

**MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET
DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE**

Université SAAD Dahleb de Blida 1

Faculté de Médecine

THESE DE DOCTORAT EN SCIENCES MEDICALES

Evaluation des facteurs pronostiques dans le myélome
multiple

Docteur Chérifa GUEZLANE

Maître assistante en Hématologie, EHS ELCC Blida

Directeur de thèse : Professeur Mohand Tayeb ABAD

Jury : Présidente : Professeur Nadia BOUDJERRA

Asseseurs : Professeur Mohamed RAMAOUN

Professeur Malek BENAKLI

Professeur Salah eddine BELAKEHAL

Année 2018

Liste des abréviations

Ac	Anticorps
ACG	Anomalies Cytogénétiques
ADN	Acide Désoxyribonucleique
Ag	Antigène
Alb	Albumine
Ang 1	Angiopietin 1
APRIL/BAFF	A Proliferating Inducing Ligand/ B cell Activating Factor
AREG	Amphireguline
ARN	Acide Ribonucleique
ASCH	Autogreffe de Cellules Souches Hématopoiétiques
Bcl	B cell lymphoma 2
BCMA	B Cell Maturation Antigen
BCR	B Cell Receptor
CAM-DR	Cell Adhesion Mediated Drug Resistance
CD	Cluster de Différenciation
CDCA7L	Cell Division Cycle Associated 7 like
CKS1B	Cyclin kinase subunit 1 B
CLL	Chaines légères libres
CM	Composant monoclonal
c-myc	v-myc avian myelomatosis viral oncogene homolog
C-MAF	Musculo Aponeurotic Fibrosarcoma oncogene homolog C
C-met	Tyrosine protein kinase met= recepteur de l'HGF
CMF	Cytométrie en flux
CXCR4	Chemokine SDF-1 receptor
GETMA	Groupe d'Etude et de Travail sur le myélome multiple
IFM	Intergroupe Français du Myélome multiple
Ig/IgH/IgL	Immunoglobuline/ Heavy Ig/Light Ig
IGF/IGFR	Insuline like Growth Factor/Insuline like Growth Factor Receptor
IL/ IL-R	Interleukine/ Interleukine Receptor
IMWG	International Myeloma Working Group
ISS	International Staging System
JAK	Janus Kinase
MRC	Myeloma Reaserch Center
MRD	Minimal Residual Disease
R-ISS	Revised International Staging System
TRM	Treatment Related Mortality

INTRODUCTION	1
PARTIE THEORIQUE	
I- DEFINITION DU MM	3
II- EPIDEMIOLOGIE	3
III- ETIOLOGIE	3
IV- PHYSIOPATHOLOGIE	4
1- Origine de la cellule tumorale myélomateuse.....	4
2- Genèse, croissance et survie du plasmocyte.....	4
3- Oncogenèse	5
3.1 Les anomalies cytogénétiques du MM.....	5
3.1.1 Le premier évènement oncogénique	6
3.1.1.1 La translocation de l'IgH.....	6
3.1.1.2 Les trisomies ou hyperdiploïdie	8
3.1.1.3 conséquences de la translocation et de l'hyperdiploïdie (dérégulation des cyclines D).....	8
3.1.2 Le deuxième évènement oncogénique	9
3.1.2.1 Les anomalies du chromosome 13.....	9
3.1.2.2 La dérégulation de MYC.....	9
3.1.2.3 Les mutations de RAS.....	10
3.1.2.4 L'activation de la voie NF-Kb.....	10
3.1.2.5 La voie du rétinoblastome (Rb) : p16, p18.....	10
3.1.2.6 L'inactivation de la p53 ou del17.....	10
3.1.2.7 Le gain du chromosome 1q21 et la perte du chromosome 1p21.....	11
3.1.2.8 La mutation de PTEN	11
3.2 La classification cytogénétique du MM et valeur pronostique.....	11
3.3 L'hétérogénéité du myélome multiple.....	12
4- L'environnement médullaire MM.....	13
4.1 L'adhésion des cellules de MM aux cellules stromales et aux protéines de la matrice extracellulaire	14
4.2 Le rôle des cytokines et des facteurs de croissance dans le MM	14
4.2.1 Les cytokines	14
4.2.1.1 L'interleukine-6 (IL-6)	14
4.2.1.2 Le tumor necrosis factor α (TNF- α).....	15
4.2.1.3 Les interleukines 15 et 21 (IL-15 et IL-21).....	15

4.2.1.4 Le transforming growth factor β (TGF- β) et Activine A.....	15
4.2.1.5 B cell activating factor of the TNF family/a proliferation-inducing ligand (BAFF/APRIL).....	16
4.2.2 Les facteurs de croissance.....	16
4.2.2.1 L'insulin-like growth factor-1 (IGF-1).....	16
4.2.2.2 L'epidermal growth factor (EGF).....	16
4.2.2.3 Le fibroblast growth factor-2 (FGF-2).....	16
4.2.2.4 Le vascular endothelial growth factor (VEGF).....	16
4.2.2.5 L'hepatocyte growth factor (HGF).....	17
5- Angiogénèse	17
6- La niche ostéoblastique et les lésions osseuses dans le MM.....	17
7- Echappement au système immunitaire.....	18
V- DIAGNOSTIC.....	19
1- Circonstances de découverte.....	19
2- Eléments du diagnostic.....	19
2.1 Le myélogramme	19
2.2 La biopsie ostéo-médullaire (BOM)	19
2.3 L'électrophorèse et l'immunofixation des protéines sériques et urinaires.....	20
2.4 Dosage des chaînes légères libres ou le test Freelite TM.....	21
2.5 La cytométrie en flux.....	22
2.5.1 CMF de 1 ^{ère} génération.....	22
2.5.2 CMF de seconde génération.....	22
2.6 Les techniques de cytogénétique.....	22
3- Bilan initial d'un myélome multiple au diagnostic.....	24
4- Critères diagnostiques du MM.....	24
5- Diagnostic différentiel	25
5.1 Devant une hypercalcémie.....	25
5.2 Devant des lésions osseuses.....	26
5.3 Devant une plasmocytose médullaire.....	26
5.4 Devant une dysglobulinémie monoclonale.....	26
5.4.1 Gammopathie monoclonale de signification indéterminée (MGUS).....	26
5.4.2 Gammopathie monoclonale associée à un syndrome lymphoprolifératif (LNH, HDK, LLC).....	27
5.4.3 Maladie de Waldenström.....	27

5.4.4 Maladie des chaînes lourdes alpha.....	27
5.5 Hypergammaglobulinémies polyclonales.....	27
VI- EVOLUTION & COMPLICATIONS.....	28
1- Evolution.....	28
2- Complications.....	28
2.1 Atteinte osseuse.....	28
2.2 Hypercalcémie.....	29
2.3 Le syndrome anémique.....	29
2.4 Insuffisance rénale	29
2.5 Atteinte neurologique.....	30
2.6 Syndrome infectieux.....	31
2.7 Les accidents thromboemboliques	32
2.8 Syndrome d'hyperviscosité sanguine.....	32
2.9 Activité auto anticorps pathogène des immunoglobulines monoclonales	32
2.10 Hyperammoniémie.....	32
2.11 Syndrome de fuite capillaire systémique « idiopathique ».....	32
VII- FORMES CLINIQUES.....	33
1- Formes évolutives.....	33
1.1 Le myélome multiple indolent.....	33
1.2 Le myélome multiple symptomatique.....	33
2- Formes immunologiques.....	34
2.1 Myélomes à chaînes légères.....	34
2.2 Myélomes à isotype d'Ig rare.....	34
2.3 Le myélome non sécrétant.....	34
3- Formes particulières.....	35
3.1 Le plasmocytome solitaire.....	35
3.2 Le myélome condensant.....	35
3.3 Le syndrome de POEMS.....	36
3.4 La leucémie à plasmocytes.....	36
3.5 Amylose AL.....	37
VIII- FACTEURS PRONOSTIQUES.....	37
1- Facteurs liés au patient.....	38
1.1 Age.....	38
1.2 Etat général (performans status).....	38

1.3 Autres facteurs liés au patient.....	39
2- Facteurs résultant de l'interaction entre l'hôte et la tumeur.....	39
2.1 Taux de beta2 microglobuline sérique.....	39
2.2 Taux sérique de la CRP.....	40
2.3 Albuminémie.....	40
2.4 Le taux des lactico-déshydrogénases (LDH)	41
2.5 Facteurs radiologiques.....	41
2.6 Autres facteurs prédictifs.....	41
2.7 Classifications pronostiques.....	41
2.7.1 Classification de Salmon et Durie.....	41
2.7.2 International Staging System (ISS).....	43
2.7.3 International Staging System révisé (R-ISS).....	44
3- Facteurs pronostiques liés au clone tumoral.....	46
3.1 Capacité de prolifération : L'index cinétique (Labeling index).....	46
3.2 Facteurs cytologiques.....	46
3.3 Facteurs phénotypiques.....	47
3.4 Facteurs cytogénétiques.....	48
3.4.1 La délétion du bras long du chromosome 13.....	49
3.4.2 Les translocation de l'IgH.....	49
3.4.3 L'hyperdiploïdie.....	50
3.4.4 La délétion du bras court du chromosome 17.....	50
3.4.5 Le gain 1q21 et la délétion 1p.....	50
3.4.6 Poids de la combinaison des différents marqueurs cytogénétiques.....	51
IX TRAITEMENT SPECIFIQUE.....	52
1- Traitement historique.....	52
2- Traitement actuel.....	53
2.1 Traitement de première ligne des patients éligibles à une intensification thérapeutique.....	54
2.1.1 L'induction.....	54
2.1.2 L'intensification + autogreffe de CSH.....	56
2.1.3 La consolidation.....	58
2.1.4 L'entretien.....	59
2.1.5 L'allogreffe de CSH.....	59

2.2 Traitement de première ligne des patients non éligibles à une intensification thérapeutique.....	60
2.2.1 Le traitement d'entretien.....	62
2.2.2 Cas des patients fragiles.....	62
2.3 Traitements de rechute	62
2.3.1 Les immunomodulateurs.....	63
2.3.2 Les inhibiteurs du proteasome.....	64
2.3.3 Les anticorps monoclonaux.....	65
2.3.4 Le panobinostat.....	66
2.3.5 Autres molécules.....	67
2.3.6 Cas de rechute biologique.....	67
X- EVALUATION de la réponse au traitement	67
1- Impact de la réponse thérapeutique.....	68
2- La maladie résiduelle minimale (MRD).....	68
XI- TRAITEMENT SYMPTOMATIQUE.....	70
1- Traitement des complications osseuses.....	70
2- Traitement de l'hypercalcémie	72
3- Traitement de l'anémie.....	72
4- Traitement de l'insuffisance rénale.....	73
5- Traitement de la neuropathie périphérique.....	74
6- Traitement des infections.....	74
7- Traitement des accidents thromboemboliques.....	75

PARTIE PRATIQUE

I- MATERIELS ET METHODES.....	77
I.1 Patients et critères d'inclusion.....	77
I.2 Matériels.....	77
I.2.1 Matériels de cytologie.....	77
I.2.2 Matériels des examens biologiques.....	77
I.2.3 Examens cytogénétiques.....	78
I.3 Méthodes.....	78
I.3.1 Fiche technique.....	78
I.3.2 Analyse cytologique.....	78
I.3.3 Analyse immunologique.....	78
I.3.4 FISH= l'hybridation in situ en fluorescence.....	78
I.3.5 Etape diagnostique.....	79
I.3.6 Traitement.....	79
I.4 Etude statique.....	82
II- RESULTATS.....	83
II.1 Caractéristiques des patients.....	83
II.1.1 Caractéristiques épidémiologiques.....	83
II.1.2 Caractéristiques cliniques.....	85
II.1.3 Caractéristiques paracliniques.....	86
II.1.3.1 Caractéristiques biologiques.....	86
II.1.3.2 Caractéristiques radiologiques.....	87
II.1.3.3 Caractéristiques immunologiques.....	87
II.1.3.4 Caractéristiques cytogénétiques.....	88
II.1.4 Classement des patients.....	90
II.1.4.1 La classification de Salmon & Durie.....	90
II.1.4.2 Le score ISS.....	91
II.1.4.3 Le score R-ISS.....	92
II.2 Résultats du traitement.....	93
II.2.1 Résultats globaux.....	93
II.2.2 Le groupe des patients traités par le protocole MP.....	95
II.2.2.1 Données épidémiologiques du groupe MP.....	95
II.2.2.2 Données paracliniques du groupe MP.....	96
II.2.2.3 Données cytogénétiques du groupe MP.....	97

II.2.2.4 Classement des patients du groupe MP.....	99
II.2.2.5 Complications liées au traitement du groupe MP.....	102
II.2.2.6 La réponse thérapeutique du groupe MP.....	103
II.2.2.7 Devenir des patients du groupe MP.....	103
II.2.3 Le groupe des patients traités par le protocole VAD.....	104
II.2.3.1 Données épidémiologiques du groupe VAD.....	104
II.2.3.2 Données paracliniques du groupe VAD.....	104
II.2.3.3 Données cytogénétiques du groupe VAD.....	106
II.2.3.4 Classement des patients du groupe VAD.....	108
II.2.3.5 Complications liées au traitement du groupe VAD.....	111
II.2.3.6 La réponse thérapeutique du groupe VAD.....	112
II.2.3.7 Devenir des patients du groupe VAD.....	112
II.2.4 Le groupe des patients traités par le protocole Veldex.....	113
II.2.4.1 Données épidémiologiques du groupe Veldex.....	113
II.2.4.2 Données paracliniques du groupe Veldex	113
II.2.4.3 Données cytogénétiques du groupe Veldex.....	115
II.2.4.4 Classement des patients du groupe Veldex	116
II.2.4.5 Complications liées au traitement du groupe Veldex	119
II.2.4.6 La réponse thérapeutique du groupe Veldex	119
II.2.4.7 Devenir des patients du groupe Veldex	120
II.2.5 Le groupe des patients autogreffés.....	120
II.2.5.1 Données épidémiologiques du groupe des autogreffés.....	120
II.2.5.2 Données paracliniques du groupe des autogreffés.....	120
II.2.5.3 Données cytogénétiques du groupe des autogreffés	122
II.2.5.4 Classement des patients du groupe des autogreffés.	123
II.2.5.5 La réponse thérapeutique du groupe des autogreffés.....	126
II.2.5.6 Devenir des patients du groupe des autogreffés	126
II.3 Le groupe des myélomes indolents.....	127
II.4 Courbes de survie.....	129
II.4.1 Courbes de survie de tous les patients.....	129
II.4.1.1 Courbe de survie sans évènement.....	129
II.4.1.2 Courbe de survie globale.....	130
II.4.1.3 courbe de survie sans évènement selon le score ISS.....	131
II.4.1.4 courbe de survie globale selon le score ISS.....	132

II.4.1.5 courbe de survie sans évènement selon les anomalies cytogénétiques.....	133
II.4.1.6 courbe de survie globale selon les anomalies cytogénétiques.....	134
II.4.1.7 courbe de survie sans évènement selon le score R-ISS.....	135
II.4.1.8 courbe de survie globale selon le score R-ISS.....	136
II.4.2 Courbes de survie du groupe MP.....	137
II.4.2.1 courbe de survie sans évènement selon le score ISS du groupe MP.....	137
II.4.2.2 courbe de survie globale selon le score ISS du groupe MP.....	138
II.4.2.3 courbe de survie sans évènement selon les anomalies cytogénétiques du groupe MP.....	139
II.4.2.4 courbe de survie globale selon les anomalies cytogénétiques du groupe MP.....	140
II.4.2.5 courbe de survie sans évènement selon le score R-ISS du groupe MP.....	141
II.4.2.6 courbe de survie globale selon le score R-ISS du groupe MP.....	142
II.4.3 Courbes de survie du groupe VAD.....	143
II.4.3.1 courbe de survie sans évènement selon le score ISS du groupe VAD.....	143
II.4.3.2 courbe de survie globale selon le score ISS du groupe VAD.....	144
II.4.3.3 courbe de survie sans évènement selon les anomalies cytogénétiques du groupe VAD.....	145
II.4.3.4 courbe de survie globale selon les anomalies cytogénétiques du groupe VAD.....	146
II.4.3.5 courbe de survie sans évènement selon le score R-ISS du groupe VAD.....	147
II.4.3.6 courbe de survie globale selon le score R-ISS du groupe VAD.....	148
II.4.4 Courbes de survie du groupe Veldex.....	149
II.4.4.1 courbe de survie sans évènement selon le score ISS du groupe Veldex.....	149
II.4.4.2 courbe de survie globale selon le score ISS du groupe Veldex.....	150
II.4.4.3 courbe de survie sans évènement selon le score R-ISS du groupe Veldex.....	151
II.4.4.4 courbe de survie globale selon le score R-ISS du groupe Veldex.....	152
II.4.5 Courbes de survie du groupe des patients autogreffés.....	153
II.4.5.1 courbe de survie sans évènement selon le score ISS du groupe des autogreffés.....	153
II.4.5.2 courbe de survie globale selon le score ISS du groupe des autogreffés.....	154

II.4.5.3 courbe de survie sans évènement selon les anomalies cytogénétiques du groupe des autogreffés.....	155
II.4.5.4 courbe de survie globale selon les anomalies cytogénétiques du groupe des autogreffés.....	156
II.4.5.5 courbe de survie sans évènement selon le score R-ISS du groupe des autogreffés.....	157
II.4.5.6 courbe de survie globale selon le score R-ISS du groupe des autogreffés... .	158
III. COMMENTAIRES.....	159
III.1 Impact de l'albuminémie sur la survie.....	159
III.2 Impact du taux sérique de la CRP sur la survie.....	160
III.3 Impact du taux sérique de la β 2 microglobuline sur la survie.....	162
III.4 Impact du score ISS sur la survie.....	164
III.5 Impact des anomalies cytogénétiques sur la survie.....	164
III.6 Impact du score R-ISS sur la survie.....	168
IV.CONCLUSION.....	169

Introduction

Le myélome multiple (MM) ou maladie de Kahler rentre dans le cadre des dyscrasies plasmocytaires qui sont des maladies néoplasiques, ou potentiellement néoplasiques, liées à la prolifération clonale de plasmocytes sécréteurs d'immunoglobulines monoclonales. Les autres syndromes associés sont : la gammopathie monoclonale de signification indéterminée (MGUS), la maladie de Waldenström, la cryoglobulinémie et l'amylose primaire [1]. Il faut bien distinguer le myélome d'une MGUS et du myélome indolent qui sont les stades précédents l'évolution probable vers le myélome multiple symptomatique [2, 3].

Les manifestations cliniques et les complications de la maladie sont très variables d'un patient à l'autre. L'évolution est très hétérogène avec des survies allant de quelques mois à plus de 10 ans. Parallèlement à l'hétérogénéité clinique, il existe une grande hétérogénéité biologique. Sous un aspect morphologique homogène, les plasmocytes malins sécrètent des protéines monoclonales différentes d'un patient à l'autre (immunoglobulines complètes, chaînes légères libres). Par ailleurs, si tous les patients présentent des anomalies chromosomiques quantitatives et structurales, leur répartition est très variable [3].

Depuis plus de 30 ans, des études ont été menées pour essayer d'identifier des facteurs pronostiques permettant de prédire l'évolution des patients [5]. De nombreux facteurs pronostiques ont été décrits, certains sont liés aux caractéristiques des patients (âge, PS), d'autres reflètent la masse tumorale (CRP, l'albuminémie, la β 2 microglobuline sérique, classification de Salmon-Durie, ISS, ISS révisé) ou sont liés à des caractéristiques du clone tumoral (morphologie, labeling index, phénotype, cytogénétique). Les progrès des analyses génétiques ont permis depuis quelques années d'améliorer considérablement les connaissances de la physiopathologie du myélome et les mécanismes de transformation maligne.

Les études cytogénétiques ont été longtemps difficiles, compte tenu de la faible prolifération des plasmocytes malins. Le développement des techniques d'hybridation in situ en fluorescence (FISH) sur cellules interphasiques a rendu possible l'analyse de cellules plasmocytaires non proliférantes. Par FISH, des anomalies chromosomiques quantitatives et structurales sont identifiées dans plus de 90 % des myélomes [6]. Plusieurs anomalies chromosomiques ont été décrites, les plus fréquemment rencontrées sont les translocations impliquant le locus 14q32

(notamment le gène des chaînes lourdes d'immunoglobulines), l'hyperdiploïdie, le gain 1q et la délétion du bras long du chromosome 13 [7].

Le MM est toujours une maladie incurable. Cependant ces dernières années, des progrès considérables ont été faits dans l'identification de nouveaux facteurs pronostiques, le développement de nouveaux traitements et l'évaluation de la réponse aux différents traitements. De ce fait l'élément clé de la conduite thérapeutique est la stratification méticuleuse du pronostic [8, 9].

Les Objectifs de notre travail sont les suivants :

- 1- Appliquer les facteurs pronostiques suivants chez les patients MM diagnostiqués de novo : Albumine, β 2-microglobuline sérique, CRP, Anomalies chromosomiques (del13, hyperdiploïdie).
- 2- Etablir la valeur prédictive de ces facteurs pour la survie et comparer les résultats avec ceux de la littérature.
- 3-Evaluer ces facteurs pronostiques en fonction des protocoles thérapeutiques.

Pour atteindre ces objectifs, nous avons :

- 1- réalisé systématiquement le dosage de CRP, de l'albuminémie et de la β 2-microglobuline sérique chez tout nouveau cas de MM.
- 2- appliqué les techniques de cytogénétique moléculaire (FISH) aux nouveaux cas de myélome.

I- Définition du myélome multiple

Le myélome multiple est une maladie proliférative plasmocytaire clonale essentiellement médullaire produisant une immunoglobuline monoclonale complète ou incomplète détectée dans le sérum et/ou dans les urines [10], caractérisée par une hétérogénéité cytogénétique précédée quasi systématiquement par un stade pré-malin asymptomatique appelé gammopathie monoclonale de signification indéterminée (MGUS) [2].

II- Epidémiologie

Le MM est la deuxième hémopathie maligne après les lymphomes [1]. Il est légèrement plus fréquent chez les hommes que chez les femmes, Le ratio hommes/femmes est de 3/2 [11]. L'âge médian des patients au moment du diagnostic est d'environ 65 ans et juste 2% des patients ont moins de 40 ans [12].

L'incidence du MM varie d'un pays à l'autre. Elle est très faible en Asie (<1/100.000 en Chine). Aux États-Unis, le MM représente 1.8% de tous les cancers nouvellement diagnostiqués et environ 15% de toutes les hémopathies malignes ; avec 30.330 nouveaux cas diagnostiqués en 2016 [13]. L'incidence est deux fois plus élevée chez les Afro-Américains que chez les caucasiens [14]. En Europe, le myélome représente 1 % des cancers et environ 10 % des hémopathies malignes, son incidence est de 4.5–6.0/100 000/an [15].

En Algérie le MM est la deuxième hémopathie maligne après les lymphomes non-hodgkiniens. L'incidence a été évaluée à 1.71/100 000 habitants/an (GETMA : 2014-2016). L'âge médian était de 65 ans (29- 100) dont 65% avaient moins de 65 ans avec un sex ratio M/F de 1 [16].

III- Etiologie

L'étiologie du MM n'est pas encore connue. Il existe de rares cas familiaux [17,18] et une fréquence plus élevée chez les Afro-Américains liée à la prévalence élevée de MGUS chez les noirs [14,19]. Des facteurs environnementaux comme l'exposition aux toxiques (pesticides, herbicides, colorants et dérivés du pétrole) [20] ou à des radiations ionisantes [21] constituent des facteurs de risque.

IV- Physiopathologie

1- Origine de la cellule tumorale myélomateuse

La majorité des MM (77%) sécrètent une immunoglobuline complète de type IgG ou IgA, cela implique que l'origine de la cellule myélomateuse est post germinative. La cause exacte de l'émergence d'un clone plasmocytaire n'est pas connue ; on pense que des événements inconnus concourent à une instabilité génétique entraînant des modifications spécifiques de l'ADN comme une recombinaison VDJ, une hypermutation somatique et un switch de classe d'Ig. Des oncogènes seraient activés aboutissant à la sélection d'un clone anormal, son expansion et une progression vers la malignité [22].

2- Genèse, croissance et survie du plasmocyte

Les plasmocytes représentent 0.25 % de l'ensemble des cellules mononucléées médullaires. Après un développement médullaire, le LB Naïf accède au ganglion lymphatique par HEV et subit des sélections antigène-dépendantes dans le centre germinatif, aboutissant à la formation de LB dont la différenciation finale donne des LB mémoire (CD20+CD19+CD27 +CD38-) et des plasmocytes (CD20-CD19+CD27+CD38+). Ces derniers sont une population cellulaire hétérogène incluant les plasmocytes à courte durée de vie (secrétant des IgM), et des plasmocytes à longue durée de vie (secrétant des IgG, des IgA et des IgE). Le plasmocyte est généré au cours de la réponse folliculaire secondaire suite à l'expression de facteurs de transcription tel que le Blimp-1 et XBP1 produits des gènes PRDM1 et XBP1 sous l'effet de l'IL21, IL10 et IL 6 via STAT3 et par l'activation de LB par le BCR, les TLR ou par le CD40 conséquence d'activation de IRF4 et transcription des gènes PRDM1 et XBP1 [23]. Le homing des plasmablastes au niveau de la MO se fait par expression du récepteur CXCR4 dont le ligand CXCL12 est sécrété par les cellules stromales de la MO ; une fois dans la MO et au contact des niches, les plasmablastes se transforment en plasmocytes matures à longue durée de vie [24]. Le phénotype du plasmocyte tumoral est intermédiaire entre le stade plasmablastique et plasmocytaire mature, son index de prolifération est inférieur à celui du plasmablaste et il sécrète des taux d'Ig inférieurs à ceux du plasmocyte mature [22].

3- Oncogenèse

Une phase de MGUS précède presque tous les cas de myélome en rapport avec la présence d'un terrain génétique prédisposant [14,25]. Trois régions génétiques sont impliquées : 2p, 3p et 7p correspondant aux paires de gènes DNMT3a et DTNB (sur 2p), ULK4 et TRAK1 (sur 3p), DNAB11 et CDCA7L (sur 7p) [26]. Le rôle fonctionnel de ces gènes est actuellement inconnu.

Le myélome est l'étape ultime d'un processus impliquant des mutations génétiques successives, le développement d'altérations du microenvironnement médullaire et l'échec du système immunitaire à contrôler la maladie [27].

3.1 Les anomalies cytogénétiques du MM

L'apparition du MM est liée à la survenue d'événements chromosomiques et moléculaires. Plusieurs anomalies cytogénétiques récurrentes sont observées tout au long de l'évolution de la maladie du stade de MGUS vers le stade SMM puis au stade du MM symptomatique. Certaines surviennent au cours de la phase initiale (MGUS) alors que d'autres surviennent plus tard au cours de l'évolution de la maladie. Il existe deux types d'anomalies cytogénétiques : les anomalies primaires et les anomalies secondaires.

Les événements initiaux classent MGUS et le MM en plusieurs sous-groupes distincts qui ne se chevauchent pas. Ils sont de 2 types : les translocations impliquant le gène de la chaîne lourde (IgH) [t(11;14), t(4;14), t(6;14), t(14;16) et t(14;20)] et les trisomies (touchant les chromosomes impairs 3, 5, 7, 9, 11, 15, 17 et 21). Ils surviennent précocement et paraissent jouer un rôle dans l'étiopathogénie des MGUS favorisant la survenue d'événements secondaires.

Les événements secondaires peuvent survenir dans n'importe quel sous-groupe d'anomalies primaires et influencent l'évolution de la maladie. Contrairement aux événements primaires, ils se chevauchent et peuvent survenir à plusieurs chez le même patient. Plusieurs anomalies secondaires ont été décrites dans le MM : monosomie 13/del13q (qui peut se produire dans les 2 groupes), délétion impliquant le chromosome 17 (17p), duplication du chromosome 1q21, translocation myc et délétion 1p21 [28] (Tableau I).

Anomalie génétique	Incidence (%)
Del(13q)	~ 50
Translocation 14q32	~ 50 – 70
Hyperdiploïdie	~ 50
T(4 ;14)	~ 15
T(11 ;14)	~ 15
T(14 ;16)	~ 5
T(14 ;20)	~ 1
Del(17p)	~ 10
Amp(1q21)	~ 30-43
Del(1p21)	~ 20

Tableau I : Répartition des anomalies cytogénétiques [29].

3.1.1 Le premier évènement oncogénique

3.1.1.1 La translocation de l'IgH

La principale anomalie cytogénétique décrite dans de MM (50-70% des cas) est une translocation au niveau des gènes codant pour l'IgH sur le locus 14q32. Cette translocation est due à une erreur dans le processus de réarrangement des Ig durant la commutation isotopique. Elle entraîne une juxtaposition d'oncogène d'une région proche d'un élément activateur de la transcription : l'Ig enhancer, ce qui conduit à la transcription de ces oncogènes. Plus de 50 partenaires ont été décrits. Néanmoins, seuls cinq partenaires chromosomiques paraissent réellement récurrents : ils représentent 40% des cas de translocation IgH et sont localisés en 11q, 4p, 16q, 6p, et 20q (Figure1). Ces gènes et leur fonction sont surtout liés à l'expression des protéines de la famille des cyclines D et à la régulation du cycle cellulaire [30] (Tableau II) : la t(11;14) (11q13) (15-20%) qui engendre une dérégulation de la CCND1 [31]; la t(4;14)(4p16) (15 %) ,spécifique du MM, est marquée par une dérégulation de l'expression de MMSET et de FGFR3 augmentant l'activité des cyclines CCND2, et parfois celle des CCND1 [32]; la t(14;16)(16q23) (5 %) est

associée à une surexpression de C-MAF qui augmente l'expression de CCDN2 [33]; la t(6;14)(6p21) (3 %) engendre une surexpression de la CCND3 [34] et la t(14;20)(20q11) (2 %) associée à une surexpression du MAFB qui augmente l'expression de CCDN2 [33].

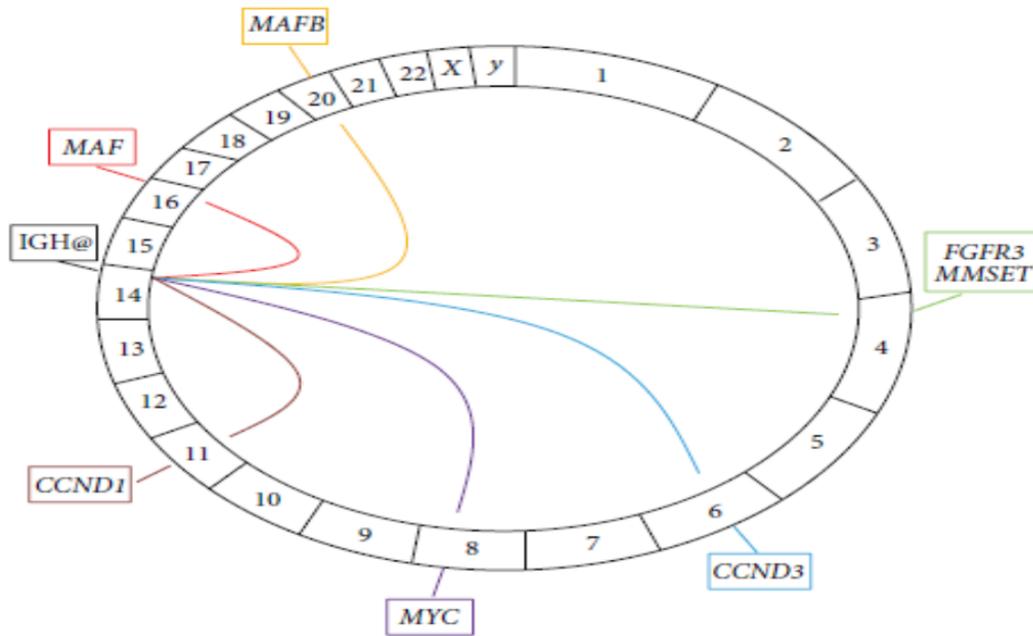


Figure 1 : Les translocations chromosomiques dans le myélome multiple [27].

Les chromosomes sont arrangés dans le sens des aiguilles d'une montre. Les translocations sont représentées sous forme de lignes émergeant du locus de L'IgH situé sur le chromosome 14 vers leurs chromosomes partenaires respectifs. Les gènes impliqués dans chaque translocation sont représentés dans des cadres à l'extérieur de l'ovale. Toutes les translocations sont des événements initiaux en dehors de la t(8 ;14) qui implique la translocation myc.

Chromosome	Gène	Fréquence %	Fonctions
11q13	CCDN1	15-20	Régulation du cycle cellulaire
4p16	FGFR-3 et MMSET	15	Récepteur de facteur de croissance Tyrosine kinase Facteur de transcription
16q23	C-MAF	5	Facteur de transcription
6p21	CCND3	3	Régulateur du cycle cellulaire
20q11	MAFB	2	Facteur de transcription

Tableau II : Les translocations IgH récurrentes et les gènes dérégulés respectifs [30]

3.1.1.2 Les trisomies ou hyperdiploïdie

La seconde anomalie en termes de fréquence est l'hyperdiploïdie retrouvée dans 50 à 60 % des cas (30-40% sur caryotype). Elle touche tout particulièrement les chromosomes impairs (3, 5, 7, 9, 11, 15, 19 et 21). La trisomie touchait au moins un seul chromosome impair (3, 7, 9, 11, 13, 15, ou 17) dans 57% des cas et 48% des patients avaient une trisomie touchant au moins 2 chromosomes impairs (hyperdiploïdie). Les trisomies les plus fréquentes sont celle du chromosome 9 (42%), suivie par celle des chromosomes 15 (37%), 11 (36%), 3 (33%) et 7 (27%). Les trisomies représentent une voie oncogénique distincte de celle liée aux t(14q32) et ce mécanisme, peu connu, survient à un stade précoce (MGUS) et est associé à un bon pronostic [35].

Un petit nombre de patients (15%) peuvent présenter simultanément des trisomies et des translocations de l'IgH mais généralement les événements primaires ne se chevauchent pas.

3.1.1.3 conséquences de la translocation et de l'hyperdiploïdie (dérégulation des cyclines D)

Ce premier événement oncogénique va provoquer la dérégulation des cyclines D. En effet, les translocations de l'IgH créent une dérégulation directe de la cycline D1 (11q13) et de la cycline D3 (6p21) ou indirecte de la cycline D2 via MAF (16q23) ou MAFB (20q11) ou via MMSET/FGFR3 (4p16). La surexpression des gènes de cyclines D influence la progression de cycle cellulaire au point de transition G1/S et facilite l'activation de kinase cycline-dépendante (CDK 4 ou 6). Celle-ci phosphoryle le Rb (un facteur pro apoptotique), qui lève son inhibition sur le facteur de transcription E2F permettant la réparation de l'ADN transloqué, et la progression du cycle cellulaire [36]. Ces anomalies cytogénétiques issues du premier événement oncogénique permettent d'identifier 2 voies de pathogénèse basées sur le nombre de chromosomes [37] :

- 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 à une faible incidence de translocation de l'IgH (30%) et sont de bon pronostic.

3.1.2 Le deuxième évènement oncogénique

3.1.2.1 Les anomalies du chromosome 13

L'une des premières anomalies à être reconnue, il s'agit d'une perte de matériel sur le chromosome 13 : le plus souvent une monosomie 13, plus rarement une délétion 13 (une perte centrée sur la région 13q14). Elle est l'un des évènements secondaires précoces retrouvée dans 40-50% des cas (15-20% sur caryotype). Elles sont rarement retrouvées chez les patients hyperdiploïdes (40%) et pratiquement constantes chez les patients présentant une translocation de l'gH (70%) [t(4;14), t(14;16)] ou une del17p. Le rôle du chromosome 13 est méconnu cependant la région délaissée contient le RB1 et NBEA ainsi des micros RNA qui sont probablement impliqués [38]. Une étude par séquençage des gènes a identifié une mutation du DIS3, un gène à la fonction inconnue situé sur le 13q chez 10% de MM. Il a été suggéré que cette mutation survient en parallèle avec la délétion RB1 [39]. Elle peut être retrouvée au stade MGUS [40].

3.1.2.2 La dérégulation de MYC

Elle est rare ou absente dans les MGUS [41]. Issue de translocations secondaires t (8;14), décrites dans 15% des cas de MM, son taux est fortement corrélé à des niveaux sériques élevés de β 2-microglobuline [42]. Sa dérégulation représente un évènement très tardif de la progression, associé à un très mauvais pronostic [43, 44]. Son action est de bloquer la P53, qui est un facteur proapoptotique (Figure 2). Les réarrangements de c-myc sont les plus fréquents (N-myc et L-myc sont plus rarement concernés) [27, 45, 46]. Le locus IgH peut être mis en jeu dans ces translocations dans 40 à 60% des cas.

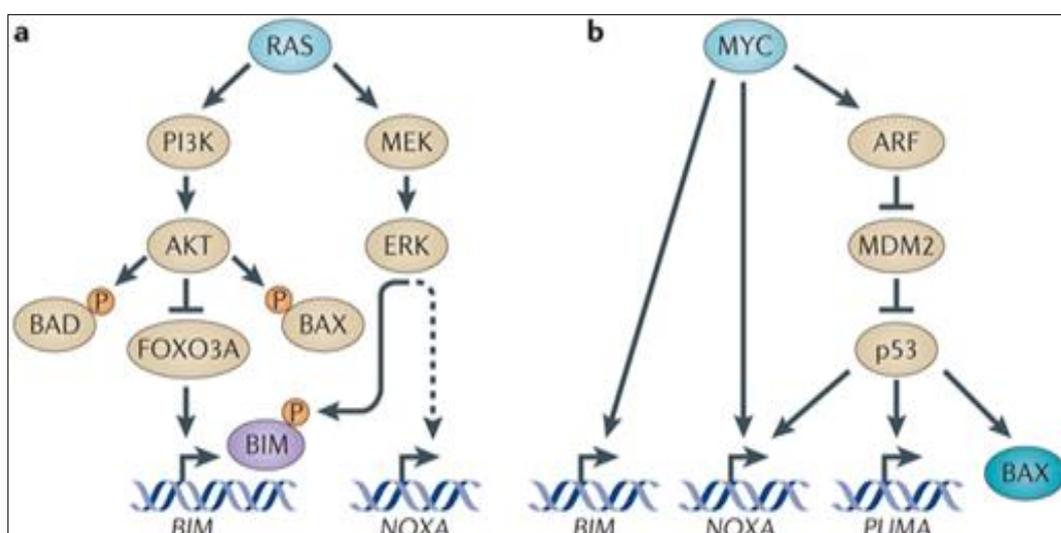


Figure 2 : voies de signalisation via RAS et MYC [47].

3.1.2.3 Les mutations de RAS

Les mutations de N-ras ou de K-ras concernent environ 15%-18% des cas de MM. Elles pourraient contribuer à la transition MGUS à MM et entraînent les mêmes effets que la surexpression de FGFR3, induite par la t(4 ;14), à savoir une activation constitutive de la voie MAPK [48, 49, 50, 51].

3.1.2.4 L'activation de la voie NF-κB

Identifiée dans 20% des MM, l'activation de cette voie joue un rôle important dans l'oncogenèse du MM. La principale mutation touche le gène TRAF3 (13%). Des mutations de TRAF2, CIAP1/2 et CYLD ont aussi été identifiées. Il existe également des translocations chromosomiques conduisant à une activation de cette voie telle que NIK, CD40, LTBR, TACI, NF-κB 1 et NF-κB 2 [52, 53, 54].

3.1.2.5 La voie du rétinoblastome (Rb) : p16, p18

La protéine Rb bloque la transition G1/S du cycle cellulaire et sa phosphorylation lève cette inhibition. La phosphorylation est secondaire soit à la surexpression des cyclines D, soit à l'inactivation de protéines inhibitrices (p16, p15, p18) des complexes cyclines D/CDK ou bien à la délétion ou mutation du gène du Rb. Dans le MM, la délétion du gène du Rb est présente dans moins de 10% des cas et aucune mutation n'a été identifiée. Les gènes p16 et plus rarement p15 sont retrouvés méthylés dans 30% des cas de MM alors que p18 est inactivé par délétion bi-allélique dans 10% des cas [55].

3.1.2.6 L'inactivation de la p53 ou del17

Les mutations de la p53 sont relativement rares dans les MM au diagnostic (5%) mais cette fréquence semble augmenter avec la progression tumorale [56]. Les délétions de p53 se produisent dans 10% des MM. La délétion impliquant le chromosome 17p (del17p) ou moins fréquemment la monosomie 17 conduisent à la perte du gène de la TP53 communément qualifié du gardien du génome soit par une inactivation épigénétique de la p53 ou soit par une augmentation de l'expression de MDM2 (protéine destructrice de p53) [57,58]. Les mutations de la P53 sont présentes chez 37% des cas de MM avec la del 17p mais absentes dans les cas de MM sans del 17p [59]. Elles surviennent à un stade avancé de la maladie. Elles sont l'une des anomalies cytogénétiques les plus importantes associée à un mauvais pronostic. Leur présence dans le SMM indique un risque élevé de progression [60, 61].

3.1.2.7 Le gain du chromosome 1q21 et perte du chromosome 1p21

Le gain 1q21, non spécifique au MM, est retrouvé dans 30 à 40% des cellules de MM comparé à 0% dans la MGUS. Il est principalement associé avec les translocations t (4 ; 14) ou t (14 ; 16) et entraîne un grand pouvoir prolifératif. IL serait à l'origine d'une augmentation de prolifération due à la surexpression de sa cible= CKS1B [62, 63, 64, 65]. Il joue un rôle important dans la progression de la maladie [66].

La del 1p21 survient dans environ 20% des cas. Il existe 2 régions au niveau du chromosome 1p associés à un mauvais pronostic : CDKN2C (p18INK4c) en 1p32 et FAM46C en 1p12 [67, 68]: CDKN2C, présente dans 5 % des cas, est associée à un grand pouvoir de prolifération ; FAM46C, dont la fonction n'est pas encore élucidée, est retrouvé dans 13 % des cas [67].

3.1.2.8 La mutation de PTEN

PTEN est un gène suppresseur de tumeur, impliqué dans la voie PI3K/AKT. Une mutation inhibitrice de PTEN, se produit dans 6% des cas de MM et bloque la croissance des cellules [69]. Contrairement à la translocation de l'IgH qui se produit majoritairement dans les MM de type NHRD, le second évènement se produit avec une prévalence similaire entre les MM HRD et NHRD.

3.2 La classification moléculaire du MM

Ces différentes aberrations cytogénétiques entraînent des progressions plus ou moins rapides de la maladie et, de ce fait, des survies différentes. Les MM NHRD ont un plus mauvais pronostic que les MM HRD. Plusieurs études ont été menées en vue d'établir un lien entre la survie et les anomalies génétiques. Deux grandes classifications ont été établies dans le MM :

-Une classification «cyclines D et translocations» (TC) subdivisée en 8 groupes en fonction de l'expression des cyclines D et de la présence des quatre translocations récurrentes ciblant MMSET, cycline D1, cycline D3 et MAF. En plus de ces groupes, (MMSET, cycline D1, cycline D3 et MAF) cette classification fait également mention de deux groupes de MM HRD exprimant soit uniquement la cycline D1 ou soit les cyclines D1 et D2, d'un autre groupe exprimant la cycline D2 sans une translocation t(14 ;16) et d'un dernier groupe n'exprimant aucune cycline D [36]

-Une classification moléculaire définissant 7 groupes distincts en fonction des anomalies caryotypiques survenues à l'issue du premier évènement oncogénique [69] (Tableau III).

Sous-type	Gènes/chromosomes affectés	Patients (%)
Trisomies	Trisomies fréquentes impliquant les chromosomes impairs à l'exception des chromosomes 1, 13 et 21	42
Translocations IgH		30
t(11;14) (q13;q32)	CCND1 (cycline D1)	15
t(4;14) (p16;q32)	FGFR-3 et MMSET	6
t(14;16) (q32;q23)	C-MAF	4
t(14;20) (q32;q11)	MAFB	<1
Autres translocations IgH ¹	CCND3 (cyclin D3) in t(6;14) MM	5
Translocations IgH/trisomies (chevauchement)	Présence de trisomies et une des translocations récurrentes IgH chez le même patient	15
Monosomie 14 isolée	Quelques cas de translocations 14q32 impliquant des partenaires chromosomiques non connus	4.5
Autres anomalies en absence de translocations IgH ou de trisomies ou monosomie 14		5.5
Normal		3

¹incluant la translocation t(6;14)(p21;q32) et rarement les autres translocations IgH impliquant les partenaires chromosomiques non communs

Tableau III: Classification moléculaire selon les évènements oncogéniques primaires [28]

3.3 L'hétérogénéité du myélome multiple

Les nouvelles techniques d'analyse génomique ont montré une hétérogénéité intraclonale dans le MM en grande partie expliquée par la diversité des anomalies génétiques et moléculaires. Elles ont permis l'identification et le suivi au cours de l'évolution de différents sous-clones plasmocytaires. Au sein des « niches » plasmocytaires dans la moelle osseuse, le contact avec les cellules stromales permet le développement et la croissance de sous-clones plasmocytaires qui entrent en compétition et dont l'un est prédominant [70]. Au diagnostic, les plasmocytes tumoraux sont composés de sous-clones génétiquement distincts et présents en proportions variables. Durant la progression du myélome, les évènements génétiques secondaires peuvent être acquis de façon linéaire, par étapes successives, ou de façon « branchée », selon une arborescence reliant les différents clones, identique à l'évolution des espèces selon Darwin. Ainsi dans l'évolution du myélome et des rechutes, les différents clones retrouvés peuvent être [71]: dans un tiers des cas, le clone dominant à la rechute dérive d'un clone ancestral évoluant

indépendamment en acquérant de nouvelles anomalies cytogénétiques [72] ; dans plus de 50 % des cas, le clone prédominant à la rechute dérive d'un clone minoritaire présent au diagnostic, sans anomalie surajoutée (développement par arborescence) et donc très différent du clone initial [73] et dans environ 8 % des cas, le clone majoritaire à la rechute dérive de façon linéaire et est donc identique à celui du diagnostic [74] (Figure 3). Les modifications génétiques au cours de l'évolution du myélome (translocations, variation du nombre de copies par délétion / amplification, modifications épigénétiques et mutations ponctuelles) sont induites par l'instabilité génétique intrinsèque aux plasmocytes tumoraux et par la pression de sélection clonale en réponse aux traitements. Cette découverte donne à la fois une explication moléculaire à l'hétérogénéité de l'évolution clinique des malades et bouleverse aussi le modèle schématique de l'oncogenèse par étapes linéaires successives [71].

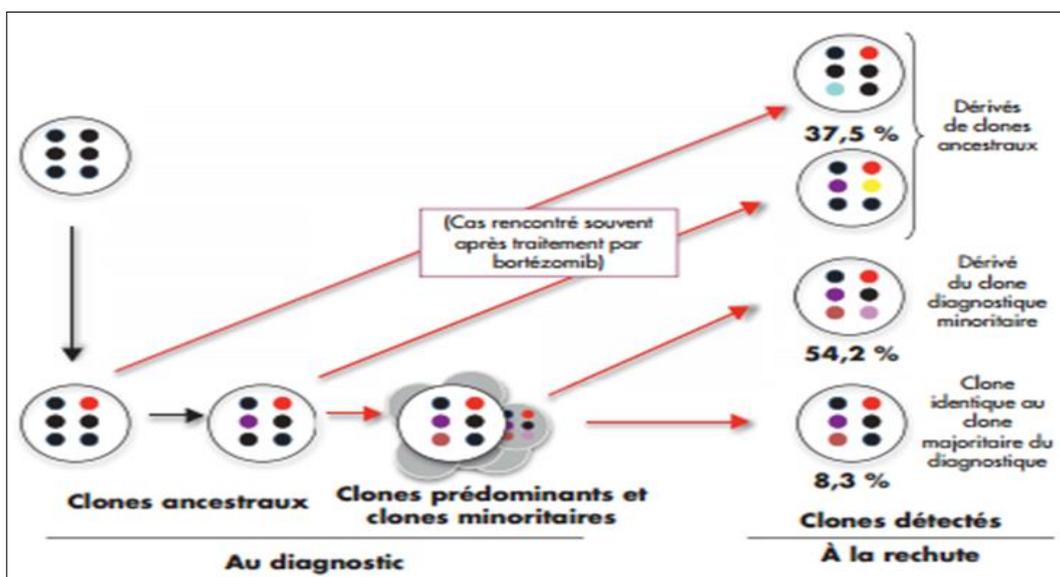


Figure 3 : Modifications génétiques au cours de l'évolution du myélome [75].

4- L'environnement médullaire du MM

Le microenvironnement médullaire comprend une population hétérogène de cellules et un compartiment extracellulaire. Les MMC, localisées au sein de la moelle osseuse, coexistent et interagissent avec les protéines de la matrice extracellulaire et le compartiment non hématopoïétique caractérisé par les cellules stromales (BMSC) contenant les cellules souches mésenchymateuses, les ostéoclastes, les ostéoblastes, les cellules endothéliales et les adipocytes. Ces différents acteurs moléculaires et cellulaires jouent ainsi un rôle essentiel dans le développement et la

progression du MM. Par ailleurs, l'environnement myélomateux contribue aux phénomènes de résistance à la chimiothérapie [76,77].

4.1 L'adhésion des cellules du MM aux cellules stromales et aux protéines de la matrice extracellulaire

Le recrutement des MMC dans la moelle se fait grâce à l'expression du récepteur de chimiokine CXCR4 par les plasmocytes en présence de son ligand CXCL12 (SDF-1) [78]. Grâce à l'expression de molécules d'adhésion, les MMC adhèrent ensuite aux protéines de la matrice extracellulaire (collagène, fibronectine, laminine et vitronectine) et aux cellules stromales. Ces différentes adhésions permettent aux MMC de se localiser dans la moelle et favorisent ainsi leur survie et leur croissance. Les MMC expriment plusieurs molécules d'adhésion : VLA-4 et VLA-5 qui se lient à la fibronectine et à la laminine ou à VCAM-1 présent sur les cellules stromales [79], LFA-1 qui se lie à ICAM-1 présent sur les cellules stromales [80] et Syndecan-1 qui se lie au collagène de type I [81]. Ces adhésions sont renforcées par la présence de cytokines in situ : SDF-1 α et le TNF- α . Les interactions des MMC avec les BMSC induisent une activation des voies de signalisation impliquées dans la survie et la prolifération des MMC : la voie Ras/Raf/MAPK qui engendre une prolifération des cellules de MM, la voie JAK/(STAT3) qui bloque l'apoptose des MMC, la voie NF- κ B qui active le cycle cellulaire et inhibe l'apoptose et la voie PI3K/Akt qui favorise le cycle cellulaire et a un effet anti-apoptotique (via NF- κ B). Ces mécanismes induits par contact direct avec les cellules stromales ou indirectement par sécrétion de facteurs solubles entraînent une induction des cyclines D, des protéines anti-apoptotiques (Bcl-2, Mcl-1) et une activité télomérase dans les MMC [82].

4.2 Le rôle des cytokines et des facteurs de croissance dans le MM

La production de cytokines par les cellules tumorales elles-mêmes et par les cellules de l'environnement est favorisée par l'interaction entre les cellules myélomateuses et l'environnement médullaire. Cette production permet la progression du clone tumoral.

4.2.1 Les cytokines

4.2.1.1 L'interleukine-6 (IL-6)

A un rôle majeur dans la survie et la prolifération des plasmocytes tumoraux. Il est produit principalement par les BMSC et peu par les cellules de MM. Sa sécrétion est régulée dans les cellules de MM par une activation de CD40 et dans les cellules stromales soit par des cytokines (TNF- α , VEGF, FGF-2 et IL-1 β) soit par l'adhésion

avec les MMC via la voie NF- κ B, qui active elle-même la transcription du gène codant pour l'IL-6 puis sa sécrétion [83]. L'IL-6 se lie à son récepteur l'IL-6R (gp80) et entraîne une phosphorylation et une homodimérisation de la gp130 ceci a pour conséquence d'activer les voies MAPK, JAK/STAT et PI3K/AKT. L'activation de l'IL-6 favorise donc la croissance, la survie (par induction de la protéine anti-apoptotique Mcl-1) et la résistance aux drogues par son action indirecte de néo angiogenèse [84]. Le taux sérique de l'IL-6 et de son récepteur soluble sont élevés chez les patients atteints de MM. Cette augmentation, corrélée à l'évolution de la maladie, est un facteur de mauvais pronostic. De ce fait, la CRP, produite en réponse à l'IL-6 par le foie, est utilisée comme facteur pronostique du MM [85].

4.2.1.2 Le tumor necrosis factor α (TNF- α)

Produit par les BMSC et les MMC, son taux augmente au cours de l'évolution de la maladie et est considéré comme facteur de mauvais pronostic. Comme l'IL-6, il active la voie JAK/STAT3. Il induit la survie via l'activation de NF- κ B et la régulation des protéines anti apoptotiques (Bcl-xL, XIAP, IAP). Le TNF- α , sécrété par les MMC, stimule fortement la sécrétion paracrine d'IL-6 et augmente l'adhérence entre les MMC et BMSC engendrant ainsi un phénomène de CAM-DR [86].

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

L'IL-15 est sécrétée soit par les cellules elles-mêmes, soit par les cellules de l'environnement. Elle active son récepteur (IL-15R), présent sur les cellules de MM, et protège ainsi les MMC de l'apoptose et induit leur prolifération. Son taux augmente lors de la progression de la maladie [87].

L'IL-21 induit la prolifération des MMC. Elle agit en synergie avec le TNF- α qui augmente l'expression de son récepteur (IL-21R) à la surface des cellules. L'effet de l'IL-21 passerait par une boucle autocrine par l'IGF-1 [88].

4.2.1.4 Le transforming growth factor β (TGF- β) et Activine A:

Le TGF- β est produit principalement par les MMC et les T reg, il induit la production d'IL-6 par les BMSC. Il augmente aussi la croissance des MMC médiée par l'IL-6. Il a un rôle dans la croissance, la migration, la survie des MMC dans l'environnement médullaire et la résistance aux drogues [89].

Activine A, un membre de la famille TGF- β sécrété par BMSC et OC après interaction avec MMC, possède un rôle crucial dans l'ostéopathogénèse du MM. Elle module le remodelage osseux par double activité en tant que promoteur des OC et

inhibiteur de la différenciation des OB. Un taux élevé d'Activine A corrèle avec des lésions osseuses multiples et un état avancé de la pathologie [90].

4.2.1.5 B cell activating factor of the TNF family/a proliferation-inducing ligand (BAFF/APRIL)

Produits par les ostéoclastes, ils favorisent la croissance des MMC en activant les voies PI3K, MAPK et NF- κ B [91].

4.2.2 Les facteurs de croissance

4.2.2.1 L'insulin-like growth factor-1 (IGF-1)

L'IGF-1 est un autre facteur paracrine de l'environnement médullaire qui favorise la prolifération et la survie des cellules de MM via l'activation de la voie MAPK et PI3K. Son rôle peut égaler celui de l'IL6 [92].

4.2.2.2 L'epidermal growth factor (EGF)

L'HB-EGF (heparin-binding EGF-like growth factor) et les autres membres de la famille EGF tels que l'amphiréguline (AREG) et la neuréguline-1(NRG-1) sont des facteurs de croissance du MM produits par les cellules de l'environnement. Les MMC expriment leurs récepteurs : ErbB1, ErbB2, ErbB3 ou ErbB4. L'HB-EGF en présence de l'IL-6 favorise la croissance des cellules en activant la voie PI3K. L'AREG stimule la croissance des cellules stromales en favorisant leur sécrétion en IL-6 et agit comme un facteur autocrine des MMC [93].

4.2.2.3 Le fibroblast growth factor-2 (FGF-2)

Facteur angiogénique, il est principalement produit par les MMC. Ses récepteurs FGFR1 à FGFR4 sont exprimés par les BMSC. La stimulation des BMSC par le FGF-2 entraîne une sécrétion d'IL-6 qui stimule à son tour les MMC et provoque une sécrétion de FGF-2. Il a un rôle dans la croissance des MMC et la néovascularisation. La translocation t(4 ; 14) induit la surexpression de FGFR3 lui conférant un rôle dans la progression de la maladie [32] ainsi qu'un mauvais pronostic [94].

4.2.2.4 Le vascular endothelial growth factor (VEGF)

C'est un facteur de mauvais pronostic. Produit par les MMC et par les BMSC, il induit la phosphorylation de Flt-1 (VEGFR1) et une activation des voies de signalisation de type MAPK et PI3K/AKT à l'origine d'une modeste prolifération et l'expression de la protéine anti-apoptotique Mcl-1 majorant le potentiel métastatique des MMC [95, 96, 97].

4.2.2.5 L'hépatocyte growth factor (HGF)

L'HGF, produit soit par les MMC soit par les BMSC, est un facteur de survie et de prolifération des MMC. Son récepteur est le C-Met. L'HGF stimule l'adhésion des MMC à la fibronectine ainsi que la migration des MMC en activant les voies de signalisation PI3K/AKT et MAPK [98]. C'est un facteur de mauvais pronostic.

5- Angiogenèse

Les cellules myélomateuses agissent comme un activateur des cellules endothéliales et des fibroblastes. Elles augmentent la sécrétion de cytokines intervenant dans le processus angiogénique par les fibroblastes (VEGF, FGF-2, IGF-1, OPN). Ces cytokines peuvent dès lors stimuler la prolifération, la migration, la croissance et la survie des cellules endothéliales. Les cellules myélomateuses produisent également elles-mêmes des cytokines affectant la prolifération et la migration des cellules endothéliales (VEGF-A, HGF, IGF-1, Ang1, OPN), ainsi que des métalloprotéinases (MMP2, MMP9, ADAM23, ADAMTS9) qui contribuent au processus angiogénique en dégradant la matrice extracellulaire et les membranes basales. En retour, les cellules endothéliales peuvent supporter la croissance et le homing des MMC en sécrétant différentes chémokines (IL-8, SDF-1, MCP-1), ainsi que des facteurs de croissance (VEGF, IGF-1, IL-6, HGF, OPN). Les adipocytes, présents dans la moelle osseuse et dont le nombre augmente avec l'âge, produisent également des cytokines pro-angiogéniques (VEGF, FGF9), alors que les macrophages associés aux tumeurs permettent la transformation des cellules endothéliales contribuant à la néovascularisation au sein de la tumeur [99].

6- La niche ostéoblastique et les lésions osseuses dans le MM

Les lésions osseuses sont une des principales manifestations cliniques du MM. L'os est un tissu en renouvellement constant. A l'état normal, le remodelage osseux résulte d'un équilibre entre les ostéoclastes (OC) responsables de la résorption osseuse et les ostéoblastes (OB) qui reconstituent la matrice osseuse. Les lésions sont dues à un déséquilibre de la balance ostéoclastes/ostéoblastes qui provoque une lyse osseuse (Figure 4). Les cellules de MM entraînent une augmentation de la formation et de l'activité des ostéoclastes et une inhibition et une diminution du nombre des ostéoblastes. Deux systèmes principaux sont impliqués dans l'activation ostéoclastique. Le premier est le système RANK-L/OPG (receptor activator of nuclear factor kappa B ligand/ ostéoprotégérine): le RANK-L stimule la formation et

l'activité des précurseurs des ostéoclastes (ODF pour osteoclast differentiation factor) par l'activation de la voie de signalisation NF- κ B ; l'OPG bloque le RANK-L et son action proostéoclastique. Le rapport RANK-L/OPG est déséquilibré en faveur du RANK-L, et donc de la résorption osseuse. Le second est représenté par la chimiokine MIP-1 α (macrophage inflammatory protein-1 α), qui, produite par les MMC, attire les ostéoclastes. La voie d'activation ostéoblastique fait intervenir le système Wnt, facteur critique de différenciation ostéoblastique, inhibé par deux facteurs qui sont le facteur soluble dickkopf1 (DKK1) et la famille des soluble frizzled-related proteins (sFRP-2) [100, 101, 102].

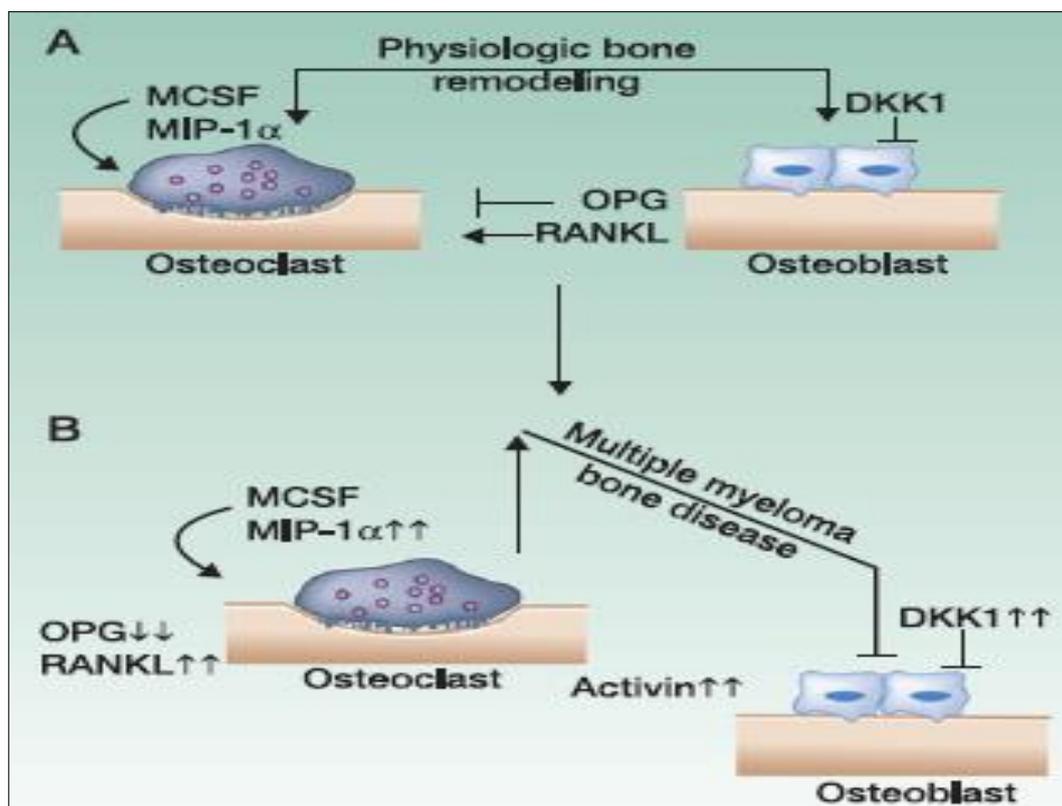


Figure 4: Le remodelage osseux dans les conditions physiologiques et chez le MM. **A**=en conditions physiologiques les ostéoblastes et les ostéoclastes travaillent en harmonie pour maintenir la balance ostéoblastes/ostéoclastes. **B**= en cas de MM, l'activité ostéoclastique est favorisée par le système RANKL/OPG et l'activité ostéoblastique est inhibée par le facteur soluble DKK-1, favorisant le développement des OFD [102]

7- Echappement au système immunitaire

Parmi les mécanismes impliqués dans l'évasion du système immunitaire, on retrouve les anomalies qualitatives et quantitatives des cellules dendritiques (DC), des macrophages, des lymphocytes T et l'augmentation de la sécrétion de cytokines par les cellules du microenvironnement (IL-6, IL-10, TGF- β , VEGF, HGF) [103, 104, 105].

V- Diagnostic

1-Circonstances de découverte

Le MM est une maladie très polymorphe ; toutes les disciplines médicales peuvent être confrontées aux manifestations d'un MM non connu [106].

- Signes ostéoarticulaires: douleurs osseuses (58%), fractures pathologiques (30%).
- Altération de l'état général, asthénie (32%), amaigrissement (25%), fébricule.
- Signes d'insuffisance médullaire : anémie (30-70%), pancytopénie.
- Infections bactériennes itératives.
- Survenue d'une complication : hypercalcémie (10%–19%) insuffisance rénale (20%) compression médullaire (10%), hyperviscosité sanguine (10%).
- Découverte fortuite (20-30%) d'une VS accélérée, d'une hyperprotidémie ou d'une protéinurie.

2- Eléments du diagnostic

2.1 Myélogramme

Le myélogramme montre un envahissement plasmocytaire supérieur à 10 %, avec ou sans présence de plasmocytes atypiques et dystrophiques (Figure 5).

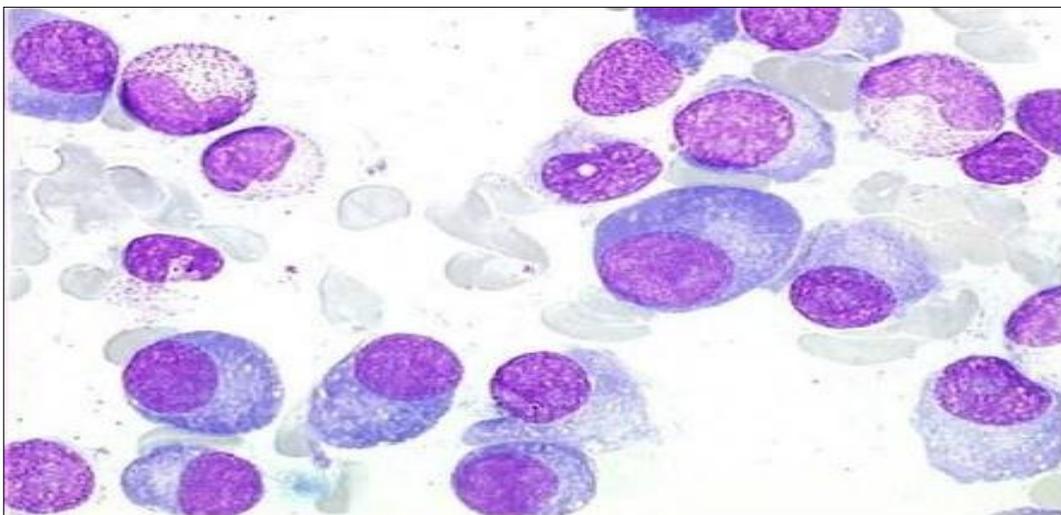


Figure 5 : Infiltration de la moelle osseuse par des plasmocytes malins

2.2 La biopsie ostéo-médullaire (BOM)

La BOM n'est pas obligatoire, réalisée si le myélogramme est d'aspect normal ou l'infiltration plasmocytaire est <10 %. L'envahissement plasmocytaire peut être diffus

et massif avec destruction de l'activité médullaire normale ou d'architecture focale, touchant seulement certains espaces médullaires [107]. Dans les deux cas, La clonalité doit être établie en mettant en évidence une restriction κ / λ en cytométrie en flux, par immunohistochimie ou par immunofluorescence [2].

2.3 Electrophorèse et immunofixation des protéines sériques et urinaires

L'électrophorèse des protéines sériques permet l'analyse qualitative et quantitative des fractions protéiques : albumine, α_1 -globulines, α_2 -globulines, β_1 -globulines, β_2 -globulines et γ -globulines [108]. Le tracé électrophorétique peut montrer: une hyperprotidémie > 100 g/l, une hypo-albuminémie, une protéine monoclonale dans 80% des cas et/ou une hypogammaglobulinémie (Ig résiduelles) (Figure 6). L'immunofixation des protéines sériques permet d'identifier et de caractériser une immunoglobuline monoclonale, d'isotype IgG (55%) et IgA (22%), mais également IgD ou IgE (2%), IgM (<1%), ou biconale (2%) ou des chaînes légères libres (18 %) kappa (2/3 des cas) ou lambda (1/3 des cas) migrant en zone β ou α non détectée à l'EPP [109] (Figure 7). Environ 1% des MM sont non sécrétants.

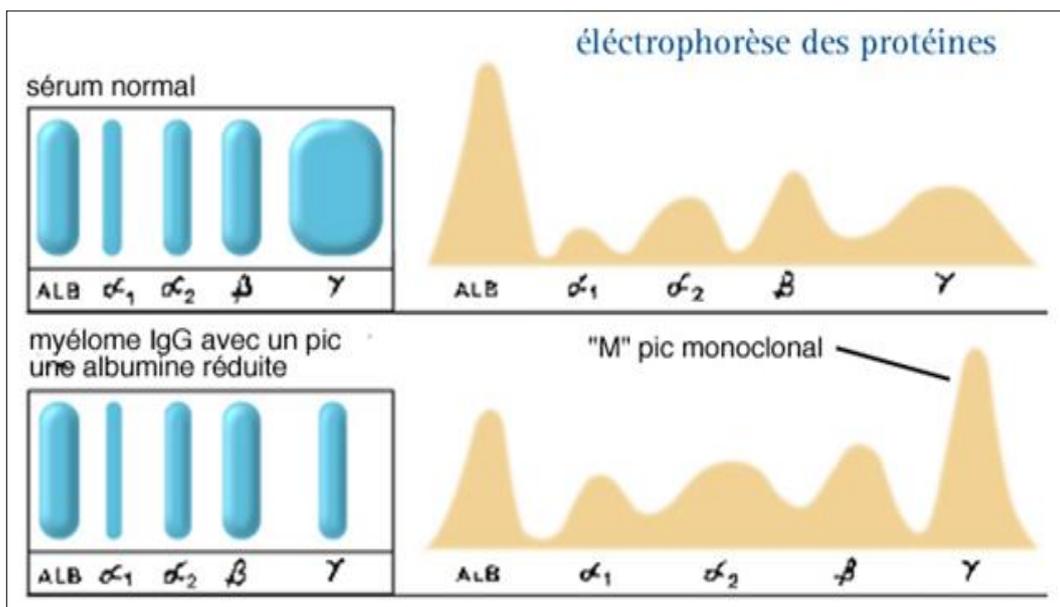


Figure 6: A) Tracé électrophorétique normal.

B) Tracé en présence d'un pic monoclonal.

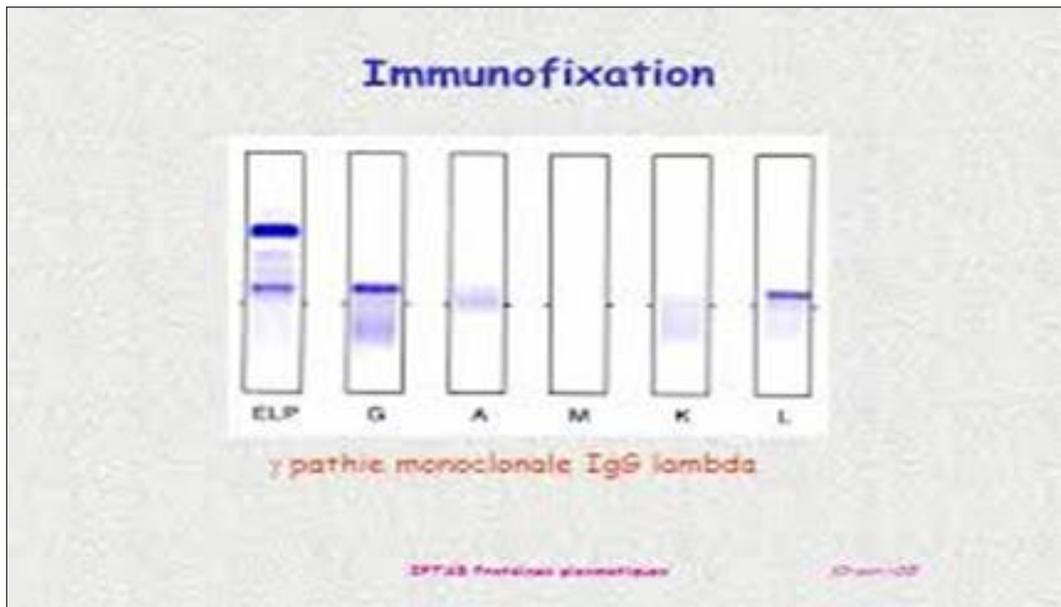


Figure 7: Immunoélectrophorèse des protéines sériques.

L'électrophorèse des protéines urinaires sur les urines de 24H permet l'analyse qualitative d'une protéinurie en précisant l'origine glomérulaire, tubulaire ou mixte. Elle détecte aussi les chaînes légères libres d'Ig monoclonales mettant en évidence une protéinurie de Bence Jones chez 80% des patients dont le caractère monoclonal et le type de la chaîne légère associée à l'Ig monoclonale (κ ou λ) seront confirmés par immunofixation.

2.4 Dosage des chaînes légères libres ou le test Freelite TM.

Introduit depuis 2001, ce test permet le dosage des chaînes légères libres dans le sérum et les urines. Les CLL kappa (normales 3,3-19,4 mg/L) et lambda (5,7–26,3 mg/L) sont quantifiées séparément. Le calcul du rapport kappa/lambda, (rFLC) (0,26–1,65) permet de faire la différence entre une production monoclonale des CLL, et une augmentation polyclonale au cours de laquelle le rFLC reste dans les limites normales. Ce test est aussi utile dans l'évaluation et le suivi des patients dont la maladie n'est pas mesurable sur le taux du CM [109]. La présence d'un taux de rFLC <0.125 ou > 8 dans le SMM indique un risque élevé de progression [110, 111]. Un ratio de chaînes légères libres sériques impliquées/non impliquées (i/u-FLC) ≥ 100 est une indication au traitement [2]. Le taux de rFLC rentre également dans les critères de la réponse complète stricte [112].

