

REPUBLIQUE ALGÉRIENNE DÉMOCRATIQUE ET POPULAIRE
MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENTSUPÉRIEUR ET DE LA RECHERCHE
SCIENTIFIQUE

UNIVERSITÉ DE BLIDA 1



FACULTÉ DE MÉDECINE
DÉPARTEMENT DE PHARMACIE

Approche Globale du Myélome Multiple : Aspects Généraux, Protocoles Thérapeutiques et Effets Indésirables

Thèse d'exercice de fin d'études

Présentée en vue de l'Obtention du Titre de Docteur en Pharmacie

Session JUILLET 2023

Soutenue par :

- *BENOUAR Saïda*
- *TIHAMI Inas*

Promotrice :

- **Dr. BRIKIA**, Maître assistante en pharmacologie –Université Blida 1.

Membres du jury :

- **Présidente : Pr BENNAZIZ. W** Maître de conférences en pharmacie galénique, Université Blida 1.
- **Examineur : Dr DJELLOULI. S** Maître assistant en pharmacologie, Université Blida 1.

Année universitaire : 2022-2023

Remercîments

Au nom d'Allah, Le Tout-Miséricordieux, Le Tout-Clément, nous souhaitons exprimer notre profonde gratitude pour Sa grâce infinie et Sa guidance qui nous ont donné la force, la santé et la volonté pour accomplir ce travail.

Nous voudrions adresser toutes nos gratitudes à notre Encadreur De Mémoire, **Docteur BRIKI Amel**, Maître assistante en pharmacologie à l'université Saad Dahleb de Blida. Nous la remercions d'avoir nous encadré, orienté, aidé et conseillé.

Nos remerciements vont également à la présidente du jury, maître de conférences pharmacie galénique **BENNAZIZ.W**, chef du département de Pharmacie à l'université de Saad Dahleb. Nous vous remercions de nous avoir honorés en présidant ce jury.

Docteur **DJELLOULI.S**, maître assistant en pharmacologie à l'université Saad Dahleb de Blida vivement remercié d'avoir examiné ce travail et fait partie de ce jury pour enrichir notre modeste travail.

Nous remercions également le Professeur **BRADAI**, spécialiste en hématologie et chef de service d'hématologie au Centre anti-cancer Blida. Vous nous avez fait un grand honneur en acceptant de nous confier ce travail. Madame **GHEUZZLANE.S**, Professeur en hématologie au Centre anti-cancer du Blida, nous remercions également de nous avoir aidés tout au long de notre stage pratique.

Nous voudrions aussi exprimer nos reconnaissances envers nos familles, amis et collègues qui ont apporté leur soutien moral et intellectuel tout au long de notre cursus.

Merci...

Dédicaces

Avec humilité et gratitude, je dédie ce modeste travail :

À ma grand-mère paternelle, Laaldja Bendouifae, qui n'est plus parmi nous, mais dont l'amour continue de m'inspirer chaque jour. Tes souvenirs restent gravés dans mon cœur.

À mon oncle Kada Azzouzi, parti trop tôt, dont la générosité et l'amour inconditionnel ont laissé une empreinte indélébile dans ma vie. Tu me manques énormément.

À ma mère bien-aimée, Fatiha Azzouzi, qui a été mon roc et ma source de soutien moral tout au long de mon cursus. Tes encouragements et ton amour inconditionnel m'ont donné la force de poursuivre mes études avec détermination.

À mon cher père, Amar Tihami, pour son soutien financier infaillible tout au long de mon processus d'apprentissage. Grâce à toi, j'ai pu réaliser ce mémoire et atteindre mes objectifs. Je te suis profondément reconnaissante.

À ma famille, petite et grande, qui ont toujours été là pour moi, m'encourageant et me soutenant dans les moments difficiles. Votre présence précieuse a été un soutien inestimable.

Enfin, à moi-même, pour avoir combattu avec détermination pour réaliser mon rêve. Je suis fière de moi et de chaque pas que j'ai accompli. Ce mémoire est le fruit de mes efforts et de ma persévérance.

Inas

Dédicaces

Aux quatre piliers de ma vie, je dédie mon travail...

A toi ma mère **DJEKEIDEL DAOUIA**, qui as choisi de sacrifier tes propres rêves dans le but de voir les nôtres se réaliser, qui m'a soutenu durant ces années d'étude.

A mon frère **BADREDINE**, mes grands-parents maternels et Ceux qui ont partagé avec moi tous les moments lors de la réalisation de ce travail. Ils m'ont chaleureusement supporté et tout au long de mon parcours.

A ma famille, qui m'ont toujours conseillé dans mes choix et en m'encourageant.

A tous mes chers amis, Que dieu les protège et leur offre la chance et le bonheur.

Saïda

TABLES DES MATERES

LISTE DE TABLEAUX.....	I
LISTE DES FIGURES	II
LISTE DES ABREVIATIONS.....	III
Introduction	I

PARTIE THEORIQUE

Chapitre I : Myélome multiple

I.1 Définition	2
I.2 Historique.....	2
I.3 Epidémiologie	3
I.3.1 A l'échelle mondiale	3
I.3.2 En Algérie.....	3
I.4 Etiologie	4
I.4.1 Agents physiques et chimiques.....	4
I.4.2 Inflammations et les agents infectieux	4
I.4.3 Antécédents.....	4
I.4.4 Héritéité	5
I.4.5 Autres	5
I.5 Physiopathologie	5
I.6 Type de myélome	6
I.6.1 « Un état prémyélomateux » que l'on appelle « gammopathie monoclonale de signification indéterminée » (MGUS/GMSI)	6
I.6.2 Etat « indolent » que l'on appelle « myélome indolent » ou MM asymptomatique.....	7

I.6.3	Myélome symptomatique	7
I.7	Diagnostic	8
I.7.1	Circonstances de découverte.....	8
I.7.2	Critères diagnostiques	9
I.7.2.1	Critères cliniques	9
I.7.2.2	Critère radiologique	10
I.7.2.3	Critères immunologiques	11
I.7.2.4	Critères biologiques	11
I.8	Complication	12
I.8.1	Cytopénies	12
I.8.2	Complications osseuses	12
I.8.3	Complications neurologiques	12
I.8.4	Complications rénales	13
I.8.5	Complications thromboemboliques	13
I.8.6	Infections récidivantes.....	13
I.8.7	Syndrome d’hyperviscosité	13
I.9	Pronostic	13
I.9.1	Classification de salmon et durie	13
I.9.2	Système internationale de classification par stades	15
I.9.2.1	International staging system (ISS).....	15
I.9.2.2	International staging system revise (ISSR)	15
 Chapitre II: Moyens thérapeutiques du myélome multiple		
II.1	Indication au traitement.....	18
II.2	Traitements du MM.....	18
II.3	Traitements spécifiques	18

II.3.1	Glucocorticostéroïdes.....	19
II.3.2	Agents alkylants et leurs apparentés	20
II.3.3	Anthracyclines	22
II.3.4	Inhibiteurs du protéasome	23
II.3.5	Inhibiteurs de l’histone désacétylase (IDHs).....	24
II.3.6	Immunomodulateurs (IMiDs).....	25
II.3.7	Immunothérapie : Les anticorps monoclonaux (Acm)	28
II.4	Traitements symptomatiques	29
II.4.1	Antalgiques.....	29
II.4.2	Radiothérapie.....	29
II.4.3	Hypercalcémie	29
II.4.4	Bisphosphonates	29
II.4.5	Vertébroplastie.....	30
II.4.6	Traitement de l’anémie	31
II.4.7	Traitement du syndrome d’hyperviscosité	31
II.4.8	Traitements anti infectieux	31
II.4.9	Prophylaxie et traitement des thromboses.....	32
II.4.10	Traitement de l’insuffisance rénale.....	32
II.5	Greffe de cellules souches hématopoïétiques (GCSH)	33
II.5.1	Définition	33
II.5.2	Types de greffe pour le myélome multiple	33
II.5.2.1	Autogreffe de CSH.....	33
II.5.2.2	Allogreffe de CSH.....	34
Chapitre III : Prise en charge dumyérome multiple		
III.1	Notions générales sur les protocoles thérapeutiques	34

III.1.1	Définition	34
III.1.2	Détermination d'un Protocole	34
III.2	Protocoles Thérapeutiques du MM.....	35
III.2.1	Définition	35
III.2.2	Protocoles Thérapeutiques	35
III.2.3	Choix du Protocole Thérapeutique	36
III.2.3.1	Facteurs liés aux patients	37
III.2.3.2	Facteurs liés au MM.....	37
III.3	Prise en charge thérapeutique	37
III.3.1	Les Objectifs du Traitements	37
III.3.2	Stratégie Thérapeutique	38
III.3.2.1	Patients asymptomatiques.....	38
III.3.2.2	Patients symptomatique	38
III.3.2.3	MM réfractaire ou rechute	40
III.4	Critères de Réponse Thérapeutique	40
III.5	Evaluation de la survie	42
III.6	Education thérapeutique	43
Chapitre IV : Effets indésirables du traitement du myélome multiple		
IV.1	Polyneuropathie périphérique.....	44
IV.1.1	Définition et symptômes.....	44
IV.1.2	Médicaments impliqués	45
IV.1.2	Prise en charge	46
VI.2	Troubles hématologiques	50
VI.2.1	Définition et symptôme	50
VI.2.2	Médicaments impliqués	50

VI.2.3	Prise en charge	51
IV.3	Troubles cardiaques	51
VI.3.1	Définition et symptômes.....	51
VI.3.2	Médicaments impliqués.....	51
VI.3.3	Prise en charge	53
IV.4	Accidents thromboemboliques	54
IV.4.1	Définition et symptômes.....	54
IV.4.2	Médicaments impliqués.....	54
IV.4.3	Prise en charge	55
IV.5	Toxicité cutanée.....	56
IV.5.1	Définition et symptômes.....	56
IV.5.2	Médicaments impliqués.....	58
IV.5.2	Prise en charge	59
IV.6	Toxicité digestive.....	59
IV.6.1	Diarrhée	59
IV.6.1.1	Définition et symptômes	59
IV.6.1.2	Médicaments impliqués.....	60
IV.6.1.3	Prise en charge.....	61
IV.6.2	Constipation	61
IV.6.2.1	Définition et symptômes	61
IV.6.2.2	Médicaments impliqués.....	61
IV.6.2.3	Prise en charge.....	62
IV.7	Risque d'infection.....	63
IV.7.1	Définition et symptômes	63
IV.7.2	Médicaments impliqués	63

IV.7.3	Prise en charge.....	63
--------	----------------------	----

PARTIE PRATIQUE

I.	Objectifs de l'étude	65
I.1	Objectif principale.....	65
I.2	Objectifs secondaires	65
II.	Matériels et méthodes.....	66
II.1.	Description de l'étude et de la population	66
II.1.1.	Type de l'étude.....	66
II.1.2.	Durée et lieu de l'étude.....	66
II.1.3.	Choix de la population.....	66
II.2.	Elaboration d'un programme d'étude	67
II.2.1.	Intégration au sein du service	67
II.2.2.	Recueil des données	67
II.2.3.	Description de la fiche d'exploitation	67
II.2.4	Remplissage des fiches du renseignement des patients.....	71
II.2.5	Consultation des dossiers médicaux.....	71
III.	Résultats	99
III.1	Données liées au patient	99
III.1.1	Répartition selon l'âge	99
III.1.2	Répartition selon le sexe	100
III.1.3	Répartition géographique de la population d'étude.....	100
III.1.4	Répartition selon les comorbidités.....	102
III.1.5	Répartition selon le tabagisme.....	103
III.2	Données liées à la pathologie.....	103
III.2.1	Répartition selon le délai diagnostique	103

III.2.2 Répartition selon la circonstance de découverte.....	104
III.2.3 Répartition selon les manifestations cliniques	106
III.3 Répartition de la population en fonction des paramètres paracliniques	107
III.3.1 Répartition selon le taux d'hémoglobine (Hb)	107
III.3.2 Résultats de l'exploration de la plasmocytose.....	108
III.4 Répartition selon le taux de protidémie totale	109
III.5 L'électrophorèse des protéines sériques (EPS).....	111
III.5.1 Répartition selon l'immunotypage.....	111
III.5.2 Répartition des composants monoclonaux selon le type de la chaîne légère.....	112
III.5.3 Répartition selon le rapport CLL kappa/lambda (rFLC).....	113
III.5.4 le taux d'albumine sérique	114
III.5.5 Répartition selon la protéine de Bence Jones	115
III.6 Répartition selon la calcémie	116
III.7 Répartition selon la créatininémie	117
III.8 Répartition selon la bêta-2-microglobuline	118
III.9 Répartition selon le lactate déshydrogénase (LDH).....	119
III.10 Classification pronostique.....	120
III.11 Répartition selon les schémas thérapeutiques	121
III.11.1 Les schémas thérapeutiques des patients éligibles à l'ASCT.....	121
III.11.2 Les schémas thérapeutiques des patients non éligibles à l'ASCT	122
III.11.3 Rechutes/Réfractaires	122
III.12 Répartition de la population selon le protocole thérapeutique d'induction utilisé.....	123
III.13 Répartition selon l'évolution sous traitement VTD et VCD.....	124
III.14 Les effets indésirables liés au traitement du MM	125
III.14.1 Les effets indésirables liés aux protocoles thérapeutiques d'induction	125

III.14.2 Répartitions des effets indésirables selon les protocoles thérapeutiques d'induction suivis par les patients	127
III.14.3 Répartition selon délai d'apparition des effets indésirables liés aux VTD	129
IV. Discussion	131
IV.1 Comparaison des données liées au patient	131
IV.1.1 L'âge	131
IV.1.2 Le sexe	132
IV.1.3 Répartition géographique	132
IV.1.4 Les comorbidités.....	133
IV.1.5 Le tabagisme.....	133
IV.2 Comparaison des résultats liés à la pathologie	133
IV.2.1 Le délai diagnostique	133
IV.2.2 La circonstance de découverte	134
IV.2.3 Les manifestations cliniques	134
IV.3 Comparaison des résultats selon les données paracliniques	135
IV.3.1 Le taux d'hémoglobine (Hb)	135
IV.3.2 Résultats de l'exploration de la plasmocytose	135
IV.3.3 Le taux de protidémie totale.....	136
IV.4 Comparaison selon l'électrophorèse des protéines sériques (EPS)	137
IV.4.1 L'immunotypage	137
IV.4.2 Répartition des composants monoclonaux selon le type de la chaîne légère.....	137
IV.4.3 Le rapport CLL kappa/lambda (rFLC)	137
IV.4.4 Le taux d'albumine sérique	138
IV.4.4 Répartition selon la protéine de Bence Jones	138
IV.5 la calcémie	139

IV.6 La créatinine	140
IV.7 la bêta-2-microglobuline	140
IV.8 Le lactate déshydrogénase (LDH).....	140
IV.9 Classification pronostique	141
VI.10 Comparaison selon les schémas thérapeutiques	141
VI.10.1 Les schémas thérapeutiques des patients éligibles à l'ASCT	141
VI.10.2 Les schémas thérapeutiques des patients non éligibles à l'ASCT	142
VI.10.3 Rechute/ Réfractaire.....	140
VI.11 Répartition de la population selon le protocole thérapeutique d'induction.....	142
IV.12 Répartition selon l'évolution sous traitement VTD et VCD	143
IV.14 Les effets indésirables liés aux traitements du MM.....	143
IV.14.1 Les effets indésirables liés aux protocoles thérapeutiques d'induction	143
IV.14.2 Répartitions des effets indésirables selon les protocoles thérapeutiques d'induction suivis par les patients	144
IV.14.3 Répartition selon délai d'apparition des effets indésirables liés aux VTD	145
Conclusion	146
Références	148
<i>Annexes</i>	165
Résumé	145

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Critères diagnostiques selon L'IMWG.....	8
Tableau 2 : Critères de CRAB	9
Tableau 3 : Classification du myélome multiple selon Durie et Salmon	14
Tableau 4 : Système international de classification du myélome multiple (2005)	15
Tableau 5 : Système international révisé de classification par stades du myélome multiple.	16
Tableau 6 : Caractéristiques de la Dexaméthasone /Prednisone	20
Tableau 7 : Caractéristiques du Melphaln /Cyclophosphamide.....	21
Tableau 8 : Caractéristiques de la Bendamustine.....	22
Tableau 9 : Caractéristiques de la Doxorubicine.....	23
Tableau 10: Caractéristiques de la Bortézomib.....	24
Tableau 11: Caractéristiques de la Panobinostat.....	25
Tableau 12 : Caractéristiques de Thalidomide /Lenalidomide /Pomalidomide.	27
Tableau 13 : Caractéristiques de la Daratumumab	28
Tableau 14 : Principaux protocoles thérapeutiques du MM	35
Tableau 15 : Critères de réponse et recommandations de l'IMWG concernant la définition des statuts cliniques de progression.....	41
Tableau 16 : Critères de réponse et recommandations de l'IMWG concernant la définition des statuts cliniques de progression.....	41
Tableau 17 : Critères d'évaluation	42
Tableau 18 : Symptômes inauguraux décrits dans le cadre d'une polyneuropathie induite par le traitement du myélome multiple, en fonction du type de fibres atteintes	44
Tableau 19 : Caractéristiques cliniques des polyneuropathies induites par la thalidomide et le bortézomib	46
Tableau 20 : Liste non exhaustive de médicaments qui peuvent entraîner une polyneuropathie périphérique..	47
Tableau 21 : Attitude recommandée en présence d'une polyneuropathie induite par le traitement du myélome.....	48
Tableau 22 : Traitement de la polyneuropathie périphérique	49
Tableau 23 : Manifestations toxiques liées à l'usage des anthracyclines	52
Tableau 24 : Précautions d'administration du carfilzomib	53
Tableau 25 : Facteurs de risque de thrombose à considérer chez un patient traité pour un myélome multiple	54

Tableau 26 : Recommandations en termes de prophylaxie des événements thromboemboliques chez les patients atteints de myélome multiple, en traitement	55
Tableau 27 : Répartition des patients selon l'âge.	99
Tableau 28 : Répartition des patients selon le sexe.	100
Tableau 29 : Tableau illustrant la répartition géographique des patients diagnostiqués au CAC Blida.	101
Tableau 30 : Répartition des patients selon leurs comorbidités.	102
Tableau 31 : Répartition des patients selon le Tabagisme.	103
Tableau 32 : Répartition des patients selon leur délai de diagnostic.	104
Tableau 33 : Répartition des patients selon les circonstances de découverte.	105
Tableau 34 : Répartition des patients selon les manifestations cliniques.	106
Tableau 35 : Répartition des patients selon le taux d'hémoglobine.	108
Tableau 36 : Répartition des patients selon le taux de plasmocytes.	109
Tableau 37 : Répartition des patients selon le taux de protidémie totale.	110
Tableau 38 : Répartition des patients selon les résultats de l'immunotypage.	111
Tableau 39 : Répartition des patients selon le type de la chaîne légère.	112
Tableau 40 : Répartition selon le rapport CLL kappa/lambda.	113
Tableau 41 : Répartition des patients selon le taux d'albumine.	114
Tableau 42 : Répartition des patients selon la protéine de Bence Jones.	115
Tableau 43 : Répartition des patients selon leur calcémie.	116
Tableau 44 : Répartition des patients selon la créatinémie.	117
Tableau 45 : Répartition des patients selon le taux de la β 2-microglobuline.	118
Tableau 46 : Répartition des patients selon le taux de LDH.	119
Tableau 47 : Répartition des patients selon la classification de DURIE et SALMON.	120
Tableau 48 : Répartition selon les schémas thérapeutiques des patients éligibles à l'ASCT.	121
Tableau 49 : Répartition des patients selon le protocole thérapeutique.	123
Tableau 50 : Répartition selon l'évolution sous traitement VTD et VCD.	124
Tableau 51 : Répartition des patients selon les effets indésirables liés aux protocoles thérapeutiques d'induction.	126
Tableau 52 : Répartition des effets indésirables selon les protocoles thérapeutiques d'induction suivis par les patients.	128
Tableau 53 : Répartition selon délai d'apparition des effets indésirables liés aux VTD.	130

Tableau 54 : Les résultats de différentes séries concernant l'âge.	131
Tableau 55 : Les résultats de différentes séries concernant le sexe.	132
Tableau 56 : Variations de la protidémie selon les études.	136
Tableau 57 : Variations de l'immunotypage selon les études.	137
Tableau 58 : Variations de la calcémie selon les études.	139
Tableau 59 : Variations de la protidémie selon les études.	140
Tableau 60 : Stades de Salmon et Durie selon les études.	141

TABLE DES FIGURES

Figure 1 : Tumeur à cellule B mature et développement de la cellule myélomateuse	2
Figure 2 : Nombre et distribution régionale des cas de myélome en Algérie	4
Figure 3 : Manifestations liées à la prolifération tumorale et/ou au composant monoclonal.	6
Figure 4 : Radiographies standards révèlent la présence de lésions ostéolytiques crâniennes associées au myélome.....	10
Figure 5 : Mécanisme d'action des molécules thérapeutiques du myélome multiple.....	19
Figure 6 : les interventions par la cimentoplastie/La cyphoplastie.	30
Figure 7 : Érythème cutané au niveau du bras.	56
Figure 8 : Image de rash sur lénalidomide.....	57
Figure 9 : Syndrome mains et pieds.	58
Figure 10: Fiche d'exploitation.	72
Figure 11: Répartition des patients selon les tranches d'âge.	99
Figure 12: Répartition selon le sexe.	100
Figure 13 : Répartition des patients selon leur wilaya d'origine.....	101
Figure 14 : Répartition des patients selon leurs comorbidités.	102
Figure 15 : Répartition des patients selon le tabagisme.....	103
Figure 16: Répartition des patients selon leur délai de diagnostic.	104
Figure 17: Répartition des patients selon les circonstances de découverte.	105
Figure 18: Répartition des patients selon les manifestations cliniques.	107
Figure 19 : Répartition des patients selon le taux d'hémoglobine.	108
Figure 20: Répartition des patients selon le taux de plasmocytes.....	109
Figure 21: Répartition des patients selon le taux de protidémie totale.....	110
Figure 22: Répartition des patients selon les résultats de l'immunotypage.	112
Figure 23: Répartition des patients selon le type de la chaîne légère.....	113
Figure 24 : Répartition selon le rapport CLL kappa/lambda.	114
Figure 25: Répartition des patients selon le taux d'albumine.	115
Figure 26: Répartition des patients selon la protéine de Bence Jones.....	116
Figure 27: Répartition des patients selon leur calcémie.	117
Figure 28: Répartition des patients selon la créatinémie.	118

Figure 29 : Répartition des patients selon le taux de la β 2-microglobuline.....	119
Figure 30: Répartition des patients selon le taux de LDH.	120
Figure 31: Répartition des patients selon la classification de DURIE et SALMON.....	121
Figure 32: Répartition selon les schémas thérapeutiques des patients éligibles à l'ASCT.	122
Figure 33 : Répartition des patients selon le protocole thérapeutique.....	124
Figure 34: Répartition selon l'évolution sous traitement VTD et VCD.	125
Figure 35: Répartitions des patients selon les effets indésirables liés aux protocoles thérapeutiques d'induction.	127
Figure 36: Répartition des effets indésirables selon les protocoles thérapeutiques d'induction suivis par les patients.	129
Figure 37: Répartition selon délai d'apparition des effets indésirables liés aux VTD.	131

LISTE DES ABREVIATIONS

ACM :	Anticorps Monoclonaux
AND :	Acide Désoxyribonucléique
ASCT :	Autologous Stem Cell Transplant
BMI :	Body Mass Index
CAR-T :	Chimeric Antigen Receptor T-cells
CBC :	Complete Blood Count" en anglais, qui se traduit en français par "Formule Sanguine Complète"
CLL :	Chaînes Légères Libres
CP :	Comprimé
CRAB :	C - Hypercalcémie /R - Insuffisance rénale /A - Anémie /B - Lésions osseuses
CSH :	Cellule Souche Hématopoïétique
DDR :	Durée de Réponse
DKK :	Dickkopf
DM :	Dose Maximale
ECG :	Electrocardiogramme
EP :	Embolie Pulmonaire
EPS :	Electrophorèse des Protéines Sériques
ETE :	Evènements Thrombo-Emboliques
FEVG :	Fraction d'éjection du ventricule gauche
FISH :	Fluorescence In Situ Hybridization (hybridation in situ en fluorescence en français)
G-CSF :	Granulocyte Colony-Stimulating Factor", en français "Facteur de stimulation d colonies de granulocytes
GCSH :	Grefe de Cellules Souches Hématopoïétiques
GMSI :	Gammopathie Monoclonale de Signification Indéterminée
HBPM :	Héparine de Bas Poids Moléculaire
HDAC :	Histone-Désacétylase
HLA :	Human Leukocyte Antigen

IDHs :	Inhibiteurs de l'histone désacétylase
IFNγ :	Interféron Gamma
IL-2 :	Interleukine 2
IMiDs :	ImmunoModulatory Imide Drugs
IMWG :	International Myeloma Working Group
INR :	International Normalized Ratio
IP :	Inhibiteurs du Proteasome
ISS :	International Scoring System
ISSR :	International Staging System Révisé
IVC :	Intraveineuse Continue
IVD :	Intraveineuse Direct
MCP-1 :	Monocyte Chemoattractant Protein-1
Mg :	Milligramme
MGUS :	Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance
MIP1α :	Macrophage inflammatory protein-1 alpha
MM :	Myélome Multiple
MP :	Maladie Progressive
MS :	Maladie Stable
NAN :	Nombre absolu de neutrophils
NDMM :	Newly Diagnosed Multiple Myeloma
NGS :	Next Generation Sequencing (séquençage nouvelle génération en français)
OAF :	Ostéoclaste Activating Factors
OMS :	Organisation mondiale de la Santé
OPG-R :	Récepteur d'osteoprotegerin
PG-CSF :	Period of Granulocyte Colony-Stimulating Factor", en français cycle de G-CSI
PNN :	Polynucléaires neutrophils
PO :	Per-os
RANKL :	Receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand

RC :	Réponse complete
RCP :	Réunion de concertation pluridisciplinaire
RCS :	Réponse Complète Stricte
RP :	Réponse Partielle
RRMM :	Relapsed refractory multiple myeloma
SC :	Sous-cutané
SDF-1 :	Stromal cell-derived factor
SG :	Survie globale
SNP-array :	Single Nucleotide Polymorphism Array (ou puce à SNP en français)
SSE :	Survie sans événement
SSM :	Survie sans maladie
SSP :	Survie sans progression
TBRP :	Très bonne réponse partielle
TCS :	Transplantation de cellules souches
TJP :	Temps jusqu'à progression
TNF :	Tumor Necrosis Factor
TVP :	Thrombose veineuse profonde
Vs :	Vitesse de Sédimentation

Introduction

INTRODUCTION

Les hémopathies malignes connaissent une croissance significative, représentant une part importante des cancers. Parmi ces hémopathies, le myélome multiple (MM) ou maladie de Kahler occupe une place prépondérante, constituant 1% à 2% de l'ensemble des cancers et 10% à 12% des hémopathies malignes. En Algérie, le myélome multiple présente une incidence annuelle estimée à 0,98 cas pour 100 000 habitants, avec un âge médian au diagnostic de 60 ans. [6]

Le myélome multiple est une hémopathie maligne caractérisée par la prolifération anormale de plasmocytes dans la moelle hématopoïétique, entraînant des perturbations dans plusieurs paramètres biologiques et physiologiques. Outre les symptômes tels que les douleurs osseuses, l'asthénie et la susceptibilité accrue aux infections, cette maladie impacte également la production d'anticorps, la fonction rénale et la composition de la moelle osseuse. Les niveaux élevés de marqueurs biologiques comme la bêta-2-microglobuline (β 2M) et le lactate déshydrogénase (LDH) sont utilisés pour évaluer la gravité de la maladie et la réponse au traitement. Des déséquilibres dans les taux de calcium, d'hémoglobine, de créatinine et d'autres composants sanguins peuvent également être observés, soulignant l'importance d'une approche globale dans la prise en charge du myélome multiple. [117]

La prise en charge du myélome multiple repose sur une approche thérapeutique globale qui comprend différentes modalités de traitement. Parmi ces modalités, on retrouve l'immunothérapie utilisant des protocoles tels que le VTD (bortézomib, thalidomide, dexaméthasone) et le VCD (bortézomib, cyclophosphamide, dexaméthasone), ainsi que la transplantation de cellules souches, l'immunothérapie incluant l'utilisation d'anticorps monoclonaux tels que le daratumumab ou l'élotuzumab. Ces traitements sont complétés par des mesures de soutien visant à gérer les symptômes et à prévenir les complications. Le choix du traitement est basé sur plusieurs facteurs, tels que l'âge du patient, les comorbidités, le stade de la maladie, la cytogénétique, la fonction rénale. Ces critères permettent également de déterminer l'éligibilité à la transplantation de cellules souches autologues (ASCT).[26]

Malgré l'efficacité des protocoles thérapeutiques utilisés dans le traitement du myélome multiple, ils peuvent également entraîner des effets indésirables. Ces effets indésirables peuvent varier en gravité et en nature, et ils peuvent avoir un impact sur la qualité de vie des patients et cela pose un nouveau challenge au quotidien pour les médecins.

Par conséquent, nous nous posons les questions suivantes :

- Peut-on décrire les paramètres clinico-biologiques qui présentent des modifications chez les patients atteints de myélome multiple ?
- Quels sont les protocoles thérapeutiques couramment utilisés et quels sont les effets secondaires les plus fréquemment observés chez les patients atteints de myélome multiple ?

Notre mémoire intitulé "Approche globale du myélome multiple : aspects généraux, protocoles thérapeutiques et effets indésirables" se concentre sur une étude approfondie de cette problématique. En nous appuyant sur une revue exhaustive de la littérature scientifique, nous avons réalisé une étude rétrospective basée sur les dossiers médicaux des patients diagnostiqués en 2021 au sein du service d'hématologie du Centre Anti-Cancer (CAC) de Blida. L'objectif principal de cette étude était d'analyser les paramètres clinico-biologiques et d'étudier les effets indésirables les plus fréquemment observés chez les patients atteints de myélome multiple, en fonction des protocoles thérapeutiques utilisés.

Notre mémoire comprendra une partie théorique qui sera structurée en quatre chapitres. :

- Le chapitre I aborde les aspects généraux du myélome multiple.
 - Le chapitre II se focalise sur les notions générales relatives aux protocoles thérapeutiques.
 - Le chapitre III est consacré à la prise en charge globale du myélome multiple et les principaux protocoles thérapeutiques.
 - Enfin, le chapitre IV examine les effets indésirables associés aux traitements du MM et explore les stratégies de prise en charge de ces effets indésirables.
- Une partie pratique de notre étude a consisté en l'analyse des dossiers médicaux des patients, avec l'utilisation d'une fiche d'exploitation pour recueillir les données nécessaires.

Partie théorique

Chapitre I :
Myélome Multiple

I.1 Définition

Le myélome multiple (MM), également connu sous le nom de maladie de Kahler, est une hémopathie maligne classée parmi les tumeurs à cellules B matures. Elle se caractérise par la prolifération anormale de plasmocytes, des cellules spécialisées dans la production d'anticorps, dans la moelle osseuse (Figure 01). Cette prolifération entraîne la sécrétion excessive d'une immunoglobuline monoclonale, généralement de type IgG ou IgA, qui peut causer des dommages aux tissus et perturber les fonctions normales de l'organisme. Le myélome multiple se manifeste par des symptômes tels que des lésions osseuses, une insuffisance médullaire, des infections récurrentes, une hypercalcémie et d'autres complications. [2]

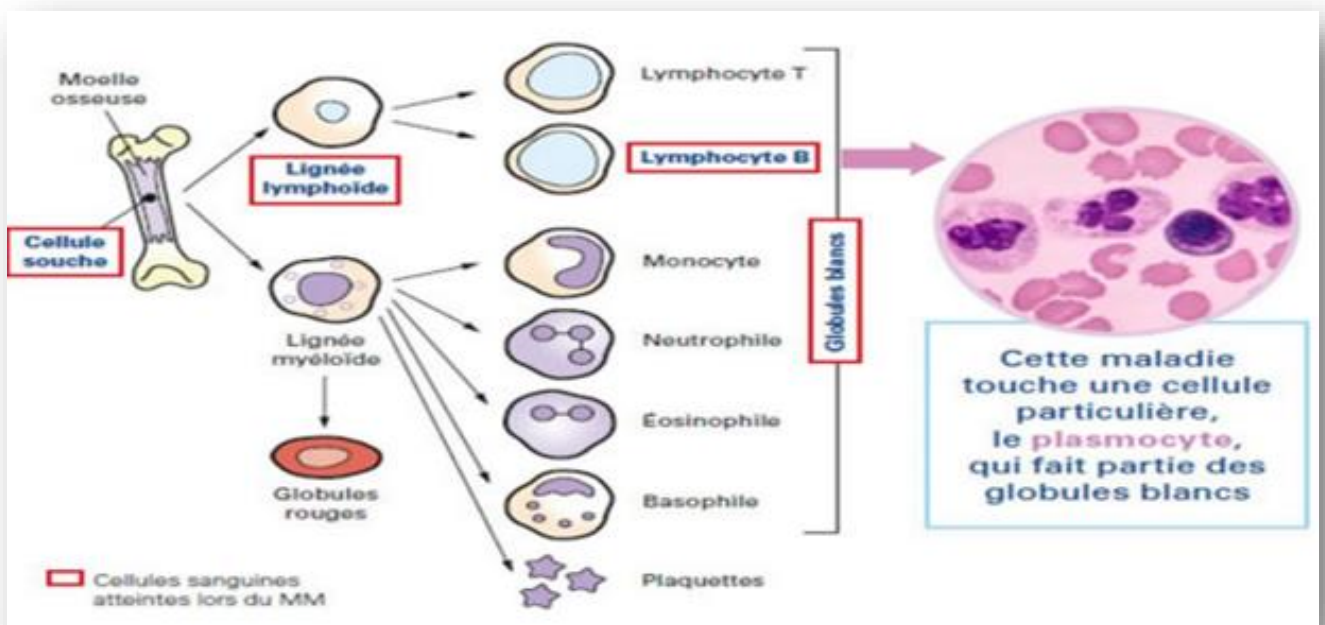


Figure 1 : Tumeur à cellule B mature et développement de la cellule myélomateuse [3]

I.2 Historique

Le myélome multiple (MM) a une longue histoire remontant à des milliers d'années, avec les premières descriptions cliniques au 19^e siècle. Les patients présentaient des fractures osseuses multiples et des anomalies urinaires. En 1873, le terme "myélome multiple" a été utilisé pour décrire les lésions plasmocytaires dans l'os, et en 1889, le professeur Otto Kahler a publié une

description détaillée de la maladie qui porte son nom. Le terme "plasmocyte" a été introduit en 1875, et en 1929, le diagnostic par myélogramme a été établi. Au fil des décennies, des avancées majeures ont été réalisées dans le diagnostic et le suivi du MM grâce aux techniques d'électrophorèse, d'immunoélectrophorèse et d'immunofixation. En 1960, le concept de gammopathie monoclonale a été introduit par Waldenström.[4]

I.3 Epidémiologie

I.3.1 A l'échelle mondiale

Le myélome multiple affecte des milliers de personnes dans le monde, avec une incidence annuelle estimée à environ 86 000 nouveaux cas, ce qui représente environ 0,8 % de tous les nouveaux cas de cancer. Il est le deuxième cancer hématologique le plus répandu après les lymphomes. [5]

L'incidence du myélome multiple varie selon les régions du monde. En Asie, comme en Chine, elle est très faible, avec moins d'un cas pour 100 000 habitants. En Europe, l'incidence annuelle moyenne est d'environ 6 cas pour 100 000 habitants. En Australie, l'incidence est d'environ 6 à 7 nouveaux cas pour 100 000 habitants. En Afrique, les données spécifiques sur l'incidence sont limitées, mais des études suggèrent une incidence plus élevée dans certaines régions d'Afrique du Nord et d'Afrique australe.[6]

I.3.2 En Algérie

En Algérie, Le myélome multiple (MM) est la 2ème hémopathie maligne après les lymphomes non-hodgkiniens. Lors d'une enquête épidémiologique menée par le groupe de myélome « GETMA » (Figure 02), de 1994 à 2005 sur des dossiers médicaux de 12 services d'hématologie, l'incidence du myélome est de 1,1/100 000 habitants par an, un taux qui est légèrement supérieur à celui enregistré en Tunisie (0,7) et au Maroc (1) sur 100 000. Il figure parmi les principales causes de morbidité et de mortalité en Algérie après les maladies cardiovasculaires et l'hypertension artérielle. [7]



Figure 2 : Nombre et distribution régionale des cas de myélome en Algérie. [8]

I.4 Etiologie

L'étiopathogénie exacte du myélome multiple reste inconnue. Les causes de cette maladie ne sont pas encore totalement comprises, mais des chercheurs ont identifié certains facteurs qui peuvent accroître le risque de développer cette affection.[9]

I.4.1 Agents physiques et chimiques

Le MM a été décrit pour la première fois au milieu du 19^{ème} siècle ; Cette époque coïncide avec le début de la révolution industrielle, l'apparition des colorants synthétiques et des produits chimiques organiques, d'où l'idée que les solvants organiques, les rayons ionisants, les herbicides et les insecticides pourraient en être l'étiologie principale. [10]

I.4.2 Inflammations et les agents infectieux

Les inflammations chroniques et les infections peuvent contribuer à l'origine du myélome multiple en stimulant la production excessive d'anticorps par les plasmocytes. Certains virus, comme le VIH et le HHV 8, sont considérés comme des cofacteurs ou inducteurs de la maladie, augmentant le risque chez les individus infectés.

