

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
وزارة التعليم العالي والبحث العلمي

Université Abou Bekr Belkaid
Tlemcen Algérie



جامعة أبي بكر بلقايد

تلمسان الجزائر

Département de Médecine

MEMOIRE DE FIN D'ETUDE POUR L'OBTENTION DE DIPLOME DE
DOCTORAT EN MEDECINE

**Intensification thérapeutique
et autogreffe de cellules souches
hématopoïétiques
dans le Myélome Multiple
au niveau du CLCC TLEMEN**

Réalisé par :

Melle BENALI Yasmine
Mr MPOFU Marshall

Encadreur :

Dr. BENDAHMANE Ahmed Fouad - Maître de Conférence A en Hématologie

Chef de service :

Pr MESLI Naima – Professeur en Hématologie

Promotion 2019-2020

Dédicaces

Je dédie ce mémoire :

A mes chers parents, sans qui je ne serais pas là et sans qui je n'en serais jamais arrivée.

A mes sœurs pour leurs encouragements et leurs précieux conseils

A la mémoire de mon oncle Abdelhamid parti trop tôt.

Benali Yasmine

Je dédie ce mémoire :

*À mes chers parents, pour tous leurs sacrifices,
leur amour et leur tendresse.*

*À mes chères sœurs et chers frères, qui m'ont
accordé leur soutien à chaque instant.*

Marshall Mpofu

Remerciements

Nous remercions ALLAH le tout puissant d'avoir nous donner le courage, la volonté et la patience de mener à terme le présent travail.

À notre encadreur Dr. Bendahmane AF maître de conférences en hématologie...

Nous tenons à vous déclarer nos remerciements les plus sincères pour avoir accepté de diriger ce travail et avoir vérifier à son élaboration avec patience et disponibilité.

Ce fut très agréable de travailler avec vous pendant cette période.

Nous remercions tous les personnes qui ont contribué de près ou de loin à l'accomplissement de ce travail.

TABLE DES MATIERES

CHAPITRE I : Myélome multiple

I.	Introduction :	4
II.	Epidémiologie:	5
III.	Physiopathologie :	6
IV.	Etiopathogénie :	7
V.	Clinique :	8
VI.	Examens complémentaires :	10
VII.	Diagnostic positif :	21
VII.1	Critères CRAB :	21
VII.2	Critères diagnostics de l'International Myeloma Working Group :	21
VIII.	Diagnostic différentiel :	24
IX.	Formes cliniques :	25
X.	Complications :	26
XI.	Pronostic :	28
XII.	Classifications :	31
XIII.	Traitement :	34
XIII.1	Traitement symptomatique :	34
XIII.2	Traitement de fond :	35
	<i>1-La chimiothérapie conventionnelle :</i>	35
	<i>2-Les immunomodulateurs :</i>	40
	<i>3 – Les Inhibiteurs du protéasome. :</i>	41

CHAPITRE II : Intensification et autogreffe de cellules souches hématopoïétiques

I.	Introduction :	44
II.	Intensification et autogreffe de cellules souches hématopoïétiques :	44
II.1.	Patients éligibles (critères d'inclusion) :	45
II.2.	Procédure d'intensification-autogreffe:	45
III.	Protocole d'intensification au service d'hématologie de Tlemcen	47
	Phase de pré intensification :	47
	1. Chimiothérapie d'induction :	47
	2. Evaluation d'induction :	47
	3. consentement éclairé :	47
	4. Consultation pré greffe :	48

Bilan pré greffe :	48
Phase d'Intensification :	50
Phase post intensification :	51

CHAPITRE III : Etude de cas

Fiche clinique :	53
------------------------	----

Conclusion	64
------------------	----

Annexe	67
--------------	----

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	72
-----------------------------------	----

Résumé	76
--------------	----

LISTE DES ABREVIATIONS

AINS	Anti inflammatoires non stéroïdiens
MM	Myélome multiple
CSH	Cellules souches hématopoïétiques
Ig	Immunoglobulines
ICAM-1	Intercellular adhesion molecule 1
LFA-1	Leukocytefunction-associated antigen 1
VLA-4	Very late antigen 4
VCAM-1	Vascular cell adhesion molecule1.
IL-6	Interleukine 6
TGF-β	Transforming growth factor β
VEGF	Vascular endothelial growth factor
HGF	Hepatocyte growth factor
PNN	Polynucléaires neutrophiles
EFR	Explorations fonctionnelles respiratoires
VS	Vitesse de sédimentation
CRP	Protéine C réactive
EPS	Electrophorèse des protéines sériques
CLL	Chaines légères libres
EPU	Electrophorèse des protéines urinaires
PBJ	Protéinurie de Bence Jones
DEL	Délétion
GM-CSF	Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor
VEGF	Vascular endothelial growth factor
VGPR	Very Good Partial Response
IFP urinaire	Immunofixation des protéines urinaires
CRP	C-Reactive Protein
C4	Cure 04 de chimiothérapie
FNS	Formule numération sanguine
MIP-1α	Macrophage inflammatory protein 1 α
LTc CD4	Lymphocytes T cytotoxiques CD4
MGUS	Monoclonal gammopathy of undetermined significance
PCC	Patient conscient coopérant
TCNC	Teguments cutanés normo colorés
GGT	Gamma glutamyl transferase
PAL	Phosphatases alcalines

TABLE DES FIGURES

Figure	Interprétation	Page
Figure 01	Hématies en rouleaux	Page 11
Figure 02	Plasmocytes circulants avec des rouleaux érythrocytaires	Page 12
Figure 03	Envahissement plasmocytaire médullaire	Page 12
Figure 04	Plasmocytes à cytoplasmes flammé avec des vacuoles intra cytoplasmique	Page 12
Figure 05	Plasmocytes à chromatine réticulée présence de nucléoles.	Page 13
Figure06	Plasmocytes à noyaux binucléés ou multi nucléés	Page 13
Figure07	Biopsie ostéo médullaire	Page 14
Figure08	Electrophorèse des protéines sanguines montrant un pic monoclonal	Page 15
Figure09	Imunofixation des protéines sériques, mise en évidence d'une IgG	Page 15
Figure10	Radiographie de crane de face (A) et de profil (B)	Page 17
Figure 11	Lacunes multiples à l'emporte pièce du crane	Page 17
Figure12	Radiographie de l'avant bras d'un patient myélomateux	Page 18
Figure 13	Lésions ostéolytiques du myélome multiples avec fracture pathologique	Page 18
Figure 14	Lésions ostéolytiques touchant le crane avec des localisations plasmocytaires au niveau du cuir chevelu	Page 19
Figure 15	Scanner du rachis lombaire, lacune de TH12	Page 19
Figure 16	Différents types des lésions médullaires observés au niveau du rachis par	Page 20
Figure 17	Exemple d'un cliché de PET Scan montrant des lésions extra rachidiennes chez un patient présentant MM	Page 21
Figure 18	Néphron montrant la filtration, le métabolisme et l'excrétion des CLL	Page 27
Figure 19	Cytométrie en flux	Page 49
Figure 20	Résultat de l'Electrophorèse des protéines plasmatiques	Page 55
Figure 21	Collecte de CSH	Page 62
Figure 22	Réinjection de CSH	Page 63

LISTE DES TABLEAUX

TABLEAU	TITRE	PAGE
TABLEAU 01	Critères CRAB et fréquence au diagnostic de chaque critère	Page 22
Tableau 02	Les critères diagnostics de l'INWG	Page 23
Tableau 03	Les anomalies cytogénétiques les plus fréquemment rencontrés	Page 30
Tableau 04	Classification de Salmon et Durie	Page 31
Tableau 05	Classification ISS	Page 32
Tableau 06	ISS révisé	Page 33
Tableau 07	Les différents protocoles de chimiothérapie	Page 37
Tableau 08	Bilan biologique standard	Page 54
Tableau 09	Résultats de l'exploration médullaire	Page 54
Tableau 10	Résumé des bilans protidiques urinaires	Page 55
Tableau 11	Résultats des critères CRAB	Page 56
Tableau 12	Protocole de la 1^{er} cure de chimiothérapie	Page 57
Tableau 13	Bilan pré thérapeutique	Page 57
Tableau 14	Evaluation clinique pré greffe	Page 59
Tableau 15	Evaluation biologique pré greffe	Page 60
Tableau 16	Bilans complémentaires pré greffe	Page 61

Introduction

Le Myélome multiple ou maladie de Kahler fait partie des hémopathies malignes et qui vient en 2^e rang après les lymphomes. Jusqu'à l'heure actuelle elle reste une maladie incurable et son traitement repose sur plusieurs stratégies qui dépendront de l'âge du patient, la présence ou non de comorbidités et des facteurs pronostics.

L'intensification thérapeutique reste un choix intéressant pour le traitement du myélome de première ligne chez des patients dits éligibles.

Cette intensification doit être suivie obligatoirement par la perfusion de cellules souches hématopoïétiques autologues recueillies préalablement avant l'intensification et à une quantité suffisante afin d'assurer une hématopoïèse efficace par la suite.

Pendant des décennies, le traitement du myélome multiple a été conventionnel (agents alkylants, anthracyclines, corticothérapie) ramenant des taux de réponse aux environs de 50% et des réponses complètes rares (moins de 5%). Actuellement, l'intensification thérapeutique avec autogreffe des cellules souches hématopoïétiques est devenu le traitement de référence, avec une supériorité en terme de réponse et de survie globale, en particulier si elle est précédée ou suivie d'une chimiothérapie d'induction à base d'immunomodulateurs ou d'inhibiteurs de protéasomes.

Par ailleurs, le choix du régime d'induction reste une étape importante .En effet, plusieurs protocoles ont fait l'objet d'essais thérapeutiques, et font encore débat, et ce, pour mettre en lumière le meilleur schéma possible.

Au niveau du CAC Tlemcen, une prise en charge optimale, comportant une induction suivie d'une intensification avec autogreffe, d'un traitement de consolidation et d'un traitement d'entretien est faite chez les patients myélomateux.

PARTIE THEORIQUE

CHAPITRE I

Myélome multiple

I. Introduction :

Le myélome multiple « maladie de Kahler » est une hémopathie lymphoïde maligne appartenant aux anomalies plasmocytaires, d'étiologie inconnue, liée à une prolifération et à une accumulation tissulaire de cellules plasmocytaires malignes, principalement au niveau de la moelle hématopoïétique. Ces plasmocytes malins sont issus d'un clone de lymphocyte B (LB), sécrétant :

- Des immunoglobulines (appelées para protéine ou encore protéine M), complètes ou en chaînes légères clonales : ce sont de véritables marqueurs tumoraux, que l'on peut mettre en évidence dans le sérum et/ou dans l'urine.
- Un facteur d'activation des ostéoclastes.

Contrairement aux plasmocytes normaux, les plasmocytes myélomateux possèdent un important potentiel prolifératif. Leur accumulation progressive au sein de la moelle osseuse contribue à l'élimination des cellules saines normales et un dysfonctionnement de la moelle osseuse. On parle de myélome dès lors que le taux de plasmocytes médullaires est supérieur à 10%.

La prise en charge des patients jeunes de moins de 65 ans atteints de MM s'est considérablement améliorée ces dernières années grâce à plusieurs avancées thérapeutiques majeures dont la première a été le développement de la chimiothérapie intensive suivie d'une autogreffe des cellules souches hématopoïétiques (CSH) qui est devenue par la suite , le traitement de référence de première ligne et secondairement, l'avènement d'agents innovants, tels les inhibiteurs du protéasome et les immunomodulateurs, dans le traitement de première ligne et/ou en rechute.

Historique :

Bien que la plus ancienne preuve de myélome multiple date des momies égyptiennes, le premier cas décrit remonte très probablement à 1844, où une patiente dénommée Sarah Newbury souffrait de multiples fractures et de tassements, Son état s'aggravant, elle a été admise aux urgences de St Thomas' Hospital. Le traitement à base d'opiacés incorporé dans des infusions d'orange et de rhubarbe sera un échec et Sarah Newbury décédera quelques jours plus tard. L'autopsie montra une intense vascularisation médullaire et une abondance de

cellules claires, aux contours distincts enveloppant un noyau central brillant .Grâce à cette description, il est très probable que Sarah Newbury soit décédée des suites d'un MM à l'âge de 39 ans, le 20 avril 1844 à Londres.

Le cas le plus souvent reconnu fut cependant celui de Thomas Alexander McBean, un commerçant de Londres en 1850. Dont les urines furent examinées par le Dr Bence-Jones (et qui contenaient une grande quantité de protéines). Le terme Multiple myeloma apparaît pour la première fois sous la plume du Dr Von Rustisky en 1873. Le Dr Otto Kahler, quant à lui, publiera en 1889 à Prague une description clinique détaillée du MM.

II. Epidémiologie:

Sur le plan épidémiologique, le MM est une affection rare, représentant environ 1 à 2% des cancers et 10% des hémopathies malignes Par ordre de fréquence, c'est la seconde après les lymphomes malins non hodgkiniens [01]. Néanmoins, elle est responsable de 2% de la mortalité par cancer dans le monde occidental.

Le MM touche, dans 90% des cas, le sujet âgé de plus de 50 ans et exceptionnellement avant [02]. L'âge moyen au diagnostic de cette pathologie est de 65 ans : 65 % des patients ayant plus de 65 ans lors du diagnostic et 20 % plus de 80ans. La survenue de cette hémopathie chez les adolescents et les jeunes adultes est exceptionnelle et absente chez l'enfant.

En 30ans, L'incidence du MM a augmenté de 45%, et devrait encore augmenter au cours des prochaines décennies, en partie du fait du vieillissement de la population.

En Algérie, L'incidence annuelle est 0.98/100.000 habitants [03], avec un âge médian au diagnostic de 60 ans et un sex ratio de 1,4 .La prévalence chez les sujets de moins de 65 ans est de 64 %, et la fréquence des patients âgés de moins de 40 ans était de 25%, en raison de la jeunesse de la population.

Aux Etats-Unis, Environ 24 050 nouveaux cas et 11,090 décès imputables à cette affection ont été enregistrés aux Etats-Unis en 2015.

En France, il est responsable de 2% de la mortalité par cancer, l'incidence annuelle est de 2.5/100000/an avec 5445 cas/an.

En Grande Bretagne, l'incidence annuelle est de 4/100000/an avec 2500 nouveaux cas annuellement.

Le MM reste moins fréquent dans les populations asiatiques avec une incidence de 1.5/100000 au Japon, en Chine et en Inde.

Le MM touche un peu plus fréquemment les hommes que les femmes avec un ratio d'environ 3 pour 2 [04].

La prévalence chez les sujets de race noire, multipliée par 2 par rapport aux sujets de race blanche ou asiatique, suggère la présence d'un facteur génétique. Un seul facteur de risque a été identifié avec certitude. Il s'agit de l'exposition aux radiations ionisantes. Des suspicions concernant les pesticides et les solvants organiques ont été émises mais restent sans preuve à ce jour.

III. Physiopathologie :

La nature exacte de la cellule à l'origine du MM reste mal connue. Elle est vraisemblablement, comme c'est le cas pour de nombreuses tumeurs B centrogerminative ou post-centrogerminative, c'est-à-dire postérieures aux événements de mutations somatiques, de sélection et de commutation isotypique des gènes codant pour les Ig [05].