2.5 La cytométrie en flux.

2.5.1 CMF de première génération

Actuellement, La CMF est une analyse de routine pour la prise en charge des patients atteints de MM. Elle joue un rôle important dans le diagnostic, la classification pronostique, le suivi de la réponse thérapeutique via la détection de la maladie résiduelle minime [113], la compréhension de la biologie de la progression de la maladie [114], l'étude du rôle tumoral du microenvironnement médullaire [115] et l'identification de potentielles cibles thérapeutiques [116]. Les marqueurs antigéniques les plus utilisés pour différencier un plasmocyte normal d'un plasmocyte malin sont : CD138, CD38, CD45, CD56, CD19, et la chaîne légère de l'immunoglobuline intracytoplasmique kappa et/ou lambda. Tous les plasmocytes expriment les marqueurs antigéniques CD79a, CD138 et CD38. Les plasmocytes malins sont très majoritairement CD19 négatifs et dans plus de 70 % des cas sont CD56+, contrairement aux plasmocytes physiologiques qui sont CD19+/CD56- [117]. Différents antigènes peuvent être exprimés de façon aberrante à la surface des plasmocytes pathologiques : CD117, CD20, CD28, CD27, CD52, CD10, CD81 et CD200 et plus rarement CD13, CD33. Par ailleurs, les plasmocytes malins perdent l'expression des immunoglobulines de surface. Autres marqueurs commencent à être étudiés à savoir CD54, CD229, CD319 et VS38c [118]. Toutefois, compte tenu de l'hétérogénéité de l'expression de ces marqueurs et des différences tant dans les panels d'anticorps étudiés que dans les procédures techniques et d'analyse utilisées, les résultats des différentes études sont loin d'être uniformes [119]. Pour cela des tentatives ont été faites afin d'élaborer un consensus pour standardiser l'évaluation de la maladie dans le MM et dans les autres dyscrasies plasmocytaires [117, 120, 121].

2.5.2 CMF de seconde génération (EFNG : Euro Flow next generation).

Il est très sensible, complètement standardisé en ce qui concerne la détection de la maladie résiduelle minimale. Il présente aussi des avantages par rapport au séquençage de seconde génération : moins coûteux, plus rapide (< de 4h), standardisé, reproductible et applicable à tous les patients ($\geq 98\%$) [122,123].

2.6 Les techniques de cytogénétique.

L'étude cytogénétique des plasmocytes dans le myélome a longtemps été difficile compte tenu du faible infiltrat médullaire et du faible index de prolifération des

plasmocytes malins. En pratique clinique, la recherche des anomalies cytogénétiques se fait par cytogénétique conventionnelle (caryotype) et par FISH (hybridation in situ en fluorescence). La cytogénétique conventionnelle ou caryotype requière des cellules proliférantes. Elle n'est pas sensible pour la détection des anomalies chromosomiques primaires et secondaires. Elle permet d'identifier des anomalies chromosomiques quantitatives dans environ 30 % des cas. Par ailleurs, tout impact pronostique d'une anomalie détectée par caryotype n'est probablement pas lié à cette anomalie elle-même mais reflète plutôt que ce patient présente une forme plus proliférative et donc plus agressive. Pour cela, le caryotype paraît plus utile pour la détection d'un syndrome myélodysplasique secondaire au traitement. Le développement des techniques de la FISH sur cellules interphasiques a rendu possible l'analyse de cellules plasmocytaires non proliférantes. La FISH détecte des anomalies chromosomiques chez 90% des patients et permet aussi de comparer les anomalies cytogénétiques entre les différents stades de la maladie fournissant ainsi des éclaircissements dans la biologie du MM [124]. Généralement, l'analyse par FISH doit idéalement comporter des sondes pour détecter les trisomies, les translocations IgH [t(11;14), t(4;14), t(14;16), t(6;14), t(14;20)], les translocations MYC et les anomalies des chromosomes 1(1q21), 13 (monosomie13/del 13q) et 17 (monosomie 17/del 17p) [125]. L'analyse par FISH offre l'avantage d'être utilisable en routine. La faiblesse de cette technique est de nécessiter une reconnaissance obligatoire des plasmocytes par immunofluorescence associée ou tri plasmocytaire, de ne renseigner que sur un nombre limité d'anomalies chromosomiques et de ce fait ne peut permettre la découverte de nouvelles anomalies. Les nouvelles techniques transcriptomique et génomique [SNP-array (single-nucleotid polymorphisms arrays), CGH (comparative genomic hybridation), GEP (gene expressing profiling), le séquençage de seconde génération=NGS (whole genome sequencing=WGS/whole-exome sequencing=WES)] sont beaucoup plus performantes, puisqu'elles permettent une analyse de l'ensemble des anomalies du génome. Cependant, ces techniques ne sont pas encore du domaine de la routine, nécessitant à la fois une purification des plasmocytes et des plates-formes de bio-informatique dédiées. Elles sont pour le moment réservées à la recherche ; la FISH restant la méthode de référence en routine [126].

3- Bilan initial d'un myélome multiple au diagnostic

Les objectifs de ce bilan initial sont de confirmer le diagnostic de MM, de stadifier la maladie, de déterminer les facteurs pronostiques et les éléments du suivi de la réponse [127].

- Hématologie: NFS, plaquettes, Réticulocytes.
- Biochimie: créatininémie et sa clairance, urémie, calcémie, électrolytes, LDH, CRP, β 2-microglobuline sérique.
- Hémostase, bilan hépatique.
- Immunologie: protidémie, albuminémie, électrophorèse des protéines (sang + urines), immunofixation des protéines (sang + urines), dosage pondéral des immunoglobulines (IgG, IgA, IgM, IgD), dosage des chaînes légères libres sériques et leur ratio (rFLC), protéinurie des 24h et recherche de protéinurie de Bence-Jones.
- Myélogramme et biopsie ostéo-médullaire : Immunohistochimie +/- CMF, cytogénétique : caryotype et FISH [del13, del17p, t(4;14), t(11;14), t(14;16), amp 1q21]
- Radiologie: Holosquelette +/- scanner du corps entier à faible dose (WBLD/CT) +/- IRM du corps entier +/- PET/CT du corps entier +/- DMO.

4- Critères diagnostiques du MM

Les critères diagnostiques du MM historiquement admis étaient ceux du SWOG [128]. Ils étaient basés sur la plasmocytose médullaire, le taux du composant monoclonal sérique ou urinaire, le taux des immunoglobulines polyclonales et les radiographies osseuses. Ils sont actuellement délaissés.

Une nouvelle classification a été proposée en 2003 par l'IMWG [129]. Elle différencie la gammopathie monoclonale de signification indéterminée (MGUS), le myélome multiple indolent (SMM=smoldering myeloma multiple) et le MM, en fonction du pourcentage de plasmocytes clonaux médullaires, du pic monoclonal et des atteintes d'organes attribuables à la gammopathie sous-jacente. La décision de traiter est prise sur la présence de l'un des critères CRAB (hypercalcémie, insuffisance rénale, anémie, atteinte osseuse) qui traduit une atteinte d'organe. Elle fut actualisée en 2014 [2] (Tableau IV). Les nouveaux critères constituent un changement majeur dans la prise en charge du myélome, puisqu'ils visent à identifier, parmi les patients sans critères CRAB, ceux avec un risque imminent de progression vers un MM et

pouvant donc bénéficier d'un traitement précoce avant une atteinte d'organe parfois irréversible. Les deux modifications importantes concernent la définition du SMM et les critères CRAB.

Définition du myélome multiple symptomatique

Présence d'une plasmocytose médullaire clonale $\geq 10\%$ ou biopsie osseuse en faveur ou plasmocytome extra médullaire

ET de l'un ou plusieurs des événements liés au myélome (MDE) suivants :

Les événements liés au myélome :

- ✓ Présence d'une atteinte organique pouvant être attribuée à la gammopathie sous-jacente, particulièrement **(CRAB)** :
 - C pour hyper**C**alcémie : calcémie $> 0.25 \text{ mmol/l}$ ($> 10 \text{ mg/l}$) par rapport à la limite supérieure ou $\geq 2,75 \text{ mmol/l}$ ($> 110 \text{ mg/l}$)
 - R pour insuffisance **R**énale : clearance de la créatinine $< 40 \text{ cc/minute}$ ou créatinémie $> 177 \text{ mmol/l}$ ($> 20 \text{ mg/l}$)
 - A pour **A**némie : taux d'hémoglobine $> 2 \text{ g/dl}$ en dessous de la limite inférieure ou $< 10 \text{ g/dl}$
 - B pour **B**ones : une ou plusieurs lésions ostéolytiques sur les radiographies du squelette, le scanner ou le PET/CT.
- ✓ L'un ou plusieurs des nouveaux biomarqueurs d'évolutivité **(SLiM)** :
 - Plasmocytose médullaire clonale $\geq 60\%$
 - Ratio chaînes légères libres sériques impliquées/non impliquées ≥ 100
 - > 1 lésion focale à l'IRM (d'au moins 5 mm de taille)

Définition multiple myélome indolent

Les 2 critères doivent être respectés :

- ✓ Composant monoclonal sérique (IgG or IgA) $\geq 30 \text{ g/l}$ ou composant monoclonal urinaire $\geq 500 \text{ mg/24 h}$ et/ou plasmocytose médullaire clonale 10–60%
- ✓ Absence des événements liés au myélome (CRAB et SLiM) ou amylose

Tableau IV : Critères diagnostiques révisés du MM et du MM indolent de l'IMWG [2].

5- Diagnostic différentiel

5.1 Devant une hypercalcémie

L'hyperparathyroïdie primitive est une sécrétion inadaptée de parathormone à l'origine d'une hypercalcémie, d'une hypercalciurie, d'une hypophosphatémie et d'une acidose métabolique avec hyperuricémie.

L'association d'une hypercalcémie et d'un taux sérique de PTH anormal pose le diagnostic d'une hyperparathyroïdie primitive.

5.2 Devant des lésions osseuses

- Tumeurs osseuses primitives ou lésions osseuses métastatiques secondaires d'un cancer ostéophile (sein, poumon, rein). L'intérêt d'une scintigraphie osseuse et du dosage des marqueurs tumoraux.
- Ostéoporose devant toute déminéralisation osseuse diffuse. L'intérêt d'une ostéodensitométrie osseuse (DMO).

5.3 Devant une plasmocytose médullaire

La plasmocytose réactionnelle correspond à une expansion transitoire de plasmoblastes et de plasmocytes polyclonaux. Les plasmocytoses sanguines sont peu fréquentes. Elles accompagnent certains syndromes mononucléosiques et peuvent s'observer notamment dans des cas de rubéole ou d'hépatite virale. Les plasmocytoses médullaires sont plus importantes en pratique diagnostique. Elles peuvent être associées à des réactions allergiques, des viroses diverses, des maladies immunitaires (rhumatismes inflammatoires), des cirrhoses, aussi bien que des hémopathies malignes, comme certains lymphomes T avec activation B, ou d'autres cancers avec métastases ostéo-médullaires. L'immunophénotypage par CMF retrouvera des plasmocytes polyclonaux (CD38+ CD148+/- CD19+ CD45+ CD56-) et l'EPP montrera une hypergammaglobulinémie polyclonale.

5.4 Devant une dysglobulinémie monoclonale

5.4.1 Gammapathie monoclonale de signification indéterminée (MGUS)

La MGUS est un véritable état pré tumoral précédant plus de 90% des MM souvent découvert fortuitement [25]. Elle correspond à plus de 50% des cas de gammopathies monoclonales [130,131]. Les critères diagnostiques initialement définis par Kyle [132] étaient principalement biologiques. Actuellement, La MGUS est définie par un taux de protéine monoclonale sérique <30 g/L, une protéine monoclonale urinaire <500mg/L, un taux de ratio chaînes légères libres anormal, une plasmocytose médullaire clonale <10% et absence d'évènement lié au myélome [2]. Le risque de développer une MGUS s'accroît avec l'âge (3% à 4% >50 ans et 8.9%>85 ans), dans la population afro-américaine et celle aux ATCD de MGUS ou de MM ou présentant des désordres auto-immuns [133].

Il existe trois groupes de MGUS : MGUS non IgM, MGUS à IgM et MGUS à chaînes légères [133]. L'isotype de la protéine monoclonale est IgG (75%), IgM (15%) et IgA (10%). Kappa est plus fréquente que lambda (60% vs 40%). La protéine de Bence-Jones est habituellement absente ou minime. L'aneuploïdie est constamment présente. La délétion 13q est détectée dans 40 à 50% et la translocation 14q32 dans 50% des cas. L'analyse par Microarray a révélé un chevauchement significatif de l'expression des gènes entre MGUS et MM [134]. Le potentiel évolutif des MGUS a été parfaitement identifié par Kyle dès 1978 [132] et un score prédictif a été établi [135]. Les facteurs pronostiques incluent : le type de la chaîne lourde, le taux du composant monoclonal et un taux de ratio de chaînes légères [136,137]. Le risque de progression vers un MM est de 1% par année et ce risque augmente dans la population obèse, immunodéprimée et exposée aux produits toxiques (pesticides, herbicides, colorants et dérivés du pétrole) ou aux radiations [133]. La MGUS ne nécessite pas de traitement mais doit être surveillée.

5.4.2 Gammopathie monoclonale associée à un syndrome lymphoprolifératif (LNH, HDK, LLC).

5.4.3 Maladie de Waldenström (MW)

C'est une prolifération lympho-plasmocytaire médullaire caractérisée par la sécrétion d'une Ig monoclonale IgM. Elle se distingue cliniquement par la présence d'un syndrome tumoral, des signes d'hyperviscosité sanguine et d'une activité anticorps de l'IgM. Certains patients atteints de MM avec t(11;14) peuvent avoir une prolifération lympho-plasmocytaire ressemblant à celle de la MW.

5.4.4 Maladie des chaînes lourdes alpha

C'est un syndrome lymphoprolifératif touchant la population du pourtour méditerranéen caractérisé par une Infiltration plasmocytaire massive de la muqueuse digestive (malabsorption, douleurs abdominales) et sécrétion du fragment de la chaîne lourde alpha (fragment Fc).

5.5 Hypergammaglobulinémies polyclonales

Elles sont vues au cours des affections inflammatoires chroniques et posent exceptionnellement un problème diagnostique.

VI- Evolution- complications

1- Evolution

Le MM est une maladie incurable. Malgré l'amélioration du taux de TBRP voire des RC, la rechute est inéluctable. Les réponses sont maintenant obtenues chez 2/3 des patients contre 1/3 dans les années 90. L'intensification thérapeutique suivie de la réinjection de cellules souches hématopoïétiques autologues (ACSH), et l'utilisation de nouvelles drogues (la thalidomide, le bortézomib, le lénalidomide) ont permis d'augmenter la survie sans progression (SSP) et la survie globale (SG). En effet, l'utilisation systématique de ces médicaments depuis 1995 a permis une médiane de survie de 4 ans (> 65 ans) à 7 ans (< 65 ans) contre 3 à 5 ans avant 1995 avec une SG à 5 ans de 40.3% versus 38.2% entre 1995 et 2002 [138,139]. Les principales causes de décès sont dues aux complications.

2-Complications

2.1 Atteinte osseuse

Le MM a la plus forte incidence des évènements osseux parmi tous les cancers [140]. Responsable de morbidité et de mortalité, l'atteinte osseuse (douleurs osseuses et fractures pathologiques) est pour la majorité des patients le signe révélateur de la maladie [141]. Les douleurs osseuses habituellement exacerbées par les mouvements et améliorées par le repos sont présentes dans environ 60% des cas au moment du diagnostic [141]. Par ailleurs, au cours de l'évolution, environ 90% des patients souffriront de lésions osseuses [140] et environ 60% présenteront une fracture [142]. Les lésions ostéolytiques peuvent survenir sur tout le squelette cependant les sites les plus fréquemment atteints sont : le rachis (49%), les côtes (33 %), le bassin (34%), le crâne (35%), les os longs [humérus (22%) et fémur (13%)] et la mandibule (10%) [143]. Les fréquents évènements osseux [skeletal-related events (SREs)] sont les fractures pathologiques, l'hypercalcémie, la compression médullaire et les douleurs osseuses rebelles [140]. L'IMWG a élaboré un consensus pour l'indication de l'imagerie dans le MM [144]. Les nouvelles techniques d'imagerie (TDM/IRM du corps entier à faible dose, PET/CT) permettent de visualiser plus de 80% de lésions supplémentaires par rapport aux radiographies conventionnelles. Ainsi, l'IMWG précise que la présence d'une ou plusieurs lésions osseuses ostéolytiques destructrices de plus de 5 mm détectées par ces techniques rentre dans les évènements liés au MM et est une indication au traitement. Par

contre, la présence d'ostéoporose ou de tassement vertébral non tumoral, en l'absence de lésion lytique, n'est plus un critère de traitement [2].

2.2 Hypercalcémie

C'est une circonstance de diagnostic de MM dans près de 20% des cas [141]. Elle n'est pas un critère de mauvais pronostic en soi car seulement de très rares patients ont un pronostic vital réellement mis en jeu par cette complication. Elle se révèle en général de façon aiguë avec soif, déshydratation, manifestations digestives (douleurs abdominales, nausées, vomissements), neurologiques (sommolence, confusion) et cardiovasculaires (troubles du rythme). Elle peut en final entraîner l'apparition d'une insuffisance rénale. Plusieurs mécanismes en expliquent la survenue d'une hypercalcémie. Le principal est l'augmentation de l'activité ostéoclastique et la diminution de l'activité ostéoblastique [140] et à moindre mesure, la baisse du débit de filtration glomérulaire et l'augmentation de la résorption tubulaire du calcium.

2.3 Le syndrome anémique

C'est la complication la plus fréquente, retrouvée dans 30-70% des cas au diagnostic [145]. Il s'agit d'une anémie centrale normocytaire normochrome arégénérative. Les causes sont multiples : l'infiltration plasmocytaire médullaire, altération de l'utilisation du fer due à la production excessive de l'hepcidine du fait de l'inflammation chronique [146], un phénomène d'hémodilution lié à l'hyperprotidémie et la diminution de sécrétion d'érythropoïétine (EPO) en cas d'insuffisance rénale. Cependant la cause majeure est l'induction de l'apoptose des érythroblastes par les plasmocytes malins due à l'expression à leur surface des récepteurs Fas-ligand et tumor-necrosis-factor-related apoptosis-inducing ligand (TRAIL) [147]. Par ailleurs, le traitement spécifique et la radiothérapie peuvent causer une anémie ou aggraver une anémie préexistante [148]. Il existe aussi, à moindre degré, des thrombopénies et des neutropénies.

2.4 Insuffisance rénale

Approximativement 20% des patients présentent une insuffisance rénale à des degrés divers au diagnostic et plus de 50% au cours de l'évolution [149]. Le recours à l'hémodialyse est requis dans 5 à 10% des cas. Sa persistance a un impact pronostique important et une récupération rapide de la fonction rénale est essentielle pour la survie globale à long terme [150, 151]. La cause la plus fréquente reste la tubulopathie myélomateuse (63 à 87%) [100] caractérisée par la précipitation de

cylindres formés de CLL et de protéines de Tamm-Horsfall (uromucoïde) dans les tubules distaux [152, 153]. Les autres causes sont résumées dans le tableau V.

Localisations de l'atteinte	Causes
Rénale Tubulaire	<ul style="list-style-type: none"> • Tubulopathie myélomateuse (tubes distaux) • Nécrose tubulaire aiguë (notamment après utilisation de produits de contraste iodés) • Syndrome de Fanconi : traduction clinique d'une atteinte tubulaire proximale (tubulopathie «microcristalline» proximale)
Glomérulaire	<ul style="list-style-type: none"> • Amylose AL • Maladie à dépôts monotypiques (de chaînes légères et/ou de chaînes lourdes) non organisés = syndrome de Randall • Dépôts organisés non amyloïdes : ces dépôts glomérulaires ont une organisation microtubulaire • Atteintes glomérulaires au décours des cryoglobulinémies (de type I ou II)
Post-rénale	<ul style="list-style-type: none"> • Lithiase (secondaire à une hypercalciurie chronique)

Tableau V : Etiologies de l'atteinte rénale au cours du MM

D'autres facteurs peuvent contribuer à l'apparition d'une atteinte rénale : déshydratation, hypercalcémie, infections, médicaments/produits néphrotoxiques (AINS/produits de contraste) [153]. Lors de la mise à jour en 2014 des critères CRAB, L'IMWG a précisé que l'atteinte rénale doit être due aux dépôts de chaînes légères [2].

2.5 Atteinte neurologique

L'atteinte neurologique est fréquente dans le MM liée soit à la maladie soit au traitement [154]. Par ailleurs, les signes neurologiques peuvent être révélateurs du MM. Ces complications neurologiques peuvent affecter le système nerveux central (SNC) ou plus fréquemment le système nerveux périphérique (SNP). Elles résultent soit d'une infiltration du système nerveux par les plasmocytes ou bien de cause

iatrogène au cours du traitement [154]. Les atteintes neurologiques centrales sont : la compression médullaire, l'encéphalopathie métabolique toxique, les plasmocytomes intracrâniens et l'encéphalite myélomateuse aiguë. Les atteintes des nerfs périphériques ne sont pas à négliger du fait de la morbidité qu'elles impliquent et de leur caractère parfois irréversible. Le plus souvent, il s'agit d'une polyneuropathie sensitive plus ou moins associée à des douleurs de type neuropathique. Elles surviennent chez 75% des patients toutes causes confondues [154]. La neuropathie périphérique (PN) induite par le traitement est symétrique et distale avec quelques différences selon le traitement en cause. La PN due à la thalidomide est cumulative, dose dépendante et souvent permanente et peut survenir après que le traitement soit bien arrêté. La PN due au Bortézomib est liée à la dose et au mode d'administration et elle est majoritairement réversible. Les symptômes peuvent commencer en distal et progresser en proximal [155]. L'incidence de la PN avec les nouveaux inhibiteurs du protéasome (le carfilzomib et l'ixazomib) est relativement faible.

2.6 Syndrome infectieux

L'incidence des infections, cause majeure de morbidité et de mortalité, est élevée (10% des cas au diagnostic). Dans une récente étude chez 9253 patients atteints de MM, le risque de développer une infection bactérienne était 7 fois plus élevé et celui d'une infection virale était 10 fois plus élevé comparé à des individus sains du même sexe et du même âge et avec un suivi de 12 mois, le syndrome infectieux était responsable de 22% de cas de décès [156]. Cette grande susceptibilité aux infections résulte de la maladie elle-même (immunodéficience) [157] du traitement instauré [158] et des facteurs liés au patient (âge et comorbidités) [159]. Les infections sont principalement à germes encapsulés, tels que le streptococcus pneumoniae et Haemophilus influenzae au cours de la phase précoce de la maladie. Les localisations les plus fréquentes sont pulmonaires et urinaires. Ces infections peuvent être septicémiques [160, 161]. Le spectre des infections a changé au cours des années surtout à l'ère du diagnostic précoce, de l'utilisation des nouvelles drogues et de l'utilisation de corticoïdes à faible dose. Les nouvelles molécules ont augmenté le risque de certaines infections comme l'incidence élevée d'infections zosteriennes (13%) avec le bortézomib [162].

2.7 Les accidents thromboemboliques

Les ATE sont les thromboses veineuses profondes et l'embolie pulmonaire. Le MM, parmi tous les cancers, est associé à un risque élevé d'ATE: il survient dans 3 à 10% des cas [163]. Le risque des ATE est multifactoriel incluant : l'hyperviscosité, les ATCDs de thrombose, l'obésité, les comorbidités (cardiaque, diabète, rénale) l'inflammation chronique, l'immobilité, une récente chirurgie (<6mois) certains médicaments (ESAs, hormonothérapie, les anthracyclines, la dexaméthasone à fortes doses $\geq 480\text{mg/mois}$, IMiDs). L'utilisation concomitante de la dexaméthasone, des anthracyclines et de l'EPO augmente le risque de thrombose [164]. L'association thalidomide-dexaméthasone augmente significativement le risque de thrombose (14-26%), ainsi que le lénalidomide et le pomalidomide [163, 165]. Les protocoles à base de bortézomib et ixazomib sont habituellement associés à un risque faible de thrombose ($\leq 5\%$) alors qu'il a été observé avec le carfilzomib (9%) [166].

2.8 Syndrome d'hyperviscosité sanguine

Il est rare dans le MM, Il s'observe lorsque le taux du composant monoclonal sérique (IgA ou IgG) est très élevé. Les signes cliniques sont neurosensoriels (troubles visuels ou auditifs), neuropsychiques (céphalées, vertiges, convulsions, coma) et hémorragiques (hémorragies au fond d'œil, épistaxis) [167].

2.9 Activité auto anticorps pathogène des immunoglobulines monoclonales

Ce sont des complications rares correspondant à la précipitation au froid de l'Ig monoclonale entière (Cryoglobulinémie de type I) : activité auto-anticorps anti-VIII et anti-lipoprotéines (xanthomes) [168] et l'œdème angioneurotique [169].

2.10 Hyperammoniémie

L'encéphalopathie hyperammoniémique est une complication rare. Seulement 30 cas ont été rapportés dans la littérature. Il s'agit habituellement de malades en rechute (2/3 des cas) dans un contexte d'évolutivité avec une forte masse tumorale et souvent présence de plasmocytes circulants [170].

2.11 Syndrome de fuite capillaire systémique « idiopathique »

Le syndrome de Clarkson est une manifestation rare mais pouvant se présenter dans un contexte d'urgence vitale. IL est caractérisé par la survenue d'insuffisance rénale. L'EPP montre habituellement (4 fois sur 5) la présence d'une immunoglobuline monoclonale le plus souvent de type IgG kappa [171].

VII- Formes cliniques

1- Formes évolutives

1.1 Myélome indolent ou asymptomatique (Smoldering Multiple Myeloma)

Le SMM est un stade clinique intermédiaire entre la MGUS et le MM symptomatique [172]. Décrit pour la première fois en 1980 [173], sa définition a été actualisée fin 2014: présence d'un taux de protéine monoclonale sérique IgG ou IgA ≥ 30 g/l ou d'une plasmocytose médullaire clonale de 10% à 60% en l'absence d'évènements liés au myélome (MDE) ou amylose [2]. Il correspond à environ 15% des MM. Le risque de progression vers un myélome symptomatique est de 10% par an pendant les 5 premières années, 3-5% par an pendant les 5 années suivantes et 1-2% par an par la suite. Sur la base des anomalies cytogénétiques détectées par FISH les patients ont été classés en 4 groupes : haut risque [la t(4;14), le gain 1q, et/ou la del17], risque intermédiaire (hyperdiploïdie), risque standard [toutes les autres anomalies cytogénétiques incluant la t(11 ;14)] et risque faible (pas d'anomalies cytogénétiques). Les patients à haut risque ont un risque de progression de 25% dans les deux ans qui suivent alors que celui des patients à faible risque est de 5% par an [60, 61]. Le traitement du SMM à haut risque reste controversé et des études sont en cours pour déterminer si un traitement précoce peut affecter le devenir à long terme [174].

1.2 Myélome multiple symptomatique

En 2014 l'IMWG a fait une mise à jour les critères pour le diagnostic du myélome multiple symptomatique : il est défini par la présence d'une plasmocytose médullaire clonale ≥ 10 % ou biopsie osseuse en faveur ou plasmocytome extra médullaire (avec établissement de la clonalité en mettant en évidence une restriction κ/λ en CMF, immunohistochimie ou immunofluorescence) et de l'un des évènements liés au myélome (MDE) parmi les atteintes d'organes attribuable à la gammopathie sous-jacente (CRAB) ou les trois nouveaux bio marqueurs d'évolutivité (SLiM). Certains critères CRAB ont été modifiés : C pour hyper Calcémie >0.25 mmol/L (>10 mg/l) par rapport à la limite supérieure ou $\geq 2,65$ mmol/L (>110 mg/l); R pour insuffisance Rénale créatinémie >177 mmol/L (> 20 mg/L) ou clearance de la créatinine <40 cc/minute (selon la formule MDRD) ; A pour Anémie taux d'hémoglobine < 10 g/dl ou plus de 2 g/dl en dessous de la limite inférieure, B pour Bones une ou plusieurs lésions ostéolytiques sur les radiographies du squelette, le scanner, l'IRM ou

le PET/CT. L'atteinte rénale doit être due au dépôt de chaînes légères et sont exclues en tant que critère de traitement les autres formes telles que l'amylose AL ou le syndrome de Fanconi ainsi que la présence d'ostéoporose ou de tassement vertébral non tumoral, en l'absence de lésion lytique. Les critères SLiM : ce sont trois nouveaux marqueurs prédictifs d'un risque élevé de progression (80-90% dans les 2 ans) indiquant la nécessité d'un traitement précoce avant l'atteinte d'un organe parfois irréversible: une plasmocytose clonale >60% (S=Sixty), un ratio de chaînes légères sériques impliquées/non impliquées >100 (Li=light) et plus d'une lésion osseuse focale (≥5mm) à l'IRM (M=MRI). Les infections à répétitions, l'hyperviscosité et l'amylose AL ont été exclues [2].

2- Formes immunologiques

2.1 Myélome à chaînes légères

Il représente 18% des cas de MM. Il se caractérise par une VS normale, protidémie normale et absence d'un composant monoclonal +/- hypogammaglobulinémie. Il est de mauvais pronostic. L'atteinte rénale est fréquente, précoce et grave. Les formes leucémiques sont fréquentes. Le diagnostic se fait par immunoelectrophorèse des protéines urinaires ou par test FLC. La médiane de survie avant l'avènement de nouvelles molécules, était de 30 mois pour kappa et 10 mois pour lambda [109].

2.2 Myélomes à isotype d'immunoglobuline rare

Les MM à IgD (1-2% des cas) sont presque toujours de type Lambda avec composant monoclonal de faible quantité ou indétectable. Il est caractérisé par une grande incidence d'anémie, d'hypercalcémie, d'insuffisance rénale, de lésions osseuses, de localisations extra médullaires, d'amylose et de stade ISS III. Le pronostic est péjoratif. Il existe aussi des MM biclonaux, d'exceptionnels MM à IgM ou à IgE [175].

2.3 Myélome non sécrétant

Il représente environ 3% des cas. Les patients, avec immunofixation des protéines sériques et urinaires négative et un rFLC normal, sont considérés comme des MM non sécrétants. La mise en évidence de la restriction isotypique κ/λ par la CMF peut aider à établir le diagnostic. La détection de la t(11;14) peut confirmer le diagnostic de MM et exclure les lymphomes plasmablastiques et les LNH à grandes cellules B avec différenciation plasmablastique [56]. La majorité des patients restent non sécrétants tout au long de l'évolution de la maladie. Ces patients ne développent pas

d'atteinte rénale myélomateuse. Ils seront surveillés par l'étude du médullogramme et par l'imagerie jusqu'à ce que le rFLC devienne anormal. Le traitement est le même que celui des patients atteints de myélome typique ; la survie est également semblable.

3- Formes particulières

3.1 Plasmocytome solitaire

- **Plasmocytome solitaire osseux**

Il représente 3% des cas. Il s'agit d'une tumeur plasmocytaire localisée à un seul site au moment du diagnostic. Les sites sont fréquemment thoraciques, vertébraux et lombosacrés à l'origine de douleurs osseuses et de signes neurologiques. Le diagnostic doit comporter un scanner/ une IRM idéalement une Tomographie à Emission de Positron (TEP) pour s'assurer du caractère unique. De faibles taux de composant monoclonal sérique ou urinaire peuvent être détectés dans 24% à 60% des cas. La majorité des patients (70%) vont éventuellement développer un MM en moyenne 2 à 4 ans malgré une radiothérapie. La médiane de survie est de 7 à 12 ans.

- **Plasmocytome extra osseux**

Il survient majoritairement au niveau de la tête et le cou (85%) suivi par le tractus digestif. La majorité de ces tumeurs (>75%) ne produisent pas de protéine monoclonale détectable. Le diagnostic doit aussi comporter un scanner /une IRM idéalement une Tomographie à Emission de Positron (TEP) pour s'assurer du caractère unique. Une récurrence locale survient dans moins de 10% des cas, et environ 15% des patients développent un MM par la suite. Le risque de récurrence locale ou de dissémination est élevé si le composant monoclonal sérique persiste après traitement. Le taux de survie globale à 10 ans est de 70% comparé à 40% dans le plasmocytome osseux solitaire.

Le traitement local (chirurgie+ radiothérapie) peut éradiquer la maladie de façon définitive dans 30% des cas. Il n'existe aucune donnée établie montrant que la chimiothérapie adjuvante diminue le taux de conversion en myélome multiple. La progression vers un myélome, si elle se produit, a lieu habituellement dans les 3-5 ans mais les patients doivent être surveillés indéfiniment [176, 177].

3.2 Myélome condensant

Il représente 3-4% des cas. Il se traduit par des lésions ostéocondensantes

plurifocales ou, plus souvent, par une ostéocondensation diffuse. Il survient chez des patients plus jeunes et est volontiers associé à une neuropathie périphérique (85 % des cas). Il peut s'intégrer dans le POEMS syndrome.

3.3 POEMS syndrome

Il est caractérisé par la combinaison d'une polyneuropathie sensitivomotrice, d'une organomégalie, d'une atteinte endocrinienne, d'une atteinte cutanée avec un composant monoclonal (IgA ou IgG et à chaîne légère lambda). Les lésions osseuses sont quasi constantes mais habituellement condensantes, sous forme de plasmocytomes [178].

3.4 Leucémie à plasmocytes (LAP)

La LAP est une variante agressive du MM. Elle se définit par la présence d'au moins 20% de plasmocytes circulants dans la formule sanguine, soit 2000/ μ l de sang. Il existe deux formes de LAP: les primaires ou LAP de novo (60%) qui représentent au moins 5% des cas de MMND et les secondaires qui sont une transformation leucémique d'un MM (40%) qui représentent juste 1% des cas. Les patients atteints de LAP primaire sont plus jeunes et ont une plus grande incidence d'anémie, de thrombopénie, d'hépatosplénomégalie et d'adénopathies, d'hypercalcémie, d'atteinte rénale, moins de lésions osseuses, une protéine M sérique moins abondante, un taux élevé de β 2 microglobuline et de LDH et un index prolifératif plus important. Sur le plan immunophénotypique, les plasmocytes de la LAP sont plus CD20+ (50%) que CD56+ (45%) compare au myélome, et sont habituellement CD117- [179]. Parmi les translocations IgH, la translocation 11q13 est la plus observée dans la LAP primaire alors que dans la LAP secondaire les 5 translocations de l'IgH sont observées. La del13q est plus fréquente dans la LAP (70%–85%) que dans le MM (50%). L'incidence de la del17p, de la del1p et le gain1q est plus élevée dans la LAP. Par contre, l'incidence de l'hyperdiploïdie est rare (0%–8.8%) [60]. Le traitement de la leucémie à plasmocytes est toujours insatisfaisant. Une combinaison de multiples agents comme VDT-PACE (bortézomib, dexaméthasone, thalidomide, cisplatine, doxorubicine, cyclophosphamide, et etoposide) est particulièrement utile suivie éventuellement d'une autogreffe de cellules souches et d'un traitement d'entretien par lénalidomide. La médiane de survie sans les nouveaux agents est de 6.8 à 12.6 mois [107].

3.5 Amylose AL

Il s'agit d'une amylose primitive de type AL. Elle se voit dans 10 à 15% des cas et est relativement plus fréquente dans les cas de MM à IgD ou de MM à chaînes légères. Elle est liée au dépôt des chaînes légères monoclonales [λ (75%), κ (25%)]. Le tableau clinique est très polymorphe : atteintes rénale (syndrome néphrotique), cardiaque (cardiomyopathie restrictive), neurologique (neuropathie périphérique, dysautonomie neurovégétative), hépatique, digestive, linguale (macroglossie) et cutanée. L'atteinte rénale est la plus fréquente et l'atteinte cardiaque est la plus grave. Son diagnostic est histologique reposant sur l'analyse de la biopsie d'un organe atteint ou sur des biopsies non invasives (glandes salivaires, graisse sous-cutanée) et la mise en évidence des dépôts amorphes colorés par le rouge Congo avec dichroïsme et biréfringence en lumière polarisée. Le diagnostic tardif de l'amylose et les implications cardiaques qui en résultent constituent un problème majeur [180]. L'association melphalan-prednisone était le traitement standard avec un taux de réponse <30% et une survie globale médiocre [181]. Actuellement l'association Cyclophosphamide/bortézomib/dexaméthasone est le traitement le plus efficace contre l'amylose [182, 183]. L'autogreffe des cellules souches est proposée pour les patients éligibles avec un taux de mortalité de 5% et un taux de SG à 10 ans de 43% [184, 185]. Lorsqu'une transplantation d'organe est discutée (cœur, foie, rein), celle-ci doit être absolument précédée ou suivie d'un traitement spécifique de l'amylose de façon à éviter la récurrence des dépôts amyloïdes dans l'organe greffé. Le pronostic reste péjoratif. Les atteintes d'organe en particulier cardiaque et hépatique n'est que tardivement et incomplètement corrigée.

VIII- Facteurs pronostiques

La réponse au traitement et la survie dans le MM sont très hétérogènes avec certains qui décèdent ou sont réfractaires en quelques semaines alors que d'autres peuvent vivre plus de 10 ans. Cette hétérogénéité est liée aux caractéristiques intrinsèques de la tumeur incluant la sensibilité aux traitements, à la masse tumorale et à plusieurs facteurs liés à l'hôte. La stratification du risque dans le MM est importante afin de définir les patients à longue survie et ceux à haut risque dans le but de définir la meilleure stratégie thérapeutique. De multiples études ont été réalisées afin d'identifier des facteurs pronostiques de la survie dans le myélome. Initialement, les

marqueurs prédictifs étudiés étaient principalement liés aux complications de la maladie ou à la masse tumorale. L'avènement récent de nouvelles méthodes d'exploration du clone tumoral (cytométrie, cytogénétique, génomique,...) a ouvert de nouvelles perspectives pour identifier de marqueurs prédictifs liés au clone tumoral donnant ainsi la possibilité de prédire l'évolution des patients de manière plus performante et plus précise que les données biologiques habituelles. Schématiquement, les marqueurs prédictifs dans le myélome peuvent être classés en 3 catégories :

- les facteurs liés au patient (caractéristiques individuelles du patient)
- les facteurs résultant de l'interaction entre l'hôte et la tumeur (qui reflètent la masse tumorale et les complications de la maladie)
- les facteurs liés aux caractéristiques du clone tumoral (cytologie, cytométrie en flux, cytogénétique, génomique,...)

1- Facteurs liés au patient

1.1 Age

C'est le facteur le plus important relié à l'hôte. L'âge a été décrit comme facteur pronostique indépendant dans de nombreuses études et ce avec les traitements tant conventionnels que nouveaux. Sur une cohorte de 1027 myélomes [141], la médiane de survie des patients de plus de 70 ans était de 26 mois contre 41 mois pour les patients plus jeunes ($p < 0,001$). Dans une analyse des données de 10549 patients (1689 âgés de moins de 50 ans et 8860 de plus de 50 ans) [186] la survie des patients de plus de 50 ans était moins bonne (médiane de 3,7 ans) que celle des patients plus jeunes (médiane de 5,2 ans). Par la suite plusieurs études qui ont montré une augmentation de la survie des patients au cours des dernières années, le gain de survie ne concernait que les patients de moins de 65 ans [187, 188, 189]. Dans une récente analyse menée par le groupe français IFM pour identifier les facteurs associés à une longue survie, le jeune âge était un facteur indépendant [4].

1.2 Etat général (performans status)

L'état général des patients, évalué par le performans status (PS) a également été décrit comme facteur prédictif indépendant de la survie dans plusieurs études. En 1980, le MRC avait identifié le PS comme facteur pronostique indépendant sur une cohorte de 485 patients [190]. Dans une cohorte de 1027 myélomes de la Mayo

Clinic, la médiane de survie des patients ayant un PS à 3-4 était plus courte que celle des patients ayant un PS plus faible (11 mois contre 36 mois) [141].

Une récente analyse a été menée par Palumbo et al groupant 869 patients âgés atteints de MM nouvellement diagnostiqués provenant de 3 essais prospectifs pour proposer une stratification du risque chez les patients âgés/fragiles et donner des lignes directrices claires sur leur prise en charge. Au diagnostic, une évaluation gériatrique a été effectuée. Un score (entre 0-5) basé sur l'âge, les comorbidités (index de charlson) et les aptitudes cognitives et physiques (ADL et IADL) a été développé identifiant 3 groupes : conservé/ fit [score=0(39%)], intermédiaire/ intermediate fitness [(score=1(31%)), et fragile/frail [(score≥2(30%)]. La survie sans progression à 3ans était de 48% chez les patients conservés, de 41% dans le groupe intermédiaire (p=0.211) et de 33% dans celui fragile (p=0.001). La survie globale à 3 ans était de 84% dans le groupe conservé, 76% dans celui intermédiaire (p=0.042) et 57% chez les patients fragiles (p<.001). En combinant le score ISS avec le score fragilité, le taux de SG à 3 ans était de 55% dans le groupe fragile-ISS 3 et de 94% dans le groupe conservé-ISS1. Cette étude a montré que l'impact pronostique du profil fragile sur la SG était similaire dans les différents sous-groupes définis par : l'ISS, les anomalies cytogénétiques, le type de la molécule (légalidomide et bortézomib) et le type du protocole (bi ou trithérapie). Ce score de fragilité prédit la survie et le risque de toxicité chez les patients âgés et joue un rôle pour le choix du traitement. L'IMWG propose ce score afin d'intégrer la fragilité dans la conception des futurs essais cliniques [191]. Ce score fut validé dans un récent essai européen [192].

1.3 Autres facteurs liés au patient

D'autres facteurs liés au patient ont été étudiés mais n'ont pas le même impact que l'âge ou l'état général : sexe, race, statut immunitaire [5].

2- Facteurs résultant de l'interaction entre l'hôte et la tumeur

Ces facteurs sont liés à la masse tumorale, à l'expansion du clone tumoral, à l'activité ou aux complications de la maladie.

2.1 Taux sérique de la beta 2 microglobuline (β2 microglobuline)

La β2 microglobuline est une protéine de 100 acides aminés, formée par une chaîne légère d'histocompatibilité de classe I (le système HLA A, B, C) [193]. La β2 microglobuline est reconnue depuis plus de 30 ans comme l'un des facteurs

pronostiques liés à l'activité de la maladie [194, 195, 196]. L'impact pronostique du taux de $\beta 2$ microglobuline au diagnostic pour prédire la survie a été confirmé dans plusieurs études. Sur une cohorte de 37 patients, il a été observé que les patients ayant une $\beta 2$ microglobuline < 4 mg/l au diagnostic avaient une survie médiane de 46 mois contre 15 mois pour ceux dont la $\beta 2$ microglobuline était >4 mg/l [197]. Sur une autre cohorte de 115 patients décrite par Bataille, les patients dont la $\beta 2$ microglobuline initiale était >6 mg/l avaient une médiane de survie à 26 mois contre 52 mois pour ceux dont la $\beta 2$ microglobuline était <6 mg/l [198]. Une autre étude sur 160 patients menée par Bataille, les patients ayant une $\beta 2$ microglobuline <2 mg/l au moment de la réponse maximale avaient une durée de rémission plus longue que les autres patients [199]. Plusieurs valeurs seuil ont été proposées en fonction des études, variant de 3 à 6 mg/l. Il est communément admis que la valeur pronostique de la $\beta 2$ microglobuline est linéairement corrélée à son taux sérique. La $\beta 2$ microglobuline est liée à l'activité de la maladie ; son taux sérique est d'autant plus élevé que la masse tumorale est importante. La $\beta 2$ microglobuline est éliminée par voie rénale et son taux sérique est augmenté en cas d'insuffisance rénale, situation non exceptionnelle dans le MM. La mesure de la $\beta 2$ microglobuline est indispensable au diagnostic.

2.2 Taux sérique de la CRP

L'augmentation du taux de la CRP reflète l'action de l'IL-6. Un taux sérique élevé de CRP a été corrélé à une survie significativement plus courte démontré par Bataille sur une cohorte de 162 patients au diagnostic [200]. Le taux de CRP était prédictif et indépendant de la $\beta 2$ microglobuline. En combinant ces deux facteurs (valeur seuil à 6 mg/l pour les deux facteurs), les auteurs définissaient 3 groupes avec une médiane de survie estimée respectivement à 54, 27 et 6 mois ($p < 0,0001$). Cependant le taux de CRP est modifié dans d'autres situations comme les infections ou les inflammations, ce qui rend son interprétation en pratique difficile [200].

.2.3 Albuminémie

Le taux sérique d'albumine est également corrélé à la survie. Des taux très bas d'albumine (en pratique inférieure à 30 mg/L) sont corrélés à une survie plus courte des MM [201]. Ce facteur biologique décrit comme prédictif de la survie dans plusieurs études [141] est l'un des deux critères pris en compte dans l'ISS [202].

2.4 Taux de lactico-déshydrogénases (LDH)

Des taux élevés de LDH (>300 UI/l) ont été retrouvés chez 10 à 15% des patients nouvellement diagnostiqués. Plusieurs études ont montré qu'un taux élevé de LDH est corrélé avec un stade avancé et une courte survie [203, 204, 205, 206, 207, 208, 209]. Le taux de LDH garde sa valeur pronostique avec l'introduction des nouvelles drogues [210, 211].

2.5 Facteurs radiologiques

La présence de lésions à l'IRM et au PET/CT au moment du diagnostic est un facteur pronostique important. Le nombre de lésions focales détectées par l'IRM ainsi que l'aspect radiologique représentent un facteur pronostique majeur : le nombre de localisations retrouvées a un impact pronostique sur la SSE et la SG et l'aspect d'infiltration diffuse est de plus mauvais pronostic qu'une infiltration focale. La présence de plus de sept lésions focales à l'IRM ou de plus de trois lésions au PET/CT, est corrélée à des facteurs biologiques et cytogénétiques de haut risque évolutif. Par ailleurs ; le PET/CT peut mesurer d'une manière plus fine la qualité de la réponse en cas de rémission complète : un PET/CT positif après traitement est associé à une réduction de la SSP et de la SG [212].

2.6 Autres facteurs prédictifs.

De nombreux autres facteurs prédictifs ont été décrits [213]. On retiendra notamment le taux d'infiltration plasmocytaire médullaire [214], l'isotype de la protéine monoclonale [215], le taux des chaînes légères libres [216], la présence d'une insuffisance rénale [149, 150, 217], l'existence d'une anémie, d'une thrombopénie ou d'une hypercalcémie [150].

2.7 Classifications pronostiques

Plusieurs systèmes combinant les facteurs liés au patient et les caractéristiques de la maladie ont été proposés pour améliorer la classification pronostique dans le MM: la classification de Salmon-Durie en 1975 [218] l'ISS (International Staging System) en 2005 [202] et plus récemment en 2015 l'ISS révisé (R-ISS) [219]

2.7.1 Classification de Salmon & Durie (SD)

L'importance de la masse tumorale a été l'un des premiers facteurs pronostiques identifiés cependant son estimation était difficile. La classification de Salmon & Durie a été développée il y a plus de 40 ans pour permettre l'estimation de la masse tumorale en routine [218]. Connaissant la production d'immunoglobulines d'un

plasmocyte et la demi-vie des immunoglobulines circulantes, il était possible d'estimer mathématiquement le nombre total de cellules malignes et la masse tumorale. La masse tumorale ainsi estimée a été corrélée avec les données individuelles biologiques et radiologiques de 71 patients. Les analyses multivariées ont montré que la masse tumorale pouvait être estimée en tenant compte de la concentration du composant monoclonal sanguin ou urinaire, du taux d'hémoglobine et de la calcémie, de l'existence et de l'extension des lésions osseuses. A partir de ces résultats, une classification a été proposée permettant de distinguer en fonction de critères cliniques et biologiques simples des MM de masse tumorale faible, intermédiaire ou forte avec ou sans insuffisance rénale (stade I, II ou III, A ou B) [218] (Tableau VI). Avec les traitements conventionnels, l'espérance de vie des stades I et IIA est d'environ 2 fois plus grande que celle des stades IIB et III (36 à 48 mois vs 17 à 24 mois).

Stade	Critères
<p>Stade I Myélome de faible masse tumorale < 0.6×10^{12} cellules</p>	<p>Tous les critères suivants sont présents :</p> <ol style="list-style-type: none"> 1- Hémoglobine > 10 g/dl 2- Calcémie < 120 mg/l (3 mmol/l) 3- Absence de lésion osseuse ou un plasmocytome osseux isolé 4- Taux d'Ig monoclonale faible : IgG < 50 g/l, IgA < 30 g/l 5- Protéinurie de Bence Jones < 4 g/24 H.
<p>Stade II Myélome de masse tumorale intermédiaire. $0.6-1.2 \times 10^{12}$ cellules</p>	<p>Ne répond à la définition ni du stade I, ni du stade III</p>
<p>Stade III Myélome de forte masse tumorale > 1.2×10^{12} cellules</p>	<p>Présence d'au moins un des critères suivants :</p> <ol style="list-style-type: none"> 1- Hémoglobine < 8,5 g/dl 2- Calcémie > 120 mg/l (>3 mmol/l) 3- Lésions osseuses multiples (>3) 4- Taux élevé d'Ig monoclonale IgG > 70 g/l, IgA > 50 g/l 5- Protéinurie de Bence Jones > 12 g/24 H
<p>Sous classification</p>	<p>Stade A : fonction rénale préservée (créatinémie < 20 mg/l ou $180 \mu\text{mol/l}$).</p> <p>Stade B : insuffisance rénale (créatinémie \geq 20 mg/l ou $180 \mu\text{mol/l}$)</p>

Tableau VI : Classification de Salmon & Durie [218]

Modifications de la classification Salmon-Durie

Depuis la description de la classification de Salmon & Durie, d'autres classifications ont été proposées. Cavo et al ont montré dans une étude de 163 patients que l'association du taux de plaquettes améliore le pouvoir discriminatif de la classification de Salmon & Durie et subdivise les groupes à haut risque (stade II et III) en petits sous-groupes : les patients dont le taux de plaquettes <150000 elts/mm³ avaient une médiane de survie de 9 mois comparé à 48 mois chez les patients dont le taux des plaquettes est >150000 elts/mm³ [220]. En 1986, Bataille a étudié, sur une cohorte de 147 patients, l'impact pronostique sur la survie des classifications de Salmon & Durie, de Merlini [221] et du MRC [190] en tenant compte de l'ensemble des données biologiques des patients. Cette étude a confirmé l'impact sur la survie des 3 scores avec un avantage pour la classification de Salmon & Durie [201]. Parmi les variables biologiques des patients, le taux de $\beta 2$ microglobuline était le facteur prédictif le plus puissant ($p < 0,0001$) et le taux d'albumine était le seul critère dont l'apport était significatif ($p = 0,02$). Le taux de $\beta 2$ microglobuline était un meilleur facteur prédictif que le score de Merlini ou du MRC et la combinaison $\beta 2$ microglobuline / albuminémie était un meilleur marqueur de survie que la classification de Salmon & Durie.

La classification de Salmon & Durie a été largement utilisée. Cependant, l'évaluation de l'atteinte osseuse, qui est un critère important, est difficile, examinateur dépendant, ce qui pose problème pour son utilisation au quotidien. Par ailleurs, cette classification ne prend pas en compte les critères liés au clone plasmocytaire dont l'impact pronostique est très important et a été éditée avant l'avènement de l'intensification et des nouvelles molécules [222].

2.7.2 International Staging System (ISS)

L'ISS a été introduit par Greipp et al en 2005 sur une analyse rétrospective sur 10750 patients pris en charge entre 1981 et 2002 dans différents pays (Asie, Europe, Amérique du Nord) avec un âge médian de 60 ans [202]. Ce modèle pronostique combine deux variables facilement disponibles la $\beta 2$ microglobuline et l'albumine (Tableau VII), permettant ainsi de classer les patients en 3 groupes pronostiques distincts : I, II et III avec une médiane de survie estimée pour chacun des groupes, respectivement, à 62, 45 et 29 mois. L'ISS était validé quel que soit la zone géographique, le type de traitement (chimiothérapie standard ou traitement intensif)

et l'âge des patients (valeur seuil 65 ans). Cette étude incluait les patients traités entre 1981 et 2002 avec peu de patients ayant reçu les nouvelles drogues. Cependant des études ont montré que l'ISS gardait toute sa valeur pronostique avec les nouveaux agents et qu'il a aussi un impact pronostique sur la survie globale dans les rechutes [223]. L'ISS est un score intéressant car simple et permet une classification homogène de tous les patients permettant une comparaison fiable des essais thérapeutiques. L'ISS est plus reproductible que la classification de Salmon & Durie. Cependant, il a de nombreuses limites [224]: Il ne peut être utilisé qu'une fois le diagnostic de MM posé, le groupe ISS III est un groupe composite comprenant des patients dont la $\beta 2$ microglobuline est augmentée en lien avec l'activité de la maladie et des patients dont la $\beta 2$ microglobuline est augmentée en lien avec une insuffisance rénale, le taux bas de l'albumine peut être lié à l'état nutritionnel du patient. L'ISS ne prend pas en compte les caractéristiques du clone tumoral : le groupe IFM a montré que l'impact pronostique de l'ISS est dépassé par les marqueurs génétiques [225]. Une combinaison ISS-FISH fournira une meilleure classification pronostique [211, 226, 227, 228].

Score	Définition	Médiane de survie (mois)
ISS I	$\beta 2$ microglobuline < 3,5 mg/L et	62
ISS II	albumine ≥ 35 g/L	44
ISS III	Ni stade I, ni stade II $\beta 2$ microglobuline $\geq 5,5$ mg/L	29

Tableau VII: International Staging System (ISS) [202]

Comparaison de la classification de Salmon & Durie et de l'ISS

Une étude publiée en 2009 étalée sur 10 ans a comparé la classification de Salmon & Durie avec l'ISS sur une cohorte multicentrique de 729 patients pris en charge entre 1995 et 2000 avec traitement par autogreffe [229]. La durée médiane de suivi était de 56 mois. Elle a conclu à la reproductibilité de l'ISS, et à sa bonne discrimination des patients à risque en pré-greffe mais pas en post-greffe.

2.7.3 Revised-International Staging System (R-ISS)

Afin de créer un modèle plus fiable pour la classification pronostique, l'IMWG a développé récemment l'ISS révisé (R-ISS) combinant les facteurs de l'ISS (la $\beta 2$

microglobuline sérique et l'albuminémie), le taux de LDH et les anomalies cytogénétiques de haut risque [t(4 ;14) et/ou t(16 ;14) et/ou del 17p] détectées par FISH (Tableau VIII). Une analyse regroupant 4445 patients MMND provenant de 11 essais internationaux pris en charge entre 2005 et 2012 a été menée par l'IMWG. L'âge médian était de 62 ans (65%≤65ans, 35%>65 ans). Parmi eux 60% ont été greffés, 44% ont reçu un inhibiteur du proteasome et 66% ont reçu un immunomodulateur; 5% des patients n'ont pas reçu de nouveaux agents en 1ere ligne. Les données de l'ISS, de la FISH et de LDH étaient valides chez 3060 patients. En combinant l'ISS avec les anomalies cytogénétiques détectées par FISH et le taux de LDH, 03 groupes ont été identifiés : R-ISS I (871 patients=28%), incluant ISS I sans anomalies cytogénétiques à haut risque et un taux de LDH normal ; R-ISS III (295 patients=10%) incluant ISS III, anomalies cytogénétiques à haut risque[del17p et/ou t(4;14) et/ou t(14;16)] ou un taux élevé de LDH et R-ISS II (1894 patients=62%) incluant toutes les autres combinaisons possibles. Avec un suivi médian de 46 mois, le taux de SG était de 82% dans le groupe R-ISS I, 62% dans celui du R-ISS II et 40% dans celui du R-ISS III avec une médiane de SG non atteinte pour R-ISS I, de 83 mois pour R-ISS II et de 43 mois pour R-ISS III. La survie sans progression à 5 ans était de 55%, 36% et 24% respectivement.

Le R-ISS était validé quel que soit l'âge et le type du traitement reçu. Cette étude a cependant des limites : les patients inclus sont ceux recrutés dans des essais cliniques (65%≤65ans), l'anomalie du chromosome 1a été exclue car non recherchée dans tous les essais, pas de standardisation de la technique FISH, différentes valeurs seuil de LDH ont été utilisées, les facteurs liés à l'hôte (âge, PS, comorbidités), connus pour leur impact pronostique, n'ont pas été inclus et enfin la durée courte du suivi médian. Le R-ISS est un score pronostique simple et valide à utiliser dans les prochains essais cliniques afin de classer objectivement les patients MMND selon le risque relatif à leur survie [219].

Score	Critères	Médiane de Survie (mois)
R-ISS I	Tous les critères suivants sont présents : 1. ISSI (Albumine ≥ 35 g/l et β2 microglobuline < 3.5 mg/l) 2. Absence d'anomalies cytogénétiques de haut risque 3. Taux de LDH normal.	non atteinte
R-ISS II	Ne répond pas à la définition du stade I et du stade III	83
R-ISS III	Présence des deux critères suivants : 1. ISS III (β2 microglobuline > 5,5 mg/l) 2. Anomalies cytogénétiques de haut risque [t (4,14), t (14,16) ou la del (17p)] ou taux de LDH élevé.	43

Tableau VIII: Revised International Staging System (R-ISS) [219]

3- Facteurs pronostiques liés au clone tumoral

Les caractéristiques intrinsèques du clone tumoral ont un impact important sur l'évolution de la maladie. Les études de cytométrie et de cytogénétique ont permis de décrire l'hétérogénéité des plasmocytes malins et de corrélérer cette hétérogénéité avec les données cliniques pour identifier des facteurs pronostiques.

3.1 Capacité de prolifération: L'index cinétique (Labeling index)

Le paramètre le plus anciennement connu concerne les capacités prolifératives des plasmocytes malins. En effet, le statut prolifératif des plasmocytes malins, qu'il soit évalué sur la phase S ou sur l'index d'ADN est inversement corrélé avec la survie des patients [214, 230, 231]. La réduction du PCLI après traitement initial prédit une amélioration de la survie [232]. Cependant, ce paramètre reste difficile d'utilisation du fait de la nécessité d'analyse immédiate après le prélèvement car les capacités prolifératives plasmocytaires diminuent rapidement ex vivo. Il peut maintenant être estimé par des techniques notamment génétiques avec l'étude de l'expression des gènes de prolifération.

3.2 Facteurs Cytologiques

La cytologie n'est pas très discriminante dans l'étude du myélome. La forme cytologique du plasmocyte malin est proche de celle d'un plasmocyte normal. Parfois, le plasmocyte malin peut présenter des caractères d'immaturité. L'impact pronostique du phénotype plasmablastique a été confirmé sur plusieurs études. Sur

une cohorte de 100 patients au diagnostic: la forme mature représentait 28%, celle intermédiaire 38%, celle immature 19% et celle plasmablastique 15% ; la survie des patients ayant un phénotype plasmablastique était plus faible que les autres groupes de patients (10 mois contre 35 mois) [233]. Dans une autre cohorte de 453 patients traités en première ligne ou en rechute : un phénotype plasmablastique a été observé chez 37 patients (8,2%); il était associé à une fréquence accrue des complications du myélome, à un index de prolifération plasmocytaire plus élevé, à une SSE plus courte (médiane de 1,1 an contre 2,7 ans) et à une diminution de la survie (médiane de 1,9 ans contre 3,7 ans) [234]. Dans une série de 75 patients avec myélome en rechute ou réfractaire traités par autogreffe, 19 patients (28%) avaient un phénotype plasmablastique [235]; la SSP après autogreffe était plus courte dans le groupe avec phénotype plasmablastique (médiane de 4 contre 12 mois) ainsi que la SG (médiane de 5 mois contre 24 mois). Un score basé sur le phénotype plasmablastique, l'index de prolifération plasmocytaire, les LDH et la cytogénétique a été proposé : trois groupes étaient ainsi définis en fonction du nombre de facteurs de mauvais pronostic présents (0, 1 ou 2 et plus) avec une survie très différente (médiane de survie 38 mois, 17 mois et 8 mois) [235].

3.3 Facteurs phénotypiques

Les analyses en cytométrie en flux étaient réservées à la recherche ou à des cas atypiques qui nécessitaient une expertise phénotypique. Elles ont démontré l'hétérogénéité phénotypique des plasmocytes malins [236]. Il existe des variations phénotypiques qui permettent de distinguer un plasmocyte normal d'un plasmocyte malin. Tous les plasmocytes expriment à leur surface le CD38 et le CD138 (syndecan1). Seuls les plasmocytes observés en cas de plasmocytose réactionnelle ont une expression faible voire nulle du CD138. Les plasmocytes normaux expriment le CD138, le CD38, le CD19, le CD40 et le CD45 et n'expriment pas le CD56, le CD20, le CD28, le CD33 et le CD117 [236, 237]. L'augmentation de l'expression du CD56 est associée au MM et le CD28 est exprimé dans les formes accélérées de la maladie. L'expression du CD45 est variable, une classification phénotypique basée sur l'expression du CD45 a été proposée par Bataille [238] : les plasmocytes CD45+ ont un indice de prolifération élevé et dépendent de l'IL-6 pour la survie. A l'inverse, les plasmocytes CD45- ont un indice de prolifération faible et sont indépendants vis-à-vis de l'IL-6 pour leur survie. Au cours de l'évolution de la maladie, la perte de

l'expression du CD45 traduit un stade avancé. Une analyse prospective de 685 nouveaux myélomes traités de manière homogène chez lesquels des analyses cytométriques étaient réalisées au diagnostic a démontré l'intérêt de l'analyse phénotypique pour l'évaluation pronostique dans le myélome [239]. En combinant l'expression du CD28 et du CD117, 3 groupes ont été définis : un groupe de mauvais pronostic : CD28+ et CD117-, Un groupe de pronostic intermédiaire : CD28 - et CD117- ou CD28+ et CD117+, un groupe de bon pronostic : CD28- et CD117+. La médiane de SSP dans ces trois groupes était respectivement de 30, 37 et 45 mois et la médiane de SG était respectivement de 48 mois, 66 mois et non atteinte (avec un suivi médian de 48 mois). Le phénotype était associé à certaines caractéristiques de la maladie et notamment à l'existence d'anomalies cytogénétiques : l'expression du CD28 était corrélée à un score ISS III, à l'absence d'hyperdiploïdie et à une plus grande fréquence de translocation t (4 ; 14) et de del17p. L'absence de CD117 était associé à un score ISS III, à l'absence d'hyperdiploïdie et à une plus grande fréquence des translocations t (4 ; 14), t (11 ; 14) et del13q [239].

3.4 Facteurs cytogénétiques

Parmi les facteurs pronostiques, les facteurs cytogénétiques sont de loin les plus importants. Le myélome est caractérisé par une instabilité génétique qui augmente avec la progression de la maladie. Les événements initiaux incluent des translocations impliquant le gène des chaînes lourdes d'immunoglobulines (locus 14q32) avec certains partenaires récurrents et une hyperdiploïdie avec multiples trisomies des chromosomes 3, 5, 7, 9, 11, 15, 19, et 21 suivis d'une instabilité complémentaire pendant la progression de la maladie à l'origine d'évènements secondaires incluant notamment des délétions ou des monosomies du chromosome 13, des activations d'oncogènes, des translocations secondaires (telles que la translocation impliquant c-myc), des amplifications ou des délétions de chromosomes [amplification du bras long du chromosome 1 (gain1q) et la délétion du bras court du chromosome 17 (del17p)]. La recherche des anomalies cytogénétiques a une valeur significative dans la classification, la stratification du risque et la prise en charge des patients [240, 241]. L'évaluation cytogénétique, dont l'importance fut montrée par l'incorporation récemment des anomalies à haut risque dans le R-ISS, est essentielle en pratique courante [219]. Des études ont montré que les patients à haut risque ont

une médiane de survie globale de 2 à 3 ans malgré des traitements hautement efficaces [9].

3.4.1 Délétion du bras long du chromosome 13 (monosomie13/del13q)

C'est la première anomalie chromosomique décrite comme étant associée à une SSE mais aussi à une SG significativement plus courtes [242, 243, 244]. Un modèle pronostique combinant la délétion du chromosome 13 et la valeur de la β 2-microglobuline sérique a été décrit [207]. Cependant il a été rapidement montré par la suite que la valeur pronostique de la monosomie13/del13q n'est significative que lorsque cette anomalie est associée à la t(4 ;14) ou à la del17 [7, 226, 228, 245, 246, 247]. Chez les patients la del13q détectée en FISH sans t(4;14) ou del17p n'est pas un grand facteur de survie [62, 225, 226, 227]. En revanche, sa mise en évidence par la cytogénétique conventionnelle lui confère un poids pronostique défavorable [241, 248].

3.4.2 Les translocations de l'IgH

Dans plusieurs études, la présence de la t(4;14) concorde avec une SSP et une SG significativement plus courtes [7, 224-227, 247, 249-252]. Le traitement par bortézomib paraît effacer cet impact pronostique négatif de la t(4;14) [215, 240, 253, 254]. Le traitement par bortézomib suivi d'autogreffe de cellules souches surmonte l'effet négatif de la t(4 ;14) et permet une SG similaire à celle du groupe à faible risque [252, 255-257]. La translocation t(14;16) est prédictive de mauvais pronostic [226, 227, 247]. Cependant, Un rapport du groupe français de l'IFM a montré que la présence de la translocation t(14;16) ne constitue pas un facteur pronostique prédictif dans leurs essais. Ceci est peut être lié à la différence observée en terme de traitement des patients (60% des patients dans cette étude ont été greffés) [258]. La translocation t(14;20) est rare et elle confère un mauvais pronostic [227, 254, 259]. La translocation t(11;14) a été identifiée comme un facteur de bon pronostic dans certaines études et n'avoir aucun impact pronostique dans d'autres [225, 226, 249]. Cette translocation est aussi associée avec l'expression de CD20 et l'aspect lymphoplasmocytaire des cellules tumorales [259]. Une étude sur une cohorte de 884 patients conduite par la mayo clinique a montré en premier lieu que les patients avec translocations IgH se présentaient plus fréquemment avec des taux élevés de chaînes légères libres et de cas d'insuffisance rénale, particulièrement la t(14;16) qui était observée chez seulement 5% des cas de la cohorte mais chez 14% des patients

qui ont consulté pour une atteinte rénale ; au fait 25% des patients avec t(14 ;16) n'avaient qu'une insuffisance rénale au diagnostic. En second lieu, que les patients avec t(11;14) et t(6;14) ont tendance à se présenter au diagnostic avec plus d'atteinte osseuse que les patients avec t(4;14) ou t(14;16) [260].

3.4.3 L'hyperdiploïdie

Elle a été décrite comme étant associée à un pronostic favorable [225, 226, 248, 261]. Toutefois, les patients présentant une hyperdiploïdie est un groupe hétérogène qui est expliqué en partie par la présence d'autres anomalies cytogénétiques. La présence de trisomies chez les patients avec t(4;14), t(14;16), t(14;20), ou del17p améliore leur impact négatif [36]. Cependant ceci n'a pas été confirmé dans toutes les études [261, 262]. La mise en évidence par la cytogénétique conventionnelle des trisomies ne lui confère pas le même poids pronostique favorable qu'une détection par FISH et ce à cause du poids pronostique de la prolifération plasmocytaire dans le MM. Enfin les patients avec trisomies paraissent répondre particulièrement bien au lénalidomide [263].

3.4.4 Délétion du bras court du chromosome 17 (del 17p/monosomie 17)

C'est un facteur pronostique prépondérant avec un impact négatif sur la SSP et la SG [7, 215, 225-228, 249, 264]. Plusieurs études ont montré que le bortézomib ou le lénalidomide ne gomme pas le mauvais pronostic conféré par la del17p. Cependant dans l'étude randomisée de Hovon-65/GMMG-HD4 l'administration au long cours du bortézomib (induction et maintenance) contourne une partie de l'impact négatif de la del17p [253, 264]. Ces résultats conflictuels peuvent être expliqués par la dose cumulative du bortézomib administrée dans les différents protocoles. L'essai IFM 2010-02 a montré que sous pomalidomide les patients avec une del17p avaient de meilleurs résultats que ceux avec une t(4 ;14), suggérant qu'il y ait une certaine différence pronostique entre les différentes anomalies sous pomalidomide. Cette tendance a également été retrouvée dans l'étude MM-003 [265, 266].

3.4.5 Le gain 1q21 et la del 1p

Le gain 1q21 est un facteur prédictif d'une courte survie [227, 264]. Les patients avec plus de 3 copies de 1q21 ont un plus mauvais pronostic comparés à ceux avec 3 copies de 1q21 [227].

La del1p est aussi un facteur de mauvais pronostic [267]. Dans une étude de 1195 patients menée par le groupe IFM, la del1p et spécifiquement la del1p22 et la

del1p32 sont des facteurs de mauvais pronostic pour la SSP et la SG. La SG était de 27mois dans le groupe avec del1p32 versus 97mois dans le groupe sans del1p32 (P=0.001). L'analyse multivariée a montré que la del1p22 et la del1p32 étaient indépendantes de la t(4;14), de la t(14;16) et de la del17p [268].

La translocation MYC peut avoir une valeur pronostique dans le MM [43, 45].

3.4.6 Poids de la combinaison des différents marqueurs cytogénétiques

Une étude menée par MRC (essai Myeloma IX) a montré que le gain1q est couramment retrouvée chez les patients avec les translocations IgH défavorables. Soixante-douze pour cent (72%) des patients avec translocation IgH défavorable ont aussi une amp1q21, tandis que dans le groupe sans la translocation IgH défavorable son taux était de 32.4%. La fréquence de la del17p était similaire chez les patients avec ou sans translocations IgH défavorables. Par ailleurs, il y'avait une corrélation entre l'accumulation des anomalies cytogénétiques (ACG) défavorables et la médiocre survie. Les patients ont été répartis en trois groupes : un groupe sans ACG défavorable [pas de translocations IgH défavorables, pas de del17p et pas d'amp1q21], un groupe avec une seule ACG défavorable et un groupe avec plus d'une ACG défavorable. Les médianes de SSP et de SG étaient de 23.5, 17.8 et 11.7 mois et 60.6, 41.9, 21.7 mois, respectivement. La médiane de SG était seulement de 9.1 mois pour les 16 patients avec 3 ACG défavorables [227]. Dans une cohorte de 248 patients, il a été montré que la del17p13, la t(4;14) et le gain 1q21 ainsi que les trisomies étaient associées à un risque élevé de progression de SMM vers MM [61]. La détection par caryotype d'un ensemble d'ACG (plus de 3 ACG), d'hypodiploïdie, de monosomie 13/del13q ou monosomie 17/del17p chez un patient doit être considéré comme un indicateur d'un mauvais pronostic [269, 270]. Dans le groupe des patients avec hyperdiploïdie, il existe une grande hétérogénéité. Des études de génomique ont montré que les myélomes hyperdiploïdes n'étaient pas un sous-groupe homogène de patients [271]. Ainsi, son pronostic est toujours incomplètement défini. Avet-Loiseau et al ont montré que le gain de 5q31 est un facteur de bon pronostic dans le MM hyperdiploïde comparé à celui sans ce trait [272]. Une autre étude a montré que parmi les patients ceux avec trisomie11 ont un meilleur pronostic alors que le gain 1q et la perte du chromosome 13 confèrent un mauvais pronostic [273]. L'étude Myeloma IX a montré que la coexistence d'hyperdiploïdie n'abroge pas le mauvais pronostic associé aux ACG défavorables.

Dans cette étude, 58% des patients avaient une hyperdiploïdie. Parmi eux, 61% avait une ou plus d'ACG défavorables [t(4;14), t(14;16), t(14;20), amp1q, ou del17p]. La SG et la SSP étaient significativement médiocres dans le groupe hyperdiploïdie + ACG défavorable que dans celui hyperdiploïdie seule (médiane SSP 23.0 vs 15.4 mois; médiane SG 60.9 vs 35.7 mois) [261]. Par ailleurs une autre étude a montré que les patients à haut risque cytogénétique [t(4;14), t(14;16), t(14;20), ou del17p] ont des devenirs différents dépendant de la présence (médiane SG: non atteinte) ou de l'absence des trisomies (médiane SG : 3 ans) [35]. Une autre étude a montré que la présence de l'hyperdiploïdie ou de la t(11;14) ne gomme pas l'impact négatif associé aux ACG défavorables quand elles se retrouvent chez le même patient. Le pronostic est péjoratif chez les patients ayant une hyperdiploïdie associée à plus d'une ACG défavorable [262]. Une analyse de 242 patients ayant une délétion 17p et/ou une t(4 ;14) par SNP-array a montré que la trisomie 21 et la del 1p32 aggrave le pronostic alors que les trisomies 3 et 5 ont un effet protecteur [274].

IX- Traitement spécifique

Pendant des décennies, les médicaments actifs contre le MM se résument aux agents alkylants (melphalan, cyclophosphamide), à la doxorubicine et à la corticothérapie à fortes doses. Jusqu'à la fin des années 1990, avant l'avènement de l'intensification thérapeutique suivie d'autogreffe, il n'y a eu aucun progrès significatif. Ces dernières années grâce à une meilleure compréhension de la biologie du MM et au développement de nouveaux traitements, le paysage du traitement du MM a été considérablement modifié. Cependant le MM reste encore aujourd'hui une hémopathie incurable. À côté des innovations thérapeutiques antitumorales, le développement de traitements symptomatiques adjuvants est aussi important, ne serait-ce que pour préserver la qualité de vie des patients en corrigeant les différentes complications liées soit à la maladie soit au traitement.