I.4.3 Antécédents

Les gammopathies monoclonales de signification indéterminée (GMSI=MGUS) : deux études ont montré que l'existence d'une gammopathie monoclonale précédait systématiquement

l'apparition du MM et que le composant monoclonal peut être retrouvé plusieurs années avant le diagnostic du MM.[11]. Aussi, la transformation d'un plasmocytome solitaire ou d'une leucémie lymphoïde chronique en MM a été décrite dans la littérature.[12]

I.4.4 Hérité

Le myélome multiple peut présenter une composante familiale dans certains cas, ce qui augmente le risque pour les membres de la famille d'être atteints de la maladie. Cependant, la grande majorité des cas de myélome ne montrent pas d'antécédents familiaux. Dans la plupart des cas, le myélome multiple est caractérisé par des anomalies chromosomiques affectant les plasmocytes malins. Ces altérations génétiques spécifiques à la lignée des lymphocytes B jouent un rôle oncogénique dans le développement de la maladie.[13]

I.4.5 Autres

L'obésité, Le myélome multiple affecte plus souvent les personnes qui ont un indice de masse corporelle (IMC) élevé.

L'origine ethnique, il est également suggéré qu'il existe une composante de prédisposition génétique liée à l'origine ethnique. Par exemple, la population noire américaine présente une incidence plus élevée de myélome multiple par rapport aux autres groupes ethniques.[14]

I.5 Physiopathologie

Le myélome multiple (MM) est caractérisé par la prolifération de plasmocytes anormaux dérivant des lymphocytes B, qui produisent une quantité élevée d'immunoglobuline monoclonale. Cette surproduction de protéine M peut entraîner des complications telles que l'hyperprotidémie, le syndrome d'hyperviscosité et l'hypervolémie plasmatique. La prolifération plasmocytaire altère la lignée médullaire, perturbant l'hématopoïèse normale, inhibant la production d'immunoglobulines polyclonales et entraînant des anomalies immunitaires, favorisant ainsi les infections. De plus, la prolifération plasmocytaire conduit à une ostéolyse importante, provoquant une fragilité osseuse, des fractures pathologiques et une hypercalcémie (**Figure 03**). Le MM peut également se propager à des sites extra-osseux, entraînant des complications et contribuant à la progression de la maladie. [15]

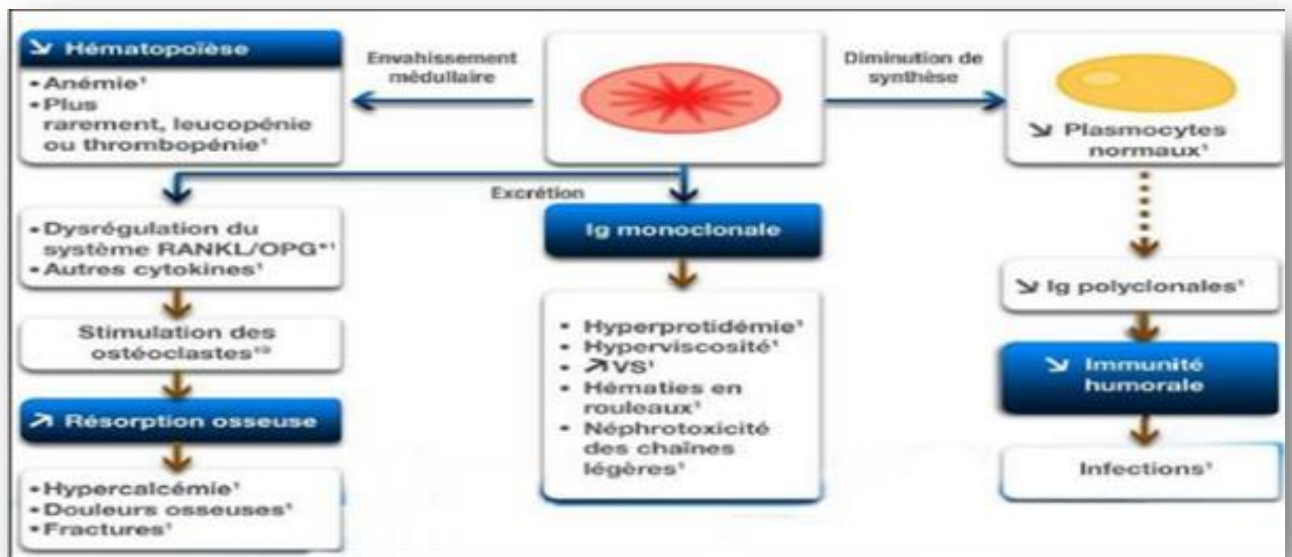


Figure 3 : Manifestations liées à la prolifération tumorale et/ou au composant monoclonal. [16]

I.6 Type de myélome

La distinction entre le myélome multiple et ses formes associées est établie selon les critères spécifiques de l'International Myeloma Working Group (IMWG) (**Tableau 01**). Ces critères permettent d'évaluer les paramètres pronostiques, de différencier les stades de la maladie et de déterminer le pronostic. Habituellement, une phase asymptomatique précède généralement le développement du myélome symptomatique, caractérisée par la présence de protéines monoclonales dans le sérum et/ou une prolifération excessive de plasmocytes dans la moelle osseuse.

I.6.1 « Un état prémyélomateux » que l'on appelle « gammopathie monoclonale de signification indéterminée » (MGUS/GMSI)

Le MGUS (gammopathie monoclonale de signification indéterminée) est cliniquement asymptomatique caractérisée par des cellules plasmiques pré malignes. Il est généralement découvert de manière fortuite lors d'une électrophorèse des protéines effectuée dans le cadre de l'évaluation d'autres conditions telles que l'anémie ou l'hypercalcémie. Dans ces cas, on observe un pic monoclonal de taille modérée. Les principaux critères diagnostiques du MGUS sont les suivants :

- La taille du pic monoclonal, généralement inférieure à 30 g/L.
- Une infiltration plasmocytaire osseuse inférieure à 10 %.
- L'absence de symptômes, ce qui confère au MGUS son caractère asymptomatique.

[17]

I.6.2 Etat « indolent » que l'on appelle « myélome indolent » ou MM asymptomatique

Le myélome multiple asymptomatique, également appelé myélome indolent ou smoldering myeloma (SMM), est défini par la présence d'un pic monoclonal supérieur à 30 g/L ou d'une plasmocytose médullaire supérieure à 10 %. Le SMM se situe à un stade intermédiaire entre le MGUS et le myélome multiple symptomatique. [17]

I.6.3 Myélome symptomatique

Le myélome multiple actif (ou symptomatique) est diagnostiqué chez les patients présentant des symptômes de la maladie ainsi qu'une ou plusieurs des caractéristiques suivantes :

- Présence de protéines monoclonales dans sang ou dans l'urine.
- Plasmocytose médullaire d'au moins 10 %.
- Présence d'une tumeur contenant des cellules myélomateuses (plasmocytome) dans un os ou un tissu mou.
- Présence d'anémie, d'insuffisance rénale ou d'hypercalcémie (taux élevé de calcium dans le sang).
- Présence de lésions ostéolytiques (régions d'affaiblissement de l'os pouvant être observées à la radiographie). [18]

Tableau 1 : Critères diagnostiques selon L'IMWG[19].

Type du MM	Critères diagnostiques
MM symptomatique (actif)	<ul style="list-style-type: none"> -Plasmocytose médullaire $\geq 10\%$ - présence dans le sérum ou des urines d'une protéine monoclonale (sauf dans le cas d'un myélome non sécrétant - présence d'une atteinte organique pouvant être attribuée à la prolifération plasmocytaire, particulièrement critères CRAB
MM asymptomatique	<ul style="list-style-type: none"> -Prolifération plasmocytaire $\geq 10\%$ -et/ou présence d'une protéine sérique monoclonale (IgG ou IgA) ≥ 30 g/l - absence d'une atteinte organique pouvant être attribuée à la prolifération plasmocytaire, particulièrement critères CRAB
MGUS	<ul style="list-style-type: none"> -Plasmocytose médullaire $< 10\%$ - protéine monoclonale < 30 g/L - absence d'une atteinte organique pouvant être attribuée à la prolifération plasmocytaire, particulièrement critères CRAB

I.7 Diagnostic

I.7.1 Circonstances de découverte

Le myélome multiple (MM) est une maladie qui se manifeste de différentes façons. Les symptômes peuvent inclure une altération de l'état général avec fatigue, perte de poids et fièvre, des problèmes liés aux os et aux articulations tels que douleurs et fractures, des complications neurologiques comme des douleurs radiculaires et des compressions de la moelle épinière, une insuffisance rénale aiguë, des infections bactériennes récurrentes, une augmentation de la calcémie, une vitesse de sédimentation élevée ou des anomalies détectées lors de l'électrophorèse des protéines sériques (EPS). Il est important de noter qu'un tiers des patients ne présentent aucun symptôme clinique au moment du diagnostic et que la maladie peut être découverte de manière fortuite, par exemple lorsqu'un pic monoclonal est détecté lors d'une EPS effectuée dans le cadre d'un bilan de santé ou pour une autre pathologie. [20]

I.7.2 Critères diagnostiques

Le diagnostic du myélome multiple (MM) repose sur une combinaison de critères cliniques, radiologiques, immunologiques et biologiques. Ces critères, utilisés en conjonction, permettent d'établir un diagnostic précis de la maladie.[21]

I.7.2.1 Critères cliniques

Les critères cliniques utilisés pour le diagnostic du myélome multiple (MM) sont regroupés sous l'acronyme anglo-saxon de C.R.A.B, permettant ainsi d'établir le diagnostic de cette maladie.

- **Les critères de CRAB**

Depuis 2003, les critères diagnostiques du myélome multiple étaient basés sur les critères de CRAB (calcemia-renal-anemia-bone, en anglais) (**Tableau 01**) :

-« **C** » : **pour hypercalcémie**. Elle est définie par un taux de calcium total supérieur à 2,6 mmol/l. [22]

-« **R** » : **pour insuffisance rénale**. Elle est principalement liée à une néphropathie tubulo-interstitielle par précipitation intra-tubulaire de chaînes légères libres CLL. [23]

-« **A** » : **pour anémie**. Caractérisée par une concentration d'hémoglobine inférieure à 10 g/dL, généralement normochrome normocytaire et arégénérative, provoquant une fatigue, un essoufflement et une faiblesse générale.[24]

-« **B** » : **pour atteinte osseuse**. Qui se caractérisent par des douleurs osseuses persistantes et non soulagées par le repos ou les analgésiques courants, des fractures spontanées, une faiblesse osseuse et une diminution de la mobilité.[25]

Tableau 2 : Critères de CRAB [26] .

C	hypercalcémie > 2,65 mmol/l (> 11,5 mg/dl).
R	Insuffisance rénale : créatininémie > 177 μmol/l (2mg/dl).
A	anémie : hémoglobine < 100 g/l ou < 20 g/l en dessous de la normale.
B	atteinte osseuse (ostéolyse ou ostéopénie)

I.7.2.2 Critère radiologique

- **Radiologie standard**

Les radiographies standards sont essentielles dans la suspicion de myélome multiple, permettant de détecter les lésions osseuses et de rechercher une déminéralisation diffuse.

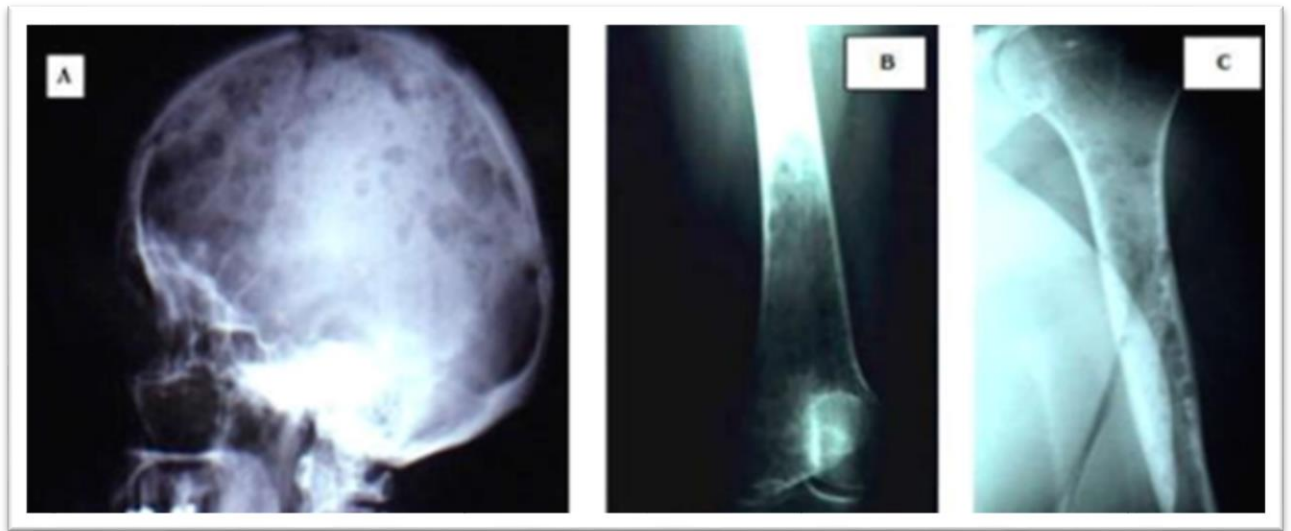


Figure 4 : Radiographies standards révèlent la présence de lésions ostéolytiques crâniennes associées au myélome. [27]

- **L'imagerie par résonance magnétique (IRM)**

L'IRM n'est pas systématiquement utilisée pour diagnostiquer le myélome multiple, mais elle est recommandée dans les cas de suspicion de compression médullaire, de compression radiculaire ou de plasmocytome solitaire.

- **Tomodensitométrie (TDM)**

La TDM est une modalité d'imagerie médicale qui peut être utilisée dans le diagnostic du MM, notamment en cas de douleurs osseuses sans signes radiologiques clairs.

- **Tomodensitométrie par émission de positrons (TEP Scanner)**

Le TEP Scanner est un examen d'imagerie médicale utilisé dans le diagnostic et le suivi du myélome multiple. Il permet de détecter les localisations extramédullaires de la maladie et d'évaluer l'étendue des atteintes osseuses. [28]

I.7.2.3 Critères immunologiques

Les critères immunologiques, tels que l'électrophorèse des protéines sanguines et urinaires, jouent un rôle essentiel dans le diagnostic du myélome multiple en détectant les protéines monoclonales caractéristiques.

- **Electrophorèse des protéines sériques (EPS)**

L'électrophorèse des protéines sériques (EPS) est utilisée pour détecter les gammopathies et la présence de protéines monoclonales caractéristiques du myélome multiple.

- **Immunofixation (IFS) et l'immunoélectrophorèse (IEP) des protéines sériques**

L'immunofixation sérique (IFS) est la technique de référence pour confirmer la présence d'une immunoglobuline monoclonale dans le myélome multiple. Elle permet d'identifier le type de chaînes lourdes (γ , α , μ , δ , ϵ) et de chaînes légères (κ , λ) présentes dans la protéine monoclonale.

- **L'immunophénotypage**

L'immunophénotypage c'est un élément clé du diagnostic des hémopathies malignes en général et particulièrement pour les syndromes lymphoprolifératifs et les leucémies aiguës. Il s'articule dans une démarche multi-disciplinaire avec la biologie moléculaire, la cytologie et la cytogénétique.

I.7.2.4 Critères biologiques

Le diagnostic biologique du myélome multiple (MM) repose sur plusieurs critères :

- L'analyse des globules rouges sur un frottis sanguin et la numération sanguine montrent une anémie caractérisée par des globules rouges en rouleaux, causés par l'hypergammaglobulinémie.

- L'analyse de la vitesse de sédimentation (VS) révèle une élévation supérieure à 100 mm/h, reflétant l'hyperprotidémie et le déséquilibre protidique.

- Le dosage des protéines sériques permet de détecter une augmentation de la protidémie, dépassant 100 g/l, due à l'augmentation de la masse protéique constituée d'immunoglobulines circulantes.

- Le myélogramme, réalisé par une ponction médullaire, confirme le diagnostic en montrant une prolifération plasmocytaire supérieure à 10% des cellules nucléées, et permet également une analyse cytogénétique utilisée comme facteur pronostique.
- D'autres examens biologiques sont réalisés pour détecter d'éventuelles complications ou évaluer le pronostic, tels que le dosage de la calcémie pour rechercher une hypercalcémie, le dosage de la créatininémie pour évaluer la fonction rénale, ainsi que le dosage de la b2-microglobuline, de la protéine C-réactive (CRP) et du lactate déshydrogénase (LDH), qui servent de marqueurs pronostiques.

I.8 Complication

I.8.1 Cytopénies

- L'anémie : qui peut être encore majorée par la chimiothérapie.
- La leucopénie et la thrombopénie peuvent être exacerbées sous l'effet de la chimiothérapie, en particulier au stade avancé de la maladie.
- Une insuffisance médullaire peut progresser jusqu'à une pancytopenie complète, résultant de l'augmentation de la masse tumorale et aggravée par les traitements chimiothérapeutiques administrés [29].

I.8.2 Complications osseuses

Les fractures osseuses et l'hypercalcémie sont des complications fréquentes du myélome multiple. En particulier, les fractures vertébrales accroissent le risque de compression médullaire.

I.8.3 Complications neurologiques

L'atteinte neurologique majeure dans le myélome multiple est souvent due à une compression médullaire résultant de fractures vertébrales, d'une épидурite tumorale ou d'une infiltration plasmocytaire. Les neuropathies périphériques sont également des complications neurologiques fréquentes. [30]

I.8.4 Complications rénales

Les complications rénales sont fréquentes dans le myélome multiple (MM), allant d'une élévation de la créatinine à une insuffisance rénale terminale. L'insuffisance rénale est associée à une charge tumorale plus importante.[31]

I.8.5 Complications thromboemboliques

Les thromboses constituent une complication fréquente du myélome multiple. Les mécanismes sous-jacents incluent la sécrétion de cytokines pro-inflammatoires et la présence d'immunoglobulines pro-thrombotiques, augmentant ainsi le risque de formation de caillots sanguins.[32]

I.8.6 Infections récidivantes

L'hypogammaglobulinémie polyclonale favorise les infections bactériennes récidivantes, en particulier les infections de la sphère ORL et pulmonaires.[29]

I.8.7 Syndrome d'hyperviscosité

Le syndrome d'hyperviscosité est une complication rare du myélome multiple, associée à un taux élevé de composant monoclonal sérique. Les manifestations cliniques comprennent des troubles neurosensoriels, des symptômes neuropsychiques et des saignements. [33]

I.9 Pronostic

Le MM est une maladie dite hétérogène, le pronostic vital est variable, il y a des patients qui vivent plus de dix ans alors que d'autres décèdent rapidement, en un ou deux ans. Différentes caractéristiques liées au patient, à la maladie et au traitement ont été identifiées pour aider à prédire l'évolution de la maladie.[34]

I.9.1 Classification de Salmon et Durie

Cette classification historique, développée en 1975, permettait d'évaluer la masse tumorale du myélome multiple en se basant sur des critères cliniques, radiologiques et biologiques tels que l'hémoglobine, la calcémie, la créatinine, les taux de protéine monoclonale sérique et urinaire, ainsi que le nombre de lésions osseuses. Les patients étaient classés en stade I, II ou III en fonction de l'atteinte de ces éléments, et également en sous-groupes A ou B en fonction du niveau de créatinine.[35].

Tableau 3 : Classification du myélome multiple selon Durie et Salmon [36] .

	Critères
Stade 1	<p>Myélome de faible masse tumorale Présence de tous les critères suivants : Hémoglobine > 10 g/dl Calcémie < ou = 3 mmol/l Os normal ou un seul plasmocytome osseux Faible taux d'immunoglobuline monoclonale : IgG sérique < 50 g/l IgA sérique < 30 g/l Protéinurie monoclonale < 4 g/24 h</p>
Stade 2	<p>Myélome de masse tumorale intermédiaire Regroupe les myélomes multiples ne répondant ni aux critères de stade I, ni aux critères de stade III</p>
Stade 3	<p>Myélome de forte masse tumorale Présence d'un ou plusieurs des critères suivants : Hémoglobine < 8,5 g/dl Calcémie > 3 mmol/l Atteinte ostéolytique multiple Taux élevé d'immunoglobuline monoclonale : IgG sérique > 70 g/l IgA sérique > 50 g/l protéinurie monoclonale > 12 g/24 h</p>
	Sous-classification selon la fonction rénale
A	Créatinine < 20 mg/l
B	Créatinine > ou = 20 mg/l

Cependant, la classification historique de Durie et Salmon n'est plus couramment utilisée et a été remplacée par de nouveaux scores pronostiques tels que l'ISS (International Scoring System) et l'ISS révisé.

I.9.2 Système internationale de classification par stades

I.9.2.1 International staging system (ISS)

Le score pronostique international ISS, élaboré en 2005 par l'IMWG, permet d'évaluer le pronostic du myélome multiple en se basant sur le taux sérique de β 2-microglobuline et l'albuminémie. L'ISS classe les patients en 3 groupes à risque différents, avec des variations significatives des médianes de survie.[37]

Tableau 4 : Système international de classification du myélome multiple (2005) [37].

Stade	Critères	Survie (médiane)
I	Bêta2-m < 3,5 mg/l + albuminémie > ou = 35 g/l	62 mois
II	Ni stade I, ni stade III	44 mois
III	Bêta2-m > ou = 5,5 mg/l	29 mois
Bêta2-m : bêta2-microglobulinémie sérique		

I.9.2.2 International staging system revise (ISSR)

Le score ISS révisé, publié en 2016 par consensus de l'IMWG, intègre des paramètres supplémentaires tels que le dosage sérique des LDH (lactates déshydrogénases) et les caractéristiques cytogénétiques des plasmocytes, évaluées par des techniques telles que l'hybridation fluorescente in situ (FISH), l'analyse de polymorphismes nucléotidiques simples (SNP-array) ou le séquençage de nouvelle génération (NGS). Cette mise à jour permet une meilleure évaluation pronostique du myélome multiple.(**Tableau 05**) [38].

Tableau 5 : Système international révisé de classification par stades du myélome multiple [39].

Stade	Critères	Survie à 5 ans (%)
I	Bêta-2 microglobuline < 3,5 mcg/mL (< 297 nmol/L) <i>et</i> Albumine sérique ≥ 3,5 g/dL (≥ 35 g/L) LDH normale Anomalies cytogénétiques à risque standard par FISH (fluorescence in situ hybridization [fluorescence par hybridation in situ])	82
II	Pas de stade I ou III	62
III	bêta-2 Microglobuline ≥ 5,5 mcg/mL (466 nmol/L) Anomalies cytogénétiques à haut risque par FISH (fluorescence in situ hybridization [fluorescence par hybridation in situ]) LDH élevée	40

Chapitre II:

Moyens thérapeutiques du myélome multiple

Pendant des décennies, le traitement du myélome multiple (MM) était les agents alkylants, principalement melphalan et cyclophosphamide, et les corticoïdes à hautes doses. Au cours des dernières années, Le traitement a profondément évolué avec l'arrivée de nouvelles molécules dont les principales classes thérapeutiques sont les inhibiteurs du protéasome, les agents immunomodulateurs (IMiDs) et, plus récemment, les anticorps monoclonaux qui ont considérablement amélioré la prise en charge thérapeutique des patients.

II.1 Indication au traitement

Un traitement est indiqué chez les patients qui présentent un myélome symptomatique (stades II et III selon Salmon et Durie, ou stade I avec lésion osseuse symptomatique). En revanche, aucun bénéfice n'a pu être démontré à ce jour en traitant des patients porteurs d'un myélome asymptomatique, de faible masse tumorale (stade I). Certains de ces myélomes peuvent ne pas évoluer durant plusieurs années.[40]

II.2 Traitements du MM

Les traitements du myélome multiple comprennent :

- Traitements spécifique antitumoral s'adresse aux myélomes symptomatiques, il a pour but du contrôler la prolifération des cellules myélomateuses. Le choix du traitement est adapté à des différents facteurs.
- Traitements symptomatiques pour traiter les symptômes liés aux thérapies du MM ou la maladie elle-même pour assurer une meilleure qualité de vie possible.
- La greffe de cellules souches hématopoïétiques (GCSH).

II.3 Traitements spécifiques

Aujourd'hui, de multiples classes thérapeutiques avec des mécanismes d'action distincts sont disponibles pour le traitement du myélome multiple.

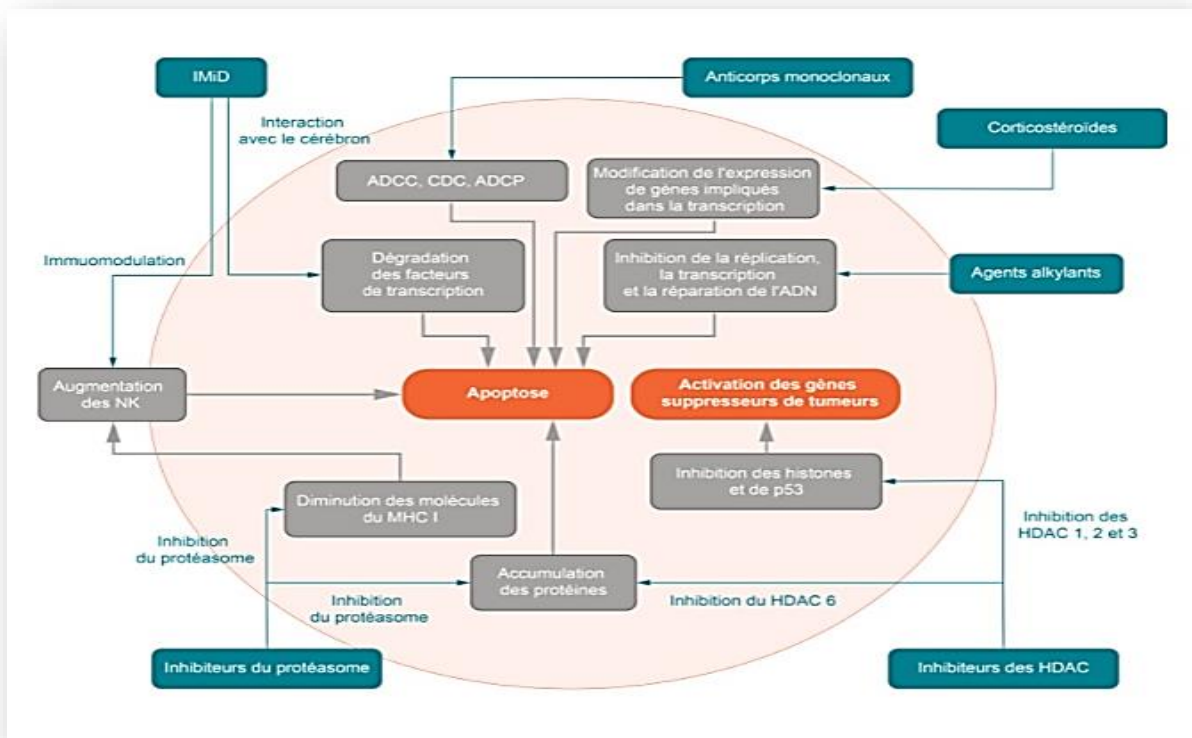


Figure 5 : Mécanisme d'action des molécules thérapeutiques du myélome multiple. [41]

II.3.1 Glucocorticostéroïdes

Les glucocorticostéroïdes agissent en modulant l'expression de gènes impliqués dans la transcription ce qui peut inhiber la croissance cellulaire et induire l'apoptose. **Le prednisone** et **la dexaméthasone** prescrits dans les phases initiales par exemple pour les personnes éligibles recevront alors une thérapie d'induction combinant généralement bortézomib, dexaméthasone et thalidomide, et dans le cadre d'une rechute/réfractaire continuent à être fortement utilisés. Les glucocorticoides en monothérapie, seule la moitié des patients répondent.[42][43] La Dexamethasone est le glucocorticoïde le plus largement utilisée, à haute dose seule permet une réponse chez 45% des patients atteints, cependant son emploi à posologie élevée peut induire une faiblesse marquée et un risque accru aux infections opportunistes, d'où la préférence du protocole de polychimiothérapie.[44]

Tableau 6 : Caractéristiques de la Dexaméthasone [45]/Prednisone [46].

Médicament	Forme / Dosage	Posologie	Effet Indésirable
Dexaméthasone	-Cp : 40 mg -Solution injectable en ampoule : 20 mg/5 ml	40 mg/j	<p>-Désordres hydro-électrolytiques : rétention hydrosodée, hypertension artérielle</p> <p>-Troubles digestifs : ulcères gastroduodénaux, perforations et hémorragies digestives</p> <p>-Troubles neuropsychiques : insomnie, excitation.</p> <p>-Troubles oculaires : certaines formes de glaucome et de cataracte.</p> <p>-Troubles endocriniens et métaboliques : diminution de la tolérance au glucose, révélation d'un diabète latent</p> <p>-Troubles musculo-squelettiques : atrophie musculaire précédée par une faiblesse musculaire, ostéoporose,</p> <p>-Infections : masquer les signes et aggraver les infections existantes.</p>
Prednisone	-Cp 50 mg	-60 mg/m ² / jour	

II.3.2 Agents alkylants et leurs apparentés

Utilisés depuis longtemps, représentait le traitement initial du myélome multiple parmi eux il y a les médicaments alkylants constituent la plus ancienne classe de médicaments anticancéreux encore couramment utilisés [47], se lient à l'ADN et inhibent la réplication, la transcription et la réparation induisant à l'apoptose des cellules tumorales, les chefs de file de cette classe sont :

- **Melphalan (Alkeran®)** : son administration orale avec le prednisone comme immunosuppresseur contre le MM a été décrite pour la première fois par Alexanian et al.

en 1969 [48]. L'utilisation du melphalan à haute dose de 200 mg/m² associée à une ASCT (Autologous Stem Cell Transplant) est considérée comme le standard de traitement pour les patients atteints de MM âgés de moins de 65 ans. Le melphalan est sécurisé chez certains patients âgés atteints de NDMM (Newly Diagnosed Multiple Myeloma), même chez ceux âgés de plus de 70 ans, sans augmentation de la mortalité. [43]

- **Cyclophosphamide (Endoxan®)** : joue un rôle essentiel dans le traitement du myélome multiple depuis près de 50 ans avec mécanisme d'action, qui dépendent de la dose utilisé. À fortes doses de 120 mg/kg jusqu'à plusieurs grammes/kg, il agit comme un agent alkylant, dont la cytotoxicité est médiée par les lésions de l'ADN, mais à faibles doses de 1 à 3 mg/kg, il a des effets immunomodulateurs qui est une option orale bien tolérée, ce qui est important chez les patients âgés lourdement traités et pourrait potentialiser l'activité des composants anticorps et IMiD.[49] Le cyclophosphamide connu pour sa moindre myélotoxicité que le melphalan et il présente un meilleur rapport de sécurité chez les personnes avec une insuffisance rénale.[50]

Tableau 7 : Caractéristiques du Melphaln [51]/Cyclophosphamide [52].

Médicament	Forme / Dosage	Posologie	Effet Indésirable
Melphalan	-Cp 2 mg -Ampoule 50 mg	0,15 à 0,25 mg/kg/j	- Toxicité Hématologique : leucopénie et thrombopénie. - Troubles Digestifs : nausée, vomissement, diarrhée, mucite. Cutanés : éruptions, prurit
Cyclophosphamide	-Poudre pour solution injectable : 1000 mg	-100 à 200 mg/m ² / jour -300 mg/m ² / jour.	- Toxicité Hématologique : neutropénie - Troubles Digestifs : nausée, vomissement, diarrhée -- Téatogénicité : oligo voire azoospermie

-Apparenté d'agents alkylants (Bendamustine) : la bendamustine est une ancienne molécule découverte dans les années 1960 en Allemagne de l'Est. Sa structure chimique est proche de celle des agents alkylants (un agent alkylant bifonctionnel) et des antimétabolites. Elle est souvent utilisée en association avec la prednisone chez le patient âgé (Protocole de type : Bendamustine-Prednisone). Est un agent bien toléré à faible toxicité, qui s'est prouvé une efficacité dans le traitement des rechutes, des cas réfractaires et des nouveaux cas de myélome multiple (MM) en association avec le bortézomib-dexaméthasone (BVD), dont le pronostic est particulièrement sévère. [53]

Tableau 8 : Caractéristiques de la Bendamustine[54].

Médicament	Forme / Dosage	Posologie	Effet Indésirable
Bendamustine	-Poudre pour solution à diluer pour perfusion : 2,5 mg/mL	120-150 mg/m ²	<p>-Toxicité Hématologique : leucopénie, thrombopénie</p> <p>-Troubles Digestifs : nausée, vomissement</p> <p>-Toxicité Neurologique : céphalées</p> <p>-Infections : zona, hépatite B</p>

II.3.3 Anthracyclines

Doxorubicine (Asriamycine®) est un inhibiteur de la topo-isomérase II avec un large spectre d'activité antitumorale, mais leur prescription est limitée par leur cardiotoxicité (la production de radicaux libres est principalement responsable des lésions myocardiques constatées lors de cette toxicité retardée), mais reste utilisée en association dans certains régimes de rattrapage.[55]

Tableau 9 : Caractéristiques de la Doxorubicine. [56]

Médicament	Forme / Dosage	Posologie	Effet Indésirable
Doxorubicine	-Solution pour perfusion : 2 mg/ml	-Monothérapie : 60 à 75 mg/m ² -En association : 30 à 60 mg/m ²	<p>-Toxicité Hématologique : leucopénie, neutropénie, thrombopénie, anémie.</p> <p>-Troubles Digestifs : nausée, vomissement, diarrhée, mucite.</p> <p>-Trouble Cardio-Vasculaire : cardiotoxicité (lésions myocardique)</p> <p>-Troubles Cutanés : Alopécie, érythème, photosensibilisation</p>

II.3.4 Inhibiteurs du protéasome

Le protéasome est localisé dans le noyau et le cytoplasme des cellules eucaryotes et participe au renouvellement et à la dégradation des différentes protéines impliquées dans le contrôle des principales fonctions cellulaires, l'inhibition du protéasome conduit à des signaux divers entraînant un arrêt du cycle cellulaire et pouvant initier l'apoptose et agissent aussi sur les cellules du microenvironnement tumoral[57]. Certains travaux suggèrent que les inhibiteurs du protéasome pourraient empêcher la différenciation et l'action des ostéoclastes responsables de la résorption osseuse dans le myélome multiple et les métastases osseuses.[58] Le premier inhibiteur du protéasome, **le bortézomib**, a été introduit en pratique clinique pour les patients atteints de myélome multiple en rechute ou réfractaire. Aujourd'hui, d'autres inhibiteurs du protéasome ont fait leur apparition, **carfilzomib** et **Ixazomib**. [57] Les inhibiteurs du protéasome (IP), surtout le carfilzomib, présentent une toxicité cardiaque spécifique, se manifestant notamment par une hypertension artérielle, une insuffisance cardiaque, ou des épisodes d'arythmie.[59]

Tableau 10: Caractéristiques de la Bortézomib. [60]

Médicament	Forme / Dosage	Posologie	Effet Indésirable
Bortézomib	-Poudre pour solution injectable 1mg	-1,3 mg/m ² x 1 / jour	<p>-Toxicité Hématologique : anémie, thrombopénies</p> <p>-Toxicité Neurologique : dysesthésie, neuropathie périphérique sensitive, Névralgie</p> <p>-Toxicité Cardio-Vasculaire : arythmie, insuffisance cardiaque, fibrillation cardiaque</p>

II.3.5 Inhibiteurs de l'histone désacétylase (IDHs)

Les IDHs constituent une nouvelle classe d'agents dans le MM. Les histones acétyltransférases et les HDACs sont des enzymes qui contrôlent le statut d'acétylation des protéines et affectent un large éventail de processus physiologiques, notamment la régulation du cycle cellulaire, l'apoptose et le repliement des protéines.[61] Dans le MM, l'inhibition de la désacétylation des histones entraîne des lésions de l'ADN et favorise l'apoptose et l'arrêt du cycle cellulaire.[62]Le **panobinostat**est le seul IDH approuvé pour le traitement du RRMM ; il est indiqué en association avec le bortézomib et la dexaméthasone chez les patients ayant reçu au moins deux lignes de traitement antérieures comprenant le bortézomib et un IMiD.[63]

Tableau 11: Caractéristiques de la Panobinostat. [64]

Médicament	Forme / Dosage	Posologie	Effets Indésirables
Panobinostat	-gélule : 10 mg 15 mg 20 mg	-20 mg /jour	<p>-Toxicité Hématologique : anémie, pancytopénie</p> <p>-Toxicité Cardiaque : allongement de l'intervalle QT</p> <p>-Infections : infection des voies respiratoires supérieures, pneumonie</p> <p>-Troubles Digestifs : nausée, vomissement, diarrhée, perte d'appétit</p>

II.3.6 Immunomodulateurs (IMiDs)

Les IMiDs ont des effets pléiotropiques sur les cellules myélomateuses et d'autres cellules immunitaires ; effets anti-tumoraux directs et indirects : immunomodulateurs, anti-angiogéniques, anti-inflammatoires et anti-prolifératifs liés à l'inhibition de la production de la TNF α , la stimulation des lymphocytes T et l'induction des sécrétions d'IFN γ et d'IL-2. Les IMiDs comprennent [65]:

-Thalidomide : initialement commercialisée dans les années 1950 comme traitement sédatif-hypnotique et comme antiémétique chez la femme enceinte. La thalidomide avait été retirée du marché en 1962, suite à des effets tératogènes importants [66]. Mais avec la mise en évidence des propriétés anti-angiogéniques de la thalidomide occupent une place dans le traitement du MM,

-Lénalidomide est largement utilisé dans le traitement des patients nouvellement diagnostiqués, admissibles ou non à une greffe, dans le cadre d'un traitement d'entretien après une greffe et dans le cas d'une rechute ou d'une réfraction.

