)	
VGPR	19 (23,8 %)	7 (20,6 %)	26 (22,8 %)	
RP	33 (41,2 %)	10 (29,4 %)	43 (37,7 %)	
Échec élargi	5 (6,3 %)	1 (2,9 %)	6 (5,3 %)	
PD	4 (5,0 %)	10 (29,4 %)	14 (12,3 %)	

À 24 mois (n = 49)				0,683
RC	16 (40,0 %)	6 (66,7 %)	22 (44,9 %)	
VGPR	5 (12,5 %)	1 (11,1 %)	6 (12,2 %)	
RP	14 (35,0 %)	1 (11,1 %)	15 (30,6 %)	
Échec élargi	1 (2,5 %)	0 (0 %)	1 (2,0 %)	
PD	3 (7,5 %)	1 (11,1 %)	4 (8,2 %)	
Non évalué	1 (2,5 %)	0 (0 %)	1 (2,0 %)	

L'analyse montre une distribution significativement différente des modalités de réponse entre les groupes EO⁻ et EO⁺ à 3 mois ($p = 0,028$) et à 12 mois ($p = 0,009$). Les différences ne sont pas significatives aux évaluations à 6 mois ($p = 0,593$) et 24 mois ($p = 0,683$).

2.3.3.4 Évaluation à la date de point (DDP)

2.3.3.4.1 Évaluations cliniques et radiologiques périodiques

Nous avons effectué une évaluation globale des patients à la date de point, incluant les caractères cliniques, biologiques et radiologiques, comparées entre les groupes EO. (Tableau 61)

Tableau 61: Évaluations cliniques et radiologiques DDP

Paramètres	EO ⁻ %	EO ⁺ %	Nb pts n (%)	Effectif Total	P
Évaluation réalisée	(79,1)	(66,7)	93 (72,1)	129	0,023
EG :PS ≥2	(10,3)	(29,2)	14 (15,3)	92	0,026
Douleur osseuse	(41,2)	(41,7)	38 (41,3)	92	0,967
ÉVA Moyenne ± ET	1,37 ± 1,32	2,56 ± 1,88	1,63 ± 1,56	92	0,447
Hb < 10 g/dL	22,1	12,5	(19,6)	92	0,019
Calcémie moyenne	89,64 ± 6,17	90,74 ± 6,36	89,95 ± 6,20	81	0,474
Vit D < 20 ng/mL	6 (10,5)	2 (8,7)	8 (10 %)	80	0,780
Imagerie disponible	11 (16,2)	10 (41,7)	21 (22,8)	92	0,011
Stabilité	2 (28,6)	0 (0)	2 (12,5)	16	
Tassement	3 (42,9)	3 (33,3)	6 (37,5)	16	
Fracture	0 (0)	1 (11,1)	1 (6,2)	16	
Consolidation	1 (14,3)	4 (44,4)	5 (31,2)	16	
Lésions actives complexes	1 (14,3)	1 (11,1)	2 (12,5)	16	0,328

À la date de point, l'analyse comparative entre les groupes EO ne montre pas de différence statistiquement significative pour la majorité des paramètres cliniques et biologiques évalués. Cependant l'état général est plus altéré chez les patients EO⁺ (**p = 0,026**) et le taux d'hémoglobine < 10 g/dl sont significativement plus élevés chez les patients EO⁺ (p = 0,019). L'évaluation radiologique à la date de point est plus fréquemment réalisée chez les patients EO⁺ (41,7 % vs 16,2 %, **p = 0,011**). La typologie des lésions ne diffère pas significativement (p = 0,328), et aucun cas de régression

radiologique n'a été observé. Cependant, La consolidation est plus fréquente chez les EO⁺ (44,4 % vs 14,3 %), bien que les autres types de lésions ne montrent pas de différence significative.

2.3.3.4.2 Évaluation de la réponse thérapeutique à la DDP

L'évaluation de la réponse thérapeutique à la date de point (DDP) permet une évaluation du contrôle de la maladie à long terme. Dans cette analyse, les différentes catégories de réponse ont été comparées entre les patients des deux groupes, afin de déterminer l'éventuel impact pronostique de l'atteinte osseuse inaugurale. Seuls les patients vivants à la DDP ont été inclus dans cette évaluation, soit 93 cas dont 74 présentent une évaluation complète à cette date, 19 patients sont vivants mais non évalués à cette date.

Tableau 62: Réponse thérapeutique détaillée à la DDP (patients vivants uniquement)

Réponse thérapeutique	EO ⁻ (n = 52) n (%)	EO ⁺ (n = 22) n (%)	Total (n = 74) n (%)	P=0,722
Réponse complète (RC)	24 (46,2)	9 (40,9)	33 (44,6)	
Très bonne réponse partielle (VGPR)	10 (19,2)	7 (31,8)	17 (23)	
Réponse partielle (RP)	12 (23,1)	5 (22,7)	17 (23)	
Échec	1 (1,9)	0 (0)	1 (1,4)	
Progression (PD)	5 (9,6)	1 (4,6)	6 (8,1)	
Non évalué	0 (0)	0 (0)	0 (0)	

A la date de point, la distribution des réponses thérapeutiques ne diffère pas significativement entre les groupes EO définis à l'inclusion (P=0,722) (**Tableau 62**). Une réponse complète (RC) est observée chez 46,2 % des EO⁻ et 40,9 % des EO⁺, tandis que les taux de VGPR et RP sont similaires. Les cas de progression restent peu fréquents (respectivement 9,6 % vs 4,6 %).

Une évaluation binaire de la réponse thérapeutique à la date de point (DDP), regroupant les réponses profondes (réponse complète [RC] et très bonne réponse partielle [VGPR]) en « bonne réponse », et les autres (réponse partielle [RP], réponse mineure [MR], maladie stable [SD], progression [PD], échec) en « mauvaise réponse ». L'analyse a été conduite chez les patients vivants à la date de point et ayant une réponse évaluée, selon leur statut EO à l'inclusion. (**Tableau 63**)

Tableau 63: Réponse thérapeutique binaire à la DDP

Réponse thérapeutique binaire	EO ⁻ (n = 52) n (%)	EO ⁺ (n = 22) n (%)	Total (n = 74) n (%)	P = 0,537
Bonne réponse (RC/VGPR)	34 (65,4)	16 (72,7)	50 (67,6)	
Mauvaise réponse (RP/MR/SD/PD/Échec)	18 (34,6)	6 (27,3)	24 (32,4)	

À la date de point, 67,6 % des patients vivants et évaluable présentait une bonne réponse (RC ou VGPR), sans différence significative entre les groupes EO⁺ (72,7 %) et EO⁻ (65,4 %) (p = 0,537).

2.3.3.5 Complications du traitement

Nous avons analysé les complications liées aux traitements dans notre cohorte, en mettant l'accent sur leur fréquence et leur répartition selon les groupes EO à l'inclusion. Les effets indésirables retrouvés incluent les neuropathies, les complications neurologiques centrales, les infections, les hypocalcémies, les complications hématologiques, hémorragiques et thromboemboliques. L'objectif est de déterminer si la survenue de EO constitue un facteur de risque supplémentaire de toxicité ou de morbidité. Sur les 129 patients 105 ont présenté au moins une complication. (**Tableau 64**)

Tableau 64: Répartition des complications thérapeutiques selon le groupe EO

Complications	EO⁻ n (%)	EO⁺ n (%)	Total n (%)	p-value
Neuropathie périphérique	45(62,5)	26(63,4)	71(67,6)	0,923
Infection documentée	46(63,9)	20(54,1)	66(62,9)	0,354
Hypocalcémie à DDP	21(25)	4(18,2)	25(23,8)	0,664
Complication rénale	7(8,4)	5(10,9)	12(11,4)	0,754
Thrombose	6(7,2)	4(8,7)	10(9,5)	0,537
Complication hématologique	5(6)	3(6,5)	8(7,6)	0,482
Hémorragie	3	2	5(4,8)	0,730
Complication neuro centrale (total)	2	2		—
- AVC	1	1		
- Épilepsie	1	0		
- Alzheimer	0	1		

*Note: certains patients présentent plusieurs foyers infectieux. *

Les complications liées au traitement sont fréquentes chez les patients de notre cohorte, avec 105 patients (81,4 %) ayant présenté au moins une complication au cours du suivi, contre 24 patients (18,6 %) n'ayant présenté aucune.

Parmi les patients avec complications, les neuropathies périphériques (67,6 %) et les infections documentées (62,9 %) sont les plus fréquentes. L'hypocalcémie (23,8 %) reste fréquente mais sans différence significative entre les groupes. Les complications rénales (11,4 %) sont également notables, en particulier chez les patients EO⁺ (10,9 % vs 8,4 %, p = 0,754). Les autres complications (thrombose, hématologiques, hémorragies, neurologiques centrales) restent rares (<10 % chacune).

2.3.3.6 Analyse des rechutes et de la maladie réfractaire

2.3.3.6.1 Analyse des patients en rechutes

- Fréquence de la première rechute

Nous avons analysé la fréquence des rechutes, leur répartition selon le groupe EO à l'inclusion et le délai de survenue. L'objectif est d'évaluer l'impact des événements osseux initiaux sur la survenue et la précocité des rechutes. Deux analyses sont réalisées : la fréquence des rechutes et la répartition des rechutes précoces (<12 mois) et tardives (≥12 mois) selon le groupe EO. (**Tableau 65**)

Tableau 65: Fréquence de la première rechute selon les groupes EO

Paramètres	EO- (n=83)	EO+(n=46)	Total (n=129)	P=0,205
Rechute (n, %)	17 (20,5)	14 (30,4)	31 (24)	
Pas de rechute (n, %)	66 (79,5)	32 (69,6)	98 (76)	

Le moment de la rechute	EO- n=17(100%)	EO+ n=14(100%)	Total n= 31(100%)	P = 0,016
Rechute <12 mois (n, %)	6 (35,3%)	11 (78,6%)	17 (54,8%)	
Rechute ≥12 mois (n, %)	11 (64,7%)	3 (21,4%)	14 (45,2%)	

Les patients ayant présenté un événement osseux au diagnostic (EO⁺) présentent une tendance non significative à rechuter que les patients EO⁻ (30,4 % vs 20,5 %, p = 0,205). En revanche, lorsqu'une rechute survient, elle est significativement plus souvent précoce (<12 mois) chez les patients EO⁺ (78,6 % contre 35,3 %, **p = 0,016**).

- Caractéristique des EO survenus au moment de la première rechute

Nous avons analysé la survenue d'éléments au cours de la première rechute, en tenant compte des événements combinés. Chaque type d'EO est comptabilisé individuellement,

même lorsqu'il est associé à d'autres. Cette méthode permet d'identifier les atteintes osseuses les plus fréquentes dans les phases de rechute. (Tableau 66)

Tableau 66: EO survenus à la première rechute

Type d'événement isolé	Nombre total (n)
Radiothérapie	8
Hypercalcémie	2
Fracture	2
Compression	3
Epidurite	2
Chirurgie	1
Total des EO	18

Les événements osseux les plus fréquemment observés au moment de la rechute sont la radiothérapie (n = 8), suivie des compressions (n = 3), des fractures (n = 2), des épидуритес (n = 2), et des hypercalcémies (n = 2). La radiothérapie est ainsi la complication la plus souvent impliquée, isolément ou en association, elle a été indiquée le plus souvent lors de la 3^{ème} ligne de traitement. (Figure 27)

2.3.3.6.2 Analyse de la maladie réfractaire

La maladie réfractaire représente une complication majeure dans la prise en charge des patients, associée à une évolution défavorable et une survie réduite. Nous avons effectué l'analyse de la fréquence des patients réfractaires dans la cohorte globale, ainsi que selon les groupes EO et évalué si cette association est statistiquement significative. (Tableau 67)

Tableau 67: Analyse de la fréquence des patients réfractaires dans la cohorte globale

Critère	Cohorte totale (n=129)	EO ⁻ (n=83)	EO ⁺ (n=46)	P
Patients réfractaires (n, %)	18 (14 %)	8 (9,6 %)	10 (21,7 %)	0,057

Test exact de Fisher : p = 0,068

Dans notre cohorte, 14 % des patients présentaient une forme réfractaire au traitement. La fréquence des patients réfractaires a une tendance plus élevée dans le groupe EO⁺ (21,7 %) que dans le groupe EO⁻ (9,6 %). (P = 0,057)

2.3.4 Impacte pronostique des EO inauguraux sur l'évolution

- Impacte sur la survenue d'un EO supplémentaire

Dans le cadre de la prise en charge du MM, l'atteinte osseuse constitue une complication majeure impactant directement la morbidité. Cette section vise à évaluer si la présence d'un événement osseux inaugural (EO⁺) au moment du diagnostic est associée à une survenue plus fréquente d'événements osseux secondaires au cours du suivi. Pour cela, une analyse de survie a été réalisée (**Figure 28, Tableau 69**)

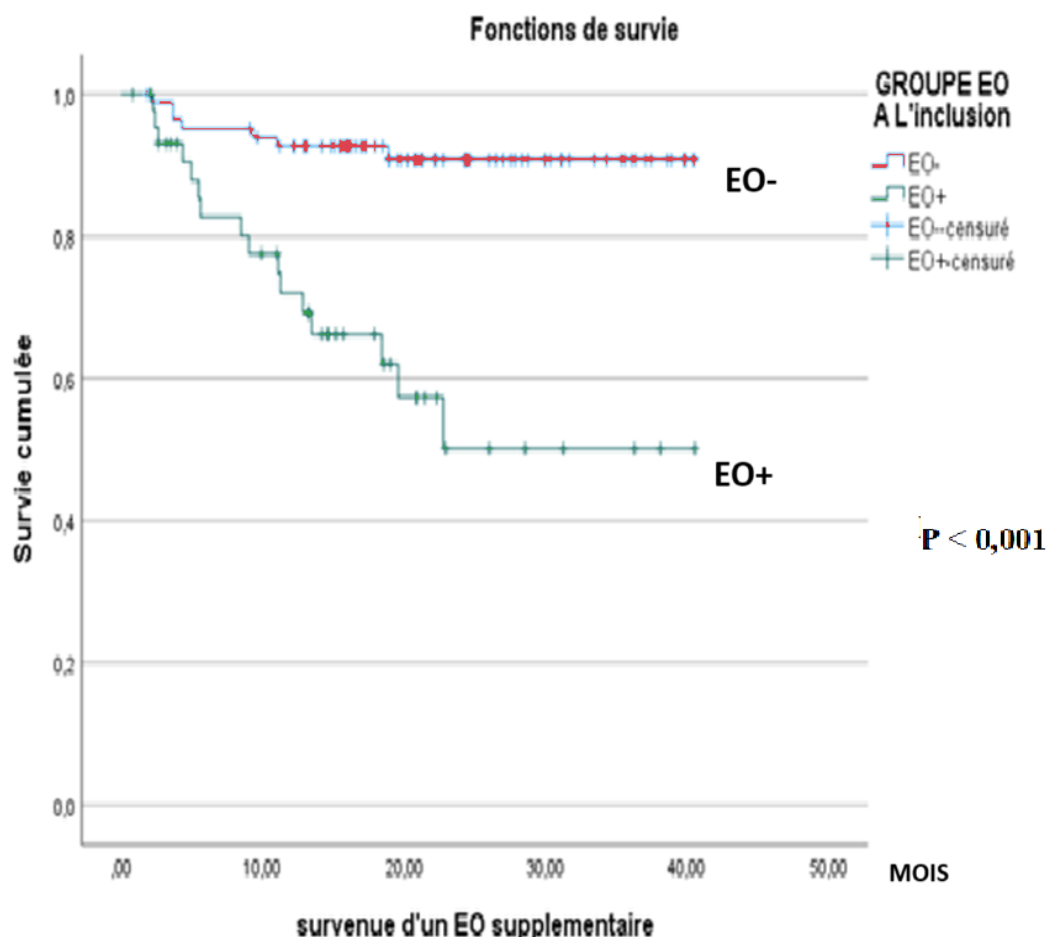


Figure 28: Courbes de survie sans événement osseux secondaire selon le statut osseux initial

Tableau 68: Données de survie selon le groupe EO à l'inclusion

Groupe	Effectif total	Nombre d'EO secondaires	Censurés	Survie moyenne (Mois ± ES) [IC95%]	P < 0,001
EO ⁻	83	8	75 (90,4%)	37,1 ± 1,1 [34,9 – 39,4]	
EO ⁺	46	17	29(63,6%)	26,2 ± 2,7 [20,2 – 30,9]	
Total	129	25	104 (80,6%)	34,0 ± 1,3 [30,9 – 35,9]	

Il y a une différence hautement significative entre les courbes de survie des groupes EO⁺ et EO⁻ (**P < 0,001**), en défaveur du groupe EO⁺. L'analyse de survie révèle que les patients ayant présenté un événement osseux inaugural (EO⁺) présentent un risque nettement accru de développer un événement osseux secondaire au cours de l'évolution. En effet, la survie moyenne sans EO secondaire est réduite de plus de 11 mois dans le groupe EO⁺ par rapport au groupe EO⁻ avec une différence cliniquement importante et statistiquement significative. (**P < 0,001**)

Les patients présentant un EO inaugural au diagnostic ont une probabilité significativement plus élevée de développer un EO secondaire. (**P < 0,001**) La courbe de survie du groupe EO⁺ chute plus rapidement dès les premiers mois de suivi, traduisant une vulnérabilité accrue à l'atteinte osseuse.

- Régression de Cox – Impact pronostique d'un EO inaugural

Une régression de Cox univariée a été réalisée pour évaluer l'impact du statut osseux initial (EO⁺ vs EO⁻) sur la survenue d'un événement osseux secondaire au cours du suivi. (Tableau 69)

Tableau 69: Régression de Cox – Impact pronostique d'un EO inaugural

Variable	Hazard Ratio (HR)	IC 95 %	P-value
EO ⁺ vs EO ⁻	5,419	[2,33 – 12,60]	< 0,001

Ces résultats montrent que la présence d'un événement osseux inaugural est significativement associée à un risque accru de survenue d'un événement osseux secondaire. Les patients EO⁺ présentent un risque près de 5 fois plus élevé que les patients EO⁻ (**P < 0,001**). En effet les patients présentant un EO inaugural (EO⁺) présentent un risque significativement plus élevé de développer un EO secondaire au cours de l'évolution, avec une montée rapide de la courbe et un risque cumulé avoisinant 65 %. À l'inverse, les patients EO⁻ conservent une stabilité osseuse prolongée, avec un risque faible (<15 %) sur toute la période de suivi. Cette différence est statistiquement significative (**p < 0,001**). (Figure 29)

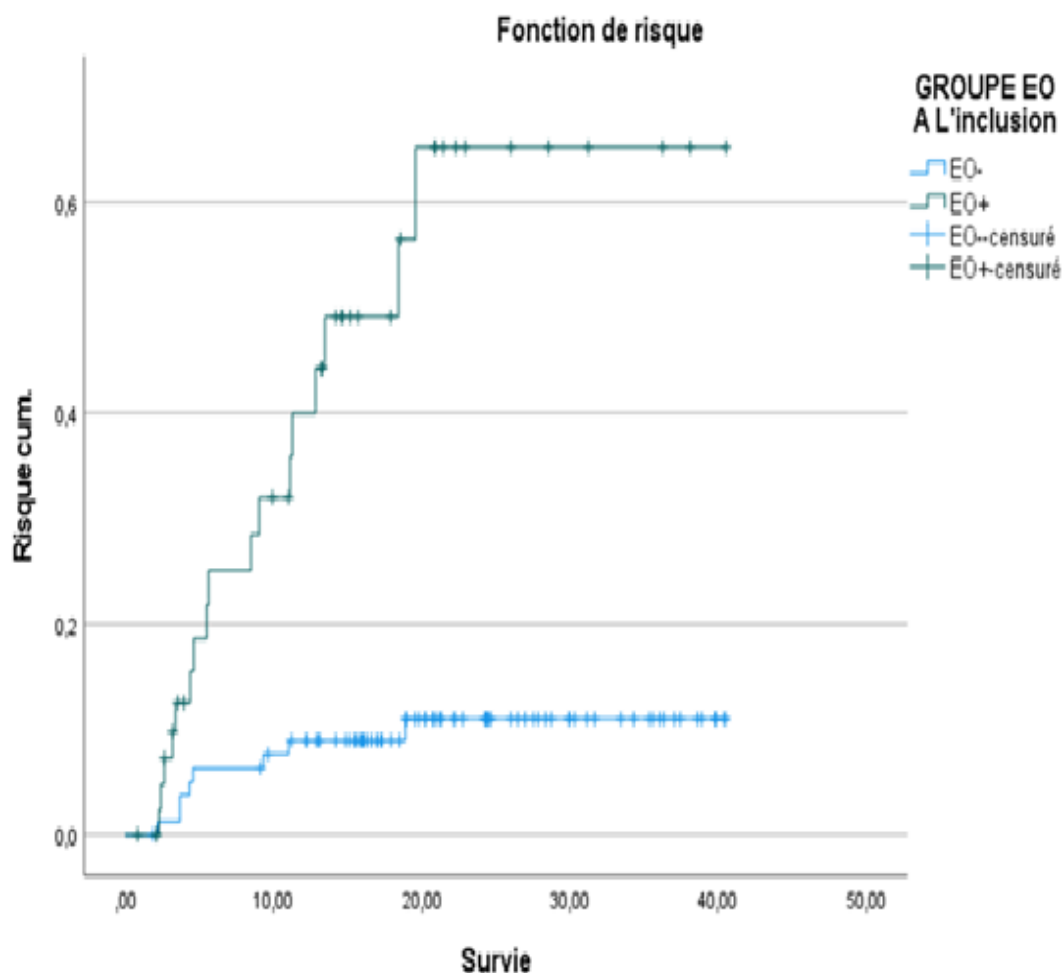


Figure 29:Fonction de risque cumulée de survenue d'un événement osseux secondaire selon le statut osseux à l'inclusion (méthode de Kaplan-Meier)

2.3.5 Concordance entre qualité de la réponse thérapeutique et survenue d'un EO

L'objectif étant d'explorer le lien entre la profondeur de la réponse et le risque de EO.

2.3.5.1 Impacte de la qualité de réponse sur la survenue d'un EO

Chez les patients atteints de MM, les événements osseux (EO) peuvent survenir même sous traitement. Dans cette analyse, nous avons étudié la concordance entre la survenue d'un événement osseux (EO) et l'état de réponse thérapeutique au moment de sa survenue, chez les patients EO+ à la date de point. L'objectif est de déterminer si les EO surviennent principalement dans un contexte de réponse inadéquate (maladie active, échec, progression, rechute). (**Tableau 70**)

Tableau 70:État de la réponse thérapeutique lors des EO

Statut de réponse au moment de l'EO	Nombre	%	%
Réponse partielle (RP)	8	17	17%
Maladie active en début de traitement	7	14,9	83%
Échec	4	8,5	
Progression	10	21,3	
PD après RP (rechute)	18	38,3	
Total	47	100%	100%

Au moment de la survenue des EO, 83 % des cas surviennent dans un contexte de contrôle tumoral insuffisant : maladie active initiale non encore contrôlée (14,9 %), progression (21,3 %), échec thérapeutique (8,5 %) ou rechute après RP (38,3 %). A l'inverse, seulement 17% des EO se produisent pendant une réponse partielle (RP) active. Ces résultats suggèrent que la majorité des EO surviennent hors réponse efficace, soulignant l'enjeu d'un contrôle tumoral plus profond et durable.

2.4 Étude de la survie

L'analyse de la survie constitue un élément central de notre étude il s'agit d'objectif principal de notre travail, permettant d'évaluer l'impact des événements osseux (EO) sur la mortalité globale des patients atteints de myélome multiple. Ce chapitre détaille la survie globale, puis la survie selon la présence ou non d'EO, et enfin l'effet de caractéristiques spécifiques des EO (typologie et moment de survenue) (**Tableau 71**) sur la survie.

2.4.1 Description des deux groupes EO

Tableau 71: Comparaison des caractéristiques entre les deux groupes EO

Paramètres	EO- n (%)	EO+ n (%)	Total n (%)	P
	83 (100%)	46 (100 %)	129 (100 %)	
Sexe				0.053
Féminin (F)	49 (59)	19 (41,3)	68 (52,7)	
Masculin (M)	34 (41)	27 (58,7)	61 (47,3)	
Tranches d'âge	EO-	EO+	Total	p = 0,088
< 60 ans	19 (22,9)	17 (37)	36 (27,9)	
≥ 60 ans	64 (77,1)	29 (63)	93 (72,1)	
Comorbidités	EO-	EO+	Total	P
Diabète	29 (34,9)	8 (17,4)	37 (28,7)	0,035
HTA	43 (51,8)	24 (52,2)	67 (51,9)	0,968
Tabagisme	16 (19,3)	16 (34,8)	32 (24,8)	0,051
IMC	EO- n (%)	EO+ n (%)	Total n (%)	0,005
Carence pondérale	5 (6)	11 (23,9)	16 (12,4)	
Poids normal	50 (60,2)	21 (45,7)	71 (55)	
Surpoids	18 (21,7)	13 (28,3)	31 (24)	
Obésité	10 (12)	1 (2,2)	11 (8,5)	

Douleurs osseuses	EO- n (%)	EO+ n (%)	Total n (%)	0,005
Oui	70 (84,3)	46 (100%)	116 (90)	
Non	13 (15,7)	0 (0%)		
EVA	EO- n (%)	EO+ n (%)	Total n (%)	<0,001
EVA ≤ 4 (0)	68 (81,9)	19 (41,3)	87 (67,4)	
EVA > 4 (1)	15 (18,1)	27 (58,7)	42 (32,6)	
Plasmocytose (%)	EO - n (%)	EO+ n (%)	Total n (%)	P = 0,199
≤ 60 % (0)	69 (83,1)	42 (91,3)	111 (86)	
> 60 % (1)	14 (16,9)	4 (8,7)	18 (14)	
ISOTYPE	EO- n (%)	EO+ n (%)	Total n (%)	P
IgG	47(58)	20(45,5)	67(53,6)	0,284
IgA	17(21)	16(36,4)	33(26,4)	0,522
IgD	0 (0)	1(2,3)	1(0,8)	0,503
CL	17(21)	7(15,9)	24(19,2)	0,348
Intervalle Taux Hb (g/dL)	EO- n (%)	EO+ n (%)	Total n (%)	0,568
< 10	50 (60,2)	24 (52,2)	74 (57,4)	
10 – 12	20 (24,1)	15 (32,6)	35 (27,1)	
> 12	13 (15,7)	7 (15,2)	20 (15,5)	
Clairance (ml/min)	EO- n (%)	EO+ n (%)		0,288
> 60	49 (59)	22 (47,8)		
60 – 40	12 (14,5)	8 (17,4)		
39 – 15	13 (15,7)	13 (28,3)		
< 15	9 (10,8)	3 (6,5)		

Stratification calcémie	EO- n (%)	EO+ n (%)	Total n (%)	< 0,001
< 110 mg/L	83 (100)	33 (71,7)	116 (89,9)	
≥ 110 mg/L	0	1 (2,2)	1 (0,8)	
≥ 115 mg/L	0	12 (26,1)	12 (9,3)	

Bêta-2 micro	EO- %	EO+ %	Total %	
B2M <3.5	32,0%	24,4%	29,3%	0,309
B2M 3.5–5.5	29,3%	22,0%	26,7%	0,103
B2M >5.5	38,7%	53,7%	44,0%	0,298

Nombre de lésions	EO- n (%)	EO+ n (%)	Total n (%)	0,003
1–3 lésions	1 (2,2)	18 (21,7)	19 (14,7)	
> 3 lésions	45 (97,8)	65 (78,3)	110 (85,3)	

Stade SD	EO- n (%)	EO+ n (%)	Total n (%)	0,529
IIB	1 (1,2)	0 (0)	1 (0,8)	
IIIA	61 (73,5)	31 (67,4)	92 (71,3)	
IIIB	21 (25,3)	15 (32,6)	36 (27,9)	

ISS	EO- n (%)	EO+ n (%)	Total n (%)	0,116
I	15 (18,1)	3 (6,5)	18 (14)	
II	28 (33,7)	14 (30,4)	42 (32,6)	
III	33 (39,8)	27 (58,7)	60 (46,5)	
NP	7 (8,4)	2 (4,3)	9 (7)	

TYPE DE MOLECULES L1	EO- n (%)	EO+ n (%)	Total (n=128)	0,005
IPI	31 (37,3)	8 (17,8)	39 (30,5)	
IMID	2 (2,4)	6 (13,3)	8 (6,3)	
IPI + IMID	37 (44,6)	28 (62,2)	65 (50,8)	
Conventionnelle	13 (15,7)	3 (6,7)	16 (12,5)	

Réponse thérapeutique globale finale	EO– n (%)	EO+ n (%)	Total (n = 120)	0,546
Bonne réponse ($\geq$ VGPR)	49 (59)	24 (52,2)	73 (56,6)	
Mauvaise réponse ($<$ VGPR)	34 (41)	22 (47,8)	56 (43,4)	
EO inaugural	Effectif (n)	Pourcentage (%)		
Oui (EO+)	46	35,7 %		
Non (EO–)	83	64,3 %		
Type de Fracture	Effectif (n)	Pourcentage (%)		
Fracture vertébrale	8	17,4 %		
Fracture non vertébrale	17	36,9 %		

2.4.2 Analyse de la survie brute

Nous avons analysé la survie globale de l'ensemble des patients inclus dans notre étude à partir de la date de diagnostic.

Cette analyse constitue la base de comparaison pour les évaluations ultérieures par sous-groupes, en particulier selon la présence ou non d'événements osseux, leur typologie et leur moment de survenue.

2.4.2.1 Survie globale dans la cohorte

La proportion cumulée de survie à 12 mois est estimée à environ 87 %, traduisant une excellente survie à court terme, et de 71 % 24 mois avec IC95 % [61 % – 81 %]. Cette proportion diminue progressivement avec le temps pour atteindre environ 55 % à 30 mois, illustrant une perte progressive de survie au fil de l'évolution clinique.

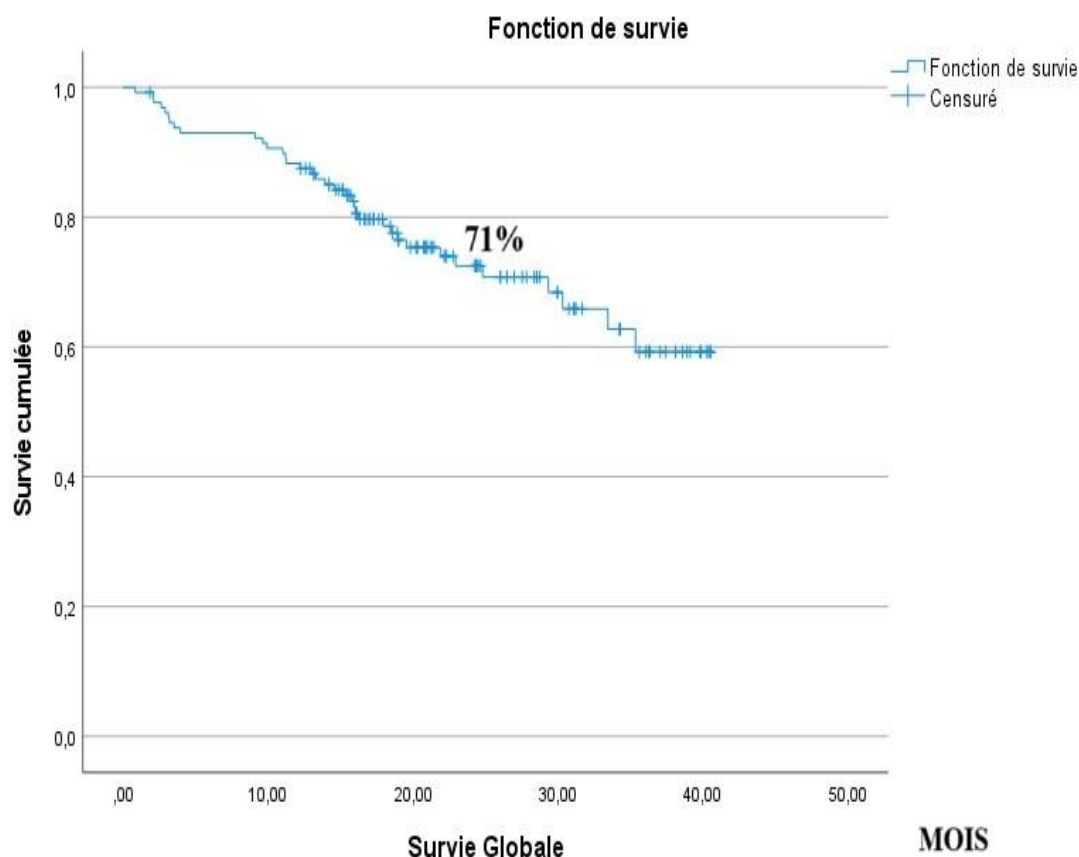


Figure 30:Survie globale de toute la cohorte courbe Kaplan-Meier

L'analyse de survie selon la méthode de Kaplan-Meier, appliquée à l'ensemble de la cohorte, révèle une survie moyenne estimée à 31,6 mois IC 95 % [29,1 - 34,0 mois] avec une médiane non atteinte. Le taux de censure élevé 72,1 % indique que la majorité des patients étaient encore en vie au moment de l'analyse. L'analyse des percentiles révèle que 75 % des patients ont survécu au-delà de 21,9 mois (75e percentile). (**Tableau 72**)

Tableau 72:Moyennes et médianes percentiles pour la durée de survie (Kaplan-Meier)

Paramètres	Estimation	IC 95 % -
Moyenne de survie (mois)	31,589	29,136 -34,042
Mediane	—	
75e percentile	21,881	

2.4.2.2 Survie selon la présence d'un événement osseux

L'analyse de la survie selon le groupe EO constitue un axe fondamental de notre travail. Elle permet d'évaluer l'impact potentiel de la survenue d'un EO sur la mortalité globale des patients atteints de MM. (Figure 31, Tableau 73)

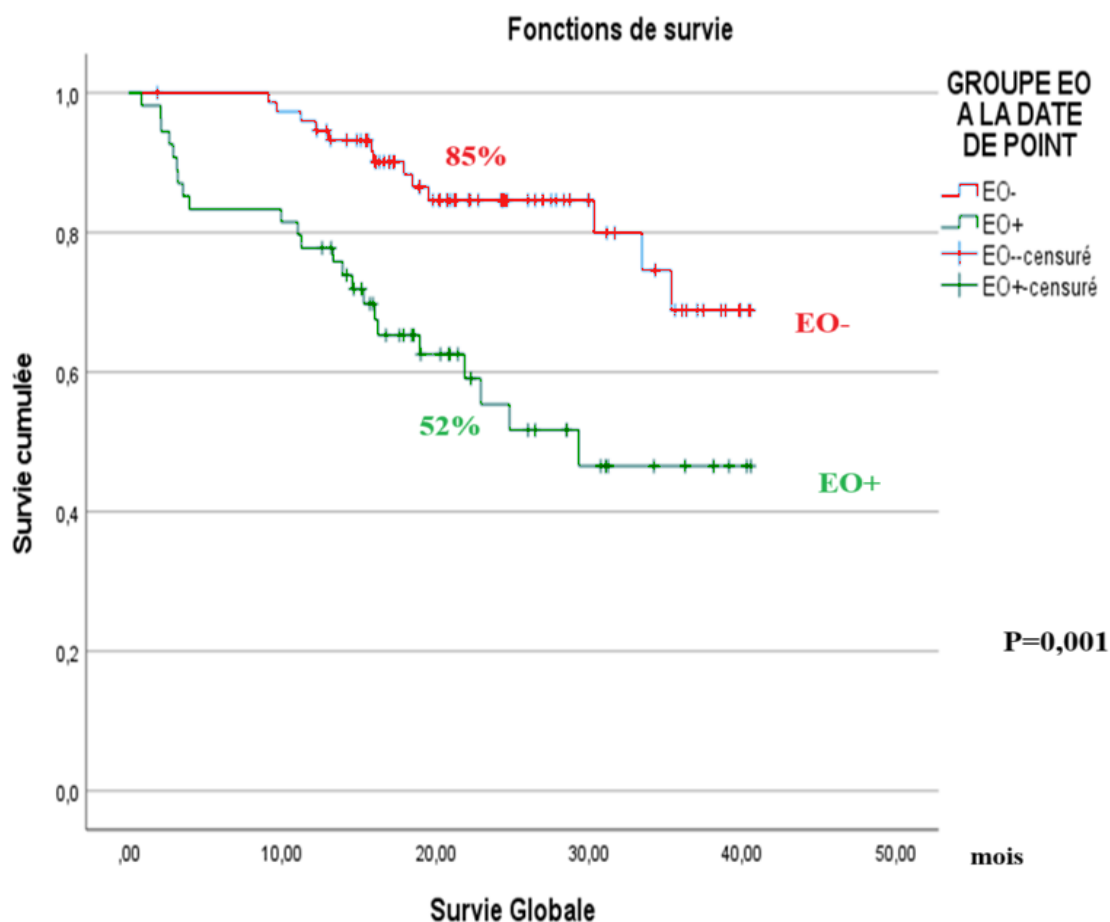


Figure 31: Survie globale selon les groupes EO au diagnostic

Tableau 73: Survie selon la présence d'un événement osseux

Groupes	Survie moyenne (mois) [IC 95 %]	Médiane (mois)	Survie à 75 %
EO ⁻	35,4 [32,9 – 37,9]	Non atteinte	33,4 ± 7,8
EO ⁺	26,3 [22,0 – 30,7]	29,3	13,9 ± 2,8
Global	31,6 [29,1 – 34,0]	Non atteinte	21,9 ± 4,6

L'Analyse des percentiles montre que le 75e percentile (temps de décès de 25 % des patients) est estimé à 13,9 mois dans le groupe EO⁺, contre 33,4 mois dans le groupe EO⁻.

Comparaison statistique des courbes de survie

Les courbes de Kaplan-Meier (**Figure 31**) mettent en évidence une probabilité de survie globalement réduite chez les patients ayant présenté un EO inaugural. ($p = 0,001$). Cette différence est également observable dans les taux de survie estimés à deux ans, de 85 % [IC95 % : 75–95] chez les patients EO⁻, contre 52 % [IC95 % : 36–68] chez les EO⁺.

La survie moyenne dans le groupe EO⁺ était de 26,3 mois [IC95 % : 22,0–30,7], contre 35,4 mois [IC95 % : 32,9–37,9] dans le groupe EO⁻. La médiane n'était atteinte que dans le groupe EO⁺ (29,3 mois). Le 75^e percentile (temps auquel 25 % des patients sont décédés) était également plus précoce dans le groupe EO⁺ (13,9 mois vs 33,4 mois pour EO⁻).

Estimation du risque relatif (Hazard Ratio)

Afin de mieux comprendre l'impact indépendant de la survenue d'un événement osseux (EO) sur la survie globale, une analyse multivariée a été réalisée à l'aide d'un modèle de régression de Cox. Cette méthode permet de calculer le risque relatif de décès (Hazard Ratio) associé à la variable EO, tout en tenant compte du temps de suivi et de la censure. (**Tableau 74**)

Tableau 74: Estimation du risque relatif (Hazard Ratio)

Variable	Hazard Ratio (HR)	IC 95 %	P-value
Présence d'un événement osseux (EO ⁺)	3,12	1,58 – 6,17	0,001

Les résultats de cette analyse confirment que la survenue d'un événement osseux constitue un facteur de risque indépendant de décès. Les patients du groupe EO⁺ ont un risque de décès environ trois fois plus élevé que les patients du groupe EO⁻, avec une association statistiquement significative ($p = 0,001$).

2.4.3 Analyse de la survie selon les sous-groupes d'événements osseux

Afin d'affiner l'impact pronostique des événements osseux dans le MM, une analyse de survie a été conduite selon deux angles : le type inaugural de l'événement osseux d'une part, et la chronologie de survenue des EO (inaugural vs secondaire) d'autre part. Ces analyses visent à explorer s'il existe des différences de survie selon la nature initiale de la complication osseuse ou selon son moment d'apparition.

2.4.3.1 Survie selon le moment de survenue du EO

L'analyse suivante a pour objectif d'évaluer l'influence du moment de survenue de l'événement osseux sur la survie globale des patients. Les patients ont été stratifiés en trois groupes : sans EO, avec EO inaugural, et avec EO secondaire. Les résultats sont présentés sur la **figure 32** et dans le **tableau 75**, en termes de survie moyenne et médiane, avec les intervalles de confiance à 95 %. Cette distinction permet d'apprécier si la précocité des événements osseux impacte le pronostic global.

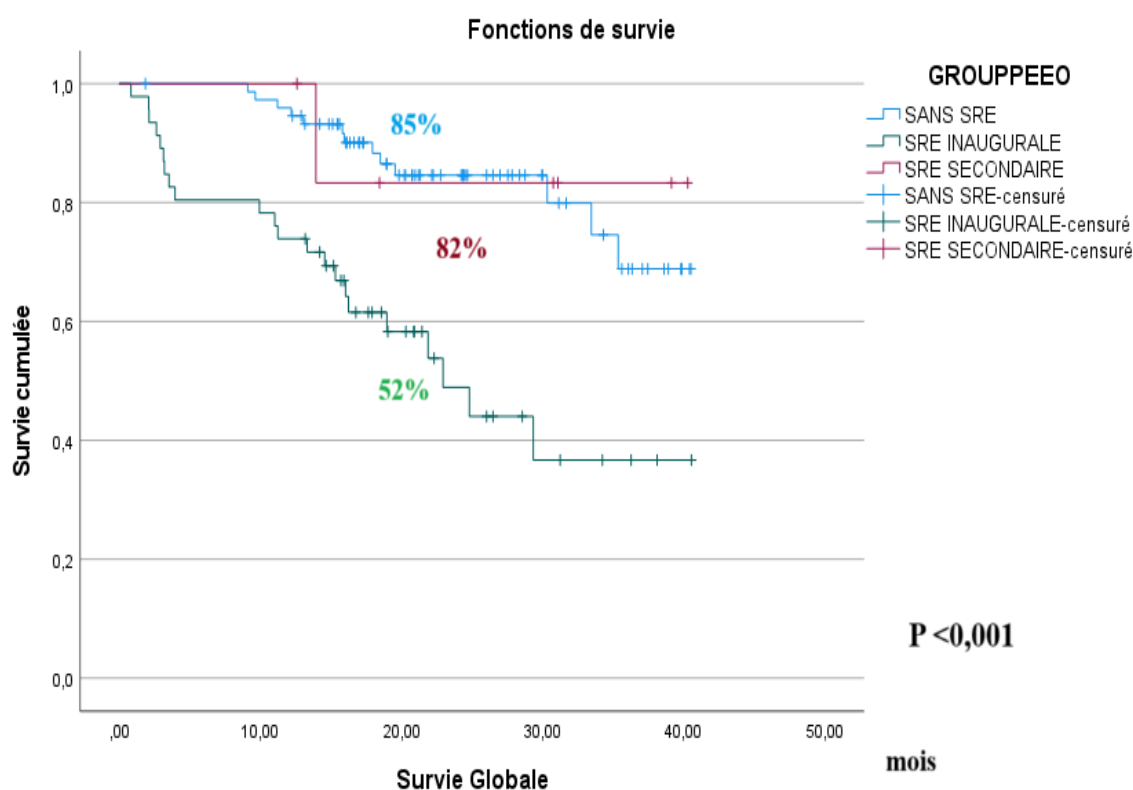


Figure 32: Survie selon le moment de survenue du EO Kaplan-Meier

Tableau 75:Survie selon le moment de survenue du EO

Groupes EO	Survie moyenne (mois)	IC 95 %	Médiane (mois)
Sans EO	35,4	32,92-37,87	Non atteinte
EO inaugural	24,1	19,30-28,83	22,9 [15,8 –30,1]
EO secondaire	35,9	28,03-43,75	Non atteinte

La survie moyenne semble réduite chez les patients présentant un EO inaugural (24,1 mois), comparée à ceux sans EO (35,4 mois) ou avec un EO secondaire (35,9 mois). La médiane n'a été atteinte que dans le groupe avec EO inaugural (22,9 mois), suggérant une évolution plus défavorable lorsque l'événement osseux survient dès le diagnostic.

