

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE

MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR

ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

UNIVERSITE SAAD DAHLAB –BLIDA 1

FACULTE DE MEDECINE

DEPARTEMENT DE PHARMACIE



*Evaluation immuno-clinique des patients atteints de
myélome multiple.*

Mémoire d'exercice de fin d'études

Présentée en vue de l'obtention du diplôme de docteur en pharmacie

Soutenue publiquement le : 16-07-2023

Présentée par :

- SAOUDI Rania.
- MOHAMED Romaiassa.

Encadrée par :

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

Devant le jury :

- Dr. K. CHERGUELAIN. Maitre-Assistant en Immunologie.
- Dr. I. REZGUI. Assistante en Immunologie.

Année Universitaire :2022/2023

Remerciements Professionnels

Nous tenons tout d'abord à exprimer nos sincères remerciements et notre profonde gratitude à notre promoteur **Pr.L.M BOUDJELLE** pour son encadrement, pour nous avoir guidé tout au long de la réalisation de notre travail de fin d'étude, pour ses orientations, ses encouragements, ses conseils sans lesquelles ce mémoire n'aurait pas lieu, ainsi que pour sa compréhension, Sa patience et sa disponibilité.

Nous tenons à remercier énormément notre Co-promotrice **Pr. O.BEN AZZIZ** Pour l'encadrement de ce travail, pour ses conseils avisés, ainsi pour ses efforts pour nous durant nos années d'études.

Nous tenons à remercier le président du Jury Dr. **K. CHERGUELAINÉ** Maître assistant en Immunologie de nous faire l'honneur d'examiner notre travail, Pour ses conseils avisés et pour ses critiques constructives.

Nous tenons à remercier particulièrement **Dr. I. REZGUI** Assistante en Immunologie. D'avoir accepter d'examiner notre travail, pour sa disponibilité Ainsi que pour ses conseils judicieux.

Nous tenons à remercier Dr. **A. BENMIHOUBE** Résidant en immunologie pour Leur collaboration pour la réalisation de cette étude .

Nous sommes reconnaissantes envers le personnel du service d'immunologie, pour Leur dévouement au service de leurs patients ainsi qu'à leur collaboration pour La réalisation de cette étude.

En fin, nous tenons à remercier toute personne qui a participé de près ou De loin

À l'accomplissement de ce mémoire soit sincèrement remerciée

Et les enseignants qui ont participé à notre formation soient Sincèrement remerciés.

DEDICACES

A MA TRÈS CHÈRE ET ADORABLE MAMAN MANDI MALIKA

A MON TRÈS CHER PÈRE SAOUDI ZARROUK.

Quoi que je fasse ou que je dise, je ne saurais point vous remercier comme il se doit. Vos affections me couvrent, me guident et votre présence à mes côtés a toujours été ma source de force pour affronter les différents obstacles. Vous êtes toujours à mes côtés dans les situations difficiles que j'ai traversées pour me soutenir et m'encourager à ne jamais baisser les bras, vous n'avez jamais dit non à mes exigences pour me rendre heureuse. Merci Maman, Papa pour tout ce que vous faites pour moi.

MAMAN, JE SUIS TELLEMENT FIÈRE D'ÊTRE TA FILLE.

PAPA, JE SUIS TRÈS TRÈS FIÈRE D'ÊTRE TA FILLE.

A MON FRÈRE ABDERRAHMANE SAOUDI

A MA SŒUR NESRINE SAOUDI

Qui ont été toujours là pour moi et qui m'ont toujours soutenu et encouragé durant mes années d'études.

A TOUTE MA FAMILLE

Je vous aime tous ; ma tante Naima , ma tante Safia , ma tante Fatma Zohra , ma tante Rachida , ma tante Hamida , ma tante Khadoudja , mon oncle Rabah , mon oncle Radwane , ma cousine Nihad , Imane , Houria , Rafik , Rabah , Rachida , Samira , Amina.

A MA BINÔME DANS CE MÉMOIRE DE FIN D'ÉTUDE,

Romaïssa merci d'avoir été à mes côtés, dans les moments difficiles comme dans les meilleurs moments, pour ta patience, ta compréhension, ta bienveillance et tes encouragements durant cette année.

A TOUTE MES AMIS

*Khadija , Imane , CHAHRAZED, FAIZA, CHIRAZ , ZAKIA ,
CHOUROK , Asma , LINA ,Bouchra , Abdeslam , Amine . ABDENOUR*

Ainsi que toutes mes amies de la promotion

A TOUS LE PERSONNEL DE LA PHARMACIE BENSELAMA

Madame LEILA BENSELAMA : je te remercie énormément.

LYES, YOUSRA, MARIA, DAHMANE, FETHI, FOUJIL, HASSANE je
vous remercie tous.

A Ma très chère amie RANIA pour ses encouragements permanents et son soutien moral.
Je la remercie du fond du cœur.

Rania

Dédicace



Tout d'abord je tiens à remercier *Allah*

De m'avoir donné la force et le courage de mener à bien ce mod

Je tiens à dédier cet humble travail à :

Mes chers parents, ma mère *Fatiha* et mon père *Ramdan AEK*, pour tous leurs sacrifices, leurs amours, leurs tendresses, leurs soutiens et leurs prières tout au long de mes études.

À mes grands frères *Sofiane* et *Hicham*, à mes petits frères *Anes* et *Abd errahim* qui ont été toujours là pour moi et qui m'ont toujours soutenu et encouragé durant ces années d'études, qu'Allah vous garde à moi.

À mon grand-père *Ahmed* que dieu le garde en bonne santé.

À la mémoire de mes grands-parents que dieu garde ses âmes dans son vaste paradis.

À mes oncles et mes tantes *Farida*, *Djamila*, *Sadia* et en particulier ma tante *Zohra*.

À mon cousin *Ismail* et son épouse *Ahlem*, à ma cousine *Nawal*.

À mon cousin *Rachid* et son épouse *Ahlem*.

merci pour votre soutien et votre présence que dieu garde vos enfants.

À la sœur de Ahlam et sa maman je la souhaite tout le bonheur et la joie.

À toute la famille *Mohamed* et *Allaoui*.

À ma binôme *Rania*, Pour cette merveilleuse expérience qu'on a vécue ensemble. T'étais une sœur avant d'être collègue.

À mes chers amis : *Chahrazed*, *Imen*, *Khadidja*, *Ihcène*, *Nadjet*, *Nihad*

À toutes celles que je n'ai pas mentionnées, vous avez été là pour moi quand j'avais besoin de réconfort, de soutien et d'encouragements Votre présence a apporté de la joie, de la positivité et de la chaleur à ma vie.



Et à tous mes amis de la promos pharmacie 2017/2018.

À copy fac *Mahdi*

Merci à tous d'être toujours là pour moi.

Romaissa

Table Des Matières

REMERCIEMENT

DEDICACES

Table Des Métiers

Listes de figures

Listes de tableaux

Listes Abbreviations

glossaries

Résumé

Introduction : 1

REVUE

BIBLIOGRAPHIQUE

CHAPITRE I

GENERALITES

I .1. Définition des gammopathies monoclonales : 3

I .2. Classification des gammopathies monoclonales : 3

I .3. Les Hémopathies malignes : 4

I . 4. Le Myélome Multiple : 5

I . 4. 1. Définition : 5

I. 4. 2. Historique : 5

I.4.3. Epidémiologie : 7

I.4.5 Les facteurs favorisant du myélome multiple : 9

I.4.5.1 Facteurs de risque non modifiables : 9

I.4.5.2 Facteurs de risque modifiables : 11

CHAPITRE II :

PHYSIOPATHOLOGIE DU MYELOME MULTIPLE

II.1 L'origine des plasmocytes tumoraux : 12

II.2 L'oncogenèse du MM : 12

II.3 Interactions entre le clone plasmocytaire avec leur environnement :.....	13
II.4 Les principaux facteurs de croissance du clone :.....	14
II.5 Les principales de voies de signalisation impliqués dans le développement de MM :.....	16
II.6 Physiopathologies des principales manifestations cliniques et biologiques :.....	17
II.6.1 L'atteinte osseuse :.....	17
II.6.2-L'atteinte rénale :.....	17
II.6.3 L'atteinte neurologique :.....	19
II.6.4 L'anémie :	19
II.6.5 les modifications biologiques :.....	19
II.6.6 Les infections :.....	19

CHAPITRE III :

L'ETUDE CLINIQUE

Et DIAGNOSTIC DU MYELOME MULTIPLE.

III.1 Etude clinique :.....	21
III.1.1 Les manifestations cliniques du Myélome multiple :.....	21
III.1.1.1 Des signes généraux :.....	21
III.1.1.2 Manifestations osseuses (70 % des cas) :.....	21
III.1.1.3 Les manifestations neurologiques :.....	22
III.1.1.4 Anémie :.....	22
III.1.1.5 L'hypercalcémie:.....	22
Présente chez 20 % des cas nouvellement diagnostiqués, elle est liée à l'excès de résorption osseuse qui libère le calcium dans le sang, qui se traduit par :.....	22
III.1.1.6 L'atteinte rénale :	22
Elle est présente chez 60/70% des cas, se manifeste par :.....	22
III.1.1.7 Les infections :.....	23
III.1.2 Les signes radiologiques :.....	23
III.1.3 Les différentes formes cliniques :.....	23
III.1.3.1 Les formes anatomo-cliniques :	23
III.1.3.2 Formes immuno-chimiques :.....	25
III.2 Le diagnostic de myélome multiple :.....	26
III.2.1 Circonstances de découverte :.....	26
III.2.2 Critères diagnostiques de myélome multiple :.....	26
III.2.3 Les paramètres de diagnostic :.....	27

III.2.3.1 Les paramètre de diagnostic immunologique :	27
III.2.3.2 Des examens biologiques complémentaires :	28
III.2.3.3 Myélogramme :	29
III.2.3.4 Le diagnostic radiologique : Bilans d'imagerie	29
III.2.4 Modalités d'évaluation et du suivie clinique et immunologique :	31

CHAPITRE IV :

ETUDE PRONOSTIQUE ET PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE

IV.1 Le pronostic :	32
IV.2 Les classifications pronostique:	32
IV.2.1 La classification de Durie-Salmon :	32
IV.2.2 La classification ISS: (International Staging System):	34
IV.3 Les facteurs pronostiques du myélome :	35
IV.4 La prise en charge thérapeutique :	37
IV.4.1 Objectif de traitement :	37
IV.4.2 Les classes thérapeutiques utilisés :	37
IV.4.3 Les stratégies thérapeutiques :	39
IV.4.3.1 Thérapies initiales :	39
IV.4.3.2 Patients non éligibles à une autogreffe :	40
IV.4.3.3 Patients éligibles à une autogreffe :	40
IV.2.4 Le traitement symptomatique :	42
PROBLEMATIQUE	43
Objectifs de l'étude :	44

PARTIE PRATIQUE

CHAPITRE I :

PATIENTS ET METHODES

I.1 Type de l'étude et méthode d'investigation:	44
I.2 Population de l'étude :	44
I.3 Critères d'inclusion :	44
I.4 Critères d'exclusions :	44
I.5 Matériel et méthodes :	45
I.5.1 Matériel biologiques :	45
I.5.2 Techniques et automates :	45

I.5.2.2 Immunofixation :	49
I.5.2.3 Dosage pondéral des immunoglobulines :	51
I.5.2.4 Analyse urinaire :	52
I.5.3 Les analyses statistiques :	53
II.1 Etude descriptive :	54
II.1.1 La fréquence de MM par rapport aux autres hémopathies malignes :	54
II.1.2 Données socio-professionnelles :	55
II.1.2.2 Répartition selon l'âge :	55
II.1.2.3 Répartition patients selon le lieu de résidence :	57
II.1.2.4 Répartition selon la qualification professionnelle :	58
II.1.3 Les données cliniques :	58
II.1.3.1 Les antécédents pathologiques :	58
II.1.3.2 Les manifestations cliniques (motif de consultation) :	59
II.1.3.3 La localisation de douleurs osseux :	61
II.1.3.4 Types de lésions radiologiques :	61
II.1.3.5 Le type de l'anémie :	62
II.1.4 Les données immunologiques:	63
II.1.4.1 Les résultats de l'EDP	63
II.1.4.2 Les résultats de l'immunofixation sérique :	65
II.1.4.3 Résultat de l'électrophorèse urinaire	66
II.1.4.4 Le rapport FLC : k/ λ	67
II.1.4.5 La plasmocytose médullaire :	69
II.2 Etude analytique :	70
II.2.1 Etudes des facteurs immunologique et clinique :	70
II.2.1.1 Corrélation de la plasmocytose médullaire avec la CCM :	70
II.2.1.2 Corrélation de la plasmocytose médullaire avec la calcémie :	71
II.2.1.3 Corrélation de la plasmocytose médullaire avec l'hémoglobine :	71
II.2. 1.4 Corrélation de la plasmocytose médullaire avec la créatinine :	72
II.2.2 Survie globale des patients :	73
II.2.3 Les facteurs immunologiques et la survie :	74
II.2.3.1 La survie avec CCM :	74
II.2.3.2 La survie et la plasmocytose médullaire :	74

II.2.3 Le suivie des patients :	75
II.2.3.1 Le suivie des patients sous traitement en fonction de la CCM :	75
II.2.3.2 Le suivie des patients sous traitement en fonction de rapport IM/N IM :	76
II.2.3.3 Le suivie des patients sous traitement en fonction de l'albumine :	77

CHAPITRE III :

DISCUSSION

III.1 La fréquence du myélome multiple :	78
III.2 Les données socio-professionnels :	78
III.2.1 L'âge et le sexe :	78
III.2.2 . Répartition selon le lieu de résidence, et la qualification professionnelle :	79
III.2.3 Le donnés cliniques :	80
III.2.3.1 Les manifestations cliniques (motif de consultation) :	80
III.2.3.2 Types de lésions radiologiques :	80
III.2.3.3 Anémie :	81
III.3.3.4 Les données immunologiques :	82
III.2.4 L'étude analytique :	84
III.2.4.1 La corrélation entre la plasmocytose médullaire et la calcémie :	84
III.2.4.2 La corrélation entre la PM et l'hémoglobine :	84
III.2.4.3 Corrélation entre la PM et la créatinine :	84
III.2.4.4 Le suivie des patients :	85
Références bibliographiques.....	86

Annexes

Listes de figures

Figure 1: Classification de l'OMS des hémopathies lymphoïdes .	4
Figure 2: le médecin autrichien, Otto kahler. ¹²	6
Figure 3: l'incidence et la mortalité du myélome multiple dans le monde.	7
Figure 4: Carte montrant les taux de mortalité normalisés selon l'âge estimés pour 100 000 (monde) en 2018 du myélome multiple pour les deux sexes et tous les âges.	9
Figure 5:(A-D) Néphropathie à cylindres myélomateux. Biopsie rénale.	18
Figure 6: Tomographie par émission de positrons/scanographie d'une patiente atteinte d'un plasmocytome solitaire de la cheville gauche. ⁶⁹	24
Figure 7: différentes radiographies de squelette axial de patients atteints de MM.	30
Figure 8 : Approche schématique des thérapies initiales. ⁹⁰	39
Figure 9 : L'automate HYDRASYS.	46
Figure 10 : Résultat de la migration des protéines sériques sur gel d'agarose B1-B2 15/30.	48
Figure 11: le profile Électrophorétique.	48
Figure 12: Résultat de l'immunofixation kits HYDRAGEL 4 IF.	51
Figure 13: L'automate SPA-plus.	52
Figure 14 : La répartition des patients en fonction de diagnostic.	54
Figure 15: la répartition des patients atteints du MM en fonction de sexe.	55
Figure 16 : Répartition des patients atteints de MM selon les tranches d'âge.	55
Figure 17: la répartition des patients atteints de MM en fonction de l'âge et du sexe.	57
Figure 18: Répartition des patients selon la wilaya de résidence.	57
Figure 19: Répartition des patients selon leurs professions.	58
Figure 20 : Répartition des patients selon leurs ATCD pathologiques.	59
Figure 21: Répartition des patients selon les manifestations cliniques.	60
Figure 22: Répartition des patients selon la localisation des douleurs osseux.	61
Figure 23: Répartition des patients selon le type de lésion radiologique.	62
Figure 24 : Répartition des patients selon le type d'anémie.	62
Figure 25: La répartition des patients selon la présence ou l'absence ou la présence de CM.	63

Figure 26: La répartition des patients selon présence ou absence d hypogammaglobulinémie.	64
Figure 27: Répartition des patients en fonction de concentration de CM.	64
Figure 28: la moyenne de la CCM en fonction de sexe.....	65
Figure 29: La répartition des patients selon le type de CM.....	66
Figure 30: La répartition des patients selon la présence ou l'absence des PBJ.....	67
Figure 31: La répartition des patients en fonction du RFLC chez les patients qui n'ont pas IR.	68
Figure 32: La répartition des patients en fonction du RFLC chez les patients qui ont IR.	69
Figure 33: Répartition des patients selon La plasmocytose médullaire.	69
Figure 34: courbe de corrélation entre PM et la CCM.	70
Figure 35: courbe de corrélation entre la PM et la calcémie.	71
Figure 36: courbe de corrélation entre la PM et l'hémoglobine.	72
Figure 37: courbe de corrélation entre la PM et la créatinine.	73
Figure 38: La courbe de survie globale des patients.	73
Figure 39: survie en fonction de la CCM.	74
Figure 40: survie en fonction de la plasmocytose médullaire.	74
Figure 41: comparaison de la moyenne de CCM des bilans.	75
Figure 42: comparaison de la moyenne de rapport IM/N IM entre le 1 ^{er} et le 2eme bilan.	76
Figure 43 : comparaison de la moyenne de la concentration d'albumine des bilans.	77

Listes de tableaux :

Tableau 1: la fréquence de MM selon l'isotype de CM .	27
Tableau 2: valeurs normales du dosage sérique des chaînes légères libre .	28
Tableau 3: les modalités du suivie clinique et immunologiques des patients atteints de MM.	31
Tableau 4: Le rythme du suivi selon le stade de la maladie .	31
Tableau 5: Classification du myélome multiple selon Durie et Salmon .	33
Tableau 6: Classification d'ISS (International Staging System) .	35
Tableau 7: Index pronostique International Revise R-ISS (Revised International System) .	35
Tableau 8 : traitement symptomatique de myélome multiple .	42
Tableau 9: La répartition des patients en fonction de diagnostic.	54
Tableau 10: Données relatives à l'âge des patients.	55
Tableau 11: Répartition des patients selon les tranches d'âge.	56
Tableau 12: Répartition des patients selon l'âge et le sexe.	56
Tableau 13: Répartition des patients selon les manifestations cliniques.	60
Tableau 14: Répartition des patient selon le type de lésion radiologique.	61
Tableau 15: Répartition des patients selon le degré d'anémie.	62
Tableau 16: Répartition des patients selon résultat de l'EDP .	63
Tableau 17: Répartition des patients selon présence ou absence d hypogammaglobulinémie.	63
Tableau 18: Répartition des patients en fonction de concentration de CM.	64
Tableau 19 : la CCM selon le sexe.	65
Tableau 20: Répartition des patients selon le type de CM.	66
Tableau 21: Répartition des patients la présence ou l'absence des PBJ.	66
Tableau 22: Répartition des patients sans IR selon le rapport FLC.	67
Tableau 23: Répartition des patients atteints d'IR selon le rapport FLC.	68
Tableau 24: Répartition des patients selon le pourcentage d'infiltration plasmocytaire.	69
Tableau 25: Corrélation entre La plasmocytose médullaire et CCM	70
Tableau 26: Corrélation entre La plasmocytose médullaire et Hémoglobine	71
Tableau 27 : Corrélation entre La plasmocytose médullaire et Créatinine	72
Tableau 28 : comparaison de la moyenne de CCM des bilans.	75

Tableau 29 : comparaison de la moyenne de rapport IM/N IM des bilans.	76
Tableau 30 : comparaison de la moyenne de la concentration de l'albumine des bilans.	77
Tableau 31: Comparaison Des Resultats Avec La Literature.....	78
Tableau 32: Comparaison Des Resultats Avec La Literature.....	80
Tableau 33: Comparaison Des Resultats Avec La Literature.....	81
Tableau 34: Comparaison Des Resultats Avec La Literature.....	81
Tableau 35: Comparaison Des Resultats Avec La Literature.....	82
Tableau 36: Comparaison Des Resultats Avec La Literature.....	82
Tableau 37: Comparaison Des Resultats Avec La Literature.....	83
Tableau 38: Comparaison Des Resultats Avec La Literature.....	83

LISTE DES ABREVIATIONS

AVC : accident vasculaire cérébral.

B2m : B2 microglobuline.

BPCO : bronchopneumopathie chronique obstructive.

CLL : Chaîne légère libre.

CLLS : Chaîne légère libre sérique.

CRAB : Hypercalcémie, Insuffisance rénale, Anémie, Lésions osseuses (Bone en anglais).

CRP : C-Réactive Protéine.

CSH : Cellules Souches Hématopoïétiques.

CTD : Cyclophosphamide-Thalidomide - Dexaméthasone.

CXCR3 : récepteur de cytokine.

DDB : Dilatation des bronches.

DNID : diabète non insulino-dépendant.

E. coli : Escherichia coli.

EDP : Electrophorèse Des Protéines.

EPO: Érythropoïétine.

FGF: Fibroblast Growth Factor.

GM : Gammopathies Monoclonale.

GMSI : Gammopathie monoclonale de signification indéterminée.

IC : intervalle de confiance.

IFU : Immunofixation urinaire.

IFX: Immunofixation.

Ig: Immunoglobuline.

IgA: Ig Alfa.

IgD: Ig Delta.

IgE: Ig Epsilon.

IGF: Insulin Growth Factor

IgG: Gamma.

IgM: Meta

IL : Interleukine

IM/NIM : rapport impliqué/ non impliqué

IMWGP: International Myeloma Working Group

IRM: Imagerie par Résonance Magnétique.

ISS: International Staging System.

JAK/STAT: Janus kinases (JAKs), signal transducer and activator of transcription proteins (STATs),

LB: lymphocyte B.

MEK/MAPK: mitogen-activated protein kinases (MAPKs), originally called extracellular signal-regulated kinases (ERKs)

MGUS: Monoclonal Gammopathy of Unknown Sinification.

MM : Myélome Multiple

MMCL : Myélome multiple a chaine légère.

MO :Moelle Osseuse

PBJ : Protéine de Bence Jonce

PM: Plasmacytose Médullaire.

RANKL: Receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand.

RFLC: Ratio of Free Light Chain.

TNF: Tumor Necrosis Factor.

VAD: Vincristine -Adriamycine- Dexamethasone

VCD: Velcade-Thalidomide -Dexamethasone.

VD: Velcade – Dexamethasone.

VEGF: Vascular Endothelial Growth Factor.

VRD : Velcade-Revlimid – Dexamethasone.

VS : Vitesse de Sédimentation.

VTD : Velcade-Thalidomide - Dexaméthasone

Glossaire :

Adénome : Un adénome est une tumeur qui se développe sur une glande ou un organe.

Amylose : Est l'accumulation d'une substance dite « amyloïde » dans certains tissus de l'organisme tendant à envahir et détruire ses tissus.

Anomalie chromosomique : Une anomalie chromosomique est un changement dans la structure ou le nombre de chromosomes attendus d'un individu.

Anticorps : un complexe protéique produite par les lymphocytes B, qui est impliquée dans les défenses immunitaires.

Cellule souche hématopoïétique : Est une cellule immature qui peut se développer en tous les types de cellules sanguines, y compris les globules blancs, les globules rouges et les plaquettes, elles se trouvent dans le sang périphérique et la moelle osseuse.

Chaîne légère : Sont des protéines qui font partie des immunoglobulines (anticorps) présente dans le sang.

Chromosome : Un chromosome est une longue molécule d'ADN et de protéines associées qui contient les informations génétiques d'un organisme sous la forme de gènes.

Comorbidité : présence de maladies et/ou divers troubles aigus ou chroniques s'ajoutant à la maladie initiale.

Compression médullaire : Compression de la moelle épinière.

cryoglobulinémique : est la présence anormale dans le sang de protéines (appelées cryoglobulines) qui peuvent précipiter au froid à des températures inférieures à 37°C.. Il s'agit donc d'une véritable maladie auto-immune. Ces anticorps va ralentir la circulation sanguine dans les petits vaisseaux,

Cytokine : Sont des protéines, leur fonction dans l'organisme est de coordonner la réponse immunitaire en recrutant des cellules spécifiques, ou en inhibant leurs fonctions, en régulant la prolifération et la différenciation cellulaire.

Epidurite : une inflammation du tissu épidural, c'est-à-dire de la membrane située autour de la moelle épinière, entre la dure-mère et le canal rachidien. Cette affection est liée à la diffusion d'une bactérie dans l'espace épidural.

Hémopathie maligne : un cancer qui se développe à partir des cellules sanguines.

Hémopathie : hémo = sang, -pathie, maladies du sang.

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

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

Immunoglobuline : Protéine produite par certains globules blancs, les plasmocytes, qui joue un rôle important au sein du système immunitaire.

La dysglobulinémie : est une pathologie du système immunitaire caractérisée par un déséquilibre des immunoglobulines, des protéines produites par les lymphocytes B pour lutter contre les infections et autres agressions.

La neuropathie : est un groupe de maladies résultant de dommages ou d'un dysfonctionnement des nerfs.

La translocation : est un réarrangement chromosomique caractérisé par l'échange réciproque de matériel chromosomique entre des chromosomes non homologues, c'est-à-dire n'appartenant pas à la même paire.

L'érythropoïétine (EPO) : est une hormone de nature glycoprotéique. Cette hormone est une cytokine pour les précurseurs des érythrocytes dans la moelle osseuse. Elle entraîne ainsi une augmentation du nombre de globules rouges dans le sang.

Lymphocyte : Sont des globules blancs (leucocytes) qui jouent un rôle important dans le système immunitaire. Ils identifient et permettent de neutraliser des agents pathogènes présents au sein de l'organisme.

Maladies incurables : Sont des maladies qui ne peuvent pas être guéries par la médecine actuelle.

Maligne : (malus) mauvais, qui a un effet nocif de façon cachée, une maladie grave généralement fatal.

MGUS (GMSI) : gammopathie monoclonale de signification indéterminée, est un état précancéreux et le type de trouble plasmocytaire le plus courant. Les états précancéreux ne sont pas encore un cancer, mais il existe un risque que ces changements anormaux deviennent un jour un cancer.

Monoclonale : Un seul type.

Néoplasique : Le mot néoplasie vient du grec "néo" pour nouveau et "plasie" pour "formation." Un néoplasie correspond donc à la prolifération anormale de nouvelles cellules, donnant naissance à un nouveau tissu dit néoplasme aussi appelé tumeur. « Le néoplasie peut naître de n'importe quel tissu cellulaire."

Oncogénétique : Est une discipline médicale qui étudie les prédispositions génétiques au cancer.

Ostéoclaste : Sont des cellules responsables de la résorption osseuse.

Ostéolyse : Est la destruction de tissu osseux.

Plasmocytes : Sont des cellules du système immunitaire (globules blancs) qui participent aux réactions de défense de l'organisme. Ils sont produits à partir des lymphocytes B.

Pronostique : Prévision faite par le médecin sur l'évolution d'une maladie.

Protéine de Bence Jones : Et une protéine particulière (chaînes légères d'immunoglobulines) qui est éliminée dans les urines en cas de gammopathie monoclonale.

Une cellule est diploïde : lorsque les chromosomes qu'elle contient sont présents par paires (2n chromosomes). Le concept est généralement opposé à haploïde, terme désignant les cellules avec des chromosomes en simple exemplaire (n chromosomes).

Résumé :

Prérequis : Le myélome multiple est une Hémopathie maligne caractérisée par une prolifération tumorale de plasmocytes monoclonaux dans la moelle osseuse, produisant des immunoglobulines monoclonales et/ ou fragment d'immunoglobulines (chaîne légère) qui peuvent être déceler dans le sang et/ou les urine.

Objectifs de l'étude :

L'objectif principal : est de corréler l'évaluation et le suivie des malades atteints de myélome multiple par rapport à des données cliniques et immunologiques.

Méthodes :

Ce travail concerne une étude rétro- prospective, incluant 2717 patients atteinte de MM et suivie au niveau d'unité d'immunologie CHU Hassiba Ben Bouali à Blida durant une période (de 2006 à 2023).

Résultats :

L'Age moyen de nos patients est de 66.1 ans, avec un sexe ratio (H/F) de 0.96.

Les circonstances de découverte étaient dominées par les manifestations osseuses (85.5%),

Dont la localisation des douleurs osseuses la plus remarquées est lombalgie avec un pourcentage de (38 %), ainsi que vers 31% des patients souffrent des douleurs diffuses. Les lésions radiologiques les plus dominants sont la déminéralisation osseuses (69.05%) et les géodes (54.1%).Les bilans biologiques avaient révélé une anémie (33.8%) des cas, avec (72% anémie modérée) (27% anémiée sévère).

Le diagnostic a été posé par électrophorèse des protéines et immunofixation, et a confirmé par le myélogramme où il a objectivé une plasmocytose à plus de 10%.

Un pic monoclonal à l'électrophorèse des protéines sériques a été noté chez (84.17%), dont l'isotype IgG k a été noté chez (39%), suivi par IgG L (26.15%) sur l'immunofixation.

L'infiltration plasmocytaire était significative dans (95%) des cas (PM >10%).

La moyenne de la concentration de CM est : 17,86g/l, avec 78% des patients qu'ont une concentration < 30 g/l, et 22% avec une concentration > 30g/l.

Conclusions :

Le myélome multiple reste encore une maladie incurable, l'avènement des nouvelles thérapies semble améliorer considérablement le pronostic de cette maladie.

L'étude analytique de nos paramètres a prouvé l'existence d'une corrélation significative entre les paramètres immunologiques (la CCM, PM) et les paramètres biologiques (la calcémie, l'hémoglobine, la créatinine, les plaquettes), ce qui bien explique l'importance de ces paramètres pour le bon suivie des patients, ainsi d'évaluer leurs réponses au traitement.

Mots – clés : myélome multiple - évaluations cliniques – facteurs immunologiques – plasmocytose médullaire- CCM .

Summary:

Prerequisites: Multiple myeloma is a hematological malignancy characterized by tumoral proliferation of monoclonal plasma cells in the bone marrow, producing monoclonal immunoglobulins and/or immunoglobulin fragments (light chain) which can be detected in blood and/or urine.

Study objectives:

The principal objective: is to correlate the evaluation and follow-up of patients with multiple myeloma with clinical and immunological data.

Methods:

This work concerns a retro-prospective study, including 2717 patients with MM and followed at the CHU Hassiba Ben Bouali immunology unit in Blida during a period (from 2006 to 2023).

Results:

The average age of our patients is 66.1 years, with a sex ratio (M/F) of 0.96.