-Pomalidomide est actuellement utilisé dans le cadre d'une rechute ou d'une réfraction.[67] Tous les IMiD sont des analogues structurels de la thalidomide sont donc

tératogènes, Une éducation adéquate des patients et des mesures contraceptives sont obligatoires.

L'augmentation du risque d'évènements thromboemboliques (ETE) est un effet secondaire commun aux deux IMiDS. Si leur utilisation en monothérapie est peuthrombogène, leur association avec la dexaméthasone augmente significativement ce risque justifiant l'utilisation d'une prophylaxie.

Tableau 12 : Caractéristiques de Thalidomide [68] /Lenalidomide [69]/Pomalidomide [70].

Médicament	Forme / Dosage	Posologie	Effet Indésirable
Thalidomide	-gélule : 50 mg	-200 mg x 1/jour	<p>-Toxicité Neurologique : neuropathies périphériques, somnolence, vertiges</p> <p>-Toxicité Cardio-Vasculaire : accidents thromboemboliques veineux (thrombose veineuse profonde, embolie pulmonaire)</p> <p>-Térogénicité : effets térogéniques (phocomélie)</p>
Lenalidomide	-gélule : 2.5 mg 5 mg 7,5 mg 10 mg 15 mg 20 mg 25 mg	-10 à 25 mg x 1/jour	<p>-Toxicité Hématologique : anémie, neutropénie, thrombopénies</p> <p>-Toxicité Neurologique : paresthésies, dysesthésies</p> <p>-Toxicité Cardio-Vasculaire : thrombose veineuse, embolie pulmonaire, insuffisance cardiaque</p> <p>- Effets Térogéniques</p>
Pomalidomide	-gélule : 1 mg 2 mg 3 mg 4 mg 4 mg	- 4 mg x 1 /jour	<p>-Toxicité Hématologique : anémie, neutropénie, neutropénie fébrile, thrombopénie</p> <p>-Troubles Digestifs : nausée, vomissement, diarrhée</p> <p>-Infections : Pneumonie Sepsis Zona</p> <p>- Effets térogéniques</p>

II.3.7 Immunothérapie : Les anticorps monoclonaux (Acm)

L'immunothérapie est une approche thérapeutique qui consiste à manipuler le système immunitaire d'un patient pour lutter contre sa maladie ou prévenir son apparition.

La stratégie la plus répandue actuellement est l'utilisation d'anticorps monoclonaux dirigés contre des antigènes tumoraux spécifiquement exprimés par les cellules myéломateuses : le CD38 (daratumumab, isatuximab) et le SLAMF7 (élotuzumab). Ils permettent de recruter les cellules de l'immunité innée et adaptative pour détruire les cellules tumorales. **Le daratumumab et l'élotuzumab** ont tous les deux été approuvés par l'Agence Européenne des Médicaments (AEM) dans le traitement de première ligne et de la rechute du MM.[71]

Différentes approches intéressantes sont actuellement à l'essai, comme la vaccination peptidique, les anticorps bispécifiques qui combinent une cible sur le plasmocyte tumoral et une cible sur un effecteur immunitaire et des lymphocytes reprogrammés (CAR-T, « chimeric antigen receptor T cells »). Ces derniers sont des lymphocytes T génétiquement modifiés par des technologies d'ingénierie cellulaire et dotés d'un récepteur spécifique qui reconnaît les cellules malignes exprimant l'antigène cible.[72]

Tableau 13 : Caractéristiques de la Daratumumab [73].

Médicament	Forme / Dosage	Posologie	Effets Indésirables
Daratumumab	-Solution injectable : 1800 mg /15 ml	-1 800 mg x1 / jour	-Toxicité Hématologique : anémie, thrombopénie -Toxicité Neurologique : céphalée, neuropathie périphérique sensitive -Toxicité Cardiaque : hypertension artérielle -Troubles Digestifs : nausée, vomissement, diarrhée, perte d'appétit -Infections : infection des voies respiratoires supérieures, Pneumonie, Bronchite

II.4 Traitements symptomatiques

Restent essentiels et divers, pour réduire les symptômes et les complications liés à la maladie, peuvent être mis en œuvre, parallèlement aux traitements spécifiques, où avant pour prévenir certaines complications.

II.4.1 Antalgiques

Un traitement antalgique doit être prescrit en cas des douleurs osseuses. Il sera utilisé par palier, selon l'échelle antalgique de l'OMS (Annexe 1).[74]

II.4.2 Radiothérapie

La radiothérapie peut être utilisée à visée antalgique ou décompressive (en cas de compression médullaire).

II.4.3 Hypercalcémie

L'hyperostéoclastose induite par les cellules myélomateuses, la production des cytokines telles que RANKL, TNF, MIP1 α et DKK et la diminution de l'activité ostéoblastique est le principal mécanisme qui explique la survenue de l'hypercalcémie dans le MM qui est la circonstance de diagnostic de 20 % des cas du MM. Le traitement basé sur une hyperhydratation par sérum salé isotonique par voie veineuse, qui permet une réhydratation et l'élimination rapide de l'excès de calcium et les bisphosphonates, qui sont des anti-ostéoclastiques, empêchent la destruction anormale des os[75]. Enfin, l'association calcitonine- corticoïdes est également prescrite.[76]

II.4.4 Bisphosphonates

Les bisphosphonates sont des antiostéoclastiques qui inhibent l'activité des ostéoclastes et réduisent de 20 à 60 % la fréquence des événements osseux, même traiter les hypercalcémies et ralentir le développement des lésions ostéolytiques dans le myélome.[77] Donc les maladies myélomateuses doivent prendre un traitement à base d'une bisphosphonate orale (clodronate ou ibandronate) ou parentérale (pamidronate ou zoledronate) pendant leur traitement anti-tumoral.[78]

II.4.5 Vertébroplastie

Traitements adjuvants importants dans la gestion de la maladie, en soulageant rapidement la douleur due au collapsus vertébral. Les techniques utilisées sont :

- la cimentoplastie : injection de ciment acrylique dans un corps vertébral ;
- la kyphoplastie : création d'une cavité au sein d'un corps vertébral à l'aide d'un ballonnet gonflable, puis injection de ciment acrylique dans la cavité. [79]

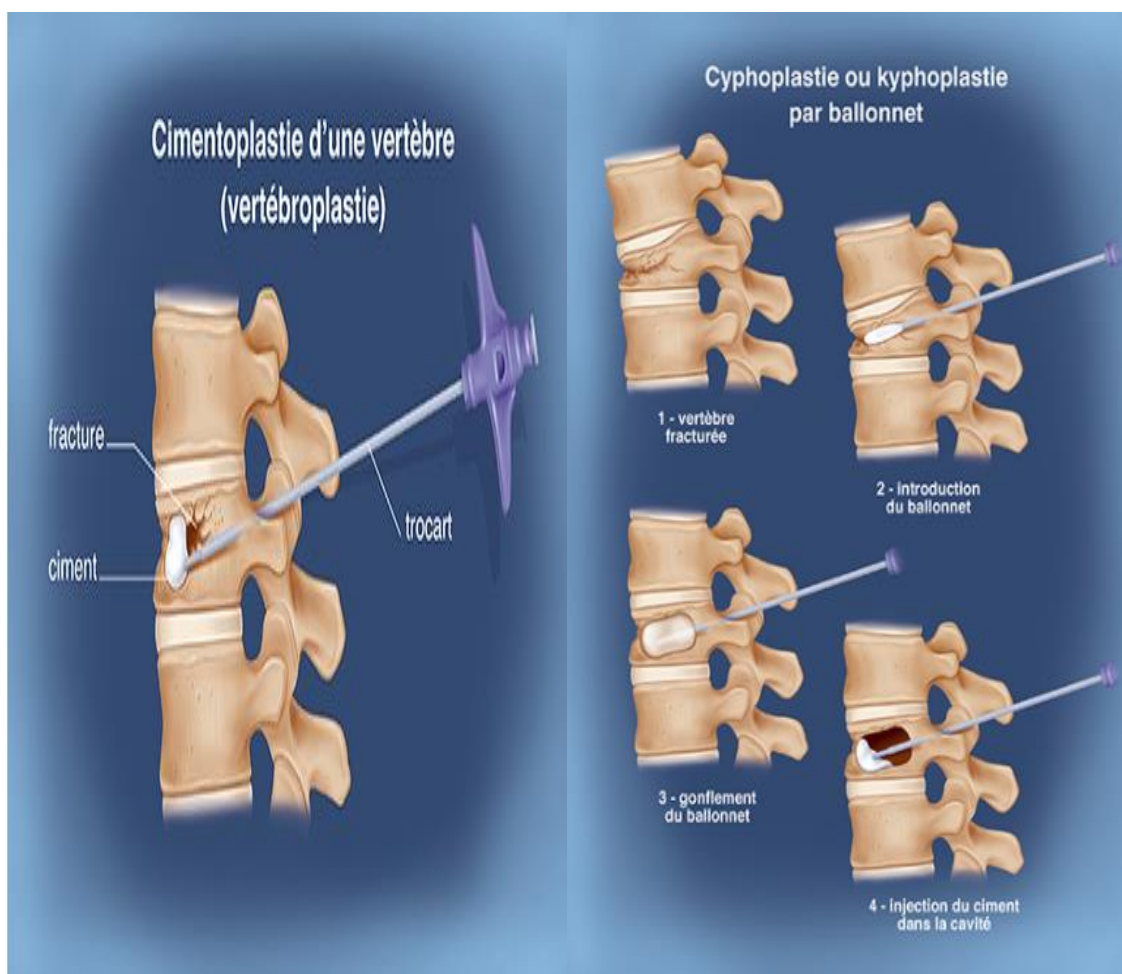


Figure 6 : les interventions par la cimentoplastie/La cyphoplastie. [80]

II.4.6 Traitement de l'anémie

L'anémie est une complication courante chez les patients atteints de myélome multiple (MM) et survient chez plus de deux tiers d'entre eux. Le mécanisme physiopathologique sous-jacent le plus fréquent est l'anémie inflammatoire ou l'anémie de la maladie chronique (ACD), la carence relative en érythropoïétine (EPO) (due en partie à l'insuffisance rénale) et les effets myélosuppresseurs de la chimiothérapie, mais de nombreux autres facteurs peuvent expliquer ou contribuer à l'anémie dans le myélome. Les options de traitement pour les patients anémiques atteints de myélome comprennent les transfusions de globules rouges (GR) et les Agent Stimulant l'Erythropoïèse (ASE) : Eprex® (époétine alfa) ; Aranesp® (darbépoétine alfa) ; Binocrit® (époétine alfa, biosimilaire d'Eprex®) ; Néorecormon® (époétine bêta).[81]

II.4.7 Traitement du syndrome d'hyperviscosité

L'hyperviscosité symptomatique dans le myélome multiple nécessite un traitement rapide : les mesures symptomatiques visent à ne pas augmenter la viscosité du sang, alors que la plasmaphérèse urgente permet de réduire efficacement la concentration de paraprotéine et de soulager les symptômes.[82]

II.4.8 Traitements anti infectieux

Les infections sont une cause importante de morbidité et une cause majeure de décès chez les patients atteints de MM qui présentent une faible réponse immunitaire aux infections et aux vaccins avec un changement dans le spectre d'infections. [83]

Une antibioprophylaxie aux fluoroquinolones est généralement prescrite aux patients qui initient un traitement actif dans les 3 premiers mois suivant le diagnostic. Pour les infections fréquentes ou dans les infections sévères, une supplémentation en immunoglobulines peut être envisagée, avec ou sans antibiothérapie au long cours. Le vaccin antigrippal inactivé et le vaccin antipneumococcique (vaccin antipneumococcique polysidique) doivent être administrés à tous les malades. [83]

Une incidence accrue de zona a été observée dans certains groupes de patients atteints de myélome recevant du bortézomib. Par conséquent, il est préférable d'envisager un traitement antiviral prophylactique en plus du traitement par le bortézomib. Par conséquent, pour les patients recevant du carfilzomib, un inhibiteur du protéasome de deuxième génération, les médicaments antiviraux sont également recommandés à des fins prophylactiques. Selon IDSA (Infectious Diseases Society of America), la prophylaxie antifongique est recommandée pour les patients atteints de neutropénie sévère et prolongée depuis plus de 7 jours. [84]

II.4.9 Prophylaxie et traitement des thromboses

Le MM est une hémopathie maligne au cours de laquelle la survenue de la thrombose est liée à plusieurs facteurs dont les anomalies intrinsèques secondaires à l'activité des plasmocytes malins et à leur microenvironnement médullaire, mais également liée au traitement (thalidomide et lenalidomide) et à la procédure d'autogreffe [85], il est admis actuellement qu'en cas de risque faible de thrombose (âge jeune, absence de cancer, de comorbidité, absence d'antécédents de thrombose) la préférence est dévolue à l'Aspirine®, alors qu'en cas de risque élevé de thrombose (sujet âgé, notion de cancer ou d'hémopathies malignes, notion de syndrome métabolique, notion d'antécédents de thrombose, notion de médicaments «thrombogéniques»), le choix est celui d'une prophylaxie par les HBPM. [86]

II.4.10 Traitement de l'insuffisance rénale

L'insuffisance rénale (IR) est une complication fréquente du myélome multiple (MM), survenant chez 50 % des patients au cours de la progression. Sa persistance a des implications pronostiques importantes. IR pendant MM le plus souvent est associé à une précipitation intratubulaire distale des chaînes légères monoclonales de la néphropathie cylindrique Myélome (NCM). Le traitement de la NCM repose sur des mesures symptomatiques urgentes (alcalinisation, réhydratation, traitement de l'hypercalcémie, arrêt des médicaments néphrotoxiques) associées à une chimiothérapie efficace pour réduire rapidement le développement de CL monoclonale. Deux outils thérapeutiques d'introduction récente pourraient améliorer le pronostic du MM compliqué d'IR : l'utilisation du bortézomib d'une part et, en cas d'IR sévère, l'utilisation de membranes d'hémodialyse de haute perméabilité aux protéines, d'autre part.[87]

II.5 Greffe de cellules souches hématopoïétiques (GCSH)

II.5.1 Définition

Les cellules souches sont des cellules de base qui se transforment en différents types de cellules ayant des fonctions distinctes. Toutes nos cellules sanguines proviennent des cellules souches sanguines, Certaines personnes atteintes d'un myélome multiple recevront une greffe de cellules souches qui sont les patients de moins de 65 ans qui peut recevoir un traitement de chimiothérapie et/ou de radiothérapie de forte intensité dont la première étape consiste à administrer une chimiothérapie à forte dose le melphalan injectable à haute dose (200 mg/m² IV) est le plus couramment utilisé pour détruire toutes les cellules dans la moelle osseuse, y compris les cellules myélomateuses. L'étape suivante consiste à redonner des cellules souches saines (traitées par la cytophérèse) qui proviennent du sang périphérique et pour remplacer les cellules dans la moelle osseuse qui ont été détruites par la chimiothérapie. : L'objectif de l'GCSH est de diminuer la durée, la sévérité e et la toxicité de la myelosuppression induite par la chimiothérapie haute dose et améliore à la fois le taux de réponse et de survie chez les patients atteints de myélome. Cependant, ce type d'approche n'est malheureusement pas curatif.[88][89]

II.5.2 Types de greffe pour le myélome multiple

La transplantation de cellules-souches hématopoïétiques peut être autogreffe (utilisant les propres cellules du patient) ou allogreffe (utilisant des cellules provenant d'un donneur).

II.5.2.1 Autogreffe de CSH

La chimiothérapie à haute dose suivie d'autogreffe des cellules souches hématopoïétiques (ASCT) ont été développées dans les années 1980 et elles sont considérées comme le traitement standard de première ligne chez les patients jeunes (< 65 ans) atteints de MM et éligibles à l'autogreffe depuis les années 1990 .Elle est réalisée par transfusion de cellules souches hématopoïétiques qui proviennent du malade lui-même. Le principe de l'intensification est basé sur la réduction de la charge tumorale avec une chimiothérapie d'induction, suivie de la perfusion de CSH autologues préalablement ingérées. Cette thérapie a considérablement amélioré le taux de rémission complète et la survie médiane, qui est maintenant supérieure à 50 mois.[90]

II.5.2.2 Allogreffe de CSH

L'allogreffe de moelle osseuse n'est généralement proposée que pour les malades âgés de moins de 50 ans ayant un donneur HLA identique. Compte tenu de l'âge médian de survenue du MM (>65 ans) cette stratégie n'est donc proposée qu'à un nombre très limité de malades et la toxicité de la procédure est très lourde avec des taux de décès toxiques élevés liés à la réaction du greffon contre l'hôte et aux complications infectieuses. La comparaison avec l'ACSH ne montre pas de bénéfice de l'allogreffe pour ce qui concerne la survie. L'intérêt pour l'allogreffe a été récemment renforcé par la démonstration d'un effet greffon contre myélome par l'obtention de RC grâce à l'injection de lymphocytes du donneur dans des rechutes post-greffe.[91]

Chapitre III :

Prise en charge du myélome multiple

Compte tenu de l'hétérogénéité du MM, les stratégies thérapeutiques varient d'un patient à l'autre en fonction de plusieurs facteurs. La diversité thérapeutique proposée permet d'établir des protocoles thérapeutiques variés et adaptés conduit à une amélioration de la survie médiane estimée à plus de 5 ans à l'heure actuelle.[92][93]

III.1 Notions générales sur les protocoles thérapeutiques

III.1.1 Définition

En cancérologie, l'association des molécules anticancéreuses et ses modalités d'administration sont définies par un protocole écrit. Le protocole décrit précisément le contexte de prescription de médicaments (principalement, le type de cancer concerné), les médicaments utilisés avec leur dosage et leur mode d'administration (intraveineux, oral), les cycles de traitement (nombre de séances, intervalle entre les séances, toxicité attendue et observée, modifications de traitement), la durée du traitement.[94]

Le protocole est choisi par une équipe pluridisciplinaire composée des professionnels de santé lors d'une réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP).[95]

III.1.2 Détermination d'un Protocole

Le plus souvent un protocole thérapeutique est déterminé en fonction des éléments suivants : [96]

- Type de cancer.
- Etat de santé général et les antécédents médicaux du patient.
- Etendue de la maladie, y compris le grade, le stade et la localisation.
- Capacité du patient à supporter certains médicaments, procédures ou thérapies et ses effets indésirables.
- Perspectives d'évolution de la maladie
- Opinion ou la préférence du patient.

III.2 Protocoles Thérapeutiques du MM

III.2.1 Définition

Le traitement du myélome est basé sur des associations thérapeutiques (en bi- ou trithérapie), que l'on appelle protocoles de traitement afin de renforcer la pression sélective sur les différents sous-clones tumoraux. Cette association de médicaments consiste généralement en une combinaison de 2 à 3 drogue : un agent alkylant, une molécule de thérapie ciblée et un corticoïde.[97] Les associations de quatre drogues ne sont pas recommandées : il n'y a pas de preuve qu'elles soient plus efficaces, et la toxicité est accrue.[98]

III.2.2 Protocoles Thérapeutiques

Les principaux protocoles thérapeutiques utilisés dans le myélome résumés dans le tableau (14) :

Tableau 14 : Principaux protocoles thérapeutiques du MM. [99][100]

Protocole	Molécule	Posologie
VTD	- Bortézomib (Velcade®) -Thalidomide -Dexamethasone	- 1 mg/m ² J1 J4 J8 J11 IV - 100 mg/j po en continu - 40 mg/j J1 à J4 et J8 à J11 IV
VCD	- Bortézomib (Velcade®) -Cyclophosphamide -Dexamethasone	- 1 mg/m ² J1 J8 J15 J22 IV - 300 mg/m ² (500 mg max) J1 J8 +/-J15 IV - 40 mg/j J1 à J4 IV
VAD classique	- Oncovin (Vincristine®) -Adriblastine -Dexamethasone	-0,4 mg/j J1 à J4 IVC -9 mg/m ² /j J1 à J4 IVC -40 mg/j J1 à J4 IV
VAD Bolus	- Oncovin (Vincristine®) -Adriblastine -Dexamethasone	-1,6 mg J1 IVD -36 mg/m ² J1 IVD -40 mg/j J1 à J4 IV
VRD	- Bortézomib (Velcade®) - Lenalidomide (Revlimid®) -Dexamethasone	- 1,3 mg/m ² J1 J4 J8 J11 IV - 25 mg/J J1-J21 - 40 mg/J J1 à J4, J8 à J11 IV
VD	- Bortézomib (Velcade®) -Dexamethasone	- 1,3 mg/m ² /j J1 J4 J8 J11 IV - 40 mg/j J1 à J4 ou 20-40 mg par semaine.

BP	-Bendamustine -Prednisone	-120 mg /m ² J1-J2 IV -60 mg/m ² J1 à j4 PO
BVD	-Bendamustine -Bortézomib (Velcade®) -Dexamethasone	-70 mg /m ² J1-J8 IV -1,3mg/m ² (J1, J8, J15, J22) SC -20 mg/j (J1, J8, J15, J22) PO
CTD	-Cyclophosphamide -Thalidomide -Dexamethasone	- 300 mg/m ² IV J1 J8 J15 ou 100 mg po J1 à J15 - 100 mg/j po en continu - 40 mg/j J1 à J4 IV
MP	-Melphalan -Prednisolone	- 0,2mg /kg de J1 à j4 PO - 2mg/kg/j J1 à j4 PO
MPT	-Melphalan -Prednisone -Thalidomide	- 0,25mg /kg de J1 à j4 PO - 2mg/kg/j J1 à j4 PO - 200mg/j le soir une heure avant le coucher en continu
MPV	-Melphalan -Prednisone - Bortézomib(Velcade®)	- 0,25mg /kg de J1à J4 PO - 2mg/kg J1à J4 PO - 1,3mg/m ² (J1, J8, J15, J22) SC
RD	- Lenalidomide (Revlimid®) -Dexamethasone	- 25 mg/j po 21 jours par mois - 40 mg/j J1 à J4 IV
TD	-Thalidomide -Dexamethasone	- 100 mg/j po en continu - 40 mg/j J1 à J4 IV
BAD	- Bortézomib (Velcade®) -Adriamycine -Dexamethasone	- 1, 3 mg/m ² J1 à J4 J8 à J11 IV - 36 mg/m ² J1 IV - 40 mg/j J1 à J4, J8 à J11 IV

III.2.3 Choix du Protocole Thérapeutique

Le choix des molécules est effectué et basé sur des facteurs ; certains liés au patient, comme l'âge et les comorbidités ; d'autres liés à la tumeur elle-même, comme les anomalies cytogénétiques et moléculaires.

III.2.3.1 Facteurs liés aux patients

L'âge et les comorbidités sont deux facteurs puissants dans la décision thérapeutique du MM. Les patients âgés peuvent être trop fragiles pour recevoir des traitements lourds et les patients dont l'état de performance est défavorable ne sont pas candidats à une greffe de cellules souches avec un traitement à haute dose.[101]En plus, l'âge permet de discriminer de façons nettes deux groupes de patients : les patients jeunes – moins de 66 ans – ayant une survie globale médiane proche de dix ans, et les patients âgés – 66 ans ou plus – ayant une survie globale médiane de quatre à six ans. En outre, ces deux groupes de patients sont plus exposés aux infections et aux maladies infectieuses et aux d'autres comorbidités.[102]

III.2.3.2 Facteurs liés au MM

Les modifications cytogénétiques sont observées chez environ un tiers des patients atteints de myélome multiple lors d'une analyse chromosomique conventionnelle. La délétion 17p, reste aujourd'hui le facteur pronostique défavorable le plus puissant. La délétion du chromosome 13 et la t (4;14) sont ainsi recherchées par FISH au diagnostic chez les patients atteints de MM. [103]

III.3 Prise en charge thérapeutique

III.3.1 Objectifs du traitement

Les objectifs du traitement de MM sont : [104]

- Diminuer la masse tumorale plasmocytaire le plus bas possible pour obtenir une réponse complète (RC) ou de très bonne réponse partielle (TBRP) dont les critères ont été redéfinis récemment par l'IMWG afin d'améliorer la survie (tableau 01).
- Traiter les symptômes liés à la maladie pour assurer une meilleure qualité de vie possible.

III.3.2 Stratégie Thérapeutique

III.3.2.1 Patients asymptomatiques

Le MM asymptomatique représente 10 à 15 % des cas, peut rester stable une longue période sans traitement. Chez les patients asymptomatiques à haut risque de progression, plusieurs essais sont en cours pour évaluer l'intérêt de débiter précocement une thérapeutique spécifique. L'abstention thérapeutique et la surveillance restent le standard de prise en charge de tous les patients présentant un myélome asymptomatique.[105][106]

III.3.2.2 Patients symptomatique

La stratégie thérapeutique pour les patients symptomatique nécessite de distinguer deux groupes de patients, ceux éligibles à un traitement intensif moins de 65 ans, voire 70 ans pour certains qui présente un bon état générale avec l'absence de comorbidité importante et ceux qui non pas éligibles à une autogreffe de cellules souches hématopoïétiques (ASCT) de façon générale, les patients de plus de 65 ans.

A. Patient éligible à une intensification pour une autogreffe

En général sont des patients jeunes, âgés en principe moins de 65 ans et sans comorbidités graves la contre-indiquant l'intensification thérapeutique. Le schéma thérapeutique de référence comprend les séquences suivantes, une réduction de la masse tumorale par une chimiothérapie d'induction, une intensification et l'autogreffe de CSH, est suivie d'un traitement dit de consolidation et éventuellement un traitement d'entretien.

- **Induction**

L'objectif du traitement d'induction est d'améliorer les symptômes du patient, de diminuer la masse tumorale du MM afin d'augmenter le taux de réponses complètes (RC) après ACSH et de diminuer l'infiltration médullaire par les plasmocytes afin d'améliorer la qualité du greffon autologue. Les traitements d'induction basés sur deux ou trois molécules, comportent habituellement du bortezomibet de la Dexaméthasone (VD). On associe le plus souvent au VD de la thalidomide (VTD), de la lenalidomide (VRD) ou encore du cyclophosphamide (VCD). Les patients reçoivent habituellement trois à quatre cycles du traitement d'induction avant la collecte de cellules souches hématopoïétiques et l'ACSH.[98]

- **Intensification thérapeutique et autogreffe de cellules souches hématopoïétiques**

La suite du traitement implique une chimiothérapie intensive de melphalan à haute dose 200 mg/m² et autogreffe de cellules souche hématopoïétiques périphériques autologues. Le concept remonte aux années quatre-vingt : l'objectif de l'ACSH est de diminuer la durée, la sévérité et la toxicité de la myelo-suppression induite par la chimiothérapie haute dose.[107]

- **Consolidation**

Le traitement de consolidation doit reposer sur une association efficace de drogues, avec une toxicité limitée et administrée pendant une durée limitée après autogreffe pour améliorer encore la réponse au traitement en augmentant la profondeur de la réponse. L'utilisation de deux cycles du schéma VTD a montré un bénéfice dans la réduction du taux de rechute par rapport aux patients n'ayant pas de consolidation.[108]

- **Entretien**

Le traitement de maintenance ou entretien est en général prolongé et vise à réduire le risque de progression et de rechute et maximaliser la durée de survie sans progression. La maintenance repose idéalement sur un traitement « léger ».Le traitement de maintenance par lenalidomide a été démontré pour éviter le risque élevé de neuropathie périphérique lors de l'utilisation prolongée de thalidomide.[109]

B. Patient non éligible à une intensification pour une autogreffe

De façon générale sont les patients de plus de 65 ans en raison des facteurs liés à l'âge et la comorbidité (Toutefois, en raison d'importantes comorbidités chez le patient jeune ou au contraire d'un excellent état général chez le patient de plus de 65 ans, cette distinction peut être modulée) [105] l'intensification thérapeutique n'est pas accessible à ces patients, le standard de traitement comporte une chimiothérapie, il existe deux schéma de référence :

- l'association de melphalan-prednisone per os avec une dose bihebdomadaire du bortezomib (MPV) selon un schéma décrit dans l'étude VISTA ou avec une dose hebdomadaire de bortezomib.[110]
- l'association melphalan-prednisone et thalidomide est également considéré comme un traitement standard (MPT).[111]

Ces traitements sont administrés selon des cycles tous les 28 jours. Ils sont poursuivis jusqu'à obtention d'une réponse maximale (généralement après plusieurs cycles) et peuvent durer entre 12 et 18 mois.

L'association lenalidomide-Dexaméthasone faible doses est également une option thérapeutique chez le sujet âgé en première ligne ou en progression. Des adaptations de doses sont proposées en fonction de l'âge avancé et des comorbidités.[112]

III.3.2.3 MM réfractaire ou rechute

Jusqu'à 60 % des patients atteints de MM qui parviennent à une réponse initiale ayant fait une rechute répondront au régime thérapeutique ayant induit la première rémission. Environ 10 à 30 % des patients atteints de MM nouvellement diagnostiqué ne répondent pas à la chimiothérapie c'est-à-dire qu'ils sont réfractaires au traitement. Des agents classiques et/ou nouveaux sont souvent utilisés pour induire une autre réponse. Les patients qui font une rechute après une TCS autologue peuvent être traités avec une TCS allogénique, une deuxième TCS autologue, ou bien avec de nouvelles thérapies. L'objectif est de contrôler le cancer pendant une période plus longue sans progression de la maladie.[113]

III.4 Critères de réponse thérapeutique

L'évaluation de la réponse au traitement revêt une grande importance, et il est devenu essentiel de développer des critères de réponse valides. De plus, étant donné l'efficacité des nouveaux médicaments disponibles, il est nécessaire d'évaluer l'intensité de la réponse obtenue et de détecter précocement les rechutes. Afin de répondre à ces attentes, il est recommandé d'utiliser les critères de réponse uniformes de l'International Myeloma Working Group (IMWG) pour classer la réponse (et la rechute) dans le myélome multiple. Les tableaux (1) et (2) résument les critères de réponse définis par l'IMWG pour le myélome multiple. Le niveau de réponse et sa définition dépendent du type de composant monoclonal qui peut être évalué afin de faciliter l'évaluation de la réponse au traitement.[1]

Tableau 15 : Critères de réponse et recommandations de l'IMWG concernant la définition des statuts cliniques de progression. [114]

Catégorie de Réponse	Critères
Réponse Complète (RC)	- RC avec rapport des CLL normal et immunohistochimie ou immunofluorescence médullaires normales.
Réponse Complète Stricte (RCS)	- Immunofixation sérique et urinaire négatives avec plasmocytose médullaire $\leq 5\%$ et disparition de tout plasmocytome des tissus mous.
Très Bonne Réponse Partielle (TBRP)	- Immunofixation positive avec électrophorèse négative ou réduction $\geq 90\%$ du composant monoclonal sériques et composant monoclonal urinaire $< 0,10$ g/24 h.
Réponse Partielle (RP)	- Réduction $\geq 50\%$ du composant monoclonal sérique et $\geq 90\%$ du composant monoclonal urinaire ou $< 0,20$ g/24 h.
Maladie Stable (MS)	- Absence de critères de RC, de TBRP, RP et de MP
Maladie Progressive (MP)	- Augmentation de la protéine monoclonale dans le sang, de nouvelles lésions osseuses ou une augmentation des cellules myélomateuses dans la moelle osseuse.

Tableau 16 : Critères de réponse et recommandations de l'IMWG concernant la définition des statuts cliniques de progression. [115]

Statut de la maladie		Définition
Rechute		Nouvelle progression chez un patient qui était sans traitement depuis plus de 60 jours
Réfractaire	Réfractaire Primaire	Patient n'ayant jamais obtenu de réponse, même minime, au cours du traitement
	Rechute Réfractaire	Patient ayant obtenu une réponse au moins minime et qui présente une progression secondaire sous traitement

III.5 Evaluation de la survie

Les données de survie ont été utilisées pour évaluer l'évolution de la maladie, en complément des critères de réponse mentionnés dans les deux tableaux. Elles permettent d'obtenir une représentation chronologique, démontrant l'efficacité comparative des traitements en termes de prolongation de la survie. La durée de survie est utilisée pour mesurer le temps écoulé jusqu'à la survenue d'un événement spécifique, qui peut ne pas être uniquement le décès (comme une rechute, par exemple). Les deux mesures les plus couramment utilisées sont la survie sans progression (SSP) et la survie globale (SG).[116]

Tableau 17 : Critères d'évaluation.[117]

Critères d'évaluation	
Critère	Définition
Temps jusqu'à progression TJP	Durée depuis le début du traitement jusqu'à la progression de la maladie, sans prendre en compte les décès qui ne sont pas attribuables à la progression de la maladie.
Survie sans progression SSP	Durée depuis le début du traitement jusqu'à la progression de la maladie ou le décès (quel que soit la cause du décès), selon l'événement qui survient en premier.
Survie sans événement SSE	Dépend de la définition d' « événement ». Dans de nombreuses études, la définition est la même que celle de PFS. L'EFS peut inclure des « événements » supplémentaires, comme des effets indésirables des thérapeutiques.
Survie sans maladie SSM	Durée depuis le début de la RC jusqu'à la rechute. S'applique uniquement aux patients en RC.
Durée de réponse DDR	Durée depuis la première observation d'une RP jusqu'à la progression de la maladie, sans prendre en compte les décès qui ne sont pas attribuables à la progression de la maladie. Les durées de RC et de RP doivent chacune être rapportées.
Survie globale SG	Durée depuis le début du traitement jusqu'au décès ou à la fin de suivi.