Analyse des percentiles de survie selon le moment de survenue des EO

L'analyse des percentiles de survie permet de compléter l'évaluation globale en identifiant les délais auxquels un certain pourcentage de patients décèdent. Le **tableau 76** présente les 50 e (médiane) et 75 e percentiles selon la présence et le moment de survenue des EO. Cela permet d'apprécier la précocité de la mortalité dans les différents sous-groupes.

Tableau 76:Analyse des percentiles de survie selon le moment de survenue des EO

Groupes EO	50e percentile (mois)	Erreur standard	75e percentile (mois)	Erreur standard
Sans EO	Non atteint	-	33,4	7,8
EO inaugural	22,9	3,6	11,2	6,2
Global	Non atteint	-	21,9	4,6

On observe que le 50e percentile (médiane) de survie est atteinte uniquement chez les patients ayant un EO inaugural, avec une estimation à 22,9 mois. Ce groupe présente également un 75e percentile bas (11,2 mois). À l'inverse, les patients sans EO n'atteignent pas la médiane, et leur 75e percentile est plus favorable (33,4 mois).

Comparaison statistique globale des courbes de survie

Afin de comparer statistiquement les courbes de survie selon les trois groupes définis par le moment de survenue des événements osseux (absence de EO, EO inaugural, EO secondaire), un test du Log-Rank a été réalisé. Ce test permet d'évaluer si les distributions de survie diffèrent de manière significative entre les groupes étudiés. Résultats dans le tableau suivant.

Tableau 77: Comparaison statistique globale des courbes de survie

Test statistique	Khi ² (χ^2)	ddl	p-value
Log-Rank	18,318	2	< 0,001

Une différence hautement significative des courbes de survie entre les groupes (**p < 0,001**).

2.4.3.2 Analyse de survie selon le sous type d'EO inaugural index

L'évaluation de la survie globale des patients atteints de MM peut être influencée par plusieurs facteurs. Les événements osseux représentent une manifestation fréquente et redoutée, pouvant survenir soit dès le diagnostic (EO inaugural), soit au cours de l'évolution. Afin de mieux comprendre l'impact pronostique des différents types d'EO inauguraux (fracture, compression médullaire/épidurite, hypercalcémie, chirurgie, et radiothérapie), une analyse en sous-groupes de la survie a été menée. Cette approche vise à explorer si certaines formes d'atteinte osseuse initiale sont associées à une mortalité plus rapide ou à un pronostic défavorable. Cette analyse a pour but d'affiner la compréhension du poids respectif de chaque type d'EO sur l'évolution des patients, et d'orienter, les stratégies de prise en charge ou de surveillance.

Le **tableau 78** présente la répartition des événements osseux (EO) inauguraux index dans la cohorte, en précisant pour chaque type : le nombre total de cas, le nombre de décès observés, ainsi que la proportion de patients censurés (vivants ou perdus de vue à la date de point).

Tableau 78: Analyse de survie selon le sous type d'EO inaugural index

Type d'EO inaugural Index	Nombre total	Nombre d'événements (décès)	Nombre censuré	Pourcentage % censuré
Compression / Épidurite	15	8	7	46,7
Fracture	21	10	11	52,4
Chirurgie	1	0	1	100
Radiothérapie	2	0	2	100
Hypercalcémie	5	3	2	40

Les fractures constituent le type d'EO inaugural le plus fréquent, représentant près de la moitié des cas (21/44). Elles sont suivies par les compressions médullaires et les épidurites (15 cas). Le taux de censure est variable, mais reste supérieur à 50 % pour la majorité des sous-groupes, suggérant que plus de la moitié des patients étaient encore en vie à la date d'analyse. La chirurgie et la radiothérapie inaugurales sont rares et concernent des patients censurés à 100 %, ce qui traduit des patients avec atteinte sévère nécessitant une intervention osseuse directe.

Analyse multivariée – Régression de Cox selon le type d'EO inaugural

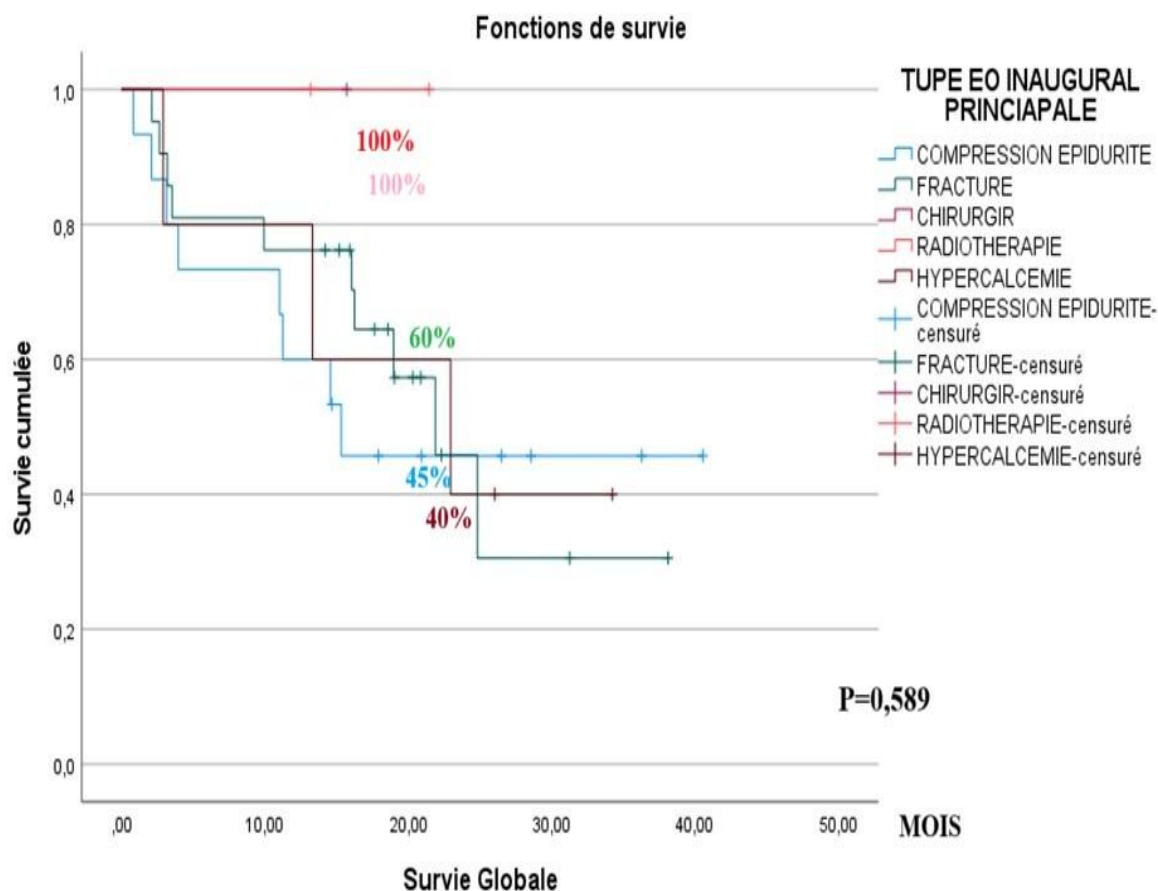


Figure 33: Survie globale selon le type EO inaugural principal Kaplan-Meier

Pour évaluer si le type d'événement osseux inaugural constitue un facteur indépendant influençant la survie globale, une analyse de régression de Cox a été réalisée.

Tableau 79: Analyse multivariée – Régression de Cox selon le type d'EO inaugural

Test statistique	Khi ² (χ^2)	ddl	p-value
Score (Log-Rank)	0,292	1	0,589

Les résultats sont non significatifs ($p > 0,05$), ce qui indique que le type d'événement osseux inaugural n'est pas associé de manière indépendante à la survie globale dans ce modèle. La nature de l'EO inaugural ne permet pas de prédire significativement le risque de décès dans cette cohorte.

Analyse des percentiles de survie selon le type d'EO inaugural

L'analyse des percentiles de survie (50e et 75e) permet d'estimer respectivement le moment où 50 % et 75 % des patients sont décédés. Elle offre un aperçu complémentaire à la médiane de survie pour chaque type principal d'événement osseux inaugural. Les données ci-dessous permettent d'évaluer la précocité ou la gravité potentielle de chaque type d'EO en fonction du délai de survenue du décès. (**Tableau 80**)

Tableau 80: Analyse des percentiles de survie selon le type d'EO inaugural

Type d'EO inaugural	50e percentile (mois)	Erreur standard	75e percentile (mois)	Erreur standard
Compression / Épidurite	15,3	-	3,9	6,8
Fracture	21,9	3,1	16,0	7,9
Hypercalcémie	22,9	10,5	13,3	11,4
Global	22,9	3,5	11,0	5,2

Les résultats montrent que les patients ayant présenté une compression médullaire/épidurite ont des percentiles de survie précoce, avec un 75e percentile à seulement 3,9 mois, traduisant une mortalité très rapide dans ce sous-groupe. Les fractures présentent une médiane plus favorable (21,9 mois), tandis que les hypercalcémies ont des valeurs très dispersées. Globalement, ces résultats soulignent la gravité potentielle des compressions épidurales inaugurales.

2.4.4 Analyse univariée des caractéristiques clinico--biologiques du patient par rapport à la survie

Une analyse de régression de Cox univariée a été réalisée afin d'évaluer l'association entre différentes caractéristiques cliniques, biologiques et thérapeutiques et la survie globale dans la cohorte. Cette étape permet d'identifier les variables potentiellement pronostiques à inclure dans un modèle multivarié ajusté. Les résultats sont présentés dans le **tableau 81**.

Tableau 81:Analyse de régression Cox univariée de la survie selon les caractéristiques du patient

Variables	Modalité (vs réf)	HR	IC 95%	p-value
Âge	Âge ≥ 60 vs < 60 ans	0,976	[0,458 – 2,082]	0,950
Sexe	H vs F	0,94	0,68 – 1,30	0,713
PS	Mauvais vs Bon	2,37	1,22 – 4,60	0,011
HTA	Oui vs Non	1,29	0,57 – 2,93	0,548
Diabète	Oui vs Non	0,59	0,28 – 1,25	0,170
Tabac	Oui vs Non	2,14	0,67 – 6,81	0,200
IMC	$< 18,5$ vs $18,5-25$	2,64	1,12 – 6,17	0,026
	25–30 vs 18,5–25	1,43	0,63 – 3,26	0,390
	> 30 vs 18,5–25	1,35	0,39 – 4,64	0,636
Douleur	Oui vs Non	2,451	0,563 – 6,830	0,219
EVA	≥ 4 vs < 4	1,679	[0,865 – 3,259]	0,126
Plasmocytome	Présent vs Absent	0,92	0,28 – 2,99	0,885
Atteinte extramédullaire	Oui vs Non	0,54	0,25 – 1,15	0,110
Plasmocytose	≥ 60 % vs < 60 %	1,25	0,53 – 2,93	0,612
Isotype Ig	IgG vs autre	0,980	0,690 – 1,393	0,910
Hb	< 10 vs ≥ 12	0,74	0,32 – 1,73	0,485
Clairance	40–59 vs ≥ 60	1,90	0,84 – 4,31	0,123
	30–39 vs ≥ 60	1,60	0,68 – 3,74	0,280
	< 30 vs ≥ 60	1,11	0,32 – 3,81	0,870

Hypercalcémie	>110 mmol/L	1,272	0,773 – 2,090	0,344
Bêta-2microglob	3,5–5,5vs > 5,5	0,954	0,556 – 2,953	0,953
Bilan radiologique	>3 Lésions vs 1-3 lésions	1,64	0,63 – 4,26	0,313
ISS	II vs III	2,627	0,355 – 8,112	0,350
EO à l'inclusion	EO ⁺ vs EO ⁻	3,98	2,03 – 7,82	<0,001
Type chimio L1	IMID vs IPI	4,96	1,92 – 12,828	0,001
	IPI+IMID vs IPI	0,69	0,31 – 1,535	0,360
	Conventionnel vs IPI	0,92	0,29 – 2,847	0,879
Réponse thérapeutique globale finale	(RC/VGPR vs autres)	0,238	[0,105-0,536]	0,001

Dans cette analyse univariée, plusieurs facteurs sont apparus significativement associés à la survie globale, notamment un mauvais état général (PS), un IMC <18,5, la présence d'un événement osseux inaugural (EO⁺), l'utilisation d'un traitement de première ligne à base d'IMID, et une bonne réponse thérapeutique globale ($\geq$ VGPR).

2.4.5 Analyse multivariée de la survie globale par régression de Cox

Cette analyse vise à identifier les facteurs pronostiques indépendants de la survie globale. Douze variables cliniques, biologiques et thérapeutiques ont été intégrées dans le modèle (Tableau 82).

Tableau 82: L'analyse multivariée de la survie globale selon les caractéristiques du patient

Variables	HR	IC 95 %	P-value
Âge (catégorie 2)	0,922	[0,328 – 2,593]	0,877
Performance Status	1,417	[0,509 – 3,940]	0,504
Sexe	1,096	[0,457 – 2,629]	0,838
EVA > 4	0,550	[0,192 – 1,575]	0,265
IMC < 18,5	1,347	[0,755 – 2,402]	0,313
Clairance <60	0,884	[0,582 – 1,344]	0,565
Lésions à l'imagerie > 3	0,835	[0,258 – 2,698]	0,763
ISS	0,993	[0,972 – 1,015]	0,551
Type molécule L1	0,824	[0,565 – 1,202]	0,315
Isotype Ig	1,137	[0,733 – 1,764]	0,566
Réponse globale	0,193	[0,081 – 0,462]	<0,001
EO à l'inclusion	3,824	[1,549 – 9,439]	0,004

Parmi l'ensemble des variables introduites, deux facteurs se dégagent comme significativement associés à la survie globale (**Tableau 82**) :

- Une bonne réponse globale finale au traitement (RC/VGPR) est associée à une diminution significative du risque de décès (HR = 0,193), soit une réduction de 80,7 % du risque. La survie est meilleure pour les patients en réponse au traitement comme l'illustre la **figure 34**.

- La présence d'un événement osseux au diagnostic est associée à un sur-risque de décès multiplié par 3,8 (HR = 3,82).

Les autres covariables, bien que pertinentes cliniquement, n'ont pas montré d'association statistique significative dans ce modèle ajusté.

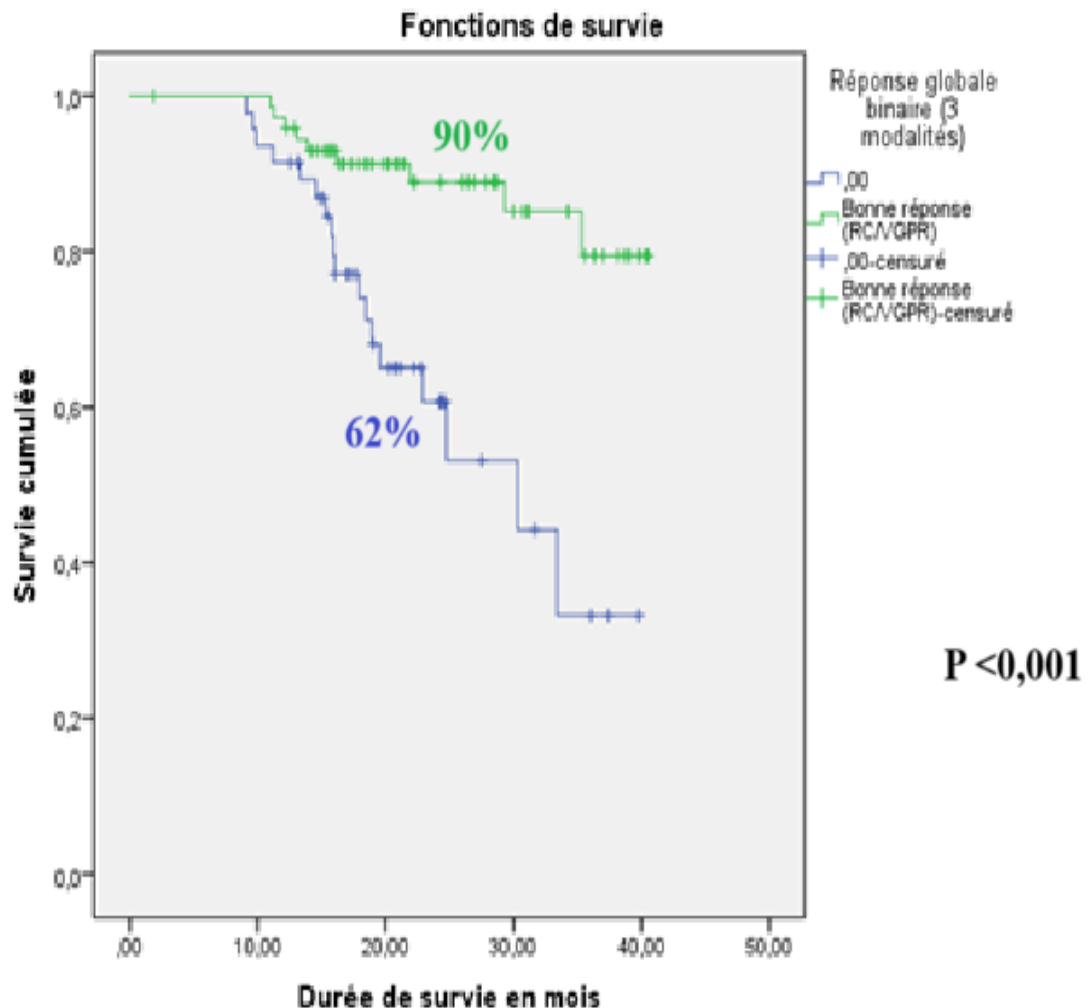


Figure 34: Survie globale selon la réponse thérapeutique courbe Kaplan-Meier

2.4.6 Survie sans progression (SSP)

La survie sans progression (SSP) constitue un indicateur clé dans l'évaluation de la durée de contrôle tumoral sous traitement dans le myélome multiple. Elle représente le délai entre le début du traitement et la survenue d'une progression de la maladie ou du décès, quel qu'en soit la cause. Cette analyse a été réalisée sur l'ensemble de la cohorte, puis stratifiée selon le statut osseux à l'inclusion et à la date de point.

2.4.6.1 SSP globale

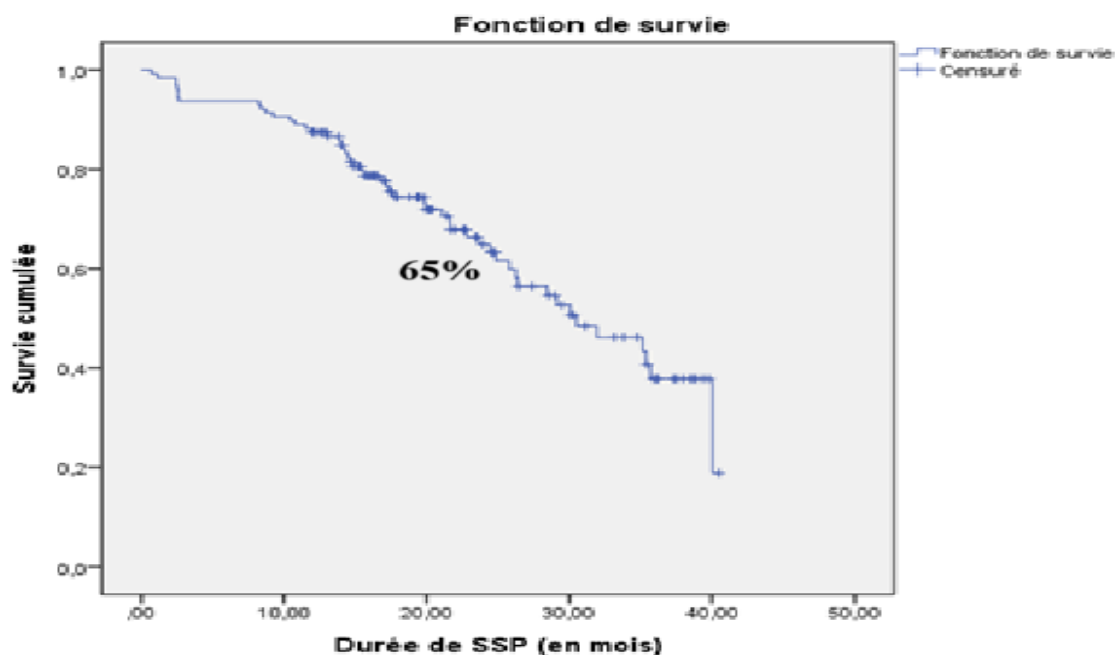


Figure 35: SSP globale

L'analyse de la courbe de Kaplan–Meier (**figure 35**) retrouve une survie sans progression estimée à 65 % à 24 mois. Les barres verticales représentent les observations censurées, correspondant aux patients encore en suivi sans progression à la date de l'analyse.

Le **tableau 83** résume les résultats de l'analyse de la survie sans progression (SSP) dans l'ensemble de la cohorte, incluant le nombre total d'événements, le taux de censure, ainsi que les estimations de la moyenne et de la médiane de SSP avec leurs intervalles de confiance à 95 %.

Tableau 83:La survie sans progression globale (n = 128)

Indicateur	Valeur estimée	IC 95 %
Nombre de patients	128	
Nombre d'événements	51 (39,8 %)	
Censurés	77 (60,2 %)	
Moyenne SSP	28,3 ± 1,25 mois	[25,8 – 30,7]
Médiane SSP	30,5 ± 4,07 mois	[22,5 – 38,5]

La SSP moyenne dans la cohorte est de 28,3 mois, avec une médiane de 30,5 mois, traduisant un contrôle durable de la maladie dans une large proportion de cas. Le taux de censure élevé (>60 %) confirme la stabilité prolongée observée chez de nombreux Patients.

2.4.6.2 SSP selon le statut EO à l'inclusion

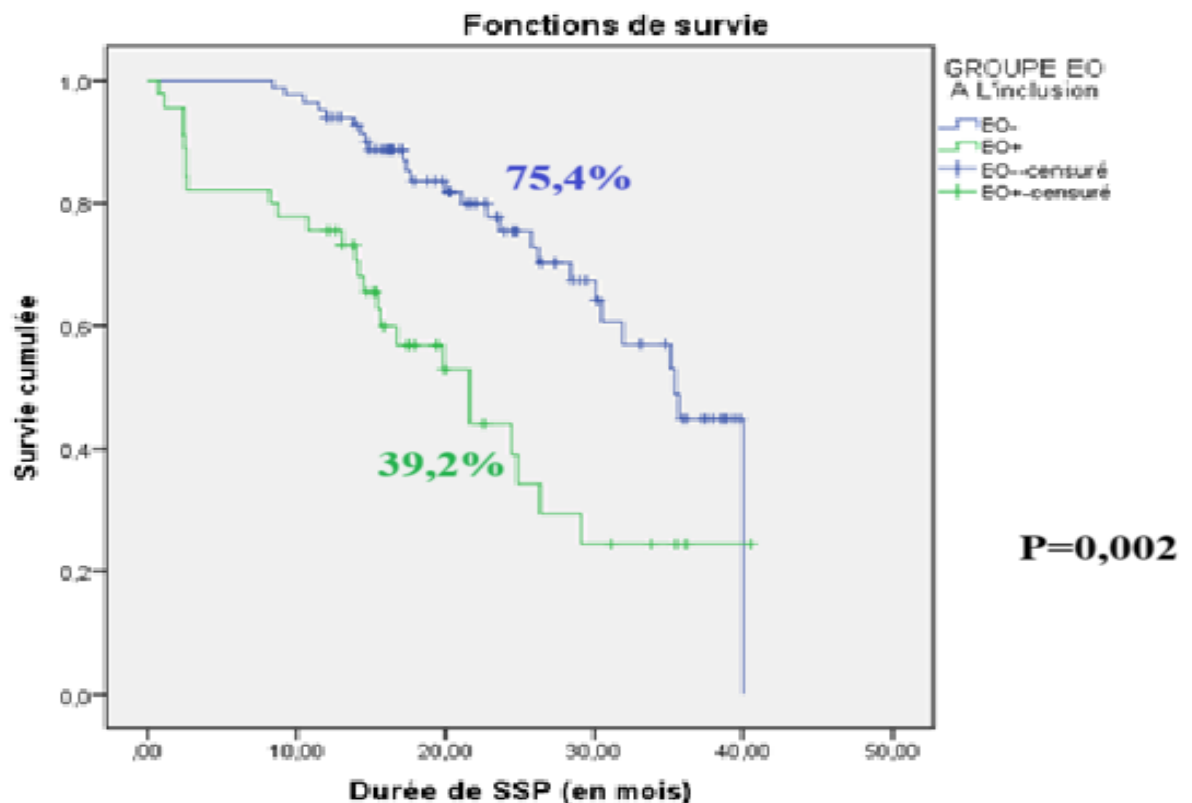


Figure 36: Courbe Kaplan-Meier SSP EO inclusion

L'analyse de la SSP à 24 mois (**figure 36**) est significativement réduite chez les patients présentant un événement osseux inaugural. L'estimation de la SSP à 24 mois était de 75,4 % [IC95 % : 64 % – 86 %] dans le groupe EO⁻, contre 39,2 % [IC95 % : 21 % – 57 %] dans le groupe EO⁺, soit une différence absolue de 36,2 points de pourcentage.

Le **tableau 84** montre la comparaison de la SSP entre les patients ayant présenté un événement osseux inaugural (EO⁺) et ceux sans atteinte osseuse au diagnostic (EO⁻). Les données incluent les effectifs, le nombre d'événements, les taux de censure, ainsi que les valeurs de moyenne et médiane de SSP avec leurs intervalles de confiance.

Tableau 84: La survie sans progression selon le statut EO au diagnostic (n = 128)

Groupe EO à l'inclusion	N total	Événement	Censurés	Moyenne SSP ± ES Mois	Médiane SSP ± ES Mois	IC 95 % (médiane)
EO ⁻	83	26	57	31,7 ± 1,34	35,4 ± 2,63	[30,2 – 40,5]
EO ⁺	45	25	20	21,5 ± 2,26	21,7 ± 3,40	[15,0 – 28,3]

Les patients présentant un événement osseux inaugural (EO⁺) ont une SSP significativement plus courte que ceux sans atteinte initiale (EO⁻), avec une différence de 14 mois sur la médiane.

2.4.6.3 SSP selon le statut EO à la date de point

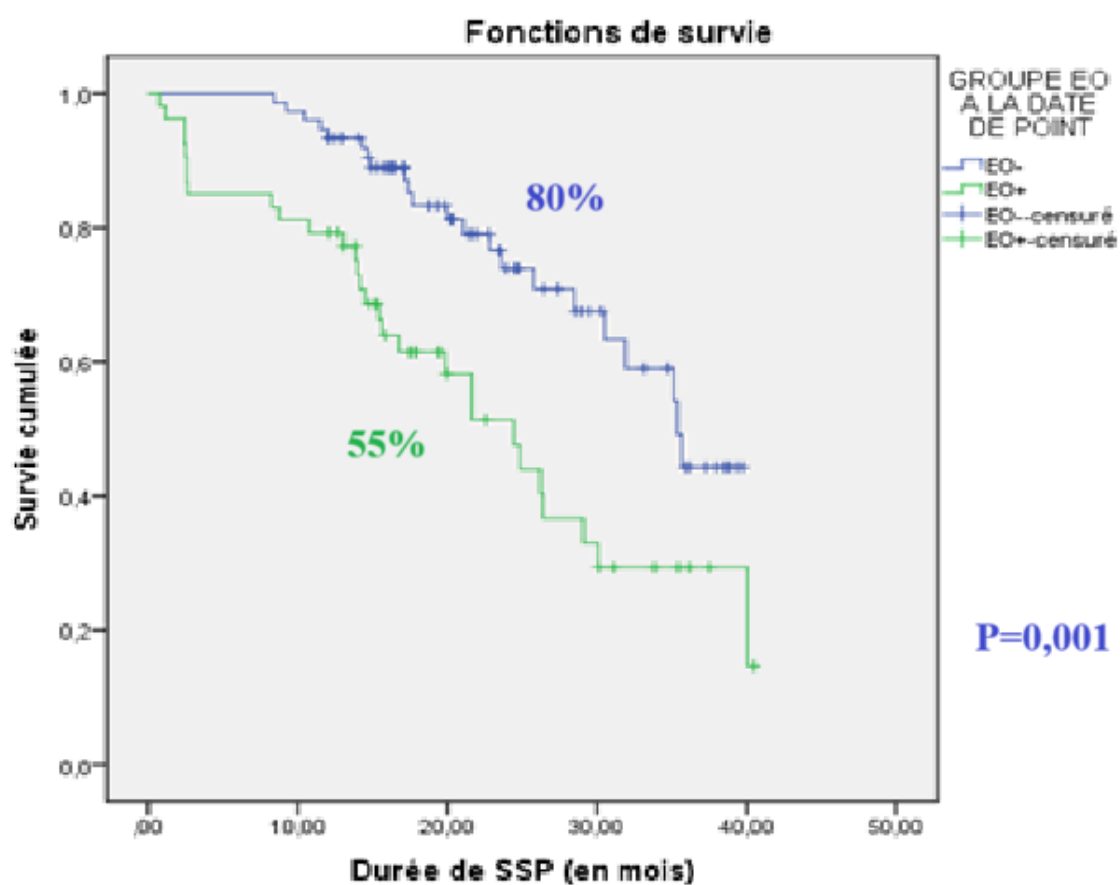


Figure 37: Courbes SSP à la DDP selon les groupes EO

L'étude de la survie sans progression en fonction des groupes EO- et EO+ met en évidence une différence significative à la date de point (80% vs 55% **P=0,001**).

Le **tableau 85** détaille les résultats de survie sans progression selon la présence ou non d'un événement osseux à la date de point. Il permet d'apprécier l'influence potentielle des EO acquis en cours d'évolution sur la durée de contrôle de la maladie.

Tableau 85: La survie sans progression selon le statut EO à la DDP (n = 128)

Group e EO à la DDP	N total	Événements	Censuré s	Moyenne SSP ± ES Mois	Médiane SSP ± ES Mois	IC 95 % (médiane)
EO ⁻	75	22	53	31,6 ± 1,38	35,4 ± 2,39	[30,7 – 40,1]
EO ⁺	53	29	24	23,3 ± 2,05	24,4 ± 2,90	[18,8 – 30,1]

Les patients EO⁺ à la date de point ont une SSP significativement réduite par rapport aux EO⁻, avec une médiane inférieure de 11 mois.

2.5 Étude de la mortalité et des causes de décès

2.5.1 Mortalité

2.5.1.1 Comparaison du taux de mortalité dans les deux groupes EO

L'analyse du statut vital à différentes périodes de suivi (3, 6, 12, 24 mois et à la date de point) permet de mieux apprécier la dynamique de mortalité dans la cohorte et dans les deux groupes EO Initial. Le taux de décès à chaque période correspond au statut vital observé à l'échéance, en tenant compte uniquement des patients ayant atteint cette durée de suivi. Les résultats sont regroupés dans le **tableau 86**.

Tableau 86: Statut vital par période d'évaluation selon le groupe EO à l'inclusion

Échéance	EO ⁻ (n)	EO ⁺ (n)	Total (n)	Décès EO ⁻ (%)	Décès EO ⁺ (%)	P
3 mois	83	46	129	0 (0 %)	8 (17,4 %)	< 0,001
6 mois	83	46	129	0 (0 %)	9 (19,6 %)	< 0,001
12 mois	83	46	129	3 (3,6 %)	11 (23,9 %)	0,004
24 mois	51	30	81	11 (21,6 %)	21 (70,0 %)	< 0,001
Date de point	83	46	129	14 (16,9 %)	22 (47,8 %)	< 0,001

L'analyse du statut vital à différentes échéances de suivi (3, 6, 12, 24 mois et date de point) met en évidence une différence constante et significative de mortalité entre les groupes EO⁺ et EO⁻, en défaveur des patients présentant un événement osseux inaugural. Une surmortalité marquée et persistante est observée à chaque étape du suivi. Cette différence est hautement significative dès 3 mois (17,4 % vs 0 %), se maintient à 6 mois (19,6 % vs 0 %), et s'accroît encore à 24 mois (70 % vs 21,6 %). La mortalité à la date de point, plus représentative de l'ensemble de la cohorte (n = 129), reste également élevée dans le groupe EO⁺ (47,8 % vs 16,9 %, p < 0,001).

2.5.1.2 Analyse univariée du taux de mortalité en fonction du groupe

L'analyse du délai cumulé de mortalité consiste à quantifier la proportion de patients décédés depuis le diagnostic jusqu'à des échéances précises, cette méthode permet de visualiser la dynamique temporelle de l'accumulation des décès. Les résultats sont regroupés dans le **tableau 87**.

Tableau 87: Mortalité cumulée à différents temps selon le statut EO à la date de point

Délai de mortalité	EO ⁻ n=75(%)	EO ⁺ n=54(%)	Total n=129(%)	RR (IC 95 %)	p
≤ 3 mois	0(0)	5 (9,3)	5 (3,9)	2,531 [2,035 – 3,146]	0,011
≤ 6 mois	0 (0)	9 (16,7)	9 (7)	2,667 [2,117 – 3,360]	<0,001
≤ 1 an	3(4)	12 (22,2)	15 (11,6)	2,171 [1,532 – 3,078]	0,002
≤ 2 ans	10 (13,3)	21(38,9)	31(24)	2,012 [1,391 – 2,910]	0,001
DDP	13(17,3)	23 (42,6)	36(27,9)	1,917 [1,313 – 2,797]	0,003

La mortalité cumulée est significativement plus élevée chez les patients EO⁺, avec une différence marquée dès les premières semaines de traitement (9,3 % à 3 mois, 16,7 % à 6 mois). Les valeurs de p sont hautement significatives, notamment au-delà de 3 mois, et les risques relatifs montrent une association forte et persistante entre la présence d'événements osseux inauguraux et la mortalité.

2.5.2 Cause de décès

L'analyse des causes de décès dans une cohorte de patients atteints de MM constitue un élément essentiel de la compréhension de l'histoire naturelle de la maladie et de l'impact des événements osseux (EO) sur le pronostic. Sur les 129 patients inclus, 36 décès ont été enregistrés (27,9 %), permettant une analyse comparative entre les groupes EO⁺ et EO⁻. Résultats regroupés dans le **tableau 88**.

Tableau 88: Répartition des causes de décès selon le groupe EO

Causes de décès	EO- =14 n (%)	EO+= 22 n (%)	Total n=36 (n)	P=0,039
Progression de la maladie	3 (21,4)	9 (40,9)	12	
Complication infectieuse	2 (14,3)	8 (36,4)	10	
Complication rénale	2 (14,3)	0 (0)	2	
Complication osseuse majeure	0 (0)	1(4,5)	1	
Toxicité du traitement	0 (0)	2 (9,1)	2	
Événement cardiovasculaire	3 (21,4)	1(4,5)	4	
Autre cause non liée au myélome	4 (28,6)	1(4,5)	5	

L'analyse statistique met en évidence une différence significative dans la répartition des causes de décès entre les groupes EO+ et EO- ($p = 0,039$). Les patients présentant une atteinte osseuse au diagnostic (EO+) sont essentiellement décédés par progression tumorale (40,9 %) ou par complication infectieuse (36,4 %). En revanche, les patients EO- décèdent plus souvent d'événements cardiovasculaires (21,4 %), des complications rénales (14,3 %) ou de causes diverses (28,6%).

3. DISCUSSION

3.1 Caractéristiques de notre population

3.1.1 Épidémiologiques et cliniques

Dans notre cohorte, les patients présentant des événements osseux (EO⁺) au diagnostic représentaient environ 35,7 %, tandis que 64,3 % n'en présentaient pas (EO⁻). Cette proportion est inférieure à celle rapportée dans l'étude prospective de Kanellias et al²⁴⁴, qui retrouvait une prévalence de 56 % des événements osseux initiaux chez les patients

nouvellement diagnostiqués. Le sexe, l'âge moyen et les comorbidités étaient comparables entre les groupes, confirmant que les EO ne sont pas strictement corrélés aux données démographiques, mais reflètent une activité tumorale et une atteinte osseuse plus agressive.

Afin de mieux comprendre les particularités de notre population et de les replacer dans un contexte plus large mieux situer les spécificités cliniques et épidémiologiques de notre cohorte, nous avons comparé nos données à celles issues de séries nationales (Saïdi^{3,357}, Bekadja³⁵⁸, Ahmidatou³⁵⁹) ainsi que celles des grandes bases de données internationales (SEER³⁶⁰, Mayo Clinic³⁶¹).

Tableau 89: Comparaison des caractéristiques démographiques

Paramètres	Notre cohorte (N = 129)	Etudes nationales	Données internationales	Commentaire
Âge Médian (ans)	64	64 AHMIDATOU ³⁵⁹ 60 Bekadja ³⁵⁸ 63 Saïdi ^{3,357}	66–69 (SEER ; Mayo Clinic) ^{360–362}	Données concordantes avec SEER ³⁶⁰ et Mayo Clinic ³⁶¹ ainsi qu'aux études nationales ^{3,357–359} Confirme la cohérence de notre cohorte.
AGE Médian selon EO	EO+ : 64	NR	NR	EO+ plus jeune
P	EO- : 71 = 0,062			Type de différence non rapporté dans la littérature.
Sexe masculin (%)	47,3 %	52 % ³⁵⁹ 64 % ³⁵⁸ 55 % ^{3,357}	58–60 % SEER ³⁶⁰	Sous-représentation masculine par rapport à SEER ³⁶⁰ , concordance aux études nationales ^{3,357–359}
Sex-ratio (H/F)	0,7	0,7 AHMIDATOU ³⁵⁹ 1,05 Bekadja ³⁵⁸ 1,1 Saïdi ^{3,357}	1,4–1,5 SEER ³⁶⁰	Sex-ratio inférieure aux données SEER ³⁶⁰ , concordance aux études nationales ^{3,357–359}

Paramètres	Notre cohorte (N = 129)	Etudes nationales	Données internationales	Commentaire
Diabète % Cohorte	28,7 %	NR	(Issa et al., 2011) ³⁶³ 11 % à 22%	Plus fréquent que dans l'étude de (Issa et al., 2011) ³⁶³
EO-	34,9%			
EO+	17,4 %		Un effet protecteur du metformin est suggéré (Scoville, 2021) ³⁶⁴	Association entre EO et diabète dans notre cohorte : plus de diabétique chez EO- avec différence significative
P	= 0,035			
HTA (%)	51,9 %	NR	30–50 % ³⁶⁵	Prévalence comparable à celle rapportée par Singh et al. (2022) ³⁶⁵
ATCD familiaux KC	26,4 %	NR	61 % ³⁶⁶	Concordantes avec Chattopadhyay et al., 2018) ³⁶⁶
Exposition toxique (%) Cohorte	34,1 %	NR	Facteur de risque ³⁶⁷	Fréquence élevée ; lien évoqué par Alexander et al. (2007) ³⁶⁷
EO+	43,5 %			
EO-	28,9 %			Plus grande exposition au toxique chez les EO+ cependant différence non significative
P	= 0,095			
Tabagisme (%) Cohorte	24,8 %	NR	Exploratoire ³⁶⁸	Association évoquée dans l'étude PROMISE (Ghobrial et al., 2020) ³⁶⁸
EO+	34,8 %			tendance plus élevée chez EO+ dans notre cohorte.
EO-	19,3 %			
P	=0,051			

NR : non renseigné ; ATCD de KC : antécédents de cancer, SEER : Surveillance, Epidemiology, End Results : registre de cancer USA

Nos résultats (**tableau 89**) montrent que notre cohorte est globalement représentative des séries internationales. Toutefois, certaines particularités se dégagent, notamment un âge plus jeune chez les patients EO⁺ et une association inverse inattendue avec le diabète. Ces observations méritent d'être explorées dans des études multicentriques à plus large échelle.

Tableau 90: Comparaison de la symptomatologie clinique initiale de notre cohorte avec la littérature internationale

Symptômes	Notre cohorte (n = 129)	Littérature internationale	Commentaires
Délai diagc		4 à 4,5	Globalement comparables aux séries internationales.
Moyenne ±ET	6,7 ± 7,9	3 à 5 (Curtis et al., 2009 ³⁶⁹ ; Vijjhalwar et al., 2023 ³⁷⁰)	
Mediane VE	4 [1–12]		
Mois			
Dls osseuse		70 à 75 % selon Coluzzi et al., 2019 ³⁴⁶	Fréquence plus élevée dans notre cohorte, en lien probable avec les EO prévalents
Cohorte	89 %		différence significative entre les groupes
EO-	84%	47,5 % selon Seesaghur et al. (2021) ⁸⁷	
EO+	100%		
P	=0,005		
Fract patho	36,4 %	30 à 40 % (Rajkumar, 2020) ⁹⁸	Concordance avec les séries de patients à haut risque osseux
Trb neuro			
Cohorte	20,2 %	10 à 20 % pour compression médullaire selon NCI/StatPearls ³⁷¹	Conformité, avec surreprésentation chez EO+ avec différence significative.
EO+	37 %		
EO-	10 %		
P	<0,001		
Amylose	5,4 %	6,5 % MM-AL (Yu et al., 2024) ³⁷²	Cohérent avec les données publiées
Infection à l’inclusion	6,2 %	5 à 10 % dans les cohortes hospitalières (Rajkumar, 2020) ⁹⁸	Concordant
EVA Moyenne			
Cohorte	3,86	Non souvent documentée quantitativement	Montre des douleurs plus intenses chez EO+ avec différence significative
EO+	4,91		
P	<0,001		
PS ≥4	17,1 %	15 à 25 % selon Seesaghur et al. 2021 ⁸⁷	En ligne avec les séries hospitalières avancées, significativement plus marqué chez les EO+
Cohorte	35%		
EO+	0,0001		
P			
IMC <18,5 (maigreur)		Non documenté dans les grandes séries générales ; Shah UA et al. (2023) ³⁷³ rapportent un excès de mortalité (IMC < 18,5)	Tendance à la dénutrition chez les EO+.La maigreur est associée à un pronostic défavorable selon Shah UA et al. ³⁷³
Cohorte	12,4 %		Resultats retrouvé dans le groupe EO+
EO+	24%		
EO-	6%		
P	=0,005		

ET: écart type; VE: valeurs extremes; Dls : douleurs ; Fract patho : Fracture pathologique; Trb neuro: trouble neurologique ; PS : performance status.

