

RÉPUBLIQUE ALGERIENNE DÉMOCRATIQUE ET POPULAIRE
MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR
ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE
UNIVERSITÉ SAAD DAHLAB-BLIDA1-



FACULTÉ DE MÉDECINE
DÉPARTEMENT DE PHARMACIE

Etude des facteurs immunologiques impliqués dans l'atteinte osseuse au cours du myélome multiple

Mémoire de fin d'études

Présenté en vue de l'obtention du Diplôme de Docteur en Pharmacie
Session : Juillet 2022.

Présentée et soutenu par :

- BACHENE Nesrine.
- MEZIANE BEN TAHAR MEZIANE Chaimaa.
- MOUFFOK Khadidja Sara.

Jury d'évaluation:

- Promoteur : **Pr M.L.BOUDJELLA** Professeur en Immunologie.
- Co-promotrice : **Pr O.BEN AZZIZ** Professeur en Pharmacie galénique.
- Président du jury: **Pr K.CHERGUELAINÉ** Maître-Assistant en immunologie.
- Examineur : **Dr K.SALAH** Assistante en immunologie.
- Examineur : **Dr I.DERMOUCHE** Assistante en immunologie.

Remerciements

Au terme de ce travail, nous remercions d'abord le Dieu le tout puissant qui nous a donné la volonté, la patience, la santé et surtout la persévérance durant nos années d'études. Nos remerciements les plus sincères et les plus profonds vont à notre promoteur Professeur BOUDJELLA pour sa gentillesse et ses incessants encouragements tout au long de ce travail et pour avoir été disponible et nous accordé beaucoup de votre temps précieux ,malgré votre charge de travail impressionnante, vos activités hospitalières, Pédagogiques et de recherches, vous avez accepté de prendre la direction de cette thèse. À ce titre, nous vous sommes infiniment reconnaissant .

Nous tenons à exprimer notre gratitude à notre Co-promotrice Madame BENAZIZ OUARDA .

Vous nous avez guidés avec rigueur pour l'élaboration de ce mémoire.

On présente nos sincères remerciements à Professeur CHERGUELAIN KHALED de nous avoir accordé le privilège de présider le jury de notre thèse. On vous présente notre profond remerciement au docteur SALAH KHADIDJA et docteur DERMOUCHE IMENE pour avoir accepté d'examiner, de juger et d'enrichir notre travail par vos remarques, recevez ici notre profond respect .En fin, nous tenons à remercier toute personne qui a participé de près ou de loin à l'accomplissement de ce mémoire (les résidents de service d'immunologie surtout l'assistante KERRACHE RABIA pour ses énormes efforts)et les enseignants qui ont participé à nos formation soient Sincèrement remerciés.

DEDICACE de NESRINE

« Il y a dans la vie des instants de bonheur qu'aucun poème ne peut résumer » Jean Tétreau Dédicace de NESRINE BACHÈNE Je dédie ce modeste travail comme preuve de respect, de gratitude, et de reconnaissance : A LA TRÈS CHÈRE MÈRE MOULAI MOSTEFA NADIA Autant de phases aussi expressives soient-elles ne sauraient montrer le degré d'amour et d'affection que j'éprouve pour toi, tu m'as comblé de tendresse et d'affection tous au long de mon parcours. En ce jour mémorable pour moi ainsi que pour toi, reçoit ce travail en signe de ma vive reconnaissance. Puisse le tout puissant te donner santé, bonheur et long vie afin que je puisse te combler à mon tour. A MON TRÈS CHÈRE PAPA REDOUANE BACHÈNE Tes conseils ont toujours guidé mes pas vers la réussite. Je ferais toujours de mon mieux pour préserver ta fierté et ne jamais te décevoir Que Dieu tout puissant vous garde et vous procure santé, bonheur et longue vie pour que vous demeuriez le flambeau illuminant nos chemins. A la mémoire de mes grands-pères vous restez présents dans nos cœurs et pour tant de moments passés à vos côtés, je ne saurais jamais vous remercier, après une existence si agitées à veiller sur nous au lieu de penser à vos bonheur, puisse tu te reposer en paix désormais. Je prie Dieu Tout Puissant de vous accorder Sa sainte miséricorde, de l'accueillir en Son vaste paradis. A mon chér frère DJAMEL EDDINE, mes chères sœurs : AMIRA et ASMAA, et à mes AMIS, à IHÉB qui m'a aidé

DEDICACE de CHAIMAA

Je dédie ce petit travail

A LA TRÈS CHÈRE MÈRE FATIMA EL ZAHRAA GHRIBELLAH

Je vous dois ce que je suis aujourd'hui grâce à votre amour, à votre patience et vos innombrables sacrifices. Grâce à vous je suis une pharmacienne, je deviens une personne avec un but.

Aucune dédicace ne saurait exprimer mon respect, mon amour et ma considération pour les sacrifices que vous avez consentis pour mon instruction et mon bien être. Vous êtes la lumière de mes jours, la source de mes efforts, la flamme de mon cœur, ma vie et mon bonheur

Je vous remercie pour tout le soutien et l'amour que vous m'avez apporté depuis ma naissance et j'espère que votre bénédiction m'accompagnera toujours.

Que ce modeste travail soit l'exaucement de vos vœux et le fruit de vos sacrifices.

Puisse Dieu tout puissant vous protéger du mal, vous procurer longue vie, santé et bonheur afin que je puisse vous rendre un minimum de vos sacrifices .

A MON TRÈS CHÈRE PAPA M'HAMED MEZIANE BEN TAHAR .

mon Père, mon exemple éternel, mon soutien moral et ma source de joie et de bonheur, celui qui s'est toujours sacrifié pour me voir réussir, Vous m'a tout appris, Le respect, l'honnêteté et le sens de la responsabilité... les valeurs nobles de la vie, et vous avez su me transmettre le goût, Merci d'avoir été toujours là pour moi, un grand soutien tout au long de mes études. Vous avez été et vous serez toujours un exemple à suivre pour vos qualités humaines, votre persévérance et votre flambeau illuminant mon chemin.

Papa, j'aurai besoin de votre don à tout moment...

Vous êtes et resterez mon modèle. que Dieu vous protège.

A Ma CHÈRE SŒUR SOUMIA

Aucune personne peut parler de la valeur de la soeur, mais ce que je peux dire ; c'est qu' après l'amour de la maman, vient la sollicitude de la soeur. Vous avez toujours été pour moi des amies et les soeurs et les confidentes sur qui je peux compter. Que dieu vous protèges ma belle , je vous souhaite tout le bonheur et le succès

A MES CHÈRES FRÈRES MOHAMED et IBRAHIM

Je ne peux trouver les mots justes et sincères pour vous exprimer mon affection et mes pensées, vous êtes pour moi des frères et des amis sur qui je peux compter Vous étiez toujours le soutien et la référence quand je me trompe, à tout moment avec moi sans cesse. Que Dieu vous protège les hommes. . Je vous souhaite tout le bonheur et le succès.

A Mon enseignant Mestapha Hedjri

Mon maître, vous étiez et vous êtes dans la position de mon père par vos conseils dans la mosquée et la vie quotidienne.

Les mots ne suffisent pas pour vous remercier d'avoir apprendre le livre de dieu ,Que dieu vous protège et prolonge votre vie au service du noble coran

A Ma copine de chambre Rahma , j'oublierai jamais les veilles d'examens qu'on a passé ensemble je savais pas qu'ils vont devenir des bons souvenirs un jour ,Ma petite chère cousine Noussaïba j'aurais aimer avoir plus de temps ensemble .

A tous mes amies kenza, Imen, lilia , Nour a mes binômes Nesrine ,khadidja qu'on a passé une très belle année , ils disent l'amitié est une passion qu'on ne peut acheter à prix d'argent un jour

Dédicaces

DEDICACE de KHADIDJA SARA

Je dédie ce travail

A MA TRÈS CHÈRE MÈRE LAHRECHE Chahrazed

Aucune dédicace très chère maman, ne pourrait exprimer la profondeur des sentiments que j'éprouve pour vous, vos sacrifices innombrables et votre dévouement firent pour moi un encouragement. Vous avez guetté mes pas, et m'avez couvé de tendresse, ta prière et ta bénédiction m'ont été d'un grand secours pour mener à bien mes études. Vous m'avez aidé et soutenu pendant de nombreuses années avec à chaque fois une attention renouvelée. Puisse Dieu, tout puissant vous combler de santé, de bonheur et vous procurer une longue vie

A MON TRÈS CHÈRE PÈRE MOUFFOK Ahmed

Tout l'encre du monde ne pourrait suffire pour exprimer mes sentiments envers un être très cher. Vous avez toujours été mon école de patience, de confiance et surtout d'espoir et d'amour. Vous êtes et vous resterez pour moi ma référence, la lumière qui illumine mon chemin. Ce travail est le résultat de l'esprit de sacrifice dont vous avez fait preuve, de l'encouragement et le soutien que vous ne cessez de manifester, j'espère que vous y trouverez les fruits de votre semence et le témoignage de ma grande fierté de vous avoir comme père. J'implore Dieu, tout puissant, de vous accorder une bonne santé, une longue vie et beaucoup de bonheur.

A TOUTE MA FAMILLE

Mes adorables frères, ma sœur Zahra, Ma cousine Oliya, mes grands-parents, mes oncles Mustapha et Mohamed Aucun langage ne saurait exprimer mon respect et ma considération pour votre soutien et encouragements. Je vous dédie ce travail en reconnaissance de l'amour que vous m'offrez quotidiennement et votre bonté exceptionnelle. Que Dieu le Tout Puissant vous garde et vous procure santé et bonheur.

A MON FRÈRE Salah *Ces quelques lignes, ne sauraient traduire le profond amour que je te porte. Ta bonté, ton précieux soutien, ton encouragement tout au long de mes années d'étude, ton amour et ton affection, ont été pour moi l'exemple de persévérance. Je trouve en toi le conseil du frère et le soutien de l'ami. Que ce travail soit l'expression*

de mon estime pour toi et que Dieu te protège, t'accorde santé, succès et plein de bonheur dans ta vie.

Aux Pr M.L.Boudjella, Dr K.Cherguelaine, Dr R.Kerrache, Dr I.Rezgui, Dr K.Salah, Dr W.Ziani A tous ceux qui j'ai omis involontairement de citer.

A mes chères Chaïma et Nesrine, En souvenir des moments heureux passés ensemble, avec mes vœux sincères de réussite, bonheur, santé et de prospérité.

A Madina, sara, Marwa, Nour, Zieneb, kheira, Meriem Feriel Je ne peux trouver les mots justes et sincères pour vous exprimer mon affection et mes pensées, je vous dédie ce travail et je vous souhaite une vie pleine de santé et de bonheur.

A tous mes autres amies,

A tous ceux que j'aime et ceux qui m'aiment.

MERCI

Table des matières

Index des tableaux

Index des figures

Liste des abréviations

Glossaire

RESUME

ABSTRACT

INTRODUCTION

| | |
|--|-----------|
| Vue générale..... | 1 |
| I. Partie théorique..... | 1 |
| I.1 Définition : | 1 |
| I.1.1 Définition des gammopathies monoclonales :..... | 1 |
| I.1.2 Définition du myélome multiple : | 1 |
| I.2 Historique: | 2 |
| I.3 Epidémiologie :..... | 4 |
| I.3.1 l'incidence :..... | 4 |
| I.3.2 L'âge :..... | 4 |
| I.3.3 Sexe :..... | 4 |
| I.3.4 Régions | 5 |
| I.3.5 Mortalité : | 5 |
| I.3.6 Composant monoclonal : | 6 |
| I.4 Les facteurs de risques : | 7 |
| I.4.1 Prédisposition génétique :..... | 7 |
| I.4.2 Progression d'une MGUS, l'ethnie et l'âge : | 7 |
| I.4.3 Impact de l'obésité : | 7 |
| I.4.4 Exposition professionnelle et environnementale :..... | 8 |
| I.4.5 Impact des radiations ionisantes : | 8 |
| I.4.6 Impact de l'immunosuppression : | 8 |
| I.4.7 Impact des facteurs infectieux : | 9 |
| I.5 Physiopathologie : | 9 |
| I.5.1 Oncogenèse au cours du MM | 10 |
| I.5.1.1 Stade d'apparition des anomalies génétiques : | 10 |
| I.5.1.2 Événements oncogéniques primaires versus secondaires : | 11 |
| I.5.1.3 Les différentes anomalies cytogénétiques du MM | 12 |
| I.5.1.4 Hétérogénéité inter-patients versus intra-tumorale :..... | 17 |
| I.5.1.4.1 Hétérogénéité inter-patients : | 17 |
| I.5.1.4.2 Hétérogénéité intra-tumorale : | 18 |
| I.5.2 Rôle des cytokines et des facteurs de croissance dans le MM | 19 |

| | | |
|-------------|--|----|
| I.5.2.1 | L'interleukine-6 (IL-6) :..... | 19 |
| I.5.2.2 | L'insulin-likegrowth factor-1 (IGF-1) :..... | 20 |
| I.5.2.3 | Vascular endothelial growth factor (VEGF)..... | 21 |
| I.5.2.4 | Interféron alpha (IFN- α)..... | 21 |
| I.5.2.5 | Tumornecrosis factor-alpha (TNF- α)..... | 21 |
| I.5.2.6 | L'hépatocyte growth factor (HGF)..... | 21 |
| I.5.2.7 | Les membres de la famille epidermalgrowth factor (EGF)..... | 22 |
| I.5.2.8 | B cellactivating factor of the TNF family/a proliferation- inducing ligand (BAFF/APRIL)..... | 22 |
| I.5.2.9 | SDF-1 α | 23 |
| I.5.2.10 | Les ligands de Notch: JAG1 et JAG2..... | 23 |
| I.5.2.11 | Les Wnt (winglessintegration site)..... | 24 |
| I.5.2.12 | Le fibroblastgrowth factor-2 (FGF-2)..... | 24 |
| I.5.2.13 | Le transforminggrowth factor β (TGF- β)..... | 25 |
| I.5.2.14 | L'interleukine-10, -15 et -21 (IL-10, IL-15 et IL-21)..... | 25 |
| I.5.2.15 | Les inhibiteurs des voies de signalisation activées dans le MM..... | 26 |
| I.5.3 | Mécanisme de l'ostéolyse :..... | 28 |
| I.5.4 | Conséquences physiopathologiques..... | 29 |
| I.6 | Manifestation clinique :..... | 30 |
| I.6.1 | L'atteinte osseuse :..... | 30 |
| I.6.2 | L'atteinte rénale :..... | 31 |
| I.6.3 | Les infections récidivantes :..... | 32 |
| I.6.4 | L'anémie :..... | 32 |
| I.7 | Diagnostic et exploration :..... | 33 |
| I.7.1 | Exploration biologique..... | 33 |
| I.7.1.1 | Exploration immunologique :..... | 33 |
| I.7.1.1.1 | Analyse des protéines sériques :..... | 33 |
| I.7.1.1.1.1 | Électrophorèse des protéines sériques et urinaires :..... | 33 |
| I.7.1.1.1.2 | Immunofixation des protéines sériques :..... | 34 |
| I.7.1.1.1.3 | Dosage des Ig sériques :..... | 35 |
| I.7.1.1.2 | Dosage des <i>Free Light Chain</i> (FLC) :..... | 35 |
| I.7.1.1.3 | autres dosages immunochimiques :..... | 37 |
| I.7.1.1.3.1 | β 2-microglobuline sérique :..... | 37 |
| I.7.1.1.3.2 | Protéine C réactive (CRP)..... | 38 |
| I.7.1.1.3.3 | Analyse des protéines urinaires..... | 38 |
| I.7.1.2 | Exploration biochimique :..... | 38 |

| | | |
|--------------|--|----|
| I.7.1.2.1 | Créatininémie :..... | 38 |
| I.7.1.2.2 | Paramètres métaboliques :..... | 38 |
| I.7.1.2.3 | Lactate déshydrogénases (LDH) : | 39 |
| I.7.1.3 | Exploration hématologique : ^{207.208} | 39 |
| I.7.1.3.1 | Vitesse de sédimentation globulaire :..... | 39 |
| I.7.1.3.2 | Hémogramme :..... | 39 |
| I.7.1.3.3 | Myélogramme : | 39 |
| I.7.1.3.4 | Médullogramme et biopsie ostéo-médullaire : | 40 |
| I.7.1.3.3.1. | | 40 |
| I.7.2 | Exploration radiologiques :..... | 40 |
| I.7.2.1 | Imageie par résonance magnétique :..... | 41 |
| I.7.2.2 | Scanner ou tomodensitométrie :..... | 42 |
| I.8 | Diagnostic différentiel : ^{62.2} | 43 |
| I.8.1 | Gammopathie monoclonale non IgM de signification indéterminée (MGUS): | 43 |
| I.8.2 | MM indolent :..... | 43 |
| I.8.3 | Gammopathie monoclonale IgM de signification indéterminée (IgM MGUS) :..... | 43 |
| I.8.4 | Chaîne légère MGUS :..... | 43 |
| I.8.5 | Plasmocytome solitaire :..... | 44 |
| I.8.6 | Plasmocytome solitaire avec un minimum atteinte de la moelle : | 44 |
| I.8.7 | Lymphome lymphoplasmocytaire ou macroglobulinémie de Waldenström :..... | 44 |
| I.9 | Suivie et pronostic :..... | 44 |
| I.9.1 | Durie-Salmon Staging (DSS): nn reproductible..... | 45 |
| I.9.2 | International Staging System (ISS): | 45 |
| I.10 | Prise en charge thérapeutique: | 46 |
| I.10.1 | Traitement des patients éligibles à une intensification thérapeutique :..... | 47 |
| I.10.1.1 | Traitement d'induction :..... | 47 |
| I.10.1.2 | Intensification thérapeutique et l'autogreffe ;..... | 48 |
| I.10.1.3 | Double greffe ;..... | 49 |
| I.10.1.4 | Greffe allogénique..... | 49 |
| I.10.1.5 | Thérapie de consolidation | 50 |
| I.10.2 | Traitement initial chez les patients non éligibles à l'ASCT | 50 |
| I.10.2.1 | Régimes à base de bortézomib :..... | 50 |
| I.10.2.2 | DRd Daratumumab, lenalidomide, dexaméthasone | 50 |
| I.10.2.3 | Régimes à base d'alkylateur ; | 51 |
| I.10.3 | Traitement du myélome réfractaire ou en rechute :..... | 51 |
| I.10.4 | Le traitement de support et gestion des risques :..... | 52 |

| | | |
|-----------------|---|-----------|
| II. | Problématique : | 54 |
| III. | Objectif : | 56 |
| IV. | Partie pratique | 57 |
| IV.1 | Patients et méthodes | 58 |
| IV.1.1 | types d'études | 58 |
| IV.1.2 | Patients : | 58 |
| IV.1.2.1 | population d'étude : | 58 |
| IV.1.2.2 | Critères de sélection : | 58 |
| IV.1.3 | Analyses statistique des données : | 59 |
| IV.2 | Moyens et méthodes : | 59 |
| IV.2.1 | les moyens humains : | 59 |
| IV.2.2 | Matériel biologiques : | 59 |
| IV.2.2.1 | le sang périphérique : | 59 |
| IV.2.2.2 | les urines des 24 heures : | 60 |
| IV.2.2.3 | Moelle osseuse : | 60 |
| IV.3 | Matériel et automates | 60 |
| IV.3.1 | Electrophorèse des protéines sur gel d'agarose : | 60 |
| IV.3.2 | Immunofixation : | 62 |
| IV.3.3 | La néphélémetrie Laser : | 65 |
| V. | RESULTATS ET DISCUSSIONS | 67 |
| V.1 | Profil démographique : | 68 |
| V.1.1 | Répartition selon l'âge : | 68 |
| V.1.2 | Répartition des cas selon le sexe | 68 |
| V.2 | Profils biologiques de la population étudiée : | 69 |
| V.2.1 | Isotype du composant monoclonal : | 69 |
| V.2.2 | le stade de la maladie | 70 |
| V.2.3 | RFLC | 71 |
| V.2.4 | Hypercalcémie : | 73 |
| V.2.5 | CRP : | 75 |
| V.3 | Aspect Pronostic | 78 |
| V.3.1 | Albumine | 78 |
| V.3.2 | B 2 microglobuline | 80 |

Conclusion

Annexes

Références

Index des tableaux

| | |
|--|----|
| Tableau 1: Classification moléculaire cytogénétique proposée par l'International Myeloma Working Group | 12 |
| Tableau 2: Incidence des principales anomalies chromosomiques dans les MGUS et le MM. | 17 |
| Tableau 3: Durie-Salmon Staging (DSS) | 45 |
| Tableau 4: Index pronostique international (ISS) | 45 |
| Tableau 5: Index pronostique international révisé | 46 |
| Tableau 6: l'âge moyen des patients atteint du MM sans et avec atteinte osseuse | 68 |
| Tableau 7: Répartition des patients selon le sexe | 68 |
| Tableau 8: répartition des patients atteints de MM sans et avec atteinte osseuse selon le composant monoclonal | 69 |
| Tableau 9: répartition des patients atteints du MM | 70 |
| Tableau 10: répartition des patients atteint du MM avec et sans atteinte osseuse selon le stade de la maladie | 71 |
| Tableau 11: Répartition des cas en fonction du RFLC | 71 |
| Tableau 12: Répartition des patients en fonction de la calcémie | 73 |
| Tableau 13: répartition des patients en fonction de la CRP. | 75 |
| Tableau 14: répartition des patients en fonction de d'autres manifestations cliniques. | 77 |
| Tableau 15: Répartition des patients en fonction du taux d'albumine | 78 |
| Tableau 16: répartition des cas selon la β_2m | 80 |

Index des figures :

| | |
|--|----|
| Figure 1: L'oncogenèse moléculaire du MM. | 10 |
| Figure 2: Stades d'apparition des anomalies génétiques. | 11 |
| Figure 3: t(11, 14) : délocalisation du gène CCND1 en 14q3 hyperexpression cycline D1 | 14 |
| Figure 4: t(4,14) : délocalisation du gène FGFR3 en 14q32, formation d'un gène de fusion IgH-MMSET | 14 |
| Figure 5: Caryotype montrant l'hyperdiploïdie et les chromosomes impliqués | 15 |
| Figure 6: Amplification (1q) au cours de myélome multiple | 16 |
| Figure 7: Délétion 17p au cours de myélome multiple. | 17 |
| Figure 8: Hétérogénéité inter-patients. | 18 |
| Figure 9: Hétérogénéité intra-tumorale. | 19 |
| Figure 10: Mécanisme de l'ostéolyse au cours de myélome multiple. | 29 |
| Figure 11: Electrophorèses des protéines sériques | 34 |
| Figure 12: Immunoélectrophorèse (a) et immunofixation (b) sérique..... | 35 |
| Figure 13: Principe du dosage des chaînes légères libres sériques. | 37 |
| Figure 14: Anomalies nucléaires des plasmocytes (frottis médullaires colorés au MGG). | 40 |
| Figure 15: Radiographies standard mettant en évidence des lésions ostéolytiques crâniennes. | 41 |
| Figure 16: IRM lombaire–coupes sagittale : lésion de l'arc postérieur. | 41 |
| Figure 17: Résultat d'une EPS réalisée sur gel d'agarose (Laboratoire de biochimie, HMIMV ;2011). | 61 |
| Figure 18: Les automates SAS-1plus et SPA-plus..... | 61 |
| Figure 19: principe de la néphélémétrie (méthodes en immunologie, , édition 2013) | 66 |
| Figure 20: Répartition des patients atteint du MM sans atteinte osseuse en fonction du sexe. | 68 |
| Figure 21: Répartition des patients atteint du MM avec atteinte osseuse en fonction du sexe. | 69 |
| Figure 22: répartition des patients atteint du MM selon le composant monoclonal. | 70 |
| Figure 23: répartition des patients MM sans atteinte osseuse en fonction de stade de la maladie..... | 70 |
| Figure 24: répartition des patients MM avec atteinte osseuse en fonction de stade de la maladie..... | 71 |
| Figure 25: Répartition des patients en fonction du RFLC | 72 |
| Figure 26: Répartition des patients sans atteinte osseuse en fonction du RFLC. | 72 |
| Figure 27: Répartition des patients avec atteinte osseuse en fonction du RFLC. | 73 |
| Figure 28: Répartition des patients en fonction de la calcémie..... | 74 |
| Figure 29: Répartition des patients atteint du MM sans atteinte osseuse en fonction de la calcémie. | 74 |
| Figure 30: Répartition des patients atteint du MM avec atteinte osseuse en fonction de la calcémie. | 75 |
| Figure 31: répartition des patients en fonction de la CRP. | 75 |
| Figure 32: répartition des patients atteint du MM sans atteinte osseuse en fonction de la CRP | 76 |
| Figure 33: répartition des patients atteint du MM avec atteinte osseuse en fonction de la CRP | 76 |
| Figure 34: répartition des patients en fonction de d'autres manifestations cliniques. | 77 |
| Figure 35: répartition des patients atteint de MM sans atteinte osseuse en fonction de d'autres manifestations cliniques..... | 77 |

| | |
|---|----|
| Figure 36: répartition des patients atteint de MM avec atteinte osseuse en fonction de d'autres manifestations cliniques..... | 78 |
| Figure 37: Répartition des patients en fonction du taux d'albumine | 78 |
| Figure 38: Répartition des patients atteint du MM sans atteinte osseuse en fonction du taux d'albumine. | 79 |
| Figure 39: Répartition des patients atteint du MM avec une atteinte osseuse en fonction du taux d'albumine..... | 79 |
| Figure 40: Répartition en fonction de la β 2-microglobuline | 80 |
| Figure 41: Répartition des patients atteint du MM sans atteinte osseuse en fonction de la β 2-microglobuline | 81 |
| Figure 42: Répartition des patients atteint du MM avec atteinte osseuse en fonction de la β 2-microglobuline. | 81 |

Liste des abréviations :

AC: Anticorps
ADCC : Cytotoxicité à médiation cellulaire dépendante des anticorps
ADP: Adénopathie
AEG : Altération de l'Etat Général ARN : Acide Ribonucléique
AKT: du nom d'un oncogène viral
AL : Amylose
APRIL: A proliferation-inducing ligand
AREG: Amphiréguline
ARN : Acide Ribonucléique
ASCT : Autologous Stem Cell Transplant
ASDR : Age-specific death rate
BAFF: B cell activating factor of the TNF family
BAX: BCL2-associated X protein
Bcl: B-cell lymphoma
Bcl-2: B-cell lymphoma-2
BCMA: B cell maturation antigen
BMSC: Bone marrow stromal cell
BOM : Biopsie Ostéomédullaire
CAM-DR: Cell adhesion mediated drug resistance
CCND1: Gène codant pour la cycline D1
CCND3 : CyclinD3
CD: Cluster of Differentiation
CDT : Cyclophosphamide- Dexaméthasone- Thalidomide
CHU : Centre hospitalo-universitaire
CKS1B: Cyclin Kinase Subunit 1B
CLL: Chaînes légères libres
CRAB: Calcium, Renal insufficiency, Anemia, Bone lesions
c-Rel: Réticulo-endothéliose virale oncogène homolog
CRP : Protéine C Réactive
CXCR4: Récepteur de chimiokine de type CXCR4
DDC : Délai de consultation
Del 13 : Délétion du chromosome 13
EGF: Epidermal growth factor
EPO : érythropoïétine
EPS: Electrophorèse des Protéines Sériques
EPP : Électrophorèse des protéines plasmatiques
EPU : L'électrophorèse des protéines urinaires
ErbB: de Erythroblastosis B virus
ERK: Extracellular signal-regulated kinase
FDA : Agence Américaine des produits alimentaires et médicamenteux
FGFR3 : fibroblast growth factor receptor3
FGF-1 : Fibroblast growthfactor-1
FISH : Hybridation in-situ en fluorescence

FL : lésion focale
FLC : free light chaine.
Fas-L: Fas Ligand protein
GMSI : Gammopathie Monoclonal de Signification Indéterminée
gp130: IL6 signal transducer
Hb: Hémoglobine
HB-EGF: Heparin-binding EGF-like growth factor
HDR : Hyperdiploïdie
Hes1: Hairy and enhancer of split 1
HGF : Hepatocyte Growth Factor
HGF-A: HGF activator
HHV 8 : Human Herpes Virus 8
IEP : Immunoélectrophorèse
IFN : Interferon alpha
IFPS : Immunofixation des protides sérique
Ig : Immunoglobuline
IGF-1 : Insulin GrowthFactor-1
IgH : Chaîne lourde d'Immunoglobuline
IgGK : Immunoglobuline G Kappa
IgGL : immunoglobuline G lambda
Igm: Immunoglobuline Monoclonale
IKK: Inhibitor of NFkB kinase
IMC : Indice de masse corporelle
IL Interleukine
IL-6 : Interleukine 6
IM : immunoglobuline monoclonale
IMID : Médicaments immuno-modulateurs.
IMWG: International Myeloma Working Group
IP: inhibiteur de protéosome
IRA: Insuffisance Rénale Aigue
IRM : Imagerie pas Resonance Magnétique
ISS : International Staging System
JAK :janus kinase

JNK : c-jun N-terminal kinase

LCMM : Lignée Cellulaire du Myélome Multiple
LDH : Lactate déshydrogénase
MAF : de l'oncogène viral Musculo-aponeurotic fibrosarcoma
MAPK : Mitogen-activated protein kinase
MDE : Matériel de défense majeur
MEK : MAPK-ERK kinase
MGUS : Monoclonal Gammopathy of Unknown Significance
MIP-1=Macrophage Inflammatory Protein-1
MM : Myélome Multiple
MMCL : Myélome multiple à chaînes légères

MMRF : Multiple myeloma research foundation
MMSET : Multiple myeloma set domain
MNE : Myélome Non Excrétant
MNS : Myélome Non Sécrétant
MP : Maladie progressive.
MP: Melphalan-prednisone
MPT : Melphalan- Prednisone-Thalidomide
MS : Maladie stable.
NF- κ B : Nuclear factor kappa B
NHRD: Non Hyperdiploïdie
N-Ras: Neuroblastoma RAS
NRG-1 : Neuréguline-1
OMS: Organisation mondiale de la santé
OPG : Ostéoprotégérine
PBJ : Protéinurie de Bence Jones
PCL : Leucémie à plasmocytes
PI3K: Phosphatidylinositol-3 kinase
POEMS: Polyneuropathy-Organomegaly-Endocrinopathy Monoclonal Skin changes
PTEN: Phosphatase and tensin homolog
RANK : Receptor Activator of NF- κ B
RC : Réponse complète
RCS : Réponse complète stricte
RP : Réponse partielle
SDF-1 α : Stromal cell derived factor-1
SEER : Cancer institute 's surveillance , epidemiology and results
SG : Survie Globale
SMM : smoldering multiple myeloma
SMRT: Silencing mediator of retinoic acid and thyroid hormone receptors
SSP : Survie Sans Progression
STAT3 : Signal Transducer and Activator of Transcription 3
TBRP: Très bonne réponse partielle
TGF: Transforming growth factor
TGF- β : Transforming growth factor β
TINA : Le Taux d'incidence normalisés selon l'âge
TNF: Tumor Necrosis Factor
TRAIL : TNF-Related-Apoptosis-Inducing Ligand
VAD : Vincristine-Adriamycine-Dexaméthasone
VCAM : Vascular cell adhesion molecule
VCD : Bortezomib-Cyclophosphamide-Dexaméthasone
VD : Bortezomib -Dexaméthasone
VLA : Very-late-activating antigens
VS : Vitesse de Sédimentation
VRD : Bortezomib -Lenalidomide-Dexaméthasone
VS : Vitesse de Sédimentation

VTD : bortézomib, thalidomide et dexaméthasone

18-FDG TEP-TDM: Tomographie par émission de positons au 18-FDG couplée au scanner

18-FDG: 18-fluorodésoxyglucose

Glossaire

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

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

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

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

Délétion chromosomique: Perte de portions de chromosomes

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

Hybridation : Principe de biologie moléculaire, fondé sur les propriétés d'appariement des bases complémentaires d'acides nucléiques.

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 IgM monoconale

Myélome multiple indolent : myélome asymptomatique

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

NKG2D : Récepteur activateur présent sur les lymphocytes NK

Plasmocytome : Tumeur maligne développé à partir de plasmocytes

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

TP53 : Facteur de transcription régulant de multiple fonctions cellulaires

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

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).

Hybridation : Principe de biologie moléculaire, fondé sur les propriétés d'appariement des bases complémentaires d'acides nucléiques.

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 IgM monoconale

Myélome multiple indolent : myélome asymptomatique

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

NKG2D : Récepteur activateur présent sur les lymphocytes NK

Plasmocytome : Tumeur maligne développée à partir de plasmocytes

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

TP53 : Facteur de transcription régulant de multiples fonctions cellulaires

Translocation : Mutation génétique caractérisée par l'échange réciproque de matériels chromosomiques entre des chromosomes non homologues

Résumé

Le myélome multiple est une maladie proliférative plasmocytaire clonale essentiellement médullaire produisant une immunoglobuline monoclonale. Il présente une grande disparité pronostique, tant en termes de réponse au traitement que de survie malgré la diversité et les progrès thérapeutiques.

Notre étude a porté sur 3728 patients atteints de myélome multiple dont 1044 cas de MM avec atteinte osseuse de 1993 à Octobre 2021 dans l'établissement spécialisé dans la lutte contre le cancer CHU Frantz Fanon , et le service d'immunologie UHU Hassiba BenBouAli dont le diagnostic était retenu selon les nouveaux critères diagnostiques définis par l'IMWG.

L'atteinte osseuse au cours du MM est la principale cause de morbidité ,elle réduit la qualité de vie des patients , les personnes concernés ressentent des douleurs osseuses ,des paralysies , ou des troubles neurologiques .

Cette étude a pour but d'analyser les facteurs immunologiques chez les patients diagnostiqués par un MM avec et sans atteinte osseuse et établir la valeur prédictive de ces facteurs pour la survie et comparer les résultats avec ceux de la littérature

L'âge moyen de nos patients est de 57.7 ± 10.92 ans pour la forme osseuse avec un sexe ratio (F/H) de 1,38 avec prédominance féminine.

L'immunoglobuline monoclonale dominante était une IgGK dans 42%des cas , une IgGL dans 16%des cas , une IgAL dans 12%des cas ,une chaîne légère Kappa dans 12%des cas , La chaîne légère Lambda dans 11%des cas et IgAK dans 7%des cas .

Selon la classification d'ISS qui se base sur le dosage de trois paramètres pronostiques primordiaux (l'albumine, la $\beta 2$ -microglobuline,et le rapport FLC Kappa/Lambda) ; on a comme résultats, 58% des cas sont découverts au stade IIIa contre 19% pour les stades IIIb et 9% au stade IIb.

La douleur osseuse est le signe clinique le plus fréquent qui conduit en définitive le clinicien à poser le diagnostic de MM, ainsi la présence d'une hypercalcémie , une anémie et une insuffisance rénale (les critères CRAB)

ABSTRACT

Multiple myeloma is a predominantly medullary clonal plasma cell proliferative disease producing monoclonal immunoglobulin. It presents a great prognostic disparity, both in terms of response to treatment and survival despite the diversity and therapeutic progress.

Our study focused on 3728 patients with multiple myeloma including 1044 cases of MM with bone involvement from 1993 to October 2021 in the establishment specializing in the fight against cancer CHU Frantz Fanon, and the immunology department UHU Hassiba BenBouAli whose diagnosis was retained according to the new diagnostic criteria defined by the IMWG.

Bone damage during MM is the main cause of morbidity, it reduces the quality of life of patients, the people concerned feel bone pain, paralysis, or neurological disorders.

The aim of this study is to analyze the immunological factors in patients diagnosed by MM with and without bone involvement and to establish the predictive value of these factors for survival and to compare the results with those of the literature.

The average age of our patients is 57.7 ± 10.92 years for the bone shape with a sex ratio (F/M) of 1.38 with a female predominance.

The dominant monoclonal immunoglobulin was IgGK in 42% of cases, IgGL in 16% of cases, IgAL in 12% of cases, Kappa light chain in 12% of cases, Lambda light chain in 11% of cases and IgAK in 7% of cases.

According to the ISS classification which is based on the dosage of three essential prognostic parameters (albumin, β 2-microglobulin, and the FLC Kappa/Lambda ratio); we have as results, 58% of the cases are discovered at stage IIIa against 19% for stages IIIb and 9% at stage IIb.

Bone pain is the most frequent clinical sign that ultimately leads the clinician to make the diagnosis of MM, as well as the presence of hypercalcemia, anemia and renal failure (the CRAB criteria).

Introduction :

Le myélome multiple (MM), ou maladie de Kahler, est une hémopathie maligne caractérisée par la prolifération exagérée d'un clone plasmocytaire produisant une immunoglobuline monoclonale ou une fraction d'immunoglobuline (chaîne légère libre) détectable dans le sang et/ou dans les urines.¹

Le MM est classé comme étant la deuxième hémopathie maligne la plus fréquente après la leucémie lymphoïde chronique, il représente 1 % de tous les cancers ; et environ 10 % de toutes les hémopathies malignes². Le MM est légèrement plus fréquent chez les hommes que chez les femmes, et est deux fois plus fréquent chez les Afro-Américains que chez les Caucasiens.³ L'âge médian des patients au moment du diagnostic est d'environ 65 ans.⁴ En Algérie, le MM représente la 3ème hémopathie maligne après les lymphomes et les leucémies aiguës.⁵

Le MM peut être précédé par un état « prémyélomateux » que l'on appelle « gammopathie monoclonale de signification indéterminée MGUS », et un état « indolent » que l'on appelle « myélome indolent » ou par les plasmocytomes qui est une présentation plus rare.