The circumstances of discovery were dominated by bone manifestations (85.5%),

including the location of the most noticeable bone pain is low back pain with a percentage of (38%) , as well as to 31% of patients suffer from diffuse pains. The most dominant radiological lesions are bone demineralization (69.05%) and geodes (54.1%). The biological assessments had revealed anemia (33.8%) of the cases, with (72% moderate anemia) (27% severe anemia).

Diagnosis was made by protein electrophoresis and immunofixation, and confirmed by the myelogram where he objectified a plasmacytosis at more than 10%.

A monoclonal peak on serum protein electrophoresis was noted in (84.17%), whose IgG k isotype was noted in (39%), followed by IgG L (26.15%) on immunofixation.

Plasma cell infiltration was significant in (95%) of cases (PM >10%).

The average CM concentration is: 17.86g/l, with 78% of patients having a concentration < 30 g/l, and 22% with a concentration > 30g/l.

Findings:

Multiple myeloma still remains an incurable disease, the advent of new therapies seems to considerably improve the prognosis of this disease.

The analytical study of our parameters has proven the existence of a significant correlation between immunological parameters (CCM, PM) and biological parameters (calcemia, hemoglobin, creatinine, platelets), which clearly explains the importance of these parameters for the proper follow-up of patients, as well as to evaluate their responses to treatment.

Key words :multiple myeloma- evaluations clinical – immunological factors – bone marrow plasmacytosis – CCM

ملخص :

المتطلبات الأساسية: الورم النقوي المتعدد هو ورم خبيث دموي يتميز بتكاثر ورم لخلايا البلازما وحيدة النسيلة في نخاع العظام ، مما ينتج عنه غلوبولين مناعي و / أو شظايا غلوبولين مناعي (سلسلة خفيفة) يمكن اكتشافها في الدم و / أو البول. أهداف الدراسة:

الهدف الرئيسي: هو ربط تقييم ومتابعة مرضى المايلوما المتعددة بالبيانات السريرية والمناعية.

طرق

يتعلق هذا العمل بدراسة رجعية مستقبلية ، ل 2717 مريضًا ب المايلوما واتباعها في وحدة المناعة حسبية بن بو علي .البليدة خلال فترة (من 2006 إلى 2023)

نتائج

متوسط عمر مرضانا هو 66.1 سنة ، ونسبة الجنس 0.96

سادت ظروف الاكتشاف الام العظام (85.5%) ،

بما في ذلك موقع ألم العظام الأكثر وضوحا هو آلام أسفل الظهر بنسبة (38%) ، وكذلك 31% من المرضى يعانون من آلام منتشرة. أكثر الآفات الإشعاعية السائدة هي نزع المعادن من العظام (69.05%) والجيود (54.1%) وأظهرت التقييمات البيولوجية فقر الدم (33.8%) من الحالات مع (72% فقر دم معتدل) (27% فقر دم شديد).

التشخيص عن طريق الرحلان الكهربائي للبروتين والتشبيط المناعي و أكده التصوير النخاعي حيث تركيب البلازما بنسبة تزيد عن 10%.

لوحظ ذروة أحادية النسيلة على الرحلان الكهربائي لبروتين المصل في (84.17%) ، حيث لوحظ النمط النظيري IgG k في (39%) ، يليه . (26.15%) IgG L

(كان تسلل خلايا البلازما في (95%) من الحالات بلازما نخاع العظم) < 10%

متوسط تركيز أحادية النسيلة : 17.86 جم / لتر ، 78% من المرضى لديهم تركيز أقل من 30 جم / لتر ، و 22% بتركيز < 30 جم / لتر.

النتيجة:

لا يزال المايلوما المتعددة مرضًا غير قابل للشفاء ، لكن ظهور علاجات جديدة يحسن بشكل كبير من تشخيص هذا المرض.

أثبتت الدراسة التحليلية لمعاييرنا وجود ارتباط كبير بين المعلمات المناعية (بلازما نخاع العظم , متوسط تركيز أحادية النسيلة) والمعلمات البيولوجية (كالسيوم ، الهيموجلوبين ، الكرياتينين ، الصفائح الدموية) ، مما يفسر بوضوح أهمية هذه المعلمات للمتابعة المناسبة وكذلك لتقييم استجاباتهم للعلاج.

الكلمات الدالة: ورم نقوي متعدد- تقييمات العوامل السريرية - المناعية - بلازما نخاع العظم - متوسط تركيز أحادية النسيلة

INTRODUCTION

Introduction :

Le myélome multiple (MM) ou maladie de Kahler est une maladie néoplasique figure parmi les plus fréquents cancers hématologiques, caractérisée par une prolifération plasmocytaire siégeant dans la moelle osseuse et induisant une surproduction d'immunoglobulines monoclonales.¹

Des études épidémiologiques ont constatés que le myélome multiple représente 1 à 2 % des cancers et 10 à 12 % des hémopathies malignes .²

L'incidence de MM augmente chaque année , cela peut s'expliquer par le diagnostic qu'est globalement plus précoce que le passé , du fait d'une meilleure connaissance de la maladie et d'une accès très large aux analyses de biologie médicale de routine .³

C'est une maladie qui touche essentiellement le sujet âgé, avec L'âge médian au diagnostic est proche de 70 ans.³

L'étiologie est inconnue, même si des facteurs chromosomiques et génétiques ainsi des radiations et l'exposition à certains produits chimiques peuvent être impliquées .⁴

Le MM peut être précédé d'un état potentiellement pré-myélomateux nommé dysglobulinémie monoclonale de signification indéterminée (ou MGUS – Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance –)³, ou un état indolent que l'on appelle : myélome indolent , ou par les plasmocytomes .⁵

Les manifestations cliniques les plus fréquents du MM sont connus sous l'acronyme CRAB comprennent : une hypercalcémie, une insuffisance rénale, une anémie. des lésions lytiques des os provoquant des douleurs osseux .⁴

Sur le plan immunologique ,le diagnostic de MM repose essentiellement sur la mise en évidence d' un composant monoclonale(absent pour le myélome non sécrétant),détecté par électrophorèse des protéines , ainsi des plasmocytes anormalement élevé dans la moelle osseuse .⁴

Le MM peut se présenter sous différents forme anatomo-cliniques, et sous différentes formes immunologiques, donc il se caractérise par une hétérogénéité dans sa présentation clinique, en plus dans sa réponse au traitement.

INTRODUCTION

Même si les avancés thérapeutiques récents ont révolutionné le traitement de MM , mais il reste incurable et associé à d'importantes comorbidités avec atteintes organiques terminales ⁵, d'où la nécessité de suivre les malades atteints de MM et faire une évaluation clinique et immunologique régulièrement .

Le travail présenté dans ce mémoire s'articulera sur l'évaluation immuno-clinique des patients atteints de myélome multiple, dans le but d'améliorer les modalités de suivie de cette affection, dresser le profil épidémiologique des patients, corréler le suivie de la maladie et leur évolution par rapport à des données cliniques et immunologiques.

REVUE
BIBLIOGRAPHIQUE

CHAPITRE I :

GENERALITES

I .1. Définition des gammopathies monoclonales :

Les gammopathies monoclonales sont un groupe hétérogène de maladies caractérisées par la présence dans le sérum ou les urines, d'une immunoglobuline Ig monoclonale. Cette situation témoigne l'existence d'un ensemble de cellules du système immunitaire qui produisent la même molécule d'Ig définissant ce que l'on appelle un clone (protéine M).⁶

Le concept de gammopathies monoclonales apparaît en 1937 avec l'apparition de l'électrophorèse par **Tiselius**. Dès 1955, l'immunoélectrophorèse décrite par **Grabar et Williams** permet de caractériser la gammopathies monoclonales par son type de chaîne lourde (IgG, IgA, IgM, IgD ou IgE), et son type de chaîne légère (kappa ou lambda).⁷

La physiopathologie des GM est définie par la présence de plusieurs anomalies cytogénétiques et moléculaires. La généralisation de la demande de recherche de GM, l'amélioration des progrès et surtout l'évolution des techniques radiologiques et biochimiques ont permis de diagnostiquer les GM à des stades précoces.⁷

Le classement nosologique des gammopathies monoclonales a été évoqué dans un premier temps par **Jan Waldenstroëm** qui a attiré l'attention sur des cas où celles-ci ne sont pas liées à un syndrome immun prolifératif malin. Ce concept de gammopathie monoclonale « bénigne » sera transformé par **Kyle** en gammopathie monoclonale de signification indéterminée MGUS du fait de l'observation de cas de transformation maligne au cours de la surveillance.⁷

I .2. Classification des gammopathies monoclonales :

Les gammopathies monoclonales peuvent être classées en trois grands cadres nosologiques :

- Gammopathie monoclonale de signification indéterminée (GMSI).
- Hémopathies malignes.
- Gammopathies associées à une pathologie non lymphoïde.⁸

I .3. Les Hémopathies malignes :

Une hémopathie maligne est souvent présentée comme un cancer du sang. Il s'agit d'un cancer qui se développe à partir des cellules sanguines. Les leucémies, les myélomes et les lymphomes sont des types d'hémopathies malignes. ⁹

Ce groupe d'hémopathies malignes associées à une production d'un composant monoclonal implique plusieurs pathologies associées à une transformation maligne d'un lymphocyte B peu importe son stade de différenciation avec un retentissement sur l'état de santé de l'individu. Parmi ces pathologies on distingue :

- Myélome multiple (maladie de Kahler).
- Macroglobulinémie de Waldenstroëm.
- Maladies des chaînes lourdes.
- Leucémie à plasmocytes
- Amylose AL, Syndrome POEMS (polyneuropathie, organomégalie, endocrinopathie, protéine monoclonale, atteinte cutanée (S : Skin), Plasmocytome solitaire.

Et dans certains cas de : leucémies lymphoïdes chroniques, lymphomes non hodgkinien.

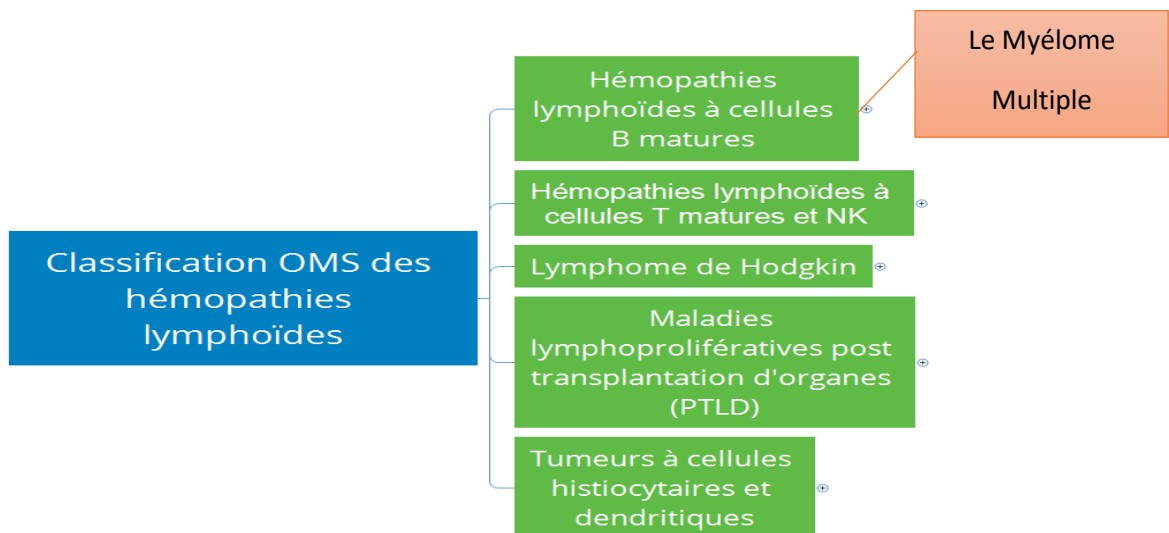


Figure 1: Classification de l'OMS des hémopathies lymphoïdes .¹⁰

I . 4. Le Myélome Multiple :

I . 4. 1. Définition :

Le myélome multiple également connu sous le nom de la maladie de Kahler est une hémopathie maligne (cancer du sang) caractérisé par une prolifération anarchique de cellules plasmocytaires malignes au sein de la moelle osseuse .¹¹

Ces plasmocytes malins ont perdu la capacité de mourir par apoptose des cellules, et s'accumulent principalement dans la moelle osseuse et passent rarement dans le sang. Si cela est le cas, il s'agit d'une forme leucémique de la maladie.¹¹ Ces plasmocytes malins produisent un seul ou plus de type d'immunoglobulines.

Le rôle des plasmocytes est de produire des anticorps (immunoglobulines) dont l'organisme est besoin pour se défendre contre les infections, alors que les plasmocytes malins s'accompagnent d'une sécrétion clonale exagérée d'une immunoglobuline, le plus souvent IgG ou IgA, plus rarement IgD voire IgE, IgM et/ou de chaînes légères kappa ou lambda.

Il existe des formes dépourvues de sécrétion d'immunoglobuline, Il s'agit alors d'un myélome multiple non sécrétant .¹¹

Le mot multiple se réfère au fait que les cellules malignes s'accumulent et produisent des lésions dans plusieurs os. Si les cellules myéломatoses forment une tumeur localisée dans un seul os, on parle alors d'un plasmocytome.¹¹

I. 4. 2. Historique :

Cette maladie prend son nom du médecin autrichien **Otto Kahler** qui l'a décrite pour la première fois il y a une centaine d'années.

Otto Kahler (8 janvier 1849, Prague – 24 janvier 1893, Vienne) est médecin austro-hongrois. Il est connu pour avoir décrit le Myélome multiple, il a également participé à d'importantes découvertes, en particulier en décrivant la syringomyélie.¹²

- **1844-1845** : Premières descriptions de cas de myélome : fatigue, douleurs osseuses, fractures multiples, mise en évidence d'une protéine dans les urines par Henry Bence Jones.
- **Les années 1880** : Otto Kahler, médecin autrichien, étudie le myélome multiple qui devient la maladie de Kahler.



Figure 2: le médecin autrichien, Otto Kahler. ¹²

- **1939** : Mise en évidence d'un pic de protéines dans le sang par électrophorèse.
- **1958** : Utilisation de premier traitement efficace : le melphan.
- **1962** : Utilisation de prednisone dans le traitement de Myélome multiple.
- **1969** : L'association melphalan- prednisone dans le traitement du MM, cette association était un traitement standard pendant des décennies.
- **1972** : Prix Nobel de physiologie/médecine à R. Porter et G. Edelman pour leur découverte de la structure des immunoglobulines.
- **1975** : Introduction du système de classification de Durie et Salmon. Les patients sont classés afin d'évaluer les effets bénéfiques de la chimiothérapie à différents stades de la maladie. ¹³
- **1984** : Barlogie et Alexanian introduisent la chimiothérapie VAD (vincristine + Adriamycin + dexaméthasone).
- **1999** : Démonstration de l'efficacité du traitement par thalidomide chez les patients présentant un myélome récidivant ou réfractaire.
- **2002** : Preuve de l'efficacité de nouveaux agents dans le cadre d'essais cliniques, dont Velcade (Phase III, Millennium) et Revlimid (Phase III, Celgene).

Le thalidomide associé à la dexaméthasone en traitement de première intention contre le MM entraîne des taux de réponse d'environ 70%.¹³

I.4.3. Epidémiologie :

Le MM touche des milliers de personnes dans le monde, représente environ 1% de tous les cancers, et 10 % des hémopathies malignes. ¹⁴

En Algérie : le MM est la 2ème hémopathie maligne en Algérie après les lymphomes non-hodgkiniens. ¹⁵

Les résultats d'une enquête exposés lors du 10 ème congrès maghrébin d'hématologie, organisé à Oran ont montrés que près de 2.000 Algériens souffrent de myélome multiple avec une incidence de 1.1 % pour 100.000. Cette enquête est une étude rétrospective, effectuée sur 6 ans (2006-2012), par une collaboration de 17 services d'hématologie de différents établissements hospitaliers, ce qui a relevé 1.938 patients atteints de myélome multiple :

- 500 ont été diagnostiqués au niveau 5 services de l'Est.
- 1054 ont été diagnostiqués au niveau 6 services du centre.
- 388 ont été diagnostiqués au niveau 5 services de l'Ouest.

Par rapport à une étude qui a été effectuée sur 10 ans (1995-2005) qui a décelé 1.515 malades, cette étude sur six ans a montré une augmentation du nombre de malades atteints de MM. ¹⁶

Dans les autres pays du monde : Selon des statistiques qui ont été faite par l'observation mondial du cancer GLOBOCAN en 2018, il y a environ 160000 cas de MM dans le monde, ce qui représente 0. 9% du cancer diagnostiqué. ¹⁷



Figure 3: l'incidence et la mortalité du myélome multiple dans le monde. ¹⁷

Le MM est plus fréquent dans les pays développés, avec une incidence plus élevée en Australie, en Europe occidentale et aux États-Unis (voir figure 03).

Aux États-Unis, on estime que 32 000 cas ont été diagnostiqués en 2020, ce qui représente 1,8% de tous les diagnostics de cancer. ¹⁸

Aux Canada, près de 4000 personnes recevront un diagnostic de myélome multiple en 2022 (2400 hommes et 1550 femmes). ¹⁹

En France, environ 5 000 nouveaux cas de myélome multiple sont diagnostiqués chaque année. Ce qui représente 10 à 12 % de toutes les formes de cancers du sang. ²⁰

La Fréquence du MM selon :

1-L'âge : Le myélome multiple est une maladie des personnes âgées, dont l'âge médian au moment du diagnostic est de 72 ans pour les hommes et de 75 ans pour les femmes, les cas observés avant 40 ans sont rares (moins de 3% des cas).

Environ 75 % des cas sont diagnostiqués après 55 ans.

Cette maladie ne concerne pas l'enfant. ²¹

2-Le sexe : Le myélome multiple a une prédominance masculine, il est environ 1,5 × plus fréquent chez les hommes que chez les femmes, à l'échelle mondiale. ²²

3-La race: Le myélome multiple est plus fréquent chez les sujets de race noire. ²¹

Des études ont montrés qu'il est deux fois plus fréquent chez les Afro-Américains avec une incidence de 16.5/100000 chez les hommes afro-américains et de 12/100000 chez les femmes afro-américaines contre 8.2 et 5 respectivement, pour les Caucasiens.). Ainsi que chez cette population le MM est 3 fois plus fréquent chez le sujet moins de 50 ans. ¹⁷

Mortalité :

En 2018, on estime que 106 000 personnes dans le monde ont péri du MM, ce qui représente 1,1 % de tous les décès par cancer (**Figure04**).

Environ 59 000 de ces décès étaient des hommes et 47 000 étaient des femmes, alors le risque de décès par MM était de 0,15% chez les hommes et de 0,10% chez les femmes, ce qui suggère une survie presque similaire entre les deux sexes à l'échelle mondiale. ¹⁷

Les décès mondiaux dus au MM ont augmenté de 94 % entre 1990 et 2016. ²²

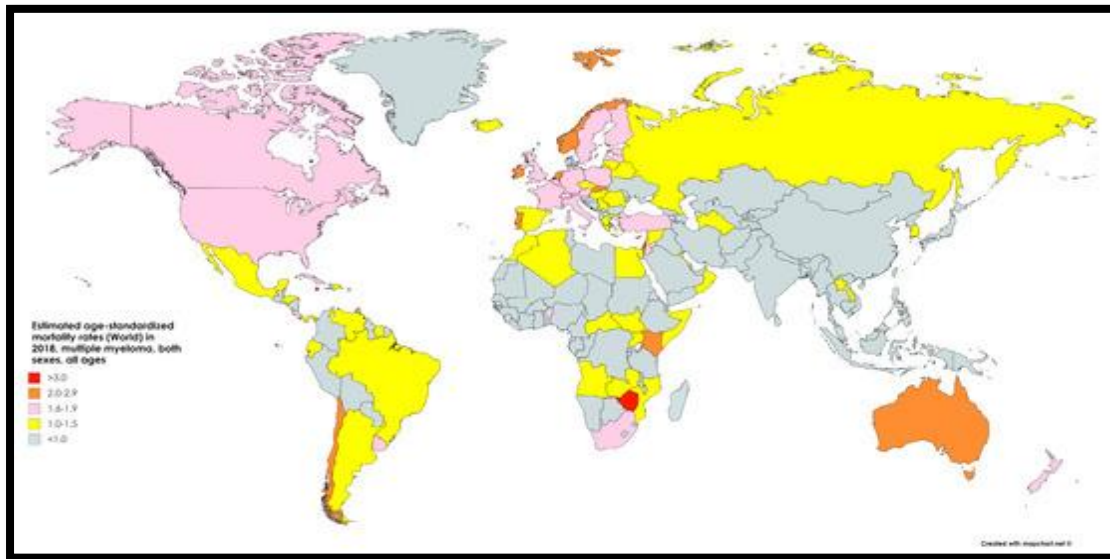


Figure 4: Carte montrant les taux de mortalité normalisés selon l'âge estimés pour 100 000 (monde) en 2018 du myélome multiple pour les deux sexes et tous les âges.²³

I.4.5 Les facteurs favorisant du myélome multiple :

L'étiologie exacte du myélome multiple est inconnue. Mais certains facteurs ont été identifiés comme favorisant l'émergence d'une clone plasmocytaire maligne. Il existe deux types de facteurs de risque, y compris les facteurs de risque non modifiables et modifiables.²⁴

I.4.5.1 Facteurs de risque non modifiables :

Sont ceux qui ne peuvent pas être modifiés.

- ✓ **Âge** : Le plus souvent, la maladie survient chez les personnes de plus de 60 ans.
- ✓ **Sexe** : Les hommes sont légèrement plus sujets au myélome multiple que les femmes.
- ✓ **Course**. Le myélome serait plus répandu au Moyen-Orient, en Afrique du Nord et dans la région méditerranéenne. Bien que la raison sous-jacente soit inconnue.
- ✓ **Histoire de famille** : un lien familial étroit avec le myélome, une légère augmentation de l'incidence de la maladie chez les parents au premier degré (parents ou frères et sœurs) des personnes atteintes de myélome multiple.²⁴
- ✓ **Les facteurs génétiques** : Beaucoup d'anomalies chromosomiques ont été identifiées dans la pathogénie du myélome multiple, et Selon l'American Cancer Society, les cellules myéломatoses présentent des anomalies dans leurs chromosomes, une partie d'un chromosome a changé avec une partie d'un autre chromosome, et Lorsque cela se produit

✓ dans une zone à côté d'un gène responsable de la croissance et de la division du plasmocyte, et cela peut **conduire à** des plasmocytes cancéreux.²⁵

Hyperdiploïdie : L'anomalie génétique la plus fréquente est l'hyperdiploïdie, survenant chez 55 % des patients. La trisomie observée a un effet préférentiel sur les Chromosomes impairs (3, 5, 7, 9, 11, 15, 19 et 21). La raison de cette étrange sélection chromosomiques n'est à ce jour pas établie.²⁵

Translocations : La plus fréquente des translocations est la t (11 ;14) (q13 ; q32), retrouvée chez 20 % des patients, conduisant à une hyperpression de la cycline D. Elle ne possède pas de valeur pronostique particulière mais présente désormais un intérêt thérapeutique puisque la majorité des patients concernés ont une sensibilité accrue au venetoclax.^{26 27}

La seconde est la t (4 ;14) (p16 ; q32), retrouvée chez 12 à 14 % des patients. Spécifique du MM, elle présente la particularité de déréguler des gènes situés en 4p16 qui sont FGFR3 et MMSET. Bien qu'elle est associée à un mauvais pronostic, plusieurs facteurs doivent être pris en compte pour son interprétation correcte.²⁵

Anomalies dites secondaires : D'autres anomalies génétiques considérées comme secondaires, sont fréquentes dans le MM. La plus commune est délétion (13q14), plus précisément dit Monosomie 13. Observée chez 45 à 50 % des patients. Cette anomalie n'est associée à aucune anomalie moléculaire spécifique, C'est la Première anomalie à avoir été identifiée comme associée à une médiane de survie plus courte.²⁸

La seconde anomalie génétique est le gain d'un bras long du chromosome 1. Cette anomalie, observée chez 30 à 35 % des patients, n'est pas spécifique au MM, car elle est observée dans de nombreux types de cancer. Sa cible moléculaire exacte est encore inconnue. La valeur pronostique réelle de ce gain 1q fait l'objet d'un débat.²⁹

Enfin, la délétion du bras court du chromosome 17, C'est sans doute le facteur génétique pronostique le plus puissant du MM. Un débat est encore ouvert sur cette anomalie, notamment concernant la cible moléculaire de cette délétion.³⁰

I.4.5.2 Facteurs de risque modifiables :

- ✓ Pour le myélome multiple, cependant, les principaux facteurs de risque modifiables impliquent l'exposition à des substances environnementales (généralement liées à la profession d'une personne).²⁴

Les agents chimiques : Plusieurs études ont examiné la relation existant entre l'exposition à certains agents chimiques et le développement d'un myélome multiple.

Il existe ainsi diverses professions augmentant le risque de survenue d'un MM, par L'exposition à des produits chimiques tels que ceux de l'amiante et , ainsi que l'exposition au benzène, des substances présentes dans la fabrication du caoutchouc, l'exposition à certains types de plastiques, à la poussière de métaux lourds, aux teintures capillaires, aux herbicides et aux pesticides peut également augmenter le risque de contracter le myélome.²⁴

Les agents physiques : Il a également été démontré que l'exposition aux rayonnements est très fortement associée au myélome. Par exemple, les personnes exposées aux radiations des bombes atomiques pendant la Seconde Guerre mondiale (Nagasaki et Hiroshima) se sont avérées avoir une incidence significativement plus élevée de myélome multiple que la population générale.²⁴

Les agents infectieux : Certains virus sont considérés comme des cofacteurs ou des inducteurs dans le développement du myélome multiple.

Plusieurs études ont établi un lien entre les infections virales, telles que le virus de l'immunodéficience humaine (VIH), et le développement du myélome multiple. Les personnes vivant avec le VIH sont 4,5 fois plus susceptibles de développer la maladie que la population générale. ³¹ Un lien avec l'herpès virus HHV-8 est possible.³²

CHAPITRE II :
PHYSIOPATHOLOGIE
DU
MYELOME MULTIPLE

Tous les éléments figurés du sang sont issus d'un type cellulaire unique : les cellules souches hématopoïétiques (CSH), qui se développent vers deux lignées cellulaires : la lignée myéloïde et lymphoïde.³³

La différenciation du progéniteur lymphoïde aboutit aux différents types de lymphocytes, parmi eux Les **lymphocytes B**, elles se transforment en plasmocytes qui fabriquent des anticorps pour combattre les infections. Le myélome multiple prend naissance dans les lymphocytes B.³⁴ (*voire l'annexe 02*).

II.1 L'origine des plasmocytes tumoraux :

Le MM est une entité hétérogène qui se construit sur une triade de dérégulations : l'accumulation progressive de lésions génétiques, l'échappement progressif à la surveillance du système immunitaire et l'évolution continue d'un microenvironnement tumoral de plus en plus permissif. Schématiquement, son développement peut être divisé en deux étapes :

- 1) Les cellules normales progressent vers l'état de MGUS/sMM ;
- 2) La transition du stade précancéreux vers un cancer symptomatique.

La cellule à l'origine du MM présente une (ou plusieurs) anomalie(s) dans son génome.

Les altérations géniques conduisant au développement du MGUS se produisent précocement dans l'ontogenèse des plasmocytes, elles sont dites « primaires ». Elles sont relativement bien identifiées, et correspondent soit à des translocations au niveau de gènes codant pour des Igs, soit à des aneuploïdies, soit à une combinaison des deux.

Les événements secondaires, moins stéréotypés, consistent en l'accumulation progressive de mutations génétiques ou de modifications épigénétiques, rendant les clones tumoraux de plus en plus délétères et capables de provoquer les perturbations biologiques et/ou les manifestations cliniques caractéristiques du MM.³⁵

II.2 L'oncogenèse du MM :

Les modifications génétiques favorisent, par ailleurs, les mécanismes d'immuno-évasion, facilitant davantage la progression tumorale. Le MM est, en effet, un bon exemple de « cancer immuno-editing ». Il s'agit d'un concept qui étudie le processus dynamique des interactions entre les cellules cancéreuses et leur environnement immunitaire au fil du développement de la néoplasie. Selon ce concept, la genèse d'un cancer se découpe en trois phases : (i) une

première où le système immunitaire (SI) élimine efficacement les cellules cancéreuses, suivie (ii) d'une phase d'équilibre, au cours de laquelle le SI maîtrise les cellules cancéreuses, mais parallèlement exerce une pression de sélection entraînant l'émergence de clones résistants, et enfin (iii) une phase d'échappement. Initialement, le système immunitaire élimine efficacement les plasmocytes malins. Ensuite, il ne parvient plus qu'à les maintenir à l'état dormant, sans répercussions fonctionnelles (MGUS/sMM). Finalement, un « effondrement » de la barrière immunitaire anti-myéломateuse est observé, avec un échappement des cellules tumorales.³⁶

II.3 Interactions entre le clone plasmocytaire avec leur environnement :

En plus de ces événements oncogéniques, les plasmocytes tumoraux sont fortement dépendants du microenvironnement de la MO. La cellule myéломateuse, comme le plasmocyte sain, a une capacité de prolifération très faible. Cela signifie que le MM est essentiellement dû à une accumulation cellulaire de plasmocytes tumoraux et non à un excès de prolifération. Les plasmocytes dépendent pour leur survie, leur différenciation et leur prolifération des cytokines et des facteurs de croissance.³⁷

Au sein de la MO, les plasmocytes sont localisés dans un environnement privilégié, la « niche osseuse » est définie comme étant l'ensemble des interactions créées entre les plasmocytes et les différents types cellulaires de la MO. Les interactions entre le plasmocyte et le micro-environnement sont indispensables à son développement.³⁸

Le recrutement des plasmocytes dans la MO se fait par la liaison entre le CXCR3 (récepteur de cytokine exprimé à la surface cellulaire) avec la chimiokine SDF-1 α présente dans la MO. Grâce à l'expression des molécules d'adhésion, les cellules vont adhérer aux protéines de la matrice extracellulaire (ECM) (collagène, fibronectine et laminine) et sur les cellules stromales.^{39 40 41} Trois principales molécules d'adhésion sont exprimées par les plasmocytes tumoraux :

- VLA-4 et VLA-5 (very late antigene 4 et 5), qui se lient à la fibronectine et la laminine d'ECM ou le VCAM-1 présent sur les cellules stromas.
- LFA-1, qui se lie à l'ICAM-1 présent à la surface des cellules stromales.
- Syndecan-1 ou CD138, qui se lie au collagène de type I.

Ces adhésions entre les plasmocytes tumoraux, les cellules stromales et les protéines d'ECM ont un double rôle, d'abord elles sont responsables du recrutement des plasmocytes dans la MO. En plus elles permettent la sécrétion de nombreuses cytokines qui favorisent la survie et la croissance des plasmocytes.