Il a été démontré que la quasi-totalité des cas de MM sont précédés d'un état « prémyelomateux » appelé Gammopathie Monoclonale de Signification Indéterminée ou GMSI, caractérisé par une prolifération dans la moelle de cellules plasmocytaires clonales [06]. 1% des GMSI évolue vers un MM chaque année [07].

L'existence d'anomalies cytogénétiques nombreuses et complexes est l'une des caractéristiques du MM. Parmi ces anomalies, les translocations chromosomiques sont fréquentes, avec pour conséquence la dérégulation de l'expression normale de gènes. Aussi, il implique plusieurs gènes dont la mutation, la perte ou la surexpression favorisent l'activation des plasmocytes [08]. Les anomalies chromosomiques ou

mutations génétiques observées au sein du MM sont des facteurs pronostiques. Par ailleurs, l'interaction des cellules du MM avec le micro environnement joue un rôle crucial dans la pathogénèse.

L'adhésion des cellules du MM aux cellules stromales de la moelle est médiée par des interactions spécifiques entre des molécules présentes à la surface des cellules : entre **ICAM-1** et **LFA-1** et entre **VLA-4** et **VCAM-1**. Ces interactions induisent une sécrétion de cytokines : l'**IL-6** (qui stimule la croissance des cellules myélomateuses, leur prolifération, leur migration et leur confère une résistance aux molécules de chimiothérapie. Des facteurs de croissance tumorale (**TGF- β**), stimulent à leur tour l'IL-6 et des facteurs de croissance endothéliale vasculaire (**VEGF**) qui vont promouvoir l'angiogenèse. Par ailleurs, la prolifération d'ostéoclastes va être stimulée par la molécule RANKL associée aux protéines inflammatoires (**MIP-1 α**), alors que les ostéoblastes vont être inhibés par l'IL-3 et le facteur de croissance hépatocytaire (**HGF**) médullaire [09].

La prolifération plasmocytaire s'accompagne :

- D'une ostéolyse qui est due à une augmentation marquée de la résorption ostéoclastique ; ainsi qu'à la diminution de l'ostéoformation.
- D'une diminution des lymphocytes B poly clonaux qui ont pour conséquence des infections bactériennes récidivantes.

D'autres anomalies vont faciliter ces infections, notamment, le défaut d'opsonisation et le déficit de certaines fonctions des PNN. A la phase avancée de la maladie, l'aggravation du déficit en **LTc CD4** facilite l'émergence d'infections opportunistes.

IV. Etiopathogénie :

L'étiologie du myélome est pour l'instant inconnue ,mais plusieurs événements oncogéniques chromosomiques et moléculaires concernant la ligne lymphocytaire B ont été identifiés , comme la translocation (4 ;14), la surexpression de l'oncogène c-myc , la mutation ponctuelle de N-Ras observée dans 50% des cas au diagnostic et

dans 80 % des formes avancées , et la mutation ponctuelle de l'oncogène p53 retrouvée dans 30% des myélomes avancés.

La place réelle des facteurs favorisants dans l'oncogénèse reste difficile à évaluer, plusieurs études récentes ont évalué les facteurs causals ou de prédisposition au myélome comme :

- Les gammopathies monoclonales de signification indéterminée MGUS :

Deux études ont montré que l'existence d'une gammopathie monoclonale précédait systématiquement l'apparition de MM, le composant monoclonal peut être retrouvé plusieurs années avant le diagnostic de MM. [10] [11]

- Les agriculteurs et individus qui occupent d'autres emplois les exposant à des substances toxiques, telles les pesticides, le benzène ou les solvants organiques.

- L'exposition à des radiations ionisantes.

- Alimentation par des fruits de mer contaminés par des métaux lourds ou des produits chimiques.

- Le rôle des stimulations antigéniques répétées reste controversé, y compris les troubles du système immunitaire et les infections pouvant être des facteurs sous-jacents ou déclenchants. [12]

- L'origine ethnique pourrait aussi intervenir, laissant penser qu'il existerait une part de prédisposition génétique .Ainsi, la population noire américaine présente une incidence de MM supérieure aux autres communautés ethniques. [13]

Plusieurs études rapportent des cas familiaux de MM. [14]

V. Clinique :

Le MM est le plus souvent précédé d'un état prémyelomateux bénin et asymptomatique dit « Gammopathie monoclonale de Signification indéterminée

(MGUS) » qui ne représente pas une urgence mais qui justifie tout de même la surveillance régulière des malades présentant cette anomalie biologique.

V.1 Circonstances de découverte :

Le myélome multiple est une maladie très 'polymorphe', et toutes les disciplines médicales peuvent être confrontées aux manifestations d'un myélome non connu :

V.1.1 Altération de l'état général :

Elle représente un des signes cliniques les plus fréquents au diagnostic, avec la présence des signes généraux ; une asthénie, une anorexie et un amaigrissement.

V.1.2 Atteinte ostéo articulaire :

- **Douleurs osseuses :**

Les douleurs osseuses sont présentes au diagnostic dans 75 % des cas et siègent en particulier au niveau vertébral, des côtes ou du bassin, et plus tardivement dans l'évolution au niveau des os longs (humérus et fémur), et sont aggravées par l'effort et le port de charges.

Elles sont d'horaires variables, rarement nocturnes, localisées ou diffuses, elles sont typiquement persistantes et non soulagées par le repos ni par les antalgiques de palier I, II, ou III.

- **Les tuméfactions osseuses :**

Elles sont moins fréquentes, siègent au niveau des os plats, du crane, du gril costal. Caractères : molles, élastiques, parfois douloureuses.

- **Fractures pathologiques :**

Les lésions d'ostéolyse forment des foyers à différents endroits, particulièrement aux sites de l'hématopoïèse : côtes, sternum, colonne vertébrale, clavicules, boîte crânienne, omoplates, bassin et parties proximales du fémur et de l'humérus d'où l'appellation « Myélome multiple ». Les cellules myélomateuses peuvent former une tumeur localisée dans un os ; on parle alors de « Plasmocytome solitaire »

VI. Examens complémentaires :

VI.1 Bilans biologiques :

VI.1.1 Hémogramme :

Anémie : Elle est présente chez 70% des patients atteints de MM et elle se manifeste par une fatigue et un essoufflement anormal à l'effort. Le fonctionnement anormal de la moelle osseuse est associé à une diminution de la fabrication des globules rouges. Il s'agit d'une anémie normocytaire normochrome arégénérative .En effet, la colonisation médullaire par les plasmocytes tumoraux et la surproduction par le microenvironnement de cytokines inhibitrices de l'érythropoïèse expliquent cette anémie. De plus, le syndrome inflammatoire et l'insuffisance rénale avec diminution de production de l'érythropoïétine contribuent aussi à l'anémie.

Neutropénie : La neutropénie est rarement observée d'emblée, elle est plutôt présente à la phase avancée de la maladie ou chez les patients sous chimiothérapie. La neutropénie par envahissement médullaire, exceptionnellement profonde, est diversement appréciée par les auteurs de 8.5% à 25%).

Thrombopénie : Les chiffres de plaquette est souvent normal. La thrombopénie est comme la neutropénie, observée à la phase avancée de la maladie ou chez les patients sous Chimiothérapie. Les hémorragies au cours de MM relèvent très souvent de mécanismes complexes intriqués. Le défaut qualitatif des plaquettes serait plus fréquent que la thrombopénie.

VI.1.2 Vitesse de sédimentation :

La VS est souvent élevée (>100 mm), ce phénomène étant directement lié à la présence de la protéine monoclonale sérique. Parfois la VS est peu augmentée, voir normale, dans le cas de MM à chaînes légères et non excrétaut.

VI.1.3 Protéine C réactive :

la CRP est un marqueur de l'activité du myélome multiple .Sa synthèse hépatique est stimulée par l'IL-6 .Cependant, ce n'est pas un marqueur spécifique de l'activité de la maladie myélomateuse et elle peut être augmentée par de nombreux autres facteurs.

VI.1.4 β 2 microglobuline :

Elle reflète l'importance de la masse tumorale, elle est aussi augmentée en cas d'insuffisance rénale, et est un marqueur pronostic très puissant.

VI.1.5 Les lactates déshydrogénase (LDH) :

Marqueurs d'agressivité, elles signent le caractère prolifératif du MM.

VI.1.6 Le bilan phosphocalcique :

Une hypercalcémie $>100\text{mg/l}$ ou 2.75mmol/l est retrouvée chez 20 à 30% des patients au diagnostic, conséquence de l'hyper résorption osseuse.

VI.1.7 Le bilan rénal :

L'atteinte rénale est évaluée par le dosage de la créatininémie sérique et la clairance à la créatinine. Une créatininémie $>20\text{mg/l}$ est présente chez 20% des patients au diagnostic, et la clairance de la créatinine évaluée à $<40\text{ml/min}$.

VI.1.8 Ionogramme sanguin :

A la recherche d'une hyperkaliémie en rapport avec l'insuffisance rénale ou une fausse hyponatrémie par hyperprotidémie.

VI.2 Cytologie et histologie :

VI.2.1. Frottis sanguin :

Il montre parfois :

- Les hématies en rouleaux témoin d'une hypoprotidémie ou dysglobulinémie. (Figure01).
- Les plasmocytes circulants exceptionnels (**Figure 02**)

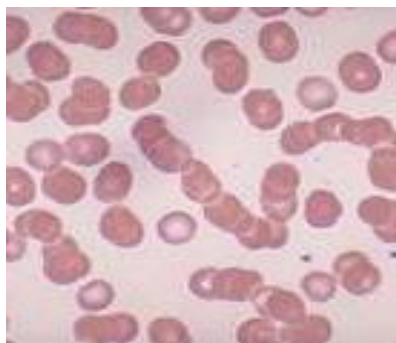


Figure 01 : Hématies en rouleaux (Grossissement $\times 100$)

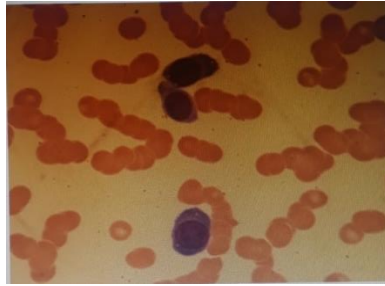


Figure 02 : plasmocytes circulants avec des Rouleaux érythrocytaires (Grossissement $\times 100$)

VI.2.2. Myélogramme :

Il permet de quantifier l'infiltration plasmocytaire ($\geq 10\%$) qui est indispensable au diagnostic, et de mettre en évidence les anomalies morphologiques nucléaires et cytoplasmiques des plasmocytes (**Figure 03**).

L'aspiration médullaire comprendra aussi des prélèvements destinés à l'analyse phénotypique et cytogénétique des plasmocytes tumoraux.

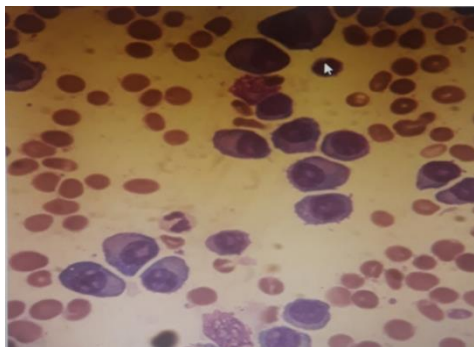


Figure 03 : envahissement plasmocytaire médullaire (grossissement $\times 40$)

Les anomalies cytoplasmiques : Cytoplasme flammé, vacuoles (**Figure 04**)

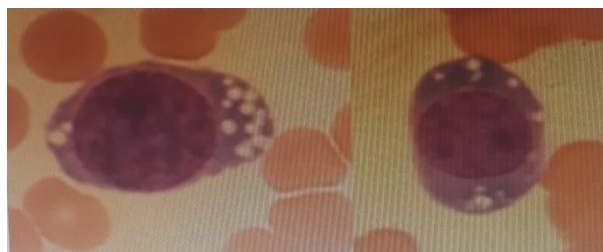


Figure 04 : plasmocytes à cytoplasme flammé avec des vacuoles intra cytoplasmique (grossissement $\times 100$)

Les anomalies nucléaires :

Plasmocytes à contours nucléaires irréguliers, à chromatine finement réticulée, et présence de nucléoles (**Figure 05**), à noyaux binucléés ou multi-nucléés. (**figure 06**)

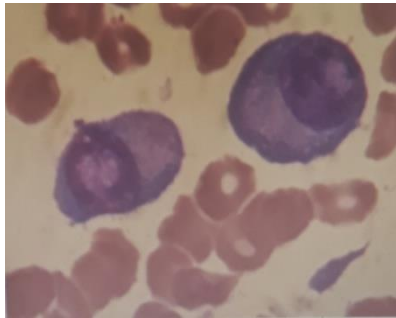


Figure 05 : Plasmocytes à chromatine finement réticulée, présence de nucléoles

(Grossissement $\times 100$)

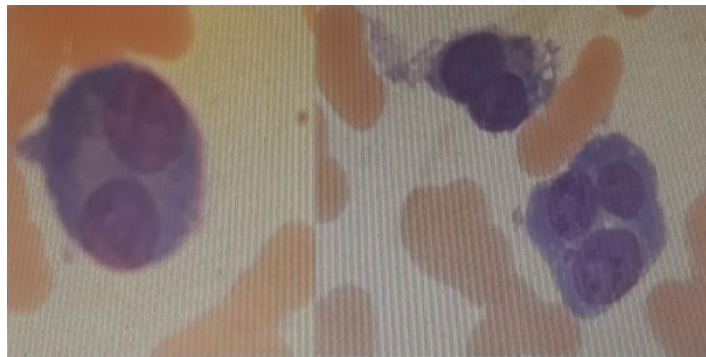


Figure 06 : Plasmocytes à noyaux binucléés ou multi – nucléés

(grossissement $\times 100$)

VII.2.3. Biopsie ostéo médullaire :

Elle n'est pas recommandée systématiquement , mais peut compléter au besoin le myélogramme si celui si n'est pas contributif et notamment si la ponction médullaire est difficile(myélofibrose) ou si la plasmocytose médullaire est discrète 5-10%

(**Figure 07**)

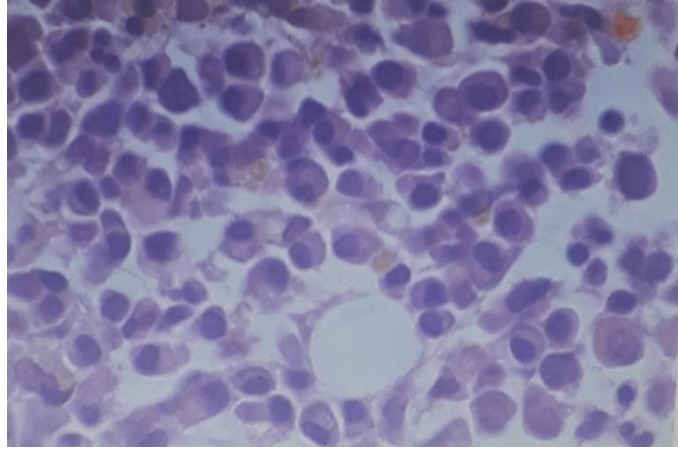


Figure 07 : biopsie ostéo médullaire (Grossissement×40)

VI.3 .Bilans Protidiques spécifiques :

La détection et quantification de l'Ig monoclonale, sauf s'il est non sécrétant et ce dans de très rares cas , le MM est caractérisé par la présence d'une Ig monoclonale, synthétisée en grande quantité et présentant une identité immunologique , et également une identité de charge électrique et de structure , à la base de sa mise en évidence et de sa caractérisation .Les Ig monoclonales dans le sérum et les urines , parfois aussi dans les liquides de ponction .