Le MM peut être révélé par les critères CRAB incluant une hypercalcémie, une insuffisance rénale, une anémie et une atteinte osseuse. Le MM peut se présenter et/ou se compliquer de plusieurs façons, dont la complication clinique majeure est liée à l'atteinte osseuse ou la maladie osseuse, jusqu'à 90 % des patients atteints de MM présentent une ostéopénie systémique et des lésions ostéolytiques au cours de la maladie et environ 60 % des patients développent des fractures pathologique en plusieurs points du squelette. Les régions les plus touchées sont la colonne vertébrale, le crâne, le bassin, les côtes, les hanches (os iliaque) et les épaules.⁶

L'atteinte osseuse au cours du MM est la principale cause de morbidité, elle réduit la qualité de vie des patients. Elle est causée par une infiltration plasmocytaire dans la moelle osseuse, d'une augmentation de la résorption ostéoclastique et d'une inhibition de la fonction reconstructrice osseuse des ostéoblastes,⁷ ces phénomènes peuvent entraîner une diminution du tissu osseux (ostéoporose) et provoquer des trous dans les os et les vertèbres ; Les personnes concernées ressentent des douleurs osseuses. Des paralysies ou des troubles de la sensibilité sont également possibles. L'os étant moins stable, le risque de fracture augmente. Une fracture spontanée de la colonne vertébrale constitue une urgence absolue. Dans le pire des cas, elle peut entraîner une paraplégie. Parfois, il est nécessaire de stabiliser les vertèbres

au moyen d'une intervention chirurgicale La destruction du tissu osseux libère du calcium. Un taux de calcium trop élevé (hypercalcémie) peut entraîner des lésions rénales. Il peut également provoquer une déshydratation, de la constipation, des nausées et des vomissements, des troubles de la conscience et des états confusionnels.⁸

L'introduction de nouvelles molécules thérapeutiques comme les immunomodulateurs, les inhibiteurs de protéasome et les anticorps mono-clonaux ont conduit à une amélioration significative de la survie globale des patients atteints de MM, ainsi que l'amélioration des soins de support dont Les bisphosphonates qui peuvent retarder la progression des lésions ostéolytiques et prévenir les fractures.⁹Le dénosumab qui présente des avantages potentiels par rapport à l'acide zolendronique, car il peut être utilisé en toute sécurité chez les patients souffrant d'insuffisance rénale, qui est présente chez plus de 25 % des patients au moment du diagnostic.¹⁰ Le traitement de la douleur doit commencer par des analgésiques non opioïdes, en évitant l'utilisation d'AINS en raison du risque d'insuffisance rénale . Des analgésiques opioïdes doivent être ajoutés si nécessaire pour obtenir un contrôle optimal de la douleur. Prenant en compte les effets indésirables associés aux antalgiques, les douleurs neuropathiques (fréquemment liées au traitement), peuvent bénéficier de l'utilisation d'antidépresseurs ou d'anticonvulsivants.¹¹

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

Vue générale

I. Partie théorique

I.1 Définition :

I.1.1 Définition des gammopathies monoclonales :

Les immunoglobulinopathies monoclonales (IM), improprement appelées gammopathies monoclonales (GM) regroupent des pathologies diverses pouvant relever d'étiologies malignes ou bénignes. Les GM sont un groupe hétérogène de maladies caractérisées par l'expansion des plasmocytes ou lymphoplasmocytes monoclonaux de la moelle osseuse qui produisent une (ou plus) immunoglobuline monoclonale (composant monoclonal), présente dans le sérum et / ou l'urine dans la majorité des cas¹².

La classification de l'OMS 2017 (4e édition révisée) des tumeurs plasmocytaires regroupe les entités suivantes ¹³:

- Myélome multiple,
- Myélome multiple non sécrétant,
- Myélome multiple indolent,
- Gammopathie monoclonale de signification indéterminée (MGUS) non IgM,
- Leucémie à plasmocytes,
- Plasmocytomes (Solitaire et extra-osseux),
- Maladie des dépôts d'immunoglobuline monoclonale (amylose AL et maladie de dépôts des chaînes légères ou lourdes des immunoglobulines),
- Tumeurs plasmocytaires associées à un syndrome paranéoplasique (syndromes POEMS (Polyneuropathie, Organomégalie, Endocrinopathie, gammopathie Monoclonale et lésions cutanées (Skin lesions), et TEMPI (Télangiectasie, EPO élevée et érythrocytose, gammopathie Monoclonale, collection liquidienne Périnéphrique et shunt Intrapulmonaire).

I.1.2 Définition du myélome multiple :

Le myélome multiple (MM) ou maladie de Kahler est une hémopathie maligne caractérisée par une prolifération clonale incontrôlée de plasmocytes médullaires envahissant la moelle osseuse et sécrétant le plus souvent une immunoglobuline monoclonale complète (IgG, IgA, IgM et rarement IgD et IgE) ou un fragment de cette immunoglobuline (chaîne légère kappa ou lambda). Cette maladie doit son nom au médecin autrichien Otto Kahler qui l'a décrite

pour la première fois il y a une centaine d'années. Le myélome multiple représente 80 % des gammopathies monoclonales malignes et environ 10 % à 15% des cancers hématologiques, ce qui le situe au deuxième rang par ordre de fréquence après les lymphomes. ¹⁴

I.2 Historique:

1844 : Identification du premier cas d'une ostéopénie médullaire par Solly, la patiente Sarah Newbury âgée de 39 ans. Elle a été décédée quatre ans après l'apparition des symptômes. ¹⁵

1846 : La découverte de Heller d'une protéine dans les urines précipité lorsqu'il est chauffé au-dessus de 50 ° C, puis a disparu sur chauffage supplémentaire, il n'a pas reconnu sa précipitation quand il refroidi ^{16.17}

1873 : Von Rutizky a introduit le terme « myélome multiple » pour désigner la présence de multiples lésions plasmocytaires dans les os. ¹⁸

1880 : L'utilisation pour la première fois du terme "protéine de Bence Jones" par Fleischer ^{16,17}

1889 : Description de Otto Kahler d'un cas d'un médecin de 46 ans atteint de myélome multiple. Kahler a décrit les douleurs squelettiques, l'albuminurie, la pâleur, l'anémie, une protéine urinaire précipitable lorsqu'elle est chauffé au-dessus 50C°. ¹⁹

1900 : Wright a conclu que les cellules tumorales étaient des plasmocytes ou des descendants immédiats de ces cellules. Il a également décrit les plasmocytes dans la moelle osseuse normale et a souligné que le myélome multiple était "un néoplasme prenant naissance, non pas dans les cellules de la moelle rouge collectivement, mais dans une seule des variétés de cellules de la moelle rouge, c'est-à-dire dans les "plasmocytes". ²⁰

1922 : Bayne-Jones et Wilson ont décrit deux groupes de protéine de Bence Jones.

1929 : L'utilisation des rapports d'aspiration de la moelle osseuse par Arinkin pour faciliter le diagnostic de myélome multiple

1939 : Longsworth et al ont appliqué l'électrophorèse à l'étude du myélome multiple néanmoins cette technique était encombrante et difficile à utiliser à cette époque. ²¹

1947 : Alwall a rapporté qu'un patient atteint de myélome multiple présentait une réduction de la concentration sérique de globuline de 5.9 à 2.2 g/dl une augmentation de l'hémoglobine de 60 % à 87 %, la disparition de la protéinurie et une réduction de l'os- plasmocytes médullaires de 33 % à 0 % lorsqu'ils sont traités à l'uréthane. Pendant près de 20 ans, l'uréthane a été le traitement standard du myélome multiple. ²²

1953 : L'utilisation de l'immunoélectrophorèse par Grabar & Williams qui a facilité le diagnostic du myélome multiple. ²³

1956 : Identification de différentes classes de Protéines de Bence Jones par Korngold et Lipari en utilisant le test d'Ouchterlony. Ils ont également démontré que les antisérums de la protéine de Bence Jones a également réagi avec la protéine du myélome dans le sang. En hommage à Korngold et Lipari, les 2 classes de Protéines de Bence Jones ont été désignées kappa et lambda.²⁴

1962 : Edelman et Gally ont montré que les chaînes légères d'une IgG monoclonale dans le sérum et la protéine Bence Jones de l'urine du même patient avait une composition en acides aminés identique.²⁵

1964 : L'utilisation pour la première fois de l'immunofixation ou l'immunoélectrophorèse directe par Wilson, lorsqu'il a appliqué des antisérums sur la surface de la gélose immédiatement après la fin de l'électrophorèse. L'immunofixation est utile dans la reconnaissance de petites chaînes légères monoclonales lorsqu'aucune n'est trouvée avec l'immunoélectrophorèse.²⁶

1982 : Reichert et al, ont conclu que l'immunofixation lorsqu'elle est combinée à, l'électrophorèse sur gel d'agarose à haute résolution devient plus sensible que l'immunoélectrophorèse dans la détection de petites protéines monoclonales.²⁷

1983 : changement dans les normes de traitement. Il a été démontré qu'une seule perfusion de melphalan à haute dose pouvait induire une rémission complète chez les patients à haut risque mais l'effet a été dose dépendant avec risque de myélosuppression.^{28,29,30}

1984 : Barlogie et Alexanian introduisent la chimiothérapie VAD (Vincristine, Adriamycine et Dexaméthasone).³¹

1990 : Introduction de la greffe de cellules souches du sang périphérique qui s'est avérée supérieure à la greffe de moelle osseuse en termes de récupération hématopoïétique, ce qui suggère que le sang périphérique est une source recommandée de greffe de cellules souches autologues dans le myélome multiple.³²

1990 : L'utilisation de la thalidomide pour la gestion du myélome multiple. Depuis, ce traitement a considérablement prolongé la survie dans le myélome multiple et est considérée dans le monde entier comme faisant partie des soins standard dans cette maladie.³³

1999 : Efficacité du Thalidomide chez les patients présentant un myélome récidivant ou réfractaire.³⁴

2002 : Preuve de l'efficacité de nouveaux agents (Bortézomib et Lénalidomide).^{35,36}

2004 : Introduction d'un nouveau système de classification du myélome appelé international staging system (ISS, Système international de classification).

2010 : Nouveaux médicaments : Elotuzumab, Pomalidomide.³⁵

2012 : études sur le Daratumumab. ^{37,38}

2012 : Carfilzomib a été approuvé par l'agence Américaine des produits alimentaires et médicamenteux (FDA) en Juillet 2012 pour le traitement des patients atteints de MM réfractaire ou en rechute qui ont reçu à la première ligne le Bortézomib, Thalidomide ou Lénalidomide.³⁹

2013 : reclassement du myélome multiple indolent à haut risque en MM actif nécessitant un traitement.⁴⁰

2015 : Lénalidomide est autorisé pour le traitement de première intention.⁴¹

I.3 Epidémiologie :

Le myélome multiple (MM) est l'une des hémopathies malignes les plus fréquentes dans le monde il est classé comme la deuxième tumeur maligne du sang la plus fréquente, qui représente environ 1 % des maladies néoplasiques et 13 % des cancers hématologiques. ^{42,43}

I.3.1 l'incidence :

Les cas incidents de MM ont été multipliés par 1.36, passant de 65 940 (95 % UI, 155 688–74 058) en 1990 à 155 688 (95 % UI, 136 585 – 172 577) en 2019. L'augmentation de l'incidence du MM peut être attribuée à un diagnostic plus élevé de MM au niveau de la population.

Le taux d'incidence estimé actuel, 7,0/100 000, soit une augmentation de 143 % depuis 1975, lorsque l'incidence était de 4,9/100 000. ⁴⁴

I.3.2 L'âge :

L'âge médian au moment du diagnostic de MM est d'environ 70 ans ; 37, 26 et 37 % des patients atteints de MM avaient respectivement < 65, 65–74 ans, ≥ 75 ans. ⁴²

Le MM est extrêmement rare chez les patients âgés de < 30 ans, avec une incidence de 0,02 à 0,3 %, ⁴⁵

Dans une étude algérienne qui porte sur 1171 patients atteints de MM, l'âge moyen était de 63,95+/-13,2 ans avec des extrêmes allant de 14 à 99 ans.⁴⁶

I.3.3 Sexe :

Selon les rapports des grandes bases de données sur le MM, Cancer Institute's Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) et Multiple Myeloma Research Foundation (MMRF), il y avait plus d'hommes que de femmes dans les deux bases de données : 55,5 % d'hommes contre 44,5 % de femmes dans SEER et 60,4 % d'hommes contre 39,6 % de femmes dans les

données MMRF. Il n'y pas eu de différences significatives entre les hommes et les femmes en ce qui concerne les caractéristiques cliniques initiales du MM (âge, race, ISS, présence d'anomalies cytogénétiques à haut risque et traitement d'induction).⁴⁷

Dans l'étude algérienne, il y avait 569 (48,59 %) hommes et 602 (51,4 %) femmes avec un ratio homme/femme de 0,94.⁴⁶

I.3.4 Régions :

L'incidence du MM augmente dans les pays développés où l'incidence est la plus élevée en Australie, en Europe occidentale et aux États-Unis. Aux États-Unis, environ 32 000 cas ont été estimés être diagnostiqués en 2020, représentant 1,8 % de tous les diagnostics de cancer. Cela fait du myélome multiple le 14^{ème} néoplasme le plus courant.⁴⁶

le TINA des hommes était supérieur à celui des femmes, sauf en Afrique subsaharienne occidentale,⁴⁸

I.3.5 Mortalité :

D'après les données du programme SEER, le MM est la quatorzième cause de décès par cancer aux États-Unis.⁴⁹

les cas de décès de MM ont augmenté de 51 862 (95% UI, 47 710–58 980) en 1990 à 113 474 (95% UI, 99 527 – 121 735) en 2019. L'ASDR était 1,39/100 000 personnes (95% UI, 1,28–1,58) en 1990 à 1,42/100 000 personnes (95 % UI, 1,24–1,52) en 2019.

En 2019, le nombre de décès masculins et (age-specific death rate) ASDR pour les hommes étaient 60 445 (50 723 – 67 056) et 1,68/100 000 personnes (1,40–1,84), respectivement. Le nombre de décès féminins et l'ASDR pour les femmes étaient de 53 029 (45 149 - 58 252) et 1,21/100 000 personnes (1,03–1,33), respectivement.

Ces dernières années, avec les progrès de la greffe autologue de cellules souches hématopoïétiques (auto-GCSH) et de nouveaux agents thérapeutiques, la survie globale du myélome s'est considérablement prolongée.^{50,51}

La comorbidité a également un impact sur la mortalité, en particulier la mortalité précoce. L'infection reste la première cause de décès dans la plupart des études, fréquemment associée au vieillissement, à l'insuffisance rénale et aux rechutes. Par conséquent, tous les efforts pour éviter une infection grave doivent être pris en compte. À cet égard, les antibiotiques prophylactiques et les vaccins sont des mesures clés.⁴⁹

Selon les données de surveillance, d'épidémiologie et de résultats finaux Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER), le taux de survie à 5 ans du MM était de 25 % en

1975-1977 et de 27 % en 1987-1989, passant à 49 % en 2005-2011, À l'échelle mondiale, les cas de MM incidents et décès ont plus que doublé au cours des 30 dernières années. Le fardeau mondial croissant pourrait se poursuivre avec le vieillissement de la population, tandis que la mortalité pourrait continuer à diminuer avec la progression de la technologie médicale.

52

I.3.6 Composant monoclonal :

Dans la série de Kyle qui reprend 21079 pics d'immunoglobuline monoclonale découverte sur une période de 35 ans, de 1960 à 1995 à la Mayo Clinique aux Etats-Unis d'Amérique, les gammopathies monoclonales de signification indéterminée (MGUS) constituent la pathologie monoclonale la plus fréquemment retrouvée, avec un pourcentage atteignant 62% versus 18% pour le myélome multiple.⁵³

A l'inverse des études occidentales où le diagnostic le plus fréquent c'est le MGUS, une étude rétrospective a été réalisée au CHU de Beni Messous incluant 2121 patients algériens avec un composant monoclonal dans une période de 18 ans du 1998 au 2016 note que le MM était le diagnostic le plus fréquent avec un pourcentage de 55% versus 34% pour MGUS pareil pour d'autres études marocaines et tunisiennes cela peut être expliqué par le manque de sensibilisation au diagnostic au pays de tiers-monde.⁴⁶

Le MM peut être de différents types impliquant différents isotypes de chaînes lourdes d'immunoglobuline (Ig) et de chaînes légères d'immunoglobuline⁵⁴. Les myélomes à IgG, IgA et à chaîne légère sont les plus répandus, représentant respectivement 54 %, 21 % et 16 % de tous les myélomes. ⁵⁵

MM a IgD étant un isotype rare, il représente moins de 2 % de tous les cas de MM ⁵⁶.

L'invasion maligne des plasmocytes associée au MM IgD, comme d'autres sous-types de MM, entraîne des lésions ostéolytiques, une atteinte extramédullaire, une amylose, une insuffisance rénale, une hypercalcémie et une protéinurie de Bence Jones (BJP). L'IgD a une demi-vie de 2,8 jours et représente 0,25 % des immunoglobulines sériques totales. Le taux de synthèse des IgD est au moins 10 fois inférieur à celui des IgA, IgM et IgG. Les patients atteints de myélome IgD ont un mauvais pronostic par rapport aux autres sous-types, avec une survie médiane entre 13 et 21 mois. Les progrès récents dans le traitement du MM ont amélioré les résultats chez les patients atteints de MM IgD, bien qu'il soit considéré comme ayant une évolution agressive.⁵⁶⁻⁵⁷

I.4 Les facteurs de risques :

I.4.1 Prédilection génétique :

Depuis les années 1920, il a été postulé que le MM pourrait avoir une composante génétique héréditaire. Plusieurs auteurs ont depuis décrit des familles avec plusieurs cas de MM et de MGUS . Au début des années 2000, des études épidémiologiques familiales systématiques, principalement menées dans des registres de population en Suède, ont confirmé que les parents au premier degré de patients atteints de MM avaient un risque environ 2 à 4 fois plus élevé de développer du MM et de MGUS. ^{58.59}

Il existe des preuves qui suggèrent que des anomalies génétiques dans les oncogènes tels que CMYC, NRAS et KRAS peuvent jouer un rôle dans le développement de la prolifération des cellules plasmocytaires.⁶⁰

I.4.2 Progression d'une MGUS, l'ethnie et l'âge :

le myélome est précédé d'un stade asymptomatique appelé gammopathie monoclonale de signification indéterminée, c'est le facteurs de risque le plus important car il peut évoluer vers un myélome symptomatique.¹⁰ La MGUS est relativement fréquente, prévalent chez environ 3 % de la population générale âgée de plus de 50 ans. La prévalence de la MGUS augmente avec l'âge de 1,7 % chez les personnes de 50 à 59 ans. et à plus de 5 % chez les personnes de plus de 70 ans. Au sein de chaque groupe d'âge, la prévalence est plus élevée chez les hommes que chez les femmes. De plus, la prévalence de la MGUS est 3 fois plus élevée chez les Noirs du Ghana et chez les Afro-Américains que chez les Blancs. En revanche, la prévalence semble être plus faible au Japon. La MGUS est associée à une risque accru de myélome multiple (MM) ou de malignité associée à un taux de 1 % par an.⁶¹

Ce taux de progression est influencé par le type de maladie cytogénétique sous-jacent; les patients avec translocation t(4;14), del(17p) et gain(1q) ont un risque plus élevé de progression de MGUS ou SMM vers un myélome multiple.⁶²

I.4.3 Impact de l'obésité :

Une augmentation du risque de myélome multiple lié à l'obésité a été rapportée dans la plupart des études épidémiologiques et confirmée par plusieurs méta-analyses ou analyses poolées.

Les résultats d'une méta-analyse de 15 études de cohortes prospectives indiquent un risque de myélome multiple de 1,12 chez les personnes en surpoids, et de 1,21 chez les obèses, par rapport aux personnes de poids normal. Dans une analyse poolée de 20 études prospectives, le

risque relatif de mortalité par myélome multiple associé au surpoids était de 1,24, à l'obésité de classe I (IMC entre 30,00 et 34,9) de 1,23 et à l'obésité de classe II ou supérieure (IMC 35) de 1,52.⁶³

I.4.4 Exposition professionnelle et environnementale :

Les expositions professionnelles ont été étudiées dans de nombreuses populations. Une vaste méta-analyse de données provenant d'agriculteurs du centre des États-Unis a fait état d'un risque relatif de 1,38, mais il n'a pas été possible de déterminer si ce risque accru était lié à l'exposition aux pesticides, aux solvants, aux agents infectieux ou à d'autres facteurs.⁶⁴ De plus, les agriculteurs masculins de l'Iowa ont un taux de mortalité proportionnel accru pour le myélome multiple de 1,27.⁶⁵

L'exposition aux teintures capillaires a été associée à un risque accru de myélome multiple.⁶⁶ l'exposition au benzène et aux produits pétroliers a également été associée, mais peu de preuves sont disponibles pour étayer une relation causale avec le développement du myélome multiple.⁶⁷

I.4.5 Impact des radiations ionisantes :

Dans une étude, l'incidence du myélome multiple a été multipliée par trois chez les personnes ayant reçu une exposition aux rayonnements des bombes. En outre l'hypothèse selon laquelle la population des survivants des bombes atomiques au Japon avait un risque majoré de survenue de MM semble réfutée.^{11.68}

I.4.6 Impact de l'immunosuppression :

L'âge moyen au diagnostic du myélome est d'environ 65 ans et les patients âgés sont plus susceptibles d'avoir des comorbidités compromettant le système immunitaire. La lymphopénie au moment du diagnostic est un facteur de risque bien connu de développer des infections. Ceci est le résultat de la suppression par le clone de myélome du développement et de la fonction normale des lymphocytes B. Une perte d'immunoglobulines fonctionnelles observée chez la plupart des patients atteints de myélome peut également contribuer au risque accru d'infection. Une diminution du nombre de lymphocytes T CD4 au moment du diagnostic est également associée à une augmentation des infections. Les patients atteints de MM reçoivent un traitement qui provoque plus d'immunosuppression et augmente le risque d'infection. La lymphopénie s'aggrave après le début du traitement du MM et le nombre de CD4 diminue avec le traitement par inhibiteur du protéasome (IP), et le risque de réactivation du zona peut atteindre 13 % sans prophylaxie. Les médicaments immunomodulateurs (IMiD) provoquent

une neutropénie, ce qui augmente le risque d'infection. Les stéroïdes sont bien connus pour augmenter le risque d'infections (y compris la pneumocystose et les champignons) et la combinaison avec les IMiD et les IP augmente encore ce risque. Le risque d'infection est le plus élevé au cours des 3 à 4 premiers mois de traitement.⁶⁹

I.4.7 Impact des facteurs infectieux :

L'infection par le virus d'Epstein-Barr a été associée au MM chez certaines personnes atteintes du SIDA. Récemment, le virus de l'herpès humain 8 a également été associé à la pathogenèse du MM. L'immunodéficience sévère causée par une infection à VIH avancée a été reconnue comme pouvant contribuer à trois types de malignité : le sarcome de Kaposi, le lymphome non hodgkinien et le cancer du col de l'utérus.⁷⁰ Une relation est suggérée par la présence du virus herpès associé au sarcome de Kaposi dans les cellules dendritiques provenant des patients souffrant de myélome. Ce virus code pour un homologue de l'interleukine-6 ; l'interleukine-6 humaine initie la croissance du myélome et stimule la résorption de l'os.⁷¹

I.5 Physiopathologie :

Le MM est caractérisé par l'émergence et l'accumulation dans la moelle osseuse d'un clone de plasmocytes malins, c'est une maladie clonale acquise impliquant des plasmocytes. Des modèles de plasmocytomes murins ont permis de progresser dans la compréhension des processus d'oncogenèse du plasmocyte, Ce dernier est reconnu cytologiquement comme tumorale dans le MM, qui prolifère dans la MO. Les plasmocytes malins expriment tous la même chaîne légère et la même chaîne lourde à leur surface, et sécrètent dans le sérum une Ig toujours identique. C'est de cette identité structurale que découle l'identité isotypique et de charge responsable de l'allure monoclonale du pic à l'EPS.⁷² Le MM est considéré comme une néoplasie évoluant en plusieurs phases :⁷³

-Une phase initiale durant laquelle les plasmocytes sont immortalisés, ils s'accumulent dans la moelle sans proliférer.

-Une phase d'activité au cours de laquelle une faible fraction des cellules devient prolifératives, acquiert des caractères cytologiques plasmoblastiques ainsi que des caractéristiques phénotypiques particulières, et additionne des événements oncogéniques.

-Une phase terminale qui se caractérise par des localisations extramédullaires et une expansion du composant plasmoblastique. Le MM est souvent précédé d'un état «prémyélomateux», un processus tumoral non malin, nommé gammopathie monoclonale de signification indéterminée (MGUS)⁷⁴. Cette gammopathie est constituée de moins de 10% de

plasmocytes médullaires, et se transforme en un MM vrai, exprimant le même clonotype et le même isotype d'immunoglobuline, à un taux de 1% par an. Les études épidémiologiques suggèrent que 30% environ des MM pourraient être précédés d'une telle gammopathie monoclonale, en opposition à des MM dits de novo. Depuis une dizaine d'années, plusieurs aspects de la physiopathologie du MM sont mieux connue, en particulier : ⁷⁵

- l'oncogénèse.
- le rôle des cytokines et du micro-environnement médullaire dans la survie et la prolifération des cellules myélomateuses.
- et la compréhension des mécanismes de l'ostéopathie.

I.5.1 Oncogénèse au cours du MM

L'oncogénèse du MM a été décrite comme étant un modèle multi-étape comprenant 5 stades : genèse à partir d'une cellule B du centre germinal, apparition d'une gammopathie monoclonale de signification indéterminée (MGUS) pouvant évoluer vers un MM intramédullaire (incidence de 1% par an ⁷⁶), lequel peut progresser vers une forme de MM extramédullaire (les leucémies à plasmocytes : PCL ou autre localisations), stade à partir duquel les lignées de MM (HMCLs) sont obtenues. Dans d'autres cas avant que les MGUS progressent vers un MM intramédullaire, ils peuvent donner une forme de myélome dormant ou indolent ou le Smoldering multiple myeloma. ⁷⁷ (Figure 1)

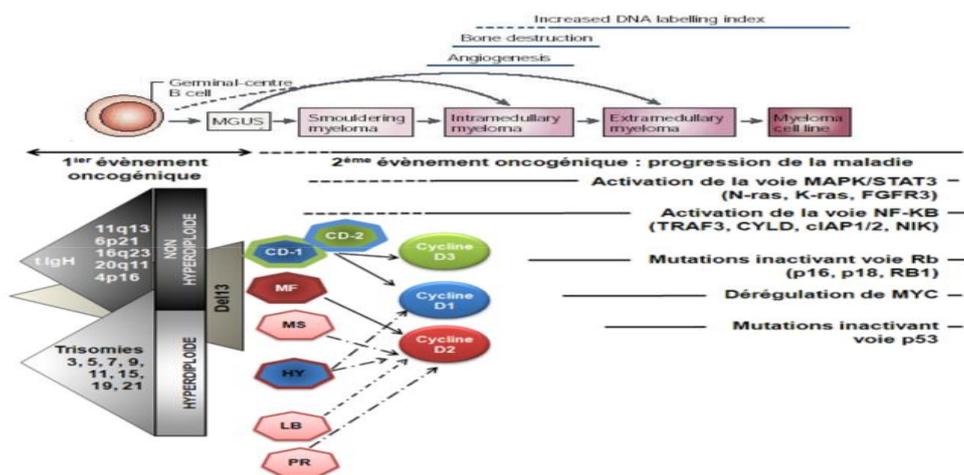


Figure 1: L'oncogénèse moléculaire du MM [31].

Figure 1: L'oncogénèse moléculaire du MM.⁷⁸

I.5.1.1 Stade d'apparition des anomalies génétiques :

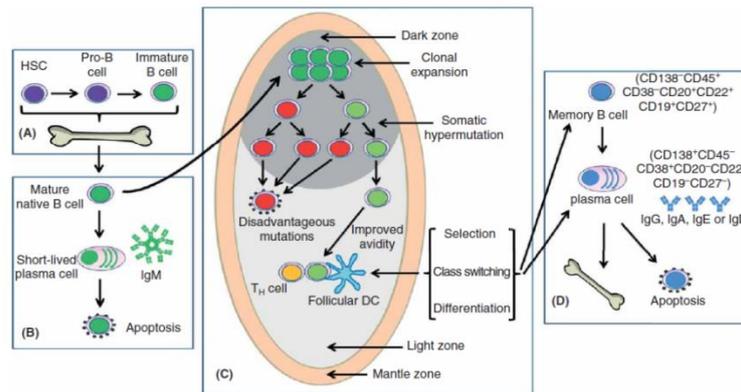


Figure 2: Stades d'apparition des anomalies génétiques. ⁷⁹

Les cellules B se développent dans la moelle osseuse. Ils sont dérivés de cellules souches hématopoïétiques qui se différencient en progéniteurs multipotents, progéniteurs lymphoïdes communs, prépro- B, pro-B, pré-B, cellules B immatures et transitionnelles et éventuellement cellules B matures.

Les cellules B naïves matures sont mitotiquement et transcriptionnellement au repos, mais surveillent l'environnement. Les cellules B peuvent développer deux types de repense :

- Une repense thymo-dépendante
- Une repense thymo-indépendante

En effet, les données actuelles suggèrent que la **quasi-totalité du myélome** est initiée par des anomalies génétiques associées aux **réponses TD** plus précisément au cours de **l'hypermutation somatique** et essentiellement lors des erreurs de la **commutation isotypique**⁸⁰.

1.5.1.2 Événements oncogéniques primaires versus secondaires :

Les événements oncogéniques du MM sont représentés en fonction des stades de la maladie et de la classification moléculaire. Le premier événement oncogénique, précoce dans la pathologie, est commun au MGUS et MM. Il comprend 2 catégories : les translocations de l'IgH (t IgH) ou les trisomies. La délétion du chromosome 13 (del13) peut se produire dans les 2 groupes. Le second événement (translocations secondaires IgH et c-myc, mutation RAS et p53...), présent majoritairement dans les MM, a la même prévalence dans les 2 groupes du premier événement. La classification moléculaire divise 7 groupes de MM en fonction des anomalies caryotypiques survenues à l'issue du premier événement oncogénique. Ces groupes convergent dans leur conséquence : la dérégulation des gènes des cyclines D qui sont les « initiateurs » de l'oncogenèse du MM.

I.5.1.3 Les différentes anomalies cytogénétiques du MM

Le MM est une maladie hétérogène, caractérisée par l'existence d'anomalies cytogénétiques nombreuses et complexes, numériques et/ou structurales, ces anomalies cytogénétiques peuvent être détectées par des techniques d'hybridation in situ en fluorescence (FISH) sur des cellules non proliférantes⁸¹. Ce qui a permis de dresser un « catalogue » assez précis des anomalies chromosomiques les plus fréquemment rencontrées (Tableau 01).⁸²

Tableau 1: Classification moléculaire cytogénétique proposée par l'International Myeloma Working Group

| | % Patients | Principales caractéristiques |
|--------------------------------|------------|--|
| Hyperdiploïde | 45 | Meilleur pronostic, patients âgés, IgG-κ |
| Non Hyperdiploïde | 40 | Agressif, IgA λ, patients plus jeunes |
| Translocation cycline D | 18 | |
| t(11 ;14) | 16 | Surexpression de la cycline D1, bon pronostic, lésions osseuses |
| t(6 ;14) | 2 | |
| t(12 ;14) | <1 | Rare |
| Translocation MMSET | 15 | |
| t(4 ;14) | 15 | Surexpression MMSET, surexpression de FGFR3 dans 75% des cas, mauvais pronostic avec thérapies conventionnelles, lésions osseuses moins fréquentes |
| Translocation MAF | 8 | Agressif |
| t(14 ;16) | 5 | |
| t(14 ;20) | 2 | |
| t(8 ;14) | 1 | |
| Non classé | 15 | Divers sous types |

a- Translocation impliquant la région 14q32⁷⁵ :

L'anomalie la plus fréquente est représentée par les translocations chromosomiques impliquant le locus des chaînes lourdes d'Ig (IgH), localisé sur le chromosome 14 (14q32), et en particulier le gène IgH, cette translocation est due à une erreur dans le processus de réarrangement des Ig durant la commutation isotypique. Ces anomalies se retrouvent chez environ 60 % des patients^{83,84}, avec pour conséquence la dérégulation de l'expression normale de gènes situés dans la région de cassure du chromosome partenaire⁸⁵, par juxtaposition d'une région proche d'un élément activateur de la transcription : l'Ig enhancer, ce qui conduit à la

transcription de ces oncogènes . Il existe une grande variabilité des chromosomes partenaires, ce qui témoigne en soi de l'hétérogénéité des MM. À ce jour, plus de 30 régions chromosomiques ont été rapportées. Néanmoins, seules certaines d'entre elles paraissent réellement récurrentes, deux translocations sont fréquemment rencontrées⁸²:

- La t(11;14) (q13 ; q32) : retrouvée chez 20% des patients , dérégule le gène CCND1, conduisant à une hyperexpression de la cycline D1 (gène favorisant le cycle cellulaire). (figure 2)
- La t(4;14) (p16 ;q32) : retrouvée chez 15% des patients , unique,dans le sens où elle n'a jamais été décrite dans d'autres pathologies, et où elle entraîne la dérégulation de deux gènes générant leur surexpression, situés de part et d'autre du point de cassure sur le chromosome 4 (figure 3) :15
- Le gène FGFR3 (fibroblastgrowth factor receptor 3) ,en position distale (télomérique), est transloqué sur le dérivé du chromosome 14, conduisant à sa surexpression, codant pour une protéine (récepteur de facteur de croissance des fibroblastes 3) ,jouant un rôle important dans le processus cellulaire.
- Le gène MMSET (multiple myeloma set domain) ,en position proximale par rapport au point de cassure, comporte un domaine SET, qui serait impliqué dans la régulation de la conformation chromatinienne,(dont les fonctions restent essentiellement méconnues), ce gène a été identifié par clonage de la translocation . Plus rarement,
- La t(14;16) (q32 ;q23) :retrouvée chez environ 5% des patients , impliquant le locus c-maf ,dérégule l'oncogène MAF en le déplaçant sur le der(14) (dérivé du chromosome 14).⁷⁵
- La t(6 ;14) (p21 ;q32) : retrouvée chez environ < 2 % des patients ,et entraînant la surexpression des cyclines D3.

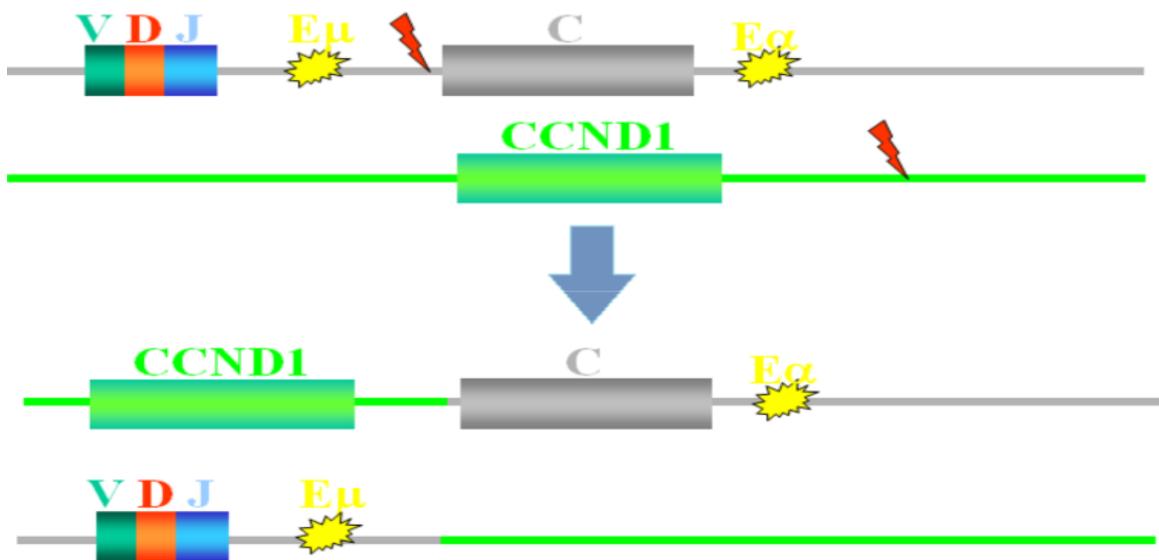


Figure 3: t(11, 14) : délocalisation du gène CCND1 en 14q3 hyperexpression cycline D1. ⁸⁶

der : Dérivé du chromosome

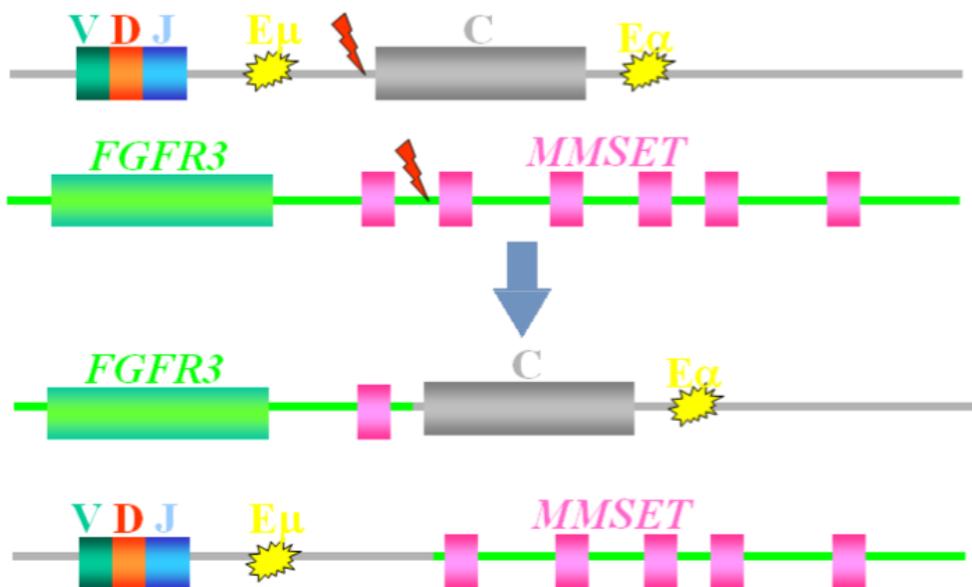


Figure 4: t(4,14) : délocalisation du gène FGFR3 en 14q32, formation d'un gène de fusion IgH-MMSET ⁸⁶

der : Dérivé du chromosome

b- Hyperdiploïdie

La seconde anomalie en terme de fréquence est l'hyperdiploïdie, retrouvée chez 50 à 60 % des patients. La nature des chromosomes en excès n'est pas aléatoire et touche tout particulièrement les chromosomes impairs⁸². C'est une anomalie chromosomique qui n'implique pas de translocation au niveau d'un locus Ig mais résulte de multiples trisomies impliquant les chromosomes 3, 5, 7, 11, 15, 19 et 21⁸⁷, ce mécanisme est peu connu.

