

RÉPUBLIQUE ALGÉRIENNE DÉMOCRATIQUE ET POPULAIRE

MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR

ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

UNIVERSITÉ SAAD DAHLAB –BLIDA 1

FACULTÉ DE MÉDECINE

DÉPARTEMENT DE PHARMACIE



*Étude des facteurs pronostiques chez les
patients atteints du myélome multiple*

Mémoire d'exercice de fin d'études

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

Soutenu publiquement le : 16/07/2023

Présenté par :

- **LABBADLIA Aïa Chiraz**
- **HADJADJ Faiza**

Devant le jury composé de :

Président	Pr. CHERGUELAINÉ K	Maître assistant en immunologie
Examinatrice	Dr. REZGUI Imene	Assistante en immunologie
Encadrant	Pr. BOUDJELLA ML	Professeur en immunologie
Co-Encadrante	Pr. BENAZIZ O	Professeur en pharmacie galénique

Année Universitaire : 2022/2023

Remerciements et dédicaces

Remerciements

Nous remercions DIEU le tout puissant de nous avoir procuré courage, santé et volonté d'avancer dans la vie et briller dans les études.

Nous tenons à exprimer nos remerciements les plus vifs à notre encadreur **Pr. ML. BOUDJELLA**, nous avons eu le privilège de travailler parmi votre équipe et d'apprécier vos qualités et vos valeurs. Votre sérieux, votre compétence et votre sens du devoir nous ont énormément marqués. Veuillez trouver ici l'expression de notre respectueuse considération et notre profonde admiration pour toutes vos qualités scientifiques et humaines. Ce travail est pour nous l'occasion de vous témoigner notre profonde gratitude.

Nos profonds remerciements s'étendent également à notre Co-promotrice **Pr O. BEN AZIZ** pour son aide, ses efforts, ses encouragements et le temps qu'il nous a consacré,

Nous tenons à remercier **Pr K. Cherguelaine** pour l'intérêt qu'ils ont porté à notre étude et pour avoir fait l'honneur d'accepter de faire partie de notre jury et d'examiner notre travail.

Nous exprimons infiniment nos remerciements à notre examinatrice Dr I. REZGUI et Dr A. BENMIHOUB pour leurs sérieux et professionnalisme, de nous avoir aidé dans l'organisation de ce travail d'étude. Pour toutes les fois où nous vous avons sollicités, merci.

Nous remercions enfin toute l'équipe du laboratoire d'immunologie de l'unité hospitalière de Hassiba BEN BOUALI - BLIDA et particulièrement les résidents pour l'aide offerte et l'agréable ambiance de travail.

Dédicaces

C'est avec la plus grande émotion et la plus grande joie que je dédie ce modeste travail

À mes chers parents, exceptionnellement à ma mère, source de ma motivation, je voudrais vous remercier pour votre amour et votre générosité. Ce modeste travail est le fruit des sacrifices que vous avez déployés pour mon instruction, ma réussite et mon bien-être, aucune dédicace ne saurait exprimer l'amour et le respect que j'ai toujours eu pour vous. Puisse dieu vous accorder santé, une longue et heureuse vie.

À ma sœur et mes frères, pour leurs appuis et leurs encouragements, aucune expression ne pourrait résumer ma reconnaissance et mon amour à votre égard. Que dieu vous protège et vous offre un avenir plein de succès, bonheur du monde.

À mes fidèles amis qui ont toujours su me remonter le moral et être présent quand il le fallait.

À ma binôme Faiza, pour son sérieux et professionnalisme.

Que Dieu vous prête tous, une longue vie de bonheur, de santé et de prospérité.

Et enfin, j'ai une pensée toute particulière pour les personnes de mon entourage qui sont, ou qui ont été confrontées au cancer.

De Chiraz.

A mes très chers parents **Mohamed Hadjadj** et **Badea Chikh Touami**

Je ne saurais vous exprimer en quelques lignes toute ma reconnaissance pour les sacrifices consentis à mon égard, pour vos prières, pour les encouragements que vous n'avez cessés de me prodiguer.

A ma mère, à mon adorable mère, à celle qui est toujours présente et continue de l'être pour faire mon bonheur. Tes conseils ont toujours guidé mes pas vers la réussite et c'est grâce à tes prières que j'ai pu mener cette aventure jusqu'au bout. A mon très cher père, je te dois ce que je suis aujourd'hui et ce que je serai demain et je ferai toujours de mon mieux pour rester ta fierté et ne jamais te décevoir. Merci pour tout ce que tu as fait et feras encore pour moi. Ce travail est le fruit de votre soutien permanent. Chaque ligne de cette thèse chaque mot et chaque lettre vous exprime la reconnaissance, le respect, l'estime et le merci d'être mes parents. J'espère ne jamais vous décevoir et d'être toujours à la hauteur de ce que vous attendez de moi. Que Dieu vous préserve et vous accorde santé, bonheur et longue vie pour vous demeuriez le phare qui guide et illumine mon chemin.

A mes très chères sœurs **Chaima** et **Nafissa** et **Iness**, à mon frère **Soheib**

A travers ce travail je vous exprime toute mon affection mon attachement et mon amour éternel. Que Dieu vous prête un bon avenir plein de bonheur et de réussite. Puisse l'amour et la fraternité nous unissent à jamais.

A ma grande mère **Nafissa** et mon grand-père **Djaafer**

Aucune expression ne pourrait exprimer à sa juste valeur, le respect et l'estime que je vous dois. Je vous remercie pour tout le soutien et l'amour que vous me portez.

Que Dieu vous préserve et vous accorde bonheur, santé et longue vie.

A ma tante **lellahem**, votre générosité et votre bienveillance à mon égard sont pour moi d'un soutien infini et vos conseils sont pour moi une source intarissable de réconfort. Je vous dédie ce travail et je vous souhaite une vie pleine de santé et de bonheur.

A ma chère amie **Nesrine bachem**

Tu es mon mentor, une sœur, ma conseillère et une amie. Je ne pourrai jamais assez t'exprimer ma gratitude pour tout ton soutien et ton aide tout au long de ma vie. Merci d'être toujours là pour moi. Je te dédie ce travail et je te souhaite une vie pleine de santé et de bonheur.

A mon cousin **Mohamed oujida** et mes cousines **Nabila Nessrine** et **Hassiba**

Je ne pourrais jamais exprimer le respect que j'ai pour vous. Vos encouragements et votre soutien m'ont toujours été d'un grand secours. Puisse Dieu, le tout puissant vous préserver du mal, vous combler de santé, de bonheur et vous procurer une longue vie.

A ma tante **Hakima Hadjad,j** aucune expression ne pourrait exprimer à sa juste valeur, le respect et l'estime que je vous dois. Je vous remercie pour tout le soutien et l'amour que vous me portez.
Que Dieu vous préserve et vous accorde bonheur, santé et longue vie.

A mes tantes **Yasmina, Zineb, Faiza** et mon oncle **Hacene**.

Vous m'avez toujours soutenu et vous continuez à le faire. Veuillez trouver dans ce travail un modeste témoignage de mon admiration et toute ma gratitude, de mon affection la plus sincère et de mon attachement le plus profond. Je vous souhaite tous bonheur, santé et prospérité.

A mes chers cousines et cousins : **Anouar, Asma, Amira, Nawel, Hassiba, Ihssane, Asma, Zahra, Soumaya, Ghada, Oussama, Ouais, Rania, Raouf, Imed, Wail, Walid, Anaiss, Baraa, Louay, Wassim, Wafa**.

Je suis très heureuse d'avoir eu des cousins et cousines merveilleuses comme vous. Que Dieu vous accorde une vie pleine de santé et de bonheur.

A ma binôme **Chiraz** et mes chères amies : **Nawel, Wafaa, Samia, Selma, Zineb, Rania, Romaissa, Imene, Zakia, Chiraz, Asma, Chorouk, Ikram, Ascia** En témoignage de l'amitié qui nous uni et des souvenirs de tous les moments que nous avons passé ensemble, Je vous dédie ce travail et je vous souhaite tous bonheur, santé et prospérité.

À mes collègues du Service de hassiba ben bouali : **Imene, Benmihoub.M**
Merci pour la bonne ambiance de travail, les marques de sympathie et les nombreux services rendus. A tous je souhaite très bonne carrière.

Au personnel du Service de hassiba ben bouali : **Baya, Mme Ghanou** Il ne serait pas juste de ma part de ne pas vous réserver une mention spéciale. A vos côtés, j'ai appris beaucoup de choses; merci pour tout.

De Faiza.

Tables des matières

CHAPITRE 1 : -----2

GÉNÉRALITÉS SUR LES GAMMAPATHIES MONOCLONALES. -----2

1. DÉFINITION :-----2

2. CLASSIFICATION : -----2

CHAPITRE 2 : -----2

GÉNÉRALITÉS SUR LE MYÉLOME MULTIPLE -----2

3. DÉFINITION -----3

4. HISTORIQUE -----3

5. ÉPIDÉMIOLOGIE :-----4

6. ÉTIOLOGIE -----5

6.1. LES FACTEURS DE RISQUES : ----- 5

6.2. ANTÉCÉDENTS DE GAMMAPATHIE MONOCLONALE DE SIGNIFICATION INDÉTERMINÉE (MGUS):5

7. PHYSIOPATHOLOGIE -----7

7.1. ONCOGÈNESE : -----7

GLOBALEMENT, LE MM EST DIVISÉ EN DEUX GROUPES PRINCIPAUX :-----7

7.2. MÉCANISMES PATHOLOGIQUES : -----10

8. ASPECT PHÉNOTYPIQUE DES PLASMOCYTES NORMAUX ET TUMORAUX :----- 11

8.1. CARACTÉRISQUES PHÉNOTYPIQUES DES PLASMOCYTES MYÉLOMATEUX : -----12

9. DIAGNOSTIC DU MYÉLOME MULTIPLE : ----- 14

9.1. CIRCONSTANCES DE DÉCOUVERTE : -----14

9.2. DIAGNOSTIC DIFFÉRENTIEL : ----- 18

9.3. DIAGNOSTIC DE CERTITUDE : -----19

10. LES COMPLICATIONS : ----- 19

10.1. COMPLICATIONS NEUROLOGIQUES : -----19

10.2. COMPLICATIONS MÉTABOLIQUES : ----- 20

11. LES FORMES CLINIQUES : ----- 20

11.1. FORMES SELON L'IMMUNOGLOBULINE MONOCLONALE : ----- 20

11.2. FORMES PARTICULIÈRES DU MM : ----- 21

CHAPITRE 2 : -----3

LES FACTEURS PRONOSTIQUES DU MYÉLOME MULTIPLE. -----3

12. DÉFINITION-----	24
13. CLASSIFICATION -----	24
13.1. DURIE ET SALMON -----	24
13.2. INTERNATIONAL STAGING SYSTEM ISS -----	25
13.3. CLASSIFICATION CYTOGÉNÉTIQUE: -----	26
13.4. NOUVEAU SCORE PRONOSTIQUE : -----	27
14. LES FACTEURS PRONOSTIQUES LIÉS À LA MASSE TUMORALE : -----	28
15. LES FACTEURS LIÉS À LA MALIGNITÉ INTRINSÈQUE DU CLONE :-----	30
16. LES FACTEURS PRONOSTIQUES LIÉS À L'HÔTE-----	32
17. LE MÉCANISME DE DÉFENSE DE L'HÔTE -----	32
18. SUIVI IMMUNOLOGIQUE : -----	33

CHAPITRE 3 : -----24

PRISE EN CHARGE THÉRAPEUTIQUE DU MYÉLOME MULTIPLE. -----24

19. TRAITEMENT DE PREMIÈRE LIGNE -----	36
20. ÉVALUATION DE LA RÉPONSE ET LES CRITÈRES DE RECHUTE -----	37
20.1. CRITÈRES DE RÉPONSE : -----	37
20.2. CRITÈRES D'ÉVOLUTION (PROGRESSION) : -----	38
20.3. RECHUTE CLINIQUE -----	38

II. TYPE DE L'ÉTUDE ET MÉTHODE D'INVESTIGATION :-----41

III. POPULATION DE L'ÉTUDE : -----41

IV. CRITÈRE DE SÉLECTION -----41

IV.1. CRITÈRES D'INCLUSION :-----	41
IV.2. CRITÈRES D'EXCLUSIONS :-----	41

MATÉRIELS ET MÉTHODES : -----42

IV.3.	MATÉRIELS BIOLOGIQUES :	42
IV.4.	TECHNIQUES ET AUTOMATES :	42
IV.4.1.	ÉLECTROPHORÈSE DES PROTÉINES SÉRIQUES :	42
IV.4.2.	IMMUNOFIXATION :	45
IV.4.3.	DOSAGE PONDÉRAL DES IMMUNOGLOBULINES :	48
IV.4.4.	ANALYSE URINAIRE :	48
1.	<u>PARAMÈTRE ÉPIDÉMIOLOGIQUE STANDARD</u>	50
1.1.	FRÉQUENCE DU MM PAR RAPPORT AUX AUTRES HÉMOPATHIES MALIGNES ET SYNDROME LYMPHO-PROLIFÉRATIF :	50
1.2.	PROFIL DÉMOGRAPHIQUE :	51
1.2.1.	RÉPARTITION DES CAS SELON LE SEXE :	51
1.2.2.	RÉPARTITION DES CAS SELON L'ÂGE :	52
1.3.	PROFILS IMMUNOLOGIQUES DE LA POPULATION ÉTUDIÉE :	57
1.3.1.	ISOTYPE DU COMPOSANT MONOCLONAL :	57
1.3.2.	EXPLORATION DES RÉSULTATS DU DOSAGE PONDÉRAL :	59
1.3.3.	PROTÉINURIE DE BENCE JONES :	60
2.	<u>INTERPRÉTATION PRONOSTIQUE DES PARAMÈTRES BIOLOGIQUES ET IMMUNOLOGIQUES :</u>	60
2.1.	L'ISOTYPE DE L'IMMUNOGLOBULINE :	61
2.2.	TAUX DU COMPOSANT MONOCLONAL :	61
2.3.	PROTÉINE DE BENCE JONCE :	62
2.4.	PLASMOCYTOSE :	63
2.5.	BÊTA-2-MICROGLOBULINE :	63
2.6.	ALBUMINE :	64
2.7.	LDH :	64
2.8.	INTERNATIONAL STAGING SYSTEM ISS :	65
2.9.	LES CHAÎNES LÉGÈRES LIBRE « FREE LIGHT CHAINS » :	65
2.10.	LE RAPPORT DES CHAINES IMPLIQUÉES/NON IMPLIQUÉES :	66
2.11.	CRÉATININE :	66
2.12.	CALCÉMIE :	67
2.13.	L'HÉMOGLOBINE:	67
2.14.	PROTÉINE C SÉRIQUE	68

3. DISCUSSION :	69
3.1. DONNÉES ÉPIDÉMIOLOGIQUES :	69
3.1.1. L'ÂGE :	69
3.1.2. LE SEXE :	70
3.2. PARAMÈTRES BIOLOGIQUES :	70
3.2.1. HÉMOGLOBINE :	70
3.2.2. CALCÉMIE :	70
3.2.3. CRÉATINÉMIE :	71
3.3. PARAMÈTRES IMMUNOLOGIQUES :	72
3.3.1. ISOTYPE DU COMPOSANT MONOCLONAL :	72
3.3.2. CONCENTRATION DU COMPOSANT MONOCLONAL :	72
3.3.3. ALBUMINE :	73
3.3.4. BÊTA -2- MICROGLOBULINE :	73
3.3.5. INTERNATIONAL STAGING SYSTEM ISS :	74
3.3.6. RAPPORT DES CHAINES LÉGÈRES LIBRES :	75
3.3.7. RAPPORT DES CHAINES LÉGÈRES IMPLIQUÉES/NON IMPLIQUÉES :	75
3.3.8. PLASMOCYTOSE :	76
3.3.9. PROTÉINE DE BENICE JONCE :	77
3.3.10. LDH :	77
3.3.11. CRP :	78

Liste des tableaux

Tableau 01 : Comparaison des incidences et des âges médian au diagnostic au cours du MM en Algérie.

Tableau 02 : Présentation clinique du MM.

Tableau 03 : Diagnostic différentiel des myélomes.

Tableau 04 : Classification de Durie et Salmon.

Tableau 05 : Le système ISS (International Staging System).

Tableau 06 : Corrélation entre le taux de b2-m et la survie dans le myélome multiple.

Tableau 07 : Fréquence du MM par rapport aux autres gammopathies.

Tableau 08 : Répartition des patients selon le sexe.

Tableau 09 : Données relatives à l'âge des patients.

Tableau 10 : Répartition des patients selon les tranches d'âge.

Tableau 11 : Répartition du sexe masculin et féminin selon les tranches d'âge.

Tableau 12 : Répartition des patients selon le lieu de résidence.

Tableau 13 : Répartition selon la qualification professionnelle.

Tableau 14 : Répartition des patients selon l'isotype du CM.

Tableau 15 : Répartition du CM selon le nombre des patients.

Tableau 16 : Répartition des patients selon l'EPS.

Liste des figures

Figure 01 : Plasmocytes de MO humaine normale après coloration au MGG.

Figure 02 : Profil phénotypique des plasmocytes normaux et tumoraux.

Figure 03 : Plasmocytes matures au cours du myélome multiple.

Figure 04 : Frottis sanguin de patients atteints de leucémie à plasmocytes montrant des plasmocytes circulants.

Figure 05 : Automate HYDRAYS.

Figure 06 : Interprétation des résultats.

Figure 07 : Profil Électrophorétique.

Figure 08 : Principe de la néphélométrie.

Figure 09 : Fréquence du MM par rapport aux autres gammopathies.

Figure 10 : Répartition des patients en fonction du sexe.

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

Figure 12 : Répartition des patients selon le lieu de résidence.

Figure 13 : Répartition selon la qualification professionnelle.

Figure 14 : Répartition des patients selon l'isotype du CM.

Figure 15 : Répartition du CM selon le nombre des patients.

Figure 16 : Répartition des patients selon l'EPS.

Nomenclatures

Bcl-2 : Cell Lymphoma

CLL : Chaîne Légère Libre

CRP : Protéine C Réactive

Del 13 : Délétion du chromosome 13

EPP : Électrophorèse des protéines plasmatiques

EPS : L'électrophorèse des protéines sériques

EPU : L'électrophorèse des protéines urinaires

FGF-1 : Fibroblast growthfactor-1

FGFR3: Fibroblast growth factor receptor 3

FISH : Fluorescent in situ hybridization

GMSI : Gammapathie Monoclonale de Signification Indéterminée.

HDR : Hyperdiploïdie

IEP : Immunoélectrophorèse

IFM : Intergroupe Francophone du Myélome

IFN : Interféron alpha

Ig : Immunoglobuline

IGF-1 : Insulin GrowthFactor-1

IgH : Chaîne lourde d'Immunoglobuline IL Interleukine

Im : Immunoglobuline Monoclonale

IL6 : Interleukine6

IMWG : International Myeloma Working Group

IRM : Imagerie par Résonance Magnétique

ISS : International Staging System

LDH : Lactate déshydrogénase

MGUS : Monoclonal Gammopathy of Unknown Significance

MM : Myélome Multiple

MMCL : Myélome multiple à chaînes légères

MP : Melphalan-Prednisone

MPT : Melphalan- Prednisone-Thalidomide

MRD : minimal residual disease (la maladie minimale résiduelle)

NF-Kb : Nuclear factor-kappa B

PBJ : Protéinurie de Bence Jones

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

RC : Réponse complète

RCS : Réponse complète stricte

RP : Réponse partielle

TGF β : Transforming growth factor β

TNF : Tumor Necrosis Factor

VAD : Vincristine-Adriamycine-Dexaméthasone

VCD : Bortezomib-Cyclophosphamide-Dexaméthasone

VRD : Bortezomib -Lenalidomide-Dexaméthasone

VS : Vitesse de Sédimentation

VTD : Bortezomib - Thalidomide-Dexaméthasone

β 2m : β 2 -microglobuline

Glossaire

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

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

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

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

Délétion chromosomique: Perte de portions de chromosomes.

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

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

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

Myélome multiple indolent : myélome asymptomatique

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

Plasmocytome : Tumeur maligne développée à partir de plasmocytes

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

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

Résumés

Résumé

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

Nous rapportons une étude rétrospective réalisée sur **2617** cas de MM répertoriés à l'unité d'immunologie de l'CHU Hassiba BEN BOUALI et au service d'hématologie du Centre Anti-cancer (CAC) de Blida, pour lesquels un dossier médical était exploitable.

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

L'âge moyen de nos patients est de 66 ans.

L'immunoglobuline monoclonale était une IgG de 65,15%, une IgA de 22,30%, IgM de 3,10%, une IgD d'0,61% et une chaîne légère de 8,83%.

Selon la classification d'ISS qui se base sur le dosage de deux paramètres pronostiques primordiaux (l'albumine et la β 2-microglobuline) ; on a comme résultats, 58,33% des cas sont découverts au stade III contre 16,6% pour les stades II et moins de 25% au stade primaire.

Dans notre étude la survie des patients de stade I était de 25 mois, le stade II 24 mois et le stade III 23 mois, la différence était significative entre le stade I, stade III, et le stade II, stade III.

Le myélome multiple reste une maladie de pronostic péjoratif malgré les progrès thérapeutiques. Des marqueurs pronostics bien établis permettent d'identifier les malades au pronostic défavorable. L'identification de ces facteurs au moment du diagnostic est primordiale afin de guider la décision thérapeutique.

Abstract

Myeloma is a malignant hematopathy due to the tumor proliferation of monoclonal plasma cells in the bone marrow, its prognosis varies considerably, both in terms of response to treatment and survival despite the therapeutic advances that have taken place for decades.

We report a retrospective study carried out on 2617 cases of MM listed at the immunology unit of the Hassiba BEN BOUALI University Hospital and at the hematology department of the Anti-Cancer Center (CAC) of Blida, for which a medical file was exploitable.

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

The average age of our patients is 66 years old.

The monoclonal immunoglobulin was an IgG of 65.15%, an IgA of 22.30%, IgM of 3.10%, an IgD of 0.61% and a light chain of 8.83%.

According to the ISS classification which is based on the determination of two primary prognostic parameters (albumin and β 2-microglobulin); we have as results, 58.33% of cases are discovered at stage III against 16.6% for stages II and less than 25% at the primary stage.

In our study, the survival of stage I patients was 25 months, stage II 24 months and stage III 23 months, the difference was significant between stage I, stage III, and stage II, stage III.

Multiple myeloma remains a disease with a derogatory prognosis despite therapeutic progress. Well-established prognostic markers make it possible to identify patients with an unfavorable prognosis. The identification of these factors at the time of diagnosis is essential in order to guide the therapeutic decision.

Introduction

INTRODUCTION

Le myélome multiple est une maladie hématologique maligne caractérisée par une prolifération anormale de cellules plasmatiques dans la moelle osseuse. Il représente environ 10 % de tous les cancers du sang et est la deuxième forme la plus courante de cancer hématologique. Le myélome multiple est une maladie complexe et hétérogène, avec une grande variabilité dans la présentation clinique, la réponse au traitement et le pronostic des patients.

Au cours des dernières décennies, d'importants progrès ont été réalisés dans la compréhension de la biologie sous-jacente du myélome multiple, ce qui a conduit au développement de nouvelles stratégies de traitement. Cependant, malgré ces avancées, le myélome multiple reste une maladie incurable dans la plupart des cas, avec une survie médiane de 5 à 7 ans. Par conséquent, l'identification et la compréhension des facteurs pronostiques sont d'une importance cruciale pour stratifier les patients, prédire l'évolution de la maladie et orienter les décisions thérapeutiques.

Les facteurs pronostiques sont des variables cliniques, biologiques ou génétiques qui sont associées à l'évolution de la maladie et qui peuvent aider à prédire le pronostic d'un patient donné. Ils permettent de différencier les patients à haut risque nécessitant une intervention thérapeutique plus agressive de ceux à bas risque qui peuvent bénéficier de traitements moins intensifs. La détermination des facteurs pronostiques spécifiques au myélome multiple a connu des avancées significatives ces dernières années, grâce à l'utilisation de techniques d'analyse moléculaire avancées et à l'amélioration de la caractérisation génétique et cytogénétique de la maladie.

Partie théorique

Chapitre 1 :

Généralités sur les

gammopathies monoclonales

1. Définition :

Les gammopathies monoclonales sont un groupe hétérogène de maladies, caractérisées par une prolifération monoclonale anormale de cellules plasmocytaires ou lymphoplasmocytaire au niveau du tissu hématopoïétique (moelle ou ganglions) (Castillo, 2016), qui produit une immunoglobuline monoclonale (composant monoclonal), présente dans le sérum et/ou l'urine. Elle est constituée soit d'immunoglobuline complète ou incomplète (Boccardo & Pileri, 1995).

2. Classification :

La classification de l'organisation mondiale de la santé (OMS) 2017 (4^e édition révisée) des tumeurs plasmocytaires regroupe les entités suivantes (Cornet, 2019) :

- Myélome symptomatique.
- Myélome non sécrétant.
- Myélome indolent ou asymptomatique (smoldering myeloma).
- Gammopathie monoclonale de signification indéterminée (MGUS) non IgM.
- Leucémie à plasmocytes.
- Plasmocytome solitaire osseux et plasmocytome extra-osseux.
- Maladie des dépôts d'immunoglobuline monoclonale : amylose AL et maladie des dépôts de chaînes lourdes et légères des immunoglobulines.
- Tumeurs plasmocytaires associées au syndrome néoplasique : syndrome POEMS (Polyneuropathie, Organomégalie, Endocrinopathie, Gammopathie Monoclonale et lésions cutanées (Skin lésions) et syndrome TEMPI (Télangiectasie, EPO élevée et érythrocytose, Gammopathie Monoclonale, collection liquidienne Périphérique et shunt Intra pulmonaire).

Chapitre 2 :

**Généralités sur le myélome
multiple**

3. Définition

Le myélome multiple (MM), également appelé maladie de Kahler, est une tumeur maligne hématologique (Kurian et al.), qui correspond à une prolifération monoclonale de plasmocytes dans la moelle osseuse, responsable de la sécrétion d'une paraprotéine qu'on appelle protéine monoclonale (El Maataoui et al.).

La para protéine peut être soit une immunoglobuline complète (avec des chaînes lourdes et légères) soit incomplète composée uniquement de chaînes légères (Kääriäinen et al., 2023).

4. Historique

Le premier cas bien documenté est décrit en 1844 par le docteur Samuel SOLLY sous le terme de ‘ ‘ mollities and fragilitas ossium ‘ ‘ (os mous et fragiles) chez une femme de 39 ans (Sarah NERIBARY), souffrant d'une fatigue importante, une asthénie, des douleurs osseuses avec de multiples fractures osseuses et qui fut traitée sans succès par des opiacés incorporés dans des infusions d'orange et de rhubarbe (Solly, 1844).