VI.3.1. Analyse du sérum :

- VII.3.1.1. Dosage des protéines sériques totales :

Cet examen de base , non spécifique , permet d'évoquer l'existence d'une gammopathie monoclonale en mettant en évidence **une hyperprotidémie** importante , souvent supérieure à 100 g/l , atteignant parfois 120 à 130 g/l .L'hyperprotidémie reflète l'augmentation de la masse protéique circulante dans le MM.Cependant , une hypoprotidémie est souvent trouvée dans les formes à chaînes légères.

- VII.3.1.2. Electrophorèse des protéines sériques :

Dans 80% des cas, l'EPS mettra en évidence un pic étroit correspondant à une protéine monoclonale de type IgG ou IgA migrant dans la zone des gammaglobulines, et des bêta-globulines, plus rarement des alpha2-globulines.(**Figure 08**)

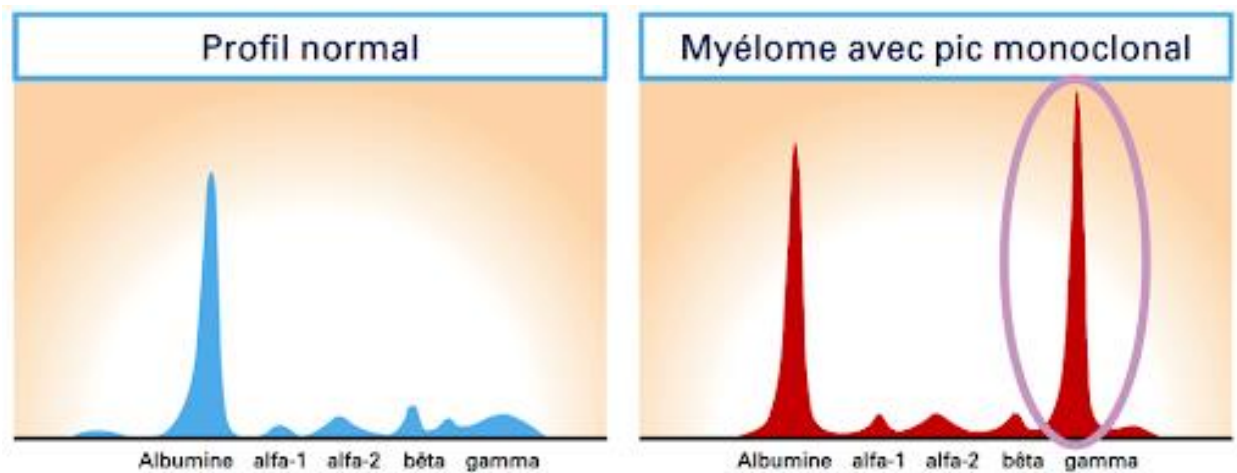


Figure 08 : Electrophorèse des protéines sanguines montrant un pic monoclonal

Parfois, il n'existe pas d'aspect de pic étroit à l'EPS .cette situation correspond surtout au MM à chaînes légères où l'anomalie sérique usuelle est une hypogammaglobulinémie.

● **VII.3.1.3. Immunofixation ou immunoélectrophorèse des protéines sériques :**

Permet de typer la protéine monoclonale , pour sa chaîne lourde et sa chaîne légère .Environ 55 % des myélomes sont de type IgG , 25% de type IgA , 15 % sont à chaînes légères et les 5 % restants sont constitués de variants rares (non excréant ou non sécrétant , biclonaux , IgD , IgM , IgE). Concernant les chaînes légères , le type λ est deux fois plus fréquent que le type κ . **(Figure 09)**

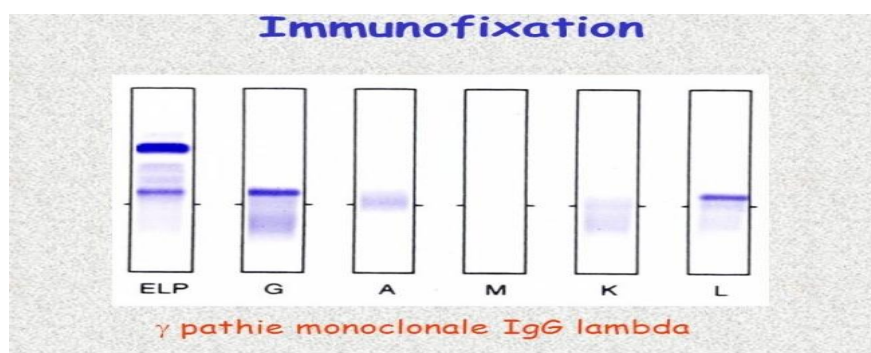


Figure 09: Immunofixation des protéines sériques: Mise en évidence d'une IgG chaîne λ

● **VII.3.1.4 Dosage pondéral des Ig sériques :**

Le dosage pondéral permet de retenir un profil très évocateur de MM à IgG ou à IgA, caractérisé par une augmentation respective du taux de l'Ig monoclonale. Il permet également de calculer le rapport K/λ , permettant ainsi de détecter la présence des CLL si ce rapport est perturbé et aide au typage de l'Ig monoclonale.

VII.3.2. Analyse des urines :

Un recueil des urines de 24 heures est nécessaire pour la détermination de la quantité totale de protéine excrétée par jour. Une protéinurie significative, souvent supérieure à 1 gramme par 24 heures, peut évoquer l'existence d'un passage de CLL monoclonales dans les urines que l'on nomme : **protéinurie de Bence Jones** .Cependant, la protéinurie seule n'a pas de signification. Elle doit être complétée par une analyse qualitative des protéines urinaires par électrophorèse (**EPU**), après concentration d'un échantillon des urines de 24 heures.

Dans le diagnostic de MM à chaînes légères, la recherche de PBJ par électrophorèse est capitale ,car le pic est souvent absent sur le tracé électrophorétique .

VI.4 .Radiologie :

VI.4.1. Radiologie standard :

La recherche des signes radiologiques osseux justifie la réalisation des clichés standards complets du squelette ou comportant au moins la crâne face profil, le rachis face profil et le bassin face. En dehors des fractures, on recherche des atteintes ostéolytiques dont la lésion élémentaire la plus évocatrice du MM est la **géode** : lacune à l'emporte-pièce, arrondie/ovale, à limite nette, particulièrement visible sur le cliché de la voûte crânienne de face et de profil (**figure 10 , 11,12,13**). Parfois on trouve :

- Des micro-géodes en grand nombre constituent un aspect mité de l'os.
- Soufflure ou érosion de la corticale d'un os long.
- Hypertransparence osseuse diffuse pseudo-ostéoporotique par ostéolyse diffuse.

- Aspect polykystique (cloison de refend de l'os iliaque).

Les clichés standards ont une bonne spécificité mais il faut une destruction d'au moins 50% de la trame osseuse pour que l'ostéolyse soit visible sur les radiographies, ce qui leur confère une faible sensibilité. D'autres techniques d'exploration sont donc parfois nécessaires.

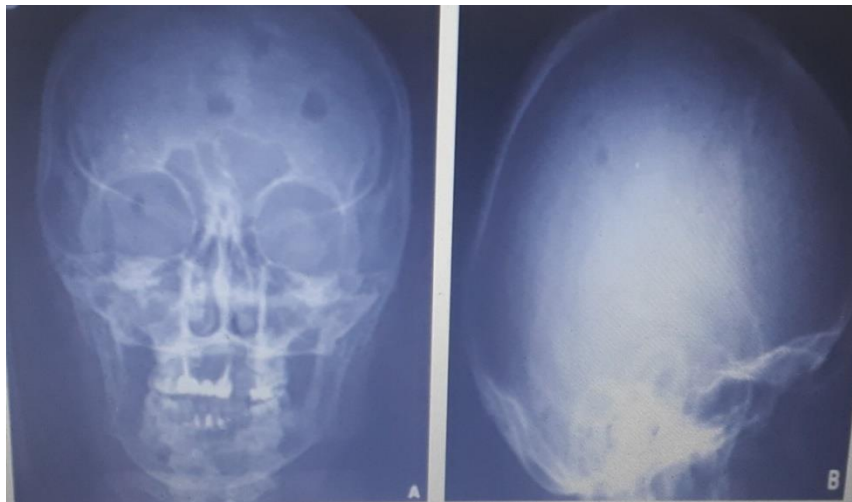


Figure 10: Radiographie de crâne de face (A) et de profil (B) : Multiples géodes à l'emporte pièce sans liseré condensant en rapport avec des lésions myélomateuses



Figure 11 : Lacunes multiples à l'« emporte-pièce » du crane



Figure 12: Radiographie de l'avant-bras d'un patient myélomateux

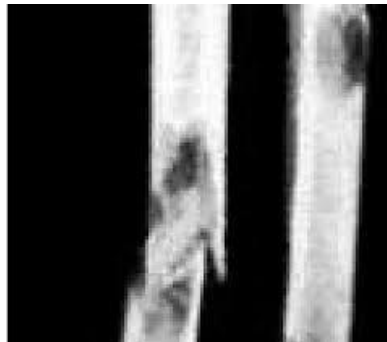


Figure 13: lésions ostéolytiques du myélome multiple avec fracture pathologique

VI.4.2. TomoDensitoMétrie :

Permet la détection de petites lésions ostéolytiques qui ne sont pas vues sur la radiographie standard (la tdm est plus sensible), et permet de détecter une ostéolyse à un stade précoce , et d'apprécier l'instabilité et le risque fracturaire . **(figure 14)**

Par ailleurs , cet examen peut , de manière précise , déterminer l'étendue de lésions extra -osseuses de type plasmocytomes extra - médullaires **(figure 15)** et permet entre autre , d'effectuer des biopsies à l'aiguille fine pour obtenir une preuve histologique de la nature de ces lésions .

Néanmoins , il est peu sensible pour apprécier une infiltration médullaire osseuse sans manifestations ostéolytiques .

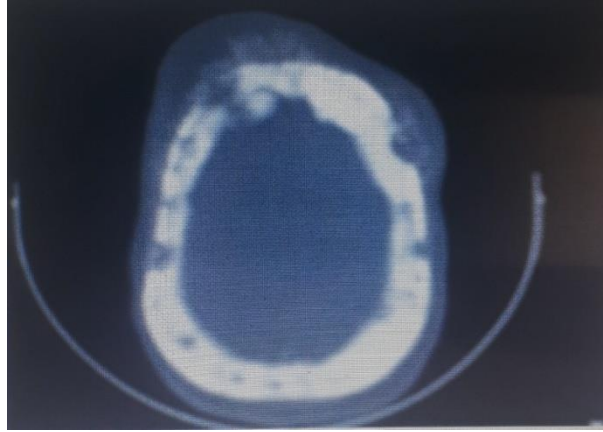


Figure 14 : Lésions ostéolytiques touchant le crane avec des localisations plasmocytaires au niveau du cuire chevelu

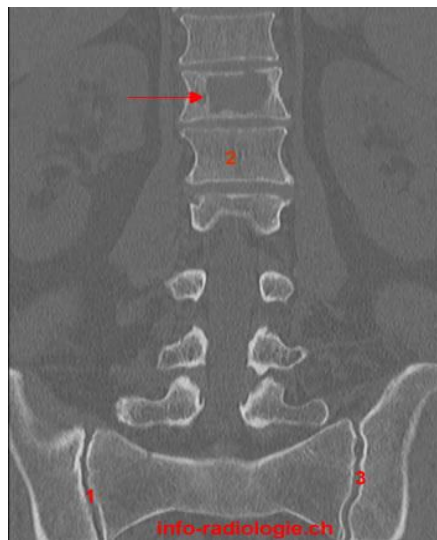


Figure 15 : Scanner du rachis lombaire, lacune de TH12

VI.4.3.L'IRM (imagerie par résonance magnétique nucléaire) :

L'IRM est l'examen le plus performant pour l'étude de l'infiltration médullaire , pour l'exploration du rachis et particulièrement les structures nerveuses .Elle permet de diagnostiquer les compressions médullaires ou radiculaires et les atteintes des tissus mous péri-rachidiens , mais aussi pour observer une infiltration médullaire, notamment au niveau des structures nerveuses (**Figure 16**).



Figure 16 : Différents types de lésions médullaires observés au niveau du rachis par IRM

Les lésions myélomateuses apparaissent souvent « en cocarde » avec un centre hypo-intense de pondération T1. Ces images sont souvent évocatrices de myélome multiple. Par ailleurs, l'IRM a une valeur pronostique forte. En effet, le nombre de lésions osseuses observées semble corrélé avec la réponse thérapeutique et la durée de survie des malades. Elle possède également un intérêt dans le diagnostic et le suivi des plasmocytomes et dans l'expertise des MM de faible masse tumorale où il n'existe pas de lésions osseuses en radiologie conventionnelle.

VI.4.4. PET-scanner :

Complémentaire à l'IRM pour la détection des lésions extra-rachidiennes, elle est très spécifique et sensible pour détecter l'infiltration myélomateuse focale ou diffuse (**Figure 17**) et permet de diagnostiquer le myélome actif du myélome indolent, ainsi que les MGUS (gammopathies monoclonales de signification indéterminée) qui sont classiquement négatifs à la TEP-TDM.

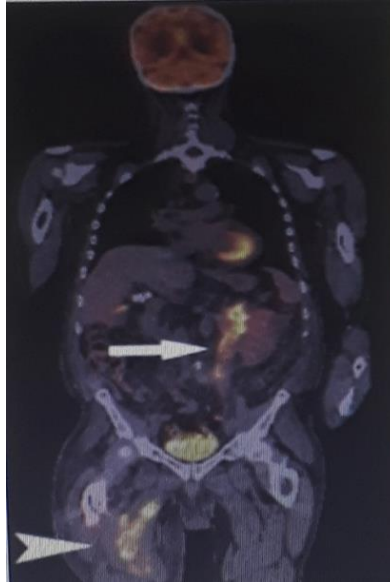


Figure 17 : Exemple d'un cliché de PET-scan montrant des lésions extra-rachidiennes chez un patient présentant un myélome multiple

VII. Diagnostic positif :

VII.1 Critères CRAB :

Il est nécessaire lors du diagnostic de myélome multiple de distinguer les formes symptomatiques des formes asymptomatiques. Cette distinction est cruciale puisqu'à ce jour seul le myélome multiple symptomatique est pris en charge par un traitement spécifique.

Un myélome est considéré comme symptomatique dès lors qu'il y a présence d'au moins un des critères CRAB définis en 2011 par l'IMWG (**Tableau 1**). Les critères CRAB sont des paramètres indépendants de la symptomatologie clinique et permettent de définir les atteintes organiques causées par la maladie.

VII.2 Critères diagnostics de l'International Myeloma Working Group :

Les critères diagnostics de l'IMWG définissent les différentes formes cliniques du MM selon les critères retrouvés dans (**Tableau 2**).