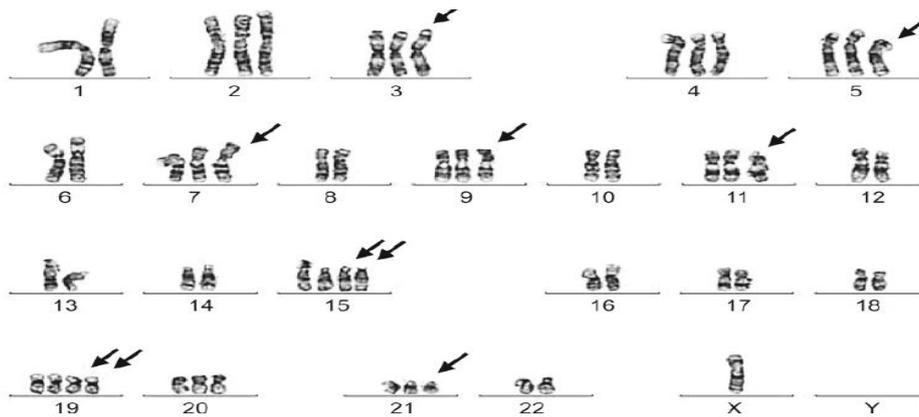


Figure 5: Caryotype montrant l'hyperdiploïdie et les chromosomes impliqués.⁸⁸

L'hyperdiploïdie dans le MM représente très probablement une voie oncogénique distincte de celle liée aux t(14q32). En effet, les réarrangements récurrents impliquant la région 14q32 sont pratiquement incompatibles avec une hyperdiploïdie⁸². De plus, tout comme les t(14q32), l'hyperdiploïdie a été démontrée dans les GMSI, montrant ainsi le caractère précoce de survenue de ces anomalies.⁸⁹ Les anomalies cytogénétiques issues du premier évènement oncogénique, permettent d'identifier 2 voies de pathogenèse différentes qui se rejoignent partiellement :

- Cas des MM non hyperdiploïdes (NHRD), associés principalement à une translocation récurrente de l'IgH (> 85%).
- Cas des MM hyperdiploïdes (HRD), associés majoritairement à des trisomies multiples et une incidence de translocation de l'IgH plus faible (< 30%).⁹⁰

c- La délétion du bras long du chromosome 13

La troisième anomalie est la perte de matériel chromosomique sur le chromosome 13. Cette anomalie a été l'une des premières à être reconnue dans les études cytogénétiques.

Initialement, décrite comme des pertes centrées sur la région 13q14, il a été montré par la suite que la très grande majorité de ces anomalies correspondaient en fait à des monosomies 13⁸⁹. Tout comme les anomalies précédentes, les délétions du chromosome 13 ont été décrites

dans les MGUS, avec une incidence similaire à celle retrouvée dans le MM, soit de l'ordre de 40 à 50%.⁹¹

d- Gains de copies du bras long du chromosome 1^{91,92}

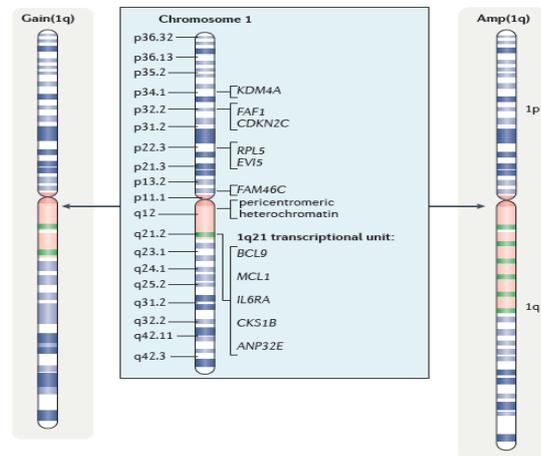


Figure 6: Amplification (1q) au cours de myélome multiple. ⁹³

L'amplification du 1q survient chez 40% des patients à MM, associée à un **très mauvais pronostic**. Le mauvais pronostic semble dépendre de **nombre de copies** (les patients avec au moins 04 copies du chromosome 1q ont un pronostic plus mauvais que ceux avec 03 copies). Ces copies supplémentaires de 1q ont probablement **un effet proportionnel** sur l'**expression des gènes 1q**, car une des **signatures génétiques du myélome à haut risque** est composée d'un grand nombre de gènes 1q. Les **oncogènes** concernés peuvent inclure **CKS1B**, ce qui résulte en une activation plus élevée des **CDK4/6** et une prolifération cellulaire par la suite. Environ les **deux tiers de l'amp (1q) coïncident avec del (13q)**.^{93,80}

e- Délétion du bras court du chromosome 17

La dernière anomalie récurrente⁹⁴, sans doute importante au plan biologique dans le myélome, est la perte du bras court du chromosome 17. Les études se sont concentrées sur le gène de la P53, situé en 17p13. Par analyse FISH, la plupart des études montrent une perte de ce gène chez près de 10% des patients atteints de MM, mais exceptionnellement dans les cas de MGUS.⁹⁵



Figure 7: Délétion 17p au cours de myélome multiple. ⁹⁶

Tableau 2: Incidence des principales anomalies chromosomiques dans les MGUS et le MM.

| Anomalies chromosomiques | Incidence dans les MGUS | Incidence dans le MM | Impact pronostic |
|--------------------------|-------------------------|----------------------|------------------|
| Réarrangement IGH | 60 | > 50 | Inconnu |
| t (11 ; 14) | 15-20 | 20 | Neutre |
| t (4 ; 14) | 2-5 | 15 | Défavorable +++ |
| t (14 ;16) /t(14 ;20) | 1 | 5 | Défavorable +++ |
| Hyperdiploïdie | 50-60 | 50-60 | Favorable + |
| del(13) | 30-50 | 40-50 | Défavorable ++ |
| Gains 1q | 0 | 30-40 | Défavorable ++ |
| del (17p) | 0 | 10 | Défavorable +++ |

I.5.1.4 Hétérogénéité inter-patients versus intra-tumorale :

Au cours de la dernière décennie, la composition moléculaire du MM a été largement étudiée et l'hétérogénéité inter-patient et intra-tumorale a été identifiée comme les principales causes sous-jacentes à la présentation clinique hétérogène. La composition génomique complexe du MM permet de distinguer deux niveaux d'hétérogénéité :

I.5.1.4.1 Hétérogénéité inter-patients :

Les analyses cytogénétiques ont montré que le MM n'est pas une maladie unique mais présente des caractéristiques uniques au niveau moléculaire chez chaque patient. Deux groupes patho-génétiques principaux peuvent être distingués sur la base d'événements primaires (HD et NHD). Le MM est une maladie complexe avec une grande hétérogénéité inter-patients en raison de l'existence de différents événements primaires et secondaires au niveau chromosomique et nucléotidique. ⁹⁷

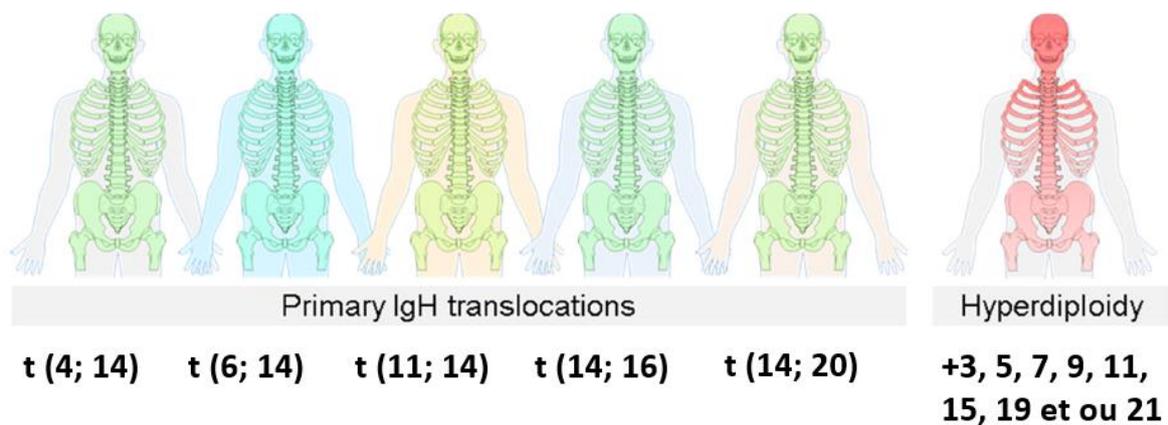


Figure 8: Hétérogénéité inter-patients.⁹⁷

I.5.1.4.2 Hétérogénéité intra-tumorale :

Le MM se développe principalement dans une région dans la MO. Après une libre circulation des cellules tumorales, il se produit une dissémination rapide et homogène du clone. Mais une ramification du clone malin a été démontrée par plusieurs études où plusieurs sous-clones émergents d'un ancêtre commun ont été détecté au diagnostic du MM et à la rechute. En effet, en utilisant le séquençage multi-régions incluant les lésions focales (FL), on a récemment démontré que les événements initiateurs (événements primaires) étaient uniformément partagés entre les sites étudiés et détectables dans toutes les cellules tumorales du patient respectif. Cependant, les événements secondaires ont souvent montré des différences spatiales. De nouvelles mutations peuvent entraîner une meilleure adaptation et excroissance des clones, surpassant les clones tumoraux précédemment dominants. Il convient de noter que l'étendue de l'hétérogénéité spatiale était différente entre les patients, constituant un autre niveau d'hétérogénéité entre les patients. Une hétérogénéité spatiale étendue, où des mutations de mauvais pronostic et des événements de progression se sont révélées être limitées à un site de la MO.⁹⁷ IL est suggéré que la progression de la maladie peut être médiée par la compétition inter-sous-clonale et la croissance du plus fort de ces sous-clones. L'hétérogénéité clonale est maintenant une caractéristique établie dans MM, Mais l'association entre l'évolution sous-clonale et la progression MGUS / SMM vers MM reste mal comprise.⁹⁸

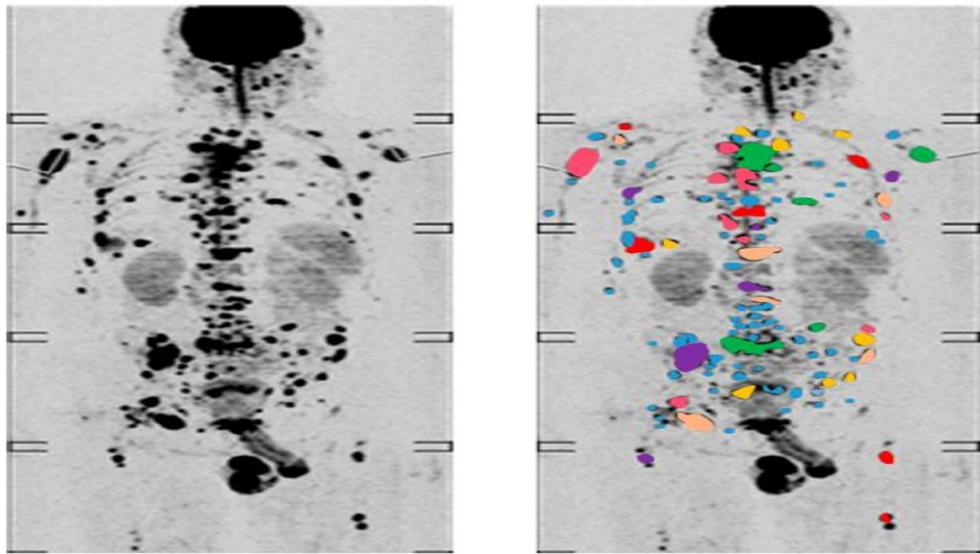


Figure 9: Hétérogénéité intra-tumorale.⁹⁷

I.5.2 Rôle des cytokines et des facteurs de croissance dans le MM

Le MM est une maladie à localisation essentiellement médullaire. L'interaction entre les cellules myélomateuses et l'environnement médullaire constitue une sorte de « niche osseuse » favorable à la survie des plasmocytes. Cette interaction favorise la production de cytokines par les cellules tumorales elles-mêmes et par les cellules de l'environnement. Ces facteurs présents à de fortes concentrations dans la MO, vont permettre la progression du clone tumoral. Le caractère peu mitotique des plasmocytes malins suggère que le MM est essentiellement une maladie d'accumulation avec un index apoptotique faible. Les plasmocytes de MM ne se différencient pas totalement, mais dépendent pour leur survie, leur prolifération et leur différenciation, de facteurs de croissance ou des cytokines. À côté de ces facteurs qui favorisent la survie des cellules myélomateuses humaines existent des éléments inhibiteurs.

I.5.2.1 L'interleukine-6 (IL-6) :

La prolifération tumorale est sous la dépendance de plusieurs facteurs de croissance dont principalement L'IL-6, produite surtout par l'environnement tumoral. L'IL-6 a un rôle majeur dans la survie et la prolifération des plasmocytes tumoraux, c'est le facteur de croissance le plus important des cellules myélomateuses. Ce facteur de croissance est produit majoritairement par les BMSCs et peu par les cellules de MM.⁸⁹ La production des facteurs de croissance engendrée par l'interaction MMCs /BMSCs crée des boucles de stimulation réciproque entre BMSCs et MMCs. Le VEGF (vascularendothelial growth factor) et le TNF- α entraînent la sécrétion d'IL-6 par les BMSCs, et l'IL 6 produite va induire la production de

VEGF et de TNF- α par les MMCs.^{99,100} La sécrétion de l'IL-6 est régulée dans les cellules de MM par une activation de CD40¹⁰¹ et dans les cellules stromales soit par des cytokines (TNF- α , VEGF, FGF-2 et IL-1 β),¹⁰² soit par l'adhésion avec les MMCs.

L'interaction des MMCs avec les BMSCs induit une activation de NF- κ B, qui active elle-même la transcription du gène codant pour l'IL-6 puis la sécrétion de cette cytokine. A l'inverse, une inhibition de cette voie entraîne une régulation négative de la sécrétion d'IL-6, Plusieurs éléments indiquent que l'IL-6 a un rôle essentiel dans la physiopathologie du MM :

- l'IL-6 permet la croissance in vitro de plasmocytes tumoraux en phase extra-médullaire et l'obtention de lignées de MM, mais s'oppose aux effets proapoptotiques de la dexaméthasone sur ces cellules ;
- les cellules myélomateuses peuvent synthétiser de l'IL-6 et expriment un récepteur fonctionnel alpha-bêta de haute affinité ;
- le taux sérique d'IL-6 et de son récepteur soluble est plus élevé au cours du MM en comparaison avec les patients atteints de MGUS ou les sujets normaux¹⁰³, et semblent corrélés à l'évolutivité de la maladie ,ainsi la protéine C-réactive (CRP) ,dont la synthèse hépatique est sous la dépendance de l'IL-6.Ces 2 paramètres ont une grande valeur pronostique dans le MM.^{104,105}
- Une déprivation en IL-6 ou l'ajout d'un anticorps (Ac) anti-IL-6 peuvent inhiber la prolifération des cellules myélomateuses fraîches, et de lignées de cellules myélomateuses dépendantes d'IL-6 in vitro ,et entraîner leur apoptose.^{74,106}
- l'utilisation d'anticorps anti-IL-6 bloquants in vivo, a une certaine efficacité anti-tumorale chez des patients atteints de MM, mais ne permet pas de bloquer à long terme l'IL-6 produite en grande quantité.¹⁰⁷
- L'IL-6 n'est toutefois pas la seule cytokine impliquée dans la prolifération tumorale plasmocytaire.¹⁰⁸

I.5.2.2 L'insulin-like growth factor-1 (IGF-1) :

Les taux sériques d'IGF-1 sont augmentés au cours du MM, et cette augmentation semble associée à un mauvais pronostic. L'IGF-1 est un facteur de survie et de prolifération des plasmocytes in vitro, et agit comme l'IL-6 selon un mode paracrine. L'IGF-1 est synthétisé par les cellules stromales, et cette synthèse est accrue localement en réponse à une dégradation de la matrice extracellulaire.

I.5.2.3 Vascular endothelial growth factor (VEGF)

Les cellules myélomateuses synthétisent du VEGF (vascularendothelial growth factor), Ce dernier est connu comme un agent angiogénique chez les tumeurs solides et hématologiques¹⁰⁹. Dans le MM, le VEGF est produit à la fois par les cellules de MM et les BMSCs.^{106,110} et stimule l'angiogenèse locale dont les récepteurs sont exprimés par les cellules stromales médullaires, les cellules myéloïdes et monocytaires.¹¹¹ Des études montrent que certaines lignées de MM et cellules tumorales de patients expriment le récepteur du VEGF (Flt-1), dans ce cas, ce facteur induit la phosphorylation de FLT-1(VEGF-R1) et une activation des voies de signalisation de type MAPK et PI3K/PKC dans les HMCLs et MMCs. Ceci induit une modeste prolifération mais majore le potentiel de migration des cellules.¹¹²

I.5.2.4 Interféron alpha (IFN- α) :

L'effet de l'IFN- α dans le MM est controversé, n'a pas d'effet prolifératif, il a un rôle anti-apoptotique sur les cellules myélomateuses en situation de déprivation en IL-6 et en présence de dexaméthasone. Ces effets biologiques expliquent probablement les résultats décevants des essais de traitement par l'IFN - α au cours du MM, l'utilisation de l'IFN- α comme traitement de MM a conduit soit à des effets anti-tumoraux ou soit à des développements de PCL chez les patients.^{113,114}

I.5.2.5 Tumornecrosis factor-alpha (TNF- α) :

Le TNF- α est un facteur de croissance de MM¹¹⁵, et présent en quantité augmentée dans le microenvironnement médullaire des patients porteurs de MM, ce qui signifie un facteur de mauvais pronostic,¹¹⁶ Il est produit par les BMSCs et par les MMCs.

I.5.2.6 L'hépatocyte growth factor (HGF) :

Le taux sérique d'HGF est plus élevé chez les patients atteints de MM que chez les sujets sains. Ce taux augmente avec l'évolution de la maladie, L'expression de son récepteur c Met, suggère l'existence de boucles autocrines fonctionnelles HGF/c-Met dans les cellules de MM¹¹⁷. Une étude a montré que l'HGF est un facteur de survie et de prolifération des cellules de MM, qui agit via son récepteur c-Met et le protéoglycane syndecan-1, en activant les voies de signalisation PI3K/AKT et MAPK.¹¹⁸ HGF est activé dans le milieu extracellulaire par la protéase HGF-A (hepatocyte growth factor activator), produite par les cellules de myélome multiple.¹¹⁹ Cette activation joue un rôle important dans la signalisation et dans la boucle autocrine HGF/c-Met. Une publication récente décrit une synergie entre l'HGF et l'IL-6 dans la prolifération et la migration des cellules de MM.¹²⁰ Une étude sur un inhibiteur de c-Met

utilisé sur un modèle murin montre une inhibition de la croissance des tumeurs ainsi qu'une réduction de l'angiogenèse.¹²¹

I.5.2.7 Les membres de la famille epidermalgrowth factor (EGF) :

Grâce à une analyse de comparaison d'expression de gènes codant pour des molécules intracellulaires entre des MMCs et des lignées lymphoblastoïdes autologues, l'HB-EGF (heparin-binding EGF-like growth factor) a été retrouvé surexprimé dans les HMCLS.¹²² Une équipe ont ainsi pu identifier l'HB-EGF et d'autres membres de la famille EGF tels que l'amphireguline (AREG) et la neuréguline-1 (NRG-1) comme facteurs de croissance du MM.^{78,123} Ces 3 facteurs sont produits par les cellules de l'environnement. Les MMCs et les plasmocytes normaux produisent également l'AREG et le NRG-1 à des concentrations plus élevées que les cellules B ou plasmablastiques. Les cellules de MM expriment les récepteurs des membres de la famille EGF: ErbB1, ErbB2, ErbB3 ou ErbB4. Par ces études, l'HB-EGF en présence d'une concentration faible en IL-6, favorise la croissance des cellules en activant la voie PI3K.⁷⁸ L'AREG a une fonction double : il stimule la croissance des cellules stromales en favorisant leur sécrétion en IL-6 et il agit comme un facteur autocrine des MMCs¹²⁴. Il est également montré que la NRG-1 est un facteur de croissance des cellules de MM. Ces 3 facteurs ont une propriété commune: un domaine de liaison à l'héparine qui permet de se fixer à syndecan-1. Ce protéoglycane spécifique des cellules plasmocytaires est essentiel à l'activation des membres de la famille ErbB car des inhibiteurs de la fixation à syndecan-1 (héparine, héparitinase) abolissent les effets de prolifération de l'HB-EGF, de l'AREG et de la NRG-1. Ces données sont confirmées par un inhibiteur spécifique d'ErbB qui entraîne une apoptose des MMCs cultivées in vitro dans leur environnement.

I.5.2.8 B cellactivating factor of the TNF family/a proliferation- inducing ligand (BAFF/APRIL) :

BAFF et APRIL, 2 membres de la superfamille TNF, jouent un rôle essentiel dans le développement des cellules B et leur survie à long terme.¹²⁵ Ces facteurs de croissance ont été identifiés grâce à leurs récepteurs : BCMA (B cell maturation antigen) et TACI (transmembrane activator and CAML interactor). En effet, une comparaison de profils d'expression de gènes entre plasmocytes tumoraux et normaux par rapport aux cellules B normales a révélé une surexpression de BCMA et TACI dans les plasmocytes.¹²⁶ BAFF et APRIL sont produits par les ostéoclastes et leurs récepteurs TACI, BCMA et BAFF-R (BAFF receptor) sont présents dans les cellules de MM. BAFF et APRIL favorisent la

croissance des cellules de MM en activant les voies PI3K, MAPK et NF- κ B. ^{126.127}

Les taux sériques de BAFF et d'APRIL sont plus élevés chez les patients atteints de MM. ¹²⁶

Il a été démontré qu'un inhibiteur de BAFF et d'APRIL, TACI-Fc induisait l'apoptose des HMCLs in vitro et engendrait une inhibition de la croissance des MMCs ex vivo dans un modèle murin. ^{126.128} Un essai thérapeutique basé sur l'utilisation d'un inhibiteur de BAFF/APRIL vient d'être publié. Cet inhibiteur de BAFF/APRIL a permis de stabiliser la croissance de la tumeur chez les patients atteints de MM avec une réduction des Ig sériques ¹²⁹.

I.5.2.9 SDF-1 α :

SDF-1 α aussi nommé CXCL12 produit par les cellules de MM et les BMSCs, il est le ligand du récepteur de chimiokines CXCR4 qui est exprimé par lignées de MM et les cellules primaires de MM, ¹³⁰ permettant la migration et le maintien des cellules souches hématopoïétiques dans la MO ¹³¹. SDF-1 α favorise l'adhésion cellulaire en augmentant l'expression de VLA-4 dans les MMCs présents dans l'environnement médullaire. Il induit également une modeste prolifération des cellules tumorales, leur migration, et une protection contre l'apoptose induite par les drogues des cellules de MM, en activant les voies de signalisation ERK, PI3K et NF- κ B. ¹²⁴ SDF-1 α est régulé par le TGF- β , et il est inducteur de la sécrétion de l'IL-6 et du VEGF par les BMSCs. ¹³⁰ Une étude a montré que le taux circulant de SDF-1 α est corrélé à l'angiogenèse et à la présence de lésions osseuses chez les patients atteints de MM ¹³², ceci confirme que SDF-1 α joue un rôle dans le recrutement et l'activation des précurseurs des ostéoclastes dans la MO [85]. Des études sur un autre inhibiteur de CXCR4, AMD3100, ont montré un rôle majeur de SDF-1 α /CXCR4 dans la migration et le « homing » des MMCs. L'AMD3100 bloque la migration des MMCs in vitro mais également in vivo en augmentant la mobilisation des MMCs dans la circulation sanguine et donc pourrait palier à la résistance aux drogues des MMCs. ^{133.134}

I.5.2.10 Les ligands de Notch: JAG1 et JAG2 :

Des études ont montré que la voie Jagged/Notch joue un rôle important dans la biologie du MM. Les récepteurs Notch1 et Notch 2 sont exprimés par les cellules de MM, et les ligands de Notch, JAG1 et JAG2, par les cellules de MM et les cellules stromales. L'activation de la voie Notch par JAG1 dans les cellules de MM engendre la croissance des MM. L'interaction des MMCs avec les BMSCs active la voie Notch dans les MMCs, ce qui confère aux MMCs une protection contre l'apoptose induite par les chimiothérapies via une régulation positive de

la p21^{135,136}. Une autre étude a montré que les MMCs et les HMCLs surexpriment JAG2 qui interagit avec Notch présent sur les cellules stromales et cette activation induit une sécrétion d'IL-6, d'IGF-1 et de VEGF par les BMSCs.¹³⁷ La surexpression de JAG2 a été récemment expliquée par une acétylation aberrante du promoteur de JAG2 dans les MMCs et les HMCLs due à une diminution de l'expression du corépresseur de HDAC, SMRT (silencingmediator of retinoicacid and thyroid hormone receptors).¹³⁸ Une inhibition de Notch induit l'apoptose des MMCs, et les cellules stromales ne protègent plus les cellules de MM de l'apoptose induite par les chimiothérapies¹³⁹. Cet effet cytotoxique est dû à une diminution de Hes1 (Hairy and enhancer of split 1) et une augmentation de la protéine pro-apoptotique Noxa.¹⁴⁰ Une publication récente montre que la signalisation Notch est, impliquée dans l'activation des ostéoclastes médiée par une interaction directe avec des lignées de myélome.¹⁴¹ Une restauration de l'expression de SMRT crée une diminution de l'expression de JAG2 et une apoptose des cellules de MM.¹⁴²

I.5.2.11 Les Wnt (winglessintegration site) :

Les Wnt sont une famille de glycoprotéines sécrétées comprenant 19 membres qui se fixent aux récepteurs frizzled. L'activation des Wnt entraîne une inhibition de l'activité GSK-3 β , un blocage de la phosphorylation et de la dégradation par le protéasome de la β -caténine accumulée dans le cytoplasme. La β -caténine est ensuite transloquée dans le noyau pour activer ses gènes cibles. Derksen et ses collaborateurs décrivent une surexpression de la β -caténine dans les cellules de MM due à une activation de la voie Wnt qui entraîne une prolifération des cellules de MM.¹⁴³ Deux inhibiteurs de la β -caténine (SDX-308 et PKF115-584) qui bloquent sa translocation dans le noyau, entraînent l'apoptose des MMCs et confèrent une sensibilité des cellules aux drogues in vitro et ex vivo en ciblant l'interaction MMCs/BMSCs¹⁴⁴. In vivo, dans un modèle murin, l'inhibiteur de la β -caténine diminue la croissance de la tumeur, cette observation étant associée à une survie prolongée.¹⁴⁵ Deux autres études, offrent un point de vue contradictoire. L'activation de la Wnt possède 2 effets in vivo, Il favorise la croissance des cellules de MM dans les niches endostéales. A l'inverse au niveau de l'os, la signalisation médiée par Wnt3a entraîne une inhibition des lésions osseuses ainsi qu'une diminution du volume de la tumeur.^{146,147}

I.5.2.12 Le fibroblastgrowth factor-2 (FGF-2) :

Le FGF-2 est un facteur angiogénique au cours du MM. Les cellules de MM sont la source principale de FGF-2 dans l'environnement, et les récepteurs FGFR1 à FGFR4 sont présents

dans les BMSCs de patients atteints de MM ou de sujets normaux¹³². La t(4 ; 14) conduit à la surexpression de la protéine FGFR3, qui correspond au récepteur du fibroblastgrowth factor(FGF), implique un rôle de FGFR3 dans la progression de la maladie et elle est associée à l'annonce de mauvais pronostic^{148,149}. Dans certaines lignées de MM, des mutations activatrices situées dans le domaine d'activité kinase de FGFR3 ont été identifiées, conduisant à une activité kinase constitutive du récepteur. La stimulation des BMSCs par le FGF-2 entraîne une sécrétion d'IL-6, et la stimulation des MMCs par l'IL-6 provoque une sécrétion de FGF-2¹⁰⁰. Ces boucles de stimulation réciproque entre BMSCs et MMCs suggèrent un rôle de FGF-2 dans la néovascularisation, mais aussi dans la croissance des cellules tumorales dans la MO¹⁰⁰. L'expression d'une forme constitutivement activée de FGFR3 dans des cellules de lignée myélomateuse dépendantes d'IL-6 pour leur prolifération, les rend indépendantes d'IL-6 et résistantes à l'apoptose de déprivation. Plusieurs études ont montré qu'une inhibition de FGFR3 entraîne une diminution de la prolifération des MMCs in vitro et in vivo (modèle murin), principalement sur des cellules présentant une translocation t(4 ; 14).^{150,151}

I.5.2.13 Le transforming growth factor β (TGF- β) :

Le TGF- β est sécrété par les MMCs et entraîne la production d'IL-6 par les BMSCs. Il augmente aussi la croissance des MMCs médiée par l'IL-6. Un inhibiteur de TGF- β , SD-208, n'inhibe pas seulement la transcription et la sécrétion d'IL-6 et de VEGF par les BMSCs, mais également l'adhésion des MMCs aux BMSCs. De plus, le SD-208 diminue la croissance de la tumeur médiée par l'adhésion MMCs/BMSCs, ce qui suggère que le TGF- β a un rôle dans la croissance, la survie, la résistance aux drogues et la migration des MMCs dans l'environnement médullaire.¹⁵²

I.5.2.14 L'interleukine-10, -15 et -21 (IL-10, IL-15 et IL-21) :

L'IL-10 est un facteur de croissance des cellules myélomateuses humaines qui agit par un mécanisme indépendant de l'IL-6. L'IL-15 et L'IL-21 ont été décrites comme étant des facteurs de survie et de prolifération des MMCs.

- L'IL-15 pourrait avoir un rôle important dans la survie des cellules myélomateuses, proche de celui exercé par l'IL-6. Les cellules de MM la synthétisent et expriment des récepteurs de haute affinité pour l'IL-15. Le mécanisme d'action serait essentiellement autocrine. Le taux sérique de l'IL-15 est plus élevé chez les patients atteints de MM que chez les sujets sains, ce taux augmente lors de la progression de la maladie (I-II vs III).¹⁵³

• L'IL-21, principalement synthétisée par les lymphocytes T activés, elle est un facteur de croissance et de survie de plasmocytes, elle induit la prolifération des lignées de myélome dont la fonction in vivo reste à déterminer.¹²¹L'IL-21 agit en synergie avec le TNF- α qui augmente l'expression de son récepteur (IL-21R) à la surface des cellules.¹⁵⁴

I.5.2.15 Les inhibiteurs des voies de signalisation activées dans le MM :

De nombreux facteurs de croissance myélomateux activent principalement 4 voies de signalisation : MAPK, JAK/STAT, NF-KB et PI3K/AKT. Ces voies activées qui entraînent la survie et la prolifération des MMCs font donc figure de cibles thérapeutiques potentielles.

a.L'inhibition de la voie JAK/STAT

Dans le MM, la voie de signalisation JAK/STAT est majoritairement activée par l'IL-6¹⁵⁵. La gp130 de l'IL-6R active les JAK qui activent à leur tour les facteurs de transcription STAT1 et STAT3. Ils forment alors des hétérodimères STAT1/STAT3 ou STAT3/STAT3 qui migrent dans le noyau et activent des gènes cibles.¹⁵⁶Un inhibiteur de JAK2, l'AG490, inhibe la prolifération et induit l'apoptose des lignées de MM IL-6- dépendantes. Il bloque également via IL-6 l'activation de JAK2, ERK2 et STAT3.¹⁵⁷ D'autres inhibiteurs des JAK (la pyridone 6 et l'INCB20) ont par la suite été publiés. La pyridone 6 est décrite comme étant plus spécifique dans la mesure où elle inhibe uniquement l'activation de STAT et non d'ERK2¹⁵⁸. Ces inhibiteurs induisent de la même façon l'apoptose et l'inhibition de la croissance des lignées en présence d'IL-6 ou en présence de BMSCs^{158,159}. Un autre type d'inhibiteur a été étudié par la suite : l'atiprimod, un inhibiteur de STAT3. L'atiprimod inhibe la croissance des MMCs et induit l'apoptose via l'activation des caspases 3. Il bloque la phosphorylation de JAK/STAT médiée par l'IL-6 et celle de NF-Kb médiée par le TNF- α . Il diminue l'expression des protéines anti-apoptotiques Bcl-2, Bcl-xl et Mcl-1^{160,161}. In vitro, l'atiprimod inhibe la sécrétion de l'IL-6 et du VEGF par les BMSCs et a un effet anti-angiogénique. L'inhibition de l'interaction entre BMSCs et MMCs a été confirmée in vivo dans un modèle murin par une diminution du taux sérique d'IL-6R soluble.¹⁶²

b.L'inhibition de la voie PI3K/AKT :

Dans le MM, la voie PI3K/AKT qui est activée par l'IL-6, l'IGF-1, le VEGF, SDF-1 α et BAFF/APRIL confère une résistance des cellules de MM aux chimiothérapies conventionnelles.^{126,163,164} La phosphorylation d'AKT par ces différents facteurs de croissance va activer diverses protéines en aval qui participent à la progression du cycle cellulaire et au blocage de l'apoptose, en particulier mTOR, GSK-3 β (glycogen synthase kinase-3 β), P70S6-kinase et FKHR (forkhead).¹⁶⁵La perifosine (alkylphospholipid)

inhibe l'activation d'AKT engendrée par l'IL-6 ou l'IGF-1, possède un effet cytotoxique, y compris vis-à-vis des lignées de myélome en coculture avec les BMSCs. Il contrecarre donc l'effet CAM-DR.¹⁶⁶ La perifosine augmente l'effet de plusieurs thérapeutiques tels que le bortezomib, la dexaméthasone, la doxorubicine et le melphalan.¹⁶⁶ Cet inhibiteur d'AKT induit l'apoptose des cellules de MM en activant c-jun N-terminal kinase (JNK) qui active les caspases 8/9 et le clivage de PARP (poly (ADP)-ribose polymerase cleavage).¹⁶⁶ Une autre cible de la voie PI3K/AKT a été étudiée : mTOR (mammalian target of rapamycin) qui est activé par AKT. CCI-779, un inhibiteur de mTOR, induit l'apoptose des MMCs *in vitro* et dans un modèle murin.¹⁶⁷⁻¹⁶⁸ *In vivo*, son effet anti-tumoral est associé à une inhibition de la prolifération et de l'angiogenèse, à une induction de l'apoptose et à une réduction de la taille de la tumeur en relation avec une diminution du taux de cycline D1 et de c-Myc et une augmentation de l'expression de la p27¹⁶⁸. Un essai clinique de phase II dans lequel le CCI-779 a été administré chez des patients de MM en rechute ou réfractaire a été récemment publié. Cet inhibiteur a des effets peu concluants : 38% de réponse totale (1 partielle et 5 mineures) et de nombreux effets secondaires malgré une réduction maximale de la phosphorylation de mTOR.¹⁶⁹

c.L'inhibition de la voie Ras/MAPK :

MAPK activé va engendrer l'activation de Ras (via le complexe Shc/Grb2/SOS) puis une activation de la cascade des MAPK que sont Raf, MEK-1 et ERK1/2. C'est ERK1/2 phosphorylé qui induit les facteurs de transcription¹⁶⁵. Un inhibiteur d'ERK1/2 a été étudié. ERK1/2 est activé par les facteurs de croissance (tels que l'IL-6, l'IGF-1, l'HGF, le VEGF et BAFF/APRIL) ou par l'interaction des MMCs aux BMSCs associée à la sécrétion de cytokines. Un inhibiteur d'ERK1/2 bloque la prolifération et la survie des MMCs induites par les facteurs de croissance de l'environnement et par l'adhésion aux BMSCs. De plus, l'inhibition d'ERK1/2 a un effet anti-angiogénique en diminuant la sécrétion du VEGF¹⁷⁰. *In vivo*, un inhibiteur d'ERK1/2 (l'AZD6244) bloque la croissance de la tumeur dans un modèle de souris et prolonge la survie.¹⁷⁰ L'AZD6244 diminue également l'expression et la sécrétion des facteurs activant les ostéoclastes par les MMCs. Il bloque ainsi la différenciation des ostéoclastes et leurs fonctions.¹⁷¹

d.L'inhibition de la voie NF- κ B :

La famille NF- κ B comprend NF- κ B1 (ou p50), RelA (ou p65), c-Rel, NF- κ B2 (ou p52) et RelB qui constituent des facteurs de transcriptions dimériques induisant la voie canonique (p50, p65 et/ou c-Rel) ou alternative (p52, RelB).¹⁷² Dans la voie canonique, le complexe

I κ B kinase (IKK) comprenant IKK α et IKK β est recruté et activé. Le complexe IKK va alors dissocier l'association I κ B-NF- κ B en phosphorylant et dégradant I κ B. NF- κ B migre alors dans le noyau et active la transcription de ses gènes cibles. La voie alternative implique seulement des homodimères d'IKK α . Plusieurs inhibiteurs d'IKK β ont été étudiés dans le MM : ils engendrent l'apoptose et l'arrêt de la croissance des cellules de MM en induisant des protéines pro-apoptotiques et caspase 3. ^{173,174}

I.5.3 Mécanisme de l'ostéolyse :

Les interactions intercellulaires entre les CSMO et les cellules MM induisent la libération de cytokines (IL-1 β , IL-3, IL-6, IL-11) et la sécrétion de facteurs pro-ostéoclastogènes tels que le TNF- α , CCL-3, SDF-1 α et l'annexine II dans le microenvironnement de la moelle osseuse. Ces cytokines favorisent une augmentation de l'activité des ostéoclastes et inhibent l'ostéoblastogenèse. La signalisation NOTCH favorisant la production de RANKL. Les cellules MM améliorent également l'apoptose des ostéocytes qui libèrent également RANKL. RANKL se lie directement à RANK sur les précurseurs des ostéoclastes et favorise l'ostéoclastogenèse. Syndecan-1 sur les cellules MM se lie et inactive OPG, le récepteur soluble RANKL. De plus, les cellules MM produisent des facteurs solubles qui inhibent l'ostéoblastogenèse tels que DKK1, sFRP-2 et la sclérostine. L'activine-A sécrétée par les CSMO empêche également la production d'ostéoblastes, tout en activant les ostéoclastes. Toutes ces interactions entraînent une augmentation de l'activité des ostéoclastes, une diminution de la fonction des ostéoblastes, une augmentation de la résorption osseuse, la destruction osseuse et le développement de lésions ostéolytiques et / ou des fractures pathologiques. ¹⁷⁵

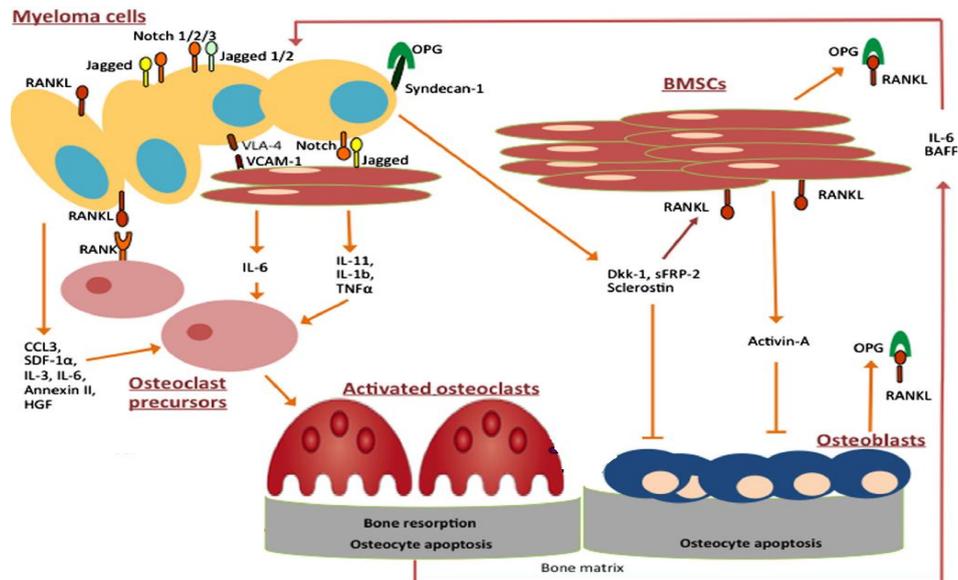


Figure 10: Mécanisme de l'ostéolyse au cours de myélome multiple. ¹⁷⁵

I.5.4 Conséquences physiopathologiques :

La prolifération non contrôlée des cellules myélomateuses a des conséquences diverses.

