

TABLE DES MATIÈRES

	Pages
LISTE DES TABLEAUX	i
LISTE DES FIGURES	iii
LISTE DES ABRÉVIATIONS	vi
I-INTRODUCTION	1
II-PROBLÉMATIQUE	3
III- REVUE DE LA LITTÉRATURE	6
1-HISTORIQUE	7
2-ÉPIDÉMIOLOGIE	9
3-ÉTIOPATHOGÉNIE	10
4-PHYSIOPATHOLOGIE	11
4-1- Oncogenèse.....	11
4-2-Rôles des cytokines et de l'environnement médullaire	12
4-3- Conséquences de la prolifération plasmocytaire	12
4-4- Les conséquences de production d'une immunoglobuline anormale.....	15
5- DIAGNOSTIC POSITIF	19
5-1- Circonstances de découverte.....	19
5-2-Tableau clinique	20
5-3-Bilan biologique	21
5-4-Le bilan radiologique.....	28
5-5-LES CRITÈRES DIAGNOSTIQUES	33
6- DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL	36
7- LES FORMES CLINIQUES	38
7-1-Le Myélome asymptomatique	38
7-2-Le plasmocytome solitaire.....	38
7-3-La Leucémie à plasmocytes.....	40
7-4- Le POEMS Syndrome	41
7-5-Les formes selon l'immunoglobuline monoclonale	41
8-LES COMPLICATIONS	42
8-1- Les cytopénies	42
8-2- Les complications infectieuses	42

8-3- Les complications neurologiques	43
8-4- Les complications métaboliques.....	44
8-5- Les complications thromboemboliques	45
9 - LES FACTEURS PRONOSTICS	47
9-1- Les facteurs pronostics biologiques.....	47
9-2- Les facteurs pronostics cytogénétiques	48
10-PRISE EN CHARGE THÉRAPEUTIQUE	51
10-1- Objectif du Traitement	51
10-2- Modalité du Traitement	51
10-2-1-Traitement Symptomatique	51
10-2-1-1-Traitement de l'anémie	51
10-2-1-1-2-Les agents stimulants l'érythropoïétine (ASE) :.....	51
10-2-1-2- Traitement des complications osseuses.....	52
10-2-1-2-1-Les antalgiques	52
10-2-1-3- Traitement des infections	57
10-2-1-4- Traitement des complications métaboliques	58
10-2-1-5- Traitement des complications neurologiques.....	60
10-2-1-6- Prophylaxie et Traitement des thromboses dans le myélome multiple.....	61
10-2-2-Traitement spécifique	62
10-2-2-1- Les moyens thérapeutiques	62
10-2-2-1-1-La chimiothérapie conventionnelle	62
10-2-2-1-2-Les immunomodulateurs (Imids).....	63
10-2-2-1-3-Les inhibiteurs du protéasome	66
10-2-2-1-4-Les anticorps monoclonaux	68
10-2-2-1-5-La greffe de moelle.....	69
10-2-2-2- Indication	71
10-2-2-2-1-Le myélome asymptotique (Smoldering multiple myeloma SMM).....	71
10-2-2-2-3-Traitement de première ligne des patients non éligibles à une intensification thérapeutique	76
10-2-2-2-4-Traitement de rechute	78
11-ÉVALUATION DE LA RÉPONSE AU TRAITEMENT	86
12- SUIVI DE LA MALADIE	89
IV-PRÉSENTATION DE L'ÉTUDE	91
1-PATIENTS ET MÉTHODES	92

1-1-Objectifs.....	92
1-1-1-Objectif principal.....	92
1-1-2-Objectifs secondaires.....	92
1-2- La population d'étude.....	92
1-2-1-Critères d'inclusion.....	93
1-2-2-Critères d'exclusion.....	93
1-3-Méthodologie.....	93
1-3-1-Bilan diagnostic.....	93
1-3-2-Bilan pré-thérapeutique.....	95
1-3-3-Traitement symptomatique.....	96
1-3-4-Protocole de traitement.....	100
1-3-5-Bilan d'évaluation.....	106
1-3-6-Étude de la toxicité.....	108
1-3-7-Bilan de surveillance.....	108
1-3-8-Analyse statistique des données.....	109
2-RÉSULTATS	110
2-1-Caractéristiques de la population étudiée.....	110
2-2-Évaluation du traitement.....	121
2-3-Évaluation de la tolérance.....	140
3-DISCUSSION	144
3-1- Les caractéristiques descriptives des patients.....	144
3-2- Analyse des résultats.....	146
3-3- Analyse de la tolérance.....	155
V-CONCLUSION	156
VI-RÉFÉRENCES	158
VII-ANNEXES	189

LISTE DES TABLEAUX

TABLEAU	TITRE	PAGE
Tableau 1	Critères de diagnostic établis par le South West Oncology Group (SWOG)	34
Tableau 2	Critères diagnostic de l'IMWG (International Myeloma Working Group)	35
Tableau 3	Classification de la douleur selon l'OMS	96
Tableau 4	Les recommandations pour la prophylaxie de la thrombose Selon les facteurs de risque	99
Tableau 5	Traitement symptomatique de la neuropathie périphérique	100
Tableau 6	Présentation des drogues du protocole VTD	102
Tableau 7	Critères de réponse de l'IMWG	107
Tableau 8	Adaptation des doses de bortézomib, thalidomide et dexaméthasone	108
Tableau 9	Critères de rechute de l'IMWG	109
Tableau 10	Caractéristiques de la population étudiée	110
Tableau 11	Caractéristiques cliniques des patients au diagnostic	112
Tableau 12	Caractéristiques biologiques des patients au diagnostic	113
Tableau 13	Signes radiologiques au diagnostic	116
Tableau 14	Procédure de l'autogreffe	120

Tableau 15	Répartition des patients selon le statut aux dernières nouvelles (DDN)	123
Tableau 16	Répartition des patients selon la toxicité non hématologique de l'autogreffe	143
Tableau 17	Etudes randomisées comparant la chimiothérapie conventionnelle versus autogreffe.	146
Tableau 18	Etudes randomisées comparant le protocole VAD aux protocoles contenant un ou deux nouveaux agents (thalidomide – Velcade)	148
Tableau 19	Etudes randomisées comparant le protocole VTD aux protocoles VD et TD	149
Tableau 20	Etudes prospectives comparant le protocole VTD au protocole VCD en induction	150
Tableau 21	Comparaison des résultats de notre série avec d'autres essais randomisés en termes de réponse post induction	152
Tableau 22	Comparaison des résultats de notre série avec d'autres essais randomisés en termes de réponse post greffe	153
Tableau 23	Résultats des essais cliniques étudiant le protocole VTD-autogreffe	154
Tableau 24	Méta-analyse étudiée différents régimes d'inductions en pré-greffe	155

LISTE DES FIGURES

FIGURE	TITRE	PAGE
Figure 01	Le médecin Otto Kahler qui a décrit le myélome en 1889	7
Figure 02	Structure d'une immunoglobuline	16
Figure 03	Physiopathologie de l'atteinte rénale au cours du myélome	17
Figure 04	Hématies en rouleaux (Grossissement x 20)	22
Figure 05	Plasmocytes circulants avec des rouleaux érythrocytaires (Grossissement x 100)	22
Figure 06	Envahissement plasmocytaire médullaire (Grossissement x 40)	23
Figure 07	Plasmocytes à cytoplasme flammé avec des vacuoles intracytoplasmique (Grossissement x 100)	24
Figure 08	Plasmocytes à chromatine finement réticulée, présence de nucléoles (Grossissement x 100)	24
Figure 09	Plasmocytes à noyaux binucléés ou multi-nucléés (Grossissement x 100)	25
Figure 10	Biopsie ostéo-médullaire (MM) (Grossissement x 40)	25
Figure 11	Electrophorèse des protéines sérique montre un pic en γ – globulines	27
Figure 12	Lacunes multiples à "l'emporte-pièce" touchant la voûte crânienne	29
Figure 13	Lésions ostéolytiques de Myélome avec une fracture pathologique du tibia et du péroné	30
Figure 14	Lésions ostéolytiques touchant le crane avec des localisations plasmocytaires au niveau de cuir chevelu	31
Figure 15	IRM du rachis dorsolombaire montre de multiples lésions ostéolytiques vertébrales avec un tassement étagé des corps vertébraux.	32

Figure 16	IRM du rachis lombaire montre un plasmocytome au niveau du sacrum	40
Figure 17	La survie des patients âgés de moins de 65 ans en fonction de présence d'une del(17p) ou d'une t(4 ;14) et du taux de $\beta 2m$.	50
Figure 18	Ostéonécrose de la mâchoire	54
Figure 19	Fracture pathologique de l'extrémité supérieure du fémur traité par cimentoplastie + ostéosynthèse.	56
Figure 20	Relation entre la réponse et la survie	88
Figure 21	Evolution du MM sous traitement	90
Figure 22	Protocole de traitement	101
Figure 23	Répartition des patients selon l'âge	111
Figure 24	Répartition des patients selon le pic monoclonal	114
Figure 25	Répartition des patients selon La monoclonalité k/ λ	114
Figure 26	Répartition des patients selon le type du composant monoclonal	115
Figure 27	Répartition des patients selon La classification de Salmon et Durie	117
Figure 28	Répartition des patients selon la classification ISS	118
Figure 29	Répartition des patients selon le nombre des cures d'induction	119
Figure 30	Répartition des patients selon la réponse à la chimiothérapie d'induction selon l'IMWG	121
Figure 31	Répartition des patients selon le statut post greffe (J100)	122
Figure 32	Survie sans maladie (DFS) de tous les patients	124
Figure 33	Survie sans maladie (DFS) selon l'atteinte rénale	125
Figure 34	Survie sans maladie (DFS) selon le type du composant monoclonal	126

Figure 35	Survie sans maladie selon le score ISS	127
Figure 36	Survie sans progression (PFS) de tous les patients	128
Figure 37	Survie sans progression (PFS) autogreffe	129
Figure 38	Survie sans progression (PFS) selon l'atteinte rénale	130
Figure 39	Survie sans progression (PFS) selon le type du composant monoclonal	131
Figure 40	Survie sans progression (PFS) selon le score ISS	132
Figure 41	Survie globale (OS) de tous les patients	133
Figure 42	Survie globale (OS) autogreffe	134
Figure 43	Survie globale (OS) selon l'atteinte rénale	135
Figure 44	Survie globale (OS) selon le type du composant monoclonal	136
Figure 45	Survie globale (OS) selon le score ISS	137
Figure 46	Survie sans rechute à J100	138
Figure 47	Estimation du risque de rechute après J100 post greffe	139
Figure 48	Répartition des patients selon la tolérance du traitement d'induction	140
Figure 49	Répartition des patients selon la toxicité neurologique du traitement d'induction	141
Figure 50	Répartition des patients selon la toxicité hématologique de l'autogreffe	142
Figure 51	Chimiothérapie conventionnelle Versus autogreffe	147
Figure 52	Induction par les nouveaux agents versus autogreffe	147

LISTE DES ABRÉVIATIONS

- MM**: Myélome multiple.
- SMM**: Smoldering multiple myeloma.
- MGUS**: Monoclonal gammopathy of undetermined significance.
- IFM** : Intergroupe francophone du myélome.
- **β2m**: béta 2 microglobuline.
- FGFR3**: Fibroblast growth factor.
- IL 6**: Interleukine 6.
- IGF-1**: insulin growth factor 1.
- VEGF**: Vascular endothelial growth factor.
- MIP-1a**: Macrophage inhibitory protein-1 alpha.
- MMP**: Matrix métalloprotéinase.
- HGF**: Hepatocyte growth factor.
- M-CSF**: Macrophage colony stimulating factor.
- G-CSF**: Growth colony stimulating factor.
- VS** : Vitesse de sédimentation.
- CRP** : C-réactive protéine.
- PS** : Performans status.
- EPS** : Electrophorèse des protéines sérique.
- LDH**: Lactate déshydrogénase.
- FLH**: Free light chain.
- TDM**: Tomodensitométrie.
- IRM** : Imagerie par résonance magnétique.
- TEP** : Tomographie par émission de positons.
- SWOG**: South West Oncology Group.
- ECOG**: Eastern Cooperative Oncology Group.
- MVTE**: Maladie veineuse thromboembolique.
- ISS**: International Staging System.
- IMWG**: International Myeloma Working Group.
- EMG**: Electromyogramme.
- ASE** : Agents stimulants l'érythropoïèse.
- OMS** : Organisation mondiale de la santé.
- SRA** : système rénine angiotensine.
- IEC** : Inhibiteur de l'enzyme de conversion.

- AINS** : Anti-inflammatoire non stéroïdien.
- AVK** : Anti-vitamine K.
- HBPM** : Héparine de bas poids moléculaire.
- CSP** : Cellules souches périphériques.
- CSH** : Cellules souches hématopoïétiques.
- EBMT**: European Bone Marrow Transplantation Group.
- ASH**: American society of hematology.
- RC**: rémission complète.
- TBRP** : Très bonne réponse partielle.
- VGPR**: Very good partial response.
- RP**: Réponse partielle.
- OS**: Overall survival
- SG**: survie globale.
- EFS**: Event free survival.
- SSE**: survie sans évènement.
- PFS**: Progression free survival.
- SSP** : survie sans progression.
- TRM**: Mortalité liée à la transplantation.
- AMM**: Autorisation de mise sur le marché.
- APEX**: Etude assessment of proteasome inhibition for extending remission.
- VISTA**: Etude Velcade as standard therapy in multiple myeloma.
- IMIDS**: Immunomodulatory drugs.
- MRD**: Minimal residual disease.
- CRAB**: HyperCalcémie ,Renal insufficiency , Anemia and Bone lesions.
- DLP**: Pegylated liposomal doxorubicin.
- PCR**: Polymerase chain reaction.
- CMF**: Cytométrie en flux.
- Del** : Délétion.
- NGS** : Next Generation Sequencing.
- ASO-PCR**: Allele Specific Oligonucleotide PCR.
- IGH** : Chaîne lourde d'immunoglobulines.
- IGL**: Chaîne légère d'immunoglobulines.
- CGR** : culots de globules rouges.
- CPA** : culots d'aphérèse plaquettaire.

I-INTRODUCTION

Le myélome multiple (MM) ou maladie de Kahler est une hémopathie maligne, caractérisée par une prolifération plasmocytaire envahissant la moelle osseuse avec sécrétion d'une immunoglobuline monoclonale complète ou d'une chaîne légère dans le sang et/ou les urines.

Le tableau clinique est dominé par les manifestations osseuses avec un risque de fractures pathologiques et de compression médullaire.

Les connaissances physiopathologiques progressent actuellement, outre le rôle bien établi de l'interleukine 6 dans la croissance des cellules tumorales, on connaît mieux les rapports entre les plasmocytes tumoraux et leur environnement médullaire, les facteurs impliqués dans l'hyper résorption osseuse ostéoclastique responsable des lésions osseuses et les événements oncogéniques qui participent à la progression du myélome [1].

De nouveaux facteurs pronostics ont été identifiés notamment, le taux de la bêta 2 microglobuline ($\beta 2$ mg) et les anomalies cytogénétiques telles les translocations (4 ; 14), (14,16) et la délétion (17p).

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 [2] 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 [3].

Par ailleurs, l'adaptation de stratégie thérapeutique de type leucémie aigüe (induction suivie d'intensification avec autogreffe, suivie d'une phase de consolidation et d'une phase d'entretien), a permis également d'augmenter les taux de réponse et l'allongement des survies sans rechute et globale de la maladie.

Dans ce cadre précis, notre travail de thèse a pour but de valider dans la vraie vie et du point de vue prospectif, la prise en charge du MM chez les patients jeunes, en adoptant le même type de stratégie et en utilisant les nouveaux agents. Les résultats obtenus sont comparés aussi

bien sur le plan de l'efficacité (réponse), que celui de la tolérance (toxicité) et de la survie aux essais thérapeutiques randomisés et contrôlés.

II-PROBLÉMATIQUE

Pendant des décennies, le traitement du MM a fait appel aux agents alkylants (Melphalan, Cyclophosphamide), aux anthracyclines et à la corticothérapie [4]. Ce traitement dit conventionnel, a permis des taux de réponse aux environs de 50% et des réponses complètes rares (moins de 5%) [5].

À la fin des années 1990, l'intensification thérapeutique avec autogreffe des cellules souches hématopoïétiques (CSH) est devenue le traitement de référence chez les patients jeunes moins de 65 ans [2]. En effet, les essais thérapeutiques comparant la chimiothérapie conventionnelle à l'autogreffe ont montré la supériorité de cette dernière en termes de réponse et de survie globale (Tableau 17) (Figure 51) [6]. Par ailleurs, malgré l'apparition de nouvelles classes thérapeutiques ayant un mécanisme d'action différent de celui des substances cytotoxiques, telles que les inhibiteurs du protéasome (système enzymatique impliqué dans la dégradation des protéines intracellulaires indispensables à la survie cellulaire) [7-8], ou les immunomodulateurs (Imids) [9-10] qui ont une activité anti-angiogénique importante, l'intensification thérapeutique reste le traitement de référence chez les patients éligibles à l'autogreffe (Figure 52) [11], cependant l'utilisation de ces nouvelles drogues en pré-greffe et en post greffe a permis d'améliorer les résultats thérapeutiques [12-13].

À l'ère de ces nouvelles molécules, il est apparu aujourd'hui que l'obtention d'une réponse complète est un gage d'une meilleure survie globale [14]. À ce titre, le choix du meilleur schéma thérapeutique en induction fait encore débat et fait l'objet de nombreux essais cliniques. En effet, plusieurs régimes d'induction comportant ces nouveaux agents ont fait l'objet d'essais thérapeutiques et comparés au protocole standard de type VAD (vincristine-doxorubicine et dexaméthasone) tel que les protocoles : (annexe 1)

- VD (bortézomib-dexaméthasone) [15].
- VTD (bortézomib-thalidomide – dexaméthasone) [16].
- PAD (doxorubicine-bortézomib-dexaméthasone) [17].
- VCD (bortézomib-cyclophosphamide-dexaméthasone) [18].
- CTD (cyclophosphamide- thalidomide-dexaméthasone) [19].
- VRD (Bortezomib-lénalidomide - dexaméthasone) [20].

Ces différentes études ont montré une infériorité des résultats du protocole VAD en termes de taux de réponse (RC, VGPR, RP) et de survie (Tableau 18) [21-22-23-24].

Par ailleurs, les protocoles comportant plus de deux nouvelles drogues ont montré les plus forts taux de réponse globale et les meilleurs taux de survie [25].

Globalement, une combinaison à trois agents thérapeutiques différents, est souvent utilisée en induction, incluant un inhibiteur du protéasome, un immunomodulateur et la dexaméthasone, alternativement l'immunomodulateur peut être remplacé par le cyclophosphamide (VTD, le VCD et le VRD).

Dans ce cadre précis, plusieurs études ont montré la supériorité du VTD par rapport au VCD en induction avant l'autogreffe (Tableau 20) [26-27-28]. Actuellement le protocole de référence du sujet jeune éligible à l'autogreffe de CSH, comporte trois phases :

- une phase dite d'induction, portant sur l'utilisation d'un protocole thérapeutique associant un immunomodulateur, un inhibiteur du protéasome et un corticoïde, visant à réduire la masse tumorale.
- une phase d'intensification par une chimiothérapie à haute dose, et dont la toxicité hématologique est limitée par l'autogreffe des CSH.
- une phase de consolidation et d'entretien post greffe, visant à renforcer et maintenir la réponse obtenue.

Dans notre protocole thérapeutique d'étude, nous nous proposons d'améliorer nos résultats thérapeutiques en termes de réponses et de durée de survie globale par l'utilisation d'une combinaison thérapeutique de type VTD qui semble être une alternative très intéressante tant du point de vue efficacité (taux de réponse globale), que du point de vue économique (coût moins élevé que VRD) et ce dans le cadre d'une étude prospective non randomisée dans la vraie vie.

En Algérie et en particulier à Oran, l'existence d'un centre de greffe de moelle osseuse à l'EHU 1^{er} Novembre, et le lancement de l'autogreffe de CSH à l'hôpital militaire universitaire d'Oran, ont permis la faisabilité d'une prise en charge optimale des patients jeunes atteints de MM et chez lesquels, une induction suivie d'une intensification thérapeutique avec autogreffe

de CSH suivie d'un traitement de consolidation et d'un traitement d'entretien ont pu être développés [29].

L'objectif principal de notre étude est donc l'amélioration de la prise en charge, en termes de survie, des patients jeunes âgés de moins de 65 ans et atteints de MM, par un traitement optimal comportant les différentes séquences sus citées.

III- REVUE DE LA LITTÉRATURE

1-HISTORIQUE

Le premier patient atteint de MM décrit dans la littérature médicale est Mr Thomas Alexander McBean, diagnostiqué en 1845 par un médecin londonien le Dr William Macintyre.

L'anomalie urinaire qu'il découvrit fut complètement étudiée par le Dr Henry Bence Jones qui a constaté un sédiment urinaire capable de dissolution à chaud et de re-précipitation à froid. Il a publié ses résultats en 1848.

Le terme de multiple myeloma apparaît pour la première fois sous la plume du Dr Von Rustistky en 1873.

Le Dr **Otto Kahler** (Figure 1) a publié en 1889 une description clinique détaillée du myélome multiple qu'il dénomma « maladie de Kahler ».



Figure 1 : Le médecin tchèque Otto Kahler, né le 8 janvier 1849 à Prague, décédé à Vienne le 24 janvier 1893.

Le Dr **Alexanian** rapporte en 1969 [30] la combinaison melphalan-prednisone dans le cadre thérapeutique, qui était considérée comme le traitement de référence jusqu'à l'introduction du protocole VAD par Barlogie et Alexanian en 1984 [31].

La chimiothérapie conventionnelle restera le standard de traitement du myélome jusqu'à la publication des résultats de l'étude de l'intergroupe francophone du myélome (IFM) qui démontrera l'importance de l'intensification thérapeutique par le melphalan à forte dose avec réinjection des cellules souches autologues chez les patients les plus jeunes [2].

À partir des années 2000, plusieurs molécules ont démontré leurs efficacités (Thalidomide, Bortézomib, Lénalidomide) ouvrant une page d'une nouvelle thérapeutique dans le myélome [32].

2-ÉPIDÉMIOLOGIE

Le MM est la deuxième hémopathie maligne la plus répandue après le lymphome non hodgkinien [33]. Il représente environ 1% de tous les cancers et 10% de l'ensemble des hémopathies malignes [33].

L'âge moyen au diagnostic est d'environ 65 ans, avec une incidence augmentant rapidement avec l'âge [1].

L'incidence annuelle en Algérie est de 0,9 à 1,1/100.000 habitants/an avec une augmentation du nombre de cas des sujets jeunes moins de 65 ans [33-34].

La prévalence du MM chez les sujets moins de 65 ans en Algérie est de 64% [33].

Le MM est plus fréquent chez l'homme que chez la femme avec des incidences respectives de 5,3/100.000 h/an et de 3,5/100.000h/an [35].

Le sexe ratio moyen en Algérie est de 1,4 [33].

Aux USA, l'incidence annuelle est de 4,3/100.000h/an chez les hommes et 3,2 /100.000 h/an chez les femmes, avec 14.400 nouveaux cas/an [35].

En France, le MM est responsable de 2% de la mortalité par cancer, l'incidence annuelle est de 2,5/100.000/an avec 5445 nouveaux cas/an [36].

En Grande-Bretagne l'incidence annuelle est de 4/100.000h/an avec 2500 nouveaux cas annuellement [33].

De meilleures techniques diagnostiques et l'accroissement de l'espérance de vie de la population générale peuvent expliquer au moins en partie cette augmentation d'incidence au cours des dernières décennies.

3-ÉTIOPATHOGÉNIE

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 [36].

La place réelle des facteurs favorisants dans l'oncogenèse 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 du MM, le composant monoclonal peut être retrouvé plusieurs années avant le diagnostic du MM [37-38].

-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 [39].

-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 [40].

-Plusieurs études rapportent des cas familiaux de MM [41].

4-PHYSIOPATHOLOGIE

Les aspects physiopathologiques du MM sont actuellement mieux connus, en particulier l'oncogénèse, le rôle des cytokines, de l'environnement médullaire dans la survie, la prolifération des cellules myélomateuses, et la compréhension des mécanismes de l'ostéopathie.

4-1- Oncogénèse

L'existence d'anomalies cytogénétiques nombreuses et complexes, numériques et structurales, est une des caractéristiques du MM, et concourt sans doute à l'oncogénèse et à sa résistance au traitement [1-42].

Parmi ces anomalies, les translocations chromosomiques impliquant le locus des chaînes lourdes d'immunoglobulines (IgH), localisé sur le chromosome 14 (14q32) en particulier la translocation (4 ; 14) (p16 ; q32) (10 % des patients) avec surexpression du récepteur 3 pour le FGFR3 (fibroblastgrowth factor) et de MMSET qui constitue un facteur de mauvais pronostic [1-43].

Des anomalies de nombre peuvent occasionner la perte de gènes suppresseurs de tumeurs, comme c'est le cas dans une autre aberration chromosomique essentielle, la délétion totale ou partielle du chromosome 13 (-13/13q-). Certaines associations entre réarrangements 14q32 et anomalie -13/13q- sont également retrouvées. Ainsi, 85 % des patients avec une translocation t (4 ; 14) présentent une délétion du chromosome 13 et ces patients sont souvent d'isotype A, avec une β_2m sérique élevée. À l'inverse, les patients sans réarrangement 14q32 sont majoritairement sans 13/13q-, d'isotype G avec une β_2m basse [1-44].

D'autres altérations moléculaires ont été rapportées, telles des mutations (ras, p53), des méthylations de promoteur de gènes suppresseurs de tumeur (p15, p16) ou la phosphorylation d'un oncogène (STAT3). Des mutations activatrices dans les codons 12, 13 ou 61 des gènes K-ras et N-ras sont présentes chez 10 à 40 % des patients au diagnostic et 70 % des patients en rechute [1-45]. Elles sont associées à une forte masse tumorale, et constituent un facteur pronostique péjoratif de survie [1-46].

Les mutations portant sur le gène p53 sont retrouvées chez 2 à 20% des patients, et sont associées à la phase terminale de la maladie [1-47].

4-2-Rôles des cytokines et de l'environnement médullaire

Les interactions entre les cellules myéломateuses et l'environnement médullaire font intervenir le contact cellulaire, en particulier la fibronectine des cellules stromales, l'intégrine VLA-4 des cellules myéломateuses et des cytokines [1].

L'interleukine 6 (IL 6) tient un rôle essentiel dans la physiopathologie du MM. L'IL 6 est un facteur de croissance et de survie des plasmocytes malins, et sa production est augmentée chez les patients atteints de MM. Elle entraîne une activation de plusieurs voies de transduction, notamment JAK/STAT et Ras/MAPK [1-48].

L'IGF-1 (insulingrowth factor 1) constitue un autre facteur majeur de prolifération des cellules myéломateuses et les protège de l'apoptose induite par la dexaméthasone [1-49].

Le VEGF (vascularendothelialgrowth factor) est aussi sécrété par les cellules tumorales et stromales. Il participe à l'accroissement de l'angiogenèse au sein de la moelle osseuse et est un facteur de croissance et de migration des cellules myéломateuses [1-50].

Les cellules myéломateuses ont un tropisme important pour le compartiment médullaire, environnement indispensable au développement de la tumeur.

Les cellules stromales médullaires sont capables d'induire in vitro la maturation des précurseurs tumoraux. Les cellules malignes peuvent également stimuler la production d'IL 6 par les cellules stromales [1-51].

4-3- Conséquences de la prolifération plasmocytaire

La cinétique de croissance des plasmocytes tumoraux est généralement longue, avec un temps de dédoublement prolongé à la phase initiale, allant en s'accélégrant et devenant moins sensible aux traitements.

L'accumulation dans la moelle osseuse des cellules plasmocytaires est plus liée à un défaut d'apoptose qu'à une prolifération élevée, et implique l'expression des protéines anti apoptotiques de la famille Bcl-2, en particulier Mcl-1, facteur de survie essentiel des cellules myéломateuses [52].

4-3-1-Les lésions osseuses

Depuis la première description du myélome en 1844, la présence de la protéine anormale a été reliée aux atteintes osseuses. L'envahissement et la destruction de l'os sont des événements caractéristiques de cette pathologie.

A l'état physiologique, le couplage des fonctions des ostéoclastes et des ostéoblastes permet un remodelage osseux régulé. Les mécanismes responsables de ce découplage dans le myélome sont actuellement mieux connus.

L'ostéolyse est la conséquence d'une augmentation de l'activité de résorption ostéoclastique, dans la proximité des plasmocytes tumoraux, associée à une inhibition de la formation osseuse [53]. Le phénomène est précoce, absent dans les MGUS et présent dans les MM débutants, parfois plusieurs années avant les premiers symptômes [1-54-55].

Les mécanismes impliqués dans cette résorption osseuse n'ont été élucidés que récemment. La première avancée majeure a été l'observation au niveau des sites de résorption osseuse, d'un excès combiné de plasmocytes malins et d'ostéoclastes. La compréhension de ces mécanismes a évolué de l'observation que les cellules myélomateuses produisaient des facteurs activant l'ostéoclastogenèse, à la caractérisation de cytokines in situ telles que l'IL-1 β , l'IL-6 ou les complexes IL 6 /récepteur soluble IL 6, l'interleukine 11 ou les TNF α et β .

D'autres cytokines et protéases participent au phénomène de résorption osseuse, en particulier MIP-1 α (macrophage inhibitory protein-1 alpha) [56-57] et les matrixines (ou matrix métalloprotéinases, MMP[58], l'hepatocyte growth factor (HGF), le M-CSF (macrophage colony stimulating factor) et le VEGF sont tous impliqués dans la production et le recrutement des ostéoclastes, leurs différenciations, et une augmentation de leurs activités de résorption.

La découverte du système ostéoprotégérine (OPG)/RANK/RANKL (cette dernière molécule est aussi appelée TRANCE ou OPGL) est un progrès majeur dans la compréhension de l'ostéopathie du MM [59].

Au laboratoire, l'implication du système OPG/RANKL dans l'ostéolyse a été démontrée. La molécule RANKL, exprimée par les cellules pré-ostéoblastiques, se lie à son récepteur RANK présent sur les ostéoclastes, et cette liaison augmente fortement l'activité ostéoclastique.

Dans des systèmes de culture, les plasmocytes tumoraux induisent une augmentation de RANKL et une diminution de la production d'OPG par les préostéoblastes et les cellules stromales. Des contacts intercellulaires sont mis en jeu dans ces phénomènes, impliquant notamment l'intégrine VLA-4. Ce même déséquilibre du système OPG/RANKL est observé dans les cellules de l'environnement osseux, sur des biopsies ostéo-médullaires de patients atteints de MM [1-60].

4-3-2-L'Anémie

Les mécanismes physiopathologiques de l'anémie au cours du MM sont multiples : l'envahissement médullaire par les plasmocytes malins joue probablement un rôle direct, une inhibition spécifique de l'érythropoïèse par des cytokines du microenvironnement a été évoquée, l'insuffisance rénale peut être en cause avec un déficit de sécrétion de l'érythropoïétine et l'hémodilution peut aussi majorer l'anémie [61].

En 2002 ; Silvestris et al, décrit le mécanisme principal de l'altération de l'érythropoïèse dans le MM: le contact direct entre érythroblastes immatures et les plasmocytes tumoraux par l'intermédiaire des molécules Fas-L et Trail entraîne une cytotoxicité sur ces précurseurs érythrocytaires, une inhibition de leur maturation et une apoptose [62].

Un traitement efficace du myélome réduit la prolifération médullaire plasmocytaire et aide à la correction de l'anémie.

4-3-3-Les infections

Les mécanismes physiopathologiques des infections au cours du MM sont multiples :

Une leuco-neutropénie due à l'accumulation de plasmocytes malins dans la moelle osseuse et majorée par le traitement.

Le déficit des immunoglobulines polyclonales (hypogammaglobulinémie) qui obéit à différents mécanismes :

- Blocage de maturation des lymphocytes B.
- Présence de lymphocytes B suppresseurs.
- Coopération anormale entre lymphocytes T et B.

-Rôle inhibiteur des macrophages et des cytokines ; certaines données suggèrent que les macrophages activés sécrètent un facteur capable d'activer les cellules myélomateuses, mais aussi d'inhiber la production des immunoglobulines normales et les fonctions T normales [63-64].

4-3-4-Les localisations plasmocytaires

Les plasmocytes malins peuvent s'accumuler dans de nombreux tissus, soit au niveau des os ou des tissus mous, et peuvent entraîner des compressions, tant au niveau des nerfs périphériques que de la moelle épinière, ou même du parenchyme cérébral. Ces compressions sont le plus souvent des urgences médicales, nécessitant un traitement rapide par corticoïdes à haute dose et/ou radiothérapie, voire neurochirurgical.

4-3-5-L'hypercalcémie

Plusieurs mécanismes physiopathologiques peuvent expliquer la survenue de l'hypercalcémie ;

Le principal est l'hyper-ostéoclastose induite localement par les cellules myélomateuses, via une production des cytokines telle que RANKL, TNF, MIP-1 α , DKK1.

À un moindre degré, la baisse du débit de filtration glomérulaire et l'augmentation de la résorption tubulaire du calcium ainsi que la diminution de l'activité ostéoblastique.

4-4- Les conséquences de production d'une immunoglobuline anormale

La protéine monoclonale est une immunoglobuline ou un fragment d'immunoglobuline (Figure : 2). Plusieurs mutations des gènes impliqués dans la formation des immunoglobulines peuvent être observées. Les protéines monoclonales qui en résultent ont une séquence d'acides aminés et une structure anormale, avec une perte de la fonction anticorps de l'immunoglobuline. La protéine monoclonale produite en excès s'accumule dans le sang et/ou est excrétée dans les urines.

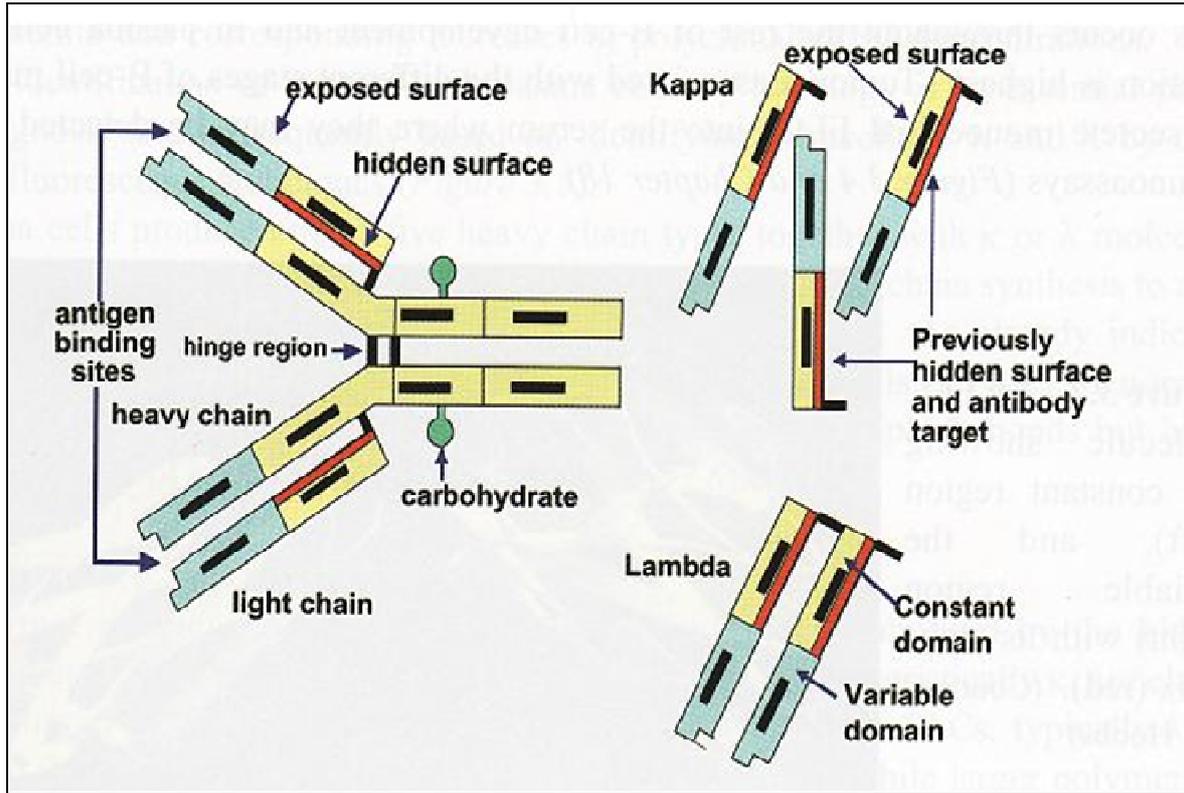


Figure 2 : Structure d'une immunoglobuline [65]

4-4-1-Les anomalies rénales

L'insuffisance rénale est une complication fréquente du myélome. Les protéines myéломateuses peuvent aggraver le rein par différents mécanismes, allant de l'atteinte tubulaire due à l'accumulation de grandes quantités de protéine anormale, aux effets liés aux dépôts amyloïdes, ou aux atteintes spécifiquement tubulaires liées au syndrome de Fanconi. Ce syndrome se caractérise par une fuite urinaire d'acides aminés et de phosphate pouvant contribuer à la maladie osseuse (Figure 3).

Dans plus des deux tiers des cas, l'insuffisance rénale est liée à la précipitation de cylindres formés par l'interaction des chaînes légères (CL) monoclonales dans la lumière du tubule distal avec la protéine de Tamm-Horsfall[66-67]. Les CL d'immunoglobulines librement filtrées par le glomérule, sont normalement réabsorbées dans le tubule proximal par un mécanisme d'endocytose médiée par le tandem de récepteurs cubiline-mégaline, puis dégradées dans le compartiment endo-lysosomal de la cellule tubulaire proximale [68-69].

Cette néphropathie s'observe dans la majorité des cas au cours de MM de forte masse tumorale, notamment à CL, responsable de la sécrétion de grandes quantités de CL par le clone plasmocytaire, dépassant alors les capacités de réabsorption tubulaire proximale.

La fonction rénale peut être encore aggravée par différentes conditions, telles l'hypercalcémie ou l'hyperuricémie, les infections, ou les effets médicamenteux toxiques liés à l'administration de certains antibiotiques néphrotoxiques, aux anti-inflammatoires non stéroïdiens, ou aux produits de contraste utilisés en radiologie.

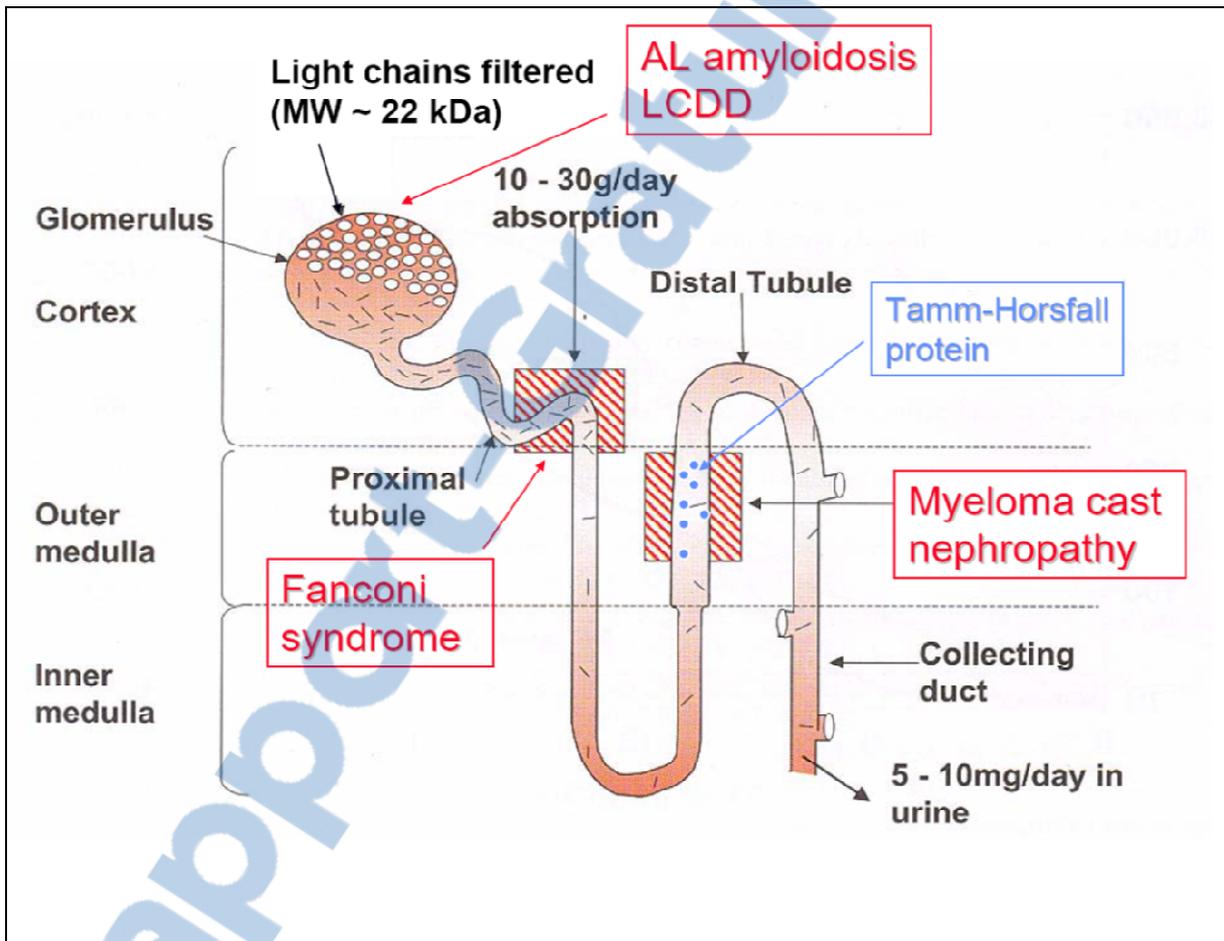


Figure 3 : Physiopathologie de l'atteinte rénale au cours du myélome

(D'après Xavier Leuleu [65])

4-4-2-Les neuropathies périphériques

Le tissu nerveux est fréquemment touché chez les patients atteints de myélome, soit par un effet anticorps direct des protéines monoclonales contre les structures nerveuses (par exemple anticorps anti-myéline), ou le dépôt de fibrilles amyloïdes le long des axes nerveux.

4-4-3-Hyperviscosité

Les molécules monoclonales anormales ont la capacité d'interagir entre elles et/ou avec d'autres tissus tels les parois vasculaires et d'autres composants sanguins. Ces interactions peuvent entraîner une réduction du flux sanguin, causant un syndrome d'hyperviscosité.

4-4-4-Les coagulopathies

Les protéines monoclonales anormales peuvent également interagir avec les facteurs de coagulation entraînant un risque accru d'hémorragies ou de thromboses.

4-4-5-L'amylose

Est une maladie dans laquelle les chaînes légères s'associent pour former une structure plissée, symétrique, capable de se déposer dans les tissus de l'organisme. Les chaînes légères correspondent aux précurseurs protéiques qui sont à l'origine du composant amyloïde en cause dans l'amylose AL [70].

5- DIAGNOSTIC POSITIF

5-1- Circonstances de découverte

-La douleur osseuse est un mode de révélation fréquent, typiquement persistante non calmée par les antalgiques usuels.

-Le diagnostic de myélome peut être posé chez un patient asymptomatique par le biais d'une électrophorèse des protéines sériques, pratiquée en routine ou lors d'une investigation d'une anémie, d'une vitesse de sédimentation (VS) accélérée ou d'une insuffisance rénale.

-Le myélome peut également être suspecté, lors d'un examen d'imagerie (radiographie, scanner, IRM), réalisé pour une autre affection suggérant des lésions ostéolytiques ou d'allure tumorale.

-Parfois, le myélome multiple est découvert devant des complications de type:

- Fractures pathologiques, ou un tassement vertébral.
- Compression médullaire ou radiculaire.
- Infections à répétition récurrentes ou persistantes.
- Tableau d'insuffisance rénale aigue.
- Signes d'hypercalcémie.
- Signes d'hyperviscosité sanguine (des troubles neurosensoriels).

-Plus rarement, le MM est évoqué devant les signes cliniques suggérant une amylose ; un syndrome du canal carpien, une neuropathie périphérique, un syndrome néphrotique ou une atteinte cardiaque.

5-2-Tableau clinique

5-2-1-Les Douleurs osseuses

Elles dominent le tableau clinique, souvent révélatrices, elles sont présentes au diagnostic chez 70 % des patients [71], et intéressent surtout le squelette axial (rachis, côtes, bassin). Elles nécessitent volontiers le recours aux antalgiques majeurs, et retiennent sur les capacités fonctionnelles des patients.

5-2-2- Les tuméfactions osseuses

Elles sont moins fréquentes, siègent au niveau des os plats (maxillaire inf.), du crâne, du gril costal. Caractères : molles, élastiques, parfois douloureuses.

5-2-3-Fractures pathologiques

Elles sont spontanées ou provoquées par un traumatisme minime touchant essentiellement les os longs, les côtes et le bassin.

5-2-4-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.

L'étude de P.Greipp montre que 19% des patients ont un performansstatus inférieur à 3 au diagnostic [72] (annexe 2).

5-2-5-Syndrome anémique

L'anémie est une manifestation clinique fréquente du myélome, pouvant être au premier plan et entraîner la consultation, elle est constante en phase avancée de la maladie. La présence d'une anémie au diagnostic est un des paramètres qui reflète la masse tumorale dans classification de Durie et Salmon.

5-2-6-Syndrome infectieux

Les infections sont l'une des causes majeures de morbidité et de mortalité, toute fièvre témoigne généralement d'un état infectieux. Il s'agit souvent des infections pulmonaires

favorisées par les fractures costales et les tassements vertébraux responsables d'une insuffisance respiratoire restrictive ou touchant le tractus urinaire, ces infections pouvant être septicémiques.

5-2-7-Syndrome hémorragique

Les hémorragies cutanéomuqueuses peuvent être observées, et sont favorisées par la thrombopénie, l'hyperviscosité ou une coagulopathie due à l'interaction entre la protéine monoclonale et les facteurs de coagulations.

5-2-8-Syndrome d'hyperviscosité

Il s'observe lorsque le taux du composant monoclonal est très élevé, les signes cliniques sont neurosensoriels ; céphalées, vertiges, hypoacousie, acouphènes, paresthésies, troubles visuels, confusion, obnubilation, coma ou hémorragiques de type épistaxis ou hémorragie au fond d'œil.

Il est important de signaler qu'il n'y a pas de syndrome tumoral palpable ; ni d'adénopathie et ni de splénomégalie.

5-3-Bilan biologique

5-3-1-Numération formule sanguine

Elle montre une anémie chez la moitié des patients. Il s'agit souvent d'une anémie normochrome normocytaire arégénérative, le taux d'hémoglobine se situe le plus souvent autour de 10 g/dl. L'étude de P.Greipp montre que 40% des patients ont un taux d'hémoglobine inférieur à 10 g/dl au diagnostic [72].

Il peut exister parfois une Leuco-neutropénie et une thrombopénie due à l'infiltration médullaire.

5-3-2- Frottis sanguin

Il montre la présence de,

- -hématies en rouleaux témoin d'une hyperprotidémie (Figure 4)
- -les plasmocytes circulants exceptionnels (Figure 5)

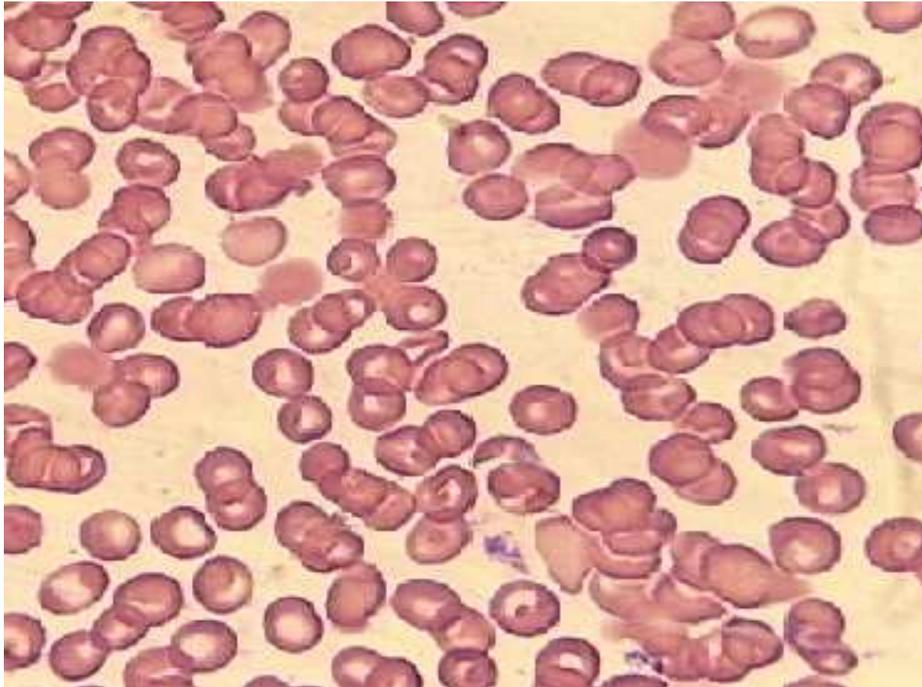
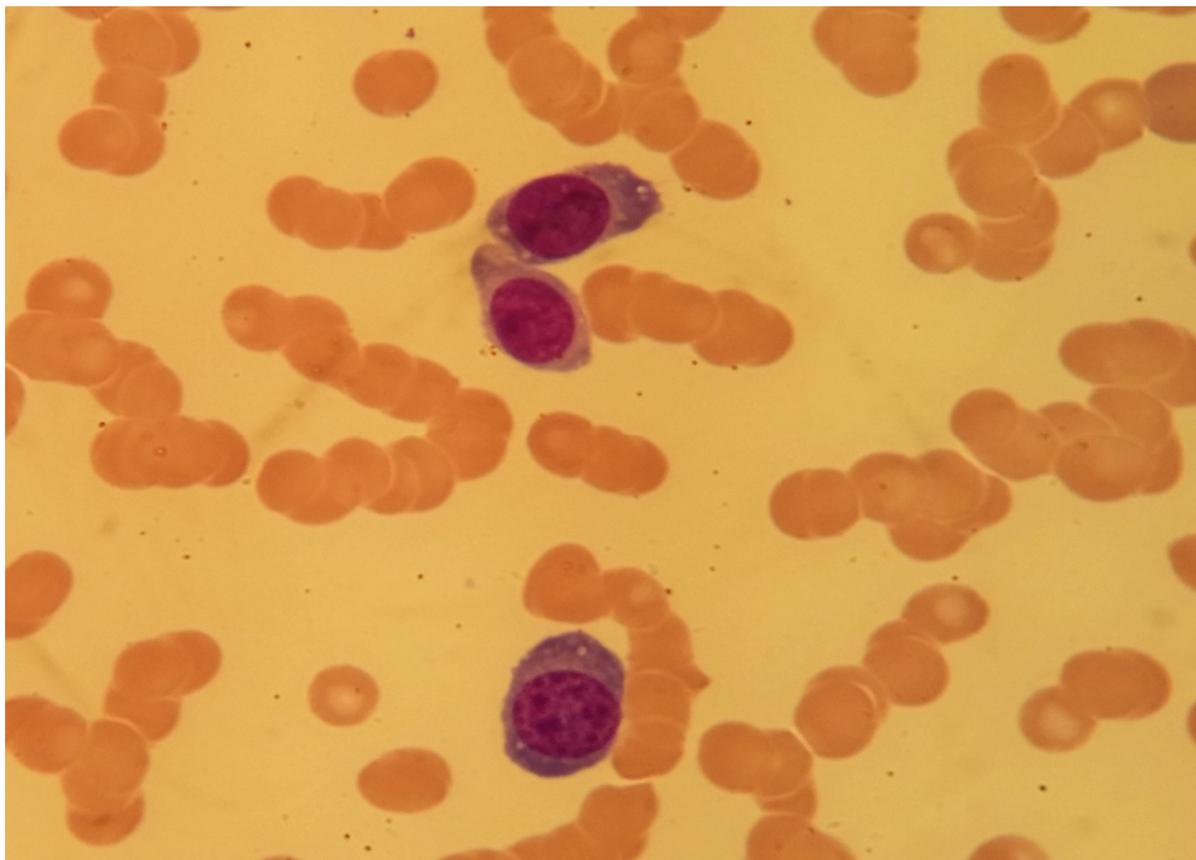


Figure 4 : Hématies en rouleaux (Grossissement x 20)



**Figure 5 : Plasmocytes circulants avec des rouleaux érythrocytaires
(Grossissement x 100)**

5-3-3-Médulogramme

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 6).