Ce **tableau 90** met en évidence une symptomatologie clinique initiale globalement concordante avec les données de la littérature internationale, tout en soulignant certaines spécificités de notre cohorte. Comparativement à la littérature internationale, le délai diagnostic moyen de $6,7 \pm 7,9$ mois (médiane à 4 [1–12] mois) concordant avec la fourchette rapportée (3–5 mois). Des séries comme Vijjhalwar et al., 2023³⁷⁰ décrivent une médiane à 4 mois, tandis que des études européennes signalent un délai médian proche de 5 mois. Enfin, les données de Medicare-SEER indiquent une moyenne de 137 jours ($\approx 4,5$ mois) avec un écart-type de 120 jours³⁶⁹. Cela suggère que, malgré la présence de cas au délai diagnostic long (écart-type important) traduisant un retard diagnostic, notre cohorte présente des indicateurs de délai globalement comparables aux données internationales, justifiant une action sur la réduction de ce délai diagnostic dans les stratégies d’optimisation du parcours patient.

La douleur osseuse apparaît particulièrement fréquente (89 %), ce qui s’explique probablement par la forte prévalence des événements osseux inauguraux (EO⁺) dans notre cohorte. Ce taux dépasse ceux rapportés dans les grandes séries internationales, notamment celle de Seesaghur et al. (2021)⁸⁷, du fait des consultations plus tardive et du retard diagnostique et des formes cliniques plus agressives. La fréquence des fractures pathologiques (36,4 %) est conforme aux données issues de cohortes à haut risque osseux (Rajkumar, 2020)⁹⁸, confortant la sévérité de l’atteinte squelettique dans notre groupe. De même, la proportion de troubles neurologiques ≈ 20 % reste dans les plages rapportées (10–20 %), avec une nette surreprésentation chez les patients EO⁺. D’autres manifestations comme l’amylose (5,4 %) ou les infections à l’inclusion (6,2 %) montrent une bonne concordance avec les séries internationales. L’analyse de la douleur évaluée par EVA révèle une intensité significativement plus élevée chez les patients EO⁺ (moyenne à 4,91), renforçant l’impact fonctionnel et algique des atteintes osseuses précoces. Enfin, la proportion de patients avec PS ≥ 4 (17,1 %) et ceux en situation de maigreur (IMC < 18,5) (12,4 %) reflète une population vulnérable, avec un pronostic défavorable, notamment en cas de dénutrition ;(Shah UA et al. 2023)³⁷³.

3.1.2 Caractéristiques biologiques

L’analyse biologique à l’inclusion des patients atteints de MM constitue un élément clé pour évaluer l’extension de la maladie, la charge tumorale et les retentissements

systemiques. Cette section présente les paramètres du bilan hématologique, immunologique, rénal et phosphocalcique, comparés aux données de la littérature internationale récente.

Tableau 91: Comparaison des paramètres biologiques à l'inclusion avec la littérature

Paramètres biologiques	Notre cohorte	Littérature internationale	Commentaire
Hb moyenne	9,69 ± 2,34 g/dL	10 ± 2 g/dL selon Rajkumar (2020) ⁹⁸ ; Seesaghur et al. (2021) ⁸⁷	Concordance globale avec une tendance à l'anémie modérée
Leucocytes moyenne	7,23 ± 2,85 G/L	N = 6–9 G/L , stable dans les cohortes MM (Rajkumar, 2020) ⁹⁸	Conforme aux études
VS Médiane	99	84 mm dans les cohortes hospitalières (StatPearls 2025) ³⁷¹	Concordance avec une inflammation chronique fréquente
Plasmo médullaire Moyenne	37 %	30–40 % dans les études hospitalières,IMWG 2022 ⁴⁷	Résultat cohérent
Protides totaux Moyenne	≈ 80 g/L	77 etude hospitalière (Ahmidatou 2021) ³⁵⁹	Normes conservées, sans différence selon EO
Type d'Ig (IgG) Cohorte	62%	Prévalence IgG 50–60 % (Rajkumar, 2020) ⁹⁸	Légère sous-représentation dans le groupe EO+ NS.
EO-	65 %	45 % (Ahmidatou 2021) ³⁵⁹	Concordance globale
EO+	57%		
P	=0,284		
Rapport K/L (quantitatif)	EO–: 89,2 ± 227,9 EO+: 57,2 ± 186,3 P=0,463	Médiane souvent >50 à l'inclusion selon IMWG ⁴⁷	Données cohérentes, sans valeur discriminante selon EO. NS
Protéinurie 24h (Médiane)	EO+: 3114 mg/24h EO–: 150 mg/24h	Médiane ≈ 500–1000 mg dans études rénales les recommandations(IMWG Dimopoulos et al., 2023) ¹⁴⁹ Médiane = 1908 (Ahmidatou 2021) ³⁵⁹	Tendance à une excrétion plus marquée chez EO+, sans significativité
PBJ positive	EO+: 40 % EO–: 50 %	Environ 50 % (IMWG) ¹³⁸	Concordance ; pas de lien significatif avec EO

Paramètres biologiques	Notre cohorte	Littérature internationale	Commentaire
Clairance créatinine <60mL/min		IR à l'inclusion dans 20–40 % des cas (StatPearls 2023)	Légère surreprésentation dans le groupe EO+, sans significativité
Cohorte EO+	58%	(Dimopoulos et al., 2023) ^{149,371}	Concordance avec la série Ahmidatou 2021 ³⁵⁹
EO-	41 %		
P	30 % =0,288	51 % (Ahmidatou2021) ³⁵⁹	
Calcémie (moyenne)			Élévation significative dans le groupe EO+
Cohorte EO-	95 mg/L	98 mg/L (Cheng et al., 2021) ³⁷⁴	Résultat concordant pour la Moyenne de la cohorte
EO+	≈ 91mg/L	98mg/L selon (Ahmidatou 2021) ³⁵⁹	
P	≈ 102mg/L <0,001		
Vit D Moyenne (ng/mL)		selon études récentes (Navarro et al., 2023) ³⁷⁵	Pas de différence entre les groupes EO Cohérence avec déficit modéré généralisé
< 20 ng/l	23–27 ng/mL 58%	≈ 20–25 ng/mL 43%	
β ₂ -MG >5 %	44% EO+ 54 % EO- 38 % P=0,298	B2M > 5,5 chez 45 % des Pts; corrélée au stade avancé et à l'atteinte osseuse dans 59,5 % des cas (Oliveira et al., 2021) ³³²	L 'étude Oliveira et al., 2021 ³³² confirme le rôle pronostique de la β2M et son association avec l'atteinte osseuse, appuyant la tendance observée dans notre cohorte EO+.

Hb : hémoglobine , K /L : Kappa / Lambda, VITD : vitamine D, Pts : patients , type Ig : Type immunoglobuline.

NS : différence non significative

Les données biologiques de notre cohorte sont globalement concordantes avec les résultats rapportés dans la littérature internationale. (**Tableau 91**) Les patients EO+ présentent une calcémie significativement plus élevée, traduisant une résorption osseuse plus active. Les autres paramètres, notamment hématologiques, immunologiques et rénaux, ne permettent pas de distinguer clairement les groupes à l'inclusion, confirmant que les EO inauguraux ne s'accompagnent pas systématiquement de variations biologiques marquées.

La comparaison des taux de bêta-2 microglobuline (B2M) a révélé une tendance à une valeur plus élevée chez les EO+, traduisant une charge tumorale plus importante. Bien que

la différence ne soit pas statistiquement significative ($p = 0,298$) dans notre cohorte, cette observation est confortée par l'étude d'Oliveira et al. (2021)³³², qui rapporte une prévalence de 45 % de $B2M > 5,5$ mg/L, significativement associée à l'atteinte osseuse dans près de 60 % des cas et à un stade avancé de la maladie.

3.1.3 Analyse radiologique et typologie des lésions

Le bilan radiologique constitue une composante essentielle du diagnostic initial du MM, permettant de caractériser l'atteinte osseuse, d'orienter la prise en charge thérapeutique, et de stratifier les patients selon le risque de complications squelettiques. Nous avons comparé les données d'imagerie obtenues dans notre cohorte de patients selon la présence ou non d'un événement osseux (EO) inaugural, avec les publications scientifiques récentes. (Tableau 92)

Tableau 92: Bilan radiologique au diagnostic (EO+ vs EO-)

Paramètres Radiologiques	Résultats (EO+ /EO-)	Comparaison avec la littérature
Radio standard	100% /98,8% P=0,455 NS	Largement réalisée en première intention dans la majorité des cohortes (IMWG,2014) ¹³⁸
TDM rachis	80,4 %/ 59 % P = 0,014	Recommandée pour détecter les tassements ou les lésions à bas bruit (Hillengass et al.,2018)
IRM pelvi-rachidienne	52,2 %/27,7 % P = 0,006	IRM recommandée pour détection précoce des lésions actives (Rajkumar et al., 2014) ¹³⁸ .
Scintigraphie osseuse	8,7 % /1,2 % P = 0,035 NS	Peu sensible dans le MM comme le démontre (Wahner et al.) ³⁷⁶ dès 1980 encore utilisée dans certains cas avant chirurgie.
TDM low dose	4,3 % / 0 % P= 0,056 NS	Technique moderne en voie de diffusion, meilleure sensibilité que la radio (IMWG 2017) ^{377,378} . Peu représenté dans notre série
Nombre de lésions > 3	97,8 %/ 78,3% P = 0,003	Une prévalence élevée de lésions multiples est associée à un pronostic plus sévère (Raschee et al.,2018) ²⁴⁷ . Plus, de lésions chez EO+ différence significative.
Plasmocytome osseux	17,4 % /2,4 % P = 0,002	Fréquence attendue 5-15 % ; souvent associée à une forme plus agressive ^{96,379} Concordance avec notre cohorte surtout chez EO+ (différence significative)

Note : NS = Non significatif ; EO = Événement osseux ; TDM = Tomodensitométrie ; IRM = Imagerie par résonance magnétique.

Les données radiologiques recueillies à l'inclusion montrent que, bien que les examens standards (radiographie) soient largement réalisés dans les deux groupes, les patients EO+ ont davantage bénéficié d'imageries avancées (IRM, TDM rachis), reflet d'une symptomatologie plus bruyante. Les patients EO+ présentent également un nombre significativement plus élevé de lésions osseuses (>3), ainsi qu'une prévalence accrue de plasmocytomes osseux. Ces deux atteintes sont reconnues dans la littérature comme associés à une atteinte plus sévère et un risque accru d'événements osseux ultérieurs.

La place croissante du TDM low-dose et de l'IRM corps entier dans les recommandations récentes a pour but une détection plus sensible des lésions osseuses occultes, cependant peu représentés dans notre cohorte du fait de la non généralisation de cette exploration notamment TDM low-dose aux centres radiologiques. Cette analyse radiologique confirme l'association entre l'utilisation d'imagerie avancée et la détection d'atteintes osseuses plus sévères dans le groupe EO+. Les différences observées sur l'IRM et le TDM rachis soulignent l'intérêt d'une exploration approfondie systématique chez les patients symptomatiques ou à risque. La présence accrue de plasmocytomes et de lésions multiples chez les EO+ renforce leur profil à risque. Ces résultats soutiennent les recommandations récentes pour un recours précoce aux techniques d'imagerie sensibles afin de guider la stratification pronostique.

3.1.4 Classification pronostic

L'évaluation pronostique initiale du MM repose sur plusieurs systèmes de stadification destinés à estimer la charge tumorale, la gravité biologique de la maladie et le risque évolutif. Les classifications ISS et R-ISS qui intègrent respectivement la β 2-microglobuline, l'albumine sérique, et en plus le taux de LDH et les anomalies cytogénétiques. La classification historique de Durie-Salmon reste utile dans certains contextes cliniques pour apprécier l'extension osseuse. Enfin, des formes dites « cliniques à haut risque » peuvent être identifiées sur la base de critères cliniques cumulatifs. La stadification pronostique permet d'anticiper l'agressivité de la maladie et d'orienter la stratégie thérapeutique. Dans notre étude, les patients présentant un événement osseux inaugural (EO+) présentent plus fréquemment un phénotype clinique à haut risque que ceux sans atteinte osseuse initiale (77,3 % vs 59,2 %, $p = 0,044$). Notre cohorte est constituée essentiellement de patients stade III SD reflétant le retard diagnostique et la

sévérité initiale de l'atteinte quel que soit le groupe EO, sans différence statistiquement significative. Bien que les classifications ISS et R-ISS ne révèlent pas de différence significative, une tendance à une surreprésentation des stades III est notée dans le groupe EO⁺, traduisant un profil plus défavorable.

Ces résultats s'alignent avec ceux rapportés dans la littérature récente. Les études coréennes de Jung et Cho (2024)³⁸⁰ ont souligné l'intérêt du score R2-ISS, qui améliore la stratification en incorporant des anomalies cytogénétiques à haut risque (1q+, del17p, t(4;14)) ainsi que le taux de LDH. Ce score a permis d'identifier plus précisément les patients au pronostic péjoratif, notamment ceux classés en stade intermédiaire par le R-ISS classique. L'absence d'analyses cytogénétiques chez l'ensemble des patients de notre cohorte constitue une limite méthodologique importante. Car cela empêche une stratification complète du risque selon les recommandations actuelles de l'IMWG, et pourrait ainsi sous-estimer le pronostic de certaines formes biologiquement agressives.

Une étude coréenne sur les EO a montré que les patients avec une atteinte osseuse présentent des caractéristiques pronostiques significativement plus défavorables, confirmant les tendances observées dans notre cohorte²⁴⁸. Enfin, Chao et al. (2024)³⁸⁰ ont proposé l'indicateur POD24 (progression de la maladie dans les 24 mois) comme marqueur de très haut risque, même chez des patients initialement considérés à risque standard. Leur analyse montre que la survenue d'un POD24 constitue un facteur pronostique indépendant pour la survie globale, la non-greffe et certaines anomalies génétiques étant identifiées comme facteurs prédictifs de POD24. L'intégration future de ce marqueur pourrait enrichir notre approche de la stratification, en particulier chez les patients EO⁺.

Nos données confirment que la présence d'un événement osseux au diagnostic est associée à un profil pronostique plus sévère, tant sur le plan clinique que biologique d'où l'intérêt d'une stratification élargie intégrant les scores R2-ISS, la survenue de EO, et le suivi du marqueur POD24 dans l'évaluation initiale des patients atteints de myélome multiple avec atteinte osseuse inaugurale.

3.2 Atteinte osseuse

L'exploration des complications osseuses, constituent un enjeu pronostique et thérapeutique important dans le MM. Nous avons analysé l'atteinte osseuse dans notre cohorte, à travers la fréquence, la typologie, le nombre d'événements, leur évolution dans

le temps, et leur lien avec les autres caractéristiques cliniques. Nos résultats sont comparés à ceux de la littérature.

3.3 Comparaison des paramètres osseux

Le **tableau 93** regroupe l'ensemble des données osseuses de la cohorte et la compare avec les données de la littérature.

Tableau 93: Comparaison des paramètres osseux

Paramètres	Notre cohorte (N = 129)	Littérature (études citées)
Prévalence de l'atteinte osseuse à l'imagerie	100 %	70–95 % selon Terpos et al. (2021) ¹²² 80-90% Lungu et al. (2025) ²⁴⁶
Fréquence des EO au diagnostic	35,7 %	43–56 % : Kim (2019) ¹² , Kanellias (2022) ²⁴⁴
Fractures pathologiques inaugurales	17,1 %	48 % : Kanellias (2022) ²⁴⁴ , 44,7% Haque et al. (2022) ²⁹³
Hypercalcémie au diagnostic	12,4 %	20% selon Tothong et al.,2024 ; Zagouri et al. (2017) ^{147,252} 10–15 % selon Terpos et al.,2013 ²⁹⁹
Nombre moyen d'EO initiaux par patient EO ⁺	1,96 (médiane 2)	1,5 selon Smyth (2016) ²³⁸
Délai médian de survenue du 1 ^{er} EO secondaire	5 mois	9,6 mois : Røra (2023) ²⁵¹
Typologie des EO survenant au cours de l'évolution	Radiothérapie 50 % Fractures 25 % Compression 25 %	Fractures et radiothérapies dominantes : Smyth (2016) ²³⁸ , Kanellias (2022) ²⁴⁴
Incidence cumulée EO (EO ⁻)	100 % à 18 mois	43–56 % à 24–36 mois : Røra (2023) ²⁵¹ , Kim (2019) ¹²

3.3.1 Fréquence et typologie de l'atteinte osseuse au diagnostic

Dans notre cohorte, 100 % des patients présentaient une atteinte osseuse à l'imagerie initiale. Ce taux élevé, bien supérieur à la moyenne des séries (70–95 %) ¹²², reflète un diagnostic souvent tardif. L'ostéoporose était également quasi constante chez tous les patients (99,2 %), concordant avec les données de la littérature ²⁴⁵ et confirmant une fragilité osseuse diffuse. La présence de plasmocytomes était significativement plus fréquente chez les EO⁺ (17,4 % vs 2,4 % ; $p = 0,004$), ce qui conforte avec leur association reconnue aux formes agressives du MM ³⁸¹.

3.3.2 Événements osseux inauguraux : fréquence et sévérité

Nous avons effectué une comparaison des types d'événements osseux inauguraux observés dans notre cohorte avec les données issues de plusieurs études internationales de référence. Un tiers des patients (35,7 %) ont présenté un événement osseux inaugural, un chiffre cohérent avec les grandes séries internationales rapportant une incidence entre 43 et 56 % (Kanellias et al., 2022 ; Haque et al., 2022) ^{12,244}.

La majorité de ces EO concernaient des fractures (17,1 %), une valeur inférieure à celle rapportée par Haque et al. (2022) ²⁹³ (44,7 %), et proche de celle observée dans les séries grecques (Kanellias et al., (2022) ²⁴⁴ et coréennes (Lee et al., 2024) ²⁴⁸, oscillant entre 17–23 %. L'hypercalcémie était présente chez 12,4 % de nos patients, ce qui s'aligne avec les données internationales rapportées dans une fourchette de 10–15 % ²⁹⁹ (**Tableau 93**). Par ailleurs, les taux de chirurgie orthopédique (3,9 %) et de radiothérapie osseuse (8,5 %) sont proches de ceux rapportés par Kanellias et al. (2022) ²⁴⁴ (4,2 % et 9,1 %, respectivement). La fréquence combinée des compressions médullaires et épidurites (7,7 %) reste légèrement inférieure à celle observée dans la cohorte nordique de Røra (2024) ²⁵¹, où les compressions représentaient 10 % des SRE inauguraux. Ce taux est cependant inférieur à celui rapporté dans les séries chirurgicales spécialisées comme celle de Guzik et al. (2017) ³⁰², qui se concentrent sur des patients à haut risque neurologique. Le nombre moyen d'EO par patient au diagnostic, estimé à 1,96, en ligne avec les données de Smyth et al. (2016) ²³⁸, qui rapportent une fréquence moyenne de 2,1 événements/patient.

Des cas combinés complexes ont été observés, justifiant une prise en charge multidisciplinaire dès l'inclusion ⁵.

Globalement, nos résultats s'inscrivent dans la variabilité observée dans les études internationales, reflétant des contextes cliniques hétérogènes.

3.3.3 Dynamique évolutive des SRE et délai d'apparition

Les résultats observés dans notre cohorte mettent en évidence une faible incidence des EO secondaires chez les patients initialement EO⁻ (9,6 % des patients EO⁻ à l'inclusion ont développé un événement osseux secondaire), avec une survie sans EO de plus de 90 % à 24 mois. L'analyse de l'incidence cumulée montre une augmentation progressive jusqu'à 12 mois (6,0 %) puis une stabilisation, confirmant un risque secondaire faible et retardé. Cette observation rejoint les données de la littérature.

Dans l'étude de Lee et al. (2024)²⁴⁸, les patients sans SRE au diagnostic présentaient un délai médian de survenue du premier SRE de 19,8 mois. Kanellias et al. (2022)²⁴⁴ rapportent 29,1 % de SRE secondaires malgré la prévention et Thorsteinsdottir et al. (2020)¹⁵ (23,1 %). Des taux plus élevés sont retrouvés dans les études de Røra et al. (2024)²⁵¹ (55,8 %). Ces résultats sont cohérents avec notre estimation moyenne (22,4 mois). Ainsi, notre analyse confirme la valeur pronostique favorable du statut EO⁻ à l'inclusion, et souligne l'importance de le considérer comme critère de stratification. Toutefois, la survenue même tardive d'un EO chez une minorité de patients justifie un suivi osseux continu conformément aux recommandations internationales pour une prise en charge osseuse préventive et un suivi rapproché, même chez les patients EO⁻ à l'inclusion.

3.3.4 Charge osseuse totale et variabilité individuelle

Parmi les patients EO⁺ à la date de point, le nombre total moyen d'EO par patient était de 2,57 (max : 11), ce qui reste comparable aux cohortes américaines et européennes (2 à 3 événements en moyenne)^{238,251}. Cette variabilité souligne l'hétérogénéité des formes osseuses du MM, allant de cas isolés à des formes très destructrices.

3.4 Implications cliniques

Ces résultats renforcent la nécessité d'un dépistage précoce, d'un bilan d'imagerie complet, et d'une prise en charge osseuse active dès le diagnostic. Les guidelines IMWG 2021–2023 recommandent l'utilisation du score R2-ISS et une surveillance dynamique,

ce que nos résultats confirment indirectement par la fréquence élevée de complications même chez les EO⁻ initiaux^{5,12,122,244,251}.

3.5 Prise en charge thérapeutique dans le MM

La prise en charge thérapeutique du MM repose sur une approche multimodale intégrant le traitement symptomatique, le traitement de supports osseux, et spécifiques adaptée à la gravité clinique, au stade pronostique et à la tolérance du patient. Une synthèse de la stratégie thérapeutique adoptée dans notre cohorte, en comparaison avec les recommandations et pratiques validées dans la littérature internationale est analysée. L'objectif est d'évaluer notre prise en charge et son adéquation avec les standards actuels (IMWG, EHA, ESMO) et d'identifier les éventuels écarts.

3.5.1 Traitement symptomatique et traitement de support osseux

Le traitement symptomatique vise à soulager les manifestations liées à la maladie, notamment la douleur osseuse, les troubles minéraux. Le **tableau 94** regroupe le traitement symptomatique et de support osseux dans la cohorte et selon le statut EO avec comparaison aux données de la littérature.

Tableau 94: Traitement symptomatique et traitement de support osseux

TRT symptomatique	Notre cohorte EO+/EO-	Données internationales	Commentaire
Antalgiques	100% / 85%	76 % vs 50 %	Recours tres large au antalgique plus
Antalgiques de palier II à III	55% /11% P=0,003	34 % vs 15 % Mateos et al. 2020 ³⁸²	marqué chez les EO+ dans notre cohorte en comparaison avec Mateos et al. 2020 ³⁸²
Bisphosphonate % EO-/ % EO+	73% / 59% P=0,267	Recommandés (EMN, Terpos et al., 2009) ³⁸³ ; taux réel d'utilisation 63 % (OSCER, Kim et al., 2018) ³⁸⁴	Compatible avec les études réelles

TRT symptomatique	Notre cohorte EO+/EO-	Données internationales	Commentaire
Dénosumab	13%/20% P=0,267	Utilisation minoritaire mais en augmentation (14 % des patients) dans une cohorte de 658 MM (Yale, 2015–19) ³⁸⁵	Avantage en IR mais coût élevé ; différence NS entre groupe EO Coforme à (Yale, 2015–19) ³⁸⁵
Supplémentation			
calcium % cohorte/EO+/EO-	14 %/9%/17% P=0,199	14,3 % des patients myélome (ASCO, compliance) ³⁸⁶	Taux similaire, reflétant une faible adhésion globale aux recommandations
Vit D % Cohorte/EO+/EO-	95%/39%/85% P=0,001	Prévalence de déficit 42 % en MM (Browne <i>et al.</i> , 2023) ³⁸⁷	La couverture de la cohorte est supérieure mais hétérogène selon le statut osseux.

EMN = European Myeloma Network ; ASCO : American Society of Clinical Oncology ; NS : non significative

L'analyse de notre cohorte révèle un recours très large aux antalgiques, toutes classes confondues, avec 100 % des patients EO⁺ et 85 % des patients au total recevant un traitement antalgique. L'utilisation d'antalgiques de palier II à III (opioïdes faibles ou forts) est particulièrement marquée chez les patients EO⁺, atteignant 55 %, contre seulement 11 % chez les EO⁻, différence hautement significative (p = 0,003). Ces résultats confirment les tendances observées dans la littérature comme l'atteste l'étude multicentrique européenne conduite par Mateos *et al.* (2020)³⁸² bien que les pourcentages restent inférieurs à ceux observés dans notre cohorte. Cette différence peut s'expliquer du fait de la présentation clinique plus symptomatique dans notre cohorte, en lien avec un taux élevé d'événements osseux inauguraux. Chez les patients EO⁻, la prise en charge antalgique repose principalement sur une monothérapie par codoliprane (84,4 %). À l'inverse, les patients EO⁺ bénéficient plus fréquemment d'une association codoliprane + tramadol (42,6 %) et, dans 13 % des cas, d'une escalade jusqu'à l'usage du temgesic (buprénorphine), témoin d'une douleur plus intense ou réfractaire. Cette répartition démontre que les événements osseux, qu'ils soient initiaux ou acquis au cours de l'évolution, s'accompagnent d'une majoration significative de la douleur, nécessitant des schémas antalgiques complexes. Ces résultats soulignent l'importance d'une évaluation

systématique de la douleur dès le diagnostic et tout au long de la prise en charge, particulièrement chez les patients présentant des lésions osseuses, avec la nécessité d'un recours raisonné mais efficace aux paliers antalgiques supérieurs.

En complément, tous les patients ou presque ont bénéficié d'un traitement de support osseux dès le diagnostic. En effet, 99,2 % de la cohorte a reçu un biphosphonate (acide zolédronique, "Zometa") et/ou un anticorps anti-RANKL (dénosumab) initialement, conformément aux recommandations internationales^{176,231}. Plus de deux tiers des patients (68 %) ont reçu le zolédronate seul, ~15 % le dénosumab seul, et ~16 % les deux séquentiellement. Il n'y a pas de différence significative entre EO⁺ et EO⁻ quant au type de traitement anti resorbatif (p = 0,267), bien qu'on note une tendance à recourir davantage au dénosumab (seul ou en association) chez les patients EO⁺ ayant des lésions osseuses plus sévères et présentant des hypercalcémies malignes itératives.

Dans notre cohorte, la majorité des patients (76,7 %) ont reçu plus de 11 cures de traitement osseux, avec une médiane de 15 cures, ce qui s'aligne avec Les recommandations internationales (Terpos et al.2021)¹²² qui soutiennent l'administration mensuelle du traitement osseux pendant au moins 12 mois. Cette fréquence élevée souligne une bonne observance thérapeutique dans notre cohorte. Par ailleurs, Comme précisé par Terpos et al. (2013)³⁸⁸, une administration régulière et prolongée des bisphosphonates est essentielle pour prévenir efficacement les événements osseux liés au myélome multiple . Ainsi, notre taux élevé d'administration prolongée (>11 cures dans 76,7 %) est encourageant et peut avoir contribué à la stabilité osseuse observée chez certains patients EO⁻.

La supplémentation en calcium reste largement sous-utilisée dans notre cohorte (14 %), à l'image des données internationales qui rapportent un taux similaire de 14,3 %, traduisant une faible adhésion aux recommandations³⁸⁶. En revanche, la supplémentation en vitamine D est globalement bien assurée (95 %), bien au-delà des besoins théoriques estimés (~42 % de déficit dans la littérature)³⁸⁷. Toutefois, l'importante différence entre les patients EO⁺ (39 %) et EO⁻ (85 %), statistiquement significative (p = 0,001), s'explique probablement par le fait que de nombreux patients EO⁺ ont déjà été supplémentés avant leur inclusion dans l'étude, dans le cadre de leur prise en charge antérieure.

3.5.2 Interventions directes sur les EO chirurgie et radiothérapie

La prise en charge des complications osseuses du myélome peut nécessiter des interventions locales ciblées. La radiothérapie est utilisée en cas de douleur réfractaire ou de risque de tassement, tandis que la chirurgie orthopédique est réservée aux situations d'instabilité majeure ou de compression neurologique. Ce qui complète efficacement le traitement global chez certains patients. Le **tableau 95** regroupe la comparaison entre nos résultats et la littérature.

Tableau 95: Comparaison des pratiques de prise en charge osseuse (radiothérapie et chirurgie)

Modalités	Notre cohorte	Données internationales	Commentaire
RT Cohorte % Dans EO+ % (Diag,suivi)	22,5% 54%	10–30 % des pts MM (Connect MM Registry(Ballas et al., 2024)) ³⁸⁹ 2,9 % des pts MM EO+ (Lee et al., 2024) ²⁴⁸ 19% des EO+ (Røra (2023)) ²⁵¹	Nos données sont alignées avec les données USA et Norvège, plus favorables aux données Asiatiques
Chirurgie % Cohorte % Dans EO+	 11% 26%	HIRA Corée (Lee et al., 2024) ²⁴⁸ : 0,8 % de chirurgie dans l'année post-diagnostic En Europe : chirurgie rachidienne dans 70 % des cas , avec 48 % en phase précoce (M2Spine, Group Herrmann et al., 2025) ³⁹⁰	Taux de recours à la chirurgie inférieur aux pratiques européennes et supérieure à celui de l'Asie

HIRA (Health Insurance Review & Assessment Service), Connect® MM Registry : registre prospectif multicentrique américain MMND

Dans notre cohorte, la radiothérapie osseuse a été administrée chez 22,5 % des patients, et chez 54 % des patients EO⁺, ce qui reflète un usage intensif dans les cas de complications osseuses. À noter que cette proportion (54 %) couvre l'ensemble de la période de prise en charge, et non seulement la phase initiale. Les pratiques observées dans notre cohorte, apparaissent globalement concordantes avec les données rapportées aux États-Unis (Connect MM Registry, Ballas et al., 2024)³⁸⁹ et en Norvège (Røra et al., 2023)²⁵¹. Elles semblent en revanche plus intensives que celles décrites dans certaines séries asiatiques, dans l'étude coréenne (HIRA), seuls 2,9 % des patients MM ont reçu une radiothérapie dans les 12 mois suivant le diagnostic²⁴⁸. Ces données confirment que, dans notre cohorte, la radiothérapie est largement utilisée chez les patients présentant des

événements osseux, en cohérence avec une prise en charge symptomatique adaptée aux lésions menaçantes ou douloureuses. Les localisations rachidiennes représentent la majorité des irradiations, 84 %, confirmant le rôle central de l'atteinte vertébrale dans les indications de radiothérapie chez les patients EO⁺. La proportion relativement faible d'irradiations non rachidiennes (bassin, membres, crâne) renforce l'idée que les douleurs ou risques neurologiques liés à la colonne vertébrale sont les principales indications de ce traitement local. Cette prédominance justifie pleinement l'intégration systématique de l'imagerie axiale dans le suivi des patients EO⁺, ainsi qu'une prise en charge multidisciplinaire incluant les équipes de radiothérapie, d'orthopédie et de neurochirurgie. Ces données sont également en accord avec les recommandations de l'IMWG³⁹¹, qui préconisent une approche ciblée de la radiothérapie, réservée aux localisations à haut risque de complications.

Dans notre cohorte, la chirurgie a été pratiquée chez 11 % des patients au total, avec un taux atteignant 26 % chez les patients EO⁺, traduisant une utilisation ciblée dans les cas les plus graves ou symptomatiques. La majorité des interventions étaient neurochirurgicales (68,2 %), traduisant une prédominance des atteintes rachidiennes dans ce sous-groupe. Les chirurgies orthopédiques représentaient 31,8 % des actes, suggérant une diversité des localisations lésionnelles. Cette fréquence est nettement supérieure à celle rapportée en Corée, où seulement 0,8 % des patients MM ont bénéficié d'une chirurgie osseuse dans l'année suivant le diagnostic (Lee et al., 2024)²⁴⁸. À l'inverse, elle reste inférieure aux données issues d'une grande cohorte européenne, où jusqu'à 48 % des patients ont été opérés, en particulier dans un contexte de douleurs persistantes ou d'instabilité rachidienne menaçante³⁹⁰.

Ces différences illustrent les variations de pratiques en matière d'indication chirurgicale, qui ne se font que lors de complications majeures fractures instables ou compression médullaire, le recours à des techniques préventives kyphoplastie et cimentoplastie pour la stabilisation de tassement ne sont pas de pratiques courantes dans notre étude vue la non disponibilité de plateaux techniques spécialisés. Le taux observé dans notre série traduit une stratégie équilibrée, selon le contexte local et les moyens disponibles.

La rééducation fonctionnelle a été plus fréquemment prescrite chez les patients avec EO inaugural (56,5 % vs 39,8 %, $p = 0,049$), reflétant la nécessité d'un soutien moteur accru en cas d'atteinte osseuse initiale. Ce constat s'inscrit dans le cadre des recommandations récentes qui soulignent l'importance d'une approche multidisciplinaire intégrant

orthopédie et kinésithérapie dans le myélome osseux (Terpos et al., 2021)¹²², et (Herget et al., 2020)⁵.

3.5.3 Soins de support dans notre cohorte

Les soins de support ont occupé une place centrale dans la prise en charge de notre cohorte, reflétant la complexité clinique de nos patients. Près de la moitié des patients ont bénéficié d'un suivi néphrologique, plus fréquent chez les EO⁺, bien que non significatif. Une hydratation systématique a été observée dans ce groupe, traduisant une vigilance renforcée, tandis que la dialyse a concerné uniquement les EO⁻, différence significative et possiblement liée à une atteinte rénale plus insidieuse.

Sur le plan hématologique, la fréquence des transfusions (41,1 %) et le recours aux ESA (28,7 %) sont sans différence significative entre les groupes et en ligne avec la littérature : en contexte de fin de vie, 46,3 % des patients atteints de myélome multiple reçoivent au moins une transfusion (McInturf et al., 2021)³⁹², tandis que l'enquête rapporte un traitement par époétine chez ≈ 17 % des patients cancéreux (Ludwig et al., 2004)³⁹³, soulignant la variabilité des pratiques et situant notre taux d'ESA à un niveau modérément plus élevé. Ces résultats suggèrent que la présence d'un événement osseux initial n'impacte pas directement les stratégies de soutien rénal ou hématologique.

3.5.4 Traitements de première ligne

La première ligne de traitement du MM repose sur l'utilisation combinée de nouvelles molécules (IPI, IMiD) et, chez les patients éligibles, sur la consolidation par autogreffe et chez les patients non éligibles des schémas adaptés sont utilisés. Ce chapitre analyse les schémas thérapeutiques initiaux utilisés dans notre cohorte, ainsi que les modalités et limites d'accès à l'autogreffe, en tenant compte du statut osseux au diagnostic, avec comparaison aux études internationales.

3.5.4.1 Classe de molécules utilisées en première ligne

Le **tableau 96** regroupe la répartition des patients selon les molécules utilisées en première ligne dans la cohorte et selon le sous-groupe EO à l'inclusion.

Tableau 96: Classe de molécules utilisées en première ligne

Type de traitement	Cohorte n=128	EO ⁻	EO ⁺	Études internationales (real-world)	Commentaires
IP seul				(EMMOS) ³⁹⁴	Taux cohérent chez les EO ⁻ , mais réduit chez les EO ⁺ en faveur de schémas plus intensifs
%	30,5	37,3	17,8	47	
IMiD				(EMMOS) ³⁹⁴	Surreprésentation chez les EO ⁺ liée à la fragilité et comorbidités
%	6,2	2,4	13,3	11	
IP + IMiD (triplet)				(EMMOS) ³⁹⁴	Aligné avec les pratiques actuelles. La surutilisation chez les EO ⁺ reflète une stratégie plus agressive
%	50,8	44,6	62,2	36 (Lee et al., 2024) ²⁴⁸ 53,3	
TC%	12,5	15,7	6,7	<15 % (EMMOS/USA) 394,395	Usage limité, conforme aux pratiques pour patients très fragiles
Quadruplet DARA- VTd)	ND	ND	ND	2–7 % en vie réelle (Kumar et al., 2021) ³⁹⁵ , 40 % dans les essais formels RCT. ³⁹⁶	Utilisé chez patients à haut risque. Non disponible à notre niveau

EMMOS : European Multiple Myeloma Observational Study , TC : traitement conventionnel

L'analyse comparée de notre cohorte avec les grandes séries internationales confirme une répartition thérapeutique en adéquation avec les standards actuels.

L'analyse en fonction du statut osseux montre une augmentation significative des triplets IPI + IMiD chez les patients EO⁺ (62,2 % vs 44,6 %, p = 0,005), confirmant les recommandations d'intensification thérapeutique dans les formes osseuses actives (Terpos et al., 2021 ; EMN/EHA Dimopoulos et al., 2021)^{122,231}. Les guidelines EMN 2021 et EHA–ESMO 2021²³¹ recommandent prioritairement en première ligne un triplet

associant un inhibiteur de protéasome (bortezomib) à un IMiD + corticostéroïde, VRd étant le schéma de référence. Pour les patients à haut risque ou avec atteinte osseuse (incluant les EO), l'ajout de daratumumab (quadruplet) est suggéré comme nouveau standard. Également une étude coréenne de 2024 confirme que l'absence de bortezomib (IPI) ou lenalidomide (IMiD) dans l'induction augmente le risque d'un EO (OR = 1,49 ; $p < 0,001$) et souligne l'importance d'une prise en charge proactive de la santé osseuse au cours du MM²⁴⁸.

3.5.4.2 Autogreffe

Dans notre cohorte, bien que l'autogreffe ait été indiquée chez 23,3 % des patients, elle n'a été effectivement réalisée que dans 3,9 % des cas, principalement en raison d'un échec de réponse ou de contre-indications médicales (insuffisance rénale, radiothérapie, etc.). Ce taux apparaît particulièrement faible en comparaison des données internationales. Selon l'analyse de Cowan et al. (2020)³⁹⁷, le taux de recours à l'autogreffe chez les patients atteints de myélome multiple est passé en Europe de 15 % en 2006 à 22 % en 2015, atteignant 46,7 % chez les patients de moins de 70 ans. Aux États-Unis, la progression a été similaire, avec un taux de 13 % en 2006 passant à 24 % en 2015, et une proportion de 52,2 % chez les moins de 70 ans³⁹⁷. Ces chiffres mettent en évidence un recours nettement plus fréquent à l'autogreffe en occident, reflet d'un meilleur accès aux soins spécialisés, et d'infrastructures dédiées plus disponibles.

3.5.5 Traitement des lignes ultérieures

3.5.5.1 Motif de changement de ligne

La rechute et la progression constituent les principales causes de changement de ligne dans l'ensemble de la cohorte, en accord avec les recommandations internationales, qui identifient ces deux situations comme les motifs prédominants de modification thérapeutique^{398,399}. Toutefois, dans notre étude, une fréquence accrue de la progression à partir de la troisième ligne est observée spécifiquement chez les patients EO⁺, traduisant probablement une maladie plus agressive ou un contrôle osseux insuffisant. À l'inverse, les échecs thérapeutiques précoces apparaissent plus fréquents chez les EO⁻, suggérant une réponse initiale sous-optimale sans lien osseux direct. À notre connaissance, cette distinction selon le statut osseux initial n'a pas été rapportée dans la littérature actuelle, ce qui confère un intérêt particulier à cette analyse.

3.5.5.2 Nombre de ligne de traitement reçue par patient

L'analyse du nombre de lignes reçues reflète l'intensité et la durée de la prise en charge. Dans notre cohorte, 88 % des patients EO⁻ ont reçu une ou deux lignes, traduisant une gestion concentrée sur les phases initiales. En revanche, les patients EO⁺ présentent une distribution plus étendue, avec 18,5% ayant reçu ≥ 3 lignes, suggérant une maladie plus agressive ou évolutive. Un patient EO⁺ est décédé avant tout traitement. Les données internationales confirment que la majorité des patients reçoivent ≤ 3 lignes de traitement, mais que l'accès à une 4^e ligne reste limité à seulement 25 %, selon Rodríguez-Lobato et al., 2024⁴⁰⁰, ce qui concorde avec nos résultats. Nous retrouvons aussi une progression plus rapide vers les lignes avancées chez les patients EO⁺, un profil peu décrit dans la littérature.

3.5.6 Analyse des EO par ligne thérapeutique nombre et typologie

L'analyse du moment de survenue et de la complexité des événements osseux (EO) chez les patients EO⁺ à l'inclusion révèle une atteinte fréquente dès la première ligne de traitement (L1). Près de la moitié des patients (48 %) ont présenté un EO inaugural, tandis que 32 % ont développé un EO tardif au cours de la L1. Un cinquième des patients a cumulé EO précoce et récurrence ultérieure, traduisant une dynamique osseuse évolutive. Par ailleurs, la sévérité des atteintes osseuses dès la L1 est notable : 40 % des patients présentent une forme multifocale (≥ 3 lésions), tandis que 19 % ont deux lésions associées. Le nombre moyen d'EO par patient pendant la L1 est de 2,2 ($\pm 1,4$), avec une médiane de 2, traduisant une morbidité osseuse importante dès l'induction.

L'évaluation du nombre d'EO dans les lignes ultérieures montre une persistance des complications osseuses, notamment en 2^e ligne (16,1 %), et de manière plus variable aux lignes suivantes (4,8 % en L3, 33,3 % en L4, sur effectifs plus faibles). Ces données suggèrent un risque osseux prolongé au cours de l'histoire naturelle de la maladie, en particulier chez les patients initialement EO⁺.

Ces résultats concordent avec les données de la littérature : Kim et al. (2019) aux États-Unis et en Europe rapportent une incidence croissante des événements osseux liés aux lignes de traitement (L1 : 81/100 personnes-années, L2 : 118/100, L3 : 150/100), ce qui démontre de la vulnérabilité croissante avec l'évolution thérapeutique (Kim et al. 2019)¹²

L'originalité de notre analyse réside dans la stratification par ligne thérapeutique et par typologie lésionnelle, soulignant que l'atteinte osseuse reste un enjeu majeur tout au long

du parcours de soins. Ces observations rejoignent les données récentes issues de cohortes en vie réelle, telles que celle de Røra et al. (2024), qui mettent en évidence une incidence persistante des EO au fil des lignes de traitement, malgré les stratégies actuelles de prévention²⁵¹. Une prise en charge osseuse anticipée, dès la première ligne, apparaît donc essentielle pour limiter les complications à long terme.