Les principales conséquences physiopathologiques engendrées par le processus tumoral sont les suivantes ¹⁷⁶:

- Atteintes osseuses : lésions ostéolytiques isolées ou multiples, ostéoporose diffuse (ostéopénie).
- Signes liés à la destruction osseuse : hypercalcémie, hypercalciurie, fracture osseuse, diminution de taille (tassements vertébraux).
- Atteintes extra-médullaires (Rares) : atteinte des tissus mous, le plus souvent au niveau ORL (la tête, le cou), mais également hépatique, rénal ou d'autres tissus mous.
- Sang périphérique : anémie, anomalies de la coagulation leucopénie, thrombopénie, leucémie à plasmocytes, lymphocytes B monoclonaux circulants.
- Protéines plasmatiques : hyperprotéïnémie, hypervolémie, immunoglobulines monoclonales (IgG, IgD, IgA, IgM, IgE ou chaînes légères), amyloïdose, hyponatrémie (trou anionique diminué), élévation de la β 2-microglobuline sérique, hypoalbuminémie, augmentation des taux sériques d'IL-6 et de CRP.
- Anomalies Rénales : protéinurie, cylindre myélomateux, dysfonctionnement tubulaire avec acidose, hyperurémie (insuffisance rénale).

I.6 Manifestation clinique :

Les principaux signes et symptômes cliniques liées au MM sont les douleurs osseuses, accompagnées ou non de fractures pathologiques ainsi que la fatigue, l'anémie, les infections, l'atteinte rénale et l'amylose secondaire.^{177.178}

I.6.1 L'atteinte osseuse :

L'atteinte osseuse est une manifestation très fréquente au cours du MM, Elle peut être représentée par des lésions ostéolytiques diffuses, ou localisées appelées plasmocytomes ou par la présence d'ostéoporose,¹⁷⁷ Jusqu'à 90 % des patients atteints de MM au moment du diagnostic et presque tous au cours de la maladie présentent des lésions osseuses et ressentent des douleurs souvent persistantes, d'aggravation progressive, résistant aux antalgiques usuels, insomniantes, pouvant motiver les patients vers une consultation médicale ^{179,68}.et environ 60 % des patients développent des fractures pathologiques dans des sites squelettiques , tels que les vertèbres (49 %), le crâne (35 %), le bassin (34 %) et les côtes (33 %), l'atteinte osseuse est la principale cause de morbidité et de mortalité chez les patients atteints de MM⁷, elle est causée par une infiltration plasmocytaire dans la moelle osseuse, et une augmentation de la résorption ostéoclastique, et d'une inhibition de la fonction reconstructrice osseuse des ostéoblastes ⁷ ces phénomènes peuvent entraîner une diminution du tissu osseux (ostéoporose) et provoquer des trous dans les os et les vertèbres L'os étant moins stable, le risque de fracture augmente. Une fracture spontanée de la colonne vertébrale constitue une urgence absolue. Dans le pire des cas, elle peut entraîner une paraplégie. Parfois, il est nécessaire de stabiliser les vertèbres au moyen d'une intervention chirurgicale La destruction du tissu osseux libère du calcium. Un taux de calcium trop élevé (hypercalcémie) peut entraîner des lésions rénales. Il peut également provoquer une déshydratation, de la constipation, des nausées et des vomissements, des troubles de la conscience et des états confusionnels.le MM peut se compliquer a une compressions neurologiques, médullaires, radiculaires ou tronculaires, secondaires à un tassement vertébral, une épидurite ou un plasmocytome.¹⁸⁰

Complication de l'atteinte osseuse :

L'atteinte neurologique :

l'atteinte neurologique majeure dans le MM reste l'atteinte médullaire centrale, le plus souvent par compression liée à une fracture vertébrale mais aussi à une épидurite tumorale ou un plasmocytome. La symptomatologie d'apparition brutale se manifeste par un syndrome rachidien, un syndrome lésionnel avec radiculalgie et d'un syndrome sous-lésionnel (syndrome pyramidal, troubles sensitifs et troubles sphinctériens).¹⁸⁰ La compression

médullaire constitue une urgence médicale nécessitant un traitement dans les 24 premières heures.⁶⁸

Les atteintes du nerf périphérique ne sont pas à négliger du fait de leur fréquence élevée, de la morbidité qu'elles impliquent et de leur caractère parfois irréversible¹⁸¹. Le plus fréquemment, il s'agit d'une polyneuropathie sensitive plus ou moins associée à des douleurs de type neuropathiques. Les polyneuropathies iatrogènes sont les plus fréquentes. Les agents immunomodulateurs de première classe et les inhibiteurs du protéasome (thalidomide et bortézomib) sont souvent impliqués et peuvent provoquer une neuropathie sensorimotrice et autonome.¹⁷⁸ D'autres causes de neuropathies périphériques, cette fois liées à la dysglobulinémie, doivent être évoquées, notamment une amylose AL, une activité cryoglobulinémique ou anticorps anti-nerf de l'immunoglobuline monoclonale. Enfin il est possible d'observer des neuropathies périphériques d'origine métabolique dans le cadre d'une insuffisance rénale chronique.¹⁸⁰

Dans 30 % des cas Les os maxillaires et mandibulaires peuvent être affectés⁶, Les signes et les symptômes buccaux des patients présentant le MM sont caractérisés par des douleurs, des saignements, une dysphagie, des paresthésies,¹⁷⁷ une enflure, une mobilité ou une migration dentaire. les lésions de la mâchoire au cours du MM surviennent plus fréquemment à la mandibule qu'au maxillaire, en particulier dans la région postérieure aux prémolaires et à l'angle de la mandibule. ⁶ Les dentistes doivent être conscients des signes cliniques et d'imagerie du MM dans les mâchoires, afin qu'un diagnostic précoce puisse être fait et que les patients soient orientés vers un traitement.¹⁷⁷

I.6.2 L'atteinte rénale :

L'atteinte rénale est une affection redoutable au cours du MM, Elle se présente sous différentes formes : une infection urinaire, une hypercalcémie, une hyperuricémie, une protéinurie de Bence-Jones ou un syndrome de Fanconi,^{182.183} Toutes ces manifestations peuvent aboutir à une insuffisance rénale, conditionnant également l'évolution de la maladie et le pronostic vital du patient.¹⁸⁴ Dans la littérature, les études s'accordent à affirmer l'effet délétère du myélome sur la fonction rénale.¹⁸⁵ le principal facteur incriminé étant le dépôt de chaînes légères au niveau des tubes rénaux.¹⁸⁴ Chez les individus en bonne santé, les chaînes légères sont filtrées au niveau du glomérule et réabsorbées au niveau des tubes proximaux. Dans le myélome multiple, la capacité de réabsorption est dépassée, ce qui est la cause de l'accumulation des chaînes légères dans le segment distal du néphron où les chaînes légères peuvent se combiner avec la glycoprotéine urinaire de Tamm-Horsfall (également connue sous le nom d'uromoduline) et précipiter pour former des plâtres obstruant, entraînant une insuffisance rénale. La quantité de chaînes légères libres n'est pas directement liée à

l'apparition d'une insuffisance rénale, ce qui indique que les différences entre les types de chaînes légères peuvent contribuer à provoquer cette insuffisance.¹¹

Les atteintes rénales les plus fréquentes au cours du myélome sont la tubulopathie myélomateuse, la maladie à dépôts de chaînes légères et l'amylose rénale. La tubulopathie myélomateuse est secondaire à la précipitation des chaînes légères d'immunoglobuline dans la lumière des tubules rénaux, principalement les chaînes légères kappa ou lambda.¹⁸⁵

Plus de 70 % des maladies à dépôts de chaînes légères se développent au cours du myélome multiple, les autres 30 % étant causées par d'autres affections.¹⁸⁴

Environ 15 % des patients atteints du MM développent une amylose dont les complications incluent l'insuffisance cardiaque, l'insuffisance rénale et les neuropathies, et majorent le risque de toxicité liée au traitement par chimiothérapie à base d'anthracyclines, stéroïdes ou thalidomide.⁶⁸ L'amylose rénale se caractérise par la déposition de structures fibrillaires correspondant aux fragments N-terminal des régions variables des chaînes légères, type lambda dans 80 % des cas.¹⁸⁶

Le syndrome de Fanconi est une complications rares du myélome, qui révèle souvent la maladie ou la précède de plusieurs années. Le syndrome de Fanconi est dû à un défaut de réabsorption des tubules proximaux avec lyse incomplète des chaînes légères qui se retrouvent au niveau de ces tubules sous forme de cristaux, altérant ainsi les filtres tubulaires. le plus souvent sont dus aux chaînes légères kappa, dans le compartiment endolysosomal des cellules tubulaires proximales. Sur le plan clinique, le syndrome de Fanconi se manifeste à un âge adulte par des douleurs osseuses, une glycosurie normoglycémique, une protéinurie et une hypophosphatémie.¹⁸⁴

I.6.3 Les infections récidivantes :

Le risque d'infection est accru dans le MM en raison de la pathologie elle-même

ou des thérapeutiques utilisées. Les patients atteints de MM présentent un déficit dans l'efficacité des cellules B avec hypogammabulinémie et également un défaut dans l'immunité cellulaire (cellules T). L'infection est présente au cours du diagnostic chez environ 10 % des patients,⁶⁸ Les infections les plus courantes sont la pneumonie et les infections des voies urinaires, principalement causées par des organismes tels que *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* et *Escherichia coli*.¹⁷

I.6.4 L'anémie :

L'anémie, souvent associée à une sensation de faiblesse ou de fatigue, est retrouvée chez

environ deux tiers des patients au moment du diagnostic L'anémie est alors normochrome et normocytaire.⁶⁸ peu ou pas régénérative. et s'explique principalement par une diminution de la production érythrocytaire liée à l'infiltration plasmocytaire de la moelle osseuse et la présence des cytokines du micro environnement inhibitrice de l'érythropoïèse (action du TNF et de l'IL1) explique d'une part cette anémie. Le syndrome inflammatoire et l'insuffisance rénale avec baisse du taux plasmatique de l'érythropoïétine contribue aussi à l'anémie. Le taux d'hémoglobine se situe le plus souvent vers 10 g/dl. La fatigue est donc un symptôme classique du myélome multiple. En 2002 Silvestri et al ont décrit le mécanisme principal d'altération de l'érythropoïèse dans le myélome, le contact direct entre érythroblastes immatures et plasmocytes malins par l'intermédiaire des molécules Fas-L et Trail entraîne une cytotoxicité sur ces précurseurs de la lignée rouge, une inhibition de leur maturation et une apoptose.¹⁸⁷

I.6.5. Syndrome d'hyperviscosité :

Un syndrome d'hyperviscosité peut se développer chez des patients avec des taux de Protéines monoclonales sériques élevés. Il peut être responsable de troubles de la vision, de manifestations neurologiques ainsi que de troubles hémorragiques.⁶⁸

I.7 Diagnostic et exploration :

I.7.1 Exploration biologique

I.7.1.1 Exploration immunologique :

I.7.1.1.1 Analyse des protéines sériques :

L'étude des protéines sériques fournit des informations, non seulement sur le composant monoclonal (CM), mais aussi sur la production des Ig polyclonales, ainsi que sur l'albuminémie,¹⁸⁸

I.7.1.1.1.1 Électrophorèse des protéines sériques et urinaires :

L'électrophorèse des protéines sériques (EPS) est une méthode d'analyse qui repose sur le fait que des particules chargées électriquement se déplacent lorsqu'elles sont soumises à l'action d'un champ électrique. Cette technique permet donc de séparer des molécules chargées contenues en fonction de leurs caractéristiques physicochimiques propres (mobilité électrophorétique, taille, masse) et des caractéristiques du milieu dans lequel se déroule la séparation (solide ou liquide, pH, force ionique, électroendosmose).¹⁸⁹

L'EPS est une analyse qualitative et quantitative, qui reste un examen d'actualité, rapide et facile à réaliser.¹⁹⁰

Différentes fractions protéiques sont identifiées selon leur vitesse de migration et leur charge : albumine, α_1 -globulines, α_2 -globulines, β_1 -globulines, β_2 -globulines et γ -globulines. L'existence d'un pic homogène, élevé, à base étroite, en général au niveau des gammaglobulines (d'où le terme usuel de « gammopathie monoclonale »), révèle la prolifération monoclonale de cellules B (**Figure 11**). Le caractère monoclonal d'une immunoglobuline sera démontré à l'immunofixation.¹⁹¹

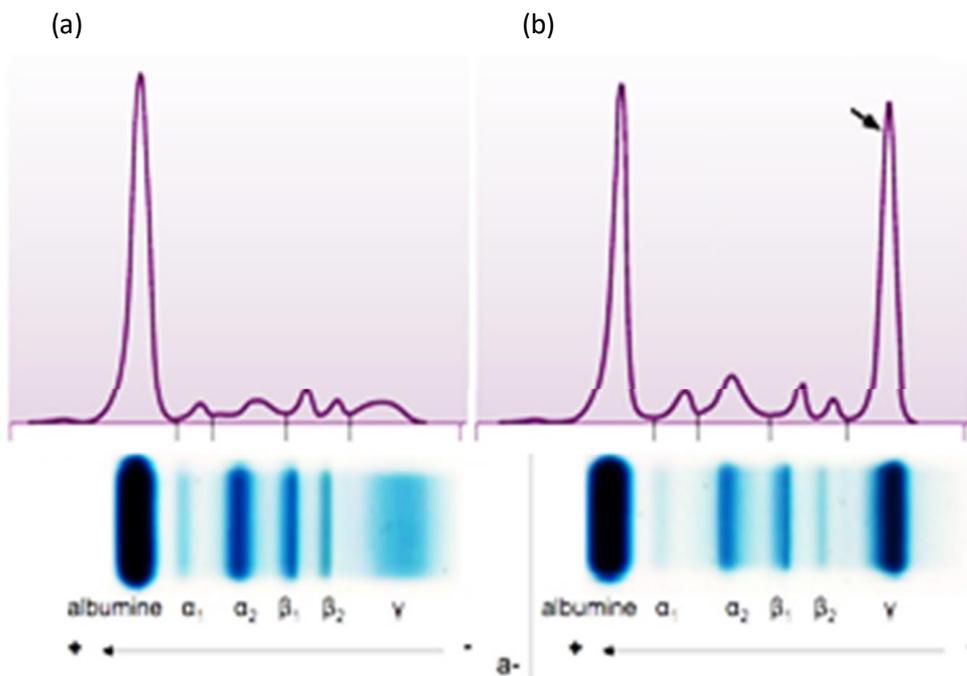


Figure 11: Electrophorèses des protéines sériques

(a) Profil normal (b) Profil gammopathie monoclonale

I.7.1.1.2 Immunofixation des protéines sériques :

L'immunofixation des protéines sériques est une technique immunochimique qualitative connue depuis 1969, cet examen est utilisé pour la révélation et l'identification des immunoglobulines monoclonales dans le sérum¹⁹².

L'homogénéité structurale des molécules constituant l'immunoglobuline monoclonale implique une homogénéité de charge électrique, d'où une mobilité électrophorétique étroite propre à chaque immunoglobuline monoclonale. Cette caractéristique biochimique est à la base des différentes techniques actuellement utilisées pour distinguer l'immunoglobuline monoclonale des immunoglobulines polyclonales normales. La découverte d'une immunoglobuline monoclonale n'est pas synonyme de malignité certaine¹⁹².

Le principe :

Lors de la réalisation de l'immunofixation, des réactifs spécifiques appelés **antisérums**, sont utilisés. Chacun de ces antisérums réagit avec un type particulier de chaînes lourdes ou de chaînes légères. Les protéines monoclonales réagissent habituellement avec un type d'antisérum anti-chaîne lourde et un type d'anti-chaîne légère. Certains plasmocytes peuvent produire uniquement des chaînes légères libres ; dans ce cas, la protéine monoclonale réagira uniquement avec l'un ou l'autre antisérum des deux types de chaînes légères, C'est une technique d'immunoprécipitation en gel ; sur les gels sont prédéfinies des pistes de migration électrophorétiques sur lesquelles sont déposés les échantillons plus au moins dilués. Après séparation électrophorétique des constituants du sérum ; les différentes pistes sont incubées en présence d'antisérum spécifique. L'Ig lorsqu'elle est présente est immunoprécipitée dans le gel (**Figure 12**). Après lavage ; l'application d'un colorant des protéines permet de visualiser la réaction, L'immunofixation est une technique dont l'interprétation est simple et facile, cependant des difficultés liées à des paramètres techniques ou au prélèvement existent. Il est plus que nécessaire pour les laboratoires qui utilisent cette technique en routine de mettre en place un protocole standard et simple pour éviter la répétition des tests coûteux. ¹⁹²

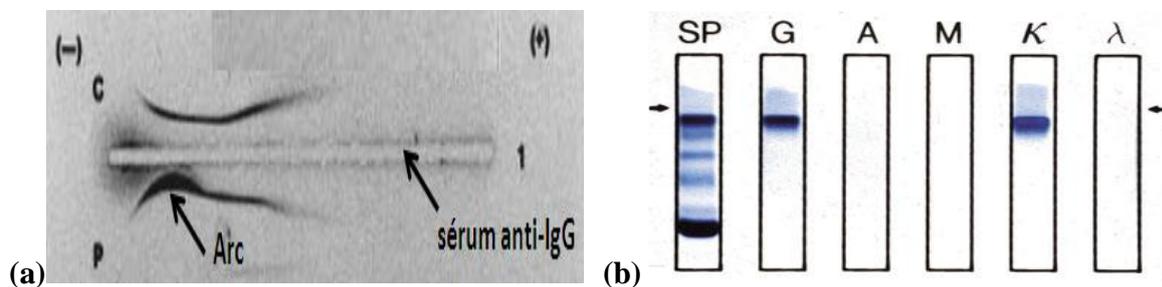


Figure 12: Immunoélectrophorèse (a) et immunofixation (b) sérique.

I.7.1.1.1.3 Dosage des Ig sériques :

Le dosage pondéral des Ig, par néphélométrie LASER, permet d'apprécier l'éventuelle immunodépression, qui est observées dans 90% des cas, Il ne peut pas se substituer à l'EPS pour la quantification du CM. ¹⁹³

I.7.1.1.2 Dosage des Free Light Chain (FLC) :

Les chaînes légères d'immunoglobulines sont de deux types ,kappa et lambda ,chacune étant constituée d'une seule chaîne polypeptidique d'environ 220 acides aminés ce qui correspond à une masse moléculaire 22.5 kD. Chez un individu sain, la production de chaînes légères par les plasmocytes de la moelle osseuse est d'environ 500 mg/j. Les chaînes légères sont produites en excès d'environ 40% par rapport aux chaînes lourdes afin de permettre une

conformation correcte des immunoglobulines complètes. Des CLL de natures polyclonale sont ainsi présentes à de faibles concentrations dans le sérum de sujets sains. La production des chaînes kappa est deux fois plus importantes que celle des chaînes lambda.¹⁹⁴

Les deux types de chaînes légères, sont structurellement hétérogènes, κ étant principalement monomère et λ dimère. Les concentrations de FLC sériques dépendent de l'équilibre entre production et clairance rénale. Ils sont rapidement éliminés par les glomérules avant d'être réabsorbé et catabolisé dans les tubules proximaux. En temps normal peu de protéines sont présentes dans l'urine en raison de l'énorme capacité de réabsorption tubulaire. FLC urinaire, également connue sous le nom de protéine de Bence-Jones (BJP), représente donc une protéinurie de débordement qui survient lorsqu'une surproduction de FLC submerge les reins capacité de réabsorption tubulaire¹⁹⁵.

Le dosage spécifique des FLC sériques par turbidimétrie, n'a été commercialement disponible qu'en 2001. Ce test, (*Freelite*®, *The Binding Site*®), est basé sur l'utilisation d'anticorps qui réagissent uniquement avec les épitopes accessibles quand les chaînes légères sont libres de la chaîne lourde, Le dosage des FLC est plus sensible (10 - 40 mg/L) que l'immunofixation (150 mg/L), L'IMWG recommande le dosage sérique des FLC, comme une alternative à l'analyse de la PBJ, lors du dépistage des gammopathies monoclonales, et de façon conjointe à l'EPPS/IF.

Dans le cadre du suivi du MM, ce test ne peut pas remplacer l'EPPS, exception faite chez les patients pauci ou oligo-sécrétants, ainsi que deux tiers des patients dits «non sécrétant»¹⁹⁶.

Le calcul du rapport κ/λ confirme la clonalité, où l'expansion monoclonale d'un seul type de FLC en donnant un rapport anormal.^{195,197}

En revanche, lors d'une production polyclonale des FLC, comme on le voit dans l'infection, on observe une augmentation à la fois des deux types des FLC et donc un rapport normal. Bien que κ soit produit deux fois plus que λ , étant monomérique, il est éliminé beaucoup plus rapidement, ce qui entraîne un rapport sérique normal $\kappa:\lambda$ d'environ 0,55 (0,26-1,65) et les deux ayant des demi-vies courtes de 2-3 h et 5-6 h pour κ et λ respectivement^{195,198}.

Le test FLC sérique est particulièrement utile chez les patients qui manquent d'une protéine M mesurable, à condition que le rapport FLC soit anormal et le niveau de FLC impliqué est ≥ 100 mg/L.¹⁹⁶

Électrophorèse des protéines urinaires est recommandé au moins une fois tous les 3 à 6 mois, de suivre les taux de protéine M dans l'urine ainsi que pour détecter d'autres complications rénales pouvant entraîner une albuminurie¹⁹⁹.

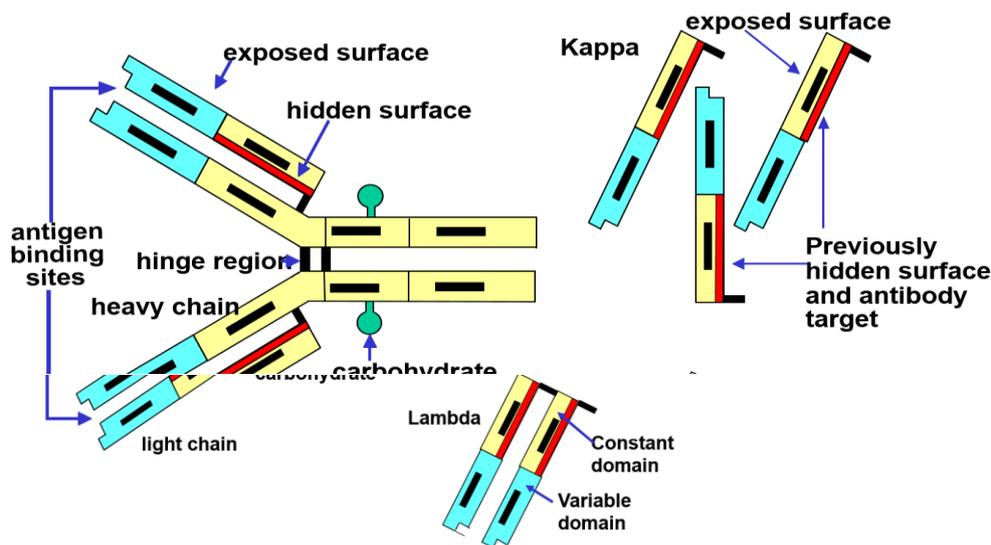


Figure 13: Principe du dosage des chaînes légères libres sériques.

I.7.1.1.3 autres dosages immunochimiques :

I.7.1.1.3.1 β 2-microglobuline sérique :

La β 2-microglobuline (B2m) sérique est un paramètre biologique important dans le MM.

C'est un indicateur sur la prolifération lymphoplasmocytaire, et reflète l'importance de la masse tumorale. Son taux doit être interprétée en fonction de l'état de la fonction rénale²⁰⁰.

La B2m est un facteur pronostic qui constitue avec l'albumine, les deux paramètres de la classification ISS (*International Staging System*). C'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 a un rôle très important dans les défenses immunitaires et dans la prévention contre l'apparition des cellules cancéreuses. La β 2m est présente dans de nombreux liquides biologiques dont le sang, les urines, le liquide céphalo-rachidien (LCR) et les dialysats²⁰¹.

Le seuil de signification pronostic de ce polypeptide varie selon les publications, soit 4 ou 6 mg/l. La valeur initiale reste valide pendant deux ans, puis elle perd de son pouvoir

pronostique. Elle est filtrée par les glomérules rénaux, réabsorbée et catabolisée au sein des cellules des tubes contournés proximaux.²⁰²

La β_2m est considérée comme un marqueur de première intention dans le myélome multiple et les lymphopathies B malignes. Son dosage est utilisé dans le pronostic et la surveillance thérapeutique.²⁰¹

I.7.1.1.3.2 Protéine C réactive (CRP)

La CRP est un marqueur de l'activité du MM. Elle reflète le taux d'IL-6, produite par le microenvironnement tumoral et par les plasmocytes, Ce marqueur n'est pas spécifique du MM, car la CRP est une protéine de la phase aiguë de l'inflammation, elle peut être augmentée lors d'autres affections.²⁰³

I.7.1.1.3.3 Analyse des protéines urinaires

Les urines des 24 heures sont nécessaires pour la détermination de la quantité totale de protéine excrétée par jour, Une protéinurie importante, souvent $>1g/24h$ (normale $<150mg/24h$) traduit l'existence d'un passage de CLL monoclonales dans les urines désignée par Protéine de *Bence Jones* (PBJ). Elle est complétée, par une analyse qualitative par électrophorèse des protéines urinaires (EPPU), Dans le diagnostic du MM à CL, la recherche de PBJ par EPPU est capitale, car le plus souvent, il n'existe pas d'anomalie à l'EPPSL'IEP ou l'IF urinaire, identifient la nature de la chaîne légère, associée ou non à un passage de l'Ig entière, caractérisant le type d'atteinte rénale.¹⁹¹

I.7.1.2 Exploration biochimique :

I.7.1.2.1 Créatininémie :

L'atteinte de la fonction rénale dans le MM est évoquée devant une clearance à la créatinine $<40 mL/min$, et une augmentation de la créatininémie $>175 \mu mol/L$ ($>20 mg/L$). Elle s'observe dans 20% des cas au diagnostic, et 40% des formes évoluées

I.7.1.2.2 Paramètres métaboliques :

Les perturbations du métabolisme phosphocalcique sont les signes d'une perturbation du remodelage osseux. On peut observer, dans 10% à 30% des cas, une hypercalcémie ($>110 mg/L$, $>2,75 mmol/L$), ou une hyperuricémie ($>70 mg/L$, $>420 \mu mol/L$) dans 20% des cas, Une pseudohyponatrémie peut exister dans les cas d'une forte concentration de l'Ig monoclonale, qui est l'anomalie la plus décrite parmi les troubles électrolytiques. Elle est due à l'augmentation de la viscosité et à l'occupation d'un volume du plasma par une large

proportion de la protéine monoclonale. Ce phénomène est aussi retrouvé avec le potassium mais généralement même si son niveau chute, il reste dans les limites de la référence.²⁰⁴

I.7.1.2.3 Lactate déshydrogénases (LDH) :

L'augmentation du taux des LDH est un signe du caractère prolifératif de la pathologie tumorale en général. Les LDH sont augmentés (>150UI/ml), chez 15% à 20% des patients atteints de MM.^{205.206}

I.7.1.3 Exploration hématologique :^{207.208}

I.7.1.3.1 Vitesse de sédimentation globulaire :

L'accélération de la VS reflète un déséquilibre protidique. Il s'agit d'un examen d'orientation, simple peu coûteux mais non spécifique, qui peut être modifiée en présence d'un syndrome inflammatoire, d'une hypergammaglobulinémie polyclonale ou en présence d'une anémie.

Dans 85% des cas de MM, la VS est accélérée (>20 mm/1erh et souvent >100 mm), et il peut être normal dans 15% des cas de MM (MM à CL ou non sécrétant).

I.7.1.3.2 Hémogramme :

L'anomalie la plus constante de l'hémogramme est l'anémie, qui est souvent multifactorielle due à une prolifération plasmocytaire, inhibition de l'érythropoïèse sous l'action des cytokines (TNF α , l'IL-1 β), déficit en érythropoïétine (insuffisance rénale), hémodilution (hyperprotidémie) ou apoptose des progéniteurs érythroïdes. C'est une anémie souvent normocytaire, normochrome, arégénérative, <12 g/dL dans 70% des cas au diagnostic, et <8 g/dL dans 10% des cas selon les études. La leuconéutropénie, et la thrombopénie sont plus rares au diagnostic, 5% des cas, et plus fréquente en phase tardive de la maladie

Au diagnostic, il est rare de constater, avec les techniques de routines, une plasmocytose sanguine (5% cas de MM). Une plasmocytose >2000 e/ml définit une leucémie à plasmocytes. Le frottis sanguin coloré au MGG met en évidence des globules rouges en rouleaux. Ce phénomène, très évocateur de dysglobulinémie, est retrouvé dans plus de 60% des cas de MM

I.7.1.3.3 Myélogramme :

Le myélogramme est indispensable pour le diagnostic, car la prolifération plasmocytaire intéresse la MO. Lors de la ponction, l'os (sternum, os iliaque) peut paraître mou, réalisant l'aspect de « sucre mouille ». Après aspiration, étalement sur lame et coloration au MGG, l'analyse est faite au microscope optique. La MO est de richesse variable, et l'infiltration médullaire est supérieure à 10%, atteignant parfois 90% . Dans certains cas, on a recours à une PBO (biopsie osseuse).

I.7.1.3.4 Médullogramme et biopsie ostéo-médullaire :

Une étude de la moelle est essentielle pour le diagnostic. Les cellules monoclonales plasmocytaires sont généralement à un taux supérieur à 10 % (figure 1). La médiane est évaluée à 50%.¹⁹¹ Dans le cas où l'on retrouve une infiltration plasmocytaire $\leq 10\%$ avec un tableau

clinique très évocateur d'un MM, il convient de refaire un médullogramme ou une BOM au niveau d'un autre site, ceci en raison d'une infiltration plasmocytaire qui peut-être hétérogène. Les plasmocytes peuvent être pléomorphes ou peuvent perdre leur caractéristiques plasmocytaires. Différentes formes cytologiques peuvent être présentes : plasmoblastes (cellules immatures), cellules de Mott, cellules en flammèche.²⁰⁹

I.7.1.3.3.1. Autres lignées cellulaires :

Les autres lignées cellulaires peuvent être diminuées en fonction de l'importance de l'envahissement plasmocytaire. Un syndrome myélodysplasique vrai, peut être associé à un MM au diagnostic, dans 1 à 2% des cas.²¹⁰

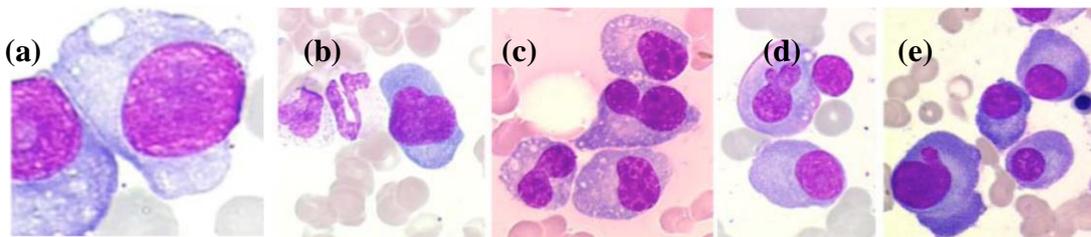


Figure 14: Anomalies nucléaires des plasmocytes (frottis médullaires colorés au MGG).

c- Aspect normal. b- Aspect monocytoïde. Aspect en haltères. d- Plurilobulation. e- Bourgeonnement

I.7.2 Exploration radiologiques :

L'imagerie est souvent réalisée devant la survenue de complications pouvant être révélatrices de cette maladie. Dans la mesure où la prolifération plasmocytaire maligne caractérisant cette maladie peut toucher l'ensemble du squelette osseux à différents degrés, il convient de réaliser un bilan osseux complet qu'il soit possible, Tout patient suspect de MM doit avoir un bilan radiologique osseux, la radiologie conventionnelle restant la référence. Le bilan comprend des clichés du crâne, bassin, thorax...etc (**Figure 15**). Une douleur osseuse brutale justifiera à tout moment la réalisation d'une nouvelle radiographie sur le site douloureux. L'Imagerie en Résonance Magnétique nucléaire (IRM) peut être utile.²¹¹



Figure 15: Radiographies standard mettant en évidence des lésions ostéolytiques crâniennes.²¹²

I.7.2.1 Imageie par résonance magnétique :

L'IRM est beaucoup plus sensible que les autres techniques d'imagerie dans la détection des lésions osseuses du myélome.²¹³

L'imagerie par résonance magnétique (IRM) conventionnelle est une imagerie morphologique, classiquement pelvi-rachidienne, de plus en plus souvent corps entier (**Figure 16**). Elle permet d'évaluer l'infiltration médullaire tumorale, mais contrairement aux radiographies et à la TDM (Tomodensitométrie), pas les destructions osseuses. L'IRM doit être impérativement réalisée en cas de plasmocytome solitaire et de MM latent asymptomatique: s'il existe plus d'une lésion focale (> 5 mm), ils doivent être considérés comme à haut risque de progression et nécessitent une chimiothérapie.²¹⁴

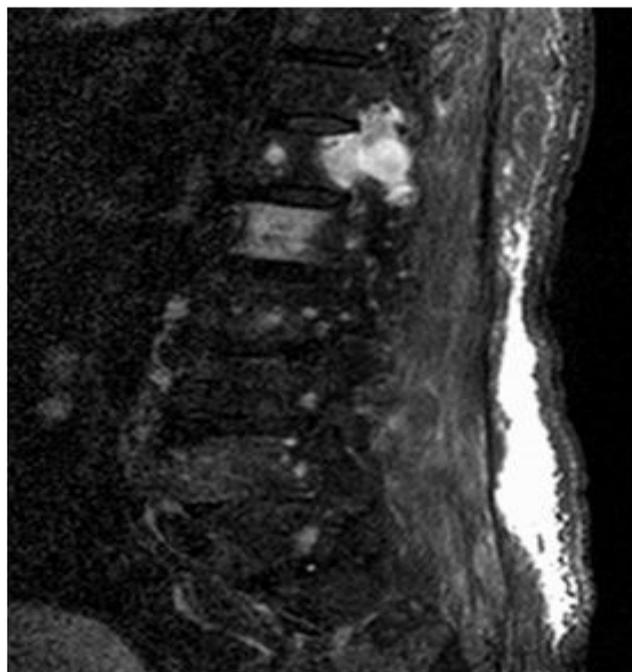


Figure 16: IRM lombaire–coupes sagittale : lésion de l'arc postérieur. ²¹⁴

I.7.2.2 Scanner ou tomодensitométrie :

La tomодensitométrie (TDM) apporte des informations utiles dans l'évaluation des lésions osseuses de l'hémopathie maligne. Cette technique est plus sensible que le bilan radiographique standard et beaucoup plus confortable puisque le patient est allongé sur un matelas sans manipulation.²¹⁵ Avec une sensibilité nettement supérieure aux radiographies, la tomодensitométrie (TDM) montre les destructions osseuses liées au MM.²¹⁴

Critères diagnostiques :

Le groupe de travail international sur le myélome (IMWG) a défini MM en 2003, puis a légèrement affiné les critères en 2010,

MM a été défini comme la présence d'atteintes d'organes cibles, « CRAB » parallèlement à la présence d'un pic M et/ou de plasmocytose médullaire .