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

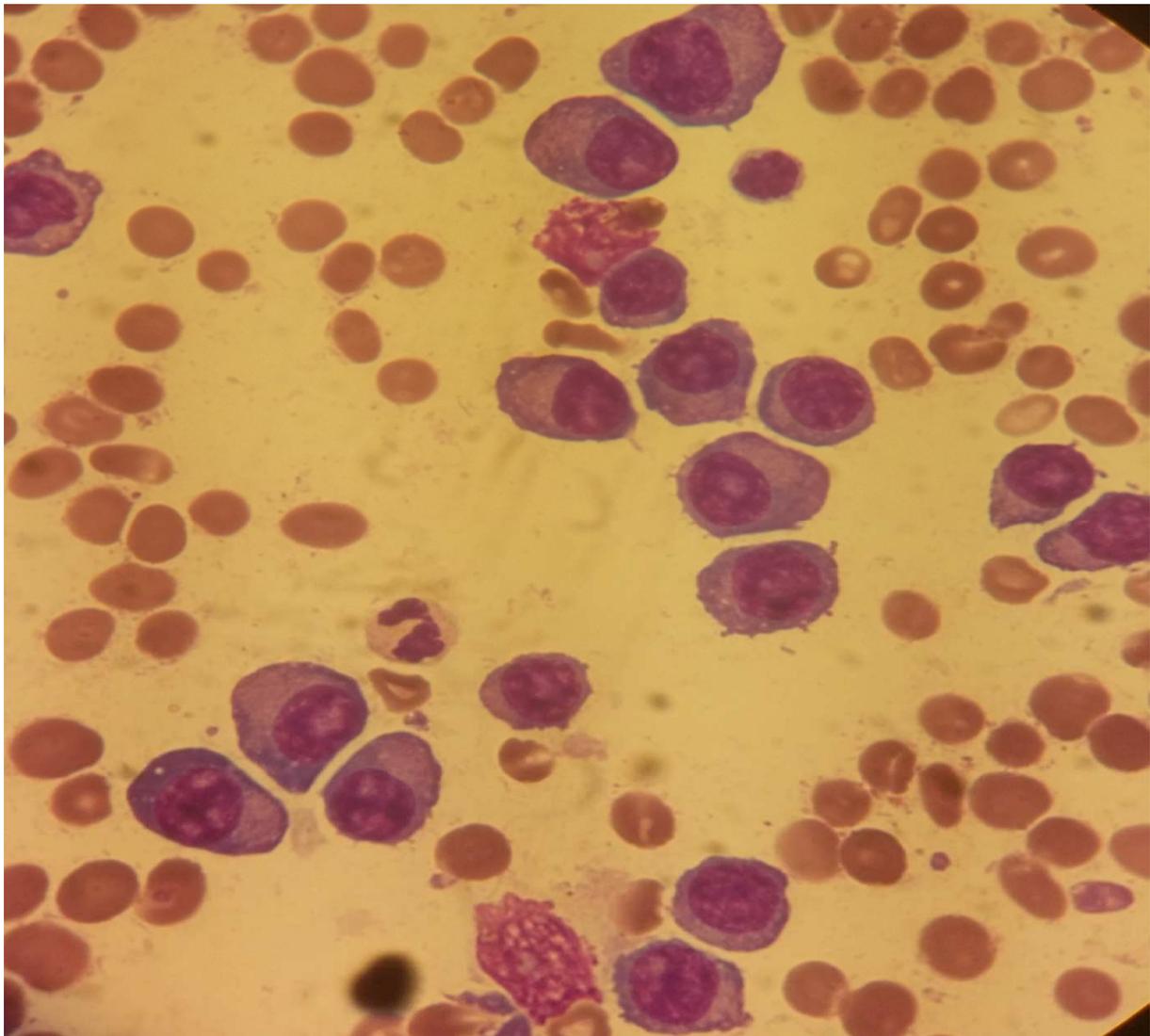
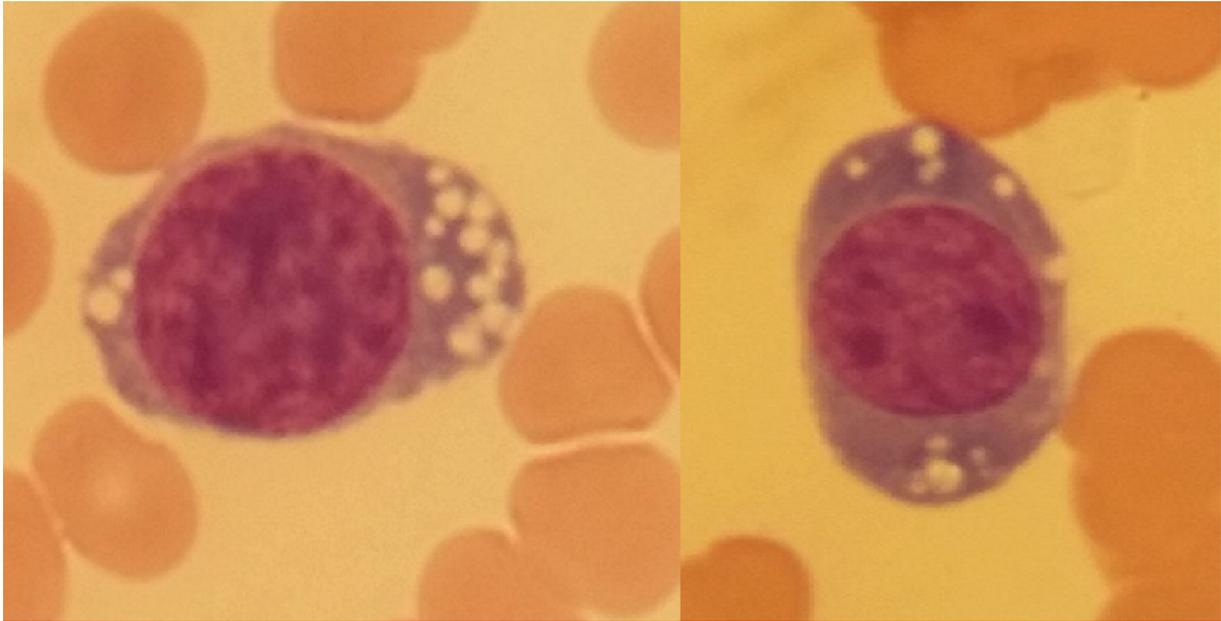


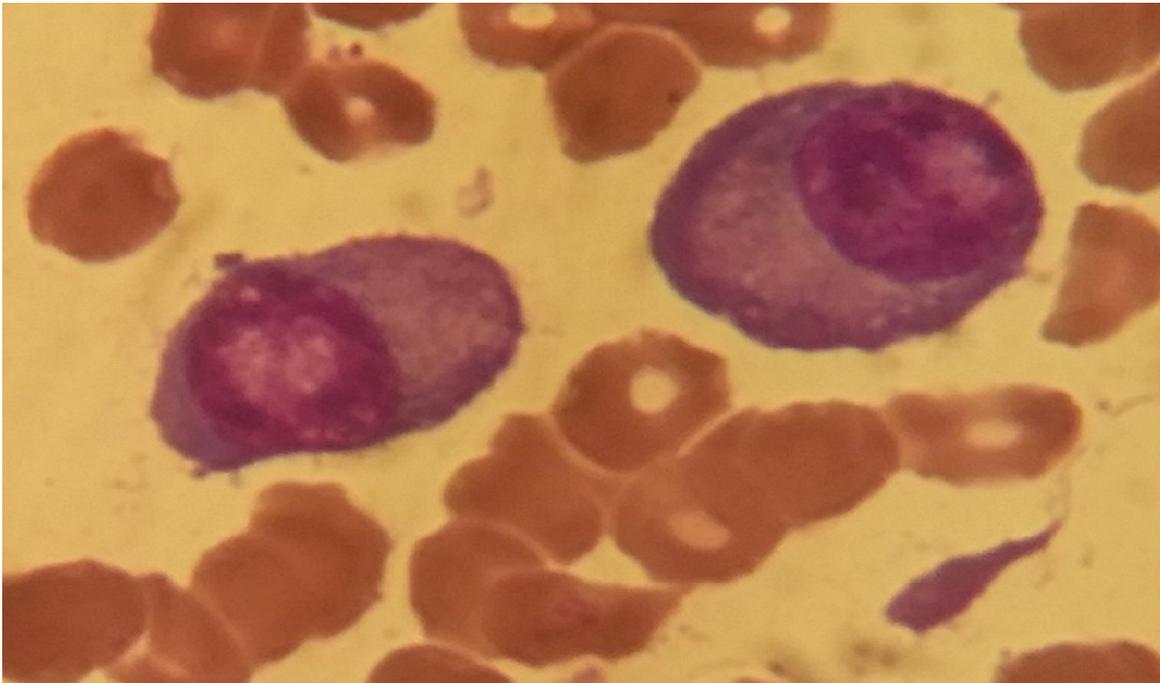
Figure 6 : envahissement plasmocytaire médullaire (Grossissement x 40)

Les anomalies cytoplasmiques : cytoplasme flammé, vacuoles (Figure : 7)



**Figure 7 : Plasmocytes à cytoplasme flammé avec des vacuoles intra-cytoplasmique
(Grossissement x 100)**

Les anomalies nucléaires : plasmocytes à contours nucléaires irréguliers, à chromatine finement réticulée, et présence de nucléoles (Figure : 8), à noyaux binucléés ou multi-nucléés (Figure : 9)



**Figure 8 : Plasmocytes à chromatine finement réticulée, présence de nucléoles
(Grossissement x 100)**

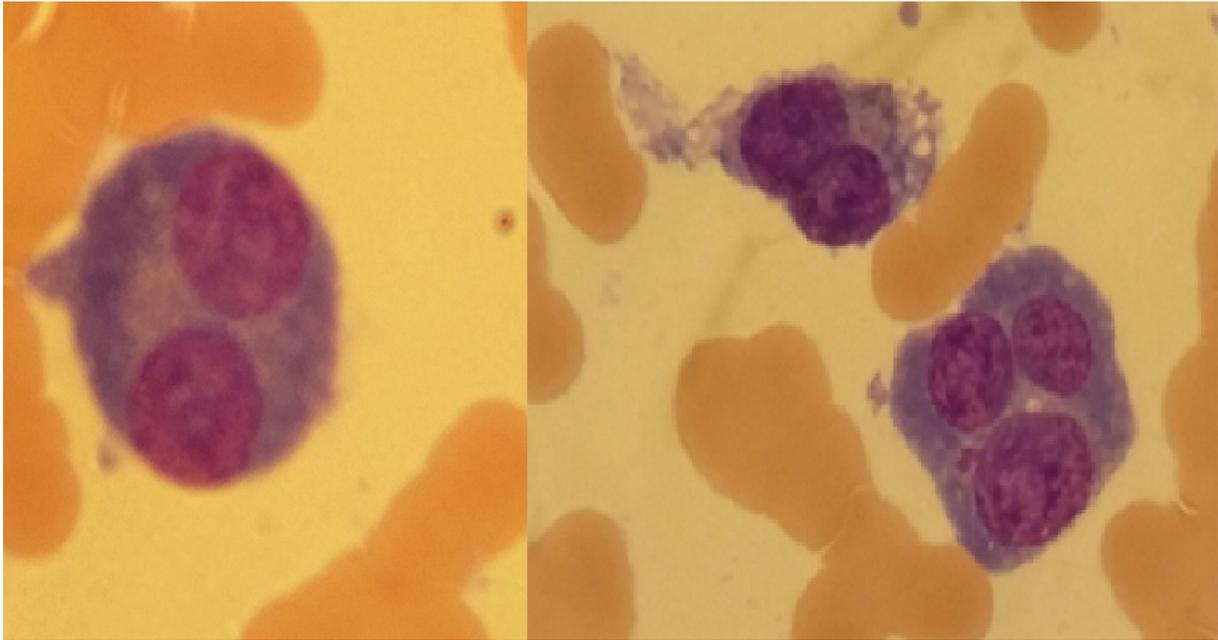


Figure 9 : Plasmocytes à noyaux binucléés ou multi-nucléés (Grossissement x 100)

5-3-4-Biopsie Ostéo-médullaire

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

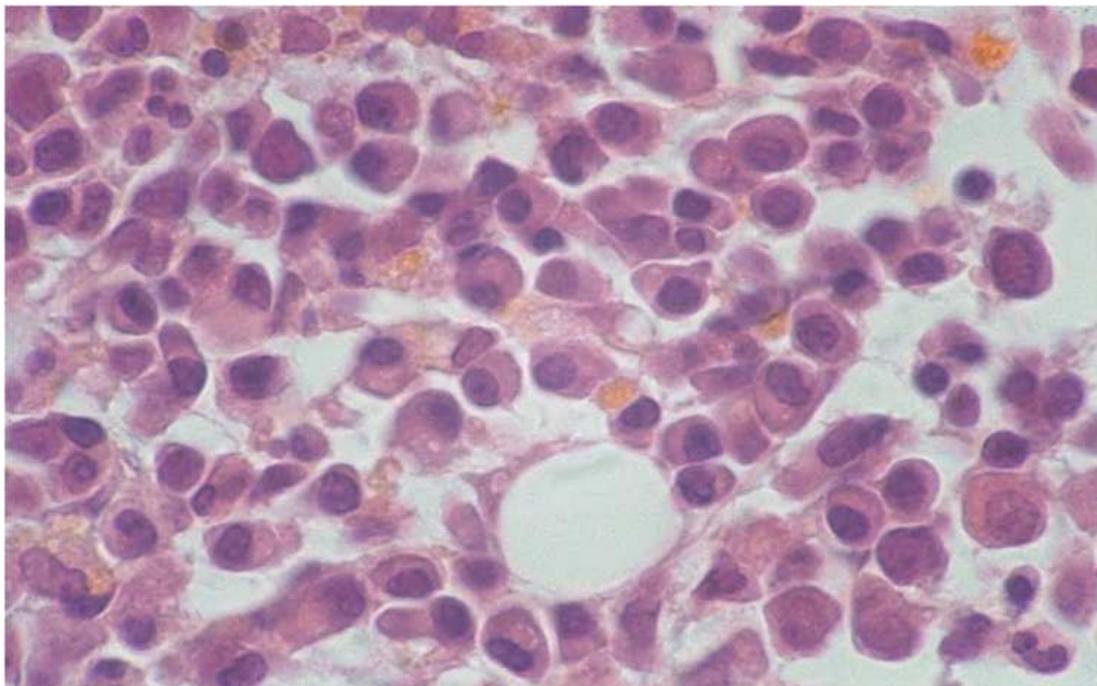


Figure 10 : Biopsie ostéo-médullaire (MM) (Grossissement x 40)

5-3-5-Le bilan protidique

- La vitesse de sédimentation globulaire (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, voire normale, dans les cas de MM à chaînes légères et non excrétaut.

-Une augmentation de la C-réactive protéine (CRP> 6 mg/l), reflète le taux sérique de l'IL6, qui joue un rôle physiopathologique majeur dans le MM.

-Une hyperprotidémie > 60 g/l, parfois pouvant dépasser 100 g/l.

-Une hypoalbuminémie < 35 g/l est fréquente, conséquence du syndrome inflammatoire et éventuellement de l'insuffisance rénale. C'est un facteur de mauvais pronostic.

-Electrophorèse des protéines sérique (EPS) :

Dans 80 % des cas, l'EPS mets en évidence un pic étroit correspondant à une protéine monoclonale de type IgG ou IgA migrant dans la zone des γ -globulines, des β -globulines, ou plus rarement des α_2 -globulines (Figure 11).

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. Rarement, l'absence de pic étroit sur l'EPS est en rapport avec un MM non excrétaut ou non sécrétaut.

Immunoélectrophorèse ou Immunofixation de 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 excrétaut ou non sécrétaut, biclonaux, IgD, IgM, IgE). Concernant les chaînes légères le type λ est deux fois plus fréquent que le type κ .

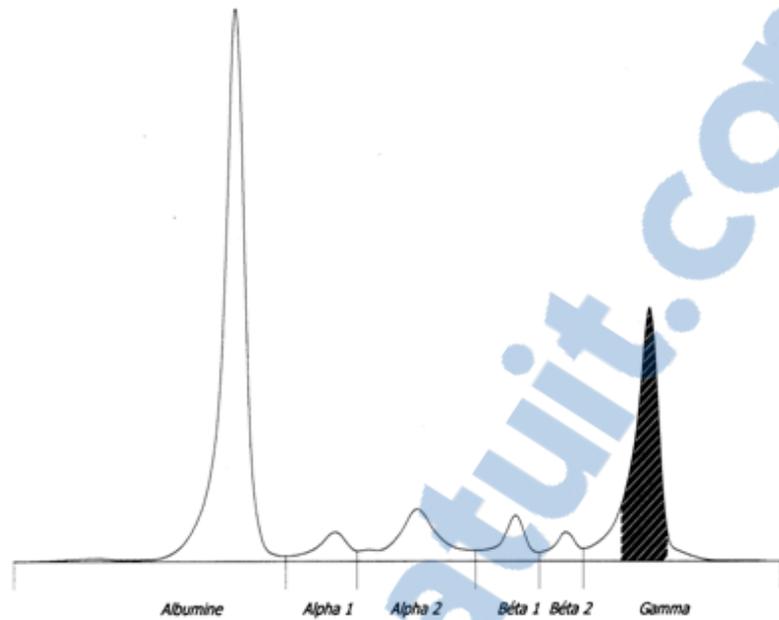


Figure 11 : Electrophorèse des protéines sérique montre un pic en γ -globulines

-Le dosage des immunoglobulines : immuno-néphélimétrie :

Le dosage pondéral des immunoglobulines montre une augmentation de l'immunoglobuline monoclonale et l'effondrement des autres classes d'immunoglobulines.

-Dosage des chaînes légères libres sériques :

Le dosage quantitatif des chaînes légères sériques et l'évaluation du rapport kappa sur lambda sont maintenant recommandés dans le bilan initial. Son intérêt est particulièrement évident dans les formes de MM à chaînes légères, et représente un des paramètres qui entrent dans l'évaluation de la réponse.

-Protéinurie de Bence Jones : ancienne technique de formation d'un précipité à 53°, dissolution à ébullition et réapparition à refroidissement, elle correspond à l'excrétion des chaînes légères.

-Electrophorèse et immunfixation des protides urinaires des 24h : à la recherche de chaîne légère +/- Immunoglobuline complète dans les urines.

5-3-6-Le bilan métabolique

-Le bilan phosphocalcique :

Une hypercalcémie > 100 mg/l ou 2,75 mmol/l est retrouvée chez 20 à 30 % des patients au diagnostic, conséquence de l'hyper-résorption osseuse.

-Le bilan rénal :

L'atteinte rénale est évaluée par le dosage de la créatinémie sérique et la clairance à la créatinine. Une créatinémie > 20 mg/l ou 175 µmol/l est présente chez 20% des patients au diagnostic.

-Ionogramme sanguin : à la recherche d'une hyperkaliémie en rapport avec l'insuffisance rénale ou une fausse hyponatrémie par hyperprotidémie.

-La 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 [73].

-Les lactates déshydrogénases (LDH) : marqueur d'agressivité, elles signent le caractère prolifératif du MM.

5-4-Le bilan radiologique

5-4-1-Radiographie standard

Le bilan radiologique standard doit être réalisé systématiquement lors du bilan initial, et dans le cadre de suivi du myélome indolent et en fonction de la clinique pour le myélome symptomatique [74]. Il comprend une radiographie du crâne de face et de profil, le gril costal, la totalité du rachis avec le bassin de face, les humérus et les fémurs de face.

Les lésions osseuses caractéristiques sont des lacunes multiples, arrondies ou ovalaires, à l'emporte-pièce, de taille variable, sans liseré ostéocondensant périphérique, bien visible, sur la voûte crânienne, l'os iliaque, et les os longs (humérus et fémur essentiellement) (Figure 12-13).

Dans d'autres cas, il peut s'agir d'une déminéralisation osseuse diffuse sans ostéolyse liée à l'infiltration médullaire diffuse et à l'activité ostéoclastique simulant une ostéoporose post-ménopausique. On peut observer des fractures pathologiques et des tassements vertébraux.

Le bilan radiologique montre chez, près de 80 % des patients, des lésions osseuses évidentes, affectant principalement le rachis dans 65 % des cas, les côtes dans 45 % des cas, le crâne dans 40 % des cas, les épaules dans 40 % des cas, le bassin dans 30 % des cas, et les os longs dans 25 % des cas [75].

Il est à remarquer par ailleurs, que chez 10 à 20 % des patients, on ne retrouve pas de lésions osseuses malgré un bilan radiologique complet [74].

Cela souligne les limites de la radiologie conventionnelle responsable d'une sous-estimation des lésions osseuses des patients au diagnostic.



Figure 12 : Lacunes multiples à "l'emporte-pièce" touchant la voûte crânienne



Figure 13 : Lésions ostéolytiques de Myélome avec une fracture pathologique du tibia et du péroné.

5-4-2-La Tomodensitométrie (TDM)

L'imagerie par scanner permet la détection de petites lésions ostéolytiques qui ne sont pas vues sur la radiographie standard, et permet de détecter une ostéolyse à un stade précoce, et d'apprécier l'instabilité et le risque fracturaire.

Par ailleurs, l'examen par TDM peut, de manière précise, déterminer l'étendue de lésions extra-osseuses de type plasmocytomes extra-médullaires (Figure 14) et permet entre autre, d'effectuer des biopsies à l'aiguille fine pour obtenir une preuve histologique de la nature de ces lésions.

L'examen TDM permet aussi une évaluation rapide en une seule fois de plusieurs lésions sans avoir à repositionner le patient, surtout s'il est impotent et souffre de douleurs.

La sensibilité de la TDM est supérieure à celle de la radiographie standard, car la TDM révèle plus de lésions, notamment dans des territoires mal visualisés, comme les épaules, les côtes ou le sternum.

La TDM est aussi une aide pour la planification d'une radiothérapie ou d'une intervention chirurgicale [36-76].

La TDM corps entier à de faibles doses est considérée actuellement comme l'imagerie de référence pour l'identification de lésions lytiques car elle a l'avantage d'être rapide, de délivrer une faible dose d'irradiation et d'avoir un coût faible comparativement aux autres techniques [77].



**Figure 14 : Lésions ostéolytiques touchant le crâne
avec des localisations plasmocytaires au niveau de cuir chevelu.**

5-4-3-Imagerie par résonance magnétique (IRM)

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. Elle précise mieux l'état du mur postérieur de la vertèbre, l'existence d'une épidurite et l'état du cordon médullaire. 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 (Figure 15).



Figure 15 : IRM du rachis dorsolumbaire montre de multiples lésions ostéolytiques vertébrales avec un tassement étagé des corps vertébraux.

5-4-4-Tomographie par émission de positons au 18-FDG couplée au scanner

(TEP-TDM)

L'imagerie par TEP-Scanner est très spécifique et sensible pour détecter l'infiltration myélomateuse focale ou diffuse et permet de distinguer le myélome actif du myélome indolent ainsi que les MGUS qui sont classiquement négatifs à la TEP-TDM [78].

Cet examen permet de mesurer la qualité de la réponse au traitement de manière beaucoup plus fine (la maladie résiduelle). Ainsi la négativité du signal en TEP permet de prédire une survie sans progression et une survie globale meilleure pour les patients qui étaient en excellente réponse [79-80].

En revanche la persistance des lésions hyper métaboliques pourrait signifier une rechute précoce ou une résistance au traitement et permettrait de modifier la thérapeutique [81].

La TEP-TDM semble être un outil diagnostique performant dans le classement des plasmocytomes et permettrait de détecter des lésions infra-cliniques ignorées par les autres techniques d'imagerie [82].

5-5-LES CRITÈRES DIAGNOSTIQUES

Les premiers critères diagnostiques utilisés sont les critères du South West Oncology Group (SWOG) [83]. Selon ces critères, ont été pris en compte, la présence d'un plasmocytome à l'histologie ou le pourcentage de plasmocytes médullaires, le taux du composant monoclonal sérique ou urinaire et la présence des lésions ostéolytiques (Tableau 1).

Les critères majeurs	Les critères mineurs
<p>1-Plasmocytome sur biopsie tissulaire</p> <p>2-Infiltration plasmocytaire monoclonale > 30 %</p> <p>3-Présence d'une Ig monoclonale sérique (IgG > 35 g/L; IgA > 20 g/L) et/ou urinaire (chaîne légères libres et urinaires responsables d'une protéinurie de Bence Jones > 1 g/24 h en l'absence d'amylose).</p>	<p>a-Plasmocytose médullaire comprise entre 10 et 30 %.</p> <p>b-Pic monoclonal (IgG < 35 g/L; IgA < 20 g/L) et/ou protéinurie de Bence Jones < 1 g/24 h)</p> <p>c-Lésions osseuses lytiques.</p> <p>d-Diminution des Ig polyclonales inférieure à 50 % des intervalles de référence : IgM < 0,5 g/l , IgA < 1g/l , IgG < 6g/l.</p>

Tableau 1 : Les critères de diagnostic établis par le South West Oncology Group (SWOG) [83]

Le diagnostic de myélome sera retenu si au moins un critère majeur et un critère mineur ou trois critères mineurs dont au moins a + b sont présents.

-L'IMWG [84] a permis de définir le myélome symptomatique, le myélome indolent (Smoldering multiple myeloma) et le MGUS (monoclonal gammopathy of undetermined significance) (Tableau 2).

-Les critères diagnostic de l'IMWG ont été actualisés en 2014 [85], avec l'ajout de trois critères de malignité permettant de proposer un traitement précoce avant l'apparition des signes CRAB (hyperCalcémie, Renalinsufficiency, Anemia and Bonelesions) qui sont :

- .une plasmocytose médullaire $\geq 60\%$
- .un rapport kappa/Lambda ≥ 100 .
- .au moins deux lésions focales osseuses à l'IRM.

Nom	Définition
le myélome symptomatique	<p>*Présence d'une immunoglobuline monoclonale sérique ou urinaire (sauf dans le cas d'un myélome multiple non sécrétant)</p> <p>*Et Plasmocytose médullaires $\geq 10\%$.</p> <p>*Et la présence d'une atteinte des organes cibles imputable à la prolifération plasmocytaire, définie par la présence d'au moins un critère CRAB :</p> <ul style="list-style-type: none"> -Hypercalcémie ≥ 115 mg/L. -Insuffisance rénale : créatininémie > 173 μmol/L. -Anémie normochrome, normocytaire, avec hémoglobine < 10 g/dL ou > 2 g/dL en dessous de la normale inférieure. -Lésions osseuses ostéolytiques, ostéopénie sévère ou fractures pathologiques
le myélome indolent (Smoldering multiple myeloma)	<p>*Présence d'une protéine monoclonale sérique (IgG ou IgA) ≥ 30 g/L</p> <p>*Et/ou plasmocytose médullaires $\geq 10\%$.</p> <p>*Absence d'atteinte des organes cibles imputable à la prolifération plasmocytaire, définie par l'absence de critères CRAB</p>
Monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS)	<p>* Présence d'une protéine monoclonale sérique < 30 g/L</p> <p>*Et une plasmocytose médullaires $< 10\%$</p> <p>*Absence d'atteinte des organes cibles imputable à la prolifération plasmocytaire, définie par l'absence de critères CRAB</p>

Tableau 2 : les critères diagnostic de l'IMWG (International Myeloma Working Group) [84]

6- DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL

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 des manifestations clinico-biologiques qui sont regroupées sous le terme CRAB (hyperCalcémie ,Renalinsufficiency , Anemia and Bonelesions) [86]. 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 asymptotique. Dans la MGUS le pic monoclonal est inférieur à 30 g/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 [87]. Il est recommandé de surveiller régulièrement ces patients selon l'IMWG [88].

Les facteurs de risque de progression d'une MGUS vers un myélome multiple ont été détaillés par le groupe de la Mayo Clinic [88-89-90] et sont principalement représentés par le taux de la protéine monoclonale, le type d'immunoglobuline et le ratio des chaînes légères libres sériques. Ainsi, les patients qui cumulent un ratio de chaînes légères libres sériques anormal, une immunoglobuline de type non G et un taux d'immunoglobuline supérieur ou égal à 15 g/l ont un risque de progression vers un myélome de 58 % à 20 ans (MGUS dite à haut risque) comparé à un risque de 5 % seulement quand aucun de ces facteurs de risque n'est présent.

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

3-La maladie de Waldenström : 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 [91].

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.

7- LES FORMES CLINIQUES

7-1-Le Myélome asymptomatique

Le myélome indolent représente 10 à 15 % des myélomes [92] et se caractérise par un pic monoclonal supérieur à 30 g/l et une plasmocytose médullaire supérieur à 10 % sans aucun signe CRAB.

Le taux de transformation en myélome multiple symptomatique est de 10 % par an les cinq premières années, 3% par an les cinq années suivantes, puis 1% et 2% par an la décennie suivante [36-88].

Les modalités de surveillance selon l'IMWG consistent à répéter le bilan trois mois après le diagnostic puis tous les 4 à 6 mois pendant 1an, puis tous les 6 mois à 1 an en cas de stabilité [88].

Les principaux facteurs de progression sont la concentration du composant monoclonal sérique (> 30 g/l), l'importance de la plasmocytose médullaire (> 10%) et un rapport anormal des chaînes légères libres sériques kappa/lambda ($\leq 0,125$ ou ≥ 8).

Les patients présentant un, deux ou trois facteurs de risque présentent à 5 ans un risque de développement de myélome symptomatique de 25%,51% et 76% respectivement [92].

L'abstention thérapeutique et la surveillance restent le standard de prise en charge de ces patients [93].

7-2-Le plasmocytome solitaire

Il constitue une tumeur rare, représentant moins de 10 % des hémopathies plasmocytaires [1].On distingue classiquement le plasmocytome solitaire osseux et extra-osseux.

Le plasmocytome osseux se présente sous la forme d'une lésion lytique, trabéculaire, siégeant au niveau du bassin, les os longs et le rachis (Figure : 16). Il est recommandé de ne retenir dans ce cadre que les patients présentant une lésion ostéolytique unique, avec absence de prolifération plasmocytaire clonale en dehors de ce site, des radiographies osseuses et une IRM normales (en dehors de l'unique lésion lytique) et l'absence ou un taux faible de protéine monoclonale sérique et/ou urinaire, sans effondrement des autres classes

d'immunoglobulines. Les patients n'ont pas d'anémie, d'hypercalcémie ou d'insuffisance rénale attribuable à l'affection hématologique.

Au total, le diagnostic d'un plasmocytome solitaire repose sur quatre principaux critères qui sont :

- une unique localisation de plasmocytes monoclonaux au niveau osseux ou tissulaire et qui doit être confirmée par une biopsie.
- une moelle osseuse normale avec absence de plasmocytes monoclonaux.
- une IRM du rachis et du pelvis sans autres lésions (à l'exception de l'atteinte unique si rachidienne ou pelvienne).
- une absence de critères CRAB.

Le traitement repose sur une radiothérapie localisée à la dose d'environ 45 Gy (40 Gy pour les lésions vertébrales). Parfois la radiothérapie complète une intervention de chirurgie orthopédique rachidienne (de stabilisation ou du fait d'une compression neurologique) ou sur un os long (traitement d'une fracture ou enclouage préventif) [94].

L'évolution se fait souvent vers un authentique MM avec un temps médian jusqu'à progression de 5 ans, mais aussi des MM très tardifs, jusqu'à 15 ans après la radiothérapie [95-96].

Les plasmocytomes solitaires extra-osseux sont des tumeurs souvent développées au niveau des voies respiratoires supérieures (fosses nasales, amygdales, nasopharynx, sinus) ou du tractus digestif. Leur traitement repose également sur la radiothérapie localisée, souvent curative. Leur pronostic est meilleur que celui des plasmocytomes osseux solitaires, avec une moindre tendance à la dissémination [1].



Figure 16 : IRM du rachis lombaire montre un plasmocytome au niveau du sacrum

7-3-La Leucémie à plasmocytes

La leucémie à plasmocytes réalise un tableau clinique et hématologique gravissime, pouvant être la forme d'évolution terminale d'un MM (leucémie à plasmocytes secondaire) ou survenir de novo (leucémie à plasmocytes primitive). Cette dernière entité représente environ 4 % des MM, et sa présentation clinique est proche de celle d'une leucémie aiguë avec anémie et thrombopénie sévères ainsi que des localisations extra-osseuses et fièvre.

La plasmocytose sanguine est par définition supérieure à 2000/mm³ (ou 20 % des cellules du sang périphérique) et les cellules malignes ont des caractéristiques phénotypiques et cytogénétiques les distinguant de la forme habituelle du MM. La médiane de survie est courte autour de 18 et 20 mois [1-97-98].

7-4- Le POEMS Syndrome

Le POEMS syndrome se caractérise par la combinaison d'une polyneuropathie (P), d'organomegalie (O), une endocrinopathie (E), une protéine monoclonale (M) et des lésions cutanées (S) [Skin] [99-100]. Il prédomine chez les sujets de sexe masculin, parfois jeunes.

Sa physiopathologie est mal connue. Il pourrait être lié à la production par le clone plasmocytaire de diverses cytokines augmentant la perméabilité vasculaire et pro-angiogéniques, notamment le VEGF [1-101-102].

La polyneuropathie est sensitivomotrice, diffuse et progressive.

Les lésions osseuses sont quasi constantes et se manifestent par des localisations plasmocytaires ostéo-condensantes.

Le traitement n'est pas codifié, mais une évolution favorable, après un traitement intensif et autogreffe de cellules souches périphériques a été rapportée [103].

7-5- Les formes selon l'immunoglobuline monoclonale

Le MM à chaînes légères se complique volontiers d'insuffisance rénale, surtout si la protéinurie de Bence Jones est importante.

Les MM à IgD (2 % des cas) sont presque toujours de type kappa avec une insuffisance rénale, une hypercalcémie, une amylose et des localisations extra médullaires.

Il existe également des MM non excréant (2 % des cas), biclonaux, ainsi que d'exceptionnels MM à IgM ou IgE.

Dans certains cas, l'immunoglobuline monoclonale précipite ou forme un gel au froid, correspondant à une cryoglobuline de type I (immunoglobuline monoclonale isolée) ou de type II (immunoglobuline monoclonale et IgG polyclonales).

8-LES COMPLICATIONS

8-1- Les cytopénies

L'anémie est la cytopénie la plus fréquente. Elle reflète la masse tumorale dans la classification de Durie et Salmon, pouvant être majorée par la chimiothérapie, et peut nécessiter des transfusions érythrocytaires à des phases thérapeutiques précoces ou à des stades avancés.

Dans l'étude pivotale IFM 99-06 d'enregistrement de la thalidomide, l'incidence de l'anémie de grade III et IV est de 14 % chez les patients traités par le protocole MPT (Melphalan – Prednisone-Thalidomide) [104], tandis qu'elle est décrite chez 19% des patients du bras MPV (Melphalan –Prednisone -Velcade) dans l'essai d'enregistrement VISTA [105].

Dans l'essai MM010 d'enregistrement du Lénalidomide utilisé en phase de rechute du MM, l'incidence de l'anémie de grade III et IV est de 9% [106].

La leucopénie et la thrombopénie sont rarement observées d'emblée mais plutôt sous chimiothérapie et surtout au stade terminal de la maladie.

Au cours de l'évolution, l'insuffisance médullaire peut s'installer jusqu'à l'apparition d'une pancytopenie franche, résultat de l'augmentation de la masse tumorale et aggravée par les chimiothérapies reçues.

Chez les patients traités par une chimiothérapie intensive, les cytopénies sont presque constantes nécessitant un support transfusionnel pendant la procédure de l'autogreffe.

8-2- Les complications infectieuses

L'infection est présente au diagnostic chez environ 10 % des patients [1], les infections récidivantes à pneumocoques, notamment les pneumonies, demeurent une circonstance de découverte classique. Elle représente la première cause de décès, dans environ 20 à 50 % des cas [107].

Le risque infectieux est majoré par la chimiothérapie quand elle induit des phases de neutropénie profonde, et il varie dans le temps, étant particulièrement élevé à la période initiale du traitement et lors des rechutes [108].

Durant les deux premiers mois du traitement, on estime que presque la moitié des patients, présentera une infection, et ces infections précoces sont souvent sévères puisque des taux de décès jusqu'à 30 % ont été rapportés [109-110].

Les infections sont surtout bactériennes, beaucoup moins souvent à levures, virus Herpès, mycobactéries, et à *Pneumocystiscarinii* [110].

Tous les germes peuvent être en cause, *Streptococcus pneumoniae* et *Haemophilus influenzae* étant les plus fréquents dans les infections initiales, *Staphylococcus aureus* et les bacilles Gram négatifs (notamment *Escherichia coli*) dans les épisodes plus tardifs. Le *Streptococcus pneumoniae* est le germe le plus fréquemment retrouvé chez les patients au diagnostic [110].

8-3- Les complications neurologiques

L'atteinte neurologique majeure dans le myélome demeure l'atteinte médullaire centrale, le plus souvent par compression liée à une fracture vertébrale mais aussi à une épидurite tumorale ou à une localisation plasmocytaire. La symptomatologie clinique est d'apparition brutale, se manifestant par un syndrome rachidien, un syndrome lésionnel avec une radiculalgie et un syndrome sous lésionnel (syndrome pyramidal, troubles sensitifs et troubles sphinctériens). L'IRM médullaire constitue l'examen de choix pour confirmer le diagnostic, établir l'étiologie et aider à la décision thérapeutique (radiothérapie ou traitement neurochirurgical).

Les neuropathies périphériques ne sont pas à négliger du fait de leur fréquence élevée, de la morbidité qu'elles entraînent et de leur caractère parfois irréversible [111]. Le plus fréquemment, il s'agit d'une polyneuropathie sensitive plus ou moins associée à des douleurs de type neuropathique.

Les poly-neuropathies iatrogènes sont les plus fréquentes notamment après un traitement par la thalidomide (atteinte sensitive puis motrice peu réversible) ou le bortézomib (atteinte sensitive réversible) et imposent des réductions de doses voir l'arrêt du traitement incriminé (Tableau 8).

D'autres causes de neuropathies périphériques, cette fois-ci liées à la dysglobulinémie, doivent être évoquées, notamment une amylose AL, une activité de type cryoglobuline ou de type anticorps anti-axone ou anti gaine de myéline de l'immunoglobuline monoclonale [92].

8-4- Les complications métaboliques

8-4-1-Les complications rénales

Les atteintes rénales sont fréquentes au cours du MM et elles en accroissent la morbi-mortalité. Elles varient d'une simple élévation de la créatinémie à un tableau d'insuffisance rénale terminale. Elles surviennent chez 50 % des patients au cours de l'évolution du MM, et près de 5 à 10% des patients doivent recourir à l'hémodialyse au diagnostic [112-113].

Par ailleurs les patients avec insuffisance rénale ont plus fréquemment une masse tumorale importante [112].

Le type de l'immunoglobuline monoclonale joue un rôle important dans la survenue de l'insuffisance rénale. Dans une grande série de 1353 patients atteints de MM, une insuffisance rénale était associée dans 24% à une IgG, dans 31% à une IgA, dans 52 % des cas à une chaîne légère isolée et dans 100 % des cas à une IgD [1-114].

Les décès précoces sont plus fréquents chez les patients présentant une insuffisance rénale, observés dans les 2 mois chez 30 % des patients, alors qu'ils ne concernent que 7 % des patients à fonction rénale normale. Lorsqu'on exclut ces décès précoces de l'analyse de survie, la réponse à la chimiothérapie est identique chez les patients avec ou sans insuffisance rénale [1-112].

8-4-2-Hypercalcémie

L'hypercalcémie est retrouvée chez 20 à 30 % des patients au diagnostic [92]. Elle peut aggraver la fonction rénale et induire une déshydratation par un syndrome poly-uro-polydipsique. L'hypercalcémie peut également entraîner une perturbation de la conduction cardiaque et mettre en jeu le pronostic vital.

8-4-3-Syndrome d'hyperviscosité

Le syndrome d'hyperviscosité est rare au cours du MM. Il s'observe lorsque le taux du composant monoclonal sérique (IgA ou IgG3) est très élevé. Ses signes cliniques sont neurosensoriels (troubles visuels ou auditifs), neuropsychiques (céphalées, vertiges, convulsions, coma) et hémorragiques (épistaxis).

Le diagnostic est confirmé par la réalisation en urgence d'un fond d'œil, qui retrouve des lésions de type dilatation veineuse, une hémorragie rétinienne, un micro anévrisme, des exsudats et un œdème papillaire.

Un traitement par plasmaphérèse en urgence est indiqué en complément de la mise en place d'un traitement spécifique du myélome.

8-5- Les complications thromboemboliques

L'incidence de la maladie veineuse thromboembolique (MVTE) au cours du MM varie selon les études entre 3 et 10 % [115].

Plusieurs mécanismes physiopathologiques peuvent expliquer la survenue des thromboses au cours du MM :

-la sécrétion de cytokines pro-inflammatoires par les plasmocytes tumoraux.

-la présence d'une immunoglobuline aux propriétés pro-thrombotiques.

-l'âge souvent élevé des patients et une mobilité réduite liée aux complications osseuses et neurologiques.

-l'utilisation des facteurs de croissance érythropoïétiques peut majorer le risque de thrombose [116]. Dans une étude portant sur des patients présentant un MM en rechute, l'administration concomitante d'érythropoïétine et de Lénalidomide a augmenté de façon significative le risque de thrombose (23 % versus 5 %) [117].

-La cause majeure reste d'origine iatrogène due à l'utilisation des imids (thalidomide et lénalidomide) et la dexaméthasone à haute dose ainsi que la pose de cathéters en particulier fémoraux.

Dans une méta-analyse de Carrier et al [115-118] l'incidence de la MVTE chez les patients traités par thalidomide et dexaméthasone (n = 2363) a été estimée à 4,1 % pour 100 patients par cycle versus 0,8 % pour 100 patients par cycle chez ceux traités par lénalidomide et dexaméthasone (n = 715). Dans une seconde étude portant sur 604 patients, l'augmentation du risque relatif de MVTE lié à la thalidomide a été estimée à 2,43 [116-118].

Dans une autre étude comparant l'association lénalidomide à de fortes doses de dexaméthasone ou à de faibles doses de dexaméthasone, l'incidence de la MVTE était de 23 et 8 %, respectivement [119].

9 - LES FACTEURS PRONOSTICS

Le MM se caractérise par une extrême hétérogénéité pronostique, comme en témoignent les survies variant de quelques mois à plus de 10 ans. Cette hétérogénéité de survie a conduit de très nombreux auteurs à rechercher des facteurs pronostiques permettant de prédire la survie individuelle des patients [120]. La classification historique de Salmon et Durie publiée en 1975 [121] à longterm était la seule classification utilisée en clinique et demeure encore utilisée aujourd'hui par quelques centres, même si son intérêt pronostique est extrêmement limité. Cette classification est basée sur l'importance de la masse tumorale. Différents paramètres étaient pris en compte, incluant l'isotype de la chaîne lourde, l'importance du taux de composant monoclonal, le taux d'hémoglobine, l'étendue des lésions osseuses, la calcémie et le degré de l'insuffisance rénale (annexe 3).

9-1- Les facteurs pronostics biologiques

Des paramètres biologiques reflétant essentiellement la masse tumorale ont été identifiés, dans les années 1980, au premier rang desquels se trouve le taux de la β 2-microglobuline sérique [122].

La β 2m est exprimée à la surface des plasmocytes malins, elle est relarguée dans le sérum par clivage protéolytique puis éliminée par voie essentiellement rénale. Son taux sérique est influencé par l'existence d'une insuffisance rénale. À masse tumorale égale, le taux sérique de β 2m sera plus élevé chez un patient présentant une insuffisance rénale que chez un patient ayant une fonction rénale normale [123], cependant l'insuffisance rénale ayant également un rôle pronostic dans le myélome, ainsi le taux sérique de β 2m a un intérêt pronostique quelle que soit la fonction rénale.

D'autres facteurs sériques ont été décrits, reflétant principalement l'importance de la masse tumorale, comme l'élévation des 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 [124].

D'autres paramètres pronostiques reflétant les interactions entre les cellules tumorales et les cellules de l'environnement ont été décrits. Parmi eux, l'élévation du taux sérique de la

protéine C-réactive (CRP) qui reflète l'action de l'interleukine-6 (IL-6), qui est un facteur prépondérant dans la prolifération et la survie des plasmocytes.

Les taux élevés de CRP ont été corrélés à une survie significativement plus courte [125].

Ce paramètre peut cependant être modifié dans d'autres situations, comme les infections, et n'est que peu d'utilité en termes de pronostic.

Une méta-analyse de différents essais thérapeutiques internationaux sur plus de 12.000 patients [72] a permis de construire une classification pronostique internationale appelée ISS (International Staging System), basée sur le taux de β_2m et le taux de l'albumine. Cette classification est d'utilisation simple en pratique clinique et permet d'identifier trois groupes de patients avec des survies significativement différentes (annexe 4).

9-2- Les facteurs pronostics cytogénétiques

Les analyses cytogénétiques dans le MM sont de réalisation difficile pour diverses raisons, parmi lesquelles le faible index prolifératif et le faible infiltrat plasmocytaire dans les prélèvements recueillis. Ces raisons expliquent les difficultés de générer des métaphases au sein du clone plasmocytaire [120].

Les principales anomalies du caryotype portent sur le chromosome 13 (observées chez 50 % des patients) et sont associées à une survie significativement plus courte [120-126]. Ces anomalies sont le plus souvent numériques (monosomie), beaucoup plus rarement structurales (délétions ou translocations).

Les autres anomalies cytogénétiques pronostiques concernent la ploïdie, 50 % des patients présentant une hypo-, une pseudo- ou une tétraploïdie et 50 % présentent une hyperdiploïdie, de pronostic souvent favorable [127].

Afin de contourner les difficultés de réalisation du caryotype, plusieurs auteurs ont utilisé l'hybridation in situ en fluorescence (FISH) sur plasmocytes en interphase, en sélectionnant des sondes spécifiques des anomalies les plus fréquentes. Cette technique présente de nombreux avantages par rapport au caryotype.

En analyse univariée, de nombreuses anomalies chromosomiques ont un impact pronostic défavorable. Ainsi les délétion del (13) , del (17 p) , les translocations t(4 ;14) , t(14 ;16) , t(14 ;20) sont associées à une évolution défavorable [128-129].

Les analyses multivariées montrent que la del (13) n'est pas un facteur indépendant pour la survie des patients [130], et le poids pronostic de cette anomalie repose sur les anomalies chromosomiques associées comme la del (17) et les translocations t (4 ; 14) et t (14 ; 16).

Au total, les principaux facteurs pronostiques défavorables sur le plan cytogénétique sont les translocations t (4 ; 14), t (14 ; 16) et la del (17 p).

L'analyse de ces trois anomalies chromosomiques avec le dosage de la $\beta 2m$ permet d'identifier trois groupes de patients à pronostic différents [130].

Le groupe ayant le pronostic le plus grave, est représenté par les patients présentant l'une de ces trois anomalies associée à une $\beta 2m$ élevé (10% des patients), la survie médiane ne dépassant pas les 20 mois malgré l'utilisation des moyens thérapeutiques les plus agressifs.

À l'inverse, les patients ne présentant aucune de ces trois anomalies et une $\beta 2m$ basse, ont une probabilité de survie à 5ans de l'ordre de 80 % selon les essais 99 de l'IFM. Ces patients représentent environ 50% des patients âgés moins de 65 ans [130] (Figure : 17).

L'IMWG a proposé une version révisée de l'ISS en 2015 (ISS-R) avec l'ajout du taux de LDH et les anomalies cytogénétiques de haut risque : délétion 17p, t (4 ;14) , t(14 ;16) (annexe 3) [131].

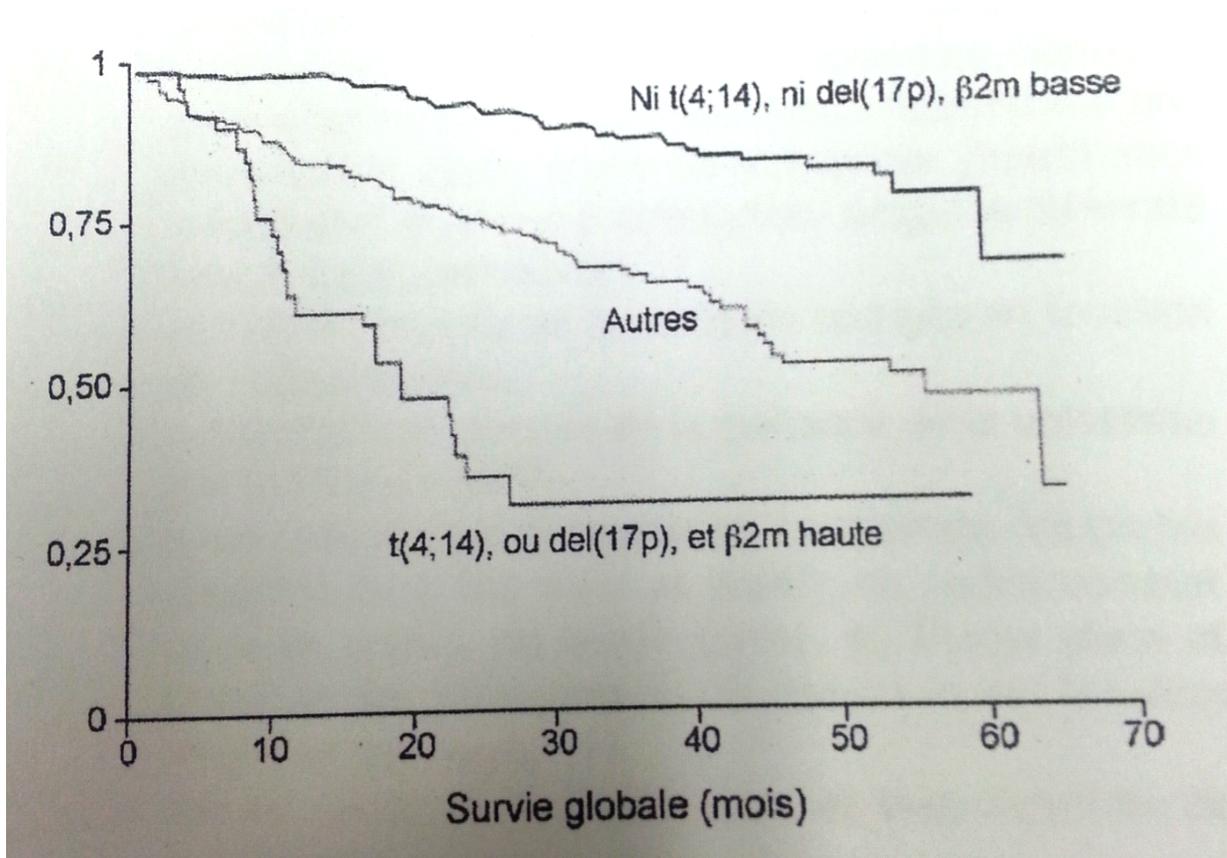


Figure 17 : La survie des patients âgés de moins de 65 ans en fonction de la présence d'une del (17p) ou d'une t (4 ; 14) et du taux de β2m

(D'après Avet-Loiseau H et al -Blood 2007 [130])

10-PRISE EN CHARGE THÉRAPEUTIQUE

10-1- Objectif du Traitement

-Prise en charge des complications par un traitement symptomatique.