1- Le traitement historique

C'est en 1969 qu'Alexanian [275] a décrit le protocole associant melphalan et prednisone (MP). Plusieurs schémas de polychimiothérapie ont été, depuis, proposés [276, 277, 278] apportant une amélioration des taux de réponse sans avantage sur la survie: Une méta-analyse publiée en 1998 a repris 27 essais

randomisés (6633 patients) comparant des protocoles de polychimiothérapie au MP [279] retrouvait un meilleur taux de réponse avec la polychimiothérapie (60,2% contre 53,2%) sans bénéfice sur la survie (survie à 5 ans 24,4% contre 23%). Les protocoles comportant de la dexaméthasone étaient associés à une toxicité accrue [280]. Ainsi, le protocole MP est resté pendant plusieurs décennies le traitement de référence du myélome multiple particulièrement chez les sujets non éligibles pour une intensification thérapeutique (patients de plus de 65 ans) permettant d'espérer 50% de réponses partielles (RP), d'exceptionnelles rémissions complètes (RC) et une médiane de survie sans progression (SSP) de 21 mois et une médiane de survie globale (SG) ne dépassant pas trois ans [281]. La courbe de survie des sujets âgés stagnait désespérément jusqu'aux années 2000.

Chez les patients plus jeunes, le traitement intensif par fortes doses de melphalan a été proposé pour la première fois en 1973 [282]. Par la suite plusieurs auteurs ont confirmé l'obtention de réponse après de fortes doses de melphalan chez des patients réfractaires ou en rechute après traitement conventionnel [283, 284, 285]. La toxicité était essentiellement hématologique. Pour pallier à cette toxicité, il a été rapidement envisagé d'associer la réinjection d'un greffon autologue.

En 1996, le protocole IFM 90 qui comparait de façon randomisée une polychimiothérapie conventionnelle par VCMP/VBAP versus une chimiothérapie intensive par melphalan 140 mg/m² avec ICT et autogreffe a montré la supériorité de cette dernière en terme de SG [286]. Le double avantage du protocole VAD (vincristine, doxorubicine, dexaméthasone) décrit en 1984 [287] a été rapporté: meilleure efficacité, rapidité et absence d'agent alkylant; Il est rapidement devenu le traitement d'induction de référence avant intensification avec un taux de réponse après 3-4cycles de 50% à 70% (15% de RC et TBRP) [288]. Cette stratégie a montré un bénéfice en terme de réponse, de SG et de survie sans événement (SSE) permettant d'obtenir des taux de RC≈40-50 %, une survie médiane de l'ordre de 5 ans, au prix d'une toxicité relativement faible (3 % de décès toxiques). Toutefois, la médiane de survie restait faible ; les rechutes étant malheureusement inéluctables.

2- Le traitement actuel

La prise en charge du MM a connu des avancées majeures ces 15 dernières années [289] avec l'introduction des nouvelles molécules : la thalidomide, le bortézomib et le

lénalidomide et plus récemment le carfilzomib, le pomalidomide, le panobinostat, l'ixazomib, l'elotuzumab et le daratumumab. Ces nouveaux agents ont amélioré significativement le taux de RC et les SSP et SG sont nettement meilleures. Ces drogues agissent selon différents mécanismes. La thalidomide, le lénalidomide et le pomalidomide sont des immunomodulateurs : ils ont un effet anti-tumoral direct, une activité anti-angiogénique et une action immunomodulatrice [290]. Le bortézomib, le carfilzomib et l'ixazomib sont des inhibiteurs du protéasome [291]. L'elotuzumab et le daratumumab sont des anticorps monoclonaux ciblant les protéines SLAMF7 et CD38 respectivement. Le panobinostat est un inhibiteur d'histone deacetylase. La stratégie thérapeutique est dictée par l'éligibilité pour une autogreffe des cellules souches (ACSH) et par la stratification du risque [8, 9].

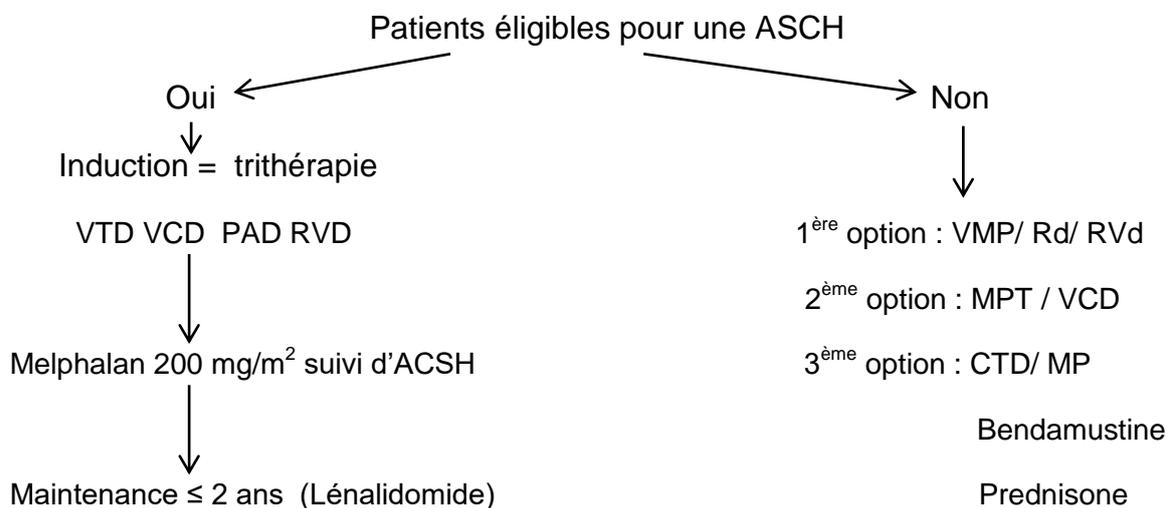


Figure 8 : La conduite à tenir chez les MMND [292]

2.1 Traitement de première ligne chez les patients éligibles à une ACSH

Pour les sujets éligibles à un traitement intensif, le traitement de référence en première ligne repose sur une chimiothérapie d'induction triple, associant la dexaméthasone et le bortézomib à un IMiD (thalidomide ou lénalidomide) ou au cyclophosphamide, suivie d'une autogreffe de cellules souches hématopoïétiques (ACSH) et d'une consolidation +/- une maintenance.

2.1.1 L'induction

L'objectif du traitement d'induction est d'améliorer les symptômes du patient, de diminuer la masse tumorale afin d'augmenter le taux de RC après ACSH et de

diminuer l'infiltration médullaire par les plasmocytes dans le but d'améliorer la qualité du greffon autologue. Le traitement d'induction idéal doit être bien toléré et épargner les précurseurs hématopoïétiques sains. Les patients reçoivent en général 3 à 4 cycles d'induction avant la collecte de cellules souches hématopoïétiques. Un essai phase 3 de l'IFM (IFM 05-01) a montré la supériorité du bras Veldex versus VAD en terme de réponse et de survie [288]. Trois études randomisées ont montré la supériorité de la trithérapie VTD (bortézomib-thalidomide-dexaméthasone) par rapport aux bithérapies Veldex (VD) et Thaldex (TD) [252, 293, 294]. Une étude rétrospective analysant 2 essais consécutifs et un essai prospectif randomisé ont montré que le protocole VTD est supérieur au protocole VCD en terme de réponse et de survie [295, 296]. Les alternatives au VTD sont le VCD (CyBorD=bortézomib-cyclophosphamide-dexaméthasone) et le VRD (bortézomib-lénalidomide-dexaméthasone). Un essai prospectif et une étude randomisée phase 2 ont montré que le protocole VCD était bien toléré, n'est pas inférieur au protocole PAD (bortézomib-adriamycine-dexaméthasone) et a une efficacité similaire au VRD [297, 298]. Le protocole VRD est très utilisé aux USA. Un essai randomisé mené par SWOG a montré la supériorité du protocole VRd versus Rd en termes de réponse, de SSP et de SG [299]. En se basant sur toutes ces données, Les combinaisons à trois agents thérapeutiques comprenant le bortézomib comme socle tels que le VCD, le VTD, le VRD ou le PAD sont actuellement le traitement d'induction de choix chez les patients éligibles à une ACSH (Tableau IX).

- **Autres agents**

Des résultats excellents incluant un taux élevé des réponses MRD-négative, ont été rapportés dans les études phase 1/2 évaluant la combinaison carfilzomib-Rd (KRd) chez les patients MMND [300, 301, 302]. L'absence de neuropathie périphérique permet un traitement au long cours cependant la voie et la modalité d'administration peuvent être astreignantes pour le malade. L'ixazomib est un inhibiteur du proteasome oral possédant une activité dans le MM avec une incidence faible de toxicité neurologique. Des essais de phase I/II ont montré que la combinaison Ixazomib-lénalidomide dexaméthasone (IRd) est efficace et bien tolérée [303, 304].

A côté des régimes sus cités, une autre option thérapeutique combinant plusieurs agents de chimiothérapie VDT-PACE (bortézomib, dexaméthasone, thalidomide, cisplatine, doxorubicine, cyclophosphamide, et etoposide) est particulièrement

efficace dans les formes agressives (leucémie à plasmocytes, plasmocytomes multiples) [305].

<i>Essai</i>	<i>Protocole</i>	<i>Nombre de patients</i>	<i>Taux de RG (%)</i>	<i>RC+TBRP (%)</i>	<i>Médiane de SSP (mois)</i>	<i>Médiane de SG (mois)</i>	<i>SG à 3 ans (%)</i>
Harrowseau et al [288]	VAD	242	63	15	30	Non atteinte	77.4
	VD	240	78	38	36	Non atteinte	81.4
Cavo et al [252]	VTD	236	93	62	Non atteinte	Non atteinte	86
	TD	238	79	28	40	Non atteinte	84
Moreau et al [293]	VTD	100	88	49	26	Non disponible	Non disponible
	VD	99	81	36	30		
Moreau et al [296]	VTD	170	92	77	Non disponible	Non disponible	Non disponible
	VCD	170	84	66			
Durie et al [299]	Rd	232	71	non disponible	31	63	75
	VRd	242	81	disponible	43	Non disponible	85

Tableau IX : Résultats des essais randomisés dans le traitement d'induction [12]

2.1.2 Le traitement intensif suivi d'autogreffe des cellules souches hématopoïétiques (ACSH)

L'ACSH, bien que non curative, est considérée comme le traitement de référence chez les patients âgés de moins de 65 ans, et peut être discutée au cas par cas chez des patients plus âgés sans comorbidités majeures [306, 307]. Elle améliore la médiane de SG dans le MM d'environ 12 mois. Le taux de mortalité est de 1 à 2% [286, 308, 309]. Trois essais randomisés ont montré que la SG est similaire que l'ACSH s'est faite précocement suivant les 04 cycles d'induction ou retardée au moment de la rechute comme sauvetage thérapeutique [310, 311, 312]. Récemment, au vu des résultats impressionnants des nouveaux agents, Le rôle de l'ACSH en première ligne a été remis en question [313] et des essais randomisant une combinaison des nouveaux agents sans et avec ACSH ont été développé [314-318] et ont tous démontré un bénéfice en terme de SSP mais pas en terme de SG de

l'ACSH précoce. Avant l'avènement des nouveaux agents la double autogreffe était proposée pour les patients n'ayant pas obtenu une TBRP à l'issue d'une simple autogreffe et permettait une amélioration de la SSE et de la SG [319,320]. Cependant, deux essais randomisés n'ont pas montré d'amélioration de la SG avec la double ACSH [321, 322]. Avec l'introduction des nouvelles molécules en induction, la majorité des patients obtiennent des TBRP ou mieux après simple greffe limitant ainsi le rôle de la greffe en tandem qui est, par ailleurs, réservée aux patients à haut risque car paraît gommer l'impact négatif lié à la t(4 ;14) et la del 17p [253, 257]. Une récente étude randomisée menée par le groupe BMT-CTN 0702 comparait 3 armes: simple ACSH+ lénalidomide en entretien vs simple ACSH+VRD en consolidation + lénalidomide en entretien vs tandem ACSH+ lénalidomide en entretien [323]. Les résultats après 3 ans de suivi ne montraient pas de différence entre les trois bras en termes de risque de rechute, de SSP et de SG.

Les cellules souches hématopoïétiques périphériques constituent actuellement le greffon de référence du fait de leur moindre contamination par les cellules tumorales et d'une prise de greffe plus rapide [324]. Le recueil de cellules souches est effectué après le traitement d'induction (3 à 6 cycles). La mobilisation des CSH par aphérèse cellulaire se fait soit en «steady state» avec des facteurs de croissance granulocytaire, soit en association avec une chimiothérapie (Endoxan) ou bien en combinaison avec un autre agent de mobilisation (plerixafor) [325]. La dose minimum nécessaire pour une autogreffe est de 2×10^6 CD34+ cell/kg. Le conditionnement de référence est le melphalan à haute dose 200mg/m² (Mel 200) [326]. Cependant, chez les patients fragiles ou ayant une fonction rénale perturbée (créatinémie >20-30 mg/l), il est préférable de réduire la dose à 140mg/m² [327]. Plusieurs petits essais cliniques récents ont essayé d'améliorer la procédure de l'ACSH par addition du bortézomib au melphalan 200 [328].

Dans certains pays, les cellules souches sont recueillies et réfrigérées pour permettre un conditionnement et être réinjectées par la suite. Sans cryopreservation, ce produit obtenu par aphérèse peut être conservé au réfrigérateur à 4°C pendant 2 jours avant leur réinjection. Cette méthode est efficace et sans danger simplifiant la procédure et ne requérant pas les équipements nécessaires pour la conservation du liquide nitrogène [329].

2.1.3 La consolidation

L'objectif d'un traitement de consolidation après une ACSH est d'augmenter la profondeur de la réponse obtenue après autogreffe. Le traitement de consolidation doit reposer sur une association de drogues, hautement efficace avec une toxicité limitée, administrée pendant une durée limitée. Des résultats initiaux des essais phase 2 et phase 3 avec les nouveaux agents [330-335] (Tableau X) ont montré que cette stratégie permet d'obtenir des réponses moléculaires profondes ou des sRC [330, 331], dont quelques patients avec maladie résiduelle minimale négative (MRD) [331], et une amélioration concomitante de la SSP [332, 334, 335].

Référence	Traitement (cycles)	Nombre de patients	Réponse après ASCH (%)	Réponse après consolidation	SSP et temps jusqu'à progression (TTP)
Ladetto [331]	VTDx4	39	RC 15 TBRP 85	49 98	Non disponible
Attal [333]	Lénalidomide x 2	577	TBRP 58	69	Non disponible
Roussel [330]	RVDx2	30	RC+sRC 47 TBRP 70	50 87	Non disponible
Leleu [335]	Pas de consolidation vs	96	RC 30 >TBRP 64 >RP 91	30 64 91	TTP 29% (4ans)
	VTDx2	121	RC 33 >TBRP 76 > RP 96	52 83 96	TTP 62% (4ans)
Cavo [332]	TD vs	161	RC 40 RC+nRC 55 >TBRP 81	47 61 88	48% à 3 ans (SSP depuis le début de la consolidation) 60% à 3 ans
	VTD	160	RC 49 RC+nRC 63 >TBRP 86	61 73 92	
Mellqvist [334]	Pas de consolidation vs	183	>nRC 21 >TBRP 39 >RP 89	35 57 96	20 mois (SSP depuis le début de la randomisation) 27 mois
	Bortézomib 1x/sem (20 injections)	187	>nRC 20 >TBRP 40 >RP 91	45 71 96	

Tableau X : Résultats des essais phase II/III dans la consolidation après ACSH [335]

2.1.4 L'entretien

Le traitement d'entretien est en général prolongé et vise à éliminer les plasmocytes malins résiduels, à réduire le risque de progression et de rechute et à prolonger la SG. La maintenance repose idéalement sur un traitement «léger », administré sur une période prolongée et dont la tolérance à long terme doit être une préoccupation majeure. La thalidomide a été la première à être utilisée. Six études randomisées ont montré un bénéfice significatif de la thalidomide en termes de SSP [337-342] dont trois d'entre eux ont montré une amélioration de la SG [337, 339, 340]. Cependant, l'utilisation prolongée de la thalidomide était associée à une incidence élevée de neuropathie périphérique avec un impact négatif sur la qualité de vie [342] et l'émergence de clones tumoraux résistants limitant ainsi son utilisation en maintenance chez les patients à haut risque [341]. Le lénalidomide est considéré actuellement comme le meilleur traitement d'entretien. Les résultats de 3 essais randomisés évaluant lénalidomide en entretien versus placebo après ACSH ont montré une amélioration significative de la SSP à 2 ans et que ce bénéfice profitait à tous les sous-groupes des patients [315, 333, 343]. Une récente large méta-analyse prospective de 17 essais randomisés contrôlés a montré que le lénalidomide en maintenance prolonge la SG: la médiane de SG était non atteinte pour le groupe lénalidomide versus 86 mois pour le groupe contrôle (P=.001) et la SG à 5, 6 et 7ans était supérieure dans le groupe lénalidomide versus groupe contrôle (71%vs 66%, 65%vs 58%, et 62%vs 50%, respectivement). Ce bénéfice en termes de SG profitait à tous les sous-groupes. Le risque de cancers secondaires était plus élevé dans le bras lénalidomide en maintenance (13.4% vs 7%), mais restait moins élevé que le risque de progression et de décès dans le bras placebo [344]. Le bortézomib en entretien a été étudié dans deux essais randomisés [253, 345]. La SSP et la SG étaient statistiquement améliorées dans le bras bortézomib.

2.1.5 Allogreffe de cellules souches hématopoïétiques

Le rôle de l'allogreffe dans le MM est controversé [346, 347]. Les taux de mortalité liée à la procédure (TRM= 10-20%) et de la morbidité liée à la maladie greffon contre hôte (GVHD) sont très élevés même en cas de mini-allogreffe. Vu les excellents résultats avec les nouvelles molécules, l'allogreffe est recommandée chez les patients jeunes à haut risque en première ou seconde rechute avec donneurs géno-identiques ou haplo-identiques (10/10).

2.2 Traitement de première ligne chez les patients non éligibles à une ACSH

L'ACSH n'est pas accessible à ces patients âgés en raison de comorbidités trop importantes ou d'un état général trop altéré. Les deux protocoles MPT et VMP sont utilisés en Europe donnés pendant une durée fixe (12–18 mois) alors qu'aux USA c'est le protocole Rd donné jusqu'à progression ou intolérance.

Six études randomisées ont démontré la supériorité de l'association MPT (melphalan, prednisone, thalidomide) versus MP (melphalan, prednisone) en termes de réponse et de survie [348-353]. Cependant, un bénéfice en terme de SG n'a été observé que dans 03 essais [348, 349, 352]. Deux méta-analyses ont montré clairement la supériorité évidente du MPT sur MP [354, 355]. Cependant la combinaison MPT présentait des toxicités non négligeables (neuropathies cumulatives, accidents thromboemboliques) obligeant 40 à 45 % des patients à arrêter le traitement [348-350]. D'autres combinaisons à base de thalidomide ont été testées. Une étude prospective randomisée (MRC IX) comparant le protocole cyclophosphamide, thalidomide et dexaméthasone (CTD) avec le MP a montré la supériorité du CTD vs MP en terme de réponse (63.8% vs 32.6%), mais pas en terme de SSP ou de SG [356]. La thalidomide combinée à la dexaméthasone (TD) n'est pas recommandée chez les sujets âgés [357].

L'étude prospective randomisée phase III Vista, comparant MPV vs MP [251, 358] a montré un bénéfice du bras MPV vs MP tant en terme de réponse, de SSP que de SG (SG à 5ans de 46 % vs 34 %) [359, 360]. En outre, l'étude des sous-groupes des patients montre la persistance de ce bénéfice chez les patients très âgés, chez les patients insuffisants rénaux et chez les patients présentant des facteurs de haut risque cytogénétique [t(4;14), t(14;16) ou del17p] [359, 360]. Le profil de toxicité a montré une plus forte proportion d'effets indésirables dans le bras VMP versus MP (46% vs 36%). Les accidents thromboemboliques ont été rares (1%) et 13% d'infections zostériennes ont été rapportées [251, 358, 359, 360]. Substituer le melphalan par de la thalidomide dans le protocole VMP n'a pas montré d'avantages; dans un essai randomisé le VTP (bortézomib-thalidomide-prednisone) n'était pas supérieur au VMP [361] mais la toxicité s'est avérée plus importante dans le bras VTP. Les risques du melphalan peuvent être réduits sans altération de l'efficacité en utilisant le cyclophosphamide à sa place : le protocole VCD peut être considéré comme une modification mineure du protocole VMP [362]. Un essai randomisé

phase III a montré un bénéfice en SSP et en SG (SG à 5ans 61% vs 51%) [363] en faveur du protocole VMP plus thalidomide (VMPT) vs VMP mais la toxicité était significativement supérieure dans le bras VMPT.

L'arrivée du lénalidomide a représenté un réel espoir dans le traitement du myélome multiple du sujet âgé, en offrant une alternative moins toxique. Un large essai international phase III (essai IFM07–01, MM020) comparant MPT12 cycles versus Rd 18 cycles versus Rd jusqu'à progression ou intolérance [364] a montré que la SSP était supérieure dans le bras Rd jusqu'à progression comparé avec les deux autres bras; et la SG était supérieure avec Rd jusqu'à progression comparé avec MPT. Les résultats de cette étude ont été mis à jour récemment avec un long suivi médian de 67 mois : le protocole Rd en continu prolonge significativement la SSP et la SG [365].

Une étude randomisée de phase III (MM015) comparant MP seul, MP lénalidomide (MPR) et MPR suivi par lénalidomide en entretien (MPR-R) a montré que seul le schéma MPR-R était bénéfique en terme de SSP [366]. Un essai de phase III randomisé mené par ECOG (E1A06) comparant MPT-T (melphalan, prednisone, thalidomide) et mPR-R (melphalan, prednisone, lénalidomide) a montré que le MPR est un schéma posologique aussi efficace mais moins toxique que MPT [367].

Une étude phase III a montré la supériorité de l'association BP (bendamustine prednisone) comparé au MP [368]. La bendamustine peut- être aussi associée au bortézomib [369, 370] (Tableau XI).

<i>Essai</i>	<i>Protocole</i>	<i>Nbre de patients</i>	<i>Taux de RG (%)</i>	<i>RC+TBRP (%)</i>	<i>Médiane de SSP (mois)</i>	<i>Médiane de SG (mois)</i>	<i>SG à 3 ans (%)</i>
Facon et al [348]	MP	196	35	7	17.8	33.2	48
	MPT	125	76	47	27.5	51.6	66
San miguel et al Mateos et al [251, 359]	MP	331	35	8	16.6	43	54
	VMP	337	71	41	24	NA	69
Benbouker et al [364]	MPT	547	62	28	21.2	48	63
	Rd 18	541	73	43	20.7	53	68
	Rd en continu	535	75	44	25.5	56	72

Tableau XI : Résultats des essais randomisés chez les patients non éligibles à une ACSH

2.2.1 Le traitement d'entretien

Le rôle de la maintenance chez les patients non transplantables a été étudié dans plusieurs essais avec la thalidomide, le bortézomib et le lénalidomide [371]. Un bénéfice en SSP était présent dans tous les essais; par ailleurs un avantage de la SG était présent seulement dans une seule étude [372]. Tous ces essais ont rapporté un certain profil toxique de ces agents. La maintenance chez les sujets non transplantables peut être indiquée chez les patients à intermédiaire et à haut risque cytogénétique.

2.2.2 Cas des patients fragiles

Les patients fragiles sont sous-représentés dans les essais cliniques [373, 374] et à ce jour il n'existe pas d'études dont la conception est basée sur la fragilité. Cette tranche de patients avec haut risque cytogénétique bénéficie moins des nouveaux traitements et ce à cause des comorbidités ou des toxicités liées au traitement [375]. Quinze pour cent (15%) des sujets jeunes et 35-40% des sujets âgés sont fragiles. Ces patients nécessitent une optimisation des schémas thérapeutiques: une bithérapie plutôt qu'une trithérapie, des modifications de posologies ou des modalités d'administration. L'objectif du traitement doit être le contrôle de la maladie plutôt que son éradication. L'amélioration des traitements de support revêt une extrême importance chez ce type de patients.

2.3 Traitement des rechutes

Le MM est caractérisé par la survenue de rechutes successives et à chaque reprise évolutive les réponses sont de plus en plus rares et de plus en plus courtes. Les médianes de SG et de SSP en cas de rechute chez les patients réfractaires au lénalidomide et bortézomib sont médiocres, avec un temps moyen de 5 et 9 mois, respectivement [376]. Plusieurs traitements efficaces sont disponibles. Le choix du traitement de la rechute est compliqué et dépend de plusieurs facteurs : le patient (âge, état général, comorbidités), les modalités de la rechute (en cours ou à distance du traitement, précoce ou tardive, explosive ou lente), les traitements préalablement reçus, la réponse obtenue et les toxicités observées. Chez les patients éligibles, si un greffon est disponible, une ACSH doit être considérée pour les patients jamais greffés ou si la durée de la rémission après autogreffe est > à 18 mois (sans traitement d'entretien) ou > à 36 mois (avec traitement d'entretien) [377]. La durée du

traitement chez les patients MMRR n'est pas encore bien codifiée et dans certains protocoles comme ceux utilisant les inhibiteurs du protéasome par voie parentérale, il est judicieux d'arrêter le traitement une fois la phase plateau obtenue dans le but de minimiser les risques de toxicité (Tableau XII).

2.3.1 Les immunomodulateurs

La thalidomide : En 1999, Singhal a montré l'effet de la thalidomide dans les MMRR [378]. Dans une revue systématique de 42 études cliniques, la thalidomide était associée à un taux RG de 29% dont 1.6% de RC avec une médiane de SG de 14 mois [379]. Ces résultats ont été validés par une méta-analyse des essais incluant plus de 50 patients qui a retrouvé un taux de RG identique de 28% dont 2% de RC [380]. Son efficacité est améliorée en association à d'autres agents [381-385]. La dose recommandée est de 100mg/j [386]. L'utilisation de la thalidomide a diminué du fait de sa toxicité (accidents TE, neuropathie périphérique).

Le lénalidomide : Deux essais phase III (MM-009 et MM-010) ont montré la supériorité du bras lénalidomide-dexaméthasone versus dexaméthasone en terme de RG (60.2% vs. 24.0%), du temps jusqu'à progression (11.3 mois vs. 4.7 mois) et de SG (non atteinte vs. 20.6 mois) [387]. Plusieurs associations ont été évaluées et ont aussi montré une efficacité et une bonne tolérance chez les MMRR : cyclophosphamide-lénalidomide [388] lénalidomide-bortézomib-dexaméthasone [389] et lénalidomide-melphalan-prednisone-thalidomide (RMPT) suivie de lénalidomide en entretien [390].

Le pomalidomide : Le pomalidomide est une drogue immunomodulatrice de seconde génération, dont l'efficacité dépasse celle de ses prédécesseurs avec une moindre toxicité. Il a une activité significative chez les patients MMRR même chez les patients réfractaires au lénalidomide [391] ou au lénalidomide et au bortézomib [392]. Dans une étude randomisée phase III (essai MM-003), la SSP (4 vs 1,9 mois, $p < 0,0001$) et la SG (12,7 vs 8,1 mois, $p 0,0285$) étaient supérieures dans le bras Pomalidomide-dexaméthasone versus dexaméthasone à forte dose chez des patients ayant reçu en moyenne 5 lignes thérapeutiques antérieures. Ce bénéfice profitait à tous les sous-groupes [393]. De nombreuses études sont en cours d'évaluation de l'efficacité de traitement combiné avec le pomalidomide :

pomalidomide-cyclophosphamide-prednisone (PCP) [394] pomalidomide-cyclophosphamide-dexaméthasone [395] pomalidomide, bortézomib, dexaméthasone (PVD) [396] ou carfilzomib, pomalidomide, dexaméthasone (KPD) [397].

2.3.2 Les inhibiteurs du proteasome.

Le bortézomib : Deux essais randomisés (CREST et APEX) ont montré l'efficacité du bortézomib dans le traitement des MMRR [398, 399]. Le retraitement par le bortézomib peut être indiqué chez les patients antérieurement sensibles et si la réponse a duré plus de 6 mois [400]. Le bortézomib est aussi efficace en association avec d'autres agents [401, 402, 403, 404].

Le carfilzomib : Est un inhibiteur du proteasome de seconde génération. Dans un essai phase II évaluant le carfilzomib en monothérapie chez 226 patients MMRR dont 80% étaient réfractaires ou intolérants au bortézomib et au lénalidomide, le taux de RG était de 23.7% avec une durée de réponse moyenne de 7.8 mois et une médiane de SG de 15.6 mois [405], Les événements secondaires les plus fréquents étaient la fatigue (49%), une anémie (46%), des nausées (45%) et thrombopénie (39%). Dans l'essai clinique phase III **ASPIRE** de 792 patients la combinaison carfilzomib-lénalidomide-dexaméthasone (KRd) était supérieur en terme de taux de réponse, de SSP et de SG au Rd [406]. Les effets secondaires étaient similaires dans les deux groupes et la qualité de vie était supérieure dans le bras KRd. Dans l'essai randomisé ouvert **ENDEAVOR** phase III, la SSP était double dans le bras carfilzomib dexaméthasone (Kd) comparé au bras bortézomib dexaméthasone (Vd) (18.7 vs 9.4 mois ; P=0.001) [407]. L'incidence de la neuropathie périphérique grade≥2 était faible dans le groupe Kd (6% vs 32% ; P=0.0001).

L'ixazomib : Est un inhibiteur du proteasome oral de seconde génération. Comparé au bortézomib, l'ixazomib a plus d'effets gastro-intestinaux (constipation, nausée et diarrhée) mais un moindre risque de toxicité neurologique [408]. L'essai clinique randomisé phase III **TOURMALINE MM-1** de 722 patients a montré une amélioration de la SSP dans le bras ixazomib lénalidomide dexaméthasone (IRd) comparé avec le bras Rd (20.6 vs 14.7 mois ; P=0.01). Ce bénéfice profitait à tous les sous-groupes

analysés. Le taux d'effets secondaires était similaire dans les 2 groupes. La qualité de vie était identique dans les 2 groupes [409].

2.3.3 Les anticorps monoclonaux

Le daratumumab (Dara) : Le daratumumab est un anticorps monoclonal humain IgG kappa dirigé contre la glycoprotéine CD38 présente sur la surface des plasmocytes [410]. Dans l'essai phase II (**SIRIUS**) de 106 patients lourdement prétraités, le taux de RG était de 29% dont 3% de sRC et 9% de TBRP [411].

Les deux essais randomisés phase III **CASTOR** et **POLLUX** comparant bortézomib-dexaméthasone (Vd) versus daratumumab-Vd (DVd) et lénalidomide-dexaméthasone (Rd) versus DARA+ Rd (DRd) ont montré la supériorité des combinaisons DVd et DRd vs Vd et Rd avec un taux de RG (83% vs 63% et 93% vs 76%) respectivement [412]. Le daratumumab par voie sous cutanée est en cours d'évaluation [413]. Le dara peut interférer avec le groupage sanguin, les tests de compatibilité et l'électrophorèse des protéines sériques. Pour cela, les patients doivent avoir leur carte de groupage sanguin avant la 1ere infusion du daratumumab [414] et un test DIRA (daratumumab IFE reflex assay) a été développé [415].

L'elotuzumab : L'elotuzumab est un anticorps monoclonal humanisé IgG1 ciblant la protéine SLAFM 7 fortement exprimée par les plasmocytes malins. L'elotuzumab ne semble pas agir en monothérapie mais il a montré un effet synergique quand il est combiné au Rd [416]. Dans un essai phase III (**ELOQUENT-2**) de 646 patients, la combinaison elotuzumab-lénalidomide- dexaméthasone était supérieure au Rd en terme de SSP (68% vs 57% à 1an et 41% v 27% à 2ans) avec une médiane de SSP de 19.4mois versus 14.9mois respectivement [417]. Un essai randomisé phase II (CA204-009) comparant elotuzumab- bortézomib-dexaméthasone (EBd) versus bortézomib-dexaméthasone (Bd) a montré que la SSP était supérieure dans le bras EBd (9.7mois vs 6.9mois) avec une SSP à 2 ans de 18% vs 10%. Le taux de RG était de 65% dans le groupe EBd versus 63% dans le groupe Bd [418]. Les réactions allergiques au point d'injection avec l'elotuzumab sont rares (10% dans l'essai Eloquent-2). Une surveillance des fonctions hépatiques est nécessaire du fait du risque d'une toxicité hépatique.

2.3.4 Le panobinostat

Le panobinostat est un inhibiteur d'histone deacetylase (HDAC) dont l'action est de bloquer la voie de l'agresome, une voie alternative pour les cellules tumorales pour éviter les effets létales de l'inhibition du proteasome. Ainsi l'association de l'elotuzumab et du bortézomib bloque les 2 voies de l'agresome et du proteasome [419]. L'essai randomisé phase III **PANORAMA-1** de 768 patients a montré la supériorité de l'association panobinostat + Vd versus placebo + Vd en terme de SSP avec une médiane de SSP 12 vs 8.1 mois (P=00001). Les troubles digestifs étaient fréquents dans le groupe panobinostat : 24 vs 7% de cas de diarrhée grade 3 [420]. Dans une étude phase I/II évaluant l'association panobinostat + carfilzomib, le taux de RG était de 67% [421].

<i>Essai</i>	<i>Protocole</i>	<i>Nbre de patients</i>	<i>Taux de RG (%)</i>	<i>RC (%)</i>	<i>Médiane de SSP (mois)</i>	<i>Médiane de SG (mois)</i>	<i>SG à 2 ans (%)</i>
Lonial et al [417]	Rd	325	66	7	14.9	Non disponible	
	Elo-Rd	321	79	4	19.4		
San miguel et al [420]	Vd	381	55	6	8.1	30.4	
	Pano-Vd	387	61	11	12	33.7	
San miguel et al [393]	Dex	153	10	0	1.9	8	
	Pd	302	31	1	4	12.7	
Stewart et al [406]	Rd	396	67	14	17.6		65
	KRd	396	87	32	26.3		73.3
Dimopoulos et al [407]	Vd	465	63	6	9.4		65
	Kd	464	77	13	18.7		72
Moreau et al [409]	Rd	362	75	7	14.7	Non disponible	Non disponible
	IRd	360	78	12	20.6		

Tableau XII : Résultats des essais phase II/III dans le MMRR [11]

2.3.5 Autres molécules

La bendamustine : Plusieurs essais ont montré l'amélioration des taux de réponse avec l'association bendamustine-bortézomib-dexaméthasone et bendamustine-thalidomide-dexaméthasone [422, 423].

La doxorubicine liposomale : Un essai randomisé phase III a montré que le temps moyen jusqu'à progression (TTP) était supérieur avec l'association bortézomib-doxorubicine liposomale pyglée comparée au bortézomib seul avec amélioration de la SSP (TTP: 9.3 vs 6.5 mois, $P < 0.001$) et de la SG (SG à 15 mois 76 vs 65%, $P = 0.03$) [424].

Les autres agents en cours de développement : Plusieurs agents sont en cours d'évaluation : Isatuximab, Marizomib et Oprozomib, Filanesib, Dinaciclib, venetoclax, selinexor. Chacun de ces agents ont montré un effet en monothérapie.

2.3.6 Cas de rechute biologique

En cas de rechute biologique, il paraît nécessaire d'évaluer la cinétique de l'évolution du composant monoclonal. En cas d'augmentation rapide (doublement en moins de trois mois), il faut reprendre un traitement. Cependant, en cas d'évolution lente, il est licite de ne pas reprendre immédiatement de traitement afin de réduire les risques de toxicité et d'émergence de résistances, tout en poursuivant une surveillance clinico-biologique rapprochée [425].

X- Evaluation de la réponse au traitement

Les critères de réponse développés par L'IMWG en 2006 [426] ont été mis à jour à deux reprises en 2011 [112] et en 2016 [427]. L'évaluation de la réponse est traditionnellement basée sur l'appréciation du composant monoclonal sérique et urinaire et sur la quantification de la plasmocytose médullaire. L'importance de cette dernière pour l'évaluation précise de la réponse (même chez les patients avec immunofixation sérique et urinaire négatives) a été confirmée [428]. D'autres clarifications notamment concernant l'utilisation du ratio FLC ont été introduites en 2011 [112]. En 2016, en associant de nouvelles méthodes de détection des cellules tumorales résiduelles [CMF, PCR, séquençage de seconde génération et imagerie (PET/CT)], l'IMWG a établi un nouveau consensus pour redéfinir la réponse avec

une particulière attention aux définitions et méthodes pour évaluer la maladie résiduelle minimale MRD [427] (Tableau XIII)

1- Impact de la réponse complète

La corrélation entre la qualité de la réponse et le devenir à long terme a été montrée dans plusieurs études [429-432]. Une méta-analyse a rapporté une significative corrélation entre l'obtention d'une RC et l'amélioration de la survie dans 8 parmi 10 études [433].

2- maladie résiduelle minimale (MRD)

L'évaluation de la maladie résiduelle minimale (MRD) peut être potentiellement utilisée pour apprécier l'efficacité des différents traitements, pour aider dans le choix du traitement et comme un facteur prédictif de la SG. Les principales méthodes d'évaluation de la MRD sont les techniques de cytométrie en flux (CMF), les méthodes moléculaires et les méthodes radiologiques (PET/CT) [434,435]. Le taux de la MRD non détecté par les méthodes conventionnelles est probablement l'un des plus importants paramètres intervenant dans la relation qualité de la réponse/devenir à long terme. Plusieurs études utilisant de nouvelles techniques sensibles ont montré la présence de maladie résiduelle minimale dans une large proportion de patients classés en RC/sRC. Indépendamment de la méthode utilisée pour détecter la MRD, il a été montré que parmi les patients ayant obtenu une RC, ceux à MRD positive avaient une SSP inférieure à ceux à MRD négative [436]. Une récente méta-analyse a montré que les patients au statut MRD négative ont une SSP et une SG plus prolongées [437]. Sur la base de ces données, en 2016 dans les critères d'évaluation de l'IMWG, la réponse MRD négative évaluée soit par CMF ou par méthode moléculaire est déterminée par un seuil de détection <0.001%. Ce statut MRD est déterminé uniquement chez les patients ayant obtenu une RC [427].

Catégorie de réponse	Critères de réponse
Critères standard de réponse (2011)	
RC moléculaire	RC avec absence de plasmocytes médullaires par ASO-PCR avec une sensibilité à 10 ⁵
RC immunophénotypique	Absence de détection d'un phénotype aberrant de plasmocytes monoclonaux médullaires par CMF (> 4 couleurs) avec une sensibilité minimale de 1 cellule nucléée sur 10 ⁶ .
Réponse Complète stringente (sRC)	RC définie comme ci-dessous et ratio FLC normal et Absence de clone plasmocytaire dans la moelle osseuse par immunohistochimie ou par CMF 2 à 4 couleurs.
Réponse Complète (RC)	Immunofixation négative sérique et urinaire +disparition des plasmocytomes des tissus mous+ plasmocytose médullaire < 5%.
Très bonne Réponse Partielle (TBRP)	Ig monoclonale détectable par immunofixation sérique et urinaire mais pas à l'électrophorèse OU réduction d'au moins 90% d'Ig sérique et Ig urinaire<100mg/24h.
Réponse Partielle (RP)	-Réduction d'au moins 50% de l'Ig monoclonale sérique et réduction de l'Ig urinaire d'au moins 90% ou <200mg/24h. Si l'Ig monoclonale sérique ou urinaire est non mesurable : une réduction d'au moins 50% de la différence entre le taux de CLL impliquée et celui de la CLL non impliquée est nécessaire. Si l'Ig monoclonale sérique ou urinaire est non mesurable et que les chaînes légères libres sont non quantifiables, une réduction d'au moins 50% des plasmocytes médullaires (à condition d'un pourcentage initial ≥ 30%). -Une réduction ≥ 50% de la taille des plasmocytomes des tissus mous présents initialement est également demandée.
Maladie progressive MP	-Augmentation de 25% par rapport à la valeur la plus basse d'au moins un des paramètres suivants : -Protéine sérique monoclonale (augmentation en valeur absolue ≥ 5g/l). -Protéine urinaire monoclonale (augmentation en valeur absolue ≥ 200 mg/24 h). -Pour les patients avec une protéine monoclonale non mesurable dans le sérum ou les urines, la différence entre chaîne légère libre impliquée et non impliquée (augmentation en valeur absolue > 100mg/l). -Pour les patients avec une protéine monoclonale non mesurable dans le sérum ou les urines et sans taux de CLL mesurable, le pourcentage de la plasmocytose médullaire (augmentation en valeur absolue ≥ 10%). -Apparition de lésions osseuses ou de plasmocytomes des tissus mous ou augmentation de la taille des lésions osseuses ou des plasmocytomes préexistants.
Critère de négativité de la MRD (2016)	
MRD négative durable	MRD négative dans la moelle (NGF et/ou NGS) et par imagerie telle que définie comme ci-dessous, et confirmée un an après. Des évaluations ultérieures peuvent être nécessaires pour définir spécifiquement la durée de la négativité (par exemple, MRD négative à 5 ans).
MRD négative par Cytométrie en flux	Absence de détection d'un phénotype aberrant de plasmocytes monoclonaux médullaires par NGF avec une sensibilité minimale de 1 cellule nucléée sur 10 ⁵ .
MRD négative par Séquençage	Absence de plasmocytes médullaires monoclonaux par NGS avec une sensibilité minimale d'une cellule nucléée sur 10 ⁵ .
MRD négative par imagerie	MRD négative définie par NGF ou NGS et disparition de toute zone d'augmentation du traceur trouvé précédemment ou lors d'un PET/CT.

Tableau XIII : Critères d'évaluation thérapeutique [292]

XI- Traitement symptomatique

Les complications peuvent entraîner une altération importante de la qualité de vie et réduire l'espérance de vie. Pour cela, un traitement symptomatique associé à une prophylaxie est essentiel pour la prise en charge des MM.

1- Traitement des complications osseuses

Les bisphosphonates, la radiothérapie, la kyphoplastie et la chirurgie constituent l'essentiel du traitement de l'atteinte osseuse dans le MM.

- **Les bisphosphonates**

Les bisphosphonates sont de puissants inhibiteurs de la résorption osseuse. Ils ont un effet antalgique et diminuent le risque de survenue des SREs. Deux études randomisées menées au cours des traitements conventionnels ont montré que l'acide zolédronique était aussi efficace que les pamidronates dans la réduction des SREs [438, 439]. Cet effet persiste chez les patients recevant de l'acide zolédronique plus de 2ans [440]. Une méta-analyse a montré que l'acide zolédronique augmentait la survie comparé au placebo [441]. Suivant les recommandations de l'EMN, tous les malades avec fonction rénale normale (Cl creat>30cc/ml) et des lésions osseuses au diagnostic doivent être traités par acide zolédronique (4 mg, en perfusion d'au moins 15min, toutes les 3-4 semaines) ou pamidronates (90 mg, en perfusion de 2-4h, toutes les 3-4 semaines). Il est recommandé de traiter le patient pendant 2 ans puis de réévaluer le bénéfice-risque de la poursuite du traitement [442]. Les effets secondaires sont : une fièvre, des symptômes pseudo-grippaux, une hypocalcémie asymptomatique, une hypophosphatémie, une atteinte rénale et une ostéonécrose aseptique de la mâchoire [443, 444]. Pour la prévention de l'hypocalcémie, tous les patients doivent être mis sous calcium (600mg/j) et vitamine D3 (400UI/j). L'atteinte rénale peut se voir et dépend de la durée de perfusion et de la dose. Elle est en règle générale transitoire [443, 444]. Il est toutefois recommandé de contrôler la clairance de la créatinine avant chaque perfusion. L'administration de bisphosphonates intraveineux n'est pas recommandée chez les patients avec clairance < 30 cc/min. L'ostéonécrose de la mâchoire (ONM) est une complication rare mais potentiellement grave. L'ONM survient en moyenne 18 mois après le début du traitement avec l'acide zolédronique et après 39-72 mois avec les pamidronates [444]. Elle est plus fréquente en cas de doses cumulatives élevées de

BP, d'un mauvais état dentaire et d'extractions dentaires [444]. Tous les patients doivent avoir préalablement un bilan dentaire (panoramique dentaire et consultation auprès d'un chirurgien-dentiste) et effectuaient un suivi régulier tous les 4 mois. L'IMWG guidelines recommande l'arrêt temporaire des BP 90 jours avant et après des soins dentaires invasifs [443]. En cas de survenues d'ONM, les BP doivent être arrêtées pour éventuellement être reprises une fois le problème résolu.

- **Denosumab**

Le Denosumab, anti-RANK ligand, a montré des résultats encourageants dans la prévention des SREs avec des résultats identiques, voire meilleurs que ceux du zolédronates [445, 446]. Il peut être donné en cas d'hypercalcémie majeure résistante aux BP [447]. Les résultats d'une récente étude phase III viennent d'être présentés [448]

- **Radiothérapie :**

La radiothérapie est utilisée essentiellement en cas de compression médullaire symptomatique, dans les formes hyperalgiques et pour prévenir les fractures pathologiques. Pour les lésions osseuses hyperalgiques la dose de 30 grays fractionnée en 10-15 est habituellement adéquate. Quatre-vingt-cinq pour cent de taux de réponses complètes et partielles dans le volume traité ont été rapportés avec seulement 8,8 % de récurrence locale de la douleur [449].

- **Les traitements percutanés**

La kyphoplastie (introduction de ciment à forte viscosité après dilatation par des ballons intravertébraux), et la vertébroplastie [introduction percutanée de ciment liquide (polyméthylméthacrylate) par injection directe] sont particulièrement indiquées chez les patients présentant des douleurs rachidiennes avec ou sans fracture. Toutes les récentes données dont une méta-analyse suggèrent que la kyphoplastie est le traitement de choix pour réduire la douleur due aux tassements-fractures vertébraux [450, 451].

- **La chirurgie**

L'utilisation des nouvelles molécules a réduit le besoin de recours à la chirurgie. Elle est actuellement indiquée :

- Pour fixer une fracture pathologique des os longs [452] par une ostéosynthèse par enclouage médullaire.

- pour prévenir et restaurer le squelette axial en cas de tassements-fractures vertébraux instables : stabilisation par arthrodèse.
- Enfin pour une compression médullaire (laminectomie décompressive).

2- Traitement de l'hypercalcémie

Urgence thérapeutique, l'hypercalcémie est devenue moins fréquente du fait de l'utilisation large des bisphosphonates. Une réhydratation saline 200cc/heure afin de générer un débit urinaire ≥ 100 cc/heure et la prise de prednisone (25 mg 4x/jour) corrigent généralement l'hypercalcémie [453]. Les bisphosphonates tels que l'acide zolédronique ou les pamidronates sont recommandés avec adaptation des doses en cas d'insuffisance rénale. La calcitonine seule ou en association avec les corticoïdes est aussi efficace et peut être utilisée chez les patients réfractaires aux bisphosphonates [454]. Le denosumab est efficace en cas d'hypercalcémie [455] et sera un traitement majeur dans les hypercalcémies réfractaires et chez les patients avec insuffisance rénale sévère [456].

3- Traitement de l'anémie

La transfusion de CGR est discutée chez les patients dont le taux d'Hb < 9 g/dl et peut être utile pour ceux nécessitant une correction rapide de leur anémie. Plusieurs études ont montré que les agents stimulateurs de l'érythropoïèse (ESAs) [EPO- α / β et darbepoietine] réduisent le recours à la transfusion et améliorent la qualité de vie [457-459] en augmentant le taux d'Hb ≥ 2 g/dl chez 60%-75% des patients. Une méta-analyse a montré l'absence d'impact négatif sur la survie ou la progression tumorale lorsque les ESAs sont prescrits avec un taux d'Hb = 9-11g/dl ou une majoration de la mortalité, de la progression tumorale ou du risque thromboembolique lorsque le taux d'Hb obtenu sous ESAs était ≥ 13 g/dl [460]. Les effets secondaires les plus importants sont les accidents thromboemboliques et l'HTA [461]. Il faut être vigilant chez les patients sous thalidomide ou lénalidomide en raison de la majoration du risque thromboembolique. Le traitement par les ESAs peut être initié chez les patients symptomatiques (Hb < 10 g/dl) chez lesquels les autres causes d'anémie ont été éliminées (carence ou hémolyse). La dose standard est : EPO α = 40,000 UI/semaine, EPO β = 30,000 UI/semaine et darbepoietine 150 μ g/semaine ou 500 μ g 1x/21j. L'objectif est de maintenir un taux d'Hb ≈ 12 g/dl ; le traitement doit être

interrompu en cas de taux d'Hb \geq 14 g/dl. Après 4 semaines de traitement, si le patient n'est pas répondeur (<1 g/dl), on peut augmenter la dose de 50 %. Au-delà de 8 semaines, si aucune réponse n'est obtenue, il convient d'arrêter les ESAs.

4- Traitement de l'insuffisance rénale

L'IR au diagnostic est une urgence thérapeutique. La prise en charge repose sur des mesures préventives (hydratation adéquate, alcalinisation des urines, correction de l'hypercalcémie, limitation des médicaments et produits néphrotoxiques) associées à un traitement anti tumoral sans toxicité rénale. Une élimination rapide des chaînes légères libres (CLL) plasmatiques par une épuration extrarénale pourrait permettre une meilleure récupération de la fonction rénale en attendant l'efficacité de la chimiothérapie. Les échanges plasmatiques en réduisant rapidement le taux des CLL peuvent avoir un impact sur la récupération de l'atteinte rénale [462]. Cependant leur rôle reste controversé [463]. Un essai randomisé prospectif français a montré que chez les patients avec insuffisance rénale sévère due à une néphropathie tubulaire, un traitement à base de bortézomib+membranes de dialyse avec de larges pores (HCO-HD) donne un taux de récupération rénale supérieur à un traitement par bortézomib+membranes de dialyse conventionnelles [464]. Une intensification suivie d'ACSH peut être réalisée chez les patients avec IR sévère ou sous dialyse en réduisant la dose du melphalan (140 mg/m²) [465]. Plusieurs études ont montré que le traitement à base du bortézomib abroge l'impact négatif de l'atteinte rénale chez les sujets éligibles et non éligibles à une ACSH [217, 251, 253, 466]. Un traitement à base de bortézomib doit donc être proposé en premier lieu [466]. Chez les patients âgés ou fragiles avec IR, l'association bortézomib-melphalan-prednisone (VMP) peut être préférée [467]. Les agents Immunomodulateurs (IMiDs) peuvent être administrés chez les patients avec IR résistants ou intolérants au bortézomib. La thalidomide (sans réduction de dose) et le lénalidomide (adaptation de la dose selon la Clcreat) sont très efficaces surtout chez les patients avec atteinte rénale moyenne à modérée [466, 468]. Enfin, le carfilzomib, le pomalidomide et la bendamustine peuvent être aussi utilisés chez les patients avec IR [468].

5- Traitement de la neuropathie périphérique

En l'absence d'un traitement effectif de la PN, la prévention est l'élément clé pour avoir une bonne qualité de vie et pouvoir bénéficier des différentes options thérapeutiques. Tous les patients doivent être préalablement évalués sur le plan neurologique avec un outil validé (the Total Neuropathy Score). Cette évaluation doit continuer durant le traitement. En cas d'atteinte modérée, des modifications de posologies (réduction de doses du bortézomib et de la thalidomide) et des modalités d'administration (l'administration s/c et hebdomadaire du bortézomib) [360, 364, 469, 470] peuvent prévenir la progression. Cependant en cas d'atteinte sévère, le traitement doit être arrêté et repris une fois les signes résolus à doses réduites. Les autres options thérapeutiques sont : les analgésiques, les antiépileptiques, les antidépresseurs tricycliques (amitriptyline) et les anticonvulsifs (gabapentine et pregabaline). Dans les cas sévères les analgésiques narcotiques ou le tramadol ont montré un bénéfice [154]

6- Traitement de l'infection

Les infections évolutives sont traitées par une antibiothérapie appropriée et précoce, en évitant si possible les antibiotiques néphrotoxiques [471]. Les traitements préventifs contre les infections sont devenus une partie intégrante du traitement du MM même si peu d'études prospectives l'ont évalué [472, 473]. L'utilisation d'une prophylaxie par ATB doit être donnée pendant les trois premiers mois chez les patients sous IMiDs et particulièrement ceux avec une forme agressive, aux ATCD d'infection ou de neutropénie [473]. La prévention antibactérienne par le triméthoprime–sulfaméthoxazole (TMP-SMX 80/4001x/j) est recommandée [474]. La substitution par une quinolone ou une bétalactamine est possible chez les patients allergiques au sulfamides ou les patients recevant de la thalidomide ou du lénalidomide, car risque de réactions cutanées graves. Sa poursuite au long terme doit être réévaluée après la fin de l'induction. Une prévention du *Pneumocystis jiroveci* pneumonia par du TMP-SMX est recommandée chez les patients sous corticoïdes au long terme notamment ceux sous fortes doses [474]. La prophylaxie anti zostérienne est recommandée chez tous les patients en post greffe ainsi que ceux recevant des IP ou des anticorps monoclonaux. Ce traitement doit être poursuivi 6 semaines après l'arrêt du traitement par un IP [475]. L'utilisation de la

prophylaxie par les immunoglobulines polyvalentes peut être utile chez quelques patients avec des infections bactériennes sévères/récurrentes et hypogammaglobulinémie [476]. La vaccination contre le virus de l'influenza, le *Streptococcus pneumoniae* et l'*Haemophilus influenzae* est recommandée chez tous les patients MMND [477].

7- Traitement des accidents thromboemboliques (ATE)

L'aspirine et les HBPM sont actuellement systématiquement utilisées chez les patients sous IMiDs et doivent être poursuivies toute la durée du traitement notamment chez les patients aux ATCD de thrombose [163]. L'aspirine est utilisée (81–325 mg 1x/J) chez les patients à faible risque, les autres patients seront mis sous HBPM ou la warfarine (enoxaparin 40 mg /j ou warfarine à dose thérapeutique) avec pour objectif un INR= 2-3 [165]. La dose des HBPM doit être ajustée avec la fonction rénale. Le traitement d'un ATE confirmé se fera selon les directives nationales ou internationales pour le traitement des thromboses. En cas d'épisode TE malgré une utilisation entière du traitement anti coagulant, le médecin traitant doit penser à arrêter le traitement spécifique responsable [478].

Les Objectifs de notre travail sont les suivants :

- 1- Appliquer les facteurs pronostiques suivants chez les patients MM diagnostiqués de novo : Albumine, β 2-microglobuline sérique, CRP, Anomalies chromosomiques (del13, hyperdiploïdie).
- 2- Etablir la valeur prédictive de ces facteurs pour la survie et comparer les résultats avec ceux de la littérature.
- 3-Evaluer ces facteurs pronostiques en fonction des protocoles thérapeutiques.

Pour atteindre ces objectifs, nous avons :

- 1- réalisé systématiquement le dosage de CRP, de l'albuminémie et de la β 2-microglobuline sérique chez tout nouveau cas de MM.
- 2- appliqué les techniques de cytogénétique moléculaire (FISH) aux nouveaux cas de myélome.

I. Matériels et méthodes

I.1 Patients et critères d'inclusion

Il s'agit d'une étude prospective sur des patients atteints de myélome multiple (indolent et symptomatique), recrutés entre Mai 2009 et Décembre 2012 au service d'hématologie EHS ELCC Blida.

Ont été inclus dans cette étude tout sujet sexe et âge indifférent, présentant un myélome multiple indolent ou symptomatique non traité ; et exclus de cette étude tout patient myélomateux antérieurement traité.

La date de point a été fixée au 31/12/2015

I.2 Matériels

I.2.1 Matériels de la cytologie

- Banc de coloration May Grunwald Giemsa (MGG).
- Microscope optique.

I.2.2 Matériel des examens biologiques

- ❖ Automate d'hématologie, de biochimie et d'immunologie.
- ❖ Consommables de laboratoire.
- ❖ Réactifs :
 - CRP :
 - R1 (particules de latex de type IgG anti CRP humaine)
 - R2 (sérum de contrôle positif d'origine humaine)
 - R3 (sérum de contrôle négatif d'origine animale)
 - β 2 microglobuline :
 - Particules de latex recouvertes d'Anticorps polyclonaux anti β 2 microglobuline d'origine humaine
 - Réactifs pour biochimie (Albuminémie, Urémie, Créatinémie, Calcémie, LDH)
 - Le dosage des LDH s'est fait selon la méthode DGKC à 37°C avec les valeurs normales allant de 190UI - 430UI

I.2.3 Examens cytogénétiques/ FISH avec les sondes suivantes

Les sondes utilisées (Kreatech ou Cytocell) sont :

- 13q14-q34 (D13S319),
- 17p13 (P53)/ CEP17
- 19q13 /P53
- t(4;14)(p16;q32)
- t(11;14)(q13;q32)
- IgH break.

I.3 Méthodes

I.3.1 Fiche technique : (Annexe 1).

I.3.2 Analyse cytologique

L'étude cytologique des frottis sanguin et médullaire a été faite chez tous les patients. Une PBO était indiquée et réalisée si le myélogramme était d'aspect normal ou l'infiltration plasmocytaire était < 10 %.

I.3.3 Analyse immunologique

A la recherche de l'Ig monoclonale : une électrophorèse des protéines sériques et urinaires avec immunofixation suivie ou non d'un rapport des chaînes légères libres a été réalisée.

I.3.4 L'hybridation in situ en fluorescence: FISH

La cytogénétique moléculaire aura pour but de rechercher les anomalies cytogénétiques récurrentes en utilisant des sondes spécifiques locus et des sondes ciblant des translocations.

La cytogénétique moléculaire par FISH a été réalisée par le Professeur S. TAOUSSI au sein de l'unité de cytogénétique du laboratoire d'hématologie EHS ELCC Blida.

La lecture a été faite par le Professeur S. TAOUSSI par microscope optique relié à un logiciel d'exploitation type Cytovision à la recherche des anomalies chromosomiques qui peuvent être soit des translocations, des délétions, des duplications et des réarrangements. Le seuil de positivité est de 10% pour les sondes translocation et 20% pour les sondes locus.

I.3.5 Etape diagnostique

Elle a comporté :

Un interrogatoire minutieux suivi d'un examen clinique physique complet

❖ Un bilan diagnostique :

Un médullogramme coloré au MGG +/- une PBO avec appositions.

Une électrophorèse des protéines sériques et urinaires avec immunofixation

+/- un rapport des chaînes légères libres sériques.

❖ Un bilan de complications :

Hémogramme, bilan rénal, bilan phosphocalcique, radiographies du holosquelette (crâne, rachis cervico-dorso-lombo-sacré, gril costal, os longs).

❖ Un bilan pronostique :

Albuminémie, taux sérique de LDH, taux sérique de CRP, taux sérique de $\beta 2$ microglobuline et cytogénétique.

❖ Un bilan pré thérapeutique :

Un groupage sanguin, un bilan biochimique (uricémie, bilan hépatique, glycémie, un ionogramme sanguin, ferritinémie), sérologies virales (HBs, HCV, HIV) et une échographie cardiaque.

Le diagnostic du MM est retenu selon les critères de l'IMWG 2006 (**Annexe 2**).

Les malades sont ensuite classés selon la classification de Salmon & Durie, selon l'ISS et l'ISS révisé (R-ISS) (**Annexe 3**).

Seuls les stades II et III sont traités.

I.3.6 Traitement

Sur l'ensemble des patients inclus dans cette étude (244 patients) : 27 patients n'ont pas été traité (10 patients classés en stade IA de SD, 13 patients décédés avant tout traitement et 04 patients ont refusé le traitement) et 28 patients étaient non protocolaires (24 patients étaient âgés de plus de 65 ans ayant reçu le protocole VAD et 04 patients étaient âgés moins de 65 ans ayant reçu le protocole MP).

Les patients protocolaires sont les patients âgés de moins de 65 ans mis sous protocole VAD et les patients âgés de plus de 65 ans mis sous protocole MP.

Différents protocoles ont été instaurés (**Annexe 4**) :

Le protocole VAD (Vincristine+Adriamycine+Dexaméthasone) chez 83 patients ≤ 65 ans et le protocole MP (Melphalan + Prednisone) chez 88 patients > 65 ans. Dix-huit (18) patients ont été mis sous Bortézomib (protocole Veldex= Velcade-Dexaméthasone)

L'autogreffe a été réalisée dans la mesure des possibilités du service à l'EHU d'Oran (Pr Bekadja MA) Chez les patients ayant reçu les protocoles VAD ou Veldex en RP, TBRP ou RC. Dix-neuf (19) patients ont été autogreffés dont 17 patients sous VAD et 02 patients sous Veldex.

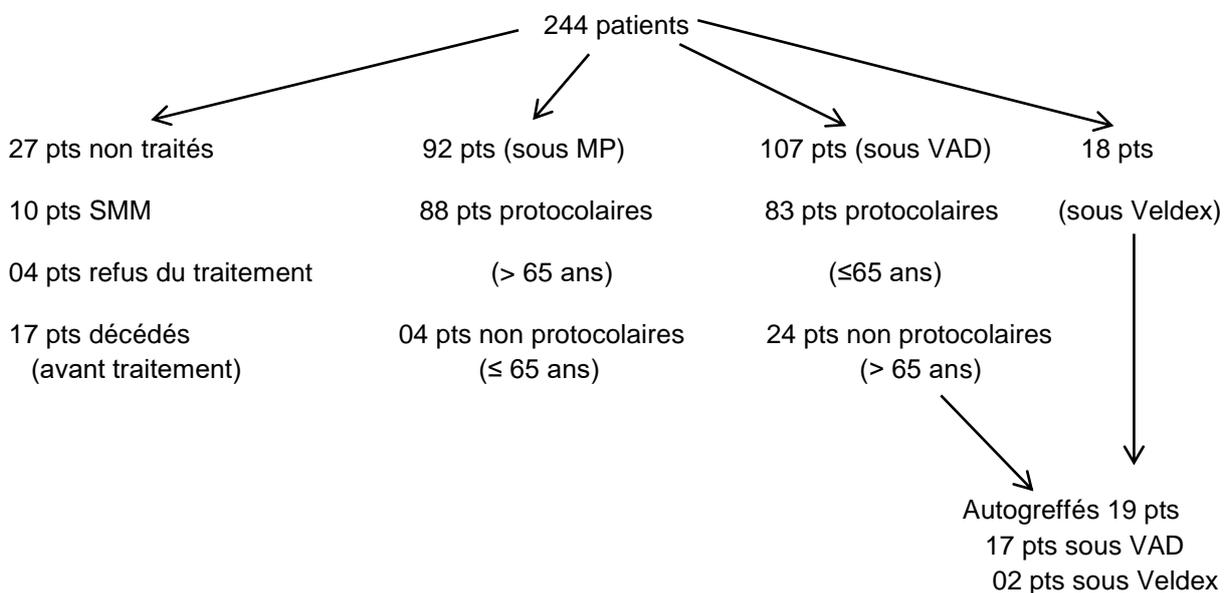


Figure 9: Statut des patients selon la conduite et le protocole thérapeutique

Lors de la 1ere cure la dose du melphalan a été réajustée (réduction de 25% de la dose initiale) chez les patients avec insuffisance rénale mis sous protocole MP.

Le protocole VAD a été débuté le 16 mai 2009, le protocole MP le 14 mai 2009 et le protocole Veldex le 19 mai 2011. La première autogreffe a été réalisée le 15 juillet 2010.

Un traitement symptomatique (Tableau XIV) à base d'antalgiques et d'ATB a été administré chez 84 patients. Cent (100) patients ont bénéficié de perfusions de biphosphonates et 32 patients de traitement par EPO. Douze (12) patients ont reçu du facteur de croissance hématopoïétique granulocytaire (G-CSF).

Une transfusion sanguine était indiquée et faite chez 69 patients. Quatorze (14) malades ont été dialysés, 05 patients ont reçu une radiothérapie palliative et 12 malades ont été opérés (10 cas de laminectomie et 02 cas d'ostéosynthèse).

Type de traitement	Nombre de patients (n=189)	Pourcentage
Antalgiques	84	44%
Antibiotiques	84	44%
Biphosphonates	100	53%
Dialyse	14	7%
Radiothérapie	05	3%
Chirurgie	12	6%
Transfusion sanguine	69	36%
Erythropoïétine	32	17%
G-CSF	12	6%

Tableau XIV: Le traitement symptomatique

La surveillance au cours du traitement est basée sur :

- ❖ Un contrôle clinique pour guetter tout signe d'infection ou des effets secondaires précoces dus au traitement et déterminer l'évolution clinique.
- ❖ Un hémogramme est fait à chaque contrôle si nécessaire, selon la sensibilité de chaque patient.

L'évaluation est faite à la fin de la chimiothérapie, selon le protocole administré : après 04 cures pour les protocoles VAD ou Veldex et après 06 cures pour le protocole MP.

Cette évaluation comporte un examen clinique complet, une électrophorèse des protéines sériques et urinaires avec immunofixation +/- un rapport des chaînes légères libres sériques, un hémogramme, un bilan rénal, un bilan phosphocalcique et +/- un frottis médullaire.

Au terme de l'évaluation sont définies les réponses thérapeutiques selon les critères de L'IMWG 2006 (**Annexe 5**).

Les patients dits évaluable sont les patients qui ont reçu au moins 06 cures de MP ou 04 cures de VAD ou de Veldex.

Les patients dits non évaluable sont les patients décédés précocement suite à une cause hématologique ou extra-hématologique avant d'avoir reçu au moins 06 cures de MP ou 04 cures de VAD ou de Veldex.

Les patients ayant reçu les protocoles VAD ou Veldex et qui étaient en RC, TBRP ou RP étaient proposés pour une autogreffe de CSH au niveau du centre de thérapie cellulaire de l'EHU d'Oran.

A la fin du traitement, la surveillance a pour but d'apprécier la durée de la réponse et de détecter une éventuelle rechute (chez les patients en RC et TBRP) ou une progression (chez les patients en RP et maladie stable). Les patients en échec sont mis sous un autre protocole thérapeutique.

La survie sans événement (EFS) : est définie comme le temps entre l'inclusion et la survenue d'une première progression documentée de la maladie, d'une rechute ou d'un décès quelle qu'en soit la cause.

La survie globale (OS) : est définie comme le temps entre l'inclusion et le décès quelle qu'en soit la cause ou la date de la dernière consultation du patient.

I.4- Etude statistique

Utilisation du logiciel SPSS 23 pour :

-Les courbes de survie selon Kaplan-Meier.

-Les courbes de survie ont été comparées en utilisant le test du log-Rank.

Une valeur de $p < 0.05$ avec intervalle de confiance à 95 % a été considérée comme statistiquement significative.

-La comparaison des moyennes et pourcentages ; test du χ^2 avec correction des Yates pour les petits effectifs

II- Résultats

II.1 Caractéristiques des patients

II.1.1 Caractéristiques épidémiologiques des patients

L'étude a porté sur 244 patients.

Ils se répartissent en 111 hommes et 133 femmes, sex ratio= 0.83 (**Figure 10**).

L'âge moyen au diagnostic est de 64 ans (35-92) (**Figure 11**) :

- ≤ 65 ans = 118

- > 65 ans = 126

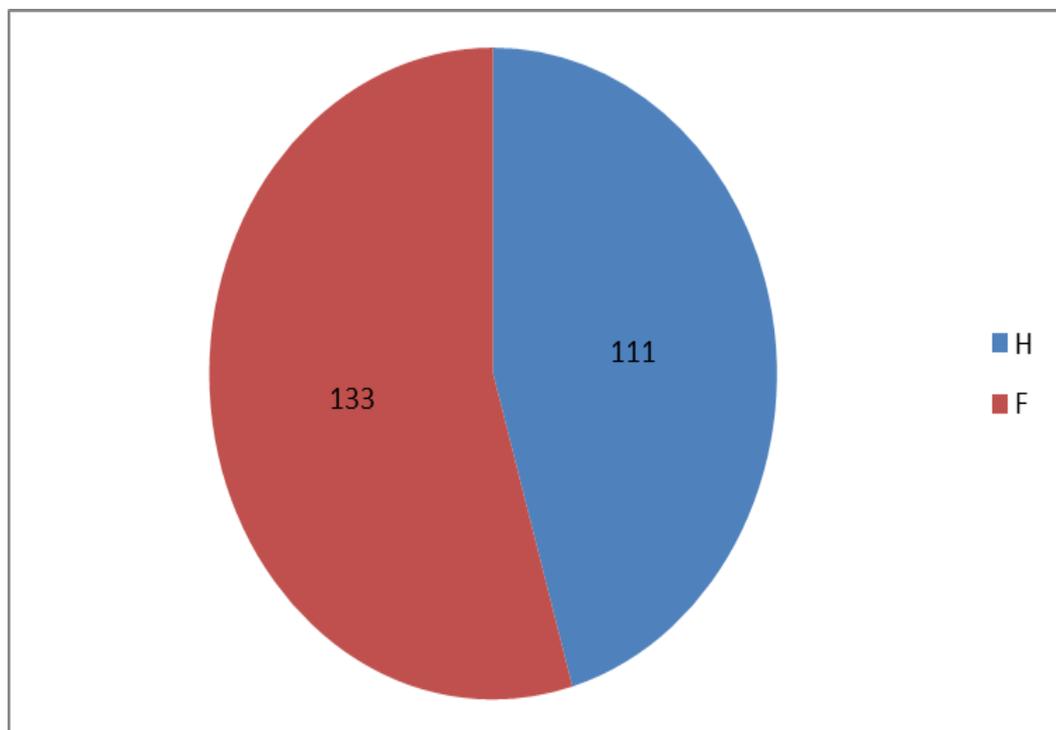


Figure 10 : Répartition des patients (n=244) selon le sexe

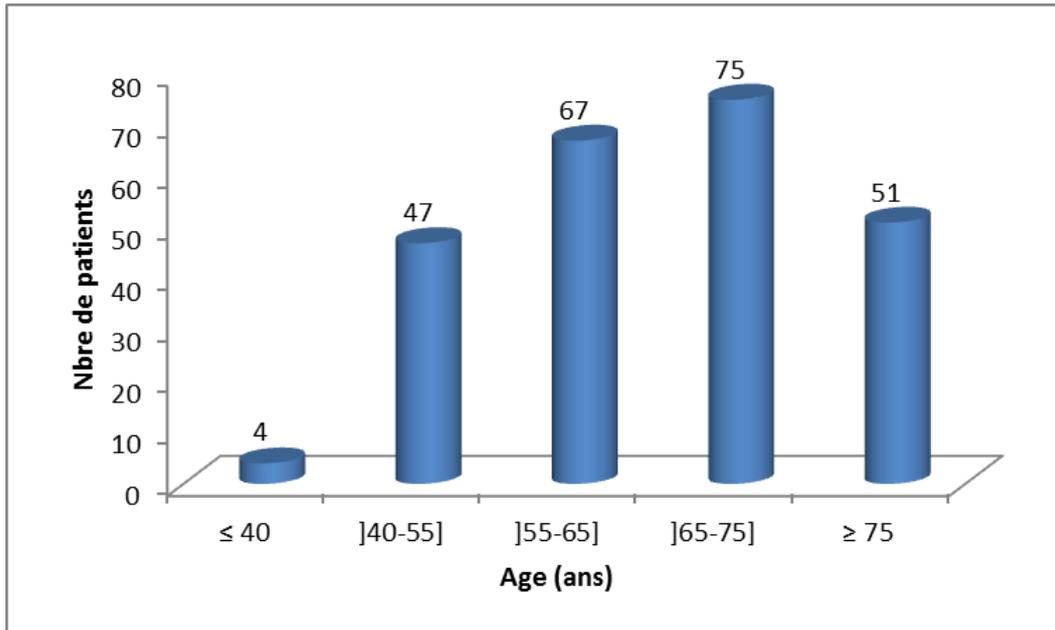


Figure 11 : Répartition des patients (n=244) selon l'âge au diagnostic

Plus d'un tiers des patients (36%) était originaire de Blida (**Figure 12**)

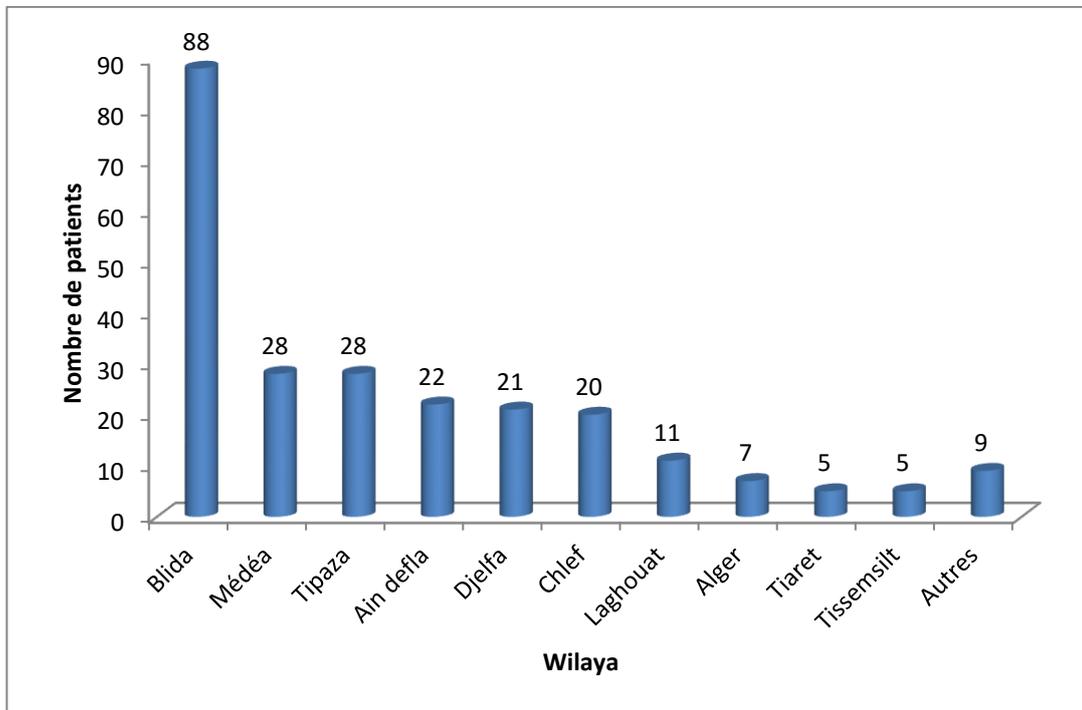


Figure 12 : Répartition des patients (n=244) selon l'origine géographique

Le délai diagnostique moyen est de 5 mois (1-36) (**Tableau XV**)

Délai diagnostique (mois)	Nombre de patients (n=244)	Pourcentage de patients
[0-3]	122	50%
]3-6]	67	27%
]6-12]	44	18%
>12	11	5%
Moyenne	5	
Limites	1-36	

Tableau XV : Caractéristiques épidémiologiques des patients.