Les critères diagnostiques ont fait l'objet d'une révision récente (2014). Selon cette dernière version , la définition du MM, repose sur la présence d'une plasmocytose médullaire clonale >10 % (ou plasmocytome osseux ou extramédullaire affirmé par biopsie et au moins un des évènements suivants définissant le myélome :

- Atteinte pouvant être attribuée à la prolifération plasmocytaire (critères dits CRAB, acronyme pour Calcemia-Renal-Anemia- Bone) :
 1. hypercalcémie : calcium sérique > 0,25 mmol/L (> 1 mg/ dL) au-dessus de la limite supérieure de la normale ou > 2,75 mmol/L (> 11 mg/dL),
 2. insuffisance rénale : clairance de la créatinine < 40 mL/min ou créatinine sérique > 177 mmol/L (> 2 mg/dL),
 3. anémie : hémoglobine < 10 g/dL ou > 2 g/dL sous la limite inférieure de la normale,
 4. lésions osseuses : au moins une lésion ostéolytique présente sur les radiographies du squelette, le Scanner ou TEP (tomographie à émission de positons)-Scanner
- Au moins un des biomarqueurs suivants de malignité :
 1. pourcentage de plasmocytes médullaires clonaux > 60 % (par cytométrie en flux, immunohistochimie ou immunofluorescence)
 2. ratio de CLL (CLL impliquée/CLL non impliquée) > 100 (la chaîne légère libre impliquée devant être > 100 mg/L),
 3. au moins une lésion focale à l'IRM ≥ 5 mm

Chacun de ces nouveaux marqueurs a été associé à un risque $\geq 80\%$ de développement des lésions organiques du myélome multiple dans les 2 ans qui suivent. Le Traitement précoce de

ces patients (même en absence des critères de CRAB) permet d'améliorer leurs survie globale.^{2,216}

I.8 Diagnostic différentiel : ^{62.2}

I.8.1 Gammopathie monoclonale non IgM de signification indéterminée (MGUS):

se présentant comme un clone plasmocytaire de faible quantité et non évolutif.

Selon l'IMWG; les trois critères suivant doivent être remplis :

- Protéine monoclonale sérique (type non IgM) < 3 g/dL
- Cellules plasmatiques clonales de la moelle osseuse < 10 %
- Absence de lésions des organes cibles telles que l'hypercalcémie, l'insuffisance rénale, l'anémie et l'os lésions (CRAB) qui peuvent être attribuées au trouble prolifératif des plasmocytes.

I.8.2 MM indolent :

Selon l'IMWG, les deux critères suivant doivent être remplis :

- Protéine monoclonale sérique (IgG ou IgA) ≥ 3 g/dL, ou protéine monoclonale urinaire ≥ 500 mg par 24 h
- et/ou plasmocytes clonaux de la moelle osseuse 10-60 %
- Absence d'événements définissant le myélome (MDE) ou d'amylose.

I.8.3 Gammopathie monoclonale IgM de signification indéterminée (IgM MGUS) :

Selon IMWG, les trois critères suivant doivent être remplis :

- Protéine monoclonale IgM sérique <3 g/dL
- Infiltration lymphoplasmocytaire de la moelle osseuse < 10 %
- Aucun signe d'anémie, de symptômes constitutionnels, d'hyperviscosité, de lymphadénopathie ou de hépatosplénomégalie pouvant être attribuée au trouble lymphoprolifératif sous-jacent.

I.8.4 Chaîne légère MGUS :

Selon IMWG, tous les critères suivant doivent être remplis :

- Rapport FLC anormal (<0,26 ou >1,65)
- Augmentation du niveau de la chaîne légère impliquée appropriée (augmentation du kappa FLC chez les patients avec un ratio > 1,65 et augmentation de la lambda FLC chez les patients avec un ratio <0,26)
- Aucune expression de chaîne lourde d'immunoglobuline lors de l'immunofixation

- Absence de lésions des organes cibles pouvant être attribuées au trouble de la prolifération des plasmocytes
- Cellules plasmatiques clonales de la moelle osseuse < 10 %
- Protéine monoclonale urinaire < 500 mg/24 h.

I.8.5 Plasmocytome solitaire :

Selon IWMG, les quatre critères suivant doivent être remplis :

- Lésion solitaire prouvée par biopsie des os ou des tissus mous avec preuve de plasmocytes clonaux
- Moelle osseuse normale sans signe de plasmocytes clonaux
- Examen squelettique normal et IRM (ou CT) de la colonne vertébrale et du bassin (sauf pour la lésion solitaire primaire)
- Absence de lésions des organes cibles telles que l'hypercalcémie, l'insuffisance rénale, l'anémie ou les lésions osseuses (CRAB) qui peut être attribué à un trouble de la prolifération des cellules lymphoplasmiques.

I.8.6 Plasmocytome solitaire avec un minimum atteinte de la moelle :

Selon IMWG :

Les quatre critères doivent être remplis

- Lésion solitaire prouvée par biopsie des os ou des tissus mous avec preuve de plasmocytes clonaux
- Cellules plasmatiques clonales de la moelle osseuse < 10 %
- Examen squelettique normal et IRM (ou CT) de la colonne vertébrale et du bassin (sauf pour la lésion solitaire primaire)
- Absence de lésions des organes cibles telles que l'hypercalcémie, l'insuffisance rénale, l'anémie ou les lésions osseuses (CRAB) qui peut être attribué à un trouble de la prolifération des cellules lymphoplasmiques.²

I.8.7 Lymphome lymphoplasmocytaire ou macroglobulinémie de Waldenström :

Cette pathologie se distingue du myélome multiple par une infiltration lymphoplasmocytaire localisée à la moelle osseuse, aux ganglions lymphatiques et à la rate.

I.9 Suivre et pronostic :

- Durée de survie allant de quelques mois jusqu'à 10 ans ou plus.
- Le pronostic de MM a été évalué au début à l'aide de 2 systèmes de stratifications basés sur la masse tumorales mais qui ont certaines limites:

I.9.1 Durie-Salmon Staging (DSS): non reproductible

Tableau 3: Durie-Salmon Staging (DSS)

| | |
|----------------|--|
| Stade 1 | Tous les éléments suivants: H _g > 100 g/L, IgG < 50 g/L, IgA < 30 g/L Calcium normal Taux d'excrétion de protéine monoclonale urinaire < 4 g/jour Lésions osseuses lytiques |
| Stade 2 | Ne satisfaisant pas ni aux critères 1 ou 2 |
| Stade 3 | Au moins un des éléments suivants: H _g < 85g/L, IgG > 70 g/L, IgA > 30 g/L Calcium > 12g/L Taux d'excrétion de protéine monoclonale urinaire > 12g/jour Lésions osseuses lytiques |
| A | Créatinine < 177 umol/L |
| B | Créatinine > 177 umol/L |

I.9.2 International Staging System (ISS):

plus reproductible mais comprend albumine sérique qui peut être affecté par des facteurs qui ne sont pas spécifiques à la maladie.

Tableau 4: Index pronostique international (ISS)

| Index Pronostique International (ISS, International Staging System des auteurs anglo-saxons) [7] | | |
|---|--|----------------|
| Stade | Définition | Survie médiane |
| I | $\beta 2m < 3,5 \text{ mg/L}$ et Albumine $\geq 35 \text{ g/L}$ | 62 mois |
| II | Ni stade I, ni stade III | 44 mois |
| III | $\beta 2 m \geq 5,5 \text{ mg/L}$ | 29 mois |

1. Une nouvelle version révisée ISS 2015 (RISS) inclut 2 autres paramètres :

- Taux de LDH
- Anomalies chromosomiques (CA) défavorables : recherchées par méthode cytogénétique (FISH) : t(4 ;14),t(14 ;16),del (17p)

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

Cette classification permet d'anticiper la réponse au traitement, et à l'avenir de choisir des stratégies thérapeutiques personnalisées. ²¹⁷

Tableau 5: Index pronostique international révisé

| Index Pronostique International Révisé (R-ISS, Revised International Staging System) [8] | | | |
|--|--|---------------|--------------------|
| | Critères | Fréquence (%) | Survie à 5 ans (%) |
| Stade I | ISS I | 28 | 82 |
| | Absence d'anomalie cytogénétique de haut risque LDH normale | | |
| Stade II | Aucun critère du stade I ou III | 62 | 62 |
| Stade III | ISS III | 10 | 40 |
| | Anomalie cytogénétique de haut risque LDH augmentée | | |

I.10 Prise en charge thérapeutique :

Compte tenu du caractère exceptionnel des cas de guérison, les objectifs du traitement du MM sont de contrôler la maladie, prolonger la survie et améliorer la qualité de vie des patients. L'instauration d'un traitement et le type de traitement sont fonction du stade de MM et des caractéristiques physiopathologiques propres au patient⁶⁸. Les patients qui nécessitent un traitement sont initialement divisés en deux grandes catégories : ceux qui sont suffisamment en forme pour une greffe de cellules souches et ceux qui ne toléreraient pas cette procédure intensive. Les facteurs à prendre en compte lors de l'évaluation de l'aptitude comprennent la fragilité et les statuts de comorbidités médicales. Les scores de fragilité, tels que proposés par le European Myeloma Network, sont utiles pour prendre cette décision.²¹⁸ L'âge avancé en soi est un facteur, mais de nombreuses unités d'hématologie envisageront d'effectuer des greffes autologues chez des patients en bonne santé jusqu'à l'âge de 75 ans, bien que rarement au-delà de cet âge.²¹⁹ Les taux de survie pour le MM sont considérablement améliorés au cours des 15 dernières années²²⁰, Malgré l'amélioration des taux de survie, plus de 80 % des patients ont encore des maladies osseuses exacerbées au cours du traitement.²²¹

Un traitement de support est instauré chez les patients qui présentent déjà des signes de lésions des organes cibles causées par le myélome, comme des lésions osseuses, une insuffisance rénale, une hypercalcémie ou une insuffisance médullaire pour réduire la charge de morbidité à un niveau bas ainsi pour contrôler la maladie, minimiser les complications et améliorer la qualité de vie et l'objectif principal du traitement spécifique est d'obtenir une réponse profonde et durable. La profondeur de la réponse est corrélée à un délai plus long avant la rechute et à la survie globale.²²²

Les médicaments utilisés :

Les principales classes de médicaments utilisées comprennent ; les agents alkylants (melphalan, cyclophosphamide), les corticostéroïdes (dexaméthasone, prednisone), les médicaments immunomodulateurs (thalidomide, lénalidomide, pomalidomide) et les inhibiteurs du protéasome (bortézomib, carfilzomib, ixazomib). Le daratumumab et l'isatuximab sont des anticorps monoclonaux (M) ciblant CD38 et jouent un rôle de plus en plus important dans le traitement du MM. D'autres agents actifs comprennent l'élotuzumab, un anticorps M ciblant l'antigène SLAMF7 ; le panobinostat, un inhibiteur de l'histone désacétylase ; et selinexor, un inhibiteur de l'exportine-1 (XPO1). L'élotuzumab, le panobinostat et le selinexor ne semblent pas avoir d'activité significative en monothérapie, mais semblent exercer leur effet thérapeutique en association avec d'autres médicaments actifs. Les anthracyclines (doxorubicine et doxorubicine liposomale) Ils sont rarement utilisés dans le traitement du MM compte tenu de la disponibilité d'autres agents actifs. Cependant, la doxorubicine est incorporée dans certains régimes combinés pour le MM agressif ou réfractaire.⁴

le traitement du MM symptomatique nouvellement diagnostiqué basé d'abord sur l'éligibilité à la greffe de cellules souches autologues car certains médicaments, tels que le melphalan, peuvent entraver la capacité de collecter des cellules souches,¹¹ En général, l'éligibilité à l'ASCT dépend de l'âge, de l'état de performance et des comorbidités

I.10.1 Traitement des patients éligibles à une intensification thérapeutique :

La démarche thérapeutique comprend différentes phases, à savoir la thérapie d'induction, la greffe de cellules souches et la thérapie de consolidation et l'entretien. Généralement, les patients sont traités avec environ 3-4 cycles de thérapie d'induction avant la récolte de cellules souches. Après la récolte, les patients peuvent soit subir l'ASCT de première ligne ou reprendre le traitement d'induction retardant l'ASCT jusqu'à la première rechute.

I.10.1.1 Traitement d'induction :

Le traitement d'induction comprend généralement une combinaison de trois médicaments de différentes classes , les patients sont traités avec environ 3 à 4 cycles avec le bortézomib, le lénalidomide et la dexaméthasone (VRd) avant le prélèvement de cellules souches.⁴ Si le lénalidomide n'est pas disponible pour une utilisation comme traitement initial ou en présence d'insuffisance rénale aiguë En cas d'échec, d'autres régimes contenant du bortézomib tels que le bortézomib-thalidomide-dexaméthasone (VTd) ou le bortézomib-cyclophosphamide-

dexaméthasone (VCD) peuvent être utilisés à la place du VRd.²²⁰ Le bortézomib est administré par injection sous-cutanée hebdomadaire, le thalidomide est une gélule quotidienne et la dexaméthasone se présente sous forme de comprimés pris chaque semaine.²¹⁹

Après la récolte, les patients peuvent soit subir une greffe de cellules souches autologues (ASCT) de première ligne, soit reprendre le traitement d'induction en retardant l'ASCT jusqu'à la première rechute. Un essai récent de l'Intergroupe Francophone du Myélome a comparé l'ASCT précoce versus retardée chez les patients traités par VRd suivi d'un traitement d'entretien par le lénalidomide. Les patients ont été randomisés pour recevoir soit VRd (3 cycles) suivi d'une ASCT puis VRd consolidation (2 cycles) versus VRd × 8 cycles avec ASCT réservés aux rechutes. Les deux bras ont reçu un traitement d'entretien au lénalidomide pendant 1 an. Une amélioration significative de la survie sans progression (PFS) a été observée comme prévu avec l'ASCT précoce, mais cela ne s'est jusqu'à présent pas traduit en une différence de survie globale (OS).²²³

En général, le régime de dexaméthasone à faible dose (40 mg, une fois par semaine) est préféré dans tous les régimes pour minimiser la toxicité. Dans un essai randomisé, l'approche à faible dose de dexaméthasone était associée à une survie supérieure et à une toxicité significativement plus faible.²²⁴

I.10.1.2 Intensification thérapeutique et l'autogreffe ;

L'IFM a été le premier groupe coopérateur à montrer qu'un traitement intensif avec autogreffe de cellules souches périphériques permettait de prolonger la médiane de survie (environ de 12 mois avec un taux de mortalité de 1 à 2 %) en comparaison à la chimiothérapie conventionnelle chez les patients de moins de 65 ans et en bon état de performance⁶⁸

C'est Après le traitement d'induction, une autogreffe de cellules souches est réalisée. Une greffe autologue est un mécanisme permettant de fournir une chimiothérapie à haute dose le conditionnement de référence reste le melphalan utilisé à la dose de 200 mg/m² pour détruire les cellules malignes. Ce traitement agressif détruit également la fonction normale de la moelle osseuse et laisse le patient pancytopénique et donc à haut risque d'infection opportuniste. Dans la greffe autologue, les cellules souches du patient sont récoltées avant l'administration de la chimiothérapie, puis réinjectées dans le corps, permettant le «sauvetage des cellules souches» et la reconstitution précoce de la fonction de la moelle osseuse. La greffe autologue améliore les taux de réponse complète et prolonge les temps de rémission dans le MM de 12 à 18 mois en moyenne,²²⁵ En autogreffe, la première étape consiste à prélever les cellules souches du patient. Les cellules souches hématopoïétiques circulent

généralement dans le sang périphérique en faible nombre et doivent donc être mobilisées de la moelle osseuse dans la circulation sanguine pour être collectées.²²⁶ Cela se fait généralement par injection de cytokines, telles que le facteur de stimulation des colonies de granulocytes (G-CSF), seul ou en association avec une chimiothérapie, telle que le cyclophosphamide²²⁶. Le patient subit une aphérèse et les cellules collectées sont ensuite congelées. Une chimiothérapie à haute dose est administrée au patient, généralement du melphalan, et les cellules souches sont décongelées et transfusées au patient par voie intraveineuse. La greffe de cellules souches implique une période d'hospitalisation, généralement jusqu'à 3 semaines, bien que de nombreux centres exécutent désormais une grande partie de cette procédure en ambulatoire sous une surveillance très étroite.

I.10.1.3 Double greffe ;

La double autogreffe a montré une augmentation de la survie sans progression chez les patients n'ayant pas obtenu une très bonne réponse partielle à l'issue d'une simple autogreffe, mais sa place a été rediscutée avec l'utilisation des nouveaux agents en consolidation. Cependant, il est probable que cette procédure de double autogreffe en tandem garde sa place chez les patients de mauvais pronostic et les patients ne bénéficiant pas de l'induction. Le recueil de cellules souches périphériques doit se faire sous endoxan hautes doses, mais ne peut être réalisé par simple recueil en état stable avec les techniques classiques. La place des inhibiteurs de CXCR4, puissants agents facilitant la mobilisation des cellules souches, reste à définir.²²⁷

I.10.1.4 Greffe allogénique

La greffe allogénique reste expérimentale dans le MM. Son utilisation doit être limitée principalement aux essais cliniques et aux jeunes patients (< 60 ans) atteints de MM à haut risque qui en sont à leur première rechute. Ces patients doivent être informés du taux de mortalité élevé lié au traitement associé à la procédure et de l'absence de preuve définitive de bénéfice.⁴

L'utilisation d'un donneur allogénique présente l'avantage théorique de pouvoir entraîner un effet « greffon versus myélome ». Cependant, les indications de l'allo-greffe restent limitées par sa toxicité qui impose de ne l'envisager que chez des malades très jeunes (moins de 50 ans) et disposant d'un donneur familial HLA identique. Même dans ces conditions, la mortalité liée au traitement reste importante (de l'ordre de 30 à 50 %), du fait de la

fréquence de complications, infectieuses ou autres, favorisées par la réaction du greffon contre l'hôte (GVH) .²²⁸

I.10.1.5 Thérapie de consolidation

Un essai randomisé mené par le BMT-CTN n'a trouvé aucun avantage à administrer une thérapie de consolidation après ASCT41. Par conséquent, nous ne recommandons pas de cycles supplémentaires de chimiothérapie VRd ou d'autres formes de consolidation après une ASCT, nous préférons passer directement au traitement d'entretien en l'absence de maladie résiduelle importante ⁴. Le traitement d'entretien après la greffe de cellules souches a montré un bénéfice significatif dans plusieurs études. Le lénalidomide est considéré comme un traitement d'entretien approprié chez la plupart des patients,²²⁹ bien que le bortézomib puisse être plus bénéfique chez les patients à haut risque présentant les translocations t(14;16) et t(14;20), ou del(17p).¹⁰

I.10.2 Traitement initial chez les patients non éligibles à l'ASCT

Chez les patients atteints d'un myélome multiple nouvellement diagnostiqué qui ne sont pas candidats à l'ASCT en raison de leur âge ou d'autres comorbidités, les principales options de traitement initial sont la VRd et la DRd. Bien que les régimes à base de melphalan aient été largement testés chez ces patients, ils ne sont pas recommandés en raison des inquiétudes concernant les dommages aux cellules souches et le syndrome myélodysplasique secondaire et la leucémie.

I.10.2.1 Régimes à base de bortézomib :

Le traitement par VRd a montré un avantage de survie par rapport à Rd, et est le choix préféré pour le traitement initial chez les patients qui ne sont pas candidats à l'ASCT. Ainsi, VRd est administré pendant environ 8 à 12 cycles, suivis de thérapie d'entretien. Chez les patients chez qui un traitement initial par VRd n'est pas possible principalement pour des raisons logistiques (telles que des problèmes d'observance dus à la nécessité d'une administration parentérale), l'ixazomib peut être envisagé à la place du bortézomib. Chez les patients âgés fragiles, une dose plus faible de lénalidomide doit être utilisée ; la dexaméthasone peut être démarrée à 20 mg une fois par semaine, puis réduite autant que possible après les 4 à 6 premiers cycles, et arrêtée après la première année.

I.10.2.2 DRd Daratumumab, lenalidomide, dexaméthasone

Notez que DRd a été récemment approuvé pour les patients atteints d'un myélome nouvellement diagnostiqué, sur la base des résultats d'un essai randomisé multicentrique

international.²³⁰ La SSP à 30 mois était plus élevée avec DRd qu'avec Rd, 70,6 % contre 55,6 %, $P < 0,001$. Les taux de MRD négatifs étaient également supérieurs, 24,2 % contre 7,3 %, $P < 0,001$. DRd est une alternative à VRd dans ce cadre. Cependant, contrairement à la VRd où le régime triplet n'est utilisé que pendant une durée limitée, le traitement par DRd nécessite un traitement avec les trois médicaments jusqu'à la progression, ce qui rend ce régime beaucoup plus coûteux à long terme.²³¹

I.10.2.3 Régimes à base d'alkylateur ;

Les régimes à base de melphalan ne sont envisagés qu'en cas de problèmes d'accès au lénalidomide. Même dans ces situations, les risques du melphalan peuvent être réduits en utilisant le cyclophosphamide à la place, et les études montrent que cette substitution n'altère pas l'efficacité.²³² Ainsi, le régime bortezomib-cyclophosphamide-dexaméthasone VCd peut être considéré comme une modification mineure du régime VMP, dans lequel le cyclophosphamide est utilisé comme agent alkylant à la place du melphalan. Cette variation a l'avantage de ne pas affecter la mobilisation des cellules souches et le dosage est plus prévisible. Un essai randomisé a trouvé une SSP et une SG supérieures avec un régime à quatre médicaments de Dara plus VMP par rapport au VMP dans un essai de phase III randomisé, mais la contribution du quatrième médicament à la composante d'induction ne peut pas être établie à partir de cet essai.²³³

I.10.3 Traitement du myélome réfractaire ou en rechute :

Jusqu'à récemment, le pronostic pour les patients ayant rechuté et les patients réfractaires à la lénalidomide et au bortézomib était très faible, mais de nouveaux médicaments ont été introduits, dont le daratumumab, le carfilzomib et le pomalidomide. Dans une grande étude randomisée contrôlée de phase 3, l'efficacité accrue du carfilzomib par rapport au bortézomib a été démontrée, avec une amélioration de la survie sans progression et de la survie globale.

Il est maintenant évident que le carfilzomib peut être administré avec succès dans un calendrier hebdomadaire. De même, il a été démontré que le pomalidomide est efficace chez les patients réfractaires à la lénalidomide. Le carfilzomib et la dexaméthasone chez les patients rechutés et réfractaires ont montré des résultats améliorés dans cette cohorte. Les antigènes de maturation cellulaire et les engagers bispécifiques des lymphocytes T. On espère qu'ils pourront être utilisés à l'avenir chez les patients nouvellement diagnostiqués, ce qui améliorera encore la possibilité de guérison.¹⁰

I.10.4 Le traitement de support et gestion des risques :

les patients atteints de MM peuvent nécessiter un traitement des symptômes sous-jacents de cette maladie, tels que les maladies osseuses, l'anémie et la douleur. En ce qui concerne les lésions osseuses chez les patients atteints de MM, les bisphosphonates peuvent retarder la progression des lésions osseuses lytiques et prévenir les fractures, en favorisant la reconstitution du chlorure de calcium dans les os atteints, le dénosumab présente des avantages potentiels par rapport à l'acide zolendronique, car il peut être utilisé en toute sécurité chez les patients souffrant d'insuffisance rénale, qui est présente chez plus de 25 % des patients au moment du diagnostic¹⁰, tandis que la vertébroplastie (c'est-à-dire l'injection de ciment osseux dans une vertèbre fracturée) et la cyphoplastie par ballonnet (une chirurgie mini-invasive utilisée pour aligner vertèbres cassées dans leur position correcte) sont des procédures standard pour contrôler la douleur chez les patients souffrant de fractures vertébrales. La radiothérapie peut également être efficace pour les douleurs associées aux fractures vertébrales. La douleur doit être évaluée régulièrement à tous les stades de la maladie et, si elle est détectée, le traitement doit commencer par des analgésiques non opioïdes, en évitant l'utilisation d'AINS en raison du risque d'insuffisance rénale. Des analgésiques opioïdes doivent être ajoutés si nécessaire pour obtenir un contrôle optimal de la douleur. La prévention des effets indésirables attendus associés aux antalgiques, en particulier la constipation avec usage d'opioïdes, est essentielle. Des syndromes douloureux spécifiques, tels que les douleurs neuropathiques (fréquemment liées au traitement), peuvent bénéficier de l'utilisation d'antidépresseurs ou d'anticonvulsivants¹¹.

Il faut conseiller aux patients de prendre du calcium et de la vitamine D, Nous ne recommandons pas l'utilisation de facteurs de croissance. Si un patient en a besoin, nous recommandons d'utiliser le pegfilgrastim, si possible.⁶⁹

La fatigue est également fréquente chez les patients (75 % des patients) et est principalement liée à l'anémie et peut parfois être aggravée par le traitement. Des transfusions peuvent être nécessaires pour traiter l'anémie; les agents stimulant l'érythropoïèse sont recommandés à la dose la plus faible possible pour éviter la transfusion, avec un apport adéquat en fer et en vitamines^{234,9}

Les patients atteints de MM ont un risque élevé d'infections, en raison de la maladie, du traitement et de la présence de comorbidités, Les causes d'infection les plus fréquentes chez les patients atteints de myélome multiple sont *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* et les bacilles à Gram négatif, La prophylaxie antibiotique peut être utile au moins

pendant les 3 premiers mois de traitement Un vaste essai clinique au Royaume-Uni a montré que la lévofloxacine prophylactique administrée pendant les 12 premières semaines de traitement réduit l'incidence des infections pendant la phase d'induction du traitement¹⁰. et la prophylaxie antivirale est obligatoire chez les patients recevant des inhibiteurs du protéasome, étant donné le risque d'infections herpétiques avec ces médicaments⁹. Nous recommandons d'utiliser triméthoprime-sulfaméthoxazole comme une prophylaxie contre le pneumocystis jiroveci chez tous les patients sous dexaméthasone⁶⁹.

Les immunoglobulines intraveineuses pourraient être utiles chez les patients souffrant d'infections bactériennes récurrentes sévères et en cas de déficit immunitaire sévère¹¹.

Nous recommandons également la lévofloxacine quotidiennement pendant les deux premiers cycles chez tous les patients avec un MM nouvellement diagnostiqué²³⁵.

Il existe un risque significatif de neuropathie périphérique avec la VRd et d'autres schémas thérapeutiques contenant du bortézomib. Cela peut être minimisé en utilisant le bortézomib selon un schéma hebdomadaire, et en administrant le médicament par voie sous-cutanée.

Pour tous les régimes, la dexaméthasone doit être utilisée une fois par semaine (dexaméthasone à faible dose). Une exception concerne les 4 premiers jours de traitement chez les patients atteints de néphropathie aiguë à chaînes légères lorsque la dexaméthasone peut être administrée quotidiennement, puis passer à une fois par semaine.⁴

Tous les patients traités par le lénalidomide ont besoin d'une prophylaxie profonde contre une thrombose veineuse et contre l'embolie pulmonaire. L'aspirine est adéquate pour la plupart des patients, mais les patients à risque élevé de thrombose doivent recevoir de l'héparine de bas poids moléculaire, de la warfarine ou des inhibiteurs directs de la thrombine^{236,237}.

Les Bisphosphonates sont des analogues du pyrophosphate qui se lient aux zones exposées des cristaux d'hydroxyapatite au cours du processus de remodelage osseux. Les ostéoclastes endocytosent les bisphosphonates, qui sont de puissants inhibiteurs de la farnésyl pyrophosphate synthase intracellulaire, conduisant à l'apoptose des ostéoclastes et à la prévention de la perte osseuse.²³⁸

Le dénosumab est un anticorps IgG2 monoclonal entièrement humain et hautement spécifique dirigé contre RANKL. Le dénosumab imite l'effet physiologique de l'ostéoprotégérine (également connue sous le nom de TNFRSF11B) en inhibant l'interaction de RANKL avec RANK, diminuant ainsi la résorption osseuse.²³⁹

II. Problématique :

Le MM est une hémopathie maligne qui pose un problème de santé publique provoquant des complications graves tels que l'insuffisance rénale, l'atteinte osseuse qui peut engendrer des atteintes neurologiques voir des paralysies.

Nous avons abordé dans ce présent travail, une évaluation des caractéristiques épidémiologiques et cliniques du MM en Algérie dans un premier temps, et aussi une caractérisation de l'impact de l'atteinte osseuse sur la qualité de vie et sur le pronostic vital des patients.

Au cours de la réalisation de ce travail, nous avons rencontré les problèmes suivants:

- Tout d'abord, un problème d'ordre épidémiologique, en rapport avec l'absence d'un registre national, qui permet le recensement de l'ensemble des cas en Algérie, et les nouveaux cas diagnostiqués, pour cela il faut instaurer un registre national qui regroupe tout les cas recensés au niveau national.
- Un problème qui concerne la qualité, et les outils de dépistages, car l'atteinte osseuse correspond à un stade avancé de la maladie, et sa présence est un élément de mauvais pronostic, et expose le patient à faire intervenir des moyens thérapeutiques lourds par rapport aux stades précoces, d'où la nécessité d'instaurer une stratégie impliquant des outils pour un diagnostic précoce et précise donc il est recommandé d'effectuer une électrophorèse chez les personnes à risque (plus de 40ans) dans ce cadre l'utilisation du gel avec haute résolution tel que le gel d'agarose ou bien gel de cellulose vont permettre un meilleur dépistage.
- Des problèmes en rapport avec les complications, car l'atteinte osseuse est à l'origine de douleurs intenses, suite à des fractures pathologiques, spontanées à type des tassements étagés au niveau de la colonne vertébrale, engendrant ainsi une atteinte neurologique, des paresthésies, voir même des paralysies , pour éviter ces complications on a besoin d'instaurer des outils pour le diagnostic précoce dans le but d'avoir une bonne réponse au traitement ainsi que l'insertion d'un réseau voir une collaboration entre les différents services (neurochirurgie, hématologie, néphrologie, CAC, orthopédie,....) Pour une meilleure prise en charge .
- Un problème métabolique, en rapport avec l'hypercalcémie et l'hypercalciurie; un taux trop élevé de calcium aggrave les mécanismes de l'atteinte rénale au cours du MM, par le déclenchement d'une déshydratation intracellulaire, les nausées et les vomissements, ce qui affecte le niveau de conscience et qui provoque un état confusionnel, aggravant ainsi la prise

en charge thérapeutique, dans le but d'améliorer la remission osseuse on a fait recours à l'utilisation des biphosphonates qui vont retarder la progression des lésions ostéolytiques et prévenir les fractures.

III. Objectif :

Les objectifs de notre travail sont les suivants :

1- Corréler les facteurs pronostiques à savoir l'albumine, la β_2 microglobuline, la CRP, la concentration du CM, Le RFLC, la présence ou non des chaînes légères au niveau des urines de 24H chez les patients atteints de MM avec. une atteinte osseuse, ainsi établir une relation avec ces paramètres (CCM et RFLC) avec le nombre des fractures.

2- Etablir les valeurs des facteurs immunologiques impliqués dans l'atteinte osseuse au cours du MM : la calcémie, le rapport FLC kappa /lambda et la présence ou l'absence des signes radiologiques.

3- cherche les facteurs responsables des manifestations cliniques du MM : la VS , HB , les plasmocytes, les plaquettes

IV. Partie pratique

IV.1 Patients et méthodes

IV.1.1 types d'études

Il s'agit d'une étude cohorte, rétrospective, observationnelle, multicentrique, descriptive et analytique ayant inclus tous les patients avec une atteinte de MM, diagnostiqués et suivis au niveau de l'unité d'immunologie de UHU Hassiba BENBOUALI Blida.

IV.1.2 Patients :

Les patients éligibles à cette étude étaient recrutés, soit en hospitalisation, soit en consultation ambulatoire (externe). Chaque patient amène une fiche de renseignement bien remplie : le sexe, l'âge, les signes cliniques, la date de début des symptômes, le diagnostic et le traitement.

Il s'agit des patients qui présentaient un myélome multiple avec un diagnostic de certitude.

Chaque patient a bénéficié d'un bilan biologique standard sanguin et urinaire :

- Électrophorèse des protéines sériques.
- Protéinurie de Bence-Jones.
- Immunofixation pour le dépistage du composant monoclonal.
- Taux d'Hb, dosage de la calcémie, albuminémie, VS, taux des plasmocytes, β_2m , rapport FLC kappa / lambda.

IV.1.2.1 population d'étude :

La population étudiée était constituée de patients reçus en hospitalisation et /ou en consultation avec un diagnostic suspecté ou confirmé de myélome multiple et qui présentait par ailleurs une atteinte osseuse sous différentes expressions :

- douleurs osseuses diffuses
- géodes multiples
- lombalgies, arthralgies, myalgies, dorsalgies, névralgies .
- ostéoporose sévère.
- infiltration médullaire
- démérialisation osseuse diffuse.
- tassements vertébraux
- lésions lytiques lombaires.

IV.1.2.2 Critères de sélection :

Critères d'inclusion :

Notre étude a inclus les patients ayant consulté au niveau de nos services répondant aux critères suivants :

- adultes >18ans
- Diagnostiqués de MM symptomatique, basé sur les critères de l'IMWG 2014 .
- Doivent présenter un des paramètres qui définissant la maladie :
 - a) présence ou absence de composant monoclonal.
 - b) présences de PBJ
 - c) présence d'un Ratio des free light chain (RFLC) déséquilibré (anormal)

Critères d'exclusion :

- Myélome multiple asymptomatique (SMM)
- tous les autres hémopathies malignes sont exclus dans notre étude :
Gammopathiemaligne, maladie de Waldenstrom, leucémie lymphoïde chronique ...
- les dossiers incomplets ou inexploitable ont été systématiquement exclus de l'étude.
- Amylose AL isolée
- MGUS.

IV.1.3 Analyses statistique des données :

L'analyse des données est effectuée en utilisant le logiciel EXCEL 2007.

Le traitement des données s'est fait à partir des fréquences, tableaux, tableaux croisés avec les tests statistiques.

IV.2 Moyens et méthodes :

IV.2.1 les moyens humains :

Nous avons bénéficiés de l'aimable collaboration de professeur Boudjella L : chef service d'unité d'immunologie au niveau d'UHU HassibaBenBouAli

IV.2.2 Matériel biologiques :

IV.2.2.1 le sang périphérique :

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

- Prélèvement sur tube de 5ml contenant un anticoagulant (EDTA) : pour la formule numération sanguine, et un immunophénotypage plasmocytaire en cas d'envahissement périphérique.

IV.2.2.2 les urines des 24 heures :

Les urines de 24h sont recueillies dans un bocal stérile, elles sont homogénéisées et une partie va servir au dosage de la protéinurie de 24h et à la recherche des *PBJ*.

IV.2.2.3 Moelle osseuse :

Après prélèvement de 02 ml de moelle osseuse, stérilement par aspiration, au niveau de la crête iliaque ou le sternum. Le prélèvement est placé dans un tube contenant un anticoagulant (EDTA).

Nous procédons à la séparation de l'échantillon en deux aliquots, le premier pour l'étude cytométrique et le second pour l'étude moléculaire.

Tous les prélèvements sont étiquetés, ceux destinés à l'immunophénotypage plasmocytaire sont maintenus à température ambiante (environ 18-22°C).

Les prélèvements destinés à la biologie moléculaire, ainsi que les sérums et urines de 24h sont aliquotés, et peuvent être congelés (-25 à -45°C) jusqu'au jour de l'examen.

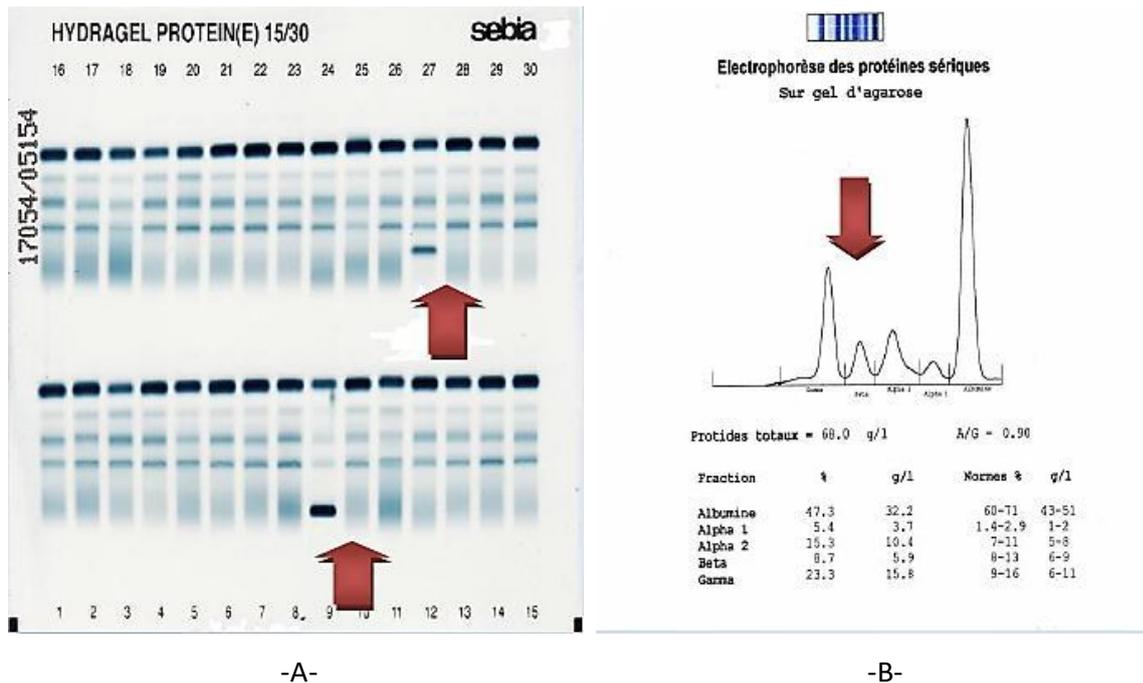
IV.3 Matériel et automates

IV.3.1 Electrophorèse des protéines sur gel d'agarose :

Principe :

La technique utilisée est semi-automatisée, elle est réalisée sur gel d'agarose, support dans lequel les protéines migrent selon leur taille et leur charge électrique. Le PH du tampon se situant entre 8 et 9, les protéines se comportent comme des anions. Plus le PH du tampon s'écarte du point isoélectrique d'une protéine, plus la migration de cette protéine sera importante vers l'anode. La lecture se fait sur densitomètre dans lequel la bande

D'électrophorèse passe entre une source lumineuse et une cellule photoélectrique, la quantité de la lumière parvenant à la bande est inversement proportionnelle à la quantité du colorant présent sur celle-ci. On admet en première approximation que cette quantité de colorant est elle-même proportionnelle à la quantité de protéines présentes.²⁴⁰



A: Résultat de la migration des protéines sériques sur gel d'agarose /Hydrigel protéine30
 B: Protidogramme illustrant l'intégration densitométrique du cas n°27 sur le gel d'agarose

Figure 17: Résultat d'une EPS réalisée sur gel d'agarose (Laboratoire de biochimie, HMIMV ; 2011).