Tableau 1 : Critères CRAB et fréquence au diagnostic de chaque critère

C	Hypercalcémie (taux sérique de calcium $\geq 2,75$ mmol/L ou plus de 0,25 mmol/L au-dessus de la limite supérieure de l'intervalle de référence)
	Fréquence au diagnostic : 13%
R	Insuffisance rénale (créatininémie ≥ 177 μ mol/L)
	Fréquence au diagnostic : 19%
A	Anémie (taux sérique d'hémoglobine ≤ 100 g/L ou plus de 20 g/L en dessous de la limite inférieure de l'intervalle de référence)
	Fréquence au diagnostic : 72%
B	Lésions osseuses : lésions osseuses lytiques ou ostéoporose avec fractures et compression
	Fréquence au diagnostic : 80%
Autres	Infections bactériennes récurrentes (plus de 2 épisodes en 2 mois), amyloïdose, hyperviscosité symptomatique

Tableau 2 : Les critères diagnostics de l'IMWG

Catégories	Signes cliniques	Signes biologiques
MGUS	Pas de symptôme clinique	Ig monoclonale détectée mais < 30 g/L si IgG, et plasmocytose < 10%
Myélome multiple Asymptomatique (Indolent)	Pas de symptôme clinique ou d'atteinte d'organe	Ig monoclonale détectée à des taux ≥ 30 g/L Si IgG ou IgA, et/ou plasmocytose $\geq 10\%$
Myélome multiple Symptomatique	Symptômes cliniques avec atteintes d'organes (au moins un des critères CRAB)	Ig monoclonale détectée dans le sérum et/ou les urines, et plasmocytose $\geq 10\%$
Plasmocytome isolé (4 critères)	<ul style="list-style-type: none">▪ Localisation unique de plasmocytes monoclonaux osseux ou tissulaires confirmée par biopsie,▪ et moelle osseuse normale avec absence de plasmocytes monoclonaux,▪ et IRM du rachis et du pelvis sans autre lésion,▪ et absence de critères CRAB	
Syndrome POEMS	Présence d'un désordre plasmocytaire monoclonal, et d'une neuropathie périphérique associée à au moins une des anomalies suivantes : ostéosclérose, maladie de Castleman, organomégalie, endocrinopathie, œdèmes, modifications cutanées, œdème papillaire.	

VIII. Diagnostic différentiel :

Le diagnostic de MM est en règle facile à établir. Il repose sur l'analyse de la triade : plasmocytose médullaire, pic monoclonal, et la présence de manifestations clinico biologiques qui sont regroupées sous le terme CRAB (hyperCalcémie, Renal insufficiency, Anémie and Bone lésions) [15]. Parfois, le diagnostic est difficile quand la triade est incomplète.

1. La gammopathie monoclonale de signification indéterminée (MGUS) :

L'IMWG a différencié la gammopathie monoclonale de signification indéterminée et le myélome asymptomatique. Dans la MGUS, le pic monoclonal est inférieur à 30g/l et la plasmocytose médullaire est inférieure à 10% sans critères CRAB. Il s'agit d'une situation fréquente dont la prévalence augmente avec l'âge. Chaque année, 1% des patients porteurs d'une MGUS développent un myélome multiple [16]. Il est recommandé de surveiller régulièrement ces patients selon l'IMWG [17].

2. Les immunoglobulines monoclonales associées aux lymphomes malins non hodgkiniens, à la leucémie lymphoïde chronique, et aux déficits immunitaires.

3. La maladie de Waldenstrom caractérisée par une IgM monoclonale, une infiltration lympho-plasmocytaire avec une organomégalie fréquente.

4. La maladie des chaînes lourdes α : caractérisée par une sécrétion d'un fragment de chaîne lourde α et une infiltration lympho – plasmocytaire des muqueuses digestives responsables d'un tableau de malabsorption et de diarrhée chronique.

5. L'amylose primitive AL : est une maladie systémique pouvant toucher tous les organes, principalement le rein, le cœur, le système nerveux central, le tube digestif et les articulations. C'est une maladie primitive et le diagnostic de myélome doit être écarté. Cependant une amylose AL peut compliquer l'évolution de myélome dans 5 à 10% des cas [18].

6. Les lésions osseuses font discuter une ostéoporose commune sévère ou un cancer secondaire des os, mais le myélogramme et l'étude du sérum et des urines rétablissent le diagnostic.

Sinon , le diagnostic différentiel est essentiellement posé en cas de plasmocytose réactionnelle qui accompagne certains syndromes mononucléosiques et peut s'observer notamment dans des cas de rubéole ou d'hépatite virale .Elle peut être associée à des réactions allergiques , des viroses diverses , des maladies immunitaires (rhumatismes inflammatoires), des cirrhoses ;aussi bien qu'à des hémopathies malignes, comme certains lymphomes T avec activation B , ou d'autres cancers avec métastases ostéo médullaires .

IX. Formes cliniques :

IX.1 MM asymptomatique dit « indolent » :

Défini par la plasmocytose médullaire supérieure à 10% et/ou la protéine M supérieure à 30g/l et l'absence d'atteinte organique attribuable au processus de prolifération plasmocytaire .cet état peut rester stable pendant plusieurs années, mais l'évolution vers un MM symptomatique est inéluctable. Le taux de transformation est d'environ 10% chaque année et justifie une surveillance étroite.

IX.2 Gammopathies monoclonale de signification indéterminée (MGUS) :

Elle associe une protéine M (monoclonale) sérique <3mg/dl et une plasmocytose médullaire <10% et l'absence des critères du CRAB.

IX.3 MM non excréteur ou non sécrétant :

Il s'agit des rares cas de MM sans Ig monoclonale sérique ou urinaire avec une plasmocytose médullaire dépassant 20% ou des lésions osseuses caractéristiques.

IX.4 Plasmocytome :

Il correspond à une localisation isolée stable de plasmocytes monoclonaux anormaux. La localisation de cette tumeur plasmocytaire solide, peut être osseuse, ganglionnaire ou viscérale. Son caractère excréteur n'est pas constant et contrairement au MM, le myélogramme ne met généralement pas en évidence d'infiltration médullaire par les plasmocytes tumoraux. Le diagnostic est histologique. Le risque d'évolution en MM est relativement important, 15 à 55% des cas.

IX.5 Syndrome de Poems :

Les lésions osseuses du plasmocytome peuvent être associées de façon plus ou moins complète à polyneuropathie, une organomégalie (foie, rate, ganglions), une endocrinopathie, la présence d'une Ig monoclonale et des modifications cutanées formant le syndrome désigné par l'acronyme 'POEMS'.

X. Complications :

X.1 Atteinte rénale :

Elle définit 2 types anatomo cliniques de néphropathies :

- La néphropathie tubulo-interstitielle : qui est le résultat de la précipitation des CLL **(Figure 18)** sous forme de cylindres hyalins et de la protéine de Tamm et Horsfall, protéine synthétisée par les cellules de la branche ascendante de l'anse de Henlé conduisant ainsi à une obstruction tubulaire.
- La tubulopathie de type proximale : qui est le témoin d'une toxicité particulière des chaînes légères Kappa sur le rein conduisant à une atrophie de l'épithélium

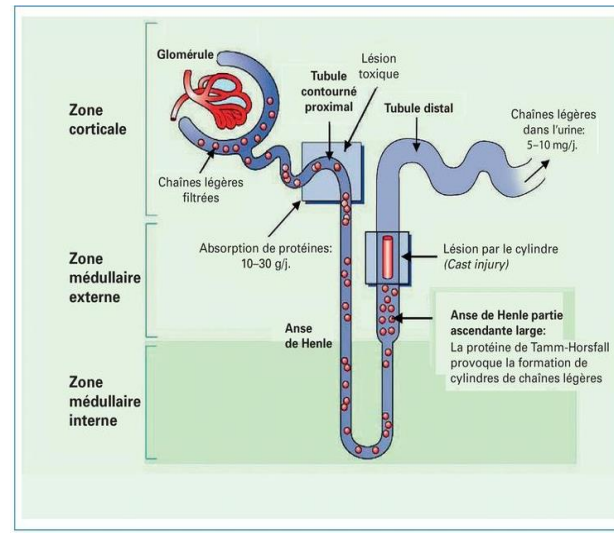


Figure 18: Néphron montrant la filtration, le métabolisme et l'excrétion des CLL.

X.2 Infections récidivantes :

La prédisposition aux infections est l'une des morbi-mortalités de la maladie du MM. La présence de plasmocytes anormaux malins dans la moelle osseuse entraîne une inhibition des fonctions immunitaires normales. Les patients myélomateux sont plus susceptibles de contracter des infections virales et bactériennes. Leur neutropénie les rend également vulnérables à toutes sources d'infection. On observe le plus souvent des infections bactériennes pulmonaires, urinaires ou encore des septicémies qui peuvent devenir récurrentes et très sévères.

X.3 Syndrome d'hyperviscosité :

Il survient lorsque le taux d'immunoglobuline dans le sang est très important (hyperprotidémie). Cependant, il s'agit d'un événement rare dans le MM. Cliniquement, l'hyperviscosité se manifeste par des troubles neurologiques, des troubles de la vision, des étourdissements et des saignements muqueux.

X.4 Manifestations neurologiques :

Il s'agit le plus souvent de compression médullaire par tassement vertébral. En effet, la compression de la gaine nerveuse est expliquée par la contiguïté avec l'atteinte osseuse et la prolifération plasmocytaire. On peut également observer des neuropathies sensitivomotrices, rares, souvent associées à un plasmocytome localisé

ostéocondensant ou à une amylose. Enfin il est possible de rencontrer des neuropathies périphériques d'origine métabolique dans le cadre d'une insuffisance rénale chronique.

X.5 Autres complications :

L'immunoglobuline peut aussi avoir une propriété de cryoglobuline et être responsable d'un acrosyndrome, d'un purpura vasculaire et de polyarthralgies.

Le clone plasmocytaire malin peut également atteindre des signes extra osseux, avec notamment des localisations hépatiques, spléniques, ganglionnaires, digestives ou pleuropulmonaires.

XI. Pronostic :

A partir des années 90 , La survie des patients du MM s'est significativement améliorée, depuis la mise en place des traitements intensifs suivis d'autogreffe de cellules souches hématopoïétiques , chez les sujets jeunes (<65 ans) , puis quelques années plus tard, entre la fin des années 90 et le début des années 2000, l'arrivée de nouvelles molécules telles que les immunomodulateurs IMiDs ainsi que les inhibiteurs du protéasome (représenté par le Bortezomib), a constitué une avancée thérapeutique pour l'ensemble des patients, y compris pour les patients les plus âgés, non éligibles à la greffe en raison de leur âge ou de leurs comorbidités [19] .

L'évolution des patients atteints de MM est très hétérogène avec des survies allant de quelques mois à plus de 10 ans [20]. Parallèlement à l'hétérogénéité clinique, il existe une grande hétérogénéité biologique. Et malgré ces avancées spectaculaires sur le plan thérapeutique, le MM demeure une maladie incurable dans la plupart des cas et les rechutes sont inéluctables.

Les facteurs biologiques :

Des paramètres biologiques reflétant essentiellement la masse tumorale ont été identifiés, au premier rang desquels le taux de la β_2 – microglobuline sérique .La β_2m est exprimée à la surface des plasmocytes malins .Son taux sérique est influencé par l'existence d'une insuffisance rénale. A masse tumorale égale, son taux sera plus élevé

chez un patient insuffisant rénal .Cependant, l'insuffisance rénale ayant également un rôle pronostic, ainsi le taux sérique de β_2m a un intérêt pronostic quelle que soit la fonction rénale.

D'autres facteurs sériques ont été décrits, comme l'élévation de LDH, l'anémie et l'insuffisance rénale.

L'hypoalbuminémie est également corrélée à la survie, des taux bas étant associés à une survie plus courte.

D'autres paramètres pronostiques reflétant les interactions entre les cellules tumorales et les cellules de l'environnement ont été décrits .Parmi eux :

*CRP : son élévation sérique reflète l'action de l'IL-6 , qui est un facteur prépondérant dans la prolifération et la survie des plasmocytes .Des taux élevés ont été corrélés à une survie significativement plus courte .

Rôle de la cytogénétique

Les différentes anomalies chromosomiques dans le MM, peuvent être regroupées en marqueurs de bons ou mauvais pronostics comme résumé dans notre tableau

(tableau 03).

Tableau 03 : Les anomalies cytogénétiques les plus fréquemment rencontrées au MM

Critères	Anomalies chromosomiques	Nombre de patients	Gène touché	Anomalie coexistence	Impact sur la survie
Mauvais Pronostic	Translocation (4 ; 14)	15%	FGFR3 et MMSET	Dans 80% : une délétion 13	/
	Translocation (14 ; 16)	6 à 8%	MAF		/
	Perte du bras court du chromosome 17 (Del (17p))	10%	/	/	/
	Délétion du chromosome 13 (Del(13))	50%	/	Associée : (t (4 ; 14) ou Del (17p))	N'est pas un facteur indépendant
	Gains de copies du bras long du chromosome 1 (gains 1q)	35%	/	/	Si seul, Ne constitue pas un facteur pronostic péjoratif indépendant
Faible risque	Translocation t (11 ;14) :	20%	Cycline D1 cycle cellulaire		Absence de retentissement sur la survie
	Hyperploïdie	50%	/		Facteur favorable avec une survie globale prolongée

Les anomalies cytogénétiques, retrouvées en FISH, jouent un rôle majeur dans l'évolution des patients atteints de MM. Il est indispensable, aujourd'hui, de pratiquer systématiquement une analyse cytogénétique par FISH (avec recherche de Del(13), Del (17p), t (4 ; 14), t(14,16)) couplée aux autres marqueurs tels que la β 2m et la Stratification de l'ISS. Cette analyse permettra de stratifier le risque, d'anticiper la réponse aux traitements et peut-être, à l'avenir, de choisir la meilleure stratégie thérapeutique. Cette stratification du risque doit être réalisée dès le diagnostic.

XII. Classifications :

XII.1 Classification de Durie et Salmon :

Stade I Myélome multiple asymptotique de faible masse tumorale (<0,6x10 ¹² cellules/m ²)	Stade II Myélome de masse tumorale intermédiaire	Stade III Myélome de forte masse tumorale (>1,2x10 ¹² cellules/m ²)
Présence de tous les critères suivants : <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Hémoglobine > 10 g/dL <input type="checkbox"/> Calcémie \leq 3 mmol/L <input type="checkbox"/> Absence d'ostéolyse ou un seul plasmocytome osseux <input type="checkbox"/> Faible taux d'immunoglobuline monoclonale : IgG sérique < 50 g/L IgA sérique < 30 g/L <input type="checkbox"/> Protéinurie monoclonale < 4g/24 h 	ne répond ni aux critères de stade I, ni aux critères de stade III	Présence d'un ou plusieurs des critères suivants : <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Hémoglobine < 8,5 g/dl <input type="checkbox"/> Calcémie > 3 mmol/l <input type="checkbox"/> Atteinte ostéolytique multiple <input type="checkbox"/> Taux élevé d'immunoglobuline monoclonale : IgG sérique > 70 g/l IgA sérique > 50 g/l <input type="checkbox"/> Protéinurie monoclonale > 12 g/24 h
Sous-classification : A - Fonction rénale normale (créatininémie < 20 mg/l). B - Fonction rénale anormale (créatininémie \geq 20 mg/l).		

Cette classification a été largement adoptée comme système de classification standard du MM.

Cependant, elle présente plusieurs points faibles. Elle pêche notamment par une détermination souvent imprécise et subjective des lésions osseuses. De plus, sa valeur pronostique est finalement inférieure à celle de la β 2m et des anomalies cytogénétiques.

Une mise à jour de cette classification a été proposée par l' International Myeloma Foundation en 2003, appelée DURIE/SALMON PLUS .Cette classification propose d'utiliser, en plus des critères classiques, les techniques d'imagerie moderne telles que le PET scan ou l'IRM de la colonne vertébrale et du pelvis, pour mieux apprécier l'extension et la sévérité du MM.