II.1.2 Caractéristiques cliniques des patients (**Tableau XVI**)

Toutes les caractéristiques cliniques sont indiquées ci-dessous (**Tableau XVI**)

Paramètre	Nombre de patients (n=244)	Pourcentage de patients
Motif de consultation		
Douleurs osseuses	150	62%
Anémie	45	18%
Complications	37	15%
Plasmocytomes	10	04%
Fortuit	02	01%
Tableau Clinique		
ECOG 0	48	20%
ECOG I	86	35%
ECOG II	39	16%
ECOG III	28	11%
ECOG IV	43	18%
Douleurs osseuses isolées	46	19%
Anémie	23	10%
Douleurs osseuses & Anémie	116	48%
DO & Troubles neurologiques	15	06%
DO & Anémie & Troubles neurologiques	33	13%
Anémie & Troubles neurologiques	03	1.4%
Troubles neurologiques	04	1.6%
Complications après diagnostic		
Infections	44	18%
Pulmonaires	13	30%
Urinaires	19	43%
Autres	12	27%
Fractures pathologiques	19	08%
Compression médullaire	10	04%
Acrosyndrome	01	<1%

Tableau XVI : Données cliniques des patients (n=244).

II.1.3 Caractéristiques paracliniques

II.1.3.1 caractéristiques biologiques (Tableau XVII)

Tous les patients ont bénéficié d'un hémogramme + frottis sanguin et d'un myélogramme.

Le taux moyen de l'hémoglobine était de 9 g/l (3.9-15.5).

Une thrombopénie a été retrouvée chez 18 patients avec un taux moyen de plaquettes de 60000 elts/ μ l (29000-86000).

L'infiltration plasmocytaire médullaire variait de 3 à 100% avec une moyenne de 40%. Une PBO a été faite chez 10 malades. Une hypercalcémie majeure (>120 mg/l) est notée dans 12% des cas (n=30).

Un dosage de l'albumine sérique a été effectué chez tous les malades. Cent-quatre-vingt-seize (196) patients ont eu un dosage de la β 2 μ globuline et 214 patients celui de la CRP. Les valeurs seuils utilisées sont respectivement pour l'albumine sérique, la β 2 μ globuline sérique, la CRP sérique et le taux sérique de LDH : 35 g/l, 3.5 mg/l, 6 mg/l et 430 UI/l. Parmi les patients ayant un taux sérique de β 2 μ globuline \geq 5.5mg/l, 35 cas étaient en insuffisance rénale (créatinémie \geq 20 mg/l) (Tableau XVII)

Paramètre au diagnostic	Nombre de patients	Moyenne	Résultats Limites	Distribution	Nombre de patients	Pourcentage de patients
Infiltration plasmocytaire médullaire (%)	244	40%	3-100	<10 [10-60[\geq 60	10 179 55	4% 73% 23%
Hb g/dl	244	9	3.9-15.5	<8.5 [8.5-10[\geq 10	115 35 94	47% 14% 39%
Créatinémie mg/l	244	19	6-130	< 20 \geq 20	191 53	78% 22%
Calcémie mg/l	241	99	65-166	<120 \geq 120	211 30	88% 12%
Albumine g/l	244	35	10-58	< 35 \geq 35	117 127	48% 52%
β 2 microglobuline mg/l	196	11	1.39-68.1	<3.5 \geq 3.5	47 149	24% 76%
CRP mg/l	214	15	3-160	< 6 \geq 6	83 131	39% 61%
LDH UI/l	231	358	80-2144	< 430 \geq 430	177 54	77% 23%

Tableau XVII : Données biologiques des patients (n=244) au diagnostic.

II.1.3.2 caractéristiques radiologiques

Le bilan radiologique montrait la présence des lésions osseuses chez 221 patients et leur absence chez 13 patients. Il n'a pu être réalisé chez 10 malades classés tous en stade III selon Salmon & Durie à cause de la présence d'un critère du stade III (08 cas d'anémie sévère et 02 cas de taux élevé de protéine monoclonale). Par ailleurs, le bilan radiologique a montré la présence de 34 cas de tumeurs plasmocytaires, 16 cas de fractures pathologiques et 10 cas d'épidurite.

II.1.3.3 Caractéristiques immunologiques (Tableau XVIII)

Une électrophorèse des protéines sériques (EDP) a été réalisée chez 241 patients. Un pic en gamma a été retrouvé chez 168 patients (70%), un pic en beta chez 61 patients (25%) et un pic en α_2 chez 02 patients. Une absence du composant monoclonal a été noté chez 10 patients (6%) dont 02 cas non sécrétants et 08 cas en hypogammaglobulinémie.

Une immunofixation a été réalisée chez 236 patients (Tableau XVIII). L'isotype de la protéine sérique IgG Kappa était retrouvé chez 83 patients (35%). Le MM à chaînes légères était présent chez 32 patients (14%). Un cas de MM biclonal et 02 cas de MM non sécrétant ont été retrouvés.

Une recherche de protéinurie de Bence-Jones a été effectuée chez 109 malades (négative dans 34% des cas et positive dans 66% des cas) (Tableau XVIII)

Pic monoclonal	Nombre de patients	Pourcentage des patients
Pic en gamma	168	70%
Pic en βeta	61	25%
Pic en α_2	02	<1%
Absence de composant monoclonal	10	4%
Total	241	100%

	IgG	IgA	IgD	Chaines légères	Biclonal	Non sécrétant	Non précisé
Kappa	83	40	/	15	/	/	/
Lambda	52	25	01	17	/	/	/
Total	135	65	1	32	01	02	05
Total	236						05

Protéinurie de Bence-Jones	Nombre de patients	Pourcentage de patients	Total
positive	72	66%	/
Kappa	41	57%	72 (100%)
Lambda	31	43%	
Négative	37	34%	/
Total	109	100%	/

Tableau XVIII : Données immunologiques des patients.

II.1.3.4 Caractéristiques cytogénétiques

L'étude cytogénétique a été réalisée chez 96 patients. On dénombre :

- 41 cas sans anomalies chromosomiques (%).
- 55 cas avec anomalies chromosomiques (%).

Répartition des anomalies chromosomiques (Tableau XIX et Figure 13)

- La del 13/ Monosomie 13 : 15 cas (11 cas de del13q14 et 04 cas de monosomie 13).

Elle est retrouvée isolée dans 07 cas et associée dans 08 cas : à la monosomie 14 (02 cas), à la t(11 ;14) (02 cas), à un réarrangement IgH (02 cas), à une hyperdiploïdie (01 cas), à une monosomie 14 + monosomie 4 + hyperdiploïdie (01 cas).

- La del P53 : 12 cas (monosomies 17 incluses).

Elle est retrouvée isolée dans 01 cas et associée dans 11 cas : à la del 13 (04 cas : 02 cas de del 13q14 et 02 cas de monosomie 13), à la t(4 ;14) (01 cas), à la t(11 ;14) (01 cas), à un réarrangement IgH (01 cas), à une del 13 + hyperdiploïdie (02 cas), à une del 13 + hyperdiploïdie + t(11 ;14) (01 cas), à une monosomie 4 + monosomie 14 + réarrangement IgH (01 cas).

- La t(4;14) est retrouvée dans 07 cas toutes associées : à une del 13 (04 cas), à une hyperdiploïdie (02 cas), à un réarrangement IgH + hyperdiploïdie (01 cas).
- Les réarrangements IgH autres que t(4 ;14) sont retrouvés dans 04 cas.
- Hyperdiploïdie est retrouvées dans 13 cas.
- Autres anomalies :
 1. la monosomie 14 (02 cas) : 01 cas isolé et 01 cas associé à une hyperdiploïdie.
 2. Une duplication P 53 retrouvée dans 01 cas
 3. Une duplication x3 (4p) retrouvée dans 01 cas
- .Aucune anomalie

Type d'anomalie	Anomalie isolée	Anomalie associée		Total (%)
Del 13q14 Monosomie 13	07	08	-monosomie 14 (2) -t(11;14) (2) -réarrangement IgH (2) -hyperdiploïdie (1) -triple association (1) monosomie 14+monosomie 4+ hyperdiploïdie	15 (16%)
Délétion P53	01	11	-del 13q14(2) -monosomie 13(2) -t(4;14) (1) -t(11;14) (1) -réarrangement IgH (1) -del 13 + hyperdiploïdie (2) -triple association (2) del 13+hyperdiploïdie+t(11;14) monosomie 4+monosomie 14+réarrangement IgH	12 (12.5%)
t(4;14)	/	07	-del 13 (4) -hyperdiploïdie (2) -réarrangement IgH + hyperdiploïdie (1).	07 (7%)
Réarrangement IgH autres que la t(4;14)	04	/		04 (4%)
Hyperdiploïdie	13	/		13 (13.5%)
Autres anomalies	03 monosomie 14 (1) dup P 53 (1) dup x3 (4p) (1)	01	-monosomie 14+hyperdiploïdie.	04 (4%)
Absence d'anomalies	/	/		41 (43%)
Total				96

Tableau XIX : Répartition des anomalies chromosomiques

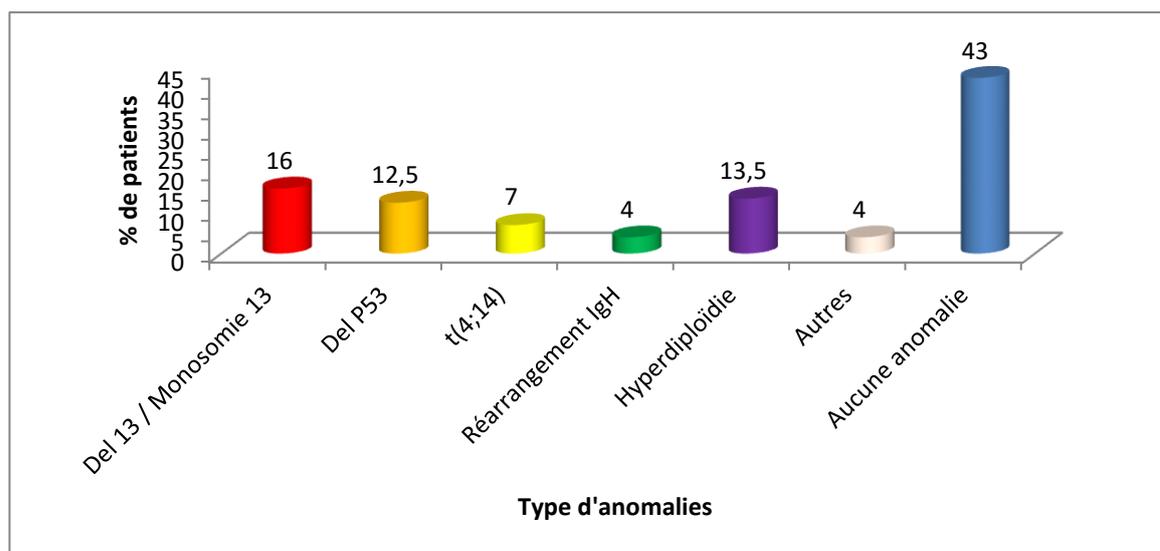


Figure 13 : Répartition des anomalies chromosomiques

II.1.4 Classement des patients

Les patients ont été classés selon la classification de Salmon Durie, le score ISS et le score R-ISS.

II.1.4.1 Classement selon les critères de Salmon & Durie

Selon la classification de Salmon & Durie, les patients ont été répartis comme suit :
(Tableau XX et Figure 14)

Stade	Nombre de patients	Pourcentage des patients
IA	10	4%
IIA	27	11%
IIB	02	1%
IIIA	154	63%
IIIB	51	21%
Total	244	100%

Tableau XX : Classification des patients selon Salmon & Durie

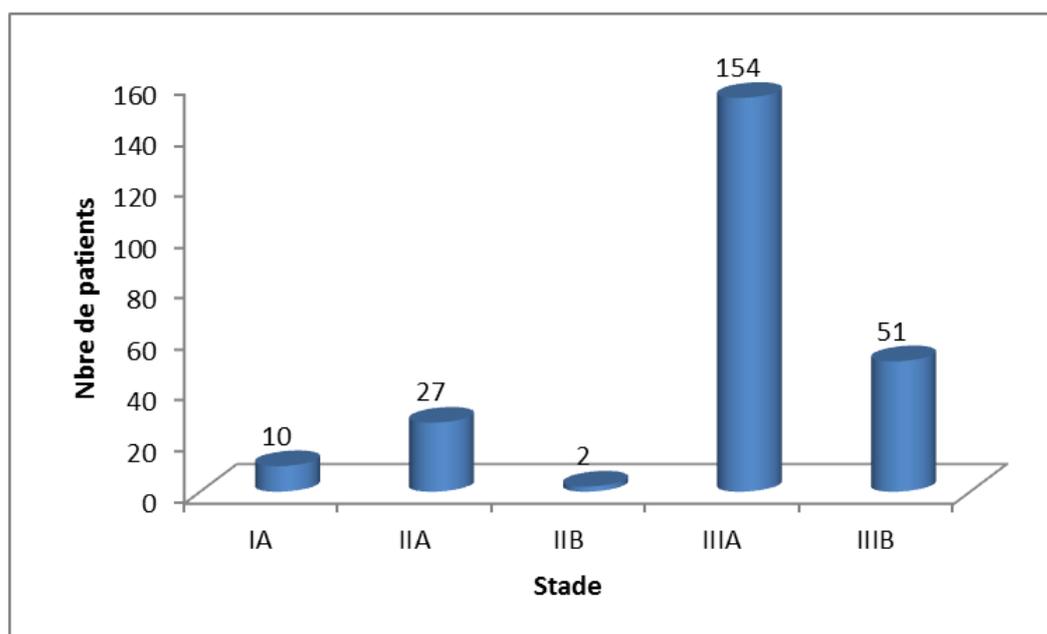


Figure14 : Classification des patients (n=244) selon Salmon & Durie

II.1.4.2 Classement selon le score ISS

Le score ISS a été appliqué chez 196 patients (**Tableau XXI et Figure 15**). Parmi eux 156 patients étaient protocolaires.

Une insuffisance rénale était présente chez 35 patients classés en score III.

ISS	Nombre de patients	Pourcentage des patients
I	30	15%
II	59	30%
III	107	55%
Total	196	100%

Tableau XXI : Classement des patients selon le score ISS

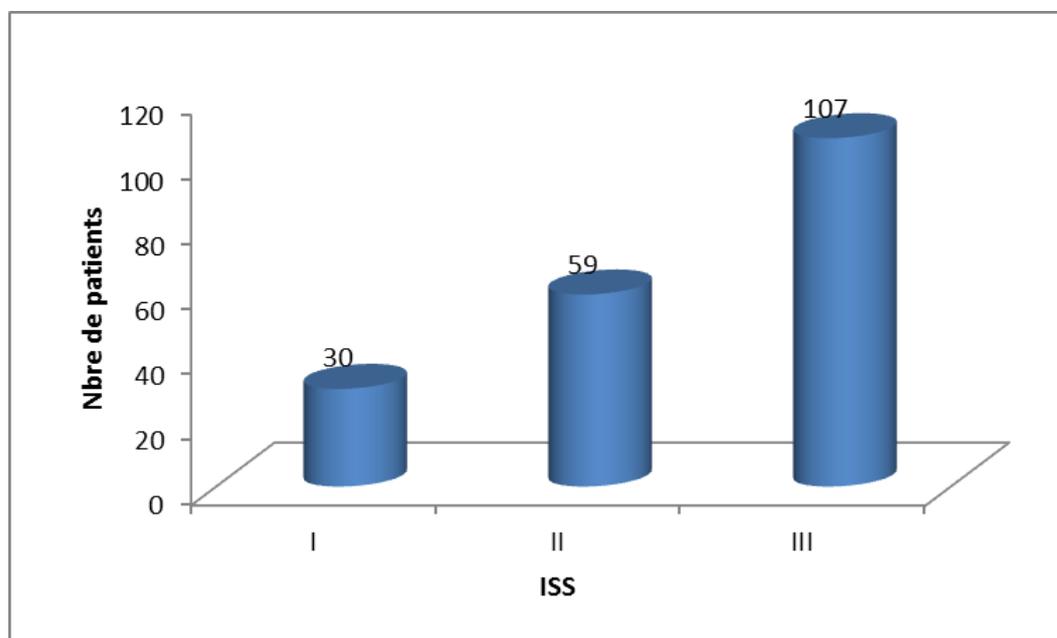


Figure 15 : Classement des patients selon le score ISS

II.1.4.3 Classement selon le score R-ISS

Le score R-ISS a été appliqué chez 140 patients (**Tableau XXII et Figure 16**). Parmi eux 114 patients étaient protocolaires

Parmi les patients classés en score II : 09 cas d'ISS I (01 cas d'anomalies CG défavorables et 08 cas de taux de LDH élevés) et 28 cas d'ISS III (absence d'anomalies CG défavorables et taux de LDH normal)

Une insuffisance rénale était présente chez 08 patients classés en score II et 16 patients classés en score III.

R-ISS	Nombre de patients	Pourcentage des patients
I	07	5%
II	94	67%
III	39	28%
Total	140	100%

Tableau XXII : Classement des patients selon le score R-ISS

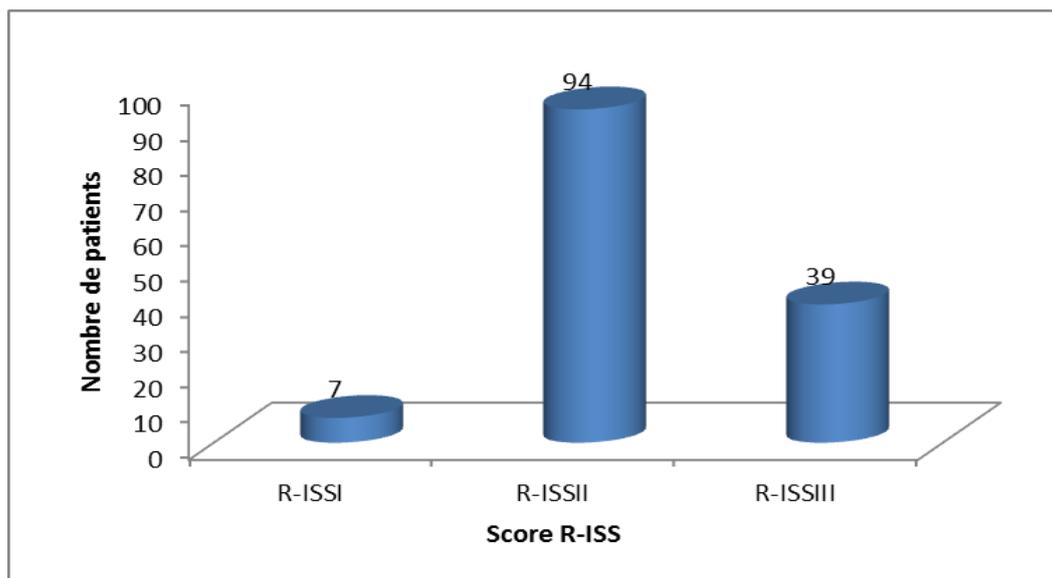


Figure 16 : Classement des patients selon le score R-ISS

II-2 Résultats du traitement

II.2.1 Résultats globaux

L'évaluation thérapeutique s'est faite selon les critères de l'IMWG 2006

Sur les 244 patients inclus dans cette étude, 189 patients étaient protocolaires :

- 88 (47%) patients sous MP.
- 83 (44%) patients sous VAD.
- 18 (9%) patients sous Veldex.

Parmi eux, 133 cas (70%) étaient évaluables et 56 (30%) étaient non évaluables (décédés précocement).

Les taux de réponse étaient comme suit :

- RC 05 cas
- TBRP 21 cas
- RP 63 cas.

La réponse globale (RC+TBRP+RP) était de 67% (89 cas)

Le taux d'échec était de 33% (44 cas) : 35 patients étaient stables et 09 patients ont progressé.

Protocole/ Réponse thérapeutique	MP (%)	VAD (%)	Veldex (%)	Total	Total (%)
RC	/	04	01	5	4%
TBRP	09	07	05	21	16%
RP	29	29	05	63	47%
RG	38 (12%)	40 (<1%)	11 (47%)	89	67%
Echec	12	28	04	44	33%
Non évaluables	38	15	03	56	30%
Total	88	83	18	189	100%

Tableau XXIII: La réponse thérapeutique

❖ La réponse thérapeutique selon la classification de Salmon & Durie (n=189)

Score/ Réponse thérapeutique	IIA (%)	IIB (%)	IIIA (%)	IIIB (%)	Total I	Total (%)
RC	02	/	03	/	05	
TBRP	04	01	13	03	21	
RP	10	/	47	06	63	
RG	16 (12%)	01 (<1%)	63 (47%)	09(7%)	89	67%
Echec	06	/	29	09	44	33%
Non évaluables	01	/	34	21	56	30%
Total	23	01	126	39	189	100%

Tableau XXIV: Réponse thérapeutique par rapport à la classification de Salmon & Durie

❖ La réponse thérapeutique selon le score ISS (n=156)

Score/ Réponse thérapeutique	I (%)	II (%)	III (%)	Total (%)
RC	03	02	/	05
TBRP	/	07	10	17
RP	14	16	27	47
RG	17 (14%)	25 (21%)	37 (31%)	79 (66%)
Echec	05	13	22	40 (34%)
Non évaluables	/	05	32	37 (24%)
Total	22	43	91	156

Tableau XXV: Réponse thérapeutique par rapport au score ISS

❖ **La réponse thérapeutique selon le score R-ISS (n=114)**

Score/ Réponse thérapeutique	I (%)	II (%)	III (%)	Total (%)
RC	02	02	/	04
TBRP	/	10	04	14
RP	02	31	11	44
RG	04 (4%)	43 (48%)	15 (17%)	62 (69%)
Echec	01	17	10	28 (42%)
Non évaluables	/	13	11	24 (21%)
Total	05	73	36	114

Tableau XXVI : Réponse thérapeutique par rapport au score R-ISS

Pour les patients non évaluables

Il s'agit de 56 patients non évaluables pour cause de décès précoce. Vingt-sept (27) cas sont décédés suite à une infection pulmonaire, 23 cas suite à une toxicité du traitement ; 01 cas a transformé (leucémie à plasmocytes) et 05 autres cas sont décédés suite à une cause extra-hématologique (AVC ischémique, insuffisance cardiaque (2 cas), hémorragie cérébrale, au cours de la dialyse).

II.2.2 Groupe des patients traités par le protocole MP

II.2.2.1 Données épidémiologiques

Dans ce groupe, 88 patients ont été inclus répartis en 35 hommes et 53 femmes, sexe ratio : 0.66

L'âge moyen au diagnostic : 75ans (65-91).

Délai diagnostique moyen : 6 mois (1-36).

Le nombre de cures variait entre 1-15 cure avec une moyenne de 7 cures.

II.2.2.2 Données paracliniques (Tableau XVII)

Le taux moyen de l'hémoglobine était de 8.7 g/l (4.2-14.6).

Une thrombopénie a été retrouvée chez 07 patients avec un taux moyen de plaquettes de 62000 elts/ μ l (32000-81000).

L'infiltration plasmocytaire médullaire variait de 8 à 100% avec une moyenne de 41%. Une PBO a été faite chez 02 malades. Une hypercalcémie majeure (>120 mg/l) est notée dans 10% des cas.

Un dosage de l'albumine sérique a été effectué chez tous les malades. Soixante-six (66) patients ont eu un dosage de la β 2 μ globuline et 75 patients celui de la CRP. Parmi les patients ayant un taux sérique de β 2 μ globuline \geq 5.5mg/l, 14 cas étaient en insuffisance rénale (creatinémie \geq 20mg/l) (Tableau XVII).

Paramètre	Nombre de patients	Moyenne	Résultats Limites	Distribution	Nombre de patients	Pourcentage de patients
Infiltration plasmocytaire médullaire (%)	88	41%	8-10	<10 [10-60[\geq 60	2 67 19	2% 76% 22%
Hb g/dl	88	8.7	4.2-14.6	<8.5 [8.5-10[\geq 10	45 16 27	51% 18% 31%
Créatinémie mg/l	88	23	6-1	< 20 \geq 20	64 24	73% 27%
Calcémie mg/l	87	97	65-148	<120 \geq 120	78 09	90% 10%
Albumine g/l	88	34	12-55	< 35 \geq 35	49 39	56% 44%
β 2 microglobuline mg/l	66	14	2.11-68.1	<3.5 \geq 3.5	8 58	12% 88%
CRP mg/l	75	18	3-105	< 6 \geq 6	26 49	35% 65%
LDH UI/l	84	363	80-1810	< 430 \geq 430	63 21	75% 25%

Tableau XXVII : caractéristiques biologiques des patients du groupe MP

Le bilan radiologique montrait la présence des lésions osseuses chez 82 patients et leur absence chez 03 patients.

Il n'a pu être réalisé chez 03 malades classés tous en stade III selon Salmon & Durie à cause de la présence d'un critère du stade III (01 cas d'anémie sévère et 02 cas de taux élevé de protéine monoclonale).

Par ailleurs, le bilan radiologique a montré la présence de 12 cas de tumeurs plasmocytaires, 07 cas de fractures pathologiques et 05 cas d'épidurite.

II.2.2.3 Données cytogénétiques

Répartition des anomalies chromosomiques (Tableau XXVIII et Figure 17)

- La del 13/ Monosomie 13 : 03 cas. Elle est retrouvée isolée dans 01 cas et associée dans 02 cas : à la t(11 ;14) (01 cas), à une hyperdiploïdie (01 cas).
- La del P53 est retrouvée dans 03 cas toutes associées : à la t(11;14) (01 cas), à un réarrangement IgH (01 cas), à une monosomie 4+ monosomie 14 + réarrangement IgH (01 cas).
- La t(4;14) est retrouvée dans 04 cas toutes associées : à une del 13 (03 cas), à une hyperdiploïdie + réarrangement IgH (01 cas).
- Hyperdiploïdie est retrouvée dans 07 cas.
- Autres anomalies :
 - La monosomie 14 retrouvée dans 01 cas
 - Une duplication P 53 retrouvée dans 01 cas
- Aucune anomalie 14 cas

Type d'anomalie	Anomalie isolée	Anomalie associée		Total (%)
Del 13q14 Monosomie 13	01	02	-t(11;14) (1) -hyperdiploïdie (1)	03 (9%)
Délétion P53	/	03	-t(11;14) (1) -réarrangement IgH (1) -triple association (1) monosomie 4+monosomie 14+réarrangement IgH	03 (9%)
t(4;14)	/	04	-del 13 (3) -réarrangement IgH + hyperdiploïdie (1).	04 (12%)
Hyperdiploïdie	07	/		07 (21%)
Autres anomalies	02 monosomie 14 (1) dup P 53 (1)	/		02 (6%)
Absence d'anomalies	/	/		14 (41%)
Total	10	09		33

Tableau XXVIII : Répartition des anomalies chromosomiques dans le groupe MP

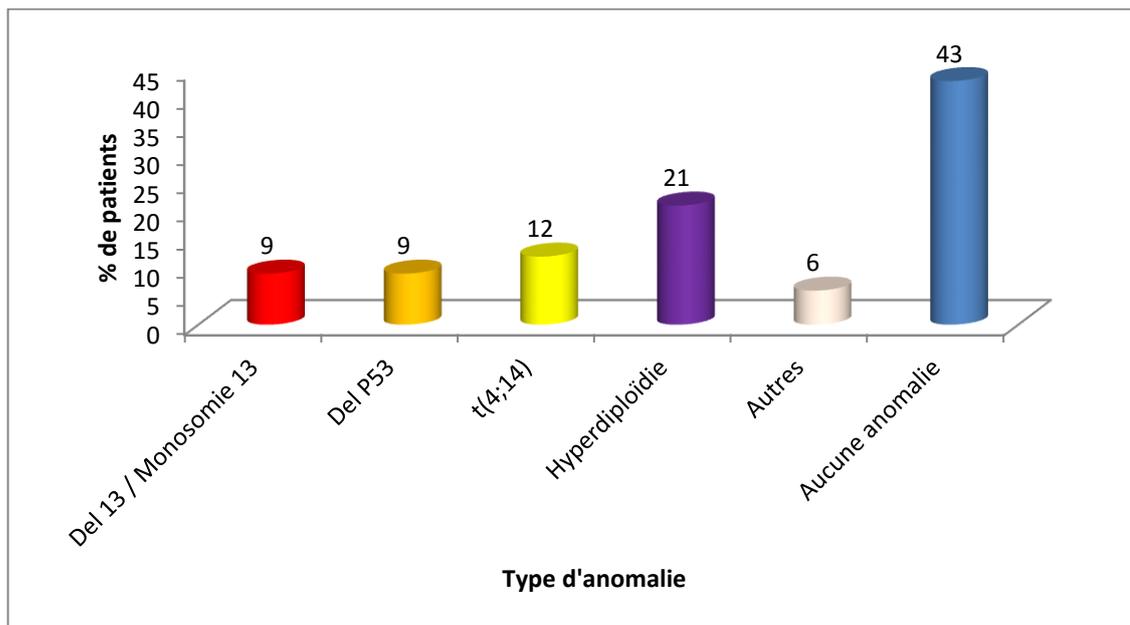


Figure 17 : Répartition des anomalies chromosomiques dans le groupe MP

II.2.2.4 Classements des patients

❖ Selon Salmon & Durie

Les patients ont été répartis comme suit (**Tableau XXIX et Figure 18**) :

IIA : 14 cas IIB : 01cas IIIA : 50 cas IIIB : 23 cas.

Stade	Nombre de patients	Pourcentage des patients
IIA	14	16%
IIB	01	01%
IIIA	50	57%
IIIB	23	26%
Total	88	100%

Tableau XXIX: Classification de Salmon & Durie des patients du groupe MP

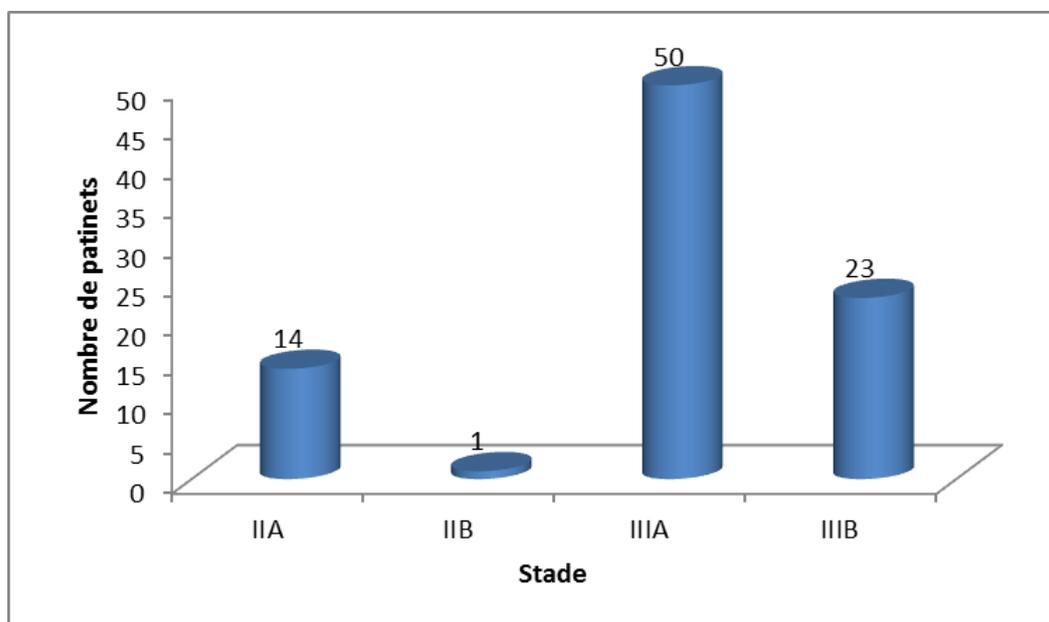


Figure 18 : Classification de Salmon & Durie des patients du groupe MP

❖ Le score ISS

Le score ISS a été appliqué chez 66 patients (**Tableau XXX et Figure 19**).
Quatorze patients classés en stade III selon le score ISS présentaient une insuffisance rénale

ISS	Nombre des patients	Pourcentage des patients
I	04	6%
II	16	24%
III	46	70%
Total	66	100%

Tableau XXX : le score ISS des patients du groupe MP

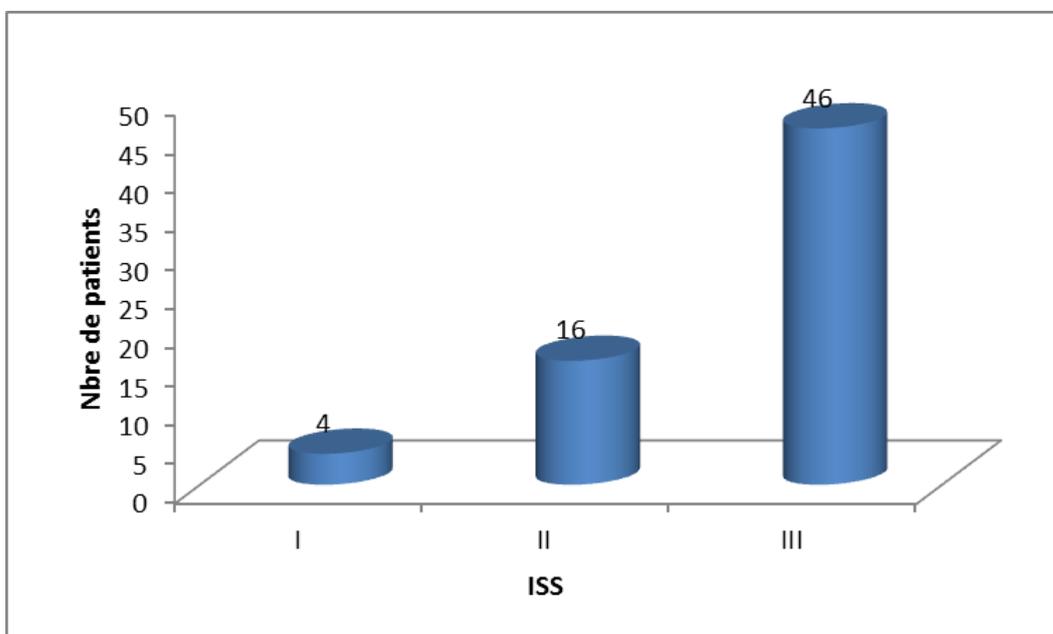


Figure 19 : le score ISS des patients du groupe MP

❖ Le score R-ISS

a été appliqué chez 45 patients (**Tableau XXXI et Figure 20**).

Parmi les patients classés R-ISS II : 02 cas d'ISS I (02 cas de taux de LDH élevés) et 12 cas d'ISS III (absence d'anomalies CG défavorables et taux de LDH normal).

Une insuffisance rénale était présente chez 03 patients classés en score II et chez 07 patients en score III.

Score	Nombre des patients	Pourcentage des patients
I	/	/
II	30	67%
III	15	33%
Total	45	100

Tableau XXXI : Le score R-ISS des patients du groupe MP

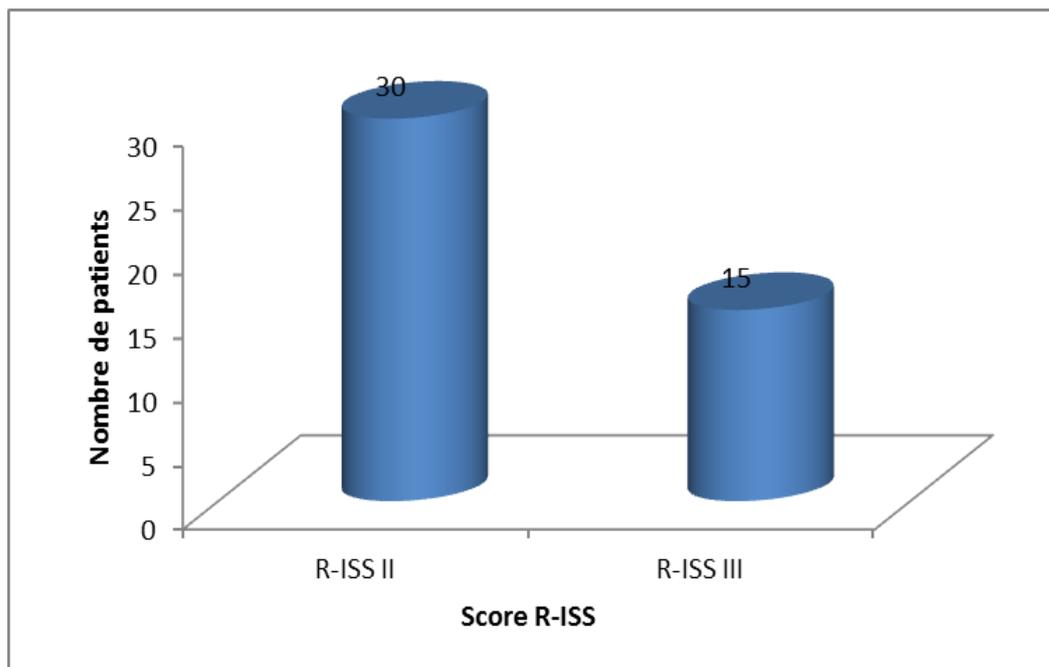


Figure 20 : Le score R-ISS des patients du groupe MP

II.2.2.5 Les complications liées au traitement MP

Soixante patients ont présenté des complications extra-hématologiques liées au traitement. Elles étaient essentiellement infectieuses (62.5%), majoritairement pulmonaire (44%) (Tableau XXXII).

Complication	Nombre de patients	Pourcentage des patients
Infections	55	62.5%
Pulmonaires	24	44%
Urinaires	12	22%
Digestives	10	18%
Fongiques	07	12%
Zona	02	4%
Diabète	02	3%
Thrombose veineuse profonde	02	3%

Tableau XXXII : Les complications extra-hématologiques liées au traitement par MP

Une neutropénie a été observée dans 20 cas et une thrombopénie dans 16 cas (Tableau XXXIII).

Complication	Grade I	Grade II	Grade III	Grade IV	Total	Pourcentage
Neutropénie	/	06	08	06	20	40%
Anémie	/	01	06	07	14	28%
Thrombopénie	01	02	08	05	16	32%

Tableau XXXIII: Les complications hématologiques liées au traitement par MP

II.2.2.6 La réponse thérapeutique (Tableau XXXIV)

L'évaluation des patients selon les critères de l'IMWG retrouve (Tableau XXXIV) :

- Une TBRP chez 09 patients
- Une RP chez 29 patients
- Un échec chez 12 patients

La réponse globale (TBRP+RP) était de 76%.

Protocole/ Réponse thérapeutique	Nombre des patients	Pourcentage des patients
TBRP	09	18%
RP	29	58%
RG	38	76%
Echec	12	24%
Non évaluables	38	43%
Total	88	100%

Tableau XXXIV : Réponse thérapeutique du groupe MP

II.2.2.7 Devenir des patients sous MP

- Sur les 09 cas de TBRP :

Deux (02) cas sont vivants dont un cas en rechute

Sept (07) cas sont décédés : 03 cas suite à une rechute et 04 cas suite à une infection pulmonaire.

- Sur les 29 cas de RP :

Six (06) cas sont vivants dont 02 cas en rechute biologique.

Vingt-trois (23) cas sont décédés : 13 cas suite à une rechute, 08 cas suite à une infection pulmonaire et 02 cas suite à une cause extra-hématologique (OAP, AVC hémorragique).

➤ Sur les 12 cas d'échecs :

Deux (2) cas en progression sont décédés (infection pulmonaire, transformation en leucémie à plasmocytes).

Dix (10) cas stables: 02 cas sont vivants et 08 cas sont décédés : 04 cas suite à une infection pulmonaire, 01cas suite à une toxicité au traitement et 03 cas suite à une cause extra hématologique (OAP, Insuffisance cardiaque, hémorragie digestive).

Pour les patients non évaluables

Il s'agit de 38 patients dont le nombre de cures ne dépassait pas 6 cures pour cause de décès précoce. Dix-neuf (19) cas sont décédés suite à une infection pulmonaire, 16 cas suite à une toxicité du traitement ; 1 cas a transformé en leucémie à plasmocytes et 2 autres cas sont décédés suite à une cause extra-hématologique (AVC ischémique, insuffisance cardiaque).

II.2.3 Groupe des patients traités par le protocole VAD

II.2.3.1 Données épidémiologiques

Dans ce groupe, 83 patients ont été inclus, répartis en 43 hommes et 40 femmes, sex ratio= 1.07

L'âge moyen au diagnostic : 55.5 ans (35-65)

Le délai diagnostique était de 4.6 mois (1-18).

Le nombre des cures variait de 04 à 06 cures avec une moyenne de 03 cures

II.2.3.2 Données paracliniques (Tableau XXXV)

Le taux moyen de l'hémoglobine était de 8.77 g/l (3.9-13.2).

L'infiltration plasmocytaire médullaire variait de 3 à 100% avec une moyenne de 41%. Une PBO a été faite chez 04 malades. Une hypercalcémie majeure (>120 mg/l) est notée dans 16% des cas.

Un dosage de l'albumine sérique a été effectué chez tous les malades. Soixante-treize (73) patients ont eu un dosage de la β_2 μglobuline et 77 patients celui de la CRP. Parmi les patients ayant un taux sérique de β_2 μglobuline ≥ 5.5 mg/l, 14 cas étaient en insuffisance rénale (creatinémie ≥ 20 mg/l) (**Tableau XXXV**).

Paramètre	Nombre de patients	Résultats			Nombre de patients	Pourcentage de patients
		Moyenne	Limites	Distribution		
Infiltration plasmocytaire médullaire (%)	83	41	3-100	<10	04	5%
				[10-60[60	60%
				≥60	19	19%
Hb g/dl	83	8.77	3.9-13.2	<8.5	43	52%
				[8.5-10[11	13%
				≥ 10	29	35%
Créatinémie mg/l	83	18.77	6-129	< 20	67	81%
				≥ 20	16	19%
Calcémie mg/l	82	102.3	70-166	< 120	69	83%
				≥ 120	13	17%
Albumine g/l	83	35.8	10-58	< 35	33	40%
				≥ 35	50	60%
β2 microglobuline mg/l	73	10.11	1.39-67.6	< 3.5	18	25%
				≥ 3.5	55	75%
CRP mg/l	77	15	3-160	< 6	27	35%
				≥ 6	50	65%
LDH UI/l	79	361.4	99-2144	< 430	58	73%
				≥ 430	21	27%

Tableau XXXV : Données biologiques des patients du groupe VAD

Le bilan radiologique montrait la présence des lésions osseuses chez 79 patients. Il n'a pu être réalisé chez 04 malades classés tous en stade III selon Salmon & Durie à cause de la présence d'un critère du stade III (04 cas d'anémie sévère).

Par ailleurs, le bilan radiologique a montré la présence de 12 cas de tumeurs plasmocytaires, 05 cas de fractures pathologiques et 03 cas d'épidurites.

II.2.3.3 Données cytogénétiques

Répartition des anomalies chromosomiques (Tableau XXXVI et Figure 21)

- La del 13/ Monosomie 13 : 08 cas, elle est retrouvée isolée dans 05 cas et associée dans 03 cas : à la monosomie 14 (01 cas), à un réarrangement IgH (01 cas), à une monosomie 14 + monosomie 4 + hyperdiploïdie (01 cas).
- La del P53 : 06 cas, elle est retrouvée isolée dans 01 cas et associée dans 05 cas : à la del 13 (02 cas), à une del 13 + hyperdiploïdie (02 cas), à une del 13 + hyperdiploïdie + t(11 ;14) (01 cas).
- La t(4;14) est retrouvée dans 01 cas associée à une hyperdiploïdie (01 cas).
- Les réarrangements IgH autres que t(4 ;14) sont retrouvés dans 02 cas.
- Hyperdiploïdie est retrouvées dans 02 cas.
- Aucune anomalie 20 cas

Type d'anomalie	Anomalie isolée	Anomalie associée		Total (%)
Del 13q14 Monosomie 13	05	03	-monosomie 14 (1) -réarrangement IgH (1) -triple association (1) monosomie 14+monosomie 4+ hyperdiploïdie	08 (21%)
Délétion P53	01	05	-del 13q14(2) -réarrangement IgH (1) -del 13 + hyperdiploïdie (2) -triple association (1) del 13+hyperdiploïdie+t(11 ;14)	06 (15%)
t(4 ;14)	/	01	-hyperdiploïdie (1)	01 (3%)
Réarrangement IgH autres que la t(4 ;14)	02	/		02 (5%)
Hyperdiploïdie	02	/		02 (5%)
Absence d'anomalies	/	/		20 (51%)
Total	10	09		39

Tableau XXXVI: Répartition des anomalies chromosomiques dans le groupe VAD

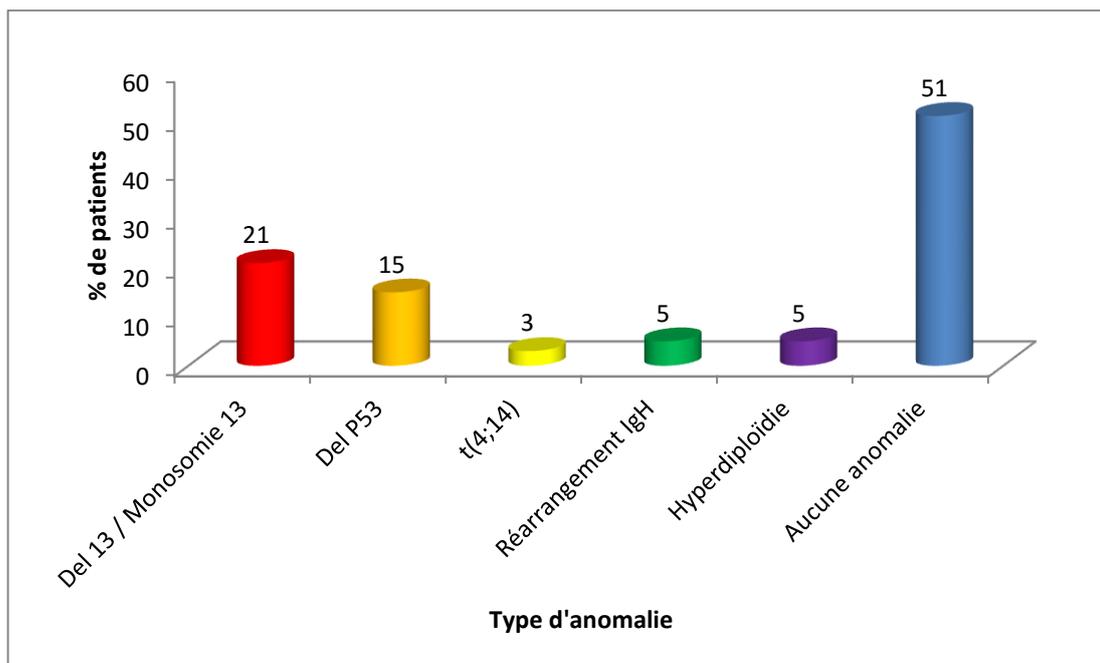


Figure 21 : Répartition des anomalies chromosomiques dans le groupe VAD

II.2.3.4 Classement des patients

❖ Selon Salmon & Durie

les patients ont été répartis comme suit (**Tableau XXXVII et Figure 22**) :

IIA : 06 cas IIIA : 61 cas IIIB : 16 cas.

Stade	Nombre de patients	Pourcentage des patients
IIA	06	7%
IIIA	61	73%
IIIB	16	19%
Total	83	100%

Tableau XXXVII : Classification de Salmon & Durie des patients du groupe VAD

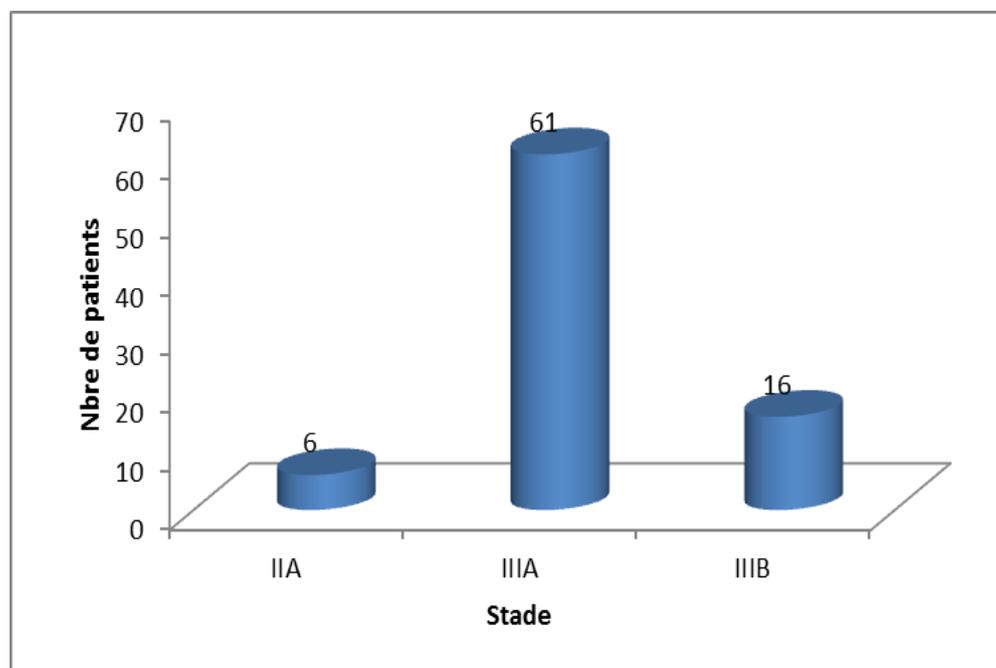


Figure 22: Classification de Salmon & Durie des patients du groupe VAD

❖ Le score ISS

Le score ISS a été appliqué chez 73 patients (**Tableau XXXVIII et Figure 23**).

Une insuffisance rénale était présente chez 14 patients classés en score III.

ISS	Nombre des patients	Pourcentage des patients
I	12	16%
II	23	32%
III	38	52%
Total	73	100%

Tableau XXXVIII : Le score ISS des patients du groupe VAD

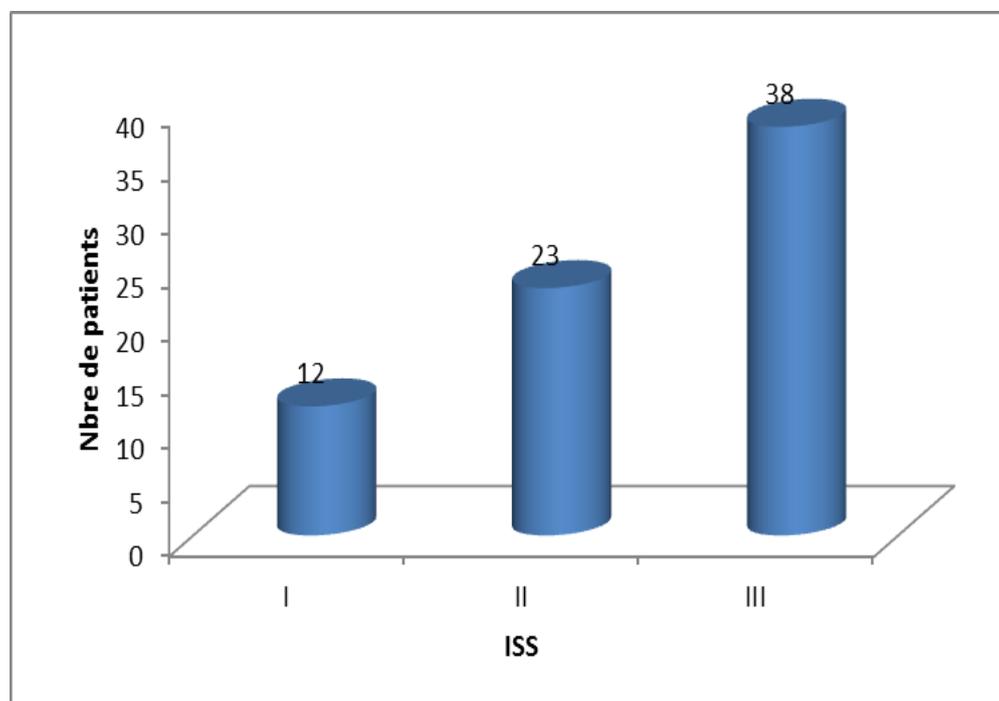


Figure 23: le score ISS des patients du groupe VAD

❖ Le score R-ISS

Le score R-ISS a été appliqué chez 57 patients (**Tableau XXXIX et Figure 24**).

Parmi les patients classés R-ISS II : 05 cas d'ISS I (01 cas d'anomalies CG défavorables et 04 cas de taux de LDH élevés) 10 cas d'ISS III (absence d'anomalies CG défavorables et taux de LDH normal). Une insuffisance rénale était présente chez 02 patients classés en score II et chez 07 patients classés en score III.

Score	Nombre des patients	Pourcentage des patients (%)
I	04	7%
II	38	67%
III	15	26%
Total	57	100%

Tableau XXXIX: Le score R-ISS des patients du groupe VAD

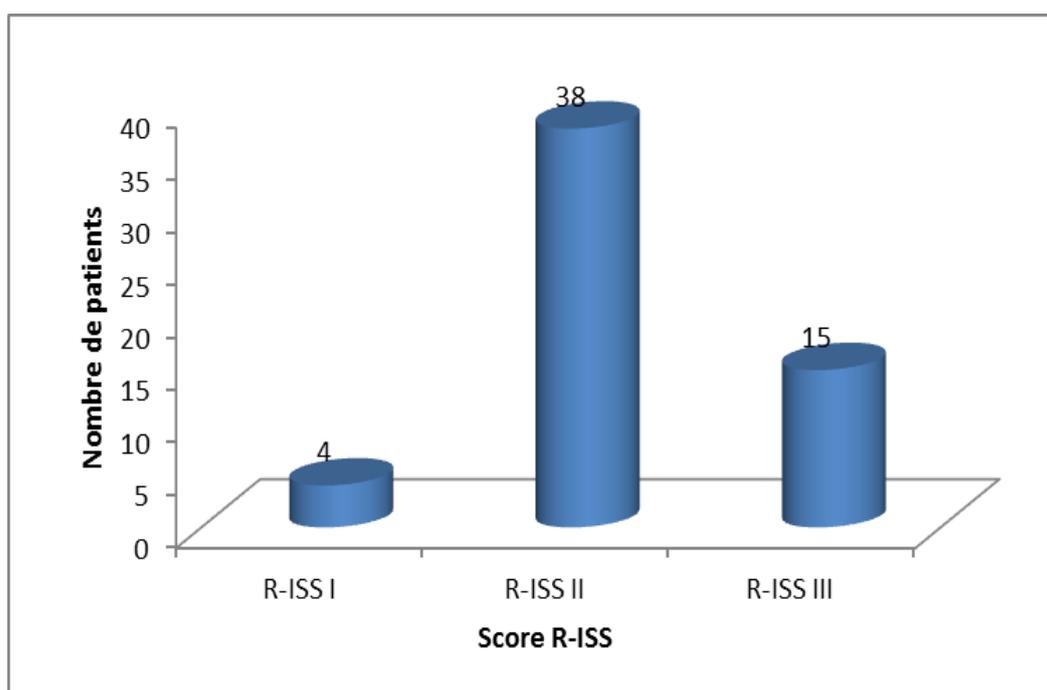


Figure 24 : Le score R-ISS des patients du groupe VAD

II.2.3.5 Les complications liées au traitement

Cinquante-trois (53) patients ont présenté des complications extra-hématologiques liées au traitement. Elles étaient essentiellement infectieuses (77%) majoritairement pulmonaires (54%) (Tableau XL).

Complication	Nombre de patients	Pourcentage des patients
Infections	41	77%
Pulmonaires	22	54%
Urinaires	06	15%
Digestives	10	24%
Fongiques	02	5%
Zona	01	2%
Diabète	1	2%
Thrombose	1	2%

Tableau XL: Complications extra hématologiques liées au traitement par VAD

Une neutropénie a été observée dans 5 cas et une thrombopénie dans 06 cas (Tableau XLI)

Complication	Grade I	Grade II	Grade III	Grade IV	Total	Pourcentage
Neutropénie	/	02	02	01	04	22%
Anémie	/	/	05	03	08	44%
Thrombopénie	/	01	03	02	06	34%

Tableau XLI: Complications hématologiques liées au traitement par le VAD

II.2.3.6 La réponse thérapeutique

L'évaluation des patients selon les critères de l'IMWG retrouve (**Tableau XLII**):

- Une RC chez 04 patients
- Une TBRP chez 07 patients
- Une RP chez 29 patients
- Un échec chez 28 patients

La réponse globale (RC+ TBRP+RP) était de 59%.

Protocole/ Réponse thérapeutique	Nombre des patients	Pourcentage des patients
RC	04	6%
TBRP	07	10%
RP	29	43%
RG	40	59%
Echec	28	41%
Non évaluables	15	18%
Total	83	100%

Tableau XLII : Réponse thérapeutique du groupe VAD.

II.2.3.7 Devenir des patients sous VAD

Dix-sept patients ont été greffés : 04 patients en RC, 02 patients en TBRP et 11 patients en RP.

- Sur les 04 cas de RC :

Trois (03) cas sont vivants dont un cas en rechute biologique

Un (01) cas décédé des suites de l'autogreffe médullaire (syndrome myélodysplasique).

- Sur les 07 cas de TBRP :

Trois (03) cas sont vivants en TBRP

Quatre (04) cas sont décédés suite à une rechute.

- Sur les 29 cas de RP :

Dix (10) cas sont vivants dont Trois 03 cas en rechute.

Dix-neuf (19) cas sont décédés : 11 cas suite à une rechute, 07 cas suite à une infection pulmonaire et 01 cas décédé des suites de l'autogreffe médullaire (syndrome myélodysplasique).

➤ Sur les 28 cas d'échecs :

Sept (07) cas en progression sont décédés (infection pulmonaire, toxicité au traitement, Insuffisance cardiaque, insuffisance rénale aigue).

Vingt-un (21) cas stables: 05 cas sont vivants et 16 cas sont décédés : 07 cas suite à une progression, 05 cas suite à une infection pulmonaire et 04 cas suite à une cause extra hématologique (Insuffisance cardiaque, néoplasie, infarctus mésentérique).

Pour les patients non évaluables

Il s'agit de 15 patients dont le nombre de cures ne dépassait pas 4 cures pour cause de décès précoce. Cinq (05) cas sont décédés suite à une infection pulmonaire, 07 cas suite à une toxicité du traitement et 03 cas sont décédés suite à une cause extra-hématologique (insuffisance cardiaque, hémorragie cérébrale, au cours de la dialyse).

II.2.4 Groupe des patients traités par Veldex

II.2.4.1 Données épidémiologiques

Dans ce groupe, 18 patients ont été inclus répartis en 8 hommes et 10 femmes, sexe ratio : 0.8

L'âge moyen au diagnostic : 49 ans (34-65).

.Délai diagnostique moyen : 5 mois (1-24).

Le nombre de cures variait de 2 à 8 cures avec une moyenne de 4 cures.

II.2.4.2 Données paracliniques (Tableau XLIII)

Le taux moyen de l'hémoglobine était de 9 g/l (5-12.8).

L'infiltration plasmocytaire médullaire variait de 4 à 100% avec une moyenne de 43.5%. Une PBO a été faite chez 03 malades. Une hypercalcémie majeure (>120 mg/l) est notée dans 11% des cas.

Un dosage de l'albumine sérique et de la CRP sérique a été effectué chez tous les malades. Dix-sept (17) patients ont eu un dosage de la β_2 µglobuline. Parmi les patients ayant un taux sérique de β_2 µglobuline ≥ 5.5 mg/l, 01 cas était en insuffisance rénale (creatinémie ≥ 20 mg/l) (**Tableau XLIII**).

Paramètre	Nombre de patients	Résultats			Nombre de patients	Pourcentage de patients
		Moyenne	Limites	Distribution		
Infiltration plasmocytaire médullaire (%)	18	43.5%	4-100	<10 [10-60[≥60	03 09 06	17% 50% 33%
Hb g/dl	18	9	5-12.8	<8.5 [8.5-10[≥ 10	07 02 09	39% 11% 50%
Créatinémie mg/l	18	19	6-2	< 20 ≥ 20	17 01	94% 6%
Calcémie mg/l	18	94	70-140	< 120 ≥ 120	16 02	89% 11%
Albumine g/l	18	37.5	24-50	< 35 ≥ 35	05 13	28% 72%
β2 microglobuline mg/l	17	7.43	1.87-25	<3.5 ≥3.5	06 11	35% 65%
CRP mg/l	18	11	5-72	< 6 ≥ 6	11 07	61% 39%
LDH UI/l	18	378.8	80-1810	< 430 ≥ 430	13 05	72% 27%

Tableau XLIII: Données biologiques des patients du groupe Veldex (n=18)

Le bilan radiologique montrait la présence des lésions osseuses chez tous les patients. Par ailleurs, le bilan radiologique a montré la présence de 06 cas de tumeurs plasmocytaires, 05 cas de fractures et 02 cas d'épidurite.

II.2.4.3 Données cytogénétiques

Répartition des anomalies chromosomiques (Tableau XLIV et Figure 25)

- La del 13/ Monosomie 13 : 02 cas, elle est retrouvée isolée dans 01 cas et associée dans 01 cas à un réarrangement IgH.
- La del P53 est retrouvée associée dans 01 à la t(4 ;14).
- La t(4;14) est retrouvée dans 01 cas associée à une hyperdiploïdie.
- Hyperdiploïdie : 02 cas.
- La monosomie 14 : 01 cas associé à une hyperdiploïdie.
- Aucune anomalie : 02 cas.

Type d'anomalie	Anomalie isolée	Anomalie associée		Total (%)
Del 13q14 Monosomie 13	01	01	- réarrangement IgH (1)	02 (22.22%)
Délétion P53		01	- t(4 ;14) (1)	01 (11.11%)
t(4 ;14)	/	01	- hyperdiploïdie (1)	01 (11.11%)
Hyperdiploïdie	02	/		02 (22.22%)
Autres anomalies		01	- monosomie 14 + hyperdiploïdie.	01 (11.11%)
Absence d'anomalies	/	/		02 (22.22%)
Total	03	04		09

Tableau XLIV: Répartition des anomalies chromosomiques dans le groupe Veldex

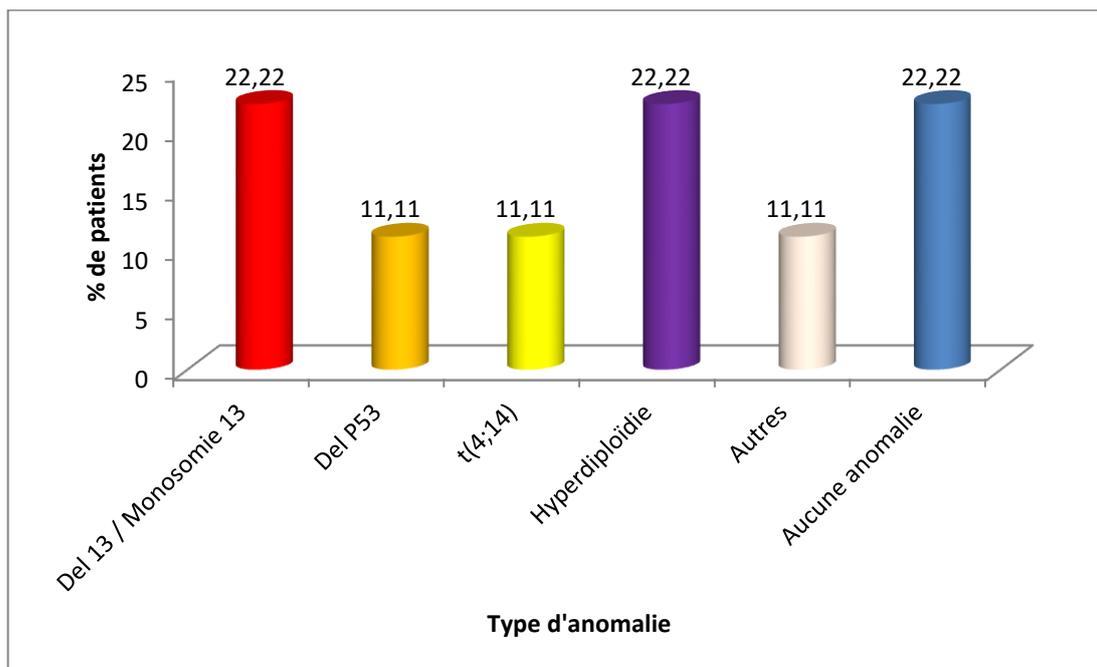


Figure 25 : Répartition des anomalies chromosomiques dans le groupe Veldex

II.2.4.4 Classements des patients

❖ Selon Salmon & Durie

Les patients étaient répartis comme suit (**Tableau XLV et Figure 26**)

IIA : 03 cas IIIA : 14 cas IIIB : 01 cas.

Stade	Nombre de patients	Pourcentage des patients
IIA	03	17%
IIIA	14	78%
IIIB	01	5%
Total	18	100%

Tableau XLV: Classification de Salmon & Durie des patients du groupe Veldex

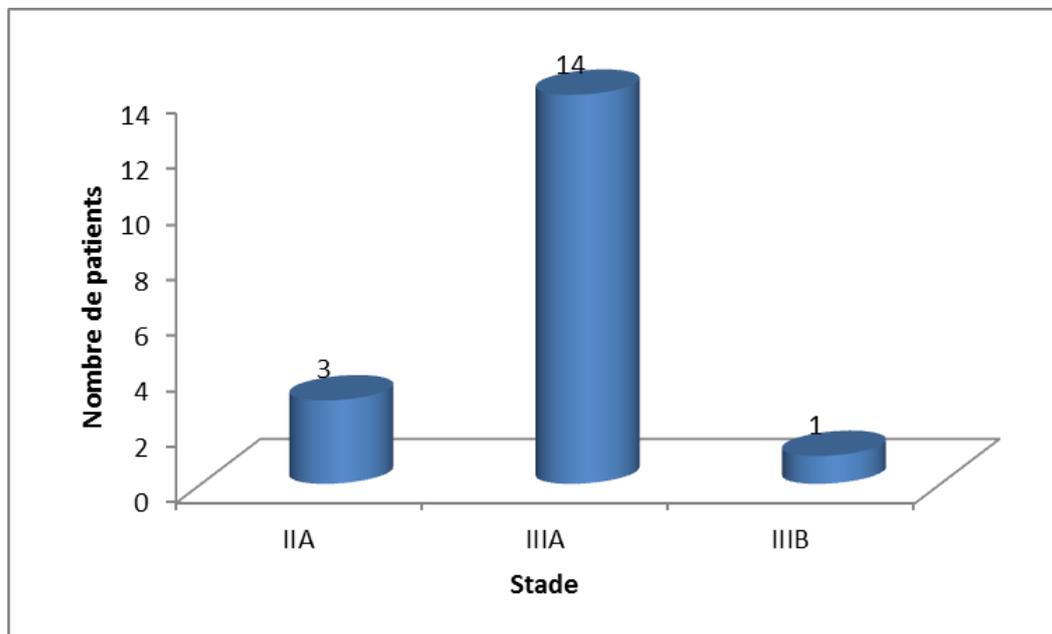


Figure 26 : Classification de Salmon & Durie des patients du groupe Veldex

❖ Le score ISS

Le score ISS a été appliqué chez 17 patients (**Tableau XLVI et Figure 27**)

Une insuffisance rénale était présente chez un seul patient classé en score III.:

Score	Nombre des patients	Pourcentage des patients
I	6	35%
II	4	24%
III	7	41%
Total	17	100%

Tableau XLVI : Le score ISS des patients du groupe Veldex

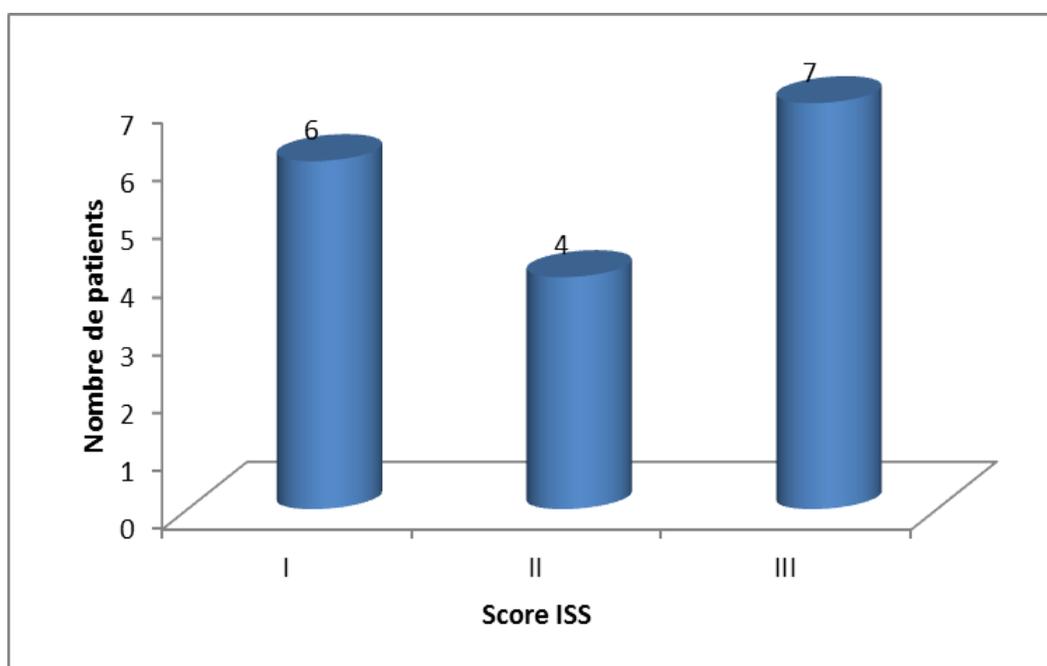


Figure 27 : le score ISS des patients du groupe Veldex

❖ Le score R-ISS

Le score R-ISS a été appliqué chez 12 patients (**Tableau XLVII et Figure 28**)

Parmi les patients classés R-ISS II : 01 cas d'ISS I (taux de LDH élevé)

Une insuffisance rénale était présente chez un seul patient classé en score III.

Score	Nombre des patients	Pourcentage des patients (%)
I	01	8%
II	05	42%
III	06	50%
Total	12	100%

Tableau XLVII : Le score R-ISS des patients du groupe Veldex

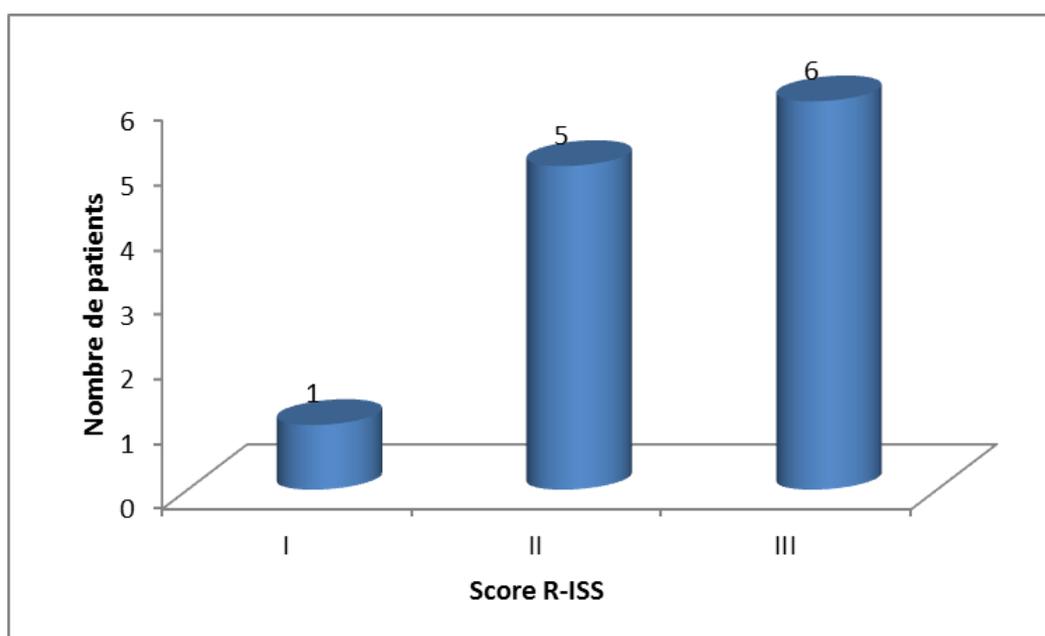


Figure 28 : Le score R-ISS des patients du groupe Veldex

II.2.4.5 Les complications liées au traitement Veldex

Onze (11) patients ont présenté des complications extra-hématologiques liées au traitement. Elles étaient essentiellement infectieuses (56%) majoritairement pulmonaires (50%) (**Tableau XLVIII**).