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



Figure 18: Les automates SAS-1plus et SPA-plus

IV.3.2 Immunofixation :

241

Le SAS-I IFE est utilisé pour la séparation et l'identification des gammopathies monoclonales par électrophorèse en gel d'agarose .

L'immunofixation (IFE) est une procédure en deux étapes utilisant l'électrophorèse haute résolution en gel d'agarose dans en premier temps puis l'immunoprécipitation dans un deuxième temps .

C'est en biologie médicale que l'on utilise le plus fréquemment l'IFE pour la détection des gammopathies monoclonales . Une gammopathie monoclonale est un état primaire de maladie dans laquelle un seul clone de cellule plasmatique produit en quantité élevée une immunoglobuline d'une seule clone et d'un seul type .Ces immunoglobulines sont appelées protéines monoclonales , proteine –M ou paraproteine .Leur présence peut etre de nature bénigne ou de signification incertaine .

Dans certains cas ,elles révèlent une malignité comme les myélomes multiples ou Waldenstrom .

Une difference doit etre faite entre gammopathie polyclonale ou monoclonale , la gammopathie polyclonale étant le stade secondaire de maladie due un desordre clinique comme l'affection chronique hépatique ,les désordres du collagène ,les rhumatismes articulaires et les infections chroniques .

Les proteines urinaires sont pricipalement dérivées de la filtration des proteines plasmatiques par le rein , l'apparition de proteines plasmatiques anormales dans les urines est d'une grande valeur dans l'évaluation de la fonction rénale .L'étude de la proteinurie doit inclure l'évaluation qualitative et quantitative du type et de la quantité des proteines excrétées .la combinaison de l'électrophorèse urinaire ,couplée à l'identification spécifique du type des proteines par immunoprécipitation ,permet la différenciation de plusieurs types de protéinurie –physiologie , glomérulaire ,tubulaire et protéinurie associée à une dysglobulinémie .

L'immunofixation est utilisée comme procédure d'investigation des immunoglobulines depuis 1976

Le kit SAS-IFE sépare les proteines sériques selon leur charge en gel d'agarose .les proteines sont ensuite mises en contact avec antisérum monospécifique ,lavées et colorées pour permettre la visualisation de l'immunoprécipité en vue d'une interprétation qualitative .

Composition

- 1- Plaque SAS-I IFE (×10) contient de l'agarose dans un tampon Tris /barbital additionné de thimérosal et d'azide de sodium comme conservateur .le gel est prêt à l'emploi .
- 2- Colorant acide violet (1×75ml) contient du colorant acide violet concentré .dissoudre le contenu du bouteille à 700ml d'eau distillée ,laisser sous agitation toute une nuit. filtrer avant utilisation .conserver en bouteille hermétiquement fermée.
- 3- Solution décolorant (1×10g décolorant A,1×40ml décolorant B) diluer le contenu de décolorant A avec 1 litre d'eau distillée .ajouter ensuite le contenu de décolorant B puis ,lentement ,I autres litre d'eau distillée.

- 4- Solution de lavage (1×100ml) contient 100ml de solution de lavage concentrée. diluer 20ml dans 1 litre de solution saline .
- 5- Solution diluant échantillon (1×50ml) contient de tampon Tris/Barbital additionné de bleu de bromophénol et d'acide de sodium comme conservateur, le diluant est prêt à l'emploi
- 6- SAS-I IFE Antiséra kit (1×2mlFix , 1×ml IgG 1×2ml IgA , 1×2ml IgM , 1×2ml kappa, 1×2ml lambda) contient un bouteille de solution fixative SP2 , et des antiséra monospécifiques dirigés contre les immunoglobulines humaines –IgG, IgA ,IgM, kappa , et lambda .tous les antiséra contiennent d'Azide de sodium comme conservateur .les antiséra sont prêt à l'emploi .
- 7- Autres composants du kit chaque kit contient également 1 fiche technique ,des buvards B,C,D, X et peignes pour 10 gels .

Prélèvement des échantillons

L'utilisation de serum fraîchement prelevés est fortement recommandée , les échantillons peuvent être conservés 4 jours à 15...30°C 2 semaines à 2...6°C ou 6 mois à -20°C .

Les échantillons d'urine doivent être initialement utilisés sans concentration ou dilution. Examiner les résultats initiaux pour déterminer s'il est nécessaire de concentrer ou de diluer les échantillons .les échantillons sriques doivent être dilués à l'aide du diluant .

Méthodologie

- 1) Déposer 35 µl de sérum dans les puits échantillon du SAS-I portoir échantillon ou dans les puits à usage unique .

Pour les utilisateurs SAS-I et SAS-I Plus :Délicatement ,placer le portoir échantillon sur le chariot applicateur ,S'assurer que le portoir est fortement positionner dans son emplacement .

Pour les utilisateurs SAS-3 : mettre en place le porte –échantillon avec précaution à l'aide des ergots de guidage de l'embase .S'assurer qu'il est solidement mis en place .

- 2) Sortir le gel de son emballage protecteur et :

Pour les utilisateurs SAS-I : placer le gel dans le SAS-I , agarose vers le haut , en respectant les polarités . l'électrode est positionné sur l'avant du chariot.

Pour les utilisateurs SAS-I Plus : Déposer 400µl de REP-prep dans le dissipateur thermique. Placer le gel sur le dissipateur thermique ,agarose vers le haut ,en respectant les polarités. l'électrode positive est positionné sur l'avant du chariot en n veillant à ce qu'il n'y ait pas de bulles d'air sous le gel .

Pour les utilisateurs SAS-3 :placer le guide d'alignement sur les picots et déposer 400µl de REP –prep au centre de la chambre .placer le gel dans le chambre ,agarose vers le haut , en respectant les polarités .L'électrode positive est positionné sur l'avant du chariot en n veillant à ce qu'il n'y ait pas de bulles d'air sous le gel .

- 3) Sécher la surface entière du gel à l'aide d'un buvard C, jeter le buvard .

- 4) Pour les utilisateurs SAS-I : mettre en contact les électrodes avec les plots de fixation. S'assurer que les électrodes soient positionnées sur les ponts d'agarose .

Pour les utilisateurs SAS-I Plus : mettre le couvercle sur le gel et les électrodes et faire pression 5 secondes pour assurer un bon contact.

Pour les utilisateurs SAS-3 : mettre en contact les électrodes avec les plots de fixation . S'assurer que les électrodes soient positionnées sur les ponts d'agarose .

- 5) Placer deux applicateurs en position sur les instruments
- 6) Lancer l'électrophorèse des immunofix :
- 7) A la fin de l'électrophorèse (pour les utilisateurs SAS-I Plus : Enlever le couvercle), retirer les électrodes de la surface du gel .(pour les utilisateurs SAS-3 : Enlever le guide d'alignement). Placer le masque applicateur antisérum sur le gel .
- 8) Déposer 2 gouttes de solution fixative ou d'antisérum Total dans le trou de la case SP et 2 gouttes de l'antisérum approprié dans le trou de chaque case immunoglobuline .S'assurer que la solution fixative et les antiséras remplissent complètement les cases.
- 9) Incuber le gel
- 10) A la fin du temps d'incubation , déposer l buvard peigne dans les trous du masque antisérum . Laisser 2 minutes afin que l'excès d'antisérum soit absorbé , ensuite retirer le peigne ainsi que le masque antisérum de la surface du gel .
- 11) Pour les utilisateurs SAS-I :Retirer les ponts de tampon de la surface du gel en utilisant la raclette et placer le gel dans un bain de solution de lavage sous agitation douce pendant 5 minutes ,
Pour les utilisateurs SAS-I Plus et SAS-3 :Déposer un buvard D (face lisse vers le bas) sur le gel , partez pendant 10 secondes et enlevez.
- 12) Pour les utilisateurs SAS-I : placer le gel , agarose vers le haut , sur un buvard D .
Déposer un buvard B(imbibé de solution de lavage) sur le gel puis par dessus deux buvard X. Presser a l'aide des poids à développement pendant 10 minutes .

pour les utilisateurs SAS-I Plus et SAS-3 :Déposer un buvard D sur le gel et repositionner le masque applicateur per dessus afin de permettre au buvard de rester parfaitement plat .laisser le Buvard.

13)pour les utilisateurs SAS-I : retirer le buvards et placer le gel dans un bain de solution de lavage sous agitation douce pendant 4 minutes .

Pour les utilisateurs SAS-I Plus et SAS-3 : retirer le buvard.

- 14) Pour les utilisateurs SAS-1 :Sortir le gel de la solution de lavage et le placer sur un buvard D ,agarose vers le haut .Déposer un buvard B sur le gel puis par-dessus un buvard D. Presser pendant 3 minutes .

Pour les utilisateurs SAS-I Plus et SAS-3 :Retirer les ponts de tampon de la surface du gel en utilisant la raclette .Passer à l'étape 16

- 15) Pour les utilisateurs SAS-I :Retirer les buvards .
- 16) Fixer le gel sur le portoir de coloration .

17) Sélectionner le programme IFE sur le module de coloration et suivre les étapes , lavage , coloration, décoloration et séchage .

18) A la fin du cycle de coloration , sortir le gel de la chambre de coloration .le gel est prêt pour l'interprétation .

Interpretation des resultats

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

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

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

Un bande peut aussi etre detectee dans un bruit de fond polyclonal lorsqu'il y a augmentation polyclonale des immunoglobulines .

Limites de l'immunofixation :

-Excès de l'antigène.

-précipitation non spécifique dans toutes les cases.

-Une réaction avec les chaines Kappa ou Lambda sans correspondance avec les Chaines lourdes IgG , IgA ,ou IgM.

-Une bande dans la région des gamma sans réaction avec les antiséra.

- pas de réaction avec les chaines légères Kappa et Lambda

IV.3.3 La néphélométrie Laser :

Principe :

L'Immunonéphélométrie a rayon laser est réalisée sur un néphélomètre, elle est basée sur la mesure de la dispersion d'un rayon LASER par complexes immuns formés en milieu liquide. Le LASER (Light Amplification by Stimulated Emission of Radiation) est un émetteur de lumière monochromatique dans le visible ou l'infrarouge, cohérente, possédant une intensité élevée et susceptible d'être concentrée en un réseau très fin. Lorsque l'on met dans la cuve de mesure une protéine et l'antisérum spécifique correspondant, et, dans certaines conditions opératoires (milieu réactionnel, nature et concentration des réactifs, temps des réactions, température...), l'intensité des rayons dispersés est proportionnelle a la quantité de complexes immuns formés. ²⁴²

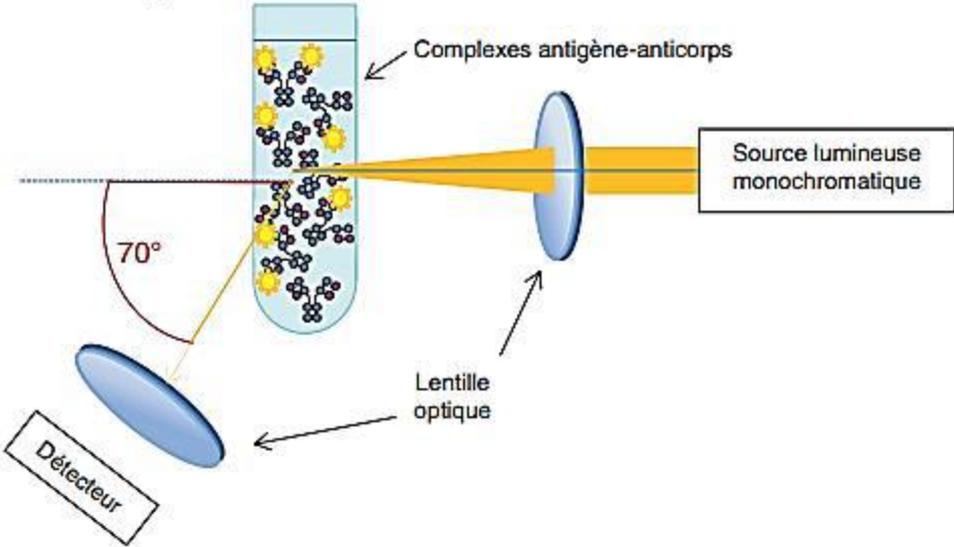


Figure 19: principe de la néphélémie (méthodes en immunologie, , édition 2013)

V. RESULTATS ET DISCUSSIONS

V.1 Profil démographique :

Nous avons recensé 3728 cas de MM répondant aux critères d'inclusion, s'étalant sur (1993- Octobre 2021)

V.1.1 Répartition selon l'âge :

Tableau 6: l'Age moyen des patients atteint du MM sans et avec atteinte osseuse

| | MM sans atteinte osseuse | MM avec atteinte osseuse |
|-----------|--------------------------|--------------------------|
| Age moyen | 54,3±13,3 | 57,7±10,92 |

V.1.2 Répartition des cas selon le sexe

Tableau 7: Répartition des patients selon le sexe

| Le sexe | MM sans atteinte osseuse | MM avec atteinte osseuse |
|---------|--------------------------|--------------------------|
| Femme | 41% | 58% |
| Homme | 59% | 42% |

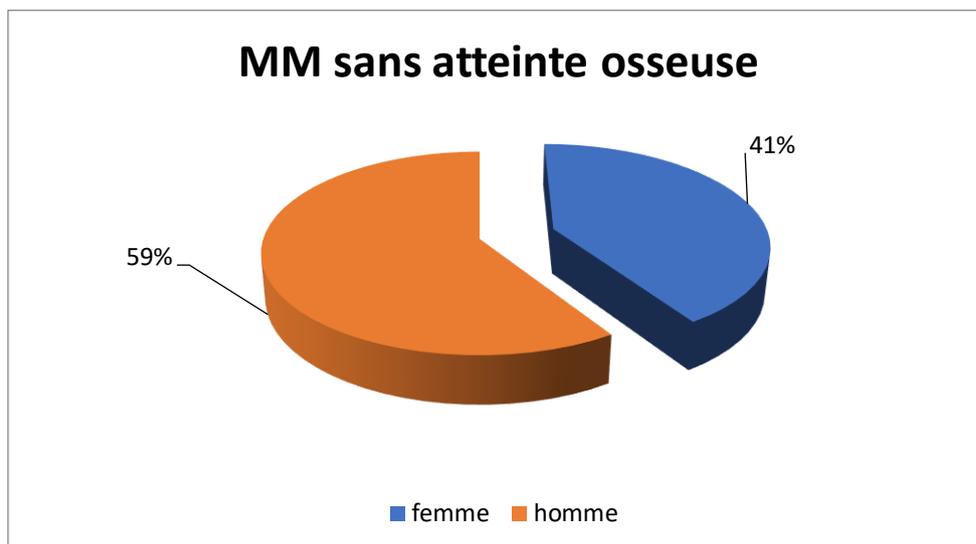


Figure 20: Répartition des patients atteint du MM sans atteinte osseuse en fonction du sexe.

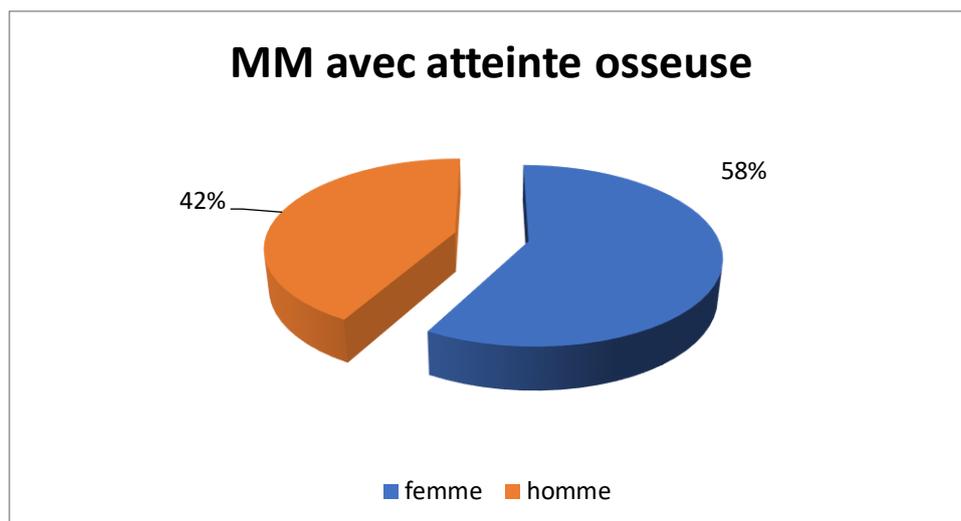


Figure 21: Répartition des patients atteint du MM avec atteinte osseuse en fonction du sexe.

Résultats :

Notre série a noté une prédominance masculine pour les patients atteint du MM sans atteinte osseuse avec le pourcentage 59%, le sexe-ratio homme/femme H/F = 1.43

Par contre, on a noté une prédominance féminine pour les patients atteint du MM avec atteinte osseuse : le pourcentage est de 58%, le sexe ratio homme/femme H/F=1.38

V.2 Profils biologiques de la population étudiée :

V.2.1 Isotype du composant monoclonal :

L'immunofixation a été réalisée chez 3728 patients présentant une immunoglobuline monoclonale dans leurs sérums ou une hypogammalobulinémie

Tableau 8: répartition des patients atteints de MM sans et avec atteinte osseuse selon le composant monoclonal

| Concentration moyenne du CM | MM sans atteinte osseuse | MM avec atteinte osseuse |
|-----------------------------|--------------------------|--------------------------|
| IgG | 27±13,3 | 26,7±12,9 |
| IgA | 17,9±10,02 | 16,9±8,82 |
| Kappa | 4,88±2,82 | 5,02±2,91 |
| Lambda | 4,12±2,32 | 3,88±2,11 |

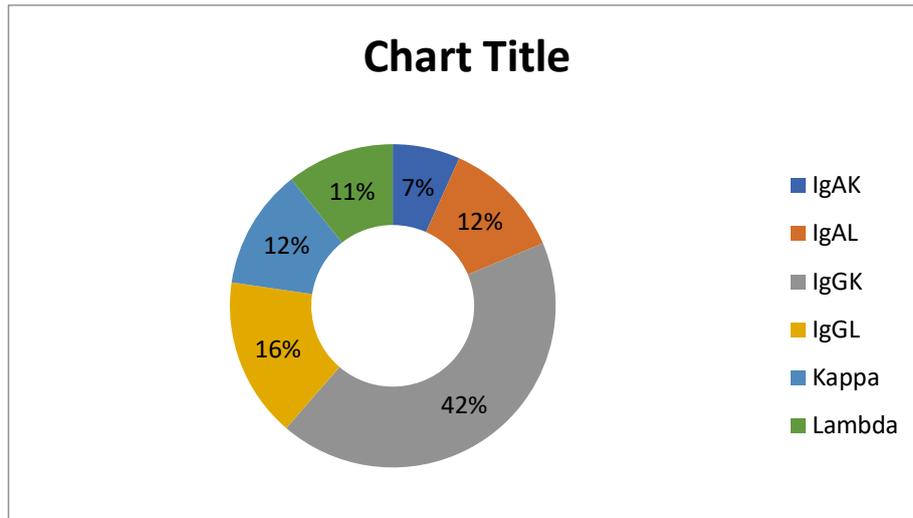


Figure 22: répartition des patients atteints du MM selon le composant monoclonal.

Résultats :

L'IgG était l'immunoglobuline monoclonale la plus dominante dans notre série chez 59% patients, c'est le type qui représente plus de 75% des immunoglobulines du sérum humain normal Gueye (2001) ²⁴³ (l'igG est l'isotype le plus fréquent dans les deux groupes)

V.2.2 le stade de la maladie

Tableau 9: répartition des patients atteints du MM

| stade de maladie au moment de dg | pourcentage des patients atteints du Mm sans atteinte osseuse |
|----------------------------------|---|
| I | 3% |
| IIa | 4% |
| IIb | 9% |
| IIIa | 58% |
| IIIb | 19% |

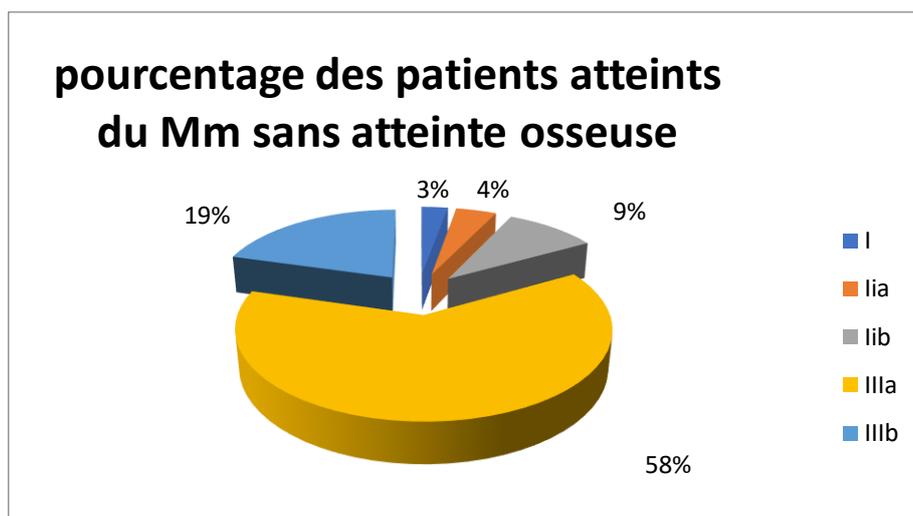


Figure 23: répartition des patients MM sans atteinte osseuse en fonction de stade de la maladie.

Tableau 10: répartition des patients atteint du MM avec et sans atteinte osseuse selon le stade de la maladie

| stade de maladie au moment de dg | pourcentage des patients MM avec atteinte osseuse |
|----------------------------------|---|
| I | 0,09% |
| IIa | 0,09% |
| IIb | 7% |
| IIIa | 63% |
| IIIb | 28% |

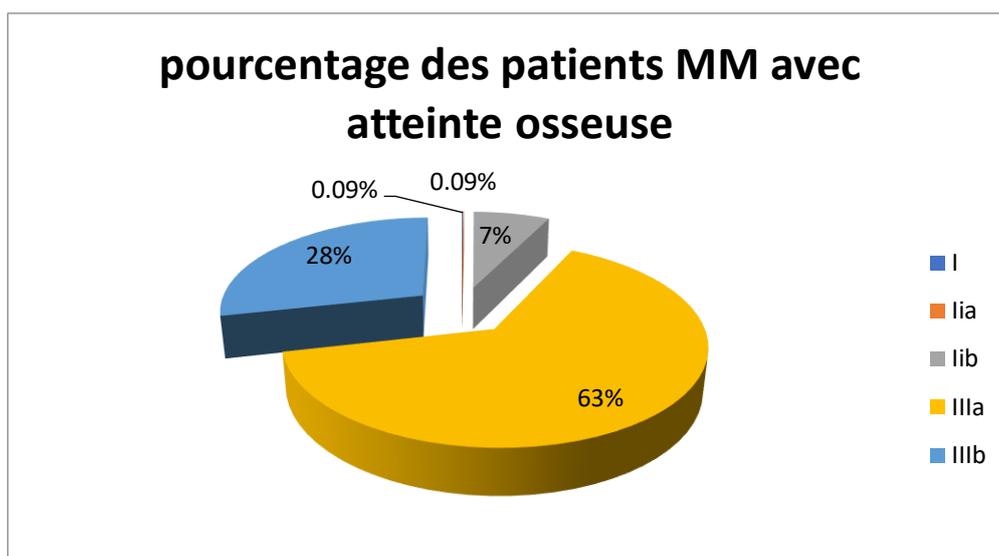


Figure 24: répartition des patients MM avec atteinte osseuse en fonction de stade de la maladie.

Résultat :

Concernant le stade de la maladie on a observé que la majorité de nos patients des deux groupes étaient en stade IIIa avec des pourcentages :-63% l'atteinte osseuse

-58% sans atteinte osseuse

V.2.3 RFLC

Le dosage des chaînes légères libres ainsi que le calcul du rapport κ/λ ont été effectué chez tous nos patients.

Tableau 11: Répartition des cas en fonction du RFLC

| rapport CLL Kappa /Lambda | MM sans atteinte osseuse | MM avec atteinte osseuse |
|---------------------------|--------------------------|--------------------------|
| normal | 13% | 5% |
| perturbé | 87% | 95% |

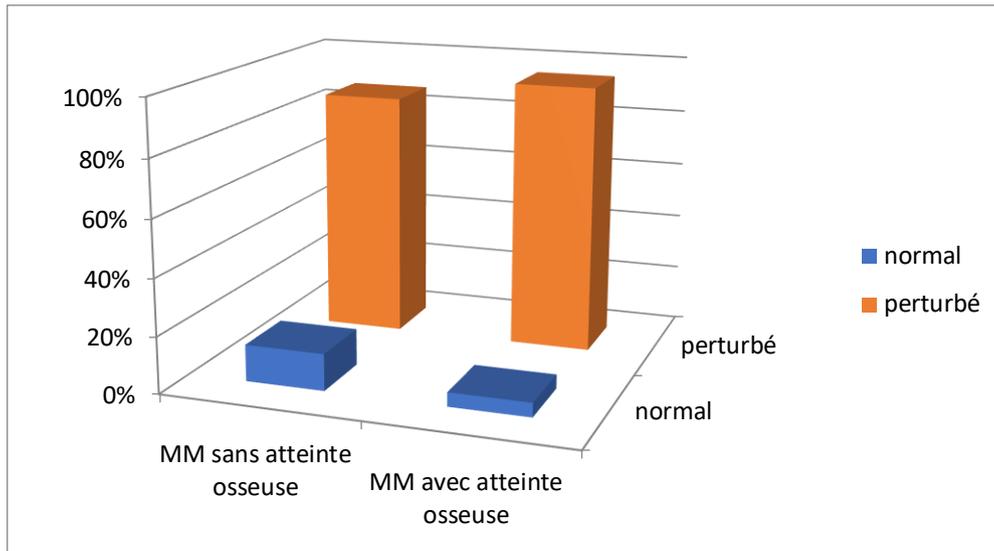


Figure 25: Répartition des patients en fonction du RFLC

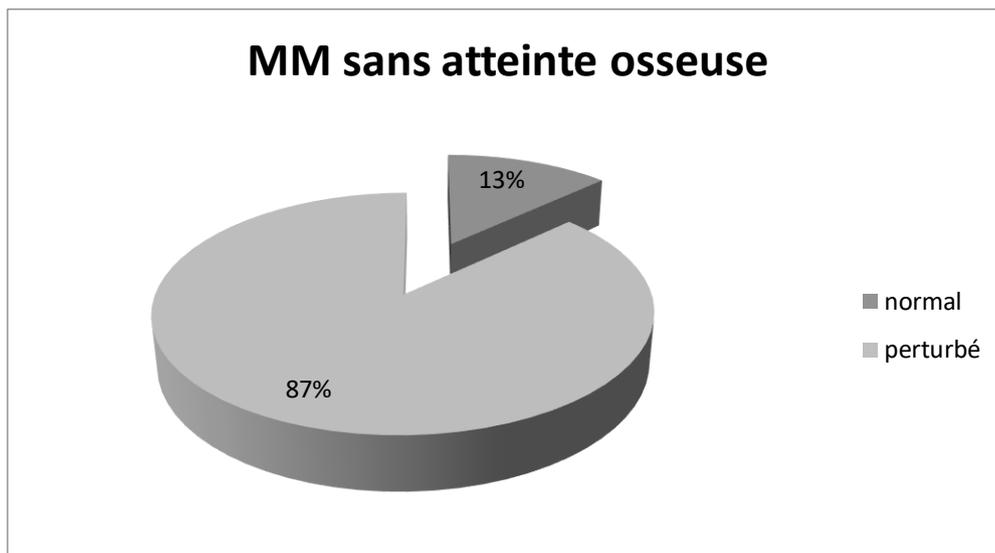


Figure 26: Répartition des patients sans atteinte osseuse en fonction du RFLC.

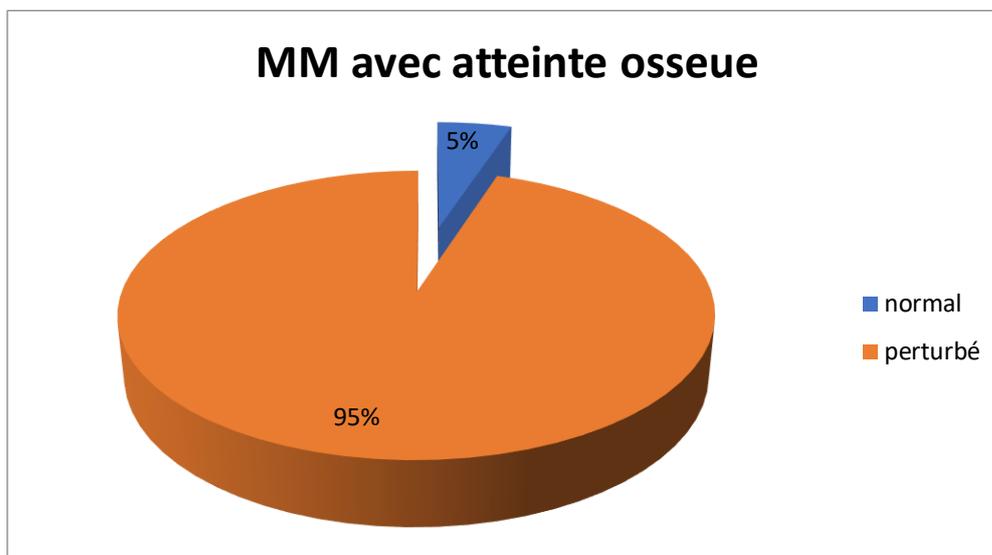


Figure 27: Répartition des patients avec atteinte osseuse en fonction du RFLC.

Résultat :

On a noté que la majorité des patients avec atteinte osseuse avaient un rapport FLC kappa /lambda déséquilibré avec un pourcentage de 95 % aussi pour les patients sans atteinte osseuse avec un pourcentage 87%

Ces résultats sont proches a ceux décrits dans la littérature 93.4 pour Wicher

Le déséquilibre de rapport FLC kappa/lambda chez les patients atteints du MM avec atteinte osseuse est causée par l'accumulation des CLL dans le sang ou dans les urines du fait de la saturation des mécanismes de réabsorption donc il va y avoir une accumulation d'un seul des 2 isotopes .Ces CLL produites en excès vont alors précipiter au niveau du tube distale et entrainer une insuffisance rénale ou une aggravation de cette dernière .

V.2.4 Hypercalcémie :

Tableau 12: Répartition des patients en fonction de la calcémie

| calcémie | MM sans atteinte osseuse | MM avec atteinte osseuse |
|-----------|--------------------------|--------------------------|
| normale | 43% | 19% |
| augmentée | 57% | 81% |

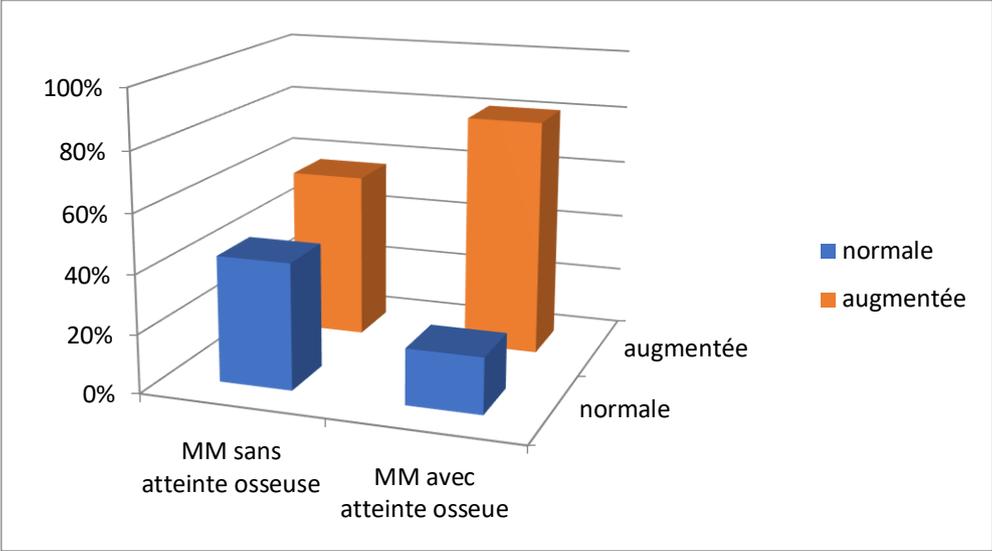


Figure 28: Répartition des patients en fonction de la calcémie.

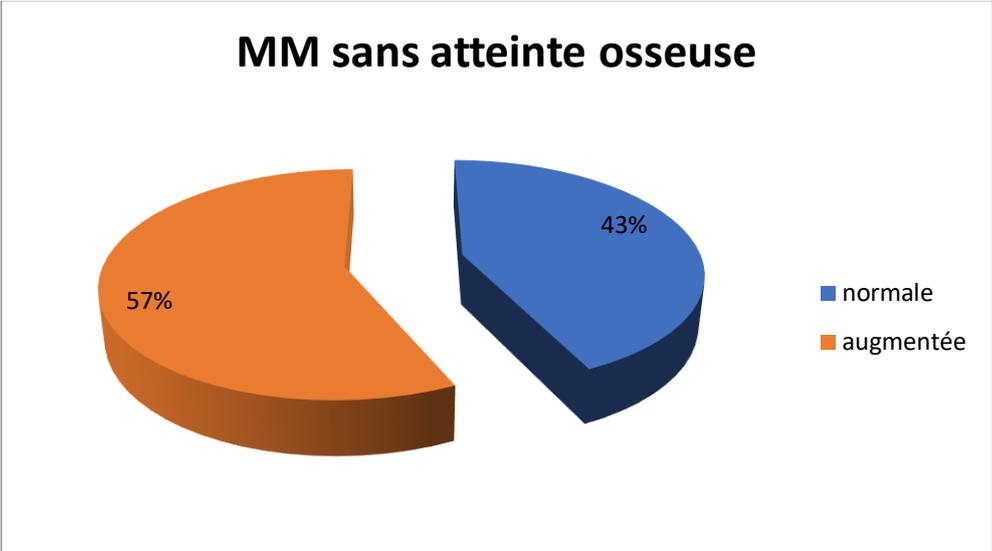


Figure 29: Répartition des patients atteint du MM sans atteinte osseuse en fonction de la calcémie.

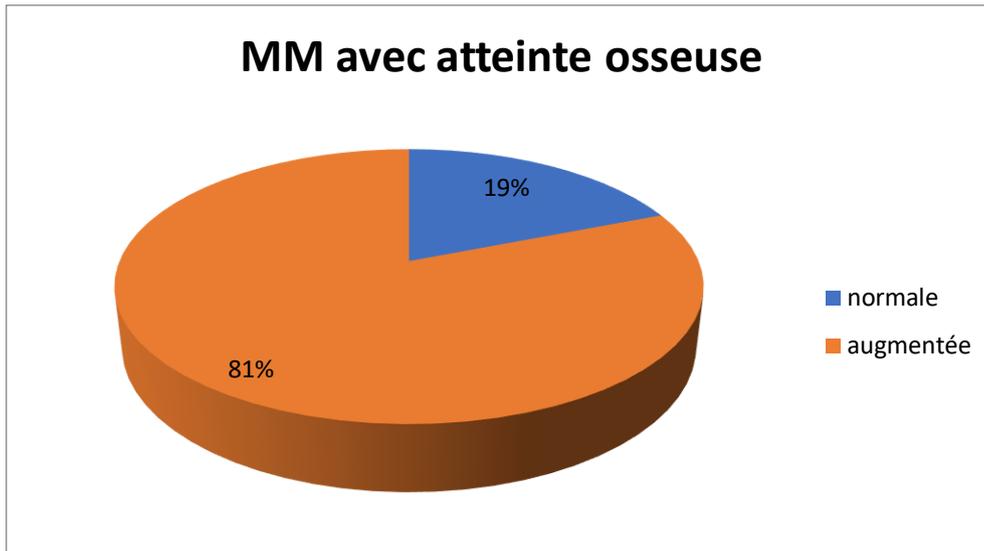


Figure 30: Répartition des patients atteints du MM avec atteinte osseuse en fonction de la calcémie.

Résultat : on a noté un risque élevé de développer une hypercalcémie chez les patients présentant un MM avec atteinte osseuse comparé au groupe de patients MM sans atteinte osseuse ce qui correspond aux données de la littérature

V.2.5 CRP :

Tableau 13: répartition des patients en fonction de la CRP.

| CRP | MM sans atteinte osseuse | MM avec atteinte osseuse |
|----------|--------------------------|--------------------------|
| Normal | 12% | 11% |
| augmenté | 88% | 89% |

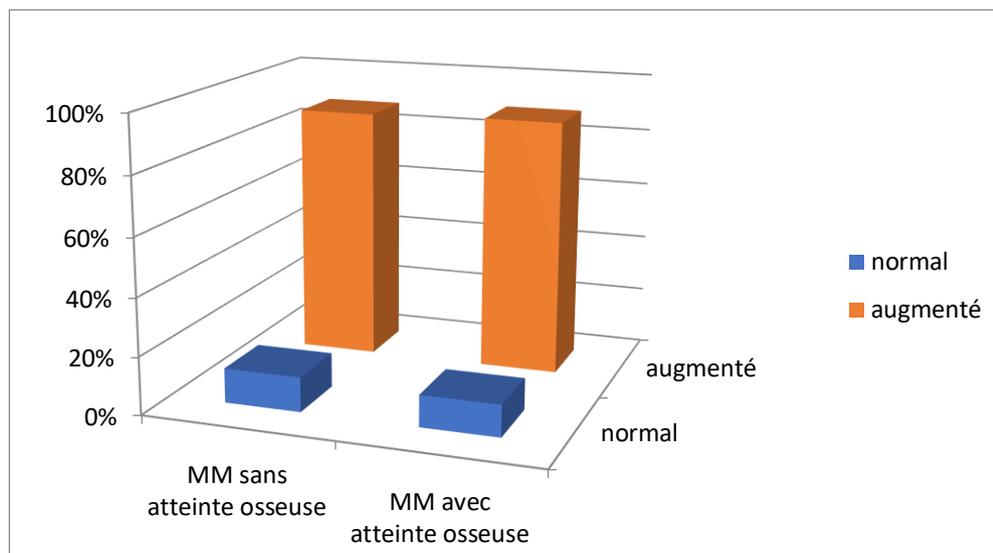


Figure 31: répartition des patients en fonction de la CRP.