-Obtenir une rémission complète (ou mieux phénotypique ou moléculaire) définie selon les critères de l'IMWG (annexe 5) [132] afin d'améliorer la survie car la qualité de la réponse est corrélée de façon significative à une meilleure survie [133].

10-2- Modalité du Traitement

10-2-1-Traitement Symptomatique

10-2-1-1-Traitement de l'anémie

10-2-1-1-1-La transfusion sanguine

L'indication de la transfusion sanguine au cours du MM doit tenir compte de l'hémodilution, du taux d'hémoglobine et de l'état clinique du patient : âge avancé, cardiopathie ischémique, les signes d'intolérance et le risque d'hyperviscosité. Le seuil recommandé de la transfusion est de 7 g/dl [134-135]. Cependant, l'anémie peut se corriger chez les patients répondeurs à la chimiothérapie, mais il n'est pas rare de la voir persister tout au long de l'évolution, sous une forme modérée qui ne justifie pas le recours aux transfusions sanguines, mais diminue la qualité de vie des patients.

10-2-1-1-2-Les agents stimulants l'érythropoïétine (ASE) :

Afin de pallier aux conséquences de l'anémie comme l'asthénie, les troubles cognitifs et améliorer la qualité de vie des patients, de nombreuses études ont montré l'efficacité des ASE avec des taux de réponse (élévation d'au moins 2 g/dL du taux d'hémoglobine) de 58 à 85 % [136], durant lesquelles l'incidence des transfusions a été significativement réduite chez les patients répondeurs.

Ce traitement doit être administré chez les patients sous chimiothérapie, et est recommandé lorsque le taux d'hémoglobine est compris entre 9 et 11 g/dl [137]. L'objectif est de maintenir un taux d'hémoglobine aux alentours de 12 g/dl. Le traitement doit être interrompu si le taux

d'hémoglobine dépasse 12 g/dl et chez les patient non répondeurs après 8 semaines de traitement [138].

La dose recommandée de l'érythropoïétine alpha (Eprex®) est de 40.000 UI 1X/semaine en S/C, celle de la Darbépoïétine alpha (Aranesp®) de 300 µg toute les 3 semaines en S/C. Il est recommandé par ailleurs de vérifier les réserves en fer durant toute la durée du traitement afin d'optimiser l'efficacité des ASE et d'évaluer le risque d'accident thromboembolique en particulier chez les patients recevant la Thalidomide ou le Lenalidomide [139].

Une méta-analyse récente n'a pas démontré d'impact négatif sur la survie et la progression tumorale lorsque les ASE sont utilisés selon les recommandations actuelles [140].

10-2-1-2- Traitement des complications osseuses

10-2-1-2-1-Les antalgiques

Le myélome multiple est responsable de lésions ostéolytiques diffuses rapidement évolutives exposant le patient à des douleurs osseuses parfois difficile à contrôler. Le traitement spécifique du MM est le meilleur traitement antalgique, néanmoins en attendant son action, un traitement symptomatique doit être entrepris. La douleur doit être mesurée en utilisant une échelle de 0-10. L'existence de douleurs osseuses doit faire prescrire des antalgiques en quantité suffisante, débutant par le paracétamol mais en n'hésitant pas à utiliser les morphiniques.

Selon l'intensité de la douleur, il existe une hiérarchie d'utilisation des analgésiques selon la classification de l'OMS qui distingue trois paliers (Tableau 3) (annexe 6) [135].

10-2-1-2-2-Les biphosphonates

Les bisphosphonates sont de puissants inhibiteurs de la résorption osseuse. Ils réduisent le nombre d'événements osseux (hypercalcémie, fractures pathologiques, compression médullaire), retardent leur apparition et possèdent un effet antalgique.

Parmi les premières études testant les biphosphonates au cours du MM, une étude «pivotale» sur près de 400 patients, a montré que le pamidronate est plus efficace que le placebo dans la prévention des évènements osseux [141].

Le traitement intraveineux doit être privilégié en cas des lésions osseuses multiples, de fractures pathologiques ou d'hypercalcémie (annexe 7).

Le Zolédronate et le Pomidronate ont montré des résultats identiques dans les études cliniques comparatives [142].

En dehors des biphosphonates, le Déno-sumab (anticorps anti-RANK ligand) a montré des résultats meilleurs dans la prévention des évènements osseux [143].

- Recommandations d'utilisation des biphosphonates : (annexe 8)

Il est recommandé d'utiliser les biphosphonates chez tous les patients présentant au moins une lésion osseuse lytique radiologique en rapport avec un MM, qu'elle soit symptomatique ou non [135-144], et chez les patients non éligibles à la greffe en rémission complète ou en phase de plateau stable pendant une durée du traitement de 2 années.

Il est recommandé d'arrêter les biphosphonates chez les patients auto greffés en rémission complète.

En cas de rechute, il faut reprendre le traitement par biphosphonates.

Chez les patients réfractaires après une durée de 2 ans : il n'y a pas de consensus, évaluer le bénéfice-risque de la poursuite du traitement, certains auteurs conseillent l'espacement des perfusions à un rythme trimestriel [144-145].

Il faut ajuster les doses en cas d'insuffisance rénale.

Il est important de vérifier l'absence de carence en vitamine D, qu'il convient de compenser par apport journalier de Ca⁺⁺ (Calperos : 1cp/jour) et vitamine D3 (400UI par voie orale) ou Calcium-D3 à raison de 2 cp/j après normalisation de la Calcémie [135].

- La toxicité :

Les effets secondaires des biphosphonates oraux sont essentiellement digestifs.

Une toxicité rénale a été observée chez les patients ayant reçu une dose d'acide zolédronique supérieure à 8 mg avec une durée de perfusion inférieure à 15 min.

Le risque d'ostéonécrose du maxillaire inférieur, de survenue spontanée ou déclenchée par une extraction ou des soins dentaires (Figure 18). Elle est de physiopathologie mal connue, mais vraisemblablement d'origine multifactorielle. Les facteurs de risque identifiés sont l'âge, le diabète, une mauvaise hygiène bucco-dentaire et le temps d'exposition aux biphosphonates (nombre et durée de perfusion) [146]. L'incidence est estimée entre 6,8 et 9,9 % [147]. Il est recommandé de réaliser un bilan bucco-dentaire (clinique et iconographie par un panoramique dentaire), des soins préalables avant la mise en route du traitement par les biphosphonates, et d'effectuer un suivi régulier et le maintien d'une bonne hygiène buccodentaire [135-144].

En cas de soins dentaires, faire pratiquer une consultation de stomatologie et interrompre les biphosphonates 3 mois avant tout geste invasif et 3 mois après. Les soins dentaires doivent être réalisés sous couverture antibiotique en privilégiant les soins conservateurs puis reprise du traitement après cicatrisation complète [135].

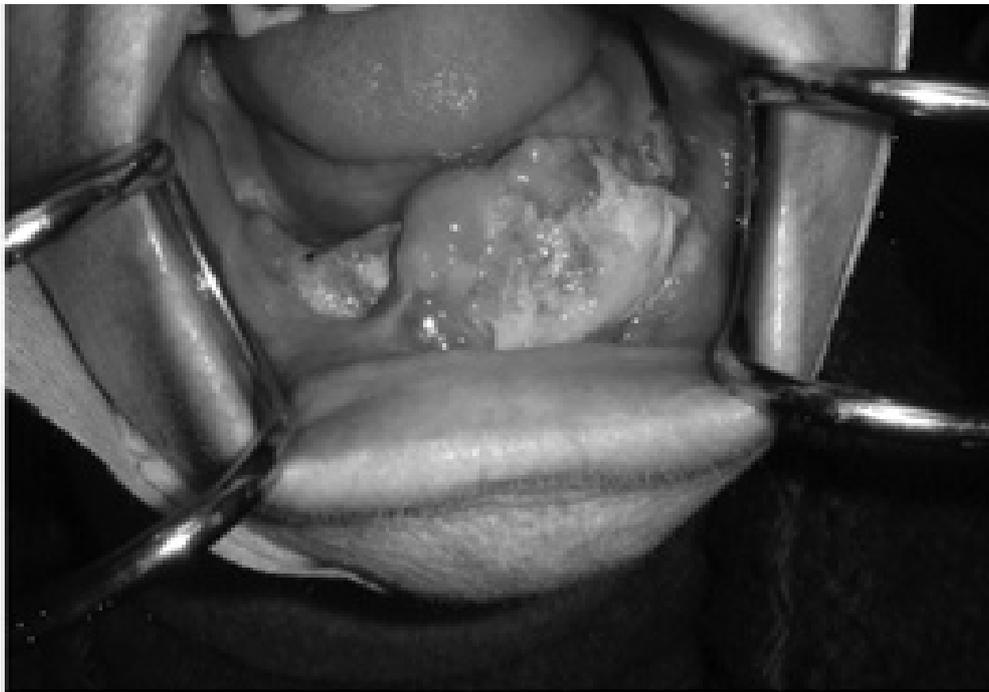


Figure 18 : Ostéonécrose de la mâchoire [65]

10-2-1-2-3-La radiothérapie à visée antalgique

La radiothérapie a une puissante action antalgique, et peut être indiquée sur un foyer tumoral particulièrement douloureux ou sur un site douloureux circonscrit persistant malgré la chimiothérapie. La dose recommandée est de 8 Gy en une seule fraction ou fractionnées (15 Gy sur 2 semaines) [148].

Une étude clinique a montré un taux de réponse de 85 % dans le volume traité par radiothérapie avec seulement 8,8 % de récurrence locale de la douleur [149].

10-2-1-2-4-Traitement orthopédique

Le traitement chirurgical orthopédique vise à stabiliser les lésions et à éviter les fractures pathologiques.

Au niveau du rachis :

la stabilité est évaluée par le score de **Kostuik** qui divise la vertèbre en six segments, lorsque la lésion concerne trois segments ou plus, la vertèbre est instable et nécessite un geste de stabilisation [36-150].

-Arthrodèse : est utilisée en cas de fracture vertébrale ou à titre préventif, et donne un résultat solide et stable dans le temps avec une reprise rapide de l'appui permettant d'éviter les complications de décubitus et de préserver le pronostic fonctionnel.

-Les techniques de cimentoplastie sont indiqués chez les patients présentant des douleurs rachidiennes avec ou sans fracture, et pour stabiliser une lésion préfracturaire.

.Vertébroplastie: Il s'agit de l'injection percutanée dans le corps vertébral d'un ciment liquide (polyméthylméthacrylate) et plusieurs vertèbres peuvent être traitées simultanément. L'injection permet le soulagement de la douleur locale et le renforcement de l'os [151].

.Kyphoplastie : Il s'agit de l'insertion percutanée d'un petit ballon gonflable dans le corps vertébral, qui une fois gonflé, produit un espace potentiel. Le ballonnet est ensuite éliminé et le ciment osseux est injecté pour remplir la cavité. Par rapport à la vertébroplastie, le taux de complications semble inférieur avec des avantages potentiels similaires [152].

Au niveau des os longs :

L'atteinte lytique de plus d'un tiers de la circonférence diaphysaire sur un fémur ou un humérus est une lésion à haut risque fracturaire et peut justifier une Chirurgie orthopédique préventive (enclouage centromédullaire) (Figure 19) [153].



**Figure 19 : Fracture pathologique de l'extrémité supérieure du fémur
Traité par cimentoplastie + ostéosynthèse.**

10-2-1-3- Traitement des infections

-Les infections bactériennes doivent être traitées précocement par une antibiothérapie à large spectre sans attendre les résultats des prélèvements microbiologiques, car elles peuvent être rapidement fatales chez ces patients immunodéprimés.

-Les localisations infectieuses les plus fréquentes sont pulmonaires et urinaires.

-Les germes le plus souvent retrouvés au diagnostic sont les bacilles Gram positifs ; tels *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, ou *Staphylococcus aureus* et plus tardivement les bacilles Gram négatifs (*Escherichia coli*) chez les patients sous chimiothérapie.

-Le traitement prophylactique par des antibiotiques est un sujet très controversé.

Une méta-analyse d'essais randomisés et contrôlés montre une réduction de la mortalité de 40% et une diminution des épisodes fébriles chez les patients neutropéniques prenant une antibioprofylaxie par fluoroquinolone [135].

Dans une étude portant sur 57 patients, l'administration de Triméthoprime-Sulfaméthoxazole durant les 2 premiers mois du traitement initial s'est avérée efficace, mais 25 % des patients ont dû interrompre le traitement pour toxicité [1-154].

Une étude randomisée a également montré l'intérêt des immunoglobulines polyvalentes à forte doses (400 mg/kg/j par voie intraveineuse), une fois par mois, pendant 1 an, dans la prévention des infections chez des patients en phase de plateau [1-155].

Le recours aux vaccinations anti-pneumococciques et anti-*Haemophilus influenzae* type B est controversé. Seuls 19 % des patients obtiennent un titre d'anticorps protecteur après vaccination anti-*Haemophilus* type B et 38 % à 61 % des patients n'obtiennent pas de réponse immune protectrice après vaccination antipneumococcique [1-156].

-Une prophylaxie antivirale par acyclovir (Acyclovir 400mg /Jour ou Valacyclovir 500mg/j) est recommandée durant Les autogreffes et dans les traitements du MM comportant des corticoïdes à fortes doses et du bortézomib [135].

-La prophylaxie antifongique est recommandée selon l'IDSA chez des patients ayant une neutropénie profonde (PNN<0.5 G/L) et prolongée (>7 jours) [135].

10-2-1-4- Traitement des complications métaboliques

10-2-1-4-1-Traitement de l'hypercalcémie

L'hypercalcémie est une urgence thérapeutique, car elle peut mettre en jeu le pronostic vital du patient. Son traitement repose sur l'hyper hydratation, les corticoïdes, les bisphosphonates et la mise en route de la chimiothérapie.

Une étude randomisée a comparé le pamidronate et le clodronate dans le traitement de l'hypercalcémie maligne et a montré que la durée de normalisation de la calcémie était plus longue avec le pamidronate [157]. Une autre étude a confirmé la supériorité de l'acide zolédronique par rapport au pamidronate dans le traitement de l'hypercalcémie maligne [158].

10-2-1-4-2-Traitement de l'insuffisance rénale

Le traitement symptomatique de l'insuffisance rénale est capital. Il vise à corriger les facteurs favorisants (la déshydratation, l'hypercalcémie, les infections urinaires) et à alcaliniser les urines pour obtenir un pH urinaire supérieur ou égal à 7 pour empêcher la formation des dépôts des chaînes légères.

Une insuffisance rénale modérée est souvent réversible avec la mise en route du traitement symptomatique et spécifique.

Les facteurs prédictifs d'une récupération de la fonction rénale sont, un taux initial de créatinine sérique < 40 mg/L, une calcémie <115 mg/L et une protéinurie de Bence Jones <1 g/24 heures [1-112].

Dans la moitié des cas, le retour à une fonction rénale normale se fait dans un délai de 6 semaines, mais des récupérations plus tardives sont possibles [1-159]. Les recommandations actuelles de la prise en charge de l'insuffisance rénale au cours du MM sont [135-160] :

-Prévention avant l'installation de l'insuffisance rénale:

.Boissons abondantes (alcalines)

.Éviter toute déshydratation

.Contre indication d'imagerie avec produit de contraste iodé

.Contre indication des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)

.Contre indication des diurétiques (furosémide)

.Contre indication des médicaments modifiant le débit tubulaire (IEC)

-Traitement de l'insuffisance rénale :

. Hydratation intraveineuse par un apport hydro sodé suffisant (diurèse 3l/j)

. Alcalinisation des urines $\text{PH} \geq 7$

. Correction d'une hypercalcémie par hydratation et biphosphonates (utilisés avec des doses adaptées à la clairance)

. Arrêt des AINS, IEC ou autres agents bloquants du SRA (système rénine angiotensine)

. L'Infection doit être traitée énergiquement par des antibiotiques non néphrotoxiques.

. Si pas d'amélioration, une biopsie rénale peut être discutée, mais elle n'est pas indispensable.

-Épuration de chaînes légères circulantes :

Plasmaphérèse ou échange plasmatique : l'intérêt de l'épuration rapide des chaînes légères circulantes par cette méthode reste discuté. Les échanges plasmatiques n'ont pas fait la preuve de leur efficacité [135-161].

- Hémodialyse :

L'utilisation de nouvelles membranes de dialyse de très haute perméabilité aux protéines (Gambro HCO 1100), permet de réduire efficacement la concentration des chaînes légères monoclonales de façon efficace [135-162].

10-2-1-4-3-Traitement du syndrome d'hyperviscosité

Le traitement du syndrome d'hyperviscosité associe les échanges plasmatiques (plasmaphérèses) et la mise en route rapide du traitement spécifique pour réduire le taux du composant monoclonal.

10-2-1-5- Traitement des complications neurologiques

10-2-1-5-1- L'atteinte médullaire centrale

La compression médullaire et les épидurites sont des urgences thérapeutiques, nécessitant une prise en charge immédiate car pouvant mettre en jeu le pronostic fonctionnel du patient.

Il est recommandé de pratiquer une IRM en urgence permettant de préciser le bilan lésionnel et orienter la prise en charge thérapeutique après un avis neurochirurgical et qui portera soit sur une laminectomie décompressive suivie d'une radiothérapie, soit sur une radiothérapie exclusive avec de fortes doses de corticoïdes.

10-2-1-5-2- Les neuropathies périphériques

Il s'agit d'une polyneuropathie sensitivomotrice primitive liée à la dysglobulinémie, à une activité de type cryoglobuline, à une amylose AL ou bien entrant dans le cadre du POEMS syndrome, ou une neuropathie secondaire d'origine iatrogène, plus fréquente [163].

L'EMG confirme la nature neurogène de la douleur neuropathique.

-Les caractéristiques de la neuropathie iatrogène :

-Elles sont d'apparition progressive et le plus souvent symétriques, entraînant des atteintes sensitives et motrices des extrémités des pieds et /ou des mains. Leurs délais d'installation sont variables, pouvant être rapide [135-164].

-Elles ont une réversibilité variable selon l'agent causal neurotoxique, sous réserve d'une diminution ou de l'arrêt du traitement(Tableau8). Cependant, elles peuvent être irréversibles [135-165].

-La graduation de la neuropathie périphérique se fait selon l'échelle de l'OMS (annexe 9)[135-166].

- . Grade 0 : Pas de symptôme
- . Grade 1 : Paresthésie et/ou perte des ROT
- . Grade 2 : Paresthésie et /ou faiblesse modérée
- . Grade 3 : Paresthésie intolérable et/ou déficit moteur marqué
- . Grade 4 : Paralysie

-La prise en charge de la douleur neurogène est en fonction de degré de la neuropathie périphérique (Tableau 5) [167-168].

10-2-1-6- Prophylaxie et Traitement des thromboses dans le myélome multiple

L'existence d'un MM, d'un traitement par thalidomide ou lénalidomide associé à de fortes doses de dexaméthasone majore le risque de thrombose veineuse [115-119].

À cet effet, diverses stratégies de prévention des thromboses au cours du MM ont été étudiées, telles que l'utilisation des héparines de bas poids moléculaire ou HBPM, les anti-vitamines K (AVK) ou les antiagrégants plaquettaires (annexe 10) [139].

Un essai randomisé réalisé sur 659 patients, n'a pas montré de différence statistique significative en termes de prévention de la survenue des accidents thrombotiques entre les groupes warfarine, aspirine et HBPM (8,2 % versus 6,4 % versus 5 %) [118-169].

l'American Society of ClinicalOncology recommande une prophylaxie de la thrombose, chez tout patient sous thalidomide et dexaméthasone ou lénalidomide et dexaméthasone, par HBPM ou warfarine avec INR cible à 1,5 [115-118].

L'International MyelomaWorking Group [116] et l'Hematology-OncologyTask Force of the British Committee [170] recommandent l'utilisation de l'acide acétyl salicylique (aspirine) ou des HBPM en fonction de l'existence du nombre de facteurs de risque thrombotique chez le patient (Tableau 4) [118].

Traitement de la Thrombose au cours du MM :

- Arrêt du traitement par thalidomide ou lénalidomide et reprendre quand une hypocoagulabilité a été obtenue par un traitement anticoagulant.

- Si le risque de thrombocytopénie est faible, préconiser une anticoagulation orale, a débuté le premier jour du traitement spécifique du MM.
- L'héparine doit être administrée pour une durée minimale de 5 jours et ne l'arrêter que lorsque l'INR du patient est entre 2,0 et 3,0 pendant 2 jours consécutifs.
- Traitement à long terme par les HBPM ou warfarine et doit être poursuivi pendant toute la durée du traitement par thalidomide ou lénalidomide.
- Le choix entre un traitement prolongé par HBPM ou AVK est en fonction du coût, du risque hémorragique, de la nécessité des injections quotidiennes et la tolérance au traitement.

10-2-2-Traitement spécifique

10-2-2-1- Les moyens thérapeutiques

10-2-2-1-1-La chimiothérapie conventionnelle

Le traitement du MM a longtemps reposé sur les agents alkylants (melphalan – cyclophosphamide), la doxorubicine et les corticoïdes (annexe 11) [4].

Le traitement conventionnel, entraînent des taux de réponse aux alentours de 50% et des réponses complètes rares, moins de 5%) [5].

Diverses polychimiothérapies conventionnelles avaient apporté une amélioration des taux de réponses sans amélioration de la survie [171].

La chimiothérapie conventionnelle est actuellement utilisée en association avec de nouvelles molécules (thalidomide, lénalidomide , bortézomib) dans des protocoles thérapeutiques, tels : MPT, MPR ,VMP, VCD, PAD... (Annexe1).

La Bendamustine est une vieille molécule découverte dans les années 1960 en Allemagne, sa structure chimique est proche de celle des agents alkylants et des antimétabolites. Elle a entraîné en monothérapie une réponse de l'ordre de 50% (annexe 11) [172].Elle est souvent utilisée en association avec la prednisone chez le patient âgé (Protocole de type : Bendamustine-Prednisone) (annexe1).

10-2-2-1-2-Les immunomodulateurs (Imids)

10-2-2-1-2-1-Thalidomide

C'est un ancien médicament utilisé comme un agent sédatif, et retiré du marché en 1962 en raison de ses effets tératogènes.

L'équipe de Little –Rock a montré en 1999, l'efficacité de ce produit en monothérapie dans le traitement du MM en rechute avec 30 à 50 % de réponse (diminution du pic monoclonal de plus de 50%) [9-173].

Mécanisme d'action :

La thalidomide a un effet anti angiogénique. Elle entraîne une inhibition des interactions entre le stroma médullaire et les plasmocytes tumoraux avec une diminution de la synthèse du facteur angiogénique de type VEGF (Vascularendothelialgrowth factor) et des facteurs de croissance de la lignée plasmocytaire tumorale, de type IL-6, TNF- α , IL-1 β [173-174].

Effets secondaires :

Les effets secondaires le plus souvent observés sont l'asthénie, la constipation, la bradycardie, les rashes cutanés et la somnolence (pour cette raison, la prise du médicament est recommandée le soir au coucher).

Une toxicité cumulative caractéristique de ce produit est la survenue d'une neuropathie périphérique qui peut être invalidante (grade III et IV dans 5 à 10% des cas) et justifier l'interruption du traitement, nécessitant donc un contrôle régulier clinique et par un électromyogramme [163].

Une augmentation du risque de thrombose sous thalidomide a été observée (5 à 15 % selon les séries), en particulier, s'il existe des facteurs de risque thrombotique associés, ce qui justifie l'utilisation d'une prophylaxie anti-thrombotique [115-139].

Indication-Posologie :

L'efficacité de ce produit en rechute a conduit à son utilisation en première ligne. Les études du groupe de la Mayo Clinic en 2002 [175] et du groupe du M. D. Anderson en 2003 [176] ont montré l'efficacité du protocole Thalidomide-Dexaméthasone en première ligne avec un

taux de réponse de l'ordre de 60 à 70%. Dans ces deux études, la thalidomide a été administrée à la dose de 200 mg/jour.

Une étude rétrospective italienne du groupe de Bologne [21] a montré en 2005 la supériorité du protocole Thalidomide-Dexaméthasone par rapport à une chimiothérapie classique de type VAD en induction avant l'autogreffe. Ces résultats ont été confirmés dans un essai prospectif français du groupe MAG [22], mais ce bénéfice fut ensuite effacé par l'efficacité de l'autogreffe.

Le groupe ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) a rapporté en 2006 les résultats d'une étude prospective randomisée de 207 patients porteurs de MM de novo, montrant la supériorité du protocole Thalidomide-Dexaméthasone par rapport à la dexaméthasone seule [177].

La thalidomide est habituellement utilisée en traitement d'induction à la dose de 100 à 200 mg/jour en association avec d'autres drogues comme la Dexaméthasone, le Cyclophosphamide, le Melphalan, le Bortézomib dans des protocoles de types : TD –CTD – MPT – VTD... (Annexe 1)

Elle est également utilisée en traitement d'entretien à la dose de 50 à 100 mg /jour pendant 12 mois à 24 mois. L'étude de l'IFM 99-02 a montré le bénéfice d'un traitement d'entretien par la thalidomide en post autogreffe chez les patients de moins de 65 ans [178].

10-2-2-1-2-2-Lénalidomide (Revlimid®)

Mécanisme d'action :

Ce médicament est un analogue structural de la thalidomide avec des mécanismes d'actions sensiblement identiques mais avec un effet anti-angiogénique plus puissant.

Effets secondaires :

Le profil de toxicité est différent, moins neurotoxique, et n'entraîne pas d'effet sédatif. On peut observer des troubles digestifs (nausée, vomissements, diarrhées), des éruptions cutanées et une toxicité hématologique.

Les évènements thromboemboliques ont été observés dans 10% des cas, ce qui justifie un traitement anticoagulant prophylactique [115-139].

Indication-Posologie

Le lénalidomide a été étudié au début dans le myélome en rechute ou réfractaire. Une étude de phase I a été publiée en 2002 [179], et a permis de préciser la dose maximale tolérée de 25 mg/jour avec 63% de réponse globale (diminution du pic de plus de 25%).

Une étude de phase II a été publiée en 2004[10], et a retenu la dose de 25 mg/jour en une seule prise pendant 21jours (un cycle de 28 jours), avec un taux de réponse globale de 54%. Deux études de phases III ont été réalisées chez les patients porteurs d'un MM en rechute, comparant l'association lénalidomide-dexaméthasone au placebo-dexaméthasone.

La première a été réalisée aux Etats-Unis, incluant 354 patients (protocole MM009) [180], et la deuxième a été réalisée en Europe, incluant 351 patients (protocole MM010) [106].

Les deux études ont montré la supériorité de l'association lénalidomide-dexaméthasone avec 60% de réponse globale (RC+RP) versus 20% de réponse dans l'association placebo-dexaméthasone, avec une durée médiane de PFS de 14 mois et 5 mois respectivement.

La première utilisation du lénalidomide en première ligne a été réalisée par l'équipe de la Mayo Clinic en 2005 [181]. Cette étude a testé l'association lénalidomide-dexaméthasone chez 34 patients nouvellement diagnostiqués. Le taux de réponse était impressionnant, à 91% avec une survie à 2 ans à 90%.

Actuellement cette molécule est utilisée en association dans plusieurs protocoles thérapeutiques dans le MM (RD–VRD – RMP..) (annexe 1).

Le lénalidomide est également utilisé dans le traitement d'entretien à la dose de 10 à 15 mg/jour avec un profil de tolérance acceptable. Cette faible toxicité et son utilisation par voie orale en fait un médicament de choix dans cette indication [13].

10-2-2-1-2-3-Pomalidomide (Pomalyst® - Imnovid®)

Cette drogue est un imids de troisième génération, analogue structural de la thalidomide et de lénalidomide, avec une activité immun-modulatrice beaucoup plus puissante [182].

Elle a un profil de toxicité identique avec principalement une toxicité hématologique et un risque de thrombose.

Le schéma d'administration recommandé est de 4 mg/j pendant 21 jours (un cycle de 28 jours) généralement combiné à la dexaméthasone.

Elle a donné des résultats prometteurs dans le myélome réfractaire après plusieurs lignes de traitement avec des réponses globales de l'ordre de 30 à 40% [183-184].

10-2-2-1-3-Les inhibiteurs du protéasome

10-2-2-1-3-1-Bortézomib (Velcade®)

Mécanisme d'action :

Le bortézomib est la première molécule de sa classe thérapeutique. Il a une action réversible sélective bloquant précisément un seul des sites catalytiques du protéasome. Il inhibe le complexe enzymatique catalytique impliqué dans le recyclage des protéines endommagées, notamment les protéines régulatrices du cycle cellulaire. Il induit l'apoptose des cellules myélomateuses, en inhibant la dégradation de I- κ B, facteur bloquant la transcription de NF- κ B au niveau du noyau, et bloquant ainsi la synthèse de cytokines et l'adhésion des cellules malignes à l'environnement médullaire [185].

Effets secondaires :

Le principal effet indésirable est la neuropathie périphérique, le plus souvent régressive après adaptation des doses, mais pouvant être invalidante (grade III et IV dans 10 à 15% des cas) [186] justifiant la réduction ou l'interruption du traitement (Tableau 8). Des thrombopénies souvent modérées, réversibles, ont été signalées ainsi que des troubles digestifs (nausées, diarrhées) et une asthénie.

Indication-Posologie :

Une étude de phase I a été réalisée en 2002 [7], ayant permis de préciser la dose maximale tolérée de 1,3 mg/m² à j1, j4, j8, j11 tous les 21 jours par voie intraveineuse.

Une étude de phase II (SUMMIT) a été rapportée en 2003, utilisant le bortézomib en monothérapie chez 202 patients ayant un MM réfractaire ou en rechute. Le taux de réponse globale était de 35% avec une durée médiane de survie de 17 mois [8].

Une étude de phase III (Apex), incluant 669 patients a été rapportée en 2005 [187], comparant le bortézomib en monothérapie à la dexaméthasone dans le MM réfractaire ou en rechute. Cette étude a montré la supériorité du bortézomib avec une augmentation significative du délai médian de progression (6,2 mois versus 3,5 mois) et de la Survie globale à un an (80 versus 66 %) ainsi qu'un taux de réponse globale de 38% versus 18% dans le groupe de patients traités par dexaméthasone.

Grâce à cette étude, le Bortezomib a obtenu son AMM dans les rechutes de MM où il est utilisé souvent en association avec d'autres médicaments, comme la dexaméthasone, l'adriamycine, la thalidomide, le lénalidomide.

L'utilisation du Bortézomib par voie sous cutané a été validé dans une étude de phase III chez des patients en rechute, et a permis une réduction significative des toxicités en particulier neurologiques [188].

L'efficacité du bortézomib en rechute a conduit à son utilisation en première ligne. Le premier protocole thérapeutique a étudié le Bortezomib associé à la dexaméthasone. Cette association a induit des taux de réponse globale de 75 à 90% [15].

Le Bortezomib a été utilisé également en traitement d'induction avant l'autogreffe avec des résultats excellents [12].

Plusieurs combinaisons à base de bortézomib sont devenues un traitement de première ligne chez le sujet jeune (protocole : VD – PAD – VTD – VRD – VCD) ou chez le patient âgé (protocole VMP) (annexe 1).

Le Bortezomib a été utilisé aussi en traitement d'entretien en post autogreffe mais sa neurotoxicité a limité son utilisation dans cette indication [189].

10-2-2-1-3-2-Carfilzomib

C'est le deuxième inhibiteur du protéasome en développement. Il inhibe d'une façon plus prolongée plusieurs sites catalytiques du protéasome, n'est pas neurotoxique mais ses principaux effets secondaires sont digestifs, nausées, vomissements et diarrhées.

La dose initiale recommandée est de 20 à 27 mg/m² par voie intraveineuse les J1-J2-J8-J9-J15-J16 par cycle de 28 jours.

Il est actuellement indiqué au cours des rechutes de MM, en association avec d'autres médicaments comme les imids et la dexaméthasone.

De nombreux essais thérapeutiques étudient actuellement l'escalade des doses de carfilzomib par la prescription des fortes doses de façon hebdomadaire [190-191-192].

L'utilisation de cette molécule en première ligne associée à d'autres drogues est actuellement en essais clinique [193-194-195].

10-2-2-1-3-3-Ixazomib

L'ixazomib est le premier inhibiteur du protéasome administré par voie orale, en développement clinique. Il s'agit d'un inhibiteur réversible de l'activité chymo-trypsine de la sous-unité bêta 5 du protéasome et qui a fait la preuve de son efficacité en monothérapie puis en association avec d'autres drogues chez les patients en rechute. Les premiers résultats suggèrent que cette molécule est moins neurotoxique (10% de neuropathie grade I et II) [196].

Une étude de phase I/II utilisant l'ixazomib à la dose de 4 mg en combinaison avec lénalidomide-dexaméthasone (IRD) a été validée comme efficace et faisable [197].

10-2-2-1-4-Les anticorps monoclonaux

10-2-2-1-4-1-Daratumumab

C'est un anticorps monoclonal anti-CD38, marqueur exprimé à la surface des plasmocytes myélomateux. Il est le premier anticorps monoclonal ayant montré une activité dans le myélome en monothérapie [198]. La dose recommandée est de 16 mg/kg avec des perfusions hebdomadaires pour les deux premiers mois, s'éspaçant ensuite tous les 15 jours les 4 mois

suyvants. La tolérance est bonne, sauf que, quelques réactions liées à la perfusion ont été rapportées.

10-2-2-1-4-2-Elotuzumab

Est un anticorps monoclonal humanisé anti-CS1 (appelée aussi SLAMF7), et qui est une glycoprotéine de surface exprimée par les plasmocytes et les cellules NK. Il exerce son action d'une part, en activant directement les cellules NK, stimulant leurs capacités de cytotoxicité, et d'autre part, en se fixant sur les plasmocytes tumoraux, exerçant ainsi un mécanisme de cytotoxicité cellulaire dépendante des anticorps (ADCC) et médié également par les cellules NK.

La dose retenue est de 10 mg/kg en perfusions hebdomadaires lors des premiers cycles, puis bimensuelles les cycles suivants.

Des essais cliniques évaluant cette molécule en association avec d'autres médicaments comme le lénalidomide et la dexaméthasone dans le MM réfractaire ou en rechute ont donné des résultats très prometteurs [199-200].

10-2-2-1-5-La greffe de moelle

10-2-2-1-5-1-L'autogreffe

L'effet dose-réponse par l'utilisation de haute dose de melphalan a été prouvé dans le myélome en 1983 par Mac Elwain et Powles [201]. Cette intensification est associée à une neutropénie prolongée et une complication infectieuse non négligeable. Pour réduire cette toxicité hématologique, une réinjection des cellules souches hématopoïétiques a été utilisée d'abord en rechute puis en première ligne.

-Collecte de cellules souches hématopoïétiques:

Les cellules souches hématopoïétiques du sang périphérique (CSP) constituent actuellement le greffon de référence, du fait de leur moindre contamination par les cellules tumorales [202] et d'une prise de greffe plus rapide [203].

Le recueil des CSP s'effectue à la fin du traitement d'induction après une mobilisation par utilisation des facteurs de croissances seuls (G-CSF à la dose de 10 à 15µg/kg/jour) ou associés à une chimiothérapie (cyclophosphamide + G-CSF à la dose de 5 µg/kg/jour).

Cette mobilisation peut être altérée par l'exposition antérieure à des agents alkylants et pour cette raison, il faut éviter l'utilisation de ces drogues en phase d'induction avant l'autogreffe.

Le conditionnement :

Le conditionnement standard est le melphalan à la dose de 200 mg/m².

Une étude randomisée de l'IFM a montré la supériorité du melphalan seul par rapport à l'association melphalan 140 mg/m²+ irradiation corporelle totale (8Gy)[204].

L'association bortézomib-melphalan hautes doses, dans une étude menée par l'IFM s'est avérée bien tolérée et particulièrement efficace, avec 70 % de RC + VGPR en post-greffe [205].

10-2-2-1-5-2-L'allogreffe :

Plusieurs années après la publication de l'étude princeps du groupe européen (EBMT) [206], la place de l'allogreffe dans le MM reste très controversée, et ceci malgré la réduction du taux de mortalité, qui était lié au conditionnement myéloablatif (décès toxique à J100 «TRM» de 20 à 25%) [207]. Les survies actuarielles à 10 ans sont aux alentours de 40% [207].

La réalisation actuellement des allogreffes avec des conditionnements dits « atténués », a permis de diminuer les taux de décès toxiques, tout en conservant le bénéfice de l'effet immunologique du greffon contre la tumeur [208].

Aujourd'hui, malgré l'avènement des nouvelles molécules et l'efficacité de l'autogreffe en première ligne et même la possibilité d'une deuxième autogreffe en cas de rechute après une première, l'allogreffe à conditionnement atténué demeure une alternative chez certains patients mauvais répondeurs et/ou ayant des critères de très mauvais pronostic [209].

10-2-2-2- Indication

10-2-2-2-1-Le myélome asymptomatique (Smoldering multiple myeloma SMM)

En dehors des essais cliniques, il y a un consensus de ne pas traiter les patients asymptomatiques selon les critères de l'IMWG (Tableau 2) [84-86-88], car le SMM peut rester quiescent pendant plusieurs années.

La plupart des études cliniques n'ont pas montré un avantage d'un traitement précoce dans les formes de SMM à haut risque évolutif [210-211-212-213].

Néanmoins, une étude espagnole a mis en évidence le bénéfice d'un traitement par le lénalidomide-dexaméthasone comparé à l'abstention thérapeutique en termes de survie sans progression et de survie globale (survie globale à 3 ans 94% versus 80%) [214].

Actuellement, pour ces patients, seule une surveillance clinique et biologique est recommandée [93].

10-2-2-2-2--Traitement de première ligne des patients éligibles à une intensification thérapeutique

Les résultats obtenus par l'autogreffe en première ligne et l'avènement des nouvelles molécules ont permis des progrès importants dans le traitement du MM du patient jeune, âgé de moins de 65 ans.

Le schéma thérapeutique de référence comporte classiquement trois étapes :

-une chimiothérapie d'induction afin de réduire la masse tumorale, basée sur l'utilisation en association d'un immunomodulateur (Imids), d'un inhibiteur du protéasome et de la dexaméthasone.

-une phase d'intensification par une chimiothérapie à haute dose (Melphalan haute dose, conditionnement standard)) dont la toxicité hématologique est limitée par l'autogreffe des CSH.

-un traitement post-greffe comportant une phase de consolidation (soit le même schéma thérapeutique que celui de l'induction ou avec des médicaments différents) et une phase d'entretien, visant à renforcer et à maintenir la réponse.

-La phase d'induction

L'objectif du traitement d'induction est d'améliorer les symptômes du patient, de diminuer la masse tumorale afin d'augmenter le taux de réponse complète après l'autogreffe, et de diminuer l'infiltration médullaire afin d'améliorer la qualité du greffon autologue.

Le traitement d'induction doit épargner les précurseurs hématopoïétiques sains en évitant d'utiliser des drogues pouvant retentir sur la mobilisation des CSH comme les agents Alkylants.

L'objectif de l'utilisation des nouveaux agents en induction est d'augmenter le taux de réponse complète avant l'autogreffe et d'évaluer si ce bénéfice se traduit également en post autogreffe.

Plusieurs études contrôlées et randomisées ont montré la supériorité des traitements d'induction associant un ou deux nouveaux agents par rapport à la chimiothérapie d'induction de type VAD (vincristine, doxorubicine, dexaméthasone) (Tableau 18) [215].

Dans un essai prospectif italien, l'association thalidomide + dexaméthasone (TD) est comparée au protocole thérapeutique VAD, et montre un taux de réponse supérieur à 76% versus 52% [21].

Les résultats d'un large essai randomisé de l'IFM 2005-01 [23] comparant l'association bortézomib-dexaméthasone (VD) au protocole VAD en induction avant l'autogreffe ont montré un taux de réponse globale de 82 % versus 16% avec l'association VAD. Cette meilleure réponse à l'induction se traduit par une meilleure réponse en post-autogreffe avec 57% de VGPR (protocole VD) versus 38 % (protocole VAD). Ces résultats ont conduit l'IFM à recommander l'abandon du protocole VAD au profit de cette nouvelle association en induction.

Trois études randomisées ont comparé une induction avec deux drogues (TD ou VD) par rapport à une induction à trois drogues de type VTD [16-216-217].

Dans les trois études, l'association VTD était significativement meilleure.

L'association bortézomib-lénalidomide-dexaméthasone (VRD) a fait l'objet de deux études de l'IFM, avec des taux de RC et de VGPR de 50% après 3 cycles d'induction [11-218].

Une méta-analyse portant sur l'ensemble des essais de phase III, a montré que le protocole d'induction comportant du bortézomib dans un schéma à 3 agents était supérieur à toutes les autres associations à base d'alkylants, d'anthracycline ou de thalidomide [12].

Les associations à quatre drogues ne sont pas recommandées actuellement, et il n'y a pas de preuves qu'elles soient plus efficaces avec une toxicité accrue [219].

Ainsi, le protocole thérapeutique d'induction de référence comporte en général un schéma de trois agents incluant un inhibiteur de protéasome, un imids et la dexaméthasone et alternativement l'imids peut être remplacé par le cyclophosphamide. Les patients reçoivent trois à quatre cycles avant la collecte des CSH.

Intensification thérapeutique avec autogreffe des CSH

Le concept de l'intensification thérapeutique est d'augmenter l'effet dose /intensité pour améliorer l'efficacité de la chimiothérapie.

L'objectif de la réinjection des CSH est de diminuer la durée et la sévérité de la myélosuppression induite par la chimiothérapie à haute dose.

Dans les années 1990, le groupe IFM a montré la supériorité de l'autogreffe par rapport à la chimiothérapie conventionnelle en termes de réponses, de survie sans progression et de survie globale [2].

Ces résultats ont été confirmés par une méta-analyse portant sur 2411 patients et incluant de nombreux essais randomisés [6].

Récemment, au vu des résultats impressionnants des nouveaux agents, la place de l'autogreffe en première ligne a été remise en question par de nombreux investigateurs, mais une étude de phase III présentée au cours du dernier congrès 2015 de l'ASH par le groupe IFM a montré clairement la supériorité de l'autogreffe malgré l'avènement des nouvelles molécules (Imids, inhibiteurs du protéasome) [11]. Ainsi l'autogreffe reste le traitement de référence de première ligne chez les sujets jeunes moins de 65 ans.

Simple versus double autogreffe :

Le concept de la double intensification a été développé dans les années 1990 afin d'améliorer les résultats de l'autogreffe.

Le groupe IFM a conduit un essai randomisé comparant une autogreffe à une double autogreffe chez 399 patients. Dans cette étude, la survie sans progression et la survie globale étaient significativement améliorées dans le bras double autogreffe et ce bénéfice a été observé essentiellement chez les patients n'ayant pas obtenu une bonne réponse après la première intensification [220].

L'équipe Italienne de Bologne a confirmé ces résultats chez les patients n'ayant pas obtenu de VGPR à la première autogreffe [221].

Dans une autre étude randomisée de phase III menée par la même équipe de Bologne chez 606 patients, a montré le bénéfice de la double autogreffe chez les patients qui n'ont pas eu de RC après une induction à base du bortézomib [222].

Traitement de consolidation

L'objectif de la consolidation est d'améliorer la réponse obtenue après l'autogreffe. Le traitement de consolidation est généralement basé sur une association efficace de nouveaux agents avec une toxicité limitée et administrés pendant une durée limitée.

Un groupe italien a montré l'intérêt de l'utilisation des nouveaux agents (VTD- TD) dans le traitement de consolidation en post autogreffe [223].

Le groupe IFM a montré aussi le bénéfice de l'utilisation du VTD en consolidation en termes de réponse globale et de PFS [224].

Une autre étude a randomisé une consolidation par bortézomib pendant 21 semaines par rapport à un groupe sans consolidation. Les résultats obtenus étaient en faveur de la consolidation [225].

En général, la combinaison triple utilisée en induction est reprise pour réaliser deux à trois cycles supplémentaires en consolidation.

Traitement de maintenance

Le traitement d'entretien vise à réduire le risque de rechute et d'améliorer la survie globale. Il repose sur un traitement léger et administré sur une période prolongée avec un profil de tolérance acceptable. Dans cette phase d'entretien, on utilise souvent un agent immunomodulateur comme les imids. La thalidomide a été évaluée en maintenance dans plusieurs études randomisées et la plupart ont montré un avantage significatif en termes de réponses et de PFS, mais sans avantage clair sur la survie globale [189].

En revanche le protocole de l'IFM 99-02 a montré que l'utilisation de la thalidomide pendant un an après une double autogreffe permettait d'augmenter les taux de réponse et d'améliorer la survie [178]. Cependant, dans ces différentes études, l'utilisation de la thalidomide au long cours était associée à un risque élevé de neuropathie périphérique, ce qui représente un obstacle majeur à son utilisation prolongée en maintenance.

Dans cette indication, le lénalidomide est apparu comme le meilleur candidat de par sa toxicité moindre, ainsi que son efficacité, même à faible dose, du fait de son effet immunomodulateur puissant.

Le lénalidomide a été évalué en maintenance dans deux études de phase III randomisées, en double aveugle, contrôlées versus placebo (IFM 2005-02 et CALGB : Cancer and Leukemia Groupe B) [226-227].

Les deux études ont montré une amélioration de la survie sans progression (PFS), et la survie sans événement (EFS) ainsi que la qualité de la réponse. Sur le plan de la toxicité, les deux études ont montré un taux plus élevé de neuropathie périphérique, d'évènements thromboemboliques et une augmentation significative de l'incidence des cancers secondaires dans le bras lénalidomide. Cependant, la démonstration d'un impact sur la survie globale reste discutable.

Le bortézomib a été évalué en maintenance dans une étude randomisée (bortézomib versus thalidomide) en traitement d'entretien pendant deux ans. Cette étude a montré un avantage de la PFS avec le bortézomib mais il est difficile de tirer des conclusions car le traitement d'induction était différent dans les deux groupes [189]. Cependant l'intérêt de la maintenance par le bortézomib dans les formes à haut risque en particulier les del 17p et t(4,14) a été suggéré dans une étude de groupe de HOVON [228].

La possibilité actuelle d'administrer le bortézomib par voie sous cutané, car moins neurotoxique, lui confère un intérêt particulier dans cette indication [188].

10-2-2-2-3-Traitement de première ligne des patients non éligibles à une intensification thérapeutique

Depuis plus de 40 ans, l'association melphalan-prednisone (MP) (annexe 1) a été le traitement de référence des sujets âgés atteints de MM, permettant une réponse globale de 50 % et d'exceptionnelles RC avec une médiane de survie globale ne dépassant pas trois ans [5].

Les protocoles comportant de la dexaméthasone étaient associés à une toxicité accrue [229].

L'intensification thérapeutique n'est pas accessible à ces patients, en raison des modifications physiologiques liées à l'âge et la comorbidité.

L'arrivée sur le marché de nouvelles molécules (inhibiteurs du protéasome, Imids), créant des combinaisons innovantes, ont été comparées à ce traitement de référence dans le but d'améliorer la qualité de la réponse et la survie.

Actuellement ces combinaisons représentent les traitements de référence du MM du sujet âgé. Le choix entre ces différentes combinaisons est basé sur les comorbidités du patient (risque de thrombose, neuropathie, insuffisance rénale), la compliance et l'éloignement du centre de soins.

Combinaison thérapeutique à base de thalidomide

La combinaison incluant le melphalan, prednisone et thalidomide (MPT) (annexe 1) a été la première à être approuvée en Europe en 2007 pour le traitement de première ligne du MM du sujet âgé. Une méta-analyse portant sur six études randomisées de phase III et incluant 1685 patients, a comparé cette combinaison par rapport au schéma classique de type MP, et a montré que le schéma MPT est significativement supérieur au schéma MP en termes de réponse globale, de survie sans évènement (20 mois versus 15 mois) et de survie globale (39 mois versus 32,7 mois) [230]. Cependant, la combinaison MPT, présente des toxicités non négligeables comme les neuropathies cumulatives, doses et durées dépendantes, et les accidents thromboemboliques, obligeant 40 à 45% des patients d'arrêter leur traitement.

D'autres combinaisons à base de thalidomide ont été étudiées, telles le CTD, (cyclophosphamide, thalidomide, dexaméthasone) [231] ou le TD (thalidomide, dexaméthasone) [232] (annexe 1), et ont montré une supériorité en termes d'obtention de réponse sur le protocole MP, mais sans avantage en termes de survie (PFS et OS).

Combinaison thérapeutique à base de Bortézomib

Le protocole MPV (melphalan, prednisone, bortézomib) (annexe 1) est la deuxième combinaison approuvée en Europe pour le traitement de première ligne du MM de sujet âgé. Cette combinaison a été validée à travers une étude randomisée de phase III (VISTA) et qui a montré un bénéfice en termes de survie sans progression et de survie globale de l'association MPV par rapport à l'association MP (OS à 5 ans de 46% versus 34%) [233]. Cependant, la principale toxicité du protocole MPV est la neuropathie périphérique (14% de grade III et IV) [234].

Combinaison thérapeutique à base de lénalidomide

La mise à disposition sur le marché du lénalidomide a représenté un réel espoir dans le traitement du MM de sujet âgé, en offrant ainsi une alternative moins toxique à la thalidomide.

La première combinaison a substitué la thalidomide par le lénalidomide (MPR) dans l'étude randomisée de phase III (MM015) et qui a comparé trois groupes : MP, MPR, et MPR suivi d'un traitement d'entretien par le lénalidomide. Cette étude a montré un bénéfice réel de l'association MPR entretien, en termes de PFS mais sans différence significative sur la survie globale [235].

L'étude de l'IFM (FIRST/MM-20) avec 1623 patients inclus, a comparé trois groupes : MPT (12 cycles), Rd (18 cycles) et Rd jusqu'à progression, et a montré une médiane de PFS respectivement de 25,5 mois ; 20,7 mois et 21,2 mois en faveur du groupe Rd continu [236]. Au terme de cette étude, le traitement continu par le protocole thérapeutique Rd montre un avantage en PFS et en OS versus MPT et Rd court avec un profil de toxicité acceptable.

Cette étude a montré aussi l'intérêt d'un traitement bien toléré et prolongé jusqu'à la rechute chez le sujet âgé.