3.5.7 Évolution périodique clinique, biologique et radiologique selon le statut osseux (EO⁺ vs EO⁻)

L'analyse longitudinale des évaluations périodiques met en évidence une évolution clinique et biologique globalement favorable dans les deux groupes, mais avec des disparités marquées en fonction du statut osseux initial.

À 3 mois, les patients EO⁺ présentent significativement plus de douleurs, une altération du performance status (PS) et une anémie plus fréquente, traduisant une charge osseuse initiale plus lourde. Ces différences persistent à 6 et 12 mois, bien que partiellement atténuées, notamment sur le plan biologique. À 24 mois, la majorité des patients conservent un bon PS, mais les EO⁺ restent plus symptomatiques, avec une EVA plus élevée ($p = 0,045$) et un PS ≥ 2 plus fréquent ($p = 0,049$).

Sur le plan radiologique, les EO⁺ bénéficient plus souvent d'une imagerie de suivi et présentent davantage de consolidations osseuses au fil du temps, sans régression spontanée observée. Ces résultats suggèrent une stabilisation progressive chez les EO⁺, mais avec des séquelles fonctionnelles et structurales plus fréquentes.

Nos observations sont concordantes avec les études de Terpos et al.(2021)¹²², Lee et al. (2024)²⁴⁸ et Røra et al. (2024)²⁵¹, qui soulignent le poids pronostique de l'atteinte osseuse initiale et l'intérêt d'un suivi renforcé. Elles confirment l'importance d'une prise en charge précoce et ciblée, incluant le traitement osseux prolongé, pour limiter les séquelles et améliorer la qualité de vie.

3.5.8 Analyse de la réponse thérapeutique

L'analyse de notre cohorte montre que la présence d'événements osseux inauguraux (EO⁺) n'altère pas significativement les taux de réponse thérapeutique profonde (RC, VGPR) obtenus après la première ligne de traitement. La principale différence observée concerne la proportion de patients non évaluables (c'est-à-dire n'ayant pas pu atteindre

une réponse mesurable en raison d'un décès précoce) : 19,6 % dans le groupe EO⁺ contre 0 % chez les EO⁻. Cette surreprésentation traduit une vulnérabilité clinique accrue dans le groupe EO⁺, susceptible de biaiser la distribution initiale des réponses.

En excluant les patients non évaluables, la probabilité d'obtenir au moins une réponse partielle (RP) est comparable entre les deux groupes. Ainsi, l'atteinte osseuse inaugurale ne compromet pas, chez les patients pouvant recevoir le traitement dans son intégralité, la probabilité d'atteindre une réponse profonde.

Cette tendance est confirmée au cours du suivi périodique. Aux points d'évaluation à 3, 6 et 24 mois, les taux de réponse $\geq$ VGPR demeurent similaires entre les groupes EO⁺ et EO⁻. Toutefois, à 12 mois, une différence significative apparaît entre les deux groupes ($p = 0,009$), notamment en raison d'un taux élevé de progression (PD) chez les patients EO⁺ (29,4 % vs 5,0 % chez les EO⁻). Cette observation traduit le risque accru de rechute précoce dans la première année suivant le diagnostic chez les patients EO⁺ inaugural. Ces observations rejoignent l'étude de Røra et al. (2024)²⁵¹, qui rapporte une recrudescence des événements osseux au fil des lignes thérapeutiques, soulignant la nécessité d'une prise en charge renforcée dès l'induction chez les patients à haut risque osseux.

Sur l'ensemble des lignes thérapeutiques, le taux global de RC atteint 34,1 %, sans différence significative selon le statut osseux ($p = 0,546$). De même, à la date de point, 67,6 % des patients vivants et évaluables présentent une bonne réponse (RC ou VGPR), indépendamment du statut EO. En résumé, bien que les patients EO⁺ puissent connaître un démarrage plus difficile et un risque de progression précoce, la qualité de réponse obtenue à moyen terme est similaire à celle observée chez les patients EO⁻, sous réserve de la poursuite du traitement. Ces résultats sont en cohérence avec des données internationales. Dans une étude prospective grecque (Kanellias et al., 2022)²⁴⁴, portant sur 370 patients, 56 % présentaient un EO au diagnostic. Malgré cela, les taux de RC et VGPR n'étaient pas altérés chez les patients avec EO. Les traitements modernes permettent globalement d'obtenir une réponse chez environ 80–90 % des patients atteints de myélome multiple nouvellement diagnostiqué quel que soit leur statut osseux, selon plusieurs essais randomisés récents^{401–403}. Ces données montrent que, bien que les patients EO⁺ soient plus vulnérables sur le plan clinique, leur capacité à répondre au traitement reste intacte, la présence d'EO traduit une maladie plus agressive, justifiant une prise en charge thérapeutique intensive optimisée dès l'induction.

3.5.9 Analyse des complications thérapeutiques

Dans notre cohorte, les complications liées au traitement ont concerné plus de 80 % des patients, avec une prédominance des neuropathies périphériques (67,6 %) et des infections documentées (62,9 %), sans différence significative entre les groupes EO⁺ et EO⁻. Cette fréquence élevée représente les effets attendus des protocoles d'induction comportant des inhibiteurs du protéasome et des immunomodulateurs, comme l'a détaillées dans la revue de Van de Donk et coll. (2021)⁴⁸.

L'hypocalcémie (23,8 %) reste fréquente, probablement en lien avec l'usage prolongé de bisphosphonates, conformément aux observations de la métaanalyse de Palumbo et al. (2019)³³⁹ rapporte un risque significativement accru (RR = 2,19) par rapport aux témoins non exposés. Ce constat souligne la nécessité d'une surveillance régulière du calcium et de la vitamine D lors de traitements prolongés. Les complications rénales, hématologiques ou thrombotiques sont plus rares (<12 % chacune) et sans surreprésentation significative chez les patients EO⁺. On note que l'absence totale de complications est significativement moins fréquente chez les EO⁺ (6,5 % vs 25,3 %, p = 0,015), suggérant une vulnérabilité accrue et une exposition thérapeutique plus intensive. Dans notre série, aucun patient n'a présenté d'ostéonécrose mandibulaire, ce qui s'explique par les mesures préventives mises en place et la collaboration avec le service de chirurgie dentaire.

3.5.10 Rechutes et formes réfractaires selon le statut osseux et EO

L'analyse de notre cohorte montre que les patients présentant un événement osseux inaugural ont un risque accru de rechute précoce et une plus grande probabilité d'évolution vers une forme réfractaire.

Rechute précoce (<12 mois) : plus fréquente en cas d'EO⁺ (78,6 % vs 35,3 %, p = 0,016), suggérant une maladie initialement plus agressive. Ce qui rejoint les observations faites à 12 mois, où le taux de progression était également plus élevé dans ce groupe.

Les complications osseuses à la rechute : à la rechute 45% des patients ont présentés un EO et la radiothérapie est l'événement le plus fréquent (44% des EO à la rechute), en cohérence avec l'étude de Kanellias et al. (2022)²⁴⁴ parmi les 240 patients passant en seconde ligne de traitement, 24 % ont présenté un EO à la rechute, dont des fractures pathologiques (36 cas) et un recours fréquent à la radiothérapie (19 cas). Également Terpos et al., 2021, décrit lors de la rechute, 16,5 % de EO dont 4,5 % des patients ont

présenté une nouvelle fracture pathologique et 12 % ont nécessité une radiothérapie locale⁴⁰⁴.

Myélome réfractaire : une tendance à une fréquence plus élevée de patients réfractaires a été observée chez les EO⁺ (21,7 % vs 9,6 %, $p = 0,057$). Cette observation s'accorde avec les données issues de la littérature. Une cohorte américaine (2011–2016) a rapporté que les patients présentant un EO au diagnostic avaient un risque significativement accru de rechute osseuse précoce (68 % dans la première année vs 16 % en l'absence de EO initial)¹² ; De plus, l'incidence des EO augmente avec les lignes de traitement, de 81 à 150 pour 100 patients-années de la L1 à la L3, suggérant une association entre EO et résistance thérapeutique (Kim et al., 2019)¹². Ces résultats confortent l'idée que la présence d'un EO au diagnostic reflète une maladie plus agressive et potentiellement réfractaire, nécessitant une prise en charge optimisée dès la première ligne.

3.5.11 Événements osseux au cours de l'évolution

Nous avons comparé nos résultats à plusieurs études académiques récentes portant sur le lien entre la survenue d'un événement osseux initial (EO⁺) et le risque de développer un ou plusieurs événements osseux secondaires au cours du suivi. Les résultats issus de notre cohorte montrent une association claire et robuste entre la présence d'un EO inaugural et le risque accru de survenue d'un EO secondaire, avec un HR de 5,4 (IC95 % [2,33–12,60], $p < 0,001$). Cette tendance est parfaitement en accord avec les données internationales. En particulier, Lee et al. (2024)²⁴⁸ ont identifié un OR = 5,63 ($p < 0,001$) pour la survenue d'un EO secondaire chez les patients présentant déjà un EO initial et souligne le rôle prédictif défavorable des EO initiaux et validant la valeur pronostique de l'EO inaugural comme facteur de récurrence osseuse ultérieure. Ces concordances confirment que l'EO inaugural peut être considéré comme un marqueur évolutif majeur, traduisant une instabilité osseuse précoce. Cette observation plaide en faveur de stratégies thérapeutiques intensifiées et d'un suivi osseux renforcé dès le diagnostic chez les patients EO⁺.

3.5.12 Corrélation entre EO et réponse

L'analyse de la survenue d'un EO selon l'état de réponse thérapeutique révèle une forte corrélation entre réponse inadéquate (maladie active, échec, progression) et développement d'événements osseux. Plus de 80 % des EO surviennent en situation de réponse inadéquate. Ce constat souligne que les EO traduisent un mauvais contrôle

tumoral. Ces résultats concordent avec des données internationales : l'étude de Røra et al. (2024)²⁵¹ qui a analysé 199 patients MM traités entre 2010-2019 montre que plus de la moitié (55,8 %) ont développé un SRE secondaire au cours du suivi, et que 54 % de ces événements sont survenus dans les 30 jours avant ou après le début d'une nouvelle ligne thérapeutique, suggérant un lien fort entre survenue d'un EO secondaire et progression clinique nécessitant un switch thérapeutique. Dans l'essai I-PRISM (Nadeem et al., 2025)¹², les auteurs montrent que la profondeur de la réponse (CR/VGPR) est fortement associée à une amélioration de la survie sans progression et à une diminution des atteintes end-organ, dont les complications osseuses. De même Dans la cohorte de Lee et al. (2024)²⁴⁸ menée entre 2007 et 2018 sur 6 717 patients a révélé que le délai médian jusqu'au premier EO était beaucoup plus court chez les patients ayant un antécédent d'EO (3mois) comparativement à ceux sans antécédent (19,8 mois) et que les complications osseuses sont étroitement liées à la progression tumorale, suggérant qu'une réponse insuffisante favorise l'apparition d'EO précoces et répétitifs.

Ces éléments renforcent l'idée que l'EO secondaire ne sont pas simplement accidentels, mais reflètent un mauvais contrôle tumoral, soulignant l'importance d'optimiser la réponse afin de prévenir la morbidité osseuse. Les EO peuvent être considérés comme un marqueur clinique de réfractarité, justifiant une surveillance osseuse attentive même chez les patients en RP, et un ajustement thérapeutique rapide en cas de réponse incomplète.

3.6 Etude de la survie

L'impact des événements osseux sur la survie globale des patients atteints de MM est l'objectif principal de notre étude. Après une description générale de la survie dans la cohorte, nous analysons la mortalité selon la présence, le moment de survenue (inaugural ou secondaire) et le type d'EO. Des analyses univariées et multivariées permettent d'identifier les facteurs pronostiques associés à la survie, en mettant l'accent sur le rôle spécifique des atteintes osseuses.

3.6.1 Analyse de la survie

Survie globale de toute la cohorte

Dans notre étude, la survie globale à 2 ans pour l'ensemble de la cohorte est estimée à 71 %, comparable aux taux rapportés dans les bases de données internationales à titre d'exemple, Fonseca et al. (2017)⁴⁰⁵, dans une cohorte américaine (MarketScan),

rapportent une survie à 2 ans de 69,9 % en 2006 et 87,1 % en 2012, traduisant l'effet des progrès thérapeutiques. En France, les données issues du SNDS (Assurance maladie) suggèrent une survie à 2 ans autour de 76 %, déduite d'un taux de mortalité à 2 ans d'environ 24 %⁴⁰⁶. Nos résultats s'en rapprochent, bien qu'ils restent légèrement inférieurs à ceux observés dans certains pays à haut niveau d'accès thérapeutique.

Survie globale selon le statut EO initial

Nous avons effectué une analyse comparative entre notre cohorte et plusieurs études internationales ayant évalué la survie globale en fonction de la présence ou non d'un événement osseux au diagnostic. Afin de situer nos résultats dans un contexte plus large.

Dans notre cohorte, la présence d'un événement osseux au moment de la date de point est associée à une diminution significative de la survie. La survie moyenne des patients EO⁺ est réduite de 9 mois par rapport aux EO⁻ (26,3 vs 35,4 mois), avec une médiane atteinte uniquement dans le groupe EO⁺. Le 75^e percentile est atteint dès 13,9 mois chez les EO⁺, contre 33,4 mois chez les EO⁻, reflétant une mortalité plus précoce. Le test du Log-Rank ($p = 0,001$) confirme une différence significative entre les courbes, et la régression de Cox montre un risque de décès triplé chez les EO⁺ ($HR = 3,12$; $p = 0,001$). Les taux de survie estimés à deux ans, de 85 % [IC95 % : 75–95] chez les patients EO⁻, contre 52 % [IC95 % : 36–68] chez les EO⁺ correspondant à un écart absolu de 33 points de pourcentage, illustrant l'impact négatif majeur d'un EO inaugural sur la survie.

Ces observations concordent avec plusieurs études internationales. Dans la cohorte grecque de Kanellias et al. (2022), la survie médiane globale était réduite de près de trois ans chez les patients avec EO⁺ au diagnostic (6,6 vs 9,3 ans). L'étude thaïlandaise de Tothong et al. (2024)¹⁴⁷ rapporte un risque de décès multiplié par 4 en cas de complications osseuses (médiane : 17,1 vs 47,6 mois). De façon cohérente, l'étude de Sonmez et al. (2008) fait état d'une survie à 2 ans de 29 % chez les patients EO⁺ contre 55,5 % pour les EO⁻, soit une différence de 26,5 % (données extraites de la courbe Kaplan-Meier)³³³, cette différence est proche de celle observée dans notre cohorte qui est de 33% (52 % vs 85 %) ; par contre, les taux de survie absolus sont significativement plus élevés dans notre population par rapport à l'étude de Sonmez et al. (2008) , ce qui pourrait s'expliquer par une prise en charge thérapeutique plus intensive et mieux standardisée, ainsi que par la taille plus importante de notre cohorte, renforçant la robustesse des estimations. Enfin, L'étude de Thorsteinsdottir et al. (2020)¹⁵, menée sur une cohorte

populationnelle nord-européenne 14 000 patients, a montré que la survenue de fractures au cours du MM était associée à une réduction significative de la survie globale. Que la survenue d'une fracture au diagnostic augmente de 28 % le risque de décès, et que ce risque double ($HR = 2,00$) lorsqu'une fracture survient en cours d'évolution. L'étude de McIlroy et al. (2017), entre 2001 et 2015, montre que la survenue d'une fracture avant le diagnostic fait chuter la survie médiane post-diagnostic de 30 à 19 mois⁴⁰⁷. Ces résultats, dans leur ensemble, confirment le rôle pronostique défavorable majeur de l'atteinte osseuse initiale, associé à une surmortalité précoce et à une agressivité accrue de la maladie.

Survie globale selon le moment de survenue du EO

L'analyse des données de notre cohorte met en évidence une survie globale médiane de 22,9 mois chez les patients présentant un événement osseux inaugural, contre une médiane non atteinte chez ceux sans EO ou avec un EO secondaire. Soulignant le pronostic défavorable des atteintes osseuses précoces. À l'inverse, les patients ayant développé un EO au cours de l'évolution ne présentaient pas dans notre série un excès significatif de mortalité, contrairement aux résultats observés dans d'autres cohortes. Cette absence de différence pourrait s'expliquer par le faible effectif de notre sous-groupe EO secondaire ce qui limite la puissance statistique.

Dans la littérature, plusieurs études confirment le poids pronostique négatif des EO secondaires, à l'image de Thorsteinsdottir et al. (2020)¹⁵, qui montrent que les fractures post-diagnostiques doublent le risque de décès ($HR = 2,00$). De même, Tothong et al. (2024)¹⁴⁷ rapportent une survie médiane réduite à 17,1 mois chez les patients ayant présenté un EO secondaire, contre 47,6 mois chez ceux sans EO, soit un risque de décès multiplié par 4 ($HR = 4,03$, $p < 0,001$).

Ainsi, notre constat divergent pourrait s'expliquer par le faible effectif de notre sous-groupe EO secondaire, ou refléter des particularités locales, mais renforce la nécessité d'études complémentaires multicentriques pour mieux cerner l'impact réel des EO secondaires dans notre population.

Selon le sous-groupe EO au diagnostic

Dans notre cohorte, les événements osseux inauguraux les plus fréquents sont les fractures (48 %) et les compressions médullaires/épidurites (34 %), traduisant deux formes cliniques majeures d'atteinte squelettique au diagnostic. Leur impact pronostique

respectif a été exploré par une analyse de survie, mettant en évidence une tendance à une mortalité plus rapide chez les patients présentant une compression épidurale, avec un 75e percentile de survie très précoce à 3,9 mois, contre 16 mois en cas de fracture. Cependant, cette différence n'est pas statistiquement significative dans notre modèle de régression de Cox. Ces résultats rejoignent les observations de l'étude britannique PB2108 (Kanellias et al., 2023)⁴⁰⁸, qui démontre qu'une atteinte vertébrale (fractures, compression ou infiltration) est associée à une survie globale significativement réduite (4 ans versus 6 ans sans atteinte vertébrale ; $p < 0,0001$). La survie médiane chez les patients avec EO vertébral inaugural était inférieure d'un an par rapport aux autres types de EO (4 vs 5 ans ; $p = 0,04$), ce qui confirme la gravité particulière de l'atteinte spinale dès le diagnostic. À l'échelle internationale, d'autres études confirment cet impact : en Suède, une fracture inaugurale augmente le risque de décès de 28 % ($HR = 1,28$), tandis qu'une fracture ultérieure double ce risque ($HR = 2,00$) Thorsteinsdottir et al. (2020).¹⁵ Dans une cohorte turque, la fracture au diagnostic réduisait la survie médiane à 17,6 mois, comparée à 57,3 mois sans fracture, avec un $HR = 2,62$ (Sonmez et al., 2008)³³³. Ces données renforcent l'idée que le type d'EO inaugural n'est pas anodin, et qu'une atteinte axiale ou compressive pourrait être un marqueur de sévérité, même si les résultats ne se distinguent pas statistiquement dans notre modèle multivarié de petite taille.

Enfin, les hypercalcémies inaugurales, bien que rares dans notre série ($n = 5$), semblent associées à une mortalité intermédiaire, ce qui est cohérent avec les résultats d'études internationales, notamment asiatiques, qui les considèrent comme un facteur pronostique défavorable indépendant. Ainsi, dans une cohorte chinoise, Bao et al. 2021 ont mis en évidence un $HR = 1,85$ (IC 95 % : 1,006–3,415 ; $p = 0,048$) en analyse multivariée, confirmant l'impact négatif de l'hypercalcémie sur la survie globale des patients atteints de MM³¹⁷. De manière concordante, une vaste étude européenne menée par Zagouri et al. 2014 a également retrouvé une association significative entre hypercalcémie et pronostic défavorable, avec un $HR = 1,33$ en analyse ajustée ($p < 0,001$)²⁵².

Notre étude rejoint les grandes séries internationales en soulignant l'impact délétère de certains types d'EO inauguraux, notamment les compressions vertébrales sur la survie globale. L'absence de différence significative dans notre analyse multivariée ne doit pas occulter la tendance clinique observée, qui appelle à une prise en charge précoce, intensive et personnalisée de ces formes sévères. Le renforcement du dépistage

systématique par imagerie, ainsi que l'évaluation neurologique dès le diagnostic, pourraient améliorer le pronostic de ces patients.

3.6.2 Analyse comparative univariée – Facteurs pronostiques de survie dans le myélome multiple

L'évaluation des facteurs associés à la survie globale dans notre cohorte a permis d'identifier, en analyse univariée, plusieurs variables significatives. En particulier, le mauvais état général (PS), un indice de masse corporelle (IMC) bas, la présence d'un événement osseux inaugural (EO+), le recours à un traitement de première ligne par IMiD, et une réponse thérapeutique de qualité ($\geq$ VGPR) qui sont révélés fortement associés à la survie. Le **tableau 97** regroupe la comparaison entre les résultats de notre cohorte en univariée et les données de la littérature internationale récente.

Tableau 97: Analyse univariée comparaison aux études internationales

Facteurs	HR - Votre cohorte	HR - Littérature	Commentaires
PS >2		(Kleber et Ihorst 2011) ⁴⁰⁹	PS reconnu comme facteur pronostique indépendant majeur.
HR IC 95%	2.37 [1,22 – 4,6]	2,7	
P	0.011	0,0004	Résultats concordants
IMC < 18,5		(Shah et al., 2023) ³⁷³	Maigre est associé à un doublement du risque de décès
HR IC 95%	2.64 [1,12 – 6,17]	2,32 [1,09 – 4,97]	
P	0.026	< 0,05	
EO inaugural		(Tothong et al., 2024) ¹⁴⁷	Concordance avec les HR de grandes cohortes récentes.
HR IC 95%	3.98 [2,03 – 7,82]	4,03 [1,97–8.24]	
P	<0,001	< 0.001	
TRT IMiD		(Morabito et al., 2014) ⁴¹⁰	Biais de sélection inversé → prescriptions d'IMiD seuls chez les patients plus fragiles
HR IC 95%	4.96 [1,92 – 12,83]	0,44 [0,32–0,59]	
P	0.001	<0,05	
Réponse $\geq$ VGPR		Étude PMC 2021 (Naproximative) ⁴¹¹	Réponse de qualité = facteur protecteur. Nos résultats sont concordants
HR IC 95%	0.23 [0,10 – 0,53]	0,17 [0,10–0,27]	
P	0.001	< 0,001	

Les différentes études mettent en évidence une forte concordance entre les résultats de notre cohorte et les données issues de la littérature internationale récente. Les facteurs cliniques traditionnellement associés à un mauvais pronostic, tel qu'un mauvais performance status (PS > 2), un IMC < 18,5 ou la présence d'un événement osseux inaugural, conservent leur valeur prédictive dans notre population, avec des hazard ratios proches de ceux retrouvés dans les grandes séries. L'effet délétère d'un traitement de première ligne reposant uniquement sur un IMiD est également confirmé, possiblement renforcé par un biais de sélection affectant les patients les plus fragiles. À l'inverse, l'obtention d'une réponse thérapeutique de qualité ($\geq$ VGPR) est, comme attendu, associée à une réduction significative du risque de décès. Ces résultats valident la robustesse de notre étude et soulignent la nécessité d'une prise en charge optimisée des patients à haut risque clinique ou biologique.

3.6.3 Analyse multivariée : deux déterminants majeurs émergents

Dans le modèle ajusté intégrant 12 variables cliniques et biologiques, seules deux variables conservent une association significative avec la survie globale :

EO inaugural: HR = 3,824 (IC 95 %: 1,549–9,439; $p = 0,004$). Le maintien de cette variable comme facteur indépendant confirme que l'atteinte osseuse au diagnostic est un marqueur pronostique autonome, comme l'illustre aussi les résultats de l'étude PB2108⁴⁰⁸.

Réponse thérapeutique globale $\geq$ VGPR : HR = 0,193 (IC 95 % : 0,081–0,462 ; $p < 0,001$). Ce résultat renforce l'idée que la qualité de la réponse initiale constitue le facteur pronostique le plus robuste. Il est aligné avec les données d'Étude PMC 2021 (Naproximative)⁴¹¹.

Les autres variables, bien que pertinentes en univarié (IMC, PS), perdent leur significativité une fois ajustées, suggérant une interaction entre variables ou une prépondérance du statut osseux et de la réponse au traitement.

Les résultats de notre cohorte sont en pleine cohérence avec les publications internationales les plus récentes. Deux facteurs majeurs se dégagent : la qualité de la réponse thérapeutique et la présence d'un événement osseux inaugural, tous deux confirmés comme déterminants indépendants de la survie globale dans le MM. Ces

données plaident pour une intensification thérapeutique précoce chez les patients à haut risque osseux et une évaluation rigoureuse de la réponse au traitement.

3.6.4 Survie sans progression (SSP)

Dans notre cohorte 128 patients ont bénéficié d'un traitement de première ligne, la survie sans progression (SSP) médiane était estimée à 30,5 mois [22,5–38,5], avec une moyenne de 28,3 mois. Ce résultat reflète une efficacité thérapeutique prolongée en vie réelle. Il se situe au-dessus des données issues de l'étude nationale d'Ahmidatou et al. (2021), qui rapportait une SSP médiane de 22 mois [IC95 % : 17–27] chez une population comparable.³⁵⁹ Par ailleurs, notre SSP globale est proche de celle rapportée dans une étude espagnole multicentrique menée chez 113 patients MM non greffés, avec une médiane de 32,8 mois (Hernández-Rivas et al., 2021)⁴¹².

L'analyse stratifiée selon le statut osseux à l'inclusion met en évidence une différence pronostique significative : les patients présentant un événement osseux inaugural ont une SSP médiane réduite à 21,7 mois, contre 35,4 mois chez les patients sans atteinte osseuse initiale (EO⁻). Cette différence de 14 mois confirme la valeur péjorative des lésions osseuses précoces. L'estimation de la SSP à 24 mois était de 75,4 % [IC95 % : 64 % – 86 %] dans le groupe EO⁻, contre 39,2 % [IC95 % : 21 % – 57 %] dans le groupe EO⁺, soit une différence absolue de 36,2 points de pourcentage. Cette différence renforce l'impact péjoratif des atteintes osseuses précoces sur la dynamique évolutive de la maladie.

Une tendance similaire est observée à la date de point, avec une SSP médiane de 24,4 mois pour les EO⁺ versus 35,4 mois pour les EO⁻, soit une réduction de 11 mois. Cette évolution défavorable en cas d'événement osseux acquis rejoint les observations indirectes de l'essai de phase III comparant denosumab à l'acide zolédronique : la prévention des SRE y était associée à un bénéfice significatif en SSP (46,1 vs 35,4 mois ; HR = 0,82 ; $p = 0,036$), soulignant l'importance du contrôle osseux dans le maintien de la réponse⁴¹³.

En résumé, nos résultats confirment que la présence d'une atteinte osseuse initiale ou acquise constitue un facteur pronostique indépendant de progression, en cohérence avec les données internationales. Cela plaide en faveur d'une stratégie thérapeutique intégrée, incluant une prévention active des événements osseux dès le diagnostic.

3.7 Étude de la mortalité et des causes de décès

Les événements osseux au diagnostic ou en cours de traitement sont des marqueurs de gravité de la maladie et influencent défavorablement la survie au cours du myélome multiple. Nous avons comparé nos résultats avec ceux des études internationales sur la mortalité et cause de décès au cours du myélome et selon le statut EO initial.

3.7.1 Mortalité

Nos résultats montrent une surmortalité marquée et constante chez les patients présentant un événement osseux inaugural comparativement à ceux sans atteinte osseuse initiale. Dès le troisième mois de suivi, la mortalité atteignait 17,4 % chez les EO⁺ contre 0 % chez les EO⁻ ($p < 0,001$), et cette différence s'est maintenue à 6 mois (19,6 % vs 0 %, $p < 0,001$), 12 mois (23,9 % vs 3,6 %, $p = 0,004$), 24 mois (70% vs 21,6 %, $p < 0,001$), et à la date de point (47,8 % vs 16,9 %, $p < 0,001$). L'analyse de la mortalité cumulée renforce cette observation avec un risque relatif (RR) de décès multiplié par 2 à 3 selon les échéances (RR = 2,67 à 6 mois ; RR = 2,01 à 2 ans ; $p < 0,001$).

Ces résultats sont en adéquation avec plusieurs études internationales qui ont évalué l'impact des fractures ou événements osseux sur la survie. Dans une large cohorte suédoise portant sur 14 013 patients atteints de myélome multiple, Thorsteinsdottir et al. (2020) ont rapporté un excès de mortalité de 28 % en cas de fracture présente au diagnostic (HR = 1,28 ; IC 95 % : 1,19–1,37), et un risque doublé lorsque la fracture survenait après le diagnostic (HR = 2,00 ; IC 95 % : 1,90–2,10).¹⁵ Ces données confirment que les atteintes osseuses sont des facteurs pronostiques défavorables indépendants, même dans un système de soins développé.

L'étude asiatique de Tothong et al. (2024), conduite en Thaïlande auprès de 200 patients nouvellement diagnostiqués, renforce ce constat. Les auteurs ont observé une réduction marquée de la survie globale médiane après survenue d'un EO (17,1 mois avec EO vs 47,6 mois sans), avec un hazard ratio de 4,03 (IC 95 % : 1,97–8,24 ; $p < 0,001$), ce qui traduit une mortalité quadruplée après événement osseux¹⁴⁷.

De manière concordante dans l'étude turque de Sonmez et al. A (2008), la survie globale médiane était significativement réduite chez les patients avec fracture (17,6 mois)

comparativement à ceux sans (57,3 mois), illustrant l'impact léthal des complications osseuses³³³.

Dans notre étude, les patients EO⁺ présentaient une mortalité à deux ans de 70 %, soit plus de trois fois celle des patients EO⁻ (21,6 %), ce qui rejoint les écarts constatés dans les publications mentionnées. Cette surmortalité semble précoce (dès les 3 à 6 premiers mois) et persistante, soulignant l'agressivité biologique des formes osseuses inaugurales. Nos données confirment donc que la présence d'un événement osseux inaugural constitue un marqueur de mauvais pronostic, comparable à ce qui est décrit dans les séries européennes et asiatiques, et devraient justifier une prise en charge thérapeutique intensifiée dès le diagnostic.

3.7.2 Causes de décès et statut osseux

L'analyse des 36 décès (27,9 %) observés dans notre cohorte de patients atteints de MM met en évidence une distribution significativement différente selon le statut osseux à l'inclusion. Les patients ayant présenté un événement osseux inaugural décèdent plus fréquemment de progression de la maladie (40,9 %) et de complications infectieuses (36,4 %), tandis que les décès chez les patients EO⁻ sont davantage liés à des événements cardiovasculaires (21,4 %), une insuffisance rénale (14,3 %) ou d'autres pathologies chroniques (28,6 %). Ce profil suggère que les patients EO⁺ présentent une forme plus agressive ou plus vulnérable du myélome, exposant à une mortalité myélome-dépendante plus élevée, contrairement aux patients EO⁻, dont le décès est souvent multifactoriel, lié à l'âge ou aux comorbidités. Dans une large étude populationnelle allemande (Eisfeld et al. 2023), portant sur plus de 14 800 patients décédés atteints de MM, la cause de décès principale était directement liée au myélome dans 76,8 % des cas. Les autres causes incluaient les maladies cardiovasculaires (7 %), les néoplasies secondaires (6,1 %) et les infections (1%)⁴¹⁴ Par ailleurs, une étude américaine de grande envergure (n > 4 000) a rapporté que la progression tumorale représentait près de 67 % des causes de décès, suivie des complications infectieuses et cardiovasculaires⁴¹⁵. L'observation, dans notre cohorte, d'une différence significative dans la répartition des causes de décès entre groupes EO⁺ et EO⁻ (p = 0,039) confirme donc l'importance du statut osseux initial comme marqueur de vulnérabilité évolutive, justifiant une surveillance renforcée et une prise en charge précoce et ciblée des complications osseuses.

4. RECOMMANDATIONS ET PERSPECTIVES

Notre étude permet de formuler plusieurs recommandations concrètes pour améliorer la prise en charge du myélome multiple, en particulier chez les patients présentant une atteinte osseuse inaugurale. Ces propositions, inspirées des recommandations internationales (IMWG, ESMO, NCCN), tiennent compte des réalités de terrain, des contraintes locales de ressources et visent à optimiser le diagnostic, le traitement et le suivi.

4.1 Recommandations

Dépistage et évaluation initiale

- Réduire le délai diagnostique et prise en charge des patients et cela en optimisant la formation médicale continue en créant des circuits patients inter spécialité et en renforçant la collaboration et le travail multidisciplinaire.
- Réaliser un bilan d'imagerie systématique complet (IRM + TDM low-dose ou PET-CT) dès le diagnostic pour détecter les atteintes osseuses précoces, même infracliniques. Comme recommandé par les guidelines EHA-ESMO (Dimopoulos et al., 2021)⁴¹⁶.
- Intégrer les marqueurs biologiques osseux (B2M, calcium, vitamine D) ainsi que la cytogénétique dans le bilan initial pour une meilleure stratification du risque.
- L'utilisation conjointe du score pronostique R2-ISS (Revised Revised International Staging System) et de l'indicateur PD24 (Progression Disease within 24 months) permet une stratification du risque plus précise, à la fois initialement et au cours de l'évolution. Cette approche dynamique améliore le ciblage des stratégies thérapeutiques intensifiées ou alternatives dès les premières phases du traitement.

Prise en charge thérapeutique spécifique

- Thérapie de première ligne : Chez les patients présentant une atteinte osseuse inaugurale au minimum, les protocoles triplets (IPI + IMiD) doivent être privilégiés en première ligne. Une intensification par schéma quadruplet (anti-CD38 + VRd) est recommandée, y compris chez les patients non transplantables en bon état général. Ces approches sont soutenues par les recommandations

récentes (IMWG, ESMO, NCCN 2025 ; Chen et al., 2025)⁴¹⁷ avec autogreffe des patients éligibles.

- IPI de deuxième génération en cas de non réponse du fait de leurs actions supérieures sur le remodelage osseux.
- Support osseux : débuter systématiquement un agent anti-résorptif (zoledronate ou denosumab) dès le diagnostic, quelle que soit l'imagerie. Une durée minimale de 12 à 24 mois est recommandée, avec possibilité d'espacement en cas de réponse profonde (Dimopoulos et al., 2021)⁴¹⁶.
- Supplémentation en calcium et vitamine D, systématique en accord avec les recommandations IMWG.
- Gestion symptomatique : En cas de lésion douloureuse, mettre en place un traitement local (radiothérapie, kypho-/vertébroplastie) dans les 4–8 semaines pour soulager la douleur et stabiliser la structure osseuse. Ces interventions sont recommandées par l'IMWG/Bone Working Group (2024)³⁴⁹, ont démontré leur efficacité dans la prise en charge rapide des fractures vertébrales liées au myélome multiple. Elles améliorent la qualité de vie et réduisent significativement la morbidité. Intérêt de développer ces techniques de prise en charge préventive osseuse afin d'éviter les complications.

Suivi clinique, biologique et radiologique :

- Suivi clinique-biologique : optimiser la surveillance clinico-biologique par des bilans complets réguliers afin de détecter toute progression ou rechute.
- Imagerie ciblée : Bien que l'imagerie systématique en l'absence de signes cliniques ne soit pas formellement recommandée par les sociétés savantes (IMWG, NCCN, ESMO), renouveler l'imagerie (TEP ou IRM) uniquement en cas de signes cliniques (douleur osseuse, complications neurologiques) ou de progression biologique. Un suivi radiologique ciblé et renforcé pourrait se justifier chez les patients ayant présenté un EO inaugural ou une réponse partielle persistante, afin de détecter précocement une éventuelle rechute osseuse silencieuse. L'IRM est indiquée en cas de suspicion de plasmocytome ou de compression ; le TEP-FDG est recommandé pour confirmer la maladie résiduelle.
- Réévaluation de la réponse à chaque EO secondaire : en cas d'événement osseux secondaire, il est cliniquement pertinent de réévaluer la qualité de la réponse

thérapeutique, même en l'absence de progression formelle. Cette démarche, bien que non codifiée dans les recommandations, permet de vérifier la concordance entre statut osseux et réponse systémique, et d'adapter précocement la stratégie thérapeutique.

4.2 Points forts de notre étude

- Analyse comparative EO⁺ vs EO⁻ exhaustive, couvrant aspects cliniques, biologiques, thérapeutiques et évolutifs.
- Analyse fine des EO tout le long de la prise en charge, stratification par ligne et par typologie lésionnelle.
- Cohorte bien caractérisée, avec données longitudinales jusqu'à la date de point.
- Evaluation liant imagerie, clinique et morphologie de la réponse.
- Inclusion de variables pronostiques reconnues (ISS, B2M, réponse, SSP, SG).
- Analyse de la réponse thérapeutique et de la survie en fonction d'EO inauguraux et secondaires.

4.3 Limites

- Délai diagnostic et de prise en charge parfois long liée au manque de coordination interdisciplinaire et ressources limitées pour l'exploration initiale.
- Taille de cohorte modeste (n = 129), avec sous-groupes réduits pour certaines analyses (ex. EO secondaires).
- Absence d'imagerie fonctionnelle systématique (ex. PET-CT), ce qui limite l'évaluation précise des lésions.
- Analyse cytogénétique non disponible pour la stratification selon leR2-ISS.
- Manque d'information sur la qualité de vie et les scores fonctionnels liés à l'atteinte osseuse.

4.4 Perspectives

- Renforcer les collaborations multidisciplinaires (hématologues, radiologues, rhumatologues, orthopédistes, radiothérapeute etc.), intégrant une prise en charge globale des patients et permettant la création de circuit patient afin de réduire les délais diagnostic.

- Standardiser l'évaluation radiologique (scanner low-dose + IRM) en routine diagnostique, afin d'optimiser la détection des EO ainsi que d'imagerie fonctionnelle (ex. PET-CT) pour une évaluation précise des lésions.
- Développer la cytogénétique pour une stratification fines des patients selon les standard actuel R2-ISS ; et adopter le score PD24 dans l'évaluation dynamique des patients.
- Améliorer l'accès aux protocoles quadruplets, avec une priorisation pour les patients EO+ à diagnostic. A défaut opter pour les triplettes IPI+IMiD pour tous les patients EO+ au diagnostic ou avec charge tumorale osseuse importante à IRM. Par ailleurs, l'accès élargi aux inhibiteurs du protéasome de deuxième génération (comme le carfilzomib ou l'ixazomib) doit être favorisé dans les protocoles de deuxième ligne, en particulier chez les patients à haut risque osseux, afin d'optimiser le contrôle de la maladie et de prévenir les rechutes osseuses.
- Optimiser l'accès à l'autogreffe ou à une consolidation prolongée visant la MRD négative.
- Développer la détection de la maladie résiduelle afin d'optimiser le suivi des patients.
- Instaurer un protocole de suivi radiologique structuré, basé sur les symptômes et la biologie, afin de détecter précocement les récives osseuses.
- Collaborer avec les services de chirurgie/radiologie interventionnelle pour promouvoir les techniques préventives (cimentoplastie, kyphoplastie) au standard international.

CONCLUSION

CONCLUSION

Notre étude prospective a permis d'explorer l'impact des événements osseux sur le pronostic des patients atteints de MM, en s'intéressant notamment à la survie à deux ans. Nos résultats montrent que la survenue d'un événement osseux, qu'il soit inaugural ou survenant au cours de l'évolution, constitue un marqueur de mauvais pronostic, avec une réduction significative de la probabilité de survie à deux ans.

L'analyse des caractéristiques cliniques, biologiques et thérapeutiques met en évidence une corrélation entre l'apparition d'un EO et une réponse thérapeutique moins favorable. Les patients du groupe EO⁺ étaient également plus souvent exposés à des traitements combinés (IMiD + IPI) dès la première ligne, traduisant une maladie plus agressive à haut risque.

Ces constats rejoignent les observations de la littérature, qui soulignent l'importance d'une prise en charge précoce et intégrée de la composante osseuse dans le myélome, afin de prévenir les complications irréversibles et d'améliorer la survie globale. La prévention des EO, en particulier par l'utilisation systématique d'agents anti-résorptifs, doit faire partie intégrante des stratégies thérapeutiques, même dès les stades précoces de la maladie.

Ainsi, la survenue d'EO apparaît comme un facteur pronostique majeur, et leur intégration dans les futurs scores de stratification du risque pourrait affiner la personnalisation des traitements dans le MM.

Notre travail confirme ainsi que les événements osseux ne sont pas de simples complications, mais constituent un facteur pronostique à part entière, qui mérite d'être intégré dans les stratégies thérapeutiques dès l'inclusion. Elle ouvre également la voie à une réflexion sur l'individualisation des traitements et le renforcement des mesures de prévention osseuse, en particulier chez les patients à haut risque.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Sung H, Ferlay J, Jemal A, Bray F. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries - Sung - 2021 - CA: A Cancer Journal for Clinicians - Wiley Online Library. 2020 ;
2. Padala SA, Barsouk A, Barsouk A, Rawla P, Vakiti A, Kolhe R, et al. Epidemiology, Staging, and Management of Multiple Myeloma. *Med Sci.* 2021 ;9(1) :3.
3. Saïdi M, Abad M.T, Taoussi S, Ghezlane C, Hamladji R.M, Ahmed-Nacer R. Données du registre Algérien du myélome multiple (RAMM) sur 2 années (Juin 2014 - Juin 2015). *Commun Orale.* 2017 ; XIVème Congrès Maghrébin d'Hématologie.
4. Saïdi M. Myélome multiple en Algérie : dernières données épidémiologiques 2017–2021. Communication orale présenté à : 18^e Congrès National d'Hématologie ; 2022 ; Alger, Algérie.
5. Herget GW, Wäsch R, Klein L, Schmal H, Terpos E, Engelhardt M. Prevention of bone disease and early detection of impending fractures in multiple myeloma patients can reduce morbidity and mortality: the necessity of interdisciplinary state-of-the-art treatment. *Haematologica.* 2020;105(4):859-61.
6. Ervik M; Lam F; Laversanne M; Colombet M; Mery. Global Cancer Observatory: Cancer Today. Organisation mondiale de la Santé (OMS) ; 2020.
7. Lee K, Kim KW, Ko Y, Park HY, Chae EJ, Lee JH, et al. Comprehensive Updates in the Role of Imaging for Multiple Myeloma Management Based on Recent International Guidelines. *Korean J Radiol.* 2021 ;22(9) :1497.
8. Kyle RA, Gertz MA, Witzig TE, Lust JA, Lacy MQ, Dispenzieri A, et al. Review of 1027 Patients With Newly Diagnosed Multiple Myeloma. *Mayo Clin Proc.* 2003;78(1):21-33.
9. Melton LJ, Kyle RA, Achenbach SJ, Oberg AL, Rajkumar SV. Fracture risk with multiple myeloma: a population-based study. *J Bone Miner Res Off J Am Soc Bone Miner Res.* 2005;20(3):487-93.
10. Berenson JR, Lichtenstein A, Porter L, Dimopoulos MA, Bordoni R, George S, et al. Efficacy of pamidronate in reducing skeletal events in patients with advanced multiple myeloma. Myeloma Aredia Study Group. *N Engl J Med.* 1996;334(8):488-93.
11. Flora DR, Carlson KB, Fuehrer DC, Cadieux B, Boike G, Schenfeld J, et al. Assessment of Bone Health Education in US Multiple Myeloma and Solid Tumor Patients at Risk for Skeletal-Related Events. *Cancer Manag Res.* 2021; 13:3529-37.
12. Kim C, Bhatta S, Cyprien L, Fonseca R, Hernandez RK. Incidence of skeletal-related events among multiple myeloma patients in the United States at oncology clinics: Observations from real-world data. *J Bone Oncol.* 2018; 14:100215.
13. Sive J, Cuthill K, Hunter H, Kazmi H, Pratt G, Smith D. Guidelines on the diagnosis, investigation and initial treatment of myeloma. BSHBritish Society for Haematology/UK Myeloma Forum. *Br J Haematol.* 2021;245-68.