II.4 Les principaux facteurs de croissance du clone :

L'interleukine-6 (IL-6) :

Physiologiquement, l'IL-6 est le facteur de différenciation des LB en plasmocytes, donc il joue un rôle majeur dans la survie et la prolifération des plasmocytes tumoraux. Sa sécrétion est régulée dans les cellules de MM par une activation de CD40 et dans les cellules stromales soit par des cytokines (TNF- α , VEGF, FGF-2 et IL-1 α) soit par l'adhésion avec les plasmocytes malins via la voie NF- κ B, qui active elle-même la transcription du gène codant pour l'IL-6 puis sa sécrétion. ⁴²

Après la liaison avec son récepteur, l'IL-6 induit l'activation des voies de signalisation telles que MEK/MAPK, JAK/STAT3, et PI3K/Akt. L'IL-6 active la voie JAK/STAT3 qui induit la survie des cellules tumorales en permettant la surexpression/activation des protéines anti-apoptotiques Mcl-1, Bcl-XL et c-Myc . ⁴²

L'insuline growth factor 1 (IGF-1) et son récepteur :

L'IGF-1 est un facteur de survie et de prolifération cellulaire dont le taux sérique augmente avec l'évolution du MM et qui indique un mauvais pronostic. Il induit la croissance, la survie et la migration des plasmocytes, leur récepteur est exprimé dans 50% des cas de MM, mais est surexprimé dans les myélomes avec la translocation t (4 ;14). ⁴³

La phosphorylation du récepteur à l'IGF-1 (IGF-1R), active les voies de signalisation qui induisent l'expression des protéines anti-apoptotiques Bcl-XL et Bcl-2, et l'inhibition du facteur pré-apoptotique BIM . ⁴⁴

Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) /VEGFR:

Le VEGF (vascular endothelial growth factor) est le facteur de croissance qui favorise l'angiogenèse. Le taux de VEGF augmente dans la MO des patients au cours de la maladie. Ce facteur favorise l'angiogenèse qui est en soi un facteur de mauvais pronostic, L'IL-6 induit la synthèse du VEGF par les cellules tumorales mais aussi par les cellules stromales ; en retour, la stimulation par le VEGF entraîne la production d'IL-6. ⁴⁵

La liaison du VEGF à son récepteur (VEGF – R1) induit l'activation des voies PI3/Akt ou MEK/Erk et influe donc sur la migration, l'adhésion et la prolifération cellulaire. ⁴⁵

Fibroblast growth factor (FGF) :

Le FGF est important dans la régulation de la croissance, la prolifération et la différenciation cellulaire, il permet aussi de réguler l'organisation et la différenciation des cellules environnantes. Le 3eme récepteur au FGF, normalement absent de la surface des plasmocytes et surexprimé dans les plasmocytes de patients porteurs de la translocation t(4 ;14), et La liaison avec le FGF entraîne l'activation de nombreuses voies de signalisation impliquée dans la prolifération, la survie et la différenciation cellulaire. ⁴⁶

Le tumor necrosis factors a TNF-a:

Produit par les cellules de la MO et les cellules du MM, son taux augmente au cours de l'évolution de la maladie et est considéré comme facteur de mauvais pronostic.

Le TNF-a sécrété par les cellules de MM stimule fortement la sécrétion paracrine d'IL-6 et augmente l'adhérence entre les plasmocytes malignes et les cellules de la MO. ⁴²

Les interleukines 15 et 21 (IL-15 et IL-21) :

L'interleukine 15 est sécrétée soit par les cellules elles-mêmes, soit par les cellules de l'environnement, il active son récepteur (IL-15R), présent sur les cellules de MM, et protège aussi ces cellules cancéreuses de l'apoptose et induit leur prolifération. Son taux augmente lors de la progression de la maladie. L'interleukine-21 induit la prolifération des cellules de MM,

elle agit en synergie avec le TNF- α qui augmente l'expression de son récepteur (IL-21R) à la surface des cellules. ⁴²

En résumé, le microenvironnement induit l'activation de nombreuses voies d'activation importantes et indispensables au maintien et à la survie des plasmocytes malines. L'inhibition de ces stimulations issues de l'environnement médullaire représente un intérêt thérapeutique majeur.⁴⁷

II.5 Les principales de voies de signalisation impliqués dans le développement de MM :

La survie et la prolifération des plasmocytes tumoraux par des influences micro environnementales conduisent à l'activation de plusieurs voies de signalisation, notamment JAK/STAT, voie PI-3K/Akt, voie MAPK, voie NF- κ B. Les récepteurs cellulaires qui activent ces voies de signalisation sont principalement des récepteurs à activité tyrosine kinases. ⁴⁵

Donc parmi ces voies on a :

La voie JAK/STAT :

La voie JAK/STAT est impliquée dans la signalisation induite par les facteurs de croissance et les cytokines. Elle régule divers processus physiologiques tels que la différenciation, la prolifération, la migration et la survie. De plus, elle est impliquée dans de nombreux processus oncogéniques dans les cellules hématopoïétiques. ⁴⁸

Dans le MM, la voie JAK/STAT peut être activée par l'IL-6, l'IGF1 et le FGF. En réponse à une stimulation par l'IL 6, les protéines STAT1 et STAT3 sont phosphorylées sur tyrosine par les protéines JAK, forment des dimères allant dans le noyau se fixer à des éléments spécifiques situés au niveau des promoteurs de gènes cibles, dont ils régulent la transcription. Le rôle de ces facteurs de transcription dans la prolifération, la différenciation et/ou leur rôle anti apoptotique ont été évoqués. Il a été démontré que STAT3 active la transcription du gène Bcl-XL à fonction antiapoptotique.⁴⁹

La voie NFκB :

De nombreuses études ont montré une activité constitutive de NFκB dans environ 70% des plasmocytes tumoraux. ⁴⁵Ainsi, les ligands des récepteurs au TNF comme APRIL et BAFF, produits par les cellules stromales de la moelle, fournissent des signaux de survie essentiels à la survie à long terme des plasmocytes en activant les voies de NFκB. ⁵⁰

II.6 Physiopathologies des principales manifestations cliniques et biologiques :

II.6.1 L'atteinte osseuse :

L'atteinte osseuse du myélome multiple (MM) se caractérise par une ostéolyse pure avec une résorption osseuse étendue et une dépression de la formation osseuse. Cette destruction osseuse observée au cours du MM se fait par l'intermédiaire d'ostéoclastes de morphologie normale, mais nombreux et très actifs. Une activité de résorption osseuse accrue est mise en évidence au contact des cellules myéломatoses dans tous les cas de maladie active, indépendamment de la présence ou non d'images lytiques radiologiques. L'hyper résorption ostéoclastique est précoce au cours du MM et initialement couplée à la formation osseuse. Un découplage apparaît lors de l'évolution, marqué par une diminution de la formation osseuse qui accompagne l'apparition des lésions ostéolytiques. ⁵¹

Parmi les principaux facteurs d'activation ostéoclastique produits au cours du MM, l'IL-6 est le facteur de croissance cellulaire et de survie le plus anciennement connu, et son rôle dans l'hyper résorption osseuse a été largement démontré. La contribution de la voie Receptor Activator of NFB ligand (RANKL) est également cruciale, avec augmentation de l'expression de RANKL et diminution de celle de son inhibiteur physiologique l'ostéoprotégérine (OPG) par les cellules stromales médullaires. Certaines cytokines impliquées dans l'ostéolyse ont un effet découplant, stimulant la résorption ostéoclastique et inhibant la formation osseuse par les ostéoblastes au cours du MM, tels que certains membres de la superfamille du TNF-ou du TGF.

51

II.6.2-L'atteinte rénale :

L'IR est une complication évolutive majeure du MM. Dans plus de deux tiers des cas, elle est liée à une NCM, définie par la présence de cylindres de CL monoclonales dans la lumière du

tubule distal. La NCM s'observe surtout au cours de MM de forte masse tumorale, notamment à CL, produisant de grandes quantités de CL, dépassant les capacités de réabsorption et de catabolisme du tubule proximal. L'afflux massif de CL au niveau du tube distal favorise leur précipitation avec la protéine de TammHorsfall (constituant majeur des protéines urinaires sécrétée dans la branche ascendante large de l'anse de Henlé) pour former des cylindres myélomateux. L'IR est multifactorielle, en plus de de l'obstruction tubulaire par les cylindres de CL, elle résulte aussi de la réaction inflammatoire provoquée par l'afflux de macrophages voire de cellules géantes au contact des cylindres, et de la réabsorption tubulaire proximale massive de CL responsable d'un stress oxydatif majeur, stimulant la production de cytokines (IL-6, TNF α) et entraînant des modifications morphologiques du compartiment tubulo-interstitiel (figure A-D) .⁵²

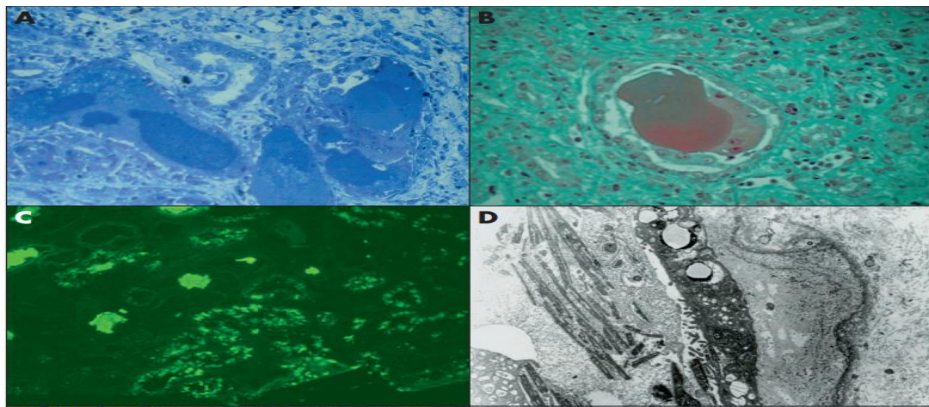


Figure 5:(A-D) Néphropathie à cylindres myélomateux. Biopsie rénale. (A) Microscopie optique (MO) (bleu de toluidine, $\times 200$). Nombreux cylindres myélomateux d'aspect fracturé, obstruant les lumières tubulaires et accompagné d'un infiltrat inflammatoire interstitiel. (B) (vert lumière, $\times 400$). Cylindre myélomateux polychromatophile au sein d'une lumière tubulaire. Infiltrat inflammatoire et fibrose interstitielle avec réaction granulomateuse (cellule géante multinucléée) au contact du cylindre. (C) Immunofluorescence directe (anticorps anti-lambda, $\times 200$). Cylindres myélomateux et gouttelettes de réabsorption tubulaires proximale marqué par le conjugué anti-lambda. (D) Microscopie électronique (ME) ($\times 4\ 000$). Organisation cristalline des chaînes légères monoclonales au sein d'un cylindre myélomateux. Épaississement de la membrane basale tubulaire et dépôts linéaires sur le versant externe.⁵²

II.6.3 L'atteinte neurologique :

L'atteinte neurologique majeure dans le myélome reste l'atteinte médullaire centrale, le plus souvent par compression liée à une fracture vertébrale mais aussi à une épidurite tumorale ou un Plasmocytome. Des neuropathies périphériques, cette fois liées à la dysglobulinémie, doivent être évoquées, notamment une amylose AL, une activité cryoglobulinémique ou anticorps anti-nerf de l'immunoglobuline monoclonale. Enfin il est possible d'observer des neuropathies périphériques d'origine métabolique dans le cadre d'une insuffisance rénale chronique.⁵³

II.6.4 L'anémie :

L'anémie et le myélome multiple vont de pair, elle est normocytaire, normochrome (en fait souvent une présentation macrocytaire), régénérative. De multiples mécanismes peuvent expliquer l'anémie : infiltration plasmocytaire médullaire massive, insuffisance rénale, déficit relatif en érythropoïétine (EPO), suppression de l'érythropoïèse par les cytokines, ultérieurement les traitements administrés.⁵⁴

II.6.5 les modifications biologiques :

L'hypercalcémie : La lyse osseuse entraîne une mobilisation importante du calcium de l'os et, en conséquence, une hypercalcémie qui peut dominer le tableau clinique par ses complications aussi bien aiguës que chroniques. Une hypercalcémie se retrouve dans 20 % des cas nouvellement diagnostiqués.⁵⁵

Un syndrome d'hyperviscosité : peut se développer chez des patients avec des taux de protéines monoclonales sériques élevés.⁵⁵ Il se rencontre rarement dans le MM, ce qui s'explique par le fait que l'IgG (monomérique) et l'IgA (dimérique) ont un poids moléculaire plus faible que l'IgM (pentamérique).⁵³

Hémorragie : La diminution de la production de plaquettes altère la capacité du sang à coaguler, et entraîne une tendance à développer facilement des ecchymoses ou des hémorragies.⁵⁶

II.6.6 Les infections :

La croissance excessive des cellules myélomateuses nuit à la production des cellules normales de la moelle osseuse [lymphocytes B], cela diminue la sécrétion des

immunoglobulines (hypogammaglobulinémie) et réduit l'efficacité du système immunitaire (l'immunité humorale).⁵³

Une baisse de la production des anticorps normaux, induisant un risque accru de certaines infections bactériennes. Les germes responsables sont les bactéries encapsulées comme le pneumocoque responsable d'atteintes ORL et broncho-pulmonaires, et *Haemophilus influenzae*, *E. coli* causant la pyélonéphrite et d'autres organismes à gram négative .⁵⁷

CHAPITRE III :
L'ETUDE CLINIQUE
Et
DIAGNOSTIC DU
MYELOME MULTIPLE.

III.1 Etude clinique :

III.1.1 Les manifestations cliniques du Myélome multiple :

Chez environ 20 % des personnes atteintes de myélome multiple, la maladie ne provoque **aucun symptôme** aux premiers stades et elle est découverte fortuitement à l'occasion d'une prise de sang ou d'une radiographie des os. Les signes et les symptômes apparaissent souvent une fois que la tumeur s'est développée dans la moelle osseuse ou quelque part à l'extérieur de la moelle osseuse. ⁵⁸

On désigne certains des plus fréquents signes et symptômes du myélome multiple sous l'acronyme « CRAB » : [Hypercalcémie, insuffisance rénale, anémie, maladie des os (**b**one, en anglais)], des infections, ainsi que des complications potentielles. ⁵⁹

III.1.1.1 Des signes généraux :

Ce sont des manifestations témoignant du retentissement de la maladie sur l'ensemble de l'organisme, sans aucune caractéristique d'organe. Il s'agit de la perte d'appétit (anorexie), d'une fatigue (asthénie), d'un amaigrissement et de la fièvre. ⁶⁰

III.1.1.2 Manifestations osseuses (70 % des cas) :

Elle se manifeste par :

- **Des douleurs osseuses** : Le signe le plus constant, d'intensité et d'horaire variables, non calmée par les antalgiques habituels, Localisées ou diffuses (*voir annexe 02*), il s'agit assez fréquemment, d'un mal de dos (lombalgies), parfois, d'épisodes de sciatique qui sont révélateurs de la maladie.
- **Des fractures pathologiques** : Elle affecte les côtes, le sternum ou le rachis à l'occasion d'un traumatisme minime.
- **Parfois, l'apparition de déformations osseuses** : Elles se traduisent par une voussure. Elles peuvent être repérées au niveau d'une côte, du crâne, du sternum, d'une clavicule, de l'épaule, du bassin osseux. ⁶⁰
- **Un risque de tassement vertébral** : Il peut entraîner une compression de la moelle. ⁵³

III.1.1.3 Les manifestations neurologiques :

Les manifestations neurologiques sont dues principalement à une compression de la moelle épinière qu'est une complication d'une atteinte osseuse vertébrale ou para vertébrale, elle entraîne une douleur dorsale au niveau de la lésion, et une sensation de faiblesse voire une paralysie des membres inférieures.

Si l'atteinte se situe dans la portion la plus basse de la colonne vertébrale, la compression est radiculaire et se manifeste par des sciatalgies ou cruralgies, douloureuses +/- paralysantes.⁶¹

Lorsque la maladie est bien contrôlée, des symptômes neurologiques peuvent résulter des traitements actuels, dont certains peuvent causer une neuropathie périphérique, se manifestant par un engourdissement ou une douleur dans les mains, les pieds et le bas des jambes.⁶²

III.1.1.4 Anémie :

La diminution de la production de globules rouges induit souvent une anémie, qui se manifeste par : La fatigue, une pâleur cutanée et muqueuse, un essoufflement à l'effort des palpitations, des vertiges ; trouble cardiaque .⁶³

III.1.1.5 L'hypercalcémie:

Présente chez 20 % des cas nouvellement diagnostiqués, elle est liée à l'excès de résorption osseuse qui libère le calcium dans le sang, qui se traduit par :

- Une soif excessive, une bouche sèche, une diurèse très abondante, déshydratation, troubles rénaux dont insuffisance rénale.
- Des troubles digestifs (constipation, des douleurs abdominales, des nausées, des vomissements).
- Des signes neurologiques (confusion, troubles du comportement, anorexie, somnolence, une faiblesse musculaire, des céphalées).
- Des signes cardiovasculaires (tachycardie, troubles du rythme).⁶⁴

III.1.1.6 L'atteinte rénale :

Elle est présente chez 60/70% des cas, se manifeste par :

- Des œdèmes des pieds et jambes (gonflements de tissus causés par l'accumulation de liquide hors des vaisseaux sanguins) (*voir l'annexe 02*), de la fatigue, une confusion

mentale, une augmentation du taux de potassium dans le sang, une diminution du volume urinaire voire une anurie (absence d'urine) nécessitant une dialyse. ⁶⁵

- Une néphropathie glomérulaire et/ou tubulo-interstitielle avec cylindres, caractéristique du rein myélomateux.
- Dépôts non fibrillaires de chaînes légères le plus souvent, rarement de chaînes lourdes ou d'immunoglobuline entière (maladie de Randall). ⁶⁶

III.1.1.7 Les infections :

Il s'agit surtout : des candidoses buccales, des infections bactériennes dont les localisations les plus fréquentes sont : la sphère ORL (oto-rhino-laryngées), broncho-pulmonaires (pneumonies), urinaires (pyélonéphrite, la cystite), méningite voire septicémie.

La période de risque la plus élevée pour la survenue de l'infection est dans les premiers mois après le début de la chimiothérapie. ⁶⁷

III.1.2 Les signes radiologiques :

Les signes radiologiques les plus fréquents, sont les lésions ostéolytiques (géodes ou lacunes) et les fractures, ces deux anomalies sont souvent associées. L'ostéolyse peut toucher tout le squelette mais prédomine à l'endroit où l'hématopoïèse est plus active, notamment sur le rachis, les côtes, le sternum, le crâne et les extrémités proximales des fémurs et humérus. ⁵⁴

Au niveau de rachis, l'aspect des lésions est celui d'un tassement, mais sur les os longs, courts et plats on retrouve, avec ou sans fracture des géodes dites à l'emporte-pièce.

La reminéralisation sous traitement des lésions osseuses spécifiques était historiquement rare y compris chez les patients répondeurs au traitement, car les patients étaient diagnostiqués avec de pertes osseuses très importantes. ⁵⁴

III.1.3 Les différentes formes cliniques :

III.1.3.1 Les formes anatomo-cliniques :

III.1.3.1.1 Le myélome multiple indolent (asymptomatique) :

Le myélome multiple indolent (smoldering multiple myeloma [SMM]) définie par la présence d'une protéine monoclonale supérieure à 30g/l et/ou un envahissement médullaire

supérieure à 10% de plasmocytes, mais sans atteinte d'organe (absence de critères CRAB). Il est aussi appelé à faible masse tumorale. Il présente un risque d'évolution vers un myélome multiple supérieur à la gammopathie monoclonale de signification indéterminée[MGUS]).⁶⁸

III.1.3.1.2 Plasmocytomes solitaires :

Les plasmocytomes solitaires sont des tumeurs plasmocytaires surviennent le plus souvent dans l'os (plasmocytome osseux), mais peuvent également être observés dans les tissus mous (plasmocytome extra médullaire). Ces derniers sont volontiers développés au niveau des voies respiratoires ou digestives supérieures. Le pronostic de ces derniers est meilleur du fait d'une moindre tendance à la dissémination. L'évolution du plasmocytome solitaire osseux vers le myélome multiple, décrite dans la littérature dans 55 % des cas.⁶⁹



Figure 6: Tomographie par émission de positrons/scanographie d'une patiente atteinte d'un plasmocytome solitaire de la cheville gauche.⁶⁹

III.1.3.1.3 Leucémie à plasmocytes :

La leucémie à plasmocytes réalise un tableau clinique et hématologique gravissime, La présentation clinique est proche de celle d'une leucémie aigüe , avec anémie et thrombopénie sévères , plasmocytose sanguine supérieure à 2 giga/L ou 20 % des leucocytes ,⁵⁴ pouvant être la forme d'évolution terminale d'un MM (leucémie à plasmocytes secondaire) ou survenir de novo (leucémie à plasmocytes primitive). Le pronostic reste très péjoratif malgré les traitements actuels.⁵³

III.1.3.2 Formes immuno-chimiques :

III.1.3.2.1 Myélome multiple à chaîne légère :

Le myélome multiple à chaînes légères (MMCL) se définit par la sécrétion plasmocytaire d'une chaîne légère libre monoclonale d'immunoglobuline. Cette CLL monoclonale, souvent produite en faible quantité, n'est détectable par EPS que chez environ 50 % des patients. Une hypogammaglobulinémie est fréquemment associée. L'IFS permet la détection d'une bande monoclonale chez la majorité des patients mais sans quantification possible. L'analyse des urines s'avère souvent indispensable pour identifier une protéinurie de Bence jonce. Cependant, les dosages urinaires sont dépendants de la fonction rénale et peuvent être négatifs si la production de chaînes légères ne dépasse pas le seuil de réabsorption tubulaire.⁷⁰

Le MM à chaîne légère se complique volontiers d'insuffisance rénale, surtout en présence de facteurs favorisants responsables de déshydratation ou de néphrotoxicité (des médicaments).

54

III.1.3.2.2 Myélome multiple à IgD :

Le myélome multiple IgD (2% des cas) sont presque toujours de type lambda, avec sécrétion importante de chaînes légères, ce qui explique une présentation fréquente avec insuffisance rénale, qui en fait le mauvais pronostic.⁵⁴

Pour les autres types de MM on note bi clonaux, qui sont rares ainsi que d'exceptionnels myélomes multiples à IgM ou IgE. Il faut néanmoins faire attention car le prétendu myélome à IgM est dans plus de 90% des cas, une maladie de Waldenström avec présentation avec excès de plasmocytes.⁵⁴

III.1.3.2.3 Le myélome non sécrétant :

Ils sont exceptionnels (2 % des cas), se présente sous l'aspect d'une ostéolyse diffuse sans immunoglobuline anormale décelable. Leur diagnostic repose sur l'examen de la moelle osseuse qui montre une infiltration plasmocytaire.⁷¹

III.2 Le diagnostic de myélome multiple :

III.2.1 Circonstances de découverte :

Elles sont très diverses et reflètent le caractère multidisciplinaire de cette maladie (incluant non seulement l'hématologie mais aussi la rhumatologie, la médecine interne et la néphrologie).

⁷²

Cependant, les deux situations les plus fréquentes sont les manifestations ostéoarticulaires et l'altération de l'état général. Le MM peut être diagnostiqué lors de la surveillance d'une MGUS, aussi lors de l'exploration d'une anomalie révéler par un bilan biologique systématique : augmentation de la VS, anémie, hypercalcémie, pic monoclonale sur une électrophorèse. ⁷²

III.2.2 Critères diagnostiques de myélome multiple :

Le diagnostic du MM repose sur un faisceau d'arguments clinico-biologiques. L'expression clinique est variable, allant de la forme indolente à la forme symptomatique agressive.

Selon les critères de l'International Myeloma Working Group (IMWG), la définition du MM, repose sur la présence d'une plasmocytose médullaire clonale > 10 % (ou plasmocytome osseux ou extra médullaire prouvé histologiquement) et au moins un des critères suivants ⁷³ :

- Atteinte pouvant être attribuée à la prolifération plasmocytaire (critères dits CRAB, acronyme pour Calcemia-Renal-AnemiaBone) :

C : hypercalcémie : calcium sérique > 0,25 mmol/L (> 1 mg/ dl) au-dessus de la limite supérieure de la normale ou > 2,75 mmol/L (> 11 mg/dl).

R : insuffisance rénale : clairance de la créatinine < 40 ml/min ou créatinine sérique > 177 mmol/L (> 2 mg/dl).

A : anémie : hémoglobine < 10 g/dl ou > 2 g/dl sous la limite inférieure de la normale,

B : lésions osseuses (Bone) : au moins une lésion ostéolytique présente sur les radiographies du squelette, le Scanner ou TEP (tomographie à émission de positons) -Scanner. ⁷³

III.2.3 Les paramètres de diagnostic :

III.2.3.1 Les paramètres de diagnostic immunologique :

III.2.3.1.1 Recherche de CM par électrophorèse des protéines sériques :

Il s'agit d'un examen du sang, qui sépare les protéines en fonction de leur différence de charge électrique et de leurs poids moléculaire (*voire la technique dans la partie pratique*). Cette analyse vise à rechercher un pic correspondant à une immunoglobuline monoclonale, signe de la maladie.⁵⁷ On distingue un pic étroit et symétrique de siège variable selon l'immunoglobuline concernée, le plus souvent en γ , assez fréquemment en β .⁵⁵ Dans le cas des myélomes à chaînes légères, ce pic n'apparaît pas, et l'on peut parfois observer, à sa place, au contraire, une diminution des immunoglobulines normales.⁵⁷

III.2.3.1.2 Identification de CM par Immunofixation des protéines sériques :

L'immunofixation permet de caractériser le type d'immunoglobuline sécrétée par les plasmocytes (*voire la technique dans la partie pratique*). Cet examen a pour but d'affirmer le caractère monoclonal de la sécrétion (pic d'Ig isolé à l'électrophorèse) en déterminant le typage de la chaîne lourde (γ , α , δ ou ϵ) ainsi que la chaîne légère (κ ou λ) de l'immunoglobuline monoclonale, afin de classer les MM selon le typage immuno histochimique.⁵⁵

Tableau 1: la fréquence de MM selon l'isotype de CM.⁵⁵

Le type de MM	Le MM à IgG	Le MM à IgA	Le MM à CL	Le MM à IgD	Le MM non sécrétant	Le MM à IgM , IgE
La fréquence	55%	26%	14%	3%	2%	la survenue est exceptionnelle

III.2.3.1.3 Dosage des chaînes légères libres sériques CLLs :

Les chaînes lourdes et légères des Ig entières sont synthétisées de façon asynchrone avec une production de chaînes légères de 10 à 40 % supérieure à celle des chaînes lourdes.⁷⁴ Cet excès de production, dont la cause est inconnue, est excrété sous forme libre dans le sérum par les plasmocytes, représentant environ 500 mg/j de CLLs polyclonales.⁷⁵ Le test FreeLite® est actuellement la méthode de référence pour le dosage des CLLs, et le seul recommandé par les

sociétés savantes internationales. Ce test mesure, par méthode immuno-néphélométrique automatisée, les concentrations sériques des chaînes kappa et lambda et calcule le ratio kappa/lambda (*les valeurs sériques usuelles sont présentées dans le tableau 02*).⁷⁵

Tableau 2: valeurs normales du dosage sérique des chaînes légères libre.⁷⁶

DOSAGE	NORMALE
kappa	3,3–19,4 mg/L
lambda	5,7–26,3 mg/L
kappa/lambda	0,26–1,65
kappa/lambda et insuffisance rénale	0.37-3.1

III.2.3.1.4 Dosage des CLL urinaires et protéinurie de Bence-Jones :

Les CLL urinaires (CLLu) proviennent de l'excrétion urinaire des CLLs, et sont le constituant de la protéinurie de Bence Jones (PBJ) classiquement recherchée sur les urines de 24 h dans le myélome. La recherche de PBJ est effectuée par électrophorèse des protides urinaires (EPU) et IF urinaire. Les CLLu représentent un marqueur indirect du changement des taux sériques des CLLs, et peuvent être négatives ou disparaître alors que les CLLs restent anormales. Ainsi la recherche de PBJ est supplantée par le dosage des CLL sanguines.⁷⁵

III.2.3.2 Des examens biologiques complémentaires :

Pour évaluer le degré d'urgence de la prise en charge, les examens suivants sont réalisés :

- ✓ **Hémogramme** : recherche d'une anémie typiquement normochrome, normocytaire et plus rarement leucopénie et/ou thrombopénie.
- ✓ **Créatininémie** : recherche d'une insuffisance rénale.
- ✓ **Calcémie** : recherche d'une hypercalcémie liée à l'ostéolyse.⁷⁷

III.2.3.3 Myélogramme :

Le myélogramme appelé également ponction médullaire ou ponction de moelle osseuse, est un examen indispensable pour confirmer le diagnostic de myélome

Après une anesthésie locale une ponction médullaire est réalisée. Il s'agit du prélèvement d'un échantillon de moelle osseuse dans le sternum ou la partie saillante des os du bassin, qu'on appelle os iliaque. L'os est percé à l'aide d'un trocart, puis un peu de moelle osseuse est aspirée. Un frottis est alors réalisé en étalant un peu de moelle osseuse sur des lames.⁷⁸

Les cellules prélevées dans la moelle osseuse sont observées attentivement au microscope afin de dénombrer les plasmocytes présents dans la moelle osseuse et d'observer leurs caractéristiques. Parfois, une analyse cytogénétique est aussi effectuée, pour rechercher des anomalies chromosomiques dans les plasmocytes malades.⁷⁸

III.2.3.4 Le diagnostic radiologique : Bilans d'imagerie

Un bilan d'imagerie est réalisé afin de localiser et d'évaluer d'éventuelles lésions des os. Il comporte le plus souvent des radiographies détaillées du squelette dans son ensemble. Des examens d'imagerie complémentaires, comme une IRM ou un scanner, peuvent être prescrits dans certains cas.

Radiologie conventionnelle :

Les lésions lytiques sur les radiographies conventionnelles aux rayons X sont typiquement des lésions rondes à l'emporte-pièce, sans reconstruction, bien visibles sur la voûte crânienne, l'os iliaque ou sur les os longs, fémurs et humérus essentiellement. Des tassements vertébraux sont fréquents, ainsi qu'un aspect d'ostéopénie diffuse. Sur ce bilan radiologique, près de 80 % des patients ont des lésions osseuses évidentes, affectant principalement le rachis dans 65 % des cas, les côtes dans 45 % des cas, le crâne dans 40 % des cas, les épaules dans 40 % des cas, le bassin dans 30 % des cas, et les os longs dans 25 % des cas.⁷⁹



Figure 7: différentes radiographies de squelette axial de patients atteints de MM.⁸⁰

Scanner : Le scanner permet la détection de petites lésions ostéolytiques dans le myélome, qui ne sont pas vues sur les radiographies standard. L'imagerie par scanner est rapide et permet une excellente reconstruction en trois dimensions des images. De plus, le scanner peut, de manière précise, montrer l'étendue de lésions extra-osseuses de type plasmocytomes extra-médullaires.