XII.2 Classification de l'International Staging System :

Ce nouvel indice pronostic international (ISS pour International Staging System) a été établi en 2005 et vise à remplacer la classification de Durie et Salmon de 1975. Ce système se base sur l'interprétation de deux analyses de sang : le taux de β 2-microglobuline et le taux d'albuminémie (**Tableau 05**)

Tableau 05 : Classification ISS

Stade	Critères	Survie médiane
I	β 2m <3,5 mg/l Albumine \geq 35 g/L	62mois
II	Ni stade I ni stade III	44 mois
III	β 2m \geq 5,5 mg/L	29mois

Néanmoins, plusieurs inconvénients limitent son utilisation. En effet, l'ISS n'intègre pas la cytogénétique et n'a pas été validé dans le contexte des nouvelles thérapeutiques. Notons aussi que le stade ISS III est un groupe hétérogène de patients qui n'ont en commun que l'élévation de la β 2m sérique, ce qui peut être lié une masse tumorale importante comme à une insuffisance rénale.

Une révision de cette classification vient d'être adoptée par l'IMWG en 2015 ; elle ajoute aux anciens paramètres, le taux des lactates déshydrogénases (LDH) et 3 types d'anomalies cytogénétiques de haut risque (détectées par la technique d'hybridation in situ en fluorescence (FISH) après purification des cellules plasmiques CD138) (**Tableau 06**).

Tableau 06 : ISS révisé

Stade	Caractéristiques	Survie à 5 ans
I	<ul style="list-style-type: none"> - Albuminémie \geq 35g/l - ET bêta2microglobuline < 3,5 mg/l - ET absence d'anomalies cytogénétiques de haut risque - -ET taux normal des LDH 	82%
II	Ni stade I ni stade II	62%
III	<ul style="list-style-type: none"> - Bêta2microglobuline > 5,5mg/l ET présence d'anomalies cytogénétiques de haut risque [t(4;14), t(14;16), ou del(17p)] Ou élévation des LDH 	40%

XIII. Traitement :

XIII.1 Traitement symptomatique :

1. Le traitement de la douleur : Il fait appel :

- Aux antalgiques, y compris les antalgiques mineurs, les AINS puis les antalgiques morphiniques.
- A l'irradiation de localisation lytique hyperalgique ;
- A l'immobilisation et aux moyens de contention ;
- Aux diphosphonates au long cours.

2. La prévention de l'insuffisance rénale : Elle est effectuée par :

- Le maintien d'une bonne hydratation ;
- La proscription de drogues néphrotoxiques ;
- La prudence dans l'utilisation des produits de contraste iodés s'ils s'avèrent nécessaires ;
- La correction des troubles métaboliques tels qu'hypercalcémie et hyperuricémie ;
- Parfois, le recours à l'épuration extra-rénale ne peut être évité.

3. Traitement de l'hypercalcémie :

Nécessite un traitement d'urgence : hydratation saline, diphosphonates intraveineux, calcitonine, corticoïdes, diurèse forcée par furosémide.

4. Traitement des complications neurologiques :

La survenue d'une compression médullaire impose un geste de décompression, le plus souvent chirurgical lorsqu'elle est révélatrice du myélome ; et la radiothérapie dans le cas contraire.

5. Traitement du syndrome d'hyperviscosité :

Elle nécessite la mise en route de plasmaphérèses en attendant l'efficacité de la chimiothérapie .

6. Traitement des fractures pathologiques de membre :

Le traitement chirurgical s'impose, suivi le plus souvent d'une radiothérapie locale.

7. Traitement d'une insuffisance médullaire :

Une transfusion globulaire ou plaquettaire s'impose en cas de nécessité. L'anémie peut être traitée avec de l'érythropoïétine.

8. Traitement des infections :

Les infections peuvent être traitées par une antibiothérapie précoce en évitant si possible les antibiotiques néphrotoxiques, la prévention des complications infectieuses par la perfusion d'immunoglobuline polyvalentes à forte posologies n'est pas courante. La vaccination contre la grippe n'est pas contre indiquée et le recours à la vaccination antipneumococcique est discuté.

XIII.2 Traitement de fond :

1-La chimiothérapie conventionnelle :

Les options thérapeutiques au cours du MM varient de l'abstention jusqu'à la chimiothérapie intensive suivie d'une greffe de moelle.

a. Mono chimiothérapie (traitement d'induction) :

- Le Melphalan© ou Alkeran© (1969) :

Le Melphalan© est le produit le plus utilisé en monothérapie et le plus facile à manier. Chez le sujet âgé, l'association Melphalan-prednisone (ou protocole « Alexanian ») proposée en 1969 par Alexanian, reste le traitement conventionnel de référence auquel toute autre proposition thérapeutique doit être comparée. En cas de bonne réponse, ce traitement est poursuivi 4 à 6 mois jusqu'à obtenir une stabilisation du taux sérique du composant monoclonal [21].

- Le cyclophosphamide ou Endoxan© :

L'Endoxan© a également été utilisé de longue date dans le traitement du MM. Initialement en traitement continu par voie orale à, il est actuellement employé en traitement par voie intraveineuse en discontinu [22].

Plusieurs études ont montré que le Melphalan© et le cyclophosphamide par voie orale avaient la même efficacité. L'absence de résistance croisée entre les 2 agents alkylants permet de recourir au cyclophosphamide après l'échec du Melphalan© [23].

Les effets secondaires des alkylants (Melphalan, cyclophosphamide) sont représentés par la toxicité hématologique surtout la neutropénie et les infections surtout les cystites.

- Les glucocorticoïdes :

Les glucocorticoïdes ont été fréquemment et très tôt utilisés dans le MM, seuls ou associés à des drogues cytotoxiques. Ils entraînent une apoptose, modifient le cycle cellulaire des cellules malignes et s'opposent aux effets de l'IL-6.

A fortes doses, les glucocorticoïdes induisent une réponse rapide, une cytoréduction tumorale importante et constituent, seuls ou associé à la vincristine et l'adriamycine, la base du traitement des formes réfractaires et les patients en rechute.

Les glucocorticoïdes à des doses conventionnelles n'améliorent pas la survie des patients.

La durée de la réponse induite par la prednisone est significativement plus courte que celle induite par l'agent alkylant ou l'association de prednisone avec un agent alkylant. (Melphalan seul ou avec polychimiothérapie).

Le glucocorticoïde le plus performant à part la prednisone est la dexaméthasone .Elle est très active pour induire une réponse objective dans le MM réfractaire et le MM en rechute. Le pourcentage d'effet secondaire comme les hémorragies gastriques et les infections sévères atteint 50%. Cependant sa toxicité hématologique demeure peu fréquente, ce qui permet l'intensification de la chimiothérapie en cas de rechute.

b- Polychimiothérapie : **Tableau 07**

Depuis l'introduction de l'association Melphalan Prednisone il y a plus de 20 ans par Alexanian, de nombreuses tentatives ont été faites pour améliorer son efficacité par des associations à de nouvelles drogues [24].

Ces différents protocoles ont en commun une toxicité hématologique accrue, des contraintes de réalisation ne permettant pas leur emploi à domicile en plus de leur coût élevé, de leur mauvaise tolérance et autres effets secondaire [25]. Malheureusement, aucun progrès significatif n'a été réalisé depuis l'introduction des agents alkylants il y a trente ans. La plupart des études prospectives et randomisées comparant l'association Melphalan-prednisone avec la polychimiothérapie montrent l'absence de différence statistiquement significative concernant la médiane de survie [26].

Tableau 07 : Les différents protocoles de chimiothérapie

Protocole	Molécules
VMCP	Vincristine Melphalan Cylophosphamide Prednisone
VBMCP (M2)	Vincristine BCNU Melphalan Cylophosphamide Prednisone
VBAP	Vincristine BCNU Adriamycine Prednisone
ABCM	Adriamycine BCNU Melphalan Cylophosphamide
VAD	Vincristine Adriamycine Soludécadron
VAMP	Vincristine Adriamycine Méthylprednisolone

Le protocole VAD est le premier protocole agressif dans le traitement de MM. Il associe vincristine, doxorubicine et dexaméthosone administrées selon un schéma séquentiel. La fréquence des effets secondaires, en particulier des infections bactériennes, virales (herpès, cytomégalovirus) et candidosiques, constitue un facteur limitant de ce protocole [27]. Le VAD a été étudié chez les patients atteints de MM récemment diagnostiqués avec réponse d'environ 15% supérieure aux autres polychimiothérapies, mais la durée de survie n'est pas modifiée.

Par contre, la polychimiothérapie altérant VAD et Prednisone, Vindesine, Cylophosphamide et Carmustine (PECC) a permis d'obtenir un taux de réponse de 68% avec une médiane de survie prolongée à 53 mois [28]

En ce qui concerne le traitement du MM réfractaire et en rechute, le VAD a été le plus prescrit, entraînant une réponse de 40% chez les patients en rechute et de 25% chez les patients réfractaires. Cependant, malgré ces traitements, la médiane de survie reste d'environ 1 an même s'ils sont associés à une corticothérapie par la dexaméthasone à forte dose [29].

c- La chimiothérapie à forte doses (traitement intensif et autogreffe) (1983): Depuis l'introduction du Melphalan, peu de progrès ont été faits dans le MM. Les mono ou poly chimiothérapie classiques ne permettent que très rarement d'obtenir une rémission complète avec une médiane de survie de 2 à 3 ans [30]. Même les espoirs fondés sur l'INF α ont été déçus. La solution envisagée a été l'augmentation des doses des drogues connues, tout particulièrement du Melphalan suivis d'une greffe. Pour la plupart des auteurs, le traitement intensif est réservé aux malades les plus jeunes (de moins de 60 ans) ayant un MM évolutif [31].

Les fortes doses de Melphalan entraînent une aplasie médullaire profonde et prolongée responsable de mortalité élevée. L'utilisation de facteurs de croissance hématopoïétique GM-CSF ou G-CSF a permis de raccourcir la durée de la neutropénie [32]. Pour pallier cette toxicité, plusieurs auteurs ont envisagé d'associer à l'intensification thérapeutique par le Melphalan à haute dose, la réinjection de cellules souches hématopoïétiques autologues.

Barlogie et al ont rapporté successivement en 1986-1987 les premiers cas de traitement intensif avec autogreffe de moelle pour MM traité par Melphalan seul, puis Melphalan en association à une irradiation corporelle totale.

Il existe 2 types de greffe :

- Allogreffe de moelle :

L'allogreffe de moelle ne peut être raisonnablement envisagée que chez les malades les plus jeunes (<50 ans) ayant un donneur HLA familial identique, car la morbidité et la mortalité liées à la réaction du greffon contre l'hôte augmentent avec l'âge [33]

- Greffe autologue :

▪ Autogreffe de cellules souches de moelle :

L'autogreffe de cellules souches de moelle pose le problème de la réinjection au malade des cellules tumorales. De façon à minimiser ce risque, le greffon médullaire est prélevé au cours d'une période de rémission de la maladie, après plusieurs cures de chimiothérapie classique lorsque la plasmocytose médullaire a pu être réduite à 30% ou moins. La nécessité de cette purge in vivo limite le nombre de malades susceptibles d'accéder à la greffe [34]. Malgré la réinjection de cellules tumorales, les résultats obtenus par certaines équipes réalisent des autogreffes de moelle non purgées paraissent encourageants avec des taux de survie post-diagnostic estimés à 80% à 3 ans [35].

▪ Autogreffe de cellules souches périphériques :

L'autogreffe de cellules souches périphériques utilise des cellules souches hématopoïétiques prélevées dans le sang par cytophérèse. Cette technique paraît avoir des avantages à la fois théoriques et pratiques par rapport aux greffes médullaires [36].

En effet, lorsque le prélèvement du greffon est effectué chez des malades non préalablement traités, il permet d'obtenir un nombre suffisant pour envisager une greffe chez plus de 90% des malades.

De plus, la contamination des greffons sanguins par des cellules tumorales semble nulle ou faible [37].

Enfin, l'autogreffe de cellules souches périphériques permet une reconstitution hématopoïétique rapide avec des durées d'aplasie post greffe réduite.

Au total, dans l'état actuel de connaissances, il semblerait que l'intensification thérapeutique avec autogreffe soit supérieure à la chimiothérapie conventionnelle, notamment pour les patients de moins de 60 ans [38].

Pour améliorer les résultats de l'intensification thérapeutique, plusieurs possibilités sont actuellement explorés : l'utilisation de double intensification thérapeutique, l'amélioration du conditionnement avant l'autogreffe, l'amélioration de la qualité du greffon réinjecté, l'entretien de la réponse par un traitement immunomodulateur et l'utilisation de cures répétées de chimiothérapie semi intensive [39].

2-Les immunomodulateurs :

a- la Thalidomide© :

Fait partie de la classe des immunomodulateurs. C'est la mise en évidence d'une activité anti-angiogénique qui constitue le rationnel de son utilisation dans le traitement du MM, mais la Thalidomide agit selon des mécanismes divers (inhibition des interactions : stroma médullaire -plasmocytes tumoraux, diminution synthèse du facteur angiogénique de type VEGF, ou de facteurs de croissance de la lignée plasmocytaire tumorale de type IL-6, TNF α ou IL1 β , stimulation de l'immunité cellulaire résiduelle du patient).

Les effets indésirables immédiats classiquement rencontrés sont la fatigue, la constipation, les rashes cutanés et la bradycardie. La toxicité neurologique périphérique axonale sensitive est cumulative, et peut justifier un arrêt de traitement. Les complications thromboemboliques liées à la thalidomide augmentent en cas d'utilisation en association à la dexaméthasone.

b- Lénalidomide (Revlimid®) :

Le Lénalidomide (CC-5013, Revlimid®) est un analogue structural de la thalidomide de troisième génération avec un profil d'action similaire actuellement développé dans le traitement du myélome multiple et des syndromes myélodysplasiques [40]. Son activité in vitro est rapportée de 10 à 50 000 fois supérieure à celle de la Thalidomide tant en toxicité directe proapoptotique sur les cellules myélomateuses, qu'en réduction de production de cytokines proinflammatoires, qu'en stimulation des lymphocytes T et Natural-killer [41]. À l'instar de la Thalidomide, le Lénalidomide présente un effet synergique en association avec les glucocorticoïdes, les agents alkylants ou le Bortézomib. Le profil de toxicité de cette nouvelle molécule est lui bien différent de la Thalidomide. Il ne provoque pas de toxicité patente neurologique centrale ou périphérique ni de constipation. Il possède en revanche une toxicité hématologique non négligeable [43].

c. Pomalidomide :

Troisième molécule de la famille des IMiDs utilisée dans le traitement du myélome. Ce médicament est plus puissant que les deux premiers, et s'accompagne de moins d'effets indésirables, en particulier neurologiques, comme les neuropathies. Les principaux effets indésirables sont les thromboses veineuses profondes et les neutropénies induisant un risque d'infection.

3 -Les Inhibiteurs du protéasome. :

a. Bortezomib (Velcade®) :

Le Bortezomib (Velcade®), premier représentant d'une nouvelle classe thérapeutique, celle des inhibiteurs du protéasome, réduit la prolifération ainsi que la survie des cellules malignes en bloquant leur progression dans le cycle et en régulant négativement l'expression d'inhibiteurs d'apoptose [44]. Il s'agit d'un inhibiteur spécifique réversible d'un seul site catalytique du protéasome.