14. Yutong Wang, Qiming Xu b 1, Yuan Li b, Yongbin Su c, Yongbin Su c. Expert consensus on a multidisciplinary approach for the management of multiple myeloma-related bone disease - ScienceDirect. 2024; 3:280-92.
15. Thorsteinsdottir S, Gislason G, Aspelund T, Sverrisdottir I, Landgren O, Turesson I, et al. Fractures and survival in multiple myeloma: results from a population-based study. *Haematologica*. 2020;105(4):1067-73.
16. Accioly MA, Bezerra H de M, Barreto LS, Castro MF, Silva HB da. Multiple myeloma: A literature review | Seven Editora. In: Navigating through the knowledge of education V2. 1st edition. Curitiba, Brazil: Seven Editora; 2024. p. 255-8.
17. Sigurdardottir EE, Turesson I, Lund SH, Lindqvist EK, Mailankody S, Korde N, et al. The Role of Diagnosis and Clinical Follow-up of Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance on Survival in Multiple Myeloma. *JAMA Oncol*. 2015;1(2):168-74.
18. Kyle RA. Multiple myeloma: an odyssey of discovery. *Br J Haematol*. 2000;111(4):1035-44.
19. Klaus Podar, Kenneth C, Anderson. Multiple Myeloma - A New Era of Treatment Strategies. In: Multiple Myeloma – A New Era of Treatment Strategies. Bentham Science Publishers. 2012. p. 161-83.
20. Kyle RA. Multiple Myeloma: How Did It Begin? *Mayo Clin Proc*. 1994;69(7):680-3.
21. John P., Daniel A, Bertil E., Alan F. Wintrobe's Clinical Hematology, 14th Edition. 14^e éd. Wolters Kluwer ; 2018. 2432 p.
22. Gillot | Laurent. De la maladie de Kahler au myélome multiple. *Bulletin AF3M*; 2022 p. 14-7.
23. Robert A, Kyle and David, P. Steensma. A Short History of Multiple Myeloma. Bentham Science Publisher. Sharjah (UAE); 2012. 217 p.
24. Korst DR, Clifford GO, Fowler WM, Louis J, Will J, Wilson HE. Multiple Myeloma: II. Analysis of Cyclophosphamide Therapy in 165 Patients. *JAMA*. 1964;189(10):758-62.
25. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin*. 2021;71(3):209-49.
26. Kyle RA, Rajkumar SV. Multiple myeloma. *Blood*. 2008;111(6):2962-72.
27. Diao X, Ben T, Cheng S, Niu S, Gao L, Xia N. Global, regional, and national multiple myeloma burden from 1990 to 2021: a systematic analysis for of the Global Burden of Disease Study 2021. *BMC Public Health*. 2025;25(1):1054.
28. Zhuge L, Lin X, Fan Z, Jia M, Lin C, Zhu M, et al. Global, regional and national epidemiological trends of multiple myeloma from 1990 to 2021: a systematic analysis of the Global Burden of Disease study 2021. *Front Public Health*. 2025; 13:1527198.

29. Mattar M, Bazarbachi A, Abduljalil O, Francis B, Alam A, Blunk V. Epidemiology, Treatment Trends, and Outcomes of Multiple Myeloma in the Middle East and Africa: A Systematic Review. *Clin Hematol Int*. 2024;6(1):67-83.
30. Rajkumar SV. Multiple myeloma: 2016 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol*. 2016;91(7):719-34.
31. Bladé J, Bruno B, Mohty M. Multiple Myeloma. In : Carreras E, Dufour C, Mohty M, Kröger N, éditeurs. *The EBMT Handbook: Hematopoietic Stem Cell Transplantation and Cellular Therapies*. Cham : Springer International Publishing; 2019. p. 603-7.
32. Manier S, De Charette De La Contrie M, Hieulle J, Daniel A, Facon T. Myélome multiple : des critères diagnostiques et pronostiques renouvelés et de forts espoirs thérapeutiques. *Presse Médicale*. 2019 ;48(7-8):825-31.
33. Mafra A, Laversanne M, Marcos-Gragera R, Chaves HVS, Mcshane C, Bray F, et al. The global multiple myeloma incidence and mortality burden in 2022 and predictions for 2045. *JNCI J Natl Cancer Inst*. 2024 ;117(5) :907-14.
34. Sergeantanis TN, Zagouri F, Tsilimidos G, Tsagianni A, Tseliou M, Dimopoulos MA, et al. Risk Factors for Multiple Myeloma: A Systematic Review of Meta-Analyses. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2015;15(10):563-577.e1-3.
35. Elsabah H, El Omri H, Habas E, Taha RY, ElKourashy SA, Ibrahim F, et al. Real-world evidence of epidemiological trends, clinical presentation, and prognostic outcomes of multiple myeloma (2007-2021). *Front Med*. 2024; 11:1338552.
36. Thibaud S. Confirmed Pathogenic Germline Variants in Cancer Predisposition Genes Incidentally Detected in Somatic Genomic Profiling of Multiple Myeloma Patients. *Blood Cancer Discovery (AACR)*. 142^e éd. 2024;428-41.
37. Nwabuko OC. Multiple Myeloma: Risk Factors, Pathogenesis and Relationship with Anti-myeloma Therapies. *J Explor Res Pharmacol*. 2023;8(1):57-65.
38. Malard F, Neri P, Bahlis NJ, Terpos E, Moukalled N, Hungria VTM, et al. Multiple myeloma. *Nat Rev Dis Primer*. 2024;10(1):45.
39. Hejrati A, Parvin S, Omidali M, Hejrati L, Amiri BS. Multiple Myeloma and Occupational Risk Factors: A Narrative Review. *Iran J Public Health*. 2024;53(3):568-76.
40. Giri S, Wong, Rose M, Wadia, Park SL. Impact of HIV on Clinical Presentation and Outcomes of Individuals with Multiple Myeloma - ScienceDirect. *Blood Cancer Journal*. 2018;3162.
41. Kuroda J, Chinen Y. Multiple myeloma: pathophysiology and progress in management. *Rinsho Ketsueki*. 2017;58(5):487-97.
42. Abduh MS. An overview of multiple myeloma: A monoclonal plasma cell malignancy's diagnosis, management, and treatment modalities. *Saudi J Biol Sci*. 2024;31(2):103920.
43. Hu C, Kuang C, Zhou W. Advances in the pathogenesis of multiple myeloma bone disease. *J Cent South Univ Med Sci*. 2023;48(9):1403-10.

44. Barwick BG, Gupta VA, Vertino PM, Boise LH. Cell of Origin and Genetic Alterations in the Pathogenesis of Multiple Myeloma. *Front Immunol.* 2019; 10:1123.
45. Genomic complexity of multiple myeloma and its clinical implications | *Nature Reviews Clinical Oncology.* *Nat Rev Clin Oncol.* 2017;14(2):100-13.
46. Sarah E, Kathryn A, Wendy N. Chromosomal defects in multiple myeloma. *Blood Rev.* 2024; 64:101168.
47. Rajkumar SV. Multiple myeloma: 2022 update on diagnosis, risk stratification, and management. *Am J Hematol.* 2022 ;97(8) :1086-107.
48. Van de Donk NWCJ, Pawlyn C, Yong KL. Multiple myeloma. *Lancet Lond Engl.* 2021 ;397(10272) :410-27.
49. Cardona-Benavides IJ, de Ramón C, Gutiérrez NC. Genetic Abnormalities in Multiple Myeloma: Prognostic and Therapeutic Implications. *Cells.* 2021;10(2):336.
50. Rajan AM, Rajkumar SV. Interpretation of cytogenetic results in multiple myeloma for clinical practice. *Blood Cancer J.* 2015;5(10): e365-e365.
51. Mohty M, Harousseau Jean-Luc. *Handbook of Multiple Myeloma.* Adis (Springer International Publishing). Switzerland: Springer International Publishing; 2015. 65–77.
52. Prideaux SM, Conway O'Brien E, Chevassut TJ. The Genetic Architecture of Multiple Myeloma. *Adv Hematol.* 2014;2014(1):864058.
53. Lannes R, Samure M, Perrot A, Mazzotti C, Divoux M, Cazaubiel T. In Multiple Myeloma, High-Risk Secondary Genetic Events Observed at Relapse Are Present from Diagnosis in Tiny, Undetectable Subclonal Populations | *Journal of Clinical Oncology.* *J Clin Oncol.* 2023;41(9):1695-702.
54. Davies FE, Walker BA. What Is Genomic High-Risk Myeloma? *Hemato.* 2022;3(2):287-97.
55. Calvi LM, Link DC. Osteoprogenitors and the hematopoietic microenvironment. *Best Pract Res Clin Haematol.* 2011;24(1):37-47.
56. Giuliani N, Rizzoli V. New acquisitions in the physiopathology of multiple myeloma: role of the bone microenvironment. *Rev Bras Hematol E Hemoter.* 2008;30(3):3-5.
57. Suzanne Lentzsch MD, Lori A E, G. David Roodman. Pathophysiology of Multiple Myeloma Bone Disease. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2007;21(6):1035-49.
58. Terpos E, Christoulas D, Gavriatopoulou M, Dimopoulos MA. Mechanisms of bone destruction in multiple myeloma. *Eur J Cancer Care (Engl).* 2017;26(6):e12761.
59. Xiang Y, Sun G, Tian L, Xiang P, Xie C. Single-cell sequencing reveals the mechanisms of multiple myeloma progression: clarity or confusion? *Ann Hematol.* 2025;104(2):895-912.
60. Vinchi F, Mendelson A, Yazdanbakhsh K, An X. Uncovering the Bone Marrow Microenvironment Cell by Cell. *HemaSphere.* 2019;3(6):e299.

61. Ria R, Vacca A. Bone Marrow Stromal Cells-Induced Drug Resistance in Multiple Myeloma. *ijms*. 2020;21(2):613.
62. Kawano Y, oschetta M, Manier S, Glavey S. Targeting the bone marrow microenvironment in multiple myeloma. *Immunol Rev*. 2015;263(1):160-72.
63. Madelon de Jong, Kellermayer Z, Papazian N, Sabrin Tahri. The multiple myeloma microenvironment is defined by an inflammatory stromal cell landscape. *Nat Immunol*. 2021;22(6):769-80.
64. Cenzano I, Cócera M, Larrayoz M, Campos-Dopazo L, Sanz S, Bantan A. Stromal and Endothelial Transcriptional Changes during Progression from MGUS to Myeloma and after Treatment Response. *bioRxiv*; 2025.
65. Kamrani S, Naseramini R, Khani P, Razavi ZS, Afkhami H, Atashzar MR, et al. Mesenchymal stromal cells in bone marrow niche of patients with multiple myeloma: a double-edged sword. *Cancer Cell Int*. 26 mars 2025;25(1):117.
66. Abe M, Hiura K, Ozaki S, Kido S, Matsumoto T. Vicious cycle between myeloma cell binding to bone marrow stromal cells via VLA-4–VCAM-1 adhesion and macrophage inflammatory protein-1 α and MIP-1 β production. *J Bone Miner Metab*. 2009;27(1):16-23.
67. Jacamo R, Chen Y, Wang Z, Ma W. Reciprocal leukemia-stroma VCAM-1/VLA-4-dependent activation of NF- κ B mediates chemoresistance - ScienceDirect. *Blood*. 2014;123(17):2691-702.
68. Kumar S, Witzig TE, Timm M, Haug J, Welik L, Kimlinger TK, et al. Bone marrow angiogenic ability and expression of angiogenic cytokines in myeloma: evidence favoring loss of marrow angiogenesis inhibitory activity with disease progression. *Blood*. 2004;104(4):1159-65.
69. Higgs JT, Lee JH, Wang H. Mesenchymal stem cells expressing osteoprotegerin variants inhibit osteolysis in a murine model of multiple myeloma. *Blood Adv*. 2017;1(25):2375-85.
70. Giuliani N, Colla S, Rizzoli V. New insight in the mechanism of osteoclast activation and formation in multiple myeloma: focus on the receptor activator of NF- κ B ligand (RANKL). *Exp Hematol*. 2004;32(8):685-91.
71. Ai LS, Sun CY, Zhang L, Zhou SC, Chu ZB, Qin Y, et al. Inhibition of BDNF in Multiple Myeloma Blocks Osteoclastogenesis via Down-Regulated Stroma-Derived RANKL Expression Both In Vitro and In Vivo. *PLOS ONE*. 2012;7(10): e46287.
72. Giuliani N, Rizzoli V, Roodman GD. Multiple myeloma bone disease: pathophysiology of osteoblast inhibition. *Blood*. 2006;108(13):3992-6.
73. Dincel AS, Jørgensen NR, on behalf of the IOF-IFCC Joint Committee on Bone Metabolism (C-BM). New Emerging Biomarkers for Bone Disease: Sclerostin and Dickkopf-1 (DKK1). *Calcif Tissue Int*. 2023;112(2):243-57.
74. Matsumoto T, Abe M. TGF- β -related mechanisms of bone destruction in multiple myeloma. *Bone*. 2011 ;48(1) :129-34.

75. Chiu M, Toscani D, Marchica V, Taurino G, Costa F, Bianchi MG, et al. Myeloma Cells Deplete Bone Marrow Glutamine and Inhibit Osteoblast Differentiation Limiting Asparagine Availability. *Cancers*. 2020 ;12(11) :3267.
76. Gazeau N, Manier S. Le microenvironnement immunitaire et les immunothérapies dans le myélome multiple. *Hématologie*. 2020;26(2):4-11.
77. Romano A, Conticello C, Cavalli M, Vetro C. Immunological dysregulation in multiple myeloma microenvironment. *BioMed Research International*. Hindawi Publishing Corporation. 2014;198539.
78. Liu Y, Wei G, Cheng WA, Dong Z, Sun H, Lee VY, et al. Targeting myeloid-derived suppressor cells for cancer immunotherapy. *Cancer Immunol Immunother*. 2018;67(8):1181-95.
79. Merino A, Hamsher H, Mansour D, Berk GI, Felices M, Miller M Jeffrey S. B7-H3 Trike Enhances Killing of Myeloid Derived Suppressor Cells in Multiple Myeloma. *Blood*. 2022;140(Supplement 1):8851-2.
80. Hou A, Hou K, Huang Q, Lei Y. Targeting Myeloid-Derived Suppressor Cell, a Promising Strategy to Overcome Resistance to Immune Checkpoint Inhibitors. *Frontiers in Immunology*. Frontiers Media SA. 2020 ;783.
81. Sissy CE, Kirilovsky A, Zeitoun G, Pagès F. Histoire de l'immunothérapie. *Hépatogastro Oncol Dig*. 2021;28(8):927-32.
82. García-Ortiz A, Rodríguez-García Y. The Role of Tumor Microenvironment in Multiple Myeloma Development and Progression. *MDPI*. 2021;13(2):217.
83. Forster S, Radpour R, Ochsenbein AF. Molecular and immunological mechanisms of clonal evolution in multiple myeloma. *Front Immunol*. 2023; 14:1258994.
84. Kamrani S, Naseramini R, Khani P, Razavi ZS, Afkhami H, Atashzar MR, et al. Mesenchymal stromal cells in bone marrow niche of patients with multiple myeloma: a double-edged sword. *Cancer Cell Int*. 2025;25(1):117.
85. Servier Medical Art. Bone regeneration – Bone remodeling cycle III [Internet]. 2019 [cité 5 juin 2025]. Disponible sur : <https://smart.servier.com/educational-resources/bone-regeneration-bone-remodeling-cycle-iii>
86. Raje N, Roodman GD. Advances in the biology and treatment of bone disease in multiple myeloma. *Clin Cancer Res*. 2011;17(6):1278-1286.
87. Seesaghur A, Petruski-Ivleva N, Banks VL, Wang JR, Abbasi A, Neasham D, et al. Clinical features and diagnosis of multiple myeloma: a population-based cohort study in primary care. *BMJ Open*. 2021;11(10): e052759.
88. Rajkumar J, S. Vincent. Multiple myeloma: 2024 update on diagnosis, risk-stratification, and management. 2024;99(9).
89. Zijlstra H, Wolterbeek N, Ponds NHM, Koene HR, Terpstra WE, Delawi D, et al. The incidence of vertebral compression fractures and spinal instability in newly diagnosed multiple myeloma patients. *J Orthop*. 2023; 38:62-7.

90. Nau KC, Lewis WD. Multiple Myeloma: Diagnosis and Treatment. *Am Fam Physician*. 2008;78(7):853-9.
91. Mikhael J, Bhutani M, Cole CE. Multiple Myeloma for the Primary Care Provider: A Practical Review to Promote Earlier Diagnosis Among Diverse Populations. *Am J Med*. 2023;136(1):33-41.
92. Gahrton G, Durie B, Samson D, éditeurs. *Multiple Myeloma and Related Disorders*. First Edition. London: CRC Press; 2004. 480 p.
93. Riccardi A, Gobbi PG, Ucci G, Bertoloni D, Luoni R, Rutigliano L, et al. Changing clinical presentation of multiple myeloma. *Eur J Cancer Care Engl*. 1991 ;27(11):1401-5.
94. Bladé J, Kyle RA, Greipp PR. Presenting features and prognosis in 72 patients with multiple myeloma who were younger than 40 years. *Br J Haematol*. 1996;93(2):345-51.
95. Provan D, éditeur. *ABC of Clinical Haematology*. 3rd edition. Malden, Mass: BMJ Books; 2007. 112 p.
96. Jiménez-Segura R, Rosiñol L, Cibeira MT, Fernández de Larrea C, Tovar N, Rodríguez-Lobato LG, et al. Paraskelatal and extramedullary plasmacytomas in multiple myeloma at diagnosis and at first relapse: 50-years of experience from an academic institution. *Blood Cancer J*. 2022;12(9):1-8.
97. Huang B, Zhang H, Liu J, Gu J, Chen M, Kuang L, et al. The characteristics of patients with multiple myeloma surviving over 10 years. *Front Oncol*. 2024;14(41):829-42.
98. Rajkumar SV. Multiple myeloma: 2020 update on diagnosis, risk-stratification and management. *Am J Hematol*. 2020;95(5):548-67.
99. Kyle RA, Rajkumar SV. Multiple Myeloma. *N Engl J Med*. 2004;351(18):1860-73.
100. Kawthalkar SM. *Essentials of Haematology*. Jaypee Brothers Medical Publishers. New Delhi: jaypee; 2013. 546 p.
101. Palumbo A, Anderson K. Multiple Myeloma. *N Engl J Med*. 2011;364(11):1046-60.
102. Kyle RA, Rajkumar SV. Criteria for Diagnosis and Response. In: Gertz MA, Rajkumar SV, éditeurs. *Multiple Myeloma: Diagnosis and Treatment*. New York, NY: Springer; 2014. p. 1-15.
103. Sidiqi MH, Aljama M, Kumar SK, Jevremovic D, Buadi FK, Warsame R, et al. The role of bone marrow biopsy in patients with plasma cell disorders: should all patients with a monoclonal protein be biopsied? *Blood Cancer J*. 2020;10(5):52.
104. Tschautscher M. A, Jevremovic D, Buadi F. K, Lacy M. Q, et al. Utility of repeating bone marrow biopsy for confirmation of complete response in multiple myeloma. *Blood Cancer J*. 2020;10(10):95.
105. Rosai and Ackerman's *Surgical Pathology* - 2 Volu - 9780323263399. 11^e éd. Vol. 2. Philadelphia, Elsevier; 2018. 2306 p.

106. Helmut Löffler, Johann Rastetter, T. Haferlach. Atlas of Clinical Hematology | SpringerLink. 6^e édition. Berlin (Germany): Springer (Berlin Heidelberg); 2005. XIII, 429 pages.
107. Flores-Montero J, de Tute R, Paiva B, Perez JJ, Böttcher S, Wind H, Sanoja L, et al. Immunophenotype of normal vs. myeloma plasma cells: Toward antibody panel specifications for MRD detection in multiple myeloma. *Clin Cytom.* 2016;90(1):61-72.
108. Baughn L, Jessen E, Sharma N, Tang H, Smadbeck JB, Long MD. Mass Cytometry reveals unique phenotypic patterns associated with subclonal diversity and outcomes in multiple myeloma | *Blood Cancer Journal.* *Blood Cancer J.* 2023;13(1):84.
109. Jeong T-D, Park C-J, Shim H, Jang S, Chi H-S, Yoon D H. Simplified flow cytometric immunophenotyping panel for multiple myeloma, CD56/CD19/CD138(CD38)/CD45, to differentiate neoplastic myeloma cells from reactive plasma cells. *Korean J Hematol* *Korean J Hematol.* 2012;47(4).
110. Tripathy S. The Role of Serum Protein Electrophoresis in the Detection of Multiple Myeloma: An Experience of a Corporate Hospital. *J Clin Diagn Res JCDR.* 2012;6(9):1458-61.
111. Shanshan Zhu, Wei Li, Meilin Lin, Tiemin Li. Serum Protein Electrophoresis and Immunofixation Electrophoresis Detection in Multiple Myeloma. *J Coll Physicians Surg Pak.* 2021;31(07):864-7.
112. Silva C, Costa A, Paiva D, Freitas S, Alves G, Cotter J. Light-Chain Multiple Myeloma: A Diagnostic Challenge. *Cureus.* 2021;13(10): e19131.
113. Chahin M, Branham Z, Fox A, Leurinda C, Keruakous AR. Clinical Considerations for Immunoparesis in Multiple Myeloma. *Cancers.* 2022 ;14(9) :2278.
114. Tschautscher M, Rajkumar V, Dispenzieri A, Lacy M, Gertz M, Buadi F, et al. Serum free light chain measurements to reduce 24-h urine monitoring in patients with multiple myeloma with measurable urine monoclonal protein. *Am J Hematol.* 2018;93(10):1207-10.
115. Dispenzieri A, Kyle R, Merlini G, San Miguel J, Ludwig H, Hajek R. IMWG Guidelines for Serum Free Light Chain Analysis in Multiple Myeloma and Related Disorders. *Leukemia.* 2008;23(2):215-24.
116. Tosi P, Tomassetti S, Merli A, Polli V. Serum free light-chain assay for the detection and monitoring of multiple myeloma and related conditions. *Ther Adv Hematol.* 2013;4(1):37-41.
117. Kumar S, Zhang L, Dispenzieri A, Van Wier S, Katzmman JA, Snyder M, et al. Relationship between elevated immunoglobulin free light chain and the presence of IgH translocations in multiple myeloma. *Leukemia.* 2010;24(8):1498-505.
118. Rajkumar SV, Kyle RA, Therneau TM, Melton LJ, Bradwell AR, Clark RJ, et al. Serum free light chain ratio is an independent risk factor for progression in monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Blood.* 2005;106(3):812-7.
119. Akh-laghi T, Maclachlan K, Korde N, Mailankody S, Lesokhin A, Hassoun H. Evaluating serum free light chain ratio as a biomarker in multiple myeloma | *Haematologica.* *Haematologica.* 2025 ;110(2) :493-7.

120. Dimopoulos MA, Merlini G, Bridoux F, Leung N, Mikhael J, Harrison SJ, et al. Management of multiple myeloma-related renal impairment: recommendations from the International Myeloma Working Group. *Lancet Oncol.* 2023;24(7):e293-311.
121. Mirvis E, De-Silva D, Mehta A. Hyponatraemia in patients with multiple myeloma. *BMJ Case Rep.* 2015;2015: bcr2015212838.
122. Terpos E, Zamagni E, Lentzsch S, Drake MT, García-Sanz R, Abildgaard N, et al. Treatment of multiple myeloma-related bone disease: recommendations from the Bone Working Group of the International Myeloma Working Group. *Lancet Oncol.* 2021;22(3): e119-30.
123. Cancarevic I, Ilyas U, Nassar M. Hypophosphatemia in Patients With Multiple Myeloma. *Cureus.* 2023;15(6): e40487.
124. Gau YC, Yeh TJ, Hsu CM, Hsiao SY, Hsiao HH. Pathogenesis and Treatment of Myeloma-Related Bone Disease. *Int J Mol Sci.* 2022;23(6):3112.
125. Hillengass J, Usmani S, Rajkumar SV, Durie BGM, Mateos MV, Lonial S, et al. International myeloma working group consensus recommendations on imaging in monoclonal plasma cell disorders. *Lancet Oncol.* 2019;20(6): e302-12.
126. Cavo M, Terpos E, Nanni C, Moreau P, Lentzsch S, Zweegman S, et al. Role of 18F-FDG PET/CT in the diagnosis and management of multiple myeloma and other plasma cell disorders: a consensus statement by the International Myeloma Working Group. *Lancet Oncol.* 2017 ;18(4) : e206-17.
127. Dimopoulos MA, Hillengass J, Usmani S, Zamagni E, Lentzsch S, Davies FE, et al. Role of magnetic resonance imaging in the management of patients with multiple myeloma: a consensus statement. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 2015;33(6):657-64.
128. Liu Y, Huang W, Yang Y, Cai W, Sun Z. Recent advances in imaging and artificial intelligence (AI) for quantitative assessment of multiple myeloma. *Am J Nucl Med Mol Imaging.* 2024;14(4):208-29.
129. Jacobson JL, Hussein MA, Barlogie B, Durie BGM, Crowley JJ, Southwest Oncology Group. A new staging system for multiple myeloma patients based on the Southwest Oncology Group (SWOG) experience. *Br J Haematol.* 2003;122(3):441-50.
130. Bal S, Girnius S, Starczynowski D, Landau H, Choi K. Genomic Landscape of Multiple Myeloma with Elevated Lactate Dehydrogenase. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2019;25(3): S383-4.
131. Zahlten-Hinguranage A, Goldschmidt H, Cremer FW, Egerer G, Moehler T, Witte D, et al. Preoperative elevation of serum C – reactive protein is predictive for prognosis in myeloma bone disease after surgery. *Br J Cancer.* 2006;95(7):782-7.
132. Greipp PR, San Miguel J, Durie BGM, Crowley JJ, Barlogie B, Bladé J, et al. International staging system for multiple myeloma. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 2005 ;23(15) :3412-20.
133. Zhang T, Lin Z, Zheng Z, Wang Q, Zhou S, Zhang B, et al. Prognostic significance of β 2-microglobulin decline index in multiple myeloma. *Front Oncol.* 2024; 14:1322680.

134. Abdallah N, Rajkumar SV, Greipp P, Kapoor P, Gertz MA, Dispenzieri A, et al. Cytogenetic abnormalities in multiple myeloma: association with disease characteristics and treatment response. *Blood Cancer J.* 2020;10(8):1-9.
135. González-Calle V, Rodríguez-Otero P, Calasanz MJ, Guijarro M, Martínez-López J, Rosiñol L, et al. High-risk cytogenetic abnormalities in multiple myeloma: PETHEMA-GEM experience. *HemaSphere.* 2024;8(12): e70031.
136. Puertas B, González-Calle V, Sobejano-Fuertes E, Escalante F, Rey-Bua B, Padilla I, et al. Multiple myeloma with t (11;14): impact of novel agents on outcome. *Blood Cancer J.* 2023 ;13(1) :40.
137. Avet-Loiseau H, Davies FE, Samur MK, Corre J, D'Agostino M, Kaiser MF, et al. International Myeloma Society/International Myeloma Working Group Consensus Recommendations on the Definition of High-Risk Multiple Myeloma. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 2025;43(24):2739-51.
138. Rajkumar. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma - PubMed. *Lancet Oncol.* 2014 ;15(12) :1802-24.
139. Facon T, Dimopoulos MA, Meuleman N, Belch A, Mohty M, Chen WM, et al. A simplified frailty scale predicts outcomes in transplant-ineligible patients with newly diagnosed multiple myeloma treated in the FIRST (MM-020) trial. *Leukemia.* 2020;34(1):224-33.
140. Afram, G, Gran, C., Borg Bruchfeld, J., Wagner, A. K., Hussain, A., Alici. Effect of ECOG performance status on real-life outcomes of patients with relapsed/refractory multiple myeloma treated with daratumumab. *Eur J Haematol.* 2020;105(2):196-202.
141. Imane T, Meryem K, Moncef A. Morphological Aspects of Plasma Cells in Multiple Myeloma. *EC Clin Med Case Rep.* 2024;7(7):01-12.
142. Khermach A, Sabia M, Douzi N, Berhili A, Slaoui M, Bensalah M, et al. Leucémie à plasmocytes: nouvelles perspectives diagnostiques et thérapeutiques (à propos de cinq cas cliniques). *Pan Afr Med J.* 2025;50(19).
143. Durie, B, & Salmon. A clinical staging system for multiple myeloma: Correlation of measured myeloma cell mass with presenting clinical features, response to treatment, and survival. *Cancer.* 1975 ;36(3) :842-54.
144. Palumbo A, Avet-Loiseau H, Oliva S, et al. Revised International Staging System for Multiple Myeloma: A Report From International Myeloma Working Group | *Journal of Clinical Oncology.* J Clin Oncol. 33^e éd. 2015;2863-9.
145. Palumbo A, Avet-Loiseau H, Oliva S, Lokhorst HM, Goldschmidt H, Laura R, et al. Revised International Staging System for Multiple Myeloma: A Report From International Myeloma Working Group. *J Clin Oncol.* 2015;33(26):2863-9.
146. D'Agostino M, Cairns DA, Lahuerta JJ, Wester R, Bertsch U, Waage A. Second Revision of the International Staging System (R2-ISS) for Overall Survival in Multiple Myeloma: A European Myeloma Network (EMN) Report Within the HARMONY Project. *J Clin Oncol.* 2022 ;40(29) :3406-18.
147. Tothong W, Tantiworawit A, Norasetthada L, Chai-Adisaksopha C, Punnachet T, Hantrakun N, et al. Prevalence, Outcomes and Impact of Disease-Related

Complications in the Survival of Multiple Myeloma Patients. *Hematol Rep.* 2024;16(1):89-97.

148. Utsu Y, Isono Y, Masuda S ichi, Arai H, Shimoji S, Matsumoto R, et al. Time-dependent recovery of renal impairment in patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Ann Hematol.* 2025;104(1):573-9.
149. Dimopoulos MA, Merlini G, Bridoux F, Leung N, Mikhael J, Harrison SJ. Management of multiple myeloma-related renal impairment: recommendations from the International Myeloma Working Group. *Lancet Oncol.* 2023;24(7): e293-311.
150. Wei W, Shi H, Chen H, Chen X, Peng R, Yu W, et al. Clinicopathologic predictors of renal response and survival in newly diagnosed multiple myeloma with renal injury: a retrospective study. *Clin Exp Med.* 2025;25(1):48.
151. Ailawadhi S, Lee HC, Omel J, Toomey K, Hardin JW, Gasparetto CJ, et al. Impact of lenalidomide-bortezomib-dexamethasone induction on patients with newly diagnosed multiple myeloma and renal impairment: Results from the Connect® MM Registry. *Blood Cancer J.* 2024;14(1):1-10.
152. Dima D, Khouri J. The role of therapeutic plasma exchange in plasma cell disorders. *Ann Hematol.* 2024;103(10):3941-6.
153. Mittelman M. The Implications of Anemia in Multiple Myeloma. *Clin Lymphoma.* 2003;4(Suppl 1): S23-9.
154. Liu L, Yu Z, Cheng H, Mao X, Sui W, Deng S, et al. Multiple myeloma hinders erythropoiesis and causes anaemia owing to high levels of CCL3 in the bone marrow microenvironment. *Sci Rep.* 2020;10(1):20508.
155. Jens-Uwe Blohmer, Dunst J, Harrison L, Johnston P, Khayat D, Ludwig H. Cancer-related anemia: biological findings, clinical implications and impact on quality of life. *Oncology.* 2005;68(1):12-21.
156. Blindar VN, Zubrikhina GN, Davydova TV, Dobrovolskaya MM. Anemia in patients with malignant neoplasms (literature review). *Clin Med Pharmacol.* 2023;(2):23-30.
157. Ludwig H, Pohl G, Osterborg A. Anemia in multiple myeloma. *Clin Adv Hematol Oncol HO.* 2004;2(4):233-41.
158. Almuradova E, Cicin I. Cancer-related hypercalcemia and potential treatments. *Front Endocrinol.* 2023; 14:1039490.
159. Oyajobi BO. Multiple myeloma/hypercalcemia (literature review). *Arthritis Res Ther.* 2007;9(1):1-6.
160. Gregory A. Clines. Mechanisms and treatment of hypercalcemia of malignancy. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2011;18(6):339-46.
161. Iqbal R, Iqbal Q, Bajwa AT, Marowa S, Jafar A, Colon Ramos A. Outcomes of hypercalcemia in patients with Multiple Myeloma: A Population-Based Study Using National Inpatient Sample (NIS) Database. *ResearchGate ou Authorea;* 2024.

162. Hadji N, Shah HH. Denosumab-Associated Severe Symptomatic Hypocalcemia in a Patient with Multiple Myeloma and AKI: SA-PO529. *J Am Soc Nephrol*. 2024;35(10S): 10.1681/ASN.2024emt5hfs.
163. Blimark CH, Carlson K, Day C, Einarsdottir S, Juliusson G, Karma M, et al. Risk of infections in multiple myeloma. A populationbased study on 8,672 multiple myeloma patients diagnosed 2008-2021 from the Swedish Myeloma Registry. *Haematologica*. 2025;110(1):163-72.
164. Bove V, Riva E, Vásquez J, Peña C, Seehaus C, Samanez C. Epidemiology and Risk Factors for the Development of Infectious Complications in Newly Diagnosed Multiple Myeloma: A Multicenter Prospective Cohort Study in Latin America | *JCO Global Oncology*. *JCO Glob Oncol*. 2022; e2200068.
165. Riva E, Garrido D, Villano F, Bove V. Epidemiology and risk factors for the development of infectious complications in newly diagnosed multiple myeloma: a multicenter prospective cohort study in Uruguay. *Hematol Transfus Cell Ther*. 2024;46(4):434-42.
166. Allegra A, Tonacci A, Musolino C, Pioggia G, Gangemi S. Secondary Immunodeficiency in Hematological Malignancies: Focus on Multiple Myeloma and Chronic Lymphocytic Leukemia. *Front Immunol*. 2021; 12:738915.
167. Charalampous C, Shah D, Kumar S, Chakraborty R. Thromboprophylaxis in multiple myeloma: a case-based review with practical guidelines. *Ann Hematol*. 2024;103(10):3881-8.
168. Miceli, Teresa, Gonsalves, Wilson I., Buadi, Francis K. Supportive care in multiple myeloma: Current practices and advances. *Cancer Treat Res Commun*. 2021; 29:100476.
169. Sonja Zweegman, van de Donk NW CJ, Niels W. C. J. Supportive care in myeloma—when treating the clone alone is not enough. *Hematology American Society of Hematology Education Program*. 2024;569-81.
170. Cesar B. N, Braga, W. M. T, Hamerschlak N, Durão Junior M d S. Kidney function in newly diagnosed myeloma patients: factors associated with kidney impairment and recovery | *BMC Nephrology* | Full Text. *BMC Nephrology*. BioMed Central (part of Springer Nature). 2024;344.
171. Bridoux F, Chevret S, Feraud JP. High cutoff haemodialysis in myeloma cast nephropathy: further investigation is needed. *Lancet Haematol*. 2019;6(7):e347.
172. Cook Mark A. Treatment of Multiple Myeloma with Kidney Involvement. Zamagni, Elena (ed.). Springer (Springer Nature); 2021. 179-208 p. (Pocket Guide).
173. Grzasko N, Morawska M, Hus M. Optimizing the treatment of patients with multiple myeloma and renal impairment. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2015;15(4):187-98.
174. Abdallah N, Bohra A, Mammadzadeh A, Buadi F, Kapoor P, Dispenzieri A, et al. Prognostic impact of patient-reported symptoms in multiple myeloma. *Blood Adv*. 2025;9(4):884-92.
175. William Cáceres, Santiago K, Paulo L, Román J. Anemia and infections in multiple myeloma: supportive therapy. *Bol Asoc Médica P R*. 2009;101(2):50-2.

176. Terpos E, Kleber M, Engelhardt M, Zweegman S, Gay F, Kastiris E, et al. European Myeloma Network Guidelines for the Management of Multiple Myeloma-related Complications. *Haematologica*. 2015;100(10):1254-66.
177. Guzdar A, Costello C. Supportive Care in Multiple Myeloma. *Curr Hematol Malig Rep*. 2020;15(2):56-61.
178. Raje NS, Anaissie E, Kumar SK, Lonial S, Martin T, Gertz MA, et al. Consensus guidelines and recommendations for infection prevention in multiple myeloma: a report from the International Myeloma Working Group. *Lancet Haematol*. 2022;9(2):e143-61.
179. Qureshi A, Tariq MJ, Shah Z, Abu Zar M. Evidence-based supportive care in multiple myeloma. *J Community Hosp Intern Med Perspect*. 2020;10(4):313-7.
180. Solovev MV, Soloveva MV, Mendeleva LP. Supportive Therapy in Multiple Myeloma: Practical Recommendations. *Clin Oncohematology*. 2023;16(4):426-48.
181. Ludwig H, Kumar S. Prevention of infections including vaccination strategies in multiple myeloma. *Am J Hematol*. 2023;98(S2): S46-62.
182. Fei N, Shah N, Cumpston A, Wen S, Ross KG, Craig M, et al. Low-Dose Acyclovir Prophylaxis for Varicella zoster Reactivation in Autologous Hematopoietic Cell Transplantation Recipients. *Clin Hematol Int*. 2019; 12:104-104.
183. Raje N, Anderson K, Einsele H, Efebera Y, Gay F, Hammond SP, et al. Monitoring, prophylaxis, and treatment of infections in patients with MM receiving bispecific antibody therapy: consensus recommendations from an expert panel. *Blood Cancer J*. 2023 ;13(1) :116.
184. Intergroupe francophone du myélome (IFM). Recommandations pour l'utilisation des immunoglobulines (IV ou SC) à visée substitutive au cours du myélome. Paris, France : Intergroupe Francophone du Myélome; 2018 p. 12. (Recommandations de l'IFM).
185. Groupe de travail Immunoglobulines (GT Immunoglobulines). Recommandation sur le bon usage des immunoglobulines polyvalentes. Luxembourg : Conseil scientifique du domaine de la Santé ; 2022 p. 15. (Recommandations de bonne pratique médicale (titre général de la série)).
186. Cavaletti G, Frigeni B, Lanzani F, Piatti M, Rota S, Briani C, et al. The Total Neuropathy Score as an assessment tool for grading the course of chemotherapy-induced peripheral neurotoxicity: comparison with the National Cancer Institute-Common Toxicity Scale. *J Peripher Nerv Syst JPNS*. 2007;12(3):210-5.
187. Hoff FW, Banerjee R, Khan AM, McCaughan G, Wang B, Wang X, et al. Once-weekly versus twice-weekly bortezomib in newly diagnosed multiple myeloma: a real-world analysis. *Blood Cancer J*. 2024;14(1):52.
188. Palumbo A, Bringhen S, Rossi D, Cavalli M, Larocca A, Ria R, et al. Bortezomib-melphalan-prednisone-thalidomide followed by maintenance with bortezomib-thalidomide compared with bortezomib-melphalan-prednisone for initial treatment of multiple myeloma: a randomized controlled trial. *J Clin Oncol*. 2010 ;28(34) :5101-9.
189. Moreau P, Coiteux V, Hulin C, Leleu X, Velde H van de, Acharya M, et al. Prospective comparison of subcutaneous versus intravenous administration of bortezomib in patients with multiple myeloma. *Haematologica*. 2008;93(12):1908-11.

190. Richardson, Paul G, Delforge, Michel; Beksac, Meral; Wen. IMWG Guidelines for the Management of Treatment-Emergent Peripheral Neuropathy in multiple myeloma. *Leukemia*. 2012;26(4):595-608.
191. Dinicola S, Fuso A, Cucina A, Santiago-Reyes M, Verna R, Unfer V, et al. Natural products - alpha-lipoic acid and acetyl-L-carnitine - in the treatment of chemotherapy-induced peripheral neuropathy. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2018;22(14):4739-54.
192. Chang TW, Yang FY, Liu YC, Hung CH. Gabapentinoids for chemotherapy-induced peripheral neuropathy: systematic review and meta-analysis. *BMJ Support Palliat Care*. 2024;14(3):269-78.
193. Stefano VD, Larocca A, Carpenedo M, Cavo M, Raimondo FD, Falanga A, et al. Thrombosis in multiple myeloma: risk stratification, antithrombotic prophylaxis, and management of acute events. A consensus-based position paper from an *ad hoc* expert panel. *Haematologica*. 2022;107(11):2536-47.
194. Palumbo A, Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Richardson PG, San Miguel J, Barlogie B. IMWG Guidelines for the Prevention of Thalidomide and Lenalidomide-Associated Thrombosis in Myeloma. *Leukemia*. 2008;22(2):414-23.
195. Covut F, Sanfilippo KM. Mitigating the risk of venous thromboembolism in patients with multiple myeloma receiving immunomodulatory-based therapy. *Hematology*. 2022;2022(1):363-7.
196. Lapietra G, Serrao A, Fazio F, Petrucci MT, Chistolini A. Venous thromboembolism prophylaxis in patients with multiple myeloma: where are we and where are we going? *J Thromb Thrombolysis*. 2021;52(2):584-9.
197. Dimopoulos MA, Terpos E, Boccadoro M, Moreau P, Mateos MV, Zweegman S, et al. EHA–EMN Evidence-Based Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up of patients with multiple myeloma. *Nat Rev Clin Oncol*. 2025;22(9):680-700.
198. Kumar SK, Callander NS, Adekola K, Anderson LD, Baljevic M, Baz R, et al. NCCN Guidelines® Insights: Multiple Myeloma, Version 1.2025. *J Natl Compr Cancer Netw JNCCN*. 2025;23(5):132-40.
199. Sonneveld P, Dimopoulos MA, Boccadoro M, Quach H, Ho PJ, Beksac M, et al. Daratumumab, Bortezomib, Lenalidomide, and Dexamethasone for Multiple Myeloma. *N Engl J Med*. 2024;390(4):301-13.
200. Mateos MV, San-Miguel J, Cavo M, Suzuki K, Jakubowiak A, Knop S, et al. Bortezomib, melphalan, and prednisone with or without daratumumab in transplant-ineligible patients with newly diagnosed multiple myeloma (ALCYONE): final analysis of an open-label, randomised, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Oncol* [Internet]. 2025 [cité 29 avr 2025] ; Disponible sur : [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(25\)00123-4](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(25)00123-4)
201. Facon T, Dimopoulos MA, Leleu XP, Beksac M, Pour L, Hájek R, et al. Isatuximab, Bortezomib, Lenalidomide, and Dexamethasone for Multiple Myeloma. *N Engl J Med*. 2024;391(17):1597-609.
202. Favas Karimbanathottathil M, Yoosuf BT, Mamatha M, Bansal D. Comprehensive safety evaluation of isatuximab in multiple myeloma using disproportionality analysis of FAERS and meta-analysis of randomized controlled trials. *Sci Rep*. 2024;14(1):31859.