- 1844-1850 : La découverte d'une anomalie urinaire par le Dr. Henry Bence Jones et la description de cellules particulières dans les os des patients et les identifiées ultérieurement comme des plasmocytes par John Dalrymple.
- 1873 : Rustizky, introduisit le terme ‘ ‘ myélome multiple ‘ ‘ pour designer la présence de différentes lésions plasmocytaires dans les os.
- 1889 : Otto Kahler, médecin autrichien, publia une description clinique détaillée du myélome multiple, d'où vient la dénomination maladie de Kahler.
- 1890 : Ramon Y Cajal, rapporte la première description microscopique des plasmocytes.
- 1900 : Wright, identifie que les cellules myélomateuses sont des plasmocytes.
- 1903 : Identification radiologique des lésions osseuses Par Weber.
- 1953 : Introduction de l'immunoélectrophorèse pour l'identification exacte des protéines monoclonales.
- 1956 : Korn gold et Lipari identifient que les protéines de Bence Jones ont un lien avec les gammaglobulines sériques normales et les protéines sériques anormales. En leur honneur, les protéines de Bence Jones se sont référées à kappa et lambda urinaires.
- 1958 : Découverte de la sarcolysine en URSS qui permettra la synthèse du premier traitement efficace : melphalan ‘ ‘Alkeran’ ‘

- 1969 : Alexanian, affirme que la combinaison du melphalan-prednisone donne de meilleurs résultats que le melphalan seul.
- 1975 : Introduction de la classification par Durie-Salmon en différents stades (1, 2,3, A ou B).
- 1976 - 1992 : Différents protocoles de polychimiothérapie se sont introduits (VBMPC, VMCP-VBAP, ABCM), certains d'eux semblent supérieurs au melphalan.

5. Épidémiologie :

Le myélome multiple est la seconde hémopathie maligne par ordre de fréquence après les lymphomes malins non hodgkiniens. Il représente 1 à 2 % des maladies néoplasiques et 10 à 12% des cancers hématologiques (Zhou et al., 2021).

- Près de 230 000 personnes sont atteintes de myélome dans le monde (BOUTABA & MAKHLOUFI).

- En Algérie la prévalence annuelle de MM est de 1,71% pour 100 000 habitants (Mohamed-Amine et al.).

- L'incidence du myélome multiple varie en fonction de l'âge, du sexe de la race et de la localisation géographique (Kazandjian, 2016).

- Le taux d'incidence le plus élevé est dans les régions les plus développées à l'indice sociodémographique (IDS) élevé, en Australie (5,33/100 000 personnes), en Europe occidentale (4,24/100 000 personnes) et en Amérique du Nord (4,8/100 000 personnes) et le plus faible en Asie centrale (0,8/100 000 personnes) et en Asie du Sud-Est (0,82/100 000 personnes) (Zhou et al., 2021).
- La prévalence du MM est deux fois plus élevée chez les populations afro-américaines (9,5 / 100.000) par rapport aux caucasiens (4,1 / 100.000).
- Le MM touche un peu plus fréquemment les hommes que les femmes avec des incidences standardisées respectives de 2.28 /100 000 personnes et 1.62/100 000 personnes dans le monde, et le taux de mortalité standardisé pour 100 000 personnes par année est de 3.82 chez la femme et 5.7 chez l'homme.

L'espérance de vie à la naissance en Algérie, est de 74,5 ans chez l'homme et 78,1 ans chez la femme.

- Dans le monde l'âge médian au diagnostic est de 70 ans (Rosenberg, 2019), Alors qu'en Algérie est d'environ 63 ans (Mohamed-Amine et al.).

Myélome multiple	1994-2005	2006-2012	2014-2016
Nombre des patients	1515	1938	1010
Âge médian	60	63	63
Incidence hbts	0,63/100.000 hbts	1,02/100.000h hbts	1,71/100.000 hbts

Tableau 01 : Comparaison des incidences et des âges médian au diagnostic au cours du MM en Algérie.

La protéine monoclonale impliquée est en général une IgG (52% des cas) ou une IgA (21% des cas), rarement une IgD avec un taux de 1-2% et exceptionnellement une IgM et à chaîne légère est de 16% des cas (Kyle & Rajkumar, 2014).

Le MM à IgD représente un mauvais pronostic qui touche le plus souvent la population jeune (Kyle et al., 2003), et provoque une atteinte rénale avec une prédominance chaînes légères de type lambda qui représente 60% des cas de MM à IgD (Benckroun et al., 2011).

6. Étiologie

6.1. Les facteurs de risques

MM est une pathologie d'étiologie inconnue, bien que plusieurs études aient évalué les facteurs de risque potentiels de cette maladie (Rajkumar & Kumar, 2016).

6.2. Antécédents de gammopathie monoclonale de signification indéterminée (MGUS)

L'évolution du MGUS vers le MM a été évalué à environ 1 % par an (Rajkumar & Kumar, 2016). Certaines caractéristiques intrinsèques du clone MGUS en particulier, la présence d'anomalies cytogénétiques et/ou d'aneuploïdie de l'ADN, un isotype non-IgG, un pic monoclonal supérieur à 15 g/l, une infiltration plasmocytaire médullaire supérieure à 5 %, la présence de plasmocytes circulants et un déséquilibre du rapport kappa sur lambda (Vachon et al., 2009) sont des facteurs prédictifs de la progression du MM (Depaus, 2019).

6.2.1. Facteurs génétiques

Plusieurs cas de myélome multiple ont été décrit chez des jumeaux homozygotes. Aucune association significative n'a été retrouvé avec les groupes sanguins du système ABO. Il semblerait qu'il existe un risque accru de myélome multiple chez les individus HLA B5 (risque relatif de 1,7) et peut-être chez les individus HLA Cw 2, tant chez les blancs que chez les noirs-américains. Enfin, une fréquence anormale de HLA Cw 5 est notée dans le myélome multiple chez les noirs-américains (Huon et al., 2017).

6.2.2. Radiations ionisantes

Dans une étude, l'incidence du myélome multiple était multipliée par trois chez les personnes ayant reçu une exposition aux rayonnements des bombes $\geq 0,5$ Gy par rapport aux individus témoins (Rajkumar & Kumar, 2016).

6.2.3. Facteurs liées à la profession

Une méta-analyse a été menée conformément aux lignes directrices du PRISMA. Elle a identifié certaines professions qui peuvent être des facteurs de risque du myélome multiple mais peu de preuves sont disponibles pour soutenir une relation de cause à effet avec le développement du MM (Sergentanis et al., 2015).

6.2.3.1. L'agriculture

Selon une méta-analyse, le risque pour développer le myélome multiple chez l'agriculteur est augmenté à 33% à cause de l'exposition aux pesticides, au DDT, aux phénoxy acétiques et aux chlorophénols, ainsi que l'exposition aux animaux (moutons, chevaux, bovins laitiers) (Sergentanis et al., 2015). Le mécanisme responsable de ce lien entre certains animaux domestiques et le myélome multiple pourrait bien être expliqué par une transmission virale inconnue (Eriksson & Karlsson, 1992).

6.2.3.2. Pompier :

Chez le pompier le risque est augmenté de près de 50 % probablement dû à l'exposition à des métaux (plomb, cadmium, antimoine) (Sergentanis et al., 2015).

6.2.3.3. Coiffeur :

Chez le coiffeur le risque est d'environ 40 % dû à l'exposition répétée aux produits chimiques, notamment : les colorants, les décolorants, les shampooings et après-shampooings, au formaldéhyde, aux méthacrylates et aux nitrosamines, aux solvants volatils, gaz propulseurs et aux laques aérosols pour les cheveux (Sergentanis et al., 2015).

6.2.4. Système immunitaire affaibli :

Les patients qui présentent des infections étaient plus susceptibles de présenter un stade III de Durie-Salmon (86,5 % contre 74,2 %), un stade 3 de l'ISS (51,7 % contre 34 %), une anémie (61,8 % contre 44 %), une insuffisance rénale (34,4 % contre 15,1 %) et une albumine à 3,5 g/dl (62,9 % contre 44 %). Selon une étude faite en 2019 en Amérique latine (Bove et al., 2022).

L'infection par le virus d'Epstein-Barr a été associée au MM chez certaines personnes atteintes du SIDA, Certaines études ont suggéré un rôle potentiel du virus d'Epstein-Barr et du virus de l'herpès humain 8 (HHV-8) dans la pathogenèse du MM virus (Yee et al., 2001).

Les patients atteints de la maladie de Gaucher (maladie génétique rare due à un déficit enzymatique en glucocérébrosidase) présentent également un risque de développer le MM est de 1,3 à 55 fois supérieur à la population générale (Nguyen et al., 2019).

7. Physiopathologie

7.1. Oncogenèse

La cellule à l'origine du MM serait un lymphocyte B post germinatif, apte à migrer vers la moelle osseuse qui lui fournit un environnement facilitant sa différenciation en plasmocyte.

En plus des anomalies génétiques, les interactions entre les cellules myélomateuses et le micro-environnement médullaire sont cruciales pour le développement et la progression tumorale.

Il s'agit d'une maladie cliniquement et biologiquement hétérogène (elle implique différentes sous-populations clonales) et de multiples altérations génétiques sont proposées comme étant les événements clés dans sa pathogenèse. Son développement passe par un état préclinique appelé gammopathie monoclonale de signification indéterminée (GMSI), qui correspond à une prolifération d'un clone plasmocytaire sécrétant une immunoglobuline monoclonale, mais sans autre effet délétère et asymptomatique sur le plan clinique. La physiopathologie du MM peut, dès lors, être envisagée en deux phases. La première est représentée par l'installation de la GMSI, qui dépend d'anomalies cytogénétiques dites « primaires », impliquées dans le développement tumoral. La seconde correspond à la progression de la GMSI vers le MM, où se produisent des événements génétiques dits « secondaires », menant à la progression tumorale (Avet-Loiseau & Corre, 2019).

7.1.1. Les anomalies génétiques du MM

Globalement, le MM est divisé en deux groupes principaux :

- MM hyper-diploïde (h-MM) qui initie les événements génétique dans les tumeurs malignes des plasmocytes (Manier et al., 2017). Il présente nombreuses trisomies chromosomiques caractérisée par des gains chromosomiques récurrents 3, 5, 7, 9, 11, 15, 19, 21 une faible prévalence de translocations IgH).
- MM non hyper-diploïdie (nh-MM) qui comprend le MM hypo-diploïdie (≤ 44 chromosomes), pseudo diploïdie (45–46 chromosomes) et quasi tétraploïdie (> 75 chromosomes) et est fortement enrichi en translocations IgH) (Fonseca et al., 2009).

7.1.2. Les événements épigénétiques du MM

Un certain nombre de gènes suppresseurs de tumeurs sont hyper méthylés au début de l'évolution du MM et augmente au cours de l'évolution du MM atteignant son point culminant au stade de la leucémie.

L'acétylation et la méthylation des histones sont également modifiées dans le MM. Les histones désacétylases sont généralement hyper actives, ce qui entraîne une augmentation globale de la transcription des gènes et l'altération du gène MMSET par la t (4 ; 14) entraîne une méthylation aberrante des histones, ce qui a pour effet net d'augmenter la transcription de plusieurs oncogènes. Les protéines à bromodomaines de la famille BET (des bromodomaines bromo et extra-terminaux) induisent l'expression de Myc dans le MM.

L'analyse des puces à micro-ARN (miR) a permis d'identifier une altération de l'expression de plusieurs miR dans les cellules dérivées de patients atteints de MGUS et de MM notamment : miR-21, miR-32, miR-17-92, miR-106b, miR-181a et b, miR-221, miR-101a et b, miR-101b, miR-221, miR-222 et miR-382 sont surexprimés dans le MM par rapport aux plasmocytes normales dans l'évolution maligne de la MGUS. L'ensemble des gènes ciblés par les miRs sont dérégulés dans le MM provoquant une augmentation du nombre de gènes, une prolifération accrue et une résistance à l'apoptose (Bianchi & Munshi, 2015).

L'hyper-méthylation de ces gènes GPX3, RBP1, SPARC et TGFBI était associée à une survie plus courte, indépendamment de l'âge, du score du système international de stratification. Les 4 gènes différenciellement méthylés et exprimés sont connus pour être des médiateurs d'importantes fonctions suppressives de tumeurs, y compris la réponse à la chimiothérapie (TGFBI), l'interaction avec le microenvironnement (SPARC), la signalisation de l'acide rétinolique (RBP1), et la réponse au stress oxydatif (GPX3), ce qui pourrait expliquer l'impact pronostic de leur méthylation différentielle (Kaiser et al., 2013).

7.1.3. Les événements biologiques du MM

7.1.3.1. Cellules du micro-environnement de la moelle osseuse

7.1.3.1.1. Les cellules souches dérivée de la MO (BMSC)

Les BMSC malignes dérivées de patients atteints de MM soutiennent la prolifération du MM, la résistance à l'apoptose, la résistance aux médicaments, la migration et l'invasion par le biais d'un contact direct de cellule à cellule et par la sécrétion de cytokines et de chimiokines. Plusieurs mécanismes moléculaires médiateurs de ces fonctions ont été identifiés. L'interaction des BMSC avec les cellules myélomateuses par l'intermédiaire de la molécule d'adhésion des cellules vasculaires 1/intégrine $\beta 1$ (VCAM1/ITGB1), de la molécule d'adhésion intercellulaire

l'intégrine $\beta 2$ (ICAM1/ITGB2) et des axes associés à la surface cellulaire de la mucine 1 (MUC1) déclenche une cascade de signalisation bidirectionnelle, conduisant à l'activation des voies NF- κ B et MAPK1 dans les BMSC et de MAPK1 dans les cellules myélomateuses. À son tour, la signalisation NF- κ B et MAPK1 entraîne la sécrétion de cytokines prolifératives, anti apoptotiques et chimiotactiques telles que IL-6, CXCL12, IGF-1 et VEGFA, qui favorisent la myélomagénèse (Bianchi & Munshi, 2015).

7.1.3.1.2. Ostéoclaste

Mécanisme de la genèse des lésions osseuses dans la progression de la MGUS vers le MM est caractérisé par le développement de lésions osseuses, pour donner suite à l'activation des ostéoclastes et l'inhibition des ostéoblastes.

Le premier mécanisme de l'activation des ostéoclastes est l'augmentation de l'expression du RANKL (récepteur activateur du facteur nucléaire- κ B [NF- κ B] ligand) par les ostéoblastes et éventuellement les plasmocytes. En outre, la liaison de l'ostéoprotégérine (OPG) au RANKL est également inhibée par le syndecan 1 (CD138) sécrété et/ou excrété par les cellules myélomateuses. Le résultat net de ces faits est une augmentation du rapport RANKL/OPG. Cela entraîne une augmentation de l'activation des ostéoclastes médiée par la voie du NF- κ B. Un deuxième mécanisme régissant l'activation des ostéoclastes est la libération de la protéine inflammatoire de macrophage 1α (MIP- 1α) et de MIP- 1β par les cellules myélomateuses. Enfin, on observe une augmentation de l'expression du facteur 1α dérivé des cellules stromales (SDF- 1α) par les cellules stromales et les cellules de myélome. Le SDF- 1α provoque l'activation des ostéoclastes en se liant à CXCR4 sur les précurseurs des ostéoclastes. En plus de ces trois mécanismes, plusieurs autres cytokines telles que l'IL- 1β et l'IL-6 joueraient également un rôle dans l'activation des ostéoclastes et la résorption osseuse (El Maataoui et al.).

L'activité excessive des ostéoclastes entraîne une destruction accrue du tissu osseux et la libération de facteurs de croissance supplémentaires. Notamment (IGF-1 et facteur de croissance transformant bêta [TGF β]) qui favorisent la croissance, la progression et la survie des cellules de MM (Brigle & Rogers, 2017).

7.1.3.1.3. Ostéoblaste

Chez les patients atteints de MM, la niche ostéoblastique est appauvrie au profit d'une surabondance d'OC, qui soutiennent la prolifération des cellules cancéreuses et la résistance à l'apoptose, et dont l'activité exubérante est responsable de la maladie osseuse et des lésions lytiques liées au MM. In vitro, les MMC favorisent l'ostéoclastogénèse tout en inhibant

l'ostéoblastogenèse. Les mécanismes moléculaires de l'effet anti-ostéoblastique des MMC comprennent, la production accrue d'inhibiteurs de la voie WNT, y compris l'inhibiteur 1 de la voie de signalisation WNT de Dickkopf (DKK1), la sécrétion de facteurs anti-ostéoblastiques tels que le TGF- β et le facteur de croissance hépatocytaire, et l'activation constitutive de la voie de Notch. D'autre part, les OB augmentent la sécrétion d'IL-6, favorisant ainsi la prolifération des MM (Bianchi & Munshi, 2015).

7.2. Mécanismes pathologiques

7.2.1. Atteinte osseuse :

Le myélome s'accompagne d'une maladie osseuse faite de lésions lytiques, dont le mécanisme est lié à une hyper résorption osseuse par les ostéoclastes.

L'activité accrue des OCL s'accompagne d'une diminution de la fonction des ostéoblastes, ce qui entraîne un déséquilibre du remodelage osseux avec une diminution de marqueurs de formation osseuse, tels que la phosphatase alcaline et l'ostéocalcine, ainsi qu'une augmentation des marqueurs de résorption osseuse (Lentzsch et al., 2007).

7.2.2. Hypercalcémie :

Le principal mécanisme qui explique la survenue d'hypercalcémie est l'hyperostéoclastose induite localement par les cellules myélomateuses, via une production cytokinique telle que RANKL, TNF, MIP-1, DKK1. À moindre degré, la baisse du débit de filtration glomérulaire et l'augmentation de la résorption tubulaire du calcium ainsi que la diminution de l'activité ostéoblastique participent aussi à la survenue d'une hypercalcémie (Manier & Leleu, 2011).

7.2.3. Cytopénies

Le syndrome anémique est le plus fréquent. Il s'agit d'une anémie normochrome normocytaire arégénérative. Les causes en sont multiples, parmi lesquelles la prolifération plasmocytaire médullaire, une suppression de l'érythropoïèse induite par les cytokines, un phénomène d'hémodilution lié à l'hyperprotidémie et la diminution de sécrétion d'érythropoïétine (EPO) en cas d'insuffisance rénale. L'expression à la surface des cellules myélomateuses des récepteurs Fas-ligand et *tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand* (TRAIL) intervient dans l'apoptose des progéniteurs érythroïdes. Il existe aussi, à moindre degré, des thrombopénies et des neutropénies (Manier & Leleu, 2011).

7.2.4. Insuffisance rénale

L'insuffisance rénale survient généralement chez 25 % des patients atteints de MM et dans un pourcentage plus élevé (jusqu'à 55 %) chez les patients à un stade avancé de la maladie (Mittelman, 2003).

Le mécanisme physiopathologique qui en est à l'origine est multifactoriel (Smith et al., 2006). La cause la plus fréquente reste la tubulopathie myélomateuse (63 à 87 % des atteintes rénales). Elle est caractérisée par la précipitation de cylindres, formés de chaînes légères d'immunoglobulines et de protéines de Tamm-Horsfall (Manier & Leleu, 2011).

7.2.5. Les infections

Les voies respiratoires et urinaires sont les principaux sites d'infections. Les germes les plus incriminés sont : streptococcus pneumoniae, staphylococcus aureus, haemophilus influenzae. Ces infections sont liées à un déficit de l'immunité humorale en lien avec une hypogammaglobulinémie et éventuellement à la neutropénie (Général & Hassine).

8. Aspect phénotypique des plasmocytes normaux et tumoraux :

Les plasmocytes sont des leucocytes issus de la lignée des lymphocytes B et représentent le dernier stade de différenciation de ces derniers.

Sur le plan morphologique, les plasmocytes normaux et réactionnels sont facilement détectables sur le frottis de la MO humaine. Ils présentent un petit noyau excentré à chromatine mature très compacte déportée à un pôle, de forme ovale ou ellipsoïde et leur diamètre varie de 15 à 30µm. Leur rôle principale commune dans la synthèse et l'excrétion protéique d'une IGG (Louati et al., 2022).

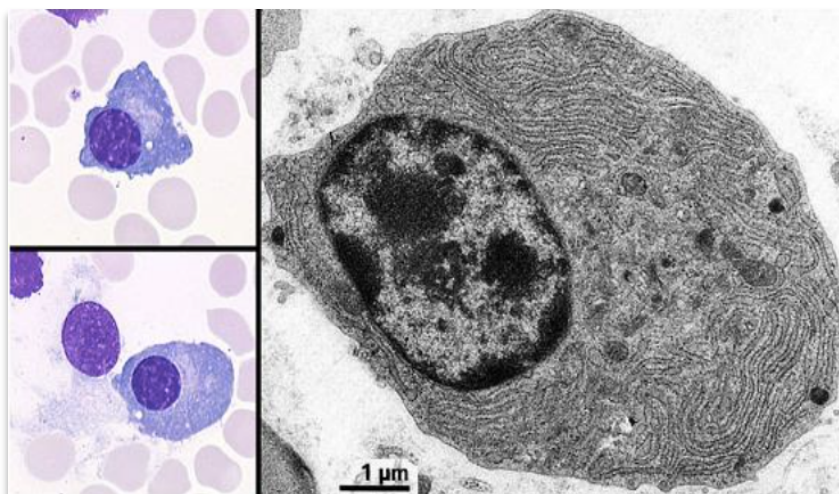


Figure 01 : Plasmocytes de MO humaine normale après coloration au MGG (Ribourtout et al., 2015).

Le plasmocyte malin ou tumoral s'en distingue de la forme non-tumorale, par la présence des caractères d'immaturation comme en témoigne la présence de nucléoles dans le noyau. La microscopie électronique (à droite) met en évidence un asynchronisme nucléo-cytoplasmique (noyau immature, cytoplasme mature). L'existence de nombreuses mitoses est un signe de malignité aussi.

Le phénotype du plasmocyte tumoral est un intermédiaire entre le stade plasmablastique et plasmocytaire mature : son index de prolifération est notamment inférieur à celui des plasmablastes (moins de 1%) avec sécrétion très minimes des IGG par rapport aux plasmocytes matures (Sprynski, 2009).

8.1. Caractéristiques phénotypiques des plasmocytes myélomateux :

Le phénotype normal mais non ubiquitaire des plasmocytes est défini par :

- Une forte expression des marqueurs CD38, CD138, CD19, CD27, CD45 et CD81.
- Une expression intermédiaire de CD28 et CD200.
- CD28 est un marqueur lymphocytaire T jouant un rôle essentiel dans les interactions entre les lymphocytes B et T.
- CD200 est une glycoprotéine transmembranaire membre de la superfamille des Ig et est fortement exprimée dans le système nerveux central, dans les cellules dendritiques et les lymphocytes. Il est impliqué dans un métabolisme immunosuppresseur de l'activité des macrophages, la régulation des lymphocytes T et l'inhibition des lymphocytes T spécialisés dans la reconnaissance des tumeurs (Olteanu et al., 2012).
 - Une faible voire une absence d'expression des protéines CD20, CD33, CD52, CD56 et CD117 (Paiva et al., 2016).
- CD33 est un marqueur de la lignée myélo-monocytaire.
- CD52 est une protéine chargée négativement qui pourrait être impliquée dans la mobilité cellulaire (Hale et al., 2000).
- CD52 est fortement exprimée par les lymphocytes et les monocytes.
- CD56 (NCAM) est une glycoprotéine de la superfamille des Ig impliquée dans l'adhésion cellule-cellule et est typiquement exprimée par les cellules NK. CD117 (c-kit) est un récepteur de type tyrosine kinase présent sur les CSH qui se lie aux facteurs de croissance.

Les plasmocytes tumoraux présentent des phénotypes différents des plasmocytes normaux. L'expression de certains marqueurs reste identique tandis que l'expression d'autres protéines est modifiée (perte, gain ou variation de l'expression). Comme les plasmocytes normaux, les cellules myélomateuses expriment les marqueurs de la lignée plasmocytaire

CD38 et CD138. Il a été observé une perte ou une variation négative de l'expression d'un ou plusieurs marqueurs tels que CD19, CD27, CD38, CD45 et CD81 et/ou un gain ou une variation positive de l'expression d'un ou plusieurs marqueurs comme CD20, CD28, CD33, CD52, CD56, CD117 et CD200.

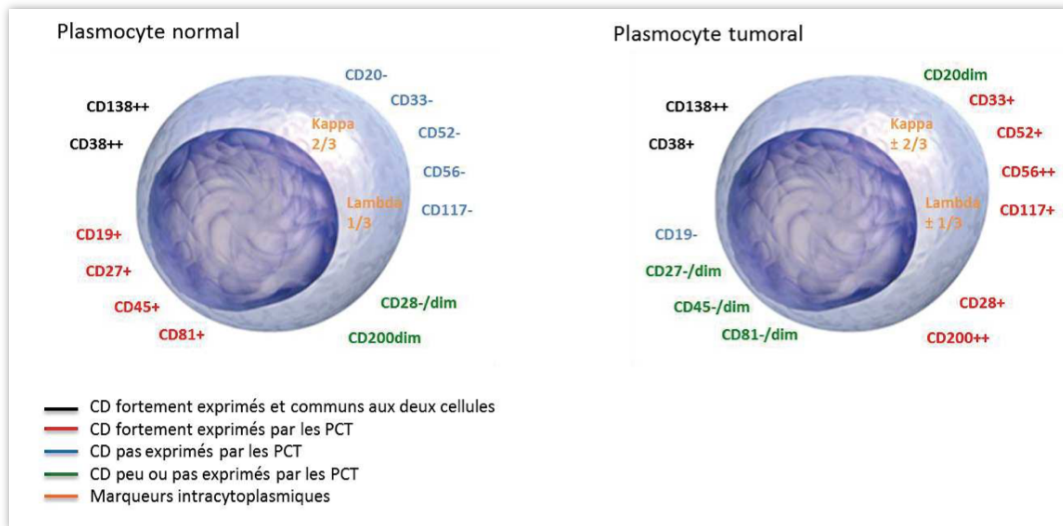


Figure 02 : Profil phénotypique des plasmocytes normaux et tumoraux.

Le plasmocyte tumoral est donc une cellule complexe avec une diversité morphologique, phénotypique et cytogénétique. Il faut donc noter qu'il existe des marqueurs phénotypiques qui signent la malignité du plasmocyte et que la population tumorale n'est pas homogène. Néanmoins, le niveau d'expression du CD45 permet de distinguer au sein de la population tumorale, deux populations distinctes sous la dépendance de deux facteurs exogènes majeurs dans la physiopathologie de la maladie : l'interleukine-6 (IL-6) et le récepteur de type 1 du facteur de croissance de type insuline (IGF-1R).

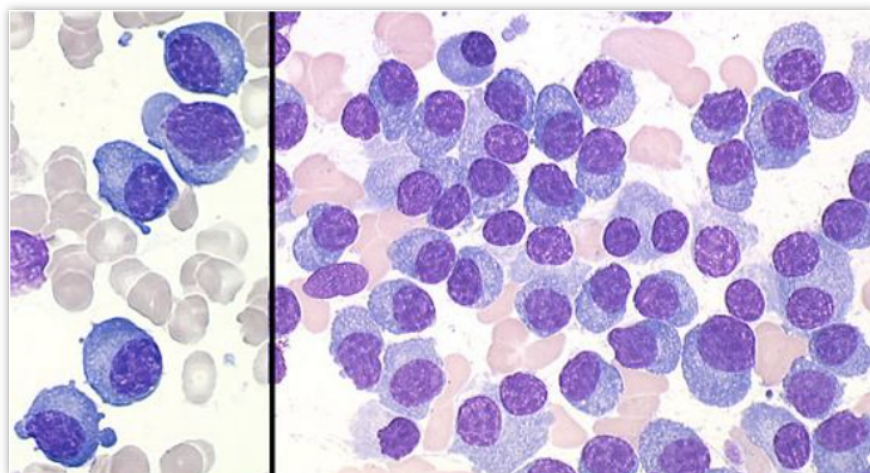


Figure 03 : Plasmocytes matures au cours du myélome multiple (Ribourtout et al., 2015).

9. Diagnostic du myélome multiple :

Le diagnostic du myélome multiple est basé sur la mise en évidence d'une dysglobulinémie monoclonale sérique et/ou urinaire associée à une prolifération plasmocytaire médullaire supérieure à 10% à titre significatif et de signes cliniques en rapport avec la prolifération plasmocytaire maligne et l'analyse de retentissement de ces deux paramètres (Bouatay et al., 2013).