79

Imagerie par Résonance Magnétique : cet examen est devenu très important dans l'évaluation des lésions du myélome. Les avantages de l'IRM par rapport à la radiologie conventionnelle sont une plus grande sensibilité, une imagerie extrêmement précise du squelette axial, une discrimination entre une moelle normale et une moelle envahie, un diagnostic très précis en cas de suspicion de compression médullaire avec une très bonne visualisation des masses extra-médullaires, et aussi une visualisation de pathologies associées au myélome comme une amylose cardiaque, et également une importante valeur ajoutée sur le suivi de l'état de patient

79

Imagerie par TEP : Tomographie par Emission de Positons

La TEP permet de réaliser des images en coupes du corps, après injection dans le sang d'un sucre faiblement radioactif. Ce traceur a la particularité de se fixer sur les cellules cancéreuses comme les cellules du myélome. La TEP fournit ainsi des images de la répartition du produit radioactif et donc des cellules cancéreuses sur les os / le squelette.⁷⁸

III.2.4 Modalités d'évaluation et du suivie clinique et immunologique :

Le myélome multiple est une maladie qui tend à devenir chronique nécessitant un suivie à vie. Le suivie est fondé sur l'examen clinique et sur des examens immunologiques, des examens sanguins complémentaire, et radiologiques. ⁷⁷

Tableau 3: les modalités du suivie clinique et immunologiques des patients atteints de MM. ⁷⁷

Examens sanguins .	Examens urinaires .	Examens radiologiques .
<ul style="list-style-type: none"> ✓ Hémogramme. ✓ Calcémie. ✓ Fonction rénale. ✓ Électrophorèse des protéines sériques. ✓ Dosage des chaînes légères libres . 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Protéinurie des 24 heures pour les myélomes à chaînes légères . 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Radiographies du squelette .

Tableau 4: Le rythme du suivi selon le stade de la maladie. ⁷⁷

Stade .	Myélome asymptomatique .	Myélome symptomatique .
Suivi biologique .	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Bilan sanguin et urinaire tous les 3 à 6 mois . 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Le rythme dépend du traitement et de la réponse à ce traitement ✓ Hors traitement carcinologique, bilan sanguin et urinaire tous les 3 à 6 mois .
Suivi radiologique .	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Rythme de surveillance des lésions osseuses axiales et périphériques défini par le spécialiste . 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Rythme de surveillance des lésions osseuses axiales et périphériques défini par le spécialiste .

CHAPITRE IV :
ETUDE PRONOSTIQUE
ET
PRISE EN CHARGE
THERAPEUTIQUE

IV.1 Le pronostic :

Le taux de survie du myélome multiple est grandement amélioré au cours des 20 dernières années, car il y a une amélioration des techniques de détection de la maladie ce qui permet de diagnostiquer le MM à un stade plus précoce. Le stade aide les médecins à suivre la maladie et à prescrire les bons traitements. Il existe plusieurs nouveaux traitements⁸¹, qui aident à améliorer la survie des personnes atteintes de moins de 6 mois à plus de 10 ans (la survie médiane est 5 ans et demi) .⁸²

IV.2 Les classifications pronostique:

Les médecins disposent deux échelles pour mesurer le stade d'évolution de MM :⁸³

IV.2.1 La classification de Durie-Salmon :

Est la plus ancienne, et la plus largement utilisée, basée sur la mesure des critères cliniques (évaluation radiologique des lésions osseuses), et des paramètres biologiques (taux sérique ou urinaire de la protéine M, valeurs de l'hémoglobine, de calcium et de la créatinémie.). Elle est utilisée pour déterminer le traitement le plus adapté au patient.⁸³

Le myélome est classé en trois stades selon la masse tumorale, et en deux sous-groupes selon la fonction rénale.⁸³

Tableau 5: Classification du myélome multiple selon Durie et Salmon .⁸³

Stade	Critères	Survie (médiane)
Stade I	<p>Myélome de faible masse tumorale $<6 \times 10^{11} \text{cell/m}^2$</p> <p>Présence de tous les critères suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hémoglobine $> 10 \text{ g/dl}$ • Calcémie $\leq 3 \text{ mmol/l}$ • Os normal ou une seule lésion osseuse osseuse • Faible taux d'immunoglobuline monoclonale : IgG sérique $< 50 \text{ g/l}$ IgA sérique $< 30 \text{ g/l}$ • Protéinurie monoclonale $< 4 \text{ g/24 h}$ 	<p>>60 (Environ 5ans)</p>
Stade II	<p>Myélome de masse tumorale intermédiaire $0.6-1.2 \times 10^{12} \text{cell/m}^2$</p> <ul style="list-style-type: none"> • Regroupe les myélomes multiples dont les critères se situent entre le stade I et le stade III 	<p>44 mois (Environ 3 ans et demi)</p>
Stade III	<p>Myélome de forte masse tumorale $>1.2 \times 10^{12} \text{cell/m}^2$</p> <p>Présence d'un ou plusieurs des critères suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hémoglobine $< 8,5 \text{ g/dl}$ • Calcémie $> 3 \text{ mmol/l}$ • Multiple lésions osseuses • Taux élevé d'immunoglobuline monoclonale : IgG sérique $> 70 \text{ g/l}$ IgA sérique $> 50 \text{ g/l}$ • Protéinurie monoclonale $> 12 \text{ g/24 h}$ 	<p>29 mois (Environ 2 ans et demi)</p>
	Sous-classification selon la fonction rénale	
Stade A	<ul style="list-style-type: none"> • Créatinine $< 20 \text{ mg/l}$ 	
Stade B	<ul style="list-style-type: none"> • Créatinine $> \text{ ou } = 20 \text{ mg/l}$ 	

IV.2.2 La classification ISS: (International Staging System):

Est un nouvel indice international, basée sur la mesure des deux paramètres biologiques (les taux d'albumine, et bêta 2 microglobulines).⁸³ Elle repartit les patients en trois stades :

Tableau 6: Classification d'ISS (International Staging System) ⁸³

Stade	Critères	Survie (médiane)
I	Bêta2-m < 3,5 mg/l Albuminémie ≥ 35 g/l	62 mois
II	3,5 mg/l ≤ Bêta2-m ≤ 5,5 mg/l	44 mois
III	Bêta2-m ≥ 5,5 mg/l	29 mois

Une nouvelle version révisée du score ISS (R-ISS) est née d'un consensus de l'IMWG publié en 2016 et intègre deux autres paramètres : le dosage sérique des LDH et les anomalies cytogénétiques des plasmocytes délétion 17p, t (4 ;14), t (14 ;16) déterminées par technique de FISH, de SNP-array ou plus récemment de séquençage de nouvelle génération NGS.

Cette classification permet d'anticiper la réponse au traitement. ⁸³

Tableau 7: Index pronostique International Revise R-ISS (Revised International System) .

Stade	Caractères	Fréquence (%)
Stade I	<ul style="list-style-type: none"> • ISS stade I. • Absence d'anomalie cytogénétique. • LDH normal . 	82
Stade II	<ul style="list-style-type: none"> • Aucune critères de stade I ou II . 	62
Stade III	<ul style="list-style-type: none"> • ISS stade III. • Presence anomalies cytogénétiques . • LDH augmente . 	10

IV.3 Les facteurs pronostiques du myélome :

Albumine : L'albumine est la principale protéine dans le plasma qui aide à maintenir le volume sanguin, elle intervient dans le transport sanguin de nombreux constituants (bilirubine, calcium, cholestérol...). En cas de myélome, les cytokines produites par la tumeur inhibent la production d'albumine par le foie. ⁸⁴

Bêta 2-microglobuline :

La bêta 2-microglobuline est une protéine observée à la surface des cellules myélomateuses, qui participe à la réaction immunitaire. Un taux élevé de bêta 2-microglobuline engendre un pronostic sombre. Le taux de cette protéine augmente si : le nombre de cellules myélomateuses augmente. ⁸⁴

Lactate déshydrogénase LDH :

Est un enzyme ubiquitaire qui catalyse la transformation réversible du pyruvate en lactate. On mesure le taux de LDH pour comprendre l'étendue du cancer dans le corps (charge tumorale). Un taux élevé de LDH engendre un pronostic plus sombre. ⁸⁴

Créatinine :

La créatinine est un produit de dégradation fabriqué dans les muscles et évacué du sang par les reins. Mesurer le taux de créatinine dans le sang révèle la qualité de fonctionnement des reins. Les personnes atteintes d'un myélome multiple qui ont un taux de créatinine élevé présentent un pronostic plus sombre. ⁸⁴

Changements chromosomiques :

Certains changements chromosomiques sont liés à un mauvais pronostic, dont les suivants : Absence du chromosome 13 (délétion), Absence d'une partie du chromosome 17 (délétion 17p), Remaniement du chromosome 14 (translocation), Copie supplémentaire d'une partie du chromosome 1 (gain ou amplification). ⁸⁴

IV.4 La prise en charge thérapeutique :

Le myélome reste, à ce jour, une maladie incurable, qui rechute même en cas de réponse prolongée après une thérapie initiale. Ces dernières années, une meilleure compréhension de la physiopathologie et de l'hétérogénéité du MM a mené au développement de nouvelles molécules et de stratégies de prises en charge individualisées. ¹³

Déterminer si un traitement est nécessaire constitue la première et la plus importante des décisions. Les patients présentant une MGUS ou un myélome multiple asymptomatique ou indolent doivent être étroitement surveillés plutôt que traités. Plusieurs essais cliniques visent actuellement à déterminer s'il est possible de stimuler la régulation immunitaire du myélome précoce pour réduire la probabilité d'une activation de la maladie. ¹³

IV.4.1 Objectif de traitement :

- Conduire un traitement adapté au patient et à sa maladie.
- Contrôler la maladie, prolonger la survie et améliorer la qualité de vie des patients.

IV.4.2 Les classes thérapeutiques utilisés :

Les six classes thérapeutiques actuellement approuvées par l'Agence européenne des médicaments (EMA) dans le traitement du MM sont : Les corticoïdes, les inhibiteurs du protéasome (PI), les agents immunomodulateurs (Imid), les agents alkylants, les inhibiteurs des histones désacétylases (HDAC) et les anticorps monoclonaux. Ces molécules sont associées, en diverses combinaisons, pour exercer une pression sélective sur les différents sous-clones tumoraux.

Les inhibiteurs du protéasome (PI) : Les inhibiteurs du protéasome sont un type de médicament ciblé qui bloque les protéasomes. Les protéasomes forment un groupe de protéines spéciales (enzymes) dont les cellules cancéreuses ont besoin pour se développer. Nuire au fonctionnement des protéasomes peut aider à interrompre la croissance des cellules cancéreuses ou à les détruire. ^{85 86}

Exemple de PI : (*voir annexe 03*)

- ✓ Le bortézomib (Velcade).
- ✓ Le carfilzomib (Kyprolis).
- ✓ L'ixazomib (Ninlaro).

Les agents immunomodulateurs (IM) : Les médicaments immunomodulateurs renforcent le système immunitaire. Ces médicaments entravent la croissance et la division des cellules du myélome. ⁸⁵

Exemple de IM : (*voir annexe 03*)

- ✓ La thalidomide (Thalomid).
- ✓ Le lénalidomide (Revlimid).
- ✓ La pomalidomide (Pomalyst).

Les corticoïdes : les corticoïdes possibles sont :

- ✓ La prednisone, par voie orale.
- ✓ la dexaméthasone, par voie orale . ⁸⁷

Les inhibiteurs des histones désacétylases (HDAC) : Les inhibiteurs des histones désacétylases (iHDAC) représentent une nouvelle classe médicamenteuse en développement thérapeutique dans les néoplasies. Ces molécules inhibent le processus de désacétylation des protéines histones. ⁸⁸

Les anticorps monoclonaux : Les anticorps monoclonaux sont des variantes des protéines du système immunitaire bloquent une cible située sur la surface externe de la cellule cancéreuse. ⁸⁵

Exemple des anticorps monoclonaux : (*voir annexe 03*)

- ✓ Le daratumumab (Darzalex).
- ✓ L'isatuximab (Sarclisa).
- ✓ L'élotuzumab (Empliciti).

Les agents alkylants :

Agents alkylants sont médicaments qui endommagent l'ADN des cellules cancéreuses pour les empêcher de faire plus de copies d'elles-mêmes. ⁸⁹

Exemple des agents alkylants : (voir annexe 03)

- ✓ Le melphalan.
- ✓ Le cyclophosphamide.

IV.4.3 Les stratégies thérapeutiques :

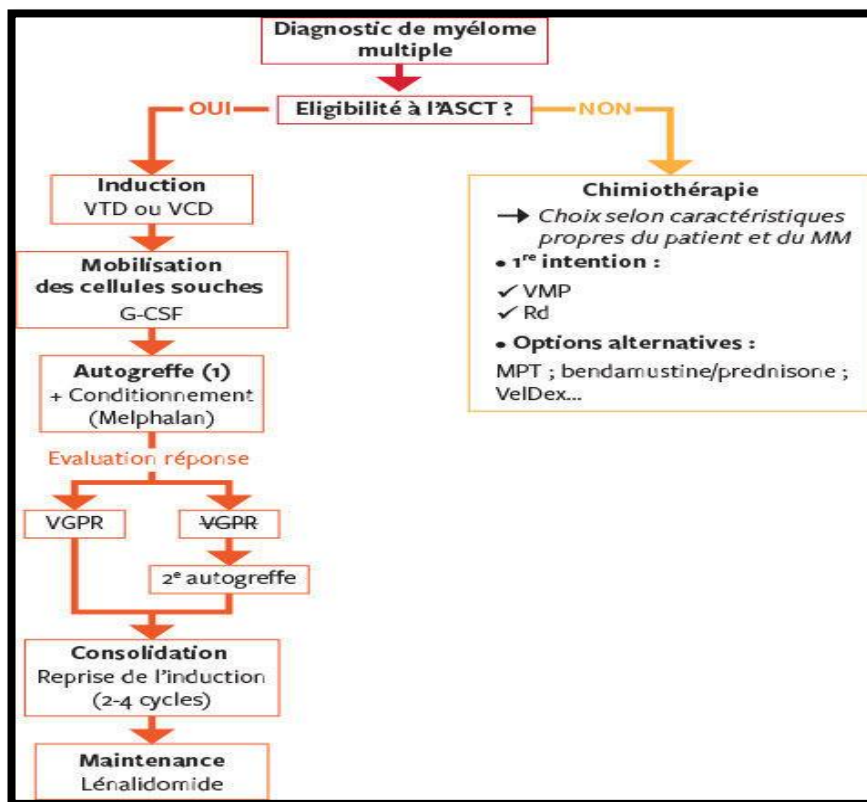


Figure 8 : Approche schématique des thérapies initiales. ⁹⁰

ASCT : autogreffe de cellules souches ; VTD : bortézomibe-thalidomide-dexaméthasone ; VCD : bortézomib-cyclophosphamide-dexaméthasone ; G-CSF : granulocyte-colonystimulating factor ; VGPR : très bonne réponse partielle ; VMP : bortézomib-melphalan –prednisone ; Rd : lénalinomide – dexaméthasone.

IV.4.3.1 Thérapies initiales :

Le but de la thérapie initiale est de contrôler rapidement le processus néoplasique et d'empêcher la survenue de complications. Elle n'est entamée que chez les patients qui ont des symptômes imputables au myélome ou des biomarqueurs de malignité. Les stratégies employées varient selon que le patient soit éligible à l'autogreffe de cellules souches hématopoïétiques (ASCT, pour «autologous stem cell transplantation») ou non (figure). L'absence de comorbidités et un état général conservé sont les critères de sélection clés pour l'ASCT qui, en général, est réalisée chez des patients jeunes (< 65 à 70 ans). ⁹⁰

IV.4.3.2 Patients non éligibles à une autogreffe :

Un patient de plus de 65 ans est a priori non éligible à une autogreffe et relève en première ligne d'un des 3 protocoles ayant démontré leur supériorité par rapport au protocole melphalan-prednisone (MP) classique. Il s'agit des schémas melphalan-prednisone thalidomide (MPT), melphalan-prednisone-bortézomib (VMP) et légalidomide-dexaméthasone (RD).⁹¹

IV.4.3.3 Patients éligibles à une autogreffe :**IV.4.3.3.1 Traitement induction :**

Qui a pour objectif de réduire le nombre de cellules malades dans la moelle osseuse en combinant, par exemple :

- Du bortezomib.
- Un corticoïde (comme la dexaméthasone).

et/ou du thalidomide et/ou un alkylant.⁵⁷

IV.4.3.3.2 Mobilisation des cellules souches :

Concerne le prélèvement des cellules souches hématopoïétiques, dans le sang, qui seront réinjectées après, pour aider la moelle osseuse à se reconstituer.

Afin de faire migrer les cellules souches de la moelle osseuse vers le sang, une chimiothérapie de mobilisation par cyclophosphamide et/ou des injections sous-cutanées d'un facteur de croissance des globules blancs sont administrées. Cela débute quelques jours avant le prélèvement et se poursuit jusqu'à l'obtention du greffon, c'est-à-dire un nombre suffisant de cellules souches hématopoïétiques collectées dans une poche pour réaliser l'autogreffe ultérieurement.

Le prélèvement des cellules souches hématopoïétiques est effectué par cytophérèse et dure environ 3 à 4 heures. Afin que le greffon soit utilisable, elles doivent être suffisamment nombreuses. C'est pourquoi, plusieurs séances de cytophérèse peuvent alors être nécessaires pour constituer le greffon.⁹¹

IV.4.3.3.3 L'autogreffe :

Commence par une chimiothérapie intensive : de fortes doses, généralement du melphalan, administré afin de détruire toutes les cellules tumorales.

Le greffon est ensuite réinjecté par perfusion intraveineuse, Les cellules souches hématopoïétiques retrouvent alors leur place, dans la moelle osseuse. En attendant sa reconstitution, qui peut prendre 2 à 3 semaines, le malade doit rester en isolement protecteur, afin d'éviter tout risque d'infection. ⁹¹

IV.4.3.3.4 Consolidation :

Cette phase est basée sur un traitement médicamenteux. Le plus souvent, il est identique à celui de l'induction et compte plusieurs cycles. ⁵⁷

IV.4.3.3.5 Traitement de maintenance :

Chez le patient jeune, il a été démontré que le lénalidomide et la thalidomide en traitement d'entretien après autogreffe ou traitement d'induction seul apportent un bénéfice clair en terme sur la survie sans progression. ⁹²

IV.4.3.3.6 Traitement de la rechute :

Plusieurs aspects sont pris en compte lors de la sélection du traitement après rechute, notamment l'âge, la fonction rénale, le profil d'effets secondaires et les comorbidités.

Les traitements de rechute sont moins consensuels et nécessitent des discussions au cas par cas en réunion de concertation pluridisciplinaire. Ils font appels aux agents thérapeutiques utilisés en première ligne, incluant l'autogreffe de CSP, surtout si le bénéfice en termes de réponse (*voir annexe n3*) et de survie sans progression était supérieur à deux ans. ^{77 90}

IV.2.4 Le traitement symptomatique :

Le traitement de Myélome Multiple doit obligatoirement prioriser les complications sur le traitement de fond de la maladie. ^{77 92}

Tableau 8 : traitement symptomatique de myélome multiple. ^{77 92}

Complication	Prise en charge
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Hypercalcémie . 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Hydratation. ✓ Bisphosphonates (Ac pamidronique, Ac zoledronique , Ac clodronique) . ✓ ± Calcitonine ± Diurétiques ± Épuration extrarénale .
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Fracture . 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Traitement orthopédique .
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Compression médullaire . 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Décompression chirurgical .
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Les douleurs osseuses . 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Antalgiques par paliers – Radiothérapie Interdiction des anti-inflammatoires non stéroïdiens .
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Infections. 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Traitement anti-infectieux. ✓ Vaccination anti-Haemophilus influenzae.
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Insuffisance rénale . 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Éviction et arrêt de tout médicament néphrotoxique. ✓ Recherche et traitement d'une infection urinaire. ✓ Épuration extrarénale si indication .
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Anémie . 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Transfusion – Érythropoïétine. ✓ Recherche et traitement d'une carence .
<ul style="list-style-type: none"> ▪ L'hyperviscosité . 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Plasmaphérèse .

PROBLEMATIQUE

PROBLEMATIQUE

Le myélome multiple (MM) est une dyscrasie plasmocytaire médullaire maligne. C'est la plus fréquente des gammopathies monoclonales, associée à des comorbidités et des complications graves, tels que l'insuffisance rénale, des atteints osseux, des atteints neurologique, ainsi que des infections qui peuvent être la cause de décès des patients.

La majorité des patients sont diagnostiqués à des stades avancées de maladie, avec des atteints organiques différents, ce qui complique en plus la prise en charge.

Malgré les avancés thérapeutiques, ainsi que l'utilisation des nouveaux protocoles, mais il reste une maladie de mauvais pronostic .

Parmi les modalités de traitement de cette hémopathie, on a la chimiothérapie qui provoquent des effets indésirables graves nécessitent un suivi et un traitement particulière.

Donc à cause de ces difficultés rencontrées chez les patients atteints de myélome multiple, on a abordé dans notre travail : « l'évaluation immun clinique des patients atteints de MM », afin d'améliorer les modalités de suivi clinique et immunologique de cette maladie , pour bien surveiller leur l'évolution , et détecter le plus tôt possible une éventuelle reprise évolutive du myélome , car les rechutes surviennent généralement auprès des périodes de rémissions , ce qui explique l'importance d'un bonne évaluation en continue .

Objectifs de l'étude :

L'objectif principal de notre étude est de corréler l'évaluation et le suivi des malades atteints de myélome multiple par rapport à des données cliniques et immunologiques, analysés chez des patients diagnostiqués et suivis au niveau du service d'immunologie à CHU Hassiba Ben Bouali, et au niveau du service d'Hématologie de CAC, à Blida.

Nous avons également établi des objectifs secondaires consistant à dresser un profil épidémiologique des patients, et de faire une étude descriptive des paramètres cliniques et immunologiques des patients, et comparés les résultats trouvés à ceux de la littérature.

PARTIE PRATIQUE

CHAPITRE I :
PATIENTS ET METHODES

I.1 Type de l'étude et méthode d'investigation :

Nous avons effectué une étude de type cohorte descriptive, analytique multicentrique, rétrospective et prospective, sur des dossiers des patients diagnostiqués et suivie au niveau de service d'immunologie de CHU Hassiba Ben Bouali Blida, On a utilisé comme moyen des fiches de renseignements (annexe 01), ainsi que des bilans de suivi régulière.

I.2 Population de l'étude :

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

I.3 Critères d'inclusion :

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

I.4 Critères d'exclusions :

On a exclué de notre des patients :

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

Le recueil des données a été effectué par analyse des dossiers des patients, pour chaque patient plusieurs paramètres ont été recueillis puis regroupés et intégrés dans une base des données informatique.

I.5 Matériel et méthodes :

I.5.1 Matériel biologiques :

Le sang périphérique :

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

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

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

Les urines des 24 heures :

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

I.5.2 Techniques et automates :

I.5.2.1 Electrophorèse des protéines sériques :

Principe de la technique :

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

Les échantillons à analyser :

1. Prélèvement et conservation des échantillons :

- L'analyse se fait sur échantillons frais. Les sérums doivent être prélevés selon la procédure convenable.
- Les échantillons peuvent être conservés une semaine au réfrigérateur (entre 2 et 8 degré).

2. Les échantillons à éviter :

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

L'automate utilisé : le système HYDRASYS 2

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

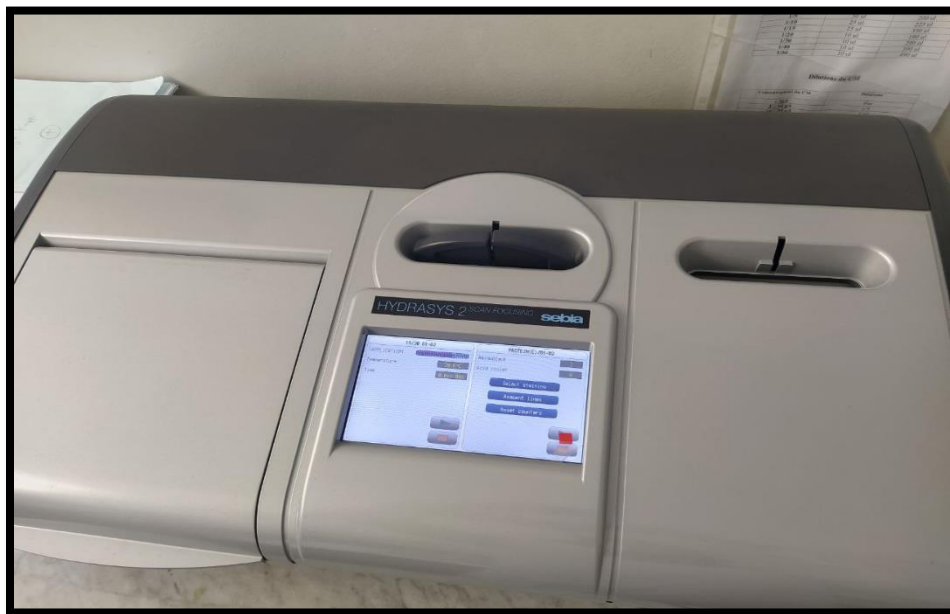


Figure 9 : L'automate HYDRASYS.

1. Préparation de la migration

1. Mettre HYDRASYS sous tension.

2. Poser un applicateur pour HYDRAGEL 7 B1-B2(7 échantillons) et HYDRAGEL B1-B2 15/30 (15 échantillons), ou deux applicateurs pour HYDRAGEL B1-B2 15/30 (30 applicateur ne doit pas excéder 2 minutes. Placer l'applicateur dans la chambre humide, et laisser diffuser 5 minutes après le dépôt du dernier échantillon. applicateur ne doit pas excéder 2 minutes. Placer

l'applicateur dans la chambre humide, et laisser diffuser 5 minutes après le dépôt du dernier échantillon. applicateur ne doit pas excéder 2 minutes. Placer l'applicateur dans la chambre humide, et laisser diffuser 5 minutes après le dépôt du dernier échantillon. échantillons), puis déposer 10 ul de sérum dans chaque puits, le chargement de chaque

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

2. Migration.

3. Préparation des séquences de traitement du gel :

1. Ouvrir le capot du module de migration.
2. Retirer l'applicateur et le jeter.
3. Relever les chariots porte-applicateurs et porte-électrodes, retirer les mèches par les languettes et les jeter.
4. Récupérer le film pour le traitement suivant.
5. Nettoyer les électrodes et le plateau de migration avec papier ouaté humide.
6. Placer le film sur le porte-film, face gel vers l'opérateur.

7. Introduire le porte-film dans le module de traitement : coloration de gel.

8. Sélectionner le programme de coloration « PROTEIN(E)/B1-B2 » dans le menu, puis démarrer la séquence en appuyant sur « Start ».

4. Fin du traitement du gel :

1. Sortir le porte-film du compartiment ; ouvrir le porte-film et retirer le gel sec.

2. Si nécessaire, nettoyer le dos de gel avec un papier ouaté humide.

3. Lire le gel avec un densitomètre / scanner en sélectionnant le programme de lecture approprié.

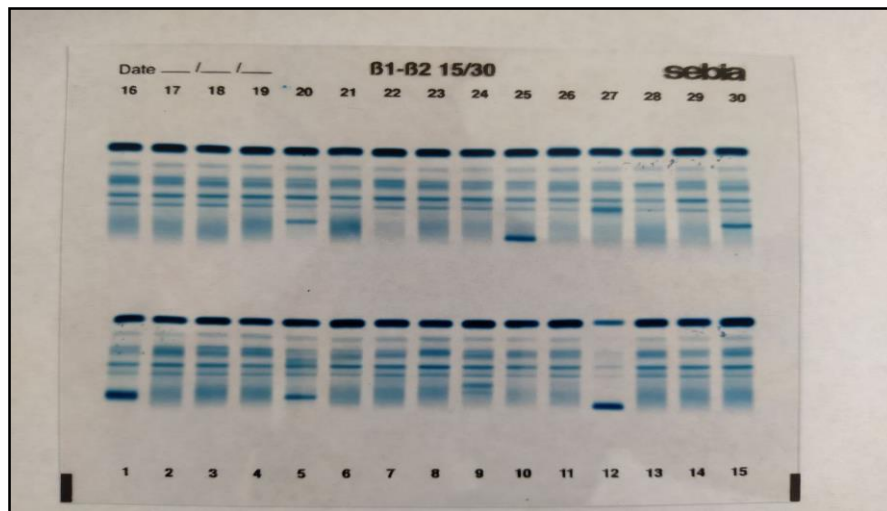


Figure 10 : Résultat de la migration des protéines sériques sur gel d'agarose B1-B2 15/30.

Interprétation des résultats :

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

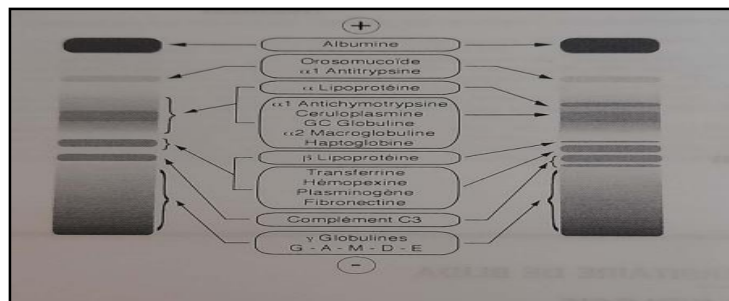


Figure 11: le profilé Électrophorétique.

I.5.2.2 Immunofixation : Principe de la technique :

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

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

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

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

L'automate utilisé : le système HYDRASYS 2

Par l'utilisation des kits HYDRAGEL 1, 2, 4 8 9 IF - 2021/07 Masque standard / Standard mask
Les kits HYDRAGEL 1 IF, 2 IF, 4 IF et 9 IF permettent la détection des protéines monoclonales dans le sérum humain par immunofixation sur gel d'agarose dans le système semi-automatique

HYDRASYS. Le système HYDRASYS permet de réaliser toutes les séquences jusqu'à l'obtention du gel prêt pour l'interprétation.