Bendamustine-Prednisone

La combinaison Bendamustine-Prednisone (annexe 1) a fait l'objet d'un enregistrement dans le MM du sujet âgé suite à une étude prospective, multicentrique, randomisée comparant l'efficacité et la tolérance de cette combinaison par rapport au protocole MP [237]. Cette étude a montré un avantage du protocole thérapeutique Bendamustine-Prednisone en termes de réponse globale (32% versus 13%) et de PFS (18 mois versus 11 mois) et de qualité de vie. Cette combinaison peut être une alternative intéressante aux patients qui ne peuvent pas recevoir le bortézomib ou les imids du fait d'une neuropathie périphérique ou un risque de thrombose.

10-2-2-2-4-Traitement de rechute

Le MM reste aujourd'hui une maladie incurable malgré les progrès thérapeutiques et l'émergence des nouvelles molécules, et les patients vont malheureusement rechuter après une première ligne de traitement.

Les progrès réalisés dans le MM, ont également concerné la connaissance de la biologie de myélome, et la notion d'émergence de sous clones résistants au cours des lignes successives de traitement, suggère que le choix des options thérapeutiques pourrait influencer l'évolution de la maladie.

La mise au point de nouvelles molécules devrait renforcer l'arsenal thérapeutique dans le MM, et mettre à la disposition du clinicien un plus grand nombre d'agents thérapeutiques.

Si le traitement de première ligne est actuellement bien défini, les options thérapeutiques à la rechute sont nombreuses et non consensuelles. Elles doivent tenir compte de nombreux facteurs, liés au patient, des caractéristiques du myélome, de l'efficacité et de la tolérance des traitements antérieurs.

1)-Définition de la rechute

L'IMWG a proposé une définition clinique et biologique de la rechute pour définir et homogénéiser les populations des essais cliniques (Tableau 9) [132].

Le traitement de la rechute concerne les patients qui présentent une rechute clinique avec une réapparition des critères CRAB.

En cas de rechute biologique, il serait nécessaire d'évaluer la cinétique de l'évolution du composant monoclonal, et reprendre le traitement en cas d'augmentation rapide (doublement en moins de trois mois).

En cas d'évolution lente, il est raisonnable de ne pas reprendre immédiatement le traitement afin de réduire les risques de toxicité et de sélectionner les sous clones résistants, tout en poursuivant une surveillance clinico-biologique rapprochée.

2)-Objectif de traitement de la rechute

L'obtention d'une rémission complète et le maintien durable de cette réponse sont corrélés à une meilleure survie [238-239].

Les études évaluant les nouveaux agents du MM en rechute, montrent que les taux de réponse et les médianes de survie sont supérieurs, s'ils sont utilisés précocement dès la première rechute [240-241].

Quelque soit l'âge du patient, l'objectif du traitement de la rechute doit être similaire à celui de la première ligne, à savoir l'amélioration de la survie via l'obtention de la meilleure réponse, et le contrôle de la maladie au long cours.

Chez le sujet âgé, cet objectif doit tenir compte de la fragilité du patient en adaptant si nécessaire les modalités thérapeutiques et porter une attention à la gestion des toxicités.

3)-Les modalités de traitement de la rechute

Concepts du Switch versus Retraitement :

Les options thérapeutiques envisageables dans la situation de rechute sont [242-243-244] :

- Changement (Switch) de la classe thérapeutique ou de l'agent au sein d'une même classe pour surpasser un mécanisme de résistance.
- La reprise de la même classe thérapeutique (retraitement).
- La discussion d'une deuxième intensification suivie d'une autogreffe.

Le choix du traitement de la rechute est basé selon l'IMWG [132] sur la durée de survie sans progression des essais cliniques, qui est estimée à 36 mois pour les patients éligible à l'autogreffe [245], et à 24 mois pour les patients non éligible à l'autogreffe [236].

*Pour les patients éligibles à l'autogreffe :

-Si le délai de rechute est < 3 ans, le changement de l'agent thérapeutique est recommandé.

-Si le délai de rechute est ≥ 3 ans plusieurs options sont disponibles :

.retraitement par un même agent thérapeutique.

.retraitement par autogreffe avec une induction systématique.

.changement de l'agent thérapeutique.

*pour les patients non éligibles à l'autogreffe :

-Si le délai de rechute est < 2 ans le changement de l'agent thérapeutique est recommandé.

-Si le délai de rechute est ≥ 2 ans plusieurs options sont disponibles :

.si la première ligne est de type MPT : le changement de l'agent thérapeutique est recommandé.

.retraitement par bortézomib est une option envisageable après une première ligne de type MPV à condition qu'il n'y a pas de neurotoxicité séquellaire de grade ≥ 2 .

4)-Les options thérapeutiques à la rechute

*Pour les patients non éligibles à l'intensification thérapeutique:

Chez le sujet âgé et/ou non éligible à l'autogreffe, les associations MPV et MPT sont les plus fréquemment utilisées en première ligne, le protocole MP étant généralement réservé aux patients très fragiles.

Après une première ligne MPV :

L'analyse rétrospective de l'étude VISTA rapporte en rechute les résultats suivants [234] :

-Avec un changement de l'agent thérapeutique ; un taux de réponse globale de 73% avec le lénalidomide en association, et de 37% avec la thalidomide en association.

-Avec un retraitement par bortézomib en monothérapie ou en association, un taux de réponse globale de 41%.

Après une première ligne MPT :

-La séquence thalidomide suivie de lénalidomide permet une obtention de réponse globale de 46% [246].

-La combinaison lénalidomide-dexaméthasone utilisée en deuxième ligne après MPT, permet une durée médiane de PFS de 14,8 mois [247].

-Le bortézomib en deuxième ligne après une première ligne MPT, permet un taux de réponse globale de 29% [248].

Après une première ligne MP :

-Dans l'étude VISTA, le traitement de rechute associant MP, au lénalidomide ou à la thalidomide ou au bortézomib seul ou en association, permet des taux de réponse de 67%, 47%, et 59% respectivement [234].

-Dans l'étude MM-015, les durées médianes de temps jusqu'à progression (TTP) étaient de 18 mois avec un traitement à base de lénalidomide, de 12 mois avec un traitement à base de bortézomib et de 6 mois avec les autres combinaisons thérapeutiques [249].

Combinaison à trois agents chez les patients non éligibles à l'autogreffe :

La triple association BVD (Bendamustine-Bortézomib-Dexaméthasone) (annexe 1) a été évaluée en première rechute dans l'étude IFM 2009-01 chez 73 patients non éligibles à la greffe. Les résultats à 6 mois ont montré un taux de réponse globale de 67,1%, un taux de PFS de 67,1% et un taux de SG de 80,8% [250].

*Pour les patients éligibles à l'intensification thérapeutique :

Combinaison à deux agents (doublet) à base de légalidomide et de bortézomib :

-L'association légalidomide-dexaméthasone a été la première combinaison approuvée en Europe dans le traitement du MM chez les patients ayant déjà reçu au moins un traitement antérieur sur la base de deux études de phase III (MM-009 et MM-010) [106-180]. Cette combinaison a permis d'obtenir 63,1% de réponse globale chez les patients ayant préalablement subi une autogreffe [251].

-La combinaison bortézomib-DLP a été approuvée sur la base de l'étude MMY-3001[252] et l'analyse d'un sous-groupe de moins de 65 ans a montré un taux de réponse globale de 47% et une PFS de 10,3 mois [253].

-L'association bortézomib-dexaméthasone a été également utilisée en rechute sur la base des résultats de deux analyses rétrospectives [254-255].

Combinaison à trois agents (triplet) à base de légalidomide et de bortézomib :

Compte tenu du caractère hétérogène du MM, et de la possibilité d'émergence de sous clones agressifs au cours de l'évolution de la maladie sous traitement, l'utilisation de combinaison à trois agents se justifie dans les profils de rechutes agressifs, et a permis d'obtenir une réduction tumorale rapide avec un taux de réponse plus important.

-Une étude prospective randomisée conduite par l'IFM a évalué l'efficacité d'un traitement par VTD versus TD chez les patients en première rechute après une autogreffe des CSH. Cette étude a montré un avantage significatif de la combinaison à trois molécules (VTD) en terme de RC (25% versus 14%) et de PFS (18,3 mois vs 13,3 mois) [256].

-Une étude de phase II a évalué en deuxième ligne, l'association bortézomib-dexaméthasone +/- cyclophosphamide ou légalidomide avec un taux de réponse globale de 66% et une PFS de 8,6 mois [257].

-Les autres combinaisons à trois drogues comme le VRD [258] ou le VCD [259] ont montré des résultats meilleurs par rapport à une combinaison à deux drogues.

5)-La place d'une deuxième autogreffe à la rechute

Une deuxième autogreffe à la rechute constitue une option thérapeutique intéressante, à la condition que le délai avant la rechute soit suffisant. Elle est généralement proposée après un délai de rechute supérieur à 2 ans dans la littérature [243]. Une phase de réinduction est alors nécessaire avant la deuxième autogreffe, et le choix entre un retraitement ou un changement de l'agent thérapeutique peut être fait selon les mêmes modalités que le traitement de la rechute sans autogreffe.

Plusieurs études ont confirmé l'intérêt d'une seconde autogreffe en situation de rechute avec des médianes de survie globale comprises entre 3,5 et 5 ans [260-261]. Une rémission complète et une durée de rémission prolongée après la première autogreffe sont associées à une meilleure survie sans progression et une meilleure survie globale après la deuxième autogreffe. Une étude a montré qu'après une rémission de 21 mois suite à la première autogreffe, la probabilité de survie sans progression est doublée versus une durée de rémission inférieure à 21 mois [262].

En revanche, une durée de rémission inférieure à 12 mois est un facteur de mauvais pronostic à la fois sur la survie sans événement et la survie globale [263].

6)-La place de l'allogreffe à la rechute

L'indication de l'allogreffe dans le MM en rechute reste très controversée. Sous réserve d'un donneur compatible, l'allogreffe pourrait être envisagée surtout dans le cadre des essais cliniques chez les patients jeunes ayant rechutés de façon précoce mais en très bonne réponse après un traitement de rechute [264]. Certains protocoles thérapeutiques actuellement, utilisent une première autogreffe à titre de réduction tumorale, suivie d'une allogreffe à conditionnement non atténué [265].

7)-La situation de rechute réfractaire

Malheureusement, tous les patients vont devenir résistants ou réfractaires après plusieurs lignes de traitement (Figure : 21).

Une étude rétrospective a déterminé le pronostic des patients réfractaires au bortézomib et aux imids (thalidomide, lénalidomide), avec une survie médiane de 9 mois et une survie sans événement de 5 mois [266].

Ces patients peuvent bénéficier dans le cadre des essais cliniques des nouveaux inhibiteurs du protéasome (Carfilzomib, Ixazomib), de nouvel imids (Pomalidomide) et des nouvelles combinaisons à base des anticorps monoclonaux (Elotuzumab, Daratumumab).

*Les nouveaux inhibiteurs de protéasome :

Carfilzomib :

Le carfilzomib a été testé en rechute après une à trois lignes de traitement dans deux essais :

-Essai ENDEAVOR : comparant carfilzomib-dexaméthasone (Kd) au Bortézomib-dexaméthasone (Vd). La PFS était très en faveur de Kd (18,7 mois versus 9,4 mois) [267].

-Essai ASPIRE : comparant lénalidomide-dexaméthasone(Rd) au carfilzomib-lénalidomide-dexaméthasone (KRd). La PFS était aussi en faveur de KRd (26,3 mois versus 17,6mois) [268]. Une analyse de sous-groupe de patients à cytogénétique défavorable (t(1,14), t(14,16), del 17p) a montré un maintien du gain de la PFS de 10 mois avec l'association KRd (23,1 mois versus 13,9 mois) [269].

Ixazomib :

L'ixazomib a été aussi testé en rechute après une à trois lignes antérieures dans l'essai TOURMALINE-1 qui a comparé Ixazomib-lénalidomide-dexaméthasone (IRD) au RD + placebo. Les premiers résultats, avec un suivi médian de 15 mois, font état d'un gain de survie sans progression (PFS) avec respectivement 20,6 mois avec IRD versus 14,7 mois avec RD, ainsi que des taux de VGPR [48,1 % versus 39 %] et de RC [11,7 % versus 6,6 %] également améliorés de façon significative [270].

*Nouvel immunmodulateur (Pomalidomide) :

Le pomalidomide est utilisé actuellement en association avec la dexaméthasone chez les patients en rechute après au moins 2 lignes de traitement ayant comporté du bortézomib et du lénalidomide.

L'AMM a été obtenue en Europe suite à une étude de phase III randomisée (Essai MM-003) comparant pomalidomide-dexaméthasone faible dose à la dexaméthasone haute dose. Le taux de réponse était de 30% avec un avantage en survie globale (12,7 mois vs 8,1 mois) [271].

L'analyse d'un sous-groupe des patients à haut risque cytogénétique, montre des résultats décevants [272].

*Les anticorps monoclonaux :

Daratumumab :

L'étude SIRIUS a testé le daratumumab en monothérapie dans le MM réfractaire ou en rechute avec une réponse globale de 30% [273-274].

D'excellents résultats ont été rapportés avec l'association daratumumab- lénalidomide-dexaméthasone en situation de rechute [275].

Elotuzumab :

L'élotuzumab a été testé en rechute dans l'essai ELOQUENT-2 qui a comparé le protocole Elotuzumab-lénalidomide-dexaméthasone (ERd) au protocole lénalidomide-dexaméthasone (Rd). Les résultats obtenus, étaient en faveur de l'association ERd avec une réponse globale de 79% versus 66%. Avec un recul médian de 24 mois, la PFS était à 19,4 mois avec ERd versus 14,9 mois avec Rd [199-200].

11-ÉVALUATION DE LA RÉPONSE AU TRAITEMENT

L'évaluation de la réponse au traitement est jugée essentiellement sur la disparition des signes cliniques et la détection des anomalies biologiques.

Les critères de réponse ont été mis à jour en 2016 par l'IMWG (annexe 5) [276].

-Chez les patients ayant un composant monoclonal mesurable à la fois dans le sang et dans les urines, il est nécessaire d'évaluer la réponse par une électrophorèse des protéines sériques et urinaires avec immunofixation.

Une maladie mesurable est définie par une concentration de protéine monoclonale d'au moins 10 g/l dans le sérum et/ou 200 mg/24h dans les urines.

-La quantification des FLC est réservée aux patients dont l'immunoglobuline monoclonale n'est pas mesurable et au cours du MM à chaînes légères.

-Le myélogramme n'est pas systématique. Il est indiqué pour affirmer une rémission complète en cas d'immunofixation sérique et urinaire négative, et si le composant monoclonal est indétectable par les dosages sériques et urinaires ou par le dosage des FLC.

-Il n'est pas nécessaire de répéter les examens radiologiques chez les patients répondeurs sans symptôme osseux sauf dans le cadre de l'évaluation des masses plasmocytaires profondes.

Évaluation de la maladie résiduelle (MRD)

La profondeur de la réponse thérapeutique est corrélée à une amélioration de la survie sans progression et de la survie globale [14] (Figure : 20).

Les schémas thérapeutiques actuels ont permis d'augmenter les taux de RC et la durée de rémission, malheureusement certains patients vont rechuter de manière précoce. Pour ces patients, il est nécessaire d'utiliser dans le cadre de l'évaluation, des marqueurs plus sensibles, capables de détecter un nombre beaucoup plus faible de cellules tumorales. Différentes techniques ont été utilisées pour évaluer la maladie résiduelle [277-278].

-La cytométrie en flux (CMF) sur un prélèvement médullaire permet d'identifier la population plasmocytaire maligne grâce à l'expression aberrante de certains antigènes de surface, tels

que, le CD56 et le CD28. La sensibilité de cette technique est de l'ordre de 1 pour 10.000 à 1 pour 100.000[279].

La CMF présente des avantages d'accessibilité, de rapidité et de facilité de réalisation. Elle est plus réalisable en routine. Une MRD négative par cette méthode permet de définir une rémission complète phénotypique (annexe 5).

-Le séquençage de nouvelle génération (NGS : NextGenerationSequencing), permet d'identifier un biomarqueur clonal spécifique du patient (Le réarrangement IGH et /ou IGL). Le principe est le même que le l'ASO-PCR (AlleleSpecificOligonucleotide PCR), mais le NGS est moins lourd et il est parfaitement standardisé. Cette technique peut atteindre une sensibilité de 1 pour 1.000.000 [280]. Une MRD négative par cette méthode permet de définir une rémission complète moléculaire (annexe 5).

-Sur le plan radiologique, on note l'émergence du PET-scanner dans l'évaluation de la MRD. Il fait aujourd'hui l'objet de nombreuses études cliniques [79-80].

L'impact de l'obtention d'une MRD négative sur la survie post autogreffe a été largement étudié :

-Un groupe espagnol a montré que les patients ayant obtenu une MRD négative par CMF en post autogreffe avaient une survie sans progression et une survie globale significativement meilleure [281].

-Un groupe italien a également montré que les patients ayant obtenu une MRD négative après un traitement de consolidation post autogreffe rechutaient moins rapidement que les autres [282].

-Une étude a souligné l'intérêt du PET-scanner en tant qu'examen évaluant la MRD. Dans cette étude, les patients avec TEP négative à l'issue de l'autogreffe avaient à 4 ans, une survie sans progression de 47% versus 32% et une survie globale de 79 % versus 66%, significativement meilleurs que les patients gardant des lésions hyper-métaboliques, témoins d'une possible persistance de l'activité tumorale [283].

-Un essai de l'IFM 2009/DFCI a montré que 92% des patients ayant une MRD négative par NGS avaient une survie sans progression de 3 ans versus 64% pour ceux qui ont une MRD positive [280].

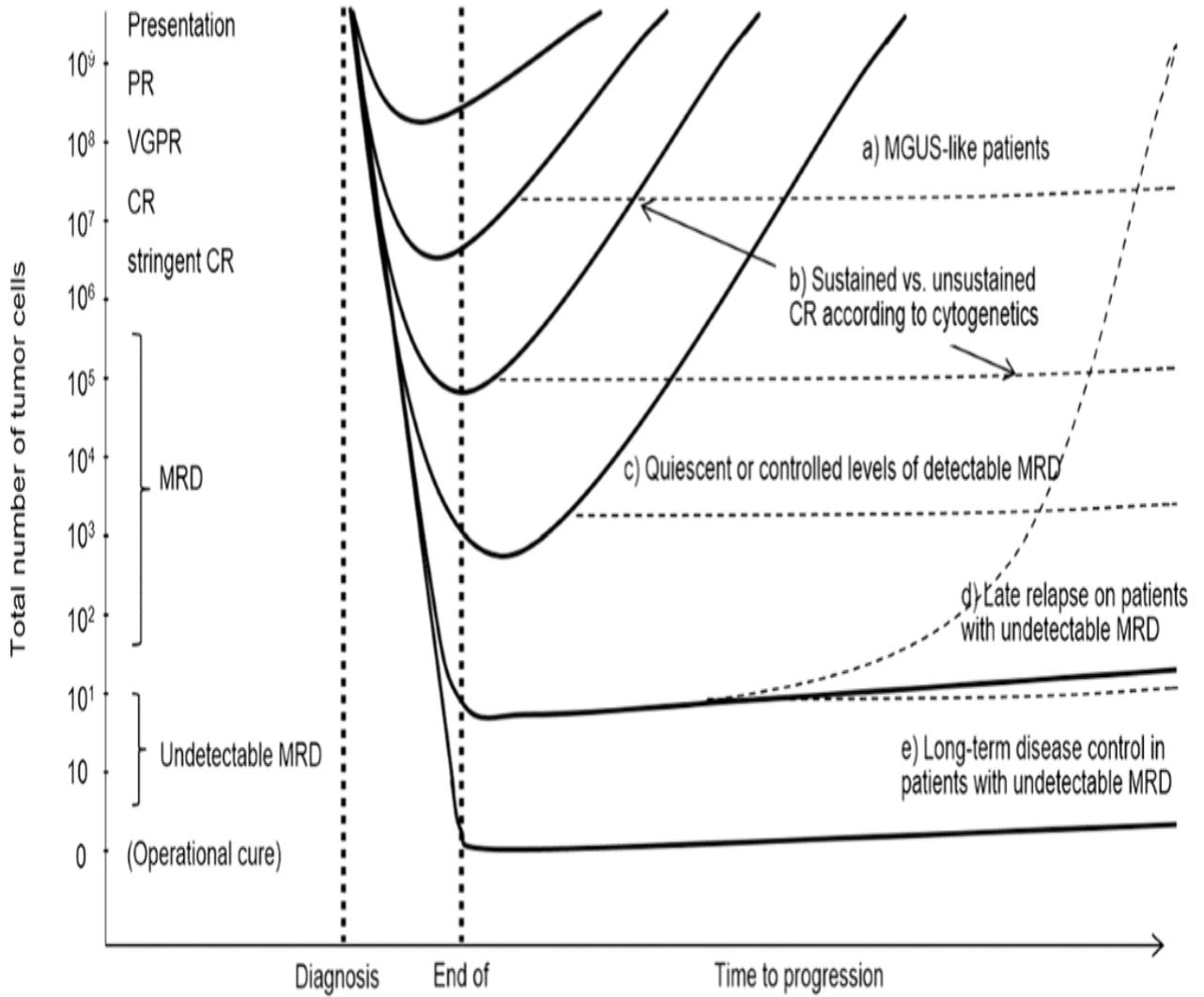


Figure 20 : Relation entre la réponse et la survie

(D'après Paiva B et al -Blood 2015 [14])

12- SUIVI DE LA MALADIE

Malgré les progrès considérables en termes de thérapeutiques et l'amélioration de la médiane de survie du MM, qui avoisine actuellement les 5 à 7 ans [242], l'évolution du MM sous traitement est caractérisée par la survenue de rechutes successives et à chaque reprise évolutive, les réponses deviendront de plus en plus rares (chimiorésistance) et de plus en plus courtes (Figure 21).

Le MM est une maladie qui tend à devenir chronique, nécessitant un suivi à vie. À chaque examen de contrôle et de suivi, les patients doivent bénéficier :

-d'un examen clinique complet à la recherche de symptômes pouvant évoquer une reprise évolutive ou des effets indésirables liés au traitement.

-d'un bilan biologique standard comprenant, une numération formule sanguine, une VS, un bilan rénale avec urée et créatininémie, une calcémie, une électrophorèse des protéines sériques, ainsi que le dosage des chaînes légères libres sériques et urinaire pour le MM à chaînes légères.

La réalisation de l'immunofixation à chaque examen est inutile.

-La répétition de l'exploration médullaire n'est pas nécessaire.

-Le bilan osseux pouvant être répété en cas d'évolution des paramètres biologiques, ou de point d'appel clinique.

Il est recommandé que l'ensemble du bilan soit répété tous les trois mois pendant un an, puis tous les quatre à six mois en cas de maladie stable.

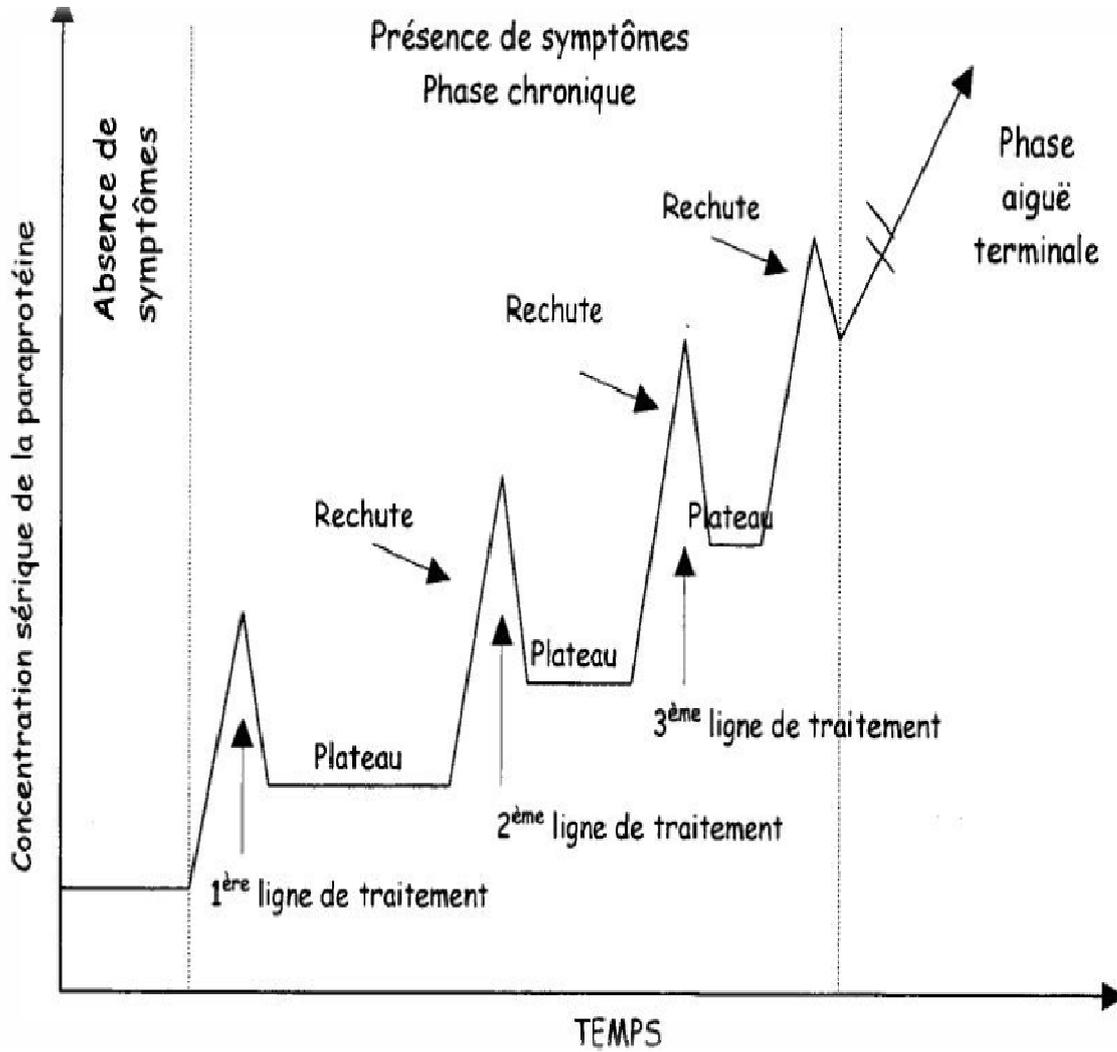


Figure 21 : Evolution du MM sous traitement

(D'après Morgan G J -Blood 2013 [284])

IV-PRÉSENTATION DE L'ÉTUDE

1-PATIENTS ET METHODES

1-1-Objectifs

1-1-1-Objectif principal

-Évaluation de l'efficacité du protocole VTD + autogreffe de CSH, en termes de survie sans maladie, de survie sans progression et de survie globale en post greffe.

1-1-2-Objectifs secondaires

- 1) Évaluation de la réponse selon les critères de l'IMWG [132](Tableau 7) à la fin du traitement d'induction en pré-greffe.
- 2) Évaluation de la réponse selon les critères de l'IMWG [132] (Tableau 7) en post greffe.
- 3) Évaluation de la toxicité et de la tolérance du traitement (annexe 9).
- 4) Recherche de l'impact pronostic du type de composant monoclonal (IgG versus IgA versus chaînes légères), du stade ISS I versus II versus III et de l'insuffisance rénale au diagnostic sur les survies (DFS, PFS, OS).

1-2- La population d'étude

Il s'agit d'une étude prospective non randomisée portant sur une période de six années, à partir du 1^{er} janvier 2010 jusqu'au 31 décembre 2015.

Durant cette période, nous avons colligé 50 patients atteints de MM nouvellement diagnostiqué et remplissant les critères d'éligibilité à une intensification thérapeutique plus autogreffe de CSH.

Ces patients ont été recrutés à partir des structures hospitalières suivantes :

-40 patients du service d'hématologie et de thérapie cellulaire de l'EHU 1^{er} Novembre Oran (l'autogreffe a été débutée en Mai 2009).

-10 patients du service d'hématologie de l'HMRU Oran (l'autogreffe a été débutée en Septembre 2014).

1-2-1-Critères d'inclusion

1. Patient âgé de moins de 65 ans
2. Diagnostic de MM établi selon les critères de l'IMWG (Tableau 2)
3. Stade II et III selon Salmon et Durie (annexe 3).
4. Pas d'antécédents de néoplasie associé.
5. Patient éligible à l'autogreffe de CSH (selon le bilan pré-greffe).
6. Patient ayant signé un consentement éclairé (annexe 12).

1-2-2-Critères d'exclusion

1. Patient âgé de plus de 65 ans.
2. Comorbidité (Insuffisance cardiaque ; Fraction d'éjection ventriculaire < 50% - Insuffisance respiratoire).
3. Sérologie HIV positive.
4. Femme enceinte.

1-3-Méthodologie

1-3-1-Bilan diagnostic

1-3-1-1-Interrogatoire

Rechercher lors de l'anamnèse :

-Identification du malade, âge, profession et notion d'exposition aux substances toxiques (exemple : agriculteur/pesticide).

-Antécédents médicaux et chirurgicaux : comorbidité, MGUS, néoplasie associée.

-Antécédents familiaux notamment de néoplasie.

-Circonstances de découverte : douleur osseuse, découverte fortuite ou lors d'une complication.

1-3-1-2-Examen clinique

-Apprécier l'indice de performance (PS) selon les critères de l'OMS(annexe 1) [285].

-Apprécier l'intensité de la douleur osseuse selon l'échelle de l'OMS (Tableau 3) et le degré de l'impotence fonctionnelle.

-Rechercher les complications du MM : syndrome anémique, syndrome infectieux, hyperviscosité, complication osseuse et/ou neurologique.

-Examen physique complet à la recherche de pathologies associées.

1-3-1-3-Bilan biologique

-Un bilan biologique standard à la recherche d'atteintes des organes cibles comprenant :

1. une numération formule sanguine.
2. exploration de la fonction rénale avec urée et créatininémie.
3. un bilan phospho-calcique.

-Un bilan protidique avec :

1. protidémie, albuminémie et une vitesse de sédimentation.
2. électrophorèse des protéines sériques et urinaire avec immunofixation.
3. protéinurie des 24 heures avec recherche de la protéinurie de Bence Jones.
4. dosage des chaînes légères libres sériques et urinaire.
5. dosage de la β_2 microglobuline.

1-3-1-4-Exploration cytologique

Une ponction et/ou une biopsie médullaire pour quantifier l'infiltration médullaire et apprécier le degré de dystrophie plasmocytaire.

1-3-1-5-Bilan radiologique

-Un bilan radiologique standard (radiologie du crâne – thorax – rachis dorsolombaire – bassin—humérus--fémur).

-IRM médullaire si tassement vertébral ou présence de signes neurologiques de compression médullaire.

Le diagnostic de MM est retenu selon les critères d'IMWG (Tableau 2) [84-85].

Au terme de ce bilan, et après avoir retenu le diagnostic de MM, les patients sont classés selon :

1-la classification de Durie et Salmon (annexe 3) [121].

2-la classification pronostic ISS (International Staging System) (annexe 4) [72].

1-3-2-Bilan pré-thérapeutique

- 1) Groupage – Formule numération sanguine.
- 2) Glycémie – bilan hépatique –bilan rénal – bilan phosphocalcique – ionogramme sanguin.
- 3) Sérologies : HIV – HCV –HBS – TPHA.
- 4) Dosage des BHCG chez les femmes en âge de procréer.
- 5) ECG +Echocardiographie.
- 6) EMG des 4 membres si neuropathie au diagnostic.
- 7) Bilan respiratoire : Radiographie de thorax – EFR.
- 8) Panoramique dentaire si indication des biphosphonates.
- 9) Ferritinémie si indication des ASE.

10) Évaluation sur le plan psychologique.

1-3-3-Traitement symptomatique

Le traitement symptomatique occupe une place importante dans la prise charge des patients atteints de MM, il comporte :

1-3-3-1-Traitement des complications du MM

1) Traitement de l'anémie :

-La transfusion sanguine par des culots globulaires phénotypés si le taux d'hémoglobine est inférieur à 8 g/dl.

-Utilisation des agents stimulants l'érythropoïétine (ASE) : Erythropoïétine alpha (Eprex®) à la dose de 40.000 UI 1X/semaine en S/C pendant 8 semaines avec vérification des réserves en fer durant toute la période du traitement.

2) Traitement de la douleur :

-Utilisation des antalgiques selon l'intensité de la douleur (classification OMS) (Tableau 3) (annexe 6)

Pallier	Intensité
Pallier I	douleurs faibles à modérées sont traitées par des antalgiques périphériques non opioïdes (paracétamol)
Pallier II	douleurs modérées à intenses pour lesquelles, on administre des antalgiques centraux opioïdes faibles (codéine, dextropropoxyphène, tramadol) auxquels on peut associer des antalgiques périphériques ou des glucocorticoïdes
Pallier III	douleurs intenses à très intenses sont traitées par des antalgiques centraux opioïdes forts (morphine et les autres dérivés le fentanyl (Duragesic®) Auxquels on peut associer des glucocorticoïdes et des psychotropes (les antidépresseurs)

Tableau 3 : classification de la douleur selon l'OMS

-Utilisation des bisphosphonates : Acide zolédronique : 1 amp de 4 mg toutes les 4 semaines, diluée dans 200 cc SSI perfusion de 30 min (annexe 7)

-La radiothérapie à visée antalgique (8 Gy) sur un foyer tumoral douloureux.

3) Traitement des complications métaboliques

-Traitement de l'hypercalcémie repose sur l'hyper hydratation, les corticoïdes, les bisphosphonates.

-Traitement symptomatique de l'insuffisance rénale par une hydratation intraveineuse par un apport hydro sodé suffisant (diurèse 3l/j), une alcalinisation des urines $\text{PH} \geq 7$ et une correction des facteurs favorisants (la déshydratation, l'hypercalcémie, les infections urinaires).

4) Traitement chirurgical de la compression médullaire (laminectomie) ou par une radiothérapie à visée décompressive avec de fortes doses de corticoïdes.

5) Traitement orthopédique des fractures pathologiques : enclouage, cimentoplastie

1-3-3-2-Prise en charge des effets secondaires

1) Traitement antiémétique, antidiarrhéique, antihistaminique, antipyrétique.

2) Un support psychologique : psychothérapie, traitement anxiolytique et antidépresseur.

3) La transfusion par des culots globulaires et culots plaquettaires irradiés durant la période d'aplasie.

4) La prise en charge de la neutropénie fébrile :

-Recherche d'un foyer infectieux : examen ORL –Radiographie de thorax – ECBU – Coproparasitologie des selles –Hémoculture.

1^{ère} ligne : si température $> 38,5^\circ$

-Claforan : 2g/8 h IVD + Gentamycine 80 mg /12h } diluer dans 100 cc SG5%
Ou Amikacine 500me/12h } perfusion de 30min

2^{ème} ligne : si persistance de la température après 72h

⇒ Passez au traitement de 2^{ème} ligne qui comporte :

-Ceftazidime 1g/8h ou Ciprolon 200 mg /12h

+ Amikacine 500me/12h (même dose)

3^{ème} ligne : si persistance de la température après 72h

⇒ Passez au traitement de 3^{ème} ligne qui comporte :

-Tienam : 500 mg/6h diluer dans 100 cc SSI perfusion de 30min.

+ Amikacine 500me/12h (même dose)

+ Vancomycine 1g /12h IV.

4^{ème} ligne : si persistance de la température après 72h

⇒ Si suspicion d'une infection fongique :

- Fluconazole 200mg/12h perfusion de 1h

Ou – Cancidase 70 mg J1 puis 50mg du J2 au J14.

Ou –Voriconazole 6 mg/kg 2x/j J1 puis 4 mg/kg 2x/jJ2 à J14 (jusqu'à la sortie d'aplasie).

⇒ Si suspicion d'une infection virale : Aciclovir 10mg/kg/8h

5) Prophylaxie et Traitement des thromboses

-La thrombo-prophylaxie est en fonction des facteurs de risque thrombotique (Tableau 5)

Facteur de risque	Recommandation
Si aucun facteur de risque ou présence d'un seul facteur de risque	Aspirine 81 à 325 mg une fois par jour
Si deux ou plusieurs facteurs de risque	-HBPM : *Enoxaparine (Lovenox®) : 0,4 ml / jour *Tinzaparine (Innohep®) : 3500 UI à 4500 UI / jour -Warfarine à pleine dose : le rapport normalisé international (INR) 2-3 est recommandé.

Tableau 4 : Les recommandations pour la prophylaxie de la thrombose selon les facteurs de risque.

-En cas de manifestation thrombotique : Arrêt de la thalidomide et reprendre quand une hypocoagulabilité a été obtenue par un traitement anticoagulant à dose curative :

*Enoxaparine (Lovenox®) : 100 UI / kg 2 x /jour.

*Tinzaparine (Innohep®) : 175 UI /kg / jour (une seule injection par jour).

-Traitement à long terme par les HBPM ou warfarine doit être poursuivi pendant toute la durée du traitement par thalidomide.

6) Traitement symptomatique de la neuropathie périphérique

-La prise en charge de la douleur neurogène est fonction du degré de la neuropathie périphérique (Tableau4).

Classe thérapeutique	Nom de produit	Dosage
Opioïdes	Paracétamol Codéine Dafalgan codéiné®- Efferalgan codéiné®	Cp 30/500 mg
	-Paracétamol + Dextropropoxyphène Diantalvic®	gel 30-400 mg
	Tramadol - Contramal®	gel LP 100-150-200 mg
Antiépileptiques	Gabapentinoïdes : gabapentine et prégabaline (Lyrica®)	Cp 50mg -150mg - 300mg
	Carbamazépine (Tégrétol®)	Cp : 200mg - 400mg.
Antidépresseurs	Tricycliques : Amitryptilline (Laroxyl®)	cp 25mg
	Venlafaxine (Effexor®)	gel LP 37,5 – 7mg
	Duloxétine (Cymbalta®) :	gel 30mg -60mg

Tableau 5 : Traitement symptomatique de la neuropathie périphérique

1-3-4-Protocole de traitement (Figure 22)

Cette étude évalue le protocole thérapeutique VTD (Velcade-Thalidomide-Dexaméthasone) en traitement d'induction, suivi d'une autogreffe de CSH, d'un traitement de consolidation comportant deux cycles de VTD et d'un traitement d'entretien avec thalidomide pendant une durée de 12 mois, chez les patients jeunes, moins de 65 ans et atteints de MM nouvellement diagnostiqué.

L'autogreffe a été réalisée chez les patients en réponse (RC, TBRC, RP) après le traitement d'induction.

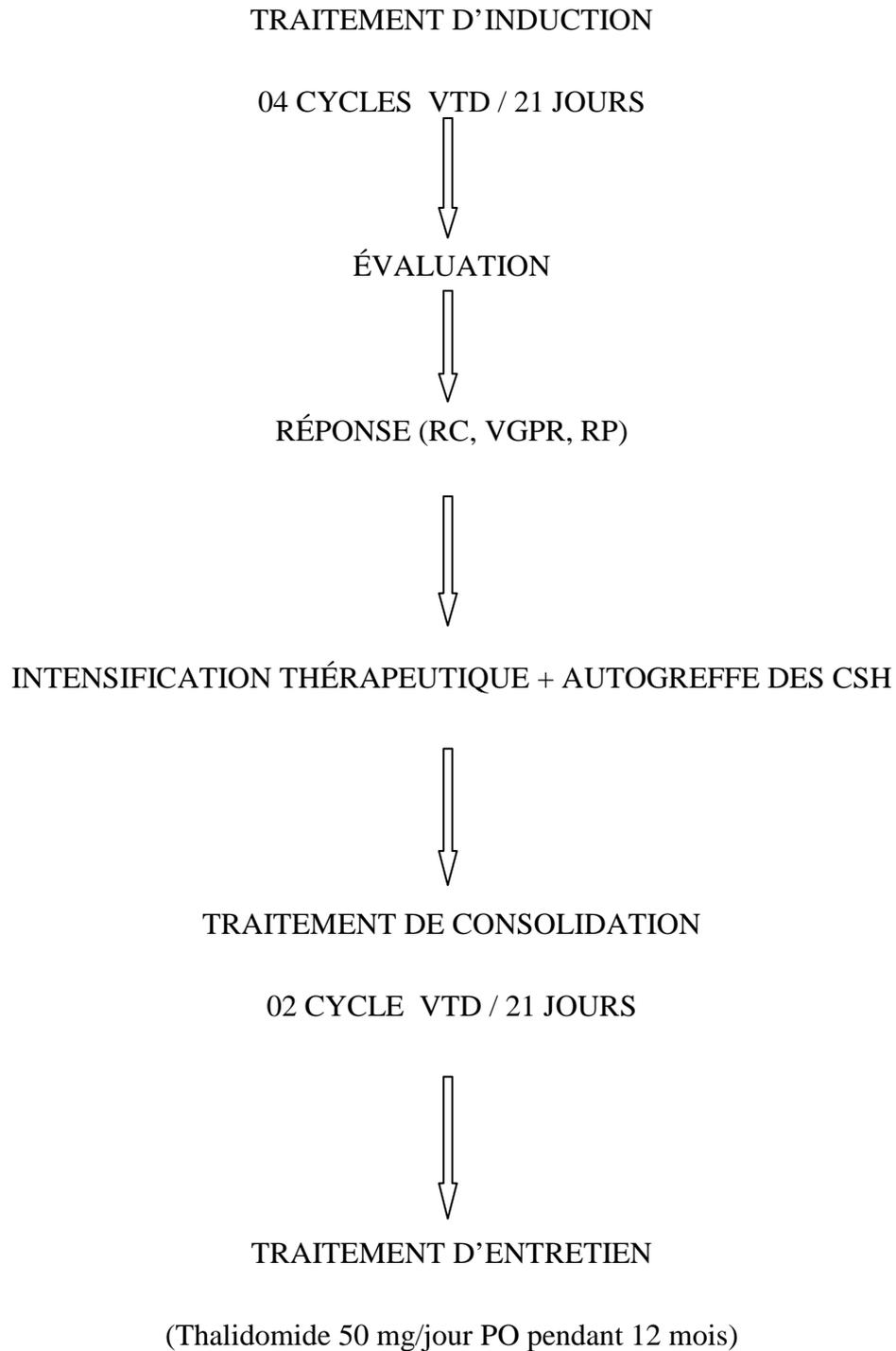


Figure 22 : Protocole de traitement

1-3-4-1-Traitement d'induction :

Le schéma d'induction comporte 4 cycles de VTD (bortézomib-thalidomide-dexaméthasone) tous les 21 jours (Tableau 6)

Bortezomib : 1,3 mg/m²SC J1, J4, J8, J11

Thalidomide : 100mg/j PO J1 à J21+ Acide acétyl salicylique 100mg/jour

Dexaméthasone : 40 mg IV J1 à J4, J8 à J11.

Droque présentation	Dosage	Posologie et mode d'administration	Effets secondaires
Bortezomib	Ampoule injectable 3,5 mg 1 mg	1,3 mg/m ² SC J1, J4, J8, J11	neuropathie périphérique, thrombopénie troubles digestifs (nausées, diarrhées) asthénie, insuffisance cardiaque, hypertension pulmonaire
Thalidomide	Cp 100 mg Cp 50 mg	100mg/j PO J1 à J21	asthénie, la constipation, la bradycardie, rashes cutanés, somnolence, neuropathie périphérique, le risque de thrombose
Dexaméthasone	Ampoule 20 mg Cp 10 mg	40 mg IV/PO J1 à J4, J8 à J11.	Désordres hydro-électrolytiques : hypokaliémie, alcalose métabolique, rétention hydrosodée, hypertension artérielle Troubles endocriniens et métaboliques : syndrome de Cushing iatrogène, inertie de la sécrétion d'ACTH, atrophie corticosurrénalienne, diminution de la tolérance au glucose, révélation d'un diabète latent. ulcères gastroduodénaux Troubles neuropsychique

Tableau 6 : Présentation des drogues du protocole VTD

1-3-4-2-Intensification +mobilisation + autogreffe des CSH

-Hospitalisation des patients dans une chambre individuelle protégée avec traitement de l'air ambiant (plasm-air[®]) et des mesures d'hygiène rigoureuse.

-La mobilisation des CSP a été effectuée par le G-CSF seul à la dose de 15 µg/kg/jour pendant 5 jours du J (-6) au J (-2).

-Le prélèvement des CSP a été effectué au J (-2) et J (-1) à l'aide d'un appareil d'aphérèse (OPTIA[®] et FRESENIUS[®] COM.TEC).

-Le comptage des CSPa été effectué par cytométrie en flux (BECTON DICKINSON[®] 8 couleurs), le seuil minimum ciblé des CD34⁺ est de 2×10^6 /kg.

-Après recueil, les CSP sont conservées au réfrigérateur à une température de +4°C pendant une durée de 24 heures.

-La viabilité des CSP (CD34⁺) non cryopréservées a été effectuée par cytométrie en flux à l'aide du 7'AAD (7 Amino-Actinomycine D).

-Le conditionnement a été réalisé par du Melphalan à la dose de 200 mg/m² au J(-1).

-L'injection du greffon a lieu 24 heures après le conditionnement à J0.

La procédure :

J (-6) : -Mise en place d'un KT central.

-Mobilisation avec du G-CSF à raison de 15 µg/kg/j à 19 heures.

J (-5) : G-CSF : 15 µg/kg à 19 heures

J (-4) : Lovenox : 0.2 ml en S/C à 7 heures

0.2 ml en S /C à 19 heures

G-CSF : 15 µg/kg à 19 heures

J (-3) : Lovenox : 0.2 ml en S/C à 7 heures

0.2 ml en S /C à 19 heures

G-CSF : 15 µg/kg à 19 heures

J (-2) : Lovenox : 0.2 ml en S/C à 7 heures

Premier recueil de CSP à 8 heures

Comptage des CD34⁺ par cytométrie en flux à midi.

Lovenox : 0.2 ml en S /C à 19 heures

G-CSF : 15 µg/kg à 19 heures

Prescription d'un traitement prophylactique jusqu'à sortie d'aplasie :

-Fungizone 6 c à c / jour

-Ciprolon 1 cp / jour

-Zovirax 1 cp / jour

-Bactrim 1 cp / jour

-Flucan 1 cp / jour

Prescription également des bains de bouche (plusieurs fois dans les journées) :

-Fungizone 1/2 flacon

-Hexedril 1 c à soupe

-Sérum bicarbonaté : 250 cc +/- xylocaïne

J (-1) : Lovenox : 0.2 ml en S/C à 7 heures

Deuxième recueil CSP à 8 heures

Comptage des CD34⁺ à midi.

Hyperhydratation : 3 litres/m² : 12 H

2/3 de sérum glucosé avec électrolytes (NaCl et KCl)

1/3 de sérum bicarbonaté

Depuis le début de l'hydratation, surveiller minutieusement la diurèse :

Si la diurèse est < 1 litre : 5 mg de Lasilix

Si la diurèse est < 800 ml : 10 mg de Lasilix

Si la diurèse est < 600 ml : 15 mg de Lasilix

Solumédrol : 1 mg/kg en IVD à 15 h

Zophren : 1 ampoule en IVD à 15 H

Melphalan : 200 mg/m² à 15h30 : la dose totale est diluée dans 100 ml de sérum salé, perfusion en 30 minutes.

Poursuivre par du Zophren à la SAP : 1 ampoule de 8 mg ; compléter avec 50 ml de

Sérum glucosé et régler le débit à 2 ml / heure

Lovenox : 0.2 ml en S /C à 19 heures

Si les vomissements persistent, utiliser du Largactil (1 ampoule dans 500 cc par 24 heures).

J 0 : Lovenox : 0.2 ml en S/C à 7 heures

Solumédrol (1 mg/kg) en IVD à 16 heures

Perfusion des CSP à 15h 30

Lovenox : 0.2 ml en S /C à 19 heures

J1 : Bilan biologique quotidien :

NFS, urée, créatinine, ionogramme sanguin, CRP : 3 fois par semaine

G-CSF : 5 µg/kg/j jusqu'à sortie de l'aplasie (PNN \geq 1000 deux jours consécutifs).

1-3-4-3-Traitement de consolidation

À débiter deux mois après l'autogreffe de CSH, comportant deux cycles de VTD :

1. Bortezomib : 1 mg/m² SC J1, J4, 8, J11
2. Thalidomide : 100mg/j PO J1 à J21+ Acide acétyl salicylique 100mg/jour
3. Dexaméthasone : 40 mg IV J1 à J4, J8 à J11.

1-3-4-4-Traitement d'entretien

Thalidomide 50 mg/jour PO pendant 12 mois + Acide acétique salicylique 100mg/jour

1-3-5-Bilan d'évaluation

L'évaluation de la réponse au traitement est établie selon les critères de l'IMWG (Tableau 7)[132], à la fin du traitement d'induction, puis en post-greffe, à la date de J100.

Le bilan d'évaluation comporte :

- 1) examen clinique complet.
- 2) numération formule sanguine.
- 3) bilan rénal avec urée et créatininémie.
- 4) bilan phospho-calcique.
- 5) bilan protidique comprend associant :
 - une protidémie, une albuminémie avec une vitesse de sédimentation.
 - une électrophorèse des protéines sériques et urinaire avec immunofixation.
 - dosage des chaînes légères libres sériques et urinaire.

Réponse complète (RC)	-Electrophorèse +immunofixation : normales -Taux des chaînes légères libres normal-moins de 5% d'infiltration plasmocytaire au myélogramme et disparition de tout plasmocytome des tissus mous.
Très bonne réponse partielle(TBRC)	-Electrophorèse des protéines sériques : normale-Détection de protéine monoclonale par Immunofixation- réduction de protéine monoclonale sérique \geq ou égale 90%.-protéine monoclonale urinaire $<$ 100 mg/24h.
Réponse partielle (PR)	Réduction \geq 50% de l'immunoglobuline monoclonale sérique.- Et réduction \geq 90% de l'immunoglobuline monoclonale urinaire ou $<$ 200 mg par 24h.-Si l'immunoglobuline monoclonale n'est pas mesurable, une réduction \geq 50% de la différence entre le niveau des chaînes légères impliquées et non impliquées.-Si l'immunoglobuline monoclonale et le niveau des chaînes légères ne sont pas mesurables, une réduction \geq 50% de l'infiltration plasmocytaire au myélogramme est nécessaire sous réserve d'une infiltration initiale \geq 30%.-Et une réduction de la taille des plasmocytomes des tissus mous de \geq 50% si présents avant traitement.
Maladie stable	ne répond pas aux critères des RC– TBRC – PR.
Maladie en progression	une augmentation de 25% par rapport à la valeur de réponse la plus basse pour au moins : . Immunoglobuline monoclonale sérique (\geq 0,5 g/100ml). . Immunoglobuline monoclonale urinaire (\geq 200 mg/24h).. une augmentation de la différence entre le niveau des chaînes légères impliquées et non impliquées (\geq 100 mg/l) Si l'immunoglobuline monoclonale n'est pas mesurable dans le sang et les urines.une augmentation de l'infiltration plasmocytaire dans la moelle (doit être \geq 10%). - Développement de nouvelles lésions osseuses ou de plasmocytomes des tissus mous ou une augmentation de la taille des lésions osseuses ou des tissus mous préexistants. - Développement d'une hypercalcémie ($>$ 115 mg/l) non attribué à une autre cause.