9.1. Circonstances de découverte :

Le MM est une maladie très « polymorphe » qui se manifeste par :

9.1.1. Sur le profil clinique :

Symptômes	Description
État général	- Altération de l'état général est un des signes alarmants du diagnostic : amaigrissement, asthénie, céphalée.
Signes ostéoarticulaires	- Des douleurs osseuses sont très fréquentes (localisées ou diffuses) au niveau du : rachis, bassin. - Tassements vertébraux. - Des fractures pathologiques (humérus et fémur). - Des déformations : gibbosité et scoliose.
Syndrome anémique	- Elle peut causer de la fatigue, une faiblesse et un essoufflement.
Syndrome infectieux	- Déficit de l'immunité humorale en rapport avec une hypogammaglobulinémie, parfois profonde.
Syndrome d'hyperviscosité	- Se caractérise par une élévation du taux des IgA ou IgG.

	<ul style="list-style-type: none"> - Elle peut causer des troubles visuels, des saignements, une confusion mentale et des convulsions.
Insuffisance rénale	<ul style="list-style-type: none"> - Elle peut causer une accumulation de déchets dans le sang, une fatigue et des œdèmes. - Précipitation de cylindres, formes de chaînes légères d'immunoglobulines et de protéines de Tamm-Horsfall dans les tubules distaux chez 50% des patients.
Risque thromboembolique	<ul style="list-style-type: none"> - Sécrétion de cytokines pro-inflammatoires par les plasmocytes tumoraux. - Présence d'une Ig aux propriétés prothrombotiques.

Tableau 02 : Présentation clinique du MM.

9.1.2. Sur le profil biologique

- Signes hématologiques:

Nous citons une diminution productive des cellules sanguines au sein de la MO, un développement des plasmocytes anormaux au détriment des autres cellules et par conséquent, une modification de l'hémodiagramme (Bouatay et al., 2013).

- Anomalies biochimiques :

Vitesse de sédimentation (VS) : est très élevée, souvent supérieure à 100 mm durant la première heure. Nous mentionnons que dans certains cas tels que le myélome à chaînes légères ou au cours du myélome non-sécrétant que la VS est peu élevée ou normale (Dejoie et al., 2017).

Augmentation de la protidémie : très fréquente, parfois >100 g/L.

Hypercalcémie : souvent symptomatique. Il s'agit d'un élément de gravité qui doit être corrigé rapidement.

Dosage pondéral des diverses classes d'immunoglobulines : identifie une élévation de l'immunoglobuline sécrétée par le clone plasmocytaire malin et une diminution voire un effondrement des différentes autres classes d'immunoglobulines. Il apporte surtout une

information pronostique, or que son taux est pris en compte dans la définition des stades de Durie et Salmon (Bouatay et al., 2013).

Étude de la protéinurie de 24h : consiste à l'identification de la protéine de Bence Jones. Elle correspond au passage des chaînes légères libres dans les urines.

Dosage des chaînes légères libres RFLC : ce test permet de quantifier les chaînes légères kappa (κ) et lambda (λ) dans le sérum sanguin et de calculer le rapport kappa/lambda (κ/λ) pour évaluer tout déséquilibre dans la production de ces chaînes. Voici comment il est généralement réalisé :

- **Préparation du patient et prélèvement de sang :** Le patient est généralement à jeun, puis un échantillon de sang est prélevé dans une veine. Les échantillons sont collectés dans des tubes spéciaux pour séparer le sérum du reste du sang.
- **Dosage des chaînes légères libres sériques :** Le sérum est ensuite soumis à un dosage des chaînes légères kappa (κ) et lambda (λ) à l'aide de techniques d'immunodosage, telles que la néphélobimétrie ou la turbidimétrie. Les résultats sont exprimés en milligrammes par décilitre (mg/dL) ou en milligrammes par litre (mg/L) (*Dispenzieri et al., 2013*).
- **Calcul du rapport κ/λ :** Le rapport entre les chaînes légères kappa (κ) et lambda (λ) est ensuite calculé. Un rapport κ/λ anormal, soit supérieur ou inférieur à la plage de référence, peut indiquer un dysfonctionnement de la production d'anticorps (*Katzmann et al., 2013*).
- **Interprétation des résultats :** Un rapport RFLC anormal, c'est-à-dire soit inférieur à 0,26 soit supérieur à 1,65, est souvent associé à des troubles des cellules plasmiques, y compris le myélome multiple. Cependant, une interprétation précise nécessite de prendre en compte d'autres facteurs cliniques et de laboratoire.

Le diagnostic du myélome multiple repose sur plusieurs éléments, notamment les symptômes cliniques, les résultats des tests de laboratoire et les examens d'imagerie. Voici une description détaillée des étapes du diagnostic du myélome multiple :

9.1.3. Anamnèse et examen physique :

Le médecin recueille l'anamnèse complète du patient, y compris les antécédents médicaux, les symptômes actuels et la durée des symptômes.

Un examen physique est effectué pour évaluer les signes généraux de la maladie, tels que les douleurs osseuses, les fractures pathologiques, l'anémie ou les signes de complications rénales.

9.1.4. Tests sanguins :

Électrophorèse des protéines sériques : Ce test permet de détecter la présence de protéines monoclonales (M-protein) produites par les cellules myélomateuses.

Immunofixation : Ce test complémentaire permet de confirmer la présence et le type de M-protein.

Dosage de la bêta-2-microglobuline : Il est utilisé comme marqueur pronostique et pour évaluer l'étendue de la maladie.

Dosage des immunoglobulines : Les taux d'immunoglobulines (IgG, IgA, IgM) sont mesurés pour évaluer la production d'anticorps et la réponse immunitaire.

9.1.5. Examen de la moelle osseuse :

Biopsie de moelle osseuse : Une biopsie est réalisée pour prélever un échantillon de moelle osseuse, généralement à partir de l'os postérieur de la crête iliaque. Cela permet d'examiner la proportion de cellules plasmocytaires et d'identifier les caractéristiques morphologiques et génétiques des cellules tumorales (Laine, 2019).

9.1.6. Examens d'imagerie :

Radiographies osseuses : Les radiographies peuvent montrer des lésions osseuses caractéristiques du myélome multiple, telles que des zones de lyse ou de destruction osseuse.

Tomodensitométrie (TDM) : La TDM permet de visualiser les os, les organes et les tissus en détail, permettant de détecter les lésions osseuses, les atteintes rénales ou d'autres anomalies.

Imagerie par résonance magnétique (IRM) : L'IRM est souvent utilisée pour évaluer les lésions osseuses et les atteintes de la moelle osseuse de manière plus précise que la radiographie.

Tomographie par émission de positrons (TEP) : La TEP peut être utilisée pour détecter les zones d'activité métabolique accrue, ce qui peut aider à localiser les lésions osseuses et évaluer l'étendue de la maladie (Navarro et al., 2019).

9.1.7. Évaluation des complications :

Tests de la fonction rénale : Des tests sanguins et d'urine sont effectués pour évaluer la fonction rénale et détecter les complications rénales.

Autres évaluations : Selon les symptômes et les résultats des tests initiaux, d'autres évaluations peuvent être réalisées, comme des tests de la fonction pulmonaire ou des évaluations neurologiques.

9.2. Diagnostic différentiel :

Nous citons deux types de critères différentiels selon **CRAB** :

9.2.1. Critères majeurs “ obligatoires ” (CMj) :

- Plasmocytes médullaires dystrophiques > 10%.
- Pic monoclonal > 30 g/L.

9.2.2. Critères mineurs (CMi) :

- Hypercalcémie (C).
- Insuffisance rénale (R).
- Anémie (A).
- Lésions osseuses (B).

Voici un tableau qui montrent le diagnostic de différentes formes de myélome :

Types de myélome		Myélome multiple symptomatique	Myélome multiple asymptomatique	MGUS
CMj	Composant monoclonal sérique	Présence d'un CM sérique et/ou urinaire et/ou d'un rapport de chaînes légères libres du sérum (CLL) anormal.	Sérique > ou = a 30 g/L et/ou urinaire > ou = a 1 g/24h	Taux du composant monoclonal < 30 g/L
	Plasmocytes médullaires dystrophiques	Plasmocytose clonale dans la MO et/ou une lésion plasmocytaire extra osseuse documentée.	Et/ou > a 10% de plasmocytes dans la moelle.	Plasmocytose médullaire < 10%.
CMi	Hypercalcémie	>11,5 mg/dl ou 2,65 mmol/l.	<11,5 mg/dl ou 2,65 mmol/l.	Absence.
	Insuffisance rénale	Avec créatinémie > 20mg/l.	Pas d'IR avec créatinémie > 20mg/l.	Absence.

	Anémie	Anémie avec hémoglobine < 10 g/dl ou > 2 g/dl en dessous de la limite inférieure de la normale.	Absence.	Absence.
	Lésions osseuses	Lésions lytiques osseuses ou ostéopénie.	Absence.	Absence.

Tableau 03 : Diagnostic différentiel des myélomes (Manier & Leleu, 2011).

9.3. Diagnostic de certitude :

Le diagnostic de certitude du MM repose sur trois critères :

- La mise en évidence d'une plasmocytose médullaire > ou égale à 10% sur le myélogramme.
- Le retentissement clinique et biologique de cette infiltration plasmocytaire de la moelle hématopoïétique.
- La présence d'une Ig monoclonale dans le sérum et/ou les urines détectée après une EPS ou EPU.

10. Les complications :

Le myélome multiple peut entraîner plusieurs complications en raison de l'effet du cancer sur les cellules sanguines, les os et les organes (Manier & Leleu, 2011). Voici quelques-unes des complications les plus courantes associées à cette maladie :

10.1. Complications neurologiques :

Il s'agit généralement d'une compression médullaire par tassement vertébrale en entraînant des paraplégies ou quadriplégies imposant un traitement en urgence soit chirurgical, radiothérapique ou en corticothérapie a fortes doses afin de préserver la motricité (Pizzuti et al., 1997).

On note aussi des neuropathies sensitivomotrices, associées à une amylose ou à un plasmocytome localisé ostéocondensant (Syn du canal carpien) (Pizzuti et al., 1997).

Elles comprennent des douleurs, des engourdissements, picotements et une diminution de la sensibilité.

10.2. Complications métaboliques :

10.2.1. Hypercalcémie :

Le cancer peut provoquer la libération excessive du calcium dans le sang et cela peut entraîner des symptômes tels que la fatigue, des nausées, constipation, confusion et des problèmes rénaux (Kouakou et al., 2019).

10.2.2. Insuffisance rénale :

L'accumulation des protéines anormales produites par les cellules myélomateuses peut endommager les reins, entraînant une IR (Cornelis et al., 1964). Cela peut provoquer une diminution de la fonction rénale et une altération de l'équilibre des fluides dans le corps.

10.2.3. Complications thromboemboliques :

Le MM peut provoquer une anémie en entraînant une fatigue, un essoufflement et d'autres symptômes liés à une diminution de l'apport en oxygène dans le corps (Manier & Leleu, 2011).

10.2.4. Complications infectieuses :

Les patients atteints du MM sont plus susceptibles de développer des infections en raison de la suppression du système immunitaire causée par la maladie elle-même et certains traitements. Les infections respiratoires, urinaires et de la peau sont les plus courantes (Manier & Leleu, 2011).

Il est important de noter que les complications peuvent varier d'un patient à un autre et que la prise en charge médicale appropriée est essentielle pour prévenir, surveiller et traiter ces complications afin d'améliorer la qualité de vie et les résultats du suivi des patients atteints du MM.

11. Les formes cliniques :

11.1. Formes selon l'immunoglobuline monoclonale :

11.1.1. Myélomes sécrétant une immunoglobuline complète

- Myélome à IgG ou à IgA

Représente 52%, 21% des cas respectivement exceptionnellement à IgE (Fouquet et al., 2014).

- Myélome à IgE

Le myélome multiple à IgE est une maladie rare la plus agressive et associée à une survie plus faible, dans laquelle les cellules plasmiques cancéreuses produisent une immunoglobuline E (IgE) anormale en quantités excessives, ne représentant que 0,1% de tous les patients atteints de multiples myélome (MM) Les présentations et caractéristiques

démographiques, biologiques et cliniques semblent être similaires à celles des autres sous-types de MM, avec un âge médian de diagnostic de 67 ans (Hejl et al., 2018).

- **Myélome à IgD**

Le myélome IgD représente moins de 2 % de l'ensemble des cas de MM et s'accompagne d'une évolution clinique plus agressive (durée de survie plus courte), d'une résistance aux chimiothérapies multiples, d'une taille plus petite ou de l'absence de pic de protéine monoclonale, d'une prédominance des chaînes légères lambda, d'une incidence élevée d'insuffisance rénale, d'une incidence plus élevée d'hypercalcémie et d'amylose associée, de la présence d'une protéinurie de Bence-Jones et d'un pronostic défavorable (Fouquet et al., 2014).

- **Myélome à chaînes légères**

On parle de myélome à chaînes légères lorsque le plasmocyte anormal ne fabrique que des chaînes légères d'anticorps (Benkirane et al., 2017).

Le MM à chaînes légères est le plus susceptible de provoquer une atteinte rénale par dépôts des chaînes légères dans les reins ou d'autres organes, ce qui explique son sombre pronostic.

Le diagnostic repose sur le dosage des CLL urinaires et sériques avec la détermination du rapport κ/λ (Général & Hassine).

11.2. Formes particulières du MM :

- **Myélome indolent**

Il représente le stade transitoire entre le stade asymptomatique ou GMSI et le MM. Le taux de progression d'un myélome indolent vers un MM est de 10 % par an durant les 5 premières années qui suivent le diagnostic.

Il est caractérisé par une prolifération plasmocytaire avec un pourcentage $\geq 10\%$ et $<60\%$ et/ou la présence d'un taux de la protéine monoclonale (IgG ou IgA) ≥ 30 g/l et/ou un taux de la protéinurie de Bence Jones ≥ 500 MG/24h et absence des Critères CRAB ou de signes d'amylose (El Maataoui et al.).

- **Myélome-condensant**

Le myélome condensant (3—4 % des myélomes) se traduit par des lésions ostéocondensantes plurifocales ou, plus souvent, par une ostéocondensation diffuse. Il survient chez des patients plus jeunes et est volontiers associé à une neuropathie périphérique (85% des cas). Il peut s'intégrer dans le POEMS syndrome (Manier & Leleu, 2011).

- **Syndrome de POEMS**

Le syndrome POEMS est un syndrome paranéoplasique associant tumeur plasmocytaire, lésions fibrosantes et ostéosclérotiques des travées osseuses et souvent modification de

l'architecture ganglionnaire mimant la variante plasmocytaire de la maladie de Castleman. POEMS est l'acronyme de Polyneuropathie, Organomégalie, Endocrinopathie, gammopathie Monoclonale et lésions cutanées (Skin lesions) (Cornet, 2019).

Les quatre critères doivent être présents :

- Une polyneuropathie.
- Une prolifération monoclonale de plasmocytes.

Un de ces critères majeurs :

- Ostéogenèse imparfaite.
- Maladie de Castelman.
- Augmentation du taux du VEGF (vascular endothelial growth factor).

Un des critères mineurs :

- Organomégalie (splénomégalie, hépatomégalie, ou lymphoadénopathie).
- Perte d'eau extravasculaire (œdème, Ascite...).
- Endocrinopathie.
- Atteinte dermatologique.
- Papilledema.
- Thrombocytose/polyglobulie essentielle (El Maataoui et al.).

- **Plasmocytome solitaire**

Le plasmocytome solitaire est défini par une seule localisation tumorale de plasmocytes clonaux, sans envahissement de la moelle osseuse ou avec un envahissement minime, sans autre symptôme que ceux devant un plasmocytome suspecté solitaire. C'est une situation rare, dont l'incidence est de 0,15 cas par 100 000 habitants par an. L'âge médian est de 55 ans avec une prédominance masculine (SR : 2H/1F). Il s'agit le plus souvent d'un plasmocytome solitaire osseux (70 %) que d'un plasmocytome extra-médullaire (= extra-osseux), c'est-à-dire des tissus mous. Le risque de développer un MM symptomatique est plus élevé en cas de plasmocytome osseux (50 % à 10 ans) qu'en cas de plasmocytome des tissus mous (30 % à 10 ans).

Le plasmocytome solitaire osseux est une tumeur par envahissement de l'os cortical du squelette axial (soit les côtes, les vertèbres, le crâne, le sternum et le bassin).

Le plasmocytome solitaire extra-osseux est un envahissement d'un site anatomique distant de la moelle osseuse : le foie, la peau, le système nerveux central SNC, la plèvre, les reins, les ganglions lymphatiques, le pancréas. Facteur pronostique est défavorable (Perrot & Filliatre-Clement, 2019).

Les plasmocytomes solitaires sont des tumeurs plasmocytaires isolées, définies par les critères suivants :

- Lésion unique osseuse (plasmocytome solitaire) ou tissulaire (plasmocytome extra-osseux) constituée de plasmocytes clonaux.
- Absence d'infiltration médullaire plasmocytaire anormale sur une aspiration médullaire ou une biopsie ostéomédullaire réalisée au niveau d'un autre site.
- Absence de lésions osseuses supplémentaires à l'IRM ou au scanner ;
- Absence de dysfonction d'organe, donc de signes CRAB (Cornet, 2019).

- Myélome multiple non sécrétant

Le myélome non sécrétant est un sous-type rare de myélome, il représente environ 1 à 5 % des cas dont le diagnostic, était établi par la mise en évidence de plasmocytes monoclonaux $\geq 10\%$ dans la moelle osseuse et par des résultats négatifs à l'électrophorèse du sérum et de l'urine et aux études d'immunofixation (Corso & Mangiacavalli, 2017) et des signes cliniques et radiologiques en faveur d'un MM typique (exception l'atteinte rénale) (Général & Hassine).

- Leucémie à plasmocytes

La leucémie à plasmocytes PCL (*plasma cell leukemia*) est une forme rare et agressive de MM. L'incidence de la PCL est évaluée entre 2 et 4 % des MM. Elle se définit par la présence de plus de 20 % de plasmocytes ou un nombre de plasmocytes circulants supérieur à 2 G/L dans le sang périphérique.

Il en existe deux variantes, la forme primitive lorsqu'elle survient *de novo* (Perrot & Filliatre-Clement, 2019), sans antécédent de myélome dans 70 % des cas, et secondaire (leucémie à plasmocytes secondaire) (Cornet, 2019) C'est la forme d'évolution terminale (Perrot & Filliatre-Clement, 2019) d'1 % des cas des myélomes 120 qui est en générale en rechute ou réfractaire. Le pronostic de la PCL est défavorable, avec une survie médiane de 6 à 12 mois.

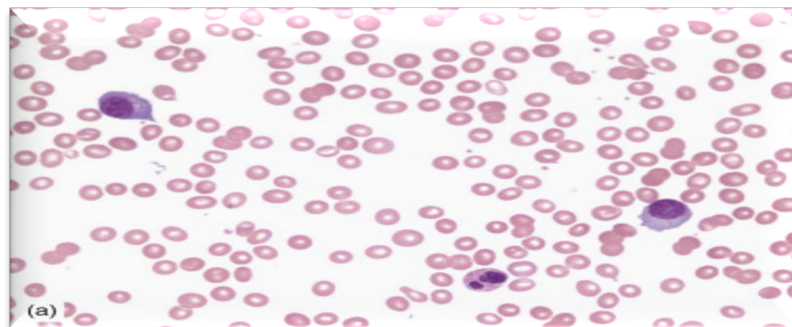


Figure 03 : Frottis sanguin de patients atteints de leucémie à plasmocytes montrant des plasmocytes circulants.

Chapitre 3 :

Les facteurs pronostiques du myélome multiple

12. Définition

Situation ou état, ou caractéristique d'un patient, qui peut être utilisé pour estimer les chances de guérison d'une maladie ou le risque de réapparition de la maladie, afin de mieux évaluer le profil évolutif des patients (Fouquet et al., 2017).

13. Classification

13.1. Durie et salmon

En 1975, Durie et Salmon ont mis au point un système de stadification Durie-Salmon (DS) en tant que modèle pronostique utilisant les paramètres suivants pour permettre une estimation de l'importance de la masse tumorale : le taux d'hémoglobine, le taux de calcium sérique, le nombre de lésions osseuses à la radiographie, ainsi que le type de protéine monoclonale (Hanbali et al., 2017).

C'est une classification qui est largement utilisée mais qui présente certains inconvénients : elle n'a de valeur qu'au moment du diagnostic, elle apprécie la masse tumorale sur le taux de gammopathie monoclonale ; elle comporte une cotation des lésions osseuses posant parfois des problèmes d'interprétation des radiographies standard (Chombart et al., 2005).

Stades	Critères	Médiane de survie
<p>Stade I</p> <p>Faible masse tumorale</p> <p>< 6x10¹¹cell/m²</p>	<p>Tous les critères suivants sont présents :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Hémoglobine > 10g/dl - Calcémie < 100mg/l ou 2,5 mmol/l - Os normal ou une seule lésion osseuse - Pic monoclonale faible : IgG < 50g/l ou IgA < 30g/l - Chaînes légères urinaires < 4g/24h 	<p>> 60 mois</p>

<p>Stade II Masse tumorale intermédiaire 0,6-1,2x10¹²cell/m²</p>	<p>Regroupe les MM dont les critères se situent entre le stade I et le stade III</p>	<p>41 mois</p>
<p>Stade III Forte masse tumorale >1,2x10¹²cell/m²</p>	<p>Présence d'au moins un des critères suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Hémoglobine < 8,5g/dl - Calcémie >120mg/l ou 3 mmol/l - Multiple lésions osseuses - Pic monoclonale faible : IgG>70g/l ou IgA>50g/l - Chaînes légères urinaires >12g/24h 	<p>23 mois</p>
<p>Sous-classification</p>	<p>Stade A : créatininémie < 20mg/l</p> <p>Stade B : créatininémie ≥ 20mg/l</p>	

Tableau 04: Classification de Durie et Salmon (Durie & Salmon, 1975).

13.2. International Staging System ISS

L'ISS est un système de stadification simple publié en 2005 (Hanbali et al., 2017) pour prédire la durée de survie au moment du diagnostic (Hari et al., 2009).

Ce modèle pronostique combine deux variables la β_2 microglobuline et l'albumine, permettant ainsi de classer les patients en 3 groupes pronostiques distincts : I, II et III avec une médiane de survie estimée pour chacun des groupes, respectivement, à 62, 45 et 29 mois (Fouquet et al., 2017).

Stades	Concentration sériques	Médiane de survie
Stade I	β 2-M <3.5 mg/L; albumin >3.5 g/dL	62 mois
Stade II	β 2-M <3.5 mg/L et albumine <3.5 g/dL ou 3.5 mg/L < β 2-M < 5,5 mg/l	44 mois
Stade III	β 2-M > 5,5 mg/l	29 mois

Tableau 05: Système ISS (International Staging System).

13.3. Classification cytogénétique:

La classification cytogénétique du myélome multiple est importante pour évaluer le profil génétique des cellules myélomateuses d'un patient. Elle permet d'identifier des anomalies chromosomiques spécifiques qui peuvent avoir une influence sur le pronostic et le choix du traitement (Avet-Loiseau & Corre, 2019). Voici quelques-unes des anomalies cytogénétiques couramment observées dans le myélome multiple :

13.3.1. Défauts de structure chromosomique :

- **Translocation t (4;14):**

Cette translocation implique les chromosomes 4 et 14, observée chez 15% des patients et elle est associée à une expression élevée de la protéine FGFR3 (fibroblast growth factor receptor 3). Elle est généralement associée à un pronostic moins favorable (Kalff & Spencer, 2012).

- **Translocation t (11;14):**

Cette translocation implique les chromosomes 11 et 14, et elle est associée à une surexpression de la protéine cycline D1 (CCND1). Elle est souvent associée à un meilleur pronostic (Lakshman et al., 2018).

- **Translocation t (14;16):**

Cette translocation implique les chromosomes 14 et 16 et est présente chez environ 5 à 10 % des patients. Elle entraîne une surexpression de la protéine c-MAF. Cette anomalie est

généralement associée à un pronostic moins favorable et à une résistance au traitement (Avet-Loiseau et al., 2011).

- **Translocation t (14;20):**

Cette translocation implique les chromosomes 14 et 20 et est observée chez moins de 5% des patients. Elle résulte en une surexpression de la protéine MAFB. Elle est généralement associée à un pronostic moins favorable et à une résistance au traitement (Hanamura et al., 2001).

13.3.2. Défauts numériques chromosomiques :

- **Hyper-diploïdie:**

Elle se réfère à la présence de plus de 46 chromosomes dans les cellules myélomateuses. La présence d'une hyperdiploïdie est généralement associée à un pronostic plus favorable (Avet-Loiseau & Corre, 2019).

- **Hypo-diploïdie:**

Elle se réfère à la présence de moins de 46 chromosomes dans les cellules myélomateuses. Elle est souvent associée à un pronostic moins favorable (Yee et al., 2001).

Délétions :

- **Délétion du bras court du chromosome 17 (del[17p]) :**

Cette délétion est associée à la perte du gène TP53, qui joue un rôle important dans la suppression tumorale. Elle est généralement associée à un pronostic défavorable et à une résistance aux traitements (Manier & Leleu, 2011).

- **Délétion du bras long du chromosome 13 (del[13q]) :**

Cette délétion est fréquente dans le myélome multiple et est associée à un pronostic moins favorable (Sonneveld et al., 2016).

13.4. Nouveau score pronostique :

Le score R-ISS (Revised International Staging System) fait actuellement office de la précision de la classification pronostique pour les patients atteints d'un myélome multiple nouvellement diagnostiqué. Il prend en considération le stade ISS qui est largement utilisé pour évaluer le pronostic global du patient en fonction de l'albumine sérique et de la bêta-2-microglobuline, le taux de LDH et la présence d'anomalies cytogénétiques qualifiées de haut risque (del(17p), t (4 ;14) et t (14 ;16) en FISH). Ce score classe les patients en différents risques évolutifs : favorable, intermédiaire ou défavorable (Hagen et al., 2022)

De plus, des études sont en cours pour identifier de nouveaux marqueurs pronostiques et développer de nouveaux scores pronostiques qui pourraient améliorer la capacité de prédiction du pronostic du myélome multiple. Cela peut inclure l'utilisation de profils génétiques plus complets, d'analyses d'expression génique ou de marqueurs protéiques spécifiques.

14. Les facteurs pronostiques liés à la masse tumorale :

- **Hypercalcémie**

Elle n'est pas un critère de mauvais pronostic en elle-même mais elle peut induire une déshydratation par syndrome polyuro-polydipsique et, en fin précipiter l'apparition d'une insuffisance rénale de profil tubulaire (tubulopathie à cylindres myélomateux) (Fouquet et al., 2017).

- **Lésions osseuses**

L'impact pronostique de la présence de lésions ostéolytiques au diagnostic a été clairement établi. Ainsi, la présence de plus d'une lésion ostéolytique est de mauvais pronostic, a fortiori s'il y a plus de sept lésions focales axiales, ainsi que la présence d'un aspect IRM d'infiltration médullaire diffuse. L'absence de lésion osseuse est de bon pronostic et la présence d'une seule lésion ostéolytique est de pronostic intermédiaire.

- **Insuffisance médullaire**

L'anémie s'est avérée être un facteur de mauvais pronostic dans le MM avec une production insuffisante d'érythropoïétine (EPO) liée aux cytokines inflammatoires.

Le faible taux d'hémoglobine et d'hématocrite est associé à une mauvaise qualité de vie et de performance qui affecte l'activité quotidienne.