III.6 Education thérapeutique

« L'homme n'est pas un être si fort qu'il puisse échapper à la fois au remède et à la maladie. » Alexandre VIALATTE (1901-1971)

Compte tenu de la complexité de la thérapie qui passe par des associations médicamenteuses souvent lourdes, ce qui demande au patient d'adopter différentes habitudes pour prendre soin de lui-même. C'est là qu'intervient l'éducation thérapeutique du patient. Ce concept vise à accompagner les patients souffrant de maladies chroniques afin d'améliorer leur qualité de vie ainsi que celle de leurs proches. Des professionnels de santé de différentes spécialités soutiennent ce processus. Grâce à cette éducation thérapeutique, le patient atteint de myélome acquiert une meilleure compréhension de sa maladie, ce qui lui permet de signaler tout signe de détérioration clinique ou l'apparition de nouvelles complications à son médecin traitant. En comprenant mieux ses traitements et leurs effets, le patient se sent également plus impliqué dans les décisions concernant sa prise en charge, ce qui lui permet d'optimiser la gestion de sa maladie.[118]

Chapitre IV :

*Effets indésirables du
traitement du myélome
multiple*

Un effet indésirable d'un médicament ou d'un soin est selon la définition commune à l'OMS et à la Communauté européenne : une « réaction nocive et non voulue à un médicament, se produisant aux posologies normalement utilisées chez l'homme pour la prophylaxie, le diagnostic ou le traitement d'une maladie ou pour le rétablissement, la rectification ou la modification d'une fonction physiologique »[119]. Pour le traitement du myélome multiple, les effets indésirables sont très variables à cause de la variété des substances prescrites au protocole. Voici certains effets secondaires les plus courants du traitement du myélome :

IV.1 Polyneuropathie périphérique

IV.1.1 Définition et symptômes

Le terme "polyneuropathie" englobe diverses formes d'atteintes inflammatoires ou dégénératives des nerfs périphériques. Bien que parfois liée au myélome lui-même, elle est le plus souvent induite par les médicaments utilisés dans son traitement. L'atteinte sensitive est prédominante, se manifeste par des sensations d'engourdissement, de picotements ou de fourmillements aux extrémités, qui peuvent être douloureuses et handicapantes. Ces symptômes débutent généralement aux pieds avant de s'étendre aux mains [120] (Tableau 18).

Tableau 18 : Symptômes inauguraux décrits dans le cadre d'une polyneuropathie induite par le traitement du myélome multiple, en fonction du type de fibres atteintes.[120][121].

Polyneuropathie	Symptômes
Sensitive	<ul style="list-style-type: none"> • Hypoesthésie • Paresthésie : « numbness », « tingling », « pin-prick » sensation • Hyperesthésie • Ataxie, « gait disturbance » • Douleur neuropathique
Motrice	<ul style="list-style-type: none"> • Faiblesse • Tremblement
Autonome	<ul style="list-style-type: none"> • Constipation • Troubles érectiles • Orthostatisme • Bradycardie

IV.1.2 Médicaments impliqués

La polyneuropathie est plus précisément liée à l'administration de deux drogues utilisées de manière standard en induction chez les patients nouvellement diagnostiqués, **la thalidomide et le bortézomib**. [122]

- **Lathalidomide**

En tant qu'immunomodulateur, le mécanisme exact de sa toxicité neurologique n'est pas entièrement élucidé, mais il est probablement multifactoriel. Il affecte principalement les grosses fibres nerveuses. La sévérité des dommages dépend de la dose administrée et de la durée du traitement, et elle est généralement irréversible. [123]

- **Le bortézomib**

En inhibant le protéasome, le bortézomib perturbe la dégradation des protéines, y compris celles présentes dans les cellules nerveuses, ce qui peut entraîner une accumulation anormale de protéines dans le système nerveux. Cette accumulation peut causer une neuropathie périphérique, dont l'apparition est liée à la dose administrée. La neuropathie se manifeste généralement après les deux premiers cycles de traitement et affecte principalement les petites fibres nerveuses. Elle débute aux extrémités et progresse de manière symétrique, ascendante et progressive. [124][125].

En outre, **le bortézomib et la thalidomide** peuvent aussi induire une polyneuropathie autonome qui se manifeste par des lipothymies ou une hypotension orthostatique et de la bradycardie par diminution de l'adaptabilité du rythme cardiaque [120][65].

Les différentes caractéristiques des polyneuropathies induites par la thalidomide ou le bortézomib sont reprises dans le Tableau 19.

Tableau 19 : Caractéristiques cliniques des polyneuropathies induites par la thalidomide et le bortézomib [120][121].

Caractéristique de la polyneuropathie	Bortézomib	Thalidomide
Incidence	<40 %	Élevée (jusqu' à 70%)
Grade 1/2	+/-30%	+/-50%
Grade 3/4	<10%	+/-20%
Type	Essentiellement sensorielle, rarement motrice, souvent douloureuse	Essentiellement sensitive, parfois motrice
Facteurs favorisants	Nombre de cycles Exposition antérieure à la thalidomide	Augmentée avec administration prolongée
Impact sur le traitement	Limite la dose et la durée du traitement	Limite la dose et la durée du traitement
Réversibilité	Réversible dans >50%, nécessité d'adaptation des doses	Souvent irréversible

IV.1.2 Prise en charge

En cas d'apparition de symptômes évocateurs de polyneuropathie après un traitement au bortézomib ou à la thalidomide, il est essentiel :

- 1- d'abord confirmer que la neuropathie périphérique est causée par le Bortézomib et la Thalidomide, car elle peut également être attribuée à d'autres médicaments (Tableau 20).
- 2- d'éduquer le patient à reconnaître les symptômes évoquant une polyneuropathie (Tableau 21) et lui adresser en neurologie pour un bilan complémentaire.

3- De garder la polyneuropathie avec une échelle de toxicité (Tableau 21), en considérant qu'en présence de douleurs, le grade doit être majoré d'une unité.

4- D'ajuster le traitement en réduisant la dose ou en arrêtant la médication. (Tableau 21).

6- De traiter adéquatement la douleur neuropathique [121] [65] (Tableau 22).

Tableau 20 : Liste non exhaustive de médicaments qui peuvent entraîner une polyneuropathie périphérique.[125]

Polyneuropathies d'origine médicamenteuse	
Classes	Molécules
Agents anticancéreux	Alcaloïdes de la pervenche / Taxanes /Dérivés du platine Bortézomib / Lénalidomide, thalidomide
Agents antimicrobiens	Chloroquine / Colistine / Dapsone / Ethambutol, isoniazide / Itraconazole, voriconazoleLamivudine / Linezolid / Nitrofurantoïne / Tenofovir
Médicaments du système cardiovasculaire	Amiodarone / Digoxine / Statines
Agents immunosuppresseurs	Interférons / Penicillamine
Autres	Cimétidine / Colchicine / Lévodopa / Lithium / Phénytoïne

Tableau 21 : Attitude recommandée en présence d'une polyneuropathie induite par le traitement du myélome.[121][65].

Sévérité de la neuropathie	Bortezomib	Thalidomide
Grade 1 : asymptomatique ; paresthésies, faiblesse et/ou perte des réflexes, en l'absence de douleur ou de perte de fonction	Néant	Suivi clinique du patient. Réduction des doses en cas d'aggravation des plaintes (la réduction des doses ne s'associe pas systématiquement avec une amélioration des plaintes).
Grade 1 :avec douleur ou Grade 2 : peu symptomatique ; interférant avec la fonction mais pas les activités de la vie quotidienne	Réduction des doses à 1 mg/m ² 2x par semaine ou 1.3 mg/m ² 1x par semaine	Réduction des doses ou interruption du traitement. Suivi clinique du patient. En l'absence d'amélioration ou d'aggravation des plaintes, arrêt du traitement. En cas d'amélioration des plaintes (retour au grade 1 ou mieux), reprise du traitement à dose réduite, en tenant compte du risque/ bénéfice.
Grade 2 : avec douleur ou Grade 3 : très symptomatique ; interférant avec les activités de la vie quotidienne	Suspendre le traitement jusqu'à résolution des symptômes. Reprendre ensuite le traitement à doses réduites (0.7 mg/m ² 1x par semaine)	Arrêt du traitement.
Grade 4 : neuropathie avec handicap ou atteinte autonome sévère	Arrêt du traitement	Arrêt du traitement.

Tableau 22 : Traitement de la polyneuropathie périphérique [121].

Stratégie thérapeutique en cas de polyneuropathie	
Agents antiépileptiques	Gabapentine 300-900 mg/jour ; titrer jusqu'à 2400 mg/jour Prégabaline 150 mg/jour, titrer jusqu'à maximum 300 mg/jour (dose maximale) Carbamazepine 100-600 mg 2x par jour
Antidépresseurs tricycliques	Amitriptyline 25-100 mg/jour, max. 200 mg/jour Nortriptyline 120-25 mg/jour, titrer jusqu'à dose efficace (habituellement 75 mg/jour)
Inhibiteurs de la sérotonine et dérivés	Duloxétine 30 mg/jour la première semaine, augmenter jusqu'à max 60 mg/jour Venlafaxine 75-150 mg/jour
Opioides	Tramadolodis, 200-400 mg/jour Oxycodone CR 5 à 10 mg par 12 heures ; titrer tous les 3 jours jusqu'à maximum 60 mg par 12 heures Fentanyl patches (Cannabis médical)
AINS	Ibuprofène 600 mg 2x/j (en l'absence de contre-indication)
Agents topiques	Gel contenant du baclofène 10 mg, amitriptyline 40 mg et kétamine 20 mg, à appliquer 2X par jour Lidocaïne patches
Autres	Acupuncture, hypnose Pas d'indication d'usage en routine de compléments alimentaires ou vitamines à hautes doses

VI.2 Troubles hématologiques

VI.2.1 Définition et symptôme

Les médicaments utilisés dans le traitement du myélome multiple peuvent fréquemment entraîner des complications hématologiques en perturbant la fonction normale des cellules saines de la moelle osseuse. La myélosuppression, caractérisée par une suppression de la production des cellules sanguines, est le trouble hématologique le plus fréquemment rencontré. Elle peut entraîner une anémie normocytaire normochrome, provoquant des symptômes tels que fatigue, faiblesse, essoufflement et pâleur. De plus, une thrombocytopénie peut survenir, augmentant le risque de saignements et se manifestant par des ecchymoses faciles, des saignements de nez fréquents et des menstruations abondantes. [126]

VI.2.2 Médicaments impliqués

- **Les agents alkylants**

Melphalan et Cyclophosphamide : Leur mécanisme d'action implique la formation de métabolites actifs qui interfèrent avec la réplication de l'ADN et entraînent la mort des cellules cancéreuses. Cependant, ce mécanisme peut également affecter les cellules saines de la moelle osseuse, entraînant une toxicité hématologique qui se manifeste principalement par une myélosuppression.

- **Les inhibiteurs du protéasome**

Bortézomib et Carfilzomib : Leur inhibition du protéasome peut également affecter les cellules souches hématopoïétiques de la moelle osseuse, entraînant aussi une myélosuppression.[124]

- **Les immunomodulateurs**

- **Le Lénalidomide** : Sa toxicité hématologique est plus fréquemment observée chez les patients recevant une dose quotidienne de 50 mg. Il convient de noter que la myélosuppression associée au lenalidomide n'est pas systématique chez tous les patients, mais sa possibilité doit être prise en compte lors de l'utilisation de ce médicament. [126]

-**Le Pomalidomide** : L'association de pomalidomide et de dexaméthasone peut entraîner une neutropénie, dont l'incidence est influencée par la dose de pomalidomide et le nombre de lignes de traitement préalables.[127]

VI.2.3 Prise en charge

La prise en charge des effets indésirables hématologiques du traitement du myélome multiple repose sur des recommandations spécifiques:

-Pour la myélosuppression, il est recommandé de surveiller régulièrement les numérations sanguines et d'ajuster la posologie des médicaments en fonction des résultats. Dans le cas spécifique du traitement par le bortézomib, après un traitement par le bortézomib, il est recommandé d'arrêter le traitement jusqu'à résolution puis reprise avec une réduction de dose de 25%.

En cas d'anémie, des transfusions sanguines et des suppléments de fer peuvent être utilisés, tandis que pour la thrombocytopénie, des plaquettes peuvent être transfusées si nécessaire. La gestion de la neutropénie peut inclure l'utilisation de facteurs de croissance hématopoïétiques pour stimuler la production de globules blancs.

IV.3 Troubles cardiaques

VI.3.1 Définition et symptômes

Le traitement du myélome multiple peut entraîner diverses complications cardiaques. Parmi celles-ci, on retrouve l'insuffisance cardiaque, caractérisée par une fonction cardiaque affaiblie, des symptômes respiratoires, de la fatigue et une rétention d'eau. Les arythmies cardiaques, qui perturbent le rythme cardiaque et peuvent se manifester par des palpitations ou des battements anormaux, sont également possibles. De plus, l'augmentation de la pression artérielle liée au traitement peut conduire à une hypertension, augmentant le risque de complications cardiovasculaires telles que les accidents vasculaires cérébraux et les maladies cardiaques.[128]

VI.3.2 Médicaments impliqués

- **Les anthracyclines**

Les anthracyclines, comme la doxorubicine et la daunorubicine, sont couramment utilisées dans le traitement du myélome multiple mais sont associées à une toxicité cardiaque. Cette toxicité est probablement due à la production accrue de radicaux libres, au stress oxydatif et aux dommages aux cellules cardiaques. Elle peut se présenter de manière aiguë avec des symptômes temporaires d'insuffisance cardiaque pendant le traitement, ou de manière

chronique sous forme de cardiomyopathie dégénérative dose-dépendante pouvant conduire à une insuffisance cardiaque congestive (**Tableau 23**). [129]

Tableau 23 : Manifestations toxiques liées à l’usage des anthracyclines [128].

Anthracyclines	Insuffisance cardiaque congestive	Cardiomyopathie	Arythmies ventriculaires	Modifications ECG	Dose Max
Doxorubicine	+++	+++	+	++	450-550
Daunorubicine (Cerubidine®, Daunoxome®)	+++	+++	+	++	450-550

+ : rare ou sans traduction clinique.

++ : Assez fréquente ou dont la traduction clinique est modeste.

+++ : Très fréquente ou cliniquement significative.

ECG : électrocardiographiques ; **Dose Max** : dose maximale (mg/m²).

● Les inhibiteurs de protéasome

- **Carfilzomib** : La toxicité cardiaque du carfilzomib peut se présenter sous différentes formes telles que l'hypertension artérielle immédiate, la décompensation cardiaque et l'hypertension pulmonaire. Certains patients peuvent également ressentir une dyspnée légère à modérée après l'administration du médicament. Les facteurs de risque incluent l'âge avancé, les antécédents cardiovasculaires, l'exposition à des agents cardiotoxiques et l'utilisation de corticoïdes à hautes doses. Bien que la toxicité cardiaque soit réversible dans la plupart des cas après l'arrêt du traitement, le mécanisme exact reste partiellement compris, avec une hypothèse d'un effet direct sur les cellules endothéliales. [130]

- **Bortézomib** : La toxicité cardiaque du bortézomib est causée par différents mécanismes, notamment la perturbation de l'équilibre des protéines cardiaques, le stress oxydatif, l'altération de la fonction mitochondriale et la perturbation des voies de signalisation cellulaires. Cela peut se manifester par une diminution de la fonction cardiaque, une

insuffisance cardiaque, des arythmies, des douleurs thoraciques et une hypertension artérielle.[124]

VI.3.3 Prise en charge

Quelques recommandations pour la gestion de la toxicité cardiaque des anthracyclines :

- Gérer les facteurs de risque cardiovasculaires avant de commencer le traitement.
- Surveiller régulièrement la fonction cardiaque avec des tests tels que l'échocardiographie et la mesure de la fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG).
- Ajuster les doses en fonction de la tolérance et de la réponse de chaque patient, en réduisant la dose ou en espaçant les cycles de traitement.
- Considérer l'utilisation d'agents cardioprotecteurs tels que la dexrazoxane pour réduire les dommages cardiaques.[121]

Recommandations spécifiques pour le carfilzomib :

- Identifier les facteurs de risque cardiovasculaire avant le traitement.
- Contrôler l'hypertension artérielle et assurer une hydratation adéquate.
- Respecter la durée de perfusion recommandée.
- Discuter de l'indication et envisager des doses réduites chez les patients âgés de plus de 75 ans.[131]

Tableau 24 : Précautions d'administration du carfilzomib[132].

Mesures préventives en cas d'administration du carfilzomib	
Hydratation	Demander au patient de boire 8 verres d'eau par jour Limiter l'hydratation IV à 250 ml NaCl 0.9% avant et après la perfusion de carfilzomib.
Dexamethasone	Administrer 4 mg per os ou IV avant chaque dose de carfilzomib.

IV.4 Accidents thromboemboliques

IV.4.1 Définition et symptômes

Les accidents thromboemboliques, tels que la thrombose veineuse profonde (TVP) et l'embolie pulmonaire (EP), sont des complications potentielles du traitement du myélome multiple. Ces événements thrombotiques surviennent en raison de divers facteurs, notamment le caractère thrombogène intrinsèque du myélome lui-même, les traitements spécifiques administrés et les facteurs de risque propres à chaque patient [133](Tableau 25).

Tableau 25 : Facteurs de risque de thrombose à considérer chez un patient traité pour un myélome multiple [134].

Facteurs de risque de la thrombose		
Liés au traitement	Liés au patient	Liés au myélome
<ul style="list-style-type: none"> • IMiDs • Dexaméthasone haute dose • Érythropoïétine • Anthracyclines • Chimiothérapie multi-agents 	<ul style="list-style-type: none"> • Âge • Antécédent de thromboembolie • Infection • Immobilisation • Comorbidités • cardiopathies • Thrombophilie acquise • Cathéter de voie centrale • Chirurgie 	<ul style="list-style-type: none"> • Maladie active non contrôlée • Hyperviscosité

IMiDs: médicaments immunomodulateurs

IV.4.2 Médicaments impliqués

Ces accidents thromboemboliques sont notamment causés par **la thalidomide** ou **le lénelidomide** ; ils surviennent essentiellement à l'initiation du traitement, lorsque la maladie est active. Ces deux médicaments sont des immunomodulateurs qui ont des effets sur le système immunitaire et les processus inflammatoires, ce qui peut perturber l'équilibre de la coagulation sanguine. Ils ont la capacité d'augmenter l'activation des plaquettes et d'affecter la

fonction des vaisseaux sanguins. En conséquence, cela peut entraîner la formation de caillots sanguins et accroître le risque de thrombose. [126]

IV.4.3 Prise en charge

Les recommandations internationales proposent :

-Une prophylaxie antithrombotique doit être personnalisée en tenant compte des facteurs de risque associés au patient, à la maladie et au traitement (Tableau 26). La durée recommandée de cette prophylaxie est généralement de 4 à 6 mois pour les HBPM en présence de facteurs de risque liés au traitement.

-Certains patients peuvent se contenter de prendre de l'aspirine, tandis que d'autres nécessitent une anticoagulation avec de l'héparine de bas poids moléculaire (HBPM) ou de la warfarine à dose thérapeutique.

-Les doses d'HBPM doivent être ajustées en cas d'insuffisance rénale (clearance de créatinine inférieure à 30 ml/minute) ou de masse corporelle extrême (BMI).

-Dans certains cas, il peut être nécessaire de surveiller le taux d'anti-Xa[130].

Tableau 26 : Recommandations en termes de prophylaxie des événements thromboemboliques chez les patients atteints de myélome multiple, en traitement [134].

Recommandations pour la prophylaxie anti-thrombotique		
Facteurs de risque	Nombre de facteurs de risque	Traitement proposé
Traitement spécifique	≥ 1	HBPM ou warfarine (INR 2-3)
Patient-spécifique	1	Acide acétylsalicylique
Myélome-spécifique	1	Acide acétylsalicylique
Patient ou myélome-spécifique	≥ 2	HBPM ou warfarine 5 INR 2-3)

INR: International Normalized Ratio

HBPM: Héparine de bas poids moléculaire

IV.5 Toxicité cutanée

IV.5.1 Définition et symptômes

Certains médicaments utilisés dans le traitement du myélome multiple peuvent provoquer des effets cutanés indésirables. Ces réactions cutanées peuvent varier en termes de nature et de gravité, allant d'une simple irritation à des conditions plus graves. Parmi les effets indésirables cutanés possibles, on peut citer :

- **Alopécie**

Certains médicaments utilisés peuvent perturber la croissance des cheveux, entraînant une alopécie partielle ou totale. Cependant, l'alopécie due au traitement du myélome est généralement temporaire, avec une repousse des cheveux après la fin du traitement [135].

- **Érythème cutané**

Certains patients peuvent développer une rougeur cutanée, également connue sous le nom d'érythème, qui peut être localisée ou généralisée. Cela peut être associé à des démangeaisons et à une sensation de chaleur [136].



Figure 7 : Érythème cutané au niveau du bras.

- **Le rash cutané**

Le terme "rash cutané" est utilisé pour décrire une réaction inflammatoire de la peau caractérisée par des rougeurs, des démangeaisons, des plaques, des boutons ou des cloques. Dans le traitement du myélome multiple, environ un quart des patients peuvent développer un rash, qui se produit généralement dans le premier mois de traitement avec les médicaments IMiDs. Ce rash présente souvent un aspect morbilliforme ou une dermatite acnéiforme, avec parfois des plaques, des macules ou de l'urticaire prurigineuse, et disparaît en une à deux semaines après l'arrêt du traitement. [137]



Figure 8 : Image de rash sur lénalidomide. [137]

- **Syndrome mains et pieds**

Au cours du traitement par **bortézomib**, un syndrome appelé syndrome main-pied appelé aussi érythrodysesthésie palmo-plantaire peut apparaître. Il se manifeste au niveau de la paume des mains et de la plante des pieds. Il se caractérise par des rougeurs, un gonflement, une sécheresse ou des cloques [137].



Figure 9 : Syndrome mains et pieds. [138]

IV.5.2 Médicaments impliqués

- **Les agntes alkylants**

Le **cyclophosphamide** et le **melphalan** sont utilisés en chimiothérapie pour le traitement du myélome multiple. Ils agissent en endommageant l'ADN des cellules cancéreuses, inhibant ainsi leur croissance. Cependant, ces médicaments peuvent également affecter les cellules normales à croissance rapide, notamment les cellules responsables de la croissance des cheveux. En ciblant les follicules pileux, ils perturbent le cycle normal de croissance des cheveux, ce qui entraîne une chute prématurée des cheveux et une alopecie chez les patients traités. [139]

- **Les immunomodulateurs**

Les immunomodulateurs, tels que **la thalidomide** et **le lénalidomide**, peuvent provoquer un rash cutané chez certains patients. Le mécanisme exact de cette réaction cutanée est probablement lié à leur capacité à moduler le système immunitaire. Ces médicaments peuvent altérer la réponse immunitaire de l'organisme, ce qui peut entraîner une activation excessive de certaines cellules immunitaires, telles que les lymphocytes et les cellules dendritiques. Cette activation peut déclencher une réponse inflammatoire au niveau de la peau, se manifestant par l'apparition d'un rash cutané [137].

- **Les inhibiteurs du protéasome**

Surtout, le **bortézomib** peut entraîner des effets indésirables cutanés. La toxicité cutanée du bortézomib est attribuée à des altérations des cellules endothéliales et à des perturbations du système immunitaire. Ces effets cutanés indésirables comprennent des éruptions cutanées, des démangeaisons et une sensibilité accrue de la peau [136].

IV.5.2 Prise en charge

Pour la gestion des effets cutanés et capillaires liés au traitement du myélome multiple, il est utile :

- En cas de rash lié à un immunomodulateur, de prendre en compte la possibilité de toxicité cutanée due à d'autres médicaments et de réaliser une anamnèse détaillée. Pour un rash modéré, l'application de dermocorticoïdes et la prescription d'antihistaminiques sont recommandées. En cas de rash sévère, il est conseillé d'interrompre le traitement au lénalidomide et d'administrer des corticoïdes par voie générale. Il est à noter que les lésions cutanées tendent à s'améliorer généralement dans un délai de 7 à 15 jours. La réintroduction du médicament peut être envisagée lorsque la situation cutanée est maîtrisée, car dans la plupart des cas, le rash cutané ne réapparaît pas.[137]

- Pour limiter le syndrome main-pied, il est recommandé d'appliquer régulièrement un agent hydratant, d'éviter l'exposition à la chaleur et aux frottements, et de porter des vêtements amples et des chaussures souples.[140]

- Pour réduire les risques d'alopécie liés à la chimiothérapie, il est conseillé d'éviter les traitements agressifs des cheveux et d'envisager l'utilisation d'un casque réfrigérant pendant la chimiothérapie. [135]

IV.6 Toxicité digestive

IV.6.1 Diarrhée

IV.6.1.1 Définition et symptômes

Certains médicaments utilisés dans le traitement du myélome multiple peuvent entraîner une diarrhée. Cela peut être dû à des effets inflammatoires sur l'intestin, des perturbations de la motilité intestinale, des altérations de la flore intestinale ou des infections opportunistes liées à la suppression du système immunitaire. Les symptômes associés

comprennent une augmentation de la fréquence des selles, des selles liquides ou molles, des douleurs abdominales, une sensation d'urgence à déféquer, une perte d'appétit et de poids. [137]

IV.6.1.2 Médicaments impliqués

- **Les inhibiteurs du protéasome**

Le Bortézomib: Sa toxicité digestive est probablement liée à une perturbation de l'équilibre des protéines dans les cellules intestinales. En bloquant l'activité du protéasome, il provoque une accumulation de protéines anormales dans les cellules intestinales, déclenchant une réponse inflammatoire. Cette inflammation perturbe la motilité intestinale, l'absorption des nutriments et la composition de la flore intestinale, conduisant ainsi à la diarrhée chronique chez les patients traités. [124]

- **Les immunomodulateurs**

La thalidomide et le lénalidomide : La thalidomide et le lénalidomide, utilisés dans le traitement du myélome multiple, peuvent provoquer la diarrhée en affectant divers processus intestinaux. Ils peuvent entraîner une inflammation et une altération de la fonction intestinale en perturbant les cellules immunitaires présentes dans l'intestin. De plus, ils perturbent l'équilibre de la flore intestinale, ce qui peut également causer une inflammation et une altération de la fonction intestinale. Enfin, ces médicaments peuvent augmenter la motilité intestinale, contribuant ainsi au développement de la diarrhée.[137]

- **Les corticoïdes**

La dexaméthasone et la prednisonne: Ils peuvent provoquer des troubles gastro-intestinaux tels qu'une gastrite, une inflammation de la muqueuse de l'estomac, qui peut également contribuer à la diarrhée. Ces Corticostéroïdes peuvent également interférer avec la production de mucus protecteur de l'estomac, augmenter la sécrétion d'acide gastrique et perturber l'équilibre de la flore intestinale. Ces effets peuvent entraîner une irritation de la muqueuse gastrique et une altération de la fonction intestinale, conduisant ainsi à des symptômes tels que la diarrhée. [141]

IV.6.1.3 Prise en charge

En cas de diarrhées chroniques, il est recommandé :

1- D'exclure une infection intestinale par coproculture, et si le test se révèle négatif, de débiter la prise orale de dérivés de cholestyramine, 625 mg jusque 6 fois par jour. En cas d'échec, le médecin prescrit Lopéramide 2 mg toutes les 3h, maximum 4 à 6 fois par jour.

2- De demander au patient de faire une diète pauvre en graisses.

3- De prescrire les probiotiques aux patients immunodéprimés [137].

IV.6.2 Constipation

IV.6.2.1 Définition et symptômes

La constipation est une complication fréquente chez les patients atteints de myélome multiple. Elle est causée par plusieurs facteurs liés au traitement et à la maladie. Les changements alimentaires, tels que les régimes pauvres en fibres, et l'immobilité prolongée peuvent ralentir le transit intestinal. Les symptômes de la constipation comprennent une diminution de la fréquence des selles, des selles dures et difficiles à évacuer, une sensation de ballonnement, des douleurs abdominales et une sensation d'incomplétude après les selles. La constipation persistante peut entraîner des complications telles que des hémorroïdes et des fissures anales. [142][143]

IV.6.2.2 Médicaments impliqués

- **Les médicaments à base de fer**

Certains traitements du myélome multiple comprennent l'utilisation de suppléments de fer pour traiter l'anémie. Cependant, ces suppléments peuvent causer une constipation en perturbant l'équilibre de l'eau et des électrolytes dans l'intestin, ce qui ralentit les mouvements des muscles intestinaux. Cela peut entraîner des difficultés à évacuer les selles [121].

- **Les opioïdes**

La morphine et l'oxycodone sont des analgésiques puissants utilisés pour soulager les douleurs chez les patients atteints de myélome multiple. Néanmoins, l'un des effets secondaires courants de ces médicaments est la constipation. Ils agissent en se liant aux

récepteurs opioïdes du système digestif, ce qui entraîne une réduction des contractions musculaires intestinales et une augmentation de l'absorption d'eau, rendant les selles plus dures et plus difficiles à évacuer. Ce ralentissement du mouvement des muscles intestinaux peut entraîner une stagnation des selles et provoquer une constipation [144].

- **Antagonistes des récepteurs de la sérotonine (5-HT3)**

Ces médicaments, tels que l'ondansétron, sont utilisés pour prévenir les nausées et les vomissements liés à la chimiothérapie. Bien qu'ils soient généralement bien tolérés, ils peuvent également avoir un effet constipant chez certains patients [145].

- **Les immunomodulateurs**

Notamment **la thalidomide**: peut causer de la constipation en perturbant le mouvement des muscles de l'intestin, ce qui entraîne une stagnation des selles et des difficultés lors de leur évacuation. De plus, il peut altérer la fonction des nerfs intestinaux et réduire la production de liquide dans les intestins, ce qui contribue également à la constipation.[146]

IV.6.2.3 Prise en charge

Conseils pratiques pour limiter la constipation :

- 1- Maintenir une hydratation adéquate en buvant suffisamment d'eau.
- 2- Privilégier une alimentation riche en fibres et éviter les aliments susceptibles d'aggraver la constipation, tels que les aliments transformés, gras et sucrés, ainsi que les produits laitiers.
- 3- Pratiquer régulièrement une activité physique pour favoriser le mouvement des muscles intestinaux.
- 4- Si la constipation persiste malgré l'application de ces mesures, envisager des traitements spécifiques tels que l'utilisation de laxatifs doux, sous la supervision d'un médecin.[143]

IV.7 Risque d'infection

IV.7.1 Définition et symptômes

Les patients atteints de myélome multiple sont exposés à un risque accru d'infections en raison de la faiblesse de leur système immunitaire causée par la maladie elle-même et les traitements. Les infections bactériennes et virales sont plus fréquentes, en particulier au cours des premiers mois de traitement. Plusieurs facteurs tels que l'âge, les comorbidités et la neutropénie causée par la chimiothérapie influencent la survenue de ces infections. Les germes les plus courants sont *Escherichia coli*, le pneumocoque et *Haemophilus*. Les infections virales peuvent inclure les réactivations du virus herpès (herpès simplex et zona), des virus d'hépatite et des virus respiratoires tels que le virus respiratoire syncytial (VRS) et le virus de la grippe.[137]

IV.7.2 Médicaments impliqués

- Les médicaments qui peuvent augmenter le risque d'infections se sont les médicaments hématotoxique déjà cités qui provoquent une myelosuppression .Lorsque la production des cellules immunitaires est altéré en raison de la myélosuppression, le système immunitaire devient affaibli, ce qui augmente le risque d'infections.

-Quelques associations médicamenteuses augmentent également le risque infectieux, notamment le lénalidomide et la dexaméthasone, ainsi que le bortézomib et la dexaméthasone. Le bortézomib en combinaison avec des anticorps monoclonaux est souvent associé à des infections virales. [147]

IV.7.3 Prise en charge

Pour la prise en charge de ses effets indésirables, il est recommandé:

-Il est recommandé de prendre de l'aciclovir systématiquement pendant toute la durée du traitement avec des inhibiteurs du protéasome ou des anticorps monoclonaux, et jusqu'à 6 mois après la greffe. Le valaciclovir peut également être utilisé en cas de zona pour réduire les douleurs post-zonateuses.

-Une prophylaxie antibiotique avec du triméthoprime-sulfaméthoxazole est recommandée en cas de lymphopénie de grade 4 (CD4), favorisée par l'autogreffe et

l'administration d'anticorps monoclonaux. Une antibiothérapie avec de l'ampicilline ou des quinolones peut être nécessaire chez les patients à haut risque d'infection.

- L'administration d'immunoglobulines IV est recommandée chez les patients ayant des antécédents d'infections bactériennes récurrentes ou une immunoparésie.

- La vaccination contre la grippe, l'*haemophilus influenzae* et le pneumocoque est recommandée. Les vaccins vivants doivent être évités.

- En cas de neutropénie de grade 3-4 ou de neutropénie fébrile, l'administration de facteur de croissance G-CSF est recommandée pour restaurer la numération des neutrophiles. Les patients multitraités et à haut risque de neutropénie fébrile doivent être pris en compte.

[137]

PARTIE

PRATIQUE

Objectifs,

Matériels et méthodes

I. Objectifs de l'étude

La prise en charge du myélome multiple est une tâche complexe qui requiert l'utilisation de plusieurs médicaments. Cependant, cette approche peut présenter des défis en ce qui concerne la tolérance des traitements en raison des effets secondaires associés.

Dans cette étude, nous avons analysé des données rétrospectives recueillies au sein du service d'hématologie du centre anti-cancer de Blida afin d'approfondir notre compréhension sur le myélome multiple et étudier les effets indésirables liés à son traitement.

I.1 Objectif principale

Étudier les paramètres clinico biologiques et analyser les effets indésirables les plus fréquemment observés chez les patients atteints de myélome multiple, en fonction des protocoles thérapeutiques utilisés.

I.2 Objectifs secondaires

- Concevoir une fiche médicale de suivi pour les patients atteints de myélome multiple.
- Étudier les différents protocoles thérapeutiques utilisés.
- Examiner les profils cliniques et biologiques des patients.
- Analyser les éventuels effets indésirables observés lors du traitement.

II. Matériels et méthodes

II.1. Description de l'étude et de la population

II.1.1. Type de l'étude

Il s'agit d'une étude rétrospective observationnelle portant sur des patients atteints de myélome multiple.

II.1.2. Durée et lieu de l'étude

Notre étude a été menée au service d'hématologie du Centre Anti-Cancer Blida sur une période de 2 mois, du 29 avril au 29 juin.

II.1.3. Choix de la population

Nous avons inclus dans notre étude 31 cas de myélome multiple diagnostiqués en 2021. Les critères d'inclusion retenus sont les suivants :

- **Les critères d'inclusion**

- Patients atteints de myélome multiple symptomatique.
- Patients diagnostiqués en 2021: Nous avons axé notre analyse sur les patients récemment diagnostiqués pour obtenir des informations sur les protocoles de traitement actuels.
- Les dossiers des patients sélectionnés devaient contenir toutes les données nécessaires pour notre étude.

- **Les critères de non inclusion**

- Patients atteints de myélome multiple asymptomatique : seuls les patients présentant des symptômes associés au myélome multiple ont été pris en compte.
- Patients qui ont développé une amylose cardiaque.
- Dossiers incomplets.

II.2. Elaboration d'un programme d'étude

II.2.1. Intégration au sein du service

Le service d'hématologie du CAC Blida est sous la responsabilité d'un professeur, les patients sont suivis par des médecins spécialisés en hématologie.

Avant de pouvoir s'intégrer au service, notre encadrant a expliqué au professeur chef la nature de notre travail. Ensuite, nous avons demandé l'autorisation au Professeur Gheuzlane pour accéder aux dossiers des patients.

II.2.2. Recueil des données

Pour mener à bien notre étude, nous avons identifié nos besoins au préalable et collecté les données suivantes pour chaque dossier :

- Recueillir les renseignements personnels pour chaque patient.
- Connaître les profils cliniques et biologiques des patients.
- Analyser la date du diagnostic et les protocoles thérapeutiques utilisés.
- Noter les éventuels effets indésirables observés.

Dans le but de mieux structurer notre travail, nous avons rassemblé les informations des dossiers dans une fiche d'exploitation (voir figure 10), qui a ensuite été intégrée dans une base de données informatique.

II.2.3. Description de la fiche d'exploitation (voir figure 10)

Afin de faciliter la collecte des données, nous avons créé une fiche regroupant tous les éléments indispensables pour notre étude. Cette fiche permet de centraliser et présenter les données de manière claire et organisée. Nos besoins ont été répartis en différentes rubriques, à savoir :

- **Les Paramètres étudiés**

Pour chaque dossier exploitable nous avons étudié :

A- Données liées au patient :

1- Informations personnels : L'identité, l'âge, le sexe, l'indice de masse corporelle (IMC). Ces informations ont été collectées dans le but d'obtenir une compréhension complète des caractéristiques individuelles des patients, ce qui est crucial pour notre analyse et notre évaluation des résultats de l'étude.