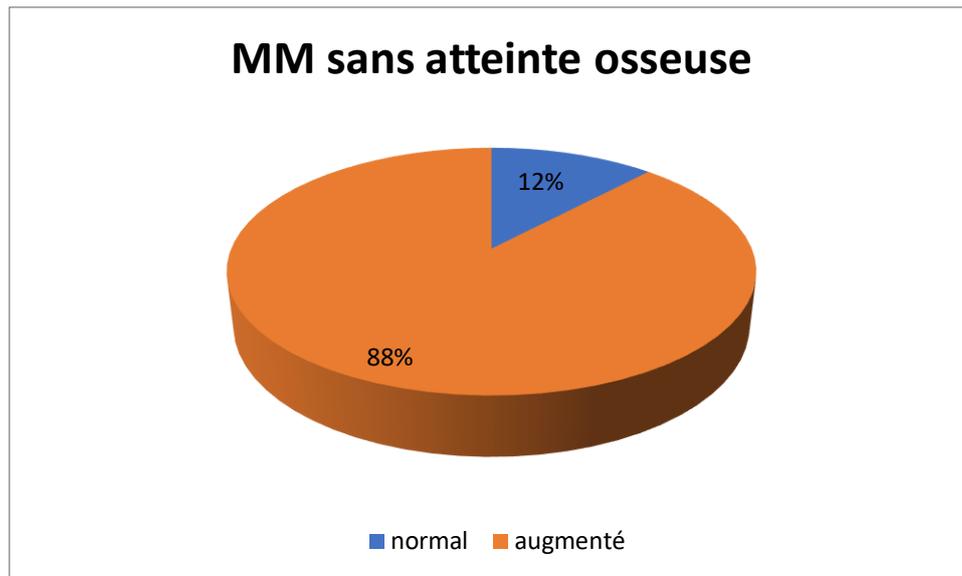


Figure 32: répartition des patients atteints du MM sans atteinte osseuse en fonction de la CRP

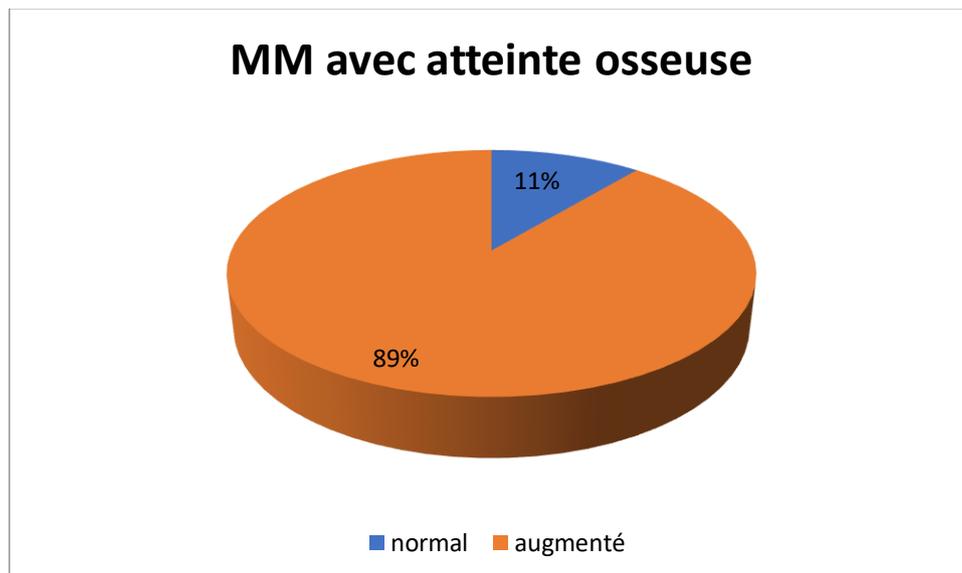


Figure 33: répartition des patients atteints du MM avec atteinte osseuse en fonction de la CRP

Résultat : on a constaté que la majorité de nos patients atteints du MM avec et sans atteinte osseuse ont une CRP élevée de même manière ce qui reflète le rôle de l'IL6 dans la physiopathologie de la maladie

V.2.6 les manifestations cliniques

Tableau 14: répartition des patients en fonction de d'autres manifestations cliniques.

| autres manifestations cliniques que l'atteinte osseuse | MM sans atteinte osseuse 2684 | MM avec atteinte osseuse 1044 |
|--|-------------------------------|-------------------------------|
| anémie | 1788 | 643 |
| insuffisance rénale | 8 | 57 |
| atteinte neurologique | 7 | 123 |

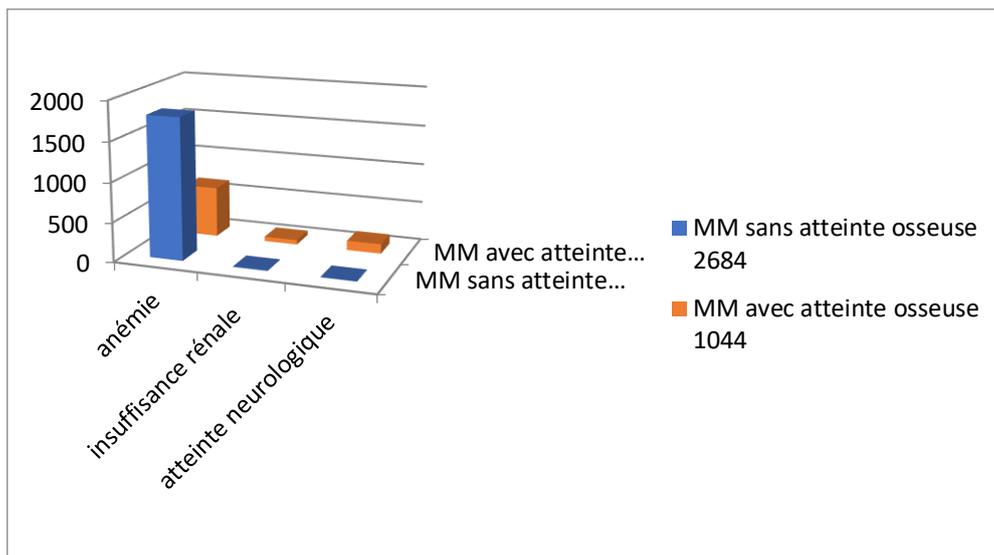


Figure 34: répartition des patients en fonction de d'autres manifestations cliniques.

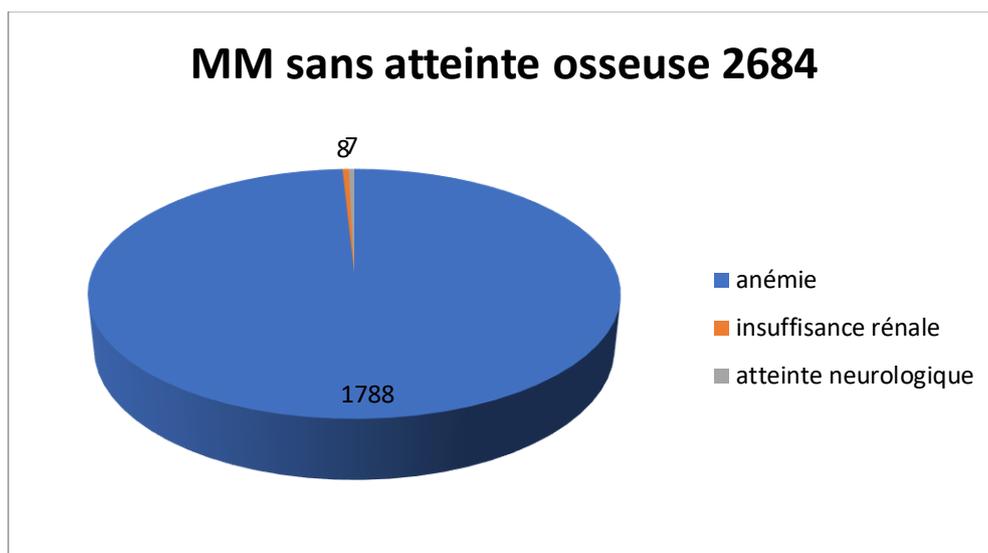


Figure 35: répartition des patients atteint de MM sans atteinte osseuse en fonction de d'autres manifestations cliniques.

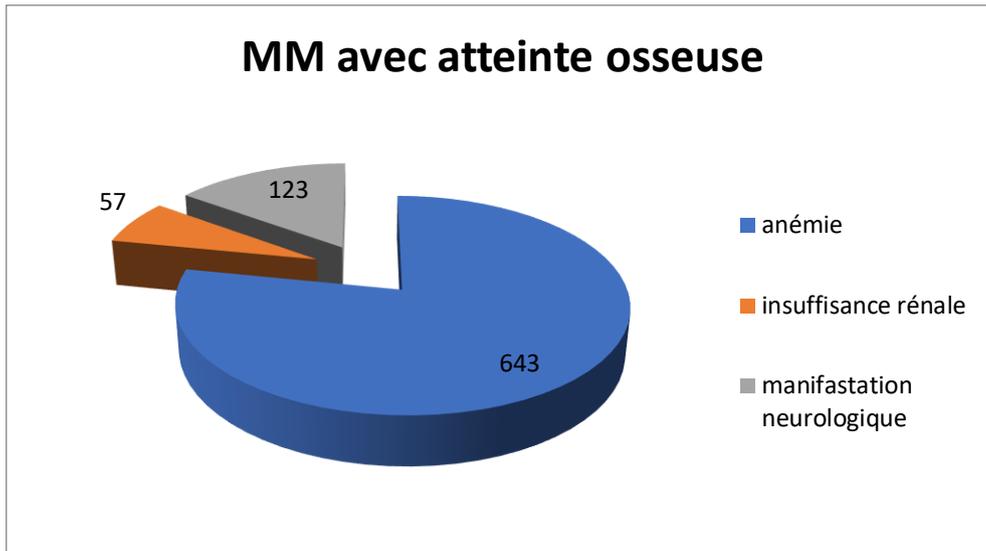


Figure 36: répartition des patients atteints de MM avec atteinte osseuse en fonction de d'autres manifestations cliniques.

Résultat : l'anémie est la manifestation clinique la plus fréquente chez les deux groupes, on a constaté que les manifestations neurologiques sont beaucoup plus importantes chez les patients MM avec atteinte osseuse puisque c'est une complication de la forme osseuse.

V.3 Aspect Pronostic

V.3.1 Albumine

Tableau 15: Répartition des patients en fonction du taux d'albumine

| Albumine | MM sans atteinte osseuse | MM avec atteinte osseuse |
|----------|--------------------------|--------------------------|
| normal | 39% | 32% |
| diminué | 61% | 68% |

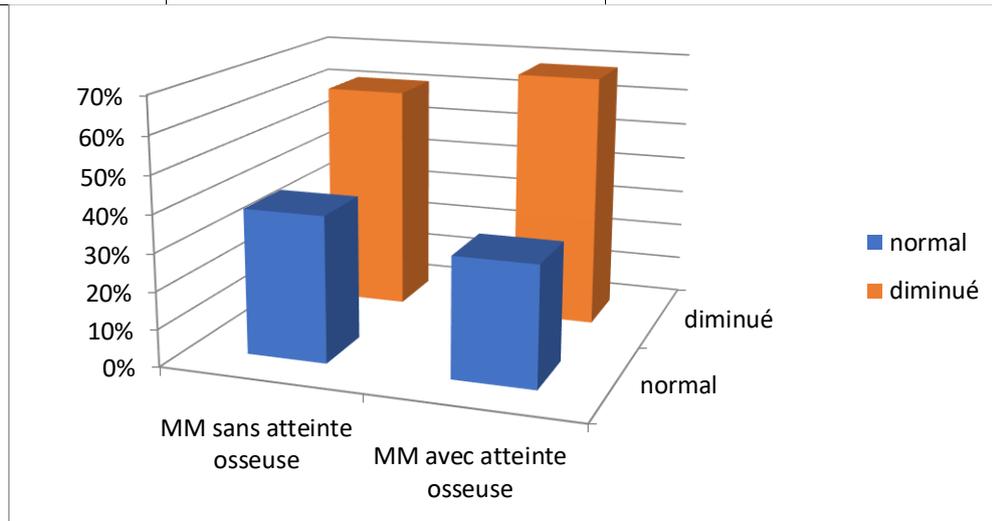


Figure 37: Répartition des patients en fonction du taux d'albumine

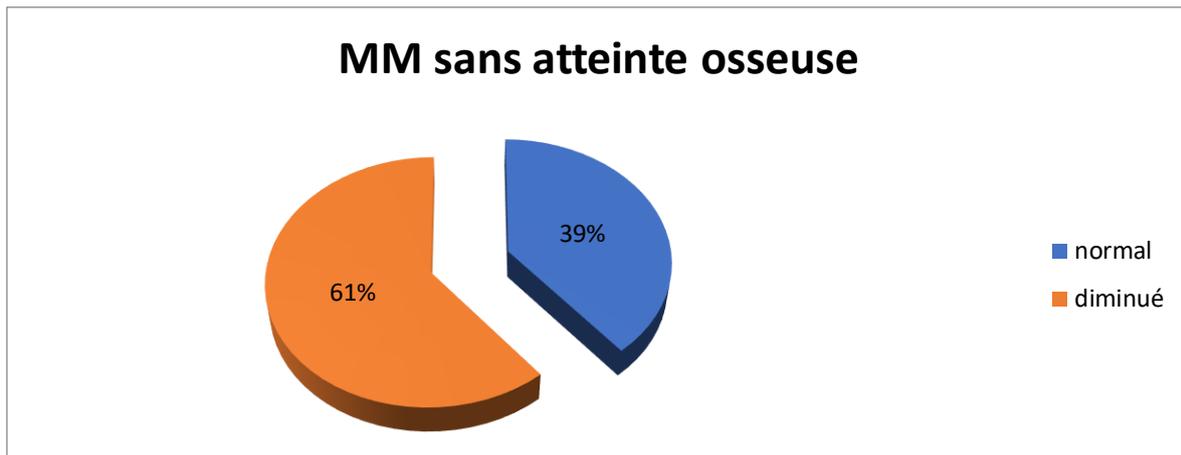


Figure 38: Répartition des patients atteints du MM sans atteinte osseuse en fonction du taux d'albumine.

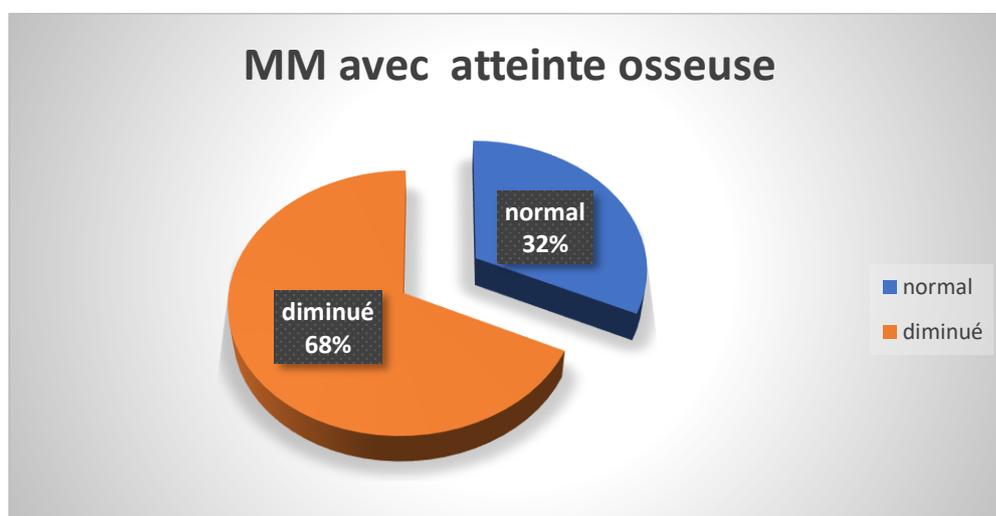


Figure 39: Répartition des patients atteints du MM avec une atteinte osseuse en fonction du taux d'albumine.

Résultat :

Les résultats obtenus ont montré que la majorité des deux groupes de patients présentent une hypoalbuminémie, donc inférieure à 37.81g/l ce qui signifie le passage de l'albumine dans les urines à travers le glomérule qui a été lésé (dysfonctionnement rénal). Ces résultats sont proches à ceux trouvés par Moureau (2009) :

-(61% des cas MM sans atteinte osseuse).²⁴⁴

-68% des cas MM avec atteinte osseuse.

V.3.2 B 2 microglobuline

La β 2-microglobuline est un facteur pronostique très important, les résultats de son dosage sont illustrés dans le tableau suivant :

Tableau 16: répartition des cas selon la β 2m.

| β 2microglobuline | MM sans atteinte osseuse | MM avec atteinte osseuse |
|-------------------------|--------------------------|--------------------------|
| normal | 14% | 11% |
| augmenté | 86% | 89% |

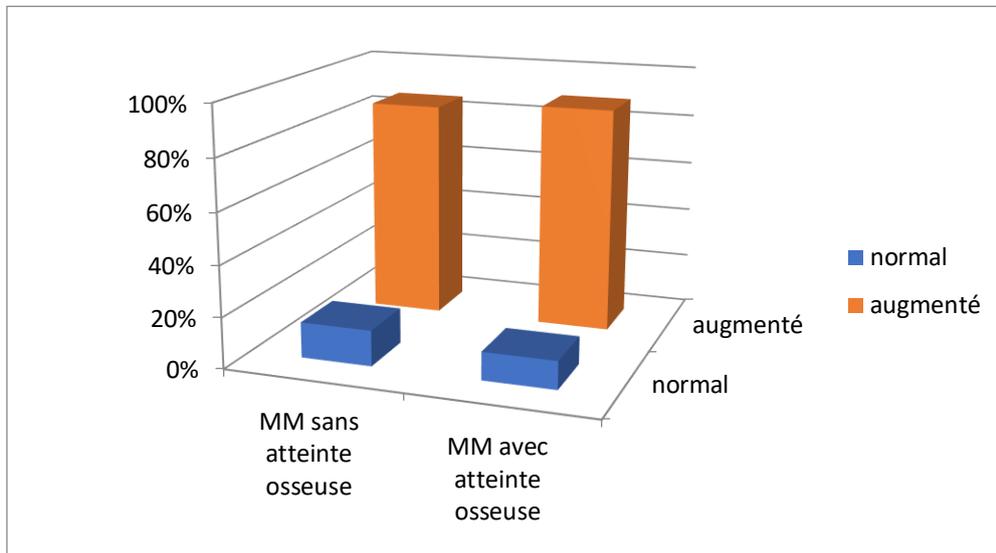


Figure 40: Répartition en fonction de la β 2-microglobuline

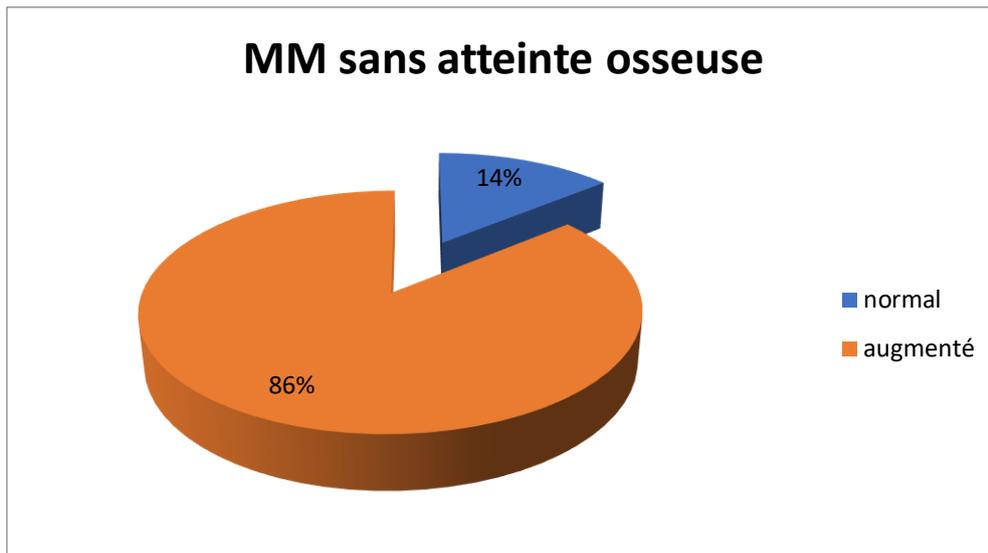


Figure 41: Répartition des patients atteints du MM sans atteinte osseuse en fonction de la β 2-microglobuline

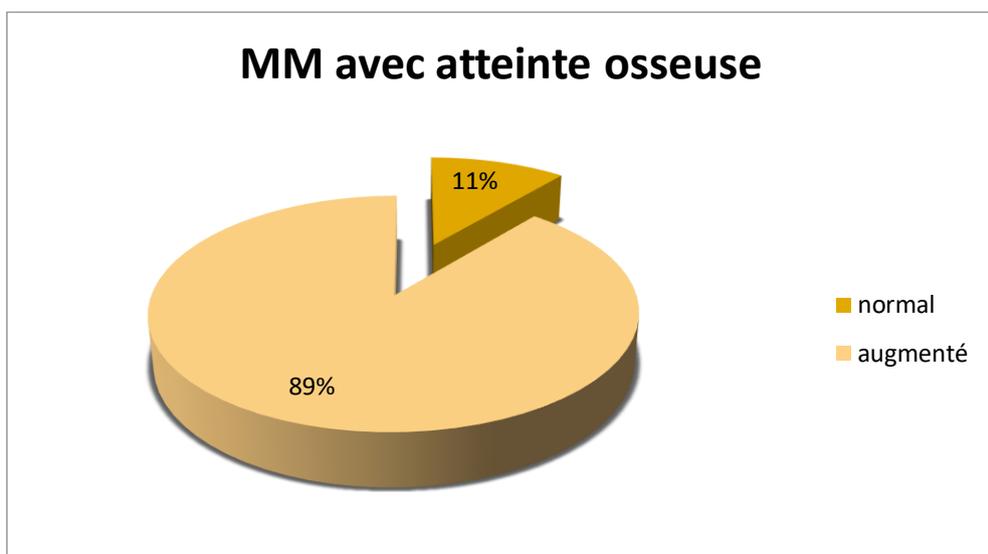


Figure 42: Répartition des patients atteints du MM avec atteinte osseuse en fonction de la β 2-microglobuline.

Résultats

Nos résultats s'accordent avec les données de la littérature. En effet, nous avons trouvé un taux sérique très élevé de 86%, 89% respectivement pour les patients atteints du MM sans et avec atteinte osseuse, ce qui prouve que c'est un paramètre biologique capital dans le pronostic du MM d'après Marolla et collaborateurs (2008).

Les annexes :

Annexe 01 : Livre d'hématologie N 10-11, Decembre 2015.

Annexe 02 : International Myeloma Working Group Diagnostic Criteria for Multiple Myeloma

Annexe 03 :

| | |
|-----------|---|
| MM | Both criteria must be met: |
| | Clonal bone marrow plasma cells \geq 10% or biopsy-proven bony or extramedullary plasmacytoma |
| | Any one or more of the following myeloma defining events: |
| | Evidence of end organ damage that can be attributed to the underlying plasma cell proliferative disorder, specifically: |
| | Hypercalcemia: serum calcium $>$ 0.25 mmol/L ($>$ 1 mg/dL) higher than the upper limit of normal or $>$ 2.75 mmol/L ($>$ 11 mg/dL) |
| | Renal insufficiency: creatinine clearance $<$ 40 mL/min or serum creatinine $>$ 177 μ mol/L ($>$ 2 mg/dL) |
| | Anemia: hemoglobin value of $>$ 2 g/dL below the lower limit of normal, or a hemoglobin value $<$ 10 g/dL |
| | Bone lesions: one or more osteolytic lesions on skeletal radiography, CT, or PET-CT |
| | Clonal bone marrow plasma cell percentage \geq 60% |
| | Involved: uninvolved serum FLC ratio \geq 100 (involved FLC level must be \geq 100 mg/L) $>$ 1 focal lesion on MRI studies (at least 5 mm in size) |

MM : multiple myeloma

FLC :Free light chain²¹⁷

Annexe 03: Classification Salmon et Durie²⁴⁵

| Myeloma Staging System* | | |
|---|---|---|
| Stage | Criteria | Measured myeloma cell mass (cells × 10 ¹² /m ²) [†] |
| I | <p><i>All of the following:</i></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Hemoglobin value > 10 g/100 ml 2. Serum calcium value normal (≤ 12 mg/100 ml) 3. On roentgenogram, normal bone structure (scale 0) or solitary bone plasmacytoma only 4. Low M-component production rates <ol style="list-style-type: none"> a. IgG value < 5 g/100 ml b. IgA value < 3 g/100 ml c. Urine light chain M-component on electrophoresis < 4 g/24 hours | <p><0.6 (Low)</p> |
| II | Fitting neither Stage I nor Stage III | 0.6–1.20 (Intermediate) |
| III | <p><i>One or more of the following:</i></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Hemoglobin value < 8.5 g/100 ml 2. Serum calcium value > 12 mg/100 ml 3. Advanced lytic bone lesions (scale 3) 4. High M-component production rates <ol style="list-style-type: none"> a. IgG value > 7 g/100 ml b. IgA value > 5 g/100 ml c. Urine light chain M-component on electrophoresis > 12 g/24 hours | <p>>1.20 (High)</p> |
| <p>Subclassification</p> <p>A = Relatively normal renal function (serum creatinine value < 2.0 mg/100 ml)[†]</p> <p>B = Abnormal renal function (serum creatinine value ≥ 2.0 mg/100 ml)</p> | | |

Annexe 04: Scores pronostiques ISS et ISS révisé

Score International Staging System (ISS)²⁴⁶

| International Staging System | | |
|------------------------------|--|--------------------------|
| Stage | Criteria | Median Survival (months) |
| I | Serum β_2 -microglobulin < 3.5 mg/L Serum albumin \geq 3.5 g/dL | 62 |
| II | Not stage I or III* | 44 |
| III | Serum β_2 -microglobulin \geq 5.5 mg/L | 29 |

*There are two categories for stage II: serum β_2 -microglobulin < 3.5 mg/L but serum albumin < 3.5 g/dL; or serum β_2 -microglobulin 3.5 to < 5.5 mg/L irrespective of the serum albumin level.

Annexe 05 :

Annexes

Critères de diagnostic IMWG (2014) Myélome asyptomatique SMM

Protéine monoclonale \geq 30g/L

Ou protéine monoclonale urinaire \geq 500mg/24h

Et/ou

10% \leq plasmocytes médullaires < 60%

Et

Absence d'événement définissant le myélome=

Pas de critères CRAB, pas de nouveaux marqueurs

Un rapport des chaînes légères libres FreeLite Kappa/lambda < 0,125 ou >8: facteur de progression vers le MM ou vers l'amylose

Rajkumar, Lancet Oncol 2014

Références

1. Sinisalo M, Laine O. Myélome multiple. In: *Forum Médical Suisse*. Vol 19. EMH Media; 2019:659-660.
2. Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A, et al. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *Lancet Oncol*. 2014;15(12):e538-e548.
3. Landgren O, Weiss BM. Patterns of monoclonal gammopathy of undetermined significance and multiple myeloma in various ethnic/racial groups: support for genetic factors in pathogenesis. *Leukemia*. 2009;23(10):1691-1697.
4. Rajkumar SV. Multiple myeloma current treatment algorithms. *Blood Cancer J*. Published online 2020. doi:10.1038/s41408-020-00359-2
5. Djouadi-Lahlou K, Belhadri F, Hamladji RM, et al. APPROCHE ÉPIDÉMIOLOGIQUE DE LA LEUCÉMIE À TRICHOLEUCOCYTES EN ALGÉRIE. TRAVAIL COOPÉRATIF ET MULTICENTRIQUE. A PROPOS DE 34 CAS (2009–2013). *Hématologie Rev Algérienne d'*.
6. Hiasa M, Harada T, Tanaka E, Abe M. Pathogenesis and treatment of multiple myeloma bone disease. *Jpn Dent Sci Rev*. 2021;57:164-173. doi:10.1016/j.jdsr.2021.08.006
7. Giorgi PD, Schirò GR, Capitani D, D'Aliberti G, Gallazzi E. Vertebral compression fractures in multiple myeloma: redefining the priorities during the COVID-19 pandemic. *Aging Clin Exp Res*. 2020;32(7):1203-1206. doi:10.1007/s40520-020-01590-4
8. Le myélome multiple Cancer des plasmocytes , maladie de Kahler.
9. Terpos E, Kleber M, Engelhardt M, et al. European Myeloma Network guidelines for the management of multiple myeloma-related complications. *Haematologica*. 2015;100(10):1254.
10. Joshua DE, Bryant C, Dix C, Gibson J, Ho J. Biology and therapy of multiple myeloma. *Med J Aust*. 2019;210(8):375-380. doi:10.5694/mja2.50129
11. Kumar SK, Rajkumar V, Kyle RA, Duin M Van, Sonneveld P. Multiple myeloma. *Nat Publ Gr*. 2017;3:1-20. doi:10.1038/nrdp.2017.46
12. Boccadoro M, Pileri A. Plasma cell dyscrasias: classification, clinical and laboratory characteristics, and differential diagnosis. *Baillieres Clin Haematol*. 1995;8(4):705-

- 719.
13. Cornet É. Classification OMS 2017 des tumeurs plasmocytaires. *Rev Francoph des Lab.* 2019;2019(511):34-40.
 14. Sihem FAR. Gammopathie monoclonale et myélome multiple : Approches épidémiologique et technique . Année universitaire. Published online 2016.
 15. Solly S. Remarks on the pathology of mollities ossium; with cases. *Med Chir Trans.* 1844;27:435.
 16. Heller JF. *Die Mikroskopisch-Chemisch-Pathologische Untersuchung.*; 1849.
 17. Fleischer R. Ueber das Vorkommen des sogenannten Bence Jones' schen Eiweisskörpers im normalen Knochenmark. *Arch für Pathol Anat und Physiol und für Klin Med.* 1880;80(3):482-489.
 18. v. Rustizky J. Multiples myelom. *Dtsch Zeitschrift für Chir.* 1873;3(1-2):162-172.
 19. Kahler O. Zur symptomatologie des multiplen myeloms: Beobachtung von Albumosurie. *Prag Med Wochenschr.* 1889;13:33-45.
 20. Wright JH. A case of multiple myeloma. *J Bost Soc Med Sci.* 1900;4(8):195.
 21. Longsworth LG, Shedlovsky T, MacInnes DA. Electrophoretic patterns of normal and pathological human blood serum and plasma. *J Exp Med.* 1939;70(4):399-413.
 22. Alwall N. Urethane and stilbamidine in multiple myeloma: report on two cases. *Lancet.* 1947;250(6472):388-389.
 23. Grabar P. Method permitting the combined study of the electrophoretic and the immunochemical properties of protein mixtures; application to blood serum. *Biochim Biophys Acta.* 1953;10:193-194.
 24. Korngold L, Lipari R. Multiple-myeloma proteins. III. The antigenic relationship of Bence Jones proteins to normal gamma-globulin and multiple-myeloma serum proteins. *Cancer.* 1956;9(2):262-272.
 25. Delman GM, Gally JA. The nature of Bence-Jones proteins: chemical similarities to polypeptide chains of myeloma globulins and normal γ -globulins. *J Exp Med.* 1962;116(2):207-227.
 26. Whicher JT, Hawkins L, Higginson J. Clinical applications of immunofixation: a more sensitive technique for the detection of Bence Jones protein. *J Clin Pathol.* 1980;33(8):779-780.
 27. Reichert CM, Everett Jr DF, Nadler PI, Papadopoulos NM. High-resolution zone electrophoresis, combined with immunofixation, in the detection of an occult myeloma

- paraprotein. *Clin Chem*. 1982;28(11):2312-2313.
28. McElwain TJ, Powles RL. High-dose intravenous melphalan for plasma-cell leukaemia and myeloma. *Lancet*. 1983;322(8354):822-824.
 29. Barlogie B, Alexanian R, Dicke KA, Zagars G, Spitzer G, Jagannath S, Horowitz L. High-dose chemoradiotherapy autologous bone marrow Transplant Resist Mult myeloma *Blood*. 1987;70:369.
 30. Barlogie B, Hall R, Zander A, Dicke K, Alexanian R. High-dose melphalan with autologous bone marrow transplantation for multiple myeloma. Published online 1986.
 31. Barlogie B, Smith L, Alexanian R. Effective treatment of advanced multiple myeloma refractory to alkylating agents. *N Engl J Med*. 1984;310(21):1353-1356.
 32. Barlogie B, Jagannath S, Desikan KR, et al. Total therapy with tandem transplants for newly diagnosed multiple myeloma. *Blood, J Am Soc Hematol*. 1999;93(1):55-65.
 33. Minuk L, Sibbald R, Peng J, Bejaimal S, Chin-Yee I. Access to thalidomide for the treatment of multiple myeloma in Canada: physician behaviours and ethical implications. *Curr Oncol*. 2010;17(4):11-19.
 34. Singhal S, Mehta J, Desikan R, et al. Antitumor activity of thalidomide in refractory multiple myeloma. *N Engl J Med*. 1999;341(21):1565-1571.
 35. Richardson PG, Anderson KC. Bortezomib: a novel therapy approved for multiple myeloma. *Clin Adv Hematol Oncol H&O*. 2003;1(10):596-600.
 36. Bladé J, Cibeira MT, Rosiñol L. Bortezomib: a valuable new antineoplastic strategy in multiple myeloma. *Acta Oncol (Madr)*. 2005;44(5):440-448.
 37. Touzeau C, Moreau P. Daratumumab for the treatment of multiple myeloma. *Expert Opin Biol Ther*. 2017;17(7):887-893.
 38. Jelínek T, Kořístka M, Čermáková Z, Hájek R. Daratumumab-hope for myeloma patients, a challenge for clinical laboratories. *Klin Onkol Cas Ces a Slov Onkol Spol*. 2017;30(1):13-19.
 39. Thompson JL. Carfilzomib: a second-generation proteasome inhibitor for the treatment of relapsed and refractory multiple myeloma. *Ann Pharmacother*. 2013;47(1):56-62.
 40. Biran N, Jagannath S, Chari A. Risk stratification in multiple myeloma, part 1: characterization of high-risk disease. *Clin Adv Hematol Oncol*. 2013;11(8):489-503.
 41. Moreau P, Attal M, Facon T. Frontline therapy of multiple myeloma. *Blood, J Am Soc Hematol*. 2015;125(20):3076-3084.
 42. Palumbo A, Anderson K. New England journal of medicine. *NEJM*.