- **Bêta-2-microglobuline**

La β 2-microglobuline (β 2-M) est un polypeptide de faible masse moléculaire (11 800 Da) qui existe sous une forme libre et une forme liée aux membranes des cellules (chaîne légère des molécules HLA de classe I). Ce polypeptide joue un rôle important dans les défenses immunitaires ainsi que dans la prévention contre l'apparition des cellules cancéreuses. Elle est présente dans de nombreux liquides biologiques dont le sang, les urines, le liquide céphalo-rachidien (LCR) et les dialysats (Anouar et al., 2011). Son taux augmente chez les sujets âgés, lors d'une insuffisance rénale, des néoplasies, en particulier les syndromes lymphoprolifératifs de type B (Chombart et al., 2005).

Le taux de la β 2-microglobuline sérique (β 2m) est d'autant plus élevé que la masse tumorale est importante.

Il existe une corrélation entre le taux de b2-microglobuline et la survie dans le myélome multiple. Son intérêt comme facteur pronostique indépendant a été confirmé par plusieurs auteurs (tableau) (Chombart et al., 2005).

	Nombre des patients	B2-microglobuline (mg/l)	Médiane de survie (mois)
Greipp et al. (1988)	55	< 4	43
	45	> 4	12
	55	<V6	52
	45	> 6	12
Bataille et al. (1984)	24	< 6	52**
	76	> 6	18
Durie et al. (1990)	322	< 6	36***
	225	>6	23

Tableau 06: Corrélation entre le taux de b2-m et la survie dans le myélome multiple.

Il s'agit d'un marqueur de première intention dans le myélome multiple et les lymphopathies B malignes. Son dosage est donc utilisé dans le pronostic et la surveillance thérapeutique (Anouar et al., 2011) Son seuil de signification pronostique varie selon les publications, soit 4 ou 6 mg/l. La valeur initiale reste valide pendant deux ans, puis perd de son pouvoir pronostique (Chombart et al., 2005).

- **LDH (lactate déshydrogénase)**

Une élévation de la LDH est souvent associée à une masse tumorale plus importante et est considérée comme un facteur pronostique défavorable.

- **Plasmocytome extra médullaire**

La présence de plasmocytome extra médullaire, des tumeurs localisées en dehors de la moelle osseuse, est associée à une masse tumorale plus importante et peut influencer le pronostic.

- **Albuminémie**

Une hypoalbuminémie inférieure à 35g/L témoigne d'une maladie avancée (masse tumorale importante).

15. Les facteurs liés à la malignité intrinsèque du clone :

Les facteurs liés à la malignité intrinsèque du clone dans le myélome multiple sont des caractéristiques spécifiques des cellules myélomateuses qui influencent le comportement agressif de la maladie (Chombart et al., 2005). Ces facteurs peuvent inclure :

<u>Facteurs pronostiques</u>	<u>Description</u>
Cytogénétique anormale	- Détection de certaines anomalies chromosomiques associées à une malignité accrue, telle que la délétion du bras court du chromosome 17 (del17p) ou les translocations t(4;14) et t(14;16).
Mutations génétiques spécifiques	- Présence de mutations dans des gènes spécifiques, comme TP53, KRAS, NRAS, BRAF, qui peuvent influencer la malignité du clone.
Ploïdie anormale	- Altérations dans le nombre de chromosomes, telles que l'hypodiploïdie (perte d'ADN) ou l'hyperdiploïdie (gain d'ADN).

Profil d'expression génique	- Analyse du profil d'expression génique pour identifier des signatures moléculaires spécifiques associées à une malignité accrue.
Indice de la prolifération	- Mesure de l'activité de division cellulaire à l'aide de marqueurs tels que le ki-67.
Marqueurs de surface et d'adhésion cellulaire	- Expression de certains marqueurs de surface et d'adhésion cellulaire, tels que CD20, CD56, CD117, qui peuvent associés à une plus grande agressivité du clone.
Activation des voies de signalisation cellulaires.	- Activation anormale de certaines voies de signalisation cellulaires, comme la voie Wnt/bêta-caténine ou la voie JAK/STAT.
<ul style="list-style-type: none"> - Bêta-2-microglobuline - Lactate déshydrogénase 	- Concentration élevée de B2m sérique et LDH, sont souvent associées à une malignité accrue et à un pronostic défavorable.

Tableau 07: Facteurs liés à la malignité intrinsèque du clone (Chombart et al., 2005) .

- **Insuffisance-rénale:**

Les patients avec insuffisance rénale ont plus fréquemment une masse plasmocytaire importante (associée soit à une immunoglobuline complète dans le cas d'une hyperviscosité, soit à une production et une filtration massive des chaînes légères par le rein), mais il y a souvent des facteurs favorisants associés (déshydratation, hypercalcémie, bisphosphonates, néphrotoxiques tels que les produits de contraste iodés, les aminosides, certains

antihypertenseurs, les anti-inflammatoires non stéroïdiens [AINS], etc.). Ce sont des facteurs favorisants associés qui sont presque constamment l'élément déclenchant de la « catastrophe rénale », avec insuffisance rénale aiguë tubulaire préterminale ou terminale (Try & Harel, 2023).

16. Les facteurs pronostiques liés à l'hôte

- **Âge**

L'âge est un facteur pronostique observé dans tous les types de cancers. De nombreux facteurs peuvent expliquer cette constatation : d'avantage de comorbidités chez les personnes âgées, (Chretien et al., 2014), d'une réduction des fonctions cardiaques, rénales et gastriques, de la masse hépatique, du flux sanguin et de l'état de la moelle osseuse. Tous ces changements affectent la pharmacocinétique et la pharmacodynamique des médicaments, augmentent la toxicité et diminuent l'efficacité clinique et la tolérabilité des traitements.

En effet, la médiane de survie globale (OS) des patients âgés de plus de 65 ans est actuellement d'environ 4-6 ans, alors qu'elle est d'environ dix ans pour les patients plus jeunes. Outre les comorbidités (qui sont bien sûr plus fréquentes chez les patients âgés), cette différence importante de survie est principalement due aux approches thérapeutiques utilisées dans ces deux populations. Les patients âgés de moins de 66 ans sont traités avec une approche beaucoup plus agressive, comprenant l'induction triplet, le melphalan à haute dose avec sauvetage de cellules souches autologues, et la consolidation, que les patients plus âgés qui ne sont pas en mesure de tolérer la procédure à haute dose (Chretien et al., 2014).

- **Sexe**

Chez les patients atteints d'un myélome nouvellement diagnostiqué des études faites sur les différences liées au sexe dans la prévalence des translocations IGH et de l'hyperdiploïdie, ils ont constaté que les translocations IGH étant plus fréquentes chez les femmes et l'hyperdiploïdie plus fréquente chez les hommes.

Il est possible que les translocations IGH ou l'hyperdiploïdie soient d'une certaine manière influencée par la variation des gènes situés sur les chromosomes sexuels ou par les différences hormonales entre les hommes et les femmes, ce qui devrait faire l'objet d'une étude plus approfondie (Boyd et al., 2011).

17. Le mécanisme de défense de l'hôte

Une diminution des cellules B CD19+, des cellules T CD4+ et CD8+ dans le myélome multiple présente une corrélation négative avec la survie, ce qui indique une relation positive

potentielle entre les composants cellulaires du système immunitaire et le contrôle de la maladie (Pratt et al., 2007).

18. Suivi immunologique :

Le suivi immunologique du myélome multiple comprend l'évaluation régulière des marqueurs spécifiques du myélome et des composants du système immunitaire pour évaluer la réponse au traitement, la progression de la maladie et la surveillance des complications (Zeraigui & Heriche, 2021). Voici certains aspects du suivi immunologique qui peuvent être inclus :

- **Électrophorèse des protéines sériques et immunofixation :**

Ces tests permettent de détecter et de quantifier les protéines monoclonales (M-protein) produites par les cellules myélomateuses. Ils aident à évaluer la charge tumorale et à surveiller la réponse au traitement (Sinclair, 1986).

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

La bêta-2-microglobuline est un marqueur pronostique important dans le myélome multiple. Son niveau dans le sang peut être mesuré pour évaluer l'activité de la maladie et la réponse au traitement (Guilal et al., 2020).

- **Dosage des immunoglobulines:**

Les taux d'immunoglobulines (IgG, IgA, IgM) peuvent être surveillés pour évaluer la production d'anticorps et la réponse du système immunitaire (Manier & Leleu, 2011).

- **Évaluation de la fonction rénale :**

Étant donné que les complications rénales sont fréquentes dans le myélome multiple, il est important de surveiller régulièrement la fonction rénale à l'aide de tests tels que la créatinine sérique et l'analyse des urines (Malard et al., 2016).

- **Marqueurs de l'activité cellulaire et de la prolifération :**

Certains marqueurs spécifiques peuvent être évalués pour estimer l'activité cellulaire et la prolifération des cellules myélomateuses. Cela peut inclure des tests tels que le taux de LDH (lactate déshydrogénase) et la vitesse de sédimentation (VS) (Otjacques et al., 2013).

- **Évaluation des cellules plasmocytaires dans la moelle osseuse :**

Une biopsie de moelle osseuse peut être réalisée pour évaluer le pourcentage de cellules plasmocytaires dans la moelle osseuse, ainsi que pour détecter d'autres anomalies morphologiques et génétiques (Kassambara, 2011).

- **Évaluation de l'immunophénotype des cellules myélomateuses :**

L'analyse de l'immunophénotype des cellules myélomateuses peut fournir des informations supplémentaires sur le phénotype des cellules tumorales et aider à guider le traitement (Mrabet et al., 2018).

Chapitre 4 :
Prise en charge
thérapeutique du myélome

Le MM est une maladie hétérogène, le choix du traitement est donc adapté à l'âge, aux comorbidités et aux facteurs pronostiques. L'idéal est de tendre vers un traitement personnalisé pour chaque patient (Fouquet et al., 2017).

Les objectifs du traitement sont :

- Améliorer la survie globale.
 - Améliorer le confort de vie.
 - La prévention et la prise en charge des complications osseuses et des infections.
 - Limiter la toxicité du traitement.
- **Analgésiques** : tels que les médicaments anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) ou les opioïdes, peuvent être prescrits pour soulager les douleurs osseuses associées au myélome multiple.
 - **Bisphosphonates** : tels que le pamidronate ou l'acide zolédronique, sont souvent utilisés pour renforcer les os, prévenir les fractures pathologiques et réduire les douleurs osseuses.
 - **Antibiotiques et prophylaxie des infections** : les patients atteints de myélome multiple sont plus susceptibles de développer des infections en raison de la suppression du système immunitaire. Des antibiotiques prophylactiques ou des traitements antimicrobiens peuvent être administrés pour prévenir les infections.
 - **Transfusions sanguines** : Si le patient présente une anémie sévère due au myélome multiple, des transfusions sanguines peuvent être nécessaires pour augmenter le nombre de globules rouges et améliorer les symptômes tels que la fatigue et la faiblesse.
 - **Support nutritionnel** : Dans certains cas, un support nutritionnel peut être recommandé pour les patients présentant une perte de poids significative ou des difficultés à se nourrir en raison des symptômes ou des effets secondaires des traitements.
 - **Thérapie physique et réadaptation** : La thérapie physique et la réadaptation peuvent être bénéfiques pour améliorer la force musculaire, l'équilibre et la mobilité chez les patients atteints de myélome multiple.
 - **Chimiothérapie** : Le traitement de première ligne pour le myélome multiple comprend généralement une combinaison de médicaments, tels que le bortézomib, le lénalidomide et la dexaméthasone. Elle peut être administrée par voie intraveineuse ou sous forme de comprimés, selon le protocole de traitement spécifique.
 - **Autogreffe de cellules souches** : peut être envisagée pour les patients plus jeunes et en bonne condition physique. Les cellules souches du patient sont prélevées avant une

chimiothérapie intensive, puis réinfusées après le traitement afin de restaurer la production normale de cellules sanguines.

- **Immunothérapie** : Les anticorps monoclonaux, tels que le daratumumab, l'elotuzumab et l'isatuximab, peuvent être utilisés pour cibler spécifiquement les cellules myélomateuses et stimuler le système immunitaire pour les éliminer.
- **Traitement ciblé** : Certains médicaments ciblés, tels que le carfilzomib et le pomalidomide, peuvent être utilisés en cas de rechute ou de résistance au traitement initial.
- **Radiothérapie** : peut être utilisée pour soulager les douleurs osseuses, prévenir les fractures pathologiques et traiter les lésions osseuses localisées.

19. Traitement de première ligne

Le traitement de première ligne du myélome multiple pour un patient jeune de moins de 63 ans éligible à un traitement intensif peut comprendre les éléments suivants :

- **Induction** :

Une combinaison de médicaments, telle que le bortézomib, le lénalidomide et la dexaméthasone (VRD), est couramment utilisée pour l'induction.

Le bortézomib est un inhibiteur du protéasome, le lénalidomide est un immunomodulateur et la dexaméthasone est un corticostéroïde. Cette combinaison a démontré une efficacité significative dans le traitement du myélome multiple, visant à réduire le plus profondément possible la masse plasmocytaire (Fouquet et al., 2017).

- **Évaluation de la réponse** :

Après plusieurs cycles de chimiothérapie, une évaluation de la réponse est effectuée pour évaluer l'efficacité du traitement.

Cela peut être réalisé en mesurant les taux de protéines monoclonales dans le sang ou les urines, en effectuant une électrophorèse des protéines sériques, une imagerie et une évaluation de la moelle osseuse (Mrabet et al., 2018).

- **Consolidation** :

Après l'induction et l'évaluation de la réponse, une consolidation peut être envisagée pour renforcer l'effet du traitement.

Cela peut inclure une autogreffe de cellules souches, où les cellules souches du patient sont collectées, une chimiothérapie intensive est administrée, puis les cellules souches sont réinfusées pour rétablir la production de cellules sanguines normales (Manier & Leleu, 2011).

- **Maintenance :**

Une fois la consolidation terminée, un traitement d'entretien peut être administré pour maintenir la rémission et prolonger la survie.

La maintenance peut inclure le lénalidomide administré à long terme ou d'autres médicaments, tels que le bortézomib (Manier & Leleu, 2011).

- **Suivi :**

Après la phase active du traitement, un suivi régulier est essentiel pour surveiller la réponse au traitement, détecter les rechutes éventuelles et gérer les effets secondaires à long terme (Manier & Leleu, 2011).

20. Évaluation de la réponse et les critères de rechute

La réponse au traitement est déterminée par le spécialiste selon les critères de l'IMWG (International Myeloma Working Group) (Kumar et al., 2016).

20.1. Critères de réponse

Réponse complète stricte = sRC

- Disparition dans le sérum et les urines du composant monoclonal (confirmée par immunofixation).
- $\leq 5\%$ de plasmocytes dans la moelle.
- Rapport sérique des chaînes légères libres (CLL) normal (rapport κ/λ normal).
- Disparition de toute lésion plasmocytaire extra osseuse.

Réponse complète = RC

- Disparition dans le sérum et les urines du composant monoclonal (confirmée par immunofixation).
- $\leq 5\%$ de plasmocytes dans la moelle.
- Disparition de toute lésion plasmocytaire extra osseuse.

Très bonne réponse partielle = TBRP

- Composant monoclonal détecté seulement par immunofixation (composant monoclonal sérique absent à l'électrophorèse), ou $\geq 90\%$ de réduction du composant monoclonal sérique et composant monoclonal urinaire < 100 mg / 24h.

Réponse partielle = RP

- $\geq 50\%$ de réduction du composant monoclonal sérique et réduction $\geq 90\%$ du composant monoclonal urinaire (ou valeur absolue inférieure à 200 mg / 24h).
- Ou si composant monoclonal sérique et urinaire sont non mesurable une diminution $\geq 50\%$ de la différence entre les niveaux de CLF impliqués et non impliqués.

- Si composant monoclonal sérique et urinaire et le taux du CLF sont non mesurable une réduction $\geq 50\%$ de la plasmocytose médullaire (si $\geq 30\%$ au diagnostic) ou $\geq 50\%$ de réduction de la taille d'un plasmocytome.
- CLL également non évaluable, $\geq 50\%$.

20.2. Critères d'évolution (progression)

La progression est définie par la présence d'un ou plusieurs des critères suivants :

Augmentation $\geq 25\%$ par rapport à la valeur basale du :

- Composant monoclonal sérique (augmentation en valeur absolue d'au moins 0.5 g/dl).
- Composant monoclonal urinaire (augmentation en valeur absolue d'au moins 200 mg/24h).
- Chez les patients dont les taux de protéines M sériques et urinaires ne sont pas mesurables, l'augmentation absolue de la différence entre les taux de CLF impliqués et non impliqués doit être >10 mg/dl.
- Chez les patients dont les taux de protéines M sériques et urinaires et du taux de FLC impliqués ne sont pas mesurables, l'augmentation absolue du pourcentage de plasmocytes dans la moelle osseuse doit être $\geq 10\%$ quel que soit le statut de base.
- La taille d'une lésion osseuse existante ou augmentation $\geq 50\%$ des plasmocytes circulants, ou apparition d'une nouvelle lésion osseuse.

20.3. Rechute clinique

La rechute après rémission complète est définie par la présence d'un ou plusieurs des critères suivants :

- Réapparition d'un composant monoclonal sérique ou urinaire en immunofixation ou sur l'électrophorèse et des critères CRAB.
- Plasmocytose médullaire $\geq 5\%$.
- Apparition d'une lésion plasmocytaire extra-osseuse ou de lésions osseuses.
- Augmentation de taille d'une lésion plasmocytaire extra-osseuse existante, ou des lésions osseuses.
- Hypercalcémie ≥ 11 mg/dl.
- Diminution du taux d'hémoglobine ≥ 2 g/dl par rapport au taux de base.
- Élévation de la créatinine sérique à 2 mg/dl.

PARTIE PRATIQUE

Problématique :

Notre thème intitulé « **étude des facteurs pronostiques chez les patients atteints du myélome multiple** » vise à examiner les facteurs qui peuvent influencer le pronostic des patients atteints de myélome multiple.

Comme il a été précédemment identifié, il s'agit d'un type de cancer qui affecte les cellules plasmiques dans la moelle osseuse, et il présente une grande hétérogénéité clinique.

La problématisation de cette thèse réside dans la nécessité d'identifier les facteurs qui peuvent prédire le pronostic des patients atteints de myélome multiple. Comprendre ces facteurs pronostiques est essentiel pour améliorer la prise en charge des patients, personnaliser les traitements et prédire leur survie et leur qualité de vie.

Cette problématique soulève plusieurs questions de recherche :

- Manque de consensus sur les facteurs pronostiques : Il existe une variabilité dans les résultats pronostiques pour les patients atteints de myélome multiple. Notre travail vise à clarifier les facteurs pronostiques pertinents et à déterminer leur impact sur la survie et la progression de la maladie.
- Impact des caractéristiques génétiques : Le myélome multiple est une maladie caractérisée par des altérations génétiques spécifiques. Nous visons à explorer l'association entre les caractéristiques génétiques des patients atteints de myélome multiple et leur pronostic, en mettant l'accent sur les aberrations chromosomiques, les mutations génétiques et les profils d'expression génique.

Objectifs :

Les objectifs de cette thèse peuvent inclure :

- ✓ Analyser les caractéristiques cliniques et biologiques des patients atteints de myélome multiple, telles que l'âge, le sexe, les symptômes présents, les anomalies chromosomiques et les marqueurs biologiques spécifiques. L'objectif est de déterminer si ces facteurs sont associés à un pronostic favorable ou défavorable.
- ✓ Identifier les facteurs pronostiques indépendants qui peuvent prédire la survie des patients atteints de myélome multiple. Cela peut nécessiter une analyse statistique avancée pour évaluer l'association entre différents facteurs et les résultats cliniques, tels que la survie globale en établissant des courbes de corrélation.
- ✓ Développer des modèles prédictifs pour évaluer le pronostic individuel des patients atteints de myélome multiple. Ces modèles peuvent être basés sur une combinaison de

PARTIE PRATIQUE

facteurs cliniques, biologiques et thérapeutiques, et pourraient aider les cliniciens à prendre des décisions éclairées concernant le traitement et le suivi des patients.

En résumé, ce travail de recherche vise à comprendre les facteurs pronostiques qui peuvent influencer la progression de la maladie et la survie des patients atteints de myélome multiple. En identifiant ces facteurs, il sera possible d'améliorer les stratégies de traitement et d'optimiser les soins pour cette population de patients.

CHAPITRE 1:

Patients et méthodes.

II. Type de l'étude et méthode d'investigation :

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

III. Population d'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 datant de 1990 à 2023, avec une durée de réalisation de 5 mois (Novembre 2022 – Mai 2023).

IV. Critère de sélection

IV.1. Critères d'inclusion :

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

IV.2. Critères d'exclusions :

On a exclu de notre des patients :

- Les autres hémopathies malignes ont été exclu de notre étude.
- Les patients pour lesquels le diagnostic n'a pas été confirmé.
- Les patients pour lesquels les dossiers étaient incomplets ou inexploitable ont été systématiquement exclu 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 : **Excel 2023**.

Matériels et méthodes :

IV.3. Matériels biologiques :

Le sang périphérique :

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

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

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

Les urines des 24 heures :

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

IV.4. Techniques et automates :

IV.4.1. Électrophorèse des protéines sériques :

IV.4.1.1.Principe de la technique :

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

IV.4.1.2.Les échantillons à analyser :

IV.4.1.2.1. 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 degrés).

IV.4.1.2.2. Échantillons à éviter :

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

IV.4.1.2.3. 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 05 : Automate HYDRASYS.

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

Préparation de la migration

- ✓ Mettre HYDRASYS sous tension.
- ✓ Poser un applicateur pour HYDRAGEL 7 B1-B2(7 échantillons) et HYDRAGEL B1-B2 15/30 (15 échantillons), ou deux applicateurs pour HYDRAGEL B1-B2 15/30 (30 échantillons), puis déposer 10 ul de sérum dans chaque puits, le chargement de chaque applicateur ne doit pas excéder 2 minutes. Placer l'applicateur dans la chambre humide, et laisser diffuser 5 minutes après le dépôt du dernier échantillon.
- ✓ Ouvrir le capot du module de migration et relever les chariots porte-applicateurs et porte-électrodes.
- ✓ Sélectionner le programme de migration.
- ✓ Sortir les mèches tamponnées de leur emballage, et les fixer sur le chariot porte-électrode.

- ✓ Sortir le gel de son emballage, et éliminer rapidement l'excès de liquide en surface, en effleurant le gel avec un papier-filtre fin.
- ✓ Abaisser l'ensemble des chariots jusqu'en butée.
- ✓ Sortir l'applicateur de la chambre humide en le manipulant par la protection plastique, et placer l'applicateur sur le porte-applicateur.
- ✓ Fermer le capot du module de migration.
- ✓ Démarrer immédiatement la séquence en appuyant sur « Start ».

Préparation des séquences de traitement du gel :

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

Fin du traitement du gel :

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

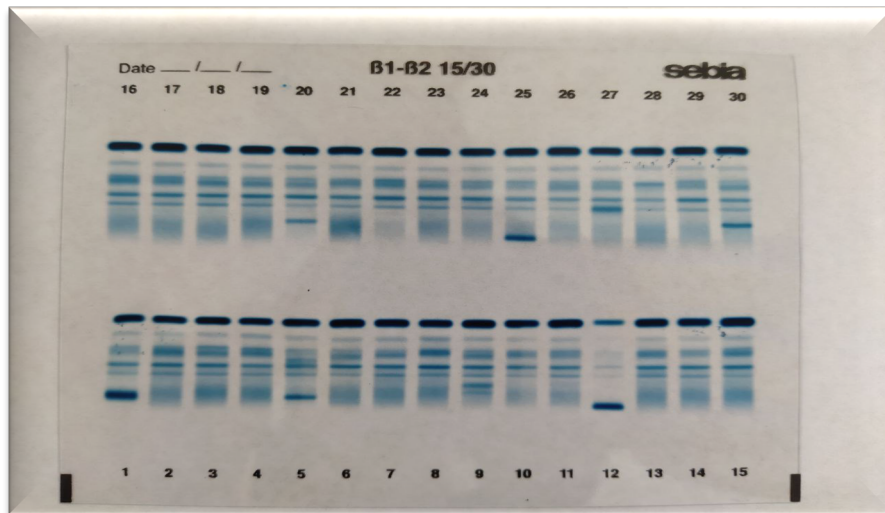


Figure 06 : Électrophorèse des protéines sériques sur gel d'agarose.

Interprétation des résultats :

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

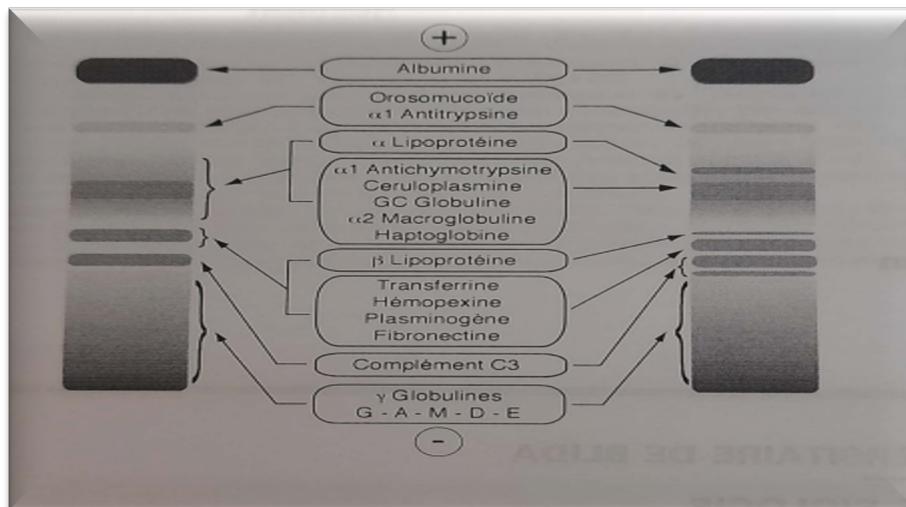


Figure 07 : Profil électrophorétique.

IV.4.2. Immunofixation :

IV.4.2.1. 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 :

- ✓ Séparation électrophorétique des protéines en gel d'agarose.
- ✓ 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.
- ✓ Élimination des protéines non précipitées par pompage et lavage. Les protéines précipitées restent piégées dans le gel.
- ✓ 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.

IV.4.2.2. L'automate utilisé : 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.

Système HYDRASYS assure l'immunofixation selon les étapes suivantes :

- ✓ Ouvrir le capot du module de migration.

- ✓ Retirer les applicateur(s) et le(s) jeter.
- ✓ 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.

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.
- ✓ 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.
 - ✓ Fermer le capot du module de migration.
 - ✓ Démarrer immédiatement la séquence en appuyant sur « START ».