203. Callander NS, Silbermann R, Kaufman JL, Godby KN, Laubach J, Schmidt TM, et al. Daratumumab-based quadruplet therapy for transplant-eligible newly diagnosed multiple myeloma with high cytogenetic risk. *Blood Cancer J.* 2024;14(1):69.
204. Elsea D, Carlson JJ, Eckert B, Hewitt A, Costa LJ. MRD Testing in Multiple Myeloma: Modeling the Potential Clinical and Economic Outcomes Based on the Master Trial. *Blood.* 2024;114(Suppl 1):5028.
205. Bal S, Magnusson T, Ravi G, Giri S, Godby K, Dhakal B, et al. Establishing measurable residual disease trajectories for patients on treatment for newly diagnosed multiple myeloma as benchmark for deployment of T-cell redirection therapy. *Blood Cancer J.* 2025;15(1):73.
206. Bhutani M, Robinson M, Foureau D, Atrash S, Paul B, Guo F, et al. MRD-driven phase 2 study of daratumumab, carfilzomib, lenalidomide, and dexamethasone in newly diagnosed multiple myeloma. *Blood Adv.* 2025;9(3):507-19.
207. Venner CP, Duggan P, Song K, Reece D, Sharma S, Su J, et al. Tandem Autologous Stem Cell Transplantation Does Not Benefit High-Risk Myeloma Patients in the Maintenance Era: Real-World Results from The Canadian Myeloma Research Group Database. *Transplant Cell Ther.* 2024;30(9):889-901.
208. Jung J, Jung SH, Lee JJ, Do YR, Kang KW, Lee JL, et al. Comparative analysis of single versus tandem autologous stem cell transplantation in patients with multiple myeloma in Korea: the KMM2102 study. *Sci Rep.* 2024;14(1):24325.
209. Usmani SZ, Facon T, Hungria V, San-Miguel J, Moreau P, Mateos MV. Daratumumab plus bortezomib, lenalidomide, and dexamethasone for transplant-ineligible or transplant-deferred newly diagnosed multiple myeloma: the randomized phase 3 CEPHEUS study. *Nat Med.* 2025;31.
210. Harsløf M, Chanchiri I, Silkjær T, Frølund UC, Teodorescu EM, Nielsen KB, et al. Nationwide implementation of lenalidomide maintenance in multiple myeloma: A retrospective, real-world study. *eJHaem.* 2024 ;5(2) :316-24.
211. Touzeau C, Perrot A, Hulin C, Manier S, Macro M, Chretien ML, et al. Daratumumab, carfilzomib, lenalidomide, and dexamethasone with tandem transplant for high-risk newly diagnosed myeloma. *Blood.* 2024;143(20):2029-36.
212. Ho M, Zanwar S, Kapoor P, Gertz M, Lacy M, Dispenzieri A, et al. The Effect of Duration of Lenalidomide Maintenance and Outcomes of Different Salvage Regimens in Patients with Multiple Myeloma (MM). *Blood Cancer J.* 2021;11(9):158.
213. Jackson GH, Davies FE, Pawlyn C, Cairns DA, Striha A, Collett C, et al. Lenalidomide maintenance versus observation for patients with newly diagnosed multiple myeloma (Myeloma XI): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2019;20(1):57-73.
214. Rees MJ, D'Agostino M, Leypoldt LB, Kumar S, Weisel KC, Gay F. Navigating High-Risk and Ultrahigh-Risk Multiple Myeloma: Challenges and Emerging Strategies. *Am Soc Clin Oncol Educ Book.* 2024;44(3): e433520.
215. Pasvolsky O, Milton DR, Masood A, Sami SS, Tanner MR, Bashir Q, et al. Single-Agent Lenalidomide Maintenance After Upfront Autologous Stem Cell Transplant for

- Newly Diagnosed Multiple Myeloma: The MD Anderson Experience. *Am J Hematol*. 2023;98(10):1571-8.
216. Goldman-Mazur S, Visram A, Kapoor P, Dispenzieri A, Lacy MQ, Gertz MA, et al. Outcomes after biochemical or clinical progression in patients with multiple myeloma. *Blood Adv*. 2023;7(6):909-17.
 217. Dima D, Mansour R, Davis JA, Minchak M, Goel U, Atallah R, et al. Efficacy and safety of daratumumab, pomalidomide, and dexamethasone versus daratumumab, carfilzomib, and dexamethasone in daratumumab-naïve relapsed multiple myeloma. *Eur J Haematol*. 2024;112(6):975-83.
 218. Richardson PG, Oriol A, Beksac M, Liberati AM, Galli M, Schjesvold F. Pomalidomide, bortezomib and low-dose dexamethasone in lenalidomide-refractory and proteasome inhibitor-exposed myeloma |. *Leukemia*. 2017;31(12):2695-701.
 219. McCurdy A, Visram A. The Role of Belantamab Mafodotin, Selinexor, and Melflufen in Multiple Myeloma. *Curr Hematol Malig Rep*. 2022;17(6):306-18.
 220. McCurdy A, Reece D, Louzada ML, White D, Parkin S, Chu MP, et al. Belantamab mafodotin, pomalidomide, and dexamethasone for triple class exposed/refractory relapsed multiple myeloma: a subgroup analysis of the ALGONQUIN trial. *Blood Cancer J*. 2024;14(1):155.
 221. Sheykhhasan M, Ahmadih-Yazdi A, Vicidomini R, Poondla N, Tanzadehpanah H, Dirbaziyan A, et al. CAR T therapies in multiple myeloma: unleashing the future. *Cancer Gene Ther*. 2024;31(5):667-86.
 222. Medina-Olivares FJ, Gómez-De León A, Ghosh N. Obstacles to global implementation of CAR T cell therapy in myeloma and lymphoma. *Front Oncol*. 2024; 14:1397613.
 223. Swan D, Madduri D, Hocking J. CAR-T cell therapy in Multiple Myeloma: current status and future challenges. *Blood Cancer J*. 2024;14(1):1-16.
 224. Lee H, Neri P, Bahlis NJ. BCMA- or GPRC5D-targeting bispecific antibodies in multiple myeloma: efficacy, safety, and resistance mechanisms. *Blood*. 2024;143(13):1211-7.
 225. Abdallah N, Kumar SK. Up-Front Treatment of Elderly (Age $\geq$ 75 Years) and Frail Patients With Multiple Myeloma. *jncn*. 2024;22(9): e247039.
 226. Larocca A, Palumbo A. How I treat fragile myeloma patients. *Blood*. 2015;126(19):2179-85.
 227. Groen K, Stege CAM, Nasserinejad K, Heer K de, Kampen RJW van, Leys RBL, et al. Ixazomib, daratumumab and low-dose dexamethasone in intermediate-fit patients with newly diagnosed multiple myeloma: an open-label phase 2 trial. *eClinicalMedicine*. 2023 ;63 :102167.
 228. Silvano D. A, Di Taranto P, et al. Maladie rénale chronique – Service de médecine de premier recours (HUG). Hôpitaux Universitaires de Genève (HUG), Service de médecine de premier recours ; 2024 p. 18.

229. Wen G, Wang W, Zhang Y, Niu S, Li Q, Li Y. Management of extramedullary plasmacytoma: Role of radiotherapy and prognostic factor analysis in 55 patients. *Chin J Cancer Res.* 2017 ;29(5) :438-46.
230. Durie, Harousseau JL, Miguel JS, Bladé J, Barlogie B, Anderson K, et al. International uniform response criteria for multiple myeloma. *Leukemia.* 2016;20(9):1467-73.
231. Dimopoulos MA, Moreau P, Terpos E, Mateos MV, Zweegman S, Cook G. Multiple myeloma: EHA-ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2021;32(3):309-22.
232. Cao Y, Gong Y, Wang Q, Xia J, Zhou X, Sun C. Progression of disease within 24 months (POD24) in multiple myeloma implicates poor prognosis and limitations of current prediction models for POD24. *Sci Rep.* 2024;14(1):22861.
233. LeBlanc R, Bergstrom DJ, Côté J, Kotb R, Louzada ML, Sutherland HJ. Management of Myeloma Manifestations and Complications: The Cornerstone of Supportive Care: Recommendation of the Canadian Myeloma Research Group (formerly Myeloma Canada Research Network) Consensus Guideline Consortium. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* 2022;22(1): e41-56.
234. Amir Ali P, Kevin Le P, Tanjia Toma PC, Soumar Haddad PC, Fleuri Dindar PC, Bryan Ceballos PC. Emerging BCMA-Directed Therapies in Multiple Myeloma: Bispecific Antibodies and CAR T-Cell Therapies. *Pharm Times – Pharm Pract Focus Oncol Sect.* 2024;6(8).
235. Kamili A, Ahmadi P, Leyboldt L, Marquard F, Schaefer C, Kosch R, et al. Multiple myeloma in the young: insights on prognosis, clinical features and treatment outcome derived from nationwide German registry data and a nested multicenter sample. *Haematologica.* 2024;109(11):3795-9.
236. Chen J, Xiong J, Wang Y, Xin Q, Zhou H. Implementation of an AI-based MRD evaluation and prediction model for multiple myeloma. *Front Comput Intell Syst.* 2024;6(3):127.
237. Bergsagel PL, Mateos MV, Gutierrez NC, Rajkumar SV, San Miguel JF. Improving overall survival and overcoming adverse prognosis in the treatment of cytogenetically high-risk multiple myeloma. *Blood.* 2013;121(6):884-92.
238. Nash Smyth E, Conti I, Wooldridge JE, Bowman L, Li L, Nelson DR, et al. Frequency of skeletal-related events and associated healthcare resource use and costs in US patients with multiple myeloma. *J Med Econ.* 2016;19(5):477-86.
239. Teramachi J, Miki H, Nakamura S, Hiasa M, Harada T, Abe M. Myeloma bone disease: pathogenesis and management in the era of new anti-myeloma agents. *J Bone Miner Metab.* 2023;41(3):388-403.
240. Terpos E, Berenson J, Cook RJ, Lipton A, Coleman RE. Prognostic variables for survival and skeletal complications in patients with multiple myeloma osteolytic bone disease. *Leukemia.* 2010;24(5):1043-9.
241. Coleman R. E. Metastatic bone disease: clinical features, pathophysiology and treatment strategies. *Cancer Treat Rev.* 2001;27(3):165-76.

242. Edwards CM, Zhuang J, Mundy GR. The Pathogenesis of the Bone Disease of Multiple Myeloma. *Bone*. 2008;42(6):1007-13.
243. Mukkamalla SKR, Malipeddi D. Myeloma Bone Disease: A Comprehensive Review. *Int J Mol Sci*. 2021;22(12):6208.
244. Kanellias N, Ntanasis-Stathopoulos I, Gavriatopoulou M, Koutoulidis V, Fotiou D, Migkou M, et al. Newly Diagnosed Multiple Myeloma Patients with Skeletal-Related Events and Abnormal MRI Pattern Have Poor Survival Outcomes: A Prospective Study on 370 Patients. *J Clin Med*. 2022;11(11):3088.
245. O'Donnell Elizabeth K, Raje Noopur S. Myeloma bone disease: pathogenesis and treatment. *Clin Adv Hematol Oncol*. 2017;15(4):285-95.
246. Lungu O, Toscani D, Giuliani N. Mechanistic insights into bone destruction in multiple myeloma: Cellular and molecular perspectives. *J Bone Oncol*. 2025 ;51 :100668.
247. Rasche L, Angtuaco EJ, Alpe TL, Gershner GH, McDonald JE, Samant RS, et al. The presence of large focal lesions is a strong independent prognostic factor in multiple myeloma. *Blood*. 2018;132(1):59-66.
248. Lee JY, Lee JH, Seo J, Kang M, Jung EH, Kim SA. Skeletal-Related Events in Patients With Multiple Myeloma: A Comprehensive Retrospective Cohort Study. *J Korean Med Sci*. 2024;39(22):e175.
249. Ailawadhi S, Medhekar R, Princic N, Fowler R, Tran O, Bhowmik D, et al. Healthcare resource utilization and costs in patients with multiple myeloma with and without skeletal-related events. *J Oncol Pharm Pract Off Publ Int Soc Oncol Pharm Pract*. 2020;26(5):1070-9.
250. Kim S, Berenson JR. Predicting Outcomes and Monitoring Disease in Patients With Multiple Myeloma –. *Clin Adv Hematol Oncol*. 2023;21(9):484-93.
251. Røra M, Solberg MS, Moore KLF, Slørdahl TS. Incidence and prevention of skeletal-related events in multiple myeloma patients: A population-based real-world experience. *eJHaem*. 2024;5(4):669-76.
252. Zagouri F, Efstathios Kastritis, Athanasios Zomas, Evangelos Terpos, Eirini Katodritou, Argiris Symeonidis. Hypercalcemia remains an adverse prognostic factor for newly diagnosed multiple myeloma patients in the era of novel antimyeloma therapies. *Eur J Haematol*. 2017;99(5):409-14.
253. Bonewald LF. The amazing osteocyte. *J Bone Miner Res Off J Am Soc Bone Miner Res*. 2011;26(2):229-38.
254. Novack DV, Teitelbaum SL. The osteoclast: friend or foe? *Annu Rev Pathol*. 2008; 3:457-84.
255. Hadjidakis DJ, Androulakis II. Bone remodeling. *Ann N Y Acad Sci*. 2006;1092(1):385-96.
256. Bianco P, Reginacci M, Gronthos S, Robey PG. Bone marrow stromal stem cells: nature, biology, and potential applications. *Stem Cells Dayt Ohio*. 2001;19(3):180-92.

257. Zhang F, Zhuang J. Pathophysiology and therapeutic advances in myeloma bone disease. *Chronic Dis Transl Med.* 2022;8(4):264-70.
258. Giuliani N, Colla S, Sala R, Moroni M, Lazzaretti M, La Monica S, et al. Human myeloma cells stimulate the receptor activator of nuclear factor-kappa B ligand (RANKL) in T lymphocytes: a potential role in multiple myeloma bone disease. *Blood.* 2002;100(13):4615-21.
259. Croucher PI, Shipman CM, Lippitt J, Perry M, Asosingh K, Hijzen A, et al. Osteoprotegerin inhibits the development of osteolytic bone disease in multiple myeloma. *Blood.* 2001;98(13):3534-40.
260. Pearse RN, Sordillo EM, Yaccoby S, Wong BR, Liao DF, Colman N, et al. Multiple myeloma disrupts the TRANCE/ osteoprotegerin cytokine axis to trigger bone destruction and promote tumor progression. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2001;98(20):11581-6.
261. Giuliani N, Bataille R, Mancini C, Lazzaretti M, Barillé S. Myeloma cells induce imbalance in the osteoprotegerin/osteoprotegerin ligand system in the human bone marrow environment. *Blood.* 2001 ;98(13) :3527-33.
262. Politou M, Terpos E, Anagnostopoulos A, Szydlo R, Laffan M, Layton M, et al. Role of receptor activator of nuclear factor-kappa B ligand (RANKL), osteoprotegerin and macrophage protein 1-alpha (MIP-1a) in monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS). *Br J Haematol.* 2004;126(5):686-9.
263. Terpos E, Szydlo R, Apperley JF, Hatjiharissi E, Politou M, Meletis J, et al. Soluble receptor activator of nuclear factor kappaB ligand-osteoprotegerin ratio predicts survival in multiple myeloma: proposal for a novel prognostic index. *Blood.* 2003;102(3):1064-9.
264. Standal T, Seidel C, Hjertner Ø, Plesner T, Sanderson RD, Waage A, et al. Osteoprotegerin is bound, internalized, and degraded by multiple myeloma cells. *Blood.* 2002;100(8):3002-7.
265. Rangarajan S, Richter JR, Richter RP, Bandari SK, Tripathi K, Vlodavsky I, et al. Heparanase-enhanced Shedding of Syndecan-1 and Its Role in Driving Disease Pathogenesis and Progression. *J Histochem Cytochem.* 2020;68(12):823-40.
266. Sugatani T, Alvarez UM, Hruska KA. Activin A stimulates IkappaB-alpha/NFkappaB and RANK expression for osteoclast differentiation, but not AKT survival pathway in osteoclast precursors. *J Cell Biochem.* 2003 ;90(1) :59-67.
267. Terpos E, Kastritis E, Christoulas D, Gkatzamanidou M, Eleutherakis-Papaiakovou E, Kanellias N, et al. Circulating activin-A is elevated in patients with advanced multiple myeloma and correlates with extensive bone involvement and inferior survival; no alterations post-lenalidomide and dexamethasone therapy. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol.* 2012;23(10):2681-6.
268. Roodman GD. Pathogenesis of myeloma bone disease. *Blood Cells Mol Dis.* 2004;32(2):290-2.
269. Qiang YW, Barlogie B, Rudikoff S, Shaughnessy JD. Dkk1-induced inhibition of Wnt signaling in osteoblast differentiation is an underlying mechanism of bone loss in multiple myeloma. *Bone.* 2008 ;42(4) :669-80.

270. Tian E, Zhan F, Walker R, Rasmussen E, Ma Y, Barlogie B, et al. The role of the Wnt-signaling antagonist DKK1 in the development of osteolytic lesions in multiple myeloma. *N Engl J Med*. 2003;349(26):2483-94.
271. Westendorf JJ, Kahler RA, Schroeder TM. Wnt signaling in osteoblasts and bone diseases. Elsevier. 2004 ;341 :19-39.
272. Sutherland MK, Geoghegan JC, Yu C, Turcott E, Skonier JE, Winkler DG, et al. Sclerostin promotes the apoptosis of human osteoblastic cells: a novel regulation of bone formation. *Bone*. 2004 ;35(4) :828-35.
273. Winkler DG, Sutherland MK, Geoghegan JC, Yu C, Hayes T, Skonier JE, et al. Osteocyte control of bone formation via sclerostin, a novel BMP antagonist. *EMBO J*. 2003;22(23):6267-76.
274. Brunetti G, Oranger A, Mori G, Specchia G, Rinaldi E, Curci P, et al. Sclerostin is overexpressed by plasma cells from multiple myeloma patients. *Ann N'y Acad Sci*. 2011 ;1237 :19-23.
275. Terpos E, Christoulas D, Katodritou E, Bratengeier C, Gkotszamanidou M, Michalis E, et al. Elevated circulating sclerostin correlates with advanced disease features and abnormal bone remodeling in symptomatic myeloma: reduction post-bortezomib monotherapy. *Int J Cancer*. 2012;131(6):1466-71.
276. Giuliani N, Colla S, Morandi F, Lazzaretti M, Sala R, Bonomini S, et al. Myeloma cells block RUNX2/CBFA1 activity in human bone marrow osteoblast progenitors and inhibit osteoblast formation and differentiation. *Blood*. 2005;106(7):2472-83.
277. Delgado-Calle J, Bellido T, Roodman GD. Role of osteocytes in multiple myeloma bone disease. *Curr Opin Support Palliat Care*. 2014;8(4):407-13.
278. Trotter TN, Fok M, Gibson JT, Peker D, Javed A, Yang Y. Osteocyte Apoptosis Attracts Myeloma Cells to Bone and Supports Progression through Regulation of the Bone Marrow Microenvironment. *Blood*. 2016 ;128(22) :484.
279. Noll JE, Williams SA, Tong CM, Wang H, Quach JM, Purton LE, et al. Myeloma plasma cells alter the bone marrow microenvironment by stimulating the proliferation of mesenchymal stromal cells. *Haematologica*. 2014;99(1):163-71.
280. Zdzisińska B, Bojarska-Junak A, Dmoszyńska A, Kandefer-Szerszeń M. Abnormal cytokine production by bone marrow stromal cells of multiple myeloma patients in response to RPMI8226 myeloma cells. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)*. 2008 ;56(3) :207-21.
281. Garcia-Gomez A, Li T, de la Calle-Fabregat C, Rodríguez-Ubreva J, Ciudad L, Català-Moll F, et al. Targeting aberrant DNA methylation in mesenchymal stromal cells as a treatment for myeloma bone disease. *Nat Commun*. 2021;12(1):421.
282. Silbermann R, Roodman GD. Myeloma bone disease: Pathophysiology and management. *J Bone Oncol*. 2013;2(2):59-69.
283. Soloveva, Maiia, Solovev, M. V., Irugova, E. Z., Startsev, A. A., Arutyunyan, N. K., Kraizman, A. A. Pain syndrome in multiple myeloma (results of a single-center study). *Oncogematologiya*. 2024;19(3):224-32.

284. Silbermann R, Roodman GD. Clinical Presentation of Myeloma Bone Disease. Humana Press. Humana Press; 2010. 1-13 p.
285. Soutar, R. Multiple Myeloma: Clinical Aspects of Bone Disease. J Clin Pathol J Clin Pathol. 2000;30(1):32-6.
286. Joshua DE. Bone disease in multiple myeloma: new markers, new treatments. Intern Med J. 2001;31(5):261-3.
287. Semochkin S.V. Pathophysiology and treatment of pain in multiple myeloma. Meditsinskiy Sove. 2023;17(11):75-88.
288. Davies MP, Fingas S, Chantry. A. Mechanisms and treatment of bone pain in multiple myeloma. Curr Opin Support Palliat Care. 2019;13(4):408-16.
289. Hiasa M, Okui T, Allette YM, Ripsch MS, Sun-Wada GH, Wakabayashi H, et al. Bone Pain Induced by Multiple Myeloma Is Reduced by Targeting V-ATPase and ASIC3. Cancer Res. 2017;77(6):1283-95.
290. Diaz-delCastillo M, Palasca O, Nemler TT, Thygesen DM, Chávez-Saldaña, Vázquez-Mora JA. Metastatic Infiltration of Nervous Tissue and Periosteal Nerve Sprouting in Multiple Myeloma-Induced Bone Pain in Mice and Human. J Neurosci. 2023;43(29):5414-30.
291. Delgado DA, Lambert BS, Boutris N, McCulloch PC, Robbins AB, Moreno MR, et al. Validation of Digital Visual Analog Scale Pain Scoring With a Traditional Paper-based Visual Analog Scale in Adults. J Am Acad Orthop Surg Glob Res Rev. 2018;2(3):e088.
292. Kristinsson SY, Minter AR, Korde N, Tan E, Landgren O. Bone disease in multiple myeloma and precursor disease: novel diagnostic approaches and implications on clinical management. Expert Rev Mol Diagn. 2011;11(6):593-603.
293. Haque, Salina, Chowdhury, Zulfia Zinat, Ahmed, Kazi Ishraque, Islam, A K M Mynul, Ali, Mohammad, Ferdouse, Jannatul. Spectrum of Bone Complications in Newly diagnosed Multiple Myeloma patients. Haematol J Bangladesh. 2022;6(02):08-12.
294. Miceli TS, Colson K, Faiman BM, Miller K, Tariman JD. Maintaining Bone Health in Patients With Multiple Myeloma: Survivorship Care Plan of the International Myeloma Foundation Nurse Leadership Board. Clin J Oncol Nurs. 2011;15(Suppl (S1)):9-23.
295. Turgutkaya A, Yavaş İ, Şahin T, Sargın G, Kadıköylü G, Bolaman A. Investigation of the radiological techniques to detect osteolytic lesions, fractures, and osteoporosis in multiple myeloma patients. Ege Tıp Derg. 2023;62(4):536-41.
296. Takasu M, Tani C, Kaichi Y, Yasutaka B, Chikako Fujioka C. A Longitudinal Study of the Prediction of Pathologic Spinal Fractures in Multiple Myeloma with Trabecular Microarchitecture and CT-Based Finite Element Analyses. J Musculoskelet Disord Treat. 2016;2(3):019.
297. Lasocki A, Gaillard F, Harrison SJ. Multiple myeloma of the spine. Neuroradiol J. 2017;30(3):259-68.
298. Chevalier K, Hamroun S, Bitoun S, Henry J, Roux C, Briot K, et al. High rate of progression to symptomatic multiple myeloma in patients with smoldering myeloma and isolated osteoporotic vertebral fracture. Bone Rep. 2024 ;21 :101755.

299. Terpos E, Morgan G, Dimopoulos MA, Drake MT, Lentzsch S, Raje N, et al. International Myeloma Working Group Recommendations for the Treatment of Multiple Myeloma–Related Bone Disease. *J Clin Oncol*. 2013;31(18):2347-57.
300. Thorsteinsdottir. Fractures and Survival in Multiple Myeloma: Results from a Population-Based Study. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2019;19(10 Suppl): e34-5.
301. Xue H, Li S, Jianmei. Clinical Analysis of Multiple Myeloma with Spinal Cord Compression Due to EMD-B: Experience from a Single Center. *Blood*. 2024;144(Supplement 1):7837-7837.
302. Guzik G. Oncological and functional results of the surgical treatment of vertebral metastases in patients with multiple myeloma”. *BMC Surg*. 2017;17(1):92.
303. Zijlstra H, Striano BM, Crawford AM, Groot OQ, Raje N, Tobert DG, et al. Neurologic Outcomes After Radiation Therapy for Severe Spinal Cord Compression in Multiple Myeloma: A Study of 162 Patients. *J Bone Joint Surg Am*. 2023;105(16):1261-9.
304. Zijlstra H, Crawford AM, Striano BM, Pierik RJ, Tobert DG, Wolterbeek N, et al. Neurological Outcomes and the Need for Retreatments Among Multiple Myeloma Patients With High-Grade Spinal Cord Compression: Radiotherapy vs Surgery. *Glob Spine J*. 2025;15(2):341-52.
305. Laurat E, Cazalets C, Sébillot M, Bernard M, Caulet-Maugendre S, Grosbois B. Localized epidural and bone amyloidosis, rare cause of paraplegia in multiple myeloma. *Amyloid*. 2003;10(1):47-50.
306. Kee-Yong Ha MD, Young-Hoon Kim, Hyun-Woo Kim. Multiple Myeloma and Epidural Spinal Cord Compression: Case Presentation and a Spine Surgeon’s Perspective. *J Korean Neurosurg Soc*. 2013;54(2):151-4.
307. F Aziz, S Doddi, S Ghimire. Thoracic Cord Compression by epidural Multiple Myeloma: A Rare Presentation of Multiple Myeloma. *Internet J Neurol*. 2009;13(1).
308. Abhishek Julka. Functional outcomes and height restoration for patients with multiple myeloma-related osteolytic vertebral compression fractures treated with kyphoplasty. *J Spinal Disord Tech*. 2014;27(6):342-6.
309. Malhotra K, Butler JS, Yu HM, Selvadurai S, D’Sa S, Rabin N, et al. Spinal disease in myeloma: cohort analysis at a specialist spinal surgery centre indicates benefit of early surgical augmentation or bracing. *BMC Cancer*. 2016;16(1):444.
310. Varacallo MA, Seaman TJ, Jandu JS, Pizzutillo P. Osteopenia. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 [cité 2 mai 2025]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK499878/>
311. Eda H, Santo L, David Roodman G, Raje N. Bone Disease in Multiple Myeloma. *Cancer Treat Res*. 2016; 169:251-70.
312. Hiroyuki Irisawa. Bone disease in multiple myeloma. *Nihon rinsho Japanese journal of clinical medicine*. Nippon Rinsho Co., Osaka. 2015 ;42-6.
313. Terpos E, Ntanas-Stathopoulos I, Dimopoulos MA. Myeloma bone disease: from biology findings to treatment approaches. *Blood*. 2019;133(14):1534-9.

314. Hansford BG, Silbermann R. Advanced Imaging of Multiple Myeloma Bone Disease. *Front Endocrinol.* 2018; 9:436.
315. Karim KJ, Hassan AM, Getta HA, Khoshnaw NSH, Jalal SD, Mohammed AM, et al. Frequency and Prognostic Significance of Hypercalcemia in Patients with Multiple Myeloma. *Med J Babylon.* 2020;17(4):327.
316. Nishizawa Y, Komatsuda A, Hara A, Kitada H, Teshima T, Maki N. A case of myeloma with hypercalcemia caused by high serum concentrations of both parathyroid hormone-related peptide (PTHrP) and macrophage inflammatory protein-1 α (MIP-1 α). *Intern Med.* 2011;50(24):2993-6.
317. Hiramatsu H, Honjo H, Inamoto Y, Kagami Y, Yamasaki S, Murakami S. Hypercalcemia caused by humoral effects and bone damage indicate poor outcomes in newly diagnosed multiple myeloma patients. *Cancer Med.* 2020 ;9(23) :8962-9.
318. Duvauferrier R, Valence M, Patrat-Delon S, Brillet E, Niederberger E. Place actuelle du scanner et de l'IRM corps entier dans le myélome multiple. *Journal de Radiologie Diagnostique et Interventionnelle.* 2013 ;175-89.
319. Messiou C, Delorme S, Hillengass J, Lecouvet FEA, Moulopoulos L, Collins DJ. Guidelines for Acquisition, Interpretation, and Reporting of Whole-Body MRI in Myeloma: Myeloma Response Assessment and Diagnosis System (MY-RADS) | *Radiology.* Radiology. 2019;29(1):5-13.
320. Park HY, Kim KW, Yoon MA, Lee MH, Chae EJ, Lee JH, et al. Role of whole-body MRI for treatment response assessment in multiple myeloma: comparison between clinical response and imaging response. *Cancer Imaging.* 2020;20(1):14.
321. Agarwal A, Chirindel A, Shah BA, Subramaniam RM. Evolving role of FDG PET/CT in multiple myeloma imaging and management. *AJR Am J Roentgenol.* 2013 ;200(4) :884-90.
322. Terpos E, Dimopoulos MA, Moulopoulos LA. The Role of Imaging in the Treatment of Patients With Multiple Myeloma in 2016. *Am Soc Clin Oncol Educ Book.* 2016;36: e407-17.
323. Wu F, Bernard S, Fayad LM, Ilaslan H, Messiou C, Moulopoulos LA, et al. Updates and Ongoing Challenges in Imaging of Multiple Myeloma: AJR Expert Panel Narrative Review. *Am J Roentgenol.* 2021;217(4):775-85.
324. Marino S, Roodman GD. Multiple Myeloma and Bone: The Fatal Interaction. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2018;8(8): a031286.
325. Gerov V, Gerova D, Micheva I, Nikolova M, Mihaylova G, Galunska B. Dynamics of Bone Disease Biomarkers Dickkopf-1 and Sclerostin in Patients with Multiple Myeloma. *J Clin Med.* 2023;12(13):4440.
326. Terpos E, Ntanasis-Stathopoulos I, Katodritou E, Kyrtsionis MC, Douka V, Spanoudakis E, et al. Carfilzomib Improves Bone Metabolism in Patients with Advanced Relapsed/Refractory Multiple Myeloma: Results of the CarMMA Study. *Cancers.* 2021;13(6):1257.

327. Desai VS, Amendola RL, Mann KA, Damron TA. Internal validation of modified Mirels' scoring system for pathologic femur fractures. *BMC Musculoskelet Disord*. 2024;25(1):719.
328. Lee CH, Hong JT, Lee SH, Yi S, Sohn MJ, Kim SH, et al. Is the Spinal Instability Neoplastic Score Accurate and Reliable in Predicting Vertebral Compression Fractures for Spinal Metastasis? A Systematic Review and Qualitative Analysis. *J Korean Neurosurg Soc*. 2021;64(1):4-12.
329. Treitl KM, Ricke J, Baur-Melnyk A. Whole-body magnetic resonance imaging (WBMRI) versus whole-body computed tomography (WBCT) for myeloma imaging and staging. *Skeletal Radiol*. 2022;51(1):43-58.
330. Tagliafico AS, Belgioia L, Bonsignore A, Signori A, Formica M, Rossi F, et al. Development and definition of a simplified scoring system in patients with multiple myeloma undergoing stem cells transplantation on standard computed tomography: myeloma spine and bone damage score (MSBDS). *Cancer Imaging*. 2020;20(1):31.
331. Lee EM, Kim B. Clinical significance of trabecular bone score for prediction of pathologic fracture risk in patients with multiple myeloma. *Osteoporos Sarcopenia*. 2018;4(2):73-6.
332. Oliveira FPA, Souza VMF de, Bueno MLP, Roversi FM. Prognostic factors in multiple myeloma and the impact of the bone involvement. *Int J Sci Rep*. 2021 ;7(5) :270-6.
333. Sonmez M, Akagun T, Topbas M, Cobanoglu U, Sonmez B, Yilmaz M, et al. Effect of pathologic fractures on survival in multiple myeloma patients: a case control study. *J Exp Clin Cancer Res CR*. 2008;27(1):11.
334. Raje N, Terpos E, Willenbacher W, Shimizu K, García-Sanz R, Durie B, et al. Denosumab versus zoledronic acid in bone disease treatment of newly diagnosed multiple myeloma: an international, double-blind, double-dummy, randomised, controlled, phase 3 study. *Lancet Oncol*. 2018 ;19(3) :370-81.
335. Teissonnière M, Point M, Biver E, Hadji P, Bonnelye E, Ebeling PR, et al. Bone Effects of Anti-Cancer Treatments in 2024. *Calcif Tissue Int*. 2025;116(1):54.
336. Terpos E, Ntanasis-Stathopoulos I, Kastritis E, Hatjiharissi E, Katodritou E, Eleutherakis-Papaiaikovou E, et al. Daratumumab Improves Bone Turnover in Relapsed/Refractory Multiple Myeloma; Phase 2 Study « REBUILD ». *Cancers*. 2022;14(11):2768.
337. Rasch S, Lund T, Asmussen JT, Lerberg Nielsen A, Faebo Larsen R, Østerheden Andersen M, et al. Multiple Myeloma Associated Bone Disease. *Cancers*. 2020;12(8):2113.
338. Mohan M, Kumar M, Samant R, Van Hemert R, Tian E, Desai S, et al. Bone remineralization of lytic lesions in multiple myeloma - The Arkansas experience. *Bone*. 2021; 146:115876.
339. Mhaskar R, Kumar A, Miladinovic B, Djulbegovic B. Bisphosphonates in multiple myeloma: an updated network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;12(12):CD003188.

340. Morgan GJ, Davies FE, Gregory WM, Cocks K, Bell SE, Szubert AJ, et al. First-line treatment with zoledronic acid as compared with clodronic acid in multiple myeloma (MRC Myeloma IX): a randomised controlled trial. *Lancet Lond Engl*. 2010;376(9757):1989-99.
341. Harris J. ASCO Panel Sees Greater Utility for Bone-Modifying Agents in Myeloma. *Oncol Live*. 2018;19(8).
342. McDonald MM, Reagan MR, Youlten SE, Mohanty ST, Seckinger A, Terry RL, et al. Inhibiting the osteocyte-specific protein sclerostin increases bone mass and fracture resistance in multiple myeloma. *Blood*. 2017;129(26):3452-64.
343. Fulciniti M, Tassone P, Hideshima T, Vallet S, Nanjappa P, Ettenberg SA, et al. Anti-DKK1 mAb (BHQ880) as a potential therapeutic agent for multiple myeloma. *Blood*. 2009;114(2):371-9.
344. Toscani D, Bolzoni M, Ferretti M, Palumbo C, Giuliani N. Role of Osteocytes in Myeloma Bone Disease: Anti-sclerostin Antibody as New Therapeutic Strategy. *Front Immunol*. 2018; 9:2467.
345. Abdulkadyrov KM, Salogub GN, Khuazheva NK, Sherman ML, Laadem A, Barger R, et al. Sotatercept in patients with osteolytic lesions of multiple myeloma. *Br J Haematol*. 2014;165(6):814-23.
346. Coluzzi F, Rolke R, Mercadante S. Pain Management in Patients with Multiple Myeloma: An Update. *Cancers*. 2019 ;11(12) :2037.
347. Lee YC, Brake T, Zhao E, Dumitrescu A, Lee W, Tassie B, et al. The use of interventional procedures for cancer pain. A brief review. *Support Care Cancer*. 2024;32(5):285.
348. Kyriakou C, Molloy S, Vrionis F, Alberico R, Bastian L, Zonder JA, et al. The role of cement augmentation with percutaneous vertebroplasty and balloon kyphoplasty for the treatment of vertebral compression fractures in multiple myeloma: a consensus statement from the International Myeloma Working Group (IMWG). *Blood Cancer J*. 2019;9(3):27.
349. Thalambedu N, Kamran M, Al-Hadidi S. The Role of Vertebral Augmentation Procedures in the Management of Multiple Myeloma. *Clin Hematol Int*. 2024;6(1):51-8.
350. Hameed A, Brady JJ, Dowling P, Clynes M, O’Gorman P. Bone Disease in Multiple Myeloma: Pathophysiology and Management. *Cancer Growth Metastasis*. 2014;7:CGM.S16817.
351. Surgeon’s Committee of the Chinese Myeloma Working Group of the International Myeloma Foundation (auteur collectif). Consensus on Surgical Management of Myeloma Bone Disease. *Orthopaedic Surgery*. 8^e éd. 2016;263-9.
352. Shi X, Yao X, Wu Y, Du B, Du X. Enhancing prognosis in multiple myeloma bone disease: insights from a retrospective analysis of surgical interventions. *Front Surg*. 2024; 11:1433265.

353. Jawad MU, Scully SP. In Brief: Classifications in Brief: Mirels' Classification: Metastatic Disease in Long Bones and Impending Pathologic Fracture. *Clin Orthop*. 2010;468(10):2825-7.
354. Elhammali A, Amini B, Ludmir EB, Gunther JR, Milgrom SA, Pinnix CC, et al. New paradigm for radiation in multiple myeloma: lower yet effective dose to avoid radiation toxicity. *Haematologica*. 2020;105(7): e355-7.
355. Keilani M, Kainberger F, Pataria A, Hasenöhl T, Wagner B, Palma S, et al. Typical aspects in the rehabilitation of cancer patients suffering from metastatic bone disease or multiple myeloma. *Wien Klin Wochenschr*. 2019;131(21):567-75.
356. Kumar S, Paiva B, Anderson KC, Durie B, Landgren O, Moreau P, et al. International Myeloma Working Group consensus criteria for response and minimal residual disease assessment in multiple myeloma. *Lancet Oncol*. 2016;17(8):e328-46.
357. Saidi M, Abad M, Ghezlane C, et al. Epidemiology of multiple myeloma in Algeria: report of the Algerian myeloma study group (GETMA). *Xème Congrès Maghrébin d'Hématologie*; 2013; Oran Algeria.
358. Bekadja MA et al. Le myelome multiple : approche épidémiologique nationale. *Rev Algér D'Hématologie*. 2009;(1) :8-11.
359. Ahmidatou Hadjira. Impact pronostique de l'insuffisance rénale chez les patients atteints de myelome multiple de novo à l'ère des nouvelles molécules [thèse]. [Alger, Algérie]: Alger; 2021.
360. National Cancer Institute. Myeloma - Cancer Stat Facts [Internet]. SEER – Surveillance, Epidemiology, and End Results Program. 2025 [cité 19 juin 2025]. Disponible sur: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/mulmy.html>
361. Rajkumar V, Kumar S. Multiple Myeloma: Diagnosis and Treatment. *Mayo Clin Proc*. 2016;91(1):101-19.
362. Cowan AJ, Green DJ, Kwok M, Lee S, Coffey DG, Holmberg LA, et al. Diagnosis and Management of Multiple Myeloma: A Review. *JAMA*. 2022;327(5):464-77.
363. Chang SH, Luo S, O'Brian KK, Thomas TS, Colditz GA, Carlsson NP, et al. Association between metformin use and progression of monoclonal gammopathy of undetermined significance to multiple myeloma in US veterans with diabetes mellitus: a population-based retrospective cohort study. *Lancet Haematol*. 2015;2(1): e30-6.
364. Tseng C-H. The Risk of Multiple Myeloma Is Reduced in Metformin Initiators: A Retrospective Cohort Study in Taiwanese Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *Cancers*. 2022;14(22):5637.
365. Jia S, Bi L, Chu Y, Liu X, Feng J, Xu L, et al. Development and Validation of a Novel Prognostic Model for Overall Survival in Newly Diagnosed Multiple Myeloma Integrating Tumor Burden and Comorbidities. *Front Oncol*. 2022; 12:805702.
366. Chattopadhyay S, Yu H, Sud A, Sundquist J, Försti A, Hemminki A, et al. Multiple myeloma: family history and mortality in second primary cancers | *Blood Cancer Journal*. Blood Cancer Journal. 8^e éd. 2018;75.

367. Alexander DD, Mink PJ, Adami HO, Cole P, Mandel JS, Oken MM, et al. Multiple myeloma: a review of the epidemiologic literature. *Int J Cancer*. 2007;120 Suppl 12:40-61.
368. Lee DJ, El-Khoury H, Tramontano AC, Alberge JB, Perry J, Davis MI, et al. Mass spectrometry-detected MGUS is associated with obesity and other novel modifiable risk factors in a high-risk population. *Blood Adv*. 2024;8(7):1737-46.
369. Friese CR, Abel GA, Magazu LS, Neville BA, Richardson LC, Earle CC. Diagnostic delay and complications for older adults with multiple myeloma. *Leuk Lymphoma*. 2009;50(3):392-400.
370. Vijjhalwar R, Song K, Shrestha R, Bowcock S, Sanchez-Santos MT, Ramasamy K, et al. Patient-reported symptoms and diagnostic journey in Multiple Myeloma. *Front Oncol*. 2023; 13:1282569.
371. Albagoush SA, Shumway C, Azevedo AM. Multiple Myeloma. In: *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025.
372. Xie J, Li Y, Wang H, Chen Q, Zhang X, Liu Y. Light-chain amyloidosis with concomitant symptomatic myeloma (CRAB-SLiM features): clinical characteristics, cytogenetic abnormalities, and outcomes | *BMC Cancer* | Full Text. *BMC Cancer*. 2024;13219.
373. Urvi A. Shah et.al. Extreme body mass index and survival in newly diagnosed multiple myeloma patients | *Blood Cancer Journal*. *Blood Cancer Journal*. 13^e éd. 2023;13.
374. Cheng J, Zhang W, Zhao Y, Li X, Lv R, Li H, et al. Association of serum calcium levels with renal impairment and all-cause death in Chinese patients with newly diagnosed multiple myeloma: a cross-sectional, longitudinal study. *Nutr Metab*. 2021;18(1):19.
375. Ismail, Nurul Huda, Mussa, Ammar, Al-Khreisat, Majd J., Mohamed Yusoff, Siti, Husin, Azlan, Johan, Mohd Fairuz, et al. Multiple Myeloma Subjects Exhibit Significantly Higher Incidence of Vitamin D Deficiency. *Nutrients*. 2023;15(14):3227.
376. Wahner HW, Kyle RA, Beabout JW. Scintigraphic evaluation of the skeleton in multiple myeloma. *Mayo Clin Proc*. 1980;55(12):739-46.
377. Moulopoulos, L.A., Koutoulidis, V., Hillengass, J. Recommendations for acquisition, interpretation and reporting of whole body low dose CT in patients with multiple myeloma and other plasma cell disorders: a report of the IMWG Bone Working Group | *Blood Cancer Journal*. *Blood Cancer J*. 2018;8(95):9.
378. Musto P et al. 2021 European Myeloma Network review and consensus statement on smoldering multiple myeloma: how to distinguish (and manage) Dr. Jekyll and Mr. Hyde | *Haematologica*. *Haematologica*. 2021 ;106(11):2799-812.
379. Caers J, Paiva B, Zamagni E, Leleu X, Bladé J, Kristinsson SY, et al. Diagnosis, treatment, and response assessment in solitary plasmacytoma: updated recommendations from a European Expert Panel. *J Hematol Oncol* *J Hematol Oncol*. 2018;11(1):10.
380. Cho H, Kim K, Yoon SE, Jung SH, Lee JJ, Moon JH, et al. Evaluation of the R2-ISS in real-world patients with newly diagnosed multiple myeloma: A nationwide cohort study

by the Korean Multiple Myeloma Working Party (KMM 2202). *HemaSphere*. 2024;8(1):e33.