Tableau 7 : Critères de réponse de l'IMWG [132]

1-3-6-Étude de la toxicité

La recherche de signes d'intolérance et/ou de toxicité, se fait durant toutes les étapes du traitement (induction, intensification + autogreffe, consolidation et entretien).

Les effets secondaires sont classés selon l'échelle de l'OMS (annexe 9).

Les doses de bortézomib et de thalidomide sont adaptées en fonction de la tolérance (Tableau 8).

Drogue	Dose initiale	1 ^{ère} adaptation de la dose	2 ^{ème} adaptation de la dose
Bortezomib	1,3mg/m ² J1,J4,J8,J11	1mg/m ² J1,J4,J8,J11	0,7mg/m ² J1, J4, J8, J11 Si aggravation : arrêt jusqu' à disparition des symptômes
Thalidomide	100mg/J J1 à J28	50mg/J J1 à J28	arrêt jusqu' à disparition des symptômes
Dexaméthasone	40 mg /J J1,J8,J15,J22	20 mg /J J1,J8,J15,J22	10 mg /J J1,J8,J15,J22

Tableau 8 : Adaptation des doses de bortézomib, thalidomideet dexaméthasone

1-3-7-Bilan de surveillance

Le bilan de surveillance est réalisé tous les 3 mois comprenant :

- Un examen physique complet à la recherche des signes cliniques de rechute.
- Un bilan biologique comprenant
 - une numération formule sanguine.
 - une fonction rénale avec urée et créatininémie.
 - un bilan phospho-calcique.

- une électrophorèse des protéines sériques et urinaire avec immunofixation
- un dosage des chaînes légères libres sériques et urinaire.

-un bilan radiologique du squelette est demandé en fonction de signes d'appel cliniques.

Les signes de rechute, cliniques et biologiques sont appréciés selon les critères de rechute de l'IMWG (Tableau9) [132].

Rechute clinique	Rechute biologique
<p>Un ou plusieurs de ces critères :</p> <ul style="list-style-type: none"> -Apparition d'un nouveau plasmocytome dans les tissus mous ou de lésions osseuses à l'imagerie. -Augmentation de la taille des plasmocytomes existants ou des lésions osseuses > 50% (et au moins 1cm). -Hypercalcémie (> 115 mg/l ou > 2,875 mmol/l). -Baisse de l'hémoglobine (> 2 g/dl ou au-dessous de 10 g/dl). -Dysfonction rénale (de novo ou récurrente). -Hyperviscosité nécessitant une intervention thérapeutique. 	<ul style="list-style-type: none"> -Un doublement du composant monoclonal lors de deux mesures consécutives dans un intervalle < 2mois avec pour valeur de référence 0,5g/dl. OU -Lors de deux mesures consécutives de toute augmentation : <ul style="list-style-type: none"> .Du taux sérique de protéine monoclonale $\geq 1g/dl$.Ou de la protéine monoclonale urinaire $\geq 500mg/24h$.Ou des chaînes légères libres $\geq 20 mg/dl$ (et un ratio anormal de chaîne légères libres) ou augmentation de 25%.

Tableau 9 : Critères de rechute de l'IMWG[132]

1-3-8-Analyse statistique des données

La collecte des données est réalisée sur le dossier médical et répertoriée sur des fiches techniques (annexe 13).

La saisie et l'exploitation des données est réalisée sur micro-informatique (sur tableau Excel), le logiciel utilisé est de type SPSS (Statistical Package for the Social Science) version 18. Les courbes de survie sont établies en utilisant la méthode de Kaplan Meier.



2-RÉSULTATS**2-1-Caractéristiques de la population étudiée**

Caractéristiques	Nombre des patients	Pourcentage (%)
Nombre des patients	50	
Age		
Moyenne	53 ans	
Médiane	53,3 ans	
Valeurs extrêmes	32 - 64 ans	
Sexe ratio (H/F)	1,63	
Masculin	31	62
Féminin	19	38
Statut de performance		
PS 1	33	66
PS 2	9	18
PS 3	4	8
PS 4	4	8
Comorbidité	19	38
HTA	7	14
Diabète	5	10
HTA + Diabète	3	6
Hypothyroïdie	3	6
Asthme	1	2

Tableau 10 : Caractéristiques de la population étudiée

2-1-1-Répartition selon l'âge

L'âge moyen au diagnostic est de 53 ans avec des extrêmes de 32 ans et 64 ans.

La majorité de nos patients (56%) ont un âge compris entre 50 et 60 ans.

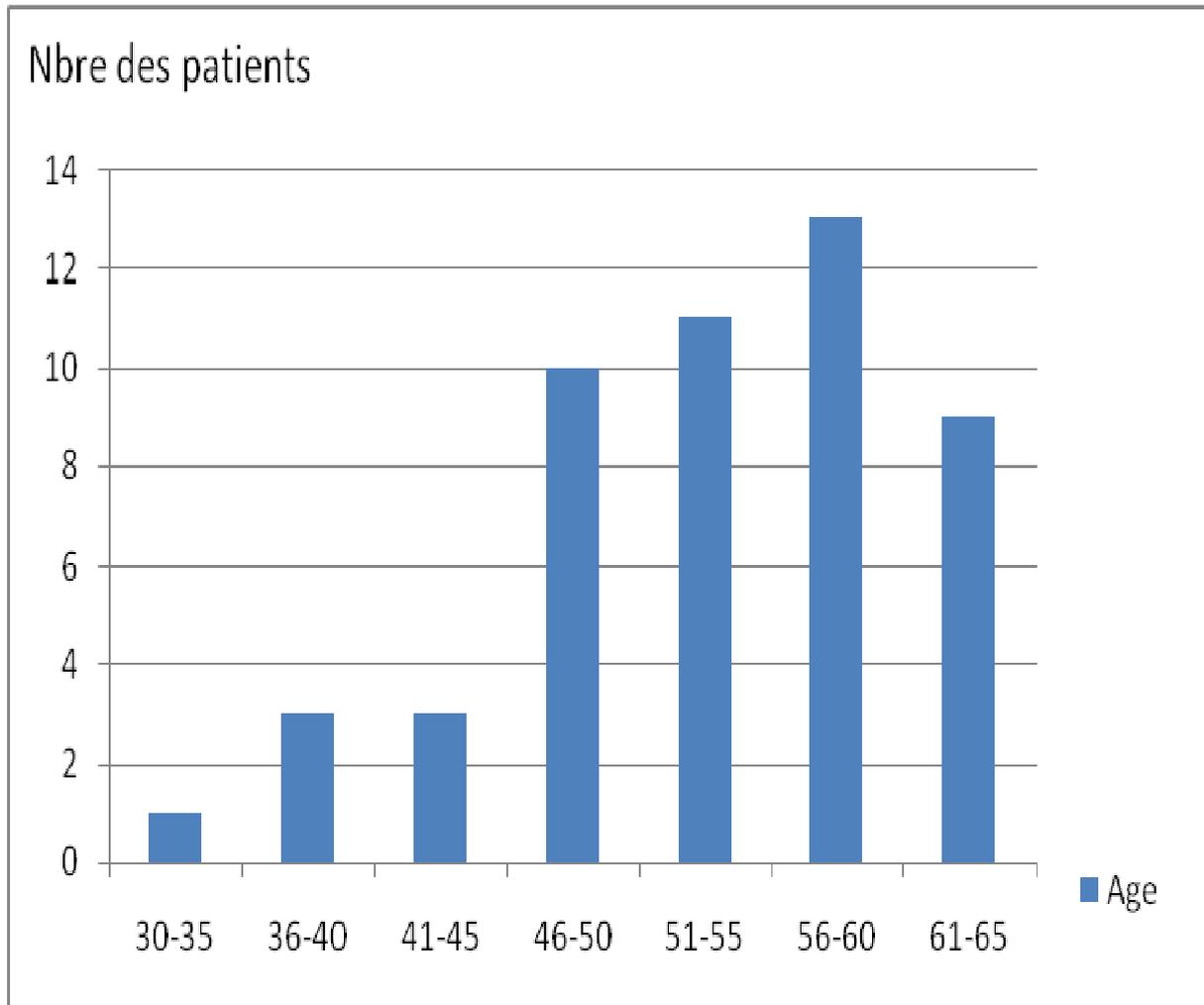


Figure 23 : Répartition des patients selon les tranches d'âge

2-1-2-Caractéristiques cliniques

Les symptômes cliniques majeurs au diagnostic sont les douleurs osseuses dans 90 % des cas et l'anémie chez 54 % des patients.

Signes cliniques	nombre de patients	pourcentage (%)
Douleurs osseuses	45	90
Syndrome anémique	27	54
Fractures pathologiques	8	16
Signes neurologiques	7	14
Tumeurs osseuses	6	12
Syndrome infectieux	5	10
Signes d'hyperviscosité	3	6

Tableau 11 : Caractéristiques cliniques des patients au diagnostic

2-1-3-Caractéristiques biologiques

Paramètre	Valeur moyenne	intervalle
Taux d'hémoglobine	10 g/dl	(5,20-13,70)
Taux de globules blancs	7266/mm ³	(2610-16070)
Taux de plaquettes	257540/mm ³	(75000-511000)
Plasmocytose médullaire	35,8 %	(10-90)
Vitesse de sédimentation (1 ^{ère} heure)	77,64 mm	(2-146)
Taux urée sérique	0,83 g/l	(0,15-17,90)
Taux de créatinine sérique	16,18 mg/l	(5,40-72)
Taux de calcémie	99,37 mg/l	(69-189)
Taux de protidémie	94,50 g/l	(50-148)
Taux du composant monoclonal	44,33 g/l	(4,28-85,40)
Taux de β 2 microglobuline	6,20 g/l	(1,35-20,70)

Tableau 12 : Caractéristiques biologiques des patients au diagnostic

2-1-4-Pic monoclonal

La présence du pic monoclonal est retrouvée dans 82 % des cas.

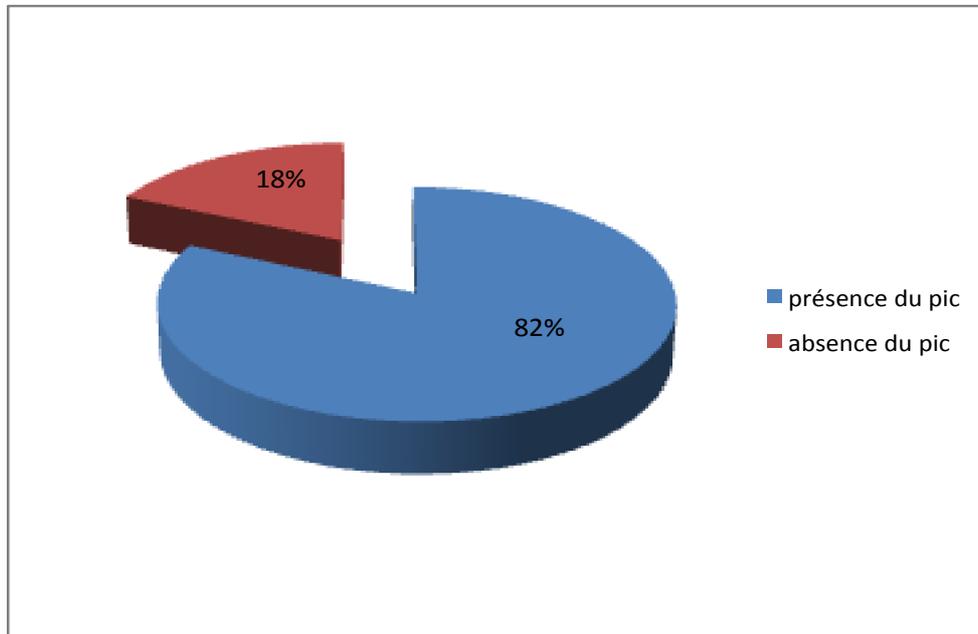


Figure 24: Répartition des patients selon le pic monoclonal

2-1-5-La monoclonalité

La monoclonalité est de type kappa dans 70% des cas et de type Lambda dans 30% des cas.

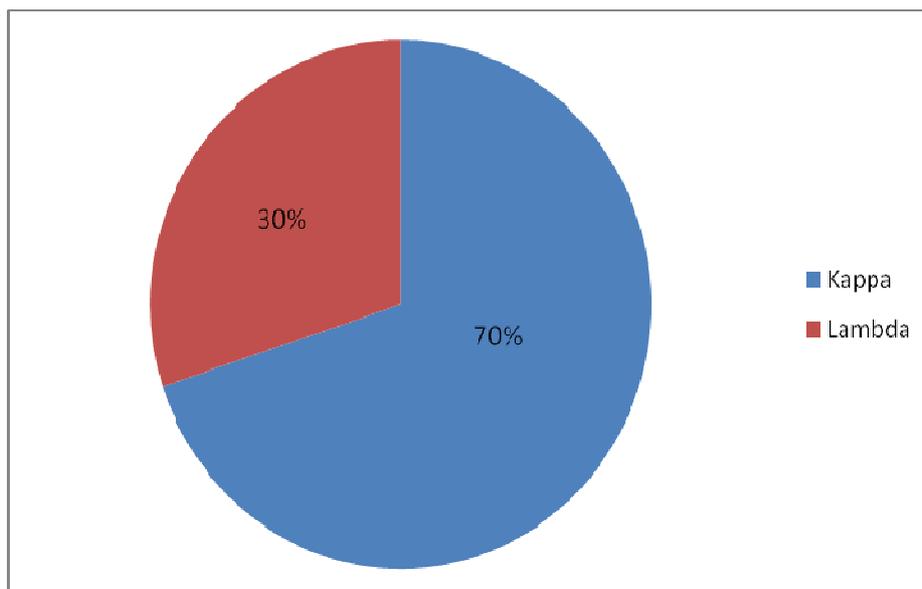


Figure 25: Répartition des patients selon La monoclonalité k/λ

2-1-6-Type du composant monoclonal

Le composant monoclonal est de type :

- 1) IgG chez 28 patients (56%)
- 2) IgA chez 11 patients (22%)
- 3) Chaines légères chez 10 patients (20%)
- 4) IgM chez un seul patient

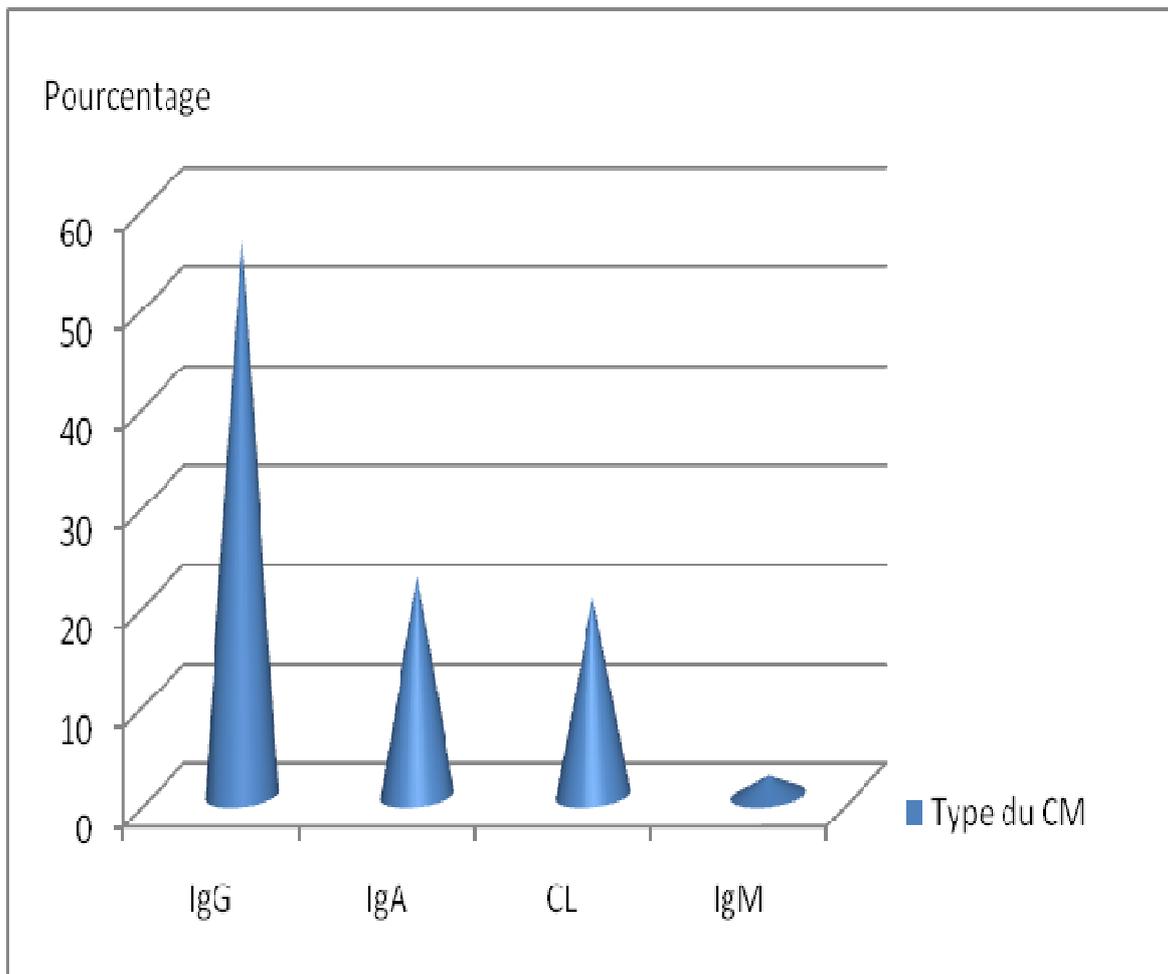


Figure 26: Répartition des patients selon le type du composant monoclonal

2-1-7-Bilan radiologique

Les signes radiologiques sont dominés par les lésions ostéolytiques, retrouvées chez 86% des patients.

Signes Radiologiques	Nombre des patients	Pourcentage (%)
Lésions ostéolytiques	43	86
Tassement vertébral	14	28
Fracture pathologique	8	12
Masse plasmocytaire	6	12
Déminéralisation osseuse	6	12
Compression médullaire	4	8

Tableau 13 : Signes radiologiques au diagnostic

2-1-8-Classification de Salmon et Durie

La majorité des patients sont de stade IIIA : 40 patients (80%).

08 patients sont de stade IIIB (16%).

02 patients de stade IIA (4%).

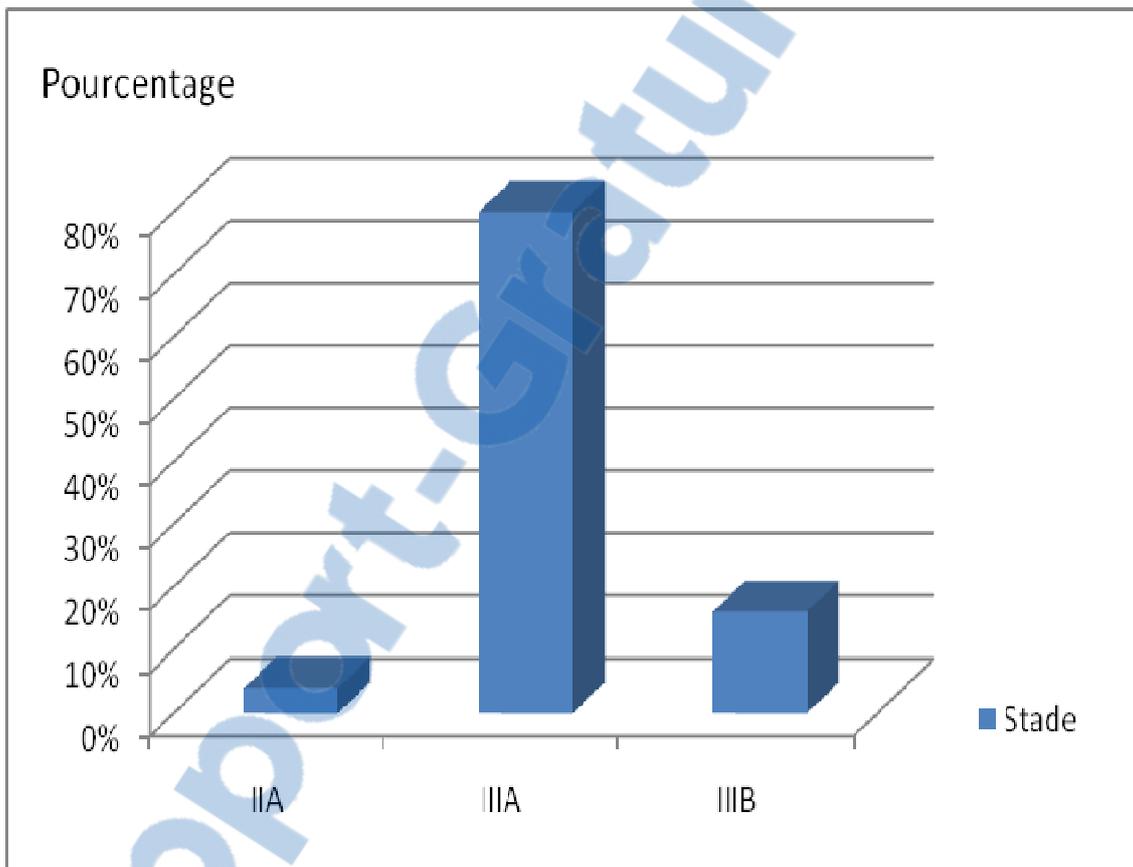


Figure 27: Répartition des patients selon La classification de Salmon et Durie

2-1-9- Classification ISS (International Scoring System)

-La majorité des patients (38%) sont de score ISS III.

-13 patients sont de score ISS II (26 %).

-12 patients sont de score I (24%).

-chez 06 patientsle score ISS n'est pas précisé (12%).

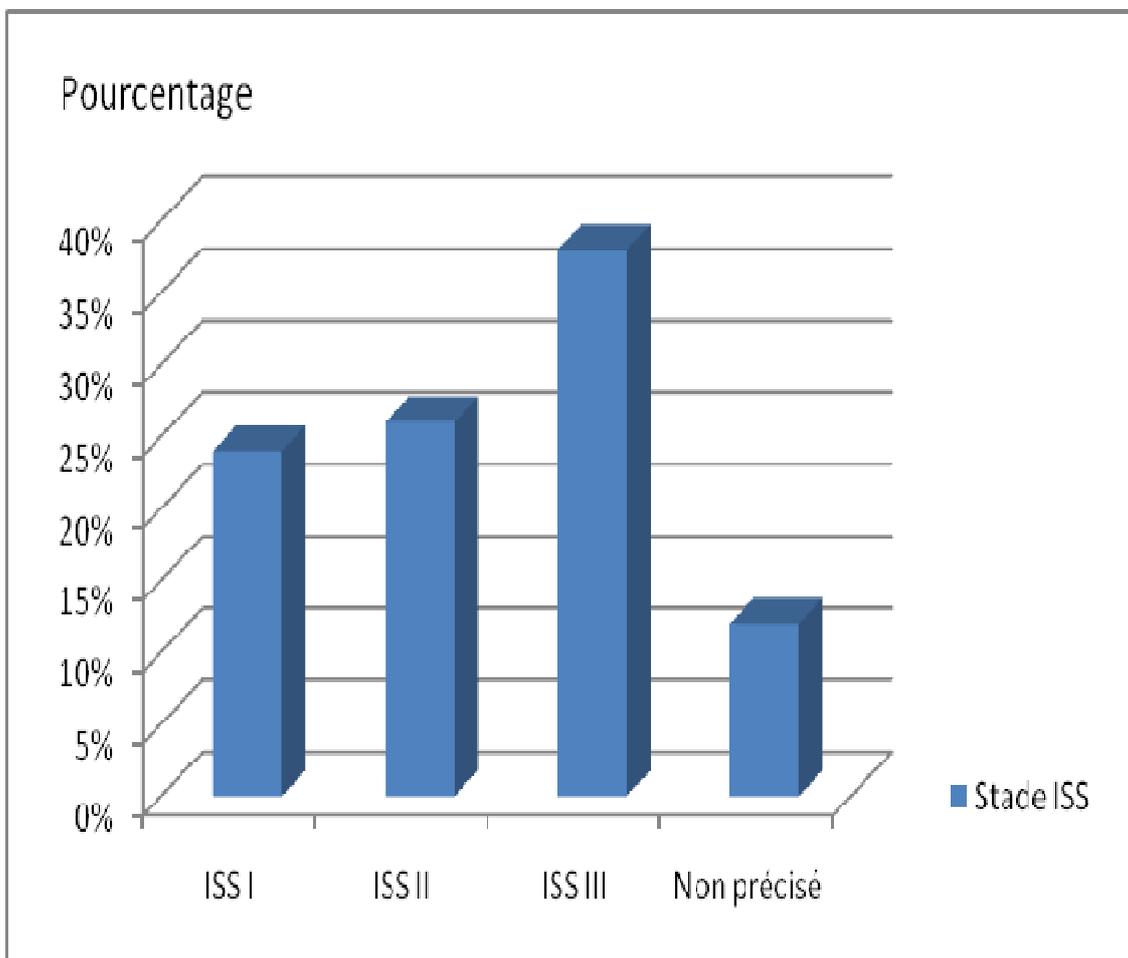


Figure 28: Répartition des patients selon La classification ISS

2-1-10-Nombre de cycles d'induction

Le nombre moyen des cycles d'induction est de 3,8 avec des extrêmes allant de 3 à 6 avec une médiane de 04 cycles par patient.

-15 patients ont reçu 03 cycles (30%).

-32 patients ont reçu 04 cycles (64%).

-03 patients ont reçu 06 cycles (6%).

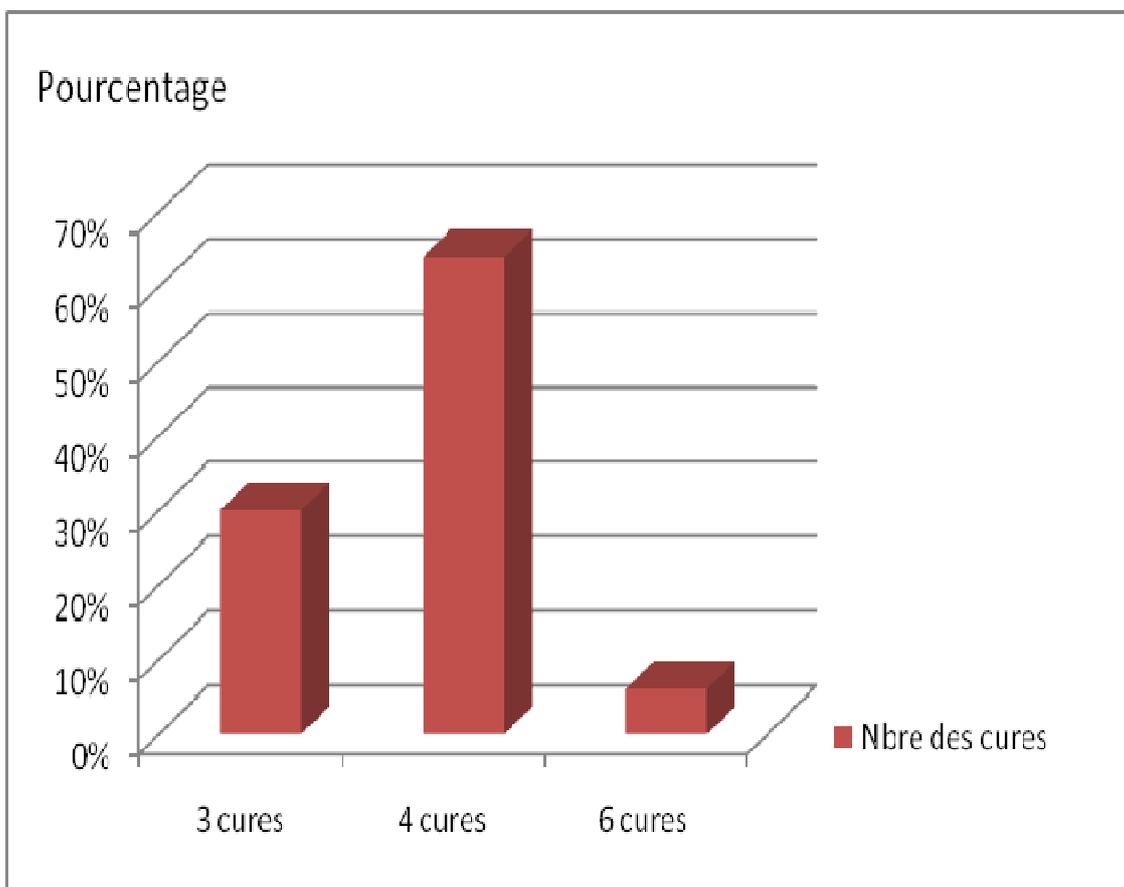


Figure 29 : Répartition des patients selon le nombre des cycles d'induction

2-1-11-Procédure de l'autogreffe

Paramètre	Valeur moyenne
Qualité du greffon	
Taux médian des cellules souches CD34 ⁺	3,88 x 10 ⁶ /kg (1,41-11)
Durée d'aplasie (jour)	10 jours (7-14)
Durée remontée du taux de PNN (jour)	10 jours (7-14)
Durée remontée du taux de plaquettes (jour)	13 jours (9-19)
Besoins transfusionnels	
-Nombre moyen de CGR	1,5 (0-9)
-Nombre moyen des CPA	2 (0-8)
TRM (en rapport avec la procédure)	1 (2%)

CGR= culots de globules rouges

CPA= culots d'aphérèse plaquettaire

Tableau 14 : Procédure de l'autogreffe de CSH

2-2-Évaluation du traitement

2-2-1- La réponse à la chimiothérapie d'induction selon les critères de l'IMWG

La réponse globale est de 100 % :

- 19 patients sont en réponse complète (RC) (38%).
- 26 patients sont en très bonne réponse partielle (TBRC) (52%).
- 05 patients en réponse partielle (RP) (10%).

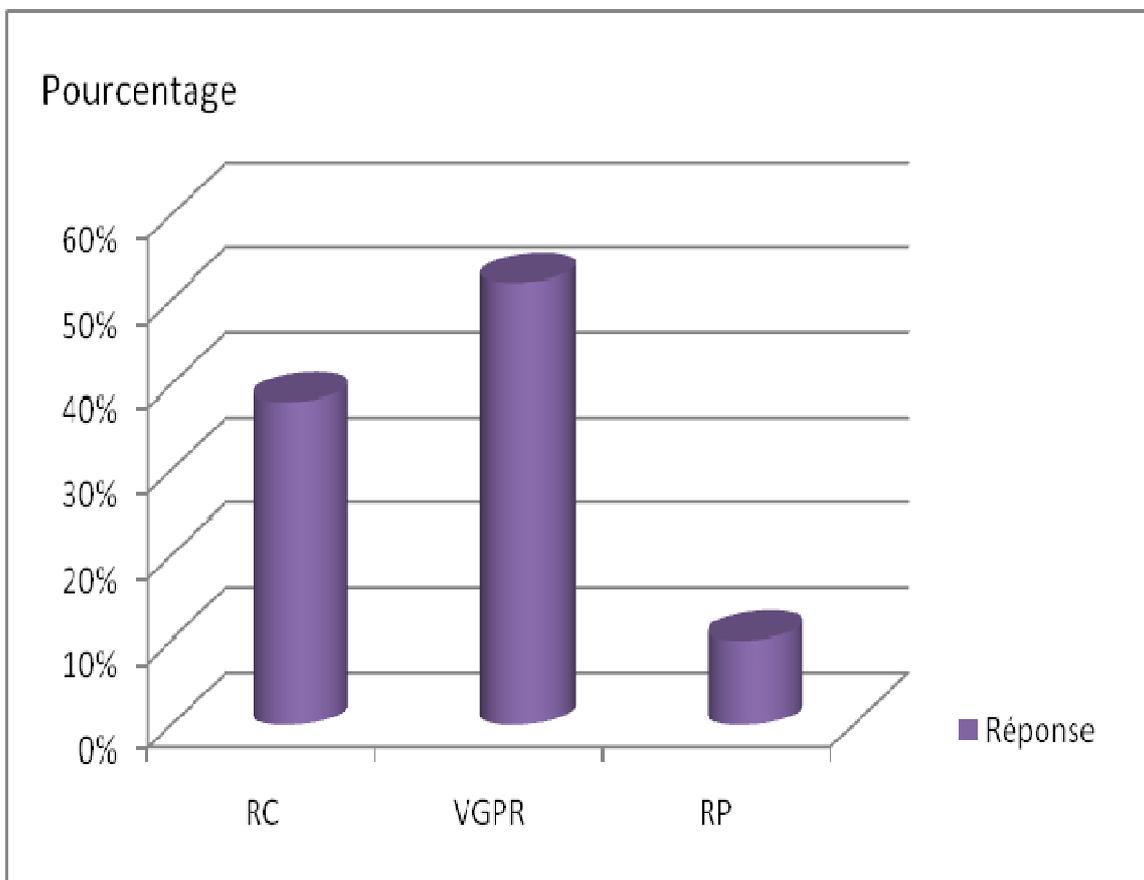


Figure 30 : Répartition des patients selon la réponse à la chimiothérapie d'induction selon l'IMWG

2-2-2-Le statut post greffe à J100

Après l'autogreffe de CSH, le taux de RC passe de 38 % à

-72% (n=36) des patients sont en RC.

- 26 % (n=13) des patients sont en très bonne réponse partielle (TBRP).

-01patient est décédé, en rapport avec la procédure de l'autogreffe.

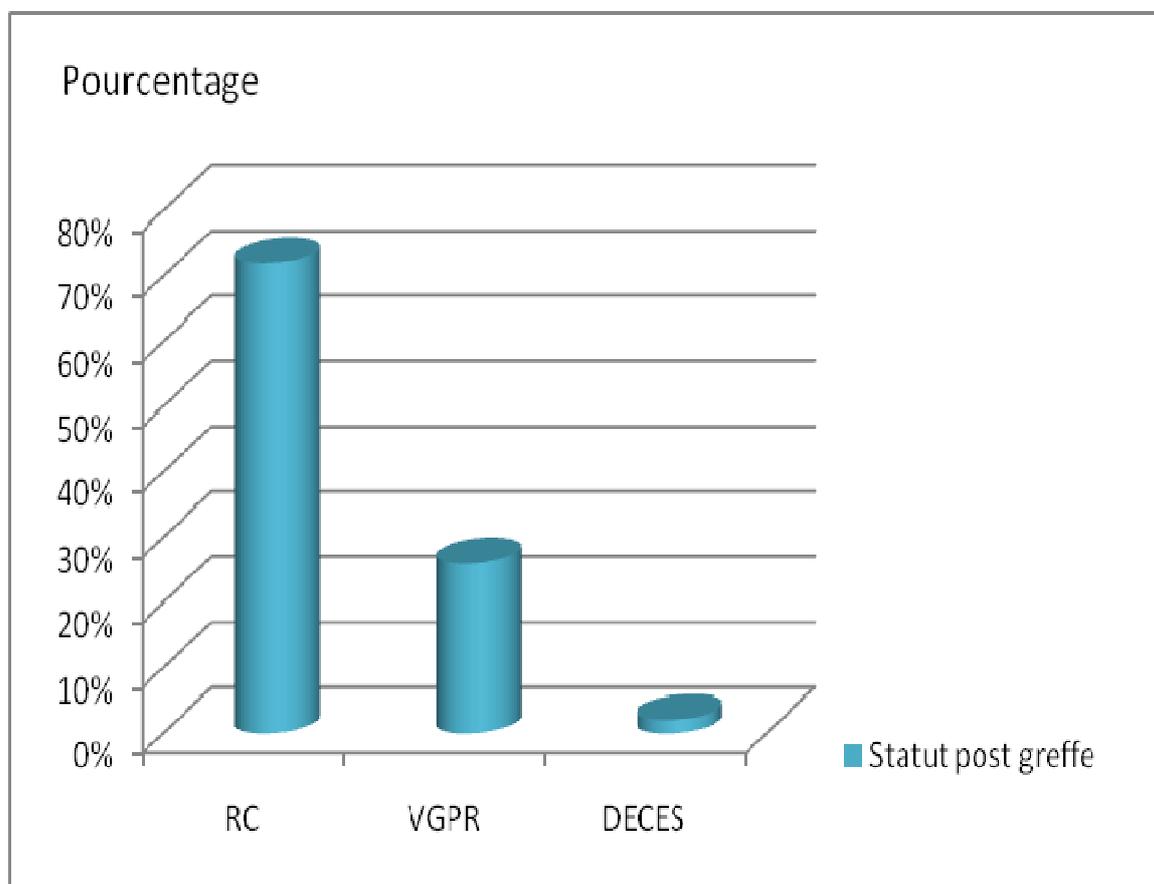


Figure 31: Répartition des patients selon le statut post greffe (J100)

2-2-3-Statut aux dernières nouvelles (DDN)

Le suivi médian à la date de point du 30/09/2016 est de 33 mois avec un recul minimum de 8 mois et un recul maximum de 79 mois.

Statut	Nombre	Pourcentage
Réponse complète (RC)	27	54 %
Très bonne réponse partielle (TBRC)	12	24 %
Rechute	4 (vivants)	8 %
Décès	7	14 %

Tableau 15 : Répartition des patients selon le statut aux dernières nouvelles (DDN)

2-2-4-Circonstances de décès

-04 patients sont décédés suite à la progression de la maladie après rechute.

-02 patients sont décédés suite à une complication infectieuse (pneumopathie).

-01 patient est décédé des suites de la procédure de l'autogreffe.

2-2-5-Survie sans maladie (DFS)

Elle est définie par le délai entre le début de la réponse et la rechute.

La survie sans maladie (DFS) dans notre étude est de **66% à 43 mois**.

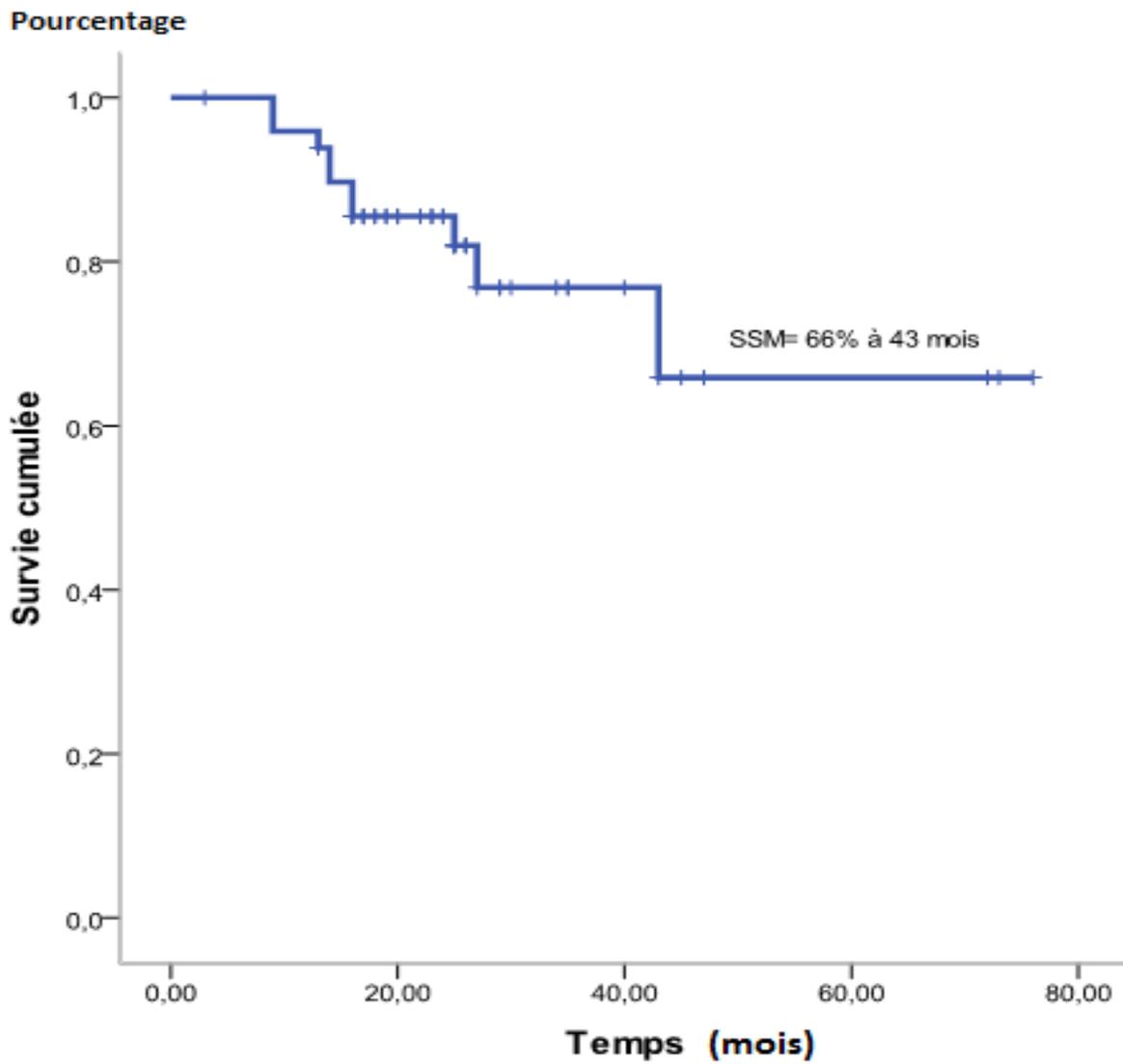


Figure 32 : Survie sans maladie (DFS).

2-2-5-1-Survie sans maladie (DFS) selon l'atteinte rénale

L'analyse de la survie sans maladie selon l'atteinte rénale montre une différence au niveau des courbes de survie, mais non statistiquement significative ($P = 0,33$).

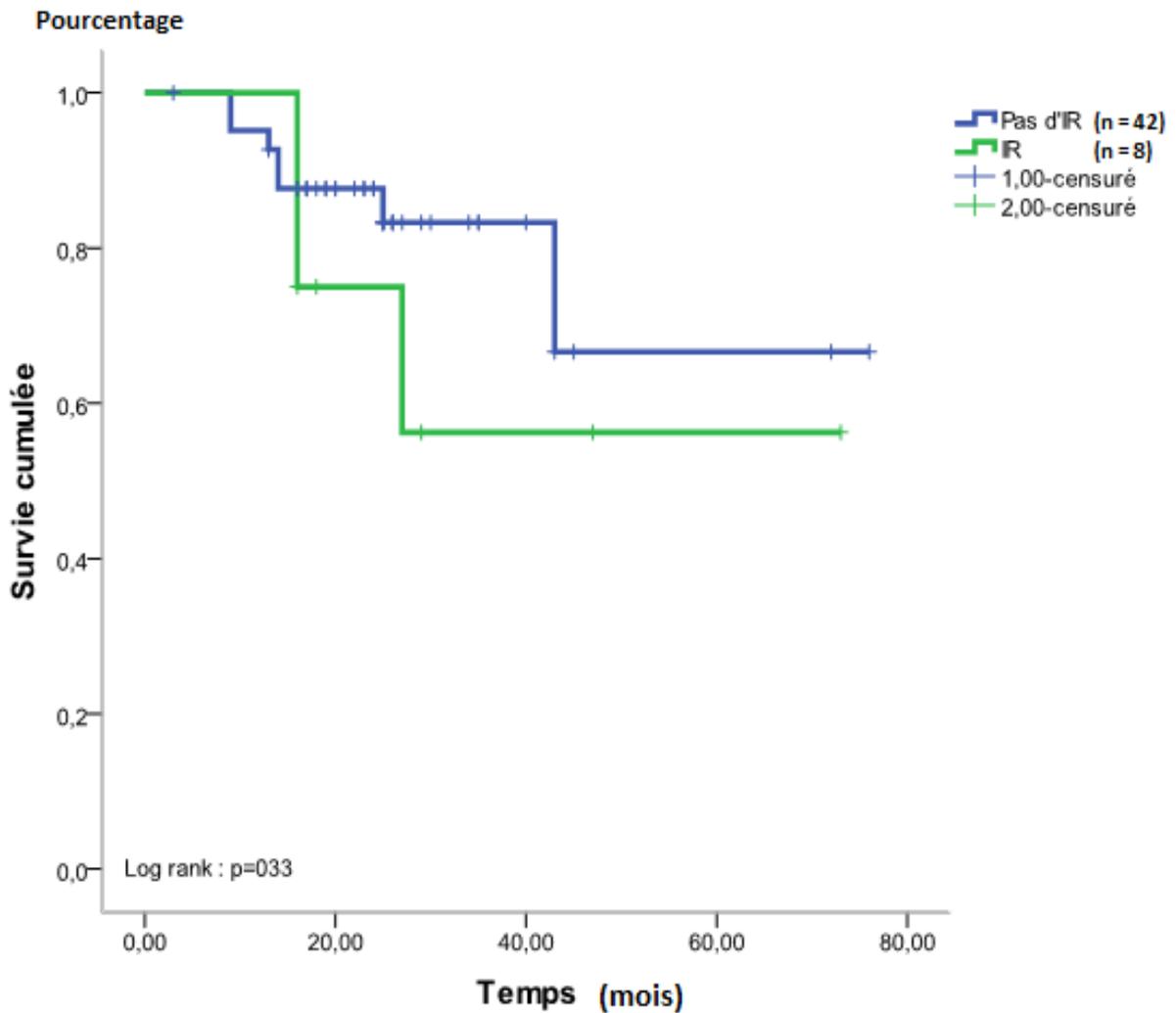


Figure 33 : Survie sans maladie (DFS) selon l'atteinte rénale

2-2-5-2-Survie sans maladie (DFS) selon le type du composant monoclonal

L'analyse de la survie sans maladie selon le type du composant monoclonal montre une différence au niveau des courbes de survie, mais non statistiquement significative ($P = 0,08$).

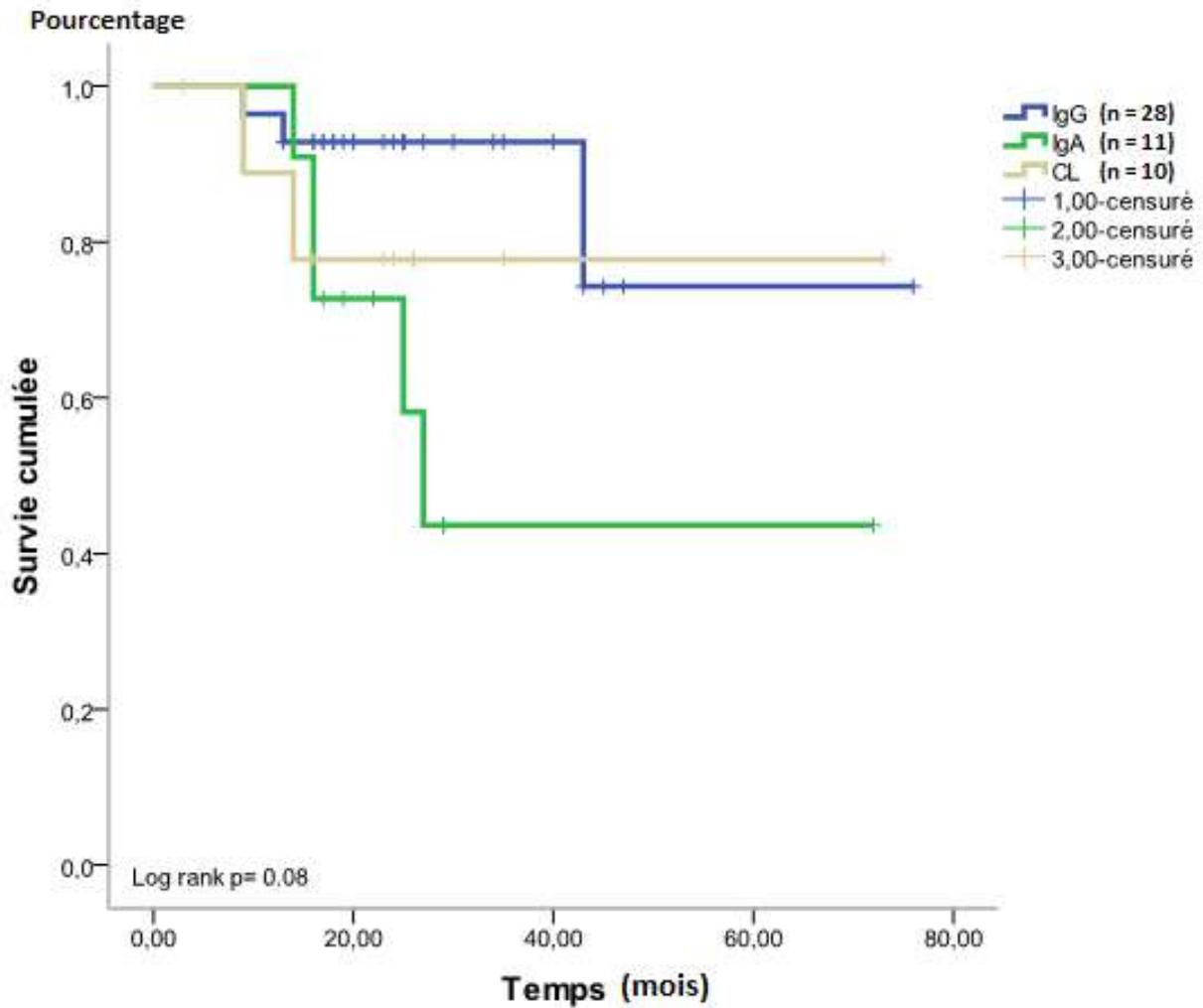


Figure 34 : Survie sans maladie (DFS) selon le type du composant monoclonal

2-2-5-3-Survie sans maladie (DFS) selon le score ISS

L'analyse de la survie sans maladie selon le score ISS montre une différence en faveur des patients qui ont un ISS I, mais cette différence n'est pas statistiquement significative ($P = 0,27$).