2- Les antécédents personnels et familiaux et médicamenteux : nous avons essayé de recueillir des informations sur les antécédents personnels et familiaux, ainsi que sur les antécédents médicamenteux des patients. Les antécédents médicaux et chirurgicaux personnels ont été recherchés afin d'identifier d'éventuelles comorbidités telles que l'hypertension artérielle, le diabète, ainsi que les antécédents tabagiques. De plus, les antécédents familiaux, notamment ceux liés aux néoplasies, ont été pris en compte.

3- Suivi du patient : le suivi des patients comprend le suivi de leur état de santé au fil du temps, enregistrant leur statut vital, qu'il s'agisse de vivant ou de décédé. Cela permet de suivre l'évolution de la maladie et d'évaluer l'efficacité des protocoles thérapeutiques utilisés.

B- Données liées à la pathologie

Cette partie est dédiée aux données relatives à la pathologie, y compris le diagnostic, le motif de consultation le plus fréquent, les manifestations cliniques observées, ainsi que les analyses biologiques réalisées.

1- Délai du diagnostic : c'est le délai qui sépare l'apparition des premiers signes et symptômes de la maladie et son diagnostic effectif.

2- Circonstances de découverte et le motif de consultation :

Les circonstances de découverte et le motif de consultation du patient font référence aux raisons pour lesquelles le patient a initialement consulté un professionnel de la santé et les circonstances dans lesquelles la maladie a été détectée. Dans le cadre de notre étude, les motifs de consultation les plus fréquents incluent : un syndrome anémique, des douleurs osseuses, des fourmillements aux extrémités, des infections, un syndrome hémorragique, un traumatisme crânien, une hypercalcémie et des douleurs abdominales.

3- Examen clinique apprécié

- L'indice de performance (PS) selon ECOG (Annexe 2): qui permet d'évaluer la capacité fonctionnelle et l'état général du patient
- Rechercher les signes cliniques du MM au diagnostic : (anémie, hyperviscosité, infection, neurologiques et les complications osseuses).

4- Bilans para-cliniques

- Bilan biologique standard comprenant : l'hémogramme, la calcémie, les bilans inflammatoires (La vitesse de sédimentation (vs) et la c réactive protéine (CRP)). L'exploration de la fonction rénale avec la créatinémie.
- Myélogramme afin de quantifier la plasmocytose médullaire.
- Bilan protidiques avec la protidémie, électrophorèses des protéines sériques, l'immunofixation sérique, le rapport kappa/lambda (rFLC), dosage des chaînes légères libres et la recherche de la protéinurie de Bence Jones. .
- Bilan pronostics avec le dosage de la B2microglobulinémie et les LDH

5- Classification : Dans le cadre de notre étude, nous avons recherché et documenté les informations relatives à la classification des patients atteints de myélome multiple. Nous avons utilisé la classification de Salmon et Durie, qui prend en compte des critères cliniques, biologiques et radiologiques pour classer les patients en différents stades. Cette classification nous a permis d'évaluer l'étendue de la maladie, la présence de complications osseuses et d'autres facteurs importants.

De plus, nous avons également utilisé l'International Staging System (ISS) pour classer les patients en fonction de deux paramètres biologiques : les taux de bêta-2-microglobuline (B2M) et d'albumine sérique. Cette classification nous a fourni des informations supplémentaires sur le pronostic et l'évaluation de la gravité de la maladie chez les patients inclus dans notre étude.

6- Données radiologiques : les rapports de tomодensitométrie (TDM) et d'imagerie par résonance magnétique (IRM) permettent de visualiser et de caractériser les atteintes osseuses.

C- Données sur le Protocole Thérapeutique

1- Stratégie thérapeutique : distinguer deux groupes de patients, ceux éligibles et non pas éligibles à une autogreffe de cellules souches hématopoïétiques (ASCT)

2- Protocoles thérapeutiques : Les protocoles thérapeutiques utilisés dans notre service pour traiter le myélome multiple comprennent les abréviations VCD, VTD et VMP, qui correspondent à des combinaisons spécifiques de médicaments de chimiothérapie.

VCD associe les médicaments suivants :

V : Velcade (bortézomib)

C : Cyclophosphamide

D : Dexaméthasone

VTD combine les médicaments suivants :

V : Velcade (bortézomib)

T : Thalidomide

D : Dexaméthasone

VMP est une combinaison des médicaments suivants :

V: Velcade (bortézomib)

M: Melphalan

P: Prednisone

En complément des protocoles de chimiothérapie, des protocoles de consolidation peuvent également être utilisés pour renforcer les effets des traitements initiaux et maintenir la rémission. Le protocole couramment utilisé est le VTD, qui associe Velcade, Thalidomide et Dexaméthasone.

Nous avons ainsi mentionné le protocole avec la date d'instauration, dosage, nombre des cures et les modifications.

3- L'évaluation de la réponse au traitement :

Dans le cadre de notre étude, nous avons recherché et utilisé les critères de l'International Myeloma Working Group (IMWG) pour évaluer la réponse au traitement du myélome multiple. Cette évaluation peut être effectuée à la fin du traitement d'induction, la réponse des patients soit une réponse complète RC, très bonne réponse partielle TBRP, ou réponse partielle RP.

D- Données sur les Effets Indésirables

Dans le cadre de notre étude, nous avons recueilli des informations sur les effets indésirables liés aux protocoles thérapeutiques utilisés dans le traitement du myélome multiple, notamment les protocoles VCD et VTD. Ces informations ont été consignées dans un tableau récapitulatif distinct

Le tableau répertorie les effets indésirables observés chez les patients avec préciser la date et le délai d'apparition (cycle /jour) et le protocole.

II.2.4 Remplissage des fiches du renseignement des patients

Le remplissage des dossiers a été fait à partir des dossiers médicaux des patients et en collaboration avec Professeur Gheuzlane au niveau du service d'hématologie du centre anti cancer(CAC) Blida.

II.2.5 Consultation des dossiers médicaux

Toutes les informations recueillies sur les patients ont été extraites de leurs dossiers médicaux et ont fait l'objet d'un examen minutieux et d'un traitement attentif pour remplir les fiches. Chaque dossier médical comprend un carnet comprenant des informations sur l'identité du patient, ses antécédents médicaux et chirurgicaux, l'historique de sa maladie et les signes évocateurs, les examens effectués lors de la première consultation, les bilans pré-thérapeutiques requis, le protocole thérapeutique utilisé, ainsi qu'une fiche d'évaluation avant et après le traitement, etc.

Cependant, certains dossiers ne contenaient pas toutes les informations requises, ce qui a conduit à leur exclusion. Au total, 31 fiches ont été remplies et prises en compte dans notre étude.

FICHE D'EXPLOITATION
Etude du myélome multiple au service d'hématologie :
Protocoles thérapeutiques et effets indésirables

I-Données liées au Patient N° du Dossier :

1- Informations personnels

- Nom et prénom : - Adresse :
 - Sexe F M - N° Téléphone :
 - Age : - Profession :
 - Groupage :

Poids : Taille : IMC : Surface Corporelle :

2-Antécédents personnels/Comorbidités

- Vaccination Oui Non
 - HTA Oui Non
 - Diabète Oui Non
 - IR Oui Non
 - Covid-19 Oui Non
 - Tabagisme Oui Non
 - Acte chirurgical Oui Non Si oui lequel :
 - Autres :

3-Antécédents Médicaux

4-Antécédents familiaux

5-Suivi du patient

- Vivant
 - Décès
 - Perdu de vue - Date : / /

Page 1 sur 5

Figure 10: Fiche d'exploitation.

II-Données liées à la Pathologie

1-Bilan du Diagnostic

- Date de diagnostic :
- Délai diagnostic :
- Circonstance de découverte :

2-Bilan Clinique

Echelle de performance statut (ECOG) : 0-1-2-3-4

-Signes Cliniques

- | | | | |
|-----------------------------------|--------------------------|-------------------------------|--------------------------|
| _ Douleurs osseuses | <input type="checkbox"/> | _ Manifestations rénales | <input type="checkbox"/> |
| _ Syndrome anémique | <input type="checkbox"/> | _ Manifestations infectieuses | <input type="checkbox"/> |
| _ Manifestations neurologiques | <input type="checkbox"/> | _ Syndrome d'hyperviscosité | <input type="checkbox"/> |
| _ Désordres métaboliques généraux | <input type="checkbox"/> | _ Autres : | |

3-Bilan paraclinique

3-1- Bilan biologique

- Hémogramme :

GR :	Hte :	HB :	VGM :	CCMH :
GB :	PN :	L :	Plq :	
- Myélogramme plasmocytose :
- Calcémie :
- Albumine :
- Créatinémie :
- LDH :
- Beta 2microglobuline :
- VS :
- CRP :
- Protidémie totaux :
- EPS : pic monoclonal position :
- Immunofixation sériques IgA IgG IgE IgM Kappa Lambda
- rFLC :

3-3-Bilan urinaire

- Urée :
- Protéinurie de 24h :
- PBJ Oui Non Immun-fixation Kappa Lambda

3-4-Bilan radiologique

- Radio standard
- TDM
- IRM

7-Stade de Myélome Multiple

- Selon Durie-Salmon

Stades	Sous-Groupes A créatinine < 28 mg/L (<177µmol/l)	Sous-Groupes B créatinine ≥ 28 mg/L (≥177µmol/l)
Stade I		
Stade II		
Stade III		

- Selon ISS

Stade I	
Stade II	
Stade III	

III-Données sur le Protocole Thérapeutique

1- Stratégie thérapeutique



	Induction	Consolidation	Maintenance	Rechute/Réfractaire
<input type="radio"/> Eligible à l'austogreff				

La date de l'austogreff :

	Induction	Thérapie continue	Rechute/Réfractaire
<input type="radio"/> NON Eligible à l'austogreff			

2- Protocoles

Date d'instauration :

Type	Posologie	Nombre des cycles	Modification	Motif de Modification

3- Consultation de suivi

Date de l'évaluation : / /

	Réponse Complète (RC)	Très Bonne Réponse Partielle (VGPR)	Réponse Partielle (RP)	Maladie Stable (MS)	Maladie Progressive (MP)
Evaluation					

V-Donnés sur les Effets Indésirables

- Effet Indésirable

Effet indésirable	Date d'apparition	Délai d'apparition	protocole	Jour/Cycle	Optimisation Thérapeutique

La date : / /

Résultats

III. Résultats

Nous avons mené notre étude sur 31 patients diagnostiqués avec un myélome multiple, enregistrés au niveau du service d'hématologie du CAC Blida, nous présenterons nos résultats en fonction des différentes rubriques abordées dans notre fiche d'exploitation :

III.1 Données liées au patient

III.1.1 Répartition selon l'âge

L'âge moyen des patients de notre série étudiée au moment du diagnostic est de 60.45, avec des extrêmes d'âge de 37 et 85 ans. Le tableau montre que la fréquence la plus élevée a été enregistrée dans la tranche d'âge [60-70[avec pourcentage de 35%.

Tableau 27 : Répartition des patients selon l'âge.

Age (années)	Nombre de patients	Pourcentage
< 50	8	26%
[50-60[5	16%
[60-70[11	35%
≥ 70	7	23%
Totale	31	100%

Ces résultats sont illustrés dans le graphe ci-dessous :

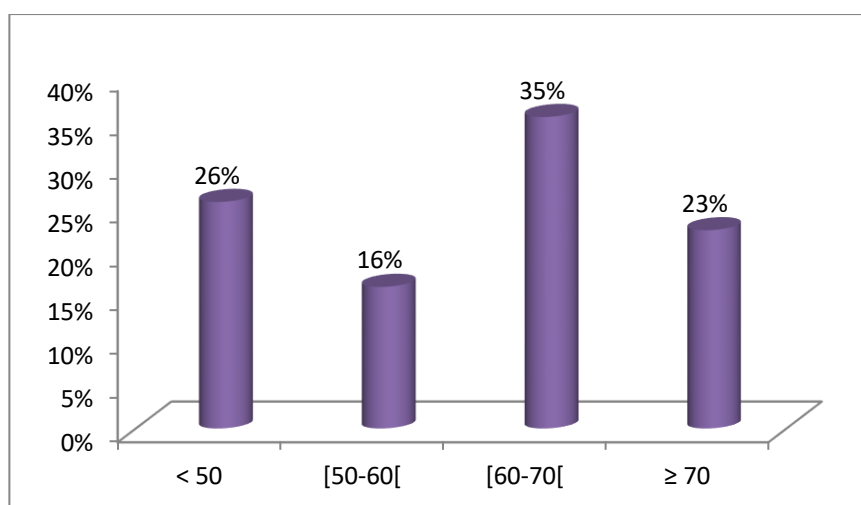


Figure 11: Répartition des patients selon les tranches d'âge.

III.1.2 Répartition selon le sexe

La série étudiée comprend 87 % de patients de sexe masculin et 13 % de patients de sexe féminin. Le sex-ratio est de 6.75 H/F.

Tableau 28 : Répartition des patients selon le sexe.

Sexe	Nombre de patients	Pourcentage %
Homme	27	87%
Femmes	4	13%
Totale	31	100%

Le graphe suivant illustre les résultats que nous avons obtenus à propos du sexe :

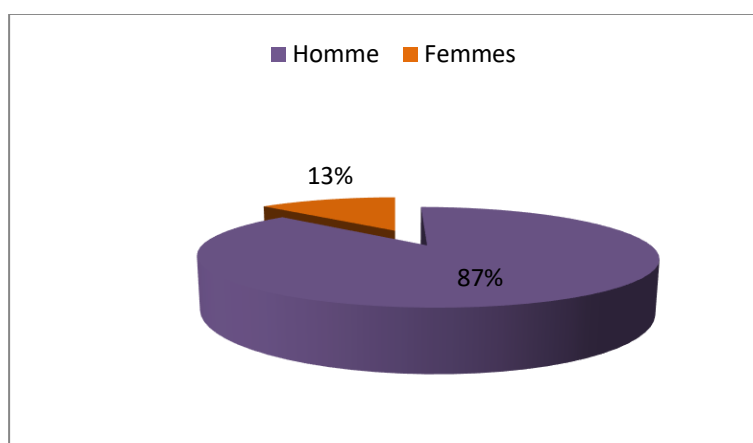


Figure 12: Répartition selon le sexe.

III.1.3 Répartition géographique de la population d'étude

Les patients diagnostiqués dans le service d'hématologie du centre anti cancer de Blida proviennent de différentes wilayas.

Le pourcentage le plus élevé est de 29 % et est observé dans la wilaya de Blida, suivi des wilayas limitrophes : 19 % pour la wilaya de Médéa, 16 % pour la wilaya d'Ain Defla, tandis que les autres wilayas ont un pourcentage inférieur ou égal à 10 %.

Tableau 29 : Tableau illustrant la répartition géographique des patients diagnostiqués au CAC Blida.

Origine	Nombre de patients	Pourcentage %
Blida	9	29%
Chlef	2	6%
Tipaza	3	10%
Ain Defla	5	16%
Médéa	6	19%
Djelfa	3	10%
Laghouat	2	6%
Ghardaia	1	3%
Totale	31	100%

Les résultats de la répartition des patients selon leur wilaya d'origine sont illustrés dans le graphe suivant :

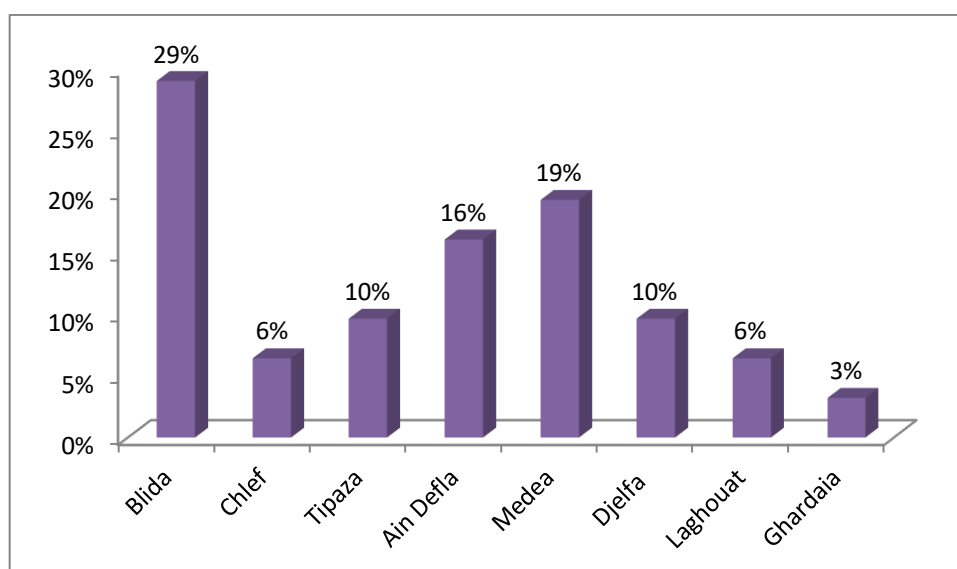


Figure 13 : Répartition des patients selon leur wilaya d'origine.

III.1.4 Répartition selon les comorbidités

Nous avons constaté la présence d'au moins une comorbidité au moment du diagnostic chez 37,5 % de l'ensemble des patients.

L'hypertension artérielle et le diabète sont les comorbidités les plus fréquentes chez nos patients, avec une prévalence de 13 % pour la présence des deux conditions simultanément. En revanche, 10 % des patients présentaient uniquement une hypertension artérielle et 3 % avaient uniquement un diabète. La cardiopathie, le vitiligo et l'épilepsie ont été enregistrés avec des taux de 3%, 6% et 3% respectivement.

Tableau 30 : Répartition des patients selon leurs comorbidités.

Comorbidités	HTA	Diabète	HTA/Diabète	Vitiligo	Epilepsie	Cardiopathie
Nombre de patients	3	1	4	2	1	1
Pourcentage %	10%	3%	13%	6%	3%	3%

Les résultats des comorbidités sont présentés dans les graphes suivants :

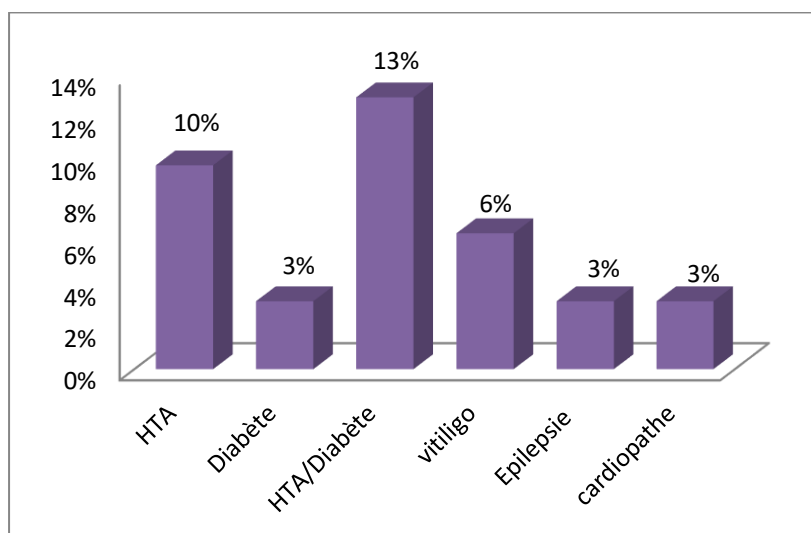


Figure 14 : Répartition des patients selon leurs comorbidités.

III.1.5 Répartition selon le tabagisme

Nous avons noté que 48 % des cas étaient associés à la consommation de tabac.

Tableau 31 : Répartition des patients selon le Tabagisme.

Tabagisme	Fumeur	Non-fumeur
Nombre de patients	15	16
Pourcentage %	48%	52%

Les résultats de la répartition des patients selon le tabagisme sont illustrés dans le graphe suivant :

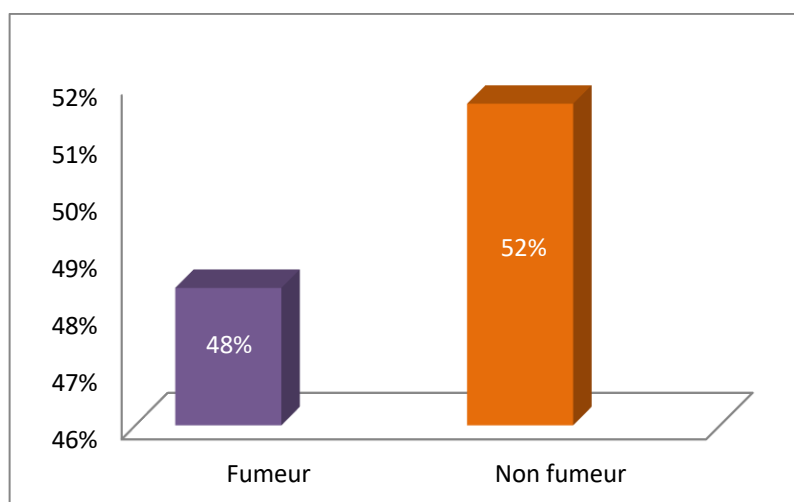


Figure 15 : Répartition des patients selon le tabagisme.

III.2 Données liées à la pathologie

III.2.1 Répartition selon le délai diagnostic

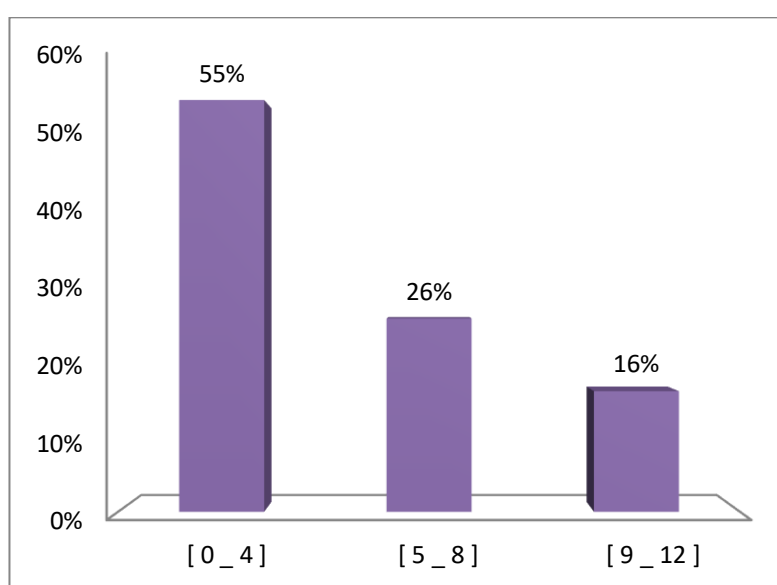
Les résultats de notre étude portant sur la répartition des patients atteints de myélome selon le délai de diagnostic mettent en évidence la distribution suivante :

La majorité des patients, soit 55%, ont été diagnostiqués dans un délai compris entre 0 et 4 mois. Ensuite, 26% des patients ont été diagnostiqués entre 5 et 8 mois, tandis que 16% des patients ont été dépistés entre 9 et 12 mois.

Tableau 32 : Répartition des patients selon leur délai de diagnostic.

Délai de Diagnostic (mois)	[0 _ 4]	[5 _ 8]	[9 _ 12]
Nombre de patients	17	8	5
Pourcentage %	55%	26%	16%

Les résultats du délai diagnostic sont présentés dans le graphe suivant :

**Figure 16: Répartition des patients selon leur délai de diagnostic.**

III.2.2 Répartition selon la circonstance de découverte

Dans notre étude, les douleurs osseuses isolées ont été identifiées comme le motif de consultation le plus fréquent, observé chez 65 % des cas. L'anémie était présente chez 13 % des patients, tandis que les fourmillements aux extrémités ont été rapportés dans 6 % des cas. Les autres circonstances de découverte étaient observées dans un seul cas.

Tableau 33 : Répartition des patients selon les circonstances de découverte.

Circonstance de découverte	Nombre des patients	Pourcentage
Douleurs osseuses	20	65%
Fourmillement aux extrémités	2	6%
Anémie	4	13%
Infection	1	3%
Syndrome hémorragique	1	3%
traumatisme crânien	1	3%
Hypercalcémie	1	3%
Douleurs abdominale	1	3%

Les résultats de la répartition des patients selon les circonstances de découverte sont illustrés dans le graphe suivant :

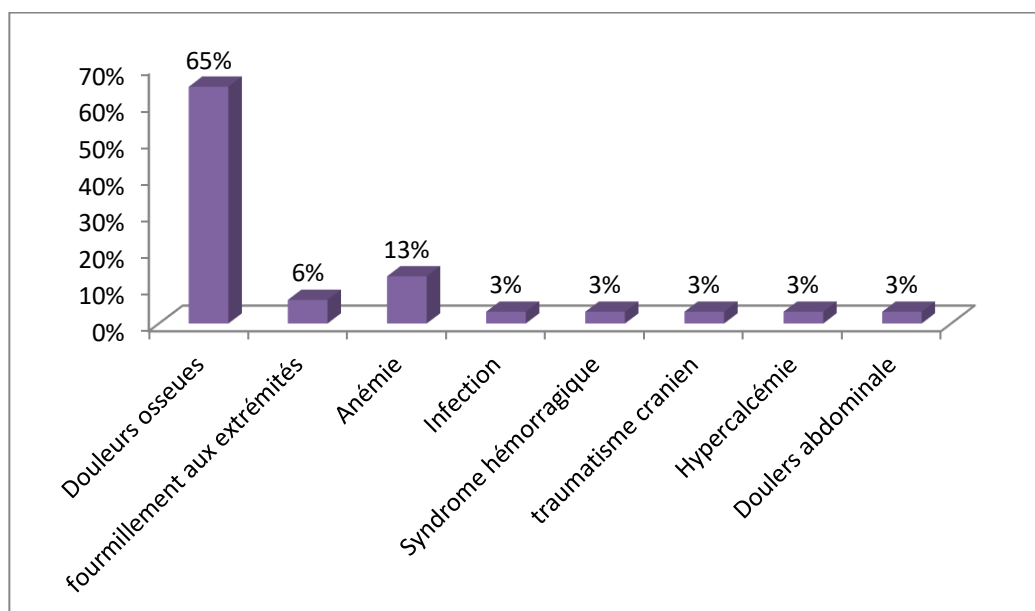


Figure 17: Répartition des patients selon les circonstances de découverte.

III.2.3 Répartition selon les manifestations cliniques

Notre étude a révélé les pourcentages suivants des manifestations cliniques chez les patients atteints de myélome multiple :

- Les douleurs osseuses sont présentes chez 90% des patients.
- Une prévalence de 52% d'anémie a été observée parmi les patients.
- Les manifestations neurologiques sont présentes chez 32% des patients.
- L'infection a été observée chez 2 patients, tandis que l'insuffisance rénale et l'ostéolyse n'ont été observées que chez un seul cas chacune, soulignant ainsi leur rareté dans notre échantillon.

Tableau 34 : Répartition des patients selon les manifestations cliniques.

Manifestations cliniques	Nombre des patients	Pourcentage
Douleurs osseuses	28	90%
Anémie	16	52%
Manifestations neurologiques	10	32%
Infection	2	6%
IR	1	3%
Ostéolyse	1	3%

Les résultats sont illustrés dans le graphe suivant :

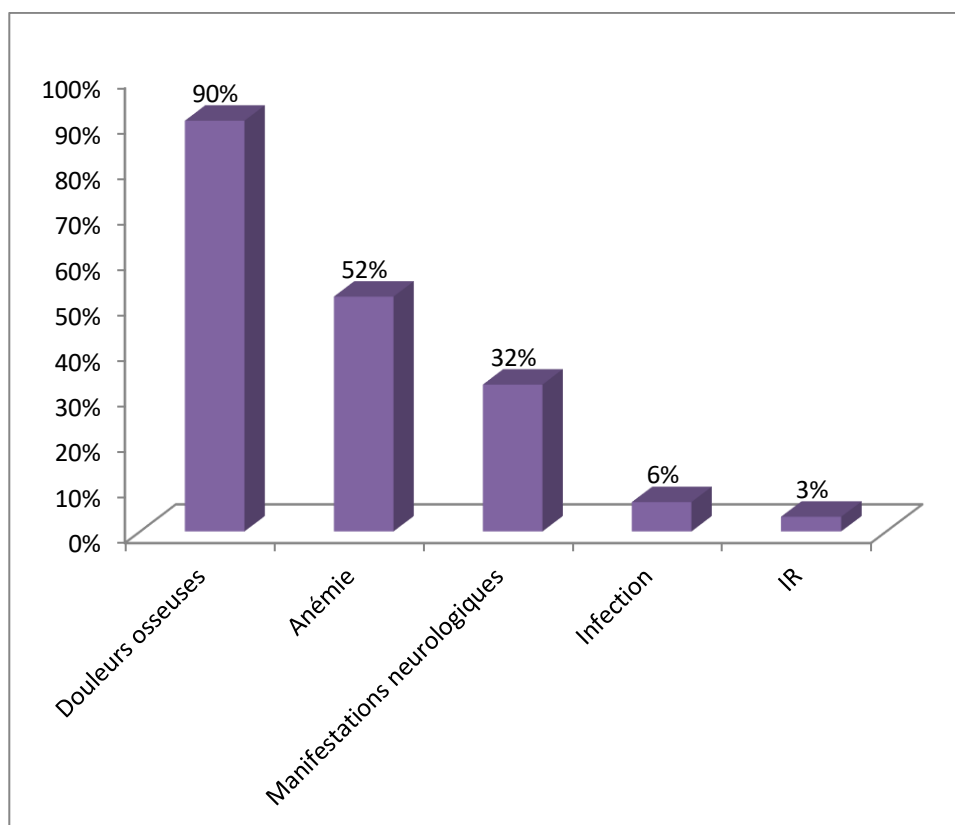


Figure 18: Répartition des patients selon les manifestations cliniques.

III.3 Répartition de la population en fonction des paramètres para-cliniques

III.3.1 Répartition selon le taux d'hémoglobine (Hb)

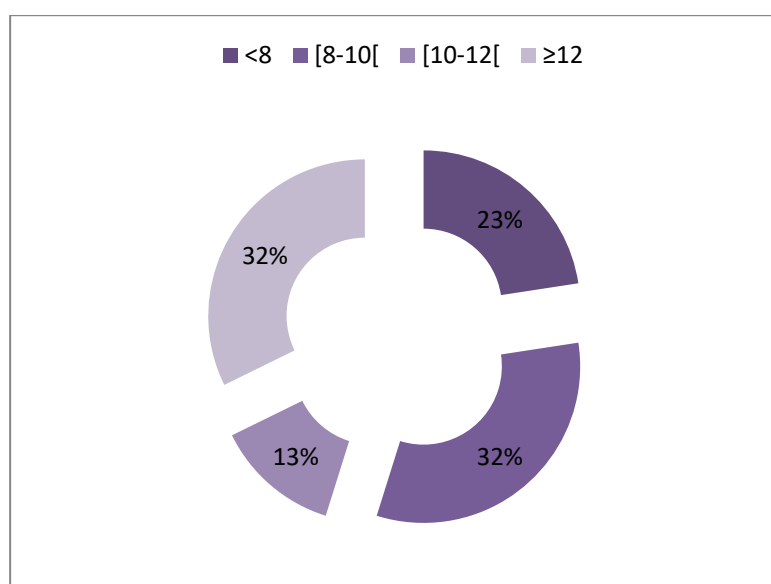
Les résultats obtenus dans notre étude concernant les niveaux d'hémoglobine chez les patients atteints de myélome sont les suivants :

- Parmi les 31 patients, 23% présentaient un taux d'hémoglobine inférieur à 8 g/dl, ce qui peut indiquer une anémie sévère.
- 32% des patients atteints du myélome avaient un taux d'hémoglobine compris entre 8 et 10 g/dl (non inclusivement), ce qui peut également indiquer une anémie modérée.
- 13% des patients avaient un taux d'hémoglobine compris entre 10 et 12 g/dl (non inclusivement).
- Enfin, 32% des patients avaient un taux d'hémoglobine égal ou supérieur à 12 g/dl.

Tableau 35 : Répartition des patients selon le taux d'hémoglobine.

Hémoglobine (g/dL)	Nombre de patients	Pourcentage %
<8	7	23%
[8-10[10	32%
[10-12[4	13%
≥12	10	32%
Totale	31	100%

Ces résultats sont illustrés dans le graphe suivant :

**Figure 19 : Répartition des patients selon le taux d'hémoglobine.**

III.3.2 Résultats de l'exploration de la plasmocytose

Les résultats de l'étude du myélogramme ont mis en évidence des proportions variables de plasmocytose parmi les patients inclus dans l'échantillon. 39% présentaient une plasmocytose inférieure à 20%. Ce groupe représentait la plus grande proportion des patients étudiés et :

- 35% des patients avaient une plasmocytose comprise entre 20% et moins de 50%. Cette catégorie de patients constituait une part significative de l'échantillon.

-26% des patients présentaient une plasmocytose égale ou supérieure à 50%. Bien que cette catégorie représente la plus petite proportion des patients étudiés.

Tableau 36 : Répartition des patients selon le taux de plasmocytes.

Plasmocytose (%)	Nombre de patients	Pourcentage %
< 10	4	14%
[10-30[12	41%
[30-60[9	31%
≥ 60	4	14%
Totale	29	100%

Les résultats sont ensuite illustrés dans le graphe ci-dessous :

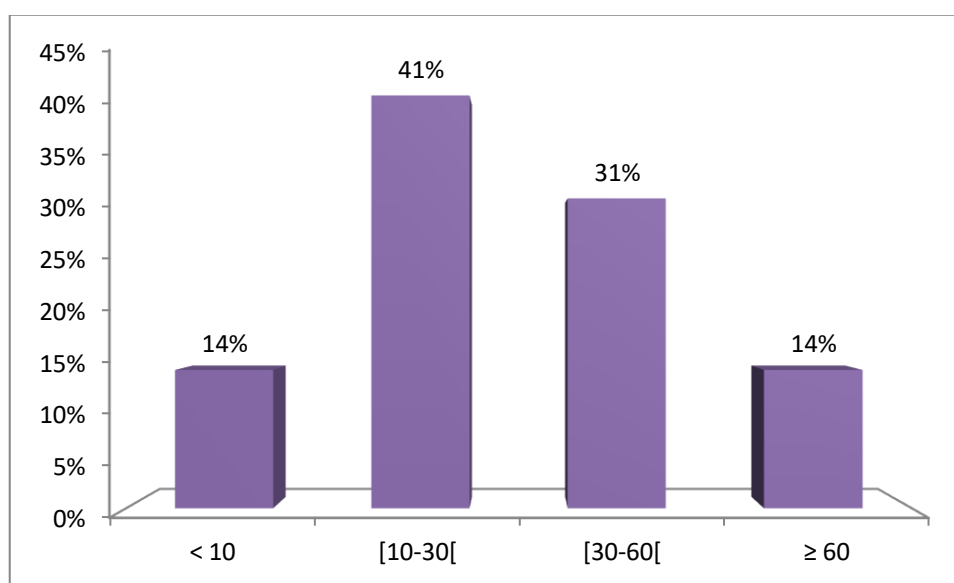


Figure 20: Répartition des patients selon le taux de plasmocytes.

III.4 Répartition selon le taux de protidémie totale

Sur les 31 patients de notre échantillon, les résultats du taux de protidémie totale n'étaient disponibles que pour 27 patients.

Parmi ces patients, 63% présentaient un taux de protidémie totale égal ou supérieur à 80 g/l. En revanche, 33% des patients avaient un taux de protidémie totale compris entre 60 g/l et moins de 80 g/l, tandis que seulement 4% avaient un taux inférieur à 60 g/l.

Tableau 37 : Répartition des patients selon le taux de protidémie totale.

PT (g/l)	Nombre de patients	Pourcentage %
<60	1	4%
[60-80[9	33%
≥80	17	63%
Totale	27	100%

Le graphe ci-dessous démontre ces résultats :

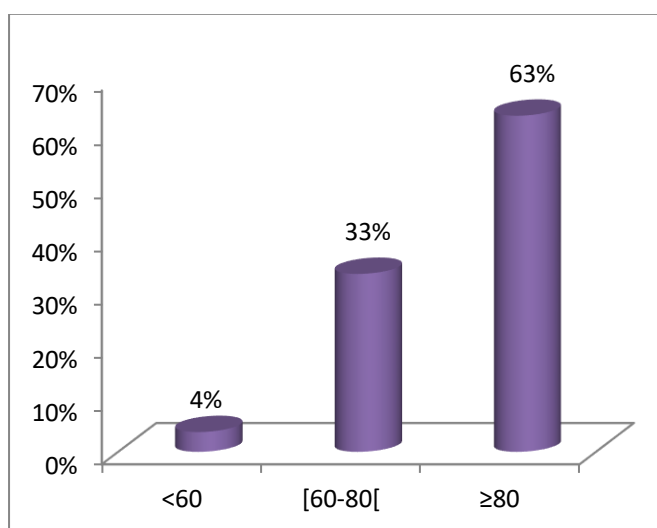


Figure 21: Répartition des patients selon le taux de protidémie totale.

III.5 L'électrophorèse des protéines sériques (EPS)

III.5.1 Répartition selon l'immunotypage

Les résultats de l'immunotypage ont été disponibles pour 26 patients parmi les 31 patients inclus. Malheureusement, les informations sur l'immunotypage des 5 patients restants n'étaient pas disponibles dans leurs dossiers.

- Parmi les 26 patients pour lesquels les résultats de l'immunotypage étaient disponibles, le type de composant monoclonal le plus fréquemment identifié était IgG, retrouvé chez 85% des patients étudiés.
- Le deuxième type de composant monoclonal le plus courant était IgA, observé chez 15% des patients.

Ces résultats révèlent une prédominance du type de composant monoclonal IgG dans notre échantillon.

Tableau 38 : Répartition des patients selon les résultats de l'immunotypage.

Type de CM	Nombre de patients	Pourcentage %
IgG	22	85%
IgA	4	15%
Total	26	100%

Le graphe suivant démontre ces résultats :

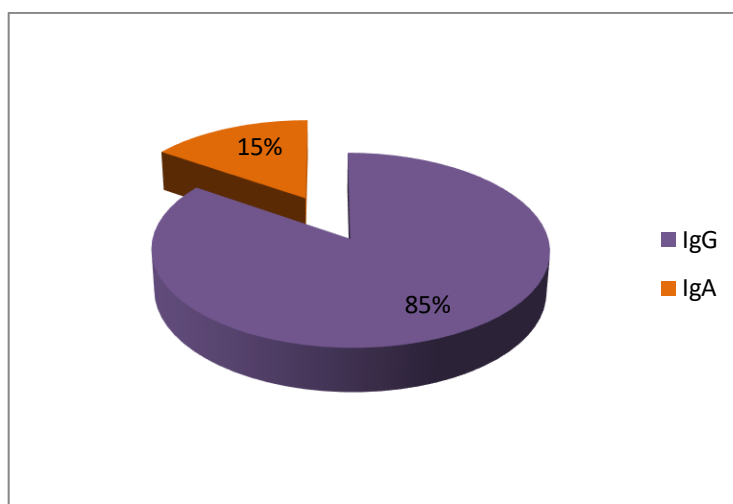


Figure 22: Répartition des patients selon les résultats de l'immunotypage.

III.5.2 Répartition des composants monoclonaux selon le type de la chaîne légère

Les résultats de l'analyse du type de chaîne légère n'ont été retrouvés que pour 27 patients sur les 31 patients inclus.

- Parmi les 27 patients pour lesquels les résultats du type de chaîne légère étaient disponibles, le type de chaîne légère le plus fréquemment identifié était la chaîne κ , présente chez 70% des patients étudiés.
- Le deuxième type de chaîne légère était la chaîne λ , retrouvée chez 30% des patients.

Tableau 39 : Répartition des patients selon le type de la chaîne légère.

CL	Nombre de patients	Pourcentage %
K	19	70%
λ	8	30%
Total	27	100%

Ces résultats sont démontrés sur le graphe ci-dessous :

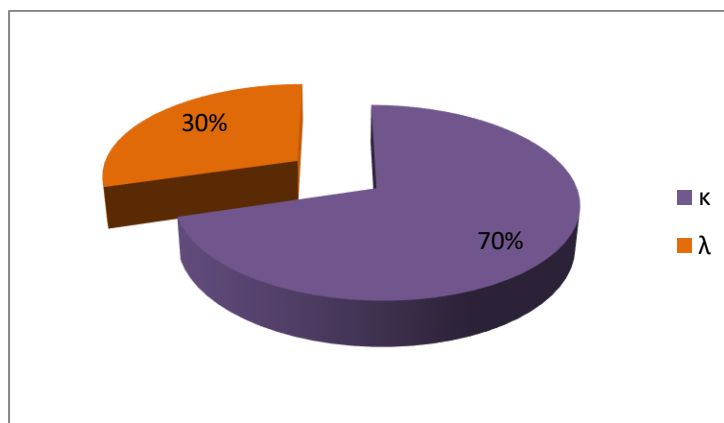


Figure 23: Répartition des patients selon le type de la chaîne légère.

III.5.3 Répartition selon le rapport CLL kappa/lambda (rFLC)

Dans notre étude, nous avons examiné la répartition des rapports CLL (chaîne légère libre) kappa/lambda chez les patients atteints de myélome multiple. Les données ont montré que 32% des patients présentaient un rapport rFLC (ratio free light chain) inférieur ou égal à 1,65, tandis que 68% présentaient un rapport rFLC supérieur à 1,65.

Tableau 40 : Répartition selon le rapport CLL kappa/lambda.

rFLC (ratio free light chain)	$\leq 1,65$	$> 1,65$
Nombre des patients	6	13
Pourcentage	32%	68%

Ces résultats sont illustrés dans le graphe :

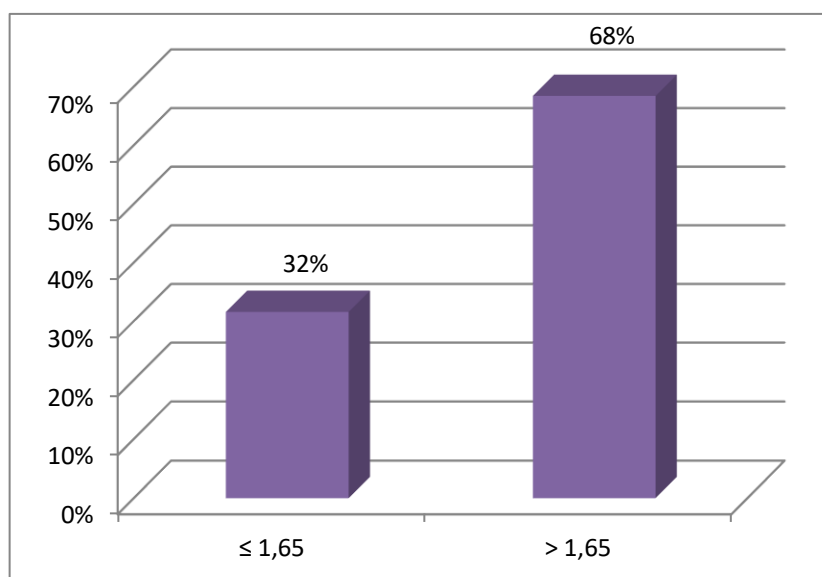


Figure 24 : Répartition selon le rapport CLL kappa/lambda.

III.5.4 le taux d'albumine sérique

Les résultats de l'évaluation du taux d'albumine sérique ont révélé que 65% des patients avaient un taux d'albumine sérique égal ou supérieur à 35 g/l. Cependant, 35% des patients présentaient un taux d'albumine sérique inférieur à 35 g/l.

Tableau 41 : Répartition des patients selon le taux d'albumine.

Taux d'albumine sérique (g/l)	Nombre de patients	Pourcentage %
< 35	11	35%
≥35	20	65%
Total	31	100%

Ces résultats sont illustrés dans le graphe suivant :

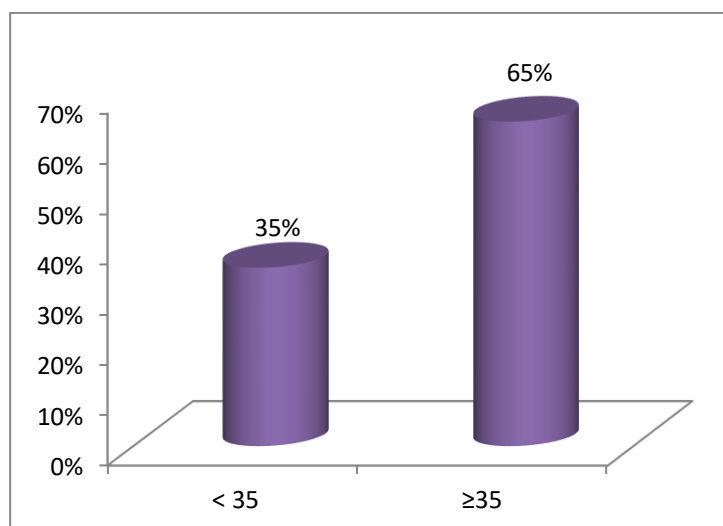


Figure 25: Répartition des patients selon le taux d'albumine.

III.5.5 Répartition selon la protéine de Bence Jones

Les résultats de la répartition des protéines de Bence Jones chez les 24 patients atteints de myélome multiple de la série étudiée ont montré que 50% des patients n'avaient pas de protéine de Bence Jones détectable, tandis que 29% présentaient une protéine de Bence Jones de type kappa et 21% de type lambda.

Il convient de noter que 7 patients n'ont pas réalisé l'électrophorèse des protéines urinaires pour la détection des protéines de Bence Jones.

Tableau 42 : Répartition des patients selon la protéine de Bence Jones.

Protéine de Bence Jones	Absence	kappa	Lambda
Nombre des patients	12	7	5
Pourcentage	50%	29%	21%

Ces résultats sont illustrés dans le graphe :

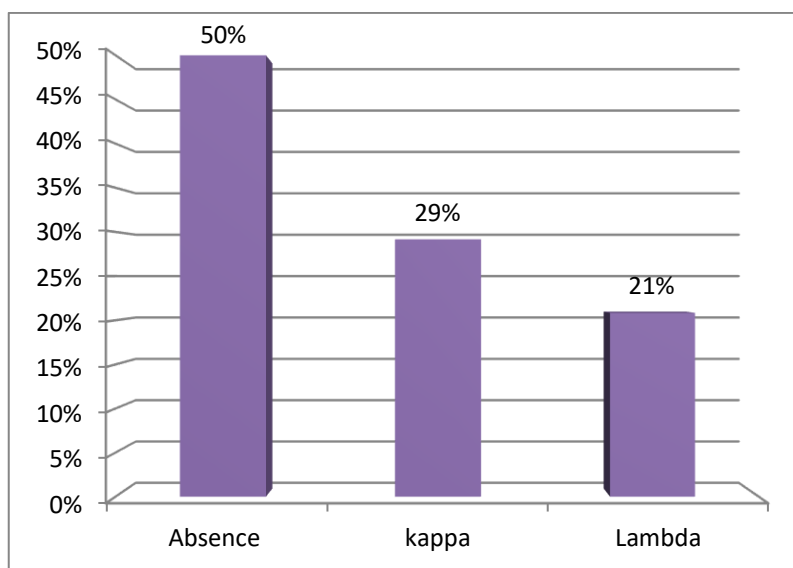


Figure 26: Répartition des patients selon la protéine de Bence Jones.

III.6 Répartition selon la calcémie

Les résultats de la calcémie de notre échantillon ont indiqué que 71% des patients présentaient une calcémie inférieure à 105 mg/l, tandis que 29% avaient une calcémie égale ou supérieure à ce seuil.

Ces résultats soulignent la prévalence élevée de niveaux de calcémie inférieurs à 105 mg/l chez les patients atteints de myélome, ce qui correspond à des taux normaux de calcium. Cependant, 29% des patients présentaient une hypercalcémie.

Tableau 43 : Répartition des patients selon leur calcémie.

Calcémie (mg/l)	Nombre de patients	Pourcentage %
< 105	22	71%
≥105	9	29%
Total	31	100%

Ces résultats sont illustrés dans le graphe :

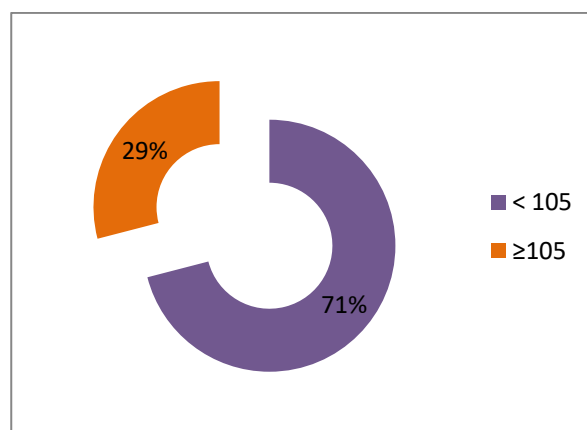


Figure 27: Répartition des patients selon leur calcémie.

III.7 Répartition selon la créatininémie

Les résultats de l'évaluation des niveaux de créatininémie dans notre échantillon ont révélé les proportions suivantes :

- 81% des patients présentaient une créatininémie inférieure à 20 mg/l.
- 19% des patients avaient une créatininémie égale ou supérieure à 20 mg/l.

Ces résultats mettent en évidence une prédominance de niveaux de créatininémie inférieurs à 20 mg/l chez les patients atteints de myélome.

Tableau 44 : Répartition des patients selon la créatininémie.

Créatininémie (mg/l)	Nombre de patients	Pourcentage %
< 20	25	81%
≥ 20	6	19%
Total	31	100%

Ces résultats sont illustrés dans le graphe suivant :

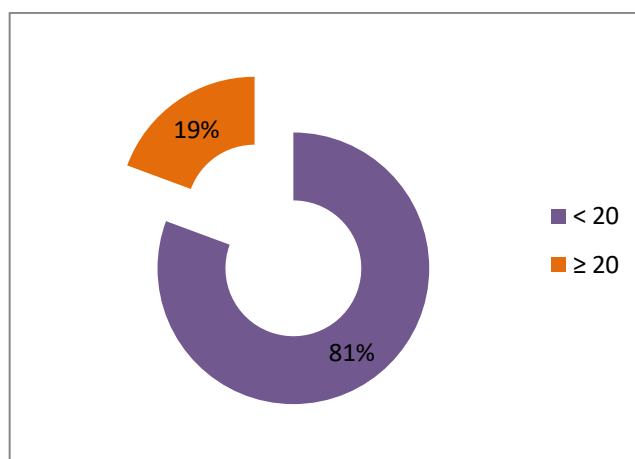


Figure 28: Répartition des patients selon la créatinémie.

III.8 Répartition selon la bêta-2-microglobuline

Les résultats de l'évaluation des taux de β 2-microglobuline chez les patients atteints de myélome sont basés sur les dossiers de seulement 17 patients. En raison de l'indisponibilité des informations dans les dossiers des autres patients.

Parmi les patients dont les résultats ont été retrouvés, nous avons observé ce qui suit :

- 35% des patients présentaient des taux de β 2-microglobuline inférieurs à 3,5 mg/l.
- 65% des patients avaient des taux de β 2-microglobuline égaux ou supérieurs à 3,5 mg/l.

Dans les résultats obtenus, il a été observé que la plupart des patients présentaient des taux élevés de bêta-2-microglobuline par rapport aux valeurs normales.

Tableau 45 : Répartition des patients selon le taux de la β 2-microglobuline.

β 2-microglobuline (mg/l)	Nombre de patients	Pourcentage %
<3,5	6	35%
≥ 3,5	11	65%
Total	17	100%

Les résultats du taux de la β 2-microglobuline des patients sont illustrés dans le graphe suivant :

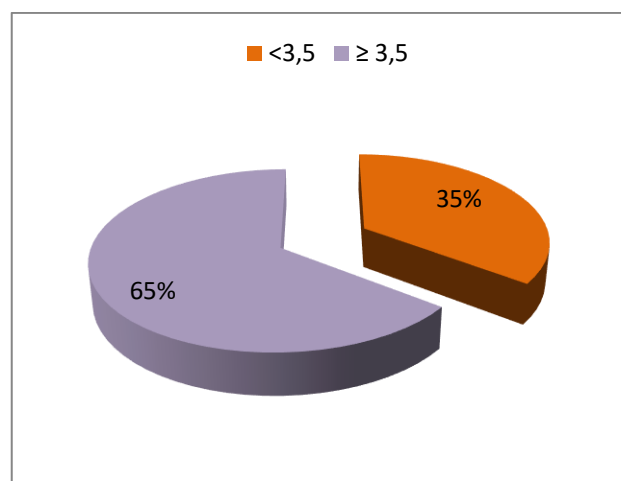


Figure 29 : Répartition des patients selon le taux de la β2-microglobuline.

III.9 Répartition selon le lactate déshydrogénase (LDH)

Dans notre étude, sur les 31 patients inclus, les informations concernant les valeurs de LDH étaient disponibles pour 27 d'entre eux. Parmi ces patients, une grande majorité, soit 93%, présentaient des niveaux de LDH inférieurs à 460u/l. Cela suggère une tendance générale vers des niveaux de LDH normaux ou faibles.

Cependant, 7% des patients avaient des niveaux de LDH supérieurs à 460u/l.

Tableau 46 : Répartition des patients selon le taux de LDH.

LDH (U/L)	Nombre de patients	Pourcentage %
<460	25	93%
>460	2	7%
Total	27	100%

Le graphe ci-dessous illustre ces résultats :

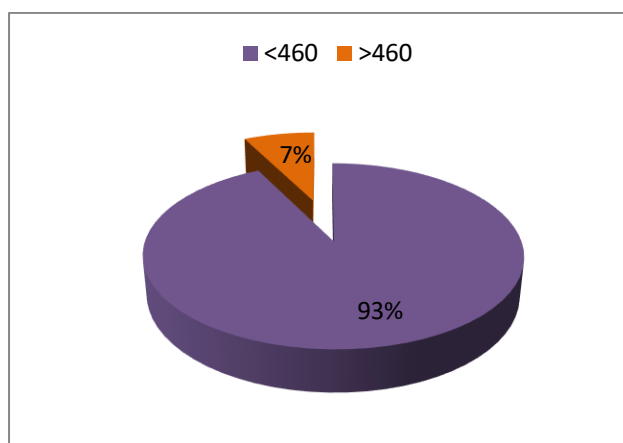


Figure 30: Répartition des patients selon le taux de LDH.

III.10 Classification pronostique

Au terme du bilan clinique, biologique et radiologique, les malades ont été classés selon la classification de Durie et Salmon en 3 stades. Ces stades se répartissaient comme suit : stades I, II et III, retrouvés respectivement dans 0%, 10% et 90% des cas.

Tableau 47 : Répartition des patients selon la classification de DURIE et SALMON.

Stade	I	II	III
Pourcentage des patients	0%	10%	90%

Les résultats de la répartition des patients selon la classification de DURIE et SALMON sont illustrés dans le graphe ci-dessous :

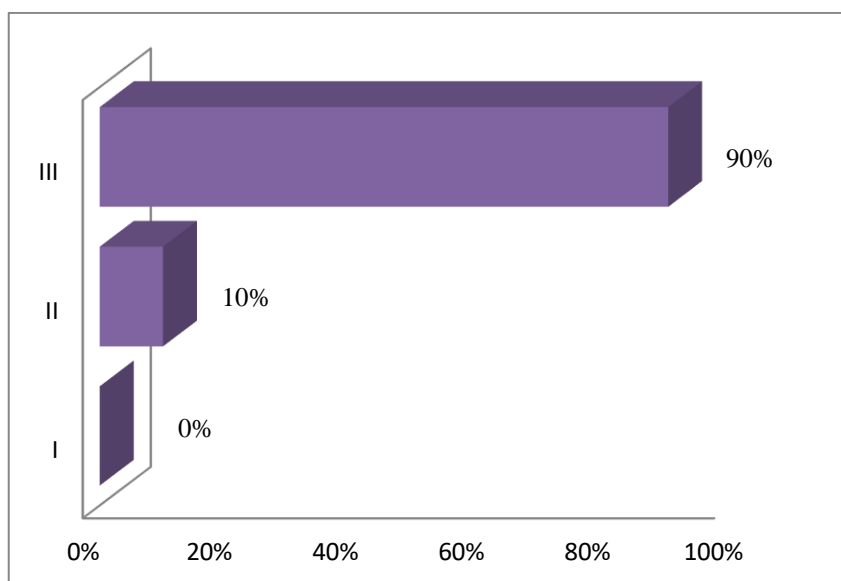


Figure 31: Répartition des patients selon la classification de DURIE et SALMON.

III.11 Répartition selon les schémas thérapeutiques

III.11.1 Les schémas thérapeutiques des patients éligibles à l'ASCT (Greffe des cellules souches hématopoïétiques)

Nous avons adopté chez ce groupe les schémas thérapeutiques suivant :(11 patients au total)

- 11 patients soit 100%, ont reçus une induction par 6 cures selon le protocole VTD (bortézomib (Valcade), thalidomide et dexaméthasone) avec dosage V= max 01 cc, T=100 mg et D= 40 mg.
- Une intensification par Melphalan haute dose (200mg/m2) suivie d'une ACST.
- 7 patients soit 64 %, ont reçu un traitement de consolidation par 2 cures.
- 2 patients soit 18%, bénéficient d'un traitement de maintenance avec lénalidomide (Revlimid) avec dosage de 10 mg.

Tableau 48 : Répartition selon les schémas thérapeutiques des patients éligibles à l'ASCT.

Phase thérapeutique	Induction	Consolidation	Maintenance
Nombre des patients	11	7	2
Pourcentage	100%	64%	18%

Les résultats de la répartition des patients selon les schémas thérapeutiques sont illustrés dans le graphe ci-dessous :

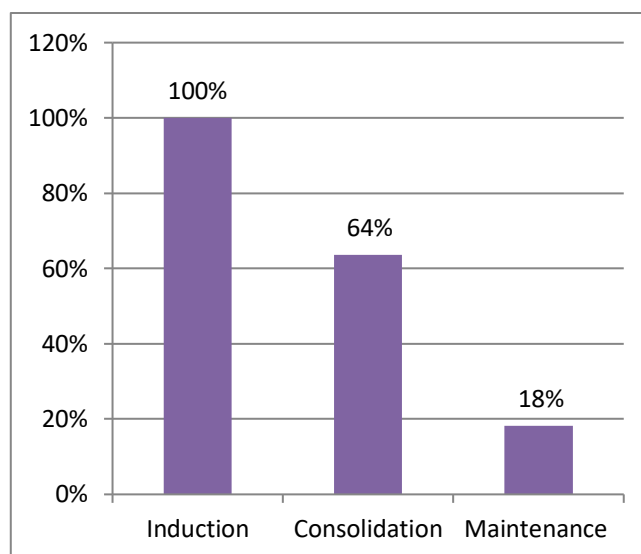


Figure 32: Répartition selon les schémas thérapeutiques des patients éligibles à l'ASCT.

III.11.2 Les schémas thérapeutiques des patients non éligibles à l'ASCT

20 patients étaient non éligibles à l'ASCT (65%). Les schémas thérapeutiques pour ce groupe sont :

- 10 patients soit 50% ont reçu une induction, par 4-8 cures selon le protocole VTD avec dosage V= max 01 cc, T=100 mg et D= 40 mg.
- 9 patients soit 45% ont reçu une induction, par 4-8 cures selon le protocole VCD (bortézomib, cyclophosphamide et dexaméthasone) avec dosage V= max 01 cc, C=9 cp et D= 40 mg.
- Un patient reçu 4 cure du protocole VMP (bortézomib, melphalan et prednisone) avec dosage V = 0.91 cc, M= 7 cp et p=10cp

III.11.3 Rechutes/Réfractaires

Dans notre étude, nous avons observé que 16% des patients ont connu une rechute de la maladie. Parmi ces cas, 3 patients ont été traités avec le médicament lénalidomide (Revlimid) et 2 patients ont été traités selon le protocole RCAD (Revlimid, Cyclophosphamide, adriamycine nom commercial de doxorubicine et dexaméthasone).

De plus, nous avons également identifié 2 cas (6%) de patients réfractaires, qui ont été pris en charge avec le protocole RCAD.

III.12 Répartition de la population selon le protocole thérapeutique d'induction utilisé

Dans le cadre de notre étude, nous avons examiné les protocoles thérapeutiques suivis. Les résultats ont révélé les pourcentages suivants :

- 68% des patients ont suivi le protocole thérapeutique VTD.
- 29% des patients ont été traités selon le protocole VCD.
- Un patient (3% des patients) a été traité avec le protocole VMP.

Ces résultats mettent en évidence que la grande majorité des patients (68%) ont été traités selon le protocole VTD, suivi par le protocole VCD (29%). Un seul patient (3%) a été traité avec le protocole VMP.

Tableau 49 : Répartition des patients selon le protocole thérapeutique.

Protocole thérapeutique	Nombre de patients	Pourcentage %
VTD	21	68%
VCD	9	29%
VMP	1	3%
Total	31	100%

Ces résultats sont illustrés dans le graphe suivant :

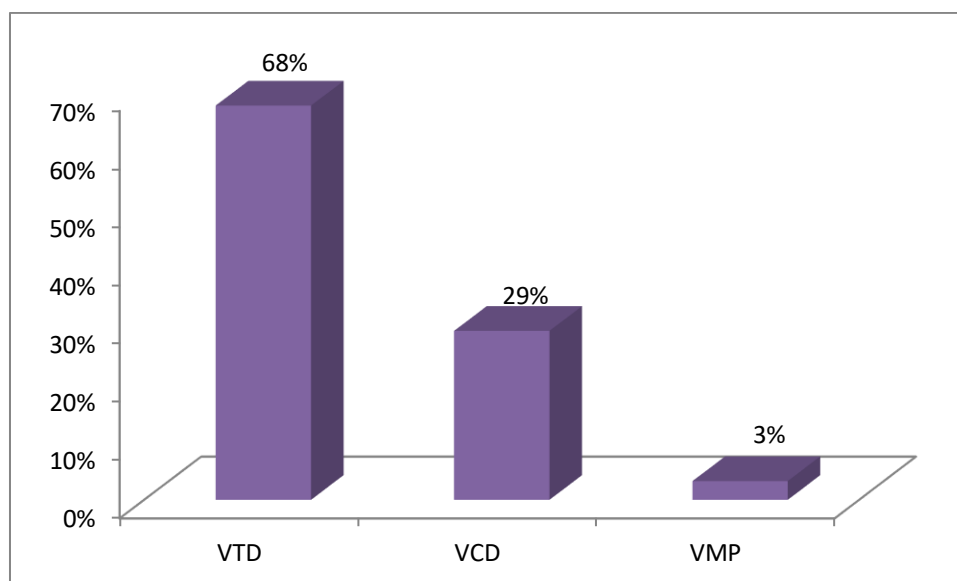


Figure 33 : Répartition des patients selon le protocole thérapeutique.

III.13 Répartition selon l'évolution sous traitement VTD et VCD

Dans notre étude, nous avons analysé l'évolution des patients traités avec les protocoles VTD et VCD. Les résultats ont montré que parmi les patients traités avec le protocole VTD, 10% ont connu une réponse complète (RC) et 40% ont atteint une très bonne réponse partielle (TBRP), tandis que 20% ont obtenu une réponse partielle (RP). Aucun des patients traités avec le protocole VCD n'a atteint une réponse complète (RC), mais 30% ont obtenu une réponse partielle (RP).

Tableau 50 : Répartition selon l'évolution sous traitement VTD et VCD

Evolution	VTD	VCD
RC	10%	0%
TBRP	40%	0%
RP	20%	30%

Les résultats de la répartition des patients selon l'évolution sous traitement VTD et VCD sont illustrés dans le graphe ci-dessous :

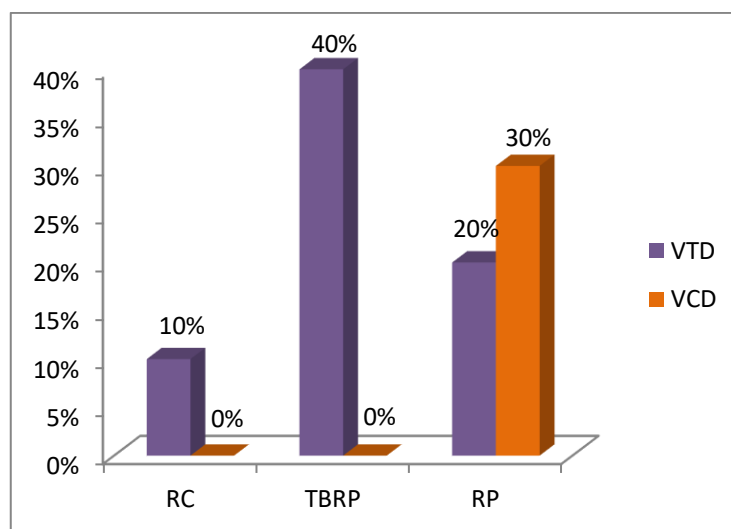


Figure 34: Répartition selon l'évolution sous traitement VTD et VCD.

III.14 Les effets indésirables liés au traitement du MM

III.14.1 Les effets indésirables liés aux protocoles thérapeutiques

d'induction

Les résultats de notre étude ont montré une variété d'effets indésirables chez les patients, tels que la neuropathie grade I (16%), les paresthésies(6%), les fourmillements(23%), la thrombose veineuse(3%), les éruptions cutanées(6%),le prurit généralisé(6%),la constipation(23%), l'anémie(6%), l'insuffisance rénale(3%), les infections(6%), les troubles auditifs(3%), et les tendinopathies (3%).

Tableau 51 : Répartition des patients selon les effets indésirables liés aux protocoles thérapeutiques d'induction.

Effet indésirable	Nombre de patients	Pourcentage %
Neuropathie (grade I)	5	16%
Paresthésie aux extrémités	2	6%
Fourmillement aux extrémités	7	23%
Fourmillement/Paresthésie	5	16%
Thrombose veineuse	1	3%
Eruption cutané	2	6%
Prurit généralisé	2	6%
Constipation	7	23%
Anémie	2	6%
Insuffisance rénale	1	3%
Infection	2	6%
Trouble auditif	1	3%
Tendinopathie	1	3%

Ces résultats sont illustrés dans le graphe suivant :

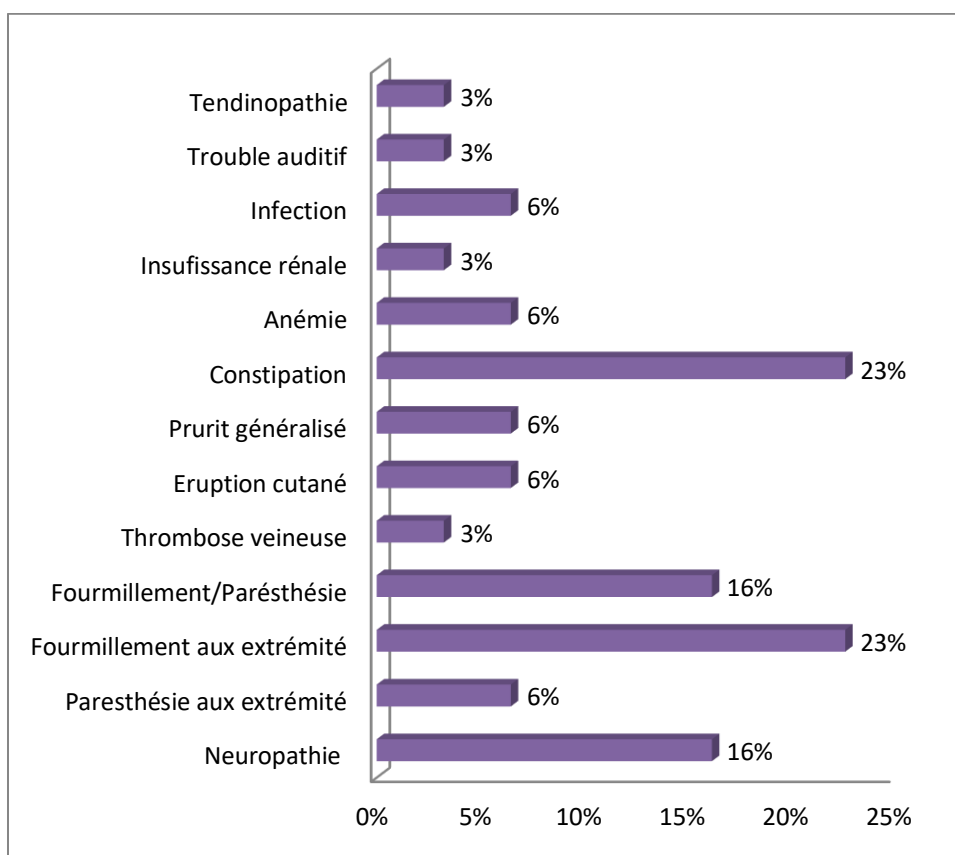


Figure 35: Répartitions des patients selon les effets indésirables liés aux protocoles thérapeutiques d'induction.

III.14.2 Répartitions des effets indésirables selon les protocoles thérapeutiques d'induction suivis par les patients

Les résultats de la répartition des effets indésirables selon les protocoles VTD ou VCD suivis par les patients indiquent que dans le groupe VTD, les effets indésirables les plus fréquents étaient la neuropathie (80%), le fourmillement aux extrémités (71%) et le fourmillement/paresthésie (60%). En revanche, dans le groupe VCD, les effets indésirables les plus courants étaient la constipation (54%), le prurit généralisé, le trouble auditif et la tendinopathie avec 100%.

Il convient de noter que le protocole VTD présente un taux d'effets indésirables de 60 %, plus élevé par rapport le protocole VCD qui présente un taux d'effets indésirables de 40 %.

Tableau 52 : Répartition des effets indésirables selon les protocoles thérapeutiques d'induction suivis par les patients.

Effet indésirable	VTD	VCD
Neuropathie	4	1
Paresthésie aux extrémités	2	0
Fourmillement aux extrémités	5	2
Fourmillement/Paresthésie	3	2
Thrombose veineuse	1	0
Eruption cutané	2	0
Prurit généralisé	0	2
Constipation	6	1
Anémie	1	0
Insuffisance rénale	1	0
Infection	1	1
Trouble auditif	0	1
Tendinopathie	0	1
Totale	26 (60%)	17(40%)

Le graphe ci-dessous démontre ces résultats :

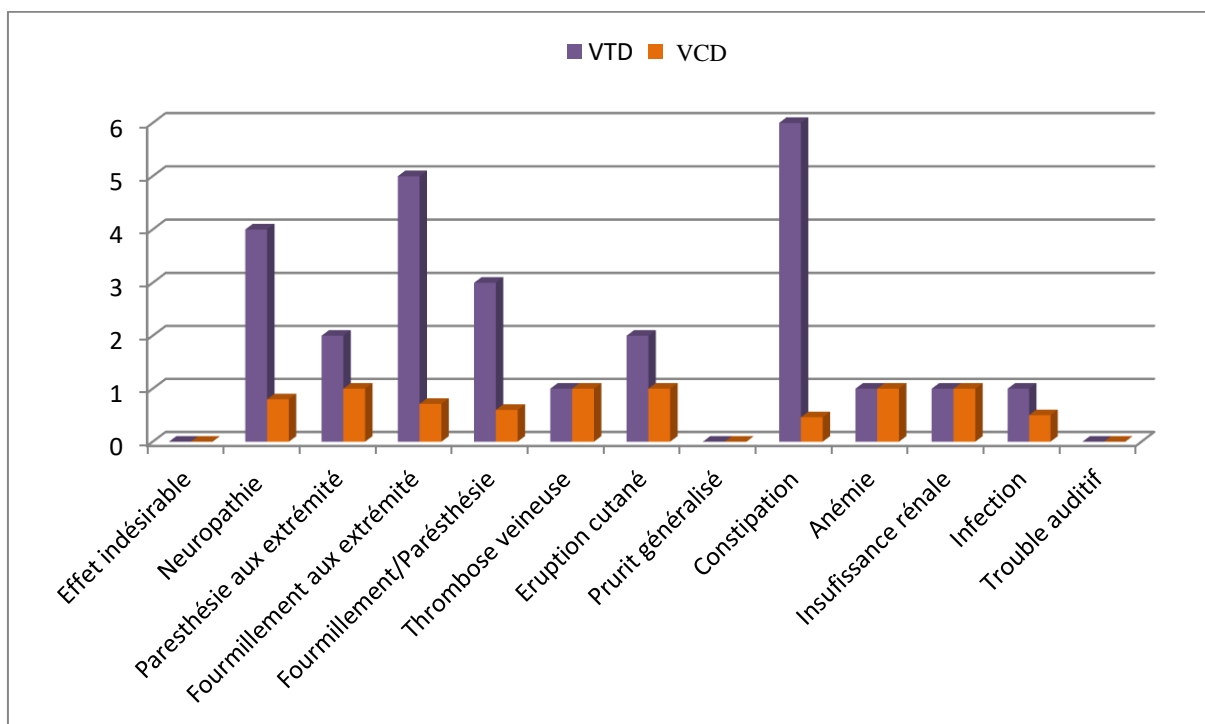


Figure 36: Répartition des effets indésirables selon les protocoles thérapeutiques d'induction suivis par les patients.

III.14.3 Répartition selon délai d'apparition des effets indésirables liés aux VTD

La répartition des effets indésirables liés au traitement VTD selon le délai d'apparition a été examinée dans notre étude. Après 2 cures de traitement, les effets indésirables les plus fréquents étaient la neuropathie, les paresthésies aux extrémités, les fourmillements aux extrémités et les fourmillements/paresthésies. Après 4 cures, ces effets indésirables ont persisté, mais certains d'entre eux ont diminué en intensité. Après 6 cures, la plupart des effets indésirables ont été résolus, avec une diminution significative du pourcentage global d'effets indésirables.

La neuropathie a été l'effet indésirable le plus fréquent, avec un cas après 2 cures, qui a augmenté à 3 cas après 4 cures et aucun des cas après 6 cures. Les paresthésies aux extrémités et les fourmillements aux extrémités ont également montré principalement leur apparition après 4 cures avec 2 cas, 3 cas respectivement et une diminution progressive de leur incidence au fil du temps.

D'autres effets indésirables, tels que la thrombose veineuse, l'éruption cutanée, la constipation, l'anémie, l'insuffisance rénale et les infections, ont été observés surtout après 2 cures et ont montré une tendance à diminuer au fil des cures de traitement.

Enfin, dans notre étude la majorité des effets indésirables sont survenus après 2 cures de traitement avec un pourcentage de 56%, tandis qu'après 4 cures, ce pourcentage est passé à 32%, et après 6 cures, il est descendu à 12%.

Tableau 53 : Répartition selon délai d'apparition des effets indésirables liés aux VTD.

Effet indésirable	Après 02 cures	Après 04 cures	Après 06 cures
Neuropathie	1	3	0
Paresthésie aux extrémités	0	2	0
Fourmillement aux extrémités	1	3	1
Fourmillement/Paresthésie	2	0	0
Thrombose veineuse	1	0	0
Eruption cutané	1	0	1
Constipation	6	0	0
Anémie	1	0	0
Insuffisance rénale	0	0	1
Infection	1	0	0
Totale	14	8	3
Pourcentage	56%	32%	12%

Le graphe ci-dessous démontre ces résultats :

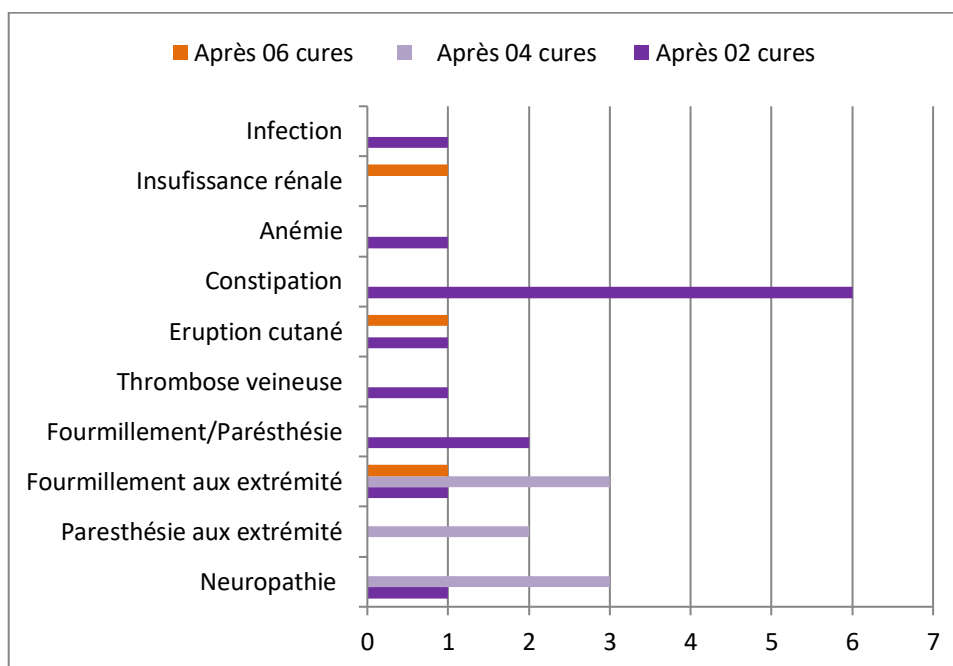


Figure 37: Répartition selon délai d'apparition des effets indésirables liés aux VTD.

Discussion

IV. Discussion

IV.1 Comparaison des données liées au patient

IV.1.1 L'âge

Tableau 54 : Les résultats de différentes séries concernant l'âge.

Auteurs	Pays	Age moyen	Maximum de fréquence	<40 ans
Kyle [148]	USA	61.5 ans	60-69 ans : 39%	2%
Koffi K.G 2000 [149]	Cote d'Ivoire	58 ans	60-70 ans : 44%	4 %
Notre série	Algérie	60 ans	60-70 ans : 35 %	3 %

Dans notre étude, l'âge moyen du diagnostic est de 60 ans. Cela semble être en accord avec les résultats des études [149] et [148] .

Aussi, nous avons observé un pic de fréquence du myélome multiple dans la tranche d'âge de 60 à 70 ans, ce qui est cohérent avec les études [149] et [148]. Ces résultats viennent renforcer les données de la littérature qui indiquent que le myélome multiple est principalement une maladie qui affecte les personnes âgées. La différence d'âge observée dans cette étude soulève des considérations cruciales pour la prise en charge des patients atteints de myélome multiple. Les protocoles thérapeutiques doivent être ajustés en fonction de l'âge et de la tolérance individuelle au traitement. Les patients plus âgés peuvent nécessiter des approches thérapeutiques moins agressives ou adaptées à leur état de santé global, tandis que les patients plus jeunes peuvent bénéficier de traitements plus intensifs.

En outre, il est essentiel de prendre en compte les comorbidités et les besoins spécifiques des patients plus âgés lors de la planification du traitement et de la gestion des effets indésirables.

IV.1.2 Le sexe

Tableau 55 : Les résultats de différentes séries concernant le sexe.

Auteur	Pays	Homme %	Femme %	Sexe ration
Kyle [148]	USA	61%	39%	1.5
Notre série	Algérie	87%	13%	6.75

Dans notre série, nous n'avons constaté une prédominance nette masculine soit 87% contre 13% chez la femme avec un sexe ratio de 6.75. La prédominance masculine est décrite dans l'étude [148].

Nous avons observé que la majorité des patients atteints de myélome multiple étaient de sexe masculin. Cette observation pourrait s'expliquer par le fait que de nombreux dossiers avec des cas asymptomatiques ou non traités chez les femmes ont été exclus de l'étude.

De plus, notre étude a été menée en sélectionnant les dossiers de manière aléatoire, ce qui signifie que nous n'avons pas examiné tous les dossiers de patients atteints de myélome multiple pour l'année 2021. Par conséquent, nos résultats peuvent ne pas refléter le véritable sexe ratio de la maladie.

IV.1.3 Répartition géographique

Notre étude a révélé que la majorité des patients atteints de myélome multiple inclus provenaient de la wilaya de Blida avec pourcentage de 29%, en raison de sa proximité en tant que centre médical, tandis que les autres viennent des wilayas avoisinantes.

Cependant, des recherches supplémentaires sont nécessaires pour mieux comprendre les implications de cette répartition géographique sur la maladie et pour évaluer si des disparités géographiques existent dans le diagnostic, la prise en charge et les résultats cliniques du myélome multiple.

IV.1.4 Les comorbidités

Une comorbidité est retrouvée chez 39% des patients, l'HTA et le diabète sont en tête comme antécédent le plus commun chez les patients atteints du MM (26%). Ces résultats sont en accord avec les travaux de Prizment AE, et al 2016[151], qui confirment la relation de diabète avec le MM où le diabète est présent chez la majorité des patients. Les résultats de Khalifa, Y 2017[152] confirment aussi la relation de l'HTA avec le MM avec une fréquence élevée soit 50% des cas.

IV.1.5 Le tabagisme

Dans notre étude, 48 % de nos patients sont tabagiques, cet état de fait semble être lié à la prédominance masculine de notre population d'étude et le risque global de développer un myélome multiple reste relativement faible chez les fumeurs selon l'étude de Boffetta P et al 2011. [153]

IV.2 Comparaison des résultats liés à la pathologie

IV.2.1 Le délai diagnostique

Nous avons observé dans notre étude que les patients atteints de myélome multiple ne consultaient en moyenne qu'après un délai de 5,88 mois à partir de l'apparition des premiers symptômes. Cette observation peut s'expliquer par divers facteurs, tels que les aspects socio-économiques et culturels, ainsi que le sous-diagnostic fréquent en médecine générale, les symptômes du myélome multiple, tels que la fatigue, les douleurs osseuses et les infections fréquentes, peuvent initialement être attribués à d'autres affections courantes. Les médecins généralistes peuvent ne pas suspecter immédiatement un diagnostic de myélome multiple, ce qui entraîne un retard dans l'orientation des patients vers des spécialistes et des investigations appropriées.

Ce délai est approximativement similaire à celui rapporté par une étude Taiwanaise de Ho PJ, et al. 2016 [153] où le délai moyen de consultation était de 5 mois.

IV.2.2 La circonstance de découverte

Dans notre série les principaux motifs de consultations de la maladie sont : les douleurs osseuses, fourmillement aux extrémités, syndrome anémique et avec d'autres circonstances moins fréquentes, un seul patient a été enregistré pour chacune d'entre elles (infections, syndrome hémorragique, traumatisme crânien, douleurs abdominale et hypercalcémie).

On peut conclure que les douleurs osseuses représentent le signe majeure révélateur de la maladie avec un pourcentage de 65%, le syndrome anémique vient en deuxième position avec un pourcentage de 13%, le fourmillement aux extrémités a révélé la maladie dans 6% de cas, 3% des patients ont révélés leurs maladie par un syndrome hémorragique, infections, traumatisme crânien, douleurs abdominale et hypercalcémie

Nos résultats sont en accord avec les études antérieures mentionnées par Mittelman, M 2003[154] a également observé une association fréquente entre le myélome multiple (MM) et l'anémie. De plus, les études d'ANDomorcach et al 2003[155]et BRAHEM et al 2015[156]ont souligné que les manifestations osseuses prédominent dans la présentation clinique du MM, avec un pourcentage élevé de cas présentant ces symptômes. Ainsi, nos résultats corroborent les observations antérieures de la littérature de terpos E et al 2011 [157] concernant les associations entre le MM, l'anémie et les manifestations osseuses.

IV.2.3 Les manifestations cliniques

Sur le plan clinique, les douleurs osseuses diffuses sont la manifestation la plus fréquente dans notre série, touchant 90% des patients, ce qui est cohérent avec plusieurs études : Palumbo A, et al 2011[158],Erpos E, et al 2019[159] et Raje N, et al 2018 [160]. L'anémie est également significative, affectant environ 52% des patients, en raison de l'effet suppressif de la maladie sur la production de cellules sanguines dans la moelle osseuse, les études telles que SV, Rajkumar, et al 2020[161]et Ludwig H, et al 2014[162]ont souligné que les manifestations anémiques sont prédominantes dans la présentation clinique du myélome multiple. Les manifestations neurologiques sont observées chez environ 32% des patients et peuvent être attribuées à des lésions nerveuses causées par des plasmocytomes extramédullaires, des atteintes de la moelle épinière ou des neuropathies périphériques,

comme confirmé par l'étude Caers J, et al 2007[163]. Les infections, l'insuffisance rénale et l'ostéolyse sont moins fréquentes.

IV.3 Comparaison des résultats selon les données para-cliniques

IV.3.1 Le taux d'hémoglobine (Hb)

Les manifestations hématologiques sont fréquentes dans le myélome multiple. L'anomalie la plus constante est une anémie normochrome, normocytaire, voire macrocytaire et arégénérative, qui est due à l'envahissement médullaire par les cellules myélomateuses. Cette anémie peut être exacerbée par l'insuffisance rénale et le déficit de synthèse d'érythropoïétine. SV, Rajkumar et al 2020[164]

Dans notre étude, nous avons observé la présence de rouleaux d'hématies sur le frottis sanguin chez 45% patients, peut être due à une augmentation des protéines sériques, en particulier des immunoglobulines, qui interagissent avec les érythrocytes et provoquent leur agglutination. Cela peut être observé chez plus de 60% des patients atteints de myélome multiple. DEBUS et al 2018[165]

Dans l'étude de Guardiola, E et al 2007[166] 64% des patients avaient un taux d'hémoglobine inférieur à 12 g/dL (et 8 % inférieur à 8 g/dL). Dans notre série l'anémie était présente chez 68% des cas au moment du diagnostic. Elle était, généralement, de degré modéré à sévère. La valeur moyenne de l'hémoglobine chez nos malades était de 10.18 g/dl avec des extrêmes allant de 6.3 à 15.3 g/dl. L'anémie était profonde avec une valeur de l'hémoglobine < 8g/dl (nécessitant un support transfusionnel) dans 23% des cas, ce qui reflète le retard de consultation des malades et la gravité de leur pronostic.

IV.3.2 Résultats de l'exploration de la plasmocytose

Le myélogramme a été réalisé chez 29 cas, parmi lesquelles 25 cas (soit 86 %) ont une richesse cellulaire des plasmocytes médullaire anormale ; la plupart sont dystrophiques dont l'infiltration plasmocytaires est $\geq 10\%$. Donc La répartition selon la plasmocytose médullaire montre que dans la plupart des cas, la plasmocytose médullaire était révélatrice du MM

Ceci concorde plus ou moins avec l'étude de Koffi K.G 2000[1] qui ont trouvé la présence de plus de 10% (soit 92 % des cas) des plasmocytes dystrophiques chez la majorité des patients, l'infiltration médullaire est donc anormale quantitativement mais aussi qualitativement.

IV.3.3 Le taux de protidémie totale

Tableau 56 : Variations de la protidémie selon les études.

Auteurs	Pays	Protidémie (g/l)	Pourcentage %
Ben Abdeladhim [167]	Tunisie	<60	69%
		[60-75[28%
		≥75	3%
Notre série	Algérie	<60	4%
		[60-80[33%
		≥80	63%

La protidémie est le plus souvent élevée >80g/l, elle est liée à la sécrétion de l'immunoglobuline. Parfois normale n'éliminant pas le diagnostic de MM. [168]. Dans notre série 63% des cas présentent une hyperprotidémie (≥80) qui est fortement corrélée à la concentration du composant monoclonal

L'hypoprotidémie observée chez les patients atteints de myélome multiple dans l'étude tunisienne de Ben Abdeladhim [167], peut être attribuée à l'atteinte rénale décrite dans son échantillon.

IV.4 Comparaison selon l'électrophorèse des protéines sériques (EPS)

IV.4.1 L'immunotypage

Tableau 57 : Variations de l'immunotypage selon les études.

Auteurs	Pays	IgG	IgM
Kyle [148]	USA	59%	23%
Bataille [169]	France	51.5%	28%
Poncet 1997 [170]	France	59%	33%
Notre série	Algérie	85%	15%

D'après les résultats de l'immunofixation, le composant le plus fréquent est l'IgG (85%), suivi de l'IgA (15%). Ces résultats concordent avec la littérature qui est mentionnée dans le tableau 58 ci-dessus.

IV.4.2 Répartition des composants monoclonaux selon le type de la chaîne légère

La répartition des composants monoclonaux selon le type de chaîne légère est un aspect important dans le diagnostic et la caractérisation du myélome multiple. Dans notre étude, nous avons observé une prédominance des chaînes légères kappa, représentant 70% des cas, tandis que les chaînes légères lambda étaient présentes chez 30% des patients.

Cette répartition est cohérente avec de nombreuses études antérieures qui ont également rapporté une prédominance des chaînes légères kappa dans le myélome multiple. Par exemple, une étude réalisée par Rajkumar et al [171] a montré que les chaînes légères kappa étaient présentes chez environ 65 à 75% des patients atteints de myélome multiple, tandis que les chaînes légères lambda étaient présentes chez environ 20 à 35% des patients.

IV.4.3 Le rapport CLL kappa/lambda (rFLC)

Les résultats de Ludwig H, et al 2010 [172] ont montré que chez 57% des patients, le ratio kappa/lambda était inférieur à 1.65. D'autre part, chez 43% des patients, le ratio

lambda/kappa était supérieur à 1.65. Tandis que les rapports rFLC dans notre étude indique que la majorité ont une valeur supérieur à la valeur normal (68%). Il est important de noter que des valeurs élevées de rFLC peuvent être associées à une charge tumorale plus élevée et à une progression de la maladie, tandis que des valeurs plus faibles peuvent indiquer une meilleure réponse au traitement.

IV.4.4 Le taux d'albumine sérique

Dans notre étude, nous avons observé une répartition des taux d'albumine sérique comme suit : 35% des patients présentaient un taux inférieur à 35 g/l, tandis que 65% des patients avaient un taux égal ou supérieur à 35 g/l. Une hypoalbuminémie pourrait être expliquée par l'action sur le foie de l'Il-6 produite par les plasmocytes malins.

D'après l'étude de Kumar et al. (2005)[173] qui met en évidence la relation entre l'hypoalbuminémie et le MM. Cela suggère que la présence d'une hypoalbuminémie peut être un indicateur d'une maladie plus avancée et être associée à un pronostic plus défavorable chez les patients atteints de myélome multiple avec une survie globale plus courte par rapport à ceux ayant un taux d'albumine sérique plus élevé.

IV.4.4 Répartition selon la protéine de Bence Jones

Selon la littérature de Smith A et al 2012[174], environ 60% à 80% des patients atteints de myélome multiple présentent des protéines de Bence Jones dans leur urine. Parmi ces patients, il existe une répartition entre les types de protéines de Bence Jones, à savoir les chaînes légères lambda (λ) et kappa (κ) :

- Environ 20% à 40% des patients atteints de myélome multiple présentent des protéines de Bence Jones de type lambda (λ) dans leur urine.
- Environ 40% à 60% des patients atteints de myélome multiple présentent des protéines de Bence Jones de type kappa (κ) dans leur urine.

Cela semble être en accord avec notre résultat qui montre que la moitié de notre échantillon présente une protéinurie de Bence-Jones, avec une prédominance des chaînes légères kappa.

IV.5 la calcémie

Tableau 58 : Variations de la calcémie selon les études.

Auteurs	Pays	Calcémie (mg/l)	Pourcentage %
Bataille.R [150]	France	<105	60%
		[105-120[27%
		≥120	13%
El Mezouar 2010 [175]	Maroc	<105	85.2 %
		[105-120[5.55 %
		≥120	9.25 %
Notre série	Algérie	< 105	71%
		≥ 105	29%

Dans notre étude, nous avons observé une hypercalcémie chez 29% des patients, taux un peu élevé par rapport les résultats de l'étude d'El Mezouar [175] et Bataille.R [3]. Cette observation peut être attribuée à l'hyper résorption ostéoclastique ce qui pourrait s'expliquer par le fait que 90% des patients présentent des manifestations osseuses.

IV.6 La créatinine

Tableau 59 : Variations de la protidémie selon les études.

Auteurs	Pays	Calcémie (mg/l)	Pourcentage %
Bataille.R 1979 [150]	France	< 20	63.5%
		≥ 20	36.5%
Kyle 1975 [148]	Maroc	< 20	67 %
		≥ 20	33 %
Notre série	Algérie	< 20	81%
		≥ 20	19%

Dans notre étude, l'atteinte rénale est présente chez 19% des patients, taux bas par rapport aux résultats de la littérature, ce qui pourrait s'expliquer par le fait que les résultats de notre étude ont été menés en sélectionnant les dossiers de manière aléatoire.

IV.7 La bêta-2-microglobuline

Au cours du MM, le taux de β 2-microglobuline est un facteur pronostique essentiel. Son élévation est liée à une forte masse tumorale et corrélée à une survie plus courte.[177]

Dans notre étude le dosage de la β 2m a été réalisé chez 17 patients, parmi lesquels 65% avait un taux élevé. En général, des études ont montré que chez les patients atteints de myélome multiple, environ 50 % à 70 % peuvent présenter une concentration élevée de β 2-microglobuline comme l'étude de Dingli D et al 2006.[179]

IV.8 La lactate déshydrogénase (LDH)

Dans cette étude, la majorité des patients (93%) présentaient des taux normaux d'une enzyme LDH, avec des valeurs inférieures à 460 U/L. Cependant, environ 7% des patients avaient des niveaux de LDH supérieurs à 460 U/L. Cette augmentation pourrait être liée à une activité tumorale plus importante, une charge tumorale plus élevée ou des complications spécifiques au myélome multiple.

Il est important de noter que le taux de LDH n'est pas spécifique au diagnostic du myélome multiple, car d'autres conditions médicales peuvent également entraîner des niveaux élevés de LDH. Toutefois, il peut être utilisé comme indicateur pour surveiller l'activité de la maladie et évaluer la réponse au traitement. Des études de Rajkumar SV et al 2014[178] et Terpos E et al 2011[157] ont établi une corrélation entre des niveaux élevés de LDH et un pronostic moins favorable chez les patients atteints de myélome multiple.

IV.9 Classification pronostique

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

Tableau 60 : Stades de Salmon et Durie selon les études.

Stade	I	II	III
Bataille [169]	5.4%	15.6%	79%
El Mezouar 2010 [175]	0%	13.8%	86.2%
Benyalche 2001 [179]	5.10%	16.32%	78.5%
Notre série	0%	10%	90%

Selon la classification de Durie et Salmon, 90% de nos patients sont découverts au stade III contre 10% pour Le stades II. Nous avons constaté que la majorité de nos malades sont à un stade déjà avancé, ce qui est en concordance avec les données de la littérature. Ceci est corrélé au retard de consultation et de diagnostic pour la majeure partie de nos patients.

IV.10 Comparaison selon les schémas thérapeutiques

IV.10.1 Les schémas thérapeutiques des patients éligibles à l'ASCT

Pour les patients âgés de moins de 65 ans et admissibles à une greffe de cellules souches, on utilise en clinique depuis quelques années un traitement de première intention (induction) au bortézomib, thalidomide et dexaméthasone (VTD). Cette association s'est montrée supérieure au traitement standard antérieure qu'était le protocole de chimiothérapie de type VAD (vincristine, adriamycine en perfusion continue et dexaméthasone) [180]. En plus c'est le traitement d'induction de référence en France qui permet un meilleur rapport efficacité/tolérance à ce jour.[181]

En plus, les recommandations d'Anne Cairoli et al 2013 [118] ont démontré le bénéfice d'un traitement de maintenance sous lenalidomide afin de maximaliser la durée de survie sans progression. Recommandent également un bref traitement de «consolidation» après autogreffe comportant du bortezomib et/ou un «imide» afin d'augmenter le nombre de patients en RC/VGPR.

IV.10.2 Les schémas thérapeutiques des patients non éligibles à l'ASCT

Selon Anne Cairoli et al 2013 [118] le standard de traitement pour le patient non éligible pour un traitement intensif suivi d'une autogreffe (≥ 65 ans) est l'association de melphalan-prednisone per os avec du bortezomib selon un schéma décrit dans l'étude VISTA, Un seule patient dans notre échantillon a été traiter par le protocole VMP et qui a été par la suite basculé vers le protocole VCD à cause d'effet indésirable (anémie mal tolérée) après 4 cures. La moitié des patients de notre étude ont reçu le protocole VTD comme un traitement d'induction (50%), et il a également montré leur efficacité selon Moreau P et al 2012.[181]

IV.10.3 Rechute/ Réfractaire

Le protocole RCAD (Revlimid, Cyclophosphamide, Adriamycine, Dexaméthasone) est un schéma qui a été utilisé dans le traitement des rechutes et des formes réfractaires du myélome multiple dans notre étude, ce protocole a été étudié dans plusieurs études cliniques pour évaluer son efficacité dans le traitement des rechutes et des formes réfractaires du myélome multiple. L'étude rétrospective multicentrique de Guenther A et al 2016 [183]a évalué l'efficacité du protocole RCAD chez des patients atteints de myélome multiple en rechute ou réfractaire. Les résultats ont montré des taux de réponse encourageants, avec une amélioration de la survie sans progression et de la survie globale chez certains patients.

IV.11 Répartition de la population selon le protocole thérapeutique d'induction

Dans notre étude, la majorité des patients 68% ont reçu un protocole d'induction de type VTD. L'études de Cavo et al [180] suggèrent que le protocole VTD présente des bénéfices supérieurs en termes de réponse thérapeutique, de survie sans progression et de survie globale par rapport à d'autres protocoles utilisés dans le traitement d'induction du myélome multiple.

Le deuxième protocole utilisé est VCD avec 29% et ceci en cas de contre-indication à la thalidomide et un patient a été traité avec le protocole VMP en raison de la non-disponibilité des médicaments.

Il est important de noter que les choix de traitement peuvent varier en fonction des caractéristiques individuelles des patients, des objectifs thérapeutiques et la disponibilité des médicaments.

IV.12 Répartition selon l'évolution sous traitement VTD et VCD

Les résultats du traitement avec le protocole VTD sont encourageants, avec 10% des patients ayant connu une réponse complète (RC) et 40% atteignant une très bonne réponse partielle (TBRP). De plus, 20% des patients ont obtenu une réponse partielle (RP). Ces chiffres indiquent une efficacité significative du protocole VTD dans la gestion du myélome.

En revanche, les résultats du traitement avec le protocole VCD semblent moins favorables. Aucun des patients traités avec ce protocole n'a atteint une réponse complète (RC), ce qui peut être considéré comme une limitation. Cependant, 30% des patients ont obtenu une réponse partielle (RP).

Nos résultats convergent aux résultats de l'étude de Cavo et al [180] qui propose que le protocole VTD peut offrir des avantages supérieurs en termes de réponse thérapeutique.

IV.14 Les effets indésirables liés aux traitements du MM

IV.14.1 Les effets indésirables liés aux protocoles thérapeutiques d'induction

Dans notre série de patients, le principal effet indésirable rencontré est la neurotoxicité de grade I, liée à la thalidomide et au bortezomib. Elle est retrouvée dans 45 % (23% fourmillement et 6% paresthésie aux extrémités). On n'a pas enregistré de neurotoxicité sévère en l'occurrence de grade II, III et IV. Alors que dans l'étude IFM 2007-02, la neurotoxicité est retrouvée dans 56% des cas dont 14% de grade III et IV [182].

Nous avons observé une faible incidence de thrombose veineuse, avec seulement un cas enregistré. Il convient de noter que cette faible incidence peut être attribuée à l'utilisation

préventive de l'aspirine chez nos patients et sa confirme l'étude de Carrier et al [183] par rapport l'importance et l'efficacité de la prévention par les anticoagulants. En pratique les hématologues en France ont tendance à prescrire de l'aspirine à tous les patients sous thalidomide et des HBPM à dose prophylactique à tous les patients sous thalidomide et présentant par ailleurs au moins un facteur de risque thromboembolique surajouté selon Zhu YX et al [184]

Par conséquent, notre étude n'a pas révélé une prévalence élevée de thrombose veineuse parmi les participants. Selon l'étude de kumar S et al[185] l'utilisation de traitements tels que la thalidomide, le lénalidomide et le bortézomib est associée à un risque accru de thrombose chez les patients atteints de myélome multiple.

Les autres effets indésirables tels que la constipation, les manifestations cutanés, l'anémie et autres, bien qu'ils étaient moins fréquents et présentaient moins de risques significatifs, mais peuvent toujours affecter la qualité de vie des patients et nécessitent une prise en charge adéquat. Il est essentiel de surveiller ces effets indésirables et de les gérer de manière appropriée pour minimiser leur impact sur les patients.

IV.14.2 Répartitions des effets indésirables selon les protocoles thérapeutiques d'induction suivis par les patients

Dans notre étude, nous avons examiné les effets indésirables associés aux traitements du myélome multiple, en particulier les protocoles VTD et VCD. Les deux protocoles sont largement utilisés dans la prise en charge du myélome multiple, mais présentent des différences dans leur composition et leur profil d'effets indésirables. Nous avons observé que le protocole VTD présentait un nombre plus élevé d'effets indésirables (60%) par rapport au protocole VCD (40%). Il convient de noter que la neuropathie périphérique était plus fréquente dans le groupe VTD que dans le groupe VCD et cela est dû à la réunion de deux composants qui provoquent une neuropathie dans le même protocole. Les études Pancheri et al, 2020[186] et Richardson PG et al. 2002[187] confirment que la neuropathie périphérique est l'effet secondaire le plus courant du bortézomib et thalidomide.

IV.14.3 Répartition selon délai d'apparition des effets indésirables liés aux VTD

Dans notre étude la majorité des effets indésirables sont survenus après 2 cures de traitement avec un pourcentage de 56%, ce qui est conforme à l'étude de Mateos M.V. et al 2020[188]et Vincent, H et al 2008[188], qui démontrent l'apparition des effets indésirables liés au bortézomib et thalidomide après un délai maximal de 2 cycles.

Conclusion

En conclusion, le myélome multiple est une maladie complexe caractérisée par une prolifération anormale de plasmocytes dans la moelle osseuse. Il présente diverses formes et peut entraîner de nombreuses complications, notamment des complications osseuses, rénales, neurologiques et thromboemboliques.

La prise en charge thérapeutique du myélome multiple repose sur l'utilisation de différents traitements, tels que les glucocorticostéroïdes, les agents alkylants, les inhibiteurs du protéasome, les immunomodulateurs et les anticorps monoclonaux. Des traitements symptomatiques, tels que l'utilisation d'antalgiques, la radiothérapie et les bisphosphonates, sont également utilisés pour soulager les symptômes et prévenir les complications.

Le choix du protocole thérapeutique dépend de nombreux facteurs, notamment les caractéristiques du patient et du myélome lui-même. L'objectif principal du traitement est de contrôler la maladie, de prolonger la survie et d'améliorer la qualité de vie des patients.

Cependant, il est important de noter que les traitements du myélome multiple peuvent entraîner des effets indésirables. Parmi les effets indésirables couramment observés, on retrouve la polyneuropathie périphérique, les troubles hématologiques, les troubles cardiaques, les accidents thromboemboliques, la toxicité cutanée, la toxicité digestive et le risque accru d'infections. Ces effets indésirables nécessitent une prise en charge appropriée, comprenant des mesures préventives et des traitements symptomatiques.

Au terme de notre étude menée auprès de 31 patients au sein du service d'hématologie du Centre Anti-Cancer à Blida, nous avons tiré les conclusions suivantes :

Le myélome multiple est une maladie qui affecte principalement les personnes âgées, avec un âge moyen de diagnostic de 60 ans. Un pic de fréquence dans la tranche d'âge de 60 à 70 ans, en accord avec les résultats d'autres études. Les disparités d'âge soulèvent des implications cruciales en matière de prise en charge, exigeant des adaptations thérapeutiques en fonction de l'âge et de la tolérance individuelle au traitement.

Nous avons également constaté une prédominance masculine dans notre étude, avec une proportion de 87% d'hommes atteints de myélome multiple. Cependant, il convient de noter que nos résultats peuvent ne pas refléter le véritable ratio du sexe de la maladie, car notre étude a été menée sur des dossiers de manière aléatoire et ne représente pas l'ensemble de la population atteinte de myélome multiple.

En ce qui concerne les comorbidités, une prévalence élevée de l'hypertension artérielle et du diabète a été observé chez les patients atteints de myélome multiple. Ces résultats corroborent d'autres études qui ont également montré une association entre le myélome multiple et ces comorbidités. Il est crucial de prendre en considération ces maladies concomitantes lors de la planification du traitement et de la gestion des effets indésirables.

En termes de manifestations cliniques, les douleurs osseuses diffuses étaient la symptomatologie la plus fréquente chez nos patients, suivies de l'anémie et des manifestations neurologiques. Ces résultats concordent avec les observations antérieures de la littérature concernant les manifestations cliniques du myélome multiple.

En ce qui concerne les données biologiques, nous avons observé des variations dans les valeurs des paramètres hématologiques, biochimiques et immunologiques chez nos patients, conformément aux caractéristiques du myélome multiple. Les résultats de ces analyses peuvent être utilisés pour le diagnostic, la classification pronostique et la surveillance de la maladie.

Pour ce qui est de la prise en charge thérapeutique, la majorité de nos patients ont reçu un protocole d'induction de type VTD, suivi du protocole VCD. Les effets indésirables les plus fréquemment observés étaient une neurotoxicité de grade I et une constipation, avec une incidence plus élevée dans le groupe VTD.

Grace à notre étude, nous avons obtenu une meilleure compréhension des traitements anti-myéломateux ainsi que de leurs effets secondaires. De plus, nous avons pu décrire un échantillon de la population étudiée et extrapoler nos résultats en les comparant aux données internationales.

Références

Références

- [1] MANIER S, et al «Myélome multiple : diagnostic clinique et perspectives de traitement. Recommandations de l'International Myeloma Working Group (IMWG),» Immuno-analyse et biologie spécialisée, p 125-136, 2011.
- [2] A. Laanani, et al «Le myélome multiple: aspects clinicobiologiques et modalités thérapeutiques (à propos de 66 cas) ». La Revue de médecine interne, 2013, no 34, p. A96.
- [3] NGOLET, Lydie Ocini, KOCKO, Innocent, ATIPO, Firmine Olivia GALIBA, et al. «Le myélome multiple symptomatique à Brazzaville: à propos de 40 cas». Annale des Sciences de la Santé, 2017, vol. 16, no 1.
- [4] KYLE, Robert A. et STEENSMA, David P. «History of multiple myeloma. In : Multiple myeloma». Berlin, Heidelberg : Springer Berlin Heidelberg, 2011. p. 3-23.
- [5] MATEOS, María-Victoria, KUMAR, Shaji, DIMOPOULOS, Meletios A., et al. «International Myeloma Working Group risk stratification model for smoldering multiple myeloma (SMM)». Blood cancer journal, 2020, vol. 10, no 10, p. 102.
- [6] BECKER, Nikolaus. «Epidemiology of multiple myeloma». Multiple myeloma, 2011, p. 25-35.
- [7] MOHAMED-AMINE, Bekadja, NADIA, Boudjerra, SELMA, Hamdi-Lezzar, et al. «Impact de l'âge et de la transition démographique sur les hémopathies malignes en Algérie: Étude de méta analyse portant sur une période allant de 1992 à 2021 (30 ans).
- [8] ZOUAOUI, Z., EL MESTARI, A., TALEB, M., et al. « Myélome Multiple du sujet âgé. Étude multicentrique de l'ouest Algérien». Hématologie Revue Algérienne d', 2015, no 10-11, p. 2005.
- [9] COTRAN, Ramzi S., KUMAR, Vinay, et COLLINS, Tucker. «Robbins pathologic basis of disease». In : Robbins pathologic basis of disease. 1999. p. xv, 1425-xv, 1425.
- [10] CARDIS, Elizabeth, VRIJHEID, M., BLETNER, M., et al. «The 15-country collaborative study of cancer risk among radiation workers in the nuclear industry: estimates of radiation-related cancer risks». Radiation research, 2007, vol. 167, no 4, p. 396-416.
- [11] LANDGREN, Ola, KYLE, Robert A., PFEIFFER, Ruth M., et al. «Monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) consistently precedes multiple myeloma: a prospective study». Blood, The Journal of the American Society of Hematology, 2009, vol. 113, no 22, p. 5412-5417.

- [12] EL GHALI, Boufrioua, MOHAMMED, Oujidi, HICHAM, Yahyaoui, et al. «Le myélome multiple: les particularités diagnostiques, thérapeutiques et pronostiques de 123 cas colligés à l' Hôpital Militaire Avicenne de Marrakech». PAMJ-Clinical Medicine, 2021, vol. 5, no 70
- [13] DECAUX, O., LODÉ, L., MINVIELLE, S., et al. «Anomalies génétiques dans le myélome: rôle dans l'oncogenèse et implications pronostiques». La Revue de médecine interne, 2007, vol. 28, no 10, p. 677-681.
- [14] BROWN, Linda Morris, LINET, Martha S., GREENBERG, Raymond S., et al. «Multiple myeloma and family history of cancer among blacks and whites in the US». Cancer: Interdisciplinary International Journal of the American Cancer Society, 1999, vol. 85, no 11, p. 2385-2390.
- [15] BERENSON, James R., CROWLEY, John J., GROGAN, Thomas M., et al. «Maintenance therapy with alternate-day prednisone improves survival in multiple myeloma patients». Blood, The Journal of the American Society of Hematology, 2002, vol. 99, no 9, p. 3163-3168.
- [16] ROUX, Sophie. «L' os du myélome multiple: physiopathologie». Revue du Rhumatisme Monographies, 2017, vol. 84, no 2, p. 181-186.
- [17] FOUQUET, G., GUIDEZ, S., HERBAUX, C., et al. «Smoldering multiple myeloma». La Revue de Medecine Interne, 2013, vol. 35, no 4, p. 243-249.
- [18] KYLE, R. A., DURIE, B. G. M., RAJKUMAR, S. Vincent, et al. «Monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) and smoldering (asymptomatic) multiple myeloma: IMWG consensus perspectives risk factors for progression and guidelines for monitoring and management». Leukemia, 2010, vol. 24, no 6, p. 1121-1127.
- [19] CAVO, Michele, RAJKUMAR, S. Vincent, PALUMBO, Antonio, et al. «International Myeloma Working Group consensus approach to the treatment of multiple myeloma patients who are candidates for autologous stem cell transplantation». Blood, The Journal of the American Society of Hematology, 2011, vol. 117, no 23, p. 6063-6073.
- [20] DIAWARA, Constance Dite Manian. Myélome multiple: «Profil épidémiologique et clinique dans le Service de Rhumatologie au CHU du Point-G». 2014.
- [21] MANIER, S. et LELEU, X. «Myélome multiple: diagnostic clinique et perspective de traitement. Recommandations de l'International Myeloma Working Group (IMWG)». Immuno-analyse & Biologie Spécialisée, 2011, vol. 26, no 3, p. 125-136.
- [22] CAIROLI, Anne et DUCHOSAL, Michel André. Myélome multiple: diagnostic et perspectives thérapeutiques». In : Forum Med Suisse. 2013. p. 746-51.

- [23] BOUATAY, A., HIZEM, S., YOUSSEF, Y. Ben, et al. «Myélome multiple: aspect clinique, diagnostic biologique et pronostic». *Immuno-analyse & Biologie Spécialisée*, 2013, vol. 28, no 1, p. 30-35.
- [24] FALL, Seynabou, DIENG, Fatma, DIOUF, Coumba, et al. «Profil diagnostique et évolutif du myélome multiple au Sénégal: étude monocentrique de 2005 à 2016». *The Pan African Medical Journal*, 2017, vol. 27.
- [25] ROUX, Sophie, et al. «L'os du myélome multiple: physiopathologie. *Revue du Rhumatisme Monographies*», 2017, vol. 84, no 2, p. 181-186.
- [26] S. e. L. X. Manier, et al «Myélome multiple : diagnostic clinique et perspective de traitement ». *Immuno-analyse et biologie spécialisée*, 2011.
- [27] MONZANI, Q. et FELTER, A. «Quelle imagerie au cours du myélome multiple?». *La Lettre du rhumatologue*, 2010, no 360, p. 3-5.
- [28] ZEWEDE, Nahom, RIA, Francesco, et REHANI, Madan M. «Organ doses and cancer risk assessment in patients exposed to high doses from recurrent CT exams». *European Journal of Radiology*, 2022, vol. 149, p. 110224.
- [29] F. Gay, « Management of disease-and treatment-related complications in patients with multiple myeloma», 2010 , p 43-52.
- [30] P. Richardson, et al «Frequency, Characteristics, and Reversibility of Peripheral Neuropathy During Treatment of Advanced Multiple Myeloma With Bortezomib», 2005.
- [31] E. Moumas, et al «Atteintes rénales au cours du myélome multiple et des gammopathies monoclonales», *Hématologie*, 2011.
- [32] X. Leleu, et al «, Myélome, IMiD et thrombose», *Hématologie*, 2013, p. 33-40.
- [33] J. Mehta, et al «Hyperviscosity syndrome in plasma cell dyscrasias *Semin. Thromb*», *Hemost*, 2003, p. 467-471.
- [34] O. Decaux, et al «Facteurs pronostiques des gammopathies monoclonales de signification indéterminée», *Hématologie*, 2008.
- [35] CHOMBART, Béatrice, GAGNEUX-LEMOUSSU, Laurence, ESCHARD, Jean-Paul, et al. «Facteurs pronostiques du myélome utilisables en pratique courante: suivi sur dix ans de 148 malades âgés de plus de 55 ans». *Revue du rhumatisme*, 2005, vol. 72, no 12, p. 1299-1305.
- [36] DURIE, Brian GM et SALMON, Sydney E. «A clinical staging system for multiple myeloma correlation of measured myeloma cell mass with presenting clinical features, response to treatment, and survival». *Cancer*, 1975, vol. 36, no 3, p. 842-854.

- [37] GREIPP, Philip R., MIGUEL, Jesus San, DURIE, Brian GM, et al. «International staging system for multiple myeloma». *Journal of clinical oncology*, 2005, vol. 23, no 15, p. 3412-3420..
- [39] MUNSHI, Nikhil C., ANDERSON, Kenneth C., BERGSAGEL, P. Leif, et al. «Consensus recommendations for risk stratification in multiple myeloma: report of the International Myeloma Workshop Consensus Panel 2». *The Journal of the American Society of Hematology*, 2011, vol. 117, no 18, p. 4696-4700..
- [40] A. CHAUBERT, et al «Myélome multiple» In : *Schweizerische Medical Forum*, p. 309-316, 2005.
- [41] COOK, Gordon, ZWEEGMAN, Sonja, MATEOS, María-Victoria, et al. «A question of class: treatment options for patients with relapsed and/or refractory multiple myeloma. *Critical Reviews in Oncology*». *Hematology*, 2018, vol. 121, p. 74-89.
- [42] BURWICK, Nicholas et SHARMA, Sanjai. «Glucocorticoids in multiple myeloma: past, present, and future». *Annals of hematology*, 2019, vol. 98, no 1, p. 19-28.
- [43] MANIER, Salomon, DE LA CONTRIE, Marie de Charette, HIEULLE, Julia, et al. «Myélome multiple: des critères diagnostiques et pronostiques renouvelés et de forts espoirs thérapeutiques». *La Presse Médicale*, 2019, vol. 48, no 7-8, p. 825-831.
- [44] RAJKUMAR, S. Vincent, HAYMAN, Suzanne, GERTZ, Morie A., et al. «Combination therapy with thalidomide plus dexamethasone for newly diagnosed myeloma». *Journal of Clinical Oncology*, 2002, vol. 20, no 21, p. 4319-4323.
- [45] «Résumé des caractéristique du produit de la Dexamethasone» 19-11-2010. [En ligne]. Available: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0182896>.
- [46] «Résumé des caractéristique du produit de Prednisone» 08-02-2011. [En ligne]. Available: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0186846>.
- [47] KONDO, Natsuko, TAKAHASHI, Akihisa, ONO, Koji, et al. «DNA damage induced by alkylating agents and repair pathways». *Journal of nucleic acids*, 2010, vol. 2010.
- [48] ALEXANIAN, Raymond, HAUT, Arthur, KHAN, Asad U., et al. «Treatment for multiple myeloma: combination chemotherapy with different melphalan dose regimens». *Jama*, 1969, vol. 208, no 9, p. 1680-1685.
- [49] SWAN, Dawn, GURNEY, Mark, KRAWCZYK, Janusz, et al. «Beyond DNA damage: exploring the immunomodulatory effects of cyclophosphamide in multiple myeloma». *Hemasphere*, 2020, vol. 4, no 2.
- [50] SCHJESVOLD, Fredrik et ORIOL, Albert. «Current and novel alkylators in multiple myeloma». *Cancers*, 2021, vol. 13, no 10, p. 2465.

- [51] «Résumé des caractéristique du produit de Melphalan» 30-05-2013. [En ligne].
Available: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0223742>.
- [52] «Résumé des caractéristique du produit de Cyclophosphamide» 24-11-2005. [En ligne].
Available: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0139134>.
- [53] Cerchione,et al «Bendamustine-Bortezomib-Desametasone (BVD) in the Management of Relapsed and Refractory Multiple Myeloma : A Regional Real-Life Experience» 15th International Myeloma Workshop, p. 23-26, September 2015.
- [54] «Résumé des caractéristique du produit de Bendamustin,» 19-06-2017. [En ligne].
Available: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0298934>.
- [55] PETIT, Thierry. «Toxicité cardiaque des anthracyclines». Bulletin du cancer, 2004, vol. 91, no 3, p. 159-165.
- [56] «Résumé des caractéristique du produit de Doxorubicine» 24-11-2011. [En ligne].
Available: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0202161>.
- [57] Malard F, et al « Inhibiteurs du protéasome dans le myélome: dernières actualités» Hématologie, 2015 , vol. 21, p. 326-332.
- [58] von Metzler I, et al «Bortezomib inhibits human osteoclastogenesis» Leukemia, 2007 , p. 2025-34.
- [59] LI, Weijuan, GARCIA, David, CORNELL, R. Frank, et al. «Cardiovascular and thrombotic complications of novel multiple myeloma therapies: a review». JAMA oncology, 2017, vol. 3, no 7, p. 980-988.
- [60] «Résumé des caractéristique du produit de Bortézomib» 22-11-2017. [En ligne].
Available: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0311838>.
- [61] Kaufman, et al «Histone deacetylase inhibitors in multiple myeloma: rationale and evidence for their use in combination therapy» Clin. Lymphoma Myeloma Leukemia, p.370-376, 2013.
- [62] D. Moore, et al «Panobinostat (Farydak): a novel option for the treatment of relapsed or relapsed and refractory multiple myeloma».Pharm. Therapeut, p. 296-300, 2016.
- [63] Cook, et al.«A question of class: Treatment options for patients with relapsed and/or refractory multiple myeloma» chez Critical Reviews in Oncology, Hematology, p.74–89, 2018.
- [64] «Résumé des caractéristique du produit de Panobinostat,» 23-02-2017. [En ligne].
Available: <https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT>
- [65] LUDWIG, Heinz, DELFORGE, Michel, FACON, Thierry, et al. «Prevention and

management of adverse events of novel agents in multiple myeloma: a consensus of the European Myeloma Network». *Leukemia*, 2017, p. 1-46.

- [66] Kyle RA, et al «Multiple myeloma», *Blood*, 2008.
- [67] Holstein, et al «Immunomodulatory Drugs in Multiple Myeloma: Mechanisms of Action and Clinical Experience» *Drugs* , p. 505–520, 2017.
- [68] «Résumé des caractéristique du produit de Thalidomide,» 14-11-2019. [En ligne]. Available: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0346454> .
- [69] «Résumé des caractéristique du produit de Lenalidomide» 18-03-2020. [En ligne]. Available: https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-17777_REVLIMID_PIC_EI_AvisDef_CT17777 .
- [70] «Résumé des caractéristique du produit de Pomalidomide,» 03-05-2021. [En ligne]. Available: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0371124> .
- [71] Yamamoto L, et al «the immune system against multiple myeloma: challenges and opportunities» *Front Oncol*, 2021.
- [72] Y. Beguin, et al, «Nouveautés dans la prise en charge du myélome» *revue médical suisse*, 22 août 2018.
- [73] «Résumé des caractéristique du produit de Daratumumab» 22 07 2020. [En ligne]. Available: https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-18673_DARZALEX_PIC_INS_AvisDef_CT18673 .
- [74] ATTAL, Michel, LAUWERS-CANCES, Valerie, HULIN, Cyrille, et al. «Autologous transplantation for multiple myeloma in the era of new drugs: a phase III study of the Intergroupe Francophone Du Myelome (IFM/DFCI 2009 Trial)». *Blood*, 2015, vol. 126, no 23, p. 391.
- [75] Major P, et al. «Zoledronic acid is superior to pamidronate in the treatment of hypercalcemia of malignancy: a pooled analysis of two randomized, controlled clinical trials». *J Clin Oncol*, p. 558-567, 2001.
- [76] RAJKUMAR, S. Vincent, GERTZ, Morie A., KYLE, Robert A., et al. «Current therapy for multiple myeloma. In : *Mayo Clinic Proceedings*». Elsevier, 2002. p. 813-822.
- [78] Berenson J, et al. «American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guidelines: The role of bisphosphonates in multiple myeloma.» *J Clin Oncol*, vol. 37, p. 19–36, 2002.
- [79] Fourney DR, et al. « Percutaneous vertebroplasty and kyphoplasty for painful vertebral body fractures in cancer patients.» *J Neurosurg*, 2003, p. 21-30.

- [80] Dudney S, et al. «Kyphoplasty in the treatment of osteolytic vertebral compression fractures as a result of multiple myeloma» *J Clin Oncol*, 2002, p. 2382-2387.
- [81] Heinz Ludwig 1, et al. «Anemia in multiple myeloma» *Clin Adv Hematol Oncol*, 2004 Apr, p. 233-41.
- [82] Dumas, et al. «Syndrome d'hyperviscosité plasmatique» *La Revue de Médecine Interne*, 2015, p. 588–595.
- [83] Blimark, et al. «Multiple myeloma and infections: a population-based study on 9253 multiple myeloma patients.» *Haematologica*, 2014, p. 107–113.
- [84] F. Pasquier, et al «Place actuelle des inhibiteurs du protéasome dans le traitement du myélome multiple» *Hématologie*, 2006, p. 67-76.
- [85] Cesarman-Maus G, et al. «Thrombosis in multiple myeloma (MM)» *Hematology*, 2012, p. 177-80.
- [86] Lyman GH, et al. «American Society of Hematology 2021 guidelines for management of venous thromboembolism: prevention and treatment in patients with cancer» *Blood Advances*, 2021, p. 927-974.
- [87] Moumas, et al. «Actualités dans le traitement du myélome avec insuffisance rénale» *Néphrologie & Thérapeutique*, 2011, p. 457–466.
- [88] Society, et al. «Stem Cell Transplant (Peripheral Blood, Bone Marrow, and Cord Blood Transplants)» Atlanta, GA: American Cancer Society, 2013.
- [89] Richez V, et al. «Focus sur la prise en charge thérapeutique du myélome multiple» *Hématologie*, 2014, p 229-236.
- [90] Attal, et al. «randomized trial of autologous bone marrow transplantation and chemotherapy in multiple myeloma Inter- groupe français du myelome» *N Engl J Med*, 1996, p. 91-7.
- [91] Bjorkstrand B, et al. «Allogeneic bone marrow transplantation versus autologous stem cell transplantation in multiple myeloma : a retrospective case-matched study from the European Group for Blood and Marrow Transplantation.» *Blood*, 1996, p. 4711-4718.
- [92] MANIER, et al. «Myélome multiple: diagnostic clinique et perspective de traitement. Recommandations de l'International Myeloma Working Group (IMWG).» *Immuno-analyse & Biologie Spécialisée*, 2011, p. 125-136.
- [93] Clerc, et al. «Treatment of multiple myeloma» *Revue Du Rhumatisme*, 2003, p. 379-391.
- [94] Tubiana M. Hoerni B, et al. «Dictionnaire humanisé des cancers, Paris» France: Éditions Frison-Roche, 2011.

- [95] VIEILLARD, Marie-Hélène, ZAÏRI, Fahed, LAGRANGE, Jean-Léon, et al. «Importance de la réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) dans la prise en charge des localisations osseuses du myélome et des tumeurs solides». *Revue du Rhumatisme Monographies*, 2017, p. 175-179.
- [95] VIEILLARD, Marie-Hélène, ZAÏRI, Fahed, LAGRANGE, Jean-Léon, et al. «Importance de la réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) dans la prise en charge des localisations osseuses du myélome et des tumeurs solides». *Revue du Rhumatisme Monographies*, 2017, p. 175-179.
- [96] ALEXANDRE, J. "Mon stage infirmier en Cancérologie-Hématologie." Elsevier Health Sciences, 2022.
- [97] JAKUBOWIAK, et al. "A phase 1/2 study of carfilzomib in combination with lenalidomide and low-dose dexamethasone as a frontline treatment for multiple myeloma." *Blood*, 2012, vol. 120, p. 1801–1809.
- [98] GERTZ, Morie A., RAJKUMAR, S. Vincent. "Randomized, multicenter, phase 2 study (EVOLUTION) of combinations of bortezomib, dexamethasone, cyclophosphamide, and lenalidomide in previously untreated multiple myeloma." *Blood*, 2013.
- [99] LUDWIG, H., SONNEVELD, Pieter et al. "European Perspective on Multiple Myeloma Treatment Strategies in 2014." *The Oncologist*, 2014.
- [100] RICHEZ, Valentine, MORIE, Frédéric M. "Focus on treatment of multiple myeloma." *Hématologie*, 2014, pp. 229-236.
- [101] KYRTSONIS, A. et al. "Staging Systems and Prognostic Factors as a Guide to Therapeutic Decisions in Multiple Myeloma." *Seminars in Hematology*, 2009, pp. 110-117.
- [102] CHRETIEN, M. L. et al. "Age is a prognostic factor even among patients with multiple myeloma younger than 66 years treated with high-dose melphalan: The IFM experience on 2316 patients." *Haematologica*, 2014.
- [103] AVET-LOISEAU, H. et al. "Cytogénétique et génétique moléculaire du myélome multiple." *Revue Francophone Des Laboratoires*, 2019, pp. 50-57.
- [104] MANIER, S. "Myélome multiple: diagnostic clinique et perspective de traitement. Recommandations de l'International Myeloma Working Group (IMWG)." *Immuno-analyse et biologie spécialisée*, 2011, pp. 125-136.
- [105] CAIROLI, D. A. et al. "Myélome multiple: diagnostic et perspectives thérapeutiques." *Forum Med Suisse*, 2013, pp. 746-751.
- [106] BLADE, J. et al. "Smoldering (asymptomatic) multiple myeloma: current diagnostic criteria, new predictors of outcome, and follow-up recommendations." *J Clin Oncol*, 2010.
- [107] RICHEZ, M. F. et al. "Focus sur la prise en charge thérapeutique du myélome multiple." *Hématologie*, n° 120, 2014, pp. 229-236.

- [108] LELEU, X. et al. "Consolidation with VTd significantly improves the complete remission rate and time to progression following VTd induction and single autologous stem cell transplantation in multiple myeloma." *Leukemia*, 2013.
- [109] LUDWIG, H. et al. "IMWG consensus on maintenance therapy in multiple myeloma." *Blood*, n° 1119, 2012, pp. 3003-15.
- [110] PALUMBO, A. et al. "International Myeloma Working Group guidelines for the management of multiple myeloma patients ineligible for standard high-dose chemotherapy with autologous stem cell transplantation." *Leukemia*, vol. 23(10), 2009, pp. 1716-30.
- [111] HULIN, C. et al. "Efficacy of melphalan and prednisone plus thalidomide in patients older than 75 years with newly diagnosed multiple myeloma: IFM 01/01 trial." *Journal of Clinical Oncology*, vol. 27(22), 2009, pp. 3664-70.
- [112] FACON, T. et al. "Initial Phase 3 Results Of The First (Frontline Investigation Of Lenalidomide + Dexamethasone Versus Standard Thalidomide) Trial (MM-020/IFM 07 01) In Newly Diagnosed Multiple Myeloma (NDMM) Patients (Pts) Ineligible For Stem Cell Transplantation (SCT)." *Blood*, 2011, pp. 122-2.
- [113] JAGANNATH, S. et al. "Multiple myeloma and other plasma cell dyscrasias." *Manhasset, NY: CMP Media LLC*, 2005.
- [114] DURIE, B. G. M. et al. "International uniform response criteria for multiple myeloma." *Leukemia*, 2006, pp. 1467-73.
- [115] MANIER, S. et al. "Myélome multiple: diagnostic clinique et perspective de traitement. Recommandations de l'International Myeloma Working Group (IMWG)." *Immuno-analyse & Biologie Spécialisée*, 2011, pp. 125-136.
- [116] KYLE, R. A. et al. "Criteria for diagnosis, staging, risk stratification, and response assessment of multiple myeloma." *Leukemia*, 2009, pp. 3-9.
- [117] RAJKUMAR, S. V. et al. "International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma." *Lancet Oncol.*, 2014, pp. 538-48.
- [118] CAIROLI, A. et al. "Myélome multiple: diagnostic et perspectives thérapeutiques."
- [119] BOUAZZI, O. E. "Les Effets Indésirables: Définition, Classification, Diagnostic Et Facteurs." 2020.
- [120] DELFORGE, M. et al. "Treatment-related peripheral neuropathy in multiple myeloma: the challenge continues." 2010.
- [121] DELFORGE, M. et al. "How I manage the toxicities of myeloma drugs." *Blood*, 2017.
- [122] RICHARDSON, P. G. et al. "Management of treatment-emergent peripheral neuropathy in multiple myeloma." *Leukemia*, 2012.
- [123] HULIN, C. "Les nouveaux médicaments du myélome."

- [124] MIGUEL, M. S. "Bortezomib in multiple myeloma".
- [125] Dimopoulos, M. A. et al. "Facteurs de risque et réversibilité de la neuropathie périphérique associée au traitement bortézomib-melphalan-prednisone chez les patients nouvellement diagnostiqués avec un myélome multiple : sous-analyse de l'étude de phase 3 VISTA." Eur J Haematol.
- [126] Wémeau, M. et al. "Utilisation des médicaments immunomodulateurs en hématologie."
- [127] Fouquet, G. et al. "Le pomalidomide dans le traitement du myélome multiple."
- [128] Lieber, G. R. C. et al. "Cardiopathie aux anthracyclines."
- [129] Steinherz, S. P. et al. "Cardiotoxicité 4 à 20 ans après la fin du traitement par anthracyclines." JAMA.
- [130] Pegourie, B. et al. "Apixaban pour la prévention de la thromboembolie chez les patients atteints de myélome traités par immunomodulateurs : Myelaxat, une étude pilote de phase 2." Am J Hematol, pp. 635-640.
- [131] Rosenthal, A. et al. "Carfilzomib et le système cardiorenal dans le myélome : un effet endothélial ?" Blood Cancer.
- [132] M. J, 2016.
- [133] Palumbo, A. et al. "Prévention de la thrombose associée à la thalidomide et au lénalidomide dans le myélome." Leukemia, pp. 414-423.
- [134] Palumbo, A. et al. "Thromboprophylaxie par aspirine, warfarine ou énoxaparine chez les patients atteints de myélome traités par thalidomide : un essai randomisé de phase III en ouvert." J Clin Oncol.
- [135] Barnault, É. "Alopécie induite par la chimiothérapie et délivrance de prothèses capillaires. Chemotherapy-induced alopecia and delivery of hair prostheses."
- [136] Dereure, O. "Effets indésirables cutanés des nouvelles thérapies ciblées antinéoplasiques : spectre clinique et conduite à tenir."
- [137] Bailly, S. et al. "Effets secondaires des traitements du myélome multiple."
- [138] "Maladie pieds-mains-." [En ligne]. Disponible sur : <https://microbiologie-clinique.com/maladie-pieds-mains-bouche.html>.
- [139] Pourquoi, P. "Agents alkylants."
- [140] Kouki, A. et al. "Syndrome main-pied induit par la chimiothérapie."
- [141] F. Pillon, "Les corticoïdes," 2011.
- [142] Vincent, P. C. B. H. "Traitement du myélome chez le sujet âgé : intérêt des nouvelles molécules."

- [143] Desramé, J., Guillaumot, M.-A. et Scotte, F. "Prise en charge des complications des chimiothérapies : ce qu'il faut connaître."
- [144] Clère, F. "Constipation induite par les opioïdes : état des lieux et nouvelles approches."
- [145] Buecher, B. B. "Colite post-chimiothérapie ou thérapie ciblée : quels diagnostics évoquer ?"
- [146] Stojanovska, V. S. "Chimiothérapie à base de platine : immunomodulation gastro-intestinale et entérique."
- [147] Teh, S. et al. "Prévention des infections virales chez les patients atteints de myélome multiple : le rôle de la prophylaxie antivirale et de l'immunisation." *Expert Rev Anti Infect Ther.*
- [148] Rajkumar, K. "Myélome multiple : revue de 869 cas." *Mayo Clin Proc*, pp. 29-40.
- [149] Koffi, K. G. et al. "Caractéristiques du myélome multiple chez les personnes noires africaines : analyse rétrospective de 50 dossiers." p. 430-35.
- [150] Bataille, G. et al. "Myélomes multiples des os : étude rétrospective des facteurs pronostiques à partir d'une série de 243 patients." *La Revue du Rhumatisme*, pp. 77-83.
- [151] Prizment, A. E. et al. "Étude prospective sur le diabète et le risque de gammapathie monoclonale de signification indéterminée (MGUS) et de myélome multiple." *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, pp. 1521-1523.
- [152] Khalifa, Y. E. "Myélome multiple : expérience du service de médecine interne à l'hôpital militaire Avicenne Marrakech." *Maroc : université et pharmacie Marrakech*, p. 112, novembre.
- [153] Boffetta, P. et al. "Tabagisme et risque de myélome multiple : une méta-analyse d'études de cohortes." *International Journal of Cancer*.
- [154] Ho, P. J. et al. "Étude rétrospective multicentrique sur les caractéristiques cliniques des patients récemment diagnostiqués et rechutés/réfractaires.
- [155] Mittelman, M. "Implication de l'anémie dans le myélome multiple." *Science direct*, vol. 4, pp. 23-29.
- [156] Ndomorchach, O. et al. "Aspects épidémiologiques, cliniques, radiologiques, thérapeutiques et évolutifs du myélome multiple à l'hôpital de Bangui." *Médecine*, vol. 5, pp. 159-163.
- [157] Brahem, M. J. M. K. R. et al. "Myélome multiple : étude descriptive de 94 cas." *La Revue de Médecine Interne*, vol. 36, pp. 139-140.
- [158] Terpos, M. L. D. M., E. "Avancées dans l'imagerie et la prise en charge de la maladie osseuse du myélome." *J Clin Oncol*, pp. 1907-1915.

- [159] Palumbo, A. et al. "Diagnostic et prise en charge du myélome multiple : recommandations de la Société Italienne d'Hématologie, de la Société Italienne d'Hématologie Expérimentale et du Groupe Italien pour la Transplantation de Moelle Osseuse." *Haematologica*, pp. 1001-13.
- [160] Terpos, E. et al. "Recommandations consensuelles du Groupe de Travail International sur le Myélome pour l'utilisation des marqueurs biochimiques du remodelage osseux dans le myélome multiple." *Leukemia*, pp. 995-1003.
- [161] Raje, N. et al. "Myélome multiple : mises à jour cliniques de la réunion annuelle 2017 de l'American Society of Hematology." *Clin Adv Hematol Oncol*, pp. 186-196.
- [162] Rajkumar, S. V. "Myélome multiple : mise à jour 2020 sur le diagnostic, la stratification des risques et la prise en charge." *Am J Hematol*, pp. 548-567.
- [163] Ludwig, H. et al. "Recommandations consensuelles du Groupe de Travail International sur le Myélome pour la prise en charge des patients nouvellement diagnostiqués atteints de myélome multiple." *Leukemia*, pp. 2303-18.
- [164] Caers, J. et al. "Myélome multiple et le système nerveux central." *Leukemia*, pp. 432-9.
- [165] Rajkumar, S. V. "Myélome multiple : mise à jour 2020 sur le diagnostic, la stratification des risques et la prise en charge." *Am J Hematol*, pp. 548-567.
- [166] DEBUS, J. et al. "Lymphome lymphoplasmocytaire ou myélome multiple : quand les immunoglobulines induisent en erreur." *Annales de Biologie Clinique*.
- [167] Guardiola, E. M. F. Z. J. J. & A. E. C. "Prise en charge de l'anémie chez les patients présentant une pathologie maligne : résultats de l'étude F-ACT (French Anaemia Cancer Treatment)." *Bulletin du cancer*, pp. 907-914.
- [168] Ben Abdeladhim, A. "Myélome multiple. Données étiologiques générales (68 cas). Anomalies protidiques sériques et/ou urinaires (67 cas)." *La Tunisie Médicale*, pp. 607-12.
- [169] X. "Myélome multiple : physiopathologie, diagnostic, évolution et pronostic, principes du traitement." *La Revue du Praticien (Paris)*, pp. 1353-1360.
- [170] Bataille, G. et al. "Myélomes multiples des os : Étude rétrospective des facteurs pronostiques à partir d'une série de 243 malades." *La Revue du Rhumatisme*, pp. 77-83.
- [171] Poncet, T. JC. "Particularités du myélome à Ig D." *La Revue du Rhumatisme*, pp. 483-87.
- [172] Rajkumar, S. V. "Multiple myeloma: mise à jour 2016 sur le diagnostic, la stratification des risques et la prise en charge." *American Journal of Hematology*, pp. 719-734.
- [173] Ludwig, H. et al. "Survie et années de vie perdues dans différentes cohortes d'âge de patients atteints de myélome multiple."
- [174] Kumar, S. et al. "L'albumine sérique prédit la survie chez les patients atteints de myélome multiple : une étude rétrospective basée sur la population." *Blood*, pp. 3381-7.

- [175] Smith, W. F. S. D. et al. "Prévalence et importance clinique de la protéinurie de Bence Jones dans le myélome multiple : une revue systématique et une méta-analyse." *European Journal of Haematology*, pp. 76-85.
- [176] E. M. I. "MYELOME MULTIPLE (A propos de 58 cas)." Université Sidi Mohammed Ben Abdellah, 2010.
- [177] Cuzick, C. E., J. "Valeur pronostique à long terme de la β 2-microglobuline sérique dans le myélome multiple." *British Journal of Hematology*, pp. 550-6.
- [178] Dingli, N. G. D. A. et al. "La valeur pronostique de la β 2-microglobuline dans le myélome multiple nouvellement diagnostiqué : une revue systématique et une méta-analyse." *Blood*.
- [179] Rajkumar, D. M. P. A. et al. "Critères actualisés du Groupe de Travail International sur le Myélome pour le diagnostic du myélome multiple." *Lancet Oncol*.
- [180] Benyaichi, I. "Le myélome multiple à propos de 98 cas." Thèse de médecine, Rabat.
- [181] CAVO, M. et al. "Bortézomib-thalidomide-dexaméthasone comparé à thalidomide-dexaméthasone en induction et en consolidation avant et après double transplantation autologue chez les patients atteints de myélome multiple nouvellement diagnostiqué : résultats d'une étude randomisée de phase 3." *Blood*, p. 42.
- [182] Moreau, A. et al. "Tendances actuelles dans la transplantation autologue de cellules souches pour le myélome à l'ère des nouvelles thérapies." *J Clin Oncol*, n° 129, pp. 1898-906.
- [183] Guenther, B. G. S. K. et al. "Efficacité de l'association Revlimid, Cyclophosphamide, Adriamycine, Dexaméthasone (RCAD) chez les patients fortement prétraités atteints de myélome multiple récurrent/réfractaire : une étude rétrospective multicentrique." *Leuk Res*.
- [184] Moreau, P. "VTD est supérieur à VCD avant une thérapie intensive dans le myélome multiple : résultats de l'essai prospectif IFM 2013-04." *Blood*, pp. 2569-74.
- [185] Carrier, L. et al. "Taux de thromboembolie veineuse chez les patients atteints de myélome multiple recevant un traitement immunomodulateur à base de thalidomide ou de lénalidomide : une revue systématique et une méta-analyse." , pp. 1773-80.
- [186] Zhu, K. et al. "Mécanisme d'action moléculaire des médicaments immunomodulateurs thalidomide, lénalidomide et pomalidomide dans le myélome multiple." *Leuk Lymphoma*, p. 683-7.
- [187] Kumar, R. et al. "Amélioration de la survie dans le myélome multiple et impact des nouvelles thérapies." *Blood*, pp. 2516-20.
- [188] Pancheri, E. et al. "Toxicité non hématologique du bortézomib dans le myélome multiple : les effets indésirables neuromusculaires et cardiovasculaires." *Cancers*, p. 2540.

[189] Richardson, S. R. W. E. et al. "Le médicament immunomodulateur CC-5013 surmonte la résistance aux médicaments et est bien toléré chez les patients atteints de myélome multiple récurrent." *Blood*, pp. 3063-7.

[190] Bhumma, N. et al. "Effet de l'exposition à l'agent Orange sur le risque de gammapathie monoclonale et de transformation ultérieure en myélome multiple : une expérience en centre unique du Veterans Affairs Hospital, Detroit." *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*.

[191] Vincent, H. & P. "Traitement du myélome chez le sujet âgé : intérêt des nouvelles molécules." *NPG Neurologie*.2000.

Annexes

Annexes

Annexe 1 : Les médicaments antalgiques.

Pallier I	Délai d'action	Durée d'action	Intervalle entre 2 prises	Dose usuelle
Paracétamol	30-60 min	T1/2=4h	4 à 6h	Max 4 g/j
Floctafénine	30-60 min	5-8h	4 à 6h	1-2 cp par prise max 4/j
Néfopam	30-60 min	3-6h	4 à 6h	20 mg/inj IM ou perf lente max 120 mg/24h

Pallier II	Délai d'action	Durée d'action	Intervalle entre 2 prises	Dose usuelle
Paracétamol+ Codéine	1h	4-6h	4-6h	1-2 cp/prise max 6 prises /j
Paracétamol+ Dextropropoxyphène	1-2h	4h	4-6h	1 gel :1 à 4x /j maxi 6/j
Tramadol	5h	12h	12h	100 à 200mg 2x/j max 400 mg/j
Tramadol+ Paracétamol	1-2h	4-6h	6h	2 cp/prise max 8cp /j

Pallier III	Dose de départ	Délai d'action	Durée d'action
Morphine IV/SC	1 mg/kg/j	20 min SC	4-5h
Morphine orale LP	1 mg/kg/j	2-3h	12h
Oxycodone LP	0.5 mg/kg/j	2-3h	12h
Oxycodone	0.5 mg/kg/j	1h	4-5h
Fentanyl	25 µg/h	24-72h	72h
Buprenorphine	1 à 2 cp X3/j (0.2 mg)	30 min	6-8h
Nalbuphine	10-20 mg par prise max 160 mg/j IV IM SC	2-3 min IV <15 min SC- IM	3-6h
Péthidine	100-600 mg/24h	10 min	2-4h

Annexe 2 : Echelle de performance statut (ECOG)

Grade	Performance Statut
0	Activité normale sans restriction
1	Activité physique discrètement réduites mais capable d'untravail léger
2	Capable de se prendre en charge mais incapable de travailler. Debout et actif plus de 50% de la journée
3	Confiné au lit ou dans un fauteuil plus de 50% de la journée
4	Totalement dépendant, totalement confiné au lit, incapable de s'occuper de lui-même

Résumé:

Le myélome multiple est une hémopathie maligne caractérisée par une prolifération plasmocytaire monoclonale envahissant la moelle osseuse. Le but de cette étude est de présenter une analyse approfondie de cette maladie hématologique. Nous avons abordé des notions de base sur le myélome multiple ainsi que la prise en charge thérapeutique.

Nous avons accordé une attention particulière aux effets indésirables des traitements, avec des propositions de stratégies de prise en charge appropriées.

À travers une revue de la littérature et une étude pratique menée au sein du service d'hématologie du Centre Anti-Cancer de Blida, nous avons évalué les protocoles thérapeutiques appliqués, en prenant en compte les caractéristiques spécifiques des patients atteints de myélome multiple.

De plus, nous avons analysé les effets indésirables les plus fréquemment observés et discuté des mesures préventives ainsi que des traitements symptomatiques pour atténuer leur impact sur la qualité de vie des patients.

En conclusion, ce mémoire contribue à approfondir les connaissances sur le myélome multiple et offre des perspectives précieuses pour améliorer sa prise en charge.

Mots clés: myélome multiple, effets indésirables, protocoles thérapeutiques

Abstract:

Multiple myeloma is a malignant hematological disorder characterized by a monoclonal plasma cell proliferation invading the bone marrow. The aim of this study is to present an in-depth analysis of this hematological disease. We have addressed basic concepts of multiple myeloma as well as therapeutic management.

Special attention has been given to the adverse effects of treatments, along with proposed strategies for appropriate management.

Through a literature review and a practical study conducted at the Hematology Department of the Anti-Cancer Center in Blida, we have evaluated the applied therapeutic protocols, considering the specific characteristics of patients with multiple myeloma.

Furthermore, we have analyzed the most frequently observed adverse effects and discussed preventive measures, as well as symptomatic treatments to alleviate their impact on patients' quality of life.

In conclusion, this thesis contributes to a deeper understanding of multiple myeloma and provides valuable insights for improving its management.

Keywords: multiple myeloma, adverse effects, therapeutic protocols.