Complication	Nombre de patients	Pourcentage des patients
Infections	10	56%
Pulmonaires	05	50%
Digestives	03	30%
Fongiques	02	20%

Tableau XLVIII : Les complications extra-hématologiques liées au traitement par Veldex

II.2.4.6 La réponse thérapeutique

L'évaluation des patients selon les critères de l'IMWG retrouve :

- Un cas de RC
- Cinq (05) cas de TBRP
- Cinq (05 cas) de RP
- Quatre (04) cas d'échec.

La réponse globale (RC+ TBRP+RP) était de 73% (**Tableau XLIX**)

La réponse thérapeutique	Nombre de patients	Pourcentage de patients
RC	01	7%
TBRP	05	33%
RP	05	33%
RG	11	73%
Echec	04	27%
Non évaluables	03	17%
Total	18	100%

Tableau XLIX : Réponse thérapeutique du groupe Veldex

II.2.4.7 Devenir des patients sous Veldex

- Un (01) cas vivant en RC
- Sur les 05 cas de TBRP :

Deux patients en TBRP ont été greffés.

Deux (02) cas sont vivants en TBRP

Trois (03) cas sont décédés : 02 cas suite à une rechute et 01 cas dans les suites de l'autogreffe médullaire (choc septique et syndrome d'activation macrophagique)

- Sur les 05 cas de RP :

Trois (03) cas sont vivants en RP.

Deux (02) cas sont décédés : 01 cas suite à une infection pulmonaire et 01 cas suite à une néoplasie (cancer de la prostate)

- Sur les 04 cas d'échecs :

Quatre (04) cas stables: 01 cas sont vivants et 03 cas sont décédés : 02 cas suite à une toxicité au traitement et 01 cas suite à une cause extra hématologique (accident de la voie publique).

Pour les patients non évaluables

Il s'agit de 03 patients décédés précocement suite à une infection pulmonaire.

II.2.5 Groupe des patients autogreffés

II.2.5.1 Données épidémiologiques

Dans ce groupe, 19 patients ont été inclus répartis en 12 hommes et 07 femmes, sexe ratio 1.71. L'âge moyen au diagnostic : 56ans (35-65).

Délai diagnostique moyen : 4 mois (1-10).

Cinquante-deux patients, qui avaient au moins obtenu une RP, ont été proposé pour une autogreffe de CSH (CPMC d'Alger ou EHU d'Oran) et seuls 19 patients ont pu bénéficier : 17 patients avaient reçu le protocole VAD et 02 patients le protocole Veldex.

II.2.5.2 Données paracliniques (Tableau L)

Le taux moyen de l'hémoglobine était de 9 g/l (6.4-13.9).

L'infiltration plasmocytaire médullaire variait de 5 à 95% avec une moyenne de 41%.

Une PBO a été faite chez 01 malade. Les dosages de l'albumine sérique, de la CRP sérique et de la $\beta_2\mu$ globuline ont été effectués chez tous les malades. Parmi les

patients ayant un taux sérique de β_2 μglobuline ≥ 5.5 mg/l, Un seul cas était en insuffisance rénale (creatinémie ≥ 20 mg/l) (**Tableau L**)

Paramètre	Nombre de patients	Résultats			Nombre de patients	Pourcentage de patients
		Moyenne	Limites	Distribution		
Infiltration plasmocytaire médullaire (%)	19	41%	5-95	<10	01	5%
				[10-60[14	74%
				≥ 60	04	21%
Hb g/dl	19	9	6.4-13.9	< 8.5	07	36%
				[8.5-10[06	32%
				≥ 10	06	32%
Créatinémie mg/l	19	13	6-33	< 20	18	95%
				≥ 20	01	5%
Calcémie mg/l	18	96.5	75-120	<120	17	94%
				≥ 120	01	6%
Albumine g/l	19	37	27-48	< 35	05	26%
				≥ 35	14	74%
β_2 microglobuline mg/l	19	7	2-18.4	< 3.5	06	32%
				≥ 3.5	13	68%
CRP mg/l	19	13	5-48	< 6	07	37%
				≥ 6	12	63%
LDH UI/l	18	282	100-550	< 430	15	83%
				≥ 430	03	17%

Tableau L: Données biologiques des patients autogreffés (n=19)

Le bilan radiologique montrait la présence des lésions osseuses chez tous les patients. Par ailleurs, il montrait un cas de tumeur plasmocytaire, 05 cas de fractures et 01 cas d'épidurite.

II.2.5.3 Données cytogénétiques

Répartition des anomalies chromosomiques (Tableau LI et Figure 29)

- La del 13/ Monosomie 13 : 04 cas, elle est retrouvée isolée dans 03 cas et associée dans 01 cas.
- La t(4;14) est retrouvée dans 01 cas associées à une hyperdiploïdie.
- Les réarrangements IgH autres que t(4 ;14) sont retrouvés dans 01 cas.
- Aucune anomalie : 09 cas.

Type d'anomalie	Anomalie isolée	Anomalie associée		Total (%)
Del 13q14/Monosomie 13	03	01	-réarrangement IgH (1)	04 (26%)
t(4 ;14)	/	01	-hyperdiploïdie(1)	01 (7%)
Réarrangement IgH autres que la t(4 ;14)	01	/		01 (7%)
Absence d'anomalies	/	/		09 (60%)
Total				15

Tableau LI: Répartition des anomalies chromosomiques dans le groupe des Autogreffés

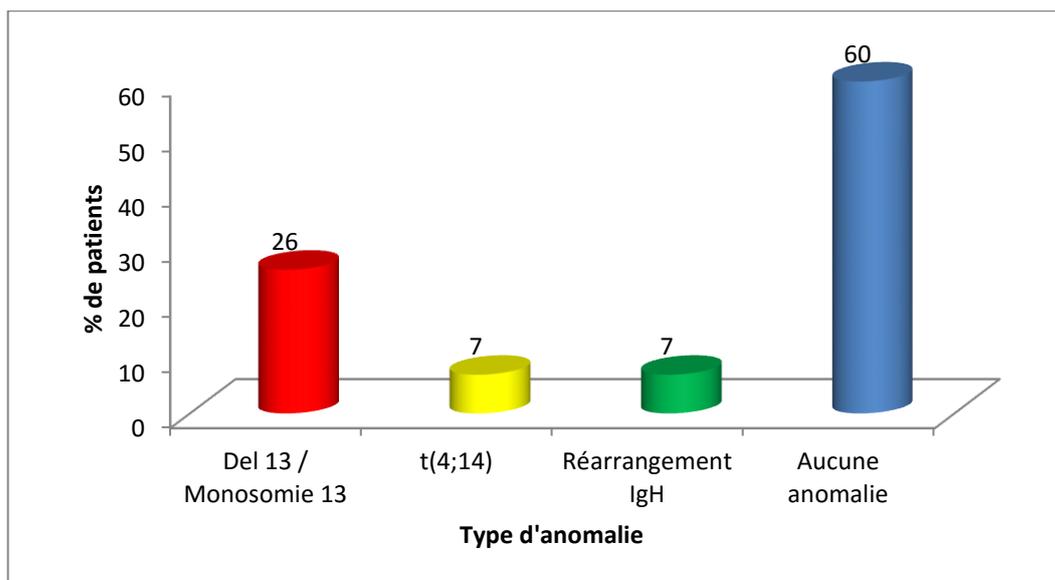


Figure 29 : Répartition des anomalies chromosomiques dans le groupe des autogreffés

II.2.5.4 Classements des patients

❖ Selon Salmon & Durie

Les patients étaient répartis comme suit (**Tableau LII et Figure 30**)

IIA : 04 cas IIIA : 14 cas IIIB : 01 cas.

Stade	Nombre de patients	Pourcentage des patients
IIA	04	21%
IIIA	14	74%
IIIB	01	5%
Total	19	100%

Tableau LII: Classification de Salmon & Durie des patients autogreffés

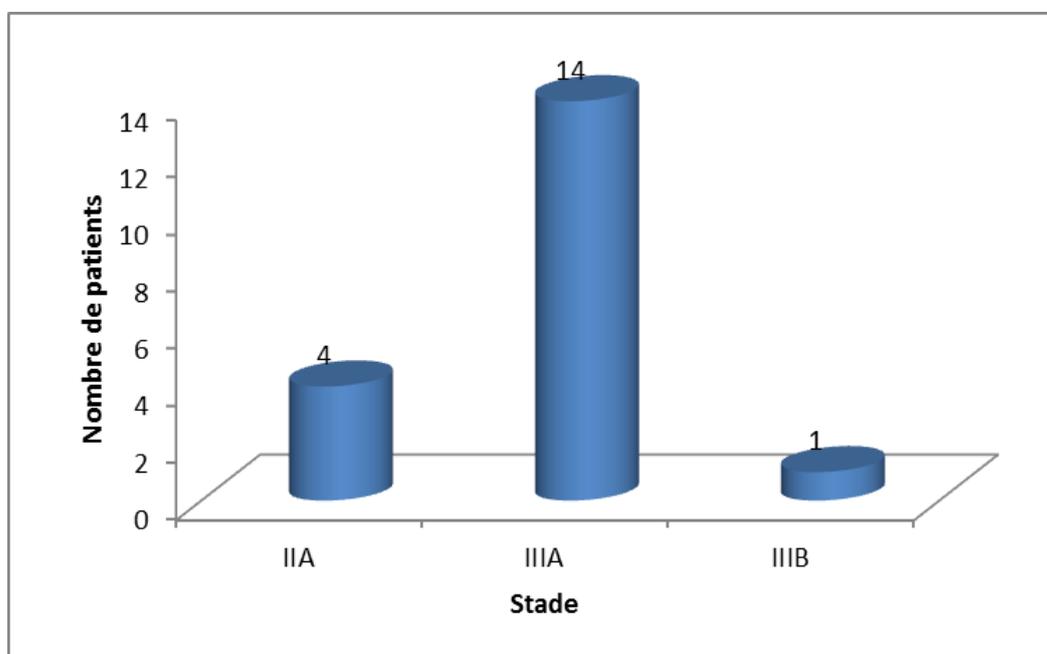


Figure 30 : Classification de Salmon & Durie des patients autogreffés

❖ Le score ISS

Le score ISS a été appliqué chez tous les patients (**Tableau LIII et Figure 31**)

Une insuffisance rénale était présente chez un patient classé en score III.

ISS	Nombre des patients	Pourcentage des patients
I	05	32%
II	05	21%
III	09	47%
Total	19	100%

Tableau LIII : Le score ISS des patients autogreffés

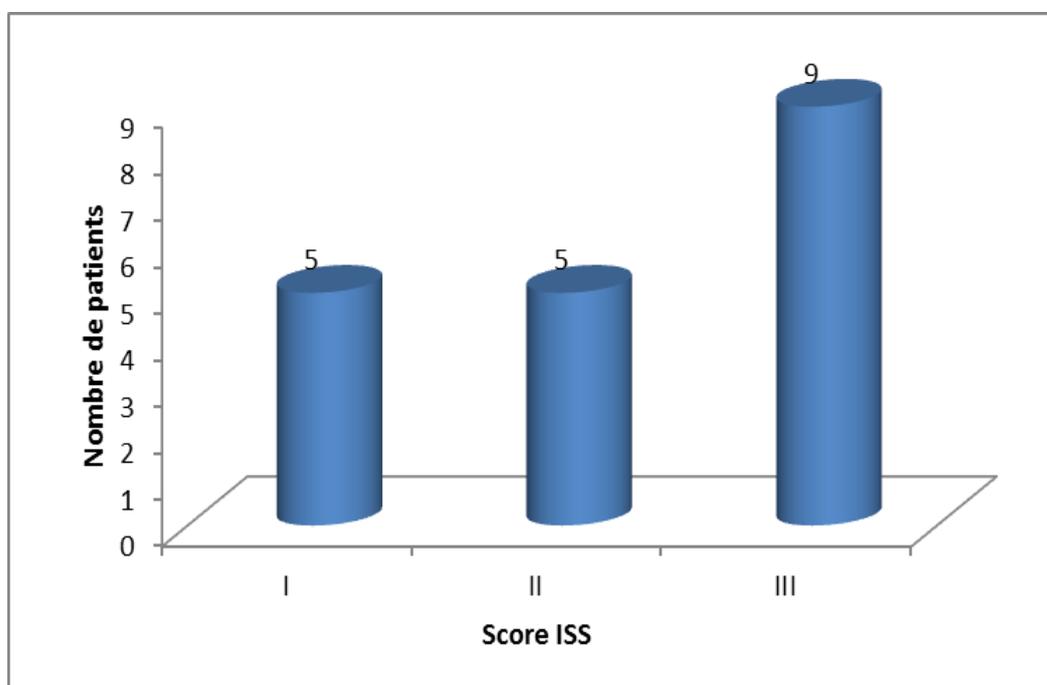


Figure 31 : Le score ISS des patients autogreffés

❖ Le score R-ISS

Le score R-ISS a été appliqué chez 17 patients (**Tableau LIV et Figure 32**)

Parmi les patients classés R-ISS II : 01 cas d'ISS I (01 cas de taux de LDH élevé) 04 cas d'ISS III (absence d'anomalies CG défavorables et taux de LDH normal)

Une insuffisance rénale était présente chez un patient classé en score II.

Score	Nombre des patients	Pourcentage des patients
I	04	23%
II	10	59%
III	03	18%
Total	17	100%

Tableau LIV: Le score R-ISS des patients autogreffés

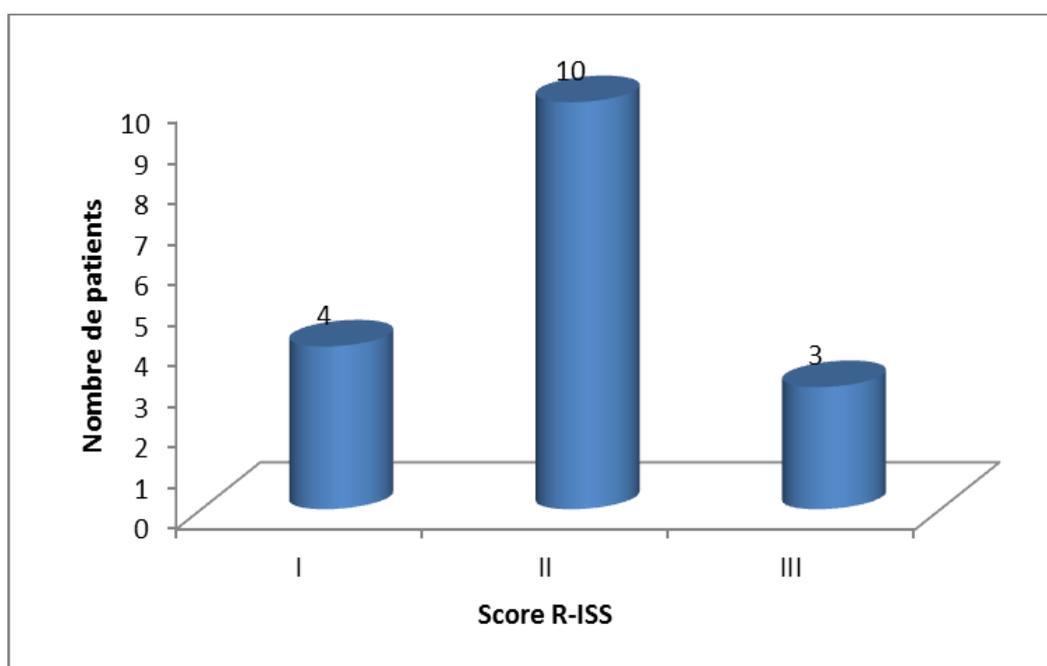


Figure 32: Le score R-ISS des patients autogreffés

II.2.5.5 La réponse thérapeutique

Dix-neuf patients ont été greffés : 17 patients avaient reçu le protocole VAD et 02 patients le protocole Veldex.

L'évaluation pregreffe selon les critères de l'IMWG retrouvait :

- Dans le groupe VAD : 04 cas de RC, 02 cas de TBRP et 11 cas de RP.
- Dans le groupe Veldex : 02 cas de TBRP.

L'évaluation des patients en post greffe selon les critères de l'IMWG retrouvait

- Une RC chez 8 patients
- Une TBRP chez 9 patients
- Une RP chez 2 patients

La réponse globale (RC+ TBRP+RP) était de 100% (Tableau LV)

La réponse thérapeutique	Avant autogreffe		après autogreffe	
	VAD	Veldex		
RC	04	/	08	42%
TBRP	02	02	09	47%
RP	11	/	02	11%

Tableau LV : Réponse thérapeutique du groupe des autogreffés.

II.2.5.6 Devenir des patients autogreffés

- Sur les 8 cas de RC :

Sept (07) cas sont vivants dont 03 cas en RC, 02 cas en TBRP et 02 cas en rechute biologique.

Un (01) cas décédé dans les suites de l'autogreffe médullaire (syndrome myélodysplasique).

- Sur les 9 cas de TBRP :

Deux (02) cas sont vivants en RP

Sept (07) cas sont décédés : 05 cas suite à une rechute et 02 cas dans les suites de l'autogreffe médullaire (syndrome myélodysplasique, syndrome d'activation macrophagique).

- Les 2 cas de RP sont décédés suite à une rechute.

II.3 Le groupe des myélomes indolents

Dix myélomes indolents ont été inclus dans l'étude. Il s'agissait de 03 hommes et 07 femmes avec un sex ratio (M/F) de 0.42. L'âge moyen au diagnostic était de 62.5 ans (59-86). Une notion de néoplasie familiale était retrouvée chez 02 patients. Le délai diagnostique variait de 01 à 12 mois avec une moyenne de 05 mois. Six patients ont été adressés suite à la découverte à l'électrophorèse des protéines sériques d'un composant monoclonal et 04 patients suite à la découverte à l'hémogramme d'une anémie.

Les signes d'appel ont été principalement des douleurs osseuses et une asthénie. L'examen clinique était sans particularités.

Le taux moyen d'Hb était de 11.98g/dl (11-14). L'infiltration plasmocytaire médullaire variait de 10 à 40% avec une moyenne de 15%. Les bilans rénal et phosphocalcique étaient sans anomalies.

Le patient (9) (**Tableau LVI**) s'est présenté avec une anémie modérée à 7g/dl d'Hb, microcytaire hypochrome arégénérative avec un bilan martial en faveur d'une carence en fer. Après supplémentation en fer, le taux de l'hémoglobine est remonté à 12g/dl.

Un dosage de l'albumine a été effectué chez tous les patients. Huit (08) patients ont eu un dosage de la beta-2-microglobuline et 09 patients celui de la CRP.

Une électrophorèse des protéines sériques avec immunofixation a été faite chez tous les patients.

Un pic gamma a été retrouvé chez 9 patients et un pic beta chez un patient. L'isotype de la protéine sérique IgG kappa a été retrouvé chez 05 patients, IgG lambda chez 03 patients, IgA kappa chez un patient et IgA lambda chez un patient.

Une recherche de protéinurie de Bence-Jones a été effectuée chez 5 patients (négative dans 04 des cas et positive dans 01 des cas) (**Tableau LVI**).

Le bilan radiologique effectué chez tous les patients a montré l'absence de lésions osseuses.

Données paracliniques	Patients (numéro)										
	01	02	03	04	05	06	07	08	09	10	
Infiltration plasmocytaire médullaire (%)	12	13	40	12	13	13	10	23	17	28	
Hb g/dl	12	12.1	11	11.1	14	13	11	11.1	12	12.5	
Créatinémie mg/l	15	07	07	07	12	09	10	10	16	10	
Calcémie mg/l	73	108	96	86	108	86	87	90	88	88	
Albumine g/l	31	40	34	42	39	40	40	34	30	37	
$\beta 2$ microglobuline mg/l	8.51	2.24	/	2.67	2.32	2.7	4.9	3.42	/	2.14	
CRP mg/l	06	08	/	05	06	05	05	07	05	06	
LDH UI/l	304	150	222	445	140	380	416	267	210	159	
Pic g/l	Gamma	18.6	25.8	20		22.6	18.3	23.6	19.8	15.7	18.3
	Beta				15						
IgG	κ	+					+	+	+	+	
	λ		+	+		+					
IgA	κ										+
	λ				+						
PBJ	/	/	(-)	(+)	(-)	(-)	(-)	/	/	/	

Tableau LVI : Données paracliniques (n=10) des myélomes indolents

L'analyse cytogénétique a été effectuée chez un patient retrouvant une hyperdiploïdie.

Le score ISS a été appliqué chez 8 patients et le score R-ISS chez 04 patients (Tableau LVII).

Score	ISS			R-ISS		
	I	II	I	II	I	II
Nombre des patients	05	02	01	01	03	/
Pourcentage des patients	62.5%	25%	12.5%	20%	80%	/
Total	08			04		

Tableau LVII : Classification selon le score ISS (n=08) et le score R-ISS (n=04).

Six patients sont toujours vivants en indolence.

Trois patients sont décédés suite à une cause extra-hématologique : colite hémorragique, néoplasie du larynx, ulcère gastrique.

Un patient est perdu de vue.

La médiane de survie globale est non atteinte, elle est de 60% à 5ans.

II.4 Les courbes de survie

Pour la réalisation des courbes de survie, les patients en insuffisance rénale ont été éliminé pour les paramètres suivants : la $\beta 2$ microglobuline sérique, la combinaison CRP+ $\beta 2$ microglobuline sériques, le score ISS et le score R-ISS. Pour le groupe des patients autogreffés, la t(4,14) a été éliminée (un seul cas). Chaque facteur pronostique est évalué d'abord pour tous les patients ensuite en fonction du protocole thérapeutique utilisé et ceci pour les survies globale et sans évènement.

II.4.1 Courbes de survie de tous les patients

II.4.1.1 Courbe de survie sans évènement

Médiane de survie sans évènement (mois)	Survie sans évènement à 3 ans (%)	Survie sans évènement 5 ans (%)
11	13.9	3.8

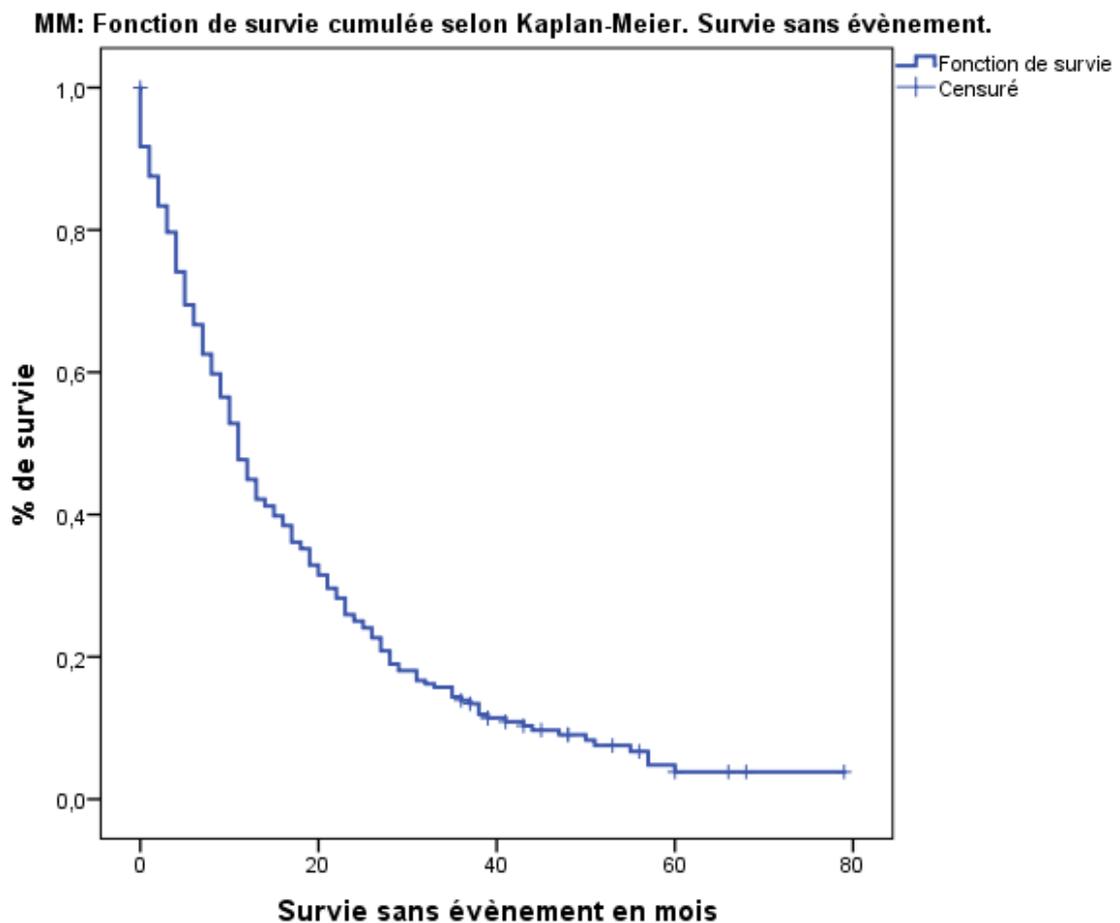


Figure 33 : Courbe de survie sans évènement de tous les patients

II.4.1.2 Courbe de survie globale

Médiane de SG (mois)	Survie à 3 ans (%)	Survie à 5 ans (%)
14	29.1	17.4

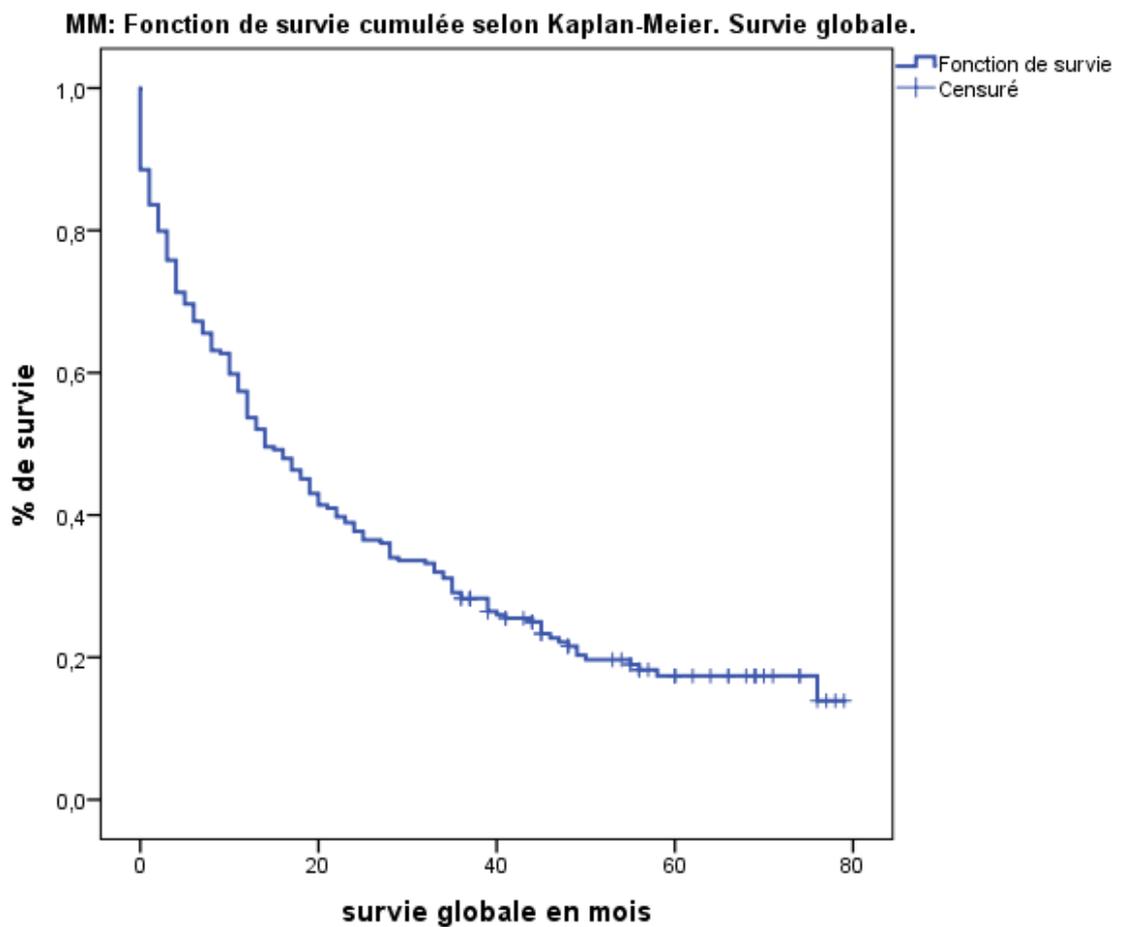


Figure 34 : Courbe de survie globale de tous les patients

II.4.1.3 Courbe de survie sans évènement selon le score ISS

Facteur	Nombre de patients	Médiane de survie sans évènement (mois)
ISS I	25	23
ISS II	51	21
ISS III	68	11

	ISS I	ISS II	ISS III
ISS I		0.639	0.000
ISS II			0.000

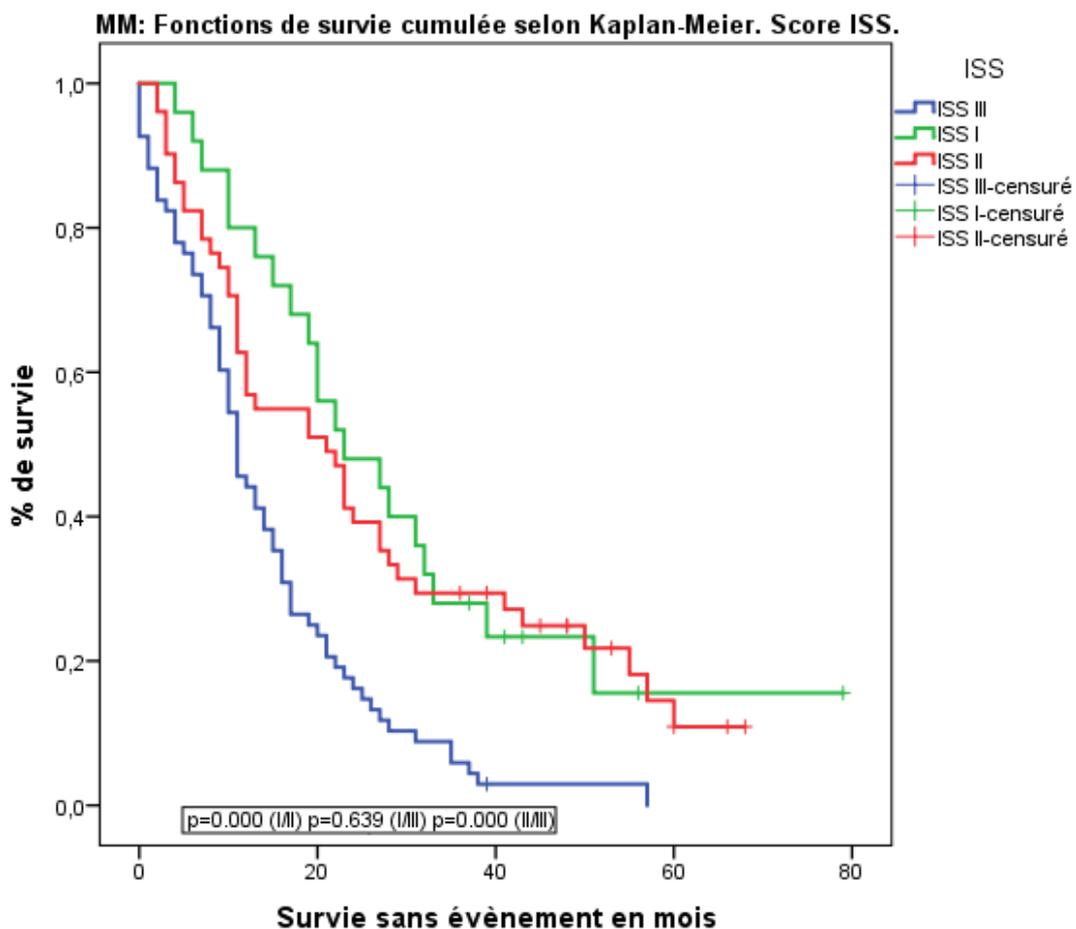


Figure 35 : Courbe de survie sans évènement selon le score ISS

Elle montre (Figure 35) une médiane de survie sans évènement de 23 mois pour le score I versus 11 mois pour le score III ($p=0.000$).

La survie sans évènement à 3 ans était de 28% pour le score I versus 5.9% pour le score III.

II.4.1.4 Courbe de survie globale selon le score ISS

Facteur	Nombre de patients	Médiane de survie sans évènement (mois)
ISS I	30	Non atteinte
ISS II	59	34
ISS III	72	12

	ISS I	ISS II	ISS III
ISS I		0.008	0.000
ISS II	0.008		0.000

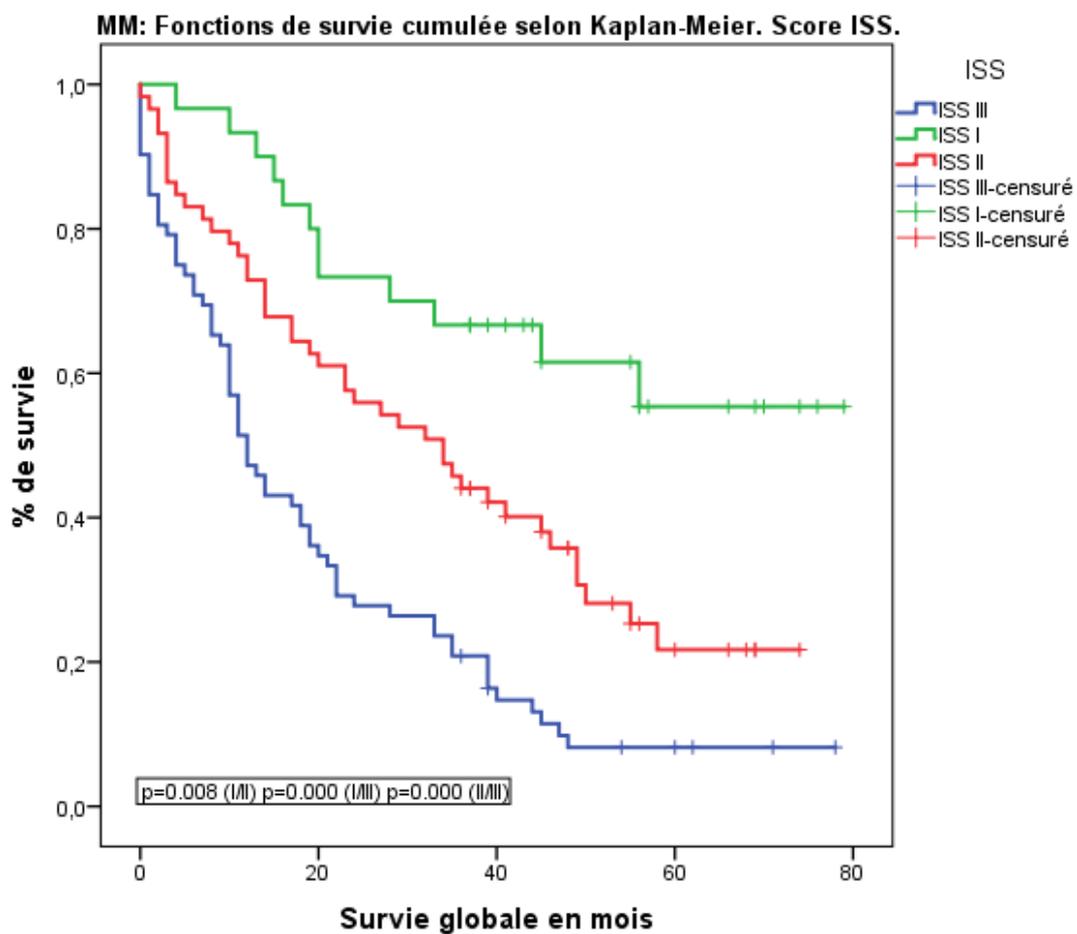


Figure 36 : Courbe de survie globale selon le score ISS

Elle montre (Figure 36) une médiane de survie globale non atteinte pour le score I versus 12 mois pour le score III ($p=0.000$).

La survie globale était à 3 ans de 66.7% et à 5 ans de 55.4% pour le score I versus 20.8% et 8.2% pour le score III, respectivement.

II.4.1.5 Courbe de survie sans évènement selon les anomalies cytogénétiques

Facteur	Nombre de patients	Médiane de survie sans évènement (mois)
del P53 & t(4 ;14)	19	12
del 13q14	14	09
Hyperdiploïdie & autres & normal	59	12

	del P53 & t(4 ;14)	del 13q14	Hyperdiploïdie & autres & normal
del P53 & t(4 ;14)		0.523	0.559
del 13q14			0.889

MM: Fonctions de survie cumulée selon Kaplan-Meier. Anomalies cytogénétiques.

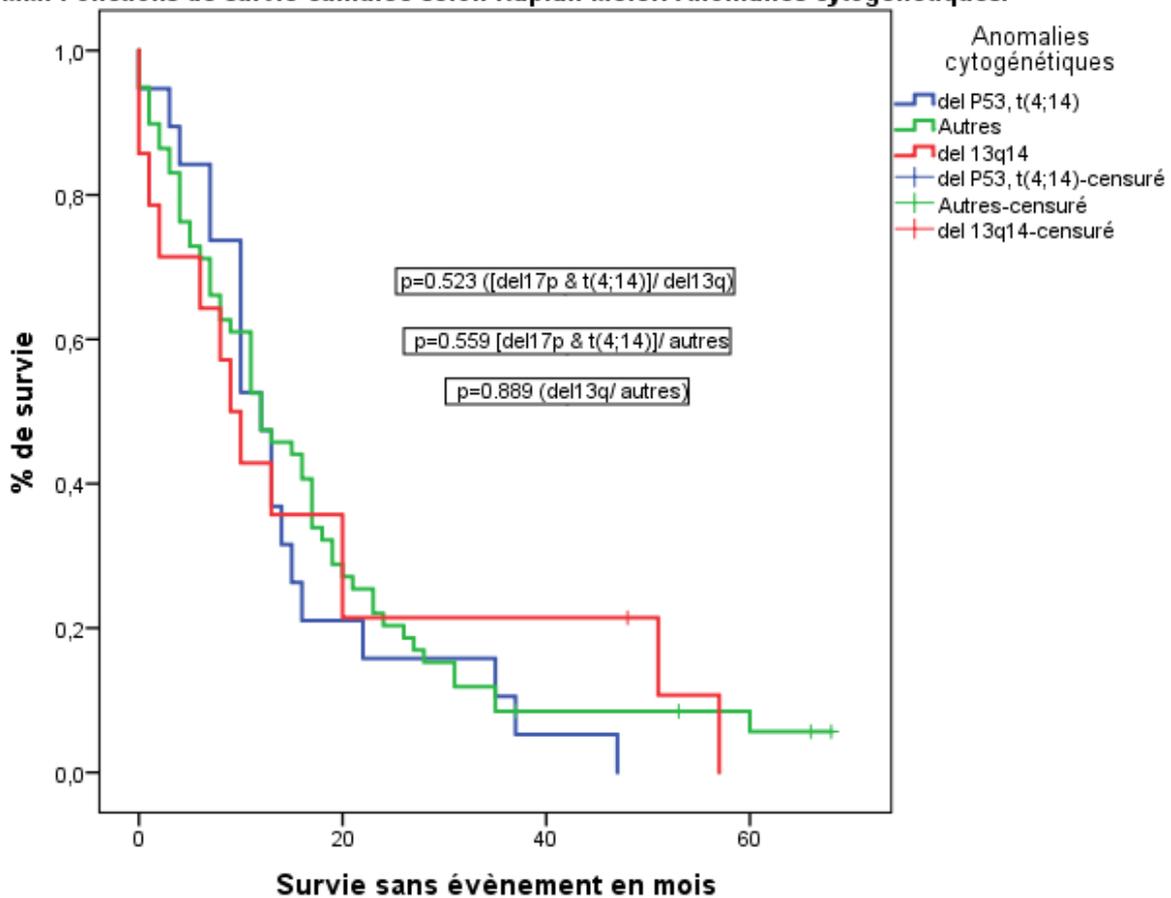


Figure 37 : Courbe de survie sans évènement selon les anomalies cytogénétiques

Elle montre (Figure 37) une médiane de survie sans évènement de 12 mois pour la del 17p et la t(4 ;14) versus 09 mois pour la del13q ($p=0.523$) versus 12 mois pour les autres anomalies ($p=0.559$). La survie sans évènement à 3 ans était de 8.5% pour la del 17p et la t(4 ;14) versus 13% pour la del13q et 10.5% pour les autres anomalies.

II.4.1.6 courbe de survie globale selon les anomalies cytogénétiques

Facteur	Nombre de patients	Médiane de survie globale (mois)
del P53 & t(4 ;14)	19	13
del 13q14	15	13
Hyperdiploïdie & autres & normal	62	20

	del P53 & t(4 ;14)	del 13q14	Hyperdiploïdie & autres & normal
del P53 & t(4 ;14)		0.300	0.065
del 13q14			0.803

MM: Fonctions de survie cumulée selon Kaplan-Meier. Anomalies cytogénétiques.

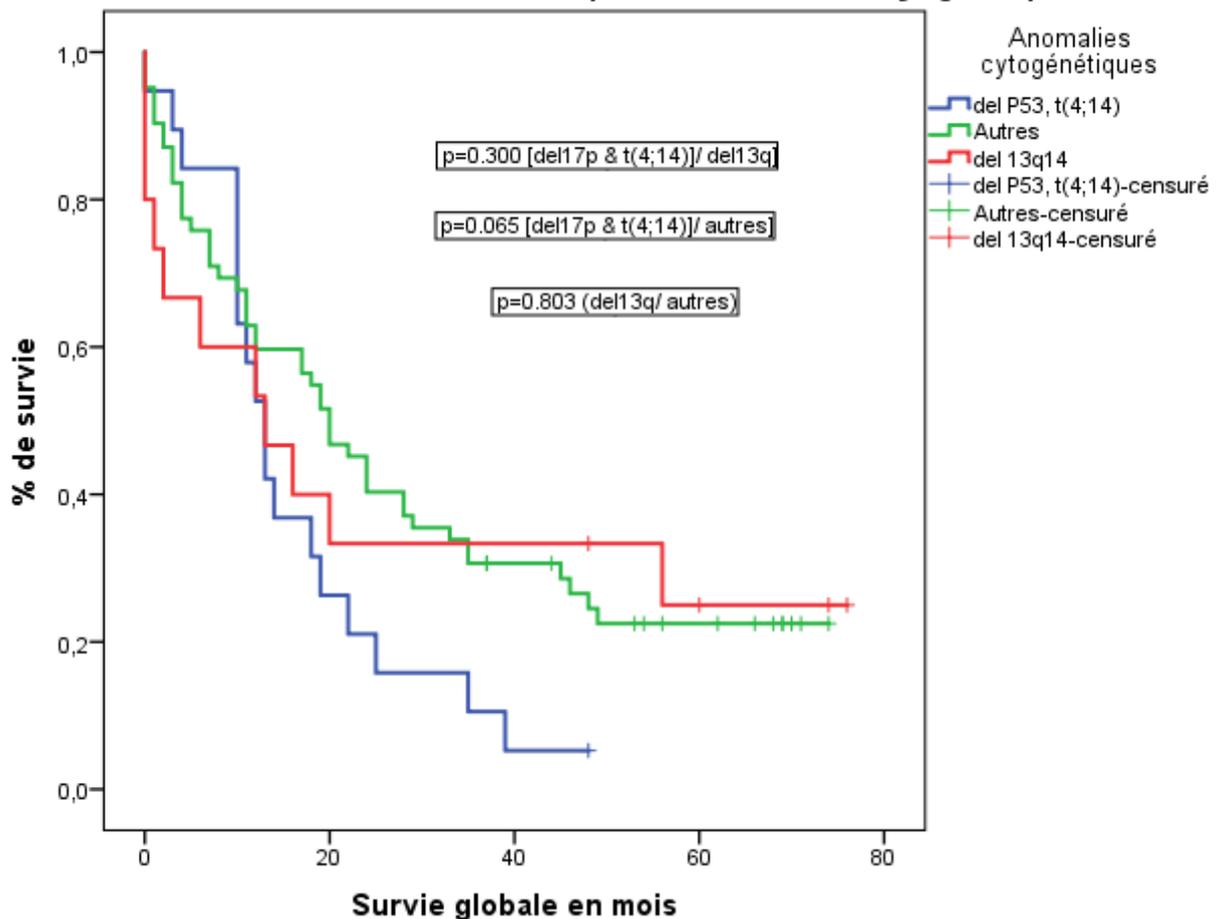


Figure 38 : Courbe de survie globale selon les anomalies cytogénétiques

Elle montre (Figure 38) une médiane de survie globale de 13 mois pour la del 17p et la t(4 ;14) versus 13 mois pour la del13q ($p=0.300$) versus 20 mois pour les autres anomalies ($p=0.065$). La survie globale à 3 ans était de 10.5% pour la del 17p et la t(4 ;14) versus 33.3% pour la del13q versus 30.6% pour les autres anomalies.

II.4.1.7 Courbe de survie sans évènement selon le score R-ISS

Facteur	Nombre de patients	Médiane de survie sans évènement (mois)
R-ISS I	06	23
R-ISS II	77	16
R-ISS III	22	11

	R-ISS I	R-ISS I	R-ISS III
R-ISS I		0.419	0.022
R-ISS II			0.034

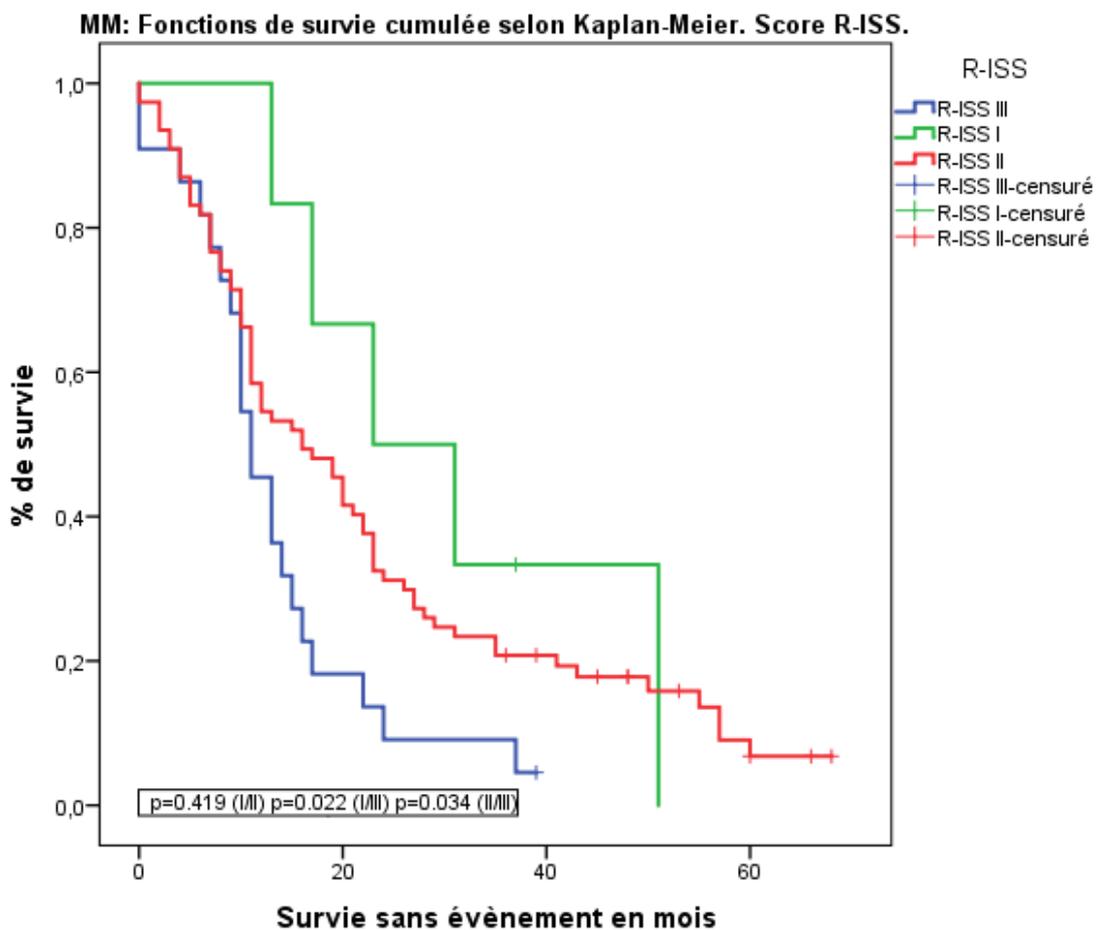


Figure 39 : Courbe de survie sans évènement selon le score R-ISS

Elle montre (Figure 39) une médiane de survie sans évènement de 23 mois pour le score I versus 11 mois pour le score III ($p=0.022$).

La survie sans évènement à 3 ans était de 33.3% pour le score I versus 9.1% pour le score III.

II.4.1.8 Courbe de survie globale selon le score R-ISS

Facteur	Nombre de patients	Médiane de survie globale (mois)
R-ISS I	07	56
R-ISS II	86	33
R-ISS III	23	11

	R-ISS I	R-ISS II	R-ISS III
R-ISS I		0.189	0.011
R-ISS II			0.003

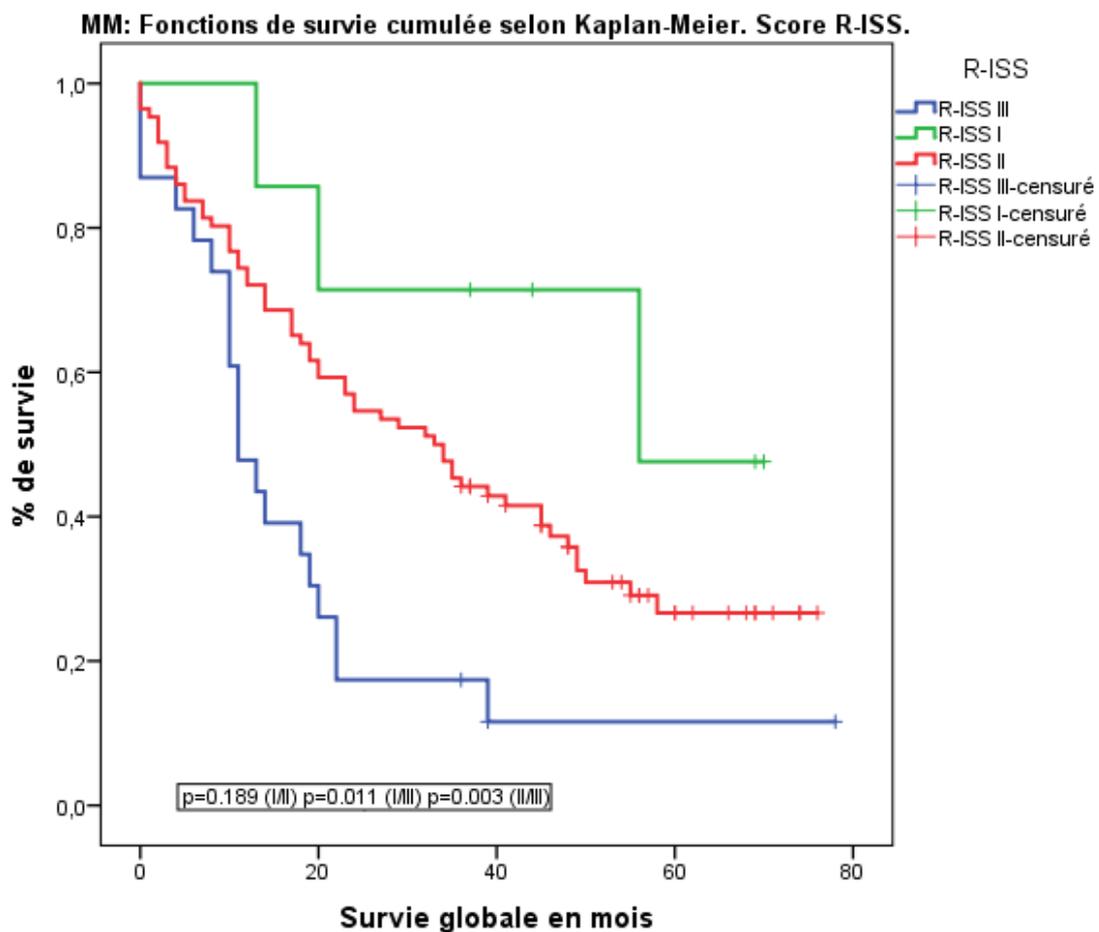


Figure 40 : Courbe de survie globale selon le score R-ISS

Elle montre (Figure 40) une médiane de survie globale de 56 mois pour le score I versus 11 mois pour le score III ($p=0.011$).

La survie globale à 3 ans était de 71.4% et à 5 ans de 47.6% pour le score I versus 17.4% et 11.6% pour le score III, respectivement.

II.4.2 Courbes de survie du groupe MP

II.4.2.1 Courbe de survie sans évènement selon le score ISS

Facteur	Nombre de patients	Médiane de survie sans évènement (mois)
ISS I	04	20
ISS II	16	23
ISS III	32	11

	ISS I	ISS II	ISS III
ISS I		0.773	0.072
ISS II			0.003

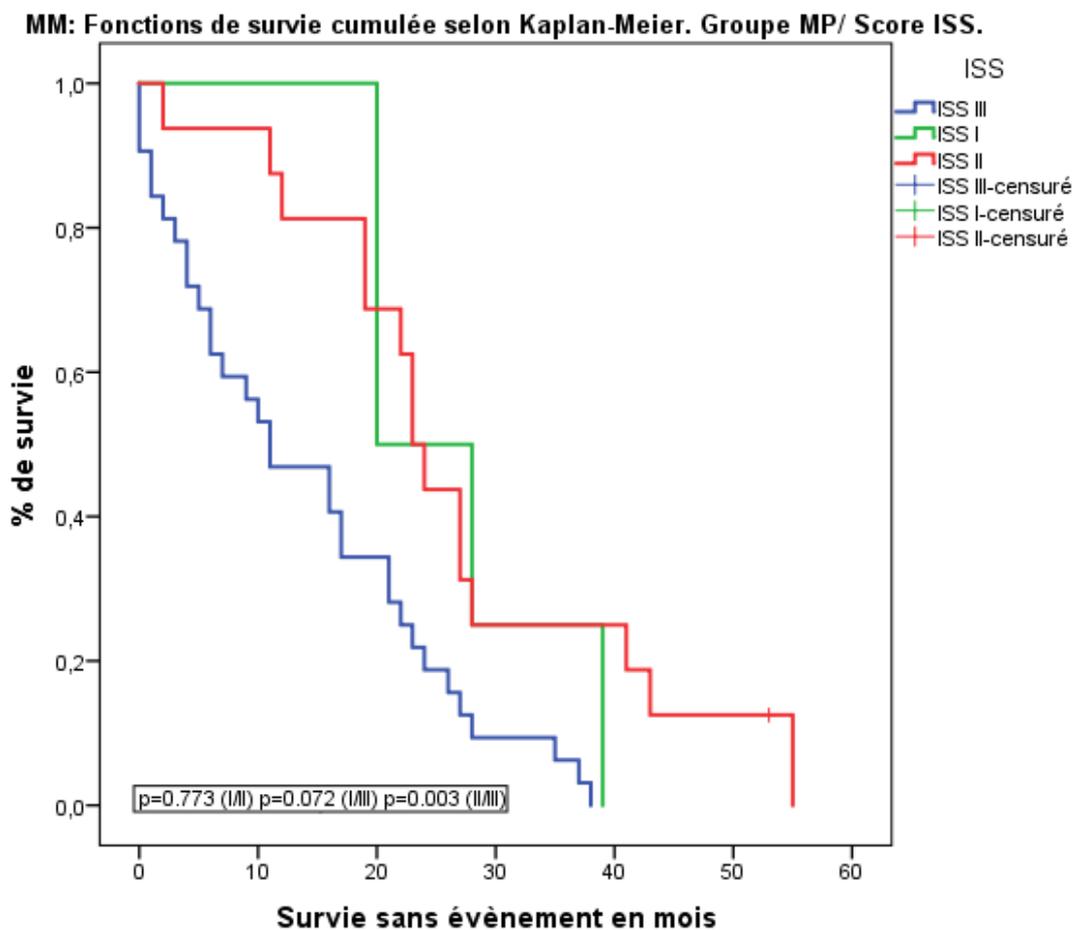


Figure 41 : Courbe de survie sans évènement selon le score ISS du groupe MP

Elle montre (Figure 41) une médiane de survie sans évènement de 20 mois pour le score I versus 11 mois pour le score III ($p=0.072$).

La survie sans évènement était à 3 ans de 25% pour le score I versus 6.3% pour le score III.

II.4.2.2 Courbe de survie globale selon le score ISS

Facteur	Nombre de patients	Médiane de survie globale (mois)
ISS I	04	28
ISS II	16	27
ISS III	32	11

	ISS I	ISS II	ISS III
ISS I		0.167	0.086
ISS II			0.132

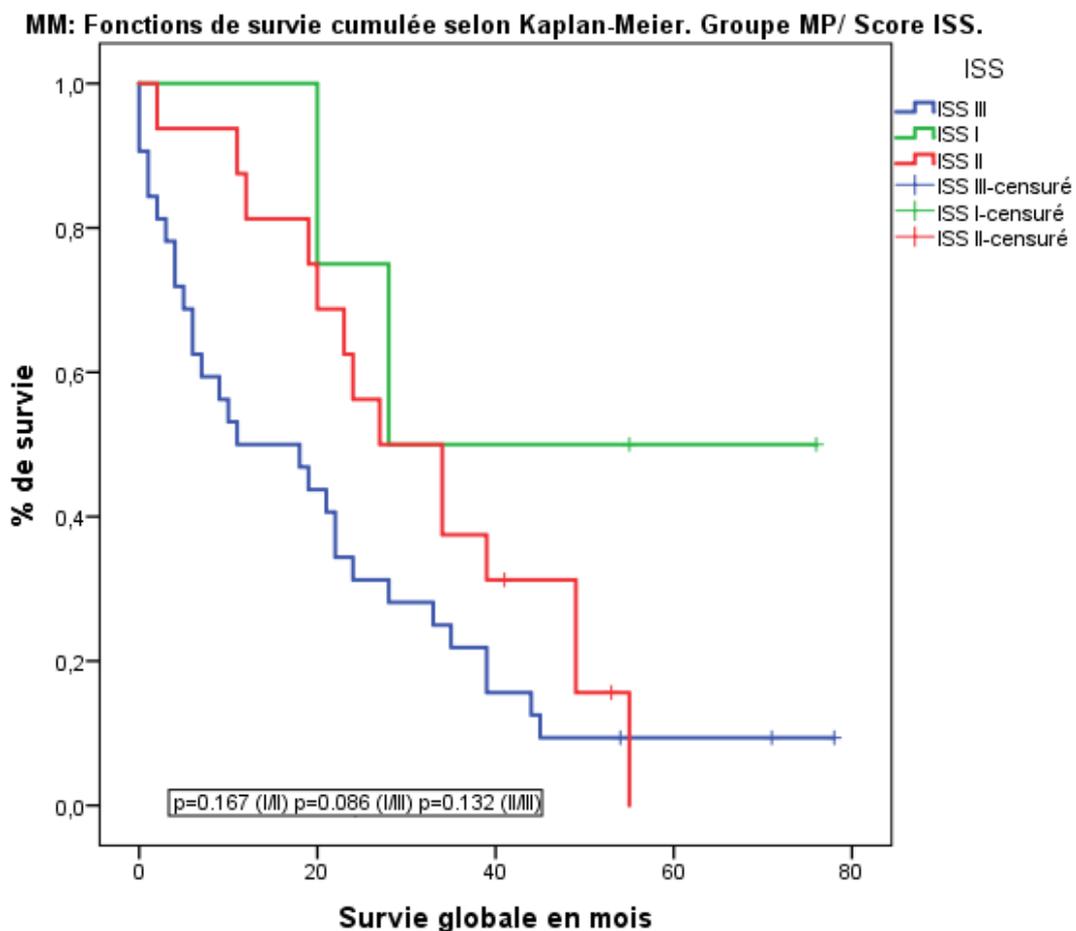


Figure 42 : Courbe de survie globale selon le score ISS du groupe MP

Elle montre (Figure 42) une médiane de survie globale de 28 mois pour le score I versus 11 mois pour le score III ($p=0.086$).

La survie globale à 3 ans était de 50% pour le score I versus 9.4% pour le score III.

Un plateau de survie de 50% après 28 mois pour le score I.

II.4.2.3 Courbe de survie sans évènement selon les anomalies cytogénétiques

Facteur	Nombre de patients	Médiane de survie sans évènement (mois)
del P53 & t(4 ;14)	07	16
del 13q14	03	20
Hyperdiploïdie & autres & normal	22	12

	del P53 & t(4 ;14)	del 13q	Hyperdiploïdie & autres & normal
del P53 & t(4 ;14)		0.487	0.476
del 13q14			0.881

MM: Fonctions de survie cumulée selon Kaplan-Meier. Groupe MP/ Anomalies cytogénétiques.

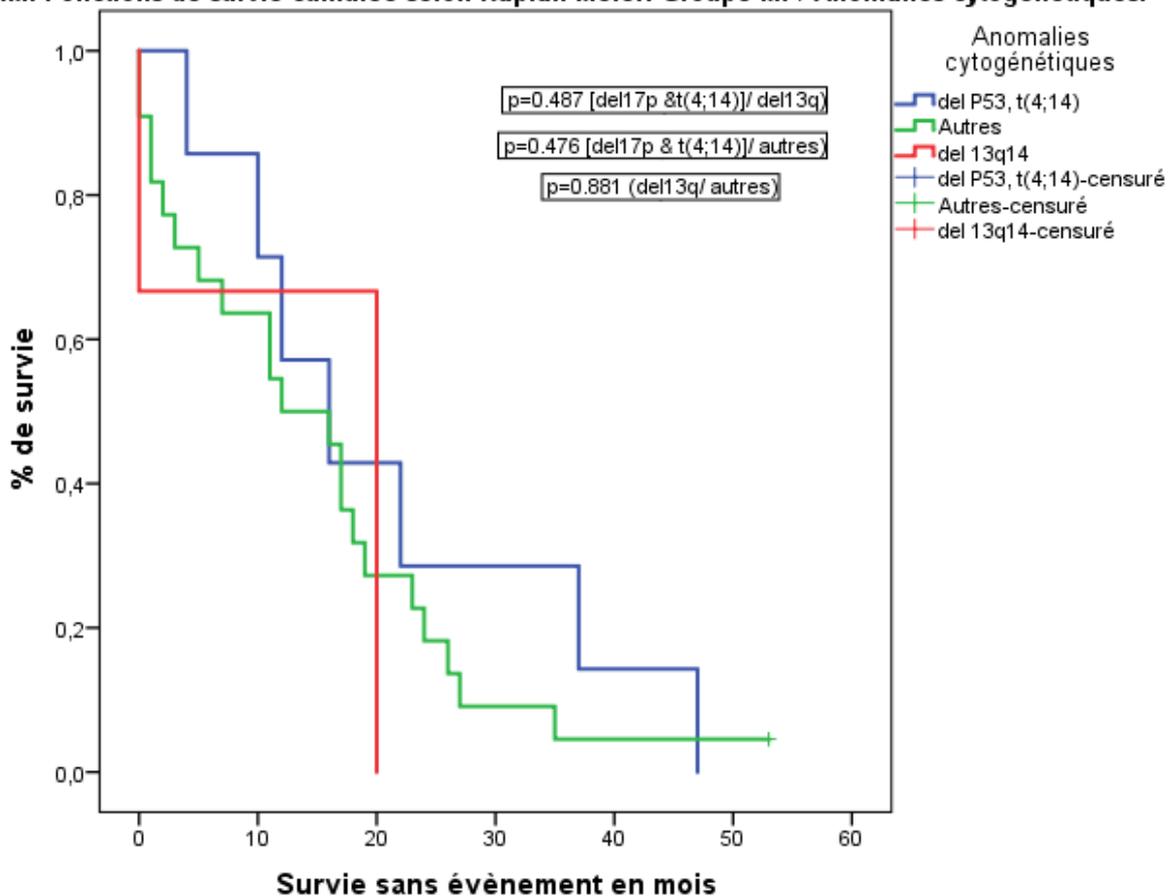


Figure 43 : Courbe de survie sans évènement selon les anomalies cytogénétiques du groupe MP

II.4.2.4 Courbe de survie globale selon les anomalies cytogénétiques

Facteur	Nombre de patients	Médiane de survie globale (mois)
del P53 & t(4 ;14)	07	19
del 13q14	03	20
Hyperdiploïdie & autres & normal	23	18

	del P53 & t(4 ;14)	del 13q	Hyperdiploïdie & autres & normal
del P53 & t(4 ;14)		0.770	0.977
del 13q14			0.686

MM: Fonctions de survie cumulée selon Kaplan-Meier. Groupe MP/ Anomalies cytogénétiques.

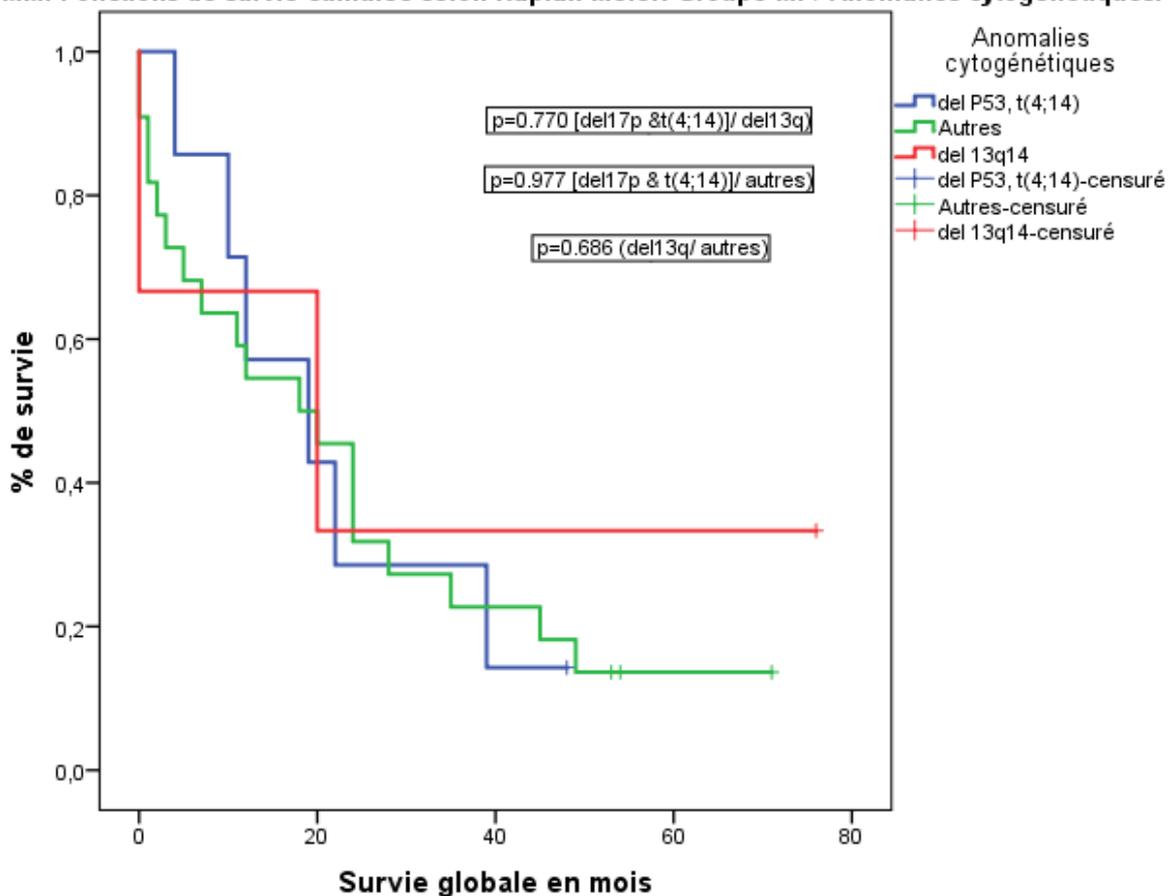


Figure 44 : Courbe de survie globale selon les anomalies cytogénétiques du groupe MP

Un plateau de survie de 33.3% pour la del13q après 20 mois est observé.

II.4.2.5 Courbe de survie sans évènement selon le score R-ISS

Facteur	Nombre de patients	Médiane de survie sans évènement (mois)	P
R-ISS II	27	22	0.167
R-ISS III	08	11	

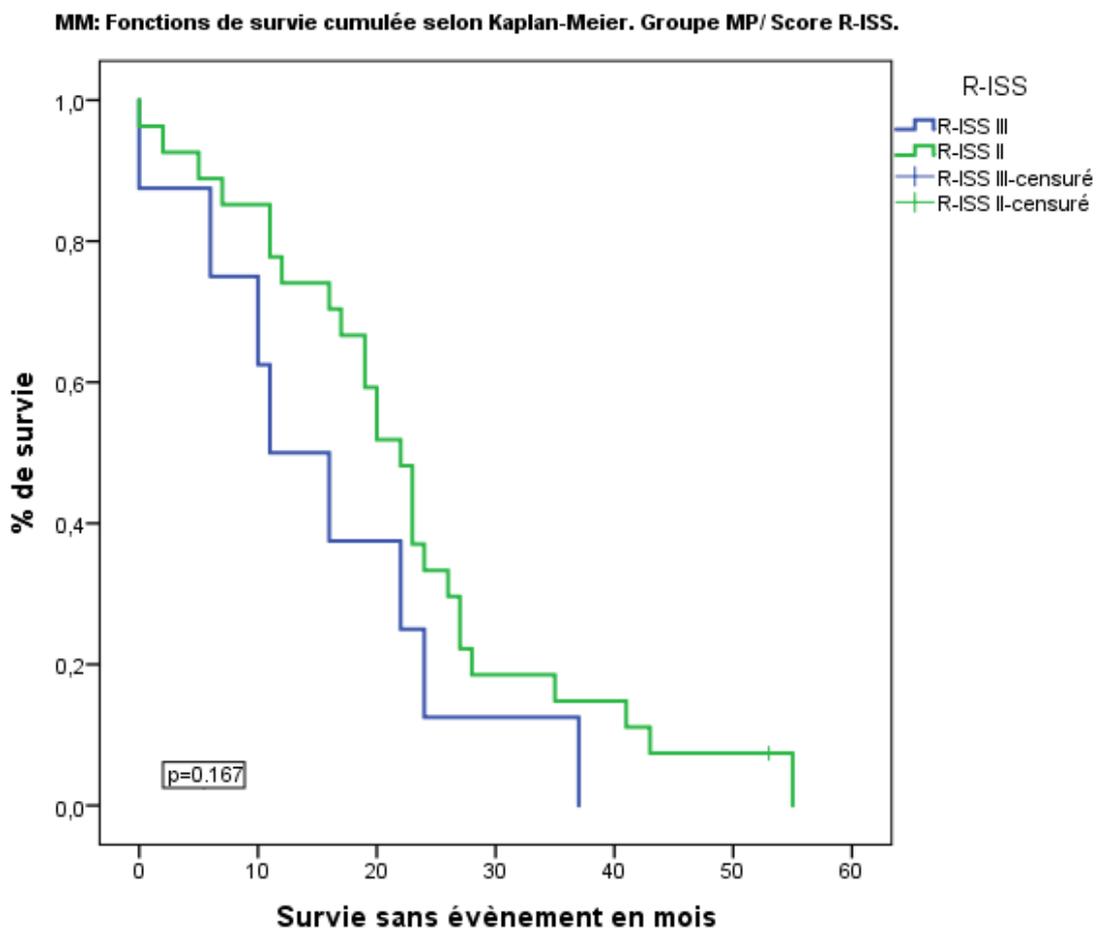


Figure 45 : Courbe de survie sans évènement selon le score R-ISS du groupe MP

Elle montre (Figure 45) une médiane de survie sans évènement de 22 mois pour le score II versus 11 mois pour le score III ($p=0.167$).

La survie sans évènement à 3 ans était de 14.8% pour le score II versus 12.5% pour le score III.