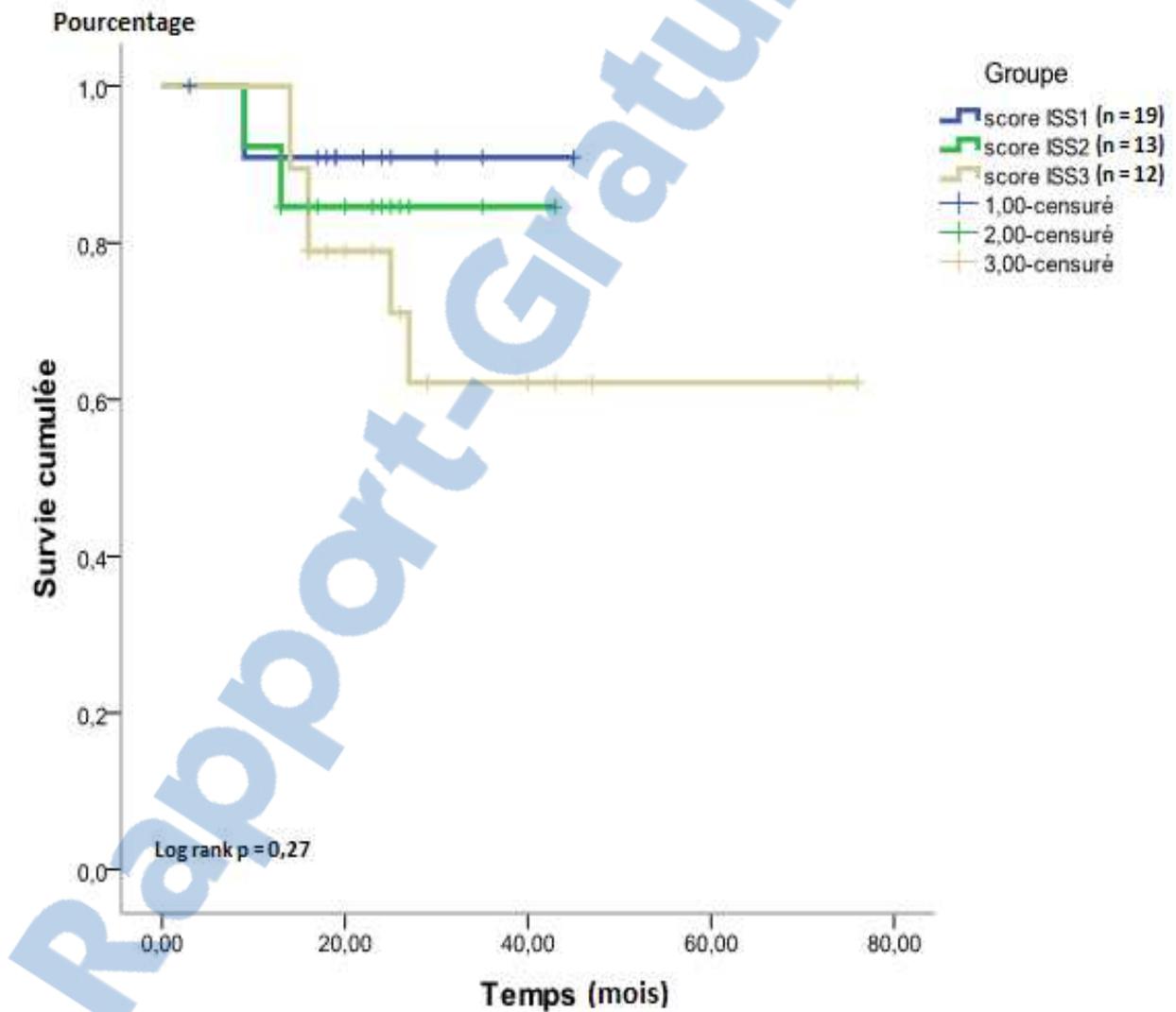


Figure 35 : Survie sans maladie selon le score ISS

2-2-6-Survie sans progression (PFS)

La survie sans progression est définie par le délai entre le début du traitement et la progression ou le décès (quelle que soit la cause de décès).

La survie sans progression dans notre étude est de **66,5 % à 78 mois**.

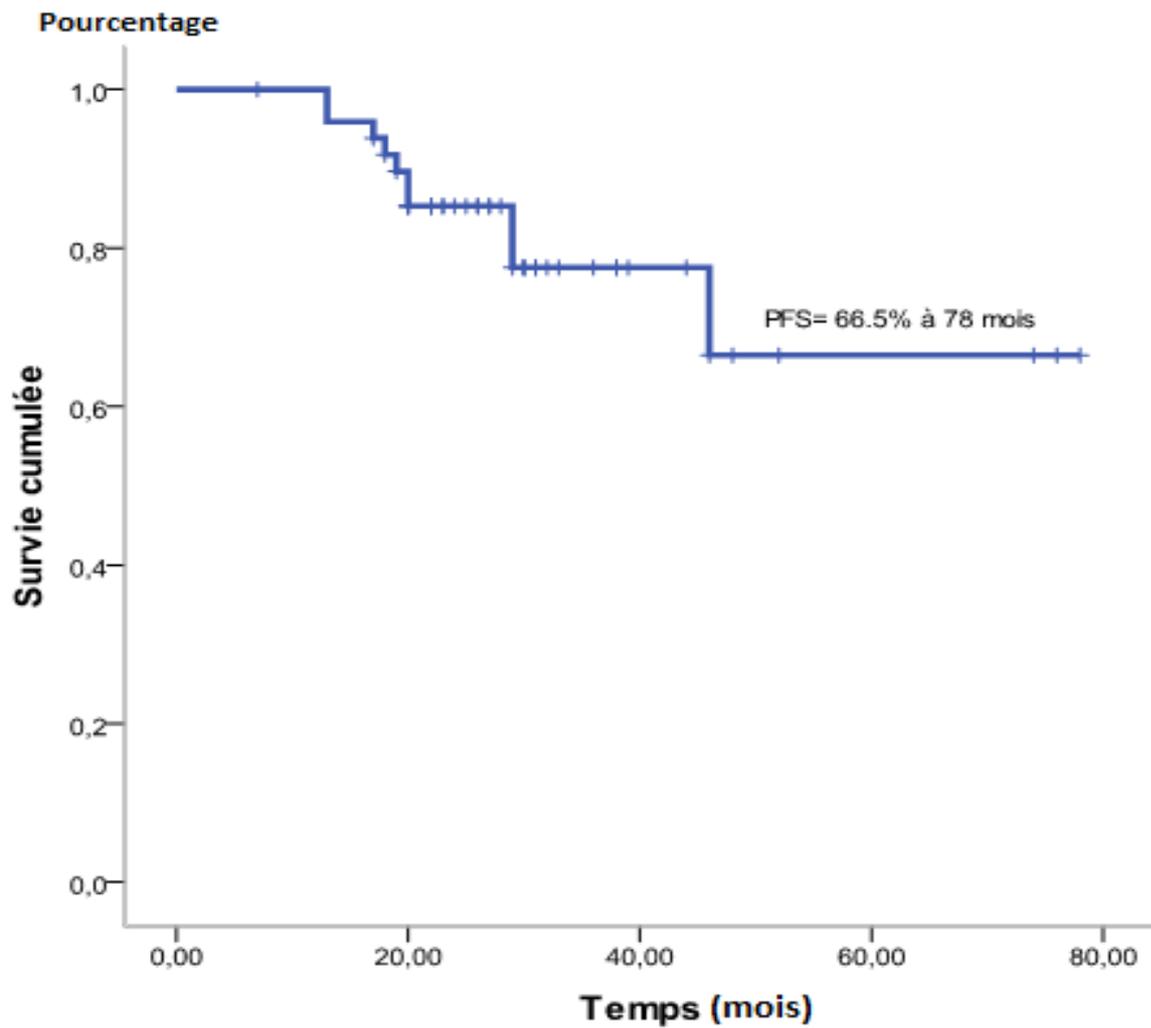


Figure 36 : Survie sans progression (PFS)

2-2-6-1-Survie sans progression (PFS) autogreffe

Elle est définie par le délai entre la date de l'autogreffe et la progression ou le décès (quelle que soit la cause de décès).

La survie sans progression à partir de l'autogreffe est de **63% à 73 mois**.

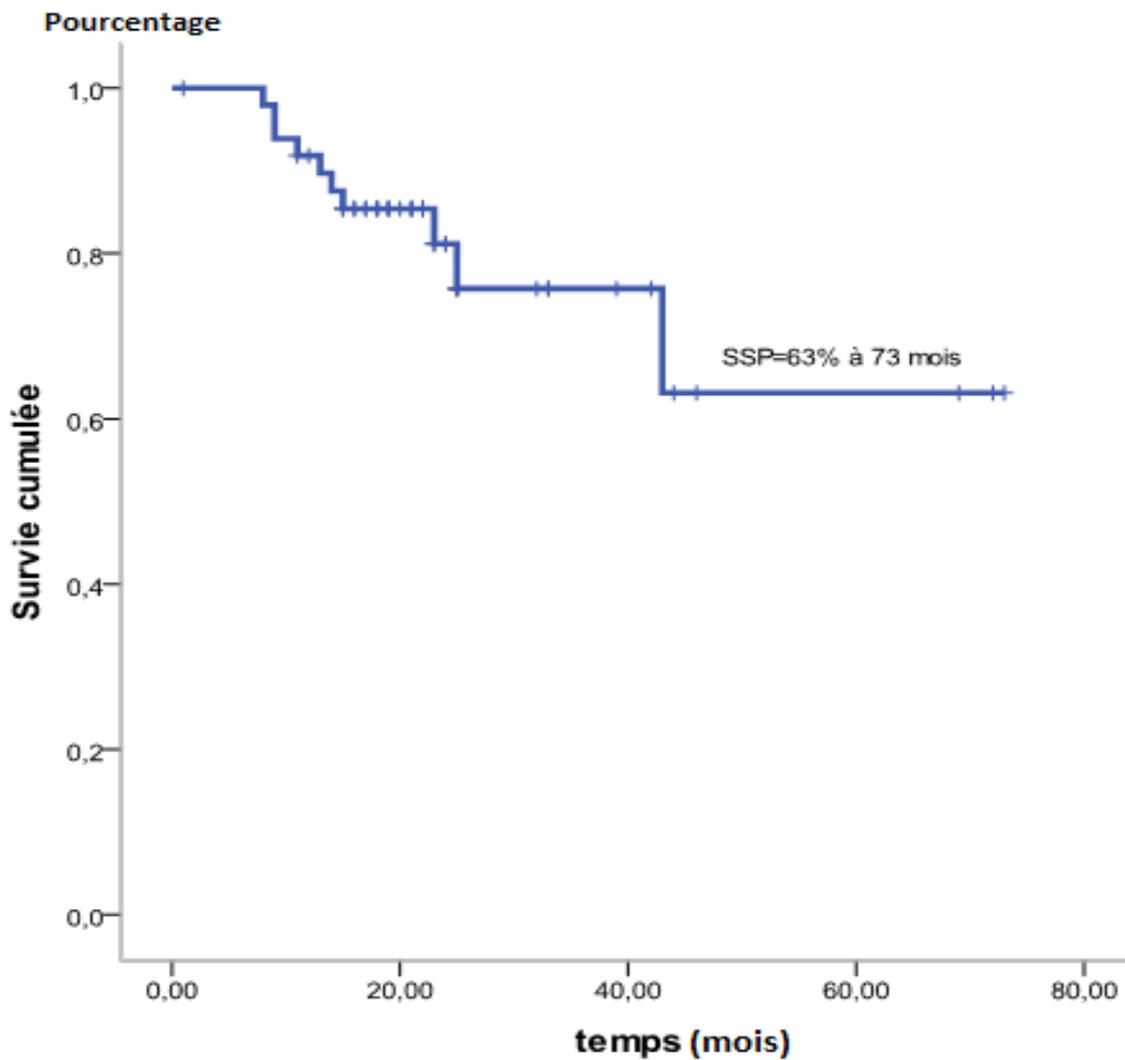


Figure 37 : Survie sans progression (PFS) autogreffe

2-2-6-2-Survie sans progression (PFS) selon l'atteinte rénale

L'analyse de la survie sans progression selon l'atteinte rénale montre une différence au niveau des courbes de survie, mais non statistiquement significative ($P = 0,3$).

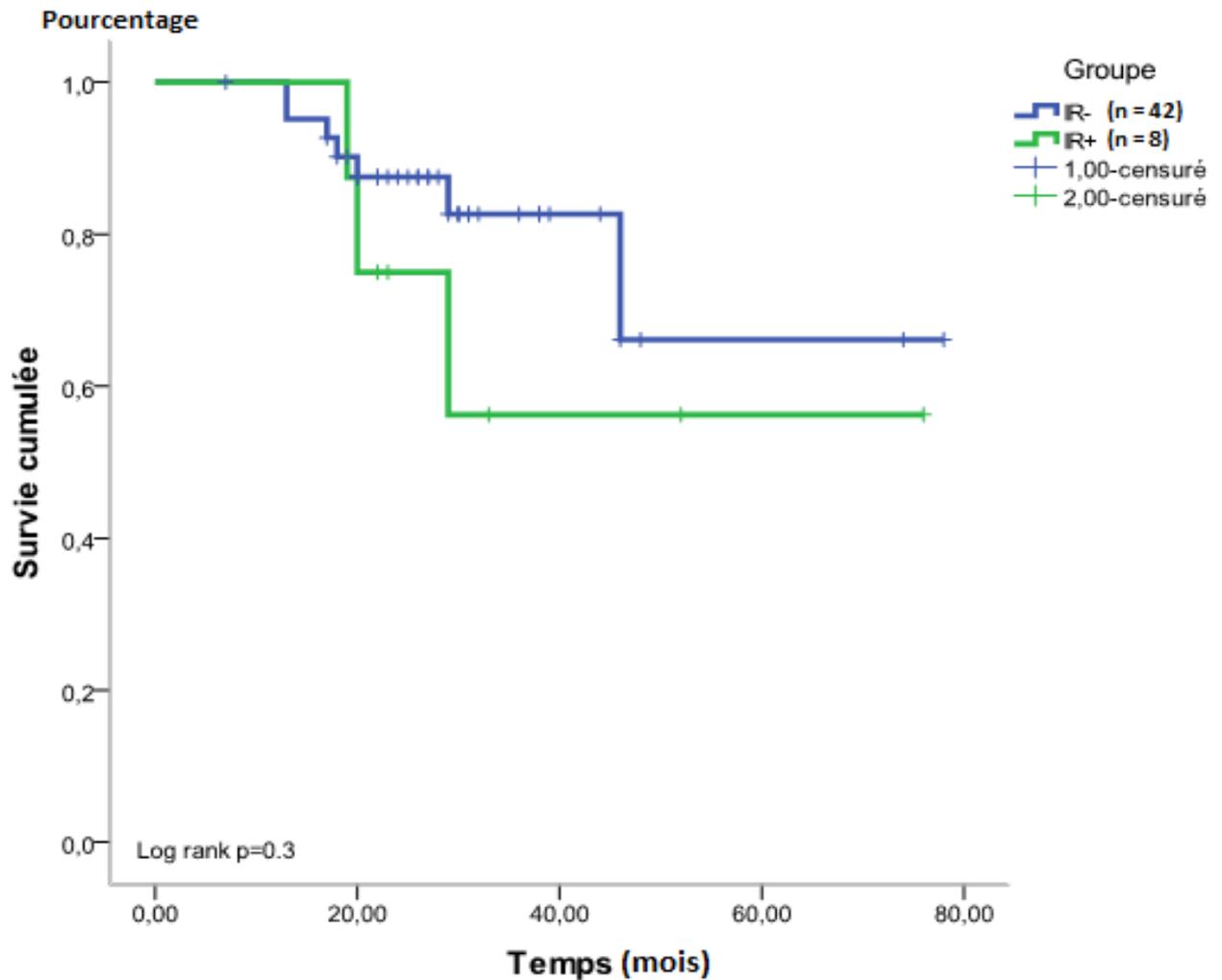


Figure 38 : Survie sans progression (PFS) selon l'atteinte rénale

2-2-6-3- Survie sans progression (PFS) selon le type du composant monoclonal

L'analyse de la survie sans progression selon le type du composant monoclonal montre une différence au niveau des courbes de survie, mais non statistiquement significative ($P = 0,08$).

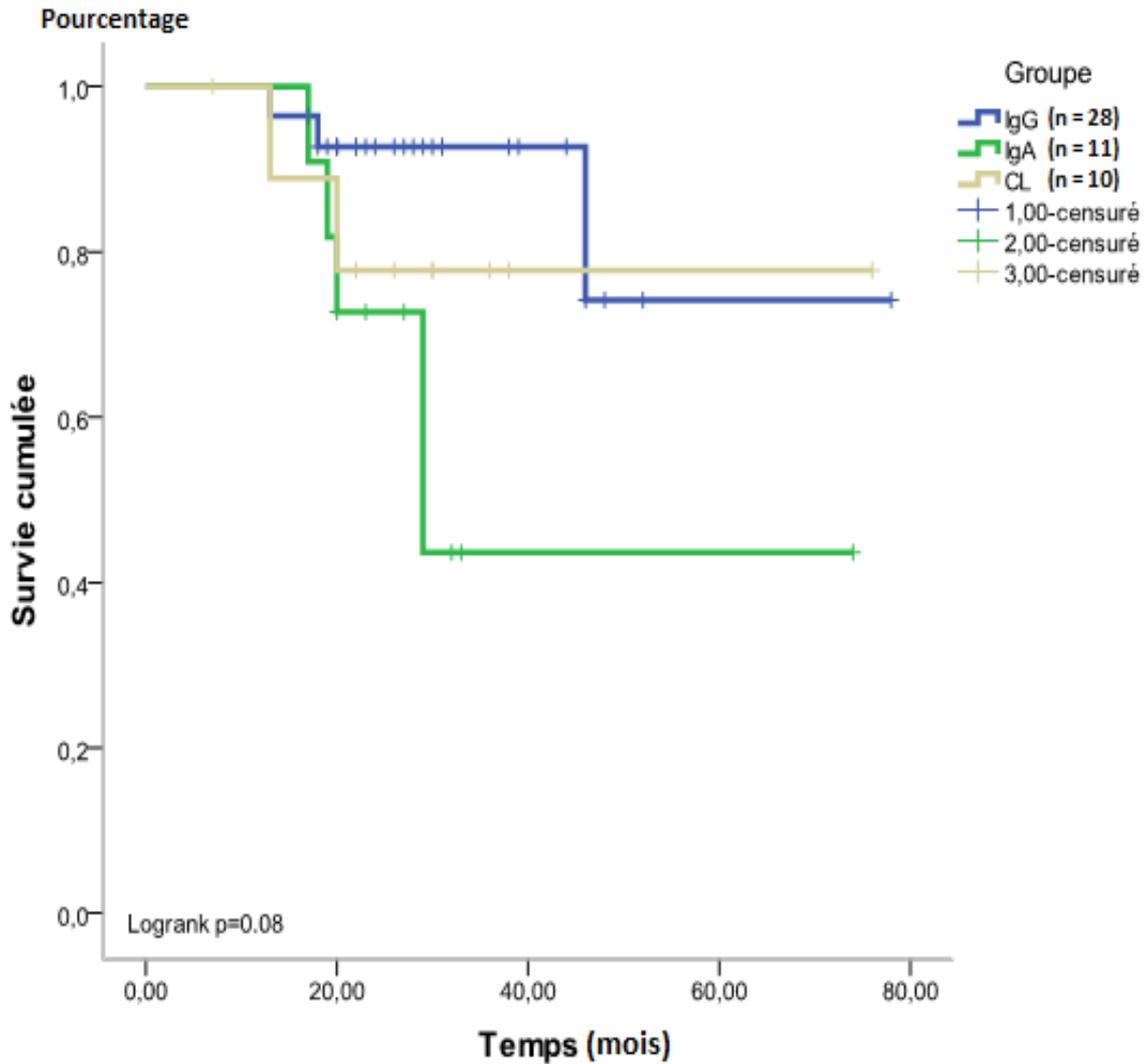


Figure 39 : Survie sans progression (PFS) selon le type du composant monoclonal

2-2-6-4- Survie sans progression (PFS) selon le score ISS

L'analyse de la survie sans progression selon le score ISS montre une différence en faveur des patients qui ont un ISS I, mais cette différence n'est pas statistiquement significative

(P =0,24).

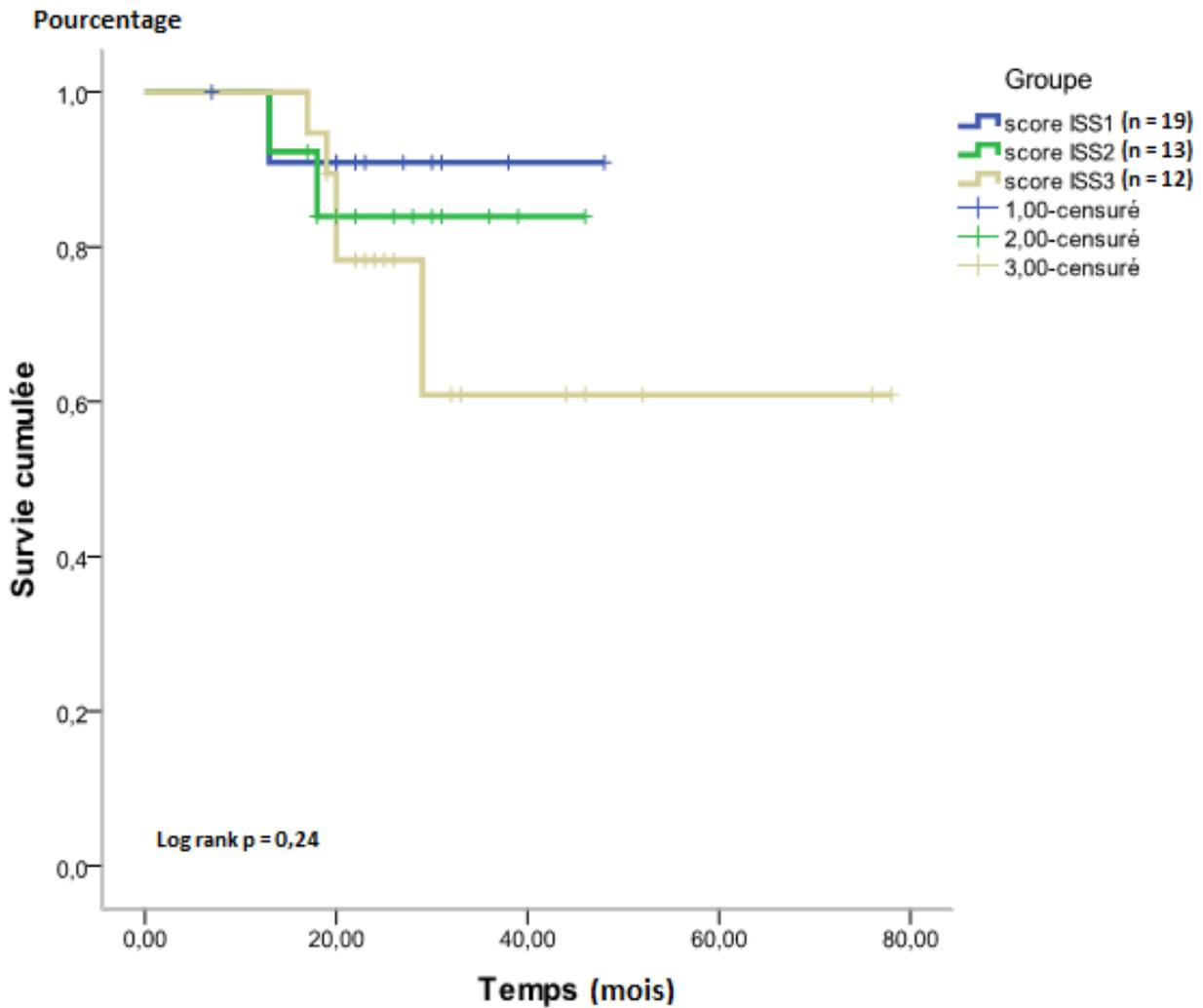


Figure 40 : Survie sans progression (PFS) selon le score ISS

2-2-7-Survie globale (OS)

La survie globale est définie par le délai entre la date de diagnostic et la date de la dernière nouvelle ou le décès quelle qu'en soit la cause.

La survie globale dans notre étude est **82% à 79 mois**.

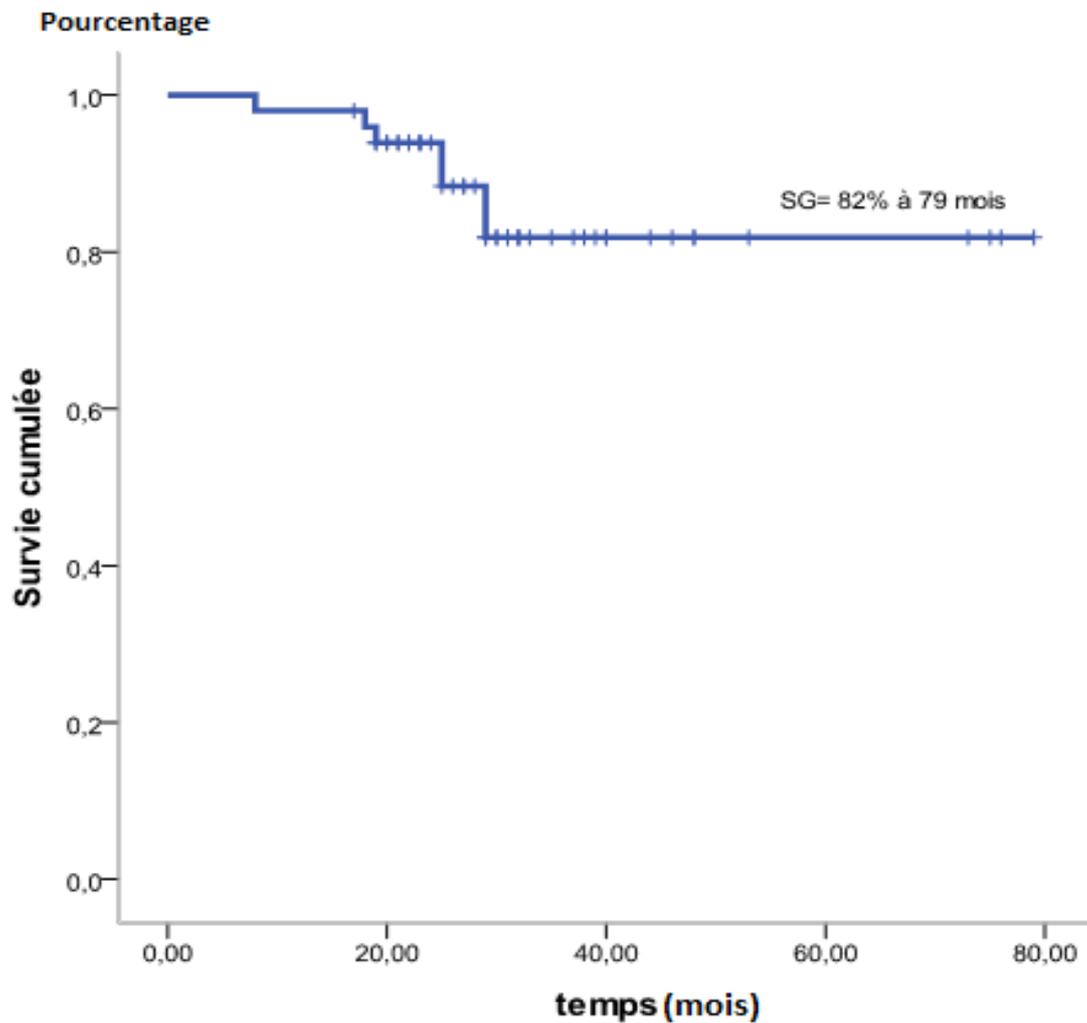


Figure 41 : Survie globale (OS) de tous les patients

2-2-7-1-Survie globale (autogreffe)

La survie globale de l'autogreffe est définie par le délai entre la date de l'autogreffe et la date de la dernière nouvelle ou le décès quelle qu'en soit la cause.

La survie globale à partir de la date de l'autogreffe est de **83% à 79 mois**.

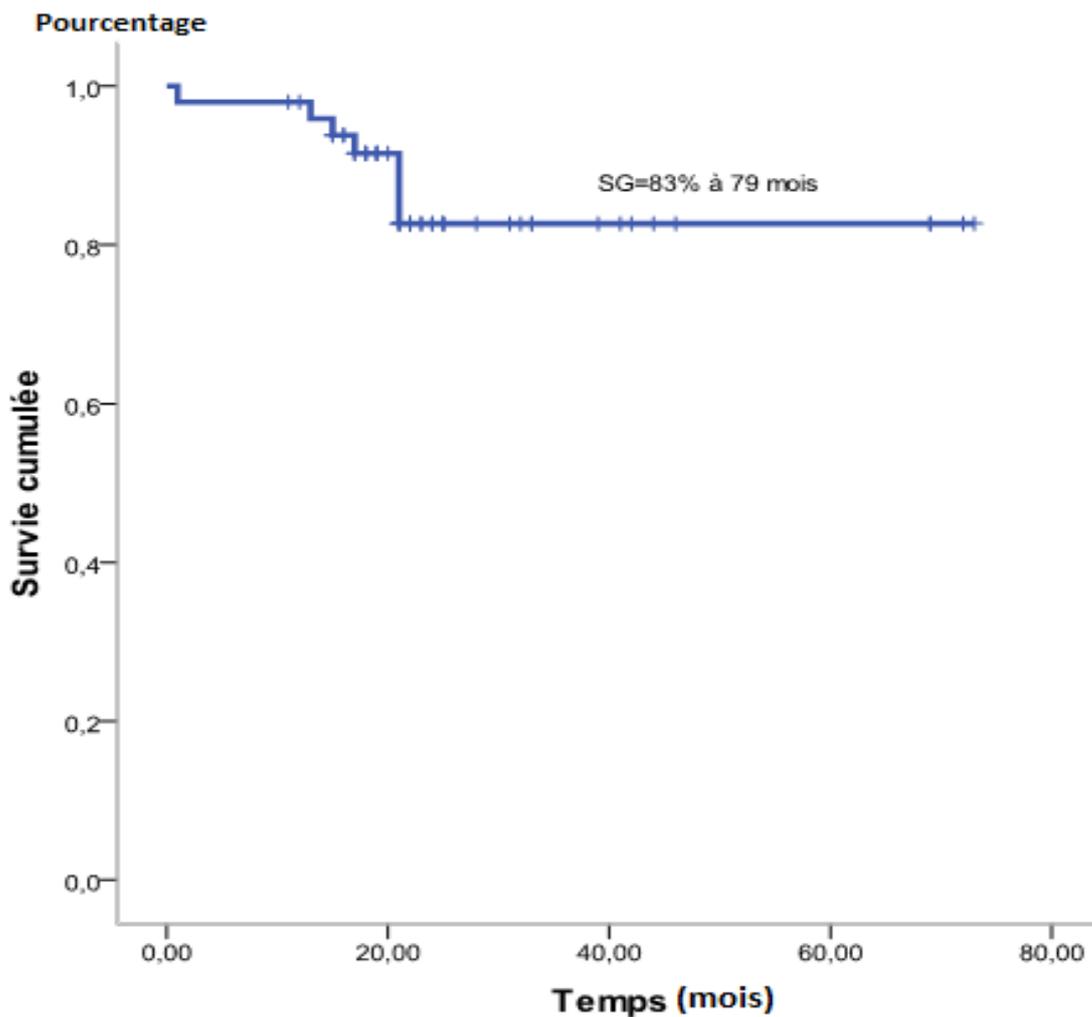


Figure 42 : Survie globale (OS) autogreffe

2-2-7-2- Survie globale (OS) selon l'atteinte rénale

L'analyse de la survie globale selon l'atteinte rénale n'a pas montré de différence statistiquement significative ($P=0,8$).

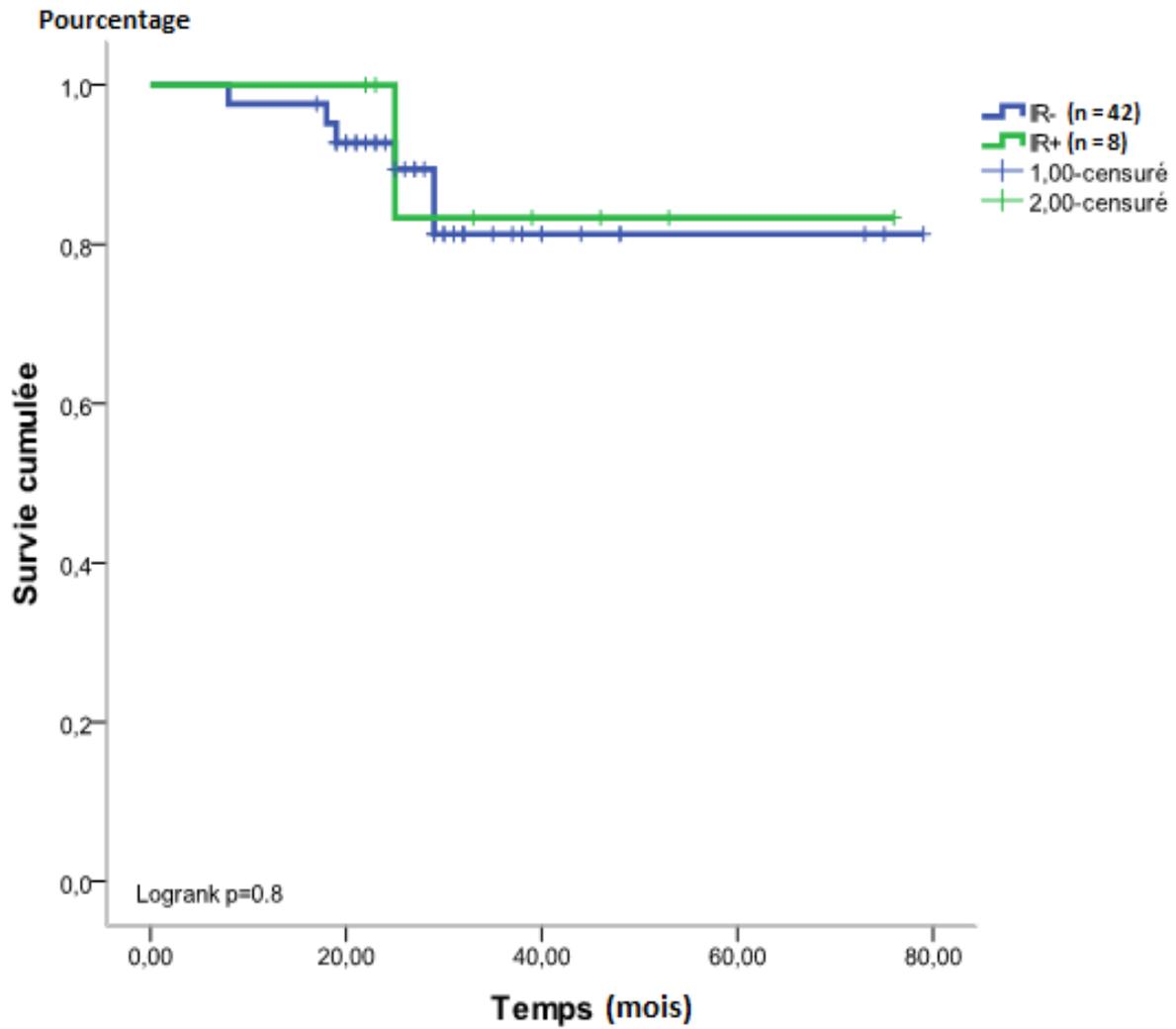


Figure 43 : Survie globale (OS) selon l'atteinte rénale

2-2-7-3- Survie globale (OS) selon le type du composant monoclonal

L'analyse de la survie globale (OS) selon le type du composant monoclonal montre une différence en faveur des patients qui ont un composant monoclonal de type IgG, mais cette différence n'est pas statistiquement significative ($P= 0,3$).

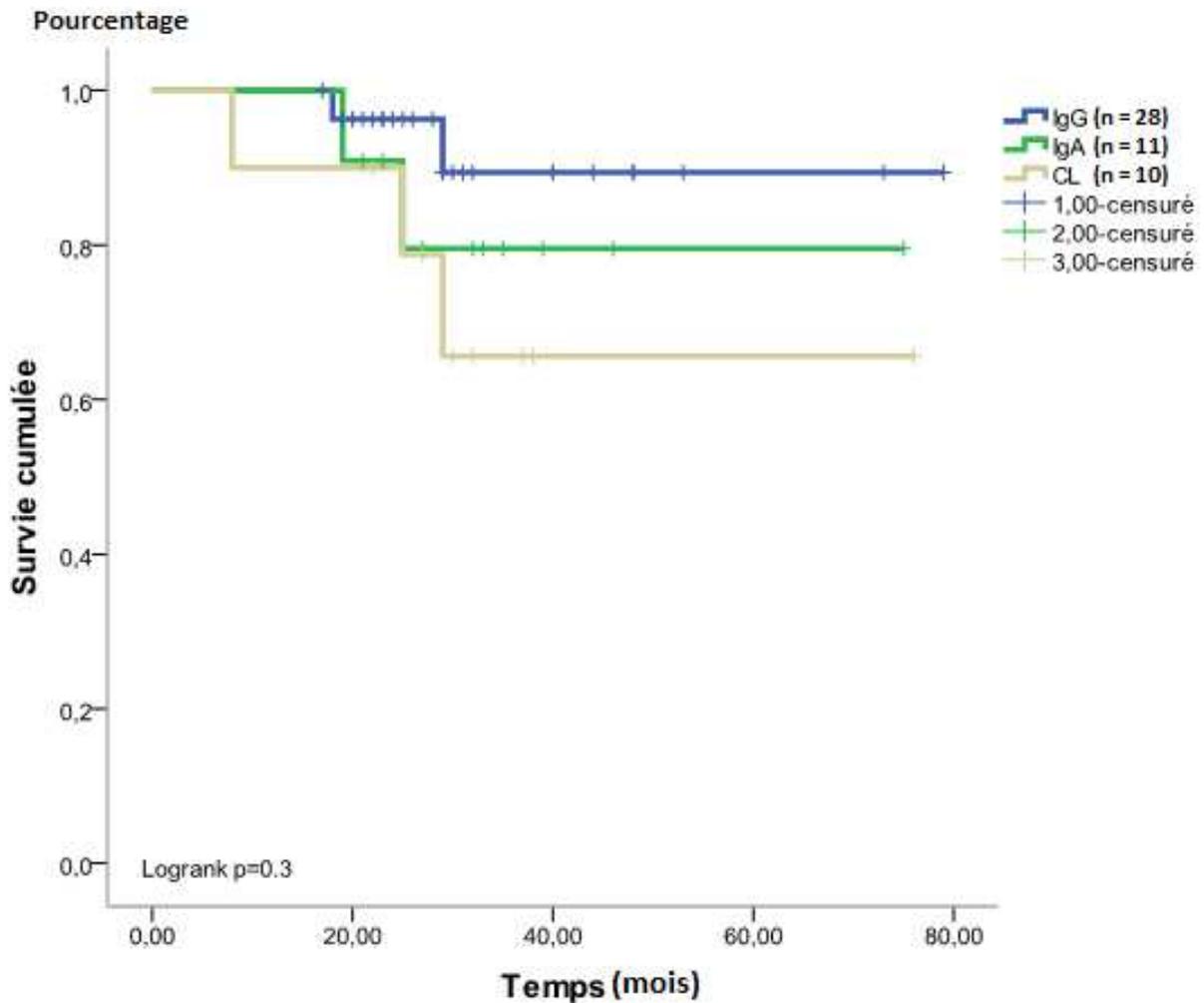


Figure 44 : Survie globale (OS) selon le type du composant monoclonal

2-2-7-4- Survie globale (OS) selon le score ISS

L'analyse de la survie globale selon le score ISS n'a pas montré de différence statistiquement significative ($P= 0,93$).

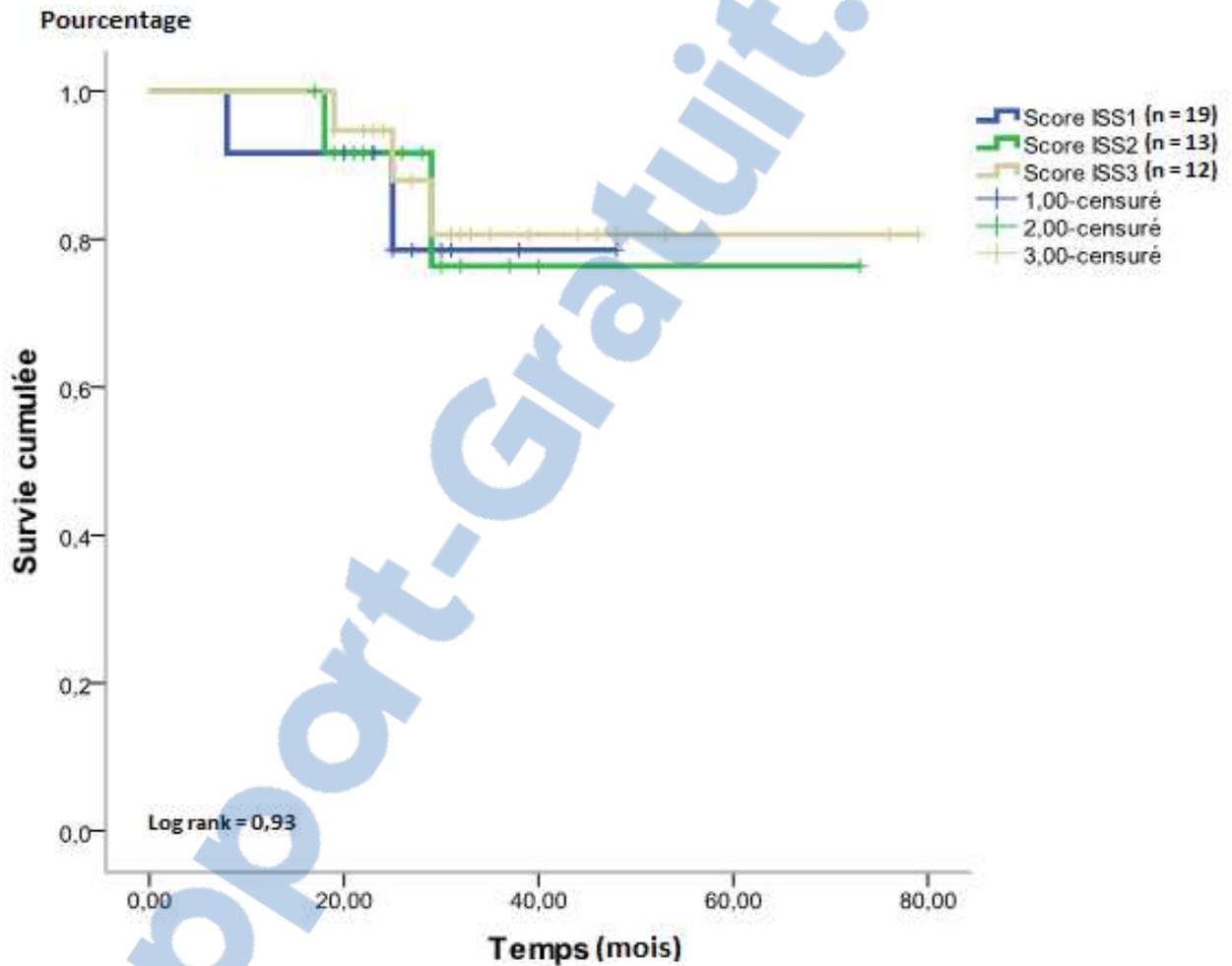


Figure 45 : Survie globale (OS) selon le score ISS

2-2-8-Survie sans rechute

Dans notre série nous avons enregistré 10 rechutes sur 49 patients évaluables (un décès en rapport avec la procédure de l'autogreffe).

Le délai moyen de rechute à partir du J100 autogreffe est de 13,70 mois avec un délai minimum de 5 mois et un délai maximum de 39 mois, et une médiane de 10,50 mois.

La survie sans rechute à partir de J100 est de **65% à 60 mois**.

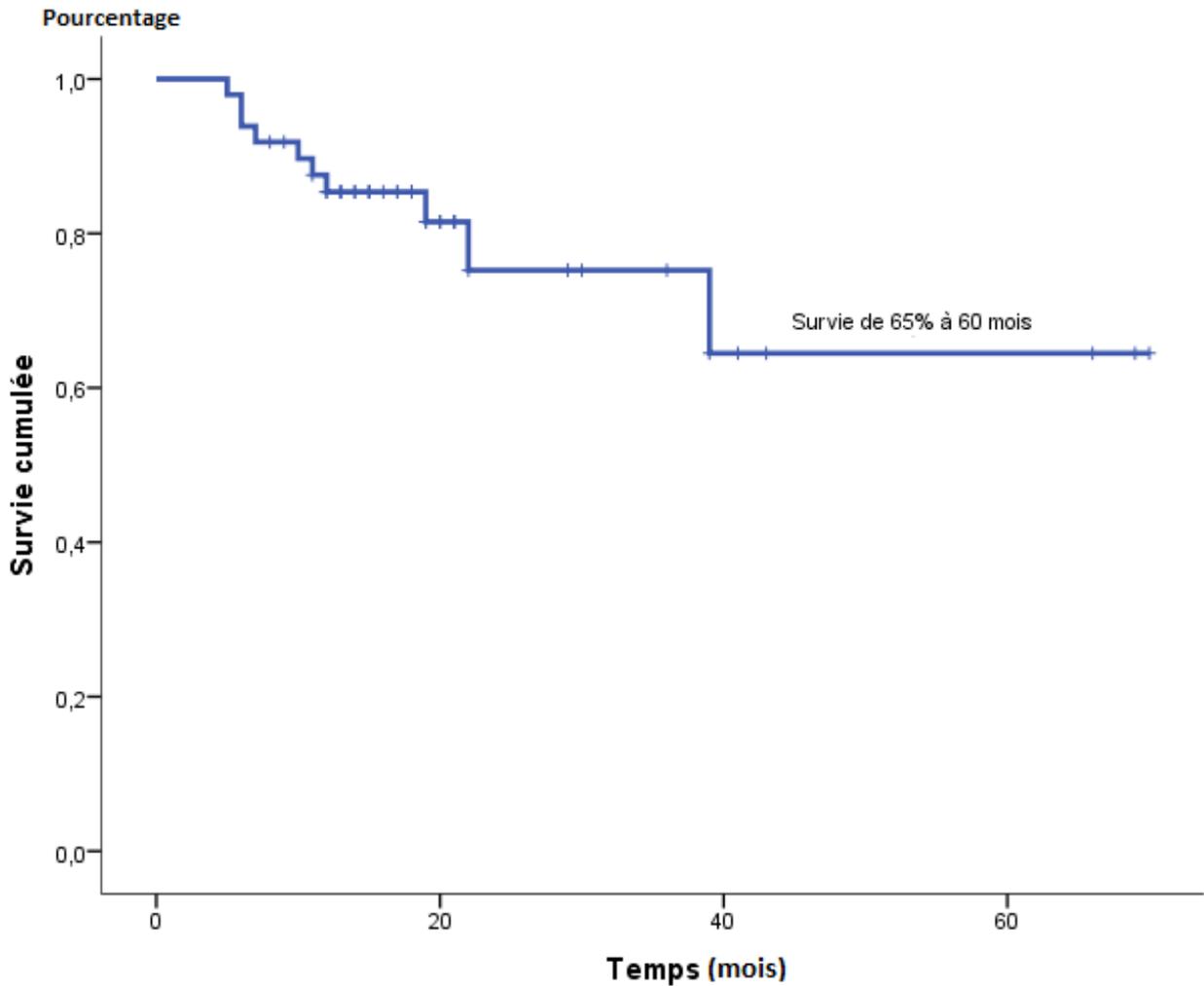


Figure 46 : Survie sans rechute à partir de J100

2-2-9-Estimation du risque de rechute

L'estimation du risque de rechute dans notre série après J100 auto greffe est de **35% à 60 mois**

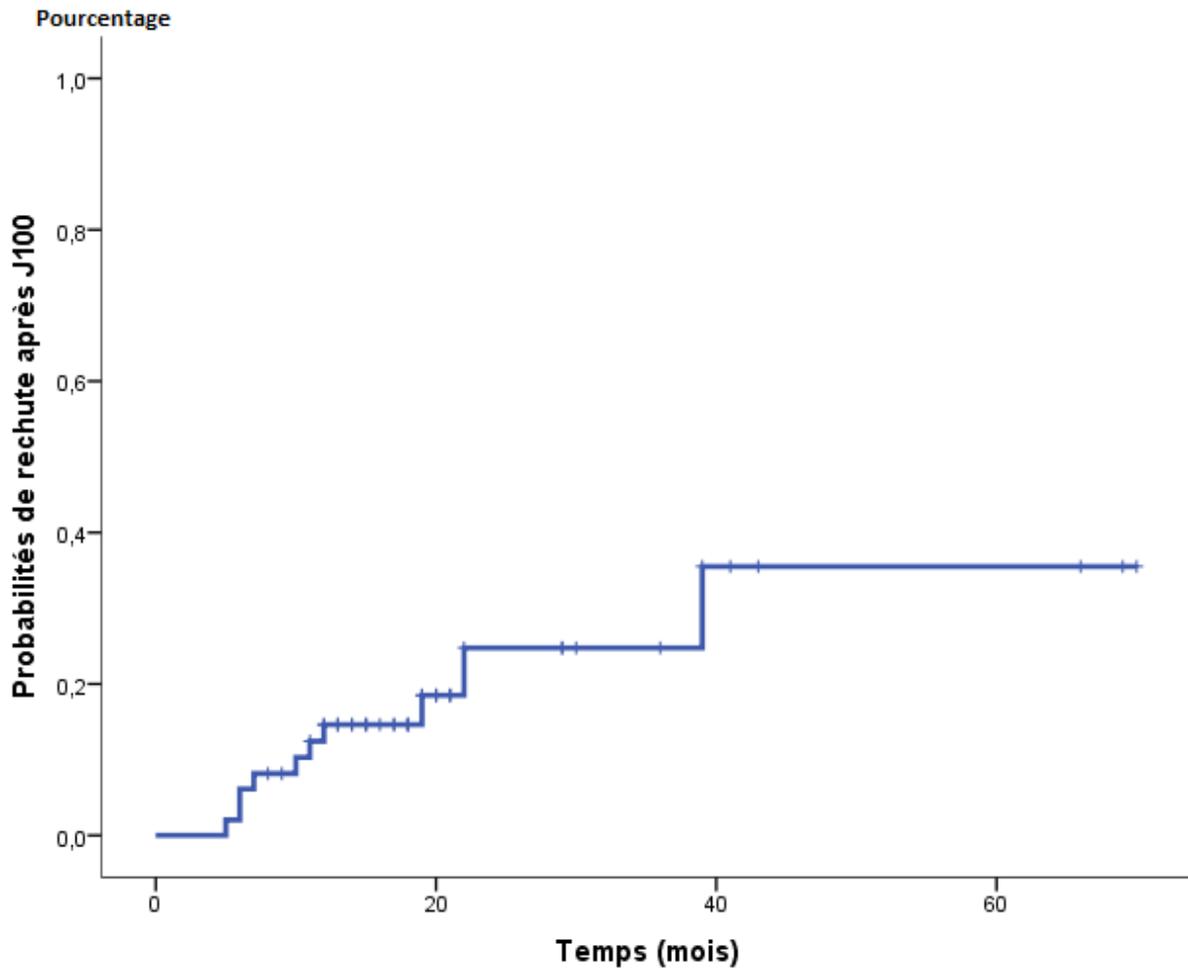


Figure 47 : Estimation du risque de rechute après J100 post greffe

2-3-Évaluation de la tolérance

2-3-1-Tolérance du traitement d'induction

La toxicité du traitement d'induction est dominée par les neuropathies périphériques qui sont retrouvées chez 64% (n=32) des patients.