381. Fotiou D, Dimopoulos MA, Kastritis E. How We Manage Patients with Plasmacytomas. *Curr Hematol Malig Rep*. 2018;13(3):227-35.
382. Mateos, María-Victoria, Fink, Leah, Koneswaran, Niranchana, Intorcia, Michele, Giannopoulou, Christina, Niepel, Daniela. Bone complications in patients with multiple myeloma in five European countries: a retrospective patient chart review. *BMC Cancer*. 2020;170.
383. Terpos E, Sezer O, Croucher PI, García-Sanz R, Boccadoro M, San Miguel J, et al. The use of bisphosphonates in multiple myeloma: recommendations of an expert panel on behalf of the European Myeloma Network. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. 2009;20(8):1303-17.
384. Kim C, Hernandez RK, Cyprien L, Liede A, Cheng PC. Patterns of bisphosphonate treatment among patients with multiple myeloma treated at oncology clinics across the USA: observations from real-world data. *Support Care Cancer*. 2018;26(8):2833-41.
385. Dosani T, Poteraj A, Parker TL, Bar N, Browning SL, Gorshein E. Use of Denosumab after Zoledronic Acid in Patients with Multiple Myeloma: Real-World Experience from 2015 to 2019 at Yale Cancer Center | Request PDF. *Blood*. 2021;138(Supplement 1):4756.
386. Ayoola, A. G., Singleton, A., Harvey, H. A. Compliance with calcium and vitamin D use in patients treated with zoledronic acid. - ASCO. *J Clin Oncol*. 2011;29(15_suppl):e19691.
387. Mirhosseini N, Psihogios A, McLaren MD, Seely D. Vitamin D and Multiple Myeloma: A Scoping Review. *Curr Oncol*. 2023;30(3):3263-76.
388. Terpos E, Roodman GD, Dimopoulos MA. Optimal use of bisphosphonates in patients with multiple myeloma. *Blood*. 2013;121(17):3325-8.
389. Ballas L, Ailawadhi S, Narang M, Gasparetto CJ, Lee HC, Hardin JW, et al. Real-World Utilization of Radiation Therapy in Multiple Myeloma: An Analysis of the Connect MM Registry. *Pract Radiat Oncol*. 2024;14(2): e141-9.
390. Hubertus V, Vezens L, Stangenberg M, Früh AM, Meyer HS, Liang R, et al. Practice variations in indication, timing and outcome of Multiple Myeloma patients undergoing surgery for vertebral lesions – results from the European M2Spine study group. *J Neurooncol*. 2025 ;174 :765-77.
391. Terpos E, Ntanasis-Stathopoulos I, Engelhardt M, et al. IMWG clinical practice guidelines for the treatment of multiple myeloma-related bone disease. *The Lancet Oncology*. 22^e éd. 2021; e119-30.
392. McInturf G, Younger K, Sanchez C, Walde C, Abdallah AO, Shune L, et al. Palliative Care Utilization, Transfusion Burden and Symptoms for Patients with Multiple Myeloma at the End of Life. *Blood*. 2021;138(Suppl 1):4103.
393. Ludwig H, Van Belle S, Barrett-Lee P, Birgegård G, Bokemeyer C, Gascón P, et al. The European Cancer Anaemia Survey (ECAS): a large, multinational, prospective

- survey defining the prevalence, incidence, and treatment of anaemia in cancer patients. *Eur J Cancer Oxf Engl* 1990. 2004;40(15):2293-306.
394. Mohty M, Terpos E, Mateos MV, Cavo M, Lejniece S, Beksac M, et al. Multiple Myeloma Treatment in Real-world Clinical Practice: Results of a Prospective, Multinational, Noninterventional Study. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2018;18(10):e401-19.
 395. Kumar S, Williamson M, Ogbu U, Surinach A, Arndorfer S, Hong WJ. Front-line treatment patterns in multiple myeloma: An analysis of U.S.-based electronic health records from 2011 to 2019. *Cancer Med*. 2021;10(17):5866-77.
 396. Souto Filho JTD, Cantadori LO, Crusoe E de Q, Hungria V, Maiolino A. Daratumumab-based quadruplet versus triplet induction regimens in transplant-eligible newly diagnosed multiple myeloma: a systematic review and meta-analysis. *Blood Cancer J*. 2025;15(1):37.
 397. Cowan AJ, Baldomero H, Atsuta Y, Mikhael J, Aljurf M, Seber A, et al. The Global State of Hematopoietic Cell Transplantation for Multiple Myeloma: An Analysis of the Worldwide Network of Blood and Marrow Transplantation (WBMT) Database and the Global Burden of Disease Study. *Biol Blood Marrow Transplant J Am Soc Blood Marrow Transplant*. 2020;26(12):2372.
 398. Goel U, Charalampous C, Kapoor P, Binder M, Buadi FK, Dingli D, et al. Defining drug/drug class refractoriness vs lines of therapy in relapsed/refractory multiple myeloma. *Blood Cancer J*. 2023;13(1):11.
 399. Alhurairi A, Farsi KA, Mheidly K, Elsabah H, Cherif H, Hamad A, et al. Relapsed/refractory multiple myeloma: standard of care management of patients in the Gulf region. *Clin Hematol Int*. 2025 ;7(2):20-33.
 400. Rodríguez-Lobato LG, De Daniel A, Pereira A, Fernández de Larrea C, Tovar N, Cibeira López MT, et al. Real-World Treatment Sequencing, Attrition Rates, and Survival Outcomes in Multiple Myeloma: A Retrospective Study over Four Decades. *Blood*. 2024;144(Suppl 1):3321.
 401. Facon T, Kumar S, Plesner T, Orlowski RZ, Moreau P, Bahlis N, et al. Daratumumab plus Lenalidomide and Dexamethasone for Untreated Myeloma. *N Engl J Med*. 2019;380(22):2104-15.
 402. Munshi NC, Anderson LD, Shah N, Madduri D, Berdeja J, Lonial S, et al. Idecabtagene Vicleucel in Relapsed and Refractory Multiple Myeloma. *N Engl J Med*. 2021;384(8):705-16.
 403. Moreau P, Attal M, Hulin C, Arnulf B, Belhadj K, Benboubker L, et al. Bortezomib, thalidomide, and dexamethasone with or without daratumumab before and after autologous stem-cell transplantation for newly diagnosed multiple myeloma (CASSIOPEIA): a randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet Lond Engl*. 2019;394(10192):29-38.
 404. Evangelos Terpos, Nikolaos Kanellias, Efstathios Kastritis, Maria Gavriatopoulou, et al. Multiple myeloma | Nature Reviews Disease Primers. *Blood*. 2019;134(Suppl 1):4326.

405. Fonseca R, Abouzaid S, Bonafede M, Cai Q, Parikh K, Cosler L, et al. Trends in overall survival and costs of multiple myeloma, 2000–2014. *Leukemia*. 2017;31(9):1915-21.
406. Leleu X, Gorsh B, Bessou A, Paka P, De Nascimento J, Colin X, et al. Survival outcomes for patients with multiple myeloma in France : A retrospective cohort study using the Système National des Données de Santé national healthcare database. *Eur J Haematol*. 2023;111(1):125-34.
407. McIlroy G, Mytton J, Evison F, Yadav P, Drayson MT, Cook M, et al. Increased fracture risk in plasma cell dyscrasias is associated with poorer overall survival. *Br J Haematol*. 2017;179(1):61-5.
408. Kanellias N, Parcharidou A, Xu K, Americanou R, Benton A, Molloy S, et al. PB2108: Spinal involvement is associated with high incidence of skeletal related events and inferior overall survival in patients with multiple myeloma. A single centre experience in 653 patients. *HemaSphere*. 2023;7(S3): e9061496.
409. Kleber M, Ihorst G, Terhorst M, Koch B, Deschler B, Wäsch R, et al. Comorbidity as a prognostic variable in multiple myeloma: comparative evaluation of common comorbidity scores and use of a novel MM-comorbidity score. *Blood Cancer J*. 2011;1(9):e35-e35.
410. Morabito F, Bringhen S, Larocca A, Wijermans P, Mateos MV, Gimsing P, et al. Bortezomib, Melphalan, Prednisone (VMP) versus Melphalan, Prednisone, Thalidomide (MPT) in elderly newly diagnosed Multiple Myeloma patients: A retrospective case-matched study. *Am J Hematol*. 2014;89(4):355-62.
411. Čojbašić I, Vučić M, Tijanić I, Čojbašić Ž. Impact of quality of response on survival outcomes among multiple myeloma patients treated with novel agents – a retrospective analysis. *São Paulo Med J*. 2022;140(2):222-8.
412. Hernández-Rivas JÁ, Arnao M, Argüiñano Pérez J M, Rubio A, García E G, de Miguel D, et al. Treatment Patterns and Outcomes Among Nontransplant Newly Diagnosed Multiple Myeloma Patients in Spain. *Future Oncol*. 2021 ;17(26) :3465-76.
413. Terpos E, Raje N, Croucher P, Garcia-Sanz R, Leleu X, Pasteiner W, et al. Denosumab compared with zoledronic acid on PFS in multiple myeloma: exploratory results of an international phase 3 study. *Blood Adv*. 2021;5(3):725-36.
414. Eisfeld C, Kajüter H, Möller L, Wellmann I, Shumilov E, Stang A. Time trends in survival and causes of death in multiple myeloma: a population-based study from Germany. *BMC Cancer*. 2023;23(1):317.
415. McCurdy A, Seow H, Pond GP, Gayowsky A, Chakraborty R, Visram A, et al. Cancer-specific mortality in multiple myeloma: a population-based retrospective cohort study. *Haematologica*. 2023 ;108(12) :3384-91.
416. Dimopoulos MA, Moreau P, Terpos E, Mateos MV, Zweegman S, Cook G, et al. Multiple Myeloma: EHA-ESMO Clinical Practice Guidelines for Diagnosis, Treatment and Follow-up. *HemaSphere*. 2021 ;5(2) : e528.
417. Chen W, Cai Z, Chim JC, Chng WJ, Du J, Fu C, et al. Consensus Guidelines and Recommendations for The CD38 Monoclonal Antibody-based Quadruplet Therapy and

Management in Clinical Practice for Newly Diagnosed Multiple Myeloma: From the Pan-Pacific Multiple Myeloma Working Group. Clin Hematol Int. 2025 ;7(2) :1-19.

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1: Attribution du groupe.....	78
Tableau 2: Comparaison des caractéristiques cliniques et sociodémographiques des patients selon la survenue d'un événement osseux (EO+ vs EO-) au diagnostic.....	91
Tableau 3: Comparaison des motifs de consultation à l'inclusion selon la survenue d'un événement osseux (EO+ vs EO-).....	93
Tableau 4: Caractéristiques cliniques dans les deux groupes au diagnostic.....	94
Tableau 5: Paramètres de l'hémogramme (moyenne $\pm$ écart-type, médiane, min-max) comparés entre les groupes EO ⁻ et EO ⁺	96
Tableau 6: Analyse de la plasmocytose médullaire et caractéristiques associées selon le groupe EO à l'inclusion.....	97
Tableau 7: Paramètres biologiques comparés entre les groupes EO ⁺ et EO ⁻	99
Tableau 8: Comparaison du bilan immunologique urinaire selon le statut EO.....	100
Tableau 9: Comparaison de la clairance de la créatinine selon le statut EO initial.....	101
Tableau 10: Comparatif du bilan calcique et vit D des groupes EO ⁺ et EO ⁻ initial.....	102
Tableau 11: Comparatif du bilan pronostique des groupes EO ⁺ vs EO ⁻ au diagnostic...	104
Tableau 12: Etude du bilan radiologique dans les deux groupes au diagnostic.....	106
Tableau 13: Analyse des classifications pronostiques.....	108
Tableau 14: Prévalence de l'atteinte osseuse à l'imagerie.....	110
Tableau 15: Répartition de l'ostéoporose selon le groupe EO.....	110
Tableau 16: Répartition de la présence de plasmocytome selon le statut EO.....	111
Tableau 17: Fréquence des EO inauguraux au diagnostic dans la cohorte.....	112
Tableau 18: Répartition des événements osseux inauguraux simples dans la cohorte (n=129).....	113
Tableau 19: Répartition des combinaisons d'EO inauguraux dans la cohorte (n=129)...	113

Tableau 20: Distribution du nombre d'événements osseux inauguraux (EO⁺) par patient.....	115
Tableau 21: La fréquence globale de survenue d'un EO au cours de l'évolution.....	115
Tableau 22: Survenue d'EO au cours de l'évolution chez les patients EO⁻.....	116
Tableau 23: Incidence cumulée des événements osseux secondaires.....	117
Tableau 24: Typologie des événements osseux survenus au cours de l'évolution.....	119
Tableau 25: Événements osseux totaux par patient à la date de point.....	119
Tableau 26: Traitement antirésorbatif dans la cohorte au diagnostic.....	121
Tableau 27: Traitement antirésorbatif comparé selon le groupe EO au diagnostic.....	122
Tableau 28: Répartition du nombre de cures du traitement anti- résorbatif.....	122
Tableau 29: Répartition du nombre de cures du traitement anti- résorbatif (médiane/moyenne).....	123
Tableau 30: Supplémentation en calcium et vitamine D selon le groupe EO.....	124
Tableau 31: Recours global aux traitements antalgiques (n = 129).....	124
Tableau 32: Répartition des types d'antalgiques selon le groupe EO.....	125
Tableau 33: Fréquence du recours à la chirurgie dans la cohorte.....	126
Tableau 34: Fréquence du recours à la chirurgie dans le sous-groupe EO⁺.....	126
Tableau 35: Nombre interventions chirurgicales par patient EO⁺.....	127
Tableau 36: Répartition des types de chirurgie osseuse chez les patients EO⁺.....	127
Tableau 37: Fréquence du recours à la radiothérapie dans la cohorte globale (n=129)....	128
Tableau 38: Fréquence du recours à la radiothérapie dans le sous-groupe EO⁺(n=54)...	128
Tableau 39: Type de dose administrée pour 29 pts.....	128
Tableau 40: Sièges irradiés.....	129
Tableau 41: Rééducation fonctionnelle et dispositifs orthopédiques.....	130
Tableau 42: Comparaison de la prise en charge néphrologique selon les groupes EO....	131
Tableau 43: Analyse de la fréquence de la transfusion ainsi que le nombre de culots globulaires	132
Tableau 44: Répartition des patients ayant reçu de l'EPO par groupe EO	132

Tableau 45: Répartition des patients selon le type de molécule utilisée en première ligne.....	133
Tableau 46: Indication et réalisation de l'autogreffe selon le groupe EO.....	134
Tableau 47: autogreffes non faites (causes).....	134
Tableau 48: Répartition des événements osseux selon leur moment de survenue.....	135
Tableau 49: Types d'événements osseux (EO) au cours de la première ligne (L1).....	136
Tableau 50: Nombre total de lignes de traitement par groupe EO.....	139
Tableau 51: Analyse du nombre d'événements osseux (EO) au cours des lignes 2, 3 et 4 chez les patients EO+.....	140
Tableau 52: Réponse maximale à la première ligne de traitement.....	142
Tableau 53: Réponse maximale binaire à la première ligne de traitement.....	143
Tableau 54: Meilleure réponse toutes lignes de traitement confondues.....	144
Tableau 55: Réponse globale binaire observée.....	144
Tableau 56: Évaluations clinique et radiologique à 3 mois.....	145
Tableau 57: Évaluations clinique et radiologique à 6 mois.....	146
Tableau 58: Évaluations clinique et radiologique à 12 mois.....	147
Tableau 59: Évaluations clinique et radiologique à 24 mois.....	148
Tableau 60: Évaluation périodique de la réponse thérapeutique.....	149
Tableau 61: Évaluations cliniques et radiologiques DDP.....	151
Tableau 62: Réponse thérapeutique détaillée à la DDP (patients vivants uniquement)...	152
Tableau 63: Réponse thérapeutique binaire à la DDP.....	153
Tableau 64: Répartition des complications thérapeutiques selon le groupe EO.....	154
Tableau 65: Fréquence de la première rechute selon les groupes EO.....	155
Tableau 66: Eo survenus à la première rechute.....	156
Tableau 67: Analyse de la fréquence des patients réfractaires dans la cohorte globale...	156
Tableau 68: Données de survie selon le groupe EO à l'inclusion.....	158
Tableau 69: Régression de Cox – Impact pronostique d'un EO inaugural.....	158
Tableau 70: État de la réponse thérapeutique lors des EO.....	160

Tableau 71: Comparaison des caractéristiques entre les deux groupes EO.....	161
Tableau 72: Moyennes et médianes percentiles pour la durée de survie (Kaplan-Meier). 165	
Tableau 73: Survie selon la présence d'un événement osseux.....	166
Tableau 74: Estimation du risque relatif (Hazard Ratio).....	167
Tableau 75: Survie selon le moment de survenue du EO.....	169
Tableau 76: Analyse des percentiles de survie selon le moment de survenue des EO.....	169
Tableau 77: Comparaison statistique globale des courbes de survie.....	170
Tableau 78: Analyse de survie selon le sous type d'EO inaugural index.....	171
Tableau 79: Analyse multivariée – Régression de Cox selon le type d'EO inaugural.....	172
Tableau 80: Analyse des percentiles de survie selon le type d'EO inaugural.....	173
Tableau 81: Analyse de régression Cox univariée de la survie selon les caractéristiques du patient.....	174
Tableau 82: L'analyse multivariée de la survie globale selon les caractéristiques du patient.....	176
Tableau 83: La survie sans progression globale (n = 128).....	178
Tableau 84: La survie sans progression selon le statut EO au diagnostic (n = 128).....	180
Tableau 85: La survie sans progression selon le statut EO à la DDP (n = 128).....	181
Tableau 86: Statut vital par période d'évaluation selon le groupe EO à l'inclusion.....	182
Tableau 87: Mortalité cumulée à différents temps selon le statut EO à la date de point... 183	
Tableau 88: Répartition des causes de décès selon le groupe EO.....	184
Tableau 89: Comparaison des caractéristiques démographiques.....	185
Tableau 90: Comparaison de la symptomatologie clinique initiale de notre cohorte avec la littérature internationale.....	187
Tableau 91: Comparaison des paramètres biologiques à l'inclusion avec la littérature... 189	
Tableau 92: Bilan radiologique au diagnostic (EO+ vs EO-).....	191
Tableau 93: Comparaison des paramètres osseux.....	194
Tableau 94: Traitement symptomatique et traitement de support osseux.....	197

Tableau 95: Comparaison des pratiques de prise en charge osseuse (radiothérapie et chirurgie).....	200
Tableau 96: Classe de molécules utilisées en première ligne.....	203
Tableau 97: Analyse univariée comparaison aux études internationales.....	214

LISTE DES FIGURES

Figure 1: Microenvironnement de la moelle osseuse dans le myélome multiple ⁸⁴	13
Figure 2: Schéma du remodelage osseux ⁸⁵	14
Figure 3: Remodelage osseux chez les sujets sains versus patients atteints de myélome multiple ⁸⁶	14
Figure 4: Évolution historique des découvertes et traitements dans le myélome multiple (1844–2005).....	27
Figure 5: chronologie du développement et de l'approbation des médicaments à l'échelle mondiale pour le traitement du MM.....	28
Figure 6: Remodelage osseux chez les sujets sains versus patients atteints de myélome multiple ²⁴⁶	48
Figure 7: Maladie osseuse dans le myélome multiple – aspect radiographique ³²⁴	56
Figure 8: Algorithme d'imagerie recommandé au diagnostic du myélome multiple ¹²⁵ Biomarqueurs osseux.....	57
Figure 9: Schéma de l'étude.....	75
Figure 10: Critères de réponse thérapeutique dans le MM selon l'IMWG (2016) ³⁵⁶	81
Figure 11: Diagramme de sélection, d'inclusion et de suivi des patients.....	88
Figure 12: Pyramide des âges des patients selon le sexe de toute la cohorte.....	89
Figure 13: Comparaison de la distribution des âges à l'inclusion selon les groupes EO...	90
Figure 14: Plasmocytes dystrophiques médullaires dans le myélome multiple – coloration MGG, grossissement ×1000.....	98
Figure 15: Répartition des patients EO+ selon la stratification de la calcémie.....	103
Figure 16: Boîte à moustaches de la β_2 -microglobuline selon les groupes EO+ et EO–...	105
Figure 17: Répartition des principaux types de lésions osseuses à l'imagerie selon le groupe EO ⁺ vs EO [–] (hors fractures, compressions et épидurites).....	107
Figure 18: Répartition de l'ostéoporose dans la cohorte.....	111

Figure 19: Répartition typologique des évènements osseux dans le groupe Eo+ au diagnostic (n=46).....	114
Figure 20: Courbe de survie sans EO (Kaplan-Meier).....	116
Figure 21: Courbe de survie Kaplan-Meier pour les EO secondaires.....	118
Figure 22: Nombre total d'événements osseux (NB_EO_TOTAL).....	120
Figure 23: Distribution du nombre total de EO par patient à la DDP.....	120
Figure 24: Répartition du nombre de cures Zometa+Denosumab.....	123
Figure 25: Boxplot – Nombre d'événements osseux pendant L1.....	137
Figure 26: Répartition du motif de changement de ligne.....	138
Figure 27: Typologie des EO par ligne dans le groupe EO+.....	141
Figure 28: Courbes de survie sans événement osseux secondaire selon le statut osseux initial.....	157
Figure 29: Fonction de risque cumulée de survenue d'un événement osseux secondaire selon le statut osseux à l'inclusion (méthode de Kaplan-Meier).....	159
Figure 30: Survie globale de toute la cohorte courbe Kaplan-Meier.....	165
Figure 31: Survie globale selon les groupes EO au diagnostic.....	166
Figure 32: Survie selon le moment de survenue du EO Kaplan-Meier.....	168
Figure 33: Survie globale selon le type EO inaugural principal Kaplan-Meier.....	172
Figure 34: Survie globale selon la réponse thérapeutique courbe Kaplan-Meier.....	177
Figure 35: SSP globale.....	178
Figure 36: Courbe Kaplan-Meier SSP EO inclusion.....	179
Figure 37: Courbes SSP à la DDP selon les groupes EO.....	180

ANNEXES

ANNEXE 1 : CRITÈRE DIAGNOSTIC IMWG 2016

Rajkumar SV. Updated Diagnostic Criteria and Staging System for Multiple

MM	Both criteria must be met:
	Clonal bone marrow plasma cells $\geq 10\%$ or biopsy-proven bony or extramedullary plasmacytoma
	Any one or more of the following myeloma defining events:
	Evidence of end organ damage that can be attributed to the underlying plasma cell proliferative disorder, specifically:
	Hypercalcemia: serum calcium > 0.25 mmol/L (> 1 mg/dL) higher than the upper limit of normal or > 2.75 mmol/L (> 11 mg/dL)
	Renal insufficiency: creatinine clearance < 40 mL/min or serum creatinine > 177 μ mol/L (> 2 mg/dL)
	Anemia: hemoglobin value of > 2 g/dL below the lower limit of normal, or a hemoglobin value < 10 g/dL
	Bone lesions: one or more osteolytic lesions on skeletal radiography, CT, or PET-CT
	Clonal bone marrow plasma cell percentage $\geq 60\%$
	Involved: uninvolved serum FLC ratio ≥ 100 (involved FLC level must be ≥ 100 mg/L)
	> 1 focal lesion on MRI studies (at least 5 mm in size)

Myeloma. Am. Soc. Clin. Oncol.

Educ. Book Am. Soc. Clin. Oncol. Meet. 2016; 35:e418-423

ANNEXE 2 : CLASSIFICATION SALMON ET DURIE

Critère	Stade I	Stade II	Stade III
Hémoglobine (g/dL)	> 10	Entre I et III	< 8.5
Calcium sérique (mg/dL)	≤ 12	Entre I et III	> 12
Lésions osseuses	Aucune ou une seule	Entre I et III	Multiples
Pic M (IgG) (g/dL)	< 5	Entre I et III	> 7
Pic M (IgA) (g/dL)	< 3	Entre I et III	> 5
Protéines légères urinaires (g/24h)	< 4	Entre I et III	> 12
Créatinine sérique (mg/dL)	≤ 2	Entre I et III	≤ 2 (A) / > 2 (B)

Durie, B.G.M. & Salmon, S.E. (1975). *A clinical staging system for multiple myeloma*. Cancer, 36(3), 842–854.

ANNEXE 3: CLASSIFICATION PRONOSTIC ISS -ISSR - R2 ISS

Classification ISS Réf: Greipp PR et al. 2005

Stade	Critères
I	$\beta 2M < 3,5 \text{ mg/L}$ Albumine $\geq 3,5 \text{ g/dL}$
II	Zone intermédiaire (ni I, ni III)
III	$\beta 2M \geq 5,5 \text{ mg/L}$

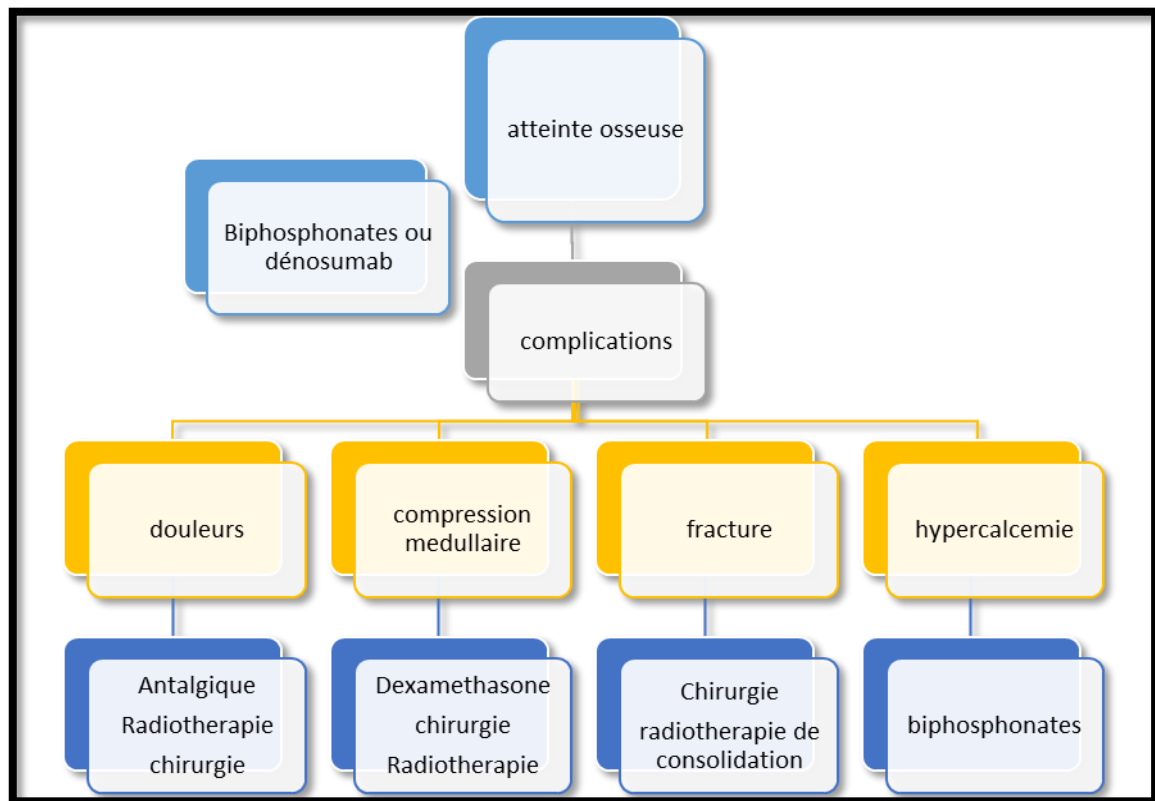
Classification R-ISS Réf: Palumbo A et al. 2015

Stade	Critères
I	$\beta 2M < 3,5 \text{ mg/L}$ Albumine $\geq 3,5 \text{ g/dL}$ Cytogénétique non à haut risque
II	Zone intermédiaire (ni I, ni III)
III	$\beta 2M \geq 5,5 \text{ mg/L}$ ET (LDH élevée OU cytogénétique à haut risque)

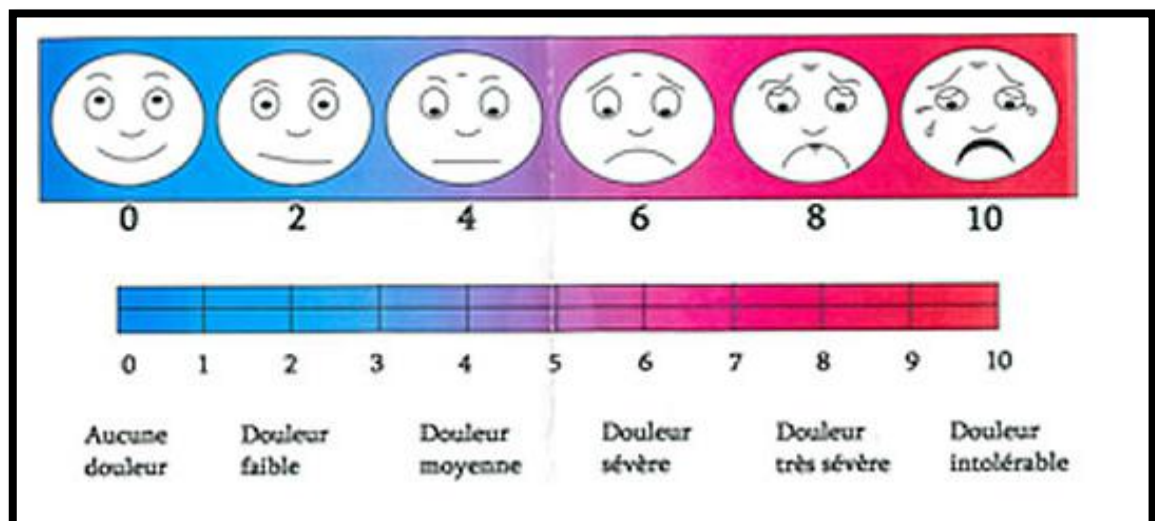
Classification R2-ISS Réf: D'Agostino M et al. 2022

Stade	Points additifs	Définition du risque
I	0,0 - 0,0	Pas de facteur de risque (score 0)
II	0,5 - 1,0	Faible-intermédiaire (exemple : seul 1q+ ou seul ISS I)
III	1,5 - 2,5	Intermédiaire-élevé (exemple : ISS III $\pm$ 1q+; ou ISS II + del(17p))
IV	3,0 - 5,0	Haut risque (exemple : ISS III + del(17p) + LDH élevée)

ANNEXE 4 : ALGORITHME DE PRISE EN CHARGE DE L'ATTEINTE OSSEUSE



ANNEXE 5 : ECHELLE VISUELLE DE LA DOULEUR EVA



Dorosz P, Leveau P. Guide pratique des constantes et repères médicaux. Paris: Maloine; 2009

ANNEXE 6: ECOG PERFORMANCE STATUS CATEGORIES

Table 1. ECOG Performance Status categories*	
Grade	Description
0	Fully active, able to carry on all predisease performance without restriction
1	Restricted in physically strenuous activity, but ambulatory and able to carry out work of a light or sedentary nature, e.g., light house work, office work
2	Ambulatory and capable of all self care, but unable to carry out any work activities. Up and about more than 50% of waking hours
3	Capable of only limited self care, confined to bed or chair more than 50% of waking hours
4	Completely disabled. Cannot carry on any self care. Totally confined to bed or chair
5	Dead

**Adapted from Oken MM, et al. Am J Clin Oncol 1982*
ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group

ANNEXE7 : CARACTERISTIQUES DES DROGUES UTILISEES EN CHIMIOTHERAPIE

Selected Drugs with significant single-agent activity in multiple myeloma			
Agent	Usual Starting Dose	Postulated Mechanism of Action	Side-effects
Thalidomide	50–200 mg orally days 1–28 every 4 weeks	Binds to cereblon and activates cereblon E3 ligase activity, resulting in the rapid ubiquitination and degradation of two specific B cell transcription factors, Ikaros family zinc finger proteins Ikaros (IKZF 1) and Aiolos (IKZF3); anti-angiogenesis, immunomodulation, and inhibition of tumor necrosis factor alpha. Direct cytotoxicity by inducing free radical mediated DNA damage.	Sedation, fatigue, skin rash, bradycardia, peripheral neuropathy, and constipation. Deep vein thrombosis is a serious adverse event necessitating routine prophylaxis with aspirin or other anticoagulant in all patients. Teratogen.
Bortezomib	1.3mg/m ² subcutaneously days 1, 8, 15, 22 every 28 days	Inhibits the ubiquitin-proteasome catalytic pathway in cells by binding directly with the 20S proteasome complex.	Gastrointestinal, transient cytopenias, fatigue, and peripheral neuropathy.
Lenalidomide	25 mg orally days 1–21 every 28 days	Cereblon mediated ubiquitination and degradation of Ikaros (IKZF 1) and Aiolos (IKZF3); anti-angiogenesis, immunomodulation, and inhibition of tumor necrosis factor alpha. Direct cytotoxicity by inducing free radical mediated DNA damage.	Fatigue, rash, thrombocytopenia, and neutropenia. Deep vein thrombosis is a serious adverse event necessitating routine prophylaxis with aspirin or other anticoagulant in all patients. Diarrhea and leg cramps with long-term use. Teratogen.
Pomalidomide	4 mg orally days 1–21 every 28 days	Same as thalidomide and lenalidomide	Fatigue, rash, thrombocytopenia, and neutropenia. Deep vein thrombosis is a serious adverse event necessitating routine prophylaxis with aspirin or other anticoagulant in all patients. Teratogen.
Carfilzomib	27 mg/m ² intravenously days 1,2, 8, 9, 15, 16 every 28 days	Proteasome inhibitor	Gastrointestinal, hypokalemia, hypertension, dyspnea. Approximately 5% can get serious cardiac dysfunction
Daratumumab	16 mg/kg intravenously weekly × 8 weeks, every 2 weeks × 16 weeks, then once monthly	Monoclonal antibody targeting CD38	Infusion related reactions, fatigue, anemia, nausea

S. Vincent Rajkumar and Shaji Kumar. Multiple Myeloma: Diagnosis and Treatment. Mayo Clin Proc. 2016 January; 91(1): 101–119.

ANNEXE 8 : PALIERS D'ANTALGIQUES

<u>Échelle antalgique de l'OMS</u>	Dans tous les cas, réévaluation rapide (efficacité, effets indésirables) pour adaptation traitement (dans les 48 h)
- Palier 1 : paracétamol, AINS, aspirine	
- Palier 2 (opioïdes faibles) : codéine, dihydrocodéine, tramadol	Traitements opioïdes : - dose plafond au palier 2, pas de limite de dosage au palier 3 - palier 3 : traitement sur mesure (titration du dosage) - prévenir si possible les effets indésirables (en particulier au palier 3 : constipation, nausées, etc.)
- Palier 3 (opioïdes forts) : morphine, chlorhydrate de morphine, fentanyl, buprénorphine	

Azevedo São Leão Ferreira K, Kimura M, Jacobsen Teixeira M. The WHO analgesic ladder for cancer pain control, twenty years of use. How much pain relief does one get from using it? Support Care Cancer. 2006 Nov;14(11):1086-

ANNEXE 9 : FICHE TECHNIQUE DE RECUEIL DES DONNEES

Fiche Technique de Recueil des Données

Myélome Multiple – Evénements Osseux

Numéro du patient :

➤ nom :

➤ prénom :

➤ sexe : masculin ☐ féminin ☐

➤ âge : ans :

➤ Date de naissance :

Date d'inclusion du patient :

Groupe à l'inclusion : EO + ☐ , EO - ☐

➤ Définition des groupes au diagnostic :

Groupe 1 EO PRESENT

Une fracture pathologique ☐

Une compression médullaire ☐ / Infiltration Epidurale ☐

Le recours à la chirurgie ☐

Douleur nécessitant le recours à la radiothérapie ☐

Hypercalcémie ☐

Date 1^{er} EO

TYPE EO

GROUPE A LA FIN D'INCLUSION

Date de changement de groupe

délais de changement de groupe

Date 2^{ème} EO

TYPE EO

Date 3^{ème} EO

TYPE EO

Date 4^{ème} EO

TYPE EO

CHIRURGIE : Orthopédie / NEUROCHIRURGIE DECOMPRESSION / KYPHOPLASTIE / VERTEBROPLASTIE / AUTRE

GROUPE A LA DATE DE POINT

STATUT : DCD / VIVANT / PV / DATE DE DCD

1-CARACTERISTIQUES GENERALES DU PATIENT :

➤ Wilaya de naissance :

➤ profession :

➤ Adresse wilaya de résidence :

➤ Situation familiale : ☐ célibataire, ☐ marié, ☐ divorcé, veuf ☐

➤ N° téléphone (3) :/...../.....

➤ Adresse complète.....