II.4.2.6 Courbe de survie globale selon le score R-ISS

Facteur	Nombre de patients	Médiane de survie globale (mois)	P
R-ISS II	27	27	0.252
R-ISS III	08	11	

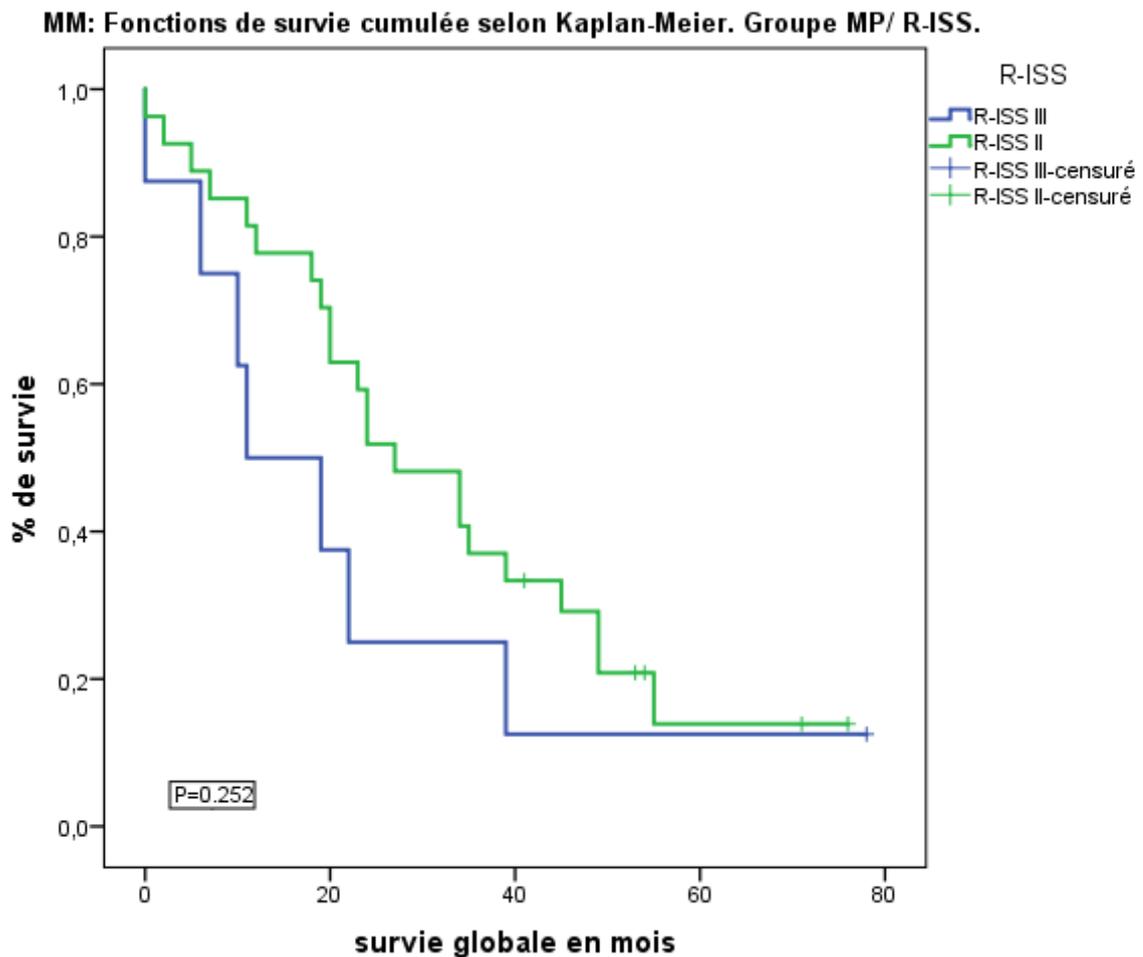


Figure 46 : Courbe de survie globale selon le score R-ISS du groupe MP

Elle montre (Figure 46) une médiane de survie globale de 27 mois pour le score II versus 11 mois pour le score III ($p=0.252$).

La survie globale à 3 ans était de 37% pour le score II versus 25% pour le score III.

II.4.3 Les courbes de survie du groupe VAD

II.4.3.1 Courbe de survie sans évènement selon le score ISS

Facteur	Nombre de patients	Médiane de survie sans évènement (mois)
ISS I	12	13
ISS II	23	12
ISS III	24	10

	ISS I	ISS II	ISS III
ISS I		0.622	0.241
ISS II			0.470

MM: Fonctions de survie cumulée selon Kaplan-Meier. Groupe VAD/ Score ISS.

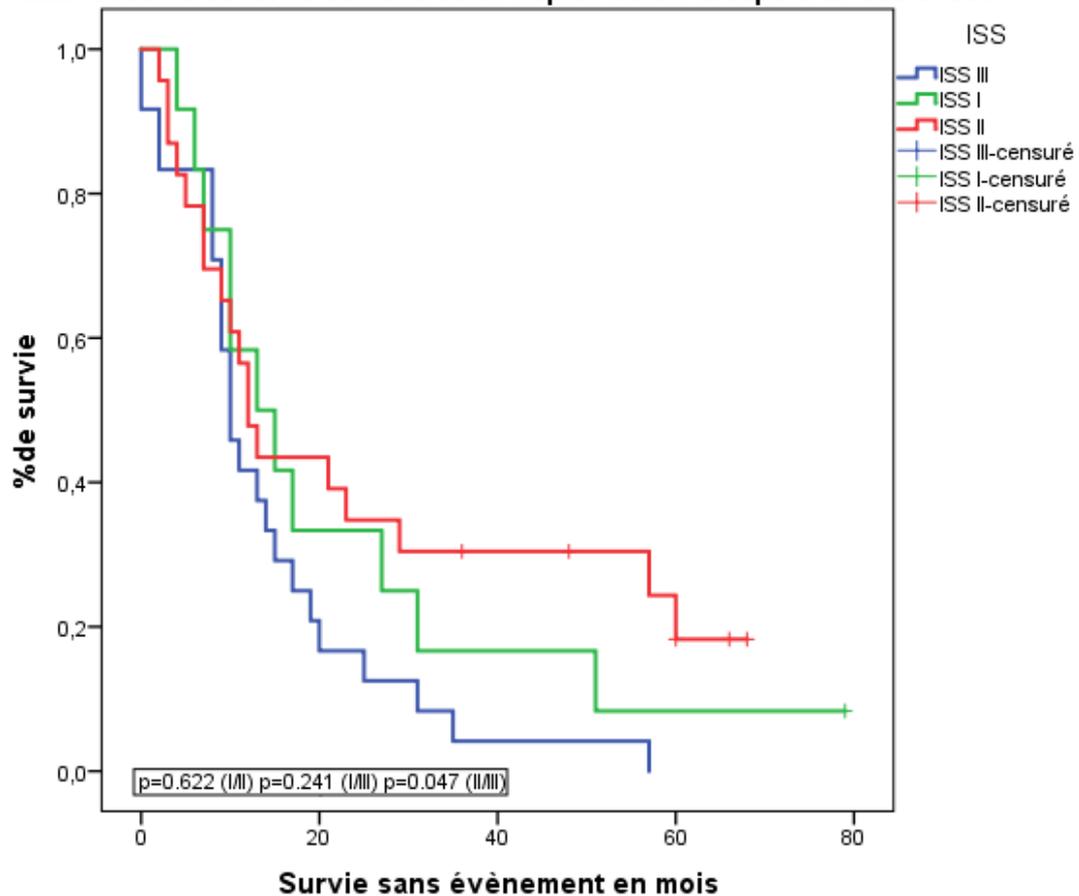


Figure 47 : Courbe de survie sans évènement selon le score ISS du groupe VAD

Elle montre (Figure47) une médiane de survie sans évènement de 13 mois pour le score I versus 10 mois pour le score III ($p=0.241$). La survie sans évènement à 3 ans était de 16.7% pour le score I versus 4.2% pour le score III.

II.4.3.2 Courbe de survie globale selon le score ISS

Facteur	Nombre de patients	Médiane de survie globale (mois)
ISS I	12	56
ISS II	23	45
ISS III	24	14

	ISS I	ISS II	ISS III
ISS I		0.734	0.022
ISS II	0.734		0.015

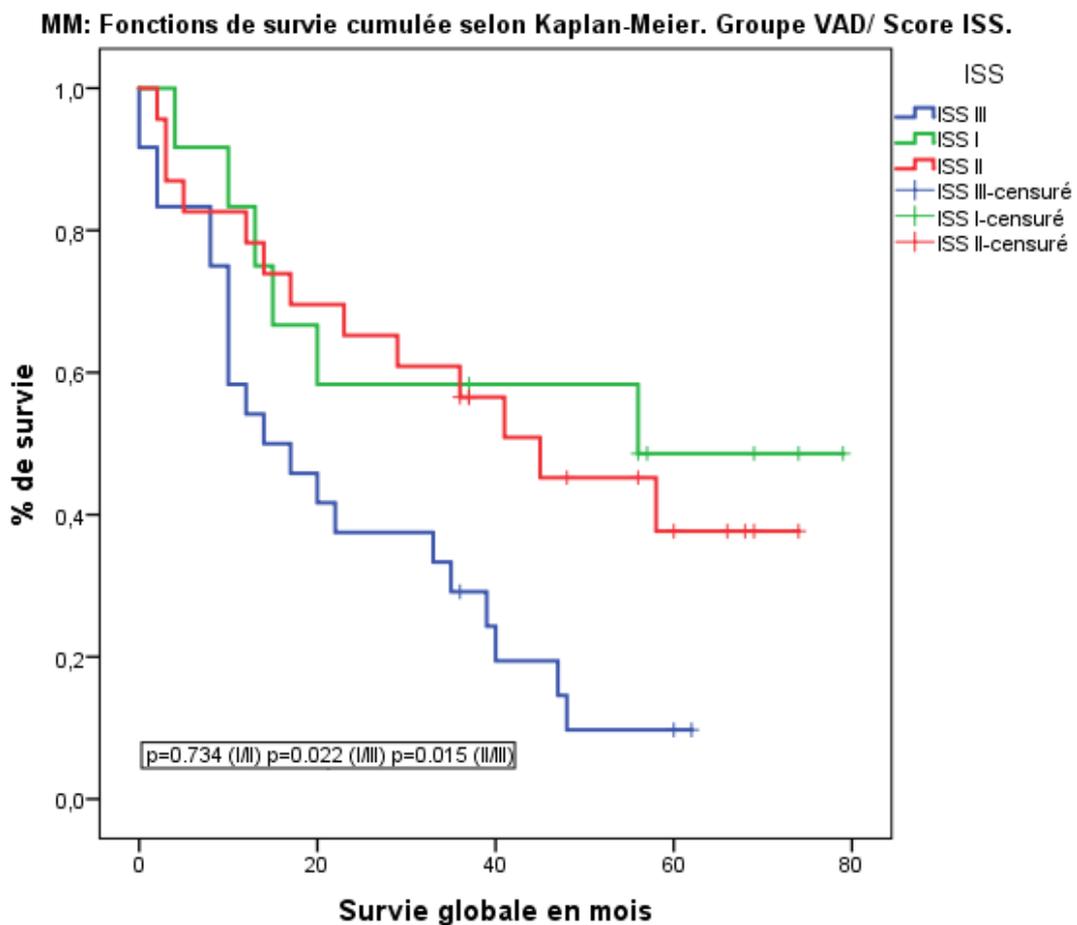


Figure 48 : Courbe de survie globale selon le score ISS du groupe VAD

Elle montre (Figure 48) une médiane de survie globale de 56 mois pour le score I versus 14 mois pour le score III ($p=0.022$)

La survie globale à 3 ans était de 58.3% et à 5 ans de 48.6% pour le score I versus 29.2% et 9.7% pour le score III, respectivement.

II.4.3.3 Courbe de survie sans évènement des anomalies cytogénétiques

Facteur	Nombre de patients	Médiane de survie sans évènement (mois)
del P53 & t(4 ;14)	07	10
del 13q14	08	09
Hyperdiploïdie & autres & normal	24	12

	del P53 & t(4 ;14)	del 13q	Hyperdiploïdie & autres & normal
del P53 & t(4 ;14)		0.687	0.363
del 13q14			0.541

MM: Fonctions de survie cumulée selon Kaplan-Meier. Groupe VAD/ Anomalies cytogénétiques.

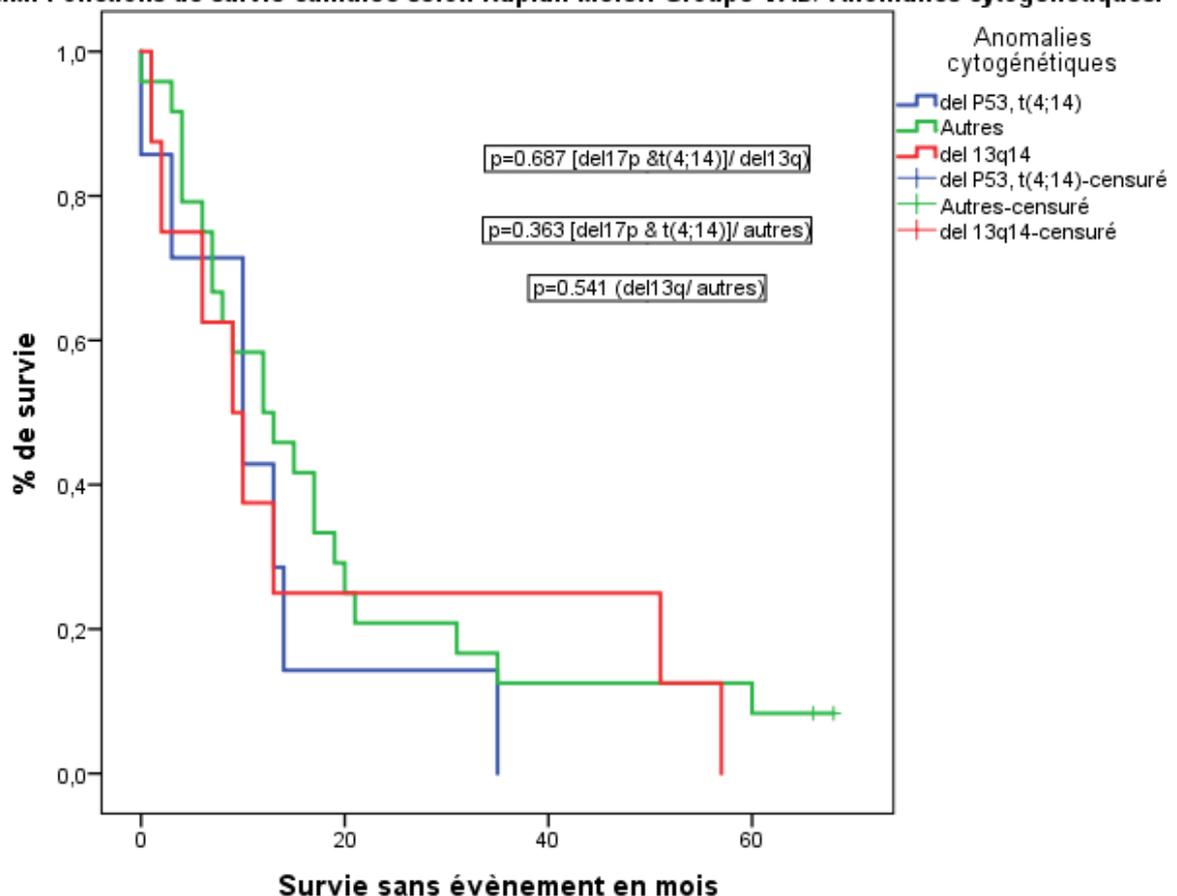


Figure 49 : Courbe de survie sans évènement selon les anomalies cytogénétiques du groupe VAD

Elle montre (Figure 49) une médiane de survie sans évènement de 12 mois pour les autres anomalies, de 09 mois pour la del13q ($p=0.541$) et de 10 mois pour la del17p et/ou la t(4,14) ($p=0.363$).

La survie sans évènement à 3 ans était de 12.5% pour les autres anomalies, de 25% pour la del13q et de 0% pour la del17p et/ou la t(4,14).

II.4.3.4 Courbe de survie globale selon les anomalies cytogénétiques

Facteur	Nombre de patients	Médiane de survie globale (mois)
del P53 & t(4 ;14)	07	10
del 13q14	08	13
Hyperdiploïdie & autres & normal	24	22

	del P53 & t(4 ;14)	del 13q	Hyperdiploïdie & autres & normal
del P53 & t(4 ;14)		0.186	0.010
del 13q14			0.410

MM: Fonctions de survie cumulée selon Kaplan-Meier. Groupe VAD/ Anomalies cytogénétiques.

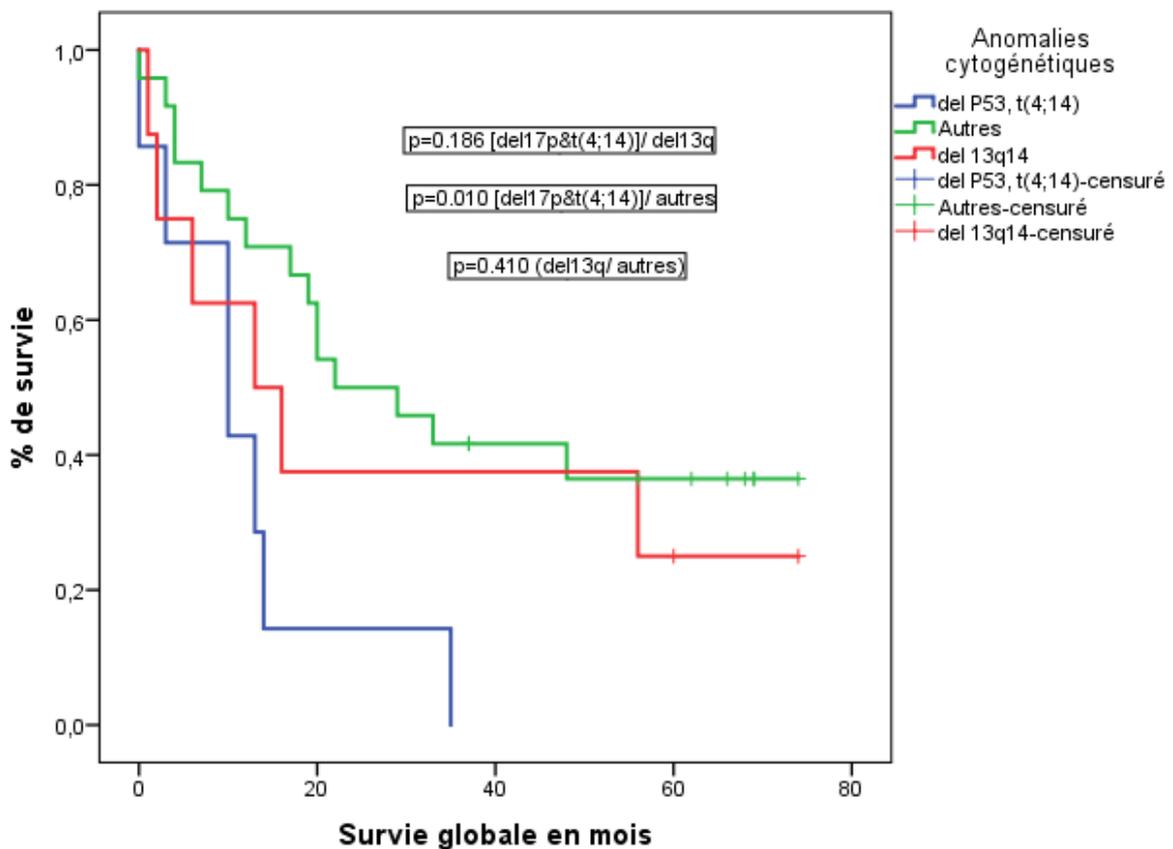


Figure 50 : Courbe de survie globale selon les anomalies cytogénétiques du groupe VAD

Elle montre (Figure 50) une médiane de survie globale de 22 mois pour les autres anomalies, de 13 mois pour la del13q ($p=0.410$) et de 10 mois pour la del17p et/ou la t(4,14) ($p=0.010$). La survie globale à 3 ans était de 41.7% pour les autres anomalies, de 37.5% pour la del13q et de 0% pour la del17p et/ou la t(4,14).

II.4.3.5 Courbe de survie sans évènement selon le score R-ISS

Facteur	Nombre de patients	Médiane de survie sans évènement (mois)
R-ISS I	04	17
R-ISS II	36	10
R-ISS III	08	10

	R-ISS I	R-ISS II	R-ISS III
R-ISS I		0.732	0.023
R-ISS II			0.224

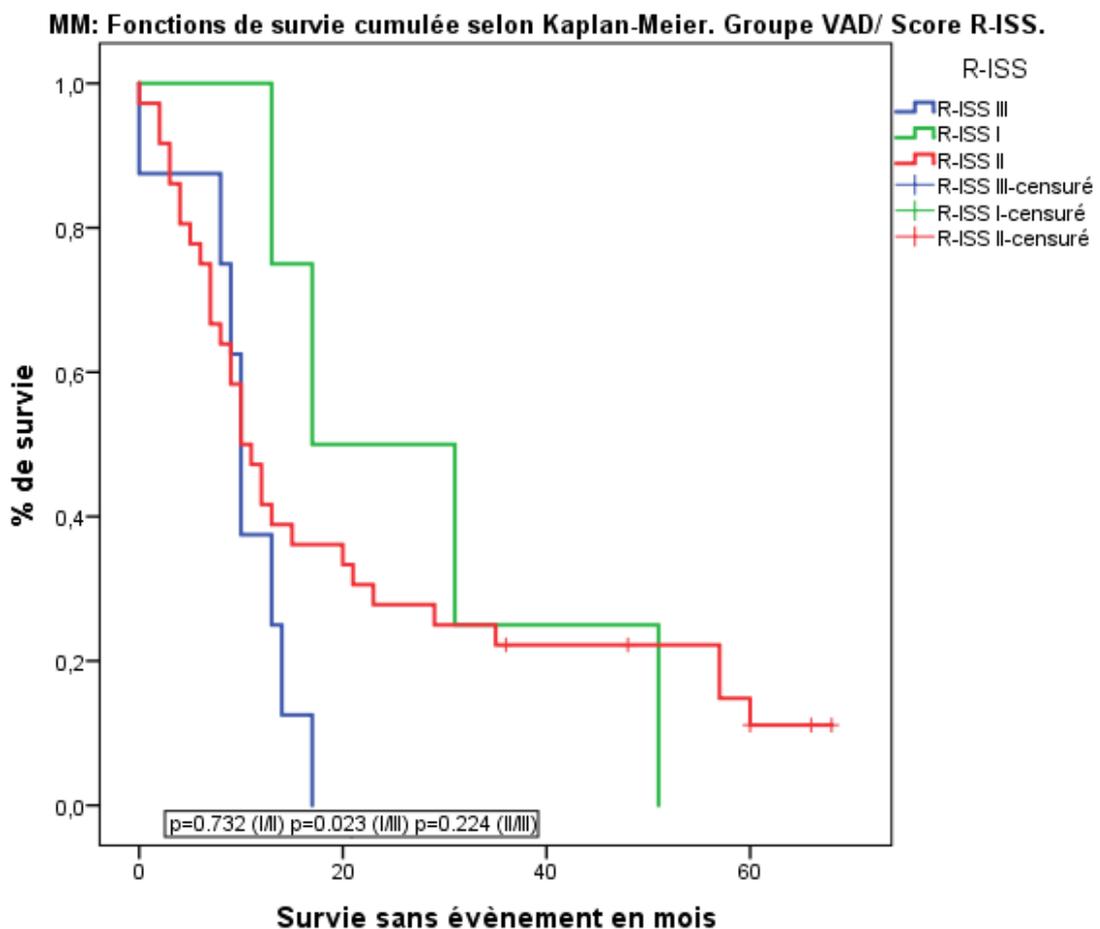


Figure 51 : Courbe de survie sans évènement selon le score R-ISS du groupe VAD

Elle montre (Figure 51) une médiane de survie sans évènement de 17 mois pour le score I versus 10 mois pour le score III ($p=0.023$).

La survie sans évènement à 3 ans était de 25% pour le score I versus 0% pour le score III.

II.4.3.6 Courbe de survie globale selon le score R-ISS

Facteur	Nombre de patients	Médiane de survie globale (mois)
R-ISS I	04	20
R-ISS II	36	41
R-ISS III	08	10

	R-ISS I	R-ISS II	R-ISS III
R-ISS I		0.807	0.176
R-ISS II			0.023

MM: Fonctions de survie cumulée selon Kaplan-Meier. Groupe VAD/ Score R-ISS.

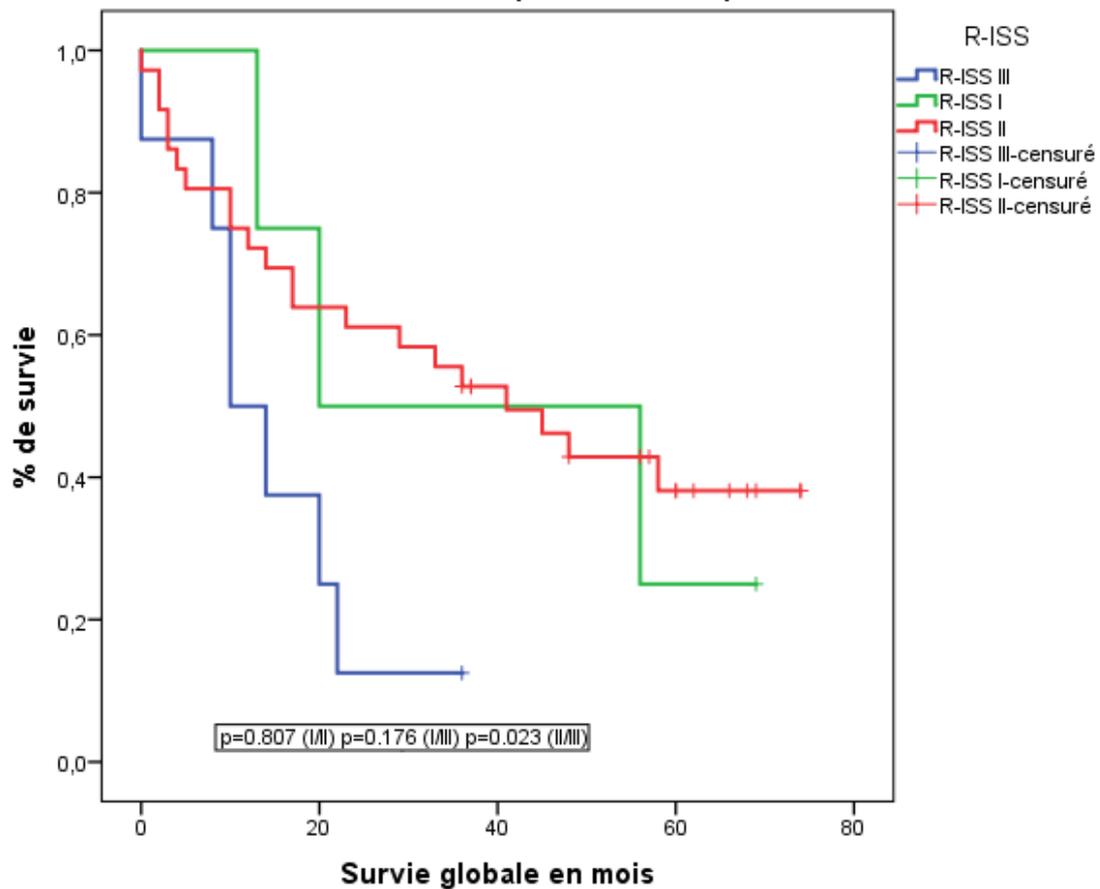


Figure 52 : Courbe de survie globale selon le score R-ISS du groupe VAD

Elle montre (Figure 52) une médiane de survie globale de 20 mois pour le score I versus 10 mois pour le score III ($p=0.176$).

La survie globale à 3 ans était de 50% pour le score I versus 12.5% pour le score III.

II.4.4 Courbes de survie du groupe Veldex

II.4.4.1 Courbe de survie sans évènement selon le score ISS

Facteur	Nombre de patients	Médiane de survie sans évènement (mois)
ISS I	06	32
ISS II	04	11
ISS III	06	07

	ISS I	ISS II	ISS III
ISS I		0.281	0.042
ISS II			0.427

MM: Fonctions de survie cumulée selon Kaplan-Meier. Groupe Veldex/ Score ISS.

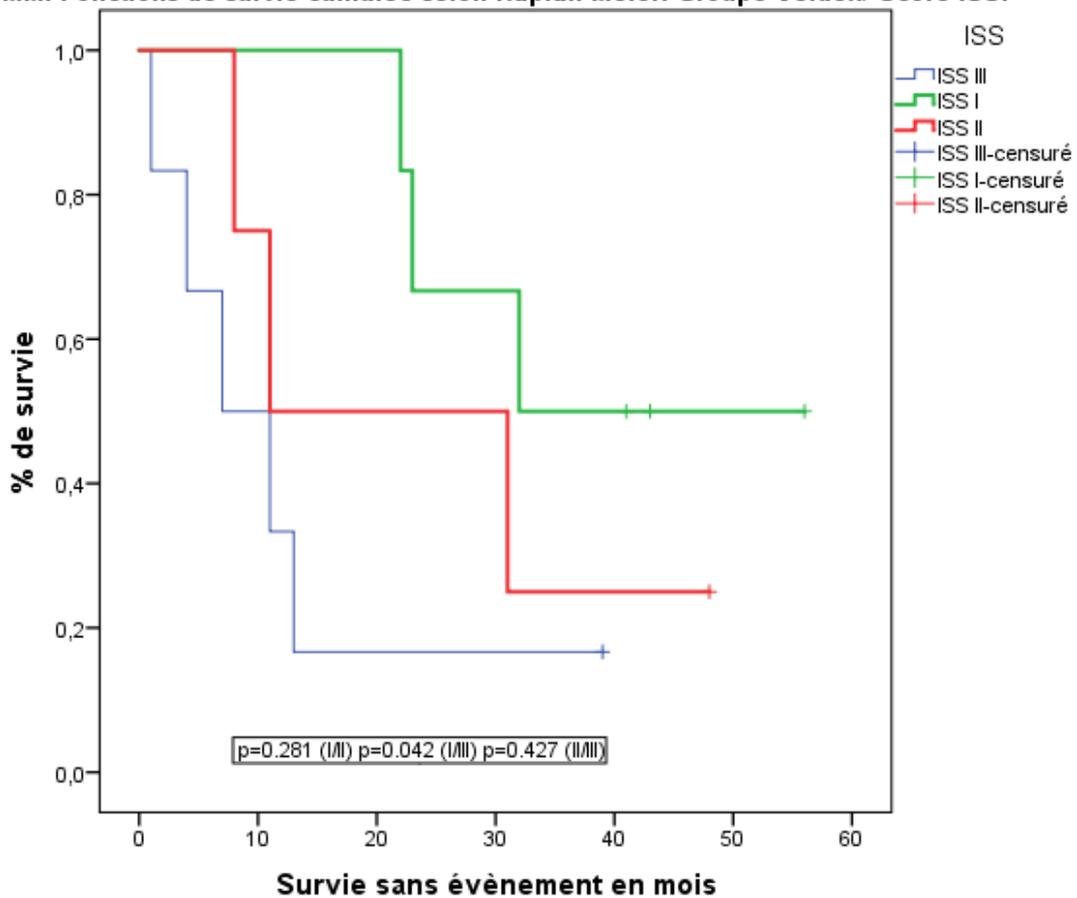


Figure 53 : Courbe de survie sans évènement selon le score ISS du groupe Veldex

Elle montre (Figure 53) une médiane de survie sans évènement 32 mois pour le score I versus 07 mois pour le score III ($p=0.042$). La survie sans évènement était à 3 ans de 50% pour le score I versus 16.7% pour le score III.

II.4.4.2 Courbe de survie globale selon le score ISS

Facteur	Nombre de patients	Médiane de survie globale (mois)
ISS I	06	NA
ISS II	04	14
ISS III	06	11

	ISS I	ISS II	ISS III
ISS I		0.054	0.005
ISS II			0.363

MM: Fonctions de survie cumulée selon Kaplan-Meier. Groupe Veldex/ Score ISS.

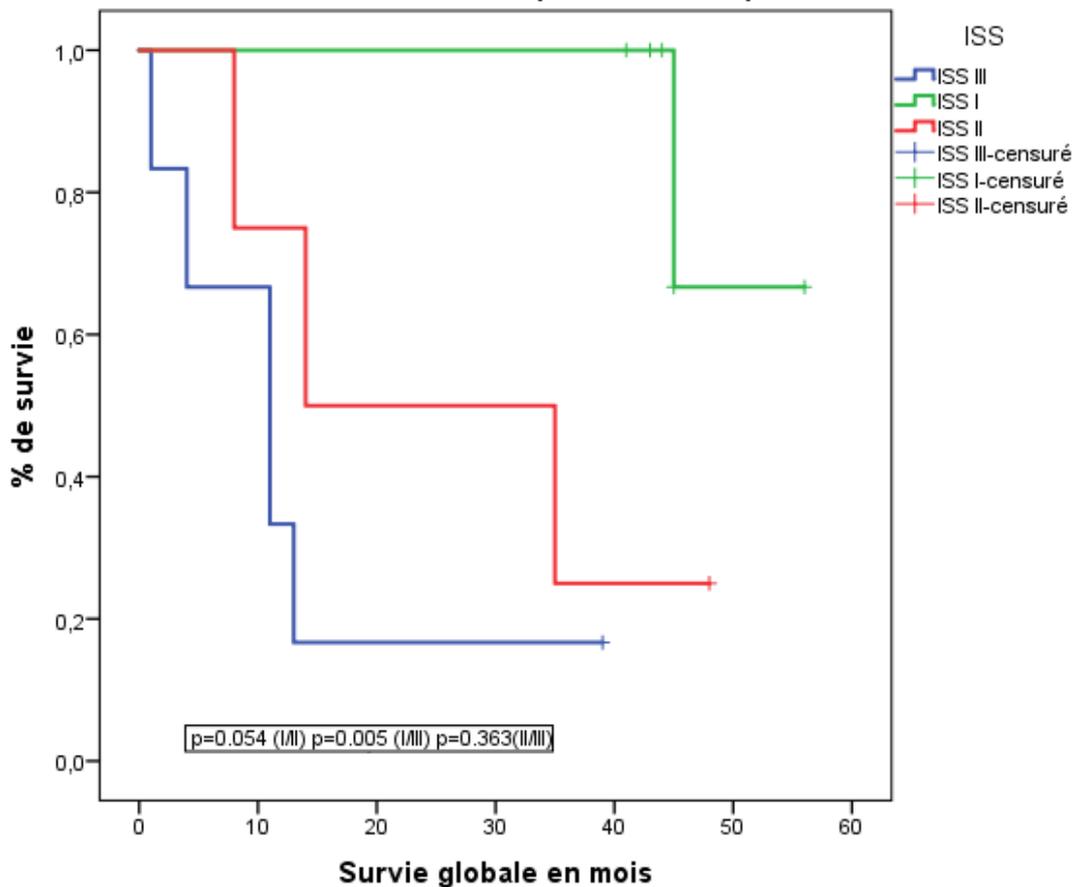


Figure 54 : Courbe de survie globale selon le score ISS du groupe Veldex

Elle montre (Figure54) une médiane de survie globale non atteinte pour le score I versus 11 mois pour le score III ($p=0.004$).

La survie globale à 3 ans était de 100% pour le score I versus 16.7% pour le score III.

II.4.4.3 Courbe de survie sans évènement selon le score R-ISS

Facteur	Nombre de patients	Médiane de survie sans évènement (mois)	P
R-ISS II	05	22	0.530
R-ISS III	05	11	

MM: Fonctions de survie cumulée selon Kaplan-Meier. Groupe Veldex/ Score R-ISS.

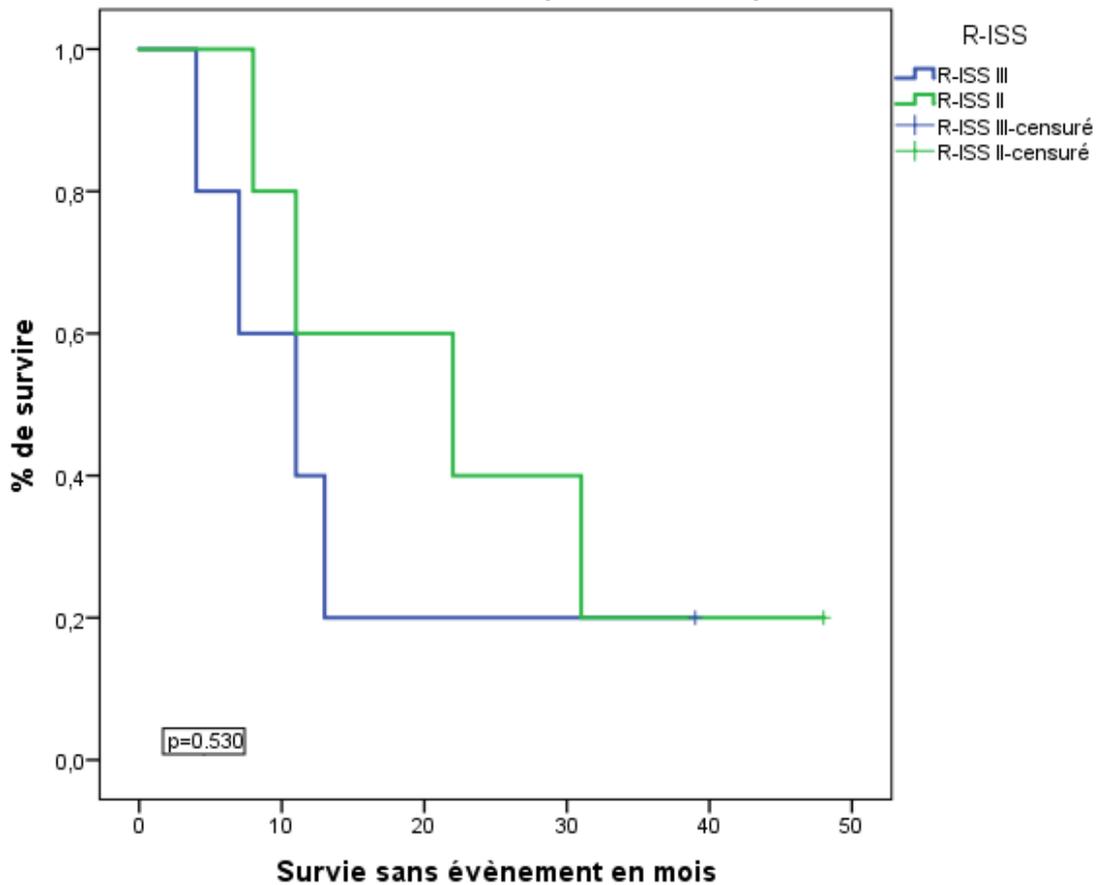


Figure 55 : Courbe de survie sans évènement selon le score R-ISS du groupe Veldex

Elle montre (Figure 55) une médiane de survie sans évènement de 22 mois pour le score II versus 11 mois pour le score III ($p=0.530$)

II.4.4.4 Courbe de survie globale selon le score R-ISS

Facteur	Nombre de patients	Médiane de survie globale (mois)	P
R-ISS II	05	35	0.298
R-ISS III	05	11	

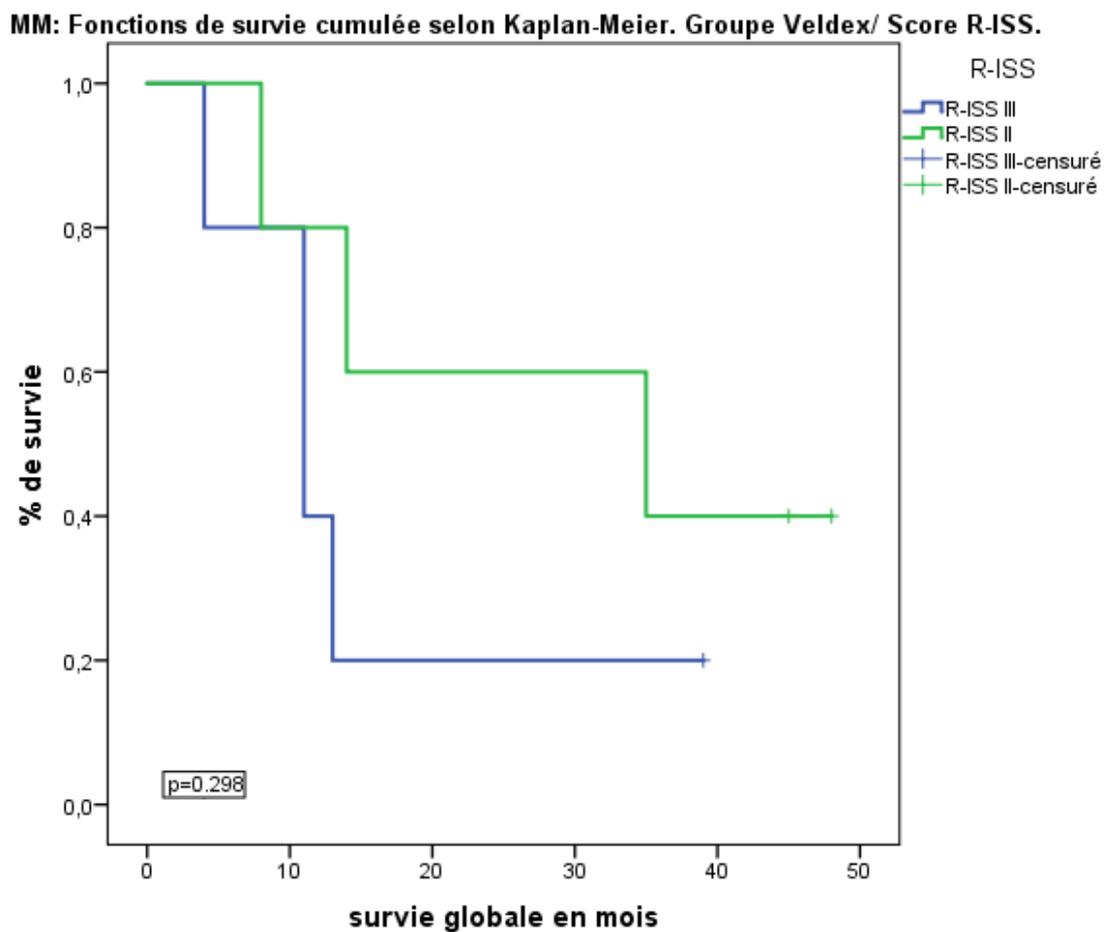


Figure 56 : Courbe de survie globale selon le score R-ISS du groupe Veldex

Elle montre (Figure 56) une médiane de survie globale de 35 mois pour le score II versus 11 mois pour le score III ($p=0.298$)

La survie globale était à 3 ans de 40% pour le score II versus 20% pour le score III.

II.4.5 Courbes de survie du groupe des patients autogreffés

II.4.5.1 Courbe de survie sans évènement selon le score ISS

Facteur	Nombre de patients	Médiane de survie sans évènement (mois)
ISS I	05	17
ISS II	05	non atteinte
ISS III	08	20

	ISS I	ISS II	ISS III
ISS I		0.002	0.709
ISS II	0.002		0.001

MM: Fonctions de survie cumulée selon Kaplan-Meier. Groupe des autogreffés/ Score ISS.

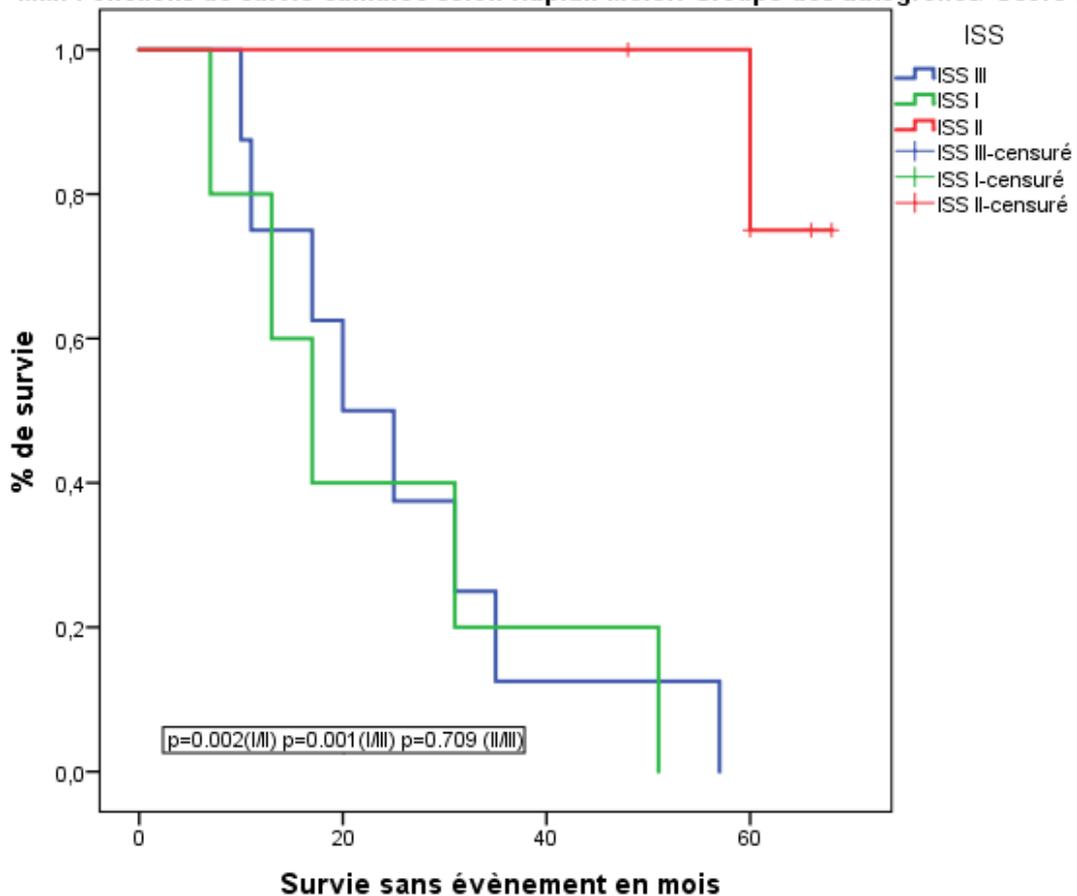


Figure 57 : Courbe de survie sans évènement selon le score ISS du groupe des autogreffés

II.4.5.2 Courbe de survie globale selon le score ISS

Facteur	Nombre de patients	Médiane de survie globale (mois)
ISS I	05	56
ISS II	05	non atteinte
ISS III	08	35

	ISS I	ISS II	ISS III
ISS I		0.059	0.543
ISS II			0.015

MM: Fonctions de survie cumulée selon Kaplan-Meier. Groupe des autogreffés/ Score ISS.

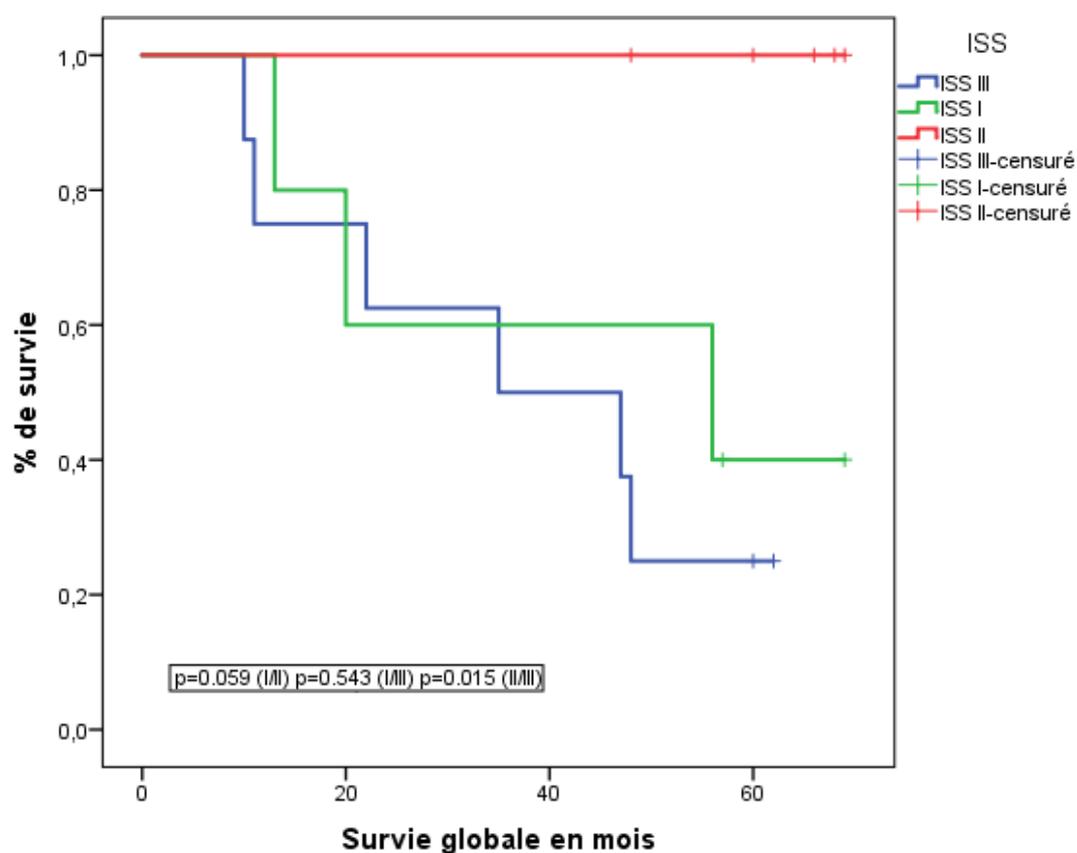


Figure 58 : Courbe de survie globale selon le score ISS du groupe des autogreffés

II.4.5.3 Courbe de survie sans évènement selon les anomalies cytogénétiques

Facteur	Nombre de patients	Médiane de survie sans évènement (mois)	P
del 13q14	04	51	0.901
Autres	10	20	

MM: Fonctions de survie cumulée selon Kaplan-Meier. Groupe des autogreffés/ Anomalies cytogénétiques.

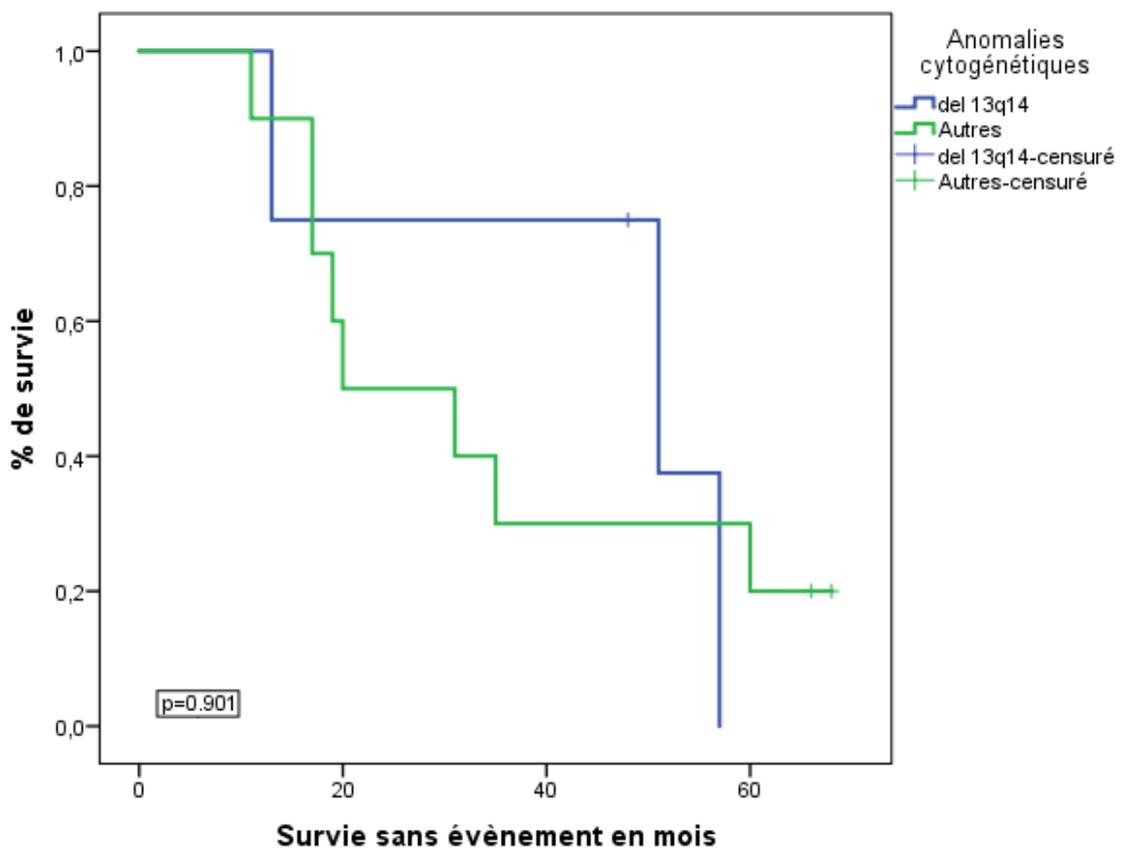


Figure 59 : Courbe de survie sans évènement selon les anomalies cytogénétiques du groupe des autogreffés

Elle montre (Figure 59) une médiane de survie sans évènement de 51 mois pour la del13q versus 20 mois pour les autres anomalies ($p=0.901$).

La survie sans évènement à 3 ans était de 75% pour la del13q versus 30% pour les autres anomalies.

II.4.5.4 Courbe de survie globale selon les anomalies cytogénétiques

Facteur	Nombre de patients	Médiane de survie globale (mois)	P
del 13q14	04	75	0.977
Autres	10	48	

MM: Fonctions de survie cumulée selon Kaplan-Meier. Groupe des autogreffés/ Anomalies cytogénétiques.

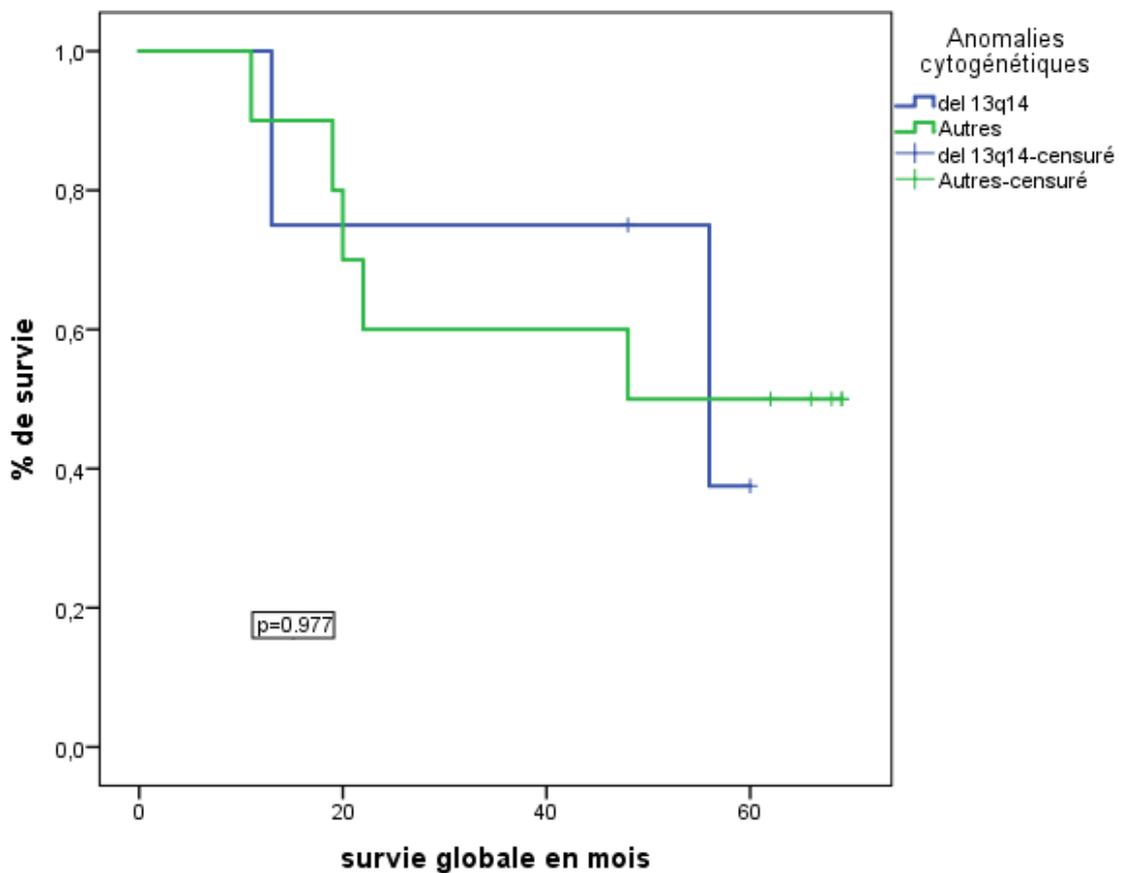


Figure 60 : Courbe de survie globale selon les anomalies cytogénétiques du groupe des autogreffés

Elle montre (Figure 60) une médiane de survie globale de 56 mois pour la del13q versus 48 mois pour les autres anomalies ($p=0.977$).

La survie globale à 3 ans était de 75% pour la del13q versus 60% pour les autres anomalies.

II.4.5.5 Courbe de survie sans évènement selon le score R-ISS

Facteur	Nombre de patients	Médiane de survie sans évènement (mois)
R-ISS I	04	17
R-ISS II	09	60
R-ISS III	03	11

	R-ISS I	R-ISS II	R-ISS III
R-ISS I		0.031	0.101
R-ISS II			0.007

MM: Foctions de survie cumulée selon Kaplan-Meier. Groupe des autogreffés/ Score R-ISS.

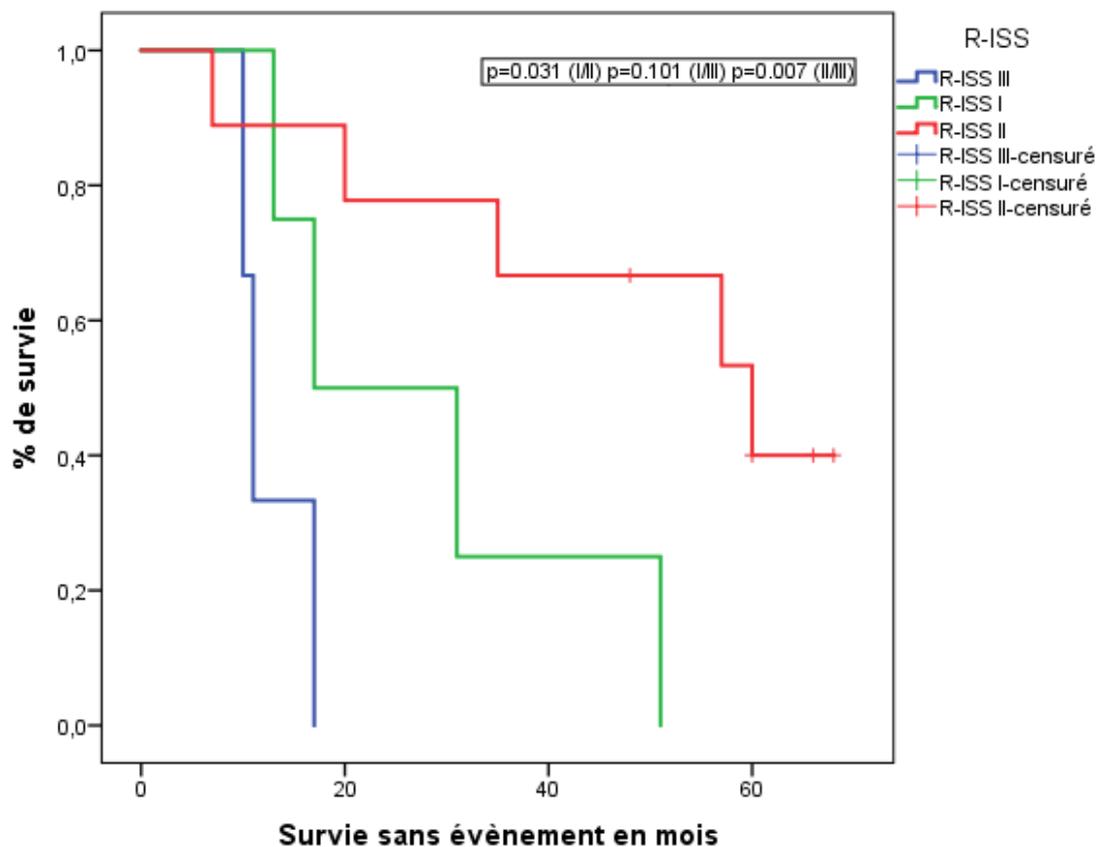


Figure 61 : Courbe de survie sans évènement selon le score R-ISS du groupe des autogreffés

II.4.5.6 Courbe de survie globale selon le score R-ISS

Facteur	Nombre de patients	Médiane de survie globale (mois)
R-ISS I	04	20
R-ISS II	09	non atteinte
R-ISS III	03	11

	R-ISS I	R-ISS II	R-ISS III
R-ISS I		0.016	0.153
R-ISS II			0.000

MM: Fonctions de survie cumulée selon Kaplan-Meier. Groupe des autogreffés/ Score R-ISS.

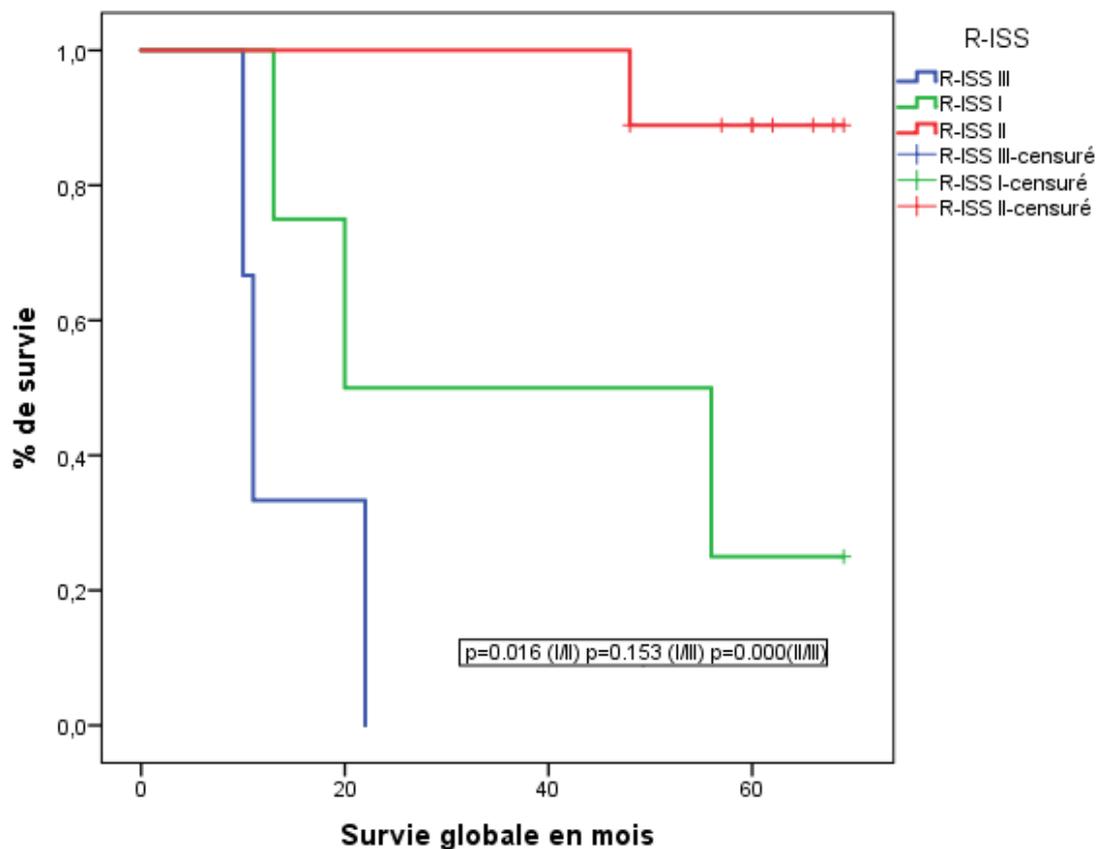


Figure 62: Courbe de survie globale selon le score R-ISS du groupe des Autogreffés

III. Commentaires

III.1 Impact de l'albuminémie sur la survie

Le taux sérique d'albumine reflète non seulement l'état nutritionnel des patients mais aussi la masse tumorale. La ou les raisons précises de la baisse des taux d'albumine dans le myélome multiple ne sont pas clairement établies ; l'interleukine 6 aurait un contrôle sur la production hépatique de l'albumine. C'est un examen simple et peu onéreux accessible à tous. Il s'agit d'un facteur pronostique corrélé à la survie et reconnu depuis 20 ans. La valeur seuil communément admise est 30g/l.

En 1978, Matzner a identifié l'albuminémie comme un facteur de mauvais pronostic parmi tant d'autres facteurs dans le MM [479].

Bataille a montré que des taux sériques très bas d'albumine (en pratique inférieure à 30g/l) sont corrélés à une survie plus courte dans le myélome multiple [201].

Dans une étude sur une cohorte de 1027 patients traités et suivis pour myélome multiple entre 1985 et 1998, l'albuminémie a été identifiée que ce soit en analyse univariée ou multivariée comme facteur prédictif de la survie [141].

Elle est l'un des deux critères pris en compte dans le score ISS [202] : cette combinaison avec le taux sérique de $\beta 2$ microglobuline a apporté un plus dans la définition des groupes pronostiques en terme de survie globale et survie sans événements

Dans notre série, en analyse univariée la médiane de survie globale est de 11 mois pour les taux d'albumine < 35g/l et de 20 mois pour les taux d'albumine ≥ 35 g/l (P=0.001) (**Tableau LVIII**), en analyse multivariée (associée au taux sérique de $\beta 2$ microglobuline = score ISS) la différence entre les médianes de survie globale pour les stades I, II et III (respectivement non atteinte, 34 mois et 12 mois) est très significative.

	Nombre de patients	Albumine (g/l)	Médiane de survie (mois)	P
Kyle et al (2003)	1027	< 30	18	0.001
		≥ 30	37	
Matzner et al (1978)	65	< 30	8	0.05
		≥ 30	27	
notre série	244	< 35	11	0.001
		≥ 35	20	

Tableau LVIII: Comparaison des médianes de survie globale selon l'albuminémie

Une analyse de la survie sans évènements faite selon ce paramètre, tout protocole confondu, montre une différence significative (9 mois pour les taux d'albumine < 35g/l et 13 mois pour les taux d'albumine ≥ 35g/l) (P=0.014)

Selon les protocoles, on note que juste dans le protocole à base de Bortézomib ou l'analyse de la survie globale et de la survie sans évènement faite selon ce paramètre montrait une différence significative (SG : 8 vs 45 mois p=0.000 et SSE : 7 vs 31 mois p=0.000) ; ce qui montre que le traitement à base de Bortézomib impacte fortement les survies globale et sans évènement pour ce paramètre.

III.2 Impact du taux sérique de CRP sur la survie

La CRP est une protéine de l'inflammation aiguë. In vivo, l'IL6 contrôle la synthèse hépatique de la CRP. Dans le myélome, l'IL6 intervient comme facteur de prolifération et de survie du plasmocyte. L'augmentation de la CRP n'est pas spécifique au clone plasmocytaire puisque son taux peut être modifié dans d'autres situations comme les infections. Sa concentration sérique est corrélée à la survie. Avant l'ère des nouvelles thérapies, Paule en 1978 a montré que pour un taux de CRP ≥ 6mg/l, la survie est deux fois plus courte par rapport à une valeur normale (21 mois vs 48 mois P < 0,0001) [480]. Par ailleurs, Bataille en 1992 a montré sur une cohorte de 162 patients au diagnostic que le taux élevé de CRP était corrélé à une survie plus courte et est indépendant de la β2 microglobuline.

Dans notre série, le dosage de la CRP a été effectué chez 214 patients.

La médiane de survie globale était de 19 mois pour les taux de CRP < 6mg/l et de 14 mois pour les taux de CRP ≥ 6mg/l (P=0.186). (**Tableau LVIX**).

Nos données rejoignent celle d'une autre étude récente (Chombart 2005) [193] qui n'a pas montré de différence significative entre la survie des patients ayant un taux de CRP < 6mg/l ou et ceux ayant un taux de CRP > 6mg/l.

	Nombre de patients	CRP (mg/l)	Médiane de survie globale (mois)	P
Chombart et al (2005)	87	< 6	51	0.56
	61	≥ 6	23	
Paule B et al (1978)	80	< 6	48	0.0001
	52	≥ 6	21	
Notre série	83	< 6	19	0.186
	131	≥ 6	14	

Tableau LVIX : Comparaison des médianes de survie selon la CRP

Une analyse de la survie sans évènements faite selon ce paramètre, tout protocole confondu, ne montre pas de différence significative (12 mois pour les taux de CRP < 6mg/l et 11 mois pour les taux de CRP ≥ 6 mg/l) (P=0.258)

Ceci peut être expliqué par le fait que la majorité des patients dont le taux de CRP était ≥ 6mg/l présentaient une infection.

Deux autres approches ont été développées par Bataille (1992) et Chombart (2005) qui ont montré au diagnostic qu'en combinant les taux de β2microglobuline et de CRP (valeur seuil à 6mg pour les 2 facteurs) ils observaient des taux de survie différents selon les différents niveaux de β2 microglobuline et de CRP [193, 200] (**Tableau LX**).

	Médiane de survie globale (mois)			p
	β2 & CRP < 6 mg/l	β2 ou CRP ≥ 6 mg/l	β2 & CRP ≥ 6 mg/l	
Bataille et al (1992)	54	27	6	
Chombart et al (2005)	148	47	47	
Notre série	45	20	12	p= 0.030 (β2 et CRP < 6 mg/l) p= 0.000 (β2 ou CRP < 6 mg/l) p= 0.007 (β2 et CRP ≥ 6 mg/l)

Tableau LX : Comparaison des médianes de survie selon la CRP et la β2microglobuline.

Dans notre série, en couplant la CRP au taux de β2microglobuline (149 patients), l'analyse de la survie globale et de la survie sans évènement (tout protocole confondu) montrait une différence significative entre les différents groupes : la médiane de survie globale était de 45 mois pour les taux de CRP < 6mg/l et β2microglobuline < 6mg/l, de 20 mois pour les taux de CRP ≥ 6mg/l ou β2

microglobuline \geq 6mg/l ($p=0.030$) et de 12 mois pour les taux de CRP \geq 6mg/l et β 2 microglobuline \geq 6mg/l ($p=0.000$).

La médiane de survie sans évènement était de 23 mois pour les taux de CRP $<$ 6 mg/l et β 2microglobuline $<$ 6mg/l, de 13 mois pour les taux de CRP \geq 6mg/l ou β 2 microglobuline \geq 6mg/l ($p=0.072$) et de 12 mois pour les taux de CRP \geq 6 mg/l et β 2 microglobuline \geq 6mg/l ($p=0.002$).

III.3 Impact du taux sérique de β 2 microglobuline sur la survie

La β 2microglobuline est exprimée sur la surface des plasmocytes malins. Elle est relarguée dans le sérum par clivage protéique puis éliminée par voie essentiellement rénale.

C'est un examen disponible, facile à faire.

Reconnue depuis l'étude de Norfolk en 1979 comme facteur pronostique individuel, cet intérêt pronostique indépendant a été confirmé par de nombreux auteurs.

En 1980 sur une cohorte de 37 patients, Norfolk avait observé que les patients ayant une β 2microglobuline inférieure à 4mg/l avaient une survie médiane de 46 mois contre 15 mois pour ceux dont la β 2microglobuline était $>$ 4mg/l [197]. Une étude de Bataille [198] sur une cohorte de 115 patients a montré en analyse multi variée que la β 2microglobuline était un marqueur prédictif de survie : les patients dont la β 2microglobuline initiale était $>$ 6mg/l avaient une médiane de survie à 26 mois contre 52 mois pour ceux dont la β 2microglobuline était $<$ 6mg/l. Dans une autre étude, Bataille a confirmé cet impact sur la survie sur une cohorte de 160 patients [199] : les patients ayant une β 2microglobuline $<$ 4mg/l au moment de la réponse maximale avaient une durée de rémission plus longue que les autres patients. L'essai de la MRC (Medical Research Council) [481] a défini trois groupes de pronostic : bon, intermédiaire ou mauvais en fonction du taux sérique de β 2microglobuline ($<$ 4mg/l, 4-8mg/l et $>$ 8mg/l).

Dans notre série, la β 2microglobuline était réalisée chez 196 patients cependant 35 patients ont été exclus dans l'analyse des courbes de survie car ils étaient en insuffisance rénale. La valeur seuil utilisée était de 3.5mg/l

En terme de survie globale, nos résultats rejoignent ceux de la littérature [141, 234] (**Tableau LXI**).

	Nombre de patients	$\beta 2$ μ globuline (mg/l)	Médiane de Survie	P
Bataille et al (1984)	24	< 6	52	< 0.0005
	76	> 6	18	
Durie et al (1990)	322	< 6	36	< 0.0001
	225	> 6	23	
Chombart et al (2005)	94	< 6	47 (0.7)	0.003
	41	> 6	21 (0.3)	
Norfolk (1980)	16	< 4	46	< 0.001
	20	≥ 4	15	
Bataille et al (1983)	47	< 4	73	< 0.0003
	68	≥ 4	32	
Kyle et al (2003)	390	< 4	40	0.001
	345	≥ 4	28	
Notre série	47	<3.5	50	0.000
	114	≥ 3.5	18	

Tableau LXI : Comparaison des médianes de survie selon la $\beta 2$ microglobuline

En terme de survie globale chez les patients traités par Alexanian, VAD et Bortézomib, la médiane de survie globale est améliorée avec un p significatif, alors que chez les patients autogreffés, le p était non significatif. Ce qui montre que l'autogreffe gomme l'impact de la $\beta 2$ microglobuline sur la survie.

En terme de survie sans évènements, la médiane de survie est de 22 mois pour les taux de $\beta 2$ microglobuline <3.5mg/l et de 12 mois pour les taux de $\beta 2$ microglobuline ≥ 3.5 mg/l (p=0.016)

III.4 Impact du score ISS sur la survie

La combinaison de la β 2microglobuline à l'albumine a permis de mettre en place un score pronostique validé quel que soit l'âge, le sexe, la race ou le traitement reçu [202].