Cette inhibition entraîne également une diminution des capacités d'adhésion des cellules myélomateuses, une diminution des capacités de réparation de l'ADN accompagné d'une potentielle restauration de la sensibilité aux agents dégradant l'ADN ainsi qu'un effet antiangiogénique [45]. Les effets indésirables les plus fréquents en monothérapie sont les troubles digestifs, la fatigue et l'anorexie le plus souvent de grade 1–2. Une thrombopénie de grade 3–4 est observée dans 30 % des cas avec classiquement une récupération pour le cycle suivant, elle ne s'accompagne que rarement de neutropénie ou d'anémie (< 10 %). La toxicité la plus invalidante est la neuropathie périphérique habituellement sensitive et douloureuse avec une incidence évaluée à 37 dont 9 % de grade 3–4. Toutefois, dans deux tiers des cas, il est constaté une récupération à distance du traitement.

b-Carfilzomib :

Il est un inhibiteur du protéasome de deuxième génération .Il diffère de son prédécesseur par son action sélective sur l'activité chymotrypsin-like du protéasome, expliquant probablement la moindre survenue de neuropathie .Il est peu neurotoxique.

c-Ixazomib :

Il est un inhibiteur du protéasome de troisième génération, et le premier utilisé par voie orale. Sa bonne tolérance, en particulier sa faible incidence de neuropathies périphériques a conduit à l'associer au Lénalidomide et à la dexaméthasone .A noter toutefois la survenue de rash cutané peu étendus.

4. Radiothérapie :

Longtemps considérée comme simple adjuvant dans le traitement des douleurs, la radiothérapie est pourtant connue comme active sur les plasmocytes tumoraux. L'efficacité sur le plasmocytome solitaire en est une preuve [46].

CHAPITRE II

*Intensification et Autogreffe de cellules
souches hématopoïétiques*

I. Introduction :

Introduit au début des années 80, le recours à un support de cellules souches hématopoïétiques (CSH) s'est progressivement imposé dans un grand nombre d'hémopathies malignes. L'emploi des CSH en tant que source de greffon a constitué une étape décisive en permettant la réduction de la mortalité liée à la procédure, [47]. Dans le traitement des hémopathies malignes de façon générale, les CSH autologues pallient les effets délétères d'un traitement intensif sur le tissu hématopoïétique. Elles permettent ainsi la réalisation de thérapeutiques anti-tumorales assurant un 'effet-dose' efficace sur la tumeur en passant outre leurs effets myéloablatifs. Ces thérapeutiques intensives avec support de CSH permettent largement la prolongation de la survie du patient. Cette stratégie est considérée comme le gold standard du traitement de première ligne pour le MM chez les patients de moins de 65 ans. Elle a montré sa supériorité sur les chimiothérapies conventionnelles dans deux grandes études randomisées en termes de survie globale et de survie sans évènement [48].

. En Algérie, l'introduction de ce traitement existe depuis moins d'une décennie. Actuellement, l'ouest algérien dispose de trois centres opérationnels :

- Le service d'hématologie et de thérapie cellulaire de l'EHU '1er Novembre' Oran (depuis 2008) [49].
- Le service d'hématologie clinique du CAC Tlemcen (depuis 2018).
- Le service d'hématologie de l'hôpital militaire régional universitaire d'Oran (depuis 2018).

II. Intensification et autogreffe de cellules souches hématopoïétiques :

L'intensification thérapeutique suivie d'autogreffe de cellules souches hématopoïétiques est une option thérapeutique qui inclut une greffe autologue ou autogreffe après une chimiothérapie et/ou une radiothérapie de forte intensité. Dans ce type de greffe, le patient reçoit ses propres CSH.

A l'heure actuelle, les CSH utilisées pour les greffes autologues proviennent du sang périphérique. La durée de l'ensemble de ce traitement est d'environ 6 mois [50].

II.1. Patients éligibles (critères d'inclusion) :

Généralement, la greffe autologue est **pratiquée sur un patient qui peut recevoir un traitement de chimiothérapie et/ou de radiothérapie de forte intensité**. La plupart des études de phase III sur l'intensification-autogreffe ont fixé une limite d'âge de 65 ans pour l'inclusion des patients [51]. Les sujets jeunes atteints de MM sont donc souvent définis par un âge de 65 ans maximum. Cependant, cette limite arbitraire ne doit pas exclure systématiquement les patients plus âgés du traitement intensif, surtout s'ils gardent un excellent état général [52].

II.2. Procédure d'intensification-autogreffe:

C'est un processus complexe impliquant une approche et des ressources multidisciplinaires. Le prélèvement de ses cellules souches se fait au début afin de les protéger des effets néfastes de la chimiothérapie intensive. Par la suite, la greffe lui permettra de récupérer et de reconstruire son système sanguin et immunitaire.

Chez les patients « jeunes » et sans comorbidités graves, le schéma thérapeutique de référence correspond à la séquence suivante :

☼ **Réduction de la masse tumorale** : par une chimiothérapie d'induction qui a bénéficié de l'introduction des nouvelles molécules.

☼ **Mobilisation** : Le pool de cellules souches circulantes peut être augmenté de façon significative par une stimulation précédant l'aphérèse par l'administration d'un facteur de croissance d'hématopoïèse.

☼ **La cytaphérèse** : réalisée sur des séparateurs de cellules dont le rendement dépend du volume de sang traité, est initiée dès qu'un nombre suffisant de cellules souches circulantes est atteint. Ce seuil est actuellement défini par un nombre de cellules CD34+ circulantes d'au moins 20 CD34+/ μ L. Les échecs de mobilisation peuvent être dus à l'important cumul des traitements reçus par le malade avant le cycle de mobilisation [53]. Le Plérixafor est un nouvel agent récemment autorisé par l'Union

européenne en association avec le G-CSF chez les patients présentant un MM dont les cellules se mobilisent mal [54]. Il a été démontré que l'utilisation du Plérixafor en association avec le G-CSF améliorerait la collecte de cellules CD34+ chez les patients présentant un MM par rapport à l'utilisation du G-CSF seul [55].

✿ **L'intensification thérapeutique (le conditionnement) (ITS)** : Le traitement myéloablatif peut comporter une chimiothérapie seule ou une chimiothérapie associée à une radiothérapie [56]. La chimiothérapie standard actuellement recommandée est le Melphalan à la dose de 200mg/m² en intraveineux. Ce conditionnement a montré sa supériorité en termes de tolérance (hématologique et muqueuse) et de survie sans progression par rapport à l'association Melphalan à la dose de 140 mg/m² + irradiation corporelle totale [57]. Il a aussi prouvé sa supériorité par rapport au Melphalan à la dose de 100 mg/m² [58]. (Récemment, une étude de phase II, menée par l'IFM, aurait suggéré une supériorité de l'association Bortezomib (1g/m² X 4) + Melphalan 200 mg/m² par rapport au Melphalan seul en terme de qualité de réponse [59]. Le patient bénéficie souvent d'une cytoréduction de sa tumeur après cette phase de traitement. En raison de son intensité, les patients présentent une myéloablation, nécessitant l'administration des cellules prélevées précédemment comme thérapie de «sauvetage» [60].

✿ **L'autogreffe (ATG) -Injection des CSH-** : L'intégrité des cellules souches conservées est vérifiée avant l'administration d'une chimiothérapie à haute dose. La perfusion elle-même peut être effectuée dans un cadre ambulatoire ou en hospitalisation. Avant l'injection, le produit est rigoureusement inspecté et testé selon les mesures de contrôle de qualité, telles que la numération de cellules CD34+ et la présence de microbes. Le patient est préparé à la perfusion en recevant une pré-médication.). La durée réelle de l'injection peut varier selon le patient et le nombre de poches prélevés pendant la cytophérèse, mais s'étend généralement de 30 à 120 minutes [61].

La dose minimale de CD34+ est de 2×10^6 /kg et une dose optimale de 4 à 6×10^6 /kg du poids du receveur pour une autogreffe. Ces recommandations sont associées à de meilleurs résultats, avec une sortie d'aplasie plus rapide et une incidence moins importante d'infections ou d'accidents hémorragiques [62].

✿ **Consolidation et entretien :** Elle vise à consolider et entretenir l'impact du traitement de première ligne des sujets jeunes après autogreffe.

III. Protocole d'intensification au service d'hématologie de Tlemcen

Les procédures thérapeutiques utilisées au service d'hématologie du CLCC Tlemcen pour un patient présentant un myélome multiple dit éligible sont les suivantes :

III.1. Phase de pré intensification :

1. Chimiothérapie d'induction :

3 à 4 cycles par un protocole de chimiothérapie triplète associant généralement un inhibiteur de protéasomes, un imid ou cyclophosphamide et la corticothérapie dont l'objectif est de réduire au maximum la masse tumorale et avoir la meilleure réponse possible.

2. Evaluation d'induction :

Une évaluation est faite après la fin des cycles d'induction à la recherche d'une réponse. La réponse globale est caractérisée par quatre types de réponse : RCs, RC, VGPR et RP et ceci définit la chimio sensibilité. Cette chimio sensibilité permet d'instaurer le traitement intensif.

3. consentement éclairé :

Cette étape consiste à explication globale au patient et/ou aux parents des différentes étapes de l'intensification ainsi que les effets indésirables, les procédures de recueil des CSH et de l'autogreffe tout en insistant sur les mesures d'hygiène, l'isolement et l'interdiction des visites. Un formulaire doit être signé à la fin par le patient ou une tierce personne.

4. Consultation pré greffe :

La consultation pré greffe est réalisée après intervalle d'au moins un mois de l'évaluation. Le bilan comporte :

Bilan pré greffe :

- -Formule numération sanguine.
- -Biochimie : bilan hépatique , bilan rénal , bilan lipidique (cholestérol total , triglycérides) , ionogramme sanguin , acide urique , calcémie , électrophorèse des protéines plasmatiques , Immunofixation sanguine et urinaire .
- Bilan d'hémostase.
- Groupage sanguin.
- Sérologie virale.
- Radiologie pulmonaire
- Echocardiographie
- Explorations fonctionnelles respiratoires.
- Soins dentaires.

** Après vérification du bilan pré greffe, remise d'une l'ordonnance comportant :*

- Traitement prophylactique anti infectieux : (Ciprofon, Acyclovir, Fungizone)
- Calcium
- Aspégic
- +/- Orgamétril si femme non ménopausée

Mobilisation à J-6 :

A l'aide de facteurs de croissance (Granocyte ou Neupogen), on mobilise les cellules souches de la moelle osseuse vers la périphérie (sang). La dose est de 15µg/kg en sous cutanée ou en intra vasculaire.

Hospitalisation à J-3 :

Pour la mise en place du cathéter central de type tunnelisé et de siège sous claviculaire, qui recueillera les cellules souches hématopoïétiques, et instauration d'un traitement anticoagulant préventif.

Collecte et décompte de CSH : (Figure 19)

La collecte de cellules souches ou « greffon » se fait par cytométrie de flux, dans une poche, suivie d'un décompte de leurs nombres, avec les résultats suivants :

- Si greffon insuffisant : (< 2 millions /Kg de cellules CD 34+) : ajouter GCSF et programmer la deuxième collecte par cytophérèse 24 h après.
- Si greffon suffisant (≥ 2 millions de cellules souches) : isolement du patient en chambre stérile



Figure 19 : cytomètre en flux

III.2. Phase d'Intensification :

Chimiothérapie haute dose :

A JO : perfusion de Melphalan à une dose de 200 mg / m² dans 200 cc de SSI pendant 30 minutes (si fonction rénale correcte).

*Traitement prophylactique adjuvant :

1- *Nausées et vomissements* :

- Hydrocortisone à 100 mg en intra veineux.
- Zophren 8mg en injectable/jour.

2-*Ulcérations digestives* : Mopral 40mg.

3-*Chute de cheveux* : Cryothérapie.

4-Troubles digestifs (vomissements, diarrhées...) : Hydratation à 3l/jours pendant 03 jours puis 2 l/jour rajouté au Kcl et Nacl.

Réinjection de cellules souches autologues :

Après vérification de la viabilité de greffon, on l'injecte 24h après la chimiothérapie haute dose pendant 20 min à fort débit.

Surveillance :

Une surveillance stricte clinico-biologique est instauré gérer l'aplasie médullaire qui durera en moyenne 15 jours.

Transfusion par du sang irradié (CGR ou CPA) selon les besoins.

Antibiothérapie curative est instaurée s'il y a une neutropénie fébrile.

• **A J5 :**

- L'injection continue de Granocyte à la dose de 5ug /kg jusqu'à la sortie d'aplasie.
- La prise du greffon est définie par un taux de : PNN >500/mm³.

- La sortie d'aplasie est définie par : PNN $>1000/\text{mm}^3$ et un taux de Plaquettes $>20000/\text{mm}^3$ pendant 02 jours consécutifs avec indépendance transfusionnelles.
- **A la sortie d'aplasie** : le patient est mis sortant sous control d'hémogramme hebdomadaire jusqu'à J100.

Phase post intensification :

- **J60 :**

Programmer deux cures de consolidation, généralement avec le même protocole d'induction.

- **J100 :**

Evaluation générale de la maladie.

- **Entretien** : avec des IMIDS pendant +/- deux ans selon la tolérance des patients

PS : transfuser le patient avec du sang irradié jusqu'à 2 ans et antibioprophylaxie jusqu'à 1 an.

CHAPITRE III

Etude de cas

Fiche clinique :

Il s'agit de la patiente Mme F. Fatima Zohra, âgée de 42 ans, originaire et demeurant à Tlemcen, issue d'une fratrie de 07, mariée et mère de 04 enfants, sans profession, aux antécédents gynéco endocriniens de kyste ovarien et de goitre multi nodulaire, suivie au service d'hématologie depuis Mai 2020 pour la prise en charge d'un myélome multiple compliqué d'amylose cardiaque.

Le début des troubles remonte à 06 mois avant son hospitalisation, marqué par une perte de poids, puis une dyspnée d'effort associée à un œdème paroxystique (en Décembre 2019).

Une investigation a été effectuée, objectivement cliniquement des œdèmes des deux membres inférieurs et d'une hypotension artérielle modérée sur un syndrome hémorragique fait de métrorragies.

Les examens complémentaires cardiaques ont permis de suspecter une amylose cardiaque :

- Electrocardiogramme a montré un microvoltage des QRS associé à des troubles de la conduction à l'étage auriculo-ventriculaires (BAV)

Echocardiographie a objectivé une hypertrophie myocardique importante (retrouve un épaissement myocardique important avec une fraction d'éjection à 55%.

- IRM cardiaque a montré un rehaussement sous myocardique après injection de gadolinium en séquence T1 avec annulation du signal du myocarde sain

Un bilan enzymatique cardiaque était demandé objectivant des Pro PNB très augmentés (2559pg/ml) et des troponines normaux

Sur le plan hématologique et biologiquement, un hémogramme a été fait objectivant une anémie modérée sur un bilan inflammatoire (une vitesse de sédimentation et une CRP) revenant correcte (**Tableau 08**).

Tableau 08 : Bilan biologique standard

Bilan	Résultat
Hémogramme	Hémoglobine : 11.7g/dl Globules blancs : 6.300 éléments/mm ³ Plaquettes : 302.000 éléments /mm ³
Vitesse de sédimentation	8/15 mm
CRP	2.8mg/l

Devant ce contexte une exploration médullaire a été faite à savoir une ponction biopsie ostéo médullaire complété par une immunohistochimie qui a objectivé l'infiltration médullaire plasmocytaire monoclonale (**Voir tableau 09**).