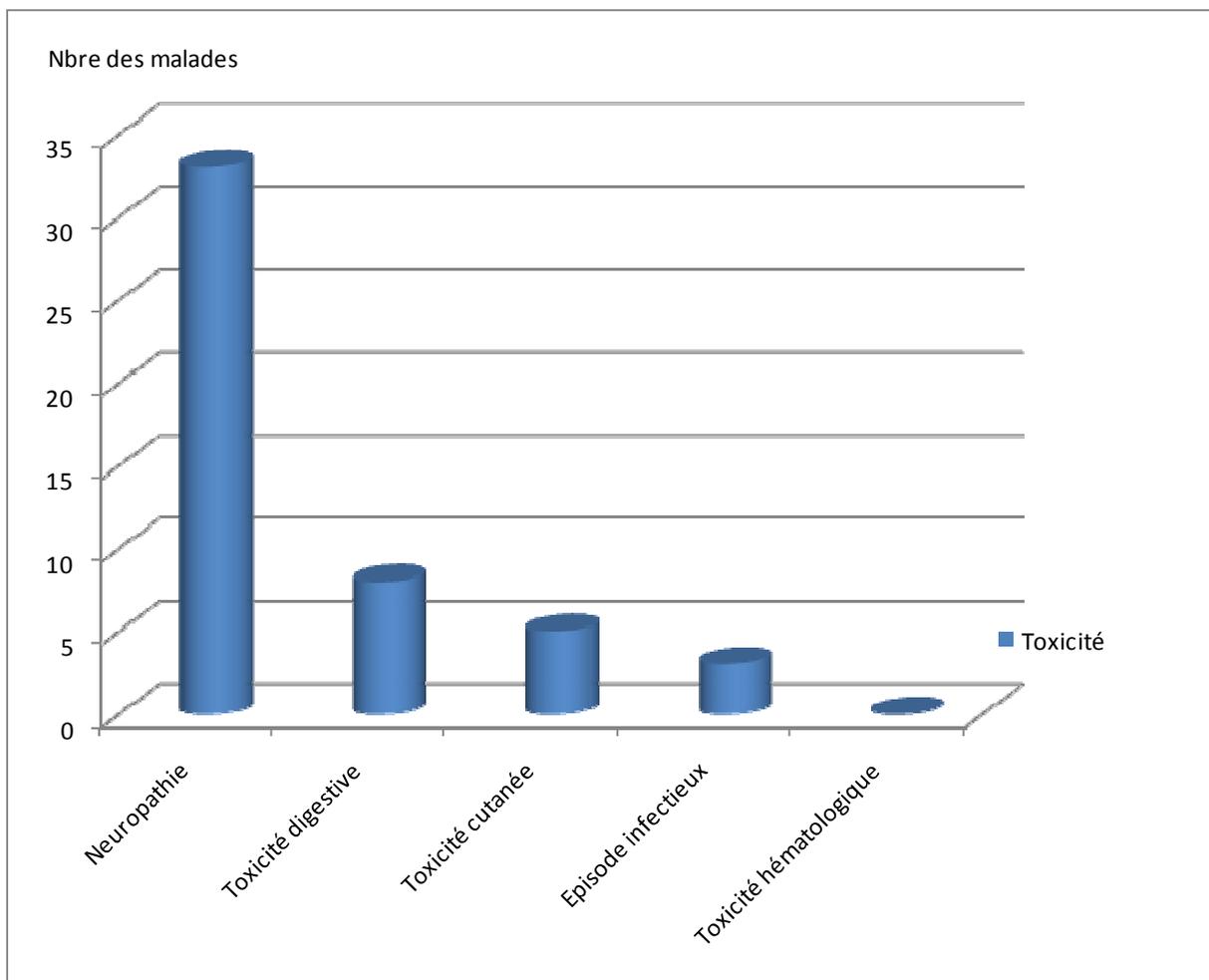


Figure 48: Répartition des patients selon la tolérance du traitement d'induction

Toutes les neuropathies périphériques sont de grade I-II :

-Grade I chez 28 patients (58%)

-Grade II chez 4 patients (8%)

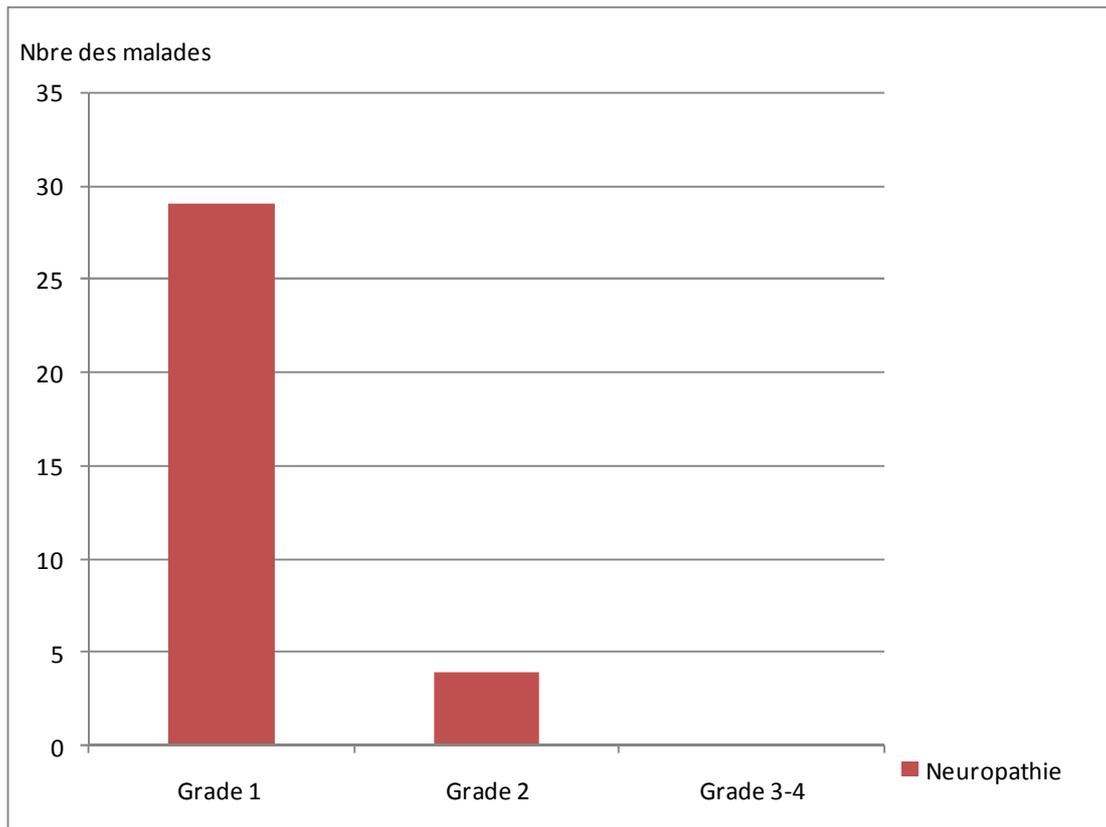


Figure 49: Répartition des patients selon la toxicité neurologique du traitement d'induction.

2-3-2-Tolérance de l'autogreffe

2-3-2-1-Toxicité hématologique

Tous les patients ont présenté une toxicité hématologique grade III-IV en rapport avec le conditionnement de l'autogreffe.

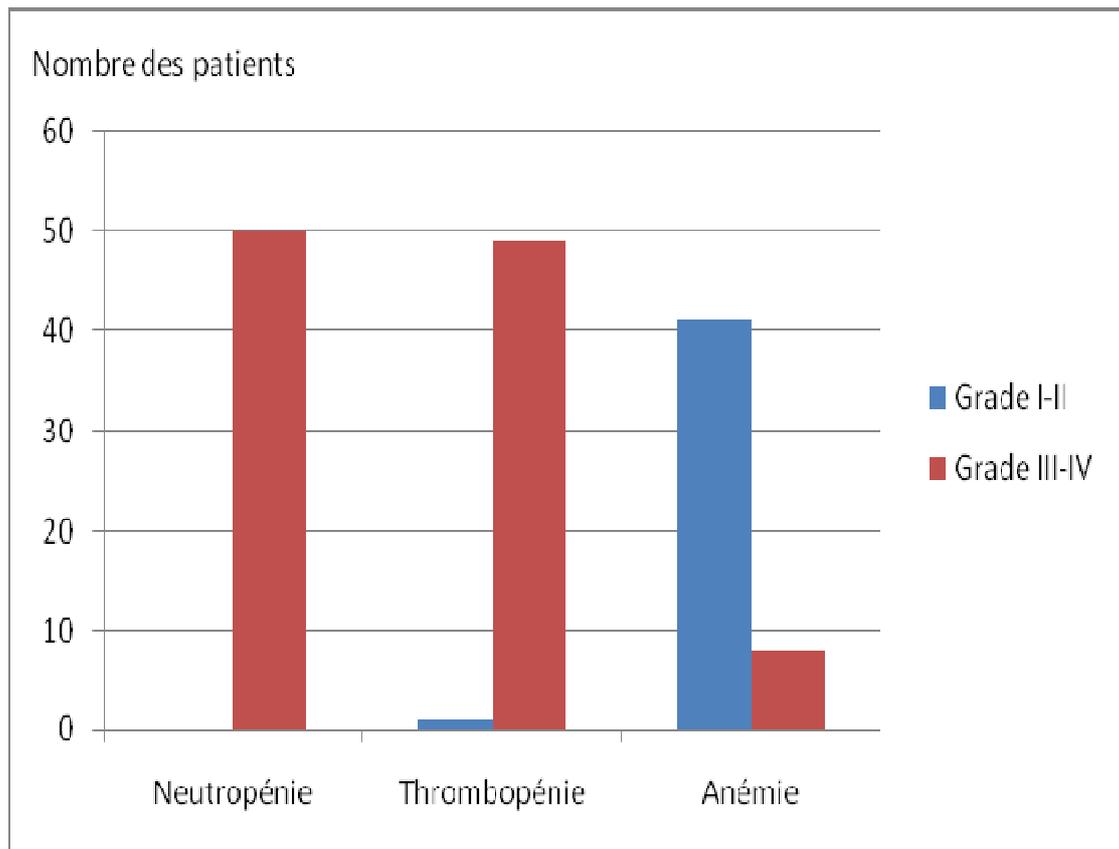


Figure 50: Répartition des patients selon la toxicité Hématologique de l'autogreffe

2-3-2-2- Toxicité non hématologique

La toxicité non hématologique de l'autogreffe est dominée par la mucite (80%) et les troubles digestifs de type, nausées et vomissements dans 74% des cas et des diarrhées dans 52% des cas.

Effets secondaires	Le nombre des cas	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
Mucite	40 (80%)	10	19	11	-
Nausée-Vomissement	37 (74%)	11	15	10	1
Neuropathie	32 (64%)	29	3	-	-
Diarrhée	26 (52%)	5	15	6	-
Hypersensibilité	05 (10%)	5	-	-	-
Pneumopathie	05 (10%)	-	4	1	-
Manifestation thrombotique	03 (6%)	-	2	-	1

Tableau 16 : Répartition des patients selon la toxicité non hématologique de l'autogreffe

3-DISCUSSION

3-1- Les caractéristiques descriptives des patients

Sur le plan des données anthropologiques :

L'âge moyen au diagnostic est de 53 ans, ce qui correspond aux deux grandes séries nationales (CPMC-Alger et EHU-Oran) qui trouvent un âge moyen de 52 ans et 55 ans respectivement chez les patients ayant subi une autogreffe de CSH [286-287].

La prédominance masculine est également retrouvée, identique à celle de l'étude épidémiologique nationale [33].

De point de vue clinique :

Une comorbidité est retrouvée chez 38% des patients, cet état de fait semble être lié au caractère jeune de la population de notre étude (moins de 65 ans) [107].

L'analyse des caractéristiques cliniques au diagnostic fait ressortir la prédominance des douleurs osseuses (90 %) et de l'anémie (54%), ce qui est rapporté dans la plus part des séries publiées [61-71-72-107].

Sur le plan biologique :

Le taux d'hémoglobine est inférieur à 10 g/dl dans 50% des cas, alors que dans l'étude internationale de P.Greipp, on retrouve un taux d'hémoglobine inférieur à 10 g/dl dans 40 % des cas au diagnostic [72].

L'hypercalcémie est retrouvée dans 10% des cas dans notre étude, taux relativement inférieur à celui rapporté dans les séries internationales où on retrouve une hypercalcémie dans 20 à 30 % des cas au diagnostic [92].

Concernant l'insuffisance rénale, qui est retrouvée chez 16 % des patients, il n'y a pas de différence par rapport aux données de la littérature, où l'on retrouve une créatinémie > 20 mg/l dans 20% des cas au diagnostic [112].

Le composant monoclonal est de type IgG dans 56% des cas, IgA dans 22% des cas et à chaînes légères dans 20% des cas, ce qui correspond aux données de la littérature en terme de fréquence [1-36].

En ce qui concerne l'imagerie dans le MM : il n'existe pas de différence entre les données de notre étude et celles des séries étrangères, où l'on retrouve la même prédominance des lésions ostéolytiques, dans plus de 80 % des cas [75].

Concernant la stadification :

La fréquence des stades avancés IIIA/IIIB (96%) comme cela est rapporté dans l'étude épidémiologique nationale [33], peut être expliqué par le retard au diagnostic.

La fréquence des stades ISS III (38%), nous permet de conclure que la majorité de nos patients ont une forme agressive de MM [72].

La classification pronostique cytogénétique à la recherche des facteurs pronostics cytogénétiques $t(4;14)$, $t(14;16)$ et $del(17p)$, n'a pas été réalisée en raison du manque de réactifs de cytogénétiques.

Sur le plan thérapeutique :

Le nombre médian des cycles d'induction est de 4/patient avec des extrêmes de 3 à 6, ce qui est prévue dans le protocole thérapeutique.

La majorité des patients (64 %) ont reçu 4 cycles d'induction de type VTD.

15 patients ont reçu 3 cycles, car la réponse a été obtenue rapidement avant l'autogreffe (évaluation faite après 3 cycles VTD).

3 patients ont reçu 6 cycles de VTD en raison d'une réponse tardive ou d'un retard de programmation à l'autogreffe.

L'évaluation de la viabilité des CSP non cryopréservées dans notre étude n'a pas montré de différence significative en termes de prise de greffon et de toxicité par rapport aux études publiés utilisant des CSP cryopréservées [287-288-289-290].

3-2- Analyse des résultats

Le groupe IFM a été le premier groupe coopératif à démontrer la supériorité de l'autogreffe de CSH par rapport à la chimiothérapie conventionnelle en termes de réponses, de survie sans progression et de survie globale (Figure 51) [2].

Ces résultats ont été confirmés par plusieurs essais randomisés et contrôlés montrant effectivement un bénéfice de l'autogreffe (Tableau 17) [6].

Malgré l'avènement des nouveaux agents (Imids, inhibiteurs de protéasomes) [291], l'intensification thérapeutique reste le traitement de référence chez les patients éligibles à l'autogreffe [11] (Figure 52). Ainsi, l'autogreffe demeure le traitement de référence de première ligne chez les sujets jeunes moins de 65 ans et atteints de MM symptomatique.

Auteur Nom de l'étude	Attal 1996 IFM 90	Child 2003 MRC7	Palumbo 2004 GIMEMA
Nombre des patients	200	407	195
Age	≤ 65 ans	≤ 65 ans	< 70 ans
Suivi médian	7 ans	42 mois	39 mois
RC (%) CC vs ASCT	5 vs 22	8 vs 44	6 vs 25
EFS médian (mois) CC vs ASCT	18 vs 28 (P = 0,01)	20 vs 32 (P < 0,001)	15 vs 28 (P < 0,01)
OS médian (mois) CC vs ASCT	44 vs 57 (P = 0,01)	42 vs 55 (P = 0,04)	42 vs 58 (P < 0,01)

Tableau 17 : Études randomisées comparant la chimiothérapie conventionnelle (CC) *versus* autogreffe (ASCT) [6]

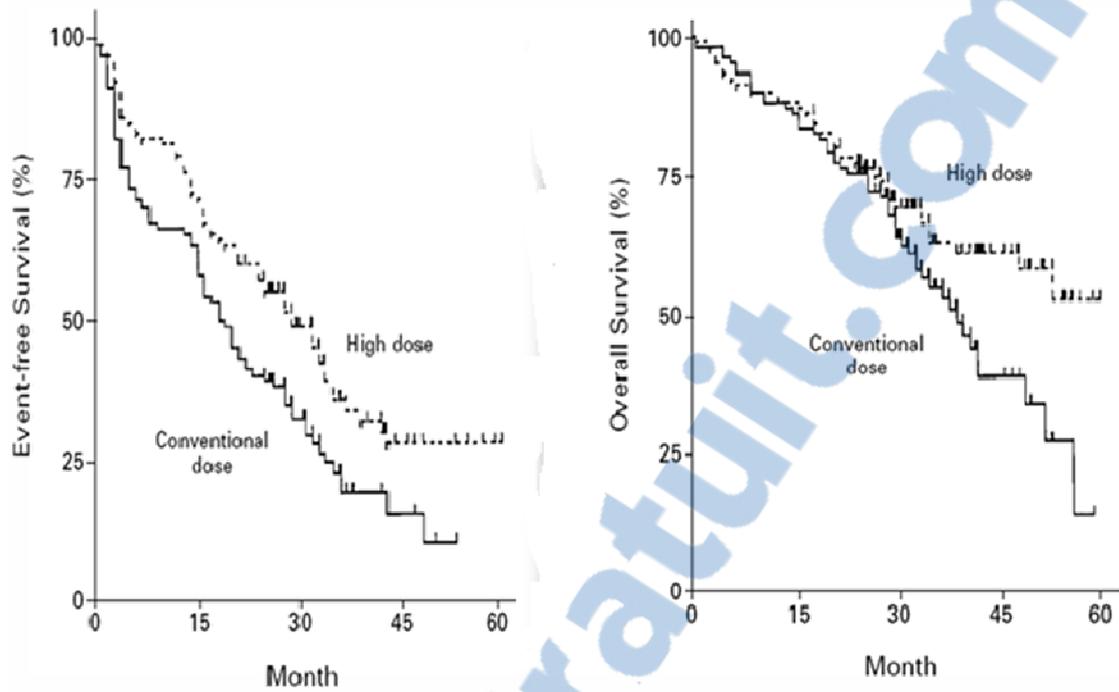


Figure 51: Chimiothérapie conventionnelle Versus autogreffe

(D'après Attal M et al IFM90 Trial, N Engl J Med 1996 [2])

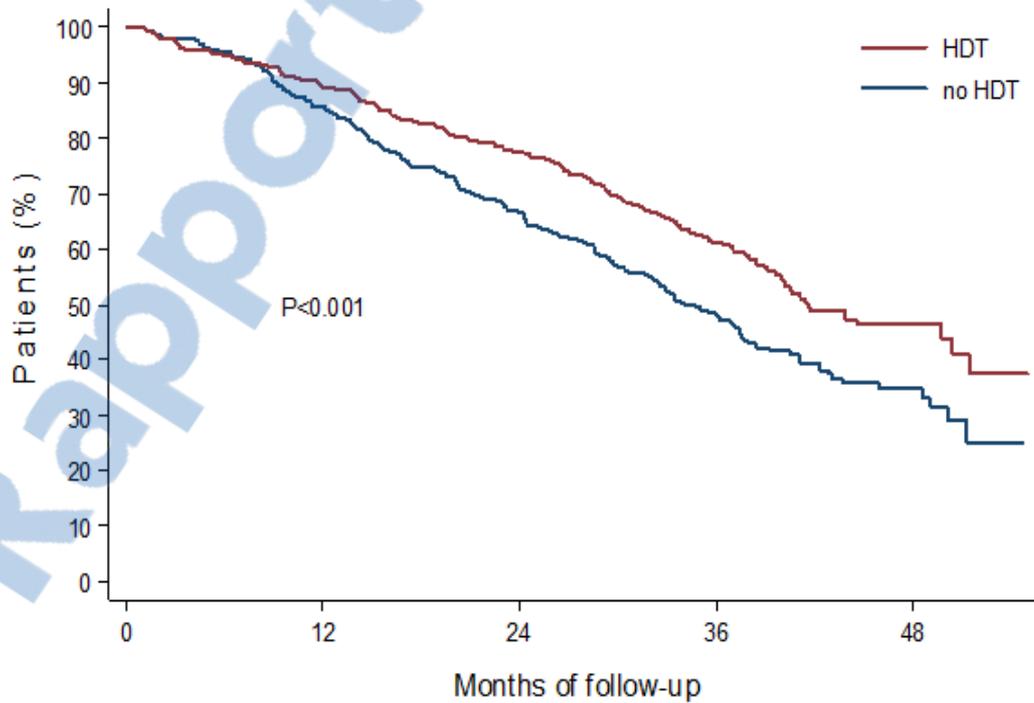


Figure 52: Induction par les nouveaux agents versus Autogreffe

(D'après Attal M et al, IFM/DFCI 2009 Trial, ASH Meeting 2015.Abstract 391[11])

Dans notre travail, nous avons utilisé les nouveaux agents en induction afin d'obtenir la meilleure réponse avant l'autogreffe, et en post greffe (consolidation –entretien) afin de renforcer et maintenir cette réponse.

De nombreuses études randomisées et contrôlées ont montré la supériorité des protocoles d'induction associant un imids et/ou un inhibiteur de protéasome (thalidomide - bortézomib) par rapport à la chimiothérapie d'induction de type VAD (Tableau 18) [21-22-23-24].

	TD vs VAD	TAD vs VAD	VD vs VAD	VCD vs VAD
Auteur	Macro ASH 2006	Lokhorst Haematologica 2008	IFM 2005-01 Harousseau et al ASCO 2008	Morgan ASH 2007
Nombre des patients	204	402 (201 vs 201)	482 (240 vs 242)	251
Réponse post-induction	VGPR (%) 35 vs 17	CR (%) : 4 vs 2 ≥ VGPR (%) : 33 vs 15	CR (%) : 19 vs 8 ≥ VGPR (%) : 47 vs 19	CR+VGPR (%) : 38 vs 26
Réponse post-greffe	VGPR (%) 44 vs 42	CR (%) : 16 vs 11 ≥ VGPR (%) : 49 vs 32	CR (%) : 35 vs 23 ≥ VGPR (%) : 63 vs 44	CR+VGPR (%) : 67 vs 45

Tableau 18 : Etudes randomisées comparant le protocole VAD aux protocoles contenant un ou deux nouveaux agents (Thalidomide-Bortezomib)

Trois essais thérapeutiques randomisés ont comparé une induction à 3 drogues de type VTD par apport à une induction à 2 drogues (TD ou VD) [16-216-217].

Dans ces trois essais, l'association VTD était significativement la meilleure (Tableau 19).

Le protocole thérapeutique VTD est ainsi devenu le protocole d'induction de référence avant l'autogreffe.

Dans l'essai IFM 2007-02[16], le taux de réponse globale était de 93% avec 51% de RC plus VGPR.

	VTD vs TD	vTD vs VD	VTD vs TD
Auteur	Cavo et coll Lancet 2010	Moreau et coll Blood 2011	Rosinol et coll Blood 2012
Réponse post-induction	CR (%) : 19 vs 5 ≥ VGPR (%) : 62 vs 28 (P < 0,001)	CR (%) : 13 vs 12 ≥ VGPR (%) : 49 vs 36 (P= 0,05)	CR (%) : 35 vs 14 ≥ VGPR (%) : 60 vs 29 (P= 0,001)
Réponse post-greffe	CR (%) : 42 vs 30 ≥ VGPR (%) : 82 vs 64 (P < 0,001)	CR (%) : 29 vs 31 ≥ VGPR (%) : 74 vs 58 (P= 0,02)	CR (%) : 46 vs 24 ≥ VGPR (%) : 65 vs 40 (P= 0,001)

Tableau 19 : Études randomisées comparant le protocole VTD aux protocoles VD et TD

Par la suite, de nombreuses études ont montré la supériorité du VTD par rapport au VCD en induction avant l'autogreffe [26-27-28].

L'étude de l'IFM 2013-04 a comparé le VTD au VCD. Le taux de réponse globale était de 92,3% dans le bras VTD, dont 13% de RC et 66,3% de VGPR, versus 84% dont 8,3% de RC et 56,2% de VGPR dans le bras VCD. Ces résultats montrent clairement que le VTD est significativement supérieur au VCD en induction avant autogreffe en termes de RC et de VGPR [26] (Tableau 20).

Auteur	Moreau et al (IFM 2013-04) Blood 2016	Leiba et al Br J Haematol 2014
Nombre des patients	340	672
≥ CR (%)	13 vs 8,3 (P= 0,22)	34 vs 6 (P= 0,002)
≥ VGPR (%)	66,3 vs 56,2 (P= 0,05)	62 vs 27 (P < 0,0001)
≥ RP	92,3 vs 83,4 (P= 0,01)	-

**Tableau 20 : Etudes prospective comparant le protocole VTD
et le protocole VCD en induction [26-28]**

L'objectif de la consolidation et de la maintenance, est d'améliorer la réponse au traitement en augmentant la profondeur de la réponse obtenue après l'autogreffe et réduire le risque de rechute [13-292-293].

Cavo et al ont montré l'intérêt de l'utilisation des nouveaux agents (VTD vs TD) en terme d'augmentation des taux de réponse en post greffe.

La consolidation permet un taux de conversion de très bonne réponse partielle (TBRP) en réponse complète (RC) de 30% dans le bras VTD et de 16% dans le bras TD [223]. Elle permet également dans un certain nombre de cas, d'obtenir une conversion en MRD négative, qui se traduit par une augmentation de la PFS [282].

Le bénéfice de l'utilisation du VTD en consolidation a été mis en évidence dans une étude rétrospective de l'IFM, qui a comparé les taux de réponse et de survie de deux cohortes de patients nouvellement diagnostiqués et traités dans neuf centres de l'IFM durant la période 2009-2011. Les patients de la première cohorte (n : 121) ont reçu une induction de 3 cycles de VTD suivie d'une autogreffe puis d'une consolidation par deux cycles de VTD. Les patients de la deuxième cohorte (n : 96) ont reçu le même traitement mais sans consolidation. Les résultats ont montré un taux de RC significativement meilleur (52 % vs 34%) et une PFS plus longue dans la cohorte avec consolidation [224].

Ces résultats montrent clairement le bénéfice de la consolidation en post-autogreffe en termes de réponse globale et de survie.

La thalidomide a été évaluée en maintenance dans l'essai IFM 99-02 qui a montré que l'utilisation de la thalidomide pendant une durée de 12 mois après autogreffe permettait d'augmenter les taux de réponse (RC et TBRP de 50 à 67% en post-greffe) et d'améliorer la survie [178].

3-2-1-Analyse de la réponse à la chimiothérapie d'induction

Dans notre série de patients, une réponse objective a été obtenue dans 100% des cas, dont 38% de réponse complète (19 patients), 52% de TBRP (26 patients) et 10% de réponse partielle (5 patients). Dans l'essai IFM 2007-02, le taux de réponse globale était à 93% avec 62 % de RC + TBRP [16].

Nos résultats sont identiques à ceux retrouvés dans les séries étrangères en termes de réponse post induction (Tableau 21).

Auteur	≥ RC (%)	≥ TBRP (%) (RC+ TBRP)	Réponse globale (RC+ TBRP+RP) (%)
Cavo et coll Lancet 2011	19	62	93
Moreau et coll Blood 2011	13	49	88
Rosinol et coll Blood 2012	35	60	85
Moreau et coll (IFM 2013-04) ASH 2015	13	66,3	92,3
Ludwig et al Br J Haematol 2015	29	98	100
Notre série	38	90	100

Tableau 21 : Comparaison des résultats de notre série avec d'autres essais randomisés en termes de réponse post induction.

3-2-2-Analyse de la réponse post-autogreffe

Dans notre série, l'autogreffe a permis d'augmenter les taux de réponse complète de 38 % à 72%.

Le taux de conversion des réponses partielles (TBRP + RP) en réponse complète est de 30 % (RC + TBRP = 98 %).

Nos résultats en termes de réponse post greffe sont comparables à ceux publiés dans la littérature (Tableau 22) [16-216-217-224-294].

Auteur	≥ RC (%)	≥ TBRP (%) (RC+ TBRP)
Cavo et coll Lancet 2011	42	82
Moreau et coll Blood 2011	29	74
Rosinol et coll Blood 2012	46	65
Leuleu X et coll Leukemia 2013	30	74
Ludwig et al Br J Haematol 2015	85	-
Notre série 2016	72	98

Tableau 22 : Comparaison des résultats de notre série avec ceux d'autres essais randomisés en terme de réponse post greffe.

3-2-3- Analyse des courbes de survie

La comparaison des courbes de survie montre que nos résultats sont similaires à ceux publiés dans les séries étrangères en termes de survie sans progression (PFS) et de survie globale (OS) (Tableau 23) [216-217-224-294]

Auteur	PFS	OS
Cavo et coll (Lancet 2011)	68% à 3 ans	86% à 3 ans
Rosinol et coll (Blood 2012)	médiane 56 mois	74% à 4 ans
Ludwig et al (Br J Haematol 2015)	-	80% à 3 ans 69% à 5 ans
Leuleu X et col (Leukemia 2013)	62% à 4 ans	91% à 4 ans
Notre série (2016)	66,5% à 6,5 ans	82 à 6,5 ans

Tableau 23 : Résultats des essais cliniques étudiant le protocole VTD-Autogreffe

-En termes de recherche de facteurs pronostics, l'analyse de l'impact du type de composant monoclonal, ou le type de score ISS ou bien la présence ou l'absence d'une insuffisance rénale au diagnostic, n'a pas montré de relation de façon significative sur les survies aussi DFS que PFS ou OS. Ceci peut être expliqué par l'effet bénéfique de l'autogreffe de CSH associée aux traitements de consolidation et d'entretien, qui effacent le caractère péjoratif de l'IgA ou du score III ou de l'insuffisance rénale au diagnostic.

-La comparaison de nos résultats du VTD avec ceux d'une large méta-analyse, incluant près de 1017 patients, publiée par l'équipe de la Mayo clinic en 2016, et qui a évalué différents régimes d'induction en pré-greffe, tels les régimes de type VAD/Dexa , TD , VD , RD , VCD et VRD, a montré une supériorité de nos résultats en termes de survie globale (Tableau 24)[295].

Protocole	Survie globale à 5 ans
VAD	63,4 %
TD	57,4 %
VD	72,3%
RD	79,2%
VCD	79,2%
VRD	79 %

Tableau 24 : Méta-analyse de différents régimes d'inductions en pré-greffe [295].

3-3- Analyse de la tolérance

Dans notre série de patients, la principale toxicité rencontrée est la neuropathie périphérique liée à la thalidomide et au bortézomib. Elle est retrouvée dans 64 % des cas de grade I et II. On n'a pas enregistré une neurotoxicité plus grave de grade III ou IV.

Dans l'étude IFM 2007-02, la neurotoxicité est retrouvée dans 56% des cas dont 14% de grade III et IV.

06 patients ont arrêté la thalidomide au cours du traitement d'induction en raison de l'apparition d'évènements indésirables :

-05 patients des suites d'une toxicité cutanée (toxidermie).

-01 patient des suites d'une manifestation thrombotique.

La toxicité de l'intensification thérapeutique est dominée par la toxicité hématologique (anémie, neutropénie et thrombopénie) et la toxicité digestive, de type mucite, nausées, vomissements et diarrhées.

Dans l'ensemble, le profil de tolérance est acceptable, et nous n'avons enregistré qu'un seul décès en rapport avec la procédure de l'autogreffe (TRM à 2%).

V-CONCLUSION

Le MM a connu, ces dernières années, des progrès majeurs. En premier lieu, dans la compréhension des mécanismes de pathogénèse tumorale, les voies de signalisation et les interactions entre les cellules tumorales et leur microenvironnement. Secondairement, dans le diagnostic, par l'ajout des nouveaux critères diagnostiques (nouvelle classification de l'IMWG) permettant d'initier le traitement dans les formes à haut risque avant l'apparition des complications du MM. Par ailleurs, une meilleure compréhension de l'hétérogénéité du profil évolutif et ce, grâce à l'identification des nouvelles anomalies cytogénétique et moléculaires, a permis d'améliorer les modèles pronostics. Le développement des nouvelles molécules et classes thérapeutiques ayant un mécanisme d'action différent des drogues cytotoxiques, il s'agit des immunomodulateurs qui ont une activité anti-angiogénique importante, les inhibiteurs du protéasome et les anticorps monoclonaux (anti-CD38, anti-SLAMF7) permettant d'obtenir des réponses profondes et durables.

L'introduction des nouvelles techniques d'évaluation de la maladie résiduelle (CMF, NGS, TEP-Scanner) permettant de mesurer la profondeur de la réponse qui est corrélée à la survie.

Tous ces progrès ont permis d'améliorer la prise en charge des patients qui se traduit par un allongement majeur de la survie.

L'objectif de notre travail est d'améliorer la prise en charge thérapeutique en termes de réponses et de survie (PFS-OS) de jeunes patients (âgés moins de 65 ans) atteints de MM par l'utilisation d'un traitement optimal associant l'autogreffe avec les nouvelles molécules.

Les résultats obtenus dans ce travail, montrent des taux de réponse, des survies sans progression, sans maladie et globale, similaires à ceux publiés dans la littérature dans les essais randomisés et contrôlés.

Le profil de tolérance en termes de toxicité hématologique et extra hématologique est acceptable et sans effets secondaires majeurs.

Nos résultats, nous permettent de conclure que le protocole thérapeutique (VTD + autogreffe) utilisé chez des patients jeunes, âgés de moins de 65 ans, en première intention, est une option thérapeutique intéressante du point de vue efficacité et tolérance. L'apport de la consolidation et du traitement d'entretien, ont permis, un faible taux de rechute (10/50).

En perspective, l'introduction de technique d'évaluation de la maladie résiduelle dans le MM en phase de RC, permettra de dépister les rechutes précocement et donc d'intervenir rapidement avec les traitements de rattrapage.

Rapport-Gratuit.com

VI-RÉFÉRENCES

- 1-T.Facon , A Yakoub, X Leuleu . Myélome multiple. EMC Hématologie 2003 : 13-014 – E-10.
- 2-Attal M , Harousseau JL , Stoppa AM , et al. A prospective , randomized trial of autologous bone marrow transplantation and chemotherapy in multiple myeloma . Inter-groupe français du myelome. N Engl J Med 1996 ; 335 (2):91-7.
- 3-Kyle RA , Multiple myeloma : an odyssey of discovery. Br J Haematol 2000; 111 (4):1035-44.
- 4- T. Facon .Traitement conventionnel du myélome multiple revue Med Interne 1999 : 20 : 611 - 21.
- 5-Alexanian R, DimopoulosM. The treatment of multiple myeloma.N Engl J Med 1994; 330: 484–9.
- 6-Koreth J, Cutler CS, Djulbegovic B, et al. High-dose therapy with single autologous transplantation versus chemotherapy for newly diagnosed multiple myeloma: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Biol Blood Marrow Transplant 2007 ; 13 : 183-96.
- 7-Aghaianian C, Soignet S, Dizon DS, et al. A phase I trial of novel Proteasome inhibitor P5341 in advanced solid tumor malignancies. Clinical Canc Res 2002 ; 8 : 2505-11.
- 8-Richardson P, Barlogie B, Bersenson J, et al.A phase 2 study of bortezomib in relapsed, refractory myeloma. N Engl J Med 2003; 348: 2609-17.
- 9-Singhal S , Mehta J, Desikan R , et al .Anti-tumor activity of thalidomide in refractory multiple myeloma . N Engl J Med 1999; 341: 1565-71.
- 10-Richardson PG, Anderson KC .Immunomodulatory analogs of thalidomide: an emerging new therapy in myeloma. J ClinOncol 2004; 22: 3212-4.
- 11-Michel Attal, Valerie Lauwers-Cances, CyrilleHulin, Thierry Facon, Denis Caillot, Martine Escoffre, Bertrand Arnulf, Margaret Macro, KarimBelhadj, Laurent Garderet, Murielle Roussel, Claire Mathiot, HerveAvet-Loiseau, Nikhil C. Munshi,

Paul G. Richardson, Kenneth C. Anderson, Jean Luc Harousseau, Philippe Moreau Autologous Transplantation for Multiple Myeloma in the Era of New Drugs: A Phase III Study of the Intergroupe Francophone Du Myelome (IFM/DFCI 2009 Trial) ASH Meeting 2015. Abstract 391.

12-Sonneveld P, Goldschmidt H, Rosinol L, Bladé J, Lahuerta JJ, Cavo M, Tacchetti P, Zamagni E, Attal M, Lokhorst HM, Desai A, Cakana A, Liu K, Van de Velde H, Esseltine DL, Moreau P. Bortezomib before autologous stem cell transplantation in patients previously untreated multiple myeloma. A meta-analysis of phase III randomized controlled trials. *J Clin Oncol*. 2013 SEP 10;31(26):3279-3287.

13-Nathwani et al. Consolidation and Maintenance Therapies for Newly Diagnosed Multiple Myeloma in the Era of Novel Agents. *Cur Hematol Malig Res*. April 2016.

14-Paiva B, Van Dongen JM, Orfao A. New criteria for response assessment: role of minimal residual disease in multiple myeloma. *Blood* 2015, 125; 3059-3068.

15-Jagannath S, Durie BG, Wolf J, et al. Bortezomib therapy alone or in combination with dexamethasone for previously untreated symptomatic myeloma. *Br J Haematol* 2005; 129:776-83.

16-Moreau P, Avet-Loiseau H, Facon T, et al. Bortezomib plus dexamethasone versus reduced-dose bortezomib, thalidomide plus dexamethasone as induction treatment before autologous stem cell transplantation in newly diagnosed multiple myeloma. *Blood* 2011;118:5752-8.

17-Oakervee HE, Popat R, Curry N, et al. PAD Combination therapy for previously untreated patients with multiple myeloma. *Br J Haematol* 2005; 129: 755-762.

18-Reeder, C.B., Reece, D.E., Kukreti, V., Chen, C., Trudel, S., Hentz, J., Noble, B., Pirooz, N.A., Spong, J.E., Piza, J.G., Zepeda, V.H., Mikhael, J.R., Leis, J.F., Bergsagel, P.L., Fonseca, R. Stewart, A.K. Cyclophosphamide, bortezomib and dexamethasone induction for newly diagnosed multiple myeloma: high response rates in a phase II clinical trial. *Leukemia* 2009, 23, 1337-1341.

19-Williams CD et al. Combination chemotherapy with cyclophosphamide, thalidomide and dexamethasone achieves a high response rate in patients with newly diagnosed, VAD refractory and relapsed myeloma. ASH 2005, Abstract 1499.

20-Richardson PG, Weller E, Lonial S, Jakubowiak AJ, Jagannath S, Raje NS, et al. Lenalidomide, bortezomib, and dexamethasone combination therapy in patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Blood* 2010; 116(5):679–86.

21-Cavo M, Zamagni E, Tosi P, et al. Superiority of thalidomide and dexamethasone over vincristine doxorubicin dexamethasone (VAD) as primary therapy in preparation for autologous transplantation for multiple myeloma. *Blood* 2005 ; 106 : 35-9.

22-Macron M , Divine M, Uzunban Y, et al . Dexamethasone + Thalidomide compared to VAD as pre-transplant treatment in newly diagnosed multiple myeloma a randomized trial. *Blood* 2006 ; 108 : 22a.

23-Harousseau JL ,Attal M, Avet –Loiseau H . Bortezomib plus dexamethasone is superior to vincristine plus doxorubicin plus dexamethasone as induction treatment prior to autologous stem cell transplantation in newly diagnosed multiple myeloma. Result of the IFM 2005-01 phase III trial . *J Clin Oncol* 2010 ; 28 : 4621-9.

24- Sonneveld P, van der Holt B, Schmidt-Wolf IGH, et al. First analysis of HOVON-65/GMMG-HD4 randomized phase III trial comparing bortezomib, adriamycin, dexamethasone (PAD) vs VAD as induction treatment prior to high dose melphalan in patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Blood* 2008 ; 112: 653.

25-Kumar, S., Flinn, I.W., Hari, P.N., Callander, N., Noga, S.J., Stewart, A.K., Glass, J., Raje, N., Rifkin, R.M., Shi, H., Webb, I.J., Richardson, P.G. & Rajkumar, S.V. Novel three- and four drug combinations of bortezomib, dexamethasone, cyclophosphamide, and lenalidomide for newly diagnosed multiple myeloma: encouraging results from the multi-center randomized, phase 2 evolution study. *Blood* 2009 ,114, 22. Abstract 127.

26- Moreau P et al . VTD is superior to VCD prior to intensive therapy in multiple myeloma : results of the prospective IFM 2013-04 trial . *Blood* May 2016. 26; 127(21):2569-74

- 27-Cavo M. Bortezomib-thalidomide-dexamethasone (VTD) is superior to Bortezomib-cyclophosphamide-dexamethasone (VCD) as induction therapy prior to autologous stem cell transplantation in multiple myeloma. *Leukemia* 2015.
- 28-Leiba M¹, Kedmi M, Duek A, Freidman T, Weiss M, Leiba R, Nagler A, Avigdor A. Bortezomib-cyclophosphamide-dexamethasone (VCD) versus bortezomib-thalidomide-dexamethasone (VTD) -based regimens as induction therapies in newly diagnosed transplant eligible patients with multiple myeloma: a meta-analysis. *Br J Haematol.* 2014 Sep;166(5):702-10.
- 29- Bekadja et al, *Hematol Oncol Stem Cell Ther* 2012; 5(1) :49-53.
- 30-Alexanian R, Haut A, Khan AU, Lane M, McKelvey EM, Migliore PJ et al. Treatment for multiple myeloma. Combination chemotherapy with different melphalan dose regimens. *JAMA* 1969 ; 208 : 1680-1685.
- 31-Alexanian R, Barlogie B , Tucker S . VAD based regimens as primary treatment for multiple myeloma . *Am J Hématol* 1990; 33:86-89.
- 32- Kyle RA, Five decades of therapy for multiple myeloma : a paradigm for therapeutic models. *Leukemia* 2005 ; 19(6): 910-2.
- 33-Bekadja MA (Rapporteur du Groupe algérien du Myélome). Approche épidémiologique nationale. *Revue algérienne d'hématologie* Mars 2009.
- 34- M.Saïdi. Groupe d'Etude et de Traitement du Myélome en Algérie X^{ème} Congrès Maghrébin d'Hématologie Oran, mai 2013.
- 35- Brown LM , Linet MS, Greenberg RS , et al ; Multiple myeloma and family history of cancer among blacks and whites in the U.S. *Cancer* 1999 ; 85 (11) : 2385-90.
- 36- 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.
- 37-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.

- 38-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.
- 39-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.
- 40- Ludwig H, Mayr W. Genetic aspects of susceptibility to multiple myeloma. *Blood* 1982 ; 59 : 1286-1291.
- 41-Grosbois B, Jégou P , Attal M , et al ; Familial multiple myeloma : report of fifteen families, *Br J Haematol* 1999 ; 105 (3) : 768-70.
- 42- Bergsagel PL, Kuehl WM. Chromosome translocations in multiple myeloma. *Oncogene* 2001 ; 20 : 5611-5622.
- 43- Moreau P, Facon T, Leleu X, Morineau N, Huyghe P, Harousseau JL et al. Recurrent 14q32 translocations determine the prognosis of multiple myeloma even in patients receiving intensive chemotherapy. *Blood* 2002 ; 100 : 579-583.
- 44-Avet-Loiseau H, Facon T, Grosbois B, Magrangeas F, Rapp MJ, Harousseau JL et al. Oncogenesis of multiple myeloma: 14q32 and 13q chromosomal abnormalities are not randomly distributed, but correlate with natural history, immunological features, and clinical presentation. *Blood* 2002 ; 99 : 2185-2191
- 45-Bezieau S, Devilder MC, Avet-Loiseau H, Mellerin MP, Puthier D, Pennarun E et al. High incidence of N-ras activating mutations in multiple myeloma and primary plasma cell leukemia at diagnosis. *Hum Mutat* 2001 ; 18 : 212-224.
- 46-Liu P, Leong T, Quam L, Billadeau D, Kay NE, Greipp P et al. Activating mutations of N-ras and K-ras in multiple myeloma show different clinical associations: analysis of the eastern cooperative oncology group phase III trial. *Blood* 1996 ; 88 : 2699-2706.
- 47- Neri A, Baldini L, Trecca D, Cro L, Polli E, Maiolo AT. p53 gene mutations in multiple myeloma are associated with advanced forms of malignancy. *Blood* 1993 ; 81 : 128-135.

- 48- Bataille R, Jourdan M, Zhang XG, Klein B. Serum levels of interleukin 6, a potent myeloma cell growth factor, as a reflect of disease severity in plasma cell dyscrasias. *J Clin Invest* 1989 ; 84 : 2008-2011.
- 49- Georgii-Hemming P, Wiklund HJ, Ljunggren O, Nilsson K. Insulin-like growth factor I is a growth and survival factor in human multiple myeloma cell lines. *Blood* 1996 ; 88 : 2250-2258.
- 50-Podar K, Tai YT, Davies FE, Lentzsch S, Sattler M, Hideshima T et al. Vascular endothelial growth factor triggers signaling cascades mediating multiple myeloma cell growth and migration. *Blood* 2001 ; 98 : 428-435.
- 51-Lokhorst HM, Lamme T, De Smet M, Klein S, De Weger RA, Van Oers R et al. Primary tumor cells of myeloma patients induce interleukin-6 secretion in long-term bone marrow cultures. *Blood* 1994 ; 84 : 2269-2277.
- 52- Derenne S, Monia B, Dean NM, Taylor JK, Rapp MJ, Harousseau JL et al. Antisense strategy shows that Mcl-1 rather than Bcl-2 or Bcl-x (L) is an essential survival protein of human myeloma cells. *Blood* 2002 ; 100 : 194-199.
- 53-Bataille R, Chappard D, Marcelli C, Dessauw P, Sany J, Baldet P et al. Mechanisms of bone destruction in multiple myeloma: the importance of an unbalanced process in determining the severity of lytic bone disease. *J Clin Oncol* 1989 ; 7 : 1909-1914.
- 54- Bataille R, Chappard D, Basle MF. Quantifiable excess of bone resorption in monoclonal gammopathy is an early symptom of malignancy: a prospective study of 87 bone biopsies. *Blood* 1996 ; 87 : 4762-4769.
- 55-Bataille R, Chappard D, Marcelli C, Dessauw P, Baldet P, Sany J et al. Recruitment of new osteoblasts and osteoclasts is the earliest critical event in the pathogenesis of human multiple myeloma. *J Clin Invest* 1991 ; 88 : 62-66.
- 56- Choi SJ, Cruz JC, Craig F, Chung H, Devlin RD, Roodman GD et al. Macrophage inflammatory protein 1-alpha is a potential osteoclast stimulatory factor in multiple myeloma. *Blood* 2000 ; 96 : 671-675

- 57- Choi SJ, Oba Y, Gazitt Y, Alsina M, Cruz J, Anderson J et al. Antisense inhibition of macrophage inflammatory protein 1-alpha blocks bone destruction in a model of myeloma bone disease. *J Clin Invest* 2001 ; 108 : 1833-1841.
- 58- Barillé S, Akhoundi C, Collette M, Mellerin MP, Rapp MJ, Harousseau JL et al. Metalloproteinases in multiple myeloma: production of matrix metalloproteinase-9 (MMP-9), activation of proMMP-2, and induction of MMP-1 by myeloma cells. *Blood* 1997 ; 90 : 1649-1655.
- 59- Pearse RN, Sordillo EM, Yaccoby S, Wong BR, Liao DF, Colman N et al. Multiple myeloma disrupts the TRANCE/ osteoprotegerin cytokine axis to trigger bone destruction and promote tumor progression. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001 ; 98 : 11581-11586.
- 60- Giuliani N, Bataille R, Mancini C, Lazzaretti M, Barille S. Myeloma cells induce imbalance in the osteoprotegerin/ osteoprotegerin ligand system in the human bone marrow environment. *Blood* 2001 ; 98 : 3527-3533.
- 61-Facon T, Yakoub-Agha, Leuleu X. Anémie du Myélome multiple *Oncologie* 2002 ; 4 : 120-25.
- 62-Silvestris F, Cafforio P, Tucci M, et al. Negative regulation of erythroblast maturation by Fas-L (+)-TRAIL(+) highly malignant plasma cells : a major pathogenetic mechanism of anemia in multiple myeloma . *Blood* 2002; 15 : 1305-13.
- 63-Jacobson DR, Zolla-Pazner S. Immunosuppression and infection in multiple myeloma. *Semin Oncol* 1986 ; 13 : 282-290.
- 64-Munshi NC. Immuno regulatory mechanisms in multiple myeloma. *Hematol Oncol Clin North Am* 1997 ; 11 : 51-69.
- 65-Xavier Leuleu, Service des maladies du sang, Hopital Huriez, CHRU, Lille, France. Celgene day alger 2012.
- 66-Rota S, Mougenot B, Baudouin B, De Meyer-Brasseur M, Lemaitre V, Michel C, et al. Multiple myeloma and severe renal failure: a clinic pathologic study of outcome and prognosis in 34 patients. *Medicine (Baltimore)* 1987;66: 126-37.

- 67-Sakhuja V, Jha V, Varma S, Joshi K, Gupta KL, Sud K, et al. Renal involvement in multiple myeloma: a 10-year study. *Ren Fail* 2000;22:465–77.
- 68- Li M, Balamuthusamy S, Simon EE, Batuman V. Silencing megalin and cubilin genes inhibits myeloma light chain endocytosis and ameliorates toxicity in human renal proximal tubule epithelial cells. *Am J PhysiolRenalPhysiol* 2008;295:F82–90.
- 69-Eric Moumas, William Hanf , Estelle Desport , Julie Abraham , Sébastien Delbes, Céline Debiais, Laurence Lacotte-Thierry , Guy Touchard , Arnaud Jaccard , Jean-Paul Femand , Frank Bridoux. New insights in the treatment of myeloma with renal failure, *Science direct, Néphrologie* 7 (2011) 457-466.
- 70- Merlini G, Bellotti V. Molecular mechanisms of amyloidosis. *N Engl J Med* 2003 ; 349 : 583-96.
- 71- Kyle RA ,Gertz MA , Witzig TE , Lust JA , Lacy MQ , Dispenzieri A et al. Review of 1027 patients with newly diagnosed multiple myeloma .*mayo clin proc* 2003 ;78 : 21 -33.
- 72- Greipp PR , San Miguel J, Duri BG , et al. International staging system for multiple myeloma. *J ClinOncol* 2005 ; 23 (15) : 3412-20.
- 73-Bataille R, Boccadoro M, Klein B, Durie B ,Pileri A. C-reactive and beta-2microglobulin produce a simple and powerful myeloma staging system . *Blood* 1992;80(3):733-7.
- 74-DimoupoolosM ,Terpos E , Comenzo RL , Tosi P , Beksac M , Sezer O , et al. International myeloma working group consensus statement and guidelines regarding the current role of imaging techniques in the diagnosis and monitoring of multiple myeloma . *Leukemia* 2009 ; 23 : 1545 -66.
- 75- C. Touzeau, P. Moreau ; *Journal de Radiologie Diagnostique et Interventionnelle* (2013) 94, 196—198
- 76-Baur-Melnyk A , Buhmann S , Becker C , Oswald Schoenberg S , Lang N ,Bartl R , et al. Whole-Body MDCT for staging of multiple myeloma. *AJR Am J Roentgenol* 2008; 190:1097-104.

- 77-Terpos E, Kleber M, Engelhardt M, et coll. European myeloma network guidelines for the management of multiple myeloma-related complications. *Haematologica* 2015 Oct ; 100 (10): 1254-66.
- 78- DurieBG . The role of anatomic and functional staging in myeloma: description of Durie/Salman plus staging system .*Eur J Cancer* ; 42: 1539-43.
- 79- Rawstron AC et al. *J Clin Oncol* 2013;31: 2540-7.
- 80-Moreau P et al. ASH Annual Meeting 2015, Abstract: 395.
- 81- Lutje S, de Rooy JW , Croockewit S , koedam E , Oyen WJ , Raymakers RA . Role of Radiography , MRI and FDG-PET/CT in diagnosing staging and therapeutical evaluation of patients with multiple myeloma , *Ann Hematol* 2009; 88 : 1161-8.
- 82- AdibS , 18-FDG-PET for staging and monitoring of solitary plasmocytoma . *Med Nucl* 2010 ; 34:88-95.
- 83-Durie BG, Salmon SE .Multiple myeloma, macroglobulinemia and monoclonal gammopathie .HoffbrandAV, Brain MC , Hirsh J. Recent advances in haematology . Churchill Livingstone Edinburgh, London, New York .1977: pp 244-261.
- 84-Criteria for the classification of monoclonal gammopathie, multiple myeloma and related disorders: a report of the International Myeloma Working Group. *BR J Haematol* 2003;121:3412-20.
- 85-Rajkumar SV ,Dimopoulos MA , Palumbo A et coll . International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *Lancet Oncol* . 2014 Nov ; 15 (12) : 538-48.
- 86-Kyle RA, RajkumarSV, Criteria for diagnosis, staging, risk stratification and response assessment of multiple myeloma.*Leukemia* 2009; 23 (1): 3-9.
- 87-Kyle RA, Therneau TM, Rajkumar SV, et al.A long-term study of prognosis in monoclonal gammopathy of undetermined significance.*N Engl J Med* 2002;346:564–9.
- 88- Kyle RA, DurieBG ,Rajkumar SV, Landgren O , Blade J , Merlini G , et al.International Myeloma Working Group. Monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS)

and smoldering (asymptomatic) multiple myeloma : IMWG consensus perspectives risk factors for progression and guidelines for monitoring and management. *Leukemia* 2010; 24:1121-7.