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

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

Le système HYDRASYS assure l'immuno-fixation³ selon les étapes suivantes :

1. Ouvrir le capot du module de migration.
2. Retirer l(es) applicateur(s) et le(s) jeter.
3. Relever les chariots porte-applicateurs et porte-électrodes, retirer les mèches par les languettes et les jeter et retirer les chariots porte-applicateurs et porte-électrodes, nettoyer les électrodes avec un papier ouate humide, laisser le gel en place dans le module de migration.
4. Mettre en place le masque de dépôt des réactifs en procédant comme suit :
 - Fixer la tige destinée à l'accrochage du masque d'incubation, à l'aide des plots de fixation.
 - Placer les encoches du masque dans les repères de la tige en tenant le masque par la poignée.
 - Faire pivoter le masque pour l'appliquer sur le gel.
 - Régler la position du masque pour obtenir une parfaite correspondance entre les profils électrophorétiques du gel et les pistes de révélation du masque.
5. Déposer les réactifs en procédant comme suit :
 - Lors du prélèvement des réactifs, ne pas piéger de bulles d'air dans l'embout de la pipette pour déposer les réactifs.
 - Tenir la pipette verticalement et appliquer légèrement l'embout au fond de l'orifice ;
 - Injecter très progressivement les réactifs.
6. Fermer le capot du module de migration.
7. Démarrer immédiatement la séquence en appuyant sur « START ».

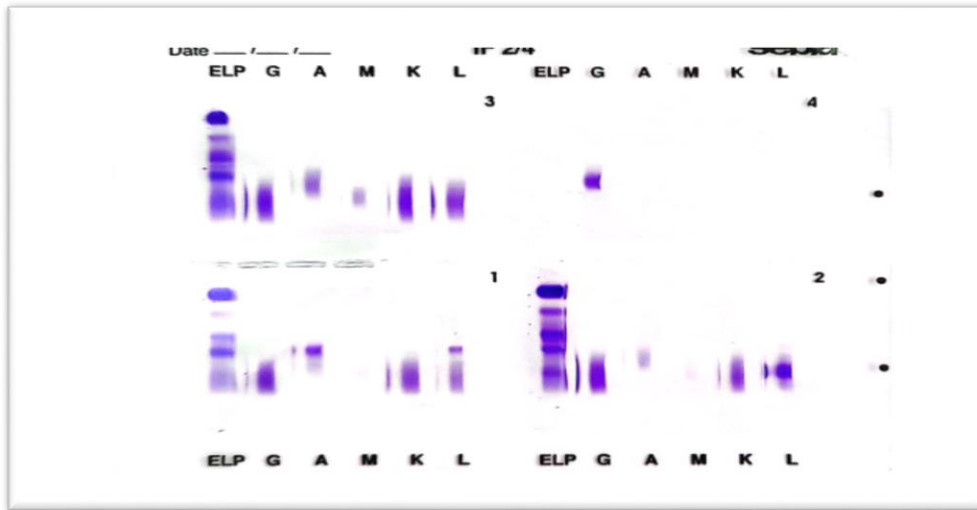


Figure 12: Résultat de l'immunofixation kits HYDRAGEL 4 IF.

I.5.2.3 Dosage pondéral des immunoglobulines :

La néphélométrie Laser :

Principe :

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

Par ce principe on peut doser les différents classes d'immunoglobulines (IgA, IgG, IgM)

Ainsi que le dosage des CLLs Kappa et Lambda afin de calculer le rapport FLC.

L'automate utilisé : est SPA-plus

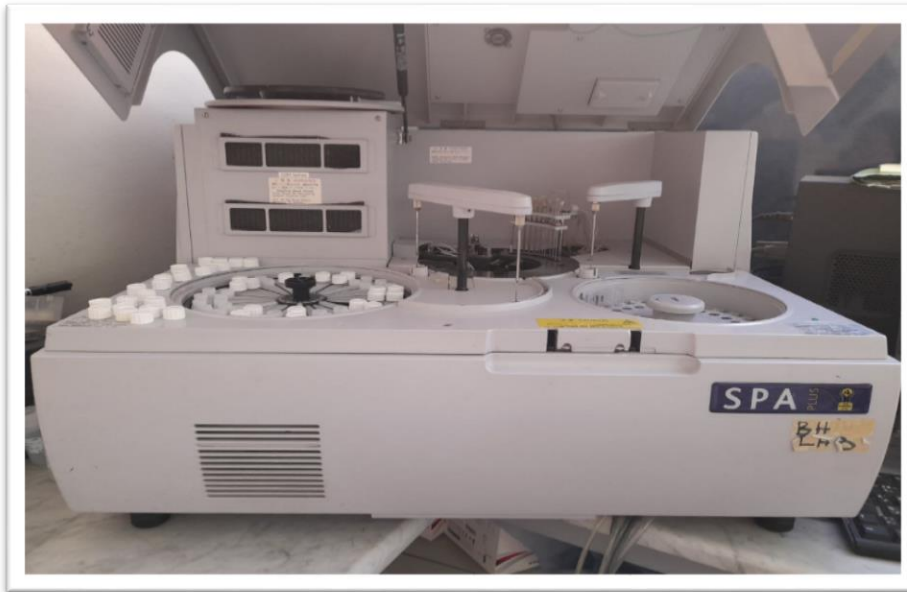


Figure 13: L'automate SPA-plus.

I.5.2.4 Analyse urinaire :

I.5.2.4.1 Dosage des protéines totales urinaires :

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

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

I.5.2.4.2 Électrophorèse urinaire :

L'électrophorèse des protéines urinaires est utilisée dans le but de rechercher une protéine de Bence Jones et de suivre sa concentration dans le temps.

I.5.2.4.3 Immunofixation urinaire :

L'immunofixation ou recherche de protéinurie de Bence-Jones est une technique qualitative permettant d'identifier le type de chaînes légères présents dans les urines.

.l'automate utilisé : le SAS-1.

I.5.3 Les analyses statistiques :

Les analyses statistiques ont été réalisées en utilisant :

- ✓ Excel version 2016.
- ✓ Le Logiciel SPSS version 26.
- ✓ Graph Pad 9.5.1 (733). : tous les calculs ont été réalisé avec un risque d'erreur

alpha=5%, et un intervalle de confiance IC de 95%.

CHAPITRE II :

RESULTATS.

II.1 Etude descriptive :

II.1.1 La répartition des patients en fonction de diagnostic :

Notre étude a englobé 3269 patients pour lesquels le diagnostic pour des gammopathies monoclonales est confirmé ; parmi ces patients on a 2717 patients atteints de Myélome Multiple voire 83,11% de notre étude.

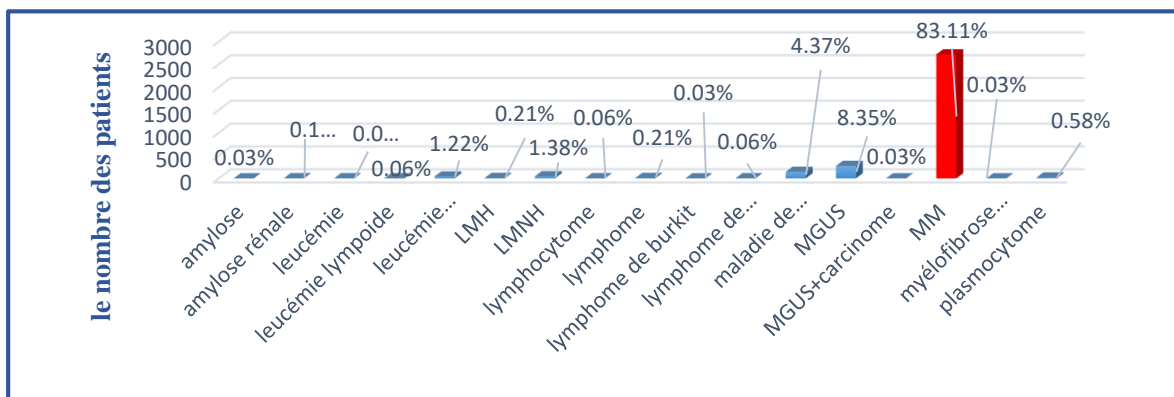


Figure 14 : La répartition des patients en fonction de diagnostic.
Tableau 9: La répartition des patients en fonction de diagnostic.

la maladie	Nombre de patients	La fréquence
Amylose.	1	0.03%
Amylose rénale .	4	0.12%
Leucémie .	3	0.09%
leucémie lymphoïde .	2	0.06%
leucémie lymphoïde chronique .	40	1.22%
LMH	7	0.21%
LMNH	45	1.38%
Lymphocytome	2	0.06%
Lymphome	7	0.21%
Lymphome de burkit	1	0.03%
Lymphome de manteau	2	0.06%
maladie de Waldenstroëm	143	4.37%
MGUS	273	8.35%
MGUS+carcinome	1	0.03%
MM	2717	83.11%
Myélofibrose primitive	1	0.03%
Plasmocytome	19	0.58%
Nombre total	3269	100%

II.1.2 Données socio-professionnelles :

II.1.2.1 Répartition selon le sexe :

Notre étude a montré qu'il n'y a pas une prédominance en fonction de sexe pour les patients atteints de MM (51% des femmes et 49% des hommes) dont le sexe ratio (H/F) est égale à 0.96.

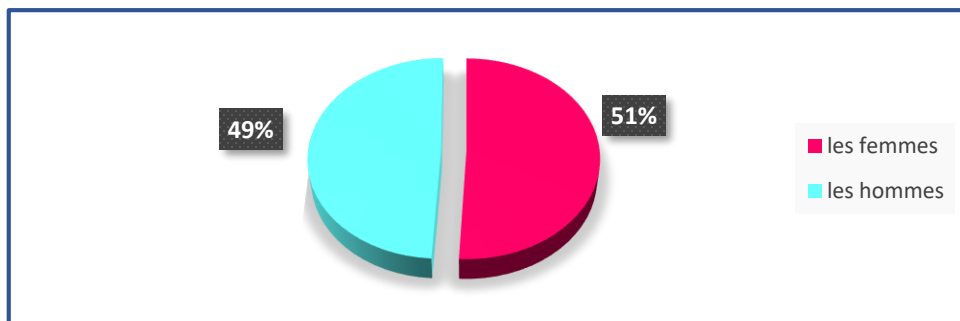


Figure 15: la répartition des patients atteints du MM en fonction de sexe.

II.1.2.2 Répartition selon l'âge :

L'âge moyen de la population est de 66.1 ans+/-12.48. Leur âge varie entre 22 et 104 ans.

Tableau 10: Données relatives à l'âge des patients.

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

✓ La répartition des patients selon les tranches d'âge :

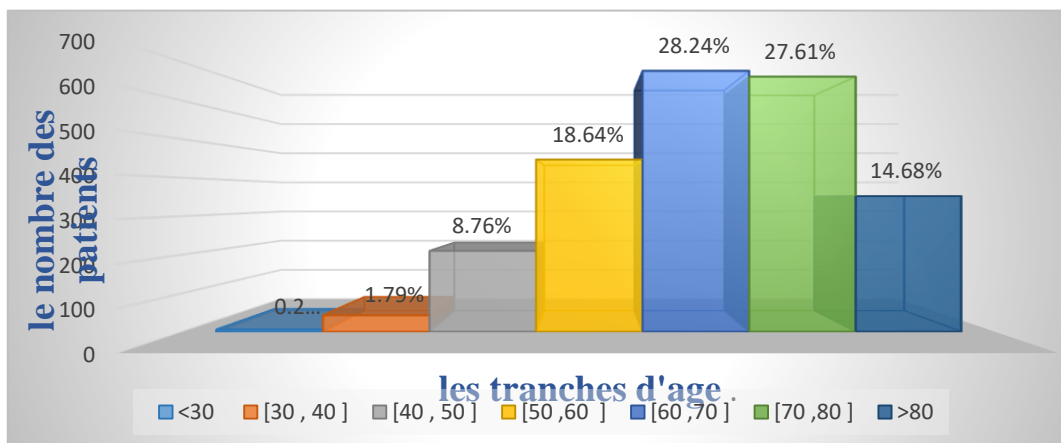


Figure 16 : Répartition des patients atteints de MM selon les tranches d'âge.

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

La classe d'âge.	La fréquence des patients .
<30	0,25%
[30 , 40]	1,79%
[40 , 50]	8,76%
[50 ,60]	18,64%
[60 ,70]	28,24%
[70 ,80]	27,61%
>80	14,68%
Le total	100,00%

Nous avons constaté que plus 75% des patients de notre population ont l'âge plus de 50 ans. la tranche d'âge la plus touchée c'est entre 60-70 ans, et on a observé que 10.8% des patients de la population sont relativement plus jeunes (leurs âges moins de 50 ans).

✓ **La répartition des patients en fonction de l'âge et du sexe :**

Tableau 12: Répartition des patients selon l'âge et le sexe.

La classe d'âge	Homme	Femme
<30	0,12%	0,12%
[30 , 40]	0,95%	0,83%
[40 , 50]	3,87%	4,88%
[50 ,60]	8,67%	9,97%
[60 ,70]	13,60%	14,64%
[70 ,80]	14,10%	13,51%
>80	7,84%	6,84%

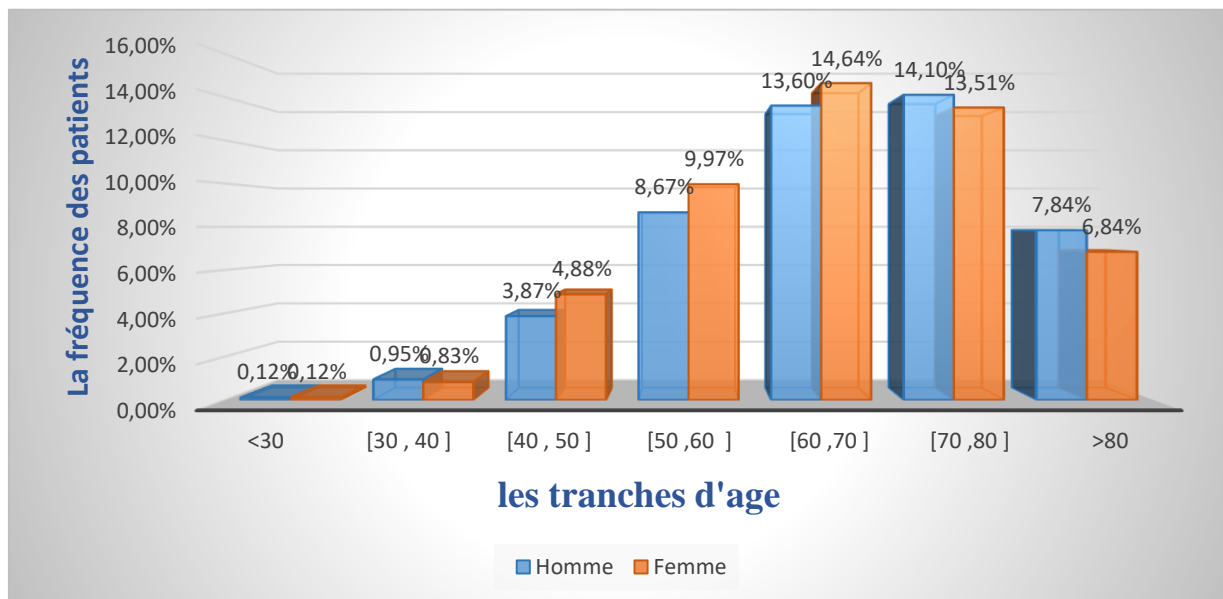


Figure 17: la répartition des patients atteints de MM en fonction de l'âge et du sexe

II.1.2.3 Répartition patients selon le lieu de résidence :

Sur les 2717 patients, 777 patients que on a l'information sur leurs wilayas de résidence.

On note une prédominance des cas dans la wilaya de Blida, avec un pourcentage de 28.05%, suivi par les autres wilayas de centre (Medea, Chlef, Ain defla, Djelfa).

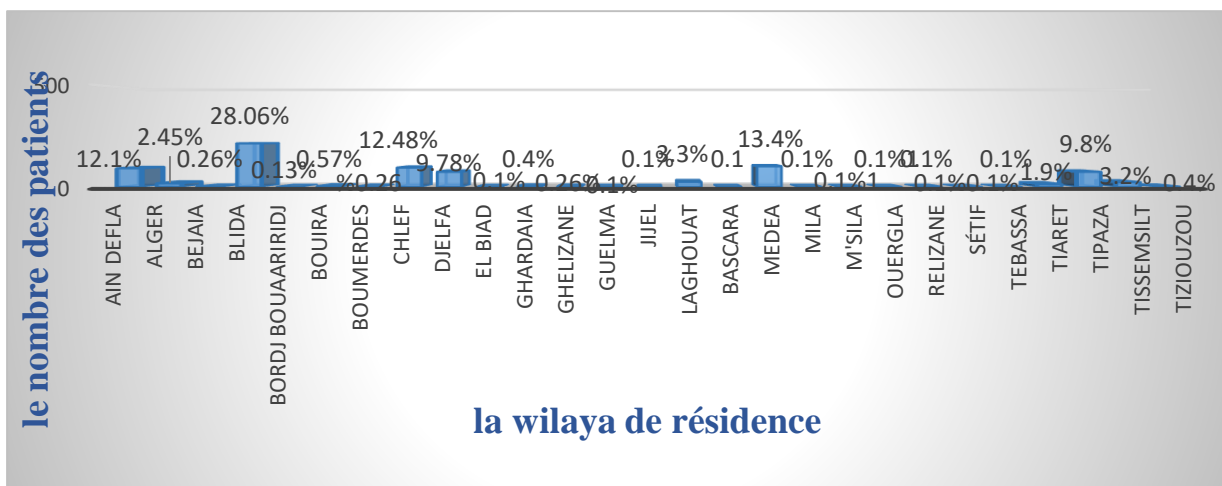


Figure 18: Répartition des patients selon la wilaya de résidence.

II.1.2.4 Répartition selon la qualification professionnelle :

Sur les 2717 patients atteints de MM, 673 on a l'information sur leurs professions. On a noté une fréquence élevée chez les agriculteurs.

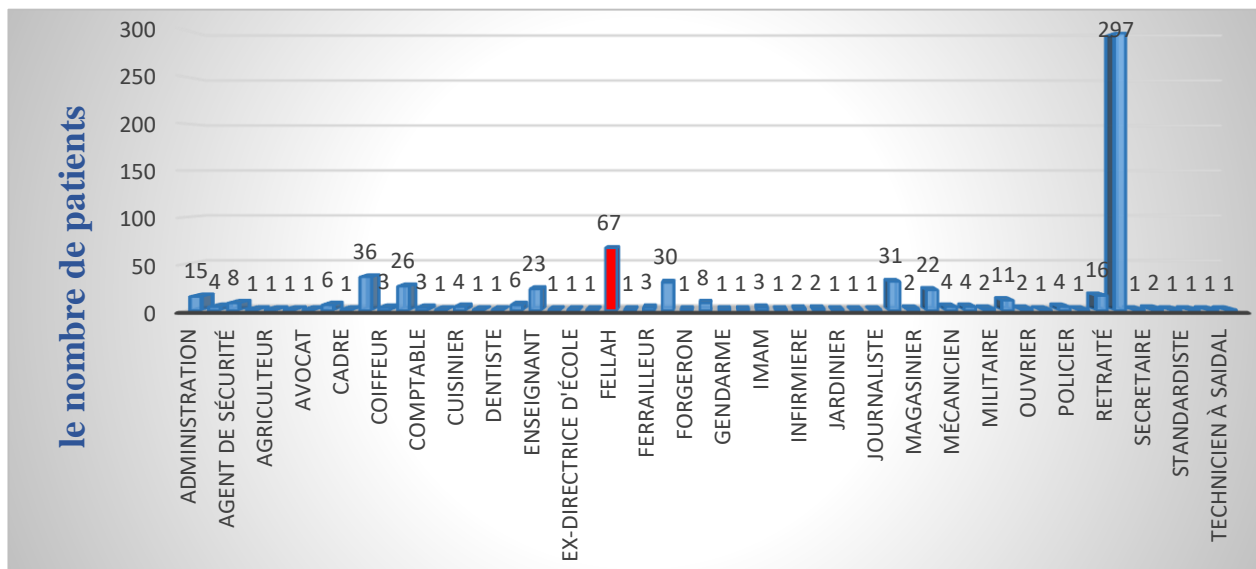


Figure 19: Répartition des patients selon leurs professions.

II.1.3 Les données cliniques :

II.1.3.1 Les antécédents pathologiques :

Sur les 2717 patients atteint de MM, 537 que on a l'information sur leurs ATCD pathologiques, on a observé que plus de 62% des patients souffrent de syndrome métabolique (46.55% HTA, 15.64% DNID), ainsi que 6.7% sont des cardiopathes.

On a noté aussi que 21.97 % des patients sont des fumeurs.

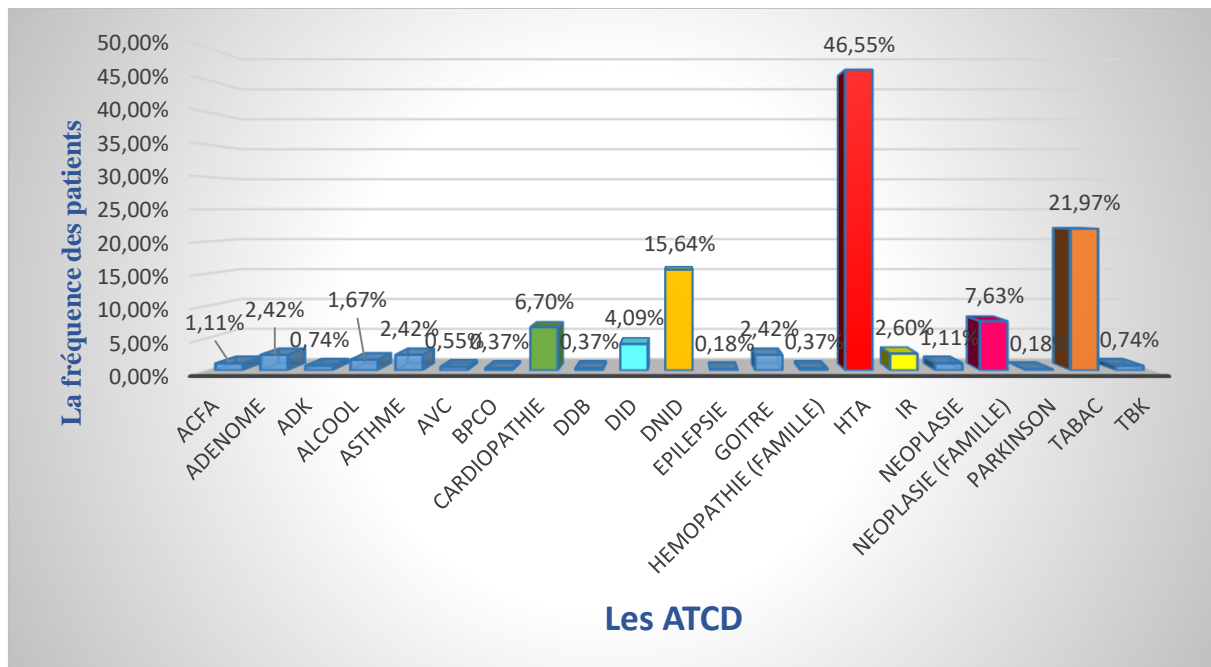


Figure 20 : Répartition des patients selon leurs ATCD pathologiques.

II.1.3.2 Les manifestations cliniques (motif de consultation) :

Sur les 2717 patients atteints de MM, 1571 patients ont l'information sur leurs manifestations cliniques au début de la maladie (motif de consultation).

On a observé que les douleurs osseuses sont les plus fréquentes avec un pourcentage 85.5%.

Tableau 13: Répartition des patients selon les manifestations cliniques.

Signe Clinique	Nombre de patients	La fréquence
Amylose	3	0.19%
Anémie	531	33.8%
Atteinte cutanée	7	0.44%
Atteinte osseuse	41	2.61%
Odèmes des membres inferieurs	4	0.25%
Douleurs osseuses	1344	85.55%
Hémorragies	21	1.33%
Infections	32	2.03%
Insuffisance cardiaque	5	0.31
Insuffisance rénale	130	8.27
Pancytopenie	18	1.14%
Plasmocytome	39	2.48%
Sd de raynaud	1	0.06%
Sécheresse buccal	4	0.25%
Syndrome inflamatoire	109	6.93%
Trouble de l'état générale	68	4.32%
Troubles digestifs	10	0.63%
Troubles neurologiques	34	2.16%

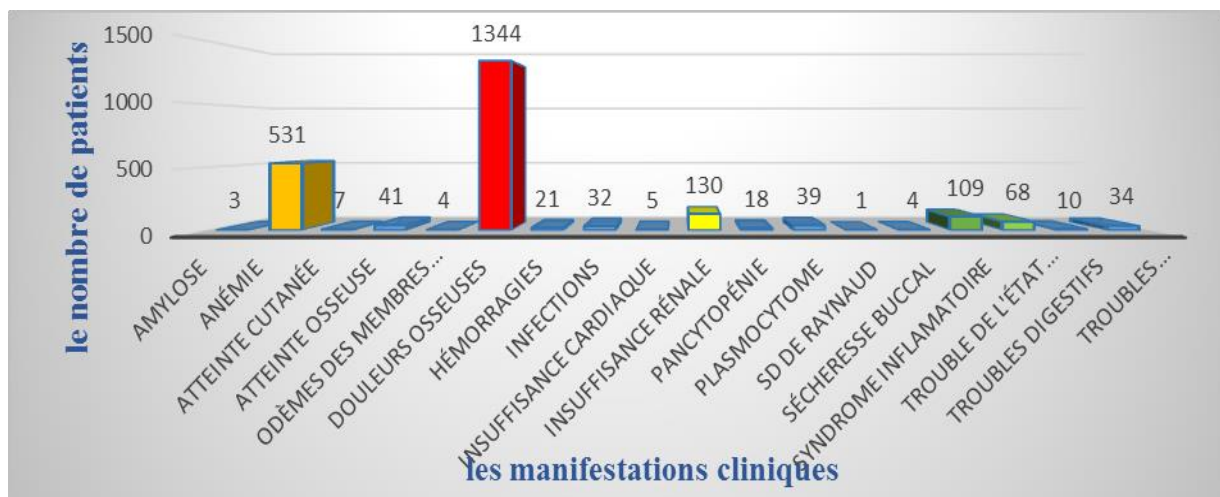


Figure 21: Répartition des patients selon les manifestations cliniques.

II.1.3.3 La localisation de douleurs osseux :

642 patients qui souffrent de DO on a l'information sur la localisation de leurs DO.

On a noté que les lombalgies sont les plus fréquentes avec un pourcentage de 38 %, ainsi que vers 31% des patients souffrent des douleurs diffuses.

Pour les autres localisations, les DO costaux sont aussi fréquents avec un pourcentage de 13.23%.

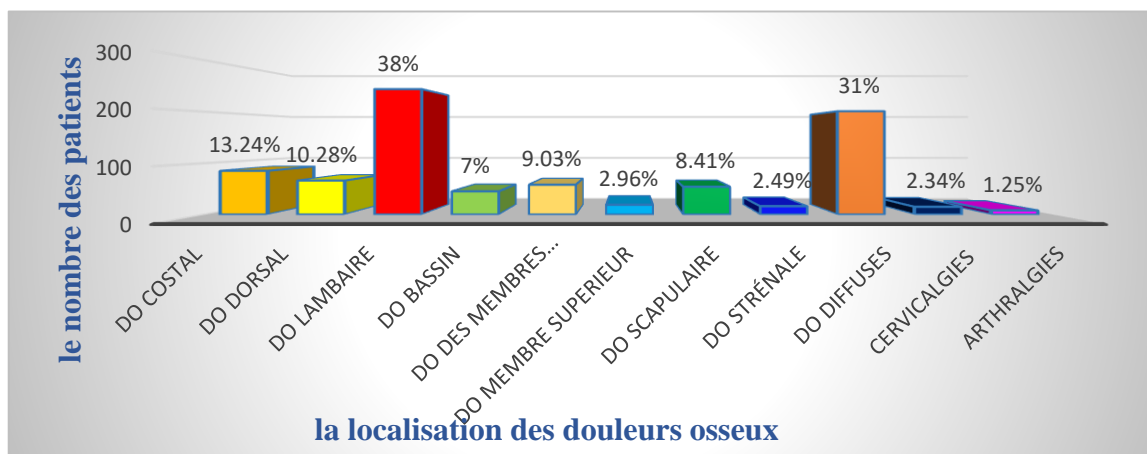


Figure 22: Répartition des patients selon la localisation des douleurs osseux.

II.1.3.4 Types de lésions radiologiques :

Les types de lésions radiologiques les plus fréquents pour nos patients : la déminéralisation osseuse avec un pourcentage de 69.05%, les géodes 54.10%.

Tableau 14: Répartition des patients selon le type de lésion radiologique.

Lesions radiologiques	la fréquence des patients
Absence des lésions	5,94%
Déméniaralisation osseux	69,05%
Geodes	54,10%
Tassement vertebraal	2,27%
Lésions ostéolytiques	0,52%
Plasmocytome osseux	1,04%
lésions multifocal	7,50%
Non précis	15,73%

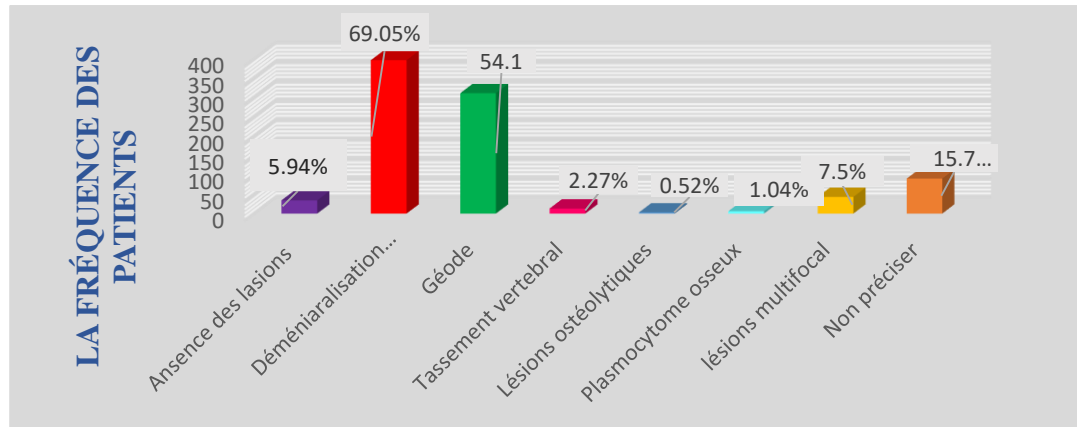


Figure 23: Répartition des patients selon le type de lésions radiologiques.

II.1.3.5 Le type de l'anémie :

72% de notre population ont une anémie modérée, 27% présentent une anémie sévère, et seulement 1% présentent une anémie légère.