Tableau 09 : Résultats de l'exploration médullaire

Exploration médullaire	Résultat
Myélogramme	Infiltration Plasmocytaire estimée à 07%
Biopsie ostéo médullaire	Plasmocytose à 20%
Immunohistochimie	CD138 + à chaînes légères λ

L'analyse des protéines sériques à objectivé une hypogammaglobulinémie sans mis en évidence un pic à base étroit sur un taux de protéines à 60g/l (**figure 20**).

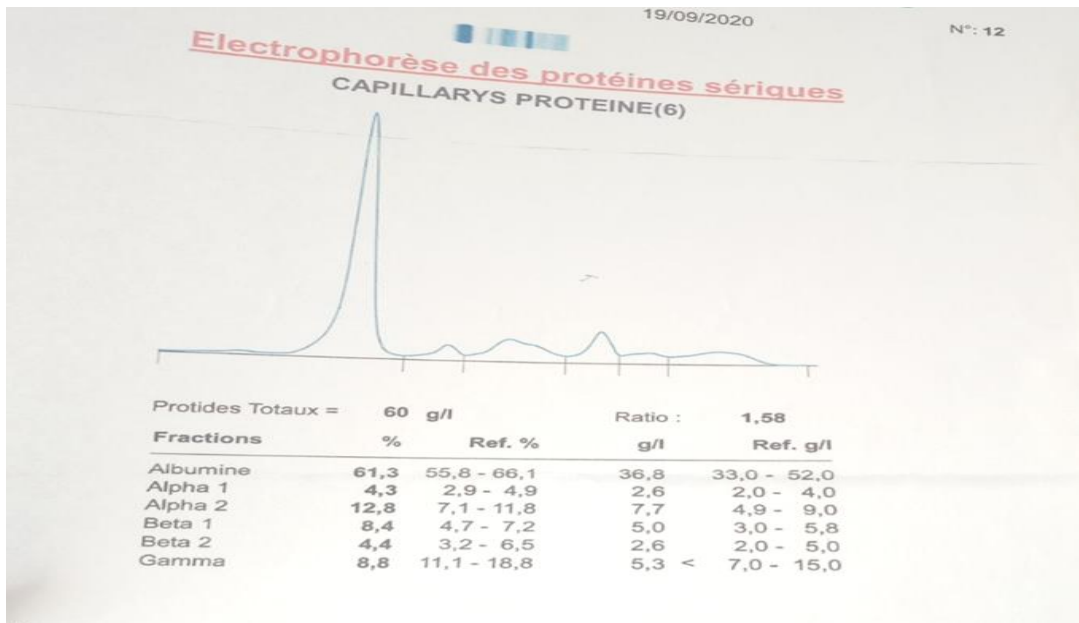


Figure 20 : Résultat de l'EPS au diagnostic

Dans les urines, la protéinurie des 24h et une recherche des chaînes légères libres par immunofixation ont montré une abondance protéique ainsi qu'une prédominance des chaînes Lambda (**Tableau 10**).

Tableau 10 : Résultats des bilans protidiques urinaires

Exploration	Résultat
Protéinurie des 24h :	1820mg/24h
IFP urinaire	Chaîne légère libre : <ul style="list-style-type: none"> • Kappa : 11.07mg/l • Lambda : 322.25mg/l

Dans le cadre du bilan d'amylose, une biopsie des glandes salivaires accessoires était réalisée avec une étude anatomopathologique mais non concluante.

Devant ce tableau le diagnostic de Myélome multiple était posé compliquée probablement d'une amylose AL.

Après avoir posé le diagnostic et dans le cadre du bilan de retentissement, une exploration radio biologique a été demandé qui est revenue correcte (**Tableau 11**).

Tableau 11 : Résultat des critères CRAB

Exploration	Résultat
<p>Bilan rénal</p> <p><i>Pas d'insuffisance rénale</i></p>	<p>Urée : 0.18g/l</p> <p>Créatinine : 8.9mg/</p> <p>DFG>60ml/min</p>
<p>Ionogramme sanguin</p> <p><i>Sans anomalie</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> • Ca²⁺ : 97 mg/l: • K⁺ : 4.09mol/l • :Na⁺ : 136.4mol/l
<p>Radiologie standard</p> <p><i>Absence d'atteinte osseuse</i></p>	<p>Grill costal, Bassin, Fémur, Humérus, Radius, Crane</p>

Sur le plan pronostic la patiente a été classée ISS I (microglobuline estimée à 2.65 mg/l et albumine : 35.7g/l). Il faut noter que la cytogénétique médullaire n'a pas était réaliser par défaut technique (Non disponibilité) et le taux de LDH était correcte.

Une fois le diagnostic positif posé et après concertation multidisciplinaire, une décision thérapeutique a été prise (en tenant compte de l'atteinte cardiaque) de lancer 04 cures de VCD (**Tableau 12**) après un bilan pré thérapeutique (**Tableau 13**) et de compléter par une intensification thérapeutique s'il y a une chimio sensibilité.

Tableau 12 : Protocole de la 1ere cure

Traitement	Posologie
Velcade	Injection 2,5 mg en sous cutanée (J1, J8, J15, J21)
Endoxan	Perfusion de 500 mg (J1, J8, J15)
Dexaméthasone	Prise per os: 40mg (J1, J8, J15, J21)
<i>Denosumab : injection la 1^{ere} cure</i>	
<i>Zophren : 01 ampoule en intra veineux</i>	

Tableau 13 : Bilans pré thérapeutiques

Exploration	Résultat
Bilan rénal	Urée : 0.18g/l
	Créatinine : 8.9mg/l
Ionogramme sanguin	Na+: 136 mmol/l
	K+: 4.09mmol/l
Bilan hépatique	TGO/TGP : 24/17 UI/l
	PAL /GGT : 249/58.81 UI /l
Bilan Glycémique	Glycémie à jeun : 0.91g/l
	HbA1c : 5.8%
Bilan d'hémostase	TP =100%
	TCA : 37sec /23 sec
Sérologie virale	HIV : négative
	HBS : négative
	HCV : négative

Groupe sanguin	O positif
-----------------------	-----------

▪ **Séances des cycles d'induction :**

- C1 faite le 10 / 05/ 2020
- C2 : 10/06/2020
- C3 : 08/07/2020
- C4 : 26/08/2020

Entre chaque cure, une surveillance clinico biologique a été effectuée jusqu'à la C4, qui une fois terminée le 23/09/2020, a laissé place à une évaluation post chimiothérapie.

Il s'agit d'une étape importante avant l'initiation à l'autogreffe. Dans notre cas, elle s'est conclue par une VGPR. En attendant la programmation de l'autogreffe de CSH, une 5^{ème} cure avec le même protocole a été ajoutée.

La patiente a développé une infection pulmonaire par le SarsCOV2 nécessitant un traitement en ambulatoire.

Notons qu'avant l'intensification, une preuve d'acceptation par consentement écrit et signé par la patiente (**Formulaire type en Annexe 1**). Après signature, la patiente a été admise le 16/12/2020 pour intensification.

Un bilan complet clinico biologique précédant la greffe a été établi le 17/12/2020, et a approuvé par sa normalité l'initiation de la procédure d'intensification (**Tableau 14,15 et 16**)

Tableau 14 : Evaluation clinique pré greffe

Evaluation	Symptomatologie
Etat général	Poids : 74kg TA : 100/60mmhg Apyrexie
Cutanéomuqueux	Présence d'un subictère et d'un œdème palpébral.
Hématologique	Absence de signe d'insuffisance sanguine.
ORL et buccodentaire	Absence de mucite et de pharyngite. Présence de 2 caries dentaires –selon le dentiste ne nécessitant pas de geste pour le moment.
Pleuropulmonaire	Une majoration des murmures vésiculaires à l'auscultation de la base droite.
Cardio vasculaire	B1B2 audibles, rythme sinusal, pouls perceptibles. Pas de signes de thrombose.
Abdomino pelvien	Abdomen souple. Absence d'hépatomégalie et de splénomégalie. Transit conservé.
Uro- génital	Pas de brûlures mictionnelles.

Tableau 15 : Evaluation biologique pré greffe

Evaluation biologique	Résultat
Hémogramme	Hémoglobine : 12.2g/dl VGM : 76fl Globules blancs : 3.85 éléments/mm ³ Plaquettes : 215.000 éléments/mm ³
Bilan d'hémostase	TP : 64.2% TCK: 31.5s/32.7s Fibrinogène : 4.5 g/L
Bilan rénal	Urée : 0.2g/l Créatinine : 0.7mg/l
Bilan thyroïdien	TSH:0.682μUI/ml T4 : 15.53pmol/l
Enzymes cardiaques	NT-PRO BNP: 2402pg/ml Troponine : 12.9Ng/l
Bilan Hépatique	TGO/TGP: 22.2/13.5 UI/l PAL : 330.66UI/l γGT : 83.77UI/L Bilirubine totale : 9.96mg/l Bilirubine directe : 3.3mg/l
Bilan lipidique	Cholesterol total: 2.23g/l Triglycérides 0.81g/l HDL/LDL : 0.51/1.56g/l
Ionogramme sanguin	Na ⁺ : 140mmol/l K ⁺ : 3.4mmol/l Calcémie : 94.64mg/l
Bilan biochimique	Albumine : 43.85g/dl Glycémie à jeun : 0.82g/dl
Sérologie Virale	HIV : négative HBS : négative HCV : négative Sérologie COVID : IgM négative IgG positive à 21.32
Protidémie des 24 h : 0.475g/24h	

Tableau 16 : Bilans complémentaires pré greffe

EFR	Normale
Echographie cervicale	Mise en évidence d'un goitre hétérogène multinodulaire avec un nodule de faible suspicion de malignité.
Cytoponction du nodule thyroïdien	Aspect cytopathologique d'un goitre nodulaire de nature dystrophique type colloïde classe 2 = bénin (système Bethesda 2008).
Scanner thoracique	Plusieurs Adénopathies médiastinales dont la plus volumineuse mesurant 14mm en latéro trachéal droit. Epanchement péricardique minime avec discret syndrome interstitiel au niveau des bases. Pas de lésions en verre dépoli. Régression de l'épanchement pleural droit. Régression des signes de la pneumonie SARS Covid.
Echocardiographie	<ul style="list-style-type: none">▪ Hypertrophie moyenne du ventricule gauche.▪ Pas de dilatation du ventricule gauche▪ Contractilité globale diminuée.▪ Troubles de la compliance.▪ Pressions de remplissage augmenté.▪ Insuffisance tricuspидienne grade II.▪ Pression artérielle systémique : 24mmhg.▪ Altération de la contractilité du VD.▪ Fraction d'éjection : 58%.

A J-5 de l'intensification, une mobilisation de CSH vers la périphérie a été faite par injection de Granocyte à une dose de 10ug /kg soit 03 injections/jr.

Deux jours après, une hospitalisation dans une chambre individuelle équipée d'un plasmair a été nécessaire pour la mise en place d'un cathéter central sous claviculaire afin de recueillir les cellules souches hématopoïétiques mobilisés (**Figure 21**).

Afin d'éviter les accidents thrombotiques, un traitement prophylactique par HBPM était instauré chez la patiente.

La collecte du greffon a été faite par cryométrie en flux puis conservation du greffon dans une banque du sang à 4°C, suivie d'un décompte des cellules souches par cytomètre en flux, dont le résultat était à $1.06 \times 10^6 / \text{kg}$.



Figure 21 : collecte de CSH

A J0, l'intensification par l'injection du Melphalan haute dose ($200 \text{mg}/\text{m}^2$) dans le but était de détruire les cellules plasmocytaires médullaires. Suivi par un sauvetage par la réinjection du greffon 24 heures après (**Figure 22**). Ceci est le principe même de la greffe.



Figure 22 : réinjection de CSH

La surveillance après la greffe a compris un examen clinique complet plusieurs fois par jour ainsi que des examens complémentaires y compris le FNS, la Biochimie et l'ionogramme sanguine. Tous ces données ont été recueillies et rassemblées dans l'annexe 2.

La patiente était mise sortant après 12 jours, un traitement de consolidation était programmé. Reste le traitement de maintenance à discuté.

Conclusion

L'intensification thérapeutique suivie d'une greffe de moelle osseuse est une arme thérapeutique non négligée dans les pathologies hématologiques.

Le myélome multiple reste une pathologie incurable malgré l'utilisation des nouvelles thérapeutiques.

Avec l'avènement de nombreuses thérapies ciblées contre le myélome multiple, la place de l'autogreffe de cellules souches hématopoïétique réservée aux patients de moins de 65 ans dit éligible, garde une place primordiale afin d'obtenir la réponse thérapeutique plus profonde et plus durable.

L'intensification et l'autogreffe nécessite une prise en charge bien organisée afin d'assurer un meilleur rendement.

.

Annexes

Annexe 1

Exemplaire de consentement du CLCC TLEMEN

Centre hospitalo-universitaire Tlemcen

Centre de lutte contre le cancer

Service hématologie

Consentement éclairé

N° .../20

Au cours de la consultation médicale du Et /ou l'hospitalisation en date du le docteurm'a indiqué que l'autogreffe de moelle osseuse était opportune.

1- Je reconnais avoir été informé de l'évolution de la maladie dont je souffre, des risques et des bénéfices de l'intervention chirurgicale et exploration.

2- Je reconnais avoir été informé que toute intervention chirurgicale et/ou exploration comportent un certain pourcentage de complication et de risques.

3- J'ai été prévenu que tout acte complémentaire peut être nécessaire au cours de l'intervention.

Faite le :.....

Mr, Mme :.....