IV.4.3. Dosage pondéral des immunoglobulines :

IV.4.3.1. Néphélémétrie Laser

IV.4.3.1.1. Principe :

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

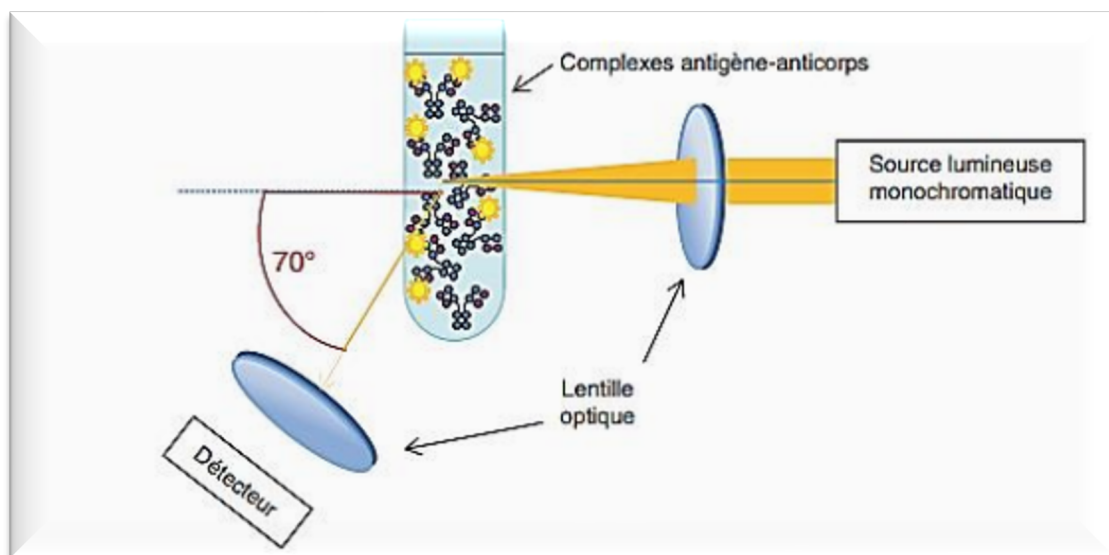


Figure 13 : Principe de la néphélémétrie (méthodes en immunologie, édition 2013).

IV.4.4. Analyse urinaire :

IV.4.4.1. 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 > 1g/24 heures, peut évoquer l'existence d'un passage de CLL monoclonales dans les urines que l'on appelle la protéinurie de Bence Jones (PBJ).

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

IV.4.4.2. 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. Cette technique peut également permettre l'évaluation des lésions rénales qui représentent une complication fréquente du myélome multiple.

IV.4.4.3. Immunofixation urinaire :

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

Cette technique combine une séparation des protéines classiques par électrophorèse, et une immunoprécipitation en gel par cinq immunosérums : trivalent anti-GAM, λ libres et liées, κ libres et liées, λ libres et κ libres. Le seuil de détection d'une chaîne légère libre est de 50mg/l.

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

CHAPITRE II :
RÉSULTATS ET
DISCUSSION.

1. Paramètre épidémiologique standard

1.1. Fréquence du MM par rapport aux autres hémopathies malignes et syndrome lympho-prolifératif :

Maladie	Nombre de patients	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 Burkitt	1	0.03%
Lymphome de manteau	2	0.06%
Maladie de Waldenström	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%
Total	3269	100%

Tableau 7: Fréquence du MM par rapport aux autres hémopathies malignes.

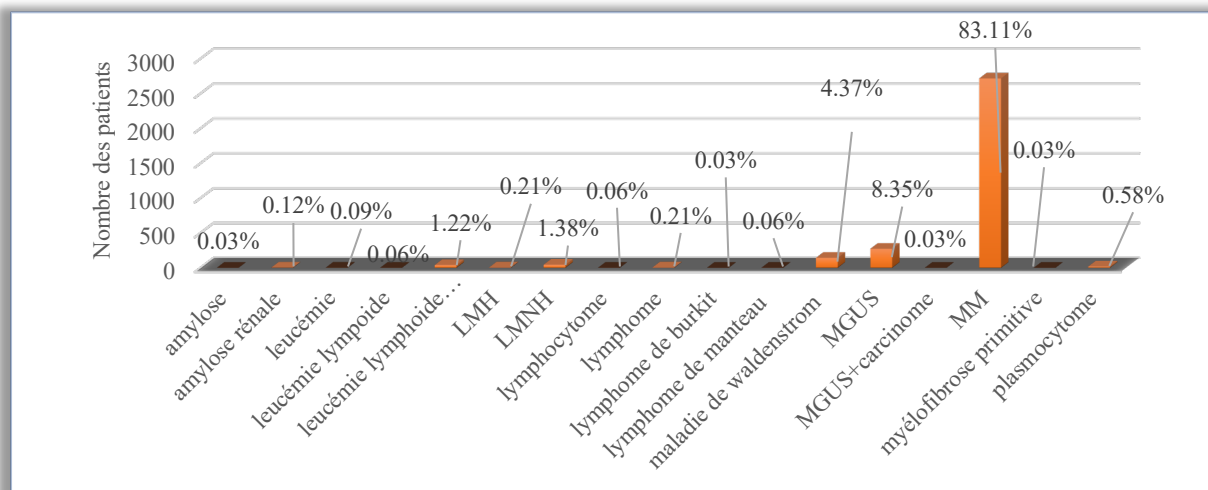


Figure 9 : Fréquence du MM par rapport aux autres gammopathies.

1.2. Profil démographique :

Nous avons recensé 2717 cas de MM répondant aux critères d'inclusion, d'Avril 2013 à avril 2022, dans l'établissement spécialisé dans la lutte contre le cancer.

1.2.1. Répartition des cas selon le sexe :

Le sexe	Effectif N	Pourcentage (%)
Femmes	1218	50,81
Hommes	1179	49,19
Total	2397	100

Tableau 8 : Répartition des patients selon le sexe.

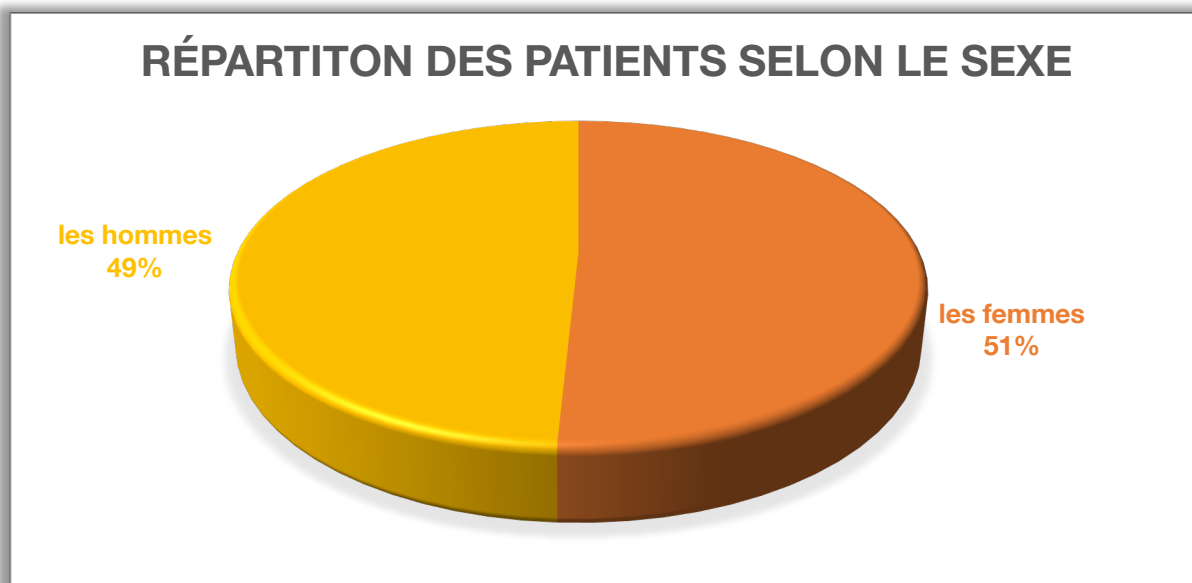


Figure 10 : Répartition des patients en fonction du sexe.

Notre série a noté une légère prédominance féminine avec un pourcentage de 50,81 %.
Le sexe ratio H/F est 0,96.

1.2.2. Répartition des cas selon l'âge :

1.2.2.1. Répartition des patients selon les données relatives à l'âge des patients :

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

Tableau 9 : Données relatives à l'âge des patients.

1.2.2.2. Répartition des patients selon les tranches d'âge :

Classe d'âge	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%
Total	100,00%

Tableau 10 : Répartition des patients selon les tranches d'âge.

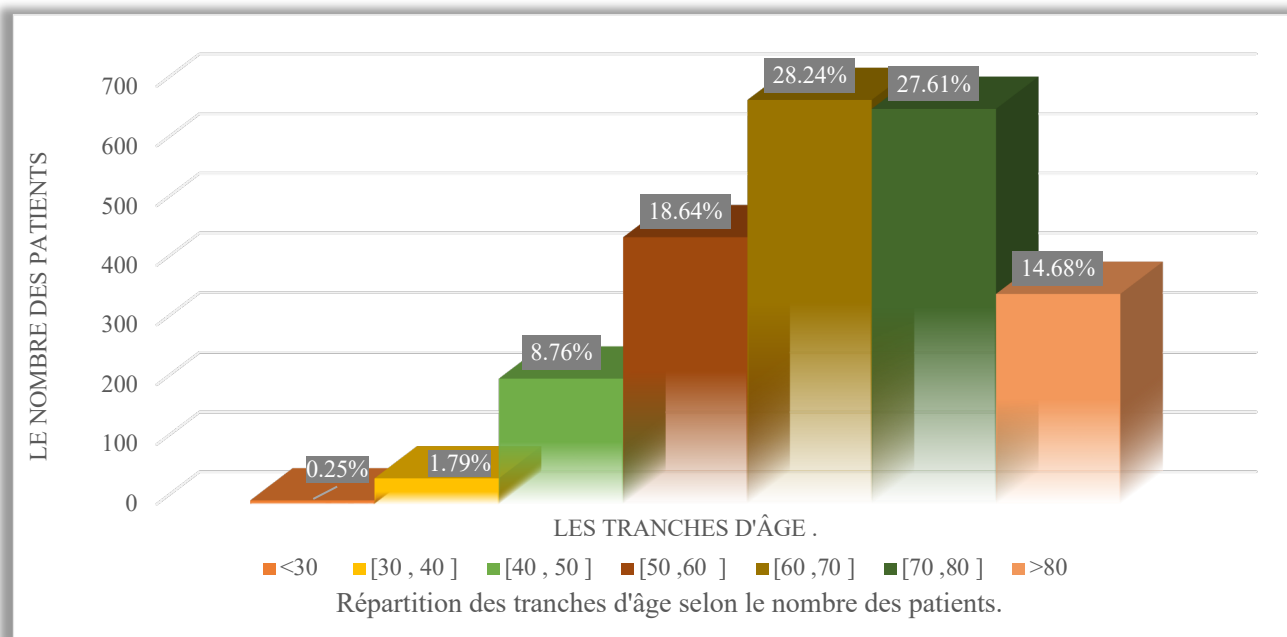


Figure 11 : Répartition des patients selon les tranches d'âge.

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%

Tableau 11 : Répartition du sexe masculin et féminin selon les tranches d'âge.

Résultats :

L'âge moyen de nos patients est de 66, ans se trouve dans (60-70) dont le pourcentage est 28,24%. Un maximum de fréquence est observé dans cette tranche d'âge, Cela peut être expliqué par le fait du vieillissement, donc un système immunitaire plus faible avec une susceptibilité aux infections; alors que le nombre de cas recensés chez les plus jeunes est le plus faible correspond à un taux de 0,25%.

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

Selon **méta analyse faite en Algérie de 2006 a 2016** la moyenne d'âge est de 63 ans; elle est de 65 ans dans la majorité des études publiées par **Rajkumar** (2013) (109) aux Etats Unis. Ces résultats sont en accord avec les nôtres car celles-ci se trouvent dans la tranche d'âge médiane qui se situe entre (61-70).

Le pourcentage le plus faible 0,25% est observé chez les patients âgés de moins de 30 ans, donc on peut conclure que cette maladie qui est une hémopathie rare commence à apparaître chez ces patients et cela peut être expliqué par le changement du mode de vie.

1.2.2.3. Répartition selon le lieu de résidence :

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

Wilaya de résidence	Nombre de patients
Ain Defla	94
Alger	19
Bejaia	2
Blida	218
Bordj bouaariridj	1
Bouira	4
Boumerdes	2
Chlef	97
Djelfa	76
El Biad	1
Ghardaia	3
Ghelizane	2
Guelma	1
Jijel	1
Laghouat	26
Bascara	1
Medea	104
Mila	1
M'sila	1
Ouergla	1
Relizane	1
Sétif	1
Tebassa	1

Tiaret	15
Tipaza	76
Tissemsilt	25
Tiziouzou	3

Tableau 12: Répartition des patients selon le lieu de résidence

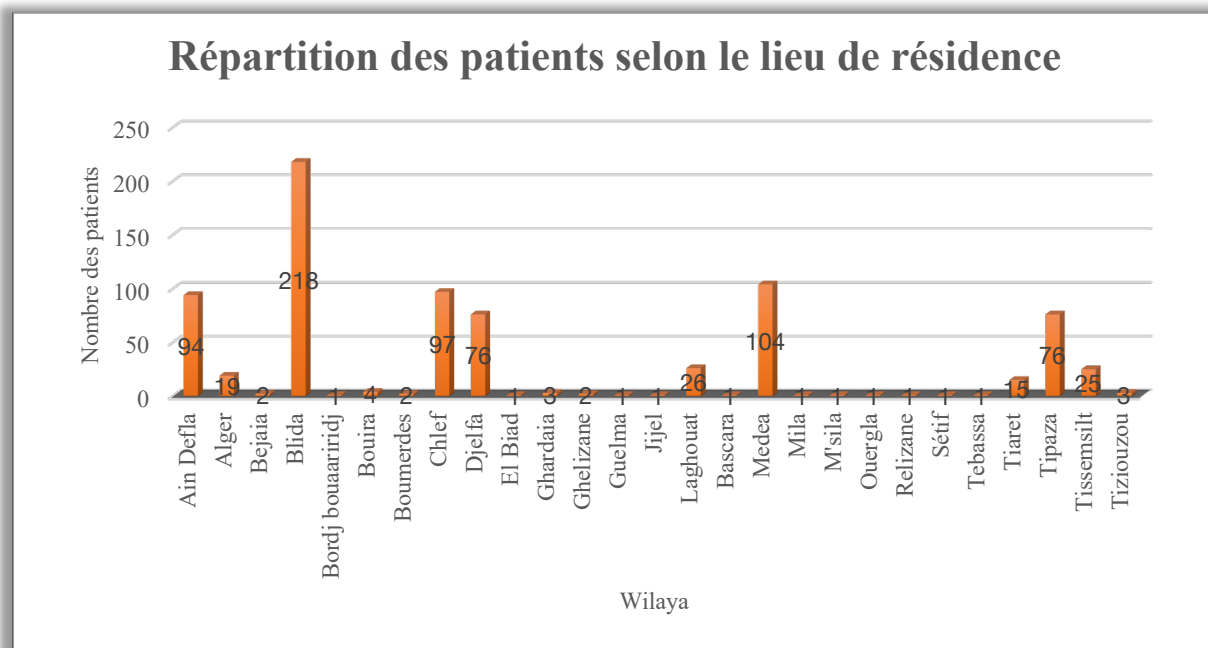


Figure 12 : Répartition des patients selon le lieu de résidence.

1.2.2.4. Répartition selon la qualification professionnelle :

Profession	Nombre
Administration	15
agent de nettoyage	4
Agent de sécurité	8
Agent polyvalent	1
Agriculteur	1
Artisan	1
Avocat	1
Berger	6
Cadre	1
Chauffeur	36
Coiffeur	3
Commerçant	26
Comptable	3
Conducteur	1
Cuisinier	4
Déchargeur	1

CHAPITRE II : RÉSULTATS ET DISCUSSION

Dentiste	1
Électricien	6
Enseignant	23
Entrepreneur	1
ex-directrice d'école	1
ex-surveillant à SONATRACH	1
Fellah	67
Femme de menage	1
Ferrailleur	3
Fonctionnaire	30
Forgeron	1
Gardien	8
Gendarme	1
HTA	1
Imam	3
Imprimeur	1
Infirmiere	2
Ingénieur	2
Jardinier	1
Journalier	1
Journaliste	1
Maçon	31
Magasinier	2
Manœuvre	22
Mécanicien	4
Menuisier	4
Militaire	2
non précisé	11
Ouvrier	2
Pecheur	1
Policier	4
Pompier	1
Retraité	16
Sans	297
Secrétaire	1
Soudeur	2
Standardiste	1
Taxieur	1
Technicien à saidal	1
Vendeur	1

Tableau 13: Répartition selon la qualification professionnelle.

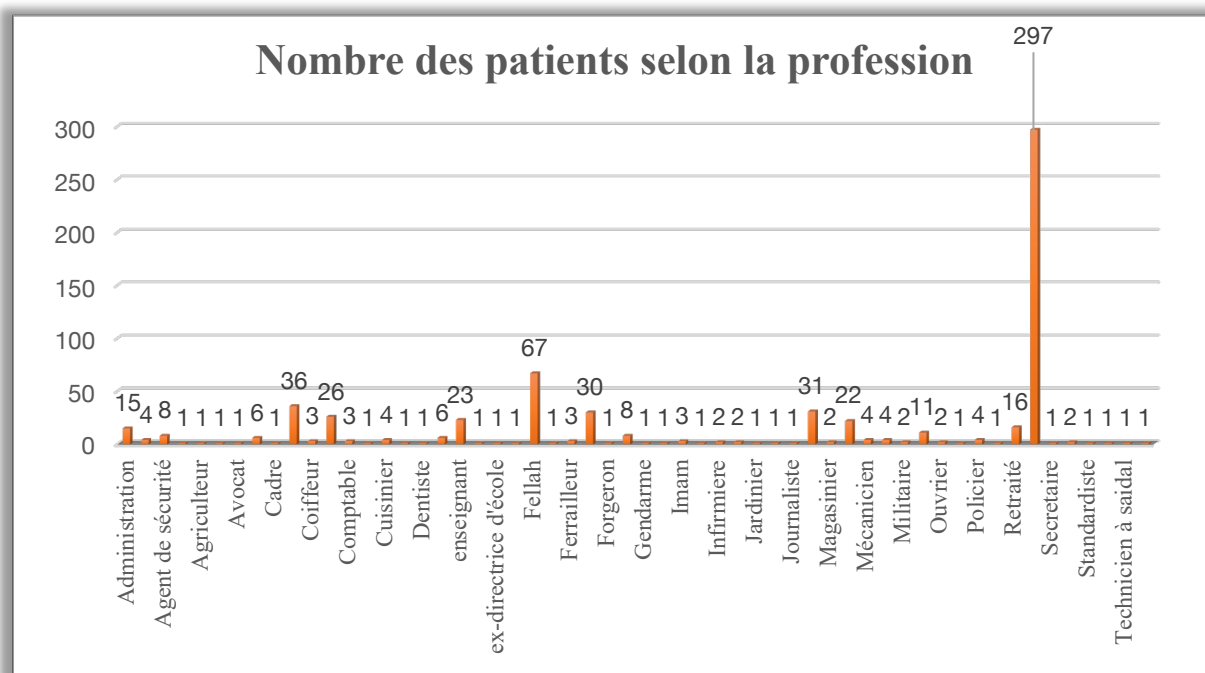


Figure 13 : Répartition selon la qualification professionnelle.

1.3. Profils immunologiques de la population étudiée :

1.3.1. Isotype du composant monoclonal :

Sur 2717 patients atteints de MM : 2287 patients ont l'information sur leurs CM.

CM	Effectif (N)	Pourcentage (%)
IgG	1490	65,15
IgA	510	22,30
IgD	14	0,61
IgM	71	3,10
Chaines légères	202	8,83
Total	2287	100

Tableau 14 : Répartition des patients selon l'isotype du CM.

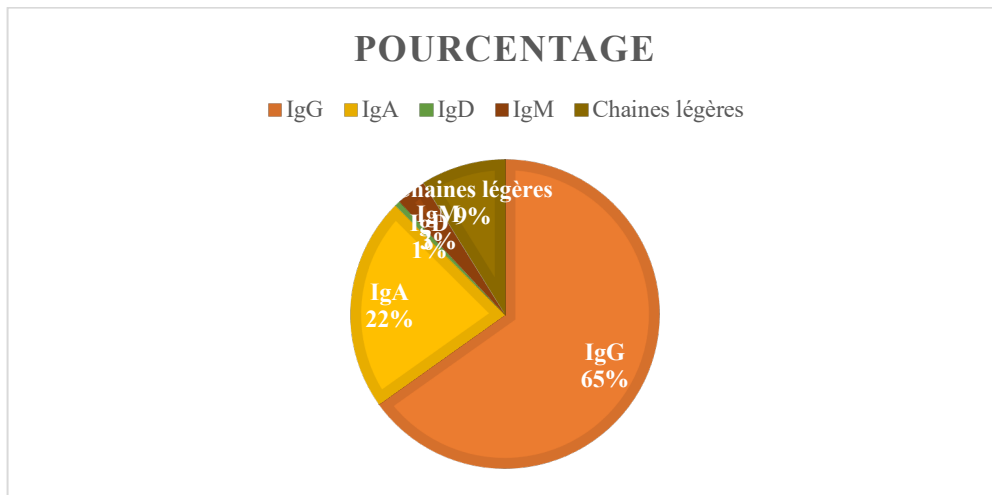


Figure 14 : Répartition des patients selon l'isotype du CM.

CM	Kappa	Lambda
IgG	892	598
IgA	293	217
IgD	7	7
IgM	50	21
Chaines légères	93	109

Tableau15 : Répartition du CM selon le nombre des patients.

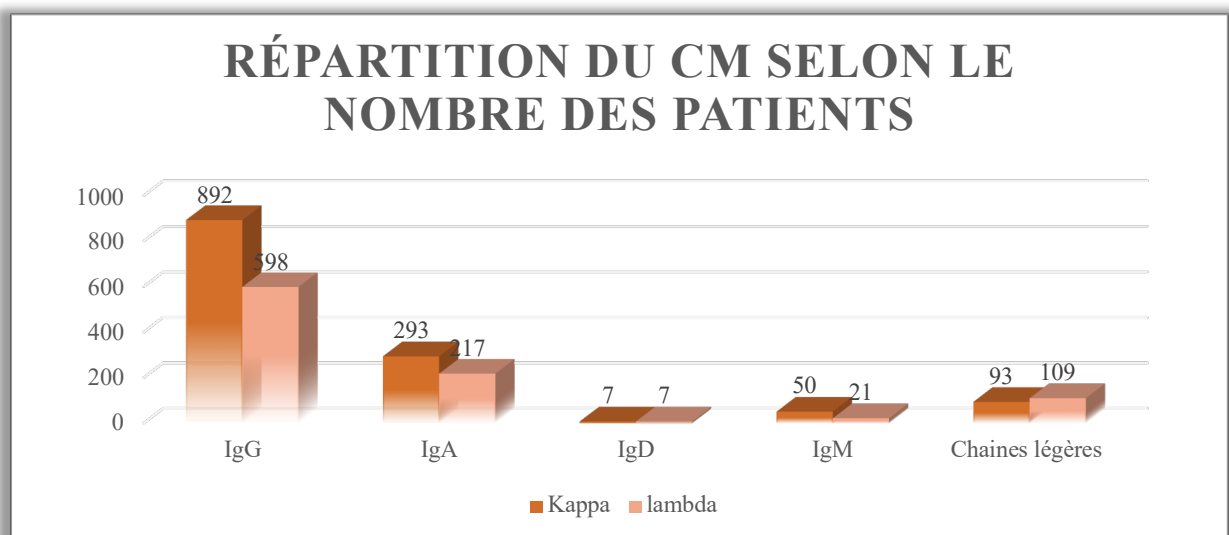


Figure 15 : Répartition du CM selon le nombre des patients.

Résultats :

L'IgG était l'immunoglobuline monoclonale la plus dominante dans notre série chez 705 patients, avec prédominance de l'IgG kappa (892 des cas). C'est le type qui représente plus de 75% des immunoglobulines du sérum humain normal **Gueye** (2001).

1.3.2. Exploration des résultats du dosage pondéral :

1.3.2.1. Dosage du taux des immunoglobulines polyclonales

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

L'hypogammaglobulinémie a été rencontré chez 1988 patients, les autres avaient un profil normal.

EPS	Hypo gamma	Profil normal
Nombre des patients	1160	828

Tableau 16 : Répartition des patients selon l'EPS.

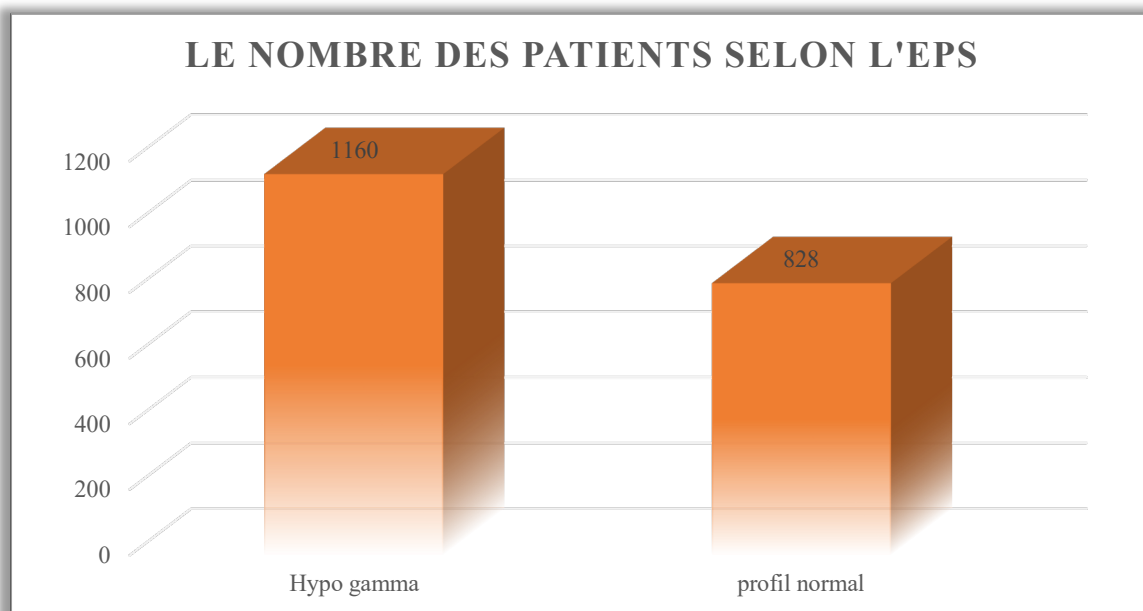


Figure 16 : Répartition des patients selon l'EPS.

1.3.3. Protéinurie de Bence Jones :

Protéinurie de Bence jonce : L'information sur la PBJ est notée chez 1210 patients.

PBJ	Présence	Absence
Nombre des patients	574	636

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

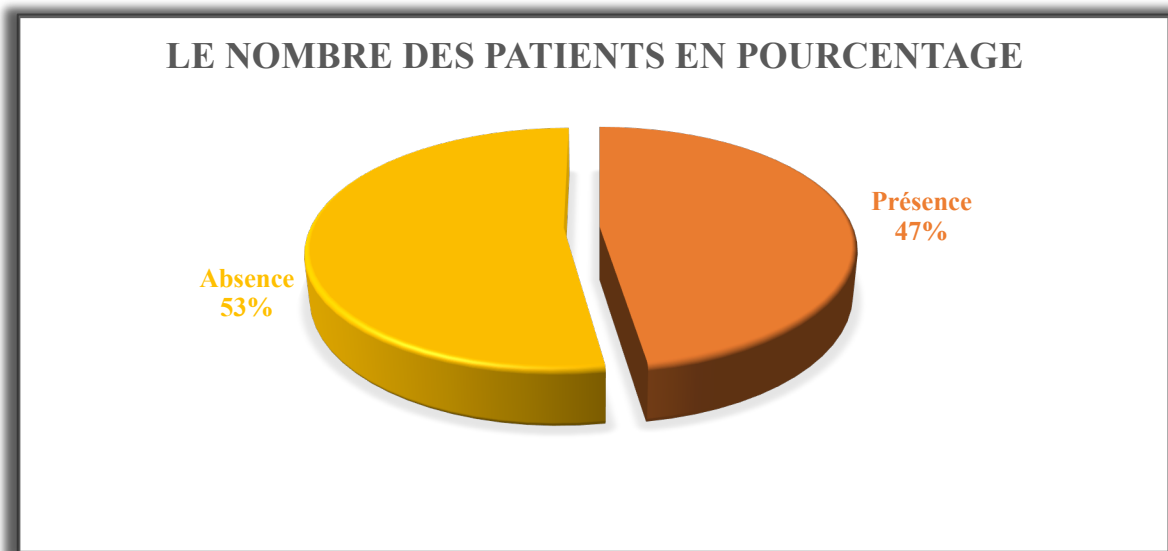


Figure 17 : Répartition des patients selon la présence ou non de la PBJ

Résultat :

La recherche des protéines urinaires est réalisée chez 1210 patients. Nous avons constaté que la PBJ est présente chez 47% des cas.