Tableau 15: Répartition des patients selon le degré d'anémie.

le type de l'anémie	Le fréquence des patients	Interval d'hémoglobine
Légère	1%	[12-10g/dl]
Modérée	72%	[10-8g/dl]
Sévère	27%	<8g/dl

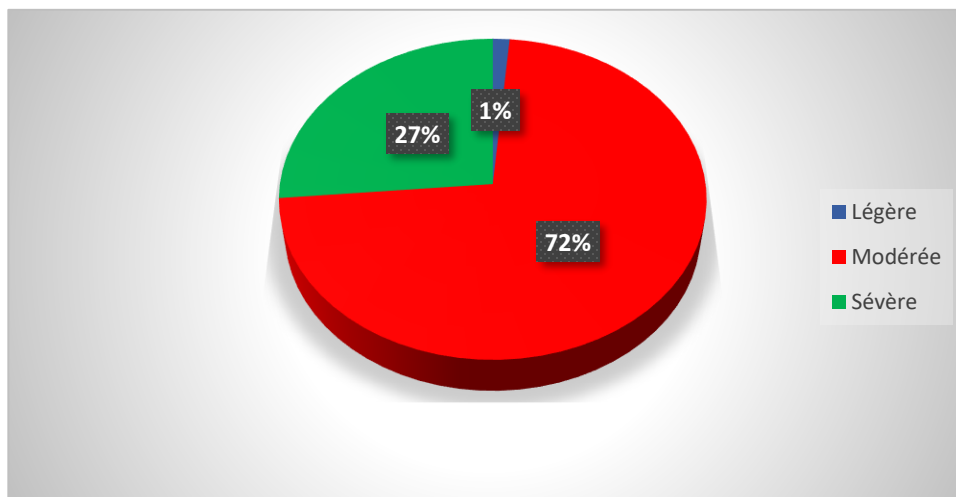


Figure 24 : Répartition des patients selon le type d'anémie.

II.1.4 Les données immunologiques:

II.1.4.1 Les résultats de l'EDP

Nos études ont montré que l'aspect monoclonal (présence d'un CM) était la plus fréquente avec un pourcentage de 84,17%, présence de deux CM était 2.79%, absence de CM était 6.10%, et pour non mentionner était 6.90%.

Tableau 16: Répartition des patients selon résultat de l'EDP .

Résultat de l'EDP	Presence d'un CM	Presence de deux CM	Absence de CM	Non mentionné
Fréquence des patients	84,17%	2,79%	6,10%	6,90%

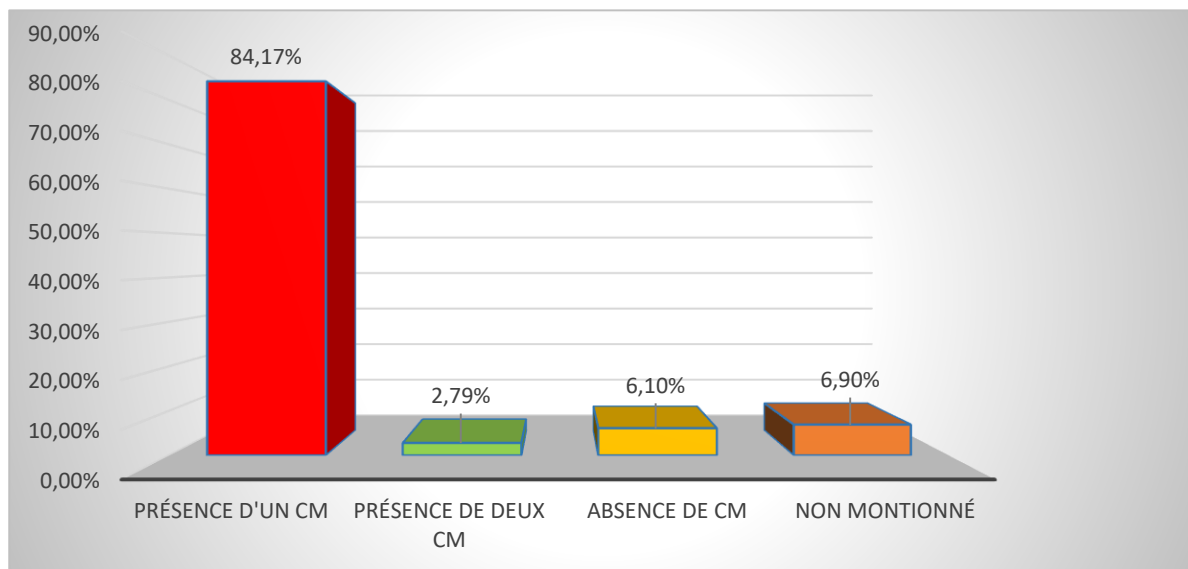


Figure 25: La répartition des patients selon la présence ou l'absence ou la présence de CM.

II.1.4.1.1 Hypogammaglobulinémie :

Hypogammaglobulinémie a été rencontrée chez 58% des cas, les autres avaient un profil normal (42% des cas).

Tableau 17: Répartition des patients selon présence ou absence d hypogammaglobulinémie.

Le profile	Hypo gamma	Profile normal
La fréquence des patients	58%	42%

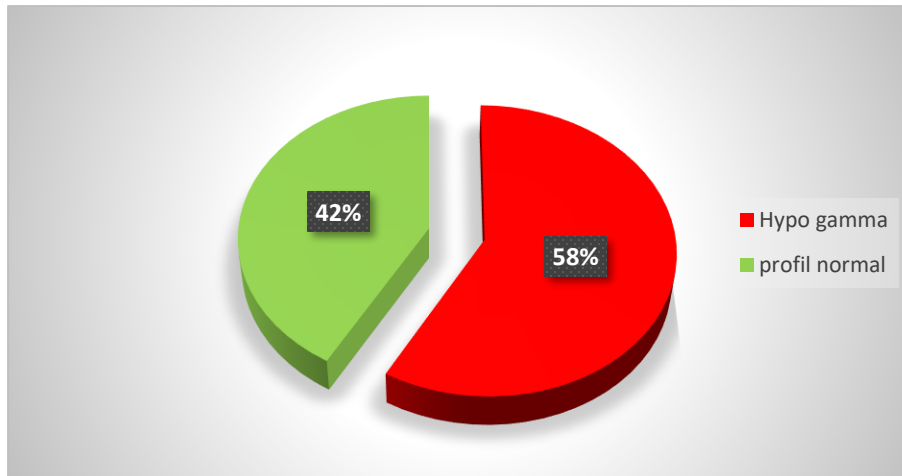


Figure 26: La répartition des patients selon la présence ou l'absence d'hypogammaglobulinémie.

II.1.4.1.2 La concentration de composant monoclonale :

La moyenne de la concentration de CM de nos patients est : 17,86g/l, avec 78% des patients qu'ont une concentration inférieure à 30 g/l , et 22% avec une concentration supérieure 30g/l .

Tableau 18: Répartition des patients en fonction de concentration de CM.

la concentration de CM (g/l)	le nombre de patients
<30	78%
>30	22%

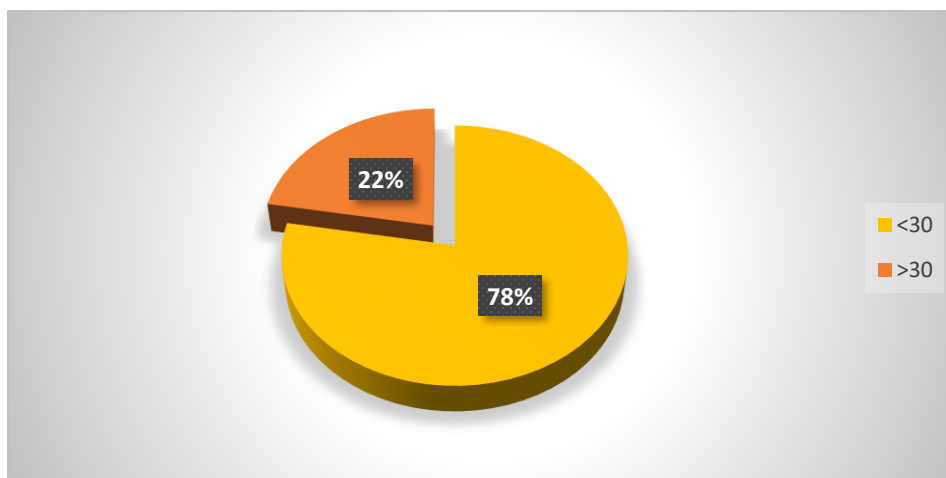
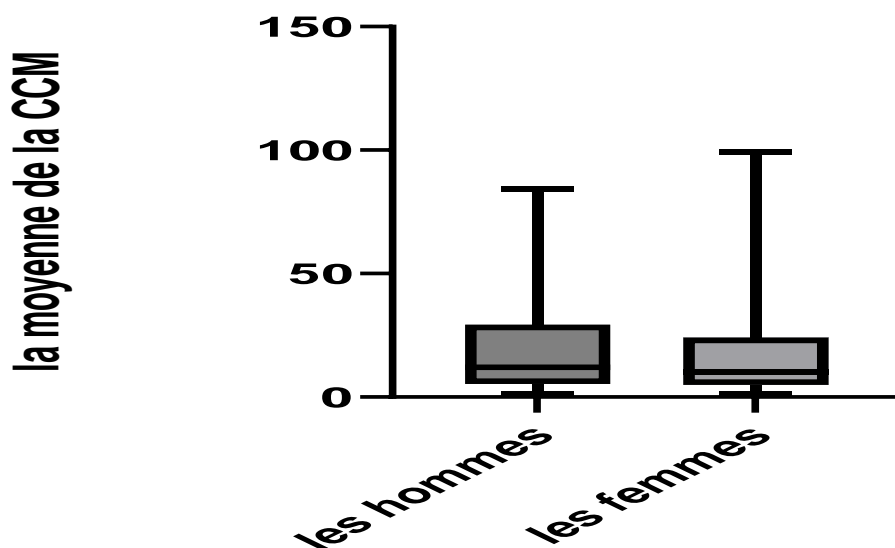


Figure 27: Répartition des patients en fonction de concentration de CM.

Tableau 19 : la CCM selon le sexe.

CCM (g/l)	les hommes	les femmes
La valeur maximale	84	99
La valeur minimale	1	1
La moyenne	18,96	16,82

**Figure 28**: la moyenne de la CCM en fonction de sexe.

II.1.4.2 Les résultats de l'immunofixation sérique :

L'immunoglobuline monoclonale la plus dominante dans notre série était une IgG (κ 39%, λ 26.15%), la répartition des autres isotypes était par ordre suivant : IgA (κ 12.81%, λ 9.49%), IgD (κ 0.30%, λ 0.31%), IgM (κ 2.19%, λ 0.92%), Chaînes légères (κ 4.07 %, λ 4.77

Tableau 20: Répartition des patients selon le type de CM.

CM	Kappa k	Lambda λ
IgG	39%	26,15%
IgA	12,81%	9,49%
Chaines légères	4,07%	4,77%
IgM	2,19%	0,92%
IgD	0,30%	0,31%

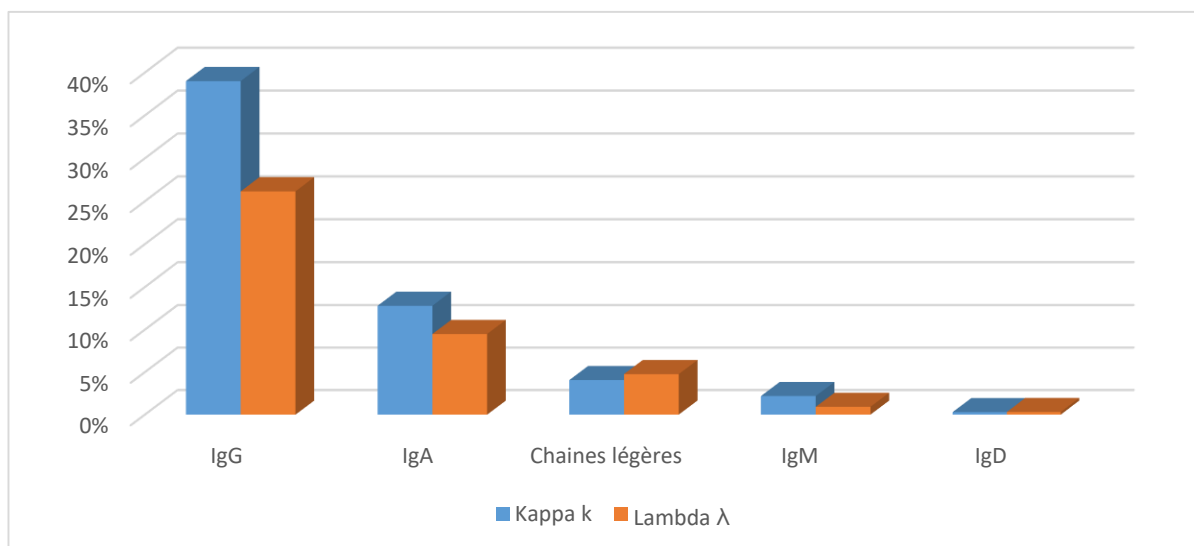


Figure 29: La répartition des patients selon le type de CM.

II.1.4.3 Résultat de l'électrophorèse urinaire

Pour le PBJ nous remarquons que l'absence des PBJ (-) était majoritaire et présente 53% des cas, alors que 47% était positive (+).

Tableau 21: Répartition des patients la présence ou l'absence des PBJ.

PBJ	Presence	Absence
La fréquence des patients	47%	53%

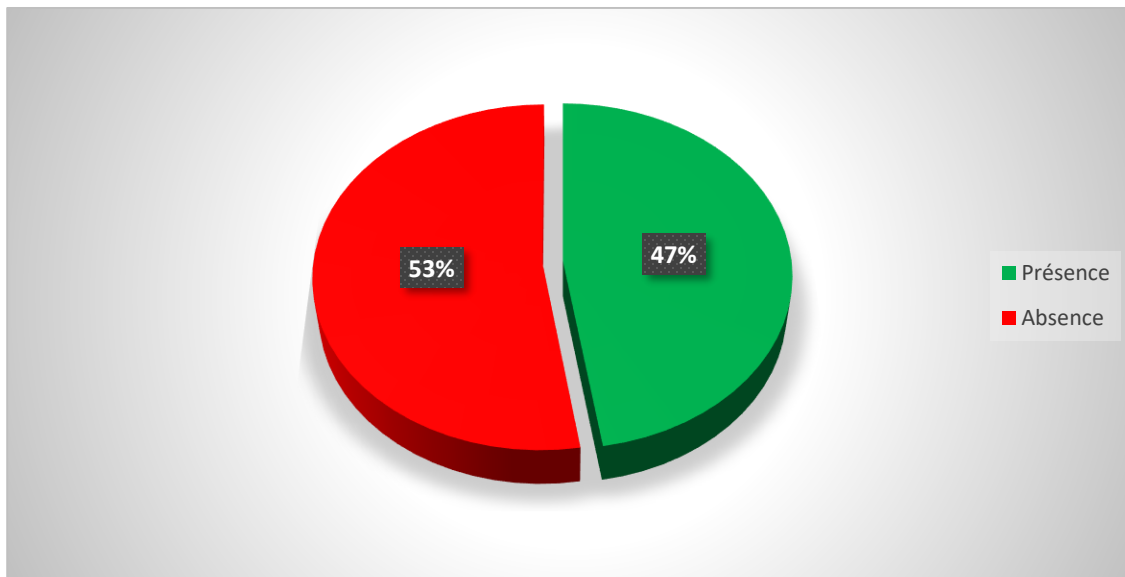


Figure 30: La répartition des patients selon la présence ou l'absence des PBJ.

II.1.4.4 Le rapport FLC : k/λ

1. pour les patients sans IR :

L'analyse de nos résultats chez les patients qui n'ont pas une IR a montré qu'on a 75.37% du totalité des RFLC sont perturbés (<0.26 ou >1.65), le reste 24.61% ayant un rapport normal.

On a RFLC $<0,26$ (21.66%) ce qui signifie que les chaines légères λ sont plus nombreuses par rapport k .

On a RFLC $>1,65$ (53.71%) ce qui signifie que les chaines légères K sont plus nombreuses par rapport λ .

Tableau 22: Répartition des patients sans IR selon le rapport FLC.

le rapport FLC	$<0,26$	$0,26-1,65$	$>1,65$
Le nombre des patients	21,66%	24,61%	53,71%

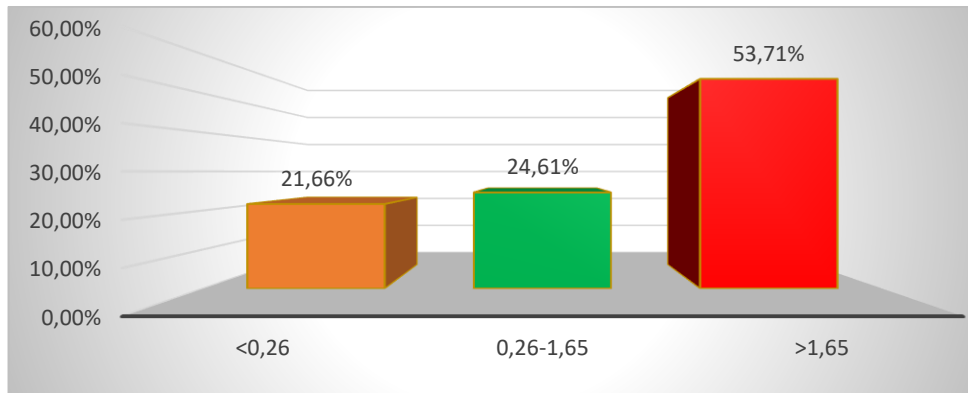


Figure 31: La répartition des patients en fonction du RFLC chez les patients qui n'ont pas IR.

2. Pour les patients avec IR :

Pour les patients qui ont une IR 76.79 % avaient un RFLC déséquilibré (<0,37 ou >3,1), le reste 23.21% ayant un rapport normal (0,37-3,1).

On a RFLC <0.37(26.79%) ce qui signifie que les chaines légères $\underline{\Lambda}$ sont plus nombreuses par rapport k

On a RFLC >3.1 (50%) ce qui signifie que les chaines légères K sont plus nombreuses par rapport $\underline{\Lambda}$.

Tableau 23: Répartition des patients atteints d'IR selon le rapport FLC.

le rapport FLC	<0,37	0,37-3,1	>3,1
La fréquence des patients	26,79%	23,21%	50%

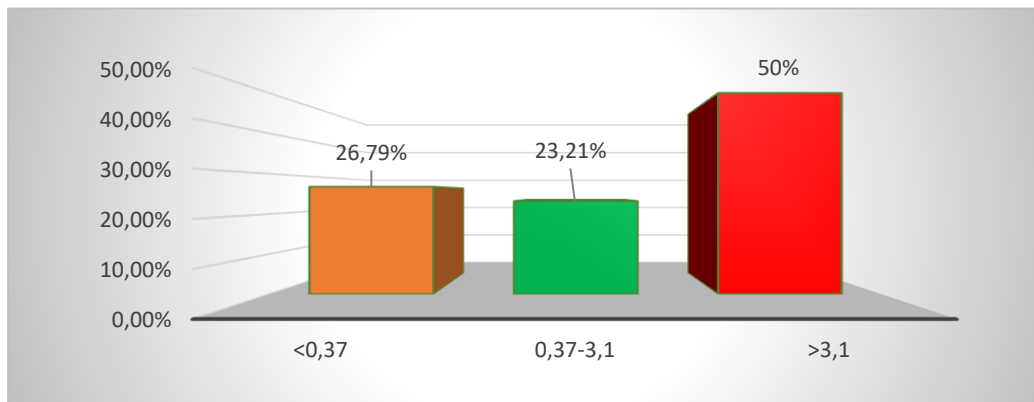


Figure 32: La répartition des patients en fonction du RFLC chez les patients qui ont IR.

II.1.4.5 La plasmocytose médullaire :

L'analyse de nos résultats présente un pourcentage de 5% pour les patients qui ont un plasmocytose médullaire PM <10 %, 45% pour PM entre 10-30%, et 50% pour un PM >30.

Tableau 24: Répartition des patients selon le pourcentage d'infiltration plasmocytaire.

La plasmocytose médullaire %	La fréquence des patients
<10	5%
[10-30]	45%
>30	50%

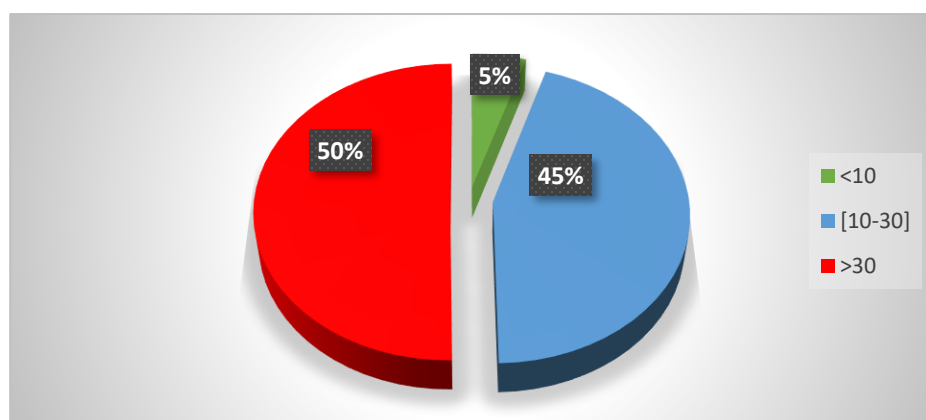


Figure 33: Répartition des patients selon La plasmocytose médullaire.

II.2 Etude analytique :

II.2.1 Etudes des facteurs immunologique et clinique :

II.2.1.1 Corrélation de la plasmocytose médullaire avec la CCM :

D'après le test de corrélation on marque une relation hautement significative entre le plasmocytes médullaire et CCM (P= 0,0001) avec une corrélation positive.

Tableau 25: Corrélation entre La plasmocytose médullaire et CCM

	P	Rh0
Corrélation entre La plasmocytose médullaire et CCM	0,0001	,525**

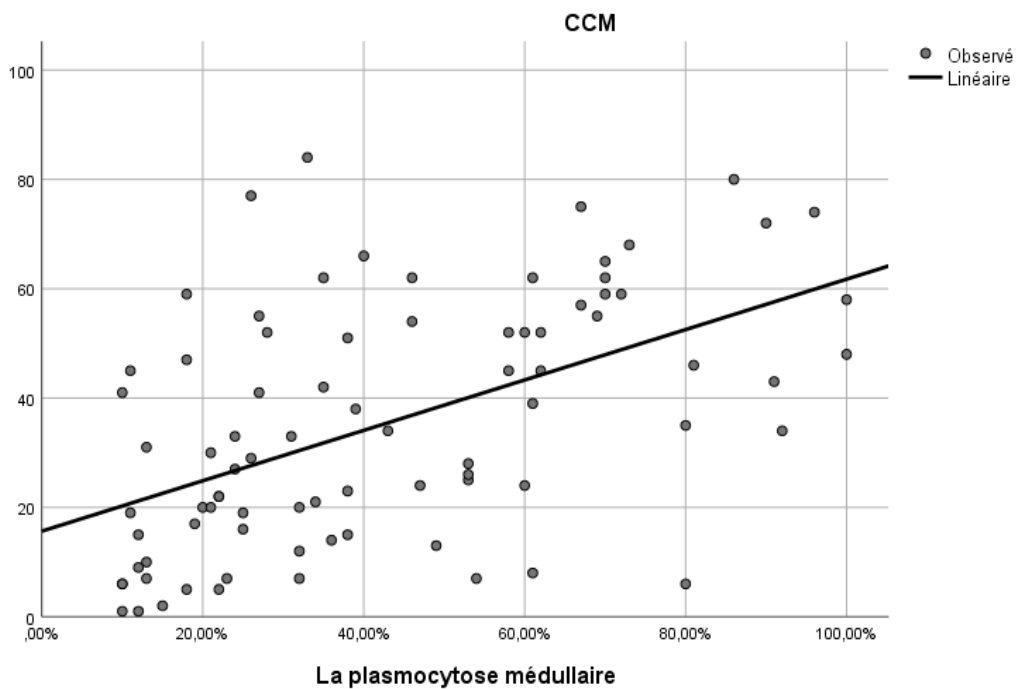


Figure 34: courbe de corrélation entre PM et la CCM.

II.2.1.2 Corrélation de la plasmocytose médullaire avec la calcémie :

D'après le test de corrélation, on a confirmé l'existence d'une relation significative entre la PM et la calcémie ($P=0.0482$) avec une corrélation positive.

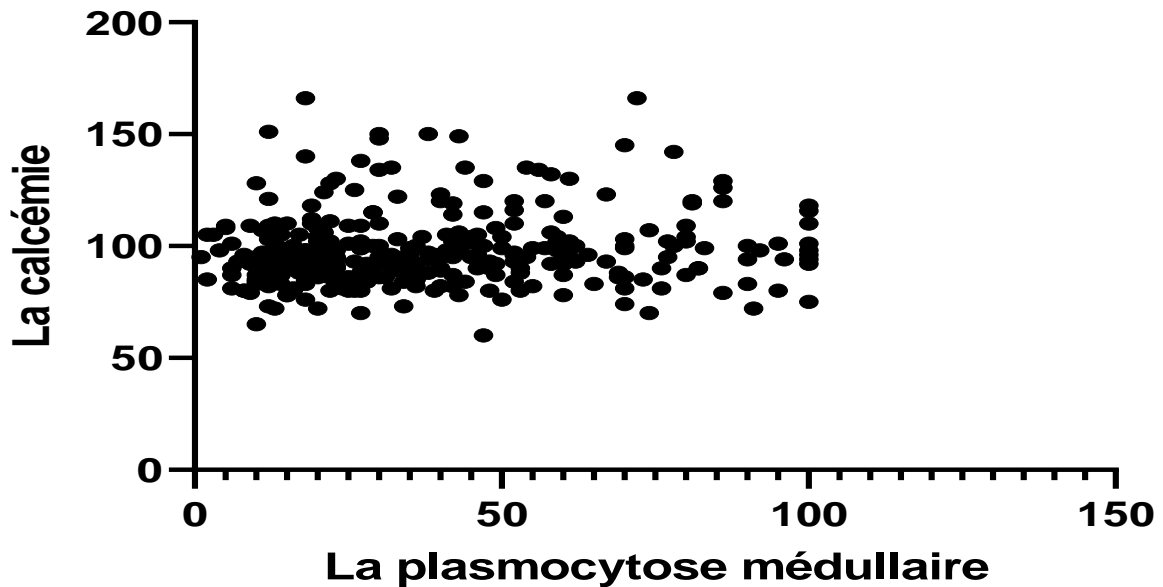


Figure 35: courbe de corrélation entre la PM et la calcémie.

II.2.1.3 Corrélation de la plasmocytose médullaire avec l'hémoglobine :

D'après test khi 2 on note une relation significative entre plasmocytes médullaire et hémoglobine dont leur p value $< 0,05$, avec une corrélation négative

Tableau 26: Corrélation entre La plasmocytose médullaire et Hémoglobine

	P	Rh0
Corrélation entre La plasmocytose médullaire et Hémoglobine	0,01	-0,106

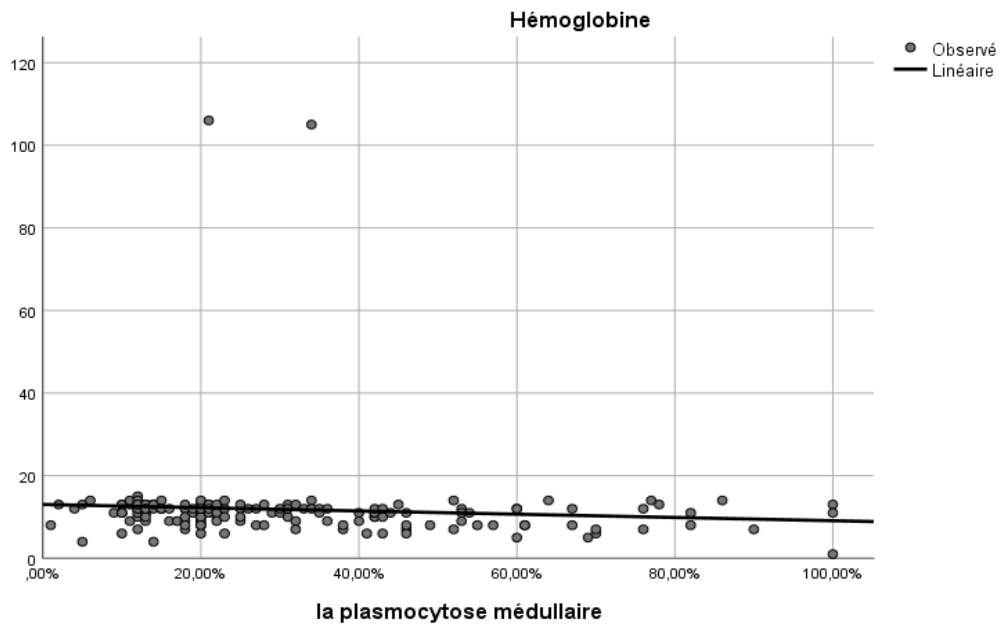


Figure 36: courbe de corrélation entre la PM et l'hémoglobine.

II.2. 1.4 Corrélation de la plasmocytose médullaire avec la créatinine :

Tableau 27 : Corrélation entre La plasmocytose médullaire et Créatinine

	P	Rh0
Corrélation entre La plasmocytose médullaire et Créatinine	0,0001	0,189**

D'après les résultats de tableaux, il existe une relation significative entre la PM et la créatinine

Avec une corrélation positive.

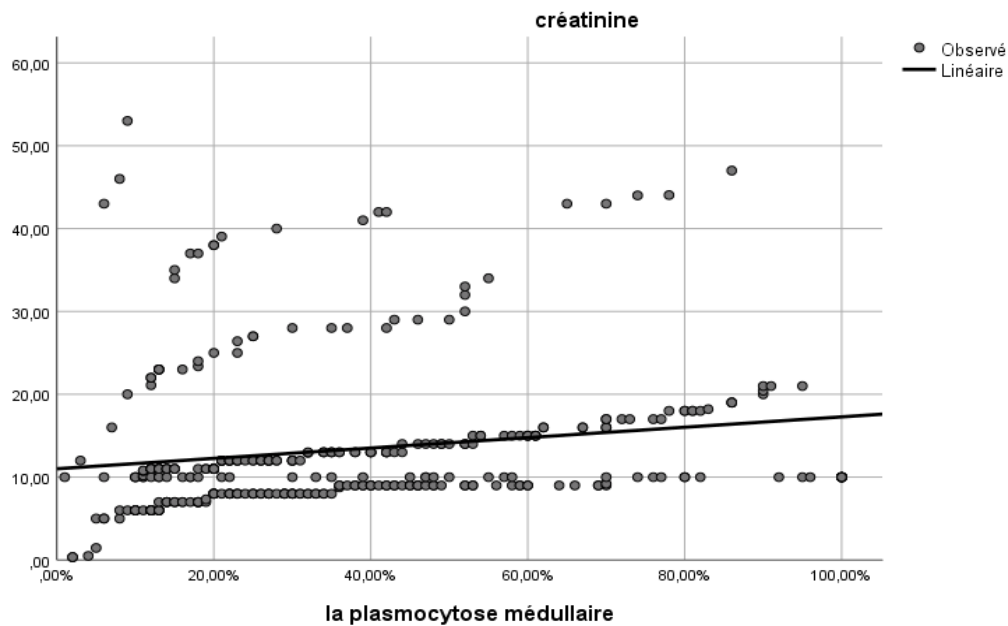


Figure 37: courbe de corrélation entre la PM et la créatinine.