Dans notre série, le score ISS a été appliqué chez 196 patients non traités et traités dont un petit nombre (19 cas) a bénéficié d'une intensification thérapeutique.

Pour l'analyse des courbes de survie, juste 161 patients ont été évalués (35 patients en insuffisance rénale ont été exclus)

En matière de survie globale, nos résultats sont comme suit : la médiane de survie était non atteinte pour le stade I, de 34 mois pour le stade II ($p=0.008$) et de 12 mois pour le stade III ($p=0.000$). Comme pour la valeur de la β 2 microglobuline, ce gain en survie globale se voit dans les différents groupes thérapeutiques **(Tableau LXII)**.

	ISS	Nombre de patients	Médiane de survie (mois)	P
Greipp et al (2005)	I	1207	62	0.0001
	II	1423	45	
	III	1682	29	
Notre série	I	30	non atteinte	$p=0.008$ (I/II)
	II	59	34	$p=0.000$ (I/III)
	III	72	12	$p=0.000$ (II/III)

Tableau LXII : Comparaison des médianes de survie selon le score ISS

En terme de survie sans évènements, la différence entre les médiane de survie, tout protocole confondu, est significative : la médiane de survie était de 23 mois pour le stade I et de 11 mois pour le stade III ($p=0.000$).

III.5 Impact des anomalies cytogénétiques sur la survie

Le myélome multiple (MM) est un désordre hématologique malin avec des anomalies génétiques acquises fréquentes multiples et complexes souvent méconnues par l'analyse cytogénétique conventionnelle (caryotype) qui n'est informative que dans

30% des cas en raison du très faible index mitotique des plasmocytes et souvent du faible infiltrat plasmocytaire des prélèvements médullaires. Ces anomalies sont importantes à rechercher vue leur impact pronostique. La FISH est l'outil de choix pour identifier la majorité de ces anomalies. Cependant, contrairement aux autres désordres hématologiques malins, où la FISH est standardisée, pour le myélome multiple, cette technique doit être bien normalisée. Pour être informative une FISH doit être réalisée sur des prélèvements riches en plasmocytes. De nombreux procédés existent pour assurer une purification plasmocytaire: séparation (tri) des plasmocytes en utilisant des billes magnétisées identifiées par le CD138, repérage des plasmocytes grâce à un clg fluorescente. Par ces méthodes, plus de 90% des anomalies sont détectées dans le myélome multiple [6, 482, 483, 484].

Dans notre étude de 96 patients, les anomalies cytogénétiques ont été retrouvées chez 55 patients (57.3%) ; taux inférieur à celui rapporté dans la littérature [6, 482, 483, 484, 485]. L'explication qui peut être apportée est que nous avons travaillé sur culots plasmocytaires non triés, méthode qui était largement utilisée avant l'avènement des techniques de séparation ou de tri plasmocytaire. En effet, sans tri plasmocytaire, les anomalies cytogénétiques exprimées à un taux faible ne peuvent être détectées. De plus, les prélèvements médullaires de nos patients étaient majoritairement pauvres : 77% de patients avaient une infiltration plasmocytaire médullaire < 50% nécessitant obligatoirement une sélection des plasmocytes [486]. Cela explique en partie nos données et implique aussi que les données sur l'impact des anomalies cytogénétiques biaiseront quelque peu les courbes de survie. Cependant, la répartition de ces anomalies se superpose à ce qui est retrouvé par l'ensemble des études internationales [482, 483].

- ***La délétion du bras long du chromosome 13***

Dans notre série, la del13q14 est retrouvée dans 16% des cas : il s'agissait d'une monosomie 13 dans 27% des cas et d'une délétion 13 dans 73% des cas. Le seuil de positivité utilisé pour sa détection était de 20%.

Ces résultats ne concordent pas avec ceux de la littérature et sont expliqués par le fait que le travail a été fait sur culots plasmocytaires non triés (244, 487, 488, 489, 490).

En analysant les courbes de survie, il en sort que la del 13q impacte plus négativement la survie : la médiane de survie globale des patients avec del13q était

de 13 mois versus 20 mois pour les patients sans del13q ($p=0.803$) et la médiane de survie sans évènement des patients avec del13q était de 09 mois versus 12 mois pour les patients sans del13q ($p=0.889$).

En interprétant les médianes de survies globale et sans évènement en fonction des protocoles, on note que pour le groupe VAD les patients avec del13q ont des survies globale et sans évènement inférieures à celles des patients sans del13q [la médiane de survie globale 13 mois versus 22 mois ($p=0.410$) et la médiane de survie sans évènement 09 mois versus 12 mois ($p=0.363$)].

Alors que dans le groupe des patients autogreffés, l'impact négatif de la del13q est complètement effacé : la médiane de survie globale des patients avec del13q était de 56 mois versus 48 mois pour les patients sans del13q ($p=0.977$) et la médiane de survie sans évènement des patients avec del13q était de 51 mois versus 20 mois pour les patients sans del13q ($p=0.901$).

Les traitements à base de Bortezomib effacent l'effet négatif de la del 13q sur la survie globale et la survie sans évènement [4, 489] mais vu le petit effectif de notre échantillon (02 cas) la survie n'a pu être analysée pour cette anomalie

Ces résultats rejoignent ceux de la littérature même si sur le plan statistique ils ne sont pas significatifs [242, 246, 254, 490].

- **La translocation t(4 ;14) et la délétion du bras court du chromosome 17**

Dans notre série, la t(4 ;14) est retrouvée dans 7% des cas et la del17p dans 12.5% des cas. Ces résultats ne concordent pas avec ceux de la littérature et sont expliqués par le fait que le travail a été fait sur culots plasmocytaires non triés (244, 487, 488, 490).

En analysant les courbes de survie, il en sort que la del17p et la t(4 ;14) impactent plus négativement la survie globale : la médiane de survie globale des patients avec del17p et t(4 ;14) était de 13 mois versus 20 mois pour les patients sans del17p et t(4 ;14) ($p=0.065$).

En interprétant les médianes de survies globale et sans évènement en fonction des protocoles, on note que pour le groupe VAD les patients avec del17p et t(4 ;14) ont des survies globale et sans évènement inférieures à celles des patients sans del17p et t(4 ;14) [la médiane de survie globale 10 mois versus 22 mois ($p=0.010$) et la médiane de survie sans évènement 10 mois versus 12 mois ($p=0.541$)].

Les traitements à base de Bortezomib améliorent la survie des patients porteurs d'une translocation t(4;14) ou del 17p [4, 489] et l'autogreffe améliore les mauvais résultats liés à ces anomalies mais modifie très peu l'impact de la del P53 qui demeure à ce jour l'anomalie dont le pronostic est le plus sombre. Cependant vu le petit effectif de notre échantillon (02 cas dans le groupe Bortézomib et un cas dans le groupe des autogreffés) la survie n'a pu être analysée pour cette anomalie. Par ailleurs, ces résultats obtenus rejoignent ceux de la littérature pour les séries publiées avant l'avènement des nouvelles molécules [491].

- **Les autres profils cytogénétiques**

Pour les autres profils, l'interprétation des courbes de survie pour ce groupe montre que les patients sans del13q, del17p ou t(4 ;14) ont une survie globale supérieure : médiane de survie globale de 20 mois versus 13 mois pour les patients avec del13q ($p=0.803$) versus 13 mois pour les patients del 17p et t(4 ;14) ($p=0.065$).

Globalement, nos résultats ne sont pas significatifs au plan statistique; ils sont aggravés par l'état des malades ; cela est corroboré par la répartition des anomalies cytogénétiques dont la majorité se retrouve chez les patients très évolués (Score ISS = III) comme cela est montré dans le tableau LXIII.

Anomalie cytogénétique	ISS I	ISS II	ISS III
Del 13q14	5	1	5
Del P53	1	2	8
Réarrangement IgH	1		3
Hyper diploïdie	1	3	8
t(4 ;14)			7
Autres		2	2
Aucune anomalie	5	14	17
Total	13(15%)	22(25%)	50 (58%)

Tableau LXIII : Répartition des anomalies cytogénétiques selon le score ISS

III.6 Impact du score R-ISS sur la survie

Afin de créer un modèle plus fiable pour la classification pronostique, un nouveau score fut récemment développé= l'ISS révisé (R-ISS) combinant les facteurs de l'ISS (la β 2 microglobuline sérique et l'albuminémie), le taux de LDH et les anomalies cytogénétiques de haut risque [t(4 ;14) et/ou t(16 ;14) et/ou del 17p)] détectées par FISH.

Dans notre série, le score R-ISS a été appliqué chez 140 patients non traités et traités dont un nombre réduit (19 cas) a bénéficié d'une intensification thérapeutique. Parmi eux, 7 cas (5%) de R-ISS I, 94 cas (67%) de R-ISS II et 39 cas (28%) de R-ISS III.

Pour l'analyse des courbes de survie, juste 116 patients ont été évalués (24 patients en insuffisance rénale ont été exclus).

Palumbo et al ont identifié 03 groupes : R-ISS I (871 patients=28%), R-ISS II (1894 patients=62%) et R-ISS III (295 patients=10%). La médiane de SG était non atteinte pour le stade R-ISS I, 83mois pour le stade R-ISS II, et 43 mois pour R-ISS III.

Dans notre série, en matière de survie globale, nos résultats sont comme suit : la médiane de survie était de 56 mois pour le stade I, de 33 mois pour le stade II ($p=0.189$) et de 11 mois pour le stade III ($P=0.011$).

En terme de survie sans évènements, les médianes étaient de 23 mois pour le score I, de 16 mois pour le score II ($p=0.419$) et de 11 mois pour le score III ($p=0.022$)

(Tableau LXIV).

Ces résultats s'expliquent par la grande différence de la taille des échantillons.

	R-ISS	Nombre de patients	Médiane de survie globale (mois)	P
Palumbo et al (2015)	I	871	Non atteinte	0.001
	II	1894	83	
	III	295	43	
Notre série	I	7	56	$p=0.419$ (I/II)
	II	86	33	$p=0.022$ (I/III)
	III	23	11	$p=0.034$ (II/III)

Tableau LXIV : Comparaison des médianes de survie selon le score R-ISS

IV- Conclusion

Le premier objectif de notre étude était d'appliquer des facteurs pronostiques à savoir l'albumine, la $\beta 2$ microglobuline sérique, la CRP et les anomalies chromosomiques (del13, hyperdiploïdie) chez les patients MM diagnostiqués de novo.

Le dosage de l'albuminémie a été fait chez tous les patients.

Le dosage de la $\beta 2$ microglobuline sérique a été effectué chez 196 patients et celui de la CRP chez 214 patients. Par manque de réactifs 48 patients n'ont pas bénéficié de dosage de la $\beta 2$ microglobuline et 30 patients de celui de la CRP.

Depuis l'implantation du plateau de cytogénétique dans notre service, 96 patients en ont bénéficié. Les patients ont été analysés pour les anomalies chromosomiques suivantes : del(13), t(11;14), t(4;14), hyperdiploïdie et del(17p). Les résultats montraient que 57 % (55 cas) des patients avaient des anomalies génétiques. La délétion du chromosome 13 (del(13)) était l'anomalie la plus fréquente (16%). La fréquence des autres anomalies chromosomiques était : hyperdiploïdie (14%), del(17p) (12%), la t(4 ;14) (7%) et les réarrangements IgH (4%).

Le deuxième objectif consistait à établir la valeur prédictive de ces facteurs pour la survie. L'impact pronostique pour l'albuminémie, la $\beta 2$ microglobuline sérique et la CRP a été reconnu depuis longtemps et ce sur de nombreuses études et récemment celui des anomalies chromosomiques avec l'établissement d'une nouvelle classification (R-ISS) proposée pour déterminer des groupes pronostiques.

Dans notre série, l'impact pronostique sur la survie a été démontré pour l'albuminémie et la $\beta 2$ microglobuline sérique mais beaucoup moins pour la CRP.

Les anomalies cytogénétiques ont été surtout retrouvées dans le stade III du score ISS (58%). La t(4 :14) n'a été retrouvée que dans le stade III du score ISS (07cas).

Notre troisième objectif a été d'évaluer ces facteurs pronostiques en fonction des protocoles thérapeutiques instaurés à savoir dans notre série les protocoles Alexanian (MP), VAD et Bortézomib ainsi qu'une intensification thérapeutique pour un effectif réduit de patients.

Parmi les facteurs pronostiques l'albuminémie et la $\beta 2$ microglobuline gardent toute leur valeur pronostique alors que celle de la CRP est complètement gommée.

Pour les anomalies cytogénétiques, il ressort dans notre série que ce sont la del13q, la del17p et la t(4 ;14) qui impactent le plus négativement la survie des patients.

Il ressort de ces constats que c'est la combinaison des facteurs génétiques et des facteurs biologiques qui a le mieux défini le pronostic du myélome multiple permettant ainsi de stratifier les patients dans des essais thérapeutiques.

Les outils d'évaluation du pronostic des patients atteints de myélome multiple sont actuellement de façon pertinente : le taux d'albuminémie, la β 2 microglobuline et les anomalies cytogénétiques comme la del17p et la t(4 ;14). Ils sont regroupés dans des classifications très utiles comme l'ISS et l'ISS révisé.

Références

- 1. Rajkumar SV.**
Dyscrasies plasmocytaires.
Ouvrage Goldman's Cecil Medicine Cancérologie. 2013; Chapitre 193:p125.
- 2. Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A, et al.**
International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma.
The Lancet Oncology. 2014;15(12):e538-e548.
- 3. Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA et al.**
The 2016 revision of the WHO (World Health organisation) classification of lymphoid neoplasms.
Blood. 2016;127(20):2375-90.
- 4. Avet-Loiseau H, Attal M, Campion L, et al.**
Long term analysis of the IFM 99 trials for myeloma: cytogenetic Abnormalities [t(4;14), del (17p), 1q gains] play a major role in defining long-term survival.
J Clin Oncol. 2012;30(16):1949-52.
- 5. San Miguel JF, Garcia-Sanz R.**
Prognostic features of multiple myeloma.
Best Pract Res Clin Haematol. 2005;18(4):569-583.
- 6. Ross FM, Avet-Loiseau H, Ameje G, et al.**
Report from the European Myeloma Network on interphase FISH in multiple myeloma and related disorders.
Haematologica. 2012;97:1272-77.
- 7. Avet-Loiseau H, Hulin C, Campion L, et al.**
Chromosomal Abnormalities Are Major Prognostic Factors in Elderly Patients With Multiple Myeloma:The Intergroupe Francophone du Myélome.
Experience Clin Oncol. 2013;31(22): 2806-09.
- 8. Rajkumar SV.**
Treatment of multiple myeloma.
Nat Rev Clin Oncol. 2011;8(8): 479-491.

- 9. Sonneveld P, Avet-Loiseau H, Lionel S, et al.**
Treatment of multiple myeloma with high-risk cytogenetics: a consensus of the International Myeloma Working Group.
Blood. 2016;127: 2955-62.
- 10. Landgren O, Rajkumar SV.**
New developments in diagnosis, prognosis and assessment of response in multiple myeloma.
Clin Cancer Res. 2016;22(22): 5428-33.
- 11. Cartwright RA, Gurney KA, Moorman AV.**
Sex ratios and the risks of haematological malignancies.
Br J Haematol. 2002;118(4):1071-77.
- 12. Rajkumar SV.**
Multiple myeloma: 2016 update on diagnosis, risk-stratification, and management.
American Journal of Hematology. 2016;91(7):719-734.
- 13. Siegel RL, Miller KD, Jemal A.**
Cancer statistics
CA Cancer J Clin. 2016;66(4):271-289.
- 14. 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):1691-97.
- 15. Palumbo A, Bringhen S, Ludwig H, et al.**
Personalized therapy in multiple myeloma according to patient age and vulnerability: a report of the European Myeloma Network (EMN).
Blood. 2011;118:4519-29.
- 16. Saidi M, Abad MT, Taoussi S, Guezlane C, et al.**
Epidemiological data from the Algerian Multiple Myeloma Registry (AMMR) over 02 years (June 2014- June 2016) : report of the Algerian Multiple Myeloma Study Group (GETMA).
Blood. 2017;130(Suppl 1):5385.

- 17. Grobois B, Jago P, Attal M, et al.**
Familial multiple myeloma : report of fifteen families.
Br J Haematol. 1999;105(3):768-770.
- 18. Altieri A, Chen B, Bermejo JL, et al.**
Familial risks and temporal incidence trends of multiple myeloma.
European Journal of Cancer. 2006;42(11):1661-70.
- 19. Landgren O, Graubard BI, Katzmann JA, et al.**
Racial disparities in the prevalence of monoclonal gammopathies: a population-based study of 12,482 persons from the National Health and Nutritional Examination Survey.
Leukemia. 2014;28(7):1537-42.
- 20. Kyle RA, Rajkumar SV.**
Epidemiology of the plasma-cell disorders.
Best Pract Res Clin Haematol. 2007;20(4):637-664.
- 21. Shimizu Y, Kato H, Schull WJ.**
Studies of the mortality of A-bomb survivors, 1950-1985. Cancer mortality based on the recently revised doses (DS86).
Radiat Res. 1990;121(2):120-141.
- 22. Kuehl WM, Bergsagel PL.**
Molecular pathogenesis of multiple myeloma and its premalignant precursor.
J Clin Invest. 2012;122(10):3456-63.
- 23. Schmidlin H, Diehl SA, Nagasawa M, et al.**
Spi-B inhibits human plasma cell differentiation by repressing BLIMP1 and XBP-1 expression.
Blood. 2008;112(5):1804-12.
- 24. 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):2708-17.
- 25. Landgren O, Kyle RA, Pfeiffer RM, et al.**
Monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) consistently precedes multiple myeloma: a prospective study.
Blood. 2009;113(22):5412-17.

- 26. Broderick P, Chubb D, Johnson DC, et al.**
Common variation at 3p22.1 and 7p15.3 influences multiple myeloma risk.
Nature genetics. 2012;44(1):58-61.
- 27. Prideaux SM, Conway O'Brien E, et Chevassut TJ.**
The genetic architecture of multiple myeloma.
Advances in hematology. 2014:1-16.
- 28. Van de Donk NWCJ, Sonneveld P.**
Diagnosis and Risk Stratification in Multiple Myeloma.
Hematol Oncol Clin N Am. 2014;28(5):791-813.
- 29. Rajan AM, Rajkumar SV.**
Interpretation of cytogenetic results in multiple myeloma for clinical practice.
Blood Cancer J. 2015;5(10):e365.
- 30. Pei Lin.**
Plasma Cell Myeloma.
Hematol Oncol Clin N Am. 2009;23(4):709-727.
- 31. Chng WJ, Glebov O, Bergsagel PL, et al.**
Genetic events in the pathogenesis of multiple myeloma.
Best Pract Res Clin Haematolo. 2007;20(4):571-596.
- 32. Chang H, Sloan S, Li D, et al.**
The t (4; 14) is associated with poor prognosis in myeloma patients undergoing autologous stem cell transplant.
British journal of haematology. 2004;125(1):64-68.
- 33. De Mel S, Lim SH, Tung ML, et al.**
Implications of Heterogeneity in Multiple Myeloma.
BioMed research international. 2014:1-12.
- 34. Debes-Marun CS, Dewald GW, Bryant S, et al.**
Chromosome abnormalities clustering and its implications for pathogenesis and prognosis in myeloma.
Leukemia. 2003;17(2):427-436.
- 35. Kumar S, Fonseca R, Ketterling RP, et al.**
Trisomies in multiple myeloma: impact on survival in patients with high-risk cytogenetics.
Blood. 2012;119(9):2100-05.

- 36. Bergsagel PL, Kuehl WM, Zhan F, et al.**
Cyclin D dysregulation: an early and unifying pathogenic event in multiple myeloma.
Blood. 2005;106(1):296-303.
- 37. Sawyer JR.**
The prognostic significance of cytogenetics and molecular profiling in multiple myeloma.
Cancer genetics. 2011;204(1):3-12.
- 38. Fonseca R, Bergsagel PL, Drach J, et al.**
International Myeloma Working Group molecular classification of multiple myeloma: spotlight review.
Leukemia. 2009;23(12):2210-21.
- 39. Walker BA, Wardell CP, Melchor L, et al.**
Intracлонаl heterogeneity and distinct molecular mechanisms characterize the development of t(4;14) and t(11;14) myeloma.
Blood. 2012;120(5):1077-86.
- 40. Chiecchio L, Dagrada GP, Ibrahim AH, et al.**
Timing of acquisition of deletion 13 in plasma cell dyscrasias is dependent on genetic context.
Haematologica. 2009;94(12):1708-13.
- 41. Xiao R, Cerny J, Devitt K, et al.**
MYC protein expression is detected in plasma cell myeloma but not in monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS).
Am J Surg Pathol. 2014;38(6):776-783.
- 42. Chng WJ, Huang GF, Chung TH, et al.**
Clinical and biological implications of MYC activation: a common difference between MGUS and newly diagnosed multiple myeloma.
Leukemia. 2011;25(6):1026-35.
- 43. Glitza IC, Lu G, Shah R, et al.**
Chromosome 8q24.1/ c-MYC abnormality: a marker for high-risk myeloma.
Leuk Lymphoma. 2015;56(3):602-607.

- 44. Kastritis E, Dimopoulos MA.**
Appraising myc involvement in high risk myeloma.
Leuk Lymphoma. 2015;56(3):551-552.
- 45. Avet-Loiseau H, Gerson F, Magrangeas F, et al.**
Rearrangements of the c-myc oncogene are present in 15% of primary human multiple myeloma tumors.
Blood. 2001;98(10):3082-86.
- 46. Dib A, Gabrea A, Glebov OK, et al.**
Characterization of MYC translocations in multiple myeloma cell lines.
J Nat Cancer Inst. 2008;39:25-31.
- 47. Morgan GJ, Walker BA, Davies FE.**
The genetic architecture of multiple myeloma.
Nature Reviews Cancer. 2012;12(5):335-348.
- 48. Mulligan G, Lichter DI, Di Bacco A, et al.**
Mutation of NRAS but not KRAS significantly reduces myeloma sensitivity to single-agent bortezomib therapy.
Blood. 2014;123(5):632-639.
- 49. Steinbrunn T, Stühmer T, Gattenlöhner S, et al.**
Mutated RAS and constitutively activated Akt delineate distinct oncogenic pathway, which independently contribute to multiple myeloma cell survival.
Blood. 2011;117(6):1998-2004.
- 50. Chng WJ, Gonzalez-Paz N, Price-Troska T, et al.**
Clinical and biological significance of RAS mutations in multiple myeloma.
Leukemia. 2008;22(12):2280-2284.
- 51. Rasmussen T, Kuehl M, Lodahl M, et al.**
Possible roles for activating RAS mutations in the MGUS to MM transition and in the intramedullary to extramedullary transition in some plasma cell tumors.
Blood. 2005;105(1):317-23.
- 52. Demchenko YN, Glebov OK, Zingone A, et al.**
Classical and/or alternative NF-kappaB pathway activation in multiple myeloma.
Blood. 2010;115(17):3541-3552.

- 53. Annunziata CM, Davis RE, Demchenko Y, et al.**
Frequent engagement of the classical and alternative NF- κ B pathways by diverse genetic abnormalities in multiple myeloma.
Cancer cell. 2007;12(2):115-130.
- 54. Keats JJ, Fonseca R, Chesi M, et al.**
Promiscuous mutations activate the noncanonical NF- κ B pathway in multiple myeloma.
Cancer cell. 2007;12(2):131-144.
- 55. Baker GL, Landis MW, Hinds PW.**
Multiple functions of D-type cyclins can antagonize pRb-mediated suppression of proliferation.
Cell Cycle. 2005;4(2):329-337.
- 56. Tiedemann R, Gonzalez-Paz N, Kyle RA, et al.**
Genetic aberrations and survival in plasma cell leukemia.
Leukemia. 2008;22(5):1044-52.
- 57. Munshi NC, Avet-Loiseau H.**
Genomics in multiple myeloma.
Clin Cancer Res. 2011;17(6):1234-42.
- 58. Pichiorri F, Suh SS, Rocci A, et al.**
Downregulation of p53-inducible microRNAs 192, 194, and 215 impairs the p53/MDM2 autoregulatory loop in multiple myeloma development.
Cancer Cell. 2010;18(4):367-381.
- 59. Lodé L, Eveillard M, Trichand V, et al.**
Mutations in TP53 are exclusively associated with del(17p) in multiple myeloma.
Haematologica. 2010;95(11):1973-76.
- 60. Rajkumar SV, Gupta V, Fonseca R, et al.**
Impact of primary molecular cytogenetic abnormalities and risk of progression in smoldering multiple myeloma.
Leukemia. 2013;27(8):1738-44.

- 61. Neben K, Jauch A, Hielscher T, et al.**
Progression in smoldering myeloma is independently determined by the chromosomal abnormalities del(17p), t(4;14), gain 1q, hyperdiploidy, and tumor load.
J Clin Oncol. 2013;31(34):4325-32.
- 62. Walker BA, Leone PE, Chiecchio L, et al.**
A compendium of myeloma-associated chromosomal copy number abnormalities and their prognostic value.
Blood. 2010;116(15):e56-65.
- 63. Hanamura I, Stewart JP, Huang Y, et al.**
Frequent gain of chromosome band 1q21 in plasma-cell dyscrasias detected by fluorescence in situ hybridization: incidence increases from MGUS to relapsed myeloma following tandem stem-cell transplantation.
Blood. 2006;108(5):1724-32.
- 64. Chang H, Qi X, Trieu Y, et al.**
Multiple myeloma patients with CKS1B gene amplification have a shorter progression-free survival post-autologous stem cell transplantation.
British journal of haematology. 2006;135(4):486-491.
- 65. Shaughnessy J.**
Amplification and over expression of CKS1B at chromosome band 1q21 is associated with reduced levels of p27Kip1 and an aggressive clinical course in multiple myeloma.
Hematology. 2005;10(Suppl 1):117-126.
- 66. Sawyer JR, Tian E, Heuck CJ, et al.**
Evidence of an epigenetic origin for high-risk 1q21 copy number aberrations in multiple myeloma.
Blood. 2015;125:3756-59.
- 67. Boyd KD, Ross FM, Walker BA, et al.**
Mapping of chromosome 1p deletions in myeloma identifies FAM46C at 1p12 and CDKN2C at 1p32.3 as being genes in regions associated with adverse survival.
Clin Cancer Res. 2011;17(24):7776-84.

- 68. Dib A, Panderson TR, Raducha-Grace L, et al.**
Paradoxical expression of INK4c in proliferative multiple myeloma tumors: bi-allelic deletion vs increased expression.
Cell division. 2006;1(1):23.
- 69. Zhan F, Huang Y, Colla S, et al.**
The molecular classification of multiple myeloma.
Blood. 2006;108(6):2020-28.
- 70. Walker BA, Wardell CP, Melchor L, et al.**
Intraclonal heterogeneity is a critical early event in the development of myeloma and precedes the development of clinical symptoms.
Leukemia. 2014;28(2):384-390.
- 71. Arnulf B.**
Les myélomes avec t(4;14) 15 ans après: un sous-groupe hétérogène conservant un pronostic défavorable dicté par des mécanismes oncogènes de mieux en mieux identifiés.
Hématologie. 2013;19(2):96-111.
- 72. Keats JJ, Chesi M, Egan JB, et al.**
Clonal competition with alternating dominance in multiple myeloma.
Blood. 2012;120:1067-76.
- 73. Melchor L, Brioli A, Wardell CP, et al.**
Single-cell genetic analysis reveals the composition of initiating clones and phylogenetic patterns of branching and parallel evolution in myeloma.
Leukemia. 2014;28(8):1705-15.
- 74. Magrangeas F, Avet-Loiseau H, Gouraud W, et al.**
Minor clone provides a reservoir for relapse in multiple myeloma.
Leukemia. 2013;27(2):473-481.
- 75. Arnulf B, Leleu X, Macro M.**
Le myélome multiple de l'IMW à l'EHA 2011: un grand cru.
Hématologie. 2011;17(8):3-41.
- 76. Hideshima T, Bergsagel PL, Kuehl WM, et al.**
Advances in biology of multiple myeloma: clinical applications.
Blood. 2004;104(3):607-618.

- 77. Manier S, Sacco A, Leleu X, et al.**
Bone Marrow Microenvironment in Multiple Myeloma Progression.
Journal of Biomedicine and Biotechnology. 2012:1-5.
- 78. Sanz-Rodriguez F, Hidalgo A, Teixido J.**
Chemokine stromal cell-derived factor-1alpha modulates VLA-4 Integrin mediated multiple myeloma cell adhesion to CS-1/fibronectin and VCAM-1.
Blood. 2001;97(2):346-351.
- 79. Francisco SR, Natividad RV, Dora PS, et al.**
Characterization of VLA-4- dependent myeloma cell adhesion fibronectin and VCAM-1.
British Journal of Haematology. 1999;107(4):825-834.
- 80. Ahsmann EJ, Benschop RJ, de Gruyl TD, et al.**
A novel flow cytometric assay for the quantification of adhesion of subsets within a heterogeneous cell population; analysis of lymphocyte function-associated antigen-1 (LFA-1) mediated binding of bone marrow-derived primary tumour cells of patients with multiple myeloma.
Clin Exp Immunol. 1993;93(3):456-463.
- 81. Ridley RC, Xiao H, Hata H, et al.**
Expression of syndecan regulates human myeloma plasma cell adhesion to collagen.
Blood. 1993;81(3):767-774.
- 82. Baughn LB, Di Liberto M, Wu K, et al.**
novel orally active small molecule potently induces G1 arrest in primary myeloma cells and prevents tumor growth by specific inhibition of cyclin-dependent kinase.
Cancer research. 2006;66(15):7661-67.
- 83. Klein B, Zhang XG, Lu Zy, et al.**
Interleukin-6 in human multiple myeloma.
Blood. 1995;85(4):863-872.
- 84. Blay JY.**
Les cibles membranaires de la cellule tumorale
Edition John Libbey Eurotext.
1ere partie 2010:1-96.

- 85. Caers J, Van Valckenborgh E, Menu E, et al.**
La biologie du myélome multiple élucidée sur des cellules souches cancéreuses, sur des altérations intracellulaires acquises et sur des interactions avec le microenvironnement.
Bulletin du cancer. 2008;95(3):301-313.
- 86. Jourdan M, Tarte K, Legouffe E, et al.**
Tumor necrosis factor is a survival and proliferation factor for human myeloma cells.
European Cytokine Network. 1999;10(1):65-70.
- 87. Tinhofer I, Marschitz I, Henn T, et al.**
Expression of functional interleukin-15 receptor and autocrine production of interleukin-15 as mechanisms of tumor propagation in multiple myeloma.
Blood. 2000;95(2):610-618.
- 88. Ménorand E, Maiga S, Descamps G, et al.**
IL-21 stimulates human myeloma cell growth through an autocrine IGF-1.
The Journal of Immunology. 2008;181(10):6837-42.
- 89. 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.
Clinical Cancer Research. 2004;10(22):7540-46.
- 90. Valland S, Mukherjee S, Vaghela N, et al.**
Activin A promotes multiple myeloma-induced osteolysis and is a promising target for myeloma bone disease.
Proceedings of the National Academy of Sciences. 2010;107(11):5124-29.
- 91. 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.
- 92. Hideshima T, Mitsiades C, Tonon G, et al.**
Understanding multiple myeloma pathogenesis in the bone marrow to identify new therapeutic targets.
Nature Reviews Cancer. 2007;7(8):585-598.

- 93. Mahtouk K, Cremer FW, Rème T, et al.**
Heparan sulphate proteoglycans are essential for the myeloma cell growth
Activity of EGF-family ligands in multiple myeloma.
Oncogene. 2006;25(54):7180-90.
- 94. Zingone A, Cultraro CM, Shin DM, et al.**
Ectopic expression of wild-type FGFR3 cooperates with MYC to accelerate
development of B-cell lineage neoplasms.
Leukemia. 2010;24(6):1171-78.
- 95. Bellamy WT, Richter L, Frutiger Y, et al**
Expression of vascular endothelial growth factor and its receptors in
Hematopoietic malignancies.
Cancer Res. 1999; 9(3):728-733.
- 96. Le Gouille S, Podar K, Amiot M, et al.**
VEGF induces MCL-1 upregulation and protects multiple myeloma cells against
apoptosis.
Blood. 2004;104(9):2886-92.
- 97. Podar K, Anderson KC.**
The pathophysiologic role of VEGF in hematologic malignancies: therapeutic
implications.
Blood. 2005;105(4): 1383-95.
- 98. Hov H, Tian E, Holien T, et al.**
C-met signaling promotes IL-6-induced myeloma cell proliferation.
European journal of haematology. 2009;82(4):277-287.
- 99. Otjacques E, Bindsfeld M, Beguin Y, et al.**
Aspects biologiques de l'angiogenèse dans le myélome multiple.
Oncohématologie. 2013;7(2).
- 100. Oranger A, Carbone C, Izzo M, et al.**
Cellular mechanisms of multiple myeloma bone disease.
Clinical and Developmental Immunology. 2013:1-11.
- 101. Roodman GD.**
Pathogenesis of myeloma bone disease.
J Cell Biochem. 2010;109(2):283-91.

102. Raje N, Roodman GD.

Advances in the biology and treatment of bone disease in multiple myeloma.
Clin Cancer Res. 2011;17(6):1278-86.

103. Wang S, Yang Y, Qian J, et al.

Tumor evasion of the immune system: inhibiting p38 MAPK signaling restores the function of dendritic cells in multiple myeloma.
Blood. 2006;107(6):2432-39.

104. Berardi S, Ria R, Reale A, et al.

Multiple Myeloma Macrophages: Pivotal Players in the Tumor Microenvironment.
Journal of Oncology. 2013:1-6.

105. Giannopoulos K, Kaminska W, Hus I, et al.

The frequency of T regulatory cells modulates the survival of multiple myeloma patients: detailed characterisation of immune status in multiple myeloma.
Br J Cancer. 2012;106(3):546-552.

106. Gerecke C, Fuhrmann S, Striffler S, et al.

The diagnosis and treatment of multiple myeloma.
Dtsch Arztebl Int. 2016;113:27-28.

107. De Larrea CF, Kyle RA, Durie BGM, et al.

Plasma cell leukemia: consensus statement on diagnostic requirements, response criteria and treatment recommendations by the International Myeloma Working Group.
Leukemia. 2013;27(4): 780-791.

108. Keren DF.

Protein electrophoresis in clinical diagnosis.
e-book ISBN : 978-089189-6036
Chicago: ASIP Press 2012.

109. 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.

- 110. Dispenzieri A, Kyle RA, Katzmann JA, et al.**
Immunoglobulin free light chain ratio is an independent risk factor for progression of smoldering (asymptomatic) multiple myeloma.
Blood. 2008;11(2):785-789.
- 111. Larsen JT, Kumar SK, Dispenzieri A, et al.**
Serum free light chain ratio as a biomarker for highrisk smoldering multiple myeloma.
Leukemia. 2013;27(4):941-946.
- 112. Rajkumar SV, Harousseau JL, Durie B, et al.**
Consensus recommendations for the uniform reporting of clinical trials: report of the International Myeloma Workshop Consensus Panel 1.
Blood. 2011;117:4691-95.
- 113. Rawstron AC, Child JA, de Tute RM, et al.**
Minimal residual disease assessed by multiparameter flow cytometry in multiple myeloma: impact on outcome in the Medical Research Council Myeloma IX Study.
J Clin Oncol. 2013;31(20):2540-47.
- 114. Paiva B, Vidriales MB, Rosinol L, et al.**
A multiparameter flow cytometry immunophenotypic algorithm for the identification of newly diagnosed symptomatic myeloma with a MGUS-like signature and long-term disease control.
Leukemia. 2013;27(10):2056-61.
- 115. Paiva B, Azpilikuanda A, Puig N, et al.**
PD-L1/PD-1 presence in the tumor microenvironment and activity of PD-1 blockade in multiple myeloma.
Leukemia. 2015;29(10):2110-13.
- 116. Raja KR, Kovarova L, Hajek R.**
Review of phenotypic markers used in flow cytometric analysis of MGUS and MM, and applicability of flow cytometry in other plasma cell disorders.
Br J Haematol. 2010;149(3):334-351.

- 117. Rawstron AC, Orfao A, Beksac M, et al.**
Report of the European myeloma network on multiparametric flow cytometry in multiple myeloma and related disorders.
Haematologica. 2008;93(3):431-438.
- 118. Stetler-Stevenson M, Paiva B, Stoolman L, et al.**
Consensus guidelines for myeloma minimal residual disease sample staining and data acquisition.
Cytometry B Clin Cytom. 2015;90(1):26-30.
- 119. Flanders A, Stetler-Stevenson M, Landgren O.**
Minimal residual disease testing in multiple myeloma by flow cytometry: major heterogeneity.
Blood. 2013;122(6):1088-89.
- 120. Van Dongen JJ, Lhermitte L, Bottcher S, et al.**
For the Euro Flow Consortium (EU-FP6, LSHB-CT-2006-018708). Euro Flow antibody panels for standardized n-dimensional flow cytometric immunophenotyping of normal, reactive and malignant leukocytes.
Leukemia. 2012;26(9):1908-75.
- 121. Rawstron AC, Paiva B, Stetler-Stevenson M.**
Assessment of minimal residual disease in myeloma and the need for a consensus approach.
Cytometry B Clin Cytom. 2016;90(1):21-25.
- 122. Paiva B, van Dongen JJ, Orfao A.**
New criteria for response assessment: role of minimal residual disease in multiple myeloma.
Blood. 2015;125(20):3059-68.
- 123. Van Dongen JJ, van der Velden VH, Bruggemann M, et al.**
A Minimal residual disease diagnostics in acute lymphoblastic leukemia: need for sensitive, fast, and standardized technologies.
Blood. 2015;125(26):3996-09.
- 124. Avet-Loiseau H.**
Role of genetics in prognostication in myeloma.
Best Pract Res Clin Haematol. 2007;20(4):625-635.

- 125. Kumar SK, Mikhael JR, Buadi FK, et al.**
Management of newly diagnosed symptomatic multiple myeloma: Updated mayo stratification of myeloma and risk-adapted therapy (msmart) consensus guidelines.
Mayo Clin Proc. 2009;84(12):1095-1110.
- 126. National Comprehensive Cancer Network.**
Clinical Practice Guidelines in Oncology: Multiple Myeloma version 3 ; 2017.
J Nat Compr Canc Netw. 2017;15(2):230-269.
- 127. San-Miguel JF, Paiva B, Gutierrez NC.**
New tools for diagnosis and monitoring of multiple myeloma.
Am Soc Clin Oncol Educ Book. 2013;10:313-318.
- 128. Durie BG, Salmon SE.**
Multiple myeloma, macroglobulinemia and monoclonal gammopathy.
Hoffbrand AV, Brian MC, Hirsh J. Recent advances in heamatology. Churchill, Livingstone Edinburgh, London, NY. 1977:224-261.
- 129.** Criteria for the classification of monoclonal gammopathies, multiple myeloma and related disorders: a report of the International Myeloma Working Group.
Br J Haematol. 2003;121:3412-20.
- 130. Kyle RA, Rajkumar SV.**
Monoclonal gammopathy of undetermined significance.
Br J Haematol. 2006;134(6):573-89.
- 131. Decaux O, Rodon P, Ruelland A, et al.**
Épidémiologie descriptive des gammopathies monoclonales. Expérience d'un centre hospitalier général et d'un service de médecine interne de centre hospitalier et universitaire.
Rev Med Interne. 2007;28(10):670-676.
- 132. Kyle RA.**
Monoclonal gammopathy of undetermined significance. Natural history in 241 cases.
Am J Med. 1978;64(5):814-826.

- 133. Manier S, Salem KZ, Liu D, et al.**
Future directions in the evaluation and treatment of precursor plasma cell disorders.
Am Soc Clin Oncol Educ Book. 2016;35:e400- e406.
- 134. Zhan F, Barlogie B, Arzoumanian V, et al.**
Gene-expression signature of benign monoclonal gammopathy evident in multiple myeloma is linked to good prognosis.
Blood. 2007;109(4):1692-1700.
- 135. 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.
- 136. Rajkumar SV, Kyle RA, Therneau TM, et al.**
Serum free light chain ratio is an independent risk factor for progression in monoclonal gammopathy of undetermined significance.
Blood. 2005;106(3):812-817.
- 137. Dispenzieri A, Katzmann JA, Kyle RA, et al.**
Prevalence and risk of progression of light-chain monoclonal gammopathy of undetermined significance: A retrospective population-based cohort study.
Lancet. 2010;375(9727):1721-28.
- 138. Lonial S, Anderson KC.**
Association of response endpoints with survival outcomes in multiple myeloma.
Leukemia. 2014;28(2):258-268.
- 139. Brenner H, Gondos A, Pulte D.**
Expected long-term survival of patients diagnosed with multiple myeloma in 2006- 2010.
Haematologica. 2009;94:270-275.
- 140. Roodman GD.**
Mechanisms of bone metastasis.
N Engl J Med. 2004;350(16):1655-64.
- 141. Kyle RA, Gertz MA, Witzig TE, et al.**
Review of 1027 patients with newly diagnosed multiple myeloma.
Mayo Clin Proc. 2003;78(1):21-33.

- 142. Melton 3rd LJ, Kyle RA, Achenbach SJ, et al.**
Fracture risk with multiple myeloma: a population-based study.
J Bone Miner Res. 2005;20(3):487-93.
- 143. Kyle RA, Therneau TM, Rajkumar SV, et al.**
Incidence of multiple myeloma in Olmsted county, Minnesota: trend over 6 decades.
Cancer. 2004;101(11):2667-74.
- 144. Dimopoulos MA, Hillengass J, Usmani S, et al.**
Role of magnetic resonance imaging in the management of patients with multiple myeloma: a consensus statement.
J Clin Oncol. 2015;33(6):657-664.
- 145. König C, Kleber M, Ihorst G, et al.**
Prevalence of iron overload vs iron deficiency in multiple myeloma: resembling or different from MDS-and stem cell transplant (SCT) patients?
Clin Lymphoma Myeloma Leuk. 2013;13(6):671-680.
- 146. Maes K, Nemandh E, Roodman GD, et al.**
In anemia of multiple myeloma, hepcidin is induced by increase bone morphogenetic protein 2.
Blood. 2010;116:3635-44.
- 147. Silvestris F, Cafforio P, Tucci M, et al.**
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):1305-13.
- 148. Birgegard G, Gascon P, Ludwig H.**
Evaluation of anaemia in patients with multiple myeloma and lymphoma findings of the European CANCER ANAEMIA SURVEY.
Eur J Haematol. 2006;77(5):378-386.
- 149. Eleutherakis-Papaiakovou V, Bamias A, Gika DV, et al.**
Renal failure in multiple myeloma: incidence, correlations, and prognostic significance.
Leuk Lymphoma. 2007;48(2):337-41.

- 150. Bringhen S, Mateos MV, Zweegman S, et al.**
Age and organ damage correlate with poor survival in myeloma patients: meta-analysis of 1435 individual patient data from 4 randomized trials.
Haematologica. 2013;98(6):980-987.
- 151. Knudsen LM, Hjorth M, Hippe E.**
Renal failure in multiple myeloma: reversibility and impact on the prognosis.
Nordic Myeloma Study Group.
Eur J Haematol. 2000;65(3):175-181.
- 152. Dimopoulos MA, Kastritis E, Rosinol L, et al.**
Pathogenesis and treatment of renal failure in multiple myeloma.
Leukemia. 2008;22(8):1485-93.
- 153. Dimopoulos MA, Sonneveld P, Leung N, et al.**
International Myeloma Working Group Recommendations for the diagnosis and management of myeloma-related renal impairment.
J Clin Oncol. 2016;34(13):1544-57.
- 154. Richardson PG, Delforge M, Beksac M, et al.**
Management of treatment-emergent peripheral neuropathy in multiple myeloma.
Leukemia. 2012;26(4):595-608.
- 155. Mohty B, El-Cheikh J, Yakoub-Agha I, et al.**
Peripheral neuropathy and new treatments for multiple myeloma: background and practical recommendations.
Haematologica. 2010;95(2):311-319.
- 156. Blimark C, Holmberg E, Mellqvist UH, et al.**
Multiple myeloma and infections: a population-based study on 9253 multiple myeloma patients.
Haematologica. 2015;100(1):107-113.
- 157. Tande SM, Bijl M, Sahota SS, et al.**
Immune defects in the risk of infection and response to vaccination in monoclonal gammopathy of undetermined significance and multiple myeloma.
Front Immunol. 2014;5:257.

- 158. Nucci M, Anaissie E.**
Infections in patients with multiple myeloma.
Semin Hematol. 2009;46(3):277-288.
- 159. Kleber M, Ihorst G, Gross B, et al.**
Validation of the Freiburg Comorbidity Index in 466 multiple myeloma patients and combination with the international staging system are highly predictive for outcome.
Clin Lymphoma Myeloma Leuk. 2013;13(5):541-551.
- 160. Valkovic T, Gacic V, Ivandic J, et al.**
Infections in hospitalised patients with multiple myeloma: main characteristics and risk factors.
Turk J Haematol. 2015;32(3):234-242.
- 161. Huang CT, Liu CJ, Ko PS, et al.**
Risk factors and characteristics of blood stream infections in patients with newly diagnosed multiple myeloma.
BMC Infect Dis. 2017;17(1):33.
- 162. Kim SJ, Kim K, Kim BS, et al.**
Bortezomib and the increased incidence of herpes zoster in patients with multiple myeloma.
Clin Lymphoma Myeloma. 2008;8(4):237-240.
- 163. Leebeek FW.**
Update of thrombosis in multiple myeloma.
Thromb Res. 2016;140(Suppl 1):S76-80.
- 164. Palumbo A, Rajkumar SV, Dimopoulos MA, et al.**
Prevention of thalidomide- and lenalidomide-associated thrombosis in myeloma.
Leukemia. 2008;22(2):414-423.
- 165. Van Marion AM, Auwerda JJ, Lisman T, et al.**
Prospective evaluation of coagulopathy in multiple myeloma patients before, during and after various chemotherapeutic regimens.
Leuk Res. 2008;32(7):1078-84.

- 166. Lyman GH, Bohlke K, Khorana AA, et al.**
Venous thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with cancer:
American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update 2014.
J Clin Oncol. 2015;33(6):654-656.
- 167. Mehta J, Singhal S.**
Hyperviscosity syndrome in plasma cell dyscrasias.
Semin Thromb Hemost. 2003;29(5):467-472.
- 168. Femand JP.**
Complications of monoclonal immunoglobulines.
Rev med interne. 2013;Volume 34:A4-A5.
- 169. Cicardi M, Zanichelli A.**
The acquired deficiency of C1-inhibitor: lymphoproliferation and angioedema.
Current molecular medicine. 2010;10(4):354-360.
- 170. Talamo G, Cavallo F, Zangari M, et al.**
Hyperammonemia and encephalopathy in patients with multiple myeloma.
Am J Hematol. 2007;82(5):414-415.
- 171. Duron L, Delestre F, Amoura A, et al.**
Syndrome de fuite capillaire idiopathique et formes secondaires une revue
systématique de la littérature.
Rev Med Interne. 2015;36(6):386-394.
- 172. Kyle RA, Remstein ED, Therneau TM, et al.**
Clinical course and prognosis of smoldering (asymptomatic) multiple myeloma.
N Engl J Med. 2007;356(25):2582-90.
- 173. Kyle RA, Greipp PR.**
Smoldering multiple myeloma.
N Engl J Med. 1980;302(24):1347-49.
- 174. Rajkumar SV, Landgren O, Mateos MV.**
Smoldering multiple myeloma.
Blood. 2015;125:3069-75.
- 175. Pandey S, Kyle RA.**
Unusual myelomas: a review of IgD and IgE variants.
Oncology (Williston Park). 2013; 27(8):798-803.

- 176. Soutar R, Lucraft H, Jackson G, et al.**
Guidelines on the diagnosis and management of solitary plasmacytoma of bone and solitary extramedullary plasmacytoma.
Br J Haematol. 2004;124(6):717-726.
- 177. Adib S, Leuleu X, Robu D, et al.**
La TEP au 18F-FDG dans le diagnostic et le suivi évolutif des plasmocytomes solitaires.
Med Nucl. 2010;34(2):88-95.
- 178. Dispenzieri A.**
POEMS syndrome: 2011 update on diagnosis, risk-stratification, and management.
Am J Hematol. 2011;86(7):591-601.
- 179. Pellat-Deceunynck C, Barille S, Jego G, et al.**
The absence of CD56 (NCAM) on malignant plasma cells is a hallmark of plasma cell leukemia and of a special subset of multiple myeloma.
Leukemia. 1998;12(12):1977-82.
- 180. Jaccard A, Desport E, Mohty D, et al**
Amylose AL
La Revue de médecine interne. 2015;36(2):89-97.
- 181. Gertz MA, Lacy MQ, Dispenzieri A.**
Therapy for immunoglobulin light chain amyloidosis: the new and the old.
Blood Rev. 2004;18(1):17-37.
- 182. Venner CP, Lane T, Foard D, and al.**
Cyclophosphamide, bortezomib and dexamethasone therapy in AL
Amyloidosis is associated with high clonal response rates and prolonged progression free survival.
Blood. 2012;119:4387-90.
- 183. Mikhael JR, Schuster SR, Jimenez-Zepeda VH, et al.**
Cyclophosphamide-bortezomib-dexamethasone (CyBorD) produces rapid and complete hematologic response in patients with AL amyloidosis.
Blood. 2012;119:4391-94.

- 184. Gertz MA, Lacy MQ, Dispenzieri A, et al.**
Refinement in patient selection to reduce treatment- related mortality from SCT in amyloidosis.
Bone Marrow Transplant. 2013;48(4):557-561.
- 185. Cordes S, Dispenzieri A, Lacy MQ, et al.**
Ten-year survival after autologous stem cell transplantation for immunoglobulin light chain amyloidosis.
Cancer. 2012;118(24):6105-09.
- 186. Ludwig H, Durie BG, Bolejack V, et al.**
Myeloma in patients younger than age 50 years presents with more favorable features and shows better survival: an analysis of 10 549 patients from the International Myeloma Working Group.
Blood. 2008;111(8):4039-47.
- 187. Brenner H, Gondos A, Pulte D.**
Recent major improvement in long-term survival of younger patients with multiple myeloma.
Blood. 2008;111(5):2521-26.
- 188. Kumar SK, Rajkumar SV, Dispenzieri A, et al.**
Improved survival in multiple myeloma and the impact of novel therapies.
Blood. 2008;111(5):2516-20.
- 189. Ludwig H, Bolejack V, Blade J et al.**
Survival and years of life lost in different age cohorts of patients with multiple myeloma.
J Clin Oncol. 2010;28:1599-1605.
- 190.** Prognostic features in the third MRC myelomatosis trial. Medical Research Council's Working Party on Leukaemia in Adults.
Br J Cancer. 1980;42:831-840.
- 191. Palumbo A, Bringhen S, Mateos MV, et al.**
Geriatric assessment predicts survival and toxicities in elderly myeloma patients: an International Myeloma Working Group report.
Blood. 2015;125(13):2068-74.

- 192. Engelhardt M, Dold SM, Ihorst G, et al.**
Geriatric assessment in multiple myeloma patients: validation of the International Myeloma Working Group (IMWG) score and comparison with other common comorbidity scores.
Haematologica. 2016;101:1110-19.
- 193. Chombart B, Gagneux- Lemoussu L, Eschard JP, et al.**
Factors useful for predicting survival of myeloma patients in everyday practice. A 10-year study of 148 patients older than 55 years.
Joint bone spine. 2005;72(6):544-549.
- 194. Durie BG, Stock-Novack D, Salmon SE, et al**
Prognostic value of pretreatment serum beta 2 microglobulin in myeloma: a Southwest Oncology Group Study.
Blood. 1990;75(4):823-830.
- 195. Bataille R, Vincent C, Revillard JP, et al.**
Serum beta-2-microglobulin binding activity in monoclonal gammopathy: correlative study and clinical significance.
Eur J Cancer Clin Oncol. 1983;19(8):1075-80.
- 196. Child JA, Crawford SM, Norfolk DR, et al.**
Evaluation of serum beta 2-microglobulin as a prognostic indicator in myelomatosis.
Br J Cancer. 1983;47(1):111-114.
- 197. Norfolk D, Child JA, Cooper EH, et al.**
Serum beta 2-microglobulin in myelomatosis: potential value in stratification and monitoring.
Br J Cancer. 1980;42(4):510-515.
- 198. Bataille R, Durie BG, Grenier J.**
Serum beta2 microglobulin and survival duration in multiple myeloma: a simple reliable marker for staging.
Br J Haemato. 1983;55(3):439-447.
- 199. Bataille R, Grenier J, Sany J.**
Beta-2-microglobulin in myeloma: optimal use for staging, prognosis, and treatment a prospective study of 160 patients.
Blood. 1984;63(2):468-476.

- 200. Bataille R, Boccadoro M, Klein B, et al.**
C-reactive protein and beta-2 microglobulin produce a simple and powerful myeloma staging system.
Blood. 1992;80(3):733-737.
- 201. Bataille R, Durie BG, Grenier J, et al**
Prognostic factors and staging in multiple myeloma: a reappraisal.
J Clin Oncol. 1986;4(1):80-87.
- 202. Greipp PR, San Miguel J, Durie BG, et al.**
International staging system for multiple myeloma.
J Clin Oncol. 2005;23(15):3412-20.
- 203. Gkotzamanidou M, Kastritis E, Roussou M, et al.**
Increased serum lactate dehydrogenase should be included among the variables that define very-high-risk multiple myeloma.
Clinical Lymphoma Myeloma and Leukemia. 2011;11(5):409-413.
- 204. Barlogie B, Smallwood L, Smith T, et al.**
High serum levels of lactic dehydrogenase identify a high-grade lymphoma-like myeloma.
Ann Intern Med. 1989;110(7):521-525.
- 205. Dimopoulos MA, Barlogie B, Smith TL, and al.**
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. Suguro M, Kanda Y, Yamamoto R, et al.**
High serum lactate dehydrogenase level predicts short survival after vincristine-doxorubicin-dexamethasone (VAD) salvage for refractory multiple myeloma.
Am J Hematol. 2000;65(2):132-135.
- 207. Facon T, Avet-Loiseau H, Guillerme G, et al.**
Chromosome 13 abnormalities identified by FISH analysis and serum beta2-microglobulin produce a powerful myeloma staging system for patients receiving high-dose therapy.
Blood. 2001;97(6):1566-71.

- 208. Anagnostopoulos A, Gika D, Symeonidis A, et al.**
Multiple myeloma in elderly patients: prognostic factors and outcome.
Eur J Haematol. 2005;75(5):370-375
- 209. Barlogie B, Bolejack V, Schell M, et al.**
Prognostic factor analysis of myeloma survival with intergroup trial S9321 (INT 0141): Examining whether different variables govern different time segments of survival.
Ann Hematol. 2011;90(4):423-428.
- 210. Terpos E, Katodritou E, Roussou M, et al.**
High serum lactate dehydrogenase adds prognostic value to the international myeloma staging system even in the era of novel agents.
Eur J Haematol. 2010;85(2):114-119.
- 211. Moreau P, Cavo M, Sonneveld P, et al.**
Combination of international scoring system 3, high lactate dehydrogenase, and t(4;14) and/or del(17p) identifies patients with multiple myeloma (MM) treated with front-line autologous stem cell transplantation at high-risk of early MM progression related death.
J Clin Oncol. 2014;32(20):2173-80.
- 212. Shah SN, Oldan JD.**
PET/MR Imaging of Multiple Myeloma.
Magn Reson Imaging Clin N Am. 2017;25(2):351-65.
- 213. Richardson PG, Barlogie B, Berenson J, et al.**
Clinical factors predictive of outcome with bortezomib in patients with relapsed, refractory multiple myeloma.
Blood. 2005;106(9):2977-81.
- 214. Garcia-Sanz R, Gonzalez-Fraile MI, Mateo G, et al.**
Proliferative activity of plasma cells is the most relevant prognostic factor in elderly multiple myeloma patients.
Int J Cancer. 2004;112(5):884-889.
- 215. Avet-Loiseau H, Leleu X, Roussel M, et al.**
Bortezomib plus dexamethasone induction improves outcome of patients with t(4;14) myeloma but not outcome of patients with del(17p).
J Clin Oncol. 2010;28(30):4630-34.

216. Snozek CL, Katzmann JA, Kyle RA, et al.

Prognostic value of the serum free light chain ratio in newly diagnosed myeloma: proposed incorporation into the international staging system. *Leukemia*. 2008;22(10):1933-37.

217. Scheid C, Sonneveld P, Schmidt-Wolf IG, et al.

Bortezomib before and after autologous stem cell transplantation overcomes the negative prognostic impact of renal impairment in newly diagnosed multiple myeloma: a Subgroup Analysis From the HOVON-65/GMMG-HD4 Trial. *Haematologica*. 2014;99(1):148-154.

218. Durie BG, Salmon SE.

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.

219. Palumbo A, Avet-Loiseau H, Oliva S, et al.

Revised international staging system for multiple myeloma: A report from international myeloma working group. *J Clin Oncol*. 2015;33(26):2863-69.

220. Cavo M, Galieni P, Grimaldi M, et al.

Improvement of Durie & Salmon staging for multiple myeloma by adding platelet count as a stratifying variable: a multivariate regression analysis of 163 untreated patients. *Eur J Haematol*. 1989;43(Suppl 51):99-104.

221. Merlini G, Waldenstrom JG, Jayakar SD.

A new improved clinical staging system for multiple myeloma based on analysis of 123 treated patients. *Blood*. 1980;55(6):1011-19.

222. Munshi NC, Anderson KC, Bergsagel PL, et al.

Consensus recommendations for risk stratification in multiple myeloma: report of the International Myeloma Workshop Consensus Panel 2. *Blood*. 2011;117(18):4696-4700.

223. Kastritis E, Zervas K, Symeonidis A, et al.

Improved survival of patients with multiple myeloma after the introduction of novel agents and the applicability of the International Staging System (ISS): an analysis of the Greek Myeloma Study Group (GMSG).

Leukemia. 2009;23(6):1152-57.

224. Kyle R, Rajkumar S.

Criteria for diagnosis, staging, risk stratification and response assessment of multiple myeloma.

Leukemia. 2009;23(1):3-9.

225. Avet-Loiseau H, Attal M, Moreau P, et al.

Genetic abnormalities and survival in multiple myeloma: the experience of the Intergroupe Francophone du Myelome.

Blood. 2007;109:3489-95.

226. Neben K, Jauch A, Bertsch U, et al.

Combining information regarding chromosomal aberrations t(4;14) and del(17p13) with the International Staging System classification allows stratification of myeloma patients undergoing autologous stem cell transplantation.

Haematologica. 2010;95(7):1150-57.

227. Boyd KD, Ross FM, Chiecchio L, et al.

A novel prognostic model in myeloma based on co-segregating adverse FISH lesions and the ISS: analysis of patients treated in the MRC Myeloma IX trial.

Leukemia. 2012;26(2):349-355.

228. Avet-Loiseau H, Durie BG, Cavo M, et al.

Combining fluorescent in situ hybridization data with ISS staging improves risk assessment in myeloma: an International Myeloma Working Group collaborative project.

Leukemia. 2013;27(3):711-717.

229. Hari PN, Zhang MJ, Roy V, et al.

Is the international staging system superior to the Durie-Salmon staging system & quest: a comparison in multiple myeloma patients undergoing autologous transplant.

Leukemia. 2009;23(8):1528-34

- 230. Paiva B, Vidriales MB, Montalban MA, et al.**
Multiparameter flow cytometry evaluation of plasma cell DNA content and proliferation in 595 transplant-eligible patients with myeloma included in the Spanish GEM2000 and GEM2005 < 65y trials.
Am J Pathol. 2012;181(5):1870-78.
- 231. Greipp PR, Lust JA, O'Fallon WM, et al.**
Plasma cell labeling index and beta 2-microglobulin predict survival independent of thymidine kinase and C-reactive protein in multiple myeloma.
Blood. 1993;81(12):3382-87.
- 232. Larsen JT, Chee CE, Lust JA, et al.**
Reduction in plasma cell proliferation after initial therapy in newly diagnosed multiple myeloma measures treatment response and predicts improved survival.
Blood. 2011;118(10):2702-07.
- 233. Greipp PR, Raymond NM, Kyle RA, et al.**
Multiple myeloma: significance of plasmablastic subtype in morphological classification.
Blood. 1985;65(2):305-310.
- 234. Greipp PR, Leong T, Bannand JM, et al.**
Plasmablastic morphology--an independent prognostic factor with clinical and laboratory correlates: Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) myeloma trial E9486 report by the ECOG Myeloma Laboratory Group.
Blood. 1998;91(7):2501-07.
- 235. Rajkumar SV, Fonseca R, Lacy MQ, et al.**
Plasmablastic morphology is an independent predictor of poor survival after autologous stem-cell transplantation for multiple myeloma.
J Clin Oncol. 1999;17(5):1551.
- 236. San Miguel JF, Almeida J, Mateo G, et al.**
Immunophenotypic evaluation of the plasma cell compartment in multiple myeloma: a tool for comparing the efficacy of different treatment strategies and predicting outcome.
Blood. 2002;99(5):1853-56.

- 237. Pellat-Deceunynck C, Bataille R, Robillard N, et al.**
Expression of CD28 and CD40 in human myeloma cells: a comparative study with normal plasma cell.
Blood. 1994;84(8):2597-2603.
- 238. Bataille R, Robillard N, Pellat-Deceunynck C, et al.**
A cellular model for myeloma cell growth and maturation based on an intracлонаl CD45 hierarchy.
Immunol Rev. 2003;194(1):105-111.
- 239. Mateos G, Montalban MA, Vidriales MB, et al.**
Prognostic value of immunophenotyping in multiple myeloma: a study by the PEtHEMA/GEM cooperative study groups on patients uniformly treated with high-dose therapy.
J Clin Oncol. 2008;26(16):2737-44.
- 240. Bergsagel PL, Mateos MV, Gutierrez NC, et al.**
Improving overall survival and overcoming adverse prognosis in the treatment of cytogenetically high-risk multiple myeloma.
Blood. 2013;121(6):884 -892.
- 241. Mikhael JR, Dingli D, Roy V, et al.**
Management of newly diagnosed symptomatic multiple myeloma: updated Mayo Stratification of Myeloma and Risk-Adapted Therapy (mSMART) consensus guidelines 2013.
Mayo Clinic Proceedings. 2013;88(4):360-376.
- 242. Avet-Loiseau H, Li JY, Morineau N, et al.**
Monosomy 13 is associated with the transition of monoclonal gammopathy of undetermined significance to multiple myeloma. Intergroupe Francophone du Myelome.
Blood. 1999;94(8):2583-89.
- 243. Fonseca R, Harrington D, Oken MM, et al.**
Biological and prognostic significance of interphase fluorescence in situ hybridization detection of chromosome 13 abnormalities (del13) in multiple myeloma: an eastern cooperative oncology group study.
Cancer Res. 2002;62(3):715-720.

- 244. Avet-Loiseau H, Daviand A, Sauner S, et al.**
Intergroupe Francophone du Myélome. Chromosome 13 abnormalities in multiple myeloma are mostly monosomy 13.
Br J Haematol. 2000;111(4):1116-17.
- 245. Facon T, Avet-Loiseau H, Guillermin G, et al.**
Chromosome 13 abnormalities identified by FISH analysis and serum beta2-microglobulin produce a powerful myeloma staging system for patients receiving high-dose therapy.
Blood. 2001;97:1566-171.
- 246. Zojer N, Konigsberg 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. 2000;95(6):1925-30.
- 247. Fonseca R, Dingli D, Rue M, et al.**
Clinical and biologic implications of recurrent genomic aberrations in myeloma.
Blood. 2003;101(11):4569-75.
- 248. Chiecchio L, Protheroe RK, Ibrahim AH, et al.**
Deletion of chromosome 13 detected by conventional cytogenetics is a critical prognostic factor in myeloma.
Leukemia. 2006;20(9):1610-17.
- 249. Gertz MA, Lacy MQ, Dispenzieri A, et al.**
Clinical implications of t(11;14)(q13;q32), t(4;14)(p16.3;q32), and -17p13 in myeloma patients treated with high-dose therapy.
Blood. 2005;106(8):2837-40.
- 250. Jaksic W, Trudel S, Chang H, et al.**
Clinical outcomes in t(4;14) multiple myeloma: a chemotherapy-sensitive disease characterized by rapid relapse and alkylating agent resistance.
J Clin Oncol. 2005;23(28):7069-73.
- 251. San Miguel JF, Schlag R, Khuageva NK, et al.**
Bortezomib plus melphalan and prednisone for initial treatment of multiple myeloma.
N Engl J Med. 2008;359(9):906-917.

252. Cavo M, Tacchandti P, Patriarca F, et al.

Bortezomib with thalidomide plus dexamethasone compared with thalidomide plus dexamethasone as induction therapy before, and consolidation therapy after, double autologous stem-cell transplantation in newly diagnosed multiple myeloma: a randomised phase 3 study.

Lancet. 2010;376(9758):2075-85.

253. Sonneveld P, Schmidt-Wolf IG, van der HB, et al.

Bortezomib induction and maintenance treatment in patients with newly diagnosed multiple myeloma: results of the randomized phase III HOVON-65/GMMG-HD4 trial.

J Clin Oncol. 2012;30(24):2946-55.

254. Moreau P, Facon T, Leleu X, et al.

Recurrent 14q32 translocations determine the prognosis of multiple myeloma, especially in patients receiving intensive chemotherapy.

Blood. 2002;100(5):1579-83.

255. Nair B, van Rhee F, Shaughnessy JD Jr, et al.

Superior results of total therapy 3 (2003-33) in gene expression profiling-defined low-risk multiple myeloma confirmed in subsequent trial 2006-66 with VRD maintenance.

Blood. 2010;115:4168-73.

256. Goldschmidt H, Neben K, Bertsch U, et al.

Bortezomib-based induction therapy followed by autologous stem cell transplantation and maintenance therapy with bortezomib improves outcome in myeloma patients with gain 1q21 and t(4;14) : a subgroup analysis of the HOVON-65/GMMG-HD4 Trial.

Blood. 2010;116(21):305.

257. Salwender H, Rosinol L, Moreau P et al.

Double vs single autologous stem cell transplantation after bortezomib-based induction regimens for multiple myeloma: an integrated analysis of patient-level data from phase III European studies.

Blood. 2013;122(21):767.

- 258. Avet-Loiseau H, Malard F, Campion L, et al.**
Translocation t(14;16) and multiple myeloma: is it really an independent prognostic factor?
Blood. 2011;117(6):2009-11.
- 259. Fonseca R, Blood EA, Oken MM, et al.**
Myeloma and the t(11;14)(q13;q32); evidence for a biologically defined unique subset of patients.
Blood. 2002;99(10):3735-41.
- 260. Greenberg AJ, Rajkumar SV, Therneau TM, et al.**
Relationship between initial clinical presentation and the molecular cytogenetic classification of myeloma.
Leukemia. 2014;28(2):398-403.
- 261. Melchor L, Boyle EM, Brioli A, et al.**
Co-existent hyperdiploidy does not abrogate the poor prognosis associated with adverse cytogenetics in myeloma.
Blood. 2013;122(21):529.
- 262. Pawlyn C, Melchor L, Murison A, et al.**
Coexistent hyperdiploidy does not abrogate poor prognosis in myeloma with adverse cytogenetics and may precede IGH translocations.
Blood. 2015;125(5):831-840.
- 263. Pandey S, Rajkumar SV, Kapoor P, et al.**
Impact of FISH Abnormalities on Response to Lenalidomide in Patients with Multiple Myeloma.
ASH Annu Meeting Abstr. 2013;122(21):3210.
- 264. Neben K, Lokhorst HM, Jauch A, and al.**
Administration of bortezomib before and after autologous stem cell transplantation improves outcome in multiple myeloma patients with deletion 17p.
Blood. 2012;119(4):940-948.
- 265. Leleu X, Karlin L, Macro M, et al.**
Pomalidomide plus low-dose dexamethasone in multiple myeloma with deletion 17p and/or translocation (4;14): IFM 2010-02 trial results.
Blood. 2015;125(9):1411-17.

- 266. San Miguel J, Weisel K, Moreau P, et al.**
Pomalidomide plus low-dose dexamethasone versus high-dose dexamethasone alone for patients with relapsed and refractory multiple myeloma (MM-003): a randomised, open-label, phase 3 trial.
Lancet Oncol. 2013;14(11):1055-66.
- 267. Chang H, Qi X, Jiang A, et al.**
1p21 Deletions are strongly associated with 1q21 gains and are an independent adverse prognostic factor for the outcome of high-dose chemotherapy in patients with multiple myeloma.
Bone Marrow Transplant. 2010;45(1):117-121.
- 268. Hebraud B, Leleu X, Lauwers-Cances V, et al.**
Deletion of the 1p32 region is a major independent prognostic factor in young patients with myeloma: the IFM experience on 1195 patients.
Leukemia. 2014;28(3):675-679.
- 269. Fonseca R, Barlogie B, Bataille R, et al.**
Genetics and cytogenetics of multiple myeloma: a workshop report.
Cancer Res. 2004;64(4):1546-58.
- 270. Nemec P, Zemanova Z, Kuglik P, et al.**
Complex karyotype and translocation t(4;14) define patients with high-risk newly diagnosed multiple myeloma: results of CMG2002 trial.
Leuk Lymphoma. 2012;53(5):920-927.
- 271. Chng WJ, Kumar S, Vanwier S, et al.**
Molecular dissection of hyperdiploid multiple myeloma by gene expression profiling.
Cancer Res. 2007;67(7):2982-89.
- 272. Avet-Loiseau H, Li C, Magrangeas F, et al.**
Prognostic significance of copy number alterations in multiple myeloma.
J Clin Oncol. 2009;27(27):4585-90.
- 273. Carrasco DR, Tonon G, Huang Y, et al.**
High-resolution genomic profiles define distinct clinico-pathogenetic subgroups of multiple myeloma patients.
Cancer Cell. 2006;9(4):313-325.

- 274. J Corre, F Magrangeas, E Yon, v Lauwers-Cances, M Attal, et al.**
Hétérogénéité pronostique des myélomes à haut risque cytogénétique : role de la délétion 1p32 et des trisomies 3, 5 et 21.
Hématologie. Mars 2015;Volume 21:Supplément 1.
- 275. Alexanian R, Haut A, Khan AU, et al.**
Treatment for multiple myeloma. Combination chemotherapy with different melphalan dose regimens.
Jama. 1969;208(9):1680-85.
- 276. Kyle R, Steensma DP.**
History of multiple myeloma.
Recent Results Cancer Res. 2011;183:3-23.
- 277. Gregory WM, Richards MA, Malpas JS.**
Combination chemotherapy versus melphalan and prednisolone in the treatment of multiple myeloma: an overview of published trials.
J Clin Oncol. 1992;10(2):334-342.
- 278. Boccadoro M, Marmont F, Tribalto M, et al.**
Multiple myeloma: VMCP/VBAP alternating combination chemotherapy is not superior to melphalan and prednisone even in high-risk patients.
J Clin Oncol. 1991;9(3):444-448.
- 279. Myeloma Trialists' Collaborative Group.**
Combination chemotherapy versus melphalan plus prednisone as treatment for multiple myeloma: an overview of 6,633 patients from 27 randomized trials.
J Clin Oncol. 1998;16(12):3832-42.
- 280. Facon T, Mary JY, Pégourié B, et al.**
Dexamethasone-based regimens versus melphalan-prednisone for elderly multiple myeloma patients ineligible for high-dose therapy.
Blood. 2006;107(4):1292-98.
- 281. Alexanian R, Dimopoulos M.**
The treatment of multiple myeloma.
N Engl J Med. 1994;330(7):484-489.

- 282. Shibata T, Ikeda Y, Isobe T, et al.**
Prolonged survival in a case of multiple myeloma treated with high dose of melphalan.
Rinsho Kandsueki. 1973;14(4):619-625.
- 283. McElwain TJ, Powles RL.**
High-dose intravenous melphalan for plasma-cell leukaemia and myeloma.
Lancet. 1983;322(8354):822-824.
- 284. Barlogie B, Alexanian R, Smallwood L, et al.**
Prognostic factors with high-dose melphalan for refractory multiple myeloma.
Blood. 1988;72(6):2015-19.
- 285. Lokhorst HM, Meuwissen OJ, Verdonck LF, et al.**
High-risk multiple myeloma treated with high-dose melphalan.
J Clin Oncol. 1992;10(1):47-51.
- 286. Attal M, Harousseau JL, Stoppa AM, et al.**
A prospective, randomized trial of autologous bone marrow transplantation and chemotherapy in multiple myeloma. Intergroupe Francophone du Myélome.
N Engl J Med. 1996;335(2):91-97.
- 287. Barlogie B, Smith L, Alexanian R.**
Effective treatment of advanced multiple myeloma refractory to alkylating agents.
N Engl J Med. 1984;310(21):1353-56.
- 288. Harousseau JL, Attal M, Avet-Loiseau H, et al.**
Bortezomib plus dexamethasone is superior to vincristine plus doxorubicin plus dexamethasone as induction treatment prior to autologous stem cell transplantation in newly diagnosed multiple myeloma: results of the IFM 2005-01 phase III trial.
J Clin Oncol. 2010;28(30):4621-29.
- 289. Kumar SK, Dispenzieri A, Lacy MQ, et al.**
Continued improvement in survival in multiple myeloma: Changes in early mortality and outcomes in older patients.
Leukemia. 2014;28(5):1122-28.

290. Lindner S, Krönke J.

The molecular mechanism of thalidomide analogs in hematologic malignancies.
J Mol Med. 2016;94(12):1327-34.