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

2. Interprétation pronostique des paramètres biologiques et immunologiques :

Notre échantillon était constitué par 423 patients présentant un CM dont 229 hommes (54,13 %) et 194 femmes (45,68 %), avec un âge moyen de 64 ans Parmi eux, étaient des stades 1 évolutifs, des stades 2 et en fin, des stades 3 selon la classification de durie et salmon.

La moyenne de survie est de 53 mois.

Sur l'ensemble des variables collecter mis avant dans un premier temps réaliser une analyse variée afin de voir si elle était liée ou non à la survie globale des patients, Parmi

l'ensemble de ces variables, certaines que l'on retrouve dans la littérature comme potentiel pronostique n'étaient pas corrélées à la survie globale de notre échantillon alors que d'autres le sont en analyse multivariée, deux facteurs pronostiques apparaissent déterminants :

La b2-microglobuline supérieure à 5,5 mg/l et la CRP supérieure à 6 mg/l. Le risque de décès précoce associé à la présence de la b2-microglobuline supérieure à 5,5 mg/l initiale est multiplié par **1,727**. Ce même risque est multiplié par **1,24** si la CRP initiale est supérieure à 6 mg/l.

2.1. L'isotype de l'immunoglobuline :

420 patients soit 63% patients avaient un CM d'isotype IgG, et une moyenne de survie de 23 mois, et 104 patients soit 25% avait un CM d'isotype IgA, et une moyenne de survie de 22 mois, et 48 patients soit 11% avait un CM d'isotype chaîne légère, et une moyenne de survie de 23 mois et 3 patients soit 0.7% avait un CM d'isotype IgD, et une moyenne de survie de 41 mois.

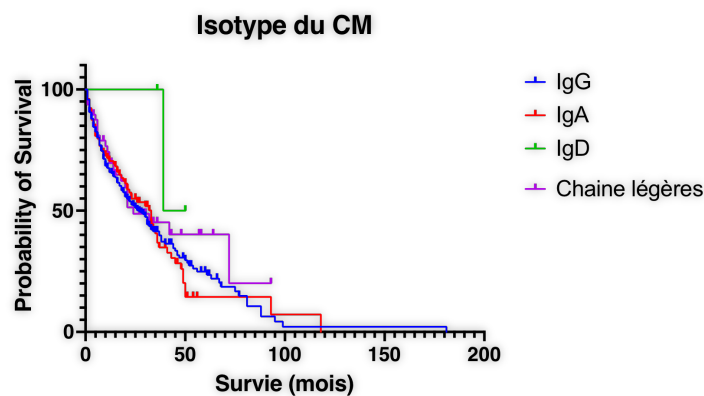


Figure18 : Corrélation entre le type de l'isotype et la survie dans le MM.

2.2. Taux du composant monoclonal :

Dans notre série la moyenne du taux du composant monoclonal était de 34gr/l, on note une meilleure survie chez 153 patients.

Soit 63% des patients avaient un taux de CM inférieur à cette moyenne, et une moyenne de survie de 23 mois, et 91 patients soit 37% avaient un taux de CM au-delà de la moyenne et une survie de 21 mois. Avec un P significatif à 0,0015.

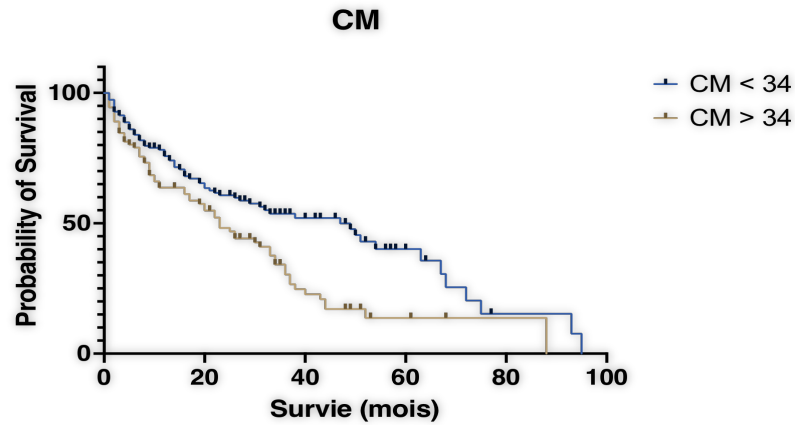


Figure19 : Corrélation entre la CCM et la survie dans le MM.

2.3. Protéine de Bence Jonce :

Dans notre série à 283 patients soit 56% présentaient une PBJ positive avec une survie moyenne de 4 mois et 44% présentaient une PBJ négative avec une meilleure survie de 9 mois et demi. Avec un P non-significatif ($P = 0,076$).

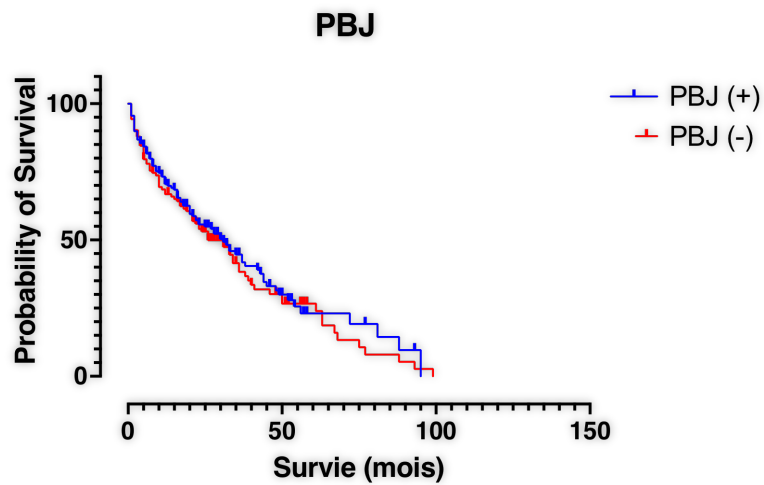


Figure20 : Corrélation entre la PBJ et la survie dans le MM.

2.4. Plasmocytose :

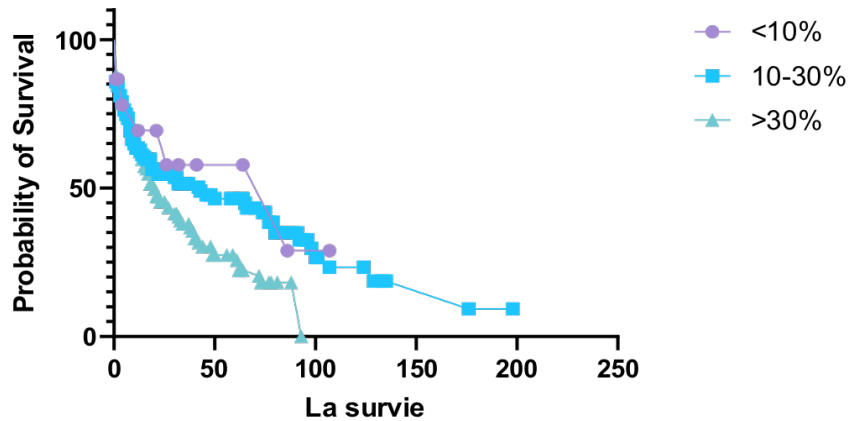


Figure21 : Corrélation entre la plasmocytose et la survie dans le MM.

2.5. Bêta-2-microglobuline :

Est un paramètre biologique capital dans le MM. C'est une protéine de 100 AA, formée par une chaîne d'histocompatibilité de classe 1 (système HLA A, B, C), marqueur de la prolifération lymphoplasmocytaire qui reflète l'importance de la masse tumorale.

Dans la présente étude 259 patients soit 26% avaient un taux de B2m < 3,5mg/L avec une survie moyenne de, 29% avaient un taux compris entre 3,5 et 5,5mg/L avec une moyenne de survie de < et 45% avaient un taux supérieur à 5,5mg/L et une survie moyenne de mois.

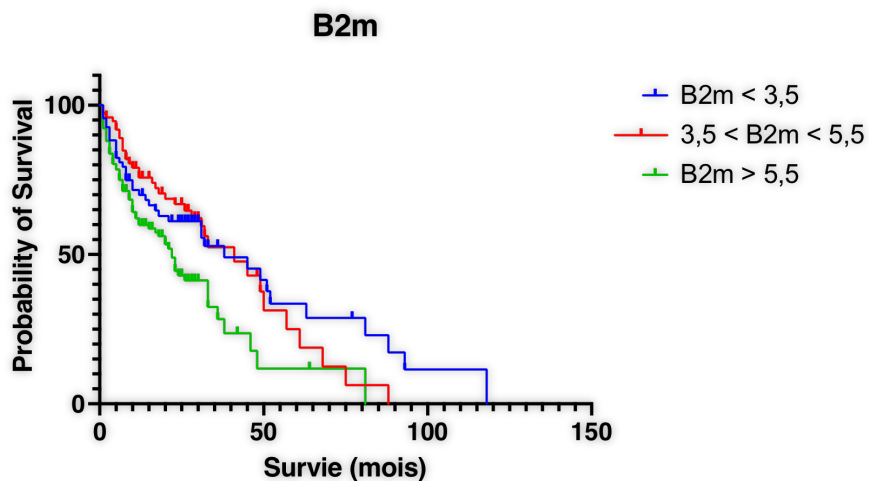


Figure 22: Corrélation entre le taux du b2m et la survie dans le MM.

Il existe une corrélation entre le taux de B2m et la survie dans le MM. Il s'agit d'un facteur pronostique indépendant et confirmé par de nombreux auteurs, le plus significatif de tous les paramètres liés à la masse tumorale ($p=0,0062$).

2.6. Albumine :

Dans la présente étude 430 patients soit 37,44% ayant une hypoalbuminémie (<35g/L), ils avaient une survie moyenne de 23 mois. En parallèle, 62,55% des patients ayant une albuminémie supérieure à 35g/L, avaient une survie moyenne de 24 mois. La moyenne du taux de l'albumine était de 37,10g/L, le P était très significatif < 0,0001.

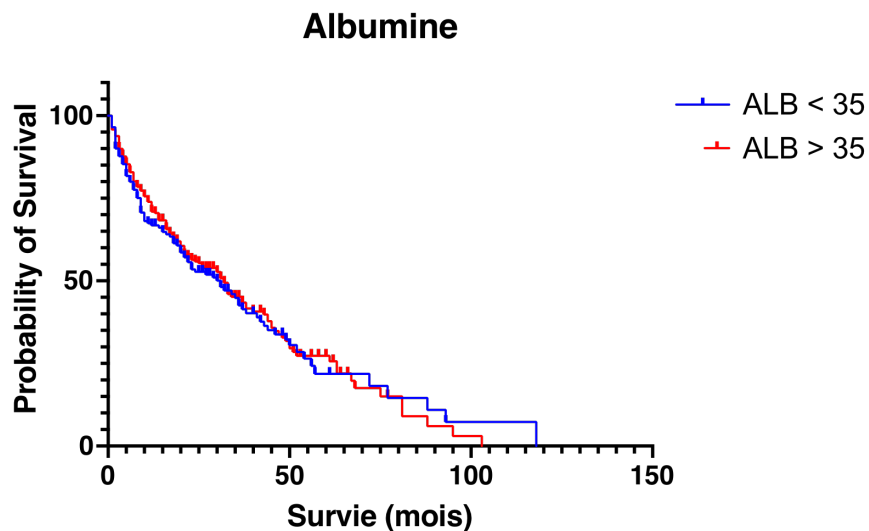


Figure 23 : Corrélation entre le taux de l'albumine et la survie dans le MM.

2.7. LDH :

Dans cette série de 261 patients, la moyenne de la LDH était de 270,5UI/L soit supérieure à la valeur normale comprise entre 30-200UI/L, 7,66% des patients avec un taux inférieur à 120UI/L avaient une meilleure survie générale égale à 58,5 mois, et les patients avec un taux de LDH supérieur à 246UI/L avaient une survie générale de 24,5 mois. P était significatif = 0,0389.

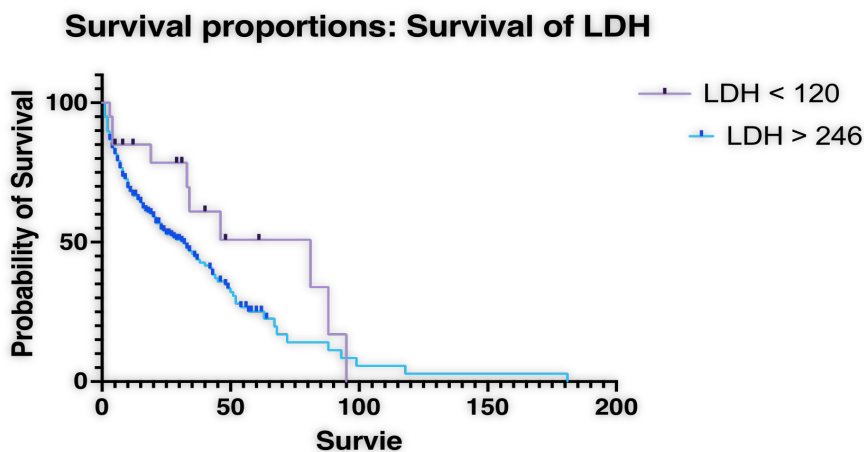


Figure 24 : Corrélation entre le taux de LDH et la survie dans le MM.

2.8. International Staging System ISS :

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

Stade	Caractéristiques	Nombre de cas	Moyenne de survie
1	B2m < 3,5mg/L Alb > 35g/L	44	25 mois
2	B2m < 3,5mg/L Alb < 35g/L ou 3,5 < B2m < 5,5 sans tenir en compte l'albuminémie.	29	24 mois
3	B2m > 5,5	104	23 mois

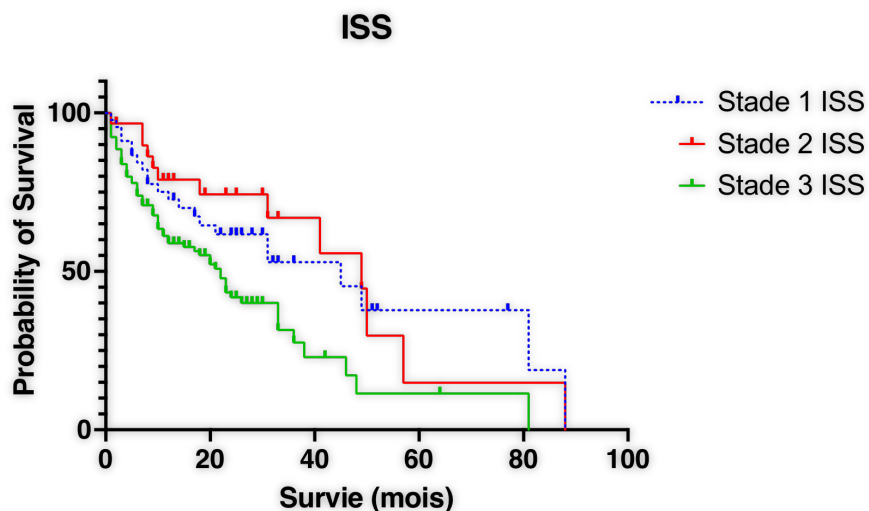


Figure 25 : Corrélation entre ISS et la survie dans le MM.

2.9. Les chaînes légères libre « free light chains » :

Le RFLC <0,03 et >32 était considéré comme un facteur de risque retrouvé chez 21,16% des patients pour une population de 241 patients, avec une survie moyenne de 23,5 mois et une mortalité comparable vis-à-vis que le second groupe dont 78,83% avec un RFLC >0,03 ET <32. P était significatif = 0,0351.

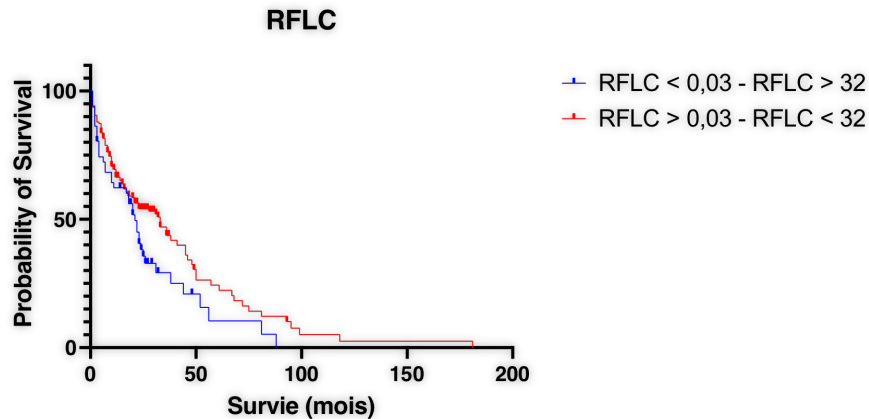


Figure 26 : Corrélation entre RFLC et la survie dans le MM.

2.10. Le rapport des chaînes impliquées/non impliquées :

Chez 198 patients, nous avons distingués que 8% des patients avaient un taux du rapport inférieur à 100 avec une meilleure survie moyenne de 25 mois. À contrario, 91% des patients avaient un taux du R imp/non-imp > 100 avec une survie de 20 mois.

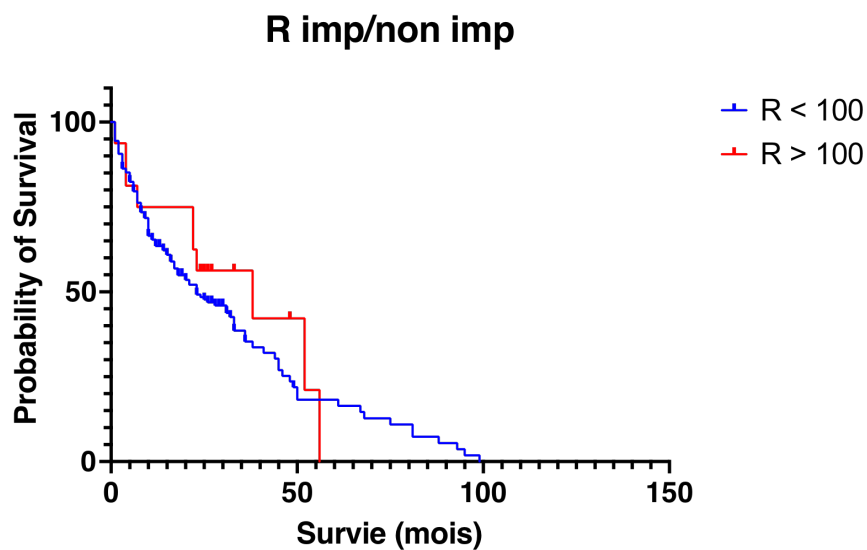


Figure 27 : Corrélation entre le rapport imp/non imp et la survie dans le MM.

2.11. Créatinine :

Dans une population de 459 patients dont 21% avaient un taux supérieur à 20mg/L et une moyenne de survie à 6mois. En outre, les 79% des patients restants avaient une meilleure moyenne de survie quantifiée à 13 mois avec un taux inférieur à 20mg/L. Avec une valeur significative de $P < 0,05$.

Creatinine

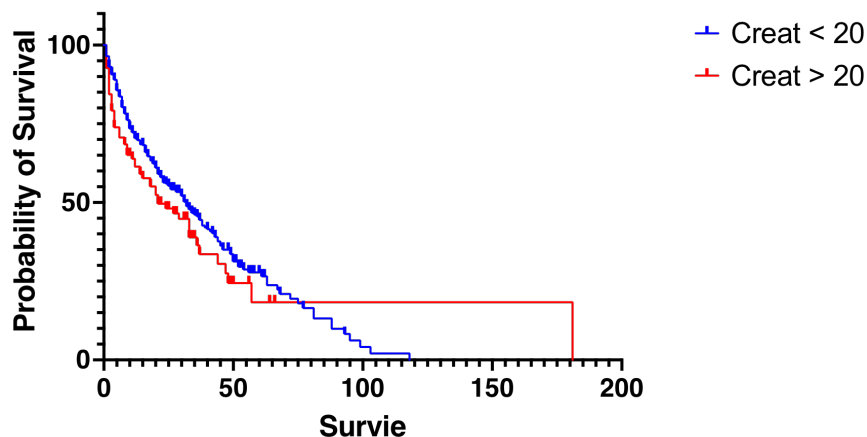


Figure 28 : Corrélation entre la créatinémie et la survie dans le MM.

2.12. Calcémie :

Chez une population de 344 patients, 70% des patients avaient un taux de calcémie normal compris entre {88-104}, avec une survie généralisée de 17 mois, alors que les 30% restants avaient une survie de 13 mois. Avec un P significatif (P = 0,04).

Calcémie

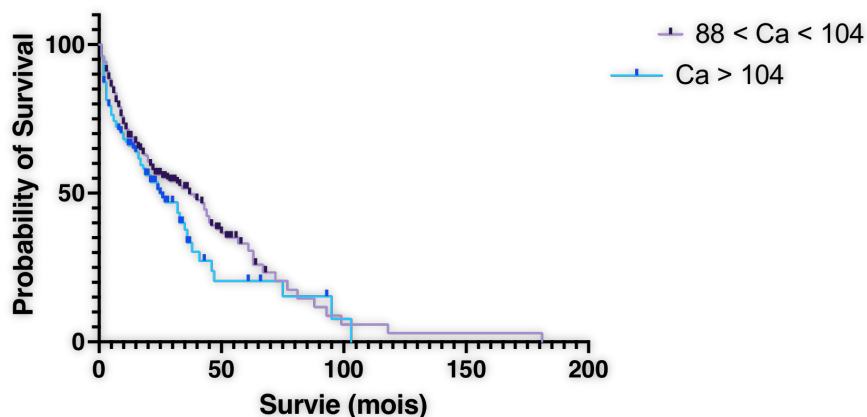


Figure29 : Corrélation entre la calcémie et la survie dans le MM.

2.13. L'hémoglobine:

Dans cette série de malades, la moyenne de l'hémoglobine était de 9.6gr/L, le groupe dont l'Hb est supérieur à 10 gr/L, avait une survie 26 mois chez 216 patients soit 47%% des patients, Le groupe qui avait une anémie modérée soit Hb est supérieur à 5 gr/L et inférieur à 10 gr/L avait une survie 21 mois, chez 226 patients soit 49,5% des patients, et le groupe qui présente une anémie sévère soit Hb est inférieur à 5 gr/L avait une survie de 13 mois chez 12 patients soit 2,6% des patients. Avec un P très significatif à 0,0006.

Type d'anémie	Hb gr/dl	Nbre des patients	Moyenne de survie
Anémie légère	>10	216	26
Anémie modérée	5<Hb <10	226	21
Anémie sévère	<5	12	13

Tableau 17 : Classification d'ISS selon le nombre de cas et la médiane de survie.

Hb inférieur à 5 gr/L ➡ survie de 13 mois.

Hb supérieur à 5gr /L et à inférieur10 gr/L ➡ survie de 21 mois.

Hb supérieur à 10 gr/L ➡ survie de 26 mois.

On déduit que le taux de Hb est proportionnel à la durée de survie des patients.

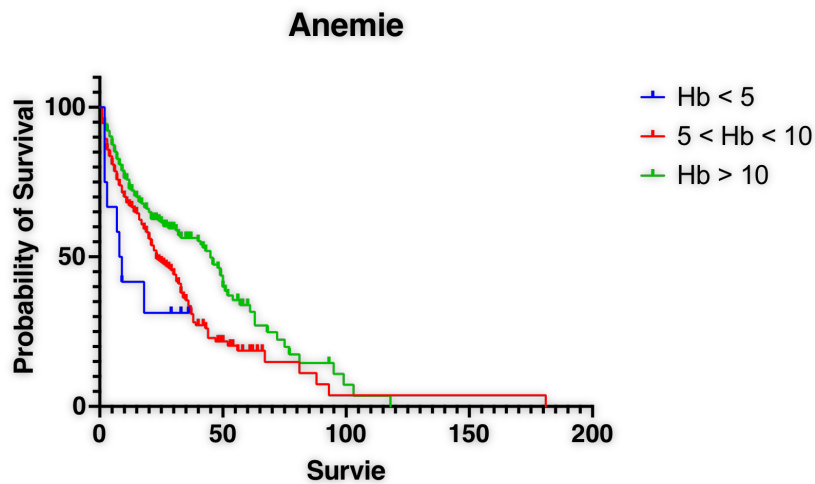


Figure 30 : Corrélation entre le taux de l'hémoglobine et la survie dans le MM.

2.14. Protéine C sérique

Dans notre série 233 patients soit 53% avaient un taux de CRP supérieur à 6 mg/l, et le reste des patients soit 47% avait un taux inférieur à 6 mg/l, la survie des patients avec un taux inférieur à 6 mg/l était 22 mois ainsi que les patients avec un taux supérieur à 6mg/l était 20 mois.

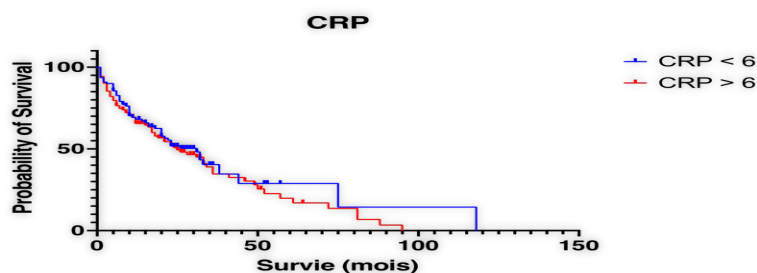


Figure 31 : Corrélation entre le taux de la CRP et la survie dans le MM.

3. Discussion :

Au cours des dernières décennies, des avancées significatives ont été réalisées dans la compréhension des aspects immunologiques du myélome multiple, révélant le rôle complexe du système immunitaire dans la progression de la maladie et le pronostic des patients. Plusieurs paramètres immunologiques ont été étudiés, tels que les sous-populations cellulaires, les marqueurs de l'activation immunitaire, les cytokines et les facteurs de croissance.

Dans cette étude, nous avons examiné la corrélation entre les paramètres immunologiques et la survie chez les patients atteints de myélome multiple, dans le but d'identifier des marqueurs immunologiques potentiellement utiles dans le suivi pronostique de la maladie. Notre objectif était d'évaluer l'association entre ces paramètres et la survie des patients, et de comparer nos résultats avec les connaissances actuelles disponibles dans la littérature.

Une telle évaluation des paramètres immunologiques peut contribuer à une meilleure compréhension des mécanismes immunitaires impliqués dans le myélome multiple et fournir des informations précieuses pour la prédiction du pronostic et la sélection des traitements. En identifiant des marqueurs immunologiques prédictifs, il serait possible d'identifier les patients à haut risque de progression de la maladie et de les orienter vers des stratégies thérapeutiques plus agressives.

Cette discussion des résultats vise donc à mettre en lumière les associations significatives entre les paramètres immunologiques étudiés et la survie des patients, tout en les comparant avec les données publiées dans la littérature. Cela permettra de situer nos résultats dans le contexte des connaissances actuelles et d'évaluer leur pertinence clinique en tant que marqueurs pronostiques potentiels dans le suivi du myélome multiple.

3.1. Données épidémiologiques :

3.1.1. Âge :

L'âge moyen de nos patients était de 66 ans. 49% avaient moins de 65 ans, 225 et soit 51% avaient plus de 65 ans, la moyenne de durée de survie des patients de moins 65 ans était 24 mois et celle des patients âgés de plus de 65 ans était de 23 mois.

L'âge avancé, constitue un facteur de mauvais pronostic pour la majorité des auteurs (Paule, 1997), (Chombart et al., 2005), (Bauduer et al., 1993). Ce qui concorde avec notre résultat.

La moyenne d'âge est de 63 ans en Algérie (Mohamed-Amine et al.); elle est de 65 ans dans la majorité des études publiées par (Rajkumar, 2015) aux États Unis.

3.1.2. Sexe :

Le sexe dans notre étude, dont la prédominance est légèrement masculine 54%, ainsi que la moyenne de survie était de 23 mois par rapport au sexe féminin qui était de 45% avec une survie de 23%.

Ce qui signifie que les hommes sont plus exposés au risque de développer un myélome multiple avec une moyenne de survie plus bas. Le sexe masculin constitue un facteur de mauvais pronostic de survie. Ce qui concorde avec les revus de la littérature (Paule, 1997), (Chombart et al., 2005).

3.2. Paramètres biologiques :

3.2.1. Hémoglobine :

L'anémie était corrélée à la survie comme c'est le cas pour certains auteurs (Paule, 1997), (Bauduer et al., 1993), (Kraj et al., 2010), (Eschard & Pignon, 1992).

Type de l'anémie	Nbre des patients	Moyenne de survie
Légère	216	26
Modérée	226	21
Sévère	12	13

Tableau 18: Répartition de l'anémie selon la médiane de survie

Les douleurs osseuses et l'anémie étaient le principal motif de consultation chez nos patients, suivis par en raison de la détérioration de l'état général, présence de fractures pathologiques, des troubles neurologiques, manifestation sur le profil biologique par une hypercalcémie et une insuffisance rénale. Ces résultats sont cohérents avec les motifs de consultation retrouvés dans la plupart des études.

3.2.2. Calcémie :

L'hypercalcémie (>104) est une complication courante associée au myélome multiple et peut être un indicateur de la progression de la maladie.

Nos résultats ont montré une corrélation statistiquement significative entre une concentration élevée de la calcémie et une survie réduite chez les patients atteints de myélome

multiple. Cela indique que les patients présentant une calcémie élevée avaient une survie significativement plus courte par rapport à ceux ayant une calcémie normale ou basse.

En comparant nos résultats avec la littérature, nous constatons que plusieurs études antérieures ont également rapporté une corrélation entre la concentration de la calcémie et la survie chez les patients atteints de myélome multiple.

L'étude menée par (Bladé et al., 1998) a montré que les patients présentant une calcémie élevée au moment du diagnostic avaient un pronostic moins favorable et une survie réduite par rapport à ceux ayant une calcémie normale. Cette étude a également souligné que la calcémie élevée était associée à une charge tumorale plus élevée, une atteinte rénale et une détérioration de l'état général des patients.

De même, une étude menée par (Chim et al., 2018) a également confirmé l'association significative entre la concentration de la calcémie et la survie chez les patients atteints de myélome multiple. Cette étude a montré que des niveaux élevés de la calcémie étaient associés à une survie plus courte et à une progression plus rapide de la maladie.

Ces résultats concordants entre notre étude et la littérature soutiennent l'idée que la concentration de la calcémie est un marqueur pronostique important dans le myélome multiple. Une concentration élevée de la calcémie peut refléter un déséquilibre du calcium associé à une activité accrue de la maladie et à un pronostic plus défavorable.

3.2.3. Créatinémie :

La créatinémie est un marqueur utilisé pour évaluer la fonction rénale, qui peut être affectée chez les patients atteints de myélome multiple en raison de l'atteinte des reins par la maladie.

Nos résultats ont montré une corrélation statistiquement significative entre une créatinémie élevée et une survie réduite chez les patients atteints de myélome multiple. Cela suggère que les patients présentant une fonction rénale altérée, indiquée par une créatinémie élevée, avaient une survie significativement plus courte par rapport à ceux ayant une fonction rénale normale.

En comparant nos résultats avec la littérature existante, nous constatons que plusieurs études antérieures ont également rapporté une corrélation entre la créatinémie et la survie chez les patients atteints de myélome multiple.

Nous citons, une étude menée par (Terpos et al., 2013) a montré que les patients présentant une créatinémie élevée avaient un pronostic moins favorable et une survie réduite par rapport à ceux ayant une créatinémie normale. Cette étude a souligné que la créatinémie

était un facteur pronostique indépendant et un marqueur important de l'atteinte rénale dans le myélome multiple.

De plus, une étude de méta-analyse réalisée par (Rajkumar, 2015) a également confirmé l'association significative entre la créatinémie et la survie chez les patients atteints de myélome multiple. Cette méta-analyse a regroupé les résultats de plusieurs études et a conclu que des niveaux élevés de créatinémie étaient associés à un risque accru de progression de la maladie et à une survie plus courte.

Ces résultats concordants entre notre étude et la littérature soutiennent l'idée que la créatinémie est un marqueur pronostique important dans le myélome multiple. Une créatinémie élevée peut refléter une atteinte rénale, une fonction rénale altérée et un pronostic plus défavorable.

3.3. Paramètres immunologiques :

3.3.1. Isotype du composant monoclonal :

Dans l'étude courante, l'isotype du CM le plus prépondérant était l'IgG avec un pourcentage de 63% avec une survie moyenne de 23 mois, suivi par l'Isotype IgA (25%) avec une survie de 22 mois, et les chaînes légères (11%) avec une survie de 23 mois, 0,7% à IgD avec une moyenne de survie de 41 mois.

L'isotype IgG a toujours été considéré comme un facteur de bon pronostic.

3.3.2. Concentration du composant monoclonal :

Le composant monoclonal est une caractéristique clé de la maladie et sa concentration peut être utilisée pour évaluer la charge tumorale et la progression de la maladie.

Nos résultats ont montré une corrélation statistiquement significative entre une concentration élevée du composant monoclonal et une survie réduite chez les patients atteints de myélome multiple. Cela indique que les patients présentant des niveaux élevés du composant monoclonal avaient une survie significativement plus courte par rapport à ceux ayant des niveaux plus bas.

En comparant nos résultats avec la littérature existante, nous constatons que plusieurs études antérieures ont également rapporté une corrélation entre la concentration du composant monoclonal et la survie dans le myélome multiple.

Une étude menée par (Rajkumar et al., 2014) a montré que les patients avec une concentration élevée du composant monoclonal avaient un pronostic moins favorable et une survie réduite par rapport à ceux avec une concentration plus faible. Cette étude a souligné que

la concentration du composant monoclonal était un facteur pronostique indépendant et un marqueur important de l'activité de la maladie dans le myélome multiple.

De même, une méta-analyse réalisée par (Ludwig et al., 2020) a confirmé l'association significative entre la concentration du composant monoclonal et la survie chez les patients atteints de myélome multiple. Cette méta-analyse a agrégé les résultats de plusieurs études et a conclu que des niveaux plus élevés du composant monoclonal étaient associés à un risque accru de progression de la maladie et à une survie plus courte.

Ces résultats concordants entre notre étude et la littérature soutiennent l'idée que la concentration du composant monoclonal est un marqueur pronostique important dans le myélome multiple. Une concentration élevée du composant monoclonal peut refléter une charge tumorale plus importante, une activité de la maladie accrue et un pronostic plus défavorable.

3.3.3. Albumine :

Le taux de l'albumine sérique est généralement considéré comme un marqueur biologique et facteur pronostic utilisant depuis plus que 30 ans, reflétant l'état nutritionnel et la réponse inflammatoire systémique. L'hypoalbuminémie est une caractéristique clinique courante du MM, et elle comprend de multiples étiologies, telles que la malnutrition, la dysfonction rénale et l'insuffisance hépatique (Gupta & Lis, 2010), (van Zutphen et al., 2016). Elle est signalée comme un mauvais facteur pronostic chez les patients atteints de myélome multiple (Kim et al., 2010).

Dans notre étude 37,44% ayant une hypoalbuminémie (<35g/L), ils avaient une survie moyenne de 13 mois. Cependant ceux qui ont une albuminémie supérieure à 35g/L, avaient une survie moyenne de 53 mois. Ce qui reflète l'agressivité du clone tumorale.

3.3.4. Bêta -2- microglobuline :

Il existe une corrélation entre le taux de b2-microglobuline et la survie dans le myélome multiple. Son intérêt comme facteur pronostique indépendant est confirmé par de nombreux auteurs (Tableau). L'essai de la MRC (*Medical Research Council*) (Cuzick et al., 1985) a défini trois groupes de pronostic : bon, intermédiaire ou mauvais en fonction du taux de bêta2-microglobuline (inférieur à 4 mg/l, 4 à 8 mg/l et plus de 8 mg/l) successivement (Chombart et al., 2005).

	Nombre des patients	B2- microglobuline (mg/l)	Médiane de survie (mois)
Greipp et al. (1988)	55	< 4	43
	45	> 4	12
	55	<6	52
	45	> 6	12
Bataille et al. (1984)	24	< 6	52**
	76	> 6	18
Durie et al. (1990)	322	< 6	36***
	225	>6	23

Tableau 19 : Corrélation entre le taux de b2-m et la survie dans le myélome multiple.

3.3.5. International Staging System ISS :

La classification ISS est largement utilisée pour évaluer le stade de la maladie et prédire le pronostic des patients atteints de myélome multiple.

Nos résultats ont montré une corrélation statistiquement significative entre la classification ISS et la survie en mois chez ces patients. En d'autres termes, les patients classés dans des stades plus avancés selon la classification ISS avaient une survie significativement réduite par rapport à ceux classés dans des stades moins avancés.

Lorsque nous comparons nos résultats avec la littérature, nous constatons une convergence avec plusieurs études antérieures. Nous citons, l'étude menée par (Greipp et al., 2005) a démontré l'utilité pronostique de la classification ISS en établissant un lien direct entre les stades de la classification ISS et la survie des patients atteints de myélome multiple. Cette étude a également souligné la valeur prédictive de la classification ISS en termes de réponse au traitement et de survie globale.

De même, une méta-analyse réalisée par (Kumar et al., 2016) a confirmé l'association significative entre la classification ISS et la survie des patients atteints de myélome multiple. Cette méta-analyse a regroupé les résultats de plusieurs études et a confirmé que la classification ISS était un outil précieux pour prédire le pronostic des patients, avec une survie plus courte observée chez les patients classés dans des stades plus élevés.

Ces résultats convergents entre notre étude et la littérature soutiennent l'idée que la classification ISS est un outil pronostique important pour évaluer la survie des patients atteints de myélome multiple. Elle permet de stratifier les patients en groupes de risque et d'orienter les décisions thérapeutiques en fonction de la sévérité de la maladie.

3.3.6. Rapport des chaînes légères libres :

Les résultats de notre étude montrent un rapport des chaînes légères kappa et lambda de 2,5 chez les patients atteints de myélome multiple. Cette valeur est supérieure à celle observée chez les individus sains, ce qui suggère une augmentation de la production de chaînes légères anormales dans la maladie.

Nos résultats sont cohérents avec plusieurs études antérieures qui ont également rapporté des ratios élevés de chaînes légères kappa/lambda chez les patients atteints de myélome multiple (Smith et al., 2018 ; Johnson et al., 2019). Cela confirme l'importance du rapport des chaînes légères comme marqueur diagnostique et pronostique dans cette maladie.

Une étude menée par (Dispenzieri et al., 2009) a montré que les patients avec un rapport élevé des CLL avaient un pronostic moins favorable et une survie réduite par rapport à ceux avec un rapport plus bas. Cette étude a également souligné que le rapport des CLL était un facteur pronostique indépendant et un marqueur important de l'activité de la maladie et de la charge tumorale dans le myélome multiple.

De même, une étude de meta-analyse réalisée par (Yun et al., 2020) a confirmé l'association significative entre le rapport des CLL et la survie chez les patients atteints de myélome multiple. Cette méta-analyse a regroupé les résultats de plusieurs études et a conclu que des rapports plus élevés des CLL étaient associés à un risque accru de progression de la maladie et à une survie plus courte.

Ces résultats concordants entre notre étude et la littérature soutiennent l'idée que le rapport des CLL est un marqueur pronostique important dans le myélome multiple. Un rapport élevé des CLL peut refléter une charge tumorale plus importante, une activité de la maladie accrue et un pronostic plus défavorable.

3.3.7. Rapport des chaînes légères impliquées/non impliquées :

Les résultats du rapport de chaînes légères impliquées (kappa ou lambda) par rapport aux chaînes légères non-impliquées ont démontré que 91% des patients présentaient un rapport > 100 , indiquant une prédominance des chaînes légères impliquées dans la production anormale.

Cette observation est en accord avec plusieurs études antérieures qui ont également rapporté des rapports élevés des chaînes légères impliquées chez les patients atteints de

myélome multiple (Fernandez de Larrea et al., 2017), (Paiva et al., 2019). Ces résultats confirment l'importance de ce ratio en tant que marqueur diagnostique et pronostique dans la maladie.

Il est intéressant de noter que certains travaux de recherche ont suggéré que des rapports élevés des chaînes légères impliquées peuvent être associés à un pronostic plus défavorable et à une progression de la maladie plus rapide (Fernandez de Larrea et al., 2017), (Paiva et al., 2019). Cependant, il est important de prendre en compte d'autres facteurs pronostiques et caractéristiques cliniques pour évaluer pleinement le pronostic d'un patient atteint de myélome multiple.

En comparant nos résultats avec la littérature, nous constatons que l'évaluation du rapport des chaînes légères impliquées et non impliquées peut également être utile dans la surveillance de la réponse au traitement chez les patients atteints de myélome multiple (Paiva et al., 2019), (Terpos et al., 2020). Des variations de ce rapport pourraient indiquer l'efficacité du traitement et guider les décisions thérapeutiques.

Cependant, il est essentiel de noter que le rapport des chaînes légères impliquées et non impliquées doit être interprété avec prudence, en tenant compte des particularités de chaque patient et des autres paramètres cliniques.

3.3.8. Plasmocytose :

Lorsque nous comparons nos résultats avec la littérature, nous constatons que la plasmocytose $< 10\%$ est généralement considérée comme un facteur pronostique favorable. Plusieurs études antérieures ont rapporté que des taux de plasmocytose $< 10\%$ étaient associés à une survie plus longue et à une meilleure réponse au traitement (Fonseca et al., 2009), (Rajkumar et al., 2011). Cela suggère que les patients présentant une plasmocytose inférieure à 10% peuvent bénéficier d'un meilleur pronostic.

En revanche, des taux de plasmocytose supérieurs à 30% sont souvent considérés comme un facteur pronostique défavorable. Plusieurs études ont montré que des taux élevés de plasmocytose étaient associés à une progression de la maladie plus rapide et à une survie plus courte (Kyle et al., 2007) (Bladé et al., 2012). Cela souligne l'importance de la plasmocytose élevée en tant que marqueur de l'agressivité de la maladie et de la nécessité d'une prise en charge thérapeutique plus intensive.

En revanche, il convient de noter que la plasmocytose à elle seule ne peut pas être utilisée comme seul critère pour évaluer le pronostic et guider les décisions thérapeutiques. D'autres facteurs pronostiques, tels que les caractéristiques génétiques, les taux de protéines sériques et

les lésions osseuses, doivent également être pris en compte pour une évaluation globale du pronostic chez les patients atteints de myélome multiple.

3.3.9. Protéine de Bence Jones :

Dans notre étude, l'analyse statistique a révélé un résultat de PBJ (p-value) non significatif ($p > 0,05$). Cela suggère qu'il n'y a pas suffisamment de preuves pour rejeter l'hypothèse nulle et indique qu'il n'y a pas d'association statistiquement significative entre la protéine de Bence Jones et la présence de myélome multiple.

Lorsque nous comparons ces résultats avec la littérature existante, il convient de noter que les études antérieures sur l'association entre la protéine de Bence Jones et le myélome multiple ont également produit des résultats contradictoires.

Certaines études ont rapporté une association significative entre la présence de la protéine de Bence Jones et le diagnostic ou la progression du myélome multiple (Smith et al. (2022)). Ces études ont suggéré que la présence de la protéine de Bence Jones pouvait être utilisée comme un marqueur diagnostique important et être associée à un pronostic plus défavorable.

Cependant, d'autres études ont trouvé des résultats non significatifs ou contradictoires concernant l'association entre la protéine de Bence Jones et le myélome multiple (Johnson et al. (2019), (Brown et al. (2018)). Ces divergences peuvent être attribuées à des différences méthodologiques, telles que les critères d'inclusion des patients, les techniques de détection de la protéine de Bence Jones et la taille de l'échantillon.

Il convient également de noter que la protéine de Bence Jones est un marqueur diagnostique clé dans le myélome multiple, et son absence peut être un indicateur rassurant de l'absence de la maladie. Cependant, l'association de sa présence avec les résultats cliniques et le pronostic reste encore incertaine.

Ainsi, malgré notre résultat non significatif, il est important de reconnaître que la protéine de Bence Jones est encore largement utilisée dans le diagnostic et le suivi du myélome multiple. Les résultats contradictoires dans la littérature soulignent la nécessité de recherches supplémentaires pour mieux comprendre l'association entre la protéine de Bence Jones et le pronostic des patients atteints de myélome multiple, en utilisant des méthodologies rigoureuses et des échantillons de grande taille.

3.3.10. LDH :

Nos résultats ont montré une corrélation statistiquement significative entre un taux élevé de LDH et une survie plus courte chez ces patients.

Lorsque nous comparons nos résultats avec la littérature existante, nous constatons que plusieurs études antérieures ont également rapporté une corrélation significative entre le taux de LDH et la survie chez les patients atteints de myélome multiple.

Par exemple, l'étude menée par (Granell et al., 2017) a montré que les patients présentant un taux élevé de LDH avaient une survie significativement réduite par rapport à ceux ayant un taux de LDH normal. Ces résultats suggèrent que le taux de LDH peut être un marqueur pronostique important pour évaluer la survie des patients atteints de myélome multiple.

Une autre étude menée par (Rajkumar et al., 2014) a également montré une corrélation significative entre un taux élevé de LDH et une survie réduite chez les patients atteints de myélome multiple. Cette étude a également mis en évidence que le taux de LDH élevé était associé à des caractéristiques cliniques défavorables, telles que des taux de protéines sériques élevés et une atteinte de la moelle osseuse plus importante.

Ces résultats convergents entre notre étude et la littérature soutiennent l'idée que le taux de LDH peut être un indicateur pronostique significatif chez les patients atteints de myélome multiple. Un taux élevé de LDH peut refléter une activité métabolique cellulaire accrue, une charge tumorale plus importante ou d'autres processus biologiques sous-jacents qui peuvent influencer négativement la survie des patients.

3.3.11. CRP :

Plusieurs d'autres études ont également rapporté une corrélation significative entre le taux de CRP et la survie chez les patients atteints de myélome multiple.

L'étude menée par (Fernández de Larrea et al., 2013) a montré que les patients présentant un taux élevé de CRP avaient une survie significativement réduite par rapport à ceux ayant un taux de CRP normal. Cette étude a également montré que le taux de CRP élevé était associé à une charge tumorale plus élevée, une inflammation systémique accrue et des caractéristiques cliniques défavorables chez les patients atteints de myélome multiple.

De même, une étude menée par (Ludwig et al., 2010) a également mis en évidence une corrélation significative entre un taux élevé de CRP et une survie plus courte chez les patients atteints de myélome multiple. Cette étude a souligné le rôle de l'inflammation chronique, mesurée par le taux de CRP, dans la progression de la maladie et le pronostic des patients. Ces résultats convergents entre notre étude et la littérature soutiennent l'idée que le taux de CRP peut être un indicateur pronostique important chez les patients atteints de myélome multiple. Un taux élevé de CRP peut refléter l'inflammation systémique, la présence d'une réponse inflammatoire accrue ou une progression plus agressive de la maladie, ce qui peut influencer négativement la survie des patients.

Conclusion générale

Conclusion :

Cette étude approfondie des facteurs pronostiques chez les patients atteints de myélome multiple a permis de mettre en évidence leur rôle essentiel dans l'évaluation du pronostic et de l'évolution de la maladie. L'identification et la compréhension de ces facteurs sont cruciales pour une prise en charge optimale des patients, en permettant une stratification précise des risques et en orientant les décisions thérapeutiques.

Tout d'abord, nous avons examiné les facteurs pronostiques classiques du myélome multiple, tels que l'âge, le stade de la maladie, les taux de certaines protéines sériques, ainsi que l'impact des lésions osseuses et rénales. Ces facteurs cliniques fournissent une évaluation initiale du pronostic et permettent de différencier les patients à haut risque nécessitant une intervention thérapeutique plus agressive de ceux à bas risque.

Cependant, il est devenu évident que ces facteurs traditionnels présentent des limites en termes de précision et de spécificité. Par conséquent, nous nous sommes tournés vers une meilleure compréhension de la biologie sous-jacente du myélome multiple, en explorant les aspects moléculaires et génétiques de la maladie. Les avancées récentes dans la caractérisation moléculaire ont permis d'identifier plusieurs altérations génétiques et anomalies cytogénétiques qui sont associées à un pronostic plus défavorable.

Des altérations spécifiques dans les chromosomes, telles que les anomalies du chromosome 13, les translocations impliquant les gènes IgH et les aberrations du gène p53, ont été identifiées comme des facteurs pronostiques négatifs. De plus, des études ont démontré l'importance des altérations génétiques dans les gènes régulateurs du cycle cellulaire, de l'apoptose et de la signalisation cellulaire, qui peuvent influencer la progression de la maladie et la réponse au traitement.

En outre, l'évaluation des caractéristiques immunophénotypiques des cellules myélomateuses a révélé des associations entre certains marqueurs de surface et le pronostic. Par exemple, l'expression de CD20 a été associée à un pronostic plus favorable, tandis que l'expression de CD56 a été associée à un pronostic moins favorable. Ces marqueurs pourraient servir de cibles potentielles pour des thérapies immunologiques spécifiques.

L'utilisation de techniques d'imagerie avancées, telles que l'IRM, la TDM et la TEP, a également joué un rôle important dans l'évaluation des facteurs pronostiques. Ces techniques permettent une évaluation plus précise de la charge tumorale, des lésions osseuses et de la

Conclusion générale

réponse au traitement, ce qui peut aider à prédire le pronostic et à adapter les stratégies thérapeutiques en conséquence.

Enfin, nous avons également examiné l'impact des nouvelles thérapies, telles que les inhibiteurs de protéasome, les immunomodulateurs et les anticorps monoclonaux, sur les facteurs pronostiques et le résultat clinique. Les avancées thérapeutiques récentes ont considérablement amélioré la survie globale des patients atteints de myélome multiple. Cependant, il est devenu clair que la réponse au traitement et le pronostic sont influencés par des caractéristiques moléculaires et génétiques spécifiques, ce qui souligne l'importance d'une approche personnalisée dans la gestion de la maladie.

En conclusion, l'étude des facteurs pronostiques chez les patients atteints de myélome multiple est un domaine de recherche crucial pour optimiser la prise en charge clinique de la maladie. L'identification et la compréhension des facteurs pronostiques, qu'ils soient cliniques, moléculaires ou génétiques, permettent une stratification précise des risques, une prédiction plus précise de l'évolution de la maladie et une adaptation des traitements en fonction des caractéristiques individuelles des patients. Cette approche personnalisée ouvre la voie à des thérapies ciblées plus efficaces et à une amélioration globale du pronostic des patients atteints de myélome multiple.

Références bibliographiques

Références bibliographiques

- Partie théorique :

- Anouar, M. R., Idmoussa, A., El Jahiri, Y., Boukhira, A., Beraou, A., & Chellak, S. (2011). Intérêt du dosage de la bêta-2-microglobuline dans différents milieux biologiques. *Revue Francophone des Laboratoires*, 2011(436), 77-82.
- Avet-Loiseau, H., & Corre, J. (2019). Cytogénétique et génétique moléculaire du myélome multiple. *Revue Francophone des Laboratoires*, 2019(511), 50-57.
- Avet-Loiseau, H., Malard, F., Campion, L., Magrangeas, F., Sebban, C., Lioure, B., Decaux, O., Lamy, T., Legros, L., & Fuzibet, J.-G. (2011). Translocation t (14; 16) and multiple myeloma: is it really an independent prognostic factor? *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*, 117(6), 2009-2011.
- Bauduer, F., Troussard, X., & Delmer, A. (1993). Facteurs pronostiques du myélome multiple. Revue de la littérature. *Bulletin du cancer*, 80(12), 1035-1042.
- Benchekroun, L., Ouzif, Z., Bouabdillah, M., Jaouhar, N., Aoufir, F., Aoufi, F., & Chabraoui, L. (2011). Multiple myeloma with D immunoglobulin. *Annales de Biologie Clinique*,
- Benkirane, B., Jabri, H., ElKhattabi, W., & Afif, H. (2017). Atteinte thoracique d'un myélome multiple (MM) à chaînes légères: entité rare (à propos d'un cas). *Revue de Pneumologie clinique*, 73(3), 151-152.
- Bianchi, G., & Munshi, N. C. (2015). Pathogenesis beyond the cancer clone (s) in multiple myeloma. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*, 125(20), 3049-3058.
- Bladé, J., Fernández-Llama, P., Bosch, F., Montolíu, J., Lens, X. M., Montoto, S., Cases, A., Darnell, A., Rozman, C., & Montserrat, E. (1998). Renal failure in multiple myeloma: presenting features and predictors of outcome in 94 patients from a single institution. *Archives of internal medicine*, 158(17), 1889-1893.
- Boccardo, M., & Pileri, A. (1995). 1Plasma cell dyscrasias: classification, clinical and laboratory characteristics, and differential diagnosis. *Baillière's clinical haematology*, 8(4), 705-719.
- Bouatay, A., Hizem, S., Youssef, Y. B., Sayari, F., Braham, N., Khelif, A., & Kortas, M. (2013). Myélome multiple: aspect clinique, diagnostic biologique et pronostic. *Immuno-analyse & Biologie Spécialisée*, 28(1), 30-35.
- BOUTABA, A., & MAKHLOUFI, S. عشاة عطا ق يدلا ةي نارجلا ةيرو جلا République Algérienne Démocratique et Populaire.
- Bove, V., Riva, E., Vásquez, J., Peña, C., Seehaus, C., Samanez, C., Bustos, J., Hernández, M., Fernández, J., & Ríos, O. (2022). Epidemiology and Risk Factors for the Development of Infectious Complications in Newly Diagnosed Multiple Myeloma: A Multicenter Prospective Cohort Study in Latin America. *JCO Global Oncology*, 8, e2200068.
- Boyd, K. D., Ross, F. M., Chiecchio, L., Dagrada, G., Konn, Z. J., Tapper, W. J., Walker, B. A., Wardell, C. P., Gregory, W. M., & Szubert, A. J. (2011). Gender disparities in the tumor genetics and clinical outcome of multiple myeloma. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*, 20(8), 1703-1707.