➤ **TRB neurologique** : Oui ☐ Non ☐

Cause du TRB neuro :

Non précisé ☐ / tassement vertébrale ☐ / épidurite ☐ / tassement + épidurite ☐ / amylose ☐ / compression médullaire ☐ / neuropathie périphérique ☐

➤ **Infection** : Oui ☐ Non ☐

Siege de l'infection : poumon ☐ / urinaire ☐ / ORL ☐ / cutané ☐ / non précisé ☐

➤ **Signe d'héparviscosité** : oui ☐ , non ☐

➤ **Signe d'hypercalcémie** : oui ☐ , non ☐

4- BILAN BIOLOGIQUE :

➤ Hématologique :

Hémogramme	Frottis sanguin	Médullogramme	Biopsie : PBO /Masse	Groupage sanguin
GB : 10 ³ / mm ³	Oui ☐ Non ☐	Oui ☐ Non ☐	Oui ☐ Non ☐	
GR : 10 ⁶ / mm ³	Plasmocyte sanguin :	% plasmocytes	Indication PBO	
Hb : g/ dl	Présent ☐	Nids de plasmocytes	Plasmo < 10% ☐	
VGM : μm ³	Absent ☐	oui ☐ , non ☐	MO pauvre ☐	
CCMH : pg/dl	% plasmos sanguin :	Dystrophies plasmocytes	% plasmocytes	
Pla : 10 ³ / mm ³		oui ☐ , non ☐	Monotypie	
		Plasmablaste	Kappa ☐	
		oui ☐ , non ☐	Lambda ☐	

➤ Bilan protéique :

PT : Albumine : , β₂μglobuline , γ globuline

CM : Présent ☐ , Absent ☐ , 1, 2, 3 HYPO γ globuline : oui ☐ , non ☐

Taux = , g/l

CM: TYPE: BETA , GAMMA , junction BETA GAMMA

IgA , IgA K , IgA L

IgG , IgG K , IgG L

IgD , IgD K , IgD L

CL , K , Lambda

Protéinurie des 24 h mg /24 h

PBJ : Positive ☐ , Negative ☐ , ND ☐ , Kappa ☐ , Lambda ☐

R FLC : Positive ☐ , Normal ☐ , ND ☐ TAUX :

➤ Biochimie :

TCD : FAIT + ☐ / FAIT- ☐ / NON FAIT ☐

VS : CRP : positif ☐ négatif ☐

Urée = g/l, Créa mg/l, clairance = ml / mm
 Calcémie = mg /l, hypercalcémie oui, Non, Dosage vit D = ng/ml, PTH pg/ml
 LDH = UI/l, Normal, Elevé
 Hémostase TP %, TCK sec, Fib g/l, D-Dimères ng/ml ACC
 Inogramme N+ , K + , Mg , Cl ,
 Sérologies : HIV : Positive, Négative , HCV : Positive, Négative
 AgHBS : Positive, Négative, COVID : IgM, IgG , BHCG
 ➤ Caryotype : t (4.14) , t(8.14) , del 17p , Mut P₅₃

4- BILANS RADIOLOGIQUES :

Holosquelette :

Crâne , Rachis , Bassin , Thorax , Os longs , autre :

Type de lésion : Négative , Plus 2 lésions , Autre :

Géodes , Ostéopénie , Plasmocytome siège

Tassement siège : cervical , dorsal , lombaire , étage

Fractures siège : costale , vertébrale , humérale , col fémoral , bassin ,

Trochantérienne , Cheville , bassin , autre

TDM Rachis : OUI NON

Type de lésions : Géodes , Autre

Fracture siège, Tassement siège,

Compression siège, Epidurite siège,

Nb EO , Date EO .../.../..... ,

TDM/IRM pelvi - rachidienne : OUI NON

Type de lésions : Géodes , Autre

Fracture siège, Tassement siège,

Compression siège, Epidurite siège,

Nb EO , Date EO .../.../..... ,

Densitométrie osseuse : Positive , Négative , NF

Scintigraphie osseuse : OUI , NON

TEP /TDM : OUI , NON

TDM OSSEUX A FAIBLE DOSE : OUI , NON

7- Diag positif :

➤ MM symptomatique selon IMWG 2014

Plasmocytose médullaire clonale > 10% ☐ / plasmocytome osseux ou extra médullaire (PBO) ☐

Et	OU
➤ 1 élément CRAB : ☐ ➤ Hypercalcémie > 2,75 mmol/l ☐ ➤ Is Rénale clea < 40 ml ☐ ➤ Anémie < 10 g/cl ☐ ➤ Lésion osseuse 1 lésion ≥ 5 mm ☐ , Radio standard ☐ , TDM ☐	➤ SLIM ☐ ➤ Plasmocytose ≥ 60% ☐ ➤ Ratio K/λ > 100 ☐ ➤ Plus 1 lésion focale ≥ 5 mm en IRM ☐

8- CLASSIFICATIONS DU MYELOME :

Salmon et Durie: ☐ I A, ☐ I B, ☐ IIA, ☐ IIB, ☐ IIIA, ☐ IIIB, ☐ NP, ☐ A, ☐ B

ISS: ☐ I, ☐ II, ☐ III, ☐ NP

ISSR: ☐ I, ☐ II, ☐ III, ☐ NP

FACTEURS PRONOSTIQUES:

Clinique haut risque: age > 70 ANS ☐ , Comorbidité ☐ , PS > 2 ☐ , IR ☐ , atteinte extra medulaire ☐

Biologiques: LDH NL ☐ , élevé ☐ / B2mco NL ☐ , élevé ☐ , NF ☐

Cytogénétique : fait ☐ , non fait ☐

9- STATUT OSSEUX AU DIAGC : 12 MOIS AVANT LE DIAG OU 60J APRES DIAG :

Date

- | | |
|---|--|
| - Fracture Patho ☐ | Compression Médullaire ☐ |
| - Infiltration Epidurale ☐ | Chirurgie Orthopédique / Neurochirurgie ☐ |
| - Radiothérapie antalgique ☐ | Hyperca++ >105 Mg/ Dl ☐ |

10- TRAITEMENT:

TRAITEMENT DE SUPPORT :

➤ Antalgique Oui ☐ , Non ☐

Type : Doliprane : ☐ , Codoliprane ☐ , Tramadol ☐ , Tamgesic ☐ , Morphine ☐

➤ Neuropathie Oui ☐ , Non ☐

Type : B1B6 ☐ , Lyrica : ☐ , Laroxyl ☐ , Gabatrex ☐ , autre ☐

➤ TRF : Oui ☐ , Non ☐ CG ☐ Nb..... , CUP ☐ Nb..... ,

➤ EPO : Oui ☐ , Non ☐

➤ Vit D : Oui ☐ , Non ☐ , Calcium : Oui ☐ , Non ☐

➤ Bisphosphonate Oui ☐ , Non ☐ Denosumab Oui ☐ , Non ☐

➤ Radiothérapie : Oui ☐ , Non ☐ Si Oui Siège..... Dose

➤ Chirurgie : Oui ☐ , Non ☐ , Si Oui Type Date

➤ Rééducation Oui ☐ , Non ☐ , Mise en place d'un Corset ☐ , Ceinture ☐

➤ Néphrologie : Oui ☐ , Non ☐ surveillance ☐ , dialyse ☐

TRAITEMENT SPECIFIQUE :

Protocole 1 ^{er} ligne Induction	Protocole 1 ^{er} ligne	Protocole	Protocole 2 ^{ème} Ligne	Protocole 3 ^{ème} Ligne
Date début	Consolidation date	d'entretien		
Nb de cures.....	Nb de cures.....			
VTD ☐	VD ☐	Thalomid	VCD ☐	VCD ☐
VCD ☐	MPT ☐	☐	VTD ☐	VTD ☐
VD ☐	RD ☐	Revlimid	VD ☐	VD ☐
MPT ☐	AUTRE.....	☐	MPT ☐	MPT ☐
MD ☐		VD ☐	VRD ☐	VRD ☐
CD ☐		AUTRE ...	MRD ☐	MRD ☐
VCAD ☐			VMP ☐	VMP ☐
AUTRE.....			PAD ☐	PAD ☐
			MP ☐	MP ☐
			CD ☐	CD ☐
			Revdex ☐	Revdex ☐
			RAD ☐	RAD ☐
			Autre	Autre

Protocole 4^{ème} Ligne / DATETYPE

Possibilité d'autogreffe < 65 ans : Oui ☐, Non ☐, Si refusé pourquoi

Abstention Oui ☐, Non ☐ durée en mois

Complications du TRT : Thrombose : Oui ☐, Non ☐, Hgies : Oui ☐, Non ☐,

Neurologique (neuropathie) : Oui ☐, Non ☐, Hématologiques : Oui ☐, Non ☐

Rénale : Oui ☐, Non ☐, Infectieuse : Oui ☐, Non ☐

Autre

8- EVALUATIONS : à mois :

date

Clinique Poids : Taille :	Biologique	Radiologie En cas de signes osseux	Réponse thérapeutique
Douleur : Oui ☐ Non ☐ EVA..... Plasmocytome : Oui ☐ Non ☐ Siege..... Compression : Oui ☐ Non ☐ Siege..... Anémie : Oui ☐ Non ☐ Neuropathie : Oui ☐ Non ☐	GB : $10^3 / \text{mm}^3$ Hb : g/dl Pla : $10^3 / \text{mm}^3$ VS : mm 1 ^{er} h CRP : mg/l LDH : UI/l Urée : g/l Créa : mg/l Clairance ml/mm Calcémie : mg/l Vit D : ng/ml	TYPE DE BILAN Radio standard ☐ TDM ☐ IRM ☐ TEP/TDM ☐ TYPE DE LESIONS : FRACTURE Oui ☐ Non ☐ COMPRESSION : Oui ☐ Non ☐ TASSEMENT : Oui ☐ Non ☐ GEODES : Oui ☐ Non ☐ AUTRE.....	CM : Présent ☐ absent ☐ Nb Type Taux..... g/l Hypogama Oui ☐ Non ☐ PBJ : Positif ☐ Neg ☐ NF ☐ RK/Lamda NI ☐ Positif ☐ NF ☐ REPONSE : RCs ☐ Stabilité ☐ RC ☐ ECHEC ☐ VGPR ☐ Progression ☐ RP ☐ Complications : Thrombose : Oui ☐ Non ☐ Hgies : Oui ☐ Non ☐ Neuro Oui ☐ Non ☐ Hémato : Oui ☐ Non ☐ Rénale : Oui ☐ Non ☐ Autre

Evénements osseux EO		Etat du patient
Fracture / Tassement	Oui ☐ Non ☐ date / Siege	Vivant ☐
Compression médullaire / Epidurite	Oui ☐ Non ☐ date / Siege	Décédé ☐
Hypercalcémie	Oui ☐ Non ☐ date / Siege	PV ☐
Indication de la radiothérapie :	Oui ☐ Non ☐ date / Siege	Date des dernières nouvelles
Dose		
Indication de la chirurgie osseuse	Oui ☐ Non ☐ date / Siege	
Type		
ORTHOPEDIE ☐ , Neurochirurgie ☐		
Nb EO		
Date de l'EO/...../.....		
Ligne thérapeutique		
Etat de la réponse		

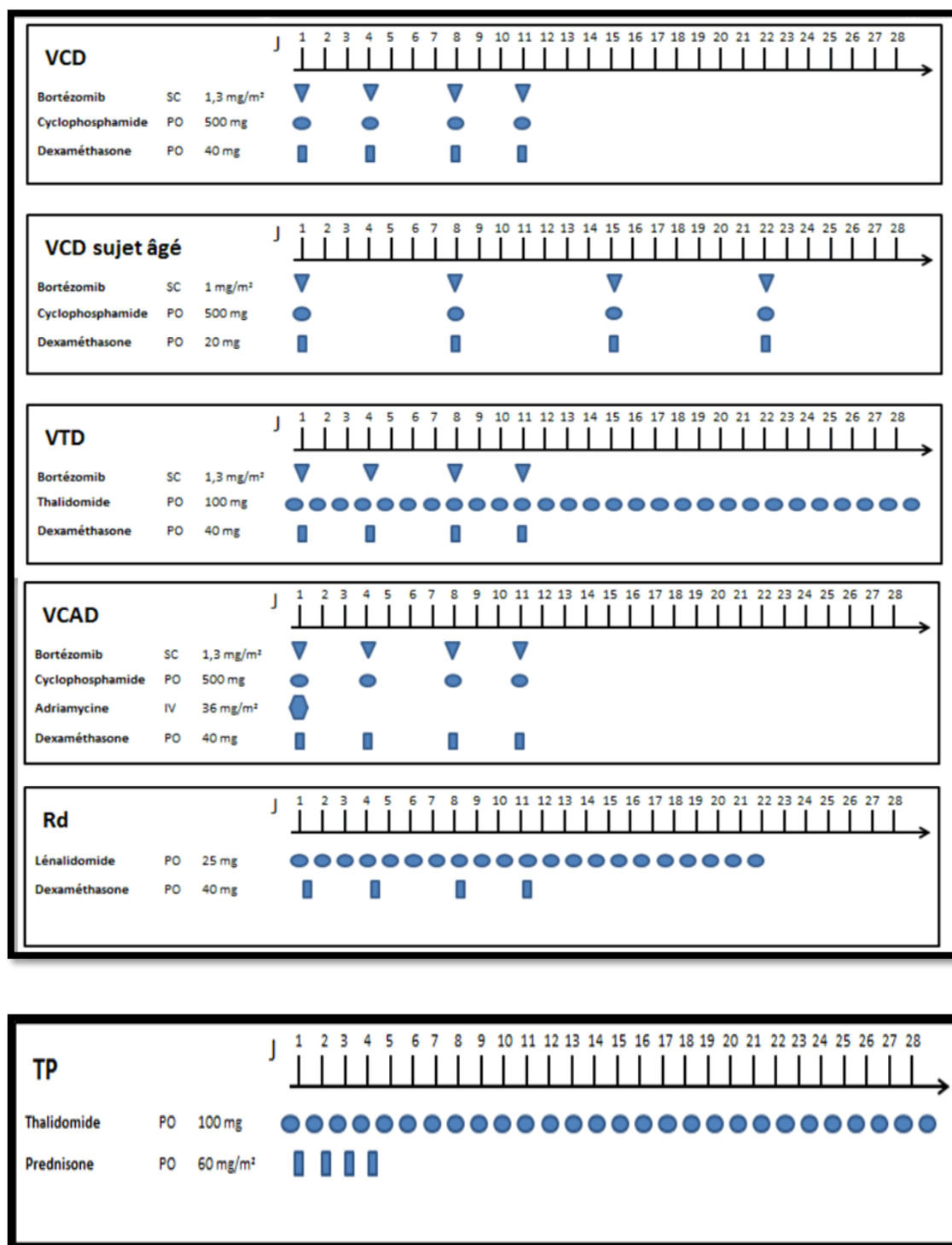
10-DEVENIR :

Recul en mois.....

A 2 ans du suivi : ☐ vivant, ☐ décédé, ☐ PV, Si décès cause

Evénements osseux	Date de survenu	Le type EO	Ligne thérapeutique	Etat de la réponse
EO 1 ☐	/...../.....			
EO 2 ☐	/...../.....			
EO 3 ☐	/...../.....			
EO 4 ☐	/...../.....			

ANNEXE 10 : PROTOCOLES DE CHIMIOOTHERAPIES



Annexe 11 : Liste des patients avec les principales caractéristiques

N°	NOM	Age Sex e	GP adm i	EO1 IND	N EO 1	EO 2	Dls	S D	ISS	RT	Chi r	L1	RL1	RG FIN	GP DD P	Tot EO	Statu DDP	Os
1	NB	54 M	EO +	-	4	non	oui	III A	III	oui	non	IPI+ IMID	RC	RC	EO +	4	V	40.5
2	BS	77 M	EO +	-	1	oui	oui	III B	III	non	oui	IPI	/	/	EO +	3	DCD	2.9
3	DJ	78 M	EO-	-	0	non	non	III A	II	non	non	IPI	VGP R	VGP R	EO-	0	V	40.5
4	TZ	76F	EO +	-	2	oui	oui	III A	III	non	non	IPI	Echec	RP	EO +	5	DCD	24.8
5	KF	65F	EO-	-	0	non	oui	III A	II	non	non	IPI+IMI D	VGP R	RC	EO-	0	V	40.4
6	EM	70 M	EO-	-	0	non	oui	III A	II	non	non	IPI	RP	RP	EO-	0	DCD	33.4
7	BA	69 M	EO-	-	0	oui	oui	III A	III	non	non	IPI	RP	VGP R	EO +	4	V	40.2
8	MZ	59F	EO-	-	0	non	non	III B	III	non	non	IPI+IMI D	RP	RP	EO-	0	DCD	18.4
9	MM	72F	EO-	-	0	non	oui	III A	II	non	non	IPI	RC	RC	EO-	0	DCD	35.3
10	AK	77F	EO +	-	1	oui	oui	III A	II	oui	non	IMID	RP	VGP R	EO +	2	DCD	29.3
11	TK	71F	EO-	-	0	non	oui	III B	II	non	non	IPI	RC	RC	EO-	0	V	39.8
12	FN	68 M	EO-	-	0	non	oui	III A	II	non	non	IPI+IMI D	RP	VGP R	EO-	0	V	39.8
13	TM	79 M	EO-	-	0	non	oui	III B	III	non	non	Conv	Echec	RP	EO-	0	V	39.8
14	KB	80F	EO +	-	1	non	oui	III A	III	non	oui	IMID	/	/	EO +	1	DCD	3.5
15	CF	72F	EO-	-	0	oui	oui	III A	II	oui	non	IPI	PD	RC	EO +	1	V	39.1
16	ZM	88 M	EO-	-	0	non	oui	III A	III	non	non	NON	PD	NR	EO-	0	DCD	19.5
17	MK	65F	EO-	-	0	non	oui	III A	III	non	non	IPI+IMI D	RP	RC	EO-	0	V	38.9

Annexe 11 : Liste des patients avec les principales caractéristiques

18	CR	68 M	EO-	-	0	non	non	III A	II	non	non	IPI	RC	RC	EO-	0	V	38.6
19	TE	58 M	EO+	-	2	non	oui	III A	III	oui	non	IPI+IMI D	/	/	EO+	2	DCD	2.0
20	LA	78 M	EO+	-	1	non	oui	III B	III	non	non	IMID	RP	RP	EO+	1	DCD	9.9
21	EK	65F	EO+	-	1	non	oui	III B	III	non	non	IPI+IMI D	VGP R	VGP R	EO+	1	V	38.1
22	TA	63 M	EO+	-	2	non	oui	III B	III	non	oui	/	/	/	EO+	2	DCD	0.8
23	BK	74F	EO-	-	0	non	oui	III B	III	non	non	IPI	Echec	RP	EO-	0	V	37.4
24	LK	59F	EO+	-	1	oui	oui	III A	II	oui	non	IPI+IMI D	RP	RP	EO+	3	DCD	18.9
25	ZT	76F	EO-	-	0	non	non	II B	III	non	non	IPI	RC	RC	EO-	0	V	37.0
26	BF	58F	EO-	-	0	non	oui	III A	I	non	non	IPI+IMI D	RC	RC	EO-	0	V	36.3
27	MM	55 M	EO+	-	1	non	oui	III A	III	non	non	IPI+IMI D	RC	RC	EO+	1	V	36.2
28	TA	86 M	EO-	-	0	non	oui	III A	II	non	non	Conv	RP	RP	EO-	0	V	36.0
29	HS	59 M	EO-	-	0	non	oui	III B	III	non	non	IPI+IMI D	VGP R	VGP R	EO-	0	V	35.6
30	ZM	76 M	EO-	-	0	non	oui	III A	III	non	non	IPI	RP	RP	EO-	0	DCD	30.3
31	ZK	63F	EO-	-	0	non	non	III A	I	non	non	IPI+IMI D	RC	RC	EO-	0	V	34.3
32	CB	72 M	EO+	-	1	oui	oui	III A	III	oui	non	IPI	VGP R	VGP R	EO+	3	V	34.2
33	HM	51 M	EO+	-	1	oui	oui	III A	II	oui	non	IPI+IMI D	/	/	EO+	2	DCD	3.1
34	BF	65F	EO+	-	3	oui	oui	III A	III	oui	non	IPI+IMI D	RC	RC	EO+	4	DCD	21.8
35	AI	74 M	EO-	-	0	non	oui	III A	II	non	non	IPI	RP	RP	EO-	0	DCD	15.8
36	AY	87F	EO+	-	2	non	oui	III B	III	non	non	IMID	/	/	EO+	2	DCD	2.6

Annexe 11 : Liste des patients avec les principales caractéristiques

37	HB	80 M	EO-	-	0	non	non	III A	II	non	non	Conv	Echec	RP	EO-	0	V	31.6
38	AB	71F	EO+	-	2	non	oui	III A	II	oui	non	IPI	/	/	EO+	2	DCD	3.9
39	SB	73 M	EO+	-	1	non	oui	III B	III	non	non	IPI	RC	RC	EO+	1	V	31.2
40	AR	46F	EO-	-	0	non	oui	III A	I	non	non	IPI+IMI D	RC	RC	EO-	0	V	31.1
41	SZ	73F	EO-	-	1	oui	oui	III A	III	oui	non	IPI	RC	RC	EO+	1	V	31.0
42	BZ	68F	EO-	-	0	oui	oui	III B	III	oui	non	IPI+IMI D	Echec	RC	EO+	1	V	30.7
43	HH	80F	EO+	-	1	non	oui	III A	II	non	non	IMID	RP	RP	EO+	1	DCD	22.9
44	GM	63 M	EO-	-	0	non	non	III A	I	non	non	IPI+IMI D	RC	RC	EO-	0	V	29.9
45	DA	74F	EO-	-	0	non	oui	III A	II	non	non	IPI	VGP R	VGP R	EO-	0	V	29.9
46	SC	61F	EO-	-	0	non	oui	III A	ND	non	non	IPI+IMI D	VGP R	VGP R	EO-	0	V	28.7
47	AN	52F	EO+	-	3	non	oui	III A	I	oui	oui	IPI+IMI D	RC	RC	EO+	3	V	28.5
48	BD	60 M	EO-	-	1	oui	oui	III B	III	oui	non	IPI+IMI D	VGP R	VGP R	EO+	2	V	28.5
49	GK	78F	EO-	-	0	non	oui	III A	II	non	non	IPI	VGP R	VGP R	EO-	0	V	28.3
50	DM	52 M	EO-	-	0	non	oui	III A	II	non	non	IPI+IMI D	RC	RC	EO-	0	V	27.8
51	GZ	79F	EO-	-	0	non	oui	III A	I	non	non	Conv	RP	RP	EO-	0	V	27.5
52	BF	70F	EO-	-	0	non	oui	III B	III	non	non	IPI+IMI D	RC	RC	EO-	0	V	26.4
53	GM	79 M	EO-	-	0	non	oui	III A	III	non	non	IPI	VGP R	VGP R	EO-	0	V	26.9
54	BM	66 M	EO+	-	2	non	oui	III A	III	oui	non	IPI+IMI D	RP	RP	EO+	2	DCD	14.5
55	SM	63 M	EO+	-	4	oui	oui	III B	III	oui	non	IPI+IMI D	VGP R	RC	EO+	6	V	26.4

Annexe 11 : Liste des patients avec les principales caractéristiques

56	FB	75 M	EO +	-	1	non	oui	III B	II	non	non	IPI	RC	RC	EO +	1	V	26.0
57	BM	87 M	EO-	-	0	non	oui	III A	II	non	non	IPI+IMI D	RP	RC	EO-	0	V	26.0
58	SM	50F	EO +	-	4	oui	oui	III A	II	oui	oui	IPI+IMI D	RP	RP	EO +	11	DCD	15.3
59	CF	84F	EO-	-	0	non	oui	III B	III	non	non	Conv	RP	RP	EO-	0	DCD	9.6
60	CR	57 M	EO-	-	0	non	oui	III B	III	non	non	IPI+IMI D	RP	RP	EO-	0	V	24.6
61	MB	82F	EO-	-	0	non	oui	III A	III	non	non	Conv	Echec	RP	EO-	0	V	24.5
62	MD	60 M	EO +	-	2	non	oui	III A	III	oui	non	IPI+IMI D	RC	RC	EO +	2	DCD	11.0
63	BD	73 M	EO-	-	0	non	oui	III A	II	non	non	IPI+IMI D	PD	RP	EO-	0	V	24.4
64	TM	63F	EO-	-	0	non	oui	III B	III	non	non	IPI+IMI D	RP	RP	EO-	0	V	24.3
65	GK	73F	EO-	-	0	non	oui	III B	III	non	non	IPI	RC	RC	EO-	0	V	24.3
66	AA	93 M	EO-	-	0	non	oui	III B	II	non	non	Conv	RP	RP	EO-	0	V	24.3
67	AM	80F	EO-	-	0	non	oui	III A	II	non	non	Conv	RP	RP	EO-	0	V	24.2
68	BH	82 M	EO +	-	3	oui	oui	III A	II	non	non	Conv	RP	RP	EO +	5	DCD	16.0
69	DK	50 M	EO +	-	3	oui	oui	III A	II	oui	oui	IPI+IMI D	RC	RC	EO +	6	DCD	16.2
70	BA	52F	EO-	-	0	non	oui	III A	II	non	non	IPI+IMI D	RP	RP	EO-	0	V	22.7
71	MR	52F	EO-	-	0	non	oui	III A	ND	non	non	IPI	RP	VGP R	EO-	0	DCD	12.1
72	BH	62 M	EO +	-	1	non	oui	III B	III	non	non	IPI+IMI D	VGP R	RC	EO +	1	V	22.3
73	DT	85 M	EO-	-	0	non	non	III A	ND	non	non	NON	RP	RP	EO-	0	V	22.2
74	OA	68F	EO-	-	0	non	oui	III A	II	non	non	IPI+IMI D	RC	RC	EO-	0	V	22.1

Annexe 11 : Liste des patients avec les principales caractéristiques

75	CA	77 M	EO-	-	0	non	oui	III A	II	non	non	IPI	Echec	RP	EO-	0	DCD	9.1
76	BM	89 M	EO +	-	1	non	oui	III B	II	non	non	IMID	/	/	EO +	1	DCD	2.1
77	KD	73 M	EO-	-	0	non	non	III A	II	non	non	IPI	RP	RP	EO-	0	DCD	17.9
78	BB	59 M	EO +	-	1	non	oui	III A	III	oui	non	IPI+IMI D	VGP R	VGP R	EO +	1	V	21.4
79	CL	84F	EO-	-	0	oui	oui	III A	III	oui	non	Conv	RC	RC	EO +	2	DCD	13.9
80	BM	53F	EO-	-	0	non	oui	III A	III	non	non	IPI+IMI D	Echec	RC	EO-	0	V	21.3
81	HH	53 M	EO-	-	0	non	oui	III B	III	non	non	IPI+IMI D	RP	RP	EO-	0	V	21.1
82	CA	55 M	EO +	-	2	oui	oui	III A	III	non	non	IPI+IMI D	RP	RP	EO +	3	V	19.0
83	KF	71F	EO-	-	0	non	oui	III A	III	non	non	IPI	VGP R	VGP R	EO-	0	V	20.9
84	MF	59F	EO +	CM	2	non	oui	III A	II	oui	non	IPI+IMI D	RC	RC	EO +	2	V	20.8
85	TM	75F	EO +	HCA L	1	non	oui	III A	ND	non	non	IPI	RP	RP	EO +	1	V	20.8
86	BI	53 M	EO-	F	0	non	oui	III A	I	non	non	IPI+IMI D	RC	RC	EO-	0	V	20.7
87	AN	64 M	EO-	-	0	non	non	III A	I	non	non	IPI+IMI D	PD	RP	EO-	0	V	20.7
88	BF	70F	EO-	F	0	non	oui	III A	II	non	non	IPI	RP	RP	EO-	0	DCD	15.9
89	IF	79F	EO +	CM	1	oui	oui	III B	III	non	oui	Conv	Echec	RP	EO +	2	V	20.3
90	LD	63 M	EO-	F	0	non	oui	III B	ND	non	non	IPI+IMI D	RC	RC	EO-	0	V	20.2
91	BD	76F	EO-	F	0	non	oui	III B	III	non	non	IPI	RC	RC	EO-	0	V	20.2
92	AA	75 M	EO-	CM	0	non	oui	III A	III	non	non	IPI	VGP R	VGP R	EO-	0	V	19.8
93	LK	68F	EO +	F	1	non	oui	III B	III	non	non	IPI	RP	RP	EO +	1	DCD	13.3

Annexe 11 : Liste des patients avec les principales caractéristiques

94	DN	58 M	EO+	CM	4	non	oui	III B	III	oui	non	IPI+IMI D	/	/	EO+	4	DCD	3.1
95	TK	74F	EO-	HCA L	0	non	oui	III A	I	non	non	IPI	RP	RC	EO-	0	V	18.9
96	MF	72F	EO-	CM	0	non	oui	III A	II	non	non	IPI	RC	RC	EO-	0	V	18.9
97	AA	68F	EO+	F	1	non	oui	III A	I	non	non	IPI+IMI D	VGP R	VGP R	EO+	1	V	18.5
98	DF	58F	EO-	F	0	oui	non	III A	I	non	oui	IPI+IMI D	PD	RC	EO+	NO N	V	18.4
99	GA	53 M	EO+	CM	4	oui	oui	III A	II	oui	oui	IPI+IMI D	PD	VGP R	EO+	6	DCD	11.2
100	MB	71F	EO-	F	0	non	oui	III B	III	non	non	IPI+IMI D	VGP R	VGP R	EO-	0	DCD	13.0
101	BF	62F	EO+	HCA L	4	non	oui	III A	II	non	oui	IPI+IMI D	RC	RC	EO+	4	V	17.9
102	LB	89F	EO-	CM	0	non	oui	III B	III	non	non	Conv	Echec	NR	EO-	0	DCD	11.2
103	SD	80 M	EO+	CM	1	oui	oui	III A	III	oui	non	Conv	RP	RP	EO+	3	V	17.6
104	BC	69F	EO-	CM	0	non	non	III A	II	non	non	IPI	RP	VGP R	EO-	0	V	17.3
105	HB	79F	EO-	HCA L	0	non	oui	III A	I	non	non	Conv	PD	RP	EO-	0	V	17.2
106	SA	55 M	EO-	CM	0	non	oui	III A	III	non	non	IPI+IMI D	Echec	RP	EO-	0	V	16.9
107	BA	79F	EO-	CM	0	non	oui	III A	ND	non	non	Conv	Echec	RP	EO-	0	V	16.9
108	ZF	66F	EO+	F	2	oui	oui	III A	III	oui	oui	IPI+IMI D	VGP R	VGP R	EO+	4	V	16.7
109	BF	60F	EO-	F	0	non	oui	III A	I	non	non	IPI+IMI D	RC	RC	EO-	0	V	16.6
110	NK	52 M	EO-	F	0	non	oui	III A	I	non	non	IPI+IMI D	RC	RC	EO-	0	V	16.3
111	ZA	54 M	EO-	F	0	non	oui	III A	I	non	non	IPI+IMI D	RP	VGP R	EO-	0	V	16.1
112	RY	72F	EO-	RT	0	non	oui	III A	II	non	oui	IPI	PD	RP	EO-	0	V	16.0

Annexe 11 : Liste des patients avec les principales caractéristiques

113	AA	36 M	EO +	F	1	oui	oui	III A	II	oui	non	IPI+IMI D	Echec	VGP R	EO +	2	V	15.9
114	HY	76 M	EO-	CM	0	non	oui	III A	ND	non	non	IPI	RP	RP	EO-	0	V	14.8
115	LA	63 M	EO +	F	2	non	oui	III B	III	non	oui	IPI+IMI D	VGP R	VGP R	EO +	2	V	15.7
116	FN	58F	EO-	F	0	non	non	III B	III	non	non	IPI+IMI D	RP	VGP R	EO-	0	V	15.6
117	BR	81F	EO-	HCA L	0	non	oui	III A	III	non	non	Conv	Echec	NR	EO-	0	V	15.4
118	HM	45F	EO-	F	0	non	oui	III A	II	non	non	IPI+IMI D	VGP R	VGP R	EO-	0	V	15.4
119	LT	65F	EO +	F	1	non	oui	III A	I	non	non	IPI+IMI D	VGP R	VGP R	EO +	1	V	15.1
120	BY	60F	EO-	CM	0	non	oui	III A	II	non	non	IPI+IMI D	RP	RP	EO-	0	V	15.1
121	SR	58 M	EO +	CM	3	non	oui	III A	ND	oui	oui	IPI+IMI D	VGP R	VGP R	EO +	3	V	14.6
122	CF	64 M	EO-	F	0	non	oui	III A	I	non	non	IPI+IMI D	RC	RC	EO-	0	V	14.1
123	ZR	48 M	EO +	Chir	4	non	oui	III B	III	non	oui	IPI+IMI D	RC	RC	EO +	4	V	14.1
124	BK	47F	EO-	F	0	non	oui	III A	I	non	non	IPI+IMI D	RC	RC	EO-	0	V	1.8
125	GD	77F	EO-	Chir	0	non	oui	III A	III	non	non	IPI	RP	RP	EO-	0	V	13.1
126	KH	70F	EO-	F	0	non	oui	III A	III	non	non	IPI	RC	RC	EO-	0	V	12.8
127	ZA	50 M	EO +	CM	3	non	oui	III A	III	oui	non	IPI+IMI D	RP	RP	EO +	3	V	13.1
128	OM	56F	EO-	F	0	oui	oui	III B	ND	oui	non	IPI+IMI D	RP	RP	EO +	1	V	12.5
129	DA	76 M	EO-	RT	0	non	oui	III B	III	non	non	IPI	VGP R	VGP R	EO-	0	V	12.2

F:féminin,M:masculine, GP admi : groupe EO al l'inclusion, EO1 ind: EO inaugural index, NEO1: nombre EO inaugural, EO2 : EO secondaire, Dls: douleur, L1 LIGNE 1, GP DDP: groupe EO a la date de point, Tot EO : total des EO, Statu DDP : statut final, OS: survie, Cov: conventionnelle , Chir/ chirurgie, RL1: réponse ligne 1 , RG fin : réponse globale finale , F:fracture,CM: compression , RT: radiothérapie, HCAL: hypercalcémie, RC: rémission complète, VGPR: très bonne réponse partielle, RP: réponse partielle, PD: progression, NR :non répondeur ,

Impact pronostique des événements osseux et leur prise en charge chez les patients atteints de myélome multiple au diagnostic et au cours de l'évolution de la maladie

Résumé

Introduction. Le myélome multiple (MM) est une hémopathie maligne incurable fréquemment compliquée de lésions osseuses lytiques. Les événements osseux (EO) – fractures, hypercalcémie, compressions médullaires, chirurgie et radiothérapie – surviennent chez près de 80 % des patients au cours de la maladie et constituent un enjeu pronostique majeur.

Objectif. Évaluer l'impact des EO sur la survie globale à deux ans chez les patients atteints de MM, en analysant leur fréquence, typologie, lien avec la réponse thérapeutique, la rechute et la survie sans progression.

Méthodes. Étude prospective monocentrique (janvier 2022–mai 2025) incluant 129 patients nouvellement diagnostiqués. Les patients ont été répartis en deux groupes (EO⁺ vs EO⁻) selon la présence d'un EO au diagnostic, avec reclassement en cas d'EO secondaire. Une analyse longitudinale du parcours thérapeutique a été conduite. Les courbes de survie ont été tracées selon la méthode de Kaplan-Meier ; les facteurs pronostiques évalués par régression de Cox.

Résultats. L'âge médian était de 68 ans (52,7 % de femmes). À l'inclusion, 46 patients (35,7 %) présentaient un EO inaugural (fractures vertébrales 17,1 %, hypercalcémie 12,4 %, radiothérapie 8,5 %), avec une moyenne de 1,96 EO/patient. Huit patients EO⁻ (9,6 %) ont développé un EO secondaire, l'analyse de Kaplan-Meier estime un délai moyen de survenue à **22,4 mois** (IC95 % : 21,3–23,5), traduisant une stabilité osseuse prolongée dans ce sous-groupe. Ces événements sont survenus, majoritairement en situation de progression ou de réponse insuffisante. Un EO inaugural augmentait significativement le risque d'EO ultérieurs. Le nombre total moyen d'EO atteignait 2,6/patient. La réponse globale $\geq$ VGPR à la première ligne (53,3 % EO⁺ vs 56,6 % EO⁻, $p = 0,72$), mais cette analyse est limitée aux patients vivants à l'évaluation, alors qu'un nombre important de décès précoces (< 3 mois) était observé exclusivement dans le groupe EO⁺, reflétant une agressivité initiale marquée. Toutefois, les rechutes étaient plus précoces chez les EO⁺ (Médiane SSP : 21,7 vs 35,4 mois) et la survie à 2 ans significativement réduite (52 % vs 85%). L'analyse de la mortalité selon le statut EO met en évidence une différence constante et significative entre les groupes, dominée par les décès liés à la progression ou aux complications osseuses. L'EO inaugural était un facteur pronostique indépendant (HR = 3,82 ; $p = 0,004$). Une concordance nette a été observée entre l'absence de réponse profonde et la survenue d'EO secondaire.

Conclusion. Les EO inauguraux traduisent une forme plus agressive de MM, associée à des rechutes précoces et une surmortalité, malgré une réponse initiale comparable. L'analyse longitudinale confirme que les EO secondaires surviennent en cas de réponse inadéquate. Ces données soulignent l'intérêt d'intégrer l'atteinte osseuse à la stratification initiale, de surveiller les patients à risque de progression précoce (PD24), et de proposer un traitement intensif d'emblée (IPI + IMiD + DARA + autogreffe). Les thérapies ciblant le microenvironnement osseux (anti-RANKL, DKK1, sclérostine) ouvrent la voie à une prise en charge personnalisée intégrant pleinement la dimension osseuse du MM.

Mots-clés : Myélome multiple, événements osseux, SSP, SG, rechute précoce, traitement, microenvironnement osseux, pronostic.

Auteur : Dr. Iamia Cherif Louazani

Directeur de thèse : Pr. Mohamed Ramaoun

Service d'hématologie, CHU Blida

Prognostic Impact of Skeletal-Related Events and Their Management in Patients with Multiple Myeloma at Diagnosis and During Disease Evolution

Abstract

Introduction. Multiple myeloma (MM) is an incurable malignant hematologic disorder frequently complicated by osteolytic bone lesions. Skeletal-related events (SREs) – fractures, hypercalcemia, spinal cord compression – occur in up to 80% of patients and represent a major prognostic concern.

Objective. To evaluate the impact of SREs on 2-year overall survival in MM patients by analyzing their frequency, typology, association with therapeutic response, relapse, and progression-free survival.

Methods. This was a prospective, single-center study (January 2022–May 2025) including 129 newly diagnosed MM patients. Patients were stratified into two groups (SRE⁺ vs SRE⁻) based on the presence of an SRE at diagnosis, with reclassification if secondary events occurred. A longitudinal analysis of the therapeutic course was conducted. Survival curves were plotted using the Kaplan–Meier method, and prognostic factors were assessed via Cox regression.

Results. The median age was 68 years (52.7% female). At diagnosis, 46 patients (35.7%) had an initial SRE (vertebral fractures 17.1%, hypercalcemia 12.4%, radiotherapy 8.5%), with a mean of 1.96 SREs per patient. Eight initially SRE⁻ patients (9.6%) developed a secondary event. Kaplan–Meier analysis estimated the mean time to occurrence at 22.4 months (95% CI : 21.3–23.5), indicating prolonged skeletal stability in this subgroup. These events occurred predominantly during progression or suboptimal response. An initial SRE significantly increased the risk of subsequent events. The overall mean number of SREs reached 2.6 per patient. The global response rate $\geq$ VGPR to first-line therapy was comparable (53.3% in SRE⁺ vs 56.6% in SRE⁻, $p = 0.72$), but this analysis only included patients alive at the time of assessment, while a significant number of early deaths (< 3 months) were observed exclusively in the SRE⁺ group, reflecting more aggressive disease. Relapses occurred earlier in the SRE⁺ group (median PFS: 21.7 vs 35.4 months), and 2-year overall survival was significantly reduced (52% vs 85%). Mortality was significantly higher in the SRE⁺ group and was mostly attributed to disease progression or bone complications. An initial SRE was an independent prognostic factor (HR = 3.82; $p = 0.004$). A strong concordance was observed between inadequate depth of response and occurrence of secondary SREs.

Conclusion. Initial SREs reflect a more aggressive form of MM, associated with earlier relapse and higher mortality, despite a seemingly comparable initial response. Longitudinal analysis confirms that secondary SREs arise in the context of inadequate response. These findings highlight the importance of incorporating bone involvement into initial risk stratification, monitoring patients at risk of early progression (PD24), and initiating intensive therapy upfront (IPI + IMiD + DARA + ASCT). Targeted therapies modulating the bone microenvironment (anti-RANKL, DKK1, sclerostin inhibitors) offer promising perspectives for personalized MM management integrating bone disease.

Keywords: Multiple myeloma, skeletal-related events, progression-free survival, overall survival, early relapse, treatment, bone microenvironment, prognosis.
iated with earlier relapse and higher mortality, despite a seemingly comparable initial response.

Author: Dr. Lamia Cherif Louazani

Thesis Supervisor: Prof. Mohamed Ramaoun
Hematology Department, CHU Blida

Résumé

Introduction. Le myélome multiple (MM) est une hémopathie maligne incurable fréquemment compliquée de lésions osseuses lytiques. Les événements osseux (EO) – fractures, hypercalcémie, compressions médullaires, chirurgie et radiothérapie – surviennent chez près de 80 % des patients au cours de la maladie et constituent un enjeu pronostique majeur.

Objectif. Évaluer l'impact des EO sur la survie globale à deux ans chez les patients atteints de MM, en analysant leur fréquence, typologie, lien avec la réponse thérapeutique, la rechute et la survie sans progression.

Méthodes. Étude prospective monocentrique (janvier 2022–mai 2025) incluant 129 patients nouvellement diagnostiqués. Les patients ont été répartis en deux groupes (EO⁺ vs EO⁻) selon la présence d'un EO au diagnostic, avec reclassement en cas d'EO secondaire. Une analyse longitudinale du parcours thérapeutique a été conduite. Les courbes de survie ont été tracées selon la méthode de Kaplan-Meier ; les facteurs pronostiques évalués par régression de Cox.

Résultats. L'âge médian était de 68 ans (52,7 % de femmes). À l'inclusion, 46 patients (35,7 %) présentaient un EO inaugural (fractures vertébrales 17,1 %, hypercalcémie 12,4 %, radiothérapie 8,5 %), avec une moyenne de 1,96 EO/patient. Huit patients EO⁻ (9,6 %) ont développé un EO secondaire, l'analyse de Kaplan-Meier estime un délai moyen de survenue à **22,4 mois** (IC95 % : 21,3–23,5), traduisant une stabilité osseuse prolongée dans ce sous-groupe. Ces événements sont survenus, majoritairement en situation de progression ou de réponse insuffisante. Un EO inaugural augmentait significativement le risque d'EO ultérieurs. Le nombre total moyen d'EO atteignait 2,6/patient. La réponse globale $\geq$ VGPR à la première ligne (53,3 % EO⁺ vs 56,6 % EO⁻, $p = 0,72$), **mais cette analyse est limitée aux patients vivants à l'évaluation**, alors qu'un nombre important de décès précoces (< 3 mois) était observé exclusivement dans le groupe EO⁺, reflétant une agressivité initiale marquée. Toutefois, les rechutes étaient plus précoces chez les EO⁺ (Médiane SSP : 21,7 vs 35,4 mois) et la survie à 2 ans significativement réduite (52 % vs 85%). L'analyse de la mortalité selon le statut EO met en évidence une différence constante et significative entre les groupes, dominée par les décès liés à la progression ou aux complications osseuses. L'EO inaugural était un facteur pronostique indépendant (HR = 3,82 ; $p = 0,004$). Une concordance nette a été observée entre l'absence de réponse profonde et la survenue d'EO secondaire.

Conclusion. Les EO inauguraux traduisent une forme plus agressive de MM, associée à des rechutes précoces et une surmortalité, malgré une réponse initiale comparable. L'analyse longitudinale confirme que les EO secondaires surviennent en cas de réponse inadéquate. Ces données soulignent l'intérêt d'intégrer l'atteinte osseuse à la stratification initiale, de surveiller les patients à risque de progression précoce (PD24), et de proposer un traitement intensif d'emblée (IPI + IMiD + DARA + autogreffe). Les thérapies ciblant le microenvironnement osseux (anti-RANKL, DKK1, sclérostine) ouvrent la voie à une prise en charge personnalisée intégrant pleinement la dimension osseuse du MM.

Mots-clés : Myélome multiple, événements osseux, SSP, SG, rechute précoce, traitement, microenvironnement osseux, pronostic.

Abstract

Introduction. Multiple myeloma (MM) is an incurable malignant hematologic disorder frequently complicated by osteolytic bone lesions. Skeletal-related events (SREs) – fractures, hypercalcemia, spinal cord compression – occur in up to 80% of patients and represent a major prognostic concern.

Objective. To evaluate the impact of SREs on 2-year overall survival in MM patients by analyzing their frequency, typology, association with therapeutic response, relapse, and progression-free survival.

Methods. This was a prospective, single-center study (January 2022–May 2025) including 129 newly diagnosed MM patients. Patients were stratified into two groups (SRE⁺ vs SRE⁻) based on the presence of an SRE at diagnosis, with reclassification if secondary events occurred. A longitudinal analysis of the therapeutic course was conducted. Survival curves were plotted using the Kaplan–Meier method, and prognostic factors were assessed via Cox regression.

Results. The median age was 68 years (52.7% female). At diagnosis, 46 patients (35.7%) had an initial SRE (vertebral fractures 17.1%, hypercalcemia 12.4%, radiotherapy 8.5%), with a mean of 1.96 SREs per patient. Eight initially SRE⁻ patients (9.6%) developed a secondary event. Kaplan–Meier analysis estimated the mean time to occurrence at 22.4 months (95% CI : 21.3–23.5), indicating prolonged skeletal stability in this subgroup. These events occurred predominantly during progression or suboptimal response. An initial SRE significantly increased the risk of subsequent events. The overall mean number of SREs reached 2.6 per patient. The global response rate $\geq$ VGPR to first-line therapy was comparable (53.3% in SRE⁺ vs 56.6% in SRE⁻, $p = 0.72$), but this analysis only included patients alive at the time of assessment, while a significant number of early deaths (< 3 months) were observed exclusively in the SRE⁺ group, reflecting more aggressive disease. Relapses occurred earlier in the SRE⁺ group (median PFS: 21.7 vs 35.4 months), and 2-year overall survival was significantly reduced (52% vs 85%). Mortality was significantly higher in the SRE⁺ group and was mostly attributed to disease progression or bone complications. An initial SRE was an independent prognostic factor (HR = 3.82; $p = 0.004$). A strong concordance was observed between inadequate depth of response and occurrence of secondary SREs.

Conclusion. Initial SREs reflect a more aggressive form of MM, associated with earlier relapse and higher mortality, despite a seemingly comparable initial response. Longitudinal analysis confirms that secondary SREs arise in the context of inadequate response. These findings highlight the importance of incorporating bone involvement into initial risk stratification, monitoring patients at risk of early progression (PD24), and initiating intensive therapy upfront (IPI + IMiD + DARA + ASCT). Targeted therapies modulating the bone microenvironment (anti-RANKL, DKK1, sclerostin inhibitors) offer promising perspectives for personalized MM management integrating bone disease.

Keywords: Multiple myeloma, skeletal-related events, progression-free survival, overall survival, early relapse, treatment, bone microenvironment, prognosis.

Discipline : Hématologie

Auteur : Dr. Lamia CHERIF LOUAZANI, maître assistante en hématologie, CHU Blida

Directeur de thèse : Pr. Mohamed RAMAOUN, hématologie, CHU Blida