Signature par empreinte digitale

Annexe 2

Fiche de Surveillance

Fiche de surveillance Jour post AG	Etat clinique	FNS				Biochimie + Ionogramme
		GB (mm ³)	PNN (mm ³)	Hb (g/dL)	Plaquettes	
J0 AG	TA 85/55	10,1	7,67	11,8	113000	
22/12/2020	T°C 36,2					
	Pas de signe de surcharge					
	Pas de syndrome anémique					
	Pas de syndrome hémorragique					
J01 AG	Bon état général	5,74	5,03	11,6	89000	K+ : 3,4mmol/l
23/12/2020	TA 80/60					Na+ : 146,1mmol/l
	Apyrétique					
	Pas de Syndrome. Hémorragique					
	Pas de Syndrome. Tumoral					
	Pas de Syndrome anémique ni infectieux					
	Leger œdème au niveau des malléoles					
à 21h	PCC ; TCNC ; TA 85/60 ; T°C 36,5					
	Mucite à l'examen de la bouche					
J02 AG	Bon état général	2000	1700	10	73000	Urée : 0,38g/l
24/12/2020	TA 90/60					Créatinémie : 10,7
	T°C 36,2					ASAT/ALAT : 27/15
	Pas de Syndrome infectieux, ni Tumoral					GGT, PAL : 89/293
	Pas de Syndrome Hémorragique					Calcémie 90mg/l

	Pas de Syndrome anémique					BI/BD : 16,6/5,3mg/l
	Leger œdème des 2 malléoles					
	1 épisode de vomissements					
J03 AG	Bon état général ; Apyrétique	700	500	10,6	73000	Na+ 136,6mmol/l
25/12/2020	TA 90/60mmHg					K+ 3,5mEq/l
	Saturation 98%					
	Pas de syndrome infectieux ni tumoral					
	Pas de syndrome hémorragique ni anémique					
	Pas de signe de surcharge					
J04 AG	Bon état général ; apyrétique	200/mm3	90/mm3	10,9	68000	Na+ : 144,2mmol/l
26/12/2020	TA 9/6,5					K+ : 3,8mmol/l
	Pas de Syndrome infectieux ni tumoral					
	Pas de syndrome hémorragique ni anémique					
J05 AG	Bon état général, T°C 36,3	0,14	0,03	10,2	56000	Urée : 0,28
27/12/2020	Pas de Syndrome Anémique ni Tumoral					Créatinémie : 10,7
	Pas de Syndrome Hémorragique					Na+ : 142mmol/l
	Pas de signe de surcharge					K+ : 3,86mmol/l
	Pas de Mucite					
	02episodes de diarrhées					
J06 AG	Bon état général	0,9		9,5	40000	
28/12/2020	TA80/60 T°C 36,3					
	Pas de Syndrome Infectieux ni Tumoral					
	Pas de Syndrome Hémorragique anémique					
	Pas de signes de surcharge					

	01 épisode de diarrhée					
	Pas de mucite					
	Une pharyngite à l'examen					
J07 AG	Bon état général	0,08		10,1	30000	Urée 0,28g/l
29/12/2020	TA 100/70 T°C 36,4					Créatininémie : 10,3
	Pas de Syndrome Hémorragique ni tumoral					Na+ : 139mmol/l
	Pas de Syndrome anémique ni infectieux					K+ : 4,52mmol/l
	04 épisodes de diarrhées					TGO/TGP : 22,3/12,5
	Pas de signes de surcharge					PAL/GGT : 300/143
	Pharyngite					BT/BD : 12,99/4,41
J08 AG	Bon état général	0,08		9,4	69000/l	
30/12/2020	TA 90/60 T°C 36,2					
	Pas de Syndrome Anémique ni Infectieux					
	Pas de Syndrome Hémorragique ni Tumoral					
	Pharyngite moins douloureuse					
	02 épisodes de Diarrhées					
J09 AG	Bon état général	200	10	9,6	62000	Na+ : 142,6mmol/l
31/12/2020	TA 80/60mmHg T°C 37					K+ : 4,2mmol/l
	Pas de Syndrome anémique ni Infectieux					
	Pas de Syndrome hémorragique ni Tumoral					
	Pharyngite ; Pas de Mucite					
	Notion de Douleur Osseuse dorso-cervical					
J10 AG	Etat général conservé ;	500	200	9,6	30000	
01/01/2021	TA 85/60 T°C 36,8					
	Sub ictère					

	Pas de Syndrome anémique ni Infectieux					
	Pas de Syndrome hémorragique ni Tumoral					
	Pas de signes de surcharge					
	Douleurs osseuses toujours présent					
	La patiente décrite une dysphagie aux solides et aux liquides					
	Plusieurs épisodes de diarrhées + nausées					
Conduite à tenir	Rajout du Flagyl injection 500 3xj					
	Pas de diarrhée ni vomissements ni nausées					
J11 AG	Bon état général PCC	1490	730	9,5	38000	
02/01/2021	TA 85/65 Apyrétique					
	Pas de Syndrome Hémorragique ni Tumoral					
	Pas de Syndrome Infectieux ni anémique					
	Pas de signes de surcharge					
	Notion de Dysphagie ; pas de Pharyngite					
J12 AG	Patiente mise sortantes	4,94	3140	10,4	41000	
03/01/2021						
Rendez-vous le 17/01/2021	Bon état général ; Apyrétique	3070	1490	10,3	124000	Na+ : 136mEq/l
	Pas de Syndrome Infectieux					K+ : 4,01mEq/l
	Pas de Syndrome Hémorragique					Urée : 0,1g/l
						Créatininémie : 10,2mg/l

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- [01] Kyle et al. 2003 ; Lindgren et al. 2006.
- [02] Greipp et al. 2005 ; Kyle et al. 2003 ; Lin et al 2004.
- [03] M.Saidi et col : 10ème congrès maghrébin d'hématologie mai 2013.
- [04] Landgren et al. 2011 ; Rollig et al, 2014 ; Greipp et al, 2005.
- [05] Feuillard et Raphael, 2000 ; Kuehl et Bergsagel, 2002 ; Barille-Nion et al, 2003.
- [06] Landgren et al. 2009.
- [07] Kyle et a. 2002.
- [08] Hallek et al. 1998.
- [09] Harousseau et al. 2009a.
- [10] Charlot – Lambrecht, J H Salmon, L Gagneux-Lemoussu, P Brochot, J P Eschard.
- Myélome multiple. Mise à jour de l'EMC Hématologie 2011.14-027-B-10.
- [11] [12] 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) :5412-7.
- [13]- Weiss BM, Abadie J, Verma P, Howard RS, Kuehl WM. A Monoclonal gammopathy precedes multiple myeloma in most patients .Blood 2009; 113(22) : 5418-22.
- [14]-Koepsell TD , Daling JR , Weiss NS , Taylor JW , Olshan AF , Lyon JL et al .Antigenic stimulation and the occurrence of multiple myeloma .Am J Epidemiology 1987 ; 126 : 1051-1062.
- [15]-Ludwig H, Mayr W. Genetic aspects of susceptibility to multiple myeloma .Blood 1982; 5: 1286-1291.

- [16] Charlot-Lambrecht, J.-H Salmon, L. Gagneux-Lemoussu, P. Brochot, J.-P Eschard. Appareil locomoteur : Myélome multiple. s.l. : EMC (Elsevier Masson), 2011. 14-027-B-10.
- [17] Kyle RA , Rajkumar SV , Criteria for diagnosis , staging , risk stratification and response assessment of multiple myeloma *Leukemia* 2009 ;23(1) :3-9.
- [18] Kyle RA , Therneau TM , Rajkumar SV , et al. A long-term study of prognosis in monoclonal gammopathy of undetermined significance .*Engl J Med* 2002 ;346 :564-9.
- [19] Hulin, 2007.
- [20] Terriou et al., 2006.
- [21] T Roussard X, Bauduer F, Lepoeier M. Myélome multiple: approches thérapeutiques actuelles. *Bulletin de Cancer*, 1992; 79: 231-242.
- [22] Gharton G. Treatment of multiple myeloma. *The Lancet*, (January 9) 1999; 353: 85-86.
- [23] [24] Brouet J.C. Traitement du myélome multiple. *La Revue du Praticien (Paris)*, 1993 ; 43 (3) : 321-325.
- [25] Westin J. Conventional chemotherapy in multiple myeloma. *Pathology Biology*, 1990; 47 (2): 169-171.
- [26] Brouet J.C. Traitement du myélome multiple. *La Revue du Praticien (Paris)*, 1993 ; 43 (3) : 321-325.
- Boccardo M, Avvisatig. Therapy of multiple myeloma. *Pathology Biology*, 1990; 38 (8): 829.
- [27] T Roussard X, Bauduer F, Lepoeier M. Myélome multiple: approches thérapeutiques actuelles. *Bulletin de Cancer*, 1992; 79: 231-242.
- Paule B ,Clerc D, Brion N. Glucocorticoïdes et myélome multiple *Annales de médecine Interne* ,1998 ;149(8) :502-507.
- [28] Morillon-Vie M.A, Petit E. Amylose ostéo-articulaire et dysglobulinémie : à propos de 2 cas. *La Revue de Médecine Interne*, 1997 ; 18 : 979-983.
- [29] Brouet J.C. Traitement du myélome multiple. *La Revue du Praticien (Paris)*, 1993 ; 43 (3) : 321-325.

[30] Harousseau J.L. Traitement intensif du myélome multiple. *Pathologie Biologie*, 1999 ; 47 (2) : 203-209.

[31] [32] Morzau P, Le Bonniec M, Harousseau J.L. Intensification thérapeutique par le Melphalan à haute dose dans le myélome. *Bulletin de Cancer*, 1999 ; 86 (3) : 283-288.

[33] Ravaud P, Fermand J.P Chimiothérapie à forte dose et greffe au cours du myélome multiple : espoirs et limites. *La Revue de Rhumatologie*, 1993 ; 60 (4) : 266-268.

[34] Ahrton G. Allogreffe de moelle dans le myélome multiple *Pathologie Biologie*, 1999 ; 47(2) : 188-191.

[35] Fermand J.P Place de l'autogreffe de cellules souches dans le traitement du myélome multiple. *Pathologie Biologie*, 1999 ; 47 (2) : 199-202.

[36] Ravaud P, Fermand J.P Chimiothérapie à forte dose et greffe au cours du myélome multiple : espoirs et limites. *La Revue de Rhumatologie*, 1993 ; 60 (4) : 266-268.

[37] Morzau P, Le Bonniec M, Harousseau J.L. Intensification thérapeutique par le Melphalan à haute dose dans le myélome. *Bulletin de Cancer*, 1999 ; 86 (3) : 283-288.

[38] Morzau P, Le Bonniec M, Harousseau J.L. Intensification thérapeutique par le Melphalan à haute dose dans le myélome. *Bulletin de Cancer*, 1999 ; 86 (3) : 283-288

Fermand J.P Place de l'autogreffe de cellules souches dans le traitement du myélome multiple. *Pathologie Biologie*, 1999 ; 47 (2) : 199-202.

[39] [40] Morzau P, Le Bonniec M, Harousseau J.L. Intensification thérapeutique par le Melphalan à haute dose dans le myélome. *Bulletin de Cancer*, 1999; 86 (3): 283-288

[41] [42] J.L. Harousseau, M. Attal, X. Leleu, J. Troncy, B. Pegourie and A.M. Stoppa et al., Bortezomib plus dexaméthasone as induction treatment prior to autologous stem cell transplantation in patients with newly diagnosed multiple myeloma: preliminary results of an IFM phase II study, *Haematologica* 91 (2006), pp. 1498– 1505.

[43] S. Jagannath, B.G. Durie, J. Wolf, E. Camacho, D. Irwin and J. Lutzky et al., Bortezomib therapy alone or in combination with dexaméthasone for previously untreated symptomatic myeloma, *Br. J. Haematol.* 129 (2005), pp. 776–783.

- [44] J. Alexandre, Les inhibiteurs du protéasome, *Rev. Med. Intern.* 26 (2005), pp. 812–815.
- [45] J. Adams, V.J. Palombella, E.A. Sausville, J. Johnson, A. Destree and D.D. Lazarus et al., Proteasome inhibitors: a novel class of potent and effective antitumor agents, *Cancer Res.* 59 (1999), pp. 2615–2622.
- [46] Mon conduit M. Les traitements du myélome multiple en 1992. *La Revue du Médecine Interne*, 1992 ; 13 (4) : 315-318.
- [47] Kessinger et al, 1998 ; Peault, 2000 ; Martin et Aulagner, 2009 ; Gratwohl, 2008.
- [48] Attal et al, 1996 ; Child et al, 2003 ; Koreth et al, 2007 ; Moreau et al, 2011a
- [49] Bentabak, 2015.
- [50] Harousseau et al, 2009b.
- [51] Attal et al, 1996 ; Child et al, 2003.
- [52] Cavo et al, 2011.
- [53] Laszlo et al, 2000.
- [54] Gerlach et al. 2001 ; Hatse et al, 2002 ; Broxmeyer et al, 2005 ; Fricker et al, 2006 ; Martin et al, 2006.
- [55] Devine et al, 2004; Flomenberg et al, 2005; Calandra et al, 2008.
- [56] Hooper et Santas, 1993 ; Walker et al, 1994 ; Kapustay, 1997.
- [57] Moreau et al, 2002.
- [58] Palumbo et al, 2010.
- [59] Roussel et al, 2010.
- [60] Buchsel et al, 1997.
- [61] Hooper et Santas, 1993 ; Walker et al, 1994 ; Kapustay, 1997, Buchsel et al, 1997
- [62] Weaver et al, 1995 ; Bensinger et al, 1995.

RESUME

Le myélome multiple « maladie de Kahler » est une hémopathie lymphoïde maligne appartenant aux anomalies plasmocytaires, d'étiologie inconnue, liée à une prolifération et à une accumulation tissulaire de cellules plasmocytaires malignes (Lymphocytes B). Actuellement, l'intensification thérapeutique avec autogreffe des cellules souches hématopoïétiques est l'un des traitements de référence, avec une supériorité en terme de réponse et de survie globale, en particulier si elle est précédée ou suivie d'une induction à base de thérapies ciblées comme les immunomodulateurs ou d'inhibiteurs de protéasomes.

Au niveau de CLCC Tlemcen la prise en charge optimale patients myélomateux dit éligible comporte une phase d'induction suivie d'une intensification avec autogreffe, d'un traitement de consolidation et d'un traitement d'entretien.

Notre étude a eu pour objectif d'observer l'intensification chez une patiente suivie au niveau de CLCC Tlemcen pour myélome multiple ainsi suivre la prise en charge de cette pathologie. Cela nous a amené à recueillir toutes les données relatives à une patiente atteinte du Myélome Multiple ayant bénéficiée de l'intensification thérapeutique avec autogreffe des cellules souches hématopoïétiques.

ABSTRACT

Kahler's disease multiple myeloma is a malignant lymphoid hemopathy belonging to plasma cell abnormalities of unknown etiology, linked to proliferation and tissue accumulation of malignant plasma cells (B lymphocytes). Currently, therapeutic intensification with autologous transplantation of hematopoietic stem cells is one of the reference treatments, with superiority in terms of response and overall survival, in particular if it is preceded or followed by induction based on targeted therapies. such as immunomodulators or proteasome inhibitors.

At the level of CLCC Tlemcen, optimal management of so-called eligible myeloma patients includes an induction phase followed by intensification with autologous transplantation, consolidation therapy and maintenance therapy.

Our study aimed to observe the intensification in a patient followed at the level of CLCC Tlemcen for multiple myeloma and to follow the management of this pathology. This led us to collect all the data relating to a patient with Multiple Myeloma who benefited from intensified therapy with autologous transplantation of hematopoietic stem cells.

نبذة مختصرة

الورم النقوي المتعدد "مرض كاهلر" هو اعتلال دم لمفاوي خبيث ينتمي إلى خلل في خلايا البلازما مجهول السبب ، مرتبط بتكاثر خلايا البلازما الخبيثة وتراكم الأنسجة (الخلايا الليمفاوية ب). في الوقت الحالي ، يعتبر التكثيف العلاجي بالزرع الذاتي للخلايا الجذعية المكونة للدم أحد العلاجات المرجعية ، مع التفوق من حيث الاستجابة والبقاء الكلي ، لا سيما إذا كان مسبقاً أو متبوعاً بالحث على أساس العلاجات المستهدفة مثل المثبطات المناعية أو مثبطات البروتوزوم.

على مستوى مركز السيطرة على الأمراض والوقاية منها في تلمسان ، تشمل الإدارة المثلى لما يسمى بمرضى الماييلوما المؤهلين مرحلة تحريض تليها تكثيف بالطعم الذاتي وعلاج التوحيد وعلاج الصيانة.

هدفت دراستنا إلى مراقبة التكثيف لدى المريض المتبع على مستوى CLCC Tlemcen للورم النخاعي المتعدد ومراقبة إدارة هذا المرض. قادنا ذلك إلى جمع جميع البيانات المتعلقة بمريض مصاب بالورم النخاعي المتعدد الذي استفاد من العلاج المكثف بالخلايا الجذعية المكونة للدم ذاتياً.