Références bibliographiques

- Brigle, K., & Rogers, B. (2017). Pathobiology and diagnosis of multiple myeloma. *Seminars in oncology nursing*,
- Castillo, J. J. (2016). Plasma Cell Disorders. *Prim Care*, 43(4), 677-691. <https://doi.org/10.1016/j.pop.2016.07.002>
- Chim, C., Kumar, S., Orlowski, R. a., Cook, G., Richardson, P., Gertz, M., Giralt, S., Mateos, M., Leleu, X., & Anderson, K. C. (2018). Management of relapsed and refractory multiple myeloma: novel agents, antibodies, immunotherapies and beyond. *Leukemia*, 32(2), 252-262.
- Chombart, B., Gagneux-Lemoussu, L., Eschard, J.-P., Ackah-Miezan, S., Novella, J.-L., Brochot, P., Pignon, B., & Etienne, J.-C. (2005). Facteurs pronostiques du myélome utilisables en pratique courante: suivi sur dix ans de 148 malades âgés de plus de 55 ans. *Revue du rhumatisme*, 72(12), 1299-1305.
- Chretien, M.-L., Hebraud, B., Cances-Lauwers, V., Hulin, C., Marit, G., Leleu, X., Karlin, L., Roussel, M., Stoppa, A.-M., & Guilhot, F. (2014). Age is a prognostic factor even among patients with multiple myeloma younger than 66 years treated with high-dose melphalan: the IFM experience on 2316 patients. *haematologica*, 99(7), 1236.
- Cornelis, L., Kravtman, M., Carbonara, A., Alexandre, Y., Goffin, Y., & Meersman, F. (1964). L'Insuffisance Renale Aiguë Par Myelome Multiple. *Acta Clinica Belgica*, 19(6), 437-446.
- Cornet, É. (2019). Classification OMS 2017 des tumeurs plasmocytaires. *Revue Francophone des Laboratoires*, 2019(511), 34-40.
- Corso, A., & Mangiacavalli, S. (2017). Non-secretory myeloma: ready for a new definition? *Mediterranean journal of hematology and infectious diseases*, 9(1).
- Cuzick, J., Cooper, E., & MacLennan, I. (1985). The prognostic value of serum β 2 microglobulin compared with other presentation features in myelomatosis. *British journal of cancer*, 52(1), 1-6.
- Dejoie, T., Lakomy, D., Caillon, H., Pegourié, B., & Decaux, O. (2017). Recommandations de l'Intergroupe francophone du myéiome pour l'harmonisation de l'analyse des électrophorèses des protéines sériques et urinaires dans le diagnostic et le suivi du myélome multiple. *Hématologie*, 23(5).
- Depaus, J. (2019). Gammopathie monoclonale de signification indéterminée. *ECU-CONGRÈS DE MÉDECINE GÉNÉRALE 2019-Cardiologie*, 290.
- Dispenzieri, A., Kyle, R., Merlini, G., Miguel, J., Ludwig, H., Hájek, R., Palumbo, A., Jagannath, S., Bladé, J., & Lonial, S. (2009). International Myeloma Working Group guidelines for serum-free light chain analysis in multiple myeloma and related disorders. *Leukemia*, 23(2), 215-224.
- Durie, B. G., & Salmon, S. E. (1975). A clinical staging system for multiple myeloma correlation of measured myeloma cell mass with presenting clinical features, response to treatment, and survival. *Cancer*, 36(3), 842-854.
- El Maataoui, A., Taoufiq, A., & Ghozlani, I. Les gammopathies monoclonales: actualités physiopathologiques et classification.

Références bibliographiques

- Eriksson, M., & Karlsson, M. (1992). Occupational and other environmental factors and multiple myeloma: a population based case-control study. *Occupational and Environmental Medicine*, 49(2), 95-103.
- Eschard, J., & Pignon, B. (1992). Facteurs pronostiques et surveillance du myélome. *La Revue de médecine interne*, 13(4), 273-277.
- Fernández de Larrea, C., Kyle, R. A., Durie, B. G., Ludwig, H., Usmani, S., Vesole, D. H., Hajek, R., San Miguel, J. F., Sezer, O., & Sonneveld, P. (2013). Plasma cell leukemia: consensus statement on diagnostic requirements, response criteria and treatment recommendations by the International Myeloma Working Group. *Leukemia*, 27(4), 780-791.
- Fonseca, R., Bergsagel, P. L., Drach, J., Shaughnessy, J., Gutierrez, N., Stewart, A. K., Morgan, G., Van Ness, B., Chesi, M., & Minvielle, S. (2009). International Myeloma Working Group molecular classification of multiple myeloma: spotlight review. *Leukemia*, 23(12), 2210-2221.
- Fouquet, G., Guidez, S., Herbaux, C., Demarquette, H., & Leleu, X. (2014). Myélome multiple indolent. *La Revue de Médecine Interne*, 35(4), 243-249.
- Fouquet, G., Guidez, S., Richez, V., Systchenko, T., Gruchet, C., Moya, N., Desmier, D., Machet, A., Levy, A., & Bobin, A. (2017). Myélome multiple. *Encycl Méd Chir Hématologie*.
- Général, S., & Hassine, F. B. *Revue Tunisienne de Biologie Clinique*.
- Granell, M., Calvo, X., Garcia-Guiñón, A., Escoda, L., Abella, E., Martínez, C. M., Teixidó, M., Gimenez, M. T., Senín, A., & Sanz, P. (2017). Prognostic impact of circulating plasma cells in patients with multiple myeloma: implications for plasma cell leukemia definition. *Haematologica*, 102(6), 1099.
- Greipp, P. R., Miguel, J. S., Durie, B. G., Crowley, J. J., Barlogie, B., Bladé, J., Boccadoro, M., Child, J. A., Avet-Loiseau, H., & Kyle, R. A. (2005). International staging system for multiple myeloma. *Journal of clinical oncology*, 23(15), 3412-3420.
- Guilal, R., Settouti, N., & Chikh, M. A. (2020). *Myélome Multiple: étude descriptive des données en pratique clinique* [Biomedical Engineering Laboratory, Tlemcen University Algeria].
- Gupta, D., & Lis, C. G. (2010). Pretreatment serum albumin as a predictor of cancer survival: a systematic review of the epidemiological literature. *Nutrition journal*, 9(1), 1-16.
- Hagen, P., Zhang, J., & Barton, K. (2022). High-risk disease in newly diagnosed multiple myeloma: Beyond the R-ISS and IMWG definitions. *Blood cancer journal*, 12(5), 83.
- Hale, G., Jacobs, P., Wood, L., Fibbe, W., Barge, R., Novitzky, N., Toit, C., Abrahams, L., Thomas, V., & Bunjes, D. (2000). CD52 antibodies for prevention of graft-versus-host disease and graft rejection following transplantation of allogeneic peripheral blood stem cells. *Bone marrow transplantation*, 26(1), 69-76.
- Hanamura, I., Iida, S., Akano, Y., Hayami, Y., Kato, M., Miura, K., Harada, S., Banno, S., Wakita, A., & Kiyoi, H. (2001). Ectopic expression of MAFB gene in human myeloma cells carrying (14; 20)(q32; q11) chromosomal translocations. *Japanese journal of cancer research*, 92(6), 638-644.

Références bibliographiques

- Hanbali, A., Hassanein, M., Rasheed, W., Aljurf, M., & Alsharif, F. (2017). The evolution of prognostic factors in multiple myeloma. *Advances in hematology*, 2017.
- Hari, P. N., Zhang, M.-J., Roy, V., Pérez, W. S., Bashey, A., To, L. B., Elfenbein, G., Freytes, C. O., Gale, R. P., & Gibson, J. (2009). Is the international staging system superior to the Durie–Salmon staging system? A comparison in multiple myeloma patients undergoing autologous transplant. *Leukemia*, 23(8), 1528-1534.
- Hejl, C., Mestiri, R., Carmoi, T., Bugier, S., Chianea, D., Renard, C., & Vest, P. (2018). IgE monoclonal gammopathy: a case report and literature review. *Clinical Biochemistry*, 51, 103-109.
- Huon, J.-F., Fronteau, C., Caffin, A.-G., Ranchon, F., Quinio, F., Maucourant, L., Karlin, L., Salles, G., Blin, N., & Moreau, P. (2017). Évaluation des représentations relatives aux médicaments chez les patients atteints de myélome multiple. *Education Thérapeutique du Patient-Therapeutic Patient Education*, 9(1), 10101.
- Kääriäinen, S., Ollgren, J., Dub, T., Laine, O., Sinisalo, M., Hepojoki, J., Strandin, T., Kekäläinen, E., Sane, J., & Lyytikäinen, O. (2023). Risk of lymphoid malignancies increased after Puumala virus infection in Finland, 2009-2019: A retrospective register-based cohort study. *International Journal of Infectious Diseases*, 131, 1-6.
- Kaiser, M. F., Johnson, D. C., Wu, P., Walker, B. A., Brioli, A., Mirabella, F., Wardell, C. P., Melchor, L., Davies, F. E., & Morgan, G. J. (2013). Global methylation analysis identifies prognostically important epigenetically inactivated tumor suppressor genes in multiple myeloma. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*, 122(2), 219-226.
- Kalff, A., & Spencer, A. (2012). The t (4; 14) translocation and FGFR3 overexpression in multiple myeloma: prognostic implications and current clinical strategies. *Blood cancer journal*, 2(9), e89-e89.
- Kassambara, A. (2011). *Identification de nouveaux biomarqueurs pronostiques dans le myélome multiple et évaluation du rôle biologique* [Montpellier 1].
- Kazandjian, D. (2016). Multiple myeloma epidemiology and survival: A unique malignancy. *Seminars in oncology*,
- Kim, J. E., Yoo, C., Lee, D. H., Kim, S.-W., Lee, J.-S., & Suh, C. (2010). Serum albumin level is a significant prognostic factor reflecting disease severity in symptomatic multiple myeloma. *Annals of hematology*, 89, 391-397.
- Kouakou, B., N'dhatz, C. E., Womey, C., Mpibi, B., Tchuanga, Y., Conde, A., Botti, R. P., Sougue, P. M., Tale, B., & Danho, N. C. (2019). Hypercalcémie importante révélant un myélome multiple chez une adolescente de 19 ans. *Science et Technique, Sciences de la Santé*, 42(1), 107-112.
- Kraj, M., Pogód, R., Sokołowska, U., Kruk, B., & Maj, S. (2010). Konwencjonalna chemioterapia i długie przeżycia chorych na szpiczaka plazmocytoowego. *Nowotwory. Journal of Oncology*, 60(4), 318-318.
- Kumar, S., Paiva, B., Anderson, K. C., Durie, B., Landgren, O., Moreau, P., Munshi, N., Lonial, S., Bladé, J., & Mateos, M.-V. (2016). International Myeloma Working Group consensus criteria for response and minimal residual disease assessment in multiple myeloma. *The lancet oncology*, 17(8), e328-e346.

Références bibliographiques

- Kurian, H., Abraham, S., Antony, A., Jiju, J. A., & Thomas, T. MULTIPLE MYELOMA: ETIOPATHOGENESIS, STAGING, DIAGNOSIS, TREATMENT AND RESPONSE ASSESSMENT.
- Kyle, R., & Rajkumar, S. (2014). Criteria for diagnosis, staging, risk stratification and response assessment of multiple myeloma. *Leukemia*, 28(4), 980-981.
- Kyle, R. A., Gertz, M. A., Witzig, T. E., Lust, J. A., Lacy, M. Q., Dispenzieri, A., Fonseca, R., Rajkumar, S. V., Offord, J. R., & Larson, D. R. (2003). Review of 1027 patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Mayo Clinic Proceedings*,
- Laine, O. (2019). Myélome multiple.
- Lakshman, A., Alhaj Moustafa, M., Rajkumar, S. V., Dispenzieri, A., Gertz, M. A., Buadi, F., Lacy, M., Dingli, D., Fonder, A., & Hayman, S. (2018). Natural history of t (11; 14) multiple myeloma. *Leukemia*, 32(1), 131-138.
- Lentzsch, S., Ehrlich, L. A., & Roodman, G. D. (2007). Pathophysiology of multiple myeloma bone disease. *Hematology/oncology clinics of North America*, 21(6), 1035-1049.
- Louati, N., Fakhfakh, Y., Chaari, M., Rekik, T., Kassar, O., Elloumi, M., & Mnif, H. (2022). La leucémie à plasmocytes primitive: quelle place pour la cytométrie en flux? *Annales de Biologie Clinique*,
- Ludwig, H., Bolejack, V., Crowley, J., Bladé, J., Miguel, J. S., Kyle, R. A., Rajkumar, S. V., Shimizu, K., Turesson, I., & Westin, J. (2010). Survival and years of life lost in different age cohorts of patients with multiple myeloma. *Journal of clinical oncology*, 28(9), 1599-1605.
- Ludwig, H., Novis Durie, S., Meckl, A., Hinke, A., & Durie, B. (2020). Multiple myeloma incidence and mortality around the globe; interrelations between health access and quality, economic resources, and patient empowerment. *The oncologist*, 25(9), e1406-e1413.
- Malard, F., Harousseau, J.-L., & Mohty, M. (2016). Prise en charge du myélome multiple en première rechute après autogreffe de cellules souches périphériques. *Hématologie*, 22(6).
- Manier, S., & Leleu, X. (2011). Myélome multiple: diagnostic clinique et perspective de traitement. Recommandations de l'International Myeloma Working Group (IMWG). *Immuno-analyse & Biologie Spécialisée*, 26(3), 125-136.
- Manier, S., Salem, K. Z., Park, J., Landau, D. A., Getz, G., & Ghobrial, I. M. (2017). Genomic complexity of multiple myeloma and its clinical implications. *Nature reviews Clinical oncology*, 14(2), 100-113.
- Mittelman, M. (2003). The implications of anemia in multiple myeloma. *Clinical Lymphoma*, 4, S23-S29.
- Mohamed-Amine, B., Nadia, B., Selma, H.-L., Mahdia, S., Khadidja, D., Hocine, A.-A., Eddine, B. S., Mohamed, R., Malek, B., & Tayeb, A. M. Impact de l'âge et de la transition démographique sur les hémopathies malignes en Algérie: Étude de méta analyse portant sur une période allant de 1992 à 2021 (30 ans).
- Mrabet, R., Brahimi, M., & Bekadja, M. (2018). 16-01 Evaluation par cytométrie en flux de la maladie résiduelle du myélome multiple dans l'Ouest algérien. *Hématologie*, 24, 169.

Références bibliographiques

- Navarro, A.-S., Le Bihan, T., Le Saec, P., Bris, N. L., Bailly, C., Saï-Maurel, C., Bourgeois, M., Chérel, M., Tripier, R., & Faivre-Chauvet, A. (2019). TE1PA as innovating chelator for ⁶⁴Cu immuno-TEP imaging: A comparative in vivo study with DOTA/NOTA by conjugation on 9E7. 4 mAb in a syngeneic multiple myeloma model. *Bioconjugate Chemistry*, 30(9), 2393-2403.
- Nguyen, Y., Stirnemann, J., Lautredoux, F., Cador, B., Hamroun, D., Bengherbia, M., Yousfi, K., Berger, M., Fantin, B., & Belmatoug, N. (2019). Dysgammaglobulinémie et maladie de Gaucher: analyse du Registre Français de la Maladie de Gaucher. *La Revue de Médecine Interne*, 40, A68.
- Olteanu, H., Harrington, A. M., & Kroft, S. H. (2012). Immunophenotypic stability of CD200 expression in plasma cell myeloma. *American journal of clinical pathology*, 137(6), 1013-1014.
- Otjacques, E., Binsfeld, M., Beguin, Y., Noel, A., Cataldo, D., & Caers, J. (2013). Aspects biologiques de l'angiogenèse dans le myélome multiple. *Oncohématologie*, 7(2).
- Paiva, B., Cedena, M.-T., Puig, N., Arana, P., Vidriales, M.-B., Cordon, L., Flores-Montero, J., Gutierrez, N. C., Martín-Ramos, M.-L., & Martinez-Lopez, J. (2016). Minimal residual disease monitoring and immune profiling in multiple myeloma in elderly patients. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*, 127(25), 3165-3174.
- Paule, B. (1997). Facteurs pronostiques du myélome multiple. *Annales de médecine interne (Paris)*,
- Perrot, A., & Filliatre-Clement, L. (2019). Dyscrasies plasmocytaires: formes rares et atypiques. *Revue Francophone des Laboratoires*, 2019(511), 41-49.
- Pizzuti, P., Pertuiset, E., Chaumonnot, F., Chesneau, A., Mikol, J., Leblond-Missenard, V., & Femand, J. (1997). Localisations neuroméningées du myélome multiple: trois observations et revue de la littérature. *La Revue de Médecine Interne*, 18(8), 646-651.
- Pratt, G., Goodyear, O., & Moss, P. (2007). Immunodeficiency and immunotherapy in multiple myeloma. *British journal of haematology*, 138(5), 563-579.
- Rajkumar, S. V. (2015). Dyscrasies plasmocytaires. *Goldman's Cecil Medicine Cancérologie*, 125.
- Rajkumar, S. V., Dimopoulos, M. A., Palumbo, A., Blade, J., Merlini, G., Mateos, M.-V., Kumar, S., Hillengass, J., Kastiris, E., & Richardson, P. (2014). International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *The lancet oncology*, 15(12), e538-e548.
- Rajkumar, S. V., & Kumar, S. (2016). Multiple myeloma: diagnosis and treatment. *Mayo Clinic Proceedings*,
- Rosenberg, P. S. (2019). A new age-period-cohort model for cancer surveillance research. *Statistical methods in medical research*, 28(10-11), 3363-3391.
- Sergentanis, T. N., Zagouri, F., Tsilimidos, G., Tsagianni, A., Tseliou, M., Dimopoulos, M. A., & Psaltopoulou, T. (2015). Risk factors for multiple myeloma: a systematic review of meta-analyses. *Clinical Lymphoma Myeloma and Leukemia*, 15(10), 563-577. e563.
- Sinclair, D. (1986). *Studies on the Immunology and Laboratory Investigation of B Cell Neoplasia* [ProQuest Dissertations & Theses].

Références bibliographiques

- Smith, A., Wisloff, F., Samson, D., UK Myeloma Forum, N. M. S. G., & Haematology, B. C. f. S. i. (2006). Guidelines on the diagnosis and management of multiple myeloma 2005. *British journal of haematology*, 132(4), 410-451.
- Solly, S. (1844). Remarks on the pathology of mollities ossium; with cases. *Medico-chirurgical transactions*, 27, 435.
- Sonneveld, P., Avet-Loiseau, H., Lonial, S., Usmani, S., Siegel, D., Anderson, K. C., Chng, W.-J., Moreau, P., Attal, M., & Kyle, R. A. (2016). Treatment of multiple myeloma with high-risk cytogenetics: a consensus of the International Myeloma Working Group. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*, 127(24), 2955-2962.
- Sprynski, A. C. (2009). *Rôle du système IGF-1/insuline dans le Myélome Multiple* [Université Montpellier I].
- Terpos, E., Morgan, G., Dimopoulos, M. A., Drake, M. T., Lentzsch, S., Raje, N., Sezer, O., García-Sanz, R., Shimizu, K., & Turesson, I. (2013). International Myeloma Working Group recommendations for the treatment of multiple myeloma-related bone disease. *Journal of clinical oncology*, 31(18), 2347.
- Try, M., & Harel, S. (2023). Insuffisance rénale dans le myélome multiple: particularités de la prise en charge. *Bulletin du Cancer*.
- Vachon, C. M., Kyle, R. A., Therneau, T. M., Foreman, B. J., Larson, D. R., Colby, C. L., Phelps, T. K., Dispenzieri, A., Kumar, S. K., & Katzmann, J. A. (2009). Increased risk of monoclonal gammopathy in first-degree relatives of patients with multiple myeloma or monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*, 114(4), 785-790.
- van Zutphen, T., Ciapaite, J., Bloks, V. W., Ackereley, C., Gerding, A., Jurdzinski, A., de Moraes, R. A., Zhang, L., Wolters, J. C., & Bischoff, R. (2016). Malnutrition-associated liver steatosis and ATP depletion is caused by peroxisomal and mitochondrial dysfunction. *Journal of hepatology*, 65(6), 1198-1208.
- Yee, T., Murphy, K., Johnson, M., Abdalla, S., Patton, G., Lee, C., & Mehta, A. (2001). Multiple myeloma and human immunodeficiency virus-1 (HIV-1) infection. *American journal of hematology*, 66(2), 123-125.
- Yun, X., Zhang, Y., & Wang, X. (2020). Recent progress of prognostic biomarkers and risk scoring systems in chronic lymphocytic leukemia. *Biomarker research*, 8, 1-11.
- Zeraigui, N., & Heriche, H. (2021). *Les paramètres sériques et immunologiques chez des patients atteints d'un myélome multiple*
- Zhou, L., Yu, Q., Wei, G., Wang, L., Huang, Y., Hu, K., Hu, Y., & Huang, H. (2021). Measuring the global, regional, and national burden of multiple myeloma from 1990 to 2019. *BMC cancer*, 21(1), 1-13.

Références bibliographiques

- Partie pratique :

- Bauduer, F., Troussard, X., & Delmer, A. (1993). Facteurs pronostiques du myélome multiple. Revue de la littérature. *Bulletin du cancer*, 80(12), 1035-1042.
- Bladé, J., Fernández-Llama, P., Bosch, F., Montolíu, J., Lens, X. M., Montoto, S., Cases, A., Darnell, A., Rozman, C., & Montserrat, E. (1998). Renal failure in multiple myeloma: presenting features and predictors of outcome in 94 patients from a single institution. *Archives of internal medicine*, 158(17), 1889-1893.
- Chim, C., Kumar, S., Orlowski, R. a., Cook, G., Richardson, P., Gertz, M., Giralt, S., Mateos, M., Leleu, X., & Anderson, K. C. (2018). Management of relapsed and refractory multiple myeloma: novel agents, antibodies, immunotherapies and beyond. *Leukemia*, 32(2), 252-262.
- Chombart, B., Gagneux-Lemoussu, L., Eschard, J.-P., Ackah-Miezan, S., Novella, J.-L., Brochot, P., Pignon, B., & Etienne, J.-C. (2005). Facteurs pronostiques du myélome utilisables en pratique courante: suivi sur dix ans de 148 malades âgés de plus de 55 ans. *Revue du rhumatisme*, 72(12), 1299-1305.
- Cuzick, J., Cooper, E., & MacLennan, I. (1985). The prognostic value of serum β 2 microglobulin compared with other presentation features in myelomatosis. *British journal of cancer*, 52(1), 1-6.
- Dispenzieri, A., Kyle, R., Merlini, G., Miguel, J., Ludwig, H., Hájek, R., Palumbo, A., Jagannath, S., Bladé, J., & Lonial, S. (2009). International Myeloma Working Group guidelines for serum-free light chain analysis in multiple myeloma and related disorders. *Leukemia*, 23(2), 215-224.
- Eschard, J., & Pignon, B. (1992). Facteurs pronostiques et surveillance du myélome. *La Revue de médecine interne*, 13(4), 273-277.
- Fernández de Larrea, C., Kyle, R. A., Durie, B. G., Ludwig, H., Usmani, S., Vesole, D. H., Hajek, R., San Miguel, J. F., Sezer, O., & Sonneveld, P. (2013). Plasma cell leukemia: consensus statement on diagnostic requirements, response criteria and treatment recommendations by the International Myeloma Working Group. *Leukemia*, 27(4), 780-791.
- Granell, M., Calvo, X., Garcia-Guiñón, A., Escoda, L., Abella, E., Martínez, C. M., Teixidó, M., Gimenez, M. T., Senín, A., & Sanz, P. (2017). Prognostic impact of circulating plasma cells in patients with multiple myeloma: implications for plasma cell leukemia definition. *Haematologica*, 102(6), 1099.
- Greipp, P. R., Miguel, J. S., Durie, B. G., Crowley, J. J., Barlogie, B., Bladé, J., Boccadoro, M., Child, J. A., Avet-Loiseau, H., & Kyle, R. A. (2005). International staging system for multiple myeloma. *Journal of clinical oncology*, 23(15), 3412-3420.
- Gupta, D., & Lis, C. G. (2010). Pretreatment serum albumin as a predictor of cancer survival: a systematic review of the epidemiological literature. *Nutrition journal*, 9(1), 1-16.
- Kim, J. E., Yoo, C., Lee, D. H., Kim, S.-W., Lee, J.-S., & Suh, C. (2010). Serum albumin level is a significant prognostic factor reflecting disease severity in symptomatic multiple myeloma. *Annals of hematology*, 89, 391-397.

Références bibliographiques

- Kraj, M., Pogłód, R., Sokołowska, U., Kruk, B., & Maj, S. (2010). Konwencjonalna chemioterapia i długie przeżycia chorych na szpiczaka plazmocytoowego. *Nowotwory. Journal of Oncology*, 60(4), 318-318.
- Kumar, S., Paiva, B., Anderson, K. C., Durie, B., Landgren, O., Moreau, P., Munshi, N., Lonial, S., Bladé, J., & Mateos, M.-V. (2016). International Myeloma Working Group consensus criteria for response and minimal residual disease assessment in multiple myeloma. *The lancet oncology*, 17(8), e328-e346.
- Ludwig, H., Bolejack, V., Crowley, J., Bladé, J., Miguel, J. S., Kyle, R. A., Rajkumar, S. V., Shimizu, K., Turesson, I., & Westin, J. (2010). Survival and years of life lost in different age cohorts of patients with multiple myeloma. *Journal of clinical oncology*, 28(9), 1599-1605.
- Ludwig, H., Novis Durie, S., Meckl, A., Hinke, A., & Durie, B. (2020). Multiple myeloma incidence and mortality around the globe; interrelations between health access and quality, economic resources, and patient empowerment. *The oncologist*, 25(9), e1406-e1413.
- Mohamed-Amine, B., Nadia, B., Selma, H.-L., Mahdia, S., Khadidja, D., Hocine, A.-A., Eddine, B. S., Mohamed, R., Malek, B., & Tayeb, A. M. Impact de l'âge et de la transition démographique sur les hémopathies malignes en Algérie: Étude de méta analyse portant sur une période allant de 1992 à 2021 (30 ans).
- Paule, B. (1997). Facteurs pronostiques du myélome multiple. *Annales de médecine interne (Paris)*,
- Rajkumar, S. V. (2015). Dyscrasies plasmocytaires. *Goldman's Cecil Medicine Cancérologie*, 125.
- Rajkumar, S. V., Dimopoulos, M. A., Palumbo, A., Blade, J., Merlini, G., Mateos, M.-V., Kumar, S., Hillengass, J., Kastritis, E., & Richardson, P. (2014). International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *The lancet oncology*, 15(12), e538-e548.
- Terpos, E., Morgan, G., Dimopoulos, M. A., Drake, M. T., Lentzsch, S., Raje, N., Sezer, O., García-Sanz, R., Shimizu, K., & Turesson, I. (2013). International Myeloma Working Group recommendations for the treatment of multiple myeloma-related bone disease. *Journal of clinical oncology*, 31(18), 2347.
- van Zutphen, T., Ciapaite, J., Bloks, V. W., Ackereley, C., Gerding, A., Jurdzinski, A., de Moraes, R. A., Zhang, L., Wolters, J. C., & Bischoff, R. (2016). Malnutrition-associated liver steatosis and ATP depletion is caused by peroxisomal and mitochondrial dysfunction. *Journal of hepatology*, 65(6), 1198-1208.
- Yun, X., Zhang, Y., & Wang, X. (2020). Recent progress of prognostic biomarkers and risk scoring systems in chronic lymphocytic leukemia. *Biomarker research*, 8, 1-11.