- 2011;364(11)):1046-1060.
43. Ms R. Podar K, Breitkreutz I, Richardson PG, Anderson KC. Multiple myeloma. *Lancet*. 2009;374:324-339.
 44. Howlader N, Noone AM, Krapcho M, et al. SEER cancer statistics review, 1975-2016, National Cancer Institute. *Bethesda, MD*. 2019;2020.
 45. Kazandjian D. Multiple myeloma epidemiology and survival: A unique malignancy. In: *Seminars in Oncology*. Vol 43. Elsevier; 2016:676-681.
 46. Belouni R, Allam I, Cherguelaine K, et al. Epidemiological and immunochemical parameters of monoclonal plasma cell dyscrasias of 2121 cases in Algeria. *Curr Res Transl Med*. 2020;68(2):67-70.
 47. Derman BA, Langerman SS, Maric M, Jakubowiak A, Zhang W, Chiu BCH. Sex differences in outcomes in multiple myeloma. *Br J Haematol*. 2021;192(3):e66.
 48. Baird AD. Exstrophy in the adolescent and young adult population. In: *Seminars in Pediatric Surgery*. Vol 20. Elsevier; 2011:109-112.
 49. Al-Anazi KA. *Update on Multiple Myeloma*. IntechOpen; 2019.
 50. Kristinsson SY, Landgren O, Dickman PW, Derolf AR, Bjorkholm M. Patterns of survival in multiple myeloma: a population-based study of patients diagnosed in Sweden from 1973 to 2003. *J Clin Oncol*. 2007;25(15):1993-1999.
 51. Brenner H, Gondos A, Pulte D. Recent major improvement in long-term survival of younger patients with multiple myeloma. *Blood, J Am Soc Hematol*. 2008;111(5):2521-2526.
 52. Teras LR, DeSantis CE, Cerhan JR, Morton LM, Jemal A, Flowers CR. 2016 US lymphoid malignancy statistics by World Health Organization subtypes. *CA Cancer J Clin*. 2016;66(6):443-459.
 53. Kyle RA, Therneau TM, Rajkumar SV, et al. Prevalence of monoclonal gammopathy of undetermined significance. *N Engl J Med*. 2006;354(13):1362-1369.
 54. Djidjik R, Lounici Y, Chergeulaine K, et al. IgD multiple myeloma: clinical, biological features and prognostic value of the serum free light chain assay. *Pathol Biol*. 2015;63(4-5):210-214.
 55. Sharma A, Binazir T, Sintow A, Lee CC, Shaharyar S, Tache J. An extremely rare manifestation of multiple myeloma: an immunoglobulin D secreting testicular plasmacytoma. *Cureus*. 2017;9(6).
 56. Ongoren S, Erdogan I, Salihoglu A, et al. IgD multiple myeloma, descriptive report of

- eight cases, single centre experience. *Clin Lymphoma, Myeloma Leuk.* 2015;15:e313.
57. Zagouri F, Kastritis E, Symeonidis AS, et al. Immunoglobulin D myeloma: clinical features and outcome in the era of novel agents. *Eur J Haematol.* 2014;92(4):308-312.
58. Altieri A, Chen B, Bermejo JL, Castro F, Hemminki K. Familial risks and temporal incidence trends of multiple myeloma. *Eur J Cancer.* 2006;42(11):1661-1670.
59. Frank C, Fallah M, Chen T, et al. Search for familial clustering of multiple myeloma with any cancer. *Leukemia.* 2016;30(3):627-632.
60. Albagoush SA, Azevedo AM. Cancer, Multiple Myeloma. Published online 2018.
61. Vachon CM, Kyle RA, Therneau TM, et al. Increased risk of monoclonal gammopathy in first-degree relatives of patients with multiple myeloma or monoclonal gammopathy of undetermined significance. 2016;114(4):785-791. doi:10.1182/blood-2008-12-192575.An
62. Rajkumar SV. Multiple myeloma: 2020 update on diagnosis, risk-stratification and management. *Am J Hematol.* 2020;95(5):548-567. doi:10.1002/ajh.25791
63. Lauby-secretan B, Dossus L, Marant-micallef C, His M. Obésité et cancer. *Bull Cancer.* 2019;106(7-8):635-646. doi:10.1016/j.bulcan.2019.04.008
64. Burmeister LF. Cancer mortality in Iowa farmers, 1971–78. *J Natl Cancer Inst.* 1981;66(3):461-464.
65. Khuder SA, Mutgi AB. Meta-analyses of multiple myeloma and farming. *Am J Ind Med.* 1997;32(5):510-516.
66. Altekruse SF, Jane Henley S, Thun MJ. Deaths from hematopoietic and other cancers in relation to permanent hair dye use in a large prospective study (United States). *Cancer Causes Control.* 1999;10(6):617-625.
67. Bergsagel DE, Wong O, Bergsagel PL, et al. Benzene and multiple myeloma: appraisal of the scientific evidence. *Blood, J Am Soc Hematol.* 1999;94(4):1174-1182.
68. Armoiry X, Aulagner G. *Myélome Multiple.* doi:10.1016/B978-2-294-73488-5.00027-5
69. Al Saleh AS, Sher T, Gertz MA. Multiple Myeloma in the Time of COVID-19. *Acta Haematol.* 2020;143(5):410-416. doi:10.1159/000507690
70. Yee TT, Murphy K, Johnson M, et al. Multiple Myeloma and Human Immunodeficiency Virus-1 (HIV-1) Infection. 2001;125(February 2000):123-125.
71. Kacimi E, Diop M, Aristide-le-dantec CHU. Présentation clinique du myélome multiple à Dakar (Sénégal) : à propos de 71 observations. Published online 2011:8-11. doi:10.1007/s12558-010-0126-9

72. EL Mezouar I. Myélome multiple (à propos de 58 cas). Published online 2010.
73. Zahir I. Myélome multiple: avancées récentes. Published online 2011.
74. Berrady R, Benyaïch I, Lamchacht L, Harzy T, Bono W. Myélome multiple chez le sujet jeune (à propos de sept cas). *Rev Rhum.* 2006;10(73):1214.
75. Decaux O, Lodé L, Minvielle S, Avet-Loiseau H. Anomalies génétiques dans le myélome: rôle dans l'oncogenèse et implications pronostiques. *La Rev médecine interne.* 2007;28(10):677-681.
76. Masai R, Wakui H, Togashi M, et al. Clinicopathological features and prognosis in immunoglobulin light and heavy chain deposition disease. *Clin Nephrol.* 2009;71(1):9-20.
77. Rabb M, Podar K, Breitreutz I. Recent advances in the biology and treatment of multiple myeloma. *Lancet.* 2009;374:324-339.
78. Zhan F, Huang Y, Colla S, et al. The molecular classification of multiple myeloma. *Blood.* 2006;108(6):2020-2028.
79. Guo J, McKenna SL, O'Dwyer ME, Cahill MR, O'Driscoll CM. RNA interference for multiple myeloma therapy: targeting signal transduction pathways. *Expert Opin Ther Targets.* 2016;20(1):107-121.
80. Barwick BG, Gupta VA, Vertino PM, Boise LH. Cell of origin and genetic alterations in the pathogenesis of multiple myeloma. *Front Immunol.* 2019;10:1121.
81. Rosenstock JL, Markowitz GS, Valeri AM, Sacchi G, Appel GB, D'Agati VD. Fibrillary and immunotactoid glomerulonephritis: distinct entities with different clinical and pathologic features. *Kidney Int.* 2003;63(4):1450-1461.
82. Fonseca R, Bergsagel PL, Drach J, et al. International Myeloma Working Group molecular classification of multiple myeloma: spotlight review. *Leukemia.* 2009;23(12):2210-2221.
83. Fonseca R, Blood E, Rue M, et al. Clinical and biologic implications of recurrent genomic aberrations in myeloma. *Blood.* 2003;101(11):4569-4575.
84. Avet-Loiseau H, Facon T, Grosbois B, et al. Oncogenesis of multiple myeloma: 14q32 and 13q chromosomal abnormalities are not randomly distributed, but correlate with natural history, immunological features, and clinical presentation. *Blood, J Am Soc Hematol.* 2002;99(6):2185-2191.
85. Bergsagel PL, Kuehl WM. Chromosome translocations in multiple myeloma. *Oncogene.* 2001;20(40):5611-5622.

86. EL FASSI I. MYELOME MULTIPLE: APPORT DE LA CLASSIFICATION OMS 2016. Published online 2019.
87. Messiaen T, Deret S, Mougenot B, et al. Adult Fanconi syndrome secondary to light chain gammopathy. Clinicopathologic heterogeneity and unusual features in 11 patients. *Medicine (Baltimore)*. 2000;79(3):135-154.
88. Meloni-Ehrig A. The cytogenetics of hematologic neoplasms. In: *The Principles of Clinical Cytogenetics*. Springer; 2013:309-370.
89. Decaux O, Lodé L, Minvielle S, Avet-Loiseau H. Genetic abnormalities in multiple myeloma: role in oncogenesis and impact on survival. *La Rev Med Interne*. 2007;28(10):677-681.
90. Sprynski AC. Rôle du système IGF-1/insuline dans le Myélome Multiple. Published online 2009.
91. Fonseca R, Bailey RJ, Ahmann GJ, et al. Genomic abnormalities in monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Blood, J Am Soc Hematol*. 2002;100(4):1417-1424.
92. Shaughnessy J. Amplification and overexpression of CKS1B at chromosome band 1q21 is associated with reduced levels of p27 Kip1 and an aggressive clinical course in multiple myeloma. *Hematology*. 2005;10(sup1):117-126.
93. Pawlyn C, Morgan GJ. Evolutionary biology of high-risk multiple myeloma. *Nat Rev Cancer*. 2017;17(9):543-556.
94. Drach J, Ackermann J, Fritz E, et al. Presence of a p53 gene deletion in patients with multiple myeloma predicts for short survival after conventional-dose chemotherapy. *Blood, J Am Soc Hematol*. 1998;92(3):802-809.
95. Xiong W, Wu X, Starnes S, et al. An analysis of the clinical and biologic significance of TP53 loss and the identification of potential novel transcriptional targets of TP53 in multiple myeloma. *Blood, J Am Soc Hematol*. 2008;112(10):4235-4246.
96. Herrero AB, Rojas EA, Misiewicz-Krzeminska I, Krzeminski P, Gutiérrez NC. Molecular mechanisms of p53 deregulation in cancer: an overview in multiple myeloma. *Int J Mol Sci*. 2016;17(12):2003.
97. Rasche L, Kortüm KM, Raab MS, Weinhold N. The impact of tumor heterogeneity on diagnostics and novel therapeutic strategies in multiple myeloma. *Int J Mol Sci*. 2019;20(5):1248.
98. Dutta AK, Fink JL, Grady JP, et al. Subclonal evolution in disease progression from

- MGUS/SMM to multiple myeloma is characterised by clonal stability. *Leukemia*. 2019;33(2):457-468.
99. Jemal A, Siegel R, Ward E, Murray T, Xu J, Thun MJ. Cancer statistics, 2007. *CA Cancer J Clin*. 2007;57(1):43-66.
 100. Kyle RA, Gertz MA, Witzig TE, et al. Review of 1027 patients with newly diagnosed multiple myeloma. In: *Mayo Clinic Proceedings*. Vol 78. Elsevier; 2003:21-33.
 101. Urashima M, Chauhan D, Uchiyama H, Freeman GJ, Anderson KC. CD40 ligand triggered interleukin-6 secretion in multiple myeloma. Published online 1995.
 102. Hideshima T, Chauhan D, Schlossman R, Richardson P, Anderson KC. The role of tumor necrosis factor α in the pathophysiology of human multiple myeloma: therapeutic applications. *Oncogene*. 2001;20(33):4519-4527.
 103. Kuipers J, Vaandrager JW, Weghuis DO, et al. Fluorescence in situ hybridization analysis shows the frequent occurrence of 14q32. 3 rearrangements with involvement of immunoglobulin switch regions in myeloma cell lines. *Cancer Genet Cytogenet*. 1999;109(2):99-107.
 104. Robillard N, Pellat-Deceunynck C, Bataille R. Phenotypic characterization of the human myeloma cell growth fraction. *Blood*. 2005;105(12):4845-4848.
 105. Hallek M, Bergsagel PL, Anderson KC. Multiple myeloma: increasing evidence for a multistep transformation process. *Blood*. 1998;91(1):3.
 106. Kuehl WM, Bergsagel PL. Multiple myeloma: evolving genetic events and host interactions. *Nat Rev Cancer*. 2002;2(3):175-187.
 107. Vescio RA, Cao J, Hong CH, et al. Myeloma Ig heavy chain V region sequences reveal prior antigenic selection and marked somatic mutation but no intraclonal diversity. *J Immunol*. 1995;155(5):2487-2497.
 108. Urashima M, Ogata A, Chauhan D, et al. Interleukin-6 promotes multiple myeloma cell growth via phosphorylation of retinoblastoma protein. Published online 1996.
 109. Kyle RA, Therneau TM, Rajkumar SV, et al. A long-term study of prognosis in monoclonal gammopathy of undetermined significance. *N Engl J Med*. 2002;346(8):564-569.
 110. Hideshima T, Bergsagel PL, Kuehl WM, Anderson KC. Advances in biology of multiple myeloma: clinical applications. *Blood*. 2004;104(3):607-618.
 111. Harousseau JC. Stem cell transplantation in multiple myeloma. *Hematology*. 2004;2004:244-248.

112. Podar K, Tai YT, Lin BK, et al. Vascular endothelial growth factor-induced migration of multiple myeloma cells is associated with $\beta 1$ integrin-and phosphatidylinositol 3-kinase-dependent PKC α activation. *J Biol Chem*. 2002;277(10):7875-7881.
113. Fonseca R, Debes-Marun CS, Picken EB, et al. The recurrent IgH translocations are highly associated with nonhyperdiploid variant multiple myeloma. *Blood*. 2003;102(7):2562-2567.
114. Shou Y, Martelli ML, Gabrea A, et al. Diverse karyotypic abnormalities of the c-myc locus associated with c-myc dysregulation and tumor progression in multiple myeloma. *Proc Natl Acad Sci*. 2000;97(1):228-233.
115. Chesi M, Brents LA, Ely SA, et al. Activated fibroblast growth factor receptor 3 is an oncogene that contributes to tumor progression in multiple myeloma. *Blood, J Am Soc Hematol*. 2001;97(3):729-736.
116. Liu P, Leong T, Quam L, et al. Activating mutations of N-and K-ras in multiple myeloma show different clinical associations: analysis of the Eastern Cooperative Oncology Group Phase III Trial. Published online 1996.
117. Jdge-Morineau N, Mellerin M, Francois S, et al. High incidence of deletions but infrequent inactivation of the retinoblastoma gene in human myeloma cells. *Br J Haematol*. 1995;91(3):664-667.
118. Derksen PWB, De Gorter DJJ, Meijer HP, et al. The hepatocyte growth factor/Met pathway controls proliferation and apoptosis in multiple myeloma. *Leukemia*. 2003;17(4):764-774.
119. Tjin EPM, Derksen PWB, Kataoka H, Spaargaren M, Pals ST. Multiple myeloma cells catalyze hepatocyte growth factor (HGF) activation by secreting the serine protease HGF-activator. *Blood*. 2004;104(7):2172-2175.
120. Hov H, Tian E, Holien T, et al. c-Met signaling promotes IL-6-induced myeloma cell proliferation. *Eur J Haematol*. 2009;82(4):277-287.
121. Du W, Hattori Y, Yamada T, et al. NK4, an antagonist of hepatocyte growth factor (HGF), inhibits growth of multiple myeloma cells: molecular targeting of angiogenic growth factor. *Blood*. 2007;109(7):3042-3049.
122. Ge NL, Rudikoff S. Expression of PTEN in PTEN-deficient multiple myeloma cells abolishes tumor growth in vivo. *Oncogene*. 2000;19(36):4091-4095.
123. Hargreaves DC, Hyman PL, Lu TT, et al. A coordinated change in chemokine responsiveness guides plasma cell movements. *J Exp Med*. 2001;194(1):45-56.

124. Sanz-Rodriguez F, Hidalgo A, Teixidó J. Chemokine stromal cell-derived factor-1 α modulates VLA-4 integrin-mediated multiple myeloma cell adhesion to CS-1/fibronectin and VCAM-1. *Blood, J Am Soc Hematol.* 2001;97(2):346-351.
125. Benson MJ, Dillon SR, Castigli E, et al. Cutting edge: the dependence of plasma cells and independence of memory B cells on BAFF and APRIL. *J Immunol.* 2008;180(6):3655-3659.
126. Moreaux J, Legouffe E, Jourdan E, et al. BAFF and APRIL protect myeloma cells from apoptosis induced by interleukin 6 deprivation and dexamethasone. *Blood.* 2004;103(8):3148-3157.
127. Novak AJ, Darce JR, Arendt BK, et al. Expression of BCMA, TACI, and BAFF-R in multiple myeloma: a mechanism for growth and survival. *Blood.* 2004;103(2):689-694.
128. Yaccoby S, Pennisi A, Li X, et al. Atacicept (TACI-Ig) inhibits growth of TACIhigh primary myeloma cells in SCID-hu mice and in coculture with osteoclasts. *Leukemia.* 2008;22(2):406-413.
129. Rossi JF, Moreaux J, Hose D, et al. Atacicept in relapsed/refractory multiple myeloma or active Waldenström's macroglobulinemia: a phase I study. *Br J Cancer.* 2009;101(7):1051-1058.
130. Mitsiades CS, Mitsiades NS, McMullan CJ, et al. Inhibition of the insulin-like growth factor receptor-1 tyrosine kinase activity as a therapeutic strategy for multiple myeloma, other hematologic malignancies, and solid tumors. *Cancer Cell.* 2004;5(3):221-230.
131. Akiyama M, Hideshima T, Hayashi T, et al. Cytokines modulate telomerase activity in a human multiple myeloma cell line. *Cancer Res.* 2002;62(13):3876-3882.
132. Zannettino ACW, Farrugia AN, Kortesidis A, et al. Elevated serum levels of stromal-derived factor-1 α are associated with increased osteoclast activity and osteolytic bone disease in multiple myeloma patients. *Cancer Res.* 2005;65(5):1700-1709.
133. Alsayed Y, Ngo H, Runnels J, et al. Mechanisms of regulation of CXCR4/SDF-1 (CXCL12)-dependent migration and homing in multiple myeloma. *Blood.* 2007;109(7):2708-2717.
134. Azab AK, Runnels JM, Pitsillides C, et al. CXCR4 inhibitor AMD3100 disrupts the interaction of multiple myeloma cells with the bone marrow microenvironment and enhances their sensitivity to therapy. *Blood, J Am Soc Hematol.* 2009;113(18):4341-4351.

135. Jundt F, Pröbsting KS, Anagnostopoulos I, et al. Jagged1-induced Notch signaling drives proliferation of multiple myeloma cells. *Blood*. 2004;103(9):3511-3515.
136. Nefedova Y, Cheng P, Alsina M, Dalton WS, Gabrilovich DI. Involvement of Notch-1 signaling in bone marrow stroma-mediated de novo drug resistance of myeloma and other malignant lymphoid cell lines. *Blood*. 2004;103(9):3503-3510.
137. Houde C, Li Y, Song L, et al. Overexpression of the NOTCH ligand JAG2 in malignant plasma cells from multiple myeloma patients and cell lines. *Blood*. 2004;104(12):3697-3704.
138. Ghoshal P, Nganga AJ, Moran-Giusti J, et al. Loss of the SMRT/NCoR2 corepressor correlates with JAG2 overexpression in multiple myeloma. *Cancer Res*. 2009;69(10):4380-4387.
139. Kumar S, Witzig TE, Dispenzieri A, et al. Effect of thalidomide therapy on bone marrow angiogenesis in multiple myeloma. *Leukemia*. 2004;18(3):624-627.
140. Nefedova Y, Sullivan DM, Bolick SC, Dalton WS, Gabrilovich DI. Inhibition of Notch signaling induces apoptosis of myeloma cells and enhances sensitivity to chemotherapy. *Blood, J Am Soc Hematol*. 2008;111(4):2220-2229.
141. Schwarzer R, Kaiser M, Acikgoez O, et al. Notch inhibition blocks multiple myeloma cell-induced osteoclast activation. *Leukemia*. 2008;22(12):2273-2277.
142. Vacca A, Scavelli C, Montefusco V, et al. Thalidomide downregulates angiogenic genes in bone marrow endothelial cells of patients with active multiple myeloma. *J Clin Oncol*. 2005;23(23):5334-5346.
143. Derksen PWB, Tjin E, Meijer HP, et al. Illegitimate WNT signaling promotes proliferation of multiple myeloma cells. *Proc Natl Acad Sci*. 2004;101(16):6122-6127.
144. Yasui H, Hideshima T, Ikeda H, et al. Novel etodolac analog SDX-308 (CEP-18082) induces cytotoxicity in multiple myeloma cells associated with inhibition of β -catenin/TCF pathway. *Leukemia*. 2007;21(3):535-540.
145. Sukhdeo K, Mani M, Zhang Y, et al. Targeting the β -catenin/TCF transcriptional complex in the treatment of multiple myeloma. *Proc Natl Acad Sci*. 2007;104(18):7516-7521.
146. Edwards CM, Edwards JR, Lwin ST, et al. Increasing Wnt signaling in the bone marrow microenvironment inhibits the development of myeloma bone disease and reduces tumor burden in bone in vivo. *Blood, J Am Soc Hematol*. 2008;111(5):2833-2842.

147. Qiang YW, Shaughnessy Jr JD, Yaccoby S. Wnt3a signaling within bone inhibits multiple myeloma bone disease and tumor growth. *Blood, J Am Soc Hematol.* 2008;112(2):374-382.
148. Zojer N, Königsberg R, Ackermann J, et al. Deletion of 13q14 remains an independent adverse prognostic variable in multiple myeloma despite its frequent detection by interphase fluorescence in situ hybridization. *Blood, J Am Soc Hematol.* 2000;95(6):1925-1930.
149. Tarte K, De Vos J, Thykjaer T, et al. Generation of polyclonal plasmablasts from peripheral blood B cells: a normal counterpart of malignant plasmablasts. *Blood, J Am Soc Hematol.* 2002;100(4):1113-1122.
150. Katagiri M, Hakeda Y, Chikazu D, et al. Mechanism of stimulation of osteoclastic bone resorption through Gas6/Tyro 3, a receptor tyrosine kinase signaling, in mouse osteoclasts. *J Biol Chem.* 2001;276(10):7376-7382.
151. Yaccoby S, Wezeman MJ, Henderson A, et al. Cancer and the microenvironment: myeloma-osteoclast interactions as a model. *Cancer Res.* 2004;64(6):2016-2023.
152. Hayashi T, Hideshima T, Nguyen AN, et al. Transforming growth factor β receptor I kinase inhibitor down-regulates cytokine secretion and multiple myeloma cell growth in the bone marrow microenvironment. *Clin cancer Res.* 2004;10(22):7540-7546.
153. Tian E, Zhan F, Walker R, et al. The role of the Wnt-signaling antagonist DKK1 in the development of osteolytic lesions in multiple myeloma. *N Engl J Med.* 2003;349(26):2483-2494.
154. Giuliani N, Colla S, Morandi F, et al. Myeloma cells block RUNX2/CBFA1 activity in human bone marrow osteoblast progenitors and inhibit osteoblast formation and differentiation. *Blood.* 2005;106(7):2472-2483.
155. Stahl N, Boulton TG, Farruggella T, et al. Association and activation of Jak-Tyk kinases by CNTF-LIF-OSM-IL-6 β receptor components. *Science (80-).* 1994;263(5143):92-95.
156. Stahl N, Farruggella TJ, Boulton TG, Zhong Z, Darnell Jr JE, Yancopoulos GD. Choice of STATs and other substrates specified by modular tyrosine-based motifs in cytokine receptors. *Science (80-).* 1995;267(5202):1349-1353.
157. De Vos J, Jourdan M, Tarte K, Jasmin C, Klein B. JAK2 tyrosine kinase inhibitor tyrphostin AG490 downregulates the mitogen-activated protein kinase (MAPK) and signal transducer and activator of transcription (STAT) pathways and induces apoptosis

- in myeloma cells. *Br J Haematol.* 2000;109(4):823-828.
158. Pedranzini L, Dechow T, Berishaj M, et al. Pyridone 6, a pan-Janus-activated kinase inhibitor, induces growth inhibition of multiple myeloma cells. *Cancer Res.* 2006;66(19):9714-9721.
159. Burger R, Le Gouill S, Tai YT, et al. Janus kinase inhibitor INCB20 has antiproliferative and apoptotic effects on human myeloma cells in vitro and in vivo. *Mol Cancer Ther.* 2009;8(1):26-35.
160. Hamasaki M, Hideshima T, Tassone P, et al. Azaspirane (NN-diethyl-8, 8-dipropyl-2-azaspiro [4.5] decane-2-propanamine) inhibits human multiple myeloma cell growth in the bone marrow milieu in vitro and in vivo. *Blood.* 2005;105(11):4470-4476.
161. Amit-Vazina M, Shishodia S, Harris D, et al. Atiprimod blocks STAT3 phosphorylation and induces apoptosis in multiple myeloma cells. *Br J Cancer.* 2005;93(1):70-80.
162. Tassone P, Neri P, Carrasco DR, et al. A clinically relevant SCID-hu in vivo model of human multiple myeloma. *Blood.* 2005;106(2):713-716.
163. Hideshima T, Nakamura N, Chauhan D, Anderson KC. Biologic sequelae of interleukin-6 induced PI3-K/Akt signaling in multiple myeloma. *Oncogene.* 2001;20(42):5991-6000.
164. Klein B, Tarte K, Jourdan M, et al. Survival and proliferation factors of normal and malignant plasma cells. *Int J Hematol.* 2003;78(2):106-113.
165. Hideshima T, Podar K, Chauhan D, Anderson KC. Cytokines and signal transduction. *Best Pract Res Clin Haematol.* 2005;18(4):509-524.
166. Hideshima T, Catley L, Yasui H, et al. Perifosine, an oral bioactive novel alkylphospholipid, inhibits Akt and induces in vitro and in vivo cytotoxicity in human multiple myeloma cells. *Blood.* 2006;107(10):4053-4062.
167. Shi Y, Gera J, Hu L, et al. Enhanced sensitivity of multiple myeloma cells containing PTEN mutations to CCI-779. *Cancer Res.* 2002;62(17):5027-5034.
168. Frost P, Moatamed F, Hoang B, et al. In vivo antitumor effects of the mTOR inhibitor CCI-779 against human multiple myeloma cells in a xenograft model. *Blood.* 2004;104(13):4181-4187.
169. Farag SS, Zhang S, Jansak BS, et al. Phase II trial of temsirolimus in patients with relapsed or refractory multiple myeloma. *Leuk Res.* 2009;33(11):1475-1480.
170. Tai YT, Fulciniti M, Hideshima T, et al. Targeting MEK induces myeloma-cell

- cytotoxicity and inhibits osteoclastogenesis. *Blood, J Am Soc Hematol.* 2007;110(5):1656-1663.
171. Bretkreutz I, Raab MS, Vallet S, et al. Targeting MEK1/2 blocks osteoclast differentiation, function and cytokine secretion in multiple myeloma. *Br J Haematol.* 2007;139(1):55-63.
172. Karin M, Lin A. NF- κ B at the crossroads of life and death. *Nat Immunol.* 2002;3(3):221-227.
173. Jourdan M, Moreaux J, Vos J De, et al. Targeting NF- κ B pathway with an IKK2 inhibitor induces inhibition of multiple myeloma cell growth. *Br J Haematol.* 2007;138(2):160-168.
174. Hideshima T, Neri P, Tassone P, et al. MLN120B, a novel I κ B kinase β inhibitor, blocks multiple myeloma cell growth in vitro and in vivo. *Clin Cancer Res.* 2006;12(19):5887-5894.
175. Terpos E, Ntanasis-Stathopoulos I, Gavriatopoulou M, Dimopoulos MA. Pathogenesis of bone disease in multiple myeloma: from bench to bedside. *Blood Cancer J.* 2018;8(1):1-12.
176. Gupta D, Treon SP, Shima Y, et al. Adherence of multiple myeloma cells to bone marrow stromal cells upregulates vascular endothelial growth factor secretion: therapeutic applications. *Leukemia.* 2001;15(12):1950-1961.
177. Almeida TMX de, Cavalcanti ÉFF, Freitas A da S, Magalhães RJP de, Maiolino A, Torres SR. Can dentists detect multiple myeloma through oral manifestations? *Hematol Transfus Cell Ther.* 2018;40(1):43-49. doi:10.1016/j.bjhh.2017.08.006
178. Donk NWCJ Van De, Pawlyn C, Yong KL. Seminar Multiple myeloma. *Lancet.* 2021;397(10272):410-427. doi:10.1016/S0140-6736(21)00135-5
179. Pallotti MC, Rossi R, Scarpi E, et al. Patients with multiple myeloma referred for palliative care consultation: from retrospective analysis to future directions to improve clinical outcomes. *Support Care Cancer.* 2022;30(3):2293-2298. doi:10.1007/s00520-021-06560-8
180. Manier S, Leleu X. Myélome multiple: diagnostic clinique et perspective de traitement. Recommandations de l'International Myeloma Working Group (IMWG). *Immuno-Analyse Biol Spec.* 2011;26(3):125-136. doi:10.1016/j.immbio.2011.04.001
181. Vital A. Paraproteinemic neuropathies. *Brain Pathol.* 2001;11(4):399-407.
182. Bennani-Guebessi N, Ahomadegbe C, Zamiaty S. Manifestations rénales au cours du

- myélome. *J Africain du Cancer/African J Cancer*. 2014;6(3):145-149.
183. Sanders PW, Booker BB. Pathobiology of cast nephropathy from human Bence Jones proteins. *J Clin Invest*. 1992;89(2):630-639.
184. Bennani-Guebessi N, Ahomadegbe C, Zamiaty S. Manifestations rénales au cours du myélome. *J Africain du Cancer*. 2014;6(3):145-149. doi:10.1007/s12558-014-0313-6
185. Dolnicar S, Chapple A, Trees AJ "ANGIOSTRONGYLUS VINDINW. VR 120. 1. (1987): 424 424. (1987): 424 424., et al. Scholar (3). *Ann Tour Res*. 2015;3(1):1-2. <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0160738315000444>
186. Dolnicar S, Chapple A. Scholar (6). *Ann Tour Res*. Published online 2015. doi:10.1016/j.annals.2015.03.003
187. Silvestris F, Cafforio P, Tucci M, Dammacco F. Negative regulation of erythroblast maturation by Fas-L+/TRAIL+ highly malignant plasma cells: A major pathogenetic mechanism of anemia in multiple myeloma. *Blood*. 2002;99(4):1305-1313. doi:10.1182/blood.V99.4.1305
188. Katzmann JA, Kyle RA, Benson J, et al. Screening panels for detection of monoclonal gammopathies. *Clin Chem*. 2009;55(8):1517-1522.
189. Cellier CC, Lombard C, Dimet I, Sarda MNK. L'électrophorèse des protéines sériques en biologie médicale: interférences et facteurs confondants. *Rev Francoph des Lab*. 2018;2018(499):47-58.
190. Szymanowicz A, Cartier B, Couaillac JP, et al. Proposition de commentaires interprétatifs prêts à l'emploi pour l'électrophorèse des protéines sériques. *Ann Biol Clin*. 2006;64(4):367-380.
191. Gertz MA, Rajkumar SV. *Multiple Myeloma: Diagnosis and Treatment*. Springer Science & Business Media; 2013.
192. Karfo R, Kabré E, Safir N, et al. Interprétation délicate de l'immunofixation des protéines sériques. *Pan Afr Med J*. 2018;30(1).
193. Barillé-Nion S, Barlogie B, Bataille R, et al. Advances in biology and therapy of multiple myeloma. *ASH Educ Progr B*. 2003;2003(1):248-278.
194. Bradwell AR. *Serum Free Light Chain Analysis*. Binding Site Limited; 2006.
195. Bradwell AR. *Serum Free Light Chain Analysis (plus Hevylite)*. 6 [sup] th ed. *Bind Site Gr Ltd*. Published online 2010.
196. Dispenzieri A, Kyle R, Merlini G, et al. International Myeloma Working Group guidelines for serum-free light chain analysis in multiple myeloma and related

- disorders. *Leukemia*. 2009;23(2):215-224.
197. Jenner E. Serum free light chains in clinical laboratory diagnostics. *Clin Chim Acta*. 2014;427:15-20.
198. Bhole M V, Sadler R, Ramasamy K. Serum-free light-chain assay: clinical utility and limitations. *Ann Clin Biochem*. 2014;51(5):528-542.
199. Kumar S, Paiva B, Anderson KC, et al. International Myeloma Working Group consensus criteria for response and minimal residual disease assessment in multiple myeloma. *Lancet Oncol*. 2016;17(8):e328-e346.
200. Perosa F, Minoia C, Favoino E, Prete M, Dammacco F. Staging multiple myeloma patients with active disease using serum levels of β 2m-free HLA class I heavy chain together with IgM or platelet count. *Blood Cells, Mol Dis*. 2009;42(1):71-76.
201. Anouar MR, Idmoussa A, El Jahiri Y, Boukhira A, Beraou A, Chellak S. Intérêt du dosage de la bêta-2-microglobuline dans différents milieux biologiques. *Rev Francoph des Lab*. 2011;2011(436):77-82.
202. Chombart B, Gagneux-Lemoussu L, Eschard JP, et al. Facteurs pronostiques du myélome utilisables en pratique courante: suivi sur dix ans de 148 malades âgés de plus de 55 ans. *Rev Rhum*. 2005;72(12):1299-1305.
203. Kuku I, Bayraktar MR, Kaya E, et al. Serum proinflammatory mediators at different periods of therapy in patients with multiple myeloma. *Mediators Inflamm*. 2005;2005(3):171-174.
204. Oyajobi BO, Mundy GR, Gahrton G, Durie BGM, Samson DM. Multiple Myeloma and Related Disorders. Published online 2004.
205. Dimopoulos MA, Barlogie B, Smith TL, Alexanian R. High serum lactate dehydrogenase level as a marker for drug resistance and short survival in multiple myeloma. *Ann Intern Med*. 1991;115(12):931-935.
206. Simonsson B, Brenning G, Källander C, Åhre A. Prognostic value of serum lactic dehydrogenase (S-LDH) in multiple myeloma. *Eur J Clin Invest*. 1987;17(4):336-339.
207. Kawthalkar SM. *Essentials of Haematology*. JP Medical Ltd; 2012.
208. Facult MC, Animale B, Domaine M, et al. Etude épidémiologique , clinique et biologique du myélome multiple. 2017.
209. Begemann H, Rastetter J. *Atlas of Clinical Hematology*. Springer Science & Business Media; 2012.
210. Bird J, Behrens J, Westin J, et al. UK Myeloma Forum (UKMF) and Nordic Myeloma

- Study Group (NMSG): guidelines for the investigation of newly detected M-proteins and the management of monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS). *Br J Haematol.* 2009;147(1):22-42.
211. Touzeau C, Moreau P. Imagerie du myélome multiple. *J Radiol diagnostique Interv.* 2013;94(2):196-198.
212. Monnereau A, Remontet L, Maynadié M, et al. Estimation nationale de l'incidence. Published online 2013.
213. Bennis S, Kacimi O, Chikhaoui N. OA7 Apport de l'IRM dans le diagnostic des atteintes osseuses des myelomes. *J Radiol.* 2004;85(9):1537.
214. Azais I, Debiais F. Imagerie des lésions osseuses du myélome. *Rev du Rhum Monogr.* 2017;84(2):187-195.
215. Boulet PO, Warin M, Bonnaire B. Plusieurs modalités d'imagerie dans le myélome multiple. *La Lett du Rhumatol.* 2013;(395):3-7.
216. Dejoie T, Lakomy D, Caillon H, Pegourié B, Decaux O. Recommandations de l'IFM (Intergroupe francophone du myélome) pour l'harmonisation de l'analyse des électrophorèses des protéines sériques et urinaires dans le diagnostic et le suivi du myélome multiple. In: *Annales de Biologie Clinique.* Vol 74. ; 2016:429-441.
217. Rajkumar SV. Updated diagnostic criteria and staging system for multiple myeloma. *Am Soc Clin Oncol Educ B.* 2016;36:e418-e423.
218. Larocca A, Dold SM, Zweegman S, et al. Patient-centered practice in elderly myeloma patients: an overview and consensus from the European Myeloma Network (EMN). *Leukemia.* 2018;32(8):1697-1712.
219. Bird SA, Boyd K. Multiple myeloma : an overview of management. Published online 2019:1-13. doi:10.1177/1178224219868235
220. Rajkumar SV. Multiple myeloma: Every year a new standard? *Hematol Oncol.* 2019;37(S1):62-65. doi:10.1002/hon.2586
221. Terpos E, Morgan G, Dimopoulos MA, et al. International Myeloma Working Group recommendations for the treatment of multiple myeloma-related bone disease. *J Clin Oncol.* 2013;31(18):2347.
222. Lahuerta JJ, Paiva B, Vidriales MB, et al. Depth of response in multiple myeloma: a pooled analysis of three PETHEMA/GEM clinical trials. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 2017;35(25):2900.
223. Attal M, Lauwers-Cances V, Hulin C, et al. Lenalidomide, bortezomib, and

- dexamethasone with transplantation for myeloma. *N Engl J Med*. 2017;376(14):1311-1320.
224. Rajkumar SV, Jacobus S, Callander NS, et al. Lenalidomide plus high-dose dexamethasone versus lenalidomide plus low-dose dexamethasone as initial therapy for newly diagnosed multiple myeloma: an open-label randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2010;11(1):29-37.
225. Rajkumar SV, Kumar S. Multiple myeloma: diagnosis and treatment. In: *Mayo Clinic Proceedings*. Vol 91. Elsevier; 2016:101-119.
226. Gertz MA, Dingli D. How we manage autologous stem cell transplantation for patients with multiple myeloma. *Blood, J Am Soc Hematol*. 2014;124(6):882-890.
227. Leleu X, Facon T. Traitement du myélome multiple. *La Rev m?decine interne*. 2013;34:A11-A15. doi:10.1016/j.revmed.2013.10.010
228. Clerc D, Femand J paul, Mariette X. Traitement du myélome multiple Treatment of multiple myeloma j. 2003;70:379-391.
229. McCarthy PL, Holstein SA, Petrucci MT, et al. Lenalidomide maintenance after autologous stem-cell transplantation in newly diagnosed multiple myeloma: a meta-analysis. *J Clin Oncol*. 2017;35(29):3279.
230. Facon T, Kumar S, Plesner T, et al. Daratumumab plus lenalidomide and dexamethasone for untreated myeloma. *N Engl J Med*. 2019;380(22):2104-2115.
231. Kapoor P, Rajkumar SV. MAIA under the microscope—bringing trial design into focus. *Nat Rev Clin Oncol*. 2019;16(6):339-340.
232. Palumbo A, Magarotto V, Bringhen S, et al. A randomized phase 3 trial of melphalan-lenalidomide-prednisone (MPR) or cyclophosphamide-prednisone-lenalidomide (CPR) vs lenalidomide plus dexamethasone (Rd) in elderly newly diagnosed multiple myeloma patients. *Blood*. 2013;122(21):536.
233. Mateos MV, Cavo M, Blade J, et al. Overall survival with daratumumab, bortezomib, melphalan, and prednisone in newly diagnosed multiple myeloma (ALCYONE): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet*. 2020;395(10218):132-141.
234. Cella D, Kallich J, McDermott A, Xu X. The longitudinal relationship of hemoglobin, fatigue and quality of life in anemic cancer patients: results from five randomized clinical trials. *Ann Oncol*. 2004;15(6):979-986.
235. Drayson MT, Bowcock S, Planche T, et al. Levofloxacin prophylaxis in patients with newly diagnosed myeloma (TEAMM): a multicentre, double-blind, placebo-controlled,

- randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2019;20(12):1760-1772.
236. Palumbo A, Cavo M, Bringhen S, et al. Aspirin, warfarin, or enoxaparin thromboprophylaxis in patients with multiple myeloma treated with thalidomide: a phase III, open-label, randomized trial. Published online 2011.
237. Palumbo A, Rajkumar S V, Dimopoulos MA, et al. Prevention of thalidomide-and lenalidomide-associated thrombosis in myeloma. *Leukemia.* 2008;22(2):414-423.
238. Terpos E, Zamagni E, Lentzsch S, et al. Treatment of multiple myeloma-related bone disease: recommendations from the Bone Working Group of the International Myeloma Working Group. *Lancet Oncol.* 2021;22(3):e119-e130. doi:10.1016/S1470-2045(20)30559-3
239. Terpos E, Ntanasis-Stathopoulos I, Dimopoulos MA. Myeloma bone disease: from biology findings to treatment approaches. *Blood, J Am Soc Hematol.* 2019;133(14):1534-1539.
240. Letonturier.P. Immunologie générale. Eddition Masson Paris. Published online 1998:P : 100-107.
241. Biomnis. Immunofixation. Précis de biopathologie analyses médicales spécialisées. Published online 2012.
242. La ETDE, Scientifique R. Etude des facteurs pronostiques dans les myelomes multiples. Published online 2021.
243. Gueye N. Myélome multiple aspects cliniques et évolutifs (A propos de 22 observations colligées à la Clinique Médicale-CHU Aristide Le Dantec).Thèse pour obtenir le grade de docteur en médecine, Université Cheikh Anta Diop de DAKAR, Faculté de médecine, de pharmac. Published online 2001;p101.
244. Philippe Moreau. Myélome multiple : historique, incidence et clinique du myélome multiple. Ed : John Libbey Eurotext. Published online 2009;p59.
245. Durie BGM, Salmon SE. A clinical staging system for multiple myeloma correlation of measured myeloma cell mass with presenting clinical features, response to treatment, and survival. *Cancer.* 1975;36(3):842-854.
246. Greipp PR, Miguel JS, Durie BGM, et al. International staging system for multiple myeloma. *J Clin Oncol.* 2005;23(15):3412-3420.