291. Rajkumar SV, Richardson PG, Hideshima T, et al.

Proteasome inhibition as a novel therapeutic target in human cancer.
J Clin Oncol. 2004;23(3):630-639.

292. Moreau P, San Miguel J, Sonneveld P, et al.

Multiple myeloma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up.
Annals of Oncology. 2017;28 (Suppl 4):iv52-iv61.

293. Moreau P, Avet-Loiseau H, Facon T, et al.

Bortezomib plus dexamethasone versus reduced dose bortezomib, thalidomide plus dexamethasone as induction treatment before autologous stem cell transplantation in newly diagnosed multiple myeloma.
Blood. 2011;118:5752-58.

294. Rosinol L, Oriol A, Teruel AI, et al.

Superiority of bortezomib, thalidomide, and dexamethasone (VTD) as induction pretransplantation therapy in multiple myeloma: a randomized phase 3 PANDHEMA/GEM study.
Blood. 2012;120(8):1589-96.

295. Cavo M, Pantani L, Pezzi A, et al.

Bortezomib-thalidomide-dexamethasone (VTD) is superior to bortezomib-cyclophosphamide-dexamethasone (VCD) as induction therapy prior to autologous stem cell transplantation in multiple myeloma.
Leukemia. 2015;29(12):2429-31.

296. Moreau P, Hulin C, Macro M, et al.

Bortezomib, thalidomide and dexamethasone (vtd) is superior to bortezomib, cyclophosphamide and dexamethasone (vcd) prior to autologous stem cell transplantation for patients with de novo multiple myeloma. Results of the Prospective IFM 2013-04 trial
Blood. 2016;127(21):2569-74.

297. Mai EK, Bertsch U, Durig J, et al.

Phase III trial of bortezomib, cyclophosphamide and dexamethasone (VCD) versus bortezomib, doxorubicin and dexamethasone (PAd) in newly diagnosed myeloma.

Leukemia. 2015;29(8):1721-29.

298. Kumar S, Flinn I, Richardson PG, et al.

Randomized, multicenter, phase 2 study (EVOLUTION) of combinations of bortezomib, dexamethasone, cyclophosphamide, and lenalidomide in previously untreated multiple myeloma.

Blood. 2012;119(19):4375-82.

299. Durie BG, Hoering A, Abidi MH, et al.

Bortezomib with lenalidomide and dexamethasone versus lenalidomide and dexamethasone alone in patients with newly diagnosed myeloma without intent for immediate autologous stem-cell transplant (SWOG S0777): a randomised, open-label, phase 3 trial.

Lancet. 2017;389(10068):519-527.

300. Korde N, Roschewski M, Zingone A, et al.

Treatment with carfilzomib lenalidomide-dexamethasone with lenalidomide extension in patients with smoldering or newly diagnosed multiple myeloma.

JAMA Oncol. 2015;1(6):746-754.

301. Zimmerman T, Raje NS, Vij R, et al.

Final Results of a Phase 2 Trial of Extended Treatment (tx) with Carfilzomib (CFZ), Lenalidomide (LEN), and Dexamethasone (KRd) Plus Autologous Stem Cell Transplantation (ASCT) in Newly Diagnosed Multiple Myeloma (NDMM).

Blood (ASH Annual Meeting Abstracts). 2016;128(22):675.

302. Roussel M, Lauwers-Cances V, Robillard N, et al.

Frontline Therapy with Carfilzomib, Lenalidomide, and Dexamethasone (KRd) Induction Followed By Autologous Stem Cell Transplantation, Krd Consolidation and Lenalidomide Maintenance in Newly Diagnosed Multiple Myeloma (NDMM) Patients: Primary results of the Intergroupe Francophone Du Myélome (IFM) Krd Phase II Study.

Blood (ASH Annual Meeting Abstracts). 2016;128(22):1142.

303. Kumar SK, Berdeja JG, Niesvizky R, et al.

Safety and tolerability of ixazomib, an oral proteasome inhibitor, in combination with lenalidomide and dexamethasone in patients with previously untreated multiple myeloma: an open-label phase 1/2 study.

Lancet Oncol. 2014;15(13):1503-12.

304. Moreau P, Hulin C, Caillot D, et al.

Ixazomib-Lenalidomide-Dexamethasone (IRd) Combination before and after Autologous Stem Cell Transplantation (ASCT) Followed By Ixazomib Maintenance in Patients with Newly Diagnosed Multiple Myeloma (NDMM): A Phase 2 Study from the Intergroupe Francophone Du Myélome (IFM).

Blood (ASH Annual Meeting Abstracts). 2016;128(22):674.

305. Van Rhee F, Szymonifka J, Anaissie E, et al.

Total therapy 3 for multiple myeloma: Prognostic implications of cumulative dosing and premature discontinuation of VTD maintenance components, bortezomib, thalidomide and dexamethasone, relevant to all phases of therapy.

Blood. 2010;116:1220-27.

306. Kumar SK, Dingli D, Lacy MQ, et al.

Autologous stem cell transplantation in patients of 70 years and older with multiple myeloma: Results from a matched pair analysis.

Am J Hematol. 2008;83(8):614-617.

307. Bashir Q, Shah N, Parmar S, et al.

Feasibility of autologous Hematopoietic stem cell transplant in patients aged ≥ 70 years with multiple myeloma.

Leuk Lymphoma. 2012;53(1):118-122.

308. Child JA, Morgan GJ, Davies FE, et al.

Highdose chemotherapy with Hematopoietic stem cell rescue for multiple myeloma.

N Engl J Med. 2003;348(19):1875-83.

309. Blade J, Vesole DH, Gertz M.

Transplantation for multiple myeloma: Who, when, how often?

Blood. 2003;102(10):3469-77.

310. Fermand JP, Ravaud P, Chevrand S, et al.

Highdose therapy and autologous peripheral blood stem cell transplantation in multiple myeloma: Up-front or rescue treatment? Results of a multicenter sequential randomized clinical trial.

Blood. 1998;92(9):3131-36.

311. Facon T, Mary JY, Harousseau JL, et al.

Frontline or rescue autologous bone marrow transplantation (ABMT) following a first course of high dose melphalan (HDM) in multiple myeloma (MM).

Preliminary results of a prospective randomized trial (CIAM) protocol.

Blood. 1996;88(10):2729.

312. Barlogie B, Kyle RA, Anderson KC, et al.

Standard chemotherapy compared with highdose chemoradiotherapy for multiple myeloma: Final results of phase III US Intergroup Trial S9321.

J Clin Oncol. 2006;24(6):929-936.

313. Braunstein M, Niesvizky R.

Deferring autologous stem cell transplantation for consolidation of minimal residual disease in multiple myeloma.

Semin Oncol. 2016;43(6):709-711.

314. Gay F, Oliva S, Pandrucci MT, et al.

Chemotherapy plus lenalidomide versus autologous transplantation, followed by lenalidomide plus prednisone versus lenalidomide maintenance, in patients with multiple myeloma: a randomised, multicentre, phase 3 trial.

Lancet Oncol. 2015;16(16):1617-29.

315. Palumbo A, Cavallo F, Gay F, et al.

Autologous transplantation and maintenance therapy in multiple myeloma.

N Engl J Med. 2014;371(10):895-905.

316. Attal M, Lauwers-Cances V, Hulin C, et al.

Autologous transplantation for multiple myeloma in the era of new drugs: a phase III study of the Intergroupe Francophone du Myelome (IFM/DFCI 2009 Trial).

Blood. 2015;126(23):391.

317. Cavo M, Beksac M, Dimopoulos MA, et al.

Intensification therapy with bortezomib-melphalan prednisone versus autologous stem cell transplantation for newly diagnosed multiple myeloma: An intergroup, multicenter, phase III study of the European Myeloma Network (EMN02/ HO95 MM Trial).

Blood. 2016;128(22):673.

318. Sonneveld P, Beksac M, van der Holt B, et al.

Consolidation followed by maintenance therapy versus maintenance alone in newly diagnosed, transplant eligible patients with multiple myeloma (MM): A randomized phase 3 study of the European Myeloma Network (EMN02/HO95 MM Trial).

Blood. 2016;128(22):242.

319. Attal M, Harousseau JL, Facon T, et al.

Single versus double autologous stem-cell transplantation for multiple myeloma.

N Engl J Med.2003;349(26):2495-2502.

320. Cavo M, Tosi P, Zamagni E, et al.

Prospective, randomized study of single compared with double autologous stem-cell transplantation for multiple myeloma: Bologna 96 clinical study.

J Clin Oncol. 2007;25(17):2434-41.

321. Fermand JP, Alberti C, Marolleau JP.

Single versus tandem high dose therapy (HDT) supported with autologous blood stem cell (ABSC) transplantation using unselected or CD34 enriched ABSC: Results of a two by two designed randomized trial in 230 young patients with multiple myeloma (MM).

Hematol J. 2003;4(Suppl 1):559-560.

322. Goldschmidt H.

Single versus tandem autologous transplantation in multiple myeloma: The GMMG experience.

Hematol J. 2003;4(Suppl 1):S61.

323. Stadtmauer EA, Pasquini MC, Blackwell B, et al.

Comparison of autologous Hematopoietic cell transplant (autoHCT), bortezomib, lenalidomide (Len) and dexamethasone (RVD) consolidation with Len maintenance (ACM), tandem autohct with Len maintenance (TAM) and autoHCT with Len maintenance (AM) for up-front treatment of patients with multiple myeloma (MM): Primary results from the randomized phase III trial of the blood and marrow transplant clinical trials network (BMT CTN 0702-StaMINA Trial).

Blood. 2016;128(22):LBA1.

324. Micallef I, Gastineau D.

Stem cell collection techniques.

In: Wingard DG, Leather H, Szczepiorkowski Z, Snyder E, eds. Hematopoietic Stem Cell Transplantation: A Handbook for Clinicians. Bethesda, MD: AABB. 2009:115-123.

325. Duong HK, Savani BN, Copelan E, et al.

Peripheral blood progenitor cell mobilization for autologous and allogeneic Hematopoietic cell transplantation: guidelines from the American Society for Blood and Marrow Transplantation.

Biol Blood Marrow Transplant. 2014;20(9):1262-73.

326. Moreau P, Facon T, Attal M, et al.

Comparison of 200 mg/m² melphalan and 8Gy total body irradiation plus 140mg/m² melphalan as conditioning regimens for peripheral blood stem cell transplantation in patients with newly diagnosed multiple myeloma: final analysis of the Intergroupe Francophone du Myélome randomized trial.

Blood. 2002;99(3):731-735.

327. Gertz MA and Dingli D.

How we manage autologous stem cell transplantation for patients with multiple myeloma.

Blood. 2014;124:882-890.

- 328. Jimenez-Zepeda VH, Duggan P, Neri P, et al.**
Bortezomib and melphalan conditioning increases the rate of complete response and MRD negativity for patients with multiple myeloma undergoing single autologous stem cell transplant.
Leuk Lymphoma. 2016;57(4):973-976.
- 329. Ramzi M, Zakerinia M, Nourani H, et al.**
Non-cryopreserved Hematopoietic stem cell transplantation in multiple myeloma, a single center experience.
Clin Transplant. 2012;26(1):117-122.
- 330. Roussel M, Lauwers-Cances V, Robillard N, et al.**
Frontline transplant program with bortezomib, lenalidomide, and dexamethasone combination as induction and consolidation followed by lenalidomide maintenance in multiple myeloma patients: a phase II study of the Intergroupe Francophone du Myélome (IFM).
J Clin Oncol. 2014;32(25):2712-17.
- 331. Ladandto M, Pagliano G, Ferrero S, et al.**
Major tumor shrinking and persistent molecular remissions after consolidation with bortezomib, thalidomide, and dexamethasone in patients with autografted myeloma.
J Clin Oncol. 2010;28(12):2077-84.
- 332. Cavo M, Pantani L, Pandrucci MT, et al.**
GIMEMA (Gruppo Italiano Malattie Ematologiche dell'Adulto) Italian Myeloma Network. Bortezomib-thalidomide-dexamethasone is superior to thalidomide-dexamethasone as consolidation therapy after autologous Hematopoietic stem cell transplantation in patients with newly diagnosed multiple myeloma.
Blood. 2012;120(1):9-19.
- 333. Attal M, Lauwers-Cances V, Marit G, et al.**
IFM Investigators. Lenalidomide maintenance after stem-cell transplantation for multiple myeloma.
N Engl J Med. 2012;366(19):1782-91.

334. Mellqvist UH, Gimsing P, Hjertner O, et al.

Nordic Myeloma Study Group. Bortezomib consolidation after autologous stem cell transplantation in multiple myeloma: a Nordic Myeloma Study Group randomized phase 3 trial.

Blood. 2013;121(23):4647-54.

335. Leleu X, Fouquand G, Hebraud B, et al.

Intergroupe Francophone du Myelome (IFM). Consolidation with VTd significantly improves the complete remission rate and time to progression following VTd induction and single autologous stem cell transplantation in multiple myeloma.

Leukemia. 2013;27(11):2242-44.

336. Moreau P, Attal M, Facon T.

MULTIPLE MYELOMA: FROM THE BENCH TO BEDSIDE Frontline therapy of multiple myeloma.

Blood. 2015;125(20):3076-84.

337. Barlogie B, Pineda-Roman M, van Rhee F, et al.

Thalidomide arm of Total Therapy 2 improves complete remission duration and survival in myeloma patients with metaphase cytogenetic abnormalities.

Blood. 2008;112(8):3115-21.

338. Attal M, Harousseau JL, Leyvraz S, et al.

Inter-Groupe Francophone du Myélome (IFM). Maintenance therapy with thalidomide improves survival in multiple myeloma patients.

Blood. 2006;108(10):3289-94.

339. Spencer A, Prince HM, Roberts AW, et al.

Consolidation therapy with low-dose thalidomide and prednisolone prolongs the survival of multiple myeloma patients undergoing a single autologous stem-cell transplantation procedure.

J Clin Oncol. 2009;27(11):1788-93.

340. Lokhorst HM, van der Holt B, Zweegman S, et al.

Dutch-Belgian Hemato-Oncology Group (HOVON). A randomized phase 3 study on the effect of thalidomide combined with adriamycin, dexamethasone, and high-dose melphalan, followed by thalidomide maintenance in patients with multiple myeloma.

Blood. 2010;115(6):1113-20.

341. Morgan GJ, Gregory WM, Davies FE, et al.

National Cancer Research Institute Haematological Oncology Clinical Studies Group. The role of maintenance thalidomide therapy in multiple myeloma: MRC Myeloma IX results and meta-analysis.

Blood. 2012;119(1):7-15.

342. Stewart AK, Trudel S, Bahlis NJ, et al.

A randomized phase 3 trial of thalidomide and prednisone as maintenance therapy after ASCT in patients with MM with a quality-of-life assessment: the National Cancer Institute of Canada Clinicals Trials Group Myeloma 10 Trial.

Blood. 2013;121(9):1517-23.

343. McCarthy PL, Owzar K, Hofmeister CC, et al.

Lenalidomide after stem-cell transplantation for multiple myeloma.

N Engl J Med. 2012;366(19):1770-81.

344. Attal M, Palumbo A, Holstein SA et al.

Lenalidomide maintenance after high-dose melphalan and autologous stem-cell transplantation in multiple myeloma: a meta-analysis of overall survival.

J Clin Oncol. 2016;34(Suppl 15):8001.

345. Rosinol L, Oriol A, Teruel AI, et al.

Maintenance therapy after stem-cell transplantation for multiple myeloma with bortezomib/thalidomide vs thalidomide vs alfa2b-interferon: final results of a phase 3 PETHEMA/GEM randomized trial.

Blood. 2012;120(21):334.

346. Krishnan A, Pasquini MC, Logan B, et al.

Autologous haemopoietic stem-cell transplantation followed by allogeneic or autologous haemopoietic stem-cell transplantation in patients with multiple myeloma (BMT CTN 0102): A phase 3 biological assignment trial.

Lancet Oncol. 2011;12(13):1195-1203.

347. Bruno B, Rotta M, Patriarca F, et al.

A comparison of allografting with autografting for newly diagnosed myeloma.
N Engl J Med. 2007;356(11):1110-20.

348. Facon T, Mary JY, Hulin C, et al.

Melphalan and prednisone plus thalidomide versus melphalan and prednisone alone or reduced-intensity autologous stem cell transplantation in elderly patients with multiple myeloma (IFM 99-06): A randomised trial.
Lancet. 2007;370(9594):1209-18.

349. Hulin C, Facon T, Rodon P, et al.

Efficacy of melphalan and prednisone plus thalidomide in patients older than 75 years with newly diagnosed multiple myeloma: IFM 01/01 trial.
J Clin Oncol. 2009;27(22):3664-70.

350. Palumbo A, Brinchen S, Caravita T, et al.

Oral melphalan and prednisone chemotherapy plus thalidomide compared with melphalan and prednisone alone in elderly patients with multiple myeloma: Randomised controlled trial.
Lancet. 2006;367(9513):825-831.

351. Waage A, Gimsing P, Fayers P, et al.

Melphalan and prednisone plus thalidomide or placebo in elderly patients with multiple myeloma.
Blood. 2010;116:1405-12.

352. Wijermans P, Schaafsma M, Termorshuizen F, et al.

Phase III study of the value of thalidomide added to melphalan plus prednisone in elderly patients with newly diagnosed multiple myeloma: The HOVON 49 Study.
J Clin Oncol. 2010;28(19):3160-66.

353. Beksac M, Haznedar R, Firatli-Tuglular T, et al.

Addition of thalidomide to oral melphalan/prednisone in patients with multiple myeloma not eligible for transplantation: Results of a randomized trial from the Turkish Myeloma Study Group.
Eur J Haematol. 2011;86(1):16-22.

354. Kapoor P, Rajkumar SV, Dispenzieri A, et al.

Melphalan and prednisone versus melphalan, prednisone and thalidomide for elderly and/or transplant ineligible patients with multiple myeloma: A meta-analysis.

Leukemia. 2011;25(4):689-696.

355. Fayers PM, Palumbo A, Hulin C, et al.

Thalidomide for previously untreated elderly patients with multiple myeloma: Meta-analysis of 1685 individual patient data from 6 randomized clinical trials. Blood. 2011;118(5):1239-47.

356. Ludwig H, Hajek R, Tothova E, et al.

Thalidomide-dexamethasone compared with melphalan-prednisolone in elderly patients with multiple myeloma.

Blood. 2009;113(15):3435-42.

357. Morgan GJ, Davies FE, Gregory WM, et al.

Cyclophosphamide, thalidomide, and dexamethasone (CTD) as initial therapy for patients with multiple myeloma unsuitable for autologous transplantation.

Blood. 2011;118:1231-38.

358. San Miguel JF, Schlag R, Khuageva NK, et al.

Updated follow-up and results of subsequent therapy in the phase III VISTA trial: Bortezomib plus Melphalan-Prednisone versus Melphalan-Prednisone in newly diagnosed multiple myeloma.

Blood. 2008;112(11):650.

359. Mateos MV, Richardson PG, Schlag R, et al.

Bortezomib plus melphalan and prednisone compared with melphalan and prednisone in previously untreated multiple myeloma: updated follow-up and impact of subsequent therapy in the phase III VISTA trial.

J Clin Oncol. 2010;28(13):2259-66.

360. San Miguel JF, Schlag R, Khuageva NK, et al.

Persistent overall survival benefit and no increased risk of second malignancies with bortezomib-melphalan-prednisone versus melphalan-prednisone in patients with previously untreated multiple myeloma.

J Clin Oncol. 2013;31:448-455.

- 361. Mateos MV, Oriol A, Martinez LJ, et al.**
Bortezomib/ melphalan/prednisone (VMP) versus Bortezomib/Thalidomide/Prednisone (VTP) as induction therapy followed by maintenance treatment with Bortezomib/Thalidomide (VT) versus Bortezomib/Prednisone (VP): A randomised trial in elderly untreated patients with multiple myeloma older than 65 years.
Lancet Oncol. 2010;11(10):934-941.
- 362. Rajkumar SV.**
Initial treatment of multiple myeloma.
Hematol Oncol. 2013;31(Suppl 1):33-37.
- 363. Palumbo A, Brinchen S, Rossi D, et al.**
Bortezomib-melphalan-prednisone-thalidomide followed by maintenance with bortezomib-thalidomide compared with bortezomib-melphalan prednisone for initial treatment of multiple myeloma: A randomized controlled trial.
J Clin Oncol. 2010;28(34):5101-09.
- 364. Benboubker L, Dimopoulos MA, Dispenzieri A, et al.**
Lenalidomide and dexamethasone in transplant-ineligible patients with myeloma.
N Engl J Med. 2014;371(10):906-917.
- 365. Facon T, Dimopoulos MA, Dispenzieri A, et al.**
Final Analysis of Overall Survival From the FIRST Trial.
Blood. 2016;128(22):241.
- 366. Palumbo A, Falco P, Corradini P, et al.**
Melphalan, prednisone, and lenalidomide treatment for newly diagnosed myeloma: a report from the GIMEMA - Italian Multiple Myeloma Network.
J Clin Oncol. 2007;25(28):4459-65.
- 367. Stewart AK, Jacobus S, Fonseca R, et al.**
Melphalan, prednisone and thalidomide vs melphalan, prednisone and lenalidomide (ECOG E1A06) in untreated multiple myeloma.
Blood. 2015;126:1294-1301.
- 368. Ponisch W, Mitrou PS, Merkle K, et al.**
East German Study Group of Hematology and Oncology (OSHO). Treatment of bendamustine and prednisone in patients with newly diagnosed multiple

myeloma results in superior complete response rate, prolonged time to treatment failure and improved quality of life compared to treatment with melphalan and prednisone : a randomized phase III study of the East German Study Group of Hematology and Oncology (OSHO).

J Cancer Res Clin Oncol. 2006;132(4):205-212.

369. Mateos MV, Oriol A, Rosinol L, et al.

Phase 2 study of bendamustine, bortezomib (velcade) and prednisone (BVP) for newly diagnosed multiple myeloma (MM).

Blood. 2013;122(21):2155.

370. Berdeja J, Savona M, Chu L, et al.

Bendamustine, bortezomib and dexamethasone (BBD) as first line treatment of patients (Pts) with multiple myeloma who are not candidates for high dose chemotherapy.

Blood. 2013;122(21):3193.

371. Palumbo A, Rajkumar SV, San Miguel J, et al.

International Myeloma Working Group consensus statement for the management, treatment, and supportive care of patients with myeloma not eligible for standard autologous stem-cell transplantation.

J Clin Oncol. 2014;32(6):587-600.

372. Palumbo A, Bringhen S, Larocca A, et al.

Bortezomib-melphalan-prednisone thalidomide followed by maintenance with bortezomib-thalidomide compared with bortezomib-melphalan-prednisone for initial treatment of multiple myeloma: updated follow-up and improved survival.

J Clin Oncol. 2014;32(6):634-640.

373. Hulin C, Facon T, Rodon P, et al.

Efficacy of melphalan and prednisone plus thalidomide in patients older than 75 years with newly diagnosed multiple myeloma: IFM 01/01 trial.

J Clin Oncol. 2009;27(22):3664-70.

374. Larocca A, Cavallo F, Magarotto V, et al.

Reduced dose-intensity subcutaneous bortezomib plus prednisone (VP) or plus cyclophosphamide (VCP) or plus melphalan (VMP) for newly diagnosed multiple myeloma patients older than 75 years of age.

Blood. 2013;122(21):539.

- 375. Sonneveld P, Verelst SG, Lewis P, et al.**
Review of health related quality of life data in multiple myeloma patients treated with novel agents.
Leukemia. 2013;27(10):1959-69.
- 376. Kumar SK, Lee JH, Lahuerta JJ, et al.**
Risk of progression and survival in multiple myeloma relapsing after therapy with IMiDs and bortezomib: A multicenter international myeloma working group study.
Leukemia. 2012;26(1):149-157.
- 377. Gertz MA, Lacy MQ, Inwards DJ, et al.**
Early harvest and late transplantation as an effective therapeutic strategy in multiple myeloma.
Bone Marrow Transplant. 1999;23(3):221-226.
- 378. Singhal S, Mehta J, Desikan R, et al.**
Antitumor activity of thalidomide in refractory multiple myeloma.
N Engl J Med. 1999;341(1):1565-71.
- 379. Glasmacher A, Hahn C, Hoffmann F, et al.**
A systematic review of phase-II trials of thalidomide monotherapy in patients with relapsed or refractory multiple myeloma.
Br J Haematol. 2006;132(5):584-593.
- 380. Prince HM, Schenkel B, Mileshkin L.**
An analysis of clinical trials assessing the efficacy and Safety of single-agent thalidomide in patients with relapsed or refractory multiple myeloma.
Leuk Lymphoma. 2007;48(1):46-55.
- 381. Palumbo A, Bertola A, Falco P, et al.**
Efficacy of low-dose thalidomide and dexamethasone as first salvage regimen in multiple myeloma.
Hematol J. 2004;5(4):318-324.
- 382. Kyriakou C, Thomson K, D'Sa S, et al.**
Low dose thalidomide in combination with oral weekly cyclophosphamide and pulsed dexamethasone is a well tolerated and effective regimen in patients with relapsed and refractory multiple myeloma.
Br J Haematol. 2005;129(6):763-770.

- 383. Offidani M, Bringhen S, Corvatta L, et al.**
Thalidomide-dexamethasone plus pegylated liposomal doxorubicin vs. Thalidomide dexamethasone: a case-matched study in advanced multiple myeloma.
Eur J Haematol. 2007;78(4):297-302.
- 384. Palumbo A, Larocca A, Genuardi M, et al.**
Melphalan, prednisone, thalidomide and defibrotide in relapsed/refractory multiple myeloma: results of a multicenter phase I/II trial.
Haematologica. 2010;95(7):1144-49.
- 385. Garderand L, Iacobelli S, Moreau P, et al.**
Superiority of the triple combination of bortezomib-thalidomide-dexamethasone over the dual combination of thalidomide dexamethasone in patients with multiple myeloma progressing or relapsing after autologous transplantation: the MMVAR/IFM 2005-04 Randomized Phase III Trial from the Chronic Leukemia Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation.
J Clin Oncol. 2012;30(20):2475-82.
- 386. Yakoub-Agha I, Mary JY, Hulin C, et al.**
Low-dose vs high-dose thalidomide for advanced multiple myeloma: a prospective trial from the Intergroupe Francophone du Myelome.
Eur J Haematol. 2012;88(3):249-259.
- 387. Dimopoulos MA, Chen C, Spencer A, et al.**
Long-term follow-up on overall survival from the MM-009 and MM-010 phase III trials of lenalidomide plus dexamethasone in patients with relapsed or refractory multiple myeloma.
Leukemia. 2009;23(11):2147-52.
- 388. Schey SA, Morgan GJ, Ramasamy K, et al.**
The addition of cyclophosphamide to lenalidomide and dexamethasone in multiple relapsed/refractory myeloma patients; a phase I/II study.
Br J Haematol. 2010;150(3):326-333.
- 389. Richardson PG, Xie W, Jagannath S, et al.**
A phase 2 trial of lenalidomide, bortezomib, and dexamethasone in patients with relapsed and relapsed/refractory myeloma.
Blood. 2014;123:1461-69.

- 390. Palumbo A, Larocca A, Falco P, et al.**
Lenalidomide, melphalan, prednisone and thalidomide (RMPT) for relapsed/refractory multiple myeloma.
Leukemia. 2010;24(5):1037-42.
- 391. Lacy MQ, Hayman SR, Gertz MA, et al.**
Pomalidomide (CC4047) plus low-dose dexamethasone (Pom/dex) is active and well tolerated in lenalidomide refractory multiple myeloma (MM).
Leukemia. 2010;24(11):1934-39.
- 392. Lacy MQ, Allred JB, Gertz MA, et al.**
Pomalidomide plus low-dose dexamethasone in myeloma refractory to both bortezomib and lenalidomide: Comparison of 2 dosing strategies in dual-refractory disease.
Blood. 2011;118:2970-75.
- 393. San Miguel J, Weisel K, Moreau P, et al.**
Pomalidomide plus low-dose dexamethasone versus high-dose dexamethasone alone for patients with relapsed and refractory multiple myeloma (MM-003): a randomised, open-label, phase 3 trial.
Lancet Oncol. 2013;14(11):1055-66.
- 394. Larocca A, Montefusco V, Brinthen S, et al.**
Pomalidomide, cyclophosphamide, and prednisone for relapsed/refractory multiple myeloma: a multicenter phase 1/2 open-label study.
Blood. 2013;122:2799-2806.
- 395. Baz RC, Martin TG, Lin HY, et al.**
Randomized multicenter phase 2 study of pomalidomide, cyclophosphamide, and dexamethasone in relapsed refractory myeloma.
Blood. 2016;127(21):2561-68.
- 396. Richardson PG, Hofmeister C, Raje NS, et al.**
A phase 1, multicenter study of pomalidomide, bortezomib, and low-dose dexamethasone in patients with proteasome inhibitor exposed and lenalidomide-refractory myeloma (Trial MM-005).
Blood. 2015;126(23):3036.

- 397. Shah JJ, Stadtmauer EA, Abonour R, et al.**
Carfilzomib, pomalidomide, and dexamethasone for relapsed or refractory myeloma.
Blood. 2015;126:2284-90.
- 398. Jagannath S, Richardson PG, Barlogie B, et al.**
Bortezomib in combination with dexamethasone for the treatment of patients with relapsed and/or refractory multiple myeloma with less than optimal response to bortezomib alone.
Haematologica. 2006;91(7):929-934.
- 399. Richardson PG, Sonneveld P, Schuster MW, et al.**
Bortezomib or high-dose dexamethasone for relapsed multiple myeloma.
N Engl J Med. 2005;352(24):2487-98.
- 400. Pandrucci MT, Giraldo P, Corradini P, et al.**
A prospective, international phase 2 study of bortezomib retreatment in patients with relapsed multiple myeloma.
Br J Haematol. 2013;160(5):649-659.
- 401. Sonneveld P, Hajek R, Nagler A, et al.**
Combined pegylated liposomal doxorubicin and bortezomib is highly effective in patients with recurrent or refractory multiple myeloma who received prior thalidomide/lenalidomide therapy.
Cancer. 2008;112(7):1529-37.
- 402. Palumbo A, Ambrosini MT, Benevolo G, et al.**
Bortezomib, melphalan, prednisone, and thalidomide for relapsed multiple myeloma.
Blood. 2007;109(7):2767-72.
- 403. Kim YK, Sohn SK, Lee JH, et al.**
Clinical efficacy of a bortezomib, cyclophosphamide, thalidomide, and dexamethasone (Vel-CTD) regimen in patients with relapsed or refractory multiple myeloma: a phase II study.
Ann Hematol. 2010;89(5):475-482.

- 404. Berenson JR, Yellin O, Kazamel T, et al.**
A phase 2 study of pegylated liposomal doxorubicin, bortezomib, dexamethasone and lenalidomide for patients with relapsed/refractory multiple myeloma.
Leukemia. 2012;26(7):1675-80.
- 405. Siegel DS, Martin T, Wang M, et al.**
A phase 2 study of single agent carfilzomib (PX-171-003-A1) in patients with relapsed and refractory multiple myeloma.
Blood. 2012;120:2817-25.
- 406. Stewart AK, Rajkumar SV, Dimopoulos MA, et al.**
Carfilzomib, lenalidomide, and dexamethasone for relapsed multiple myeloma.
N Engl J Med. 2015;372(2):142-152.
- 407. Dimopoulos MA, Moreau P, Palumbo A, et al.**
Carfilzomib and dexamethasone versus bortezomib and dexamethasone for patients with relapsed or refractory multiple myeloma (ENDEAVOR): a randomised, phase 3, open-label, multicentre study.
Lancet Oncol. 2016;17(1):27-38.
- 408. Kumar SK, Bensinger WI, Zimmerman TM, et al.**
Weekly dosing with the investigational oral proteasome inhibitor ixazomib in relapsed/refractory multiple myeloma : results from Phase 1 study.
Blood. 2014;124:1047-55.
- 409. Moreau P, Masszi T, Grzasko N, et al.**
Oral ixazomib, lenalidomide, and dexamethasone for multiple myeloma.
N Engl J Med. 2016;374(17):1621-34.
- 410. Lonial S, Durie B, Palumbo A, et al.**
Monoclonal antibodies in the treatment of multiple myeloma: current status and future perspectives.
Leukemia. 2016;30(3):526-535.
- 411. Lonial S, Weiss BM, Usmani SZ, et al.**
Daratumumab monotherapy in patients with treatment-refractory multiple myeloma (SIRIUS): an open-label, randomised, phase 2 trial.
Lancet. 2016;387(10027):1551-60.

412. Palumbo A, Dimopoulos MA, Reece DE, et al.

Twin randomized studies of daratumumab (DARA; D) plus standard of care (lenalidomide/dexamethasone or bortezomib/dexamethasone [DRd or DVd]) versus Rd or Vd alone in relapsed or refractory multiple myeloma (MM): 54767414MMY3003 (Pollux) and 54767414MMY3004 (Castor).
J Clin Oncol. 2015;33(Suppl 15):TPS8609-TPS8609.

413. Usmani SZ, Nahi H, Mateos MV, et al.

Open-label, multicenter, dose escalation phase 1b study to assess the subcutaneous delivery of daratumumab in patients (pts) with relapsed or refractory multiple myeloma (PAVO).
Blood. 2016;128(22):1149.

414. De Vooght KM, Oostendorp M, Van Solinge WW.

New mAb therapies in multiple myeloma: interference with blood transfusion compatibility testing.
Curr Opin Hematol. 2016;23(6):557-562.

415. Axel AE, McCudden CR, Xie H, et al.

Development of clinical assay to mitigate daratumumab, an IgG1κ monoclonal antibody, interference with serum immunofixation (IFE) and clinical assessment of M-protein response in multiple myeloma.
Cancer Res. 2014;74(Suppl 19):2563.

416. Palumbo A, Sonneveld P.

Preclinical and clinical evaluation of elotuzumab, a SLAMF7-targeted humanized monoclonal antibody in development for multiple myeloma.
Expert Rev Hematol. 2015;8(4):481-491.

417. Lonial S, Dimopoulos M, Palumbo A, et al.

Elotuzumab therapy for relapsed or refractory multiple myeloma.
N Engl J Med. 2015;373(7):621-631.

418. Jakubowiak A, Offidani M, Pégourie B, et al.

Randomized phase 2 study: elotuzumab plus bortezomib/dexamethasone vs bortezomib/dexamethasone for relapsed/refractory MM.
Blood. 2016;127(23):2833-2840.

*

419. San-Miguel JF, Richardson PG, Gunther A, et al.

Phase Ib study of panobinostat and bortezomib in relapsed or relapsed and refractory multiple myeloma.

J Clin Oncol. 2013;31(29):3696-3703.

420. San Miguel JF, Hungria VT, Yoon SS, et al.

Overall survival of patients with relapsed multiple myeloma treated with panobinostat or placebo plus bortezomib and dexamethasone (the PANORAMA 1 trial): a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial.

Lancet Haematol. 2016;3(11):e506-e515.

421. Berdeja JG, Hart LL, Mace JR, et al.

a Phase I/II study of the combination of panobinostat and carfilzomib in patients with relapsed/refractory multiple myeloma.

Haematologica. 2015;100:670-676.

422. Rodon P, Hulin C, Pegourie B, et al.

Phase 2 study of bendamustine, bortezomib and dexamethasone as second-line treatment for elderly patients with multiple myeloma: the Intergroupe Francophone du Myelome 2009-01 trial.

Haematologica. 2015;100(2):e56-e59.

423. Lau IJ, Smith D, Aitchison R, et al.

Bendamustine in combination with thalidomide and dexamethasone is a viable salvage option in myeloma relapsed and/or refractory to bortezomib and lenalidomide.

Ann Hematol. 2015;94(4):643-649.

424. Orłowski RZ, Nagler A, Sonneveld P, et al.

Randomized phase III study of pegylated liposomal doxorubicin plus bortezomib compared with bortezomib alone in relapsed or refractory multiple myeloma: combination therapy improves time to progression.

J Clin Oncol. 2007;25(25):3892-3901.

425. Richez V, Malard F.

Focus sur la prise en charge thérapeutique du myelome multiple.

Hematologie. 2014;20(4):229-236.

- 426. Durie BG, Harousseau JL, Miguel JS, et al.**
For the International Myeloma Working Group. International uniform response criteria for multiple myeloma.
Leukemia. 2006;20:1467-73.
- 427. 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.
- 428. Chee CE, Kumar S, Larson DR, et al.**
The importance of bone marrow examination in determining complete response to therapy in patients with multiple myeloma.
Blood. 2009;114(13):2617-18.
- 429. Gay F, Larocca A, Wijermans P, et al.**
Complete response correlates with long-term progression-free and overall survival in elderly myeloma treated with novel agents: analysis of 1175 patients.
Blood. 2011;117:3025-31.
- 430. Harousseau JL, Palumbo A, Richardson PG, et al.**
Superior outcomes associated with complete response in newly diagnosed multiple myeloma patients treated with non intensive therapy: analysis of the phase 3 VISTA study of bortezomib plus melphalan-prednisone versus melphalan-prednisone.
Blood. 2010;116:3743-50.
- 431. Chanan-Khan AA, Giral S.**
Importance of achieving a complete response in multiple myeloma, and the impact of novel agents.
J Clin Oncol. 2010;28(15):2612-24.
- 432. Harousseau JL, Attal M, Avet-Loiseau H.**
The role of complete response in multiple myeloma.
Blood. 2009;114(15):3139-46.
- 433. Van de Velde HJ, Liu X, Chen G, et al.**
Complete response correlates with long-term survival and progression-free survival in high-dose therapy in multiple myeloma.
Haematologica. 2007;92(10):1399-1406.

434. Mailankody S, Korde N, Lesokhin AM, et al.

Minimal residual disease in multiple myeloma: bringing the bench to the bedside.

Nat Rev Clin Oncol. 2015;12(5):286-295.

435. Biran N, Ely S, Chari A.

Controversies in the assessment of minimal residual disease in multiple myeloma: clinical significance of minimal residual disease negativity using highly sensitive techniques.

Curr Hematol Malig Rep. 2014;9(4):368-378.

436. Paiva B, Puig N, Garcia-Sanz R, et al.

For the Grupo Espanol de Mieloma /Programa para el Estudio de la Terapeutica en Hemopatias Malignas cooperative study groups. Is this the time to introduce minimal residual disease in multiple myeloma clinical practice?

Clin Cancer Res. 2015;21:2001-8.

437. Landgren O, Devlin S, Boulad M, et al.

Role of MRD status in relation to clinical outcomes in newly diagnosed multiple myeloma patients :A meta-analysis.

Bone Marrow Transplant. 2016;51(12):1565-68.

438. Rosen LS, Gordon D, Kaminski M, et al.

Zoledronic acid versus pamidronate in the treatment of skeletal metastases in patients with breast cancer or osteolytic lesions of multiple myeloma: a phase III, double-blind, comparative trial.

Cancer J. 2001;7(5):377-387.

439. Rosen LS, Gordon D, Kaminski M, et al.

Long-term efficacy and safety of zoledronic acid compared with pamidronate disodium in the treatment of skeletal complications in patients with advanced multiple myeloma or breast carcinoma: a randomized, double blind, multicenter, comparative trial.

Cancer. 2003;98(8):1735-44.

- 440. Morgan GJ, Davies FE, Gregory WM, et al.**
Effects of induction and maintenance plus long-term bisphosphonates on bone disease in patients with multiple myeloma: the Medical Research Council Myeloma IX Trial.
Blood. 2012;119(23):5374-83.
- 441. Mhaskar R, Redzepovic J, Wheatley K, et al.**
Bisphosphonates in multiple myeloma: a network meta-analysis.
Cochrane Database Syst Rev. 2012;5:CD003188.
- 442. Terpos E, Kleber M, Engelhardt M, et al.**
European Myeloma Network Guidelines for the Management of Multiple Myeloma-related Complications.
Haematologica. 2015;100(10):1254-66.
- 443. 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):2347-57.
- 444. Dimopoulos MA, Kastritis E, Anagnostopoulos A, et al.**
Osteonecrosis of the jaw in patients with multiple myeloma treated with bisphosphonates: evidence of increased risk after treatment with zoledronic acid.
Haematologica. 2006;91(7):968-971.
- 445. Raje NS, Willenbacher W, Hungria V, et al.**
Evaluating results from the multiple myeloma subset of patients treated with denosumab or zoledronic acid (ZA) in a randomized phase III study.
ASCO Meet Abstr. 2013;31(Suppl 15):8589.
- 446. Lipton A, Fizazi K, Stopeck AT, et al.**
Superiority of denosumab to zoledronic acid for prevention of skeletal-related events: a combined analysis of 3 pivotal, randomised, phase 3 trials.
Eur J Cancer. 2012;48(16):3082-92.
- 447. Terpos E, Berenson J, Raje N, et al.**
Management of bone disease in multiple myeloma.
Expert Rev Hematol. 2014;7(1):113-125.

- 448. Raje N, Terpos E, Willenbacher W, et al.**
An International, Randomized, Double Blind Trial Comparing Denosumab With Zoledronic Acid (ZA) for the Treatment of Bone Disease in Patients (Pts) With Newly Diagnosed Multiple Myeloma.
Leukemia. 2017;17(1):e27-e28.
- 449. Adamietdz IA, Schöber C, Schulte RWM, et al.**
Palliative radiotherapy in plasma cell myeloma.
Radiother Oncol. 1991;20(2):111-116.
- 450. Berenson J, Pflugmacher R, Jarzem P, et al.**
Balloon kyphoplasty versus non-surgical fracture management for treatment of painful vertebral body compression fractures in patients with cancer: a multicentre, randomised controlled trial.
Lancet Oncol. 2011;12(3):225-235.
- 451. Bhargava A, Trivedi D, Kalva L, et al.**
Management of cancer related vertebral compression fracture: Comparison of treatment options. A literature meta-analysis.
J Clin Oncol. 2009;27(15S):e20529.
- 452. Mirels H.**
Metastatic disease in long bones: a proposed scoring system for Diagnosis in impending pathologic fractures.
Clin Orthop Relat Res. 2003;415(Suppl):S4-S13.
- 453. Singer FR, Ritch PS, Lad TE, et al.**
Treatment of hypercalcemia of malignancy with intravenous etidronate. A controlled, multicenter study. The Hypercalcemia Study Group.
Arch Intern Med. 1991;151(3):471-476.
- 454. Sekine M, Takami H.**
Combination of calcitonin and pamidronate for emergency treatment of malignant hypercalcemia.
Oncol Reports. 1998;5(1):197-206.
- 455. Boikos SA, Hammers HJ.**
Denosumab for the treatment of bisphosphonate-refractory hypercalcemia.
J Clin Oncol. 2012;30(29):e299.

- 456. Bech A.**
Denosumab for tumor-induced hypercalcemia complicated by renal failure.
Ann Intern Med. 2012;156(12):906-907.
- 457. Dammacco F, Castoldi G, Rodjer S.**
Efficacy of epoetin alfa in the treatment of anaemia of multiple myeloma.
Br J Haematol. 2001;113(1):172-179.
- 458. Osterborg A, Brandberg Y, Molostova V, et al.**
Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of recombinant human erythropoietin, epoetin Beta, in hematologic malignancies.
J Clin Oncol. 2002;20(10):2486-94.
- 459. Hedenus M, Adriansson M, San Miguel J, et al.**
Efficacy and safety of darbepoetin alfa in anaemic patients with lymphoproliferative malignancies: a randomized, double-blind, placebo-controlled study.
Br J Haematol. 2003;122(3):394-403.
- 460. Apro M, Osterwalder B, Scherhag A, et al.**
Epoetin-beta treatment in patients with cancer chemotherapy- induced anaemia: the impact of initial haemoglobin and target haemoglobin levels on survival, tumour progression and thromboembolic events.
Br J Cancer. 2009;101:1961-71.
- 461. Tonia T, Mandtler A, Robert N, et al.**
Erythropoietin or darbepoetin for patients with cancer.
Cochrane Database Syst Rev. 2012;12:CD003407.
- 462. Hutchison C, Bridoux F, Femand JP.**
Renal improvement in myeloma with plasma exchange.
N Engl J Med. 2011;365(11):1061.
- 463. Clark WF, Stewart AK, Rock GA, et al.**
Plasma exchange when myeloma presents as acute renal failure: a randomized, controlled trial.
Ann Intern Med. 2005;143(11):777-784.
- 464. Bridoux F, Pegourie B, Augeul-Meunier K, et al.**
Treatment of Myeloma Cast Nephropathy (MCN): A Randomized Trial Comparing Intensive Haemodialysis (HD) with High Cut-Off (HCO) or

Standard High-Flux Dialyzer in Patients Receiving a Bortezomib-Based Regimen (the MYRE Study, by the Intergroupe Francophone du Myélome (IFM) and the French Society of Nephrology (SFNDT)).

Blood. 2016;128(22):978.

465. Badros A, Barlogie B, Siegel E et al.

Results of autologous stem cell transplant in multiple myeloma patients with renal failure.

Br J Haematol. 2001;114(4):822-829.

466. Dimopoulos MA, Terpos E, Chanan-Khan A, et al.

Renal impairment in patients with multiple myeloma: a consensus statement on behalf of the International Myeloma Working Group.

J Clin Oncol. 2010;28(33):4976-84.

467. Dimopoulos MA, Richardson PG, Schlag R, et al.

VMP (bortezomib, melphalan, and prednisone) is active and well tolerated in newly diagnosed patients with multiple myeloma with moderately impaired renal function, and results in reversal of renal impairment: cohort analysis of the phase III VISTA study.

J Clin Oncol. 2009;27(36):6086-93.

468. Dimopoulos MA, Roussou M, Gkotzamanidou M, et al.

The role of novel agents on the reversibility of renal impairment in newly diagnosed symptomatic patients with multiple myeloma.

Leukemia. 2013;27(2):423-429.

469. Bringhen S, Larocca A, Rossi D, et al.

Efficacy and safety of once-weekly bortezomib in multiple myeloma patients.

Blood. 2010;116:4745-53.

470. Moreau P, Pylypenko H, Grosicki S, et al.

Subcutaneous versus intravenous administration of bortezomib in patients with relapsed multiple myeloma: A randomised, phase 3, non inferiority study.

Lancet Oncol. 2011;12(5):431-440.

471. Snowden JA, Ahmedzai SH, Ashcroft J, et al.

Guidelines for supportive care in multiple myeloma 2011.

Br J Haematol. 2011;154(1):76-103.

- 472. Eleutherakis-Papaiakovou E, Kostis E, Migkou M, et al.**
Prophylactic antibiotics for the prevention of neutropenic fever in patients undergoing autologous stem-cell transplantation: results of a single institution, randomized phase 2 trial.
Am J Hematol. 2010;85(11):863-867.
- 473. Vesole DH, Oken MM, Heckler C, et al.**
Oral antibiotic prophylaxis of early infection in multiple myeloma: a URCC/ECOG randomized phase III study.
Leukemia. 2012;26(12):2517-20.
- 474. Roblot F, Le Moal G, Godand C et al.**
Pneumocystis carinii pneumonia in patients with hematologic malignancies: a descriptive study.
J Infect. 2003;47(1):19-27.
- 475. Vickrey E, Allen S, Mehta J, et al.**
Acyclovir to prevent reactivation of varicella zoster virus (herpes zoster) in multiple myeloma patients receiving bortezomib therapy.
Cancer. 2009;115(1):229-232.
- 476. Salmon SE, Samal BA, Hayes DM, et al.**
Role of gammaglobulin for immunoprophylaxis in multiple myeloma.
N Engl J Med. 1967;277(25):1336-40.
- 477. Robertson JD, Nagesh K, Jowitt SN, et al.**
Immunogenicity of vaccination against influenza, Streptococcus pneumoniae and Haemophilus influenzae type B in patients with multiple myeloma.
Br J Cancer. 2000;82(7):1261-65.
- 478. Kuderer NM, Lyman GH.**
Guidelines for treatment and prevention of venous thrombo-embolism among patients with cancer
Thromb Res. 2014;133(Suppl 2):S122-S127.
- 479. Matzner Y, Benbassat J, Polliack A**
Prognostic factors in multiple myeloma: a retrospective study using conventional statistical methods and a computer program.
Acta Haematol. 1978;60(5):257-268.

- 480. Paule B.**
Facteurs pronostiques du myélome multiple.
Annales de médecine interne. 1997;148(8):534-541.
- 481. Cuzick J, Cooper EH, Maclennan IC.**
The prognosis value of serum beta2-microglobulin compared with other presentation features in myelomatosis.
Br J Cancer. 1985;52(1):1-6.
- 482. Avet-Loiseau H, Li JY, Facon T, et al.**
High incidence of translocations t(11;14)(q13;q32) and t(4;14)(p16;q32) in patients with plasma cell malignancies.
Cancer Res. 1998;58(24):5640-45.
- 483. Fonseca R, Bailey RJ, Ahmann GJ, et al.**
Genomic abnormalities in monoclonal gammopathy of undetermined significance.
Blood. 2002;100(4):1417-24.
- 484. Dong H, Yang HS, Jagannath S, et al.**
Risk stratification of plasma cell neoplasm: insights from plasma cell-specific cytoplasmic immunoglobulin fluorescence in situ hybridization (cIg FISH) vs conventional.
Clin Lymphoma Myeloma Leuk. 2012;12(5):366-374.
- 485. Jian Y, Chen X, Zhou H et al.**
Prognostic impact of cytogenetic abnormalities in multiple myeloma.
Medicine. 2016 ; 95(19): 3521-28.
- 486. Egan P, Drain S, Conway C et al.**
Towards stratified medicine in plasma cell myeloma.
Int J Mol Sci. 2016;17(10):1760
- 487. Fonseca R, Oken MM, Harrington D, et al.**
Deletions of chromosome 13 in multiple myeloma identified by interphase FISH usually denote large Deletions of the q arm or monosomy.
Leukemia. 2001;15(6):981-986.

488. Culver S, Williams N, Sharma N, et al.

Relative clone size by FISH of both Del (13q) and Del (17p) independently impact overall survival.

Blood. 2016;128(22):4444.

489. Binder M, Rajkumar SV, Greipp PT, et al.

Prognostic implications of abnormalities of chromosome 13 and the presence of multiple cytogenetic high-risk abnormalities in newly diagnosed multiple myeloma.

Blood Cancer Journal. 2017;7(9):e600

490. Tricot G, Barlogie B, Jagannath S, et al.

Poor prognosis in multiple myeloma is associated only with partial or complete deletions of chromosome 13 or abnormalities involving 11q and not with other karyotype abnormalities.

Blood. 1995;86:4250-56.

491. Kassem NM, El Zawaw H, Kassem HA, et al.

A descriptive study of plasma cell dyscrasia in Egyptian population.

Journal of the Egyptian National cancer Institute. 2014;26(2):67-71.

ANNEXE 1 Fiche d'inclusion

Centre : DH : FCDate DC

Nom : Prénom : Sexe : H / F

Age (au diagnostic) : Date de naissance : Lieu de naissance :

Adresse : Profession :

Exposition : Insecticides, pesticides, autres :

Notion de néoplasie familiale : Hémopathie maligne :

Antécédents personnels : HTA, diabète, autres : de MGUS : Oui/Non

Délai : début des signes au diagnostic : 1^{er} signe :

Date Diagnostic :

Circonstances de découverte :

- Fortuite : NON OUI laquelle :
- Douleurs osseuses : NON OUI
- Anémie : NON OUI
- Lors d'une complication : NON OUI Laquelle :

Clinique :

ECOG :

Pâleur	Oui <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>
Douleurs Osseuses	Oui <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>
Tumeurs Osseuses	Oui <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>
Fractures pathologiques	Oui <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>
Signes d'hyperviscosité	Oui <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>
Adénopathies	Oui <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>
Splénomégalie	Oui <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>
Neuropathies dues au MM	Oui <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>
Complications neurologiques	Oui <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>
Complications métaboliques	Oui <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>
Complications infectieuses	Oui <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>
Autres :		

Biologie :

Hémogramme: HB : g/dl GB : Plq :

Frottis sanguin : GR en rouleaux : NON OUI

Plasmocytose sanguine : NON OUI Taux : %

Myélogramme : Plasmocytose médullaire (taux %) :

PBO : NON OUI VS :

Immunologie

Protides Totaux : Albumine :

Présence d'un pic monoclonal : NON OUI taux et position : Bêta / Gamma / autres :

Immunofixation :

Isotype : IgG ; IgA ; IgD ; IgE ; IgM ; CL Kappa ; CL Lambda

Free Light : NON OUI PBJ (faite) : NON ; OUI + -

Biochimie

B2 microglobuline mg/L : CRP mg/l : LDH UI/l :

Calcémie : Urée : Créatinémie :

Imagerie :

- Lésions Osseuses : OUI : Type : ostéolyse ostéocondensation

Siège

- TDM : NON OUI (décrire les lésions):

- IRM : NON OUI (décrire les lésions):

Cytogénétique :

Caryotype : NON OUI FISH : NON OUI

Stade Salmon -Durie:

ISS: I II III R-ISS: I II III

MM à chaînes légères : non sécrétant : non précisé

Traitement

Protocole :

	Nombre de patients	Date de la 1ere cure	RC	VGPR	RP	Echec	Non évaluables
MP							
VAD							
Bortézomib							
Autogreffés							

Etat final : DCD Vivant RC VGPR RP Echec/Progression

Date du dernier RDV

ANNEXE 2

Critères diagnostiques du MM indolent et du MM symptomatique de l'IMWG 2006

- Myélome multiple indolent ou asymptomatique

Deux critères doivent être respectés :

- 1- Ig monoclonale ≥ 30 gr/l et/ou plasmocytose médullaire ≥ 10 %
- 2- Absence des signes de CRAB

- Myélome multiple symptomatique

Trois critères doivent être respectés, sauf indication contraire :

1. Plasmocytes monoclonaux dans la moelle osseuse ≥ 10 %
2. Présence d'une Ig sérique et/ou urinaire
3. Présence de l'un des signes de CRAB

C pour hyper Calcémie (≥ 115 mg/l ou $\geq 2,65$ mmol/l)

R pour insuffisance Rénale (créatininémie > 173 mmol/l ou > 20 mg/l) ;

A pour Anémie (taux d'hémoglobine < 10 g/dl ou une chute plus de 2 g/dl)

B pour lésions osseuses (lésion lytique, ostéopénie sévère ou fracture)

En absence de ces signes cliniques une plasmocytose $> 60\%$ suffit pour poser le diagnostic de MM.

ANNEXE 3 Classification de Salmon-Durie

- ***Stade I : Myélome de faible masse tumorale***

Tous les critères suivants sont présents :

- 1- Hémoglobine > 10 g/dl
- 2- Calcémie < 120 mg/l (3 mmol/l)
- 3- Absence de lésion osseuse ou un plasmocytome osseux isolé
- 4- Taux d'Ig monoclonale faible : IgG < 50 g/l, IgA < 30 g/l
- 5- Protéinurie de Bence Jones < 4 g/24 H.

- ***Stade II : Myélome de masse tumorale intermédiaire.***

Ne répond à la définition ni du stade I, ni du stade III.

- ***Stade III : Myélome de forte masse tumorale***

Présence d'au moins un des critères suivants :

- 1- Hémoglobine < 8,5 g/dl
- 2- Calcémie > 120 mg/l (>3 mmol/l)
- 3- Lésions osseuses multiples (>3)
- 4- Taux élevé d'Ig monoclonale IgG > 70 g/l, IgA > 50 g/l
- 5- Protéinurie de Bence Jones > 12 g/24 H

- ***Sous classification***

Stade A : fonction rénale préservée (créatininémie < 20 mg/l ou 180 µmol/l)

Stade B : insuffisance rénale (créatininémie ≥ 20 mg/l ou 180 µmol/l).

ANNEXE 3 Les scores ISS et R.ISS

- **Le score ISS**

- I $\beta 2$ microglobuline < 3,5 mg/l et albumine \geq 35 g/l
- II $\beta 2$ microglobuline >3,5 mg/l et/ou albumine <35 g/l
- III $\beta 2$ microglobuline \geq 5,5 mg/l

- **Le score R.ISS**

- I ISSI (Albumine \geq 35 g/l et $\beta 2$ microglobuline < 3.5 mg/l) et absence d'anomalies cytogénétiques de haut risque et taux de LDH normal.
- II ne répond pas à la définition du stade I et du stade III.
- III ISS III ($\beta 2$ microglobuline \geq 5,5 mg/l) et anomalie cytogénétique de haut risque [t (4,14), t (14,16) ou la del (17p)] ou taux de LDH élevé.

ANNEXE 4 Les protocoles thérapeutiques

ALEXANIAN (MP) : J1=J42.

MELPHALAN 10mg /m²/J de J1 à j4 PO

PREDNISONNE 2mg/kg/j J1 à j4 PO

Si GB > 3000	ou	Plaquettes > 100000	Alkéran 10mg/m ²
Si 2000 < GB < 2500	ou	75000 < Plaquettes < 100000	Alkéran 8mg/m ²
Si 1000 < GB < 2000	ou	50000 < Plaquettes < 75000	Alkéran 6mg/m ²
Si 500 < GB < 1000	ou	25000 < Plaquettes < 50000	Alkéran 4mg/m ²
Si 500 < GB	ou	25000 < Plaquettes	Cure reportée

Si atteinte rénale, réduire la dose du Melphalan de 25% lors de la première cure.

VAD classique : J1=J28.

ONCOVIN 0,4 mg/j ou Vinblastine 8mg IVD J1 à J4 IVD.

ADRIBLASTINE 9 mg/m²/j ou Rhubidomycine 45mg/m² J1 à J4 IVD.

DEXAMETHASONE 40 mg/j J1 à J4 J9 à J12 J17 à J20 en perfusion IV

VAD bolus : J1=J28.

ONCOVIN 1,6 mg ou Vinblastine 8mg IVD J1

ADRIBLASTINE 36 mg/m² ou Rhubidomycine 45mg/m² IVD J1.

DEXAMETHASONE 40 mg/j J1 à J4 J9 à J12 J17 à J20 en perfusion

VELDEX : J1=J21

VELCADE 1.3mg/m²/j J1 J4 J8 et J11

DEXAMETHASONE 40 mg/j J1J2 J4J5 J8J9 et J11J12 en perfusion

ANNEXE 5 Critères de réponse au traitement de l'IMWG

1-Réponse complète

Immunofixation sérique et urinaire négative

Disparition des plasmocytomes des tissus mous

Plasmocytose médullaire < 5%

En cas de maladie uniquement mesurable par le taux de FLC : ratio κ/λ normal (0,26-1,65)

2-Réponse complète stringente

Réponse complète

ratio κ/λ normal

Absence de cellules clonales dans la moelle osseuse en immunofluorescence par cytométrie

3-Très bonne réponse partielle

Ig détectable dans le sang et dans les urines en immunofixation mais pas à l'électrophorèse

OU

Réduction d'au moins 90 % de l'Ig sérique et Ig urinaire < 100 mg/24 h

En cas de maladie uniquement mesurable par le taux sérique de sFLC: réduction de plus de 90 % de la différence entre la chaîne légère libre clonale et la chaîne légère libre non clonale

4-Réponse partielle

Réduction d'au moins 50 % de la protéine monoclonale sérique

Protéine urinaire réduite d'au moins 90 % ou < 200 mg/24 h

Si l'Ig n'est pas mesurable dans le sang ou dans les urines : réduction d'au moins 50 % de la différence entre le taux de la CLL monoclonale et celui de la CLL non monoclonale

Si l'Ig n'est pas mesurable dans le sang ou dans les urines et si les CLL ne sont pas non plus mesurables : diminution d'au moins 50 % de la plasmocytose médullaire (à condition d'un pourcentage initial de plasmocytes ≥ 30 %)

ANNEXE 5 Critères de réponse au traitement de l'IMWG

4-Maladie stable

Absence des critères de réponse partielle et de maladie progressive

5-Maladie progressive

Augmentation de 25 % par rapport à la valeur la plus basse d'un ou de plusieurs des marqueurs suivants :

Composant monoclonal sérique (en valeur absolue, l'augmentation doit être d'au moins 5 g/l)

Composant monoclonal urinaire (en valeur absolue, l'augmentation doit être d'au moins 200 mg/24 h)

Chez les patients dont la protéine monoclonale n'est pas mesurable dans le sang ou dans les urines (et uniquement chez ces patients) : différence entre la concentration de la chaîne légère libre sérique monoclonale et de la chaîne légère libre sérique non monoclonale (en valeur absolue, l'augmentation doit être supérieure à 100 mg/l)

Plasmocytose médullaire (en valeur absolue, le pourcentage doit être $\geq 10\%$).

Apparition de lésions osseuses ou de plasmocytomes des tissus mous ou augmentation de la taille des lésions osseuses ou des plasmocytomes existants.

Apparition d'une hypercalcémie (calcémie sérique corrigée > 115 mg/l) liée au myélome.

6- Rechute

Nouvelle progression chez un patient qui était sans traitement depuis plus de 60 jours

7- Réfractaire primaire

Patient n'ayant jamais obtenu de réponse, même minime, au cours d'un traitement

8-Rechute réfractaire

Patient ayant obtenu une réponse au moins minime et qui présente une progression secondaire sous traitement

Tableau I : Répartition des anomalies cytogénétiques.....	6
Tableau II : Les translocations IgH récurrentes et les gènes dérégulés respectifs.....	7
Tableau III : Classification moléculaire selon les évènements oncogéniques initiaux.....	12
Tableau IV : Critères diagnostiques du MM et MM indolent.....	25
Tableau V : Etiologies de l'atteinte rénale au cours du MM.....	30
Tableau VI : Classification de Salmon & Durie.....	42
Tableau VII : International Staging System (ISS).....	44
Tableau VIII : Revised international Staging System (R.ISS).....	46
Tableau IX : Résultats des essais randomisés dans l' induction chez les patients éligible à une ACSH.....	56
Tableau X : Résultats des essais randomisés dans la consolidation après une ACSH.....	58
Tableau XI : Résultats des essais randomisés chez les patients non éligibles à une ACSH.....	61
Tableau XII : Résultats des essais randomisés chez les MMRR.....	66
Tableau XIII : Critères d'évaluation thérapeutique.....	69
Tableau XIV : Le traitement symptomatique.....	81
Tableau XV : Caractéristiques épidémiologiques des patients.....	85
Tableau XVI : Données cliniques des patients.....	85
Tableau XVII : Données biologiques des patients.....	86
Tableau XVIII : Données immunologiques des patients.....	88
Tableau XIX : Répartition des anomalies chromosomiques.....	89
Tableau XX : Classification selon les critères de Salmon-Durie.....	90
Tableau XXI : Classification des patients selon le score ISS.....	91
Tableau XXII : Classification des patients selon le score R.ISS.....	92
Tableau XXIII : La réponse thérapeutique.....	93
Tableau XXIV : La réponse thérapeutique par rapport à la classification De Salmon&Durie.....	94
Tableau XXV : La réponse thérapeutique par rapport au score ISS.....	94
Tableau XXVI : La réponse thérapeutique par rapport au score R.ISS.....	95

Tableau XXVII : Données biologiques du groupe MP.....	96
Tableau XXVIII : Répartition des anomalies cytogénétiques du groupe MP.....	98
Tableau XXIX : Classification de Salmon & Durie du groupe MP.....	99
Tableau XXX : Classification selon le score ISS du groupe MP.....	100
Tableau XXXI : Classification selon le score R.ISS du groupe MP.....	101
Tableau XXXII : Les complications extra-hématologiques liées au traitement par MP.....	102
Tableau XXXIII : Les complications hématologiques liées au traitement par MP...	102
Tableau XXXIV : La réponse thérapeutique du groupe MP.....	103
Tableau XXXV : Données biologiques du groupe VAD.....	105
Tableau XXXVI : Répartition des anomalies cytogénétiques du groupe VAD.....	107
Tableau XXXVII : Classification de Salmon & Durie du groupe VAD.....	108
Tableau XXXVIII : Classification selon le score ISS du groupe VAD.....	109
Tableau XXXIX : Classification selon le score R.ISS du groupe VAD.....	110
Tableau XL : Les complications extra-hématologiques liées au traitement par VAD.....	111
Tableau XLI : Les complications hématologiques liées au traitement par VAD.....	111
Tableau XLII : La réponse thérapeutique du groupe VAD.....	112
Tableau XLIII : Données biologiques du groupe Veldex.....	114
Tableau XLIV : Répartition des anomalies cytogénétiques du groupe Veldex.....	115
Tableau XLV : Classification de Salmon & Durie du groupe Veldex.....	116
Tableau XLVI : Classification selon le score ISS du groupe Veldex.....	117
Tableau XLVII : Classification selon le score R.ISS du groupe Veldex.....	118
Tableau XLVIII : Les complications extra-hématologiques liées au traitement par Veldex.....	119
Tableau XLIX : La réponse thérapeutique du groupe Veldex.....	119
Tableau L : Données biologiques du groupe des autogreffés.....	121
Tableau LI : Répartition des anomalies cytogénétiques du groupe des autogreffés.....	122
Tableau LII : Classification de Salmon & Durie du groupe des autogreffés.....	123
Tableau LIII : Classification selon le score ISS du groupe des autogreffés	124

Tableau LIV : Classification selon le score R.ISS du groupe des autogreffés.....	125
Tableau LV : La réponse thérapeutique du groupe des autogreffés.....	126
Tableau LVI : Données paracliniques des MM indolents.....	127
Tableau LVII : Classification des MM indolents selon les scores ISS et RISS.....	128
Tableau LVIII : Comparaison des médianes de survie globale selon l'albuminémie.....	212
Tableau LIX : Comparaison des médianes de survie globale selon la CRP.....	213
Tableau LX : Comparaison des médianes de survie globale selon la CRP β 2.....	214
Tableau LXI : Comparaison des médianes de survie globale selon la β 2 microglobuline.....	216
Tableau LXII : Comparaison des médianes de survie globale selon le score ISS..	217
Tableau LXIII : Répartition des anomalies cytogénétiques selon le score ISS.....	220
Tableau LXIV : Comparaison des médianes de survie globale selon le score R.ISS.....	221

Figure 1 : Les translocations chromosomiques dans le MM.....	7
Figure 2 : voies de signalisations via RAS et MYC.....	9
Figure 3 : Modifications génétiques au cours de l'évolution du MM.....	13
Figure 4 : Le remodelage osseux dans les conditions physiologiques et dans le myélome multiple.....	18
Figure 5 : Infiltration médullaire par des plasmocytes malins.....	19
Figure 6 : A) tracé électrophorétique normal. B) tracé en présence d'un pic monoclonal.....	20
Figure 7 : immunoélectrophorèse des protéines sériques.....	21
Figure 8 : La conduite à tenir chez les MMND.....	54
Figure 9 : Statut des patients selon la conduite et le protocole thérapeutique.....	80
Figure 10 : Répartition des malades selon le sexe.....	83
Figure 11 : Répartition des malades selon l'âge au diagnostic.....	84
Figure 12 : Répartition des malades selon l'origine géographique.....	84
Figure 13 : Répartition des anomalies cytogénétiques.....	89
Figure 14 : Classification selon les critères de Salmon-Durie.....	90
Figure 15 : Classification des patients selon le score ISS.....	91
Figure 16 : Classification des patients selon le score R.ISS.....	92
Figure 17 : Répartition des anomalies cytogénétiques du groupe MP.....	98
Figure 18 : Classification de Salmon & Durie du groupe MP.....	99
Figure 19 : Classification selon le score ISS du groupe MP.....	100
Figure 20 : Classification selon le score R.ISS du groupe MP.....	101
Figure 21 : Répartition des anomalies cytogénétiques du groupe VAD.....	107
Figure 22 : Classification de Salmon & Durie du groupe VAD.....	108
Figure 23 : Classification selon le score ISS du groupe VAD.....	109
Figure 24 : Classification selon le score R.ISS du groupe VAD.....	110
Figure 25 : Répartition des anomalies cytogénétiques du groupe Veldex.....	115
Figure 26 : Classification de Salmon & Durie du groupe Veldex.....	116
Figure 27 : Classification selon le score ISS du groupe Veldex.....	117
Figure 28 : Classification selon le score R.ISS du groupe Veldex.....	118

Figure 29 : Répartition des anomalies cytogénétiques du groupe des autogreffés.....	122
Figure 30 : Classification de Salmon & Durie du groupe des autogreffés.....	123
Figure 31 : Classification selon le score ISS du groupe des autogreffés	124
Figure 32 : Classification selon le score R.ISS du groupe des autogreffés.....	125
Figure 33 : Courbe de survie sans évènement.....	129
Figure 34 : Courbe de survie globale.....	130
Figure 35 : courbe de survie sans évènement selon le score ISS.....	139
Figure 36 : courbe de survie globale selon le score ISS.....	140
Figure 37 : courbe de survie sans évènement selon les anomalies cytogénétiques.....	141
Figure 38 : courbe de survie globale selon les anomalies cytogénétiques.....	142
Figure 39 : courbe de survie sans évènement selon le score R.ISS.....	143
Figure 40 : courbe de survie globale selon le score R.ISS.....	144
Figure 41 : courbe de survie sans évènement selon le score ISS du groupe MP	157
Figure 42 : courbe de survie globale selon le score ISS du groupe MP.....	158
Figure 43 : courbe de survie sans évènement selon les anomalies cytogénétiques du groupe MP.....	159
Figure 44 : courbe de survie globale selon les anomalies cytogénétiques du groupe MP.....	160
Figure 45 : courbe de survie sans évènement selon le score R.ISS du groupe MP.....	161
Figure 46 : courbe de survie globale selon le score R.ISS du groupe MP	162
Figure 47 : courbe de survie sans évènement selon le score ISS du groupe VAD.....	173
Figure 48 : courbe de survie globale selon le score ISS du groupe VAD.....	174
Figure 49 : courbe de survie sans évènement selon les anomalies cytogénétiques du groupe VAD.....	175
Figure 50 : courbe de survie globale selon les anomalies cytogénétiques du groupe VAD.....	176
Figure 51 : courbe de survie sans évènement selon le score R.ISS du groupe VAD.....	177

Figure 52: courbe de survie globale selon le score R.ISS du groupe VAD.....	178
Figure 53 : courbe de survie sans évènement selon le score ISS du groupe Veldex.....	189
Figure 54: courbe de survie globale selon le score ISS du groupe Veldex.....	190
Figure 55 : courbe de survie sans évènement selon le score R.ISS du groupe Veldex.....	191
Figure 56 : courbe de survie globale selon le score R.ISS du groupe Veldex.....	192
Figure 57: courbe de survie sans évènement selon le score ISS du groupe des autogreffés.....	203
Figure 58 : courbe de survie globale selon le score ISS du groupe des autogreffés.....	204
Figure 59 : courbe de survie sans évènement selon les anomalies cytogénétiques du groupe des autogreffés.....	205
Figure 60 : courbe de survie globale selon les anomalies cytogénétiques du groupe des autogreffés.....	206
Figure 61 : courbe de survie sans évènement selon le score R.ISS du groupe des autogreffés.....	207
Figure 62 : courbe de survie globale selon le score R.ISS	

Résumé

L'objectif principal de notre travail était d'appliquer chez les patients atteints de myélome multiple indolent et symptomatique diagnostiqués de novo les facteurs pronostiques suivants: le taux sérique d'albumine, le taux sérique de $\beta 2$ microglobuline, le taux de CRP et les anomalies cytogénétiques (del13q14 et hyperdiploïdie) et d'en évaluer la valeur prédictive sur la survie comparée aux résultats de la littérature. Nous avons secondairement évalué ces mêmes facteurs pronostiques en fonction des protocoles thérapeutiques initiaux reçus par les patients.

Le dosage de la $\beta 2$ microglobuline sérique a été effectué chez 196 patients et celui de la CRP chez 214 patients. Quarante-vingt seize (96) patients ont été analysés pour les anomalies chromosomiques suivantes : del(13), t(11;14), t(4;14), hyperdiploïdie et del(17p).

Les résultats ont montré que 55 cas (57%) des patients avaient des anomalies cytogénétiques. La délétion du chromosome 13 (del(13)) était l'anomalie la plus fréquente (16%). La fréquence des autres anomalies chromosomiques était : hyperdiploïdie (14%), del(17p) (12%), la t(4 ;14) (7%) et réarrangements IgH (4%). Nos résultats ont montré que l'impact pronostique sur la survie a été démontré pour l'albuminémie et la $\beta 2$ microglobuline sérique mais beaucoup moins pour la CRP.

Les anomalies cytogénétiques ont été surtout retrouvées dans le stade III du score ISS (58%). La t(4 :14) n'a été retrouvée que dans le stade III du score ISS.

L'évaluation de ces facteurs pronostiques en fonction des protocoles thérapeutiques instaurés à savoir les protocoles MP, VAD et Veldex ainsi qu'une intensification thérapeutique pour un effectif réduit de patients a montré que l'albuminémie et la $\beta 2$ microglobuline sérique gardent toute leur valeur pronostique alors que celle de la CRP est complètement gommée par ces traitements

Pour les anomalies cytogénétiques, il ressort dans notre série que ce sont la del13q, la del17p et la t(4 ;14) qui impactent le plus négativement la survie des patients.

Nos données sont en concordance avec ce qui est actuellement développé dans la littérature pour les paramètres impactant le plus la survie à savoir : le taux d'albuminémie, la $\beta 2$ microglobuline sérique et les anomalies cytogénétiques comme la del17p et la t(4 ;14). Ces paramètres sont d'ailleurs regroupés dans des classifications pronostiques très pertinentes comme l'ISS et l'ISS révisé.

Mots clés : MM, Albuminémie, $\beta 2$ microglobuline, FISH.