II.2.2 Survie globale des patients :

La moyenne de survie globale de nos patients est de 28.29 mois (extrêmes : 1 - 198) avec une médiane de 17 mois (incluant les patients décédés et en survie). La courbe de survie globale de nos patients est représentée par la figure 38.

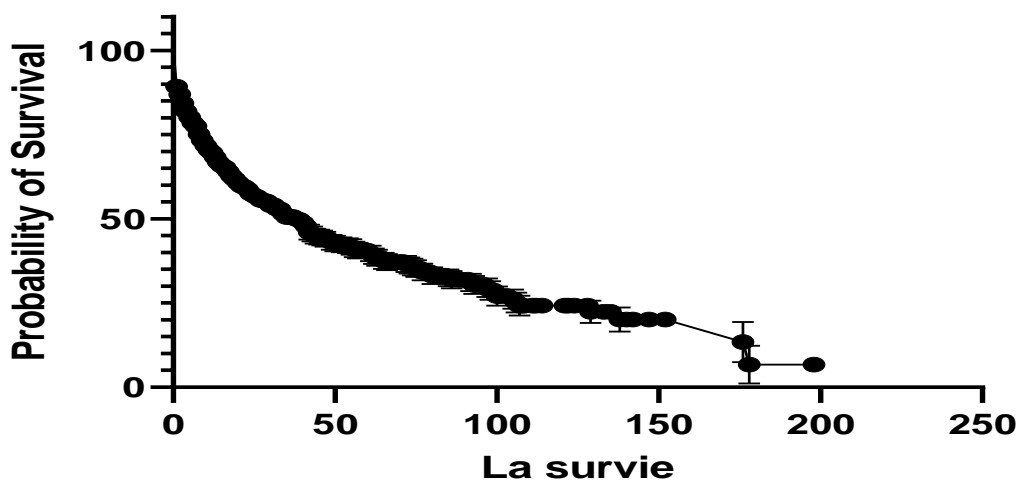


Figure 38: La courbe de survie globale des patients.

II.2.3 Les facteurs immunologiques et la survie :

II.2.3.1 La survie avec CCM :

Durant notre étude, on a constaté que la CCM est paramètre immunologique corrélée à Une courte survie avec une concentration de : $CCM > 30$.

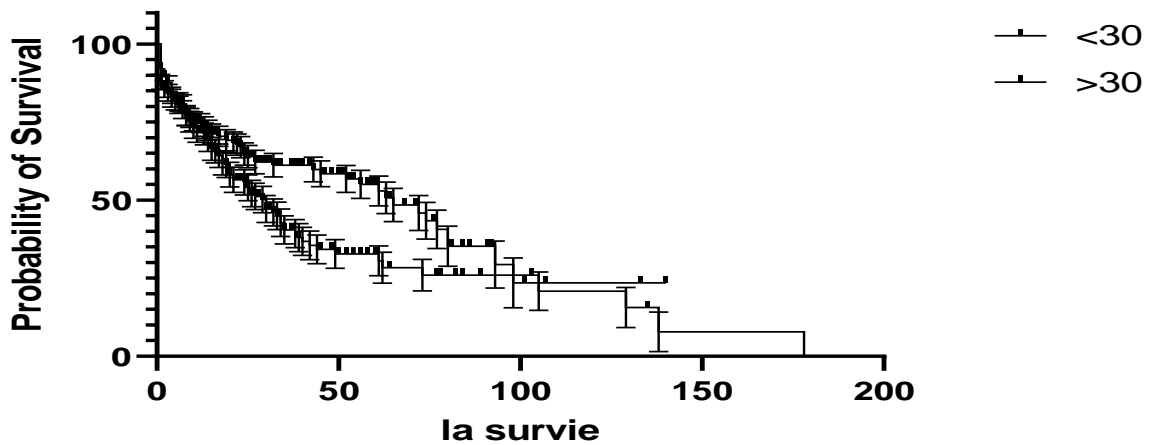


Figure 39: survie en fonction de la CCM.

II.2.3.2 La survie et la plasmocytose médullaire :

La PM est un facteur de mauvais pronostic, corrélé à une courte survie : $PM > 30\%$.

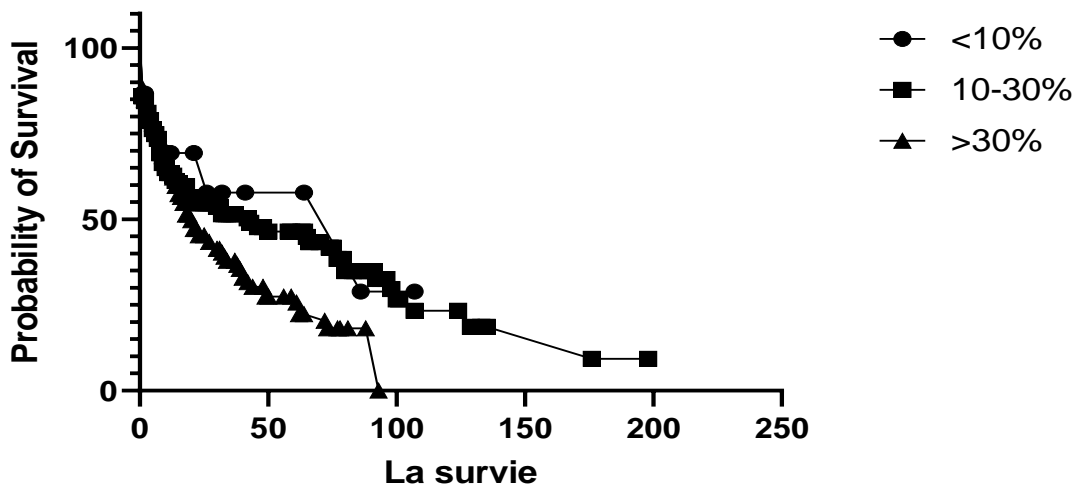


Figure 40: survie en fonction de la plasmocytose médullaire.

II.2.3 Le suivie des patients :

II.2.3.1 Le suivie des patients sous traitement en fonction de la CCM :

On a comparé la moyenne de concentration de composant monoclonal chez les patients sous traitement (sous chimiothérapie), on a remarqué une diminution remarquable de cette moyenne entre le 1^{er}, 2^{eme}, 3^{eme} bilan, alors que à partir de 6^{eme} bilan on a constaté une légère augmentation.

Tableau 28 : comparaison de la moyenne de CCM des bilans.

Les bilans	CCM 1	CCM 2	CCM 3	CCM 6
La valeur minimale	1	1	0.86	1.15
La valeur maximale	76	74	54.10	63
Median	12.09	10.18	8.485	8.67
La moyenne	18.74	15.81	12.38	14.65

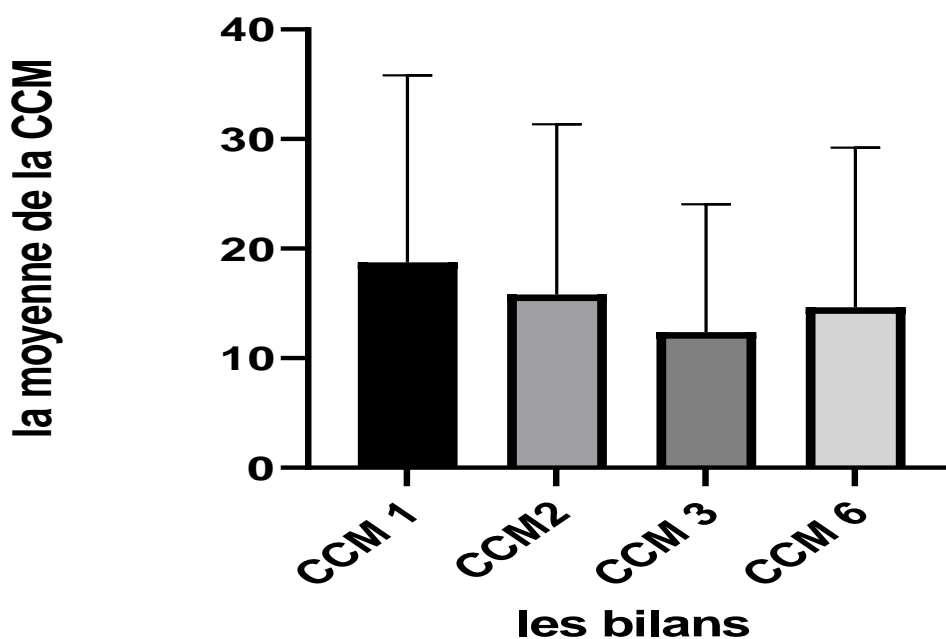


Figure 41: comparaison de la moyenne de CCM des bilans.

II.2.3.2 Le suivi des patients sous traitement en fonction de rapport IM/N IM :

On a comparé la moyenne du rapport IM/N IM (c'est un rapport de concentration sérique de chaîne légère impliquée dans le composant monoclonal sur la concentration de chaîne légère non impliquée), pour cette comparaison on a constaté une diminution très remarquable entre le 1^{er} et le 2^{eme} bilan (24.06 pour le 1^{er} bilan, et 12.59 pour le 2^{eme} bilan).

Tableau 29 : comparaison de la moyenne de rapport IM/N IM des bilans.

Les bilans	IM/N IM	IM/N IM2
La valeur maximal	0,215	0,022
La valeur minimal	205,1	146,9
Médian	8,088	4,063
La moyenne	24,06	12,59

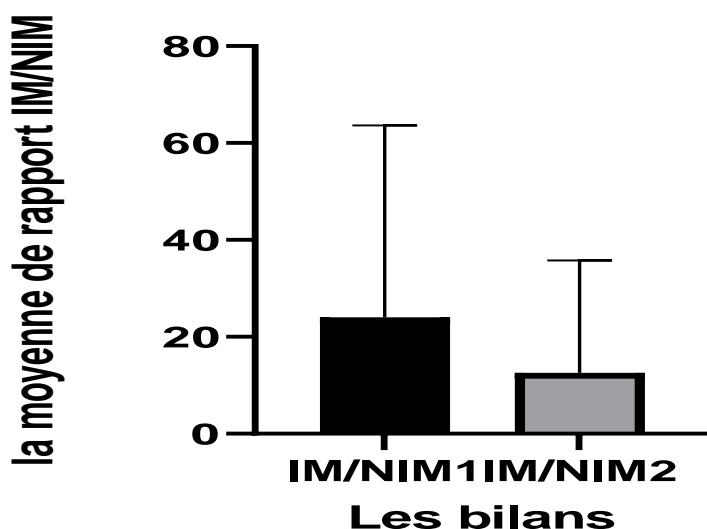


Figure 42: comparaison de la moyenne de rapport IM/N IM entre le 1^{er} et le 2^{eme} bilan.

II.2.3.3 Le suivi des patients sous traitement en fonction de l'albumine :

L'albumine est un paramètre de pronostic, très utilisé pour le suivi des patients.

On a remarqué une légère augmentation de la concentration de l'albumine entre le 1^{er}, le 2^{eme} et le 3^{eme} bilan. A partir de 6^{eme} bilan on a noté une diminution.

Tableau 30 : comparaison de la moyenne de la concentration de l'albumine des bilans.

Les bilans	ALB1	ALB2	ALB3	ALB6
La valeur minimale	15.60		9	6 6.24
La valeur maximale		56	60 55.5	56.9
Median	36.45	38.93	39.08	39.42
Moyenne	35.92	38.46	39.09	38.85

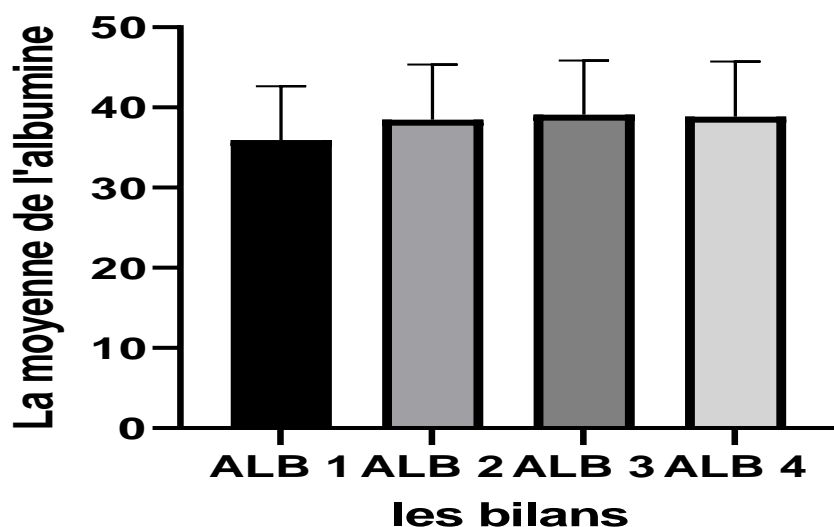


Figure 43 : comparaison de la moyenne de la concentration d'albumine des bilans.

CHAPITRE III :

DISCUSSION.

III.1 La fréquence du myélome multiple :

Le MM est classé par les plus fréquente hémopathies malignes.

Notre étude a englobé 3269 patients pour lesquels le diagnostic pour une hémopathie maligne est confirmé ; parmi ces patients on a 2717 patients atteints de Myélome Multiple voire 83,11% de notre population. Ces données sont en concordance avec tous les littératures : **A. Bouataya, Fatma Dieng Sénégal 2017**⁹³

III.2 Les données socio-professionnels :

III.2.1 L'âge et le sexe :

Tableau 31: Comparaison des résultats Avec la littérature

Auteurs	Pays	Age moyen	Sexe ratio(H/F)	Tranche d'âge la plus touchée
A. Bouatay et al 2012 ⁹³	Tunisie	67	1.7	62-72
Murielle Roussel et al 2021 ⁹⁴	France	56	2.28	50-62
Seynabou Fall et al 2017 ⁹⁵	Sénégal	59	1.09	
Kihyun Kim et al 2014 ⁹⁶	Chine	59		
Kihyun Kim et al 2014 ⁹⁶	Hong Kong	65		
Kihyun Kim et al 2014 ⁹⁶	Japon	66		
Kihyun Kim et al 2014 ⁹⁶	Corée	61		
Nkiruka Nnonyelum et al 2016 ⁹⁸	Nigeria	58.8	1.08	
Mohamed Younes et al 2014 ⁹⁹	Tunisie	64.4	1.27	
Notre serie	Algérie	66.1	0.96	60-70

L'âge moyen de notre population d'étude est de 66.1 ans, ce qui est proche avec la littérature : **A Bouataya et al (2012)**⁹³ ont trouvé un âge moyen est 67 ans. **Mohamed Younes et al (2014)**, ont trouvé que L'âge moyen est 64,4 ± 11,7 ans.

On a observé durant notre étude, que pour notre population-il n'y a pas une prédominance entre les hommes et les femmes, le sexe ratio (H/F) est de 0.96, ce qui rapproche avec ce qui publié dans la littérature : **Nkiruka Nnonyelum et al (2016)**, qui ont montré une légère prédominance

des hommes, avec sexe ratio (H/F) de 1.08. **Seynabou Fall et al (2017)**⁹⁵ ont trouvé un sexe ratio (H/F) de 1.09.

A Bouataya et al (2012)⁹³, ont trouvé une prédominance de la maladie dans la tranche d'âge entre 62-72 ans, ce qui est très proche à nos résultats

On a remarqué qu'un pourcentage de 10.8% de patients atteints de MM ont l'âge moins de 50 ans, donc on peut conclure que cette maladie qu'est normalement touchent les personnes âgées commencent à apparaître chez des sujets plus jeunes, et cela peut être expliqué qu'il y a changement de mode de vie ou il Ya plus d'exposition au facteurs de risques.

III.2.2 . Répartition selon le lieu de résidence, et la qualification professionnelle :

On remarque que la majorité des patients habitent dans la wilaya de Blida, ainsi que d'autres wilaya du centre (Medea, Ain defla, Djelfa), et cela est expliqué par la proximité de ces régions du service de consultation d'Hématologie à CAC, et à l'unité d'immunologie de UHU Hassiba Ben Bouali, Blida.

Pour les patients qu'on a l'information sur leurs professions, on a remarqué qu'il y a une fréquence assez importante chez les agriculteurs, cela peut être expliqué que cette catégorie de population sont exposés à des produits cancérigènes utilisé dans leurs métier exemples : les pesticides.

III.2.3 Le donnés cliniques :**III.2.3.1 Les manifestations cliniques (motif de consultation) :**

5.5% des patients atteints de MM de notre population ont comme signe clinique révélatrice de leurs maladie(motif de consultation) : les douleurs osseux ce qui en accord avec la totalité des études publiés :Une étude sénégalienne faite par **Seynabou Fal** ⁹⁵et ses collaborateurs , trouve que Au moment du diagnostic, les douleurs osseuses étaient notées dans 96.3% des pateints

Une autre étude faite par **Mohamed Younes et al(2014)**⁹⁹. Les manifestations cliniques révélatrices les plus fréquentes étaient les signes osseux 80% .

Kihyun Kimet al (2014)⁹⁶ Les circonstances de découverte étaient dominées par les douleurs osseuses (73.9% des cas)

Tableau 32: Comparaison des résultats Avec La littérature .

Auteurs	Pays	DO
A. Bouatay 2012	Tunisie	74.1%
Seynabou Fall 2017 ⁹⁵	Sénégal	96.3%
Kihyun Kim 2014 ⁹⁶	Chine	74.6%
Kihyun Kim 2014 ⁹⁶	Hong Kong	73.9%
Kihyun Kim 2014 ⁹⁶	Japon	80%
Kihyun Kim 2014 ⁹⁶	Corée	67.3%
Nkiruka Nnonyelum 2016 ⁹⁸	Nigeria	74%
Mohamed Younes 2014 ⁹⁹	Tunisie	80%
Notre serie	Algérie	85.5%

III.2.3.2 Types de lésions radiologiques :

69% des patients atteints de MM qu'ont des lésions radiologiques, présentent une déminéralisation osseux, 54.10% présentent des lésions sous forme de géodes, ce qui raproche de ce qu'est publier par **Seynabou Fall** ⁹⁵ **S. Elherrar et al (voire le tableau 33) .**

Tableau 33: Comparaison des résultats avec la littérature .

Auteurs	Pays	Déminéralisation osseuse	Géodes
A. Bouatay 2012	Tunisie		50%
Seynabou Fall 2017	Sénégal	55.9%	88.1%
Notre série	Algerie	69.65%	54.1%

III.2.3.3 Anémie :

Une anémie modérée (taux Hb 8-10g/dl) était majoritaire dans 72% des cas , cette fréquence est proche de celle rapportée par **Kihyun Kim 2014 Chine** 62.6%, **Kihyun Kim 2014 Corée**58.19% ,elle était normochrome normocytaire cela est en rapport avec le mécanisme pathologique de l'anémie associée au MM inhibition de l'érythropoïèse (envahissement médullaire).

Tableau 34: Comparaison des résultats avec la littérature .

Auteurs	Pays	Anémie modère 8-10g/dl	Sévère <8g/dl
A. Bouatay 2012	Tunisie	37%	
Murielle Roussel 2021 ⁹⁴	France	6%	
Kihyun Kim 2014 ⁹⁶	Chine	62.6%	
Kihyun Kim 2014 ⁹⁶	Hong Kong	55.8%	
Kihyun Kim 2014 ⁹⁶	Japon	53.8%	
Kihyun Kim 2014 ⁹⁶	Corée	58.19%	
Nkiruka Nnonyelum 2016 ⁹⁸	Nigeria		77%
Mohamed Younes 2014 ⁹⁹	Tunisie	47%	
Notre série	Algérie	72%	27%

III.3.3.4 Les données immunologiques :**III.3.3.4.1 Résultats de L'EDP :****Pic monoclonale :**

Nos études ont montré que l'aspect monoclonal était la plus fréquente avec un pourcentage de 84,17%

Les résultats de l'immunofixation sérique :

L'IgG était L'immunoglobuline monoclonale la plus dominante dans notre série, avec une prédominance de l'IgG Kappa (39%) des cas que lambda.

Ces résultats se rapprochent de ceux rapportés dans d'autres études l'exemple de **Seynabou Fall 2017**⁹⁵ qui ont publié que 'un aspect monoclonal était noté dans 68.9% des cas. L'immunoglobuline monoclonale était une IgGK dans 65%.

Tableau 35: Comparaison des résultats avec la littérature .

Auteurs	Pays	Pic monoclonal	IgGK
A. Bouatay 2012 ⁹³	Tunisie	75%	61.8%
Murielle Roussel 2021 ⁹⁴	France	67.5%	67.5%
Seynabou Fall 2017	Sénégal	68.9%	65%
Kihyun Kim 2014 ⁹⁶	Chine	50.4%	
Kihyun Kim 2014 ⁹⁶	Hong Kong	48.5%	
Kihyun Kim 2014 ⁹⁶	Japon	58.8%	
Kihyun Kim 2014 ⁹⁶	Corée	48.6%	
Mohamed Younes 2014 ⁹⁹	Tunisie	57%	
Notre serie	Algérie	84.17%	39%

III.3.3.4.2 Résultat de l'électrophorèse urinaire :

Pour le PBJ nous remarquons que l'absence des PBJ (-) était majoritaire avec un pourcentage 53% des cas , ce qui est en accord avec ce qui est publié dans la littérature : **Nkiruka Nnonyelum 2016.(PBJ -)**⁹⁸ (35.3%) ,PBJ +64.7%

Tableau 36: Comparaison des résultats avec la littérature .

Auteurs	Pays	PBJ +	PBJ -
Nkiruka Nnonyelum 2016 ⁹⁸	Nigeria	35.3%	64.7%
Notre série	Algérie	47%	53%

III.3.4.3 La plasmocytose médullaire :

Notre population a été caractérisée par une prédominance de la plasmocytose médullaire PM >30 par un pourcentage 50%.

Ces résultats sont en concordance avec les données de la littérature : : **A. Bouataya, et al** ont montré une fréquence élevée de PM > 30 % par un 50% des cas.

Tableau 37: Comparaison des résultats avec la littérature .

Auteurs	Pays	PM 10-30%	Sup 30%
A. Bouatay 2012 ⁹³	Tunisie	26%	50%
Murielle Roussel 2021 ⁹⁴	France	19.5%	
Kihyun Kim 2014 ⁹⁶	Chine	51.6%	36.8%
Kihyun Kim 2014 ⁹⁶	Hong Kong	42.2%	35.9%
Kihyun Kim 2014 ⁹⁶	Japon	55.6%	35.9%
Kihyun Kim 2014 ⁹⁶	Corée	35.9%	45.3%
Nkiruka Nnonyelum 2016 ⁹⁸	Nigeria	28.5%	
Notre série	Algérie	45%	50%

III.3.3.4.4 La survie :

La majorité des patients ont été recrutés au stade 3 de la classification pronostique de Salmon et Durie mauvais pronostic. Cela est en accord avec la littérature **Mohamed Younes et al** qui ont rapporté également 64% des cas, **Nkiruka Nnonyelum et al 2016** 91.3% des cas.

Dans notre étude cette prédominance serait liée probablement au retard de diagnostic .

La moyenne de survie est de 28.29 mois elle est proche de la littérature **Mohamed Younes** qui est 34 mois.

Tableau 38: Comparaison des résultats Avec La Littérature .

Auteurs	Pays	Stade III	Stade II	Survie (mois)
A. Bouatay 2012 ⁹³	Tunisie	31.1%		10

Murielle Roussel 2021 ⁹⁴	France	48% 2	48%	60.5
Seynabou Fall 2017	Sénégal	59.4%		
Kihyun Kim 2014 ⁹⁶	Chine	44%		
Kihyun Kim 2014 ⁹⁶	Hong Kong	50.7%		
Kihyun Kim 2014 ⁹⁶	Japon		45.8%	
Kihyun Kim 2014 ⁹⁶	Corée		36.8%	
Nkiruka Nnonyelum 2016 ⁹⁸	Nigeria	91.3%		7.4
Mohamed Younes 2014 ⁹⁹	Tunisie	64%		34
Notre serie	Algérie	58.8%	16.38%	28

III.2.4 L'étude analytique :

III.2.4.1 La corrélation entre la plasmocytose médullaire et la calcémie :

D'après le test statistique de corrélation réalisé sur nos données de patients sur la plasmocytose médullaire et la calcémie, a confirmé l'existence d'une relation significative entre ces deux paramètres, et ces résultats est en accord avec les données de la littérature :

IL6 est le facteur de croissance cellulaire et de survie le plus connu, sa sécrétion est régulée par les plasmocytes tumoraux, il a un rôle majeur dans l'hyper-résorption osseuse ; donc une augmentation de la PM provoque des lésions ostéolytiques avec une augmentation de la calcémie. ^{42 51}

III.2.4.2 La corrélation entre la PM et l'hémoglobine :

On a trouvé une relation significative entre la PM et l'hémoglobine, avec une corrélation négative, et cette résultat est en accord avec les données de la littérature :

De multiple mécanismes peuvent expliquer l'anémie durant le MM, et l'un des principale de ces mécanismes est l'infiltration plasmocytaire médullaire massive. ⁵⁴

III.2.4.3 Corrélation entre la PM et la créatinine :

Il existe une corrélation positive entre la PM et la créatinine, d'après le test statistique de corrélation, et cette résultat est en accord avec les données de la littérature :

L'IR (augmentation de la créatinémie), est une complication majeure du MM, qui dus principalement à la présence de cylindres de CL monoclonales au niveau de la lumière du tubule distal, qui s'observe au cour de MM à forte masse tumorale (infiltration plasmocytaire massive).⁵²

III.2.4.4 Le suivie des patients :

Lors de suivi des patients, et la comparaison de l'évolution des marqueurs immunologiques (CCM, R IM/N IM), et le principal facteur de pronostic, qu'est l'albumine, on peut dire qu'il existe une relation entre eux, ce qui confirme leurs importances dans l'évaluation de l'état des patients.

Conclusion :

Conclusion :

Conclusion :

Notre étude rétrospective et prospective sur 2717 patients algériens diagnostiqués MM, selon les critères de IMGW en 2014, au niveau de CHU de Blida, à révéler les caractéristiques régionales de notre population d'étude et qui sont en accord avec les données décrites par de nombreuses séries de la littérature.

Le MM est devenu de plus en plus fréquent au cours de ces dernières années, il touche majoritairement les sujets âgés, pour notre étude l'âge moyen était de 66.1 ans, avec absence de prédominance de sexe (sexe ratio 0.93).

Il reste une maladie incurable, mais un diagnostic précoce et un suivi immuno-clinique en continue, ainsi la découverte des nouvelles thérapies permettent d'améliorer la qualité de vie des patients.

Le diagnostic repose sur une stratégie bien définie, combine entre des examens cliniques, radiologique, ainsi que des différents examens immunologiques et biologiques, ces derniers permettent la mise en évidence et l'identification de CM. Le CM de type IgGK est le plus répondu dans notre série d'étude, avec un pourcentage de 39%.

La majorité des patients de notre population présentent comme signe clinique révélateur de leurs maladie (motif de consultation) : des DO avec un pourcentage de 85.5%.

L'étude analytique de nos paramètres a prouvé l'existence d'une corrélation significative entre les paramètres immunologiques (la CCM, PM) et les paramètres biologiques (la calcémie, l'hémoglobine, la créatinine, les plaquettes), ce qui bien explique l'importance de ces paramètres pour le bon suivi des patients, ainsi d'évaluer leurs réponses au traitement.