89-Rajkumar SV, Lacy MQ, Kyle RA. Monoclonal gammopathy of undetermined significance and smoldering multiple myeloma. *Blood Rev* 2007;21: 255–65.

90-Rajkumar SV, Kyle RA, Therneau TM, et al. Serum free light chain ratio is an independent risk factor for progression in monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Blood* 2005;106:812–7.

91-Gertz MA , Lacy MQ , Dispenzieri A , Hayman SR . Amyloidosis : diagnosis and management . *Clin Lymphoma Myeloma* 2005;6:208-19.

92-Manier S ,Leuleu X. Myélome multiple : diagnostic clinique et perspective de traitement . *Recommandations de l'IMWG ; Immuno-analyse et biologie spécialisée* (2011) 26,125-136.

93-Blade J, Dimopoulos M, Rosinol L et al. Smoldering (asymptomatic) multiple myeloma: Current diagnostic criteria, new predictors of outcome, and follow-up recommendations. *J Clin Oncol* 2010; 28 (4): 690-7.

94-Tsang RW, Gospodarowicz MK, Pintilie M, Bezjak A, Wells W, Hodgson DC et al. Solitary plasmacytoma treated with radiotherapy: impact of tumor size on outcome. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001 ; 50 : 113-120.

95-Dimopoulos MA, Moulopoulos LA , Maniatis A , Alexanian R. Solitary plasmacytoma of bone and asymptomatic multiple myeloma . *Blood* 2000 ; 96 :2037-44.

96-Dingli D , Kyle RA , Rajkumar SV, et al. Immunoglobulin free light chains and Solitary plasmacytoma of bone . *Blood* 2006; 108:1979-83.

97-Dimopoulos MA, Palumbo A, Delasalle KB, Alexanian R. Primary plasma cell leukaemia. *Br J Haematol* 1994 ; 88 :754-759.

98- Garcia-Sanz R, Orfao A, Gonzalez M, Taberero MD, Blade J, Moro MJ et al. Primary plasma cell leukemia: clinical, immunophenotypic, DNA ploidy, and cytogenetic characteristics. *Blood* 1999 ; 93 : 1032-1037.

- 99-Soubrier MJ, Dubost JJ, Sauvezie BJ. POEMS syndrome: a study of 25 cases and a review of the literature. French study group on POEMS syndrome. *Am J Med* 1994 ; 97 :543-553
- 100- Dispenzieri A. POEMS syndrome. *Blood Rev* 2007 ; 21 :285-99.
- 101-Gherardi RK, Belec L, Soubrier M, Malapert D, Zuber M, Viard JP et al. Over production of proinflammatory cytokines imbalanced by their antagonists in POEMS syndrome. *Blood* 1996 ; 87 : 1458-1465.
- 102-Watanabe O, Arimura K, Kitajima I, Osame M, Maruyama I. Greatly raised vascular endothelial growth factor (VEGF) in POEMS syndrome. *Lancet* 1996 ; 347 : 702
- 103-Jaccard A, Royer B, Bordessoule D, Brouet JC, Fermanand JP. High-dose therapy and autologous blood stem cell transplantation in POEMS syndrome. *Blood* 2002 ; 99 : 3057-3059.
- 104-Facon T, Mary JY , Hulin C, et al . Melphlan and prednisone plus thalidomide versus Melphlan and prednisone alone or reduced-intensity autogous stem cell transplantation in elderly patients with multiple myeloma (IFM 99-06) : a randomized trial . *Lancet* 2007 ; 370 : 1209-18.
- 105-San Miguel JF ,Schlag R , Khuageva NK , et al . Bortezomib plus melphalan and prednisone for initial treatment of multiple myeloma .*N Engl J Med* 2008 ; 359 : 906-17.
- 106-Dimopoulos M , Spencer A , Attal M , et al . Lenalidomide plus dexamethasone for relapsed and refractory multiple myeloma *New Engl J Med* 2007; 357:2123-32.
- 107-Riccardi A, Gobbi PG, Ucci G, Bertoloni D, Luoni R, Rutigliano L et al. Changing clinical presentation of multiple myeloma. *Eur J Cancer* 1991 ; 27 : 1401-1405.
- 108-Savage DG, Lindenbaum J, Garrett TJ. Biphasic pattern of bacterial infection in multiple myeloma. *Ann Intern Med* 1982 ; 96 : 47-50.
- 109-Oken MM, Pomeroy C, Weisdorf D, Bennett JM. Prophylactic antibiotics for the prevention of early infection in multiple myeloma. *Am J Med* 1996 ; 100 : 624-628.
- 110- Paradisi F, Corti G, Cinelli R. Infections in multiple myeloma. *Infect Dis Clin North Am* 2001 ; 15 : 373-384.

- 111-Vital A. Paraproteinemic neuropathies .BrainPathol 2001 ; 11 :399-407.
- 112-Blade J, Fernandez-Llama P, Bosch F, Montoliu J, Lens XM, Montotos et al. Renal failure in multiple myeloma: presenting features and predictors of outcome in 94 patients from a single institution. Arch InternMed1998 ; 158: 1889-1893.
- 113-Torra R, Blade J, Cases A, Lopez-Pedret J, Montserrat E, Rozman C et al. Patients with multiple myeloma requiring long-term dialysis: presenting features, response to therapy, and outcome in a series of 20 cases. Br J Haematol 1995 ; 91 : 854-859.
- 114-Knudsen LM, Hippe E, Hjorth M, Holmberg E, Westin J. Renal function in newly diagnosed multiple myeloma: a demographic study of 1353 patients. The Nordic Myeloma Study Group.Eur J Haematol1994 ; 53 : 207-212.
- 115- Carrier M, Le Gal G, Tay J, Wu C, Lee AY. Rates of venous thromboembolism in multiple myeloma patients undergoing immunomodulatory therapy with thalidomide or lenalidomide: a systematic review and meta-analysis. J ThrombHaemost 2011;9:653–63.
- 116-Anaissie EJ, Coleman EA, Goodwin JA, Kennedy RL, Lockhart KD, Stewart CB, et al. Prophylactic recombinant erythropoietin therapy and thalidomide are predictors of venous thromboembolism in patients with multiple myeloma: limited effectiveness of thromboprophylaxis. Cancer 2012; 118 : 549–57.
- 117-Knight R, DeLap RJ, Zeldis JB. Lenalidomide and venous thrombosis in multiple myeloma.N Engl J Med 2006; 354 : 2079–80.
- 118-Chalayer E , Augeul-Meunier K , Tardy-Poncet B , Cathebras P , Guyotat D , Tardy B.Newly diagnosed multiple myeloma: Do we need to propose thromboprophylaxis? Revue de médecine interne 33 (2012) 693–696.
- 119-Rajkumar SV, Jacobus S, Callander NS, Fonseca R, Vesole DH, Williams ME, et al. Lenalidomide plus high-dose dexamethasone versus lenalidomide plus low-dose dexamethasone as initial therapy for newly diagnosed multiple myeloma: an open-label randomised controlled trial. Lancet Oncol 2010; 11:29–37.

120-Laurence Lodé, Soraya Wuillème, Hervé Avet-Loiseau. Facteurs pronostiques biologiques dans le myélome multiple. *Revue Hématologie* 2005 ; 11 (5) : 346-50.

121- Durie BG, Salmon SE, A clinical staging system for multiple myeloma. Correlation of measured myeloma cell mass with presenting clinical features, response to treatment, and survival. *Cancer* 1975; 36 (3): 842-54.

122-Bataille R, Durie BG, Grenier J. Serum beta2 microglobulin and survival duration in multiple myeloma : a simple reliable marker for staging. *Br H Haematol* 1983 ; 55 : 439-47.

123-Bataille R, Grenier J, Sany J. Beta-2-microglobulin in myeloma : optimal use for staging, prognosis, and treatment – a prospective study of 160 patients. *Blood* 1984 ; 63:468-76.

124-Bataille R, Durie BG, Grenier J, Sany J. Prognostic factors and staging in multiple myeloma : a reappraisal. *J Clin Oncol* 1986 ; 4 : 80-7.

125- Bataille R, Boccadoro M, Klein B, Durie B, Pileri A. C-reactive protein and beta-2 microglobulin produce a simple and powerful myeloma staging system. *Blood* 1992 ; 80 : 733-7.

126-Tricot G, Barlogie B, Jagannath S, et al. Poor prognosis in multiple myeloma is associated with partial or complete deletions of chromosome 13 or abnormalities involving 11q and not with other karyotype abnormalities. *Blood* 1995 ; 86 : 42506.

127-Smadja NV, Bastard C, Brigaudeau C, Leroux D, Fruchart C. pour le Groupe Français de Cytogénétique Hématologique. Hypodiploidy is a major prognostic factor in multiple myeloma. *Blood* 2001 ; 98 : 2229-38. 128-Chang, Qi C, Yi QL, Reece D, Stewart AK. P53 gene deletion detected by fluorescence in situ hybridization is an adverse prognostic factor for patients with multiple myeloma following autologous stem cell transplantation. *Blood* 2005; 105 : 358-60.

129- Gertz MA, Lacy MQ, Dispenzieri A, et al. Clinical implication of t(11 ;14) (q13 ;q32), t(4 ;14) (p16,3 ;q32), and -17p13 in myeloma patients treated with high dose therapy. *Blood* 2005 ; 106 : 2837-40.

- 130-Avet-Loiseau H ,Attal M , Moreau P, et al. Genetic abnormalities and survival in multiple myeloma : the experience of the Inter-groupe francophone du myeloma . *Blood* 2007; 109: 3489-95.
- 131-Palumbo A et coll .Revised International Staging System for multiple myeloma : A report from International Myeloma Working Group . *J ClinOncol* , 2015 . 33(26) : p . 2863-9.
- 132-Rajkumar SV, Harousseau JL, Durie B, Anderson KC, Dimopoulos M, Kyle R, et al. Consensus recommendations for the uniform reporting of clinical trials: report of the International Myeloma Workshop Consensus Panel 1. *Blood* 2011; 117 (18): 4691–5.
- 133-Stewart AK, Richardson PG, San-Miguel JF, How I treat multiple myeloma in younger patients. *Blood* 2009; 114: 5436-63.
- 134-Henry DH. Guidelines and recommendations for the management of anemia in patients with lymphoid malignancies. *Drugs*. 2007; 67(2):175-94.
- 135-M. Saïdi et coll. Recommandations pour la prise en charge du MM en Algérie . Réunion du Groupe d'Etude et de Traitement du Myélome (GETMA). Alger 2014.
- 136-FaconT, Yakoub-AghaI, LeleuX. Anémie du myélome multiple. Incidence, mécanismes et prise en charge thérapeutique. *Oncologie*2002 ; 4 : 106-110
- 137- Aapro MS, Link H. September 2007update on EORTC guidelines and anemia management with erythropoiesis-stimulating agents. *Oncology* 2008;13:33-6.
- 138-Rizzo J.D. et al: American Society of Clinical Oncology/ American Society of Hematology clinical practice guideline update on the use of epoetin and darbepoetin in adult patients with cancer. *J Clin Oncol*, 2010, 28:4996-5010
- 139- Palumbo A, Rajkumar SV, Dimopoulos MA , et al . Prevention of thalidomide and Lenalidomide associated thrombosis in myeloma. *Leukemia* 2008 ; 22 : 414-23.
- 140-Aapro MS, Osterwalder B , Scherhag A , Burger HU , Epoetin-beta treatment in patients with cancer chemotherapy-induced anemia : the impact of initial hemoglobin and target hemoglobin levels on survival , tumor progression and thromboembolic events . *Br J Cancer* 2009;101:1961-71.

- 141- Berenson JR, Lichtenstein A, Porter L, et al. Myeloma Aredia Study Group. Efficacy of pamidronate in reducing skeletal events inpatients with advanced multiple myeloma. *N Engl J Med* 1996 ; 334 : 488-93.
- 142- Rosen LS, Gordon D, Kaminski M, Howell A , Belch A, Mackey J, et al. Long- terme efficacy and safety of zoledronic acid compared with pamidronate disodium in the treatment of skeletal complications in patients with advanced multiple myeloma or breast carcinoma : a randomized , double blind , multicenter , comparative trial . *Cancer* 2003 ; 98; 1735-44.
- 143- Body JJ, Facon T, Coleman RE, et al. A study of the biological receptor activator of nuclear factor-kappaB ligand inhibitor, denosumab, in patients with multiple myeloma or bones metastases from breast cancer. *Clin Cancer Res* 2006;12:1221–8.
- 144- Margareth Macro ; un nouveau consensus dans l'utilisation des bisphosphonates dans le myélome multiple. *Hématologie* n°6, vol. 12, novembre-décembre 2006.
- 145- Kyle RA, Yee GC, Somerfield MR, et al. American Society of Clinical Oncology 2007 clinical practice guideline update on the role of bisphosphonates in multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2007 ; 25 : 2464-72.
- 146- Badros A, Weikel D, Salama A, et al. Osteonecrosis of the jaw in multiple myeloma patients: clinical features and risk factors. *J Clin Oncol* 2006 ; 24 : 945-52.
- 147- Bamias A, Kastritis E, Bamia C, et al. Osteonecrosis of the jaw in cancer after treatment with bisphosphonates: incidence and risk factors. *J Clin Oncol* 2005 ; 23 : 8580-7.
- 148- Leigh BR, Kurtts TA, Mack CF, Matzner MB, Shimm DS. Radiation therapy for the palliation of multiple myeloma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993 ; 25 : 801-804
- 149- Adamietz IA , Schober C , Schulte RW . Palliative radiotherapy in plasma cell myeloma . *Radiother Oncol* 1991;20:111-6.
- 150- Kostuik JP , Errico TG , Gleason TF , Spinal stabilization of vertebral column tumors, *Spine* 1988; 13: 250-6.
- 151- Jensen, M.E, Kallmes, D.E. (2002) Percutaneous vertebroplasty in the treatment of malignant spine disease. *Cancer Journal* 2002; 8: 194–206.

152- GJ. Morgan et al, ASH 2010, 311 75 Dudeney S, Lieberman IH, Reinhardt MK, Hussein M. Kyphoplasty in the treatment of osteolytic vertebral compression fractures as a result of multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2002 ; 20 : 2382-7.

153- Mirels, Metastatic disease in long bones : a proposed scoring system for diagnosing impending pathologic fractures. *Clin Orthop Relat Res* 2003;415:S4-S13.

154- Oken MM, Pomeroy C, Weisdorf D, Bennett JM. Prophylactic antibiotics for the prevention of early infection in multiple myeloma. *Am J Med* 1996 ; 100 : 624-628

155- Chapel HM, Lee M, Hargreaves R, Pamphilon DH, Prentice AG. Randomised trial of intravenous immunoglobulin as prophylaxis against infection in plateau-phase multiple myeloma. The UK group for immunoglobulin replacement therapy in multiple myeloma. *Lancet* 1994 ; 343 : 1059-1063

156- Robertson JD, Nagesh K, Jowitt SN, Dougal M, Anderson H, Mutton K et al. Immunogenicity of vaccination against influenza, *Streptococcus pneumoniae* and *Haemophilus influenzae* type B in patients with multiple myeloma. *Br J Cancer* 2000 ; 82 : 1261-1265

157- Purohit OP, Radstone CR, Anthony C. A randomized double-blind comparison of intravenous pamidronate and clodronate in the hypercalcemia of malignancy. *Br J Cancer* 1995;72:1289-93.

158- Major P, Lortholary A, Hon J, Abdi E, Mills G, Menssen HD et al. Zoledronic acid is superior to pamidronate in the treatment of hypercalcemia of malignancy: a pooled analysis of two randomized, controlled clinical trials. *J Clin Oncol* 2001 ; 19 : 558-567

159- Goldschmidt H, Lannert H, Bommer J, Ho AD. Multiple myeloma and renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 2000 ; 15 : 301-304

160- Meletios A, Dimopoulos, Renal Impairment in Patients With Multiple Myeloma : A Consensus Statement on Behalf of the International Myeloma Working Group ; *Journal Of Clinical Oncology* ; 28 : 4976-4984. 2010.

161- Clark WF, Stewart AK, Rock GA, Sternbach M, Sutton DM, Barrett BJ, et al. Plasma exchange when myeloma presents as acute renal failure: a randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 2005;143:777-84.

- 162- Hutchison CA, Cockwell P, Reid S, Chandler K, Mead GP, Harrison J, et al. Efficient removal of immunoglobulin free light chains by hemodialysis for multiple myeloma: in vitro and in vivo studies. *J Am Soc Nephrol* 2007;18:886–95.
- 163- Mohty M et al neuropathie périphériques et nouvelles thérapeutiques du myélome multiple : états des lieux et recommandations pratiques. *Correspondances en Onco-Hématologie* 2008 ; 3(4) :187-95.
- 164- Hausheer FH et al Diagnosis, Management and evaluation of chemotherapy –induced peripheral neuropathy. *Semin oncol.*2006 Feb ; 33(1):15-49.
- 165- Wilkes G .peripheral neuropathy related to chemotherapy . *Semin Oncol Nu* .2007 Aug ;23(3) :162-73.
- 166- Postma TJ, Heimans JJ. Grading of chemotherapy- induced peripheral neuropathy . *Ann Oncol.*2000 May ;11(5) :509-13.
- 167- Attal N. Traitement médicamenteux des douleurs neuropathiques. *PresseMed* .2008 Fev; 37(2pt 2) :346-53.
- 168- Attal N et al.EFNS guidelines on pharmacological treatment of neuropathic pain . *Eur J Neurol.*2006 Nov ;13 (11) :1153-69.
- 169- Palumbo A, Cavo M, Bringhen S, Zamagni E, Romano A, Patriarca F, et al. Aspirin, warfarin, or enoxaparin thromboprophylaxis in patients with multiple myeloma treated with thalidomide: a phase III, open-label, randomized trial. *J Clin Oncol* 2011; 29 : 986–93.
- 170- Snowden JA, Ahmedzai SH, Ashcroft J, D’Sa S, Littlewood T, Low E, et al. Guidelines for supportive care in multiple myeloma 2011. *Br J Haematol* 2011; 154:76–103.
- 171- Myeloma Trialists’ Collaborative Group. Combination chemotherapy versus Melphalan plus prednisone as treatment for multiple myeloma: an overview of 6,633 patients from 27 randomized trials. *J Clin Oncol* 1998;16:3832–42.
- 172- Cheson BD ,Rummel MJ . Bendamustine Rebirth of an old drug. *J Clin Oncol* 2009 feb 17.

173- CyrilleHulin , Cyrille Touzeau , Philippe Moreau .Les nouveaux médicament du myélome. Revue de l'intergroupe francophone du myélome .Novembre 2009.

174- Hideshima T, Chauhan D, Podar K, et al. Novel therapies targeting the myeloma cell and its bone marrow microenvironment SeminOncol 2001; 28: 607-12.

175-Rajkumar SV, Hayman S, Gertz M, et al. Combination therapy with thalidomide plus dexamethasone for newly diagnosed myeloma. J Clin Oncol 2002 ; 20 : 4319-23.

176-Weber D, Rankin K, Gavino M, et al. Thalidomide alone or with dexamethasone for previously untreated multiple myeloma. J Clin Oncol 2003 ; 21 :16-9.

177-Rajkuman SV, Blood E,Vesole D, et al. Phase III clinical trial of thalidomide plus dexamethasone compared with dexamethasone alone in newly diagnosed multiple myeloma : a clinical trial coordinated by the Eastern Cooperative Oncology Group . J ClinOncol 2006 ; 24 : 431-6.

178- Attal M, Harousseau JL, Leyvraz S, et al. Maintenance therapy with thalidomide improves survival in patients with multiple myeloma. Blood 2006; 108: 3289-94.

179-Richardson PG, Schlossmann RL, Weller E, et al. Immunomodulatory drug CC-5013 overcomes drug resistance and is well tolerated in patients with relapsed multiple myeloma.Blood 2002; 100: 3063-7.

180- Weber DM, Chen C, Niesvisky R, et al. Lénalidomide plus dexamethasone for relapsed multiple myeloma in North America. N Engl J Med 2007; 357: 2133-42.

181-RajkumarSV , Hayman SR , Lacy MQ , et al . Combination therapy with lénalidomide plus dexamethasone for newly diagnosed myeloma.Blood 2005; 106: 4050-3.

182-Streetly MJ, Gyertson K, Daniel Y, et al. Alternate day Pomalidomide retains anti-myeloma effect with reduced adverse events and evidence of in vivo immunomodulation. Br J Haematol 2008 ; 141 : 41-51.

183- Lacy MQ, Mc Curdy AR, Pomalidomide.Blood 2013 Aug 23.

184-Leuleu X, Attal M, Arnulf B, Moreau P, et al .Pomalidomide plus low-dose dexamethasone is active and well tolerated in refractory multiple myeloma.

- Intergroupe Francophone du myeloma 2009-02. *Blood* .2013 Mar 14 ; 121 (11): 1968-75.
- 185- Hideshima T, Richardson P, Chauhan D, et al. The protéasome inhibitor PS-34 inhibits growth, induces apoptosis, and over-comes drug resistance in human multiple myeloma cells. *Cancer Res* 2001; 61:3071-6.
- 186-Jagannath S, Barlogie B, Barenson J, et al. A phase 2 study of two doses of bortezomid in relapsed or refractory multiple myeloma. *Br J Haematol* 2004; 127: 165-71.
- 187-Richardson PG , Sonneveld P , Schuster MW , et al. Bortezomib or dexamethasone for relapsed refractory myeloma. *N Engl J Med* 2005 ; 352 : 2487-98.
- 188-Moreau P , Pylypenko H , Grosicki S , et al . Subcutaneous versus intravenous administration of bortézomib in patients with relapsed multiple myeloma: a randomized phase 3 , non-inferiority study . *Lancet Oncol* 2001; 12 431-40.
- 189-Ludwig H, Durie BG, McCarthy P, et al. IMWG consensus on maintenance therapy in multiple myeloma. *Blood* 2012 ; 119 : 3003-15.
- 190- Berenson J et al. abstract 373; ASH Meeting 2015.
- 191- Petersen C et al. abstract 1028 ; ASH Meeting 2015.
- 192- Leleu X et al. abstract 3028;ASH Meeting 2015.
- 193- Sonneveld P, AsselbergE , Zweegman S , et al . Carfilzomib combined with thalidomide and dexamethasone (CTD) is an highly effective induction and consolidation treatment in newly diagnosed patients with multiple myeloma (MM) who are transplant candidate. Abstract 333 ASH Meeting 2012.
- 194- MikhaelJR , Reeder CB , et al . Results from the phase II dose expansion of cyclophosphamide, carfilzomib, thalidomide and dexamethasone (Cyclone) in patients with newly diagnosed multiple myeloma. Abstract 445. ASH Meeting 2012.
- 195- Kord N ,Zingone A , Kwok M , et al . Phase II Clinical and correlative study of carfilzomib , lénalidomide and dexamethasone (CRD) in newly diagnosed multiple myeloma patients . Abstract 732. ASH Meeting 2012.

196- Xavier Leleu , Thierry Facon .Traitement du myélome Revue algérienne d'hématologie N° 8/9 septembre 2013

197- KumarSK , Berdeja JG , Niesvizky R et al. A phase 1/2 study of weekly MLN9708, an investigational oral proteasome inhibitor , in combination with lénalidomide and dexamethasone in patients with previously untreated multiple myeloma. Abstract 332. ASH Meeting 2012.

198- Lokhorst HM , Plesner T , Laubach JP , et coll. Targeting CD38 with Daratumumab monotherapy in multiple myeloma . New England Journal of Medicine 2015 .Sep 24 ; 373 (13) : 1207-19.

199- LonialS , Dimopoulos MA , Palumbo et coll. Elotuzumab therapy for relapsed or refractory multiple myeloma . N Engl J Med 2015 .Aug 13 ; 373 (7) : 621-31.

200- Dimopoulos MA et al. EIOQUENT-2 Study.ASH Meeting2015 Abstract 28.

201- MCELwainTJ , Powles RL. High-dose intra-venous melphalan for plasma-cell leukemia and myeloma. Lancet 1983 ; 16 : 822-4.

202-Henry JM, Sykes PJ, BriscoMJ, ToLB, Juttner CA, Morley AA. Comparison of myeloma cell contamination of bone marrow and peripheral blood stem cell harvests. Br J Haematol1996 ; 92 : 614-619

203-Harousseau JL, Attal M, Divine M, Milpied N, Marit G, Leblond V et al. Comparison of autologous bone marrow transplantation and peripheral blood stem cell transplantation after first remission induction treatment in multiple myeloma. BoneMarrow Transplant 1995 ; 15 : 963-969

204- Moreau P, Facon T, Attal M, Hulin C, Michallet M, Maloisel F et al. Comparison of 200 mg/m² melphalan and 8 Gy total body irradiation plus 140 mg/m² melphalan as conditioning regimens for peripheral blood stem cell transplantation in patients with newly diagnosed multiple myeloma: final analysis of the Intergroupe Francophone du Myelome 9502 randomized trial. Blood 2002 ; 99 : 731-735.

- 205- Roussel M, Huynh A, Moreau P, et al. Bortezomib and high dose Melphalan as conditioning regimen before autologous stem cell transplantation for de novo multiple myeloma: final results of the IFM phase II study VEL/MEL. *Blood* 2010 Jan 7; 115 (1): 32-7.
- 206- Gahrton G, Tura S, Ljungman P, Belanger C, Brandt L, Cavo M et al. Allogeneic bone marrow transplantation in multiple myeloma. European group for bone marrow transplantation. *N Engl J Med* 1991 ; 325 : 1267-1273
- 207- Gahrton G, Svensson H, Cavo M, Apperly J, Bacigalupo A, Bjorkstrand B et al. Progress in allogeneic bone marrow and peripheral blood stem cell transplantation for multiple Myeloma: a comparison between transplants performed 1983--93 and 1994--8 at European group for blood and marrow transplantation centres. *Br J Haematol* 2001 ; 113 : 209-216.
- 208- Badros A, Barlogie B, Morris C, Desikan R, Martin SR, Munshi N et al. High response rate in refractory and poor risk multiple myeloma after allotransplantation using a Non myeloablative conditioning regimen and donor lymphocyte infusions. *Blood* 2001; 97: 2574-2579.
- 209- Badros A. Improved outcome of allogeneic transplantation in high-risk multiple myeloma patients after non myeloablative conditioning. *J Clin Oncol* 2002;20:1295-303.
- 210- Hjorth M, Hellquist L, Holmberg E. Initial versus deferred melphalan-prednisone therapy for asymptomatic multiple myeloma stage i: a randomized study. Myeloma group of western sweden. *Eur J Haematol* 1993;50:95-102.
- 211- Riccardi A, Mora O, Tinelli C. Long-term survival of stage in multiple myeloma given chemotherapy just after diagnosis or at progression of the disease: a multicenter randomized study. Cooperative group of study and treatment of multiple myeloma. *Br J Cancer* 2000; 82:1254-60.
- 212- Detweiler-Short K, Hayman S, Gertz MA. Long-term results of single agent thalidomide as initial therapy for asymptomatic (smoldering or indolent) myeloma. *Am J Hematol* 2010;85:737-40.
- 213- Barlogie B, van Rhee F, Shaughnessy Jr JD. Seven-year median time to progression with thalidomide for smoldering myeloma: partial response identifies subset requiring earlier salvage therapy for symptomatic disease. *Blood* 2008;112:3122-5.

214- Mateos MV , Hernandez MT , Giraldo P , et coll. Lénalidomide plus dexamethasone for high-risk smoldering multiple myeloma . N Engle J Med 2013 Aug 1 ; 369(5) : 483-47.

215- Harousseau JL ,Attal M , The role of high dose therapy with autologous stem cell support in the era of novel agents. Semin Hematol 2009 ; 46 : 127-32.

216- Cavo M, Tacchetti P, Patriarca F, et al. Bortezomib with thalidomide plus dexamethasone compared with thalidomide plus dexamethasone as induction therapy before, and consolidation therapy after, double autologous stem-cell transplantation in newly diagnosed multiple myeloma: a randomized phase 3 study. Lancet 2011 Nov 26;378(9806):1846.

217- Rosinol L, Oriola A , Teruel AI , et al. Superiority of bortézomib , thalidomide , and dexamethasone (VTD) as induction pretransplantation therapy in multiple myeloma a randomized phase 3 PETHMA/GEM study . Blood 2012 ; 120 : 1589-96.

218- Roussel M etcoll . Front-line transplantation program with lénalidomide, bortézomib, and dexamethasone combination as induction and consolidation followed by lénalidomide maintenance in patients with multiple myeloma : a phase II study by Intergroupe Francophone du myelome . J CinOncol 2014 Sep 1 ; 32 (25) : 2712-7.

219- Kumar S, Flinn I, Richardson PG, Hari P, Callander N, Noga SJ, et al. Randomized, multicenter, phase 2 study (EVOLUTION) of combinations of bortezomib, dexamethasone, cyclophosphamide, and lenalidomide in previously untreated multiple myeloma. Blood 2012;119(19):4375–82.

220- Attal M, Harousseau JL, Facon T et al .Intergroupe francophone du myélome : Single versus doubles autologous stem cell transplantation for multiple myeloma . N Eng J Med 2003 ; 349 : 2495-502.

221- Cavo M, Tosi P, Zamagni E, et al. Prospective, randomized study of single comparedwith double autologous stem-cell transplantation for multiple myeloma: Bologna 96 clinical study. J Clin Oncol 2007;25:2434–41.

222- Michele Cavo et al., Bologna, Italy: ASH Meeting 2013. Abstract 767

- 223- Cavo M, Pantani L, Petrucci MT, Patriarca F, Zamagni E, Donnarumma D, et al. Bortezomib-thalidomide-dexamethasone is superior to thalidomide-dexamethasone as consolidation therapy after autologous hematopoietic stem cell transplantation in patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Blood* 2013;120 (1):9–19.
- 224- Leuleu X, Fouquet G, Hebraud B, et al. Consolidation with VTd significantly improves the complete remission rate and time to progression following VTd induction and single autologous stem cell transplantation in multiple myeloma *Leukemia* 2013.
- 225- Mellqvist UH, Gimsing P, Hjertner O, Lenhoff S, Laane E, Remes K, et al. Bortezomib Consolidation after autologous stem cell transplantation in multiple myeloma: a Nordic Myeloma Study Group randomized phase 3 trial. *Blood* 2013; 121(23): 4647–54.
- 226- Attal M, Lauwers-Cances V, Marit G, Caillot D, Moreau P, Facon T, et al. Lenalidomide maintenance after stem-cell transplantation for multiple myeloma. *N Engl J Med* 2012;366(19):1782–91.
- 227- McCarthy PL, Owzar K, Hofmeister CC, Hurd DD, Hassoun H, Richardson PG, et al. Lenalidomide after stem-cell transplantation for multiple myeloma. *N Engl J Med* 2012;366(19):1770–81.
- 228- Sonneveld P, Schmidt-Wolf IG, van der Holt B, El Jarari L, Bertsch U, Salwender H, et al. Bortezomib induction and maintenance treatment in patients with newly diagnosed multiple myeloma: results of the randomized phase III HOVON-65/ GMMG-HD4 trial. *J Clin Oncol* 2012;30(24):2946–55.
- 229- Facon T, Mary JY, Pégourié B, et al. Dexamethasone-based regimens versus melphalan-prednisone for elderly multiple myeloma patients ineligible for high-dose therapy. *Blood* 2006;107:1292–8.
- 230- Fayers PM, Palumbo A, Hulin C, Waage A, Wijermans P, Beksac M, et al. Thalidomide for previously untreated elderly patients with multiple myeloma: meta-analysis of 1685 individual patient data from 6 randomized clinical trials. *Blood* 2011;118(5):1239–47.
- 231- Morgan GJ, Further analyses of the myeloma IX Study. *Lancet* 2011 ; 378 : 768-9.

232- Ludwig H, Hajek R, Tothova E, et al. Thalidomide-dexamethasone compared with melphalan-prednisone in elderly patients with multiple myeloma. *Blood* 2009; 113: 3435-42.

233- SanMiguel JF, Schlag R, Khuageva NK, Dimopoulos MA, Shpilberg O, Kropff M, et al. Persistent overall survival benefit and no increased risk of second malignancies With bortezomib-melphalan-prednisone versus melphalan-prednisone in patients with previously untreated multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2013;31(4):448–55.

234- Mateos MV, Richardson PG, Schlag R, et al. Bortezomib plus melphalan and prednisone compared with melphalan and prednisone in previously untreated multiple myeloma: updated follow-up and impact of subsequent therapy in the phase III VISTA trial. *J Oncol* 2010; 28: 225.

235- Palumbo A, Hajek R, Delforge M, Kropff M, Petrucci MT, Catalano J, et al. Continuous lenalidomide treatment for newly diagnosed multiple myeloma. *N Engl J Med* 2012;366(19):1759–69.

236- Facon T, Dimopoulos MA, Dispenzieri, et al. Initial phase 3 results of the First (Frontline Investigation of lenalidomide + dexamethasone versus standard thalidomide trial (MM-020/IFM 07 01) in newly diagnosed multiple myeloma patients ineligible for stem cell transplantation. *Blood* 2013 122: 2.

237- Ponisch W, Mitrou PS, Merkle K, Herold M, Assmann M, Wilhelm G, Dachsel K, Richter P, Schirmer V, Schulze A, Subert R, Harksel B, Grobe N, Stelzer E, Schulze M, Bittrich A, Freund M, Pasold R, Friedriche T, Helbig W, Niederwieser D; East German Study Group of Hematology and Oncology (OSHO). Treatment of Bendamustine and Prednisone in patients with newly diagnosed multiple myeloma results in superior complete response rate, prolonged time to treatment failure and improved quality of life compared to treatment with melphalan and prednisone – a randomized phase III study of East Group of Hematology and Oncology (OSHO). *J Cancer Res Clin Oncol*. 2006 Apr; 132 (4): 205-12.

238- Niesvizky R, Richardson PG, Rajkumar SV, et al. The relations between quality of response and clinical benefit for patients treated on the bortezomib arm of the international, randomized, phase 3 APEX trial in relapsed multiple myeloma. *Br J Haematol* 2008; 143: 46-53.

239-Harousseau JL, Dimopoulos MA, Wang M, et al. Better quality of response to lenalidomide plus dexamethasone is associated with improved clinical outcomes in patients with relapsed or refractory multiple myeloma. *Haematologica* 2010 ; 95 : 1738-44.

240- Stadtmauer EA, Weber DM, Niesvizky R, et al. Lenalidomide in combination with dexamethasone at first relapse in comparison with multiple myeloma. *Eur J Haematol* 2009 ; 82 : 426-32.

241-Vogl DT, Stadtmauer EA, Richardson PG, et al. Impact of prior therapies on the relative efficacy of bortezomib compared with dexamethasone in patients with relapsed /refractory multiple myeloma. *Br J Haematol* 2009 ; 147 : 531-4.

242- Cyrille Hulin, Murielle Roussel, Lionel Karlin, Lotfi Benboubker, Bertrand Arnulf, Xavier Leuleu. Guide pratique pour le traitement de première rechute du myélome multiple. *Revue officielle de la société française d'hématologie*. Volume 20, N° : 4. Aout 2014.

243- Ludwig H, Beksac M, Bladé J, et al. A European perspective on multiple myeloma treatment strategies: update following recent congresses. *Oncologist* 2012; 17: 592-606.

244- Mohty B, El-Cheikh J, Yakoub-Agha I, et al. Treatment strategies in relapsed and refractory multiple myeloma: a focus on drug sequencing and retreatment approaches in the era of novel agents. *Leukemia* 2012; 26:73-85.

245-Moreau P, et coll. Bortezomib, thalidomide and dexamethasone (VTD) is superior to Bortezomib, cyclophosphamide and dexamethasone (VCD) prior to autologous stem cell transplantation for patients with de novo multiple myeloma. Results of the prospective IFM 2013-04 trial. Annual Meeting of American Society of Hematology 2015. Abstract 393.

246- Madan S, Lacy MQ, Dispenzieri A, et al. Efficacy of retreatment with Immunomodulatory drugs (IMiDs) in patients receiving IMiDs for initial therapy of newly diagnosed multiple myeloma. *Blood* 2011; 118: 1763-5.

247- Michel J, Revuz S, Tardy S, et al. Efficacy of lenalidomide in patients with multiple myeloma previously treated by melphalan-prednisone and thalidomide. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)* 2012; 120: Abstract 4075.

248- Sonneveld P, Richardson PG, Schuster MW, et al. Bortézomib is more effective than high-dose dexaméthasone at first relapse and provides better outcomes when used early rather than later salvage therapy in relapsed multiple myeloma. *Haematologica* (10th Congress of the European Hematology Association 2005; 90 (52): 159 .Abstract P 400.

249- Dimopoulos MA, Petrucci MT ,Foa R , et al . Analysis of second-line lénalidomide following initial relapse in the MM-015 trial. *Blood* (ASH Annual Meeting Abstract) 2012 ; 120 : Abstract 944.

250- Rodon P, Hulin C ,Pegourie B , et al. Bendamustine, Bortézomib and Dexaméthasone (BVD) in elderly patients with multiple myeloma in the first relapse updated results of the Intergroupe Francophone du Myélome (IFM) 2009-01 trial. *Blood* (ASH Annual Meeting Abstract) 2012 ; 120 : Abstract 4044.

251- Chanan-khan AA, et al .*Int J Hematol* 2012 ; 96 : 254-62.

252- Orłowski RZ, Nagler A ,Sonneveld , et al. Randomized phase III study of pegylated liposomal doxorubicin plus bortézomib compared with bortézomib alone in relapsed or refractory multiple myeloma : combination therapy improves time to progression. *J ClinOncol*2007 ; 25 :3892-901.

253-San-Miguel JF, HajekR ,Nagler A, et al. Doxil® + Velcade® in previously treated 65Y myeloma patients . *Haematologica* (XIth International Myeloma Workshop IVthInternational Workshop on Waldentrom'sMacroglobulinemia) 2007 ; 92 (52) : 159 Abstract PO-620.

254- Dimopoulos MA et al. Retrospective matched-pair analysis of the efficacy and safety of bortézomib plus dexamethasone versus bortézomib monotherapy in patients with relapsed multiple myeloma. Abstract 3177 ASH 2013.

255- Pantani L, Zamagni E, ZannettiBA , et al. Bortézomib and dexamethasone as salvage therapy in patients with relapsed / refractory multiple myeloma: analysis of long-term clinical outcoms. *Ann Hematol* 2014 ; 93 :123-8.

256- Garderet L, LacobelliS , Moreau P , et al. Superiority of the triple combination of bortézomib-thalidomid-dexamethasone over the dual combination of thalidomide-dexamethasone in patients with multiple myeloma progressing or relapsing after autologous transplantation: the MMVAR/IFM 2005-04 Randomized phase III trial from the Chronic

Leukemia Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation .
J Clin Oncol 2012 ; 30 : 2475-82.

257- Dimopoulos MA , Beksac M , Benboubker L , et al . Phase 2 study of bortezomib – dexamethasone alone or with added cyclophosphamide or lenalidomide for sub-optimal response as second-line treatment for patients with multiple myeloma. Haematologica 2013 ; 98 : 1264-72.

258- Anderson KC , Jagannath S , Jakubowiak A et al. Lenalidomide , bortezomib and dexamethasone in relapsed /refractory multiple myeloma : encouraging outcomes and tolerability in a phase II study . J Clin Oncol (ASCO Meeting Abstracts) 2009 ; 27 (15S) : Abstract 8536.

259- Kropff M , Bisping G , Schuck E , et al. Bortezomib in combination with intermediate-dose dexamethasone and continuous low-dose oral cyclophosphamide for relapsed multiple myeloma . Br J Haematol 2007 ; 138 : 330-7.

260- Cook G , Liakopoulou E , Pearce R , et al. Factors influencing the outcome of a second autologous stem cell transplant in relapsed multiple myeloma: A study from the British society of blood and marrow transplantation registry. Biol Blood Marrow Transplant 2011 ; 17 : 1638-45.

261- Michaelis LC , Saad A , Zhong X , et al . Salvage second hematopoietic cell transplantation in myeloma. Bio Blood Marrow Transplant 2013; 19: 760-6.

262- Auner HW , Szydlo R , Rone A , et al . Salvage autologous stem cell transplant for multiple myeloma relapsing or progressing after up-front autologous transplant. Leuk Lymphoma 2013 Mar 4.

263- Fenk R , Liese V , Neubauer F , et al. Predictive factors for successful salvage high-dose therapy in patients with multiple myeloma relapsing after autologous blood stem cell transplantation. Leuk Lymphoma 2011 ; 52 : 1455-62.

264- Lokhorst H , Einsele H , Vesole D , et al. International Myeloma Working Group consensus statement regarding the current status of allogeneic stem cell transplantation for multiple myeloma . J Clin Oncol 2010 ; 28 : 4521-30.

265- Firoozeh Sahebi, SimonaIacobelli, Anja van Biezen, Lisa Volin, Peter Dreger, MauricetteMichallet, Per Ljungman, AnjaHenseler, NicolaasSchaap, Dolores Caballero, Xavier Poire, JakobPassweg, Rose-Marie Hamljadi, GöstaGahrton, Curly Morris, Stefan Schonland, Theo de Witte, NicolausKröger and Laurent Garderet. Reduced Intensity Allogeneic Stem Cell Transplant In Patients with Multiple Myeloma: A Comparison of Planned Autologous-Reduced Intensity Allogeneic Stem Cell Transplant (Auto-Allo) And Reduced Intensity Allogeneic Stem Cell Transplant (RIC) As Upfront Transplant in Patients with Multiple Myeloma, an EBMT analysis on behalf of the Plasma Cell Disorders Subcommittee of the Chronic Malignancy Working Party of the EBMT. ASH Annual Meeting 2013 .Abstract : 920 oral presentation.

266-Kumar SK , et al Risk of progression and survival in multiple myeloma relapsing after therapy with IMiDs and bortézomib : A multicenter international myeloma working group study . Leukemia 2011.

267- Dimopoulos MA, Moreau P, Palumbo A et coll. Carfilzomib and dexamethasone versus bortézomib and dexamethasone for patients with relapsed or refractory multiple myeloma (ENDEAVOR) : a randomized , phase 3 , open-label , multicenter study . Lancet Oncol 2016 ; 17: 27-38.

268- Stewart AK , Rajkumar SV , Dimopoulos MA et coll. Carfilzomib , lénalidomide and dexamethasone for relapsed multiple myeloma . New England Journal of Medicine 2015 , Jan 8 ; 372 (2) : 142-52.

269- Avet-Loiseau H, Fonseca R , Siegel DS , et coll. Efficacy and safety of carfilzomib , lénalidomide and dexamethasone Vs lénalidomide and dexamethasone in patients with relapsed multiple myeloma based on cytogenetic risk status : subgroup analysis from the phase 3 study ASPIRE . Abstract 731, ASH 2015.

270-Moreau P, Masszi T, Grzasko N et coll. Ixazomib , an investigational oral proteasome inhibitor in combination with lénalidomide and dexamethasone , significantly extends progression free survival for patients with relapsed and/or refractory multiple myeloma: The phase 3 TOURMALINE-MM1 Study . Abstract 727 , ASH 2015.

271- San Miguel J , Weisel K , Moreau P et coll. Pomalidomide plus low-dose dexamethasone versus high-dose dexamethasone alone for patients with relapsed and

refractory multiple myeloma (MM-003) : a randomized , open-label , phase 3 trial . *Lancet Oncol* 2013 : S1470-2045(13)70380-2.

272- Leuleu X, KarlinL , Macro M et coll. Pomalidomide plus low-dose dexamethasone in multiple myeloma with deletion 17p and/or translocation (4,14). IFM 2010-02 trial result. *Blood* 2015 ; Feb 26:125(9).

273- Usmani S et al. GEN501/SIRIUS: Daratumumab monotherapy Overall response rate in combined analysis. *ASH Meeting 2015 Abstract* 29.

274- Lonial S , Weiss BM, UsmaniS et coll. Daratumumab monotherapy in patients with treatment refractory multiple myeloma (SIRIUS): an open-label , randomized phase 2 trial . *Lancet* 2016 . Jan 6 : S0140-6736(15)01120-4.

275- Plesner T, Arkenau HT , Gimsing P et coll. Daratumumab in combination with lénalidomide and dexamethasone in patients with relapsed and refractory multiple myeloma Updated results of a phase ½ study (GEN 503). *Abstract* 507, *ASH* 2015.

276-Kumar S, Paiva B, Anderson K, Durie B, Landgren O, Moreau P, Munshi N, Lonial S, Bladé J, Mateos M, Dimopoulos M, Kastiris E, Boccadoro M, Orłowski R, Goldschmidt H, Spencer A, Jian Hou, Wee Joo Chng, Usmani S, Zamagni E, Shimizu K, Jogannath S, Johnsen H, Terpos E, Reiman A, Kyle R, Sonneveld P, Richardson P, McCarthy P, Ludwig H, Chen W, Cavo M, Harousseau JL, Lentzsch S, Hillengass J, Palumbo A, Orfao A, Rajkumar S, San Miguel J, Avet-Loiseau H. International Myeloma Working Group ,Consensus criteria for response and minimal residual disease assessment in multiple myeloma. *Lancet Oncol* 2016; 17: e328-46.

277- Sarasquete ME, Garcia-Sanz R , Gonzalez D, et al. Minimal residual disease monitoring in multiple myeloma; a comparison between allelic-specific oligonucleotide real-time quantitative polymerase chain reaction and flow cytométrie. *Haematologica* 2005 ; 90 : 1365-72.

278- Paiva B et al. *Blood* 2012;119:687-91.

279- Arroz M et coll. Consensus guidelines on plasma cell myeloma minimal residual disease analysis and reporting. *Cytometry B Clin Cytom* , 2016 . 90 (1) p. 31-9.

- 280-Avet-Loiseau H et coll. Evaluation of minimal residual disease (MRD) by next generation sequencing (NGS) is highly predictive of progression free survival in the IFM/DFCI 2009 trial. *Blood* 2015 .126 (Abstract: 671).
- 281- PaivaB ,Vidriales MB , Cervero J, Mateo G, Perez JJ , Montalbon MA , et al . Multiparameter flow cytometric remission is the most relevant prognostic factor for multiple myeloma patients who undergo autologous stem cell transplantation. *Blood* 2008 ; 112 : 4017-23.
- 282- Ladetto M ,Pagliano G , Ferrero , et al. Major tumor shrinking and persistent molecular remission after consolidation with bortézomib, thalidomide , and dexamethasone in patients with auto grafted myeloma. *J Clin Oncol* 2010 ; 28 : 2077-84.
- 283- Zamagni E, Patriarca F, NanniC , et al.Prognostic relevance of 18-FDG PET /CT in newly diagnosed multiple myeloma patients treated with up-front autologous transplantation . *Blood* 2011;118: 5989-95.
- 284- Morgan G J, *Blood* 2013 ; 122 : 1332-1334.
- 285- Oken MM, Creech RH, Tormey DC, Horton J, Davis TE, Mc Fadden ET, Carbone PP. Toxicity and response of the Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG). *Am J ClinOncol* 1982; 5:649-655.
- 286-RM Hamladji et coll. Autogreffe de cellules souches hématopoïétiques après intensification thérapeutique dans le myélome multiple à propos de 176 cas (1999-2011) *Revue algérienne d'Hématologie* n° 08/09 septembre 2013/2014.
- 287- MA Bekadja et coll .NON-Cryopreserved Hematopoietic STEM CELL Transplantation in Multiple Myeloma. a Single Center Experience in Oran (ALGERIA) . *Blood* 2015 126:1990.
- 288- Brahim M, Bekadja M A , Autologous Stem Cell Transplant with Non-Cryopreserved Grafts. *J Hematol Throm Dis* 1: 1. 2013.
- 289-WanessonL , Panzarella T, Mikhael J , et al. Feasibility and safety of auto transplants with non crypreserved marrow or peripheral blood stem cells: a systematic review. *Ann Oncol* 2007. 18(4): 623: 632.

290-Preti R A , Razic E, Ciavarella D, et al. Clinical and laboratory comparison study of refrigerated and cryopreserved bone marrow for transplant. *Bone Marrow Transplant* 1994. 13(3): 253-260.

291- Jagannath S , New drugs in multiple myeloma and the significance of autologous stem cell transplants. *Clin Adv Hematol Oncol* 2009; 7: 178-9.

292-Cavo M, Brioli A, Tacchetti P, Zannetti BA, Mancuso K, Zamagni E. Role of consolidation therapy in transplant eligible multiple myeloma patients. *Semin Oncol*. 2013 Oct;40(5):610-7.

293-Gentile M1, Vigna E, Recchia AG, Morabito L, Martino M, Morabito F. Role of new drugs incorporated into consolidation and maintenance therapy in transplant-eligible multiple myeloma patients. *Expert Opin Pharmacother*. 2014 Jul;15(10):1315-20.

294-Ludwig et al .Bortezomib, thalidomide and dexamethasone, with or without cyclophosphamide, for patients with previously untreated multiple myeloma: 5-year follow-up. *Br J Haematol* Nov 2015. 171(3):344-54.

295-R Chakraborty, E Muchtar, S Kumar, F K Buadi, D Dingli, A Dispenzieri, S R Hayman, W J Hogan, P Kapoor, M Q Lacy, N Leung, and M A Gertz. The impact of induction regimen on transplant outcome in newly diagnosed multiple myeloma in the era of novel agents *Bone Marrow Transplantation advance online publication 22 August 2016*.

VII-ANNEXES**ANNEXE 01****Protocoles de chimiothérapie utilisés dans le myélome**

VD (Velcade-Dexa) J1=J21

VELCADE : 1,3 mg/m²/j J1 J4 J8 J11 IVD.

Adaptation de doses: 1 mg/m² ou 0,7 mg/m² (SE : neuropathie).

DEXAMETHASONE : 40 mg/j J1 à J4 IV. Ou DEXAMETHASONE 20-40 mg par semaine.

THAL-DEX (Thalidomide Dexamethasone) J1=J28.

THALIDOMIDE : 100 mg/j po en continu

Adaptation de doses: THAL 50 mg/j po en continu

DEXAMETHASONE:40 mg/j J1 à J4 IV

CTD (Endoxan-Thalidomide-Dexamethasone): J1=J28

ENDOXAN : 300 mg/m² IV J1 J8 J15 ou 100 mg po J1 à J15.

THALIDOMIDE : 100 mg/j po en continu.

DEXAMETHASONE:40 mg/j J1 à J4 IV

VTD (Velcade-Thalidomide-