Références Bibliographiques

Références bibliographiques

1. Armoiry X, Moreau P, Aulagner G. Prise en charge du myélome multiple : traitement standard et nouveautés thérapeutiques. Published 2007. Accessed May 26, 2023. <https://www.semanticscholar.org/paper/Prise-en-charge-du-my%C3%A9lome-multiple-%3A-traitement-et-Armoiry-Moreau/4757fc4f7b69c42ebc20d5f77fafcaf2a8e0d8bf>
2. Defossez: Estimations nationales de l'incidence... - Google Scholar. Accessed May 26, 2023. https://scholar.google.com/scholar_lookup?title=Estimations%20nationales%20de%20l%27E2%80%99incidence%20et%20de%20la%20mortalit%C3%A9%20par%20cancer%20en%20France%20m%C3%A9ropolitaine%20entre%201990%20et%202018.%20%C3%89tude%20%C3%A0%20partir%20des%20registres%20des%20cancers%20du%20r%C3%A9seau%20Francim.%20R%C3%A9sultats%20pr%C3%A9liminaires&author=G.%20Defossez&publication_year=2018
3. Manier S, de Charette de la Contrie M, Hieulle J, Daniel A, Facon T. Myélome multiple : des critères diagnostiques et pronostiques renouvelés et de forts espoirs thérapeutiques. *Presse Médicale*. 2019;48(7, Part 1):825-831. doi:10.1016/j.lpm.2019.07.023
4. Myélome multiple - Hématologie et oncologie. Édition professionnelle du Manuel MSD. Accessed May 26, 2023. <https://www.msdmanuals.com/fr/professional/h%C3%A9matologie-et-oncologie/troubles-plasmocytaires/my%C3%A9lome-multiple>
5. Vrancken L (1, 2), Lejeune M (2), Pirotte M (1, 2), Duray E (2), Köse M (2), Beguin Y (1, 2), Caers J (1, 2). Le myélome multiple : un tour d'horizon des nouveautés dans sa biologie et son traitement. *82 Rev Med Liege 2021*. Published online 2021:482-483-484-485-486-487-488.
6. Daniel. Fondation Française pour la Recherche contre le Myélome et les Gammopathies. Fondation de France. Published September 13, 2021. Accessed February 1, 2023. <https://www.fondationdefrance.org/fr/annuaire-des-fondations/fondation-francaise-pour-la-recherche-contre-le-myelome-et-les-gammopathies>
7. Elmataoui A, Adile T, Gozlani I. Les gammopathies monoclonales : actualités physiopathologiques et classification. https://www.researchgate.net/publication/352159449_Les_gammopathies_monoclonales_actualites_physiopathologiques_et_classification. Published June 2021.
8. Grosbois B, Decaux O, Guenet L, Goasguen J, Jégo P. Nosologie et prise en charge des gammopathies monoclonales. *Bull Académie Natl Médecine*. 2009;193(5):1069-1087. doi:10.1016/S0001-4079(19)32498-7
9. PasseportSanté : Actualité Santé, Alimentation, Exercice, Gestion Du Stress. <https://www.passeportsante.net/>. Accessed February 1, 2023. <https://www.passeportsante.net/>
10. classification oms 2016 hémopathies malignes. Bing. Accessed May 22, 2023. <https://www.bing.com:9943/images/search?q=classification+oms+2016+hémopathies+malignes&FORM=HDRSC3>
11. Michaux JL. Myélome multiple : introduction. *Bull Académie Natl Médecine*. 2018;202(5):919-922. doi:10.1016/S0001-4079(19)30257-2

12. Otto Kahler. In: *Wikipédia*. ; 2022. Accessed February 26, 2023. https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Otto_Kahler&oldid=190429537
13. Brian GM, Durie MD. Revue concise de la maladie et des options thérapeutiques Myélome multiple | Cancer de la moelle osseuse. Published online 2016. [file:///C:/Users/Hp/Desktop/m%C3%A9moire%202022/2016-IMF-Revue-Concise%20\(1\).pdf](file:///C:/Users/Hp/Desktop/m%C3%A9moire%202022/2016-IMF-Revue-Concise%20(1).pdf)
14. Vrancken L, Lejeune M, Pirotte M, et al. Le myélome multiple : un tour d'horizon des nouveautés dans sa biologie et son traitement. Published online 2021. <file:///C:/Users/Hp/Desktop/m%C3%A9moire%202022/450.pdf>
15. Myélome multiple : état des lieux en Algérie et nouvelles perspectives. [vitamedz.com](http://www.vitamedz.com). Accessed February 26, 2023. <https://www.vitamedz.com/fr/Algerie/myelome-multiple-etat-des-lieux-319693-Articles-0-0-1.html>
16. Oran : 10e Congrès maghrébin d'hématologie. [vitamedz.com](http://www.vitamedz.com). Accessed February 26, 2023. <https://www.vitamedz.com/fr/Algerie/oran-10e-congres-maghrebin-d-hematologie-1930268-Articles-0-0-1.html>
17. Cancer today. Accessed February 26, 2023. <http://gco.iarc.fr/today/home>
18. SEER*Explorer. Accessed February 26, 2023. <https://seer.cancer.gov/statistics-network/explorer/index.html>
19. Lee S. Statistiques canadiennes sur le cancer. Société canadienne du cancer. Accessed February 26, 2023. <https://cancer.ca/fr/research/cancer-statistics/canadian-cancer-statistics>
20. Recommandations Myélome multiple. VIDAL. Accessed February 26, 2023. <https://www.vidal.fr/maladies/recommandations/myelome-multiple-4027.html>
21. InfoCancer - ARCAGY-GINECO - Bienvenue sur notre site. Accessed February 26, 2023. <http://www.arcagy.org/infocancer/>
22. Cowan AJ, Allen C, Barac A, et al. Global Burden of Multiple Myeloma: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *JAMA Oncol*. 2018;4(9):1221-1227. doi:10.1001/jamaoncol.2018.2128
23. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2018;68(6):394-424. doi:10.3322/caac.21492
24. Causes et facteurs de risque du myélome multiple. Fmedic. Published December 16, 2021. Accessed February 26, 2023. <http://fmedic.org/causes-et-facteurs-de-risque-du-myelome-multiple>
25. Chretien ML, Corre J, Lauwers-Cances V, et al. Understanding the role of hyperdiploidy in myeloma prognosis: which trisomies really matter? *Blood*. 2015;126(25):2713-2719. doi:10.1182/blood-2015-06-650242
26. Kumar S, Kaufman JL, Gasparetto C, et al. Efficacy of venetoclax as targeted therapy for relapsed/refractory t(11;14) multiple myeloma. *Blood*. 2017;130(22):2401-2409. doi:10.1182/blood-2017-06-788786

27. Cleyngen A, Samur M, Perrot A, et al. Variable BCL2/BCL2L1 ratio in multiple myeloma with t(11;14). *Blood*. 2018;132(26):2778-2780. doi:10.1182/blood-2018-09-876433
28. Corre J. Cytogénétique et génétique moléculaire du myélome multiple. Published online 2020. file:///C:/Users/Hp/Desktop/m%C3%A9moire%202022/G%C3%A9n%C3%A9tique.pdf
29. Walker BA, Mavrommatis K, Wardell CP, et al. Identification of novel mutational drivers reveals oncogene dependencies in multiple myeloma. *Blood*. 2018;132(6):587-597. doi:10.1182/blood-2018-03-840132
30. H AL, M A, P M, et al. Genetic abnormalities and survival in multiple myeloma: the experience of the Intergroupe Francophone du Myélome. *Blood*. 2007;109(8). doi:10.1182/blood-2006-08-040410
31. Myélome multiple - Swiss Medical Forum. studylibfr.com. Accessed February 26, 2023. <https://studylibfr.com/doc/647511/my%C3%A9lome-multiple---swiss-medical-forum>
32. Masson E. Myélome multiple. EM-Consulte. Accessed February 26, 2023. <https://www.em-consulte.com/article/13383/myelome-multiple>
33. Parslow TG, Stites DP, Terr AI, Imboden JB. *Medical Immunology*. McGraw-Hill Education; 2001.
34. PDQ Adult Treatment Editorial Board. Plasma Cell Neoplasms (Including Multiple Myeloma) Treatment (PDQ®): Health Professional Version. In: *PDQ Cancer Information Summaries*. National Cancer Institute (US); 2002. Accessed May 9, 2023. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK65924/>
35. Gj M, Ba W, Fe D. The genetic architecture of multiple myeloma. *Nat Rev Cancer*. 2012;12(5). doi:10.1038/nrc3257
36. Nakamura K, Smyth MJ, Martinet L. Cancer immunoediting and immune dysregulation in multiple myeloma. *Blood*. 2020;136(24):2731-2740. doi:10.1182/blood.2020006540
37. Podar K, Chauhan D, Anderson KC. Bone marrow microenvironment and the identification of new targets for myeloma therapy. *Leukemia*. 2009;23(1):10-24. doi:10.1038/leu.2008.259
38. Hideshima T, Mitsiades C, Tonon G, Richardson PG, Anderson KC. Understanding multiple myeloma pathogenesis in the bone marrow to identify new therapeutic targets. *Nat Rev Cancer*. 2007;7(8):585-598. doi:10.1038/nrc2189
39. Fairfield H, Falank C, Avery L, Reagan MR. Multiple myeloma in the marrow: pathogenesis and treatments. *Ann N Y Acad Sci*. 2016;1364(1):32-51. doi:10.1111/nyas.13038
40. Groen RWJ, de Rooij MFM, Kocemba KA, et al. N-cadherin-mediated interaction with multiple myeloma cells inhibits osteoblast differentiation. *Haematologica*. 2011;96(11):1653-1661. doi:10.3324/haematol.2010.038133
41. Silbermann R, Roodman GD. Myeloma bone disease: Pathophysiology and management. *J Bone Oncol*. 2013;2(2):59-69. doi:10.1016/j.jbo.2013.04.001

42. Thèse 08 Juin 2018 | PDF | Myélome multiple | Interleukine 6. Scribd. Accessed February 28, 2023. <https://fr.scribd.com/document/484235059/These-08-juin-2018>
43. Sprynski AC, Hose D, Caillot L, et al. The role of IGF-1 as a major growth factor for myeloma cell lines and the prognostic relevance of the expression of its receptor. *Blood*. 2009;113(19):4614-4626. doi:10.1182/blood-2008-07-170464
44. De Bruyne E, Bos TJ, Schuit F, et al. IGF-1 suppresses Bim expression in multiple myeloma via epigenetic and posttranslational mechanisms. *Blood*. 2010;115(12):2430-2440. doi:10.1182/blood-2009-07-232801
45. Xiu Yi Song. Etude des évènements génétiques associés à l'évolution du myélome multiple avec t(4;14). Published online March 16, 2018. Accessed February 12, 2023. file:///C:/Users/Hp/Desktop/m%C3%A9moire%202022/SONG_XiuYi_2_va_20170104.pdf
46. The fibroblast growth factors in multiple myeloma | Semantic Scholar. Bing. Accessed March 1, 2023. <https://www.bing.com/search?q=The+fibroblast+growth+factors+in+multiple+myeloma+|+Semantic+Scholar&form=ANNTH1&refig=06c7604b7fe445acab8c61eb55c1f1a7>
47. Ramakrishnan V, D'Souza A. Signaling Pathways and Emerging Therapies in Multiple Myeloma. *Curr Hematol Malig Rep*. 2016;11(2):156-164. doi:10.1007/s11899-016-0315-4
48. Chen E, Staudt LM, Green AR. Janus kinase deregulation in leukemia and lymphoma. *Immunity*. 2012;36(4):529-541. doi:10.1016/j.immuni.2012.03.017
49. Myélome multiple Physiopathologie - MedixDZ. Accessed March 1, 2023. <https://www.medixdz.com/cours/myelome-multiple-physiopathologie.php>
50. Elgueta R, De Vries VC, Noelle RJ. The immortality of humoral immunity: Long-lived humoral immunity. *Immunol Rev*. 2010;236(1):139-150. doi:10.1111/j.1600-065X.2010.00924.x
51. Roux S. L'os du myélome multiple : physiopathologie. *Rev Rhum Monogr*. 2017;84(2):181-186. doi:10.1016/j.monrhu.2016.09.004
52. Eric Moumas¹, Christophe Sirac², Sébastien Delbès¹, et al. Atteintes rénales au cours du myélome multiple et des gammopathies monoclonales. Published online September 2011. doi:<https://www.jle.com/10.1684/hma.2011.0636>
53. S. Manier , X. Leleu*. Myélome multiple : diagnostic clinique et perspective de traitement. Recommandations de l'International Myeloma Working Group (IMWG). Published online April 17, 2011.
54. le professeur Norbert I, le professeur Marc M. *Hématologie Réussir ses ECNI Les cours officiel + entrainements types corrigés + recommandations en lignes*. 3 eme Edition. Elsevier Masson; 2018.
55. Armoiry X, Aulagner G. Chapitre27 - Myélome multiple. In: Association nationale des enseignants de pharmacie clinique, ed. *Pharmacie Clinique Pratique en Oncologie*. Elsevier Masson; 2016:225-236.e3. doi:10.1016/B978-2-294-73488-5.00027-5

56. James R. Berenson, MD. Institute for Myeloma & Bone Cancer Research. Accessed July 8, 2023. <https://imbcr.org/team/james-r-berenson-md/>
57. Le myélome multiple : points clés - Comprendre le myélome multiple. Accessed May 19, 2023. <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Comprendre-le-myelome-multiple/Points-cles>
58. www.vidal.fr. Bing. Accessed May 19, 2023. <https://www.bing.com/search?q=www.vidal.fr&form=ANNT11&refig=448bd7d81c664b079779de8f7abfa86b>
59. Multiple Myeloma. Accessed May 19, 2023. <https://www.cancer.org/cancer/types/multiple-myeloma.html>
60. ARCAGY GINECO. Accessed May 19, 2023. <https://www.arcagy.org/search?s=mu%C3%A9lome+multiple>
61. Illustrations par François LEMOEL - Ed' Innov Sante. Bing. Accessed May 19, 2023. <https://www.bing.com:9943/search?q=illustrations+par+François+LEMOEL+-+Ed%27+Innov+Sante&form=ANNT11&refig=cd10c8c702cb45c9b7e8a546cd94033e>
62. Rudhiram Hematology Clinic Doctors List - Surat. Sehat. Accessed May 19, 2023. <https://www.sehat.com/doctors-list/rudhiram-hematology-clinic-surat>
63. Bruns I, Cadeddu RP, Brueckmann I, et al. Multiple myeloma-related deregulation of bone marrow-derived CD34 + hematopoietic stem and progenitor cells. *Blood*. 2012;120(13):2620-2630. doi:10.1182/blood-2011-04-347484
64. Plasma Cell Neoplasms (Including Multiple Myeloma) Treatment (PDQ®)—Patient Version - NCI. Published December 5, 2023. Accessed May 19, 2023. <https://www.cancer.gov/types/myeloma/patient/myeloma-treatment-pdq>
65. Myélome multiple - Symptômes. Medipedia. Accessed May 19, 2023. <https://medipedia.be/fr/myelome-multiple/symptomes>
66. Castillo JJ. Plasma Cell Disorders. *Prim Care*. 2016;43(4):677-691. doi:10.1016/j.pop.2016.07.002
67. Hargreaves RM, Lea JR, Griffiths H, et al. Immunological factors and risk of infection in plateau phase myeloma. *J Clin Pathol*. 1995;48(3):260-266. doi:10.1136/jcp.48.3.260
68. Fouquet G, Guidez S, Herbaux C, Demarquette H, Leleu X. Myélome multiple indolent. *Rev Médecine Interne*. 2014;35(4):243-249. doi:10.1016/j.revmed.2013.08.004
69. Hadadi K, Hommadi M, Belemlih M, et al. Plasmocytome solitaire osseux : expérience du service de radiothérapie de l'hôpital militaire d'instruction Mohammed-V de Rabat (Maroc). *Cancer/Radiothérapie*. 2019;23(8):867-873. doi:10.1016/j.canrad.2019.06.013
70. Guenet L, Decaux O, Lechartier H, Ropert M, Grosbois B. Intérêt du dosage des chaînes légères libres d'immunoglobulines sériques pour le diagnostic et le suivi des gammopathies monoclonales. *Rev Médecine Interne*. 2007;28(10):689-697. doi:10.1016/j.revmed.2007.04.010

71. Abstracts / Revue du Rhumatisme 73 (2006) 1089–125 , service de rhumatologie , centre hospitalier universitaire ,Nantes , France . Published online 2006:1216.
72. Myélome multiple ou maladie de Kahler : Circonstances de découverte. Accessed May 19, 2023. <https://www.medinfos.com/principales/fichiers/pm-hem-kahler3.shtml>
73. Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A, et al. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *Lancet Oncol.* 2014;15(12):e538-e548. doi:10.1016/S1470-2045(14)70442-5
74. Subscribe to La Revue de Médecine Interne - 0248-8663. Accessed May 19, 2023. <https://www.elsevier.com/journals/la-revue-de-medecine-interne/0248-8663/subscribe>
75. Martellosio JP, Leleu X, Roblot P, Martin M, Puyade M. Dosage des chaînes légères libres : indications et méthodes. *Rev Médecine Interne.* 2019;40(5):297-305. doi:10.1016/j.revmed.2019.01.005
76. Fuzibet PJG. Synthèse d'intervention de la réunion du laboratoire BARLA du mercredi 20 Avril 2016 à Nice.
77. Institut National du cancer. Tumeur maligne, affection maligne du tissu lymphatique ou hématopoïétique Myélome multiple GUIDE - AFFECTION DE LONGUE DURÉE. Published online December 2010. Accessed March 25, 2023. file:///C:/Users/Hp/Desktop/m%C3%A9moire%202022/ald_30_gm_myelome_vf.pdf
78. Le diagnostic du myélome multiple - Comprendre le myélome multiple. Accessed May 24, 2023. <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Comprendre-le-myelome-multiple/Diagnostic>
79. Touzeau C, Moreau P. Imagerie du myélome multiple. *J Radiol Diagn Interv.* 2013;94(2):196-198. doi:10.1016/j.jradio.2012.12.001
80. Xavier Leleu, Thierry Facon. Mieux comprendre le myélome . Accessed March 15, 2023. file:///C:/Users/Hp/Desktop/m%C3%A9moire%202022/Mieux_comprendre_le_myelome.pdf
81. Atkin C, Reddy-Kolanu V, Drayson MT, Sapey E, Richter AG. The prevalence and significance of monoclonal gammopathy of undetermined significance in acute medical admissions. *Br J Haematol.* 2020;189(6):1127-1135. doi:10.1111/bjh.16487
82. Lee S. Canadian Cancer Statistics. Canadian Cancer Society. Accessed May 24, 2023. <https://cancer.ca/en/research/cancer-statistics/canadian-cancer-statistics>
83. Kastiris E, Terpos E, Roussou M, et al. Evaluation of the Revised International Staging System in an independent cohort of unselected patients with multiple myeloma. *Haematologica.* 2017;102(3):593-599. doi:10.3324/haematol.2016.145078
84. Kumar SK, Dispenzieri A, Lacy MQ, et al. Continued improvement in survival in multiple myeloma: Changes in early mortality and outcomes in older patients. *Leukemia.* 2014;28(5):1122-1128. doi:10.1038/leu.2013.313

85. Lee S. Traitement ciblé du myélome multiple. Société canadienne du cancer. Accessed May 24, 2023. <https://cancer.ca/fr/cancer-information/cancer-types/multiple-myeloma/treatment/targeted-therapy>
86. Thierry FACON *. Guérison du myélome multiple : un objectif envisageable à court terme ? Published online May 22, 2018. Accessed April 20, 2023. <file:///C:/Users/Hp/Desktop/m%C3%A9moire%202022/traite%204.pdf>
87. Les traitements médicamenteux - Prise en charge. Accessed May 24, 2023. <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Comprendre-le-myelome-multiple/Prise-en-charge/Les-traitements-medicamenteux>
88. Lemal R, Ravinet A, Moluçon-Chabrot C, Bay JO, Guièze R. Les inhibiteurs des histone-désacétylases en onco-hématologie. *Bull Cancer (Paris)*. 2011;98(8):867-878. doi:10.1684/bdc.2011.1409
89. Girard J. ▷Que sont les agents de chimiothérapie alkylants ? ✓ lizengo.fr - 【 2023 】 . lizengo.fr. Accessed May 24, 2023. <https://lizengo.fr/faq/que-sont-les-agents-de-chimiotherapie-alkylants/>
90. Vrancken L, Muller J, Lejeune M, et al. Nouveautés dans la prise en charge du myélome. *Rev Med Suisse*. 2018;615:1438-1442.
91. <http://www.telemedecine-alsace.fr/> myélome multiple. Bing. Accessed July 8, 2023. <https://www.bing.com/search?q=http%3A%2F%2Fwww.telemedecine-alsace.fr%2F+my%C3%A9lome+multiple&qs=n&form=QBRE&sp=-1&ghc=1&lq=0&pq=http%3A%2F%2Fwww.telemedecine-alsace.fr%2F+my%C3%A9lome+multiple&sc=7-51&sk=&cvid=70BE44D697474B3BAB763D4DFE480814&ghsh=0&ghacc=0&ghpl=>
92. Khalid Serraj, Siham Hamaz, Habiba Alaoui, Olivier Keller, Rachel Morot, Emmanuel Andrès. médecine ISSN n° 1264 - 6520 thérapeutique Incontournables de l'EHA 2015 Traitement du myélome multiple Syndrome d'apnées obstructives du sommeil Hypertension artérielle pulmonaire Hépatite virale C Hyperferritinémie Stéthoscopes électroniques. Published online 2015.
93. Bouatay A, Hizem S, Ben Youssef Y, et al. Myélome multiple : aspect clinique, diagnostic biologique et pronostic. *Immuno-Anal Biol Spéc*. 2013;28(1):30-35. doi:10.1016/j.immbio.2012.09.001
94. Roussel M, Lauwers-Cances V, Wuilleme S, et al. Up-front carfilzomib, lenalidomide, and dexamethasone with transplant for patients with multiple myeloma: the IFM KRd final results. *Blood*. 2021;138(2):113-121. doi:10.1182/blood.2021010744
95. Fall S, Dieng F, Diouf C, Djiba B, Ndao AC, Ndiaye FSD. Profil diagnostique et évolutif du myélome multiple au Sénégal: étude monocentrique de 2005 à 2016. *Pan Afr Med J*. 2017;27:262. doi:10.11604/pamj.2017.27.262.13164

96. Kim K, Lee JH, Kim JS, et al. Clinical profiles of multiple myeloma in Asia-An Asian Myeloma Network study. *Am J Hematol*. 2014;89(7):751-756. doi:10.1002/ajh.23731
97. M. Puyadea, F. Guilhot b, G. Defossezc, P. Ingrandd. service de médecine interne/onco-hématologie et thérapie cellulaire, CHU de Poitiers, Poitiers, France b Cic-802, service d'onco-hématologie et thérapie cellulaire, CHU de Poitiers, Poitiers, France c Registre des cancers, CHU de Poitiers, Poitiers, France d Registre des cancers, Cic802, CHU de Poitiers, Poitiers, France2013.2013.
98. Nnonyelum ON, Anazoeze MJ, Eunice NO, et al. Multiple myeloma in Nigeria: a multi-centre epidemiological and biomedical study. *Pan Afr Med J*. 2015;22:292. doi:10.11604/pamj.2015.22.292.7774
99. Younes M, Hachfi H, Hammouda F, et al. Les facteurs pronostiques de survie au cours du myélome multiple. *Tunis Med*. 2014;92.

ANNEXES

Annexe 01:

FICHE DE RENSEIGNEMENTS POUR LES PATIENTS ATTEINTS DE MYELOME MULTIPLE

1. Donnés socio-professionnelles:

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

2. Donnés Cliniques:

- ✓ **Les antécédants:**
- ✓ **Les signes cliniques** (motif de consultation) :
 - Type de douleurs osseux :
 - Type d'anémie :
- ✓ **Les signes radiologiques :**

3. Donnés immunologiques :

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

- Présence.
- Absence.
- Indéterminé

✓ **Immun typage sérique :**

- IgG
- IgA
- IgD
- IgM
- IgE
- Indéterminé
- Kappa
- Lambda

✓ **La protéinurie de Bence Jonce :**

- Présence.
- Absence.
- Indéterminé .

✓ **Le dosage des immunoglobulins:**

IgA:

IgG:

IgM:

✓ **Le rapport FLC:**

✓ **Le rapport Im/n Im :**

✓ **La plasmocytose médullaire :**

Annexe 02 : des photos illustratives .

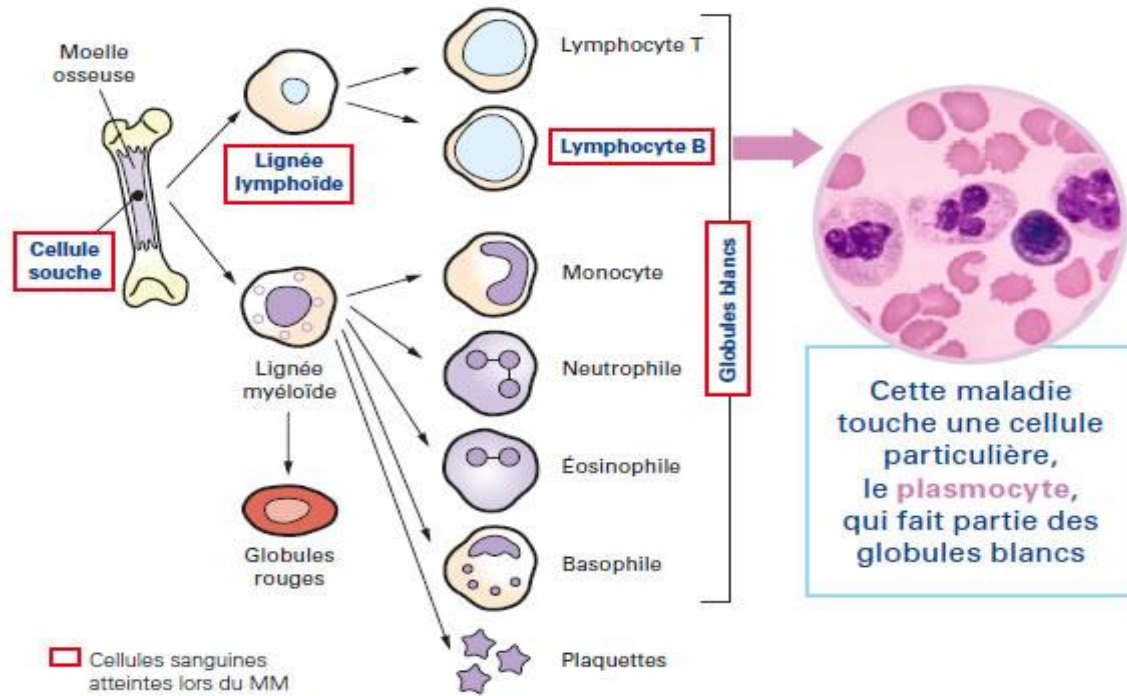


Figure : schéma montre le type de cellules sanguines atteints au cour de MM.

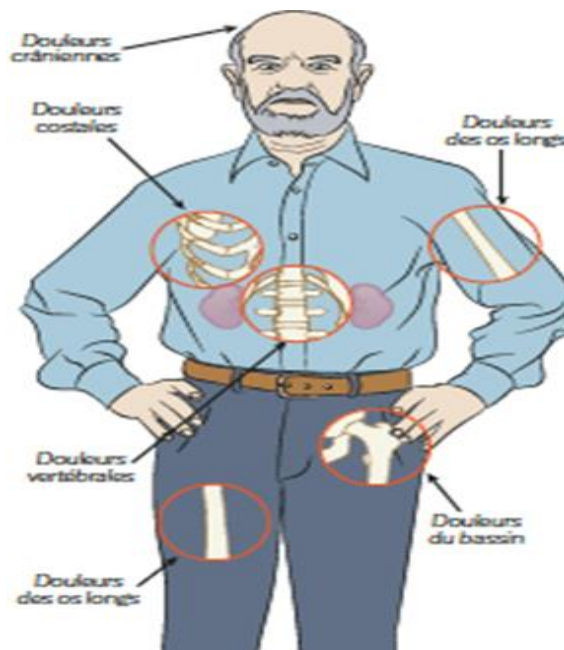


Figure : la localisation des douleurs osseux .



Figure : œdème des membres inférieures

Annexe 03 :

➤ les molécules utilisés dans le traitement de MM :

Le **bortézomib (Velcade)** : est un inhibiteur du protéasome employé pour traiter le myélome multiple. Il est habituellement administré une fois par semaine par injection sous la peau (sous-cutanée) ou parfois dans une veine (intraveineuse).

On peut utiliser le bortézomib seul ou l'associer aux médicaments suivants pour traiter le myélome multiple :

- protocole VMP – melphalan (Alkeran, L-PAM) et prednisone
- protocole VTD – thalidomide (Thalomid) et dexaméthasone
- protocole VRD – lénalidomide (Revlimid) et dexaméthasone
- protocole VTD-PACE – dexaméthasone, thalidomide, cisplatine (Platinol AQ), doxorubicine, cyclophosphamide et étoposide (Vepesid, VP 16) .⁸⁷

Le **carfilzomib (Kyprolis)** : est un inhibiteur du protéasome qui est parfois utilisé pour traiter un myélome multiple qui réapparaît ou qui ne répond plus au traitement. Le carfilzomib est habituellement administré plusieurs fois par mois sous la forme d'une injection dans une veine (intraveineuse). On administre le carfilzomib en association avec le lénalidomide et la dexaméthasone.⁸⁷

L'**ixazomib (Ninlaro)** :est un inhibiteur du protéasome qu'on emploie parfois pour traiter le myélome multiple quand les autres traitements ne sont pas efficaces. On l'administre sous la forme d'une pilule prise par la bouche. On associe l'ixazomib au lénalidomide et à la dexaméthasone.⁸⁷

La **thalidomide (Thalomid)** : est un médicament immunomodulateur et un agent antiangiogénique, c'est-à-dire qui empêche la formation de nouveaux vaisseaux sanguins dans une tumeur.⁸⁷

La thalidomide est administrée sous forme de pilule prise par la bouche. On peut l'administrer seule ou l'associer aux médicaments suivants pour traiter le myélome multiple :

- protocole MPT – melphalan et prednisone .
- protocole VTD – bortézomib et dexaméthasone .
- protocole DT-PACE – dexaméthasone, cisplatine, doxorubicine, cyclophosphamide et étoposide .
- protocole VTD-PACE – dexaméthasone, cisplatine, doxorubicine, cyclophosphamide, étoposide et bortézomib .⁸⁷

Le **lénalidomide (Revlimid)** : est un médicament immunomodulateur semblable à la thalidomide. Comme il est plus puissant que la thalidomide, ses effets secondaires ont tendance à être différents et pires. On administre le plus souvent du lénalidomide quand le myélome récidive ou ne réagit plus au traitement.⁸⁷

Le lénalidomide est administré sous forme de pilule prise par la bouche. On peut l'associer aux médicaments suivants pour traiter le myélome multiple :

- dexaméthasone
- protocole VRD – bortézomib et dexaméthasone
- protocole MPL – melphalan et prednisone

La **pomalidomide (Pomalyst)** :

est un autre médicament immunomodulateur semblable à la thalidomide et au lénalidomide. On peut l'associer à la dexaméthasone si le traitement à base de lénalidomide et de bortézomib n'a pas été efficace. La pomalidomide est administrée sous forme de pilule prise par la bouche.⁸⁷

Le **daratumumab (Darzalex)** :

On peut l'administrer avec du lénalidomide et de la dexaméthasone pour traiter les personnes ayant récemment reçu un diagnostic de myélome multiple qui sont incapables de recevoir une greffe de cellules souches.

On peut avoir recours au daratumumab pour traiter un myélome multiple qui réapparaît (rechute) ou qui ne répond plus à d'autres traitements.

On l'administre sous forme d'injection dans une veine (intraveineuse) chaque semaine au cours des 8 premières semaines, puis moins souvent jusqu'à ce que la maladie ne réponde plus au traitement.⁸⁷

L'isatuximab (Sarclisa) : est un anticorps monoclonal qu'on peut administrer pour traiter un myélome multiple qui réapparaît (rechute) ou qui ne répond plus à d'autres traitements.⁸⁷

L'élotuzumab (Empliciti) : est un anticorps monoclonal qu'on peut utiliser pour traiter le myélome multiple si un ou plus d'un traitement n'ont pas été efficaces.⁸⁷

Le melphalan est l'agent alkylant le plus couramment utilisé, il est administré soit par voie orale à faible dose en association avec d'autres médicaments soit par voie intraveineuses à forte dose avant l'autogreffe de cellules souches hématopoïétiques.

Le cyclophosphamide, un autre agent alkylant, peut être prescrit. Il est administré le plus souvent par perfusion intraveineuse avant l'autogreffe ou, plus rarement, par voie orale en association avec d'autres molécules.

➤ **La réponse au traitement :**

Les critères de réponse au traitement reposent habituellement sur l'appréciation de deux paramètres : l'évolution du taux sérique ou urinaire de la protéine monoclonale, et l'évolution de la plasmocytose médullaire.

- Réponse complète (RC) : en cas de disparition de la protéine monoclonale dans le sang et les urines et disparition de la plasmocytose médullaire .
- Réponse quasi complète (nRC ou nCR ou near complete response) : en cas de disparition de la protéine monoclonale et une plasmocytose médullaire inférieure à 5 % .
- Très bonne réponse partielle (VGPR ou very good partial response) : en cas de diminution du pic sérique d'au moins 90 % et une plasmocytose médullaire inférieure à 5 % (non applicable aux myélomes à chaînes légères) .

- Réponse partielle (RP ou PR) : en cas de diminution de la protéine monoclonale et de la plasmocytose d'au moins 50 % .
- Réponse objective (RO ou OR) : en cas de diminution comprise entre 25 et 50 % (maladie stable).
- Absence de réponse : en cas de régression inférieure à 25 % ou de progression supérieure à 25 %;
- Progression ou maladie progressive : en cas de progression supérieure à 50 %.

Annexe 04: Démarche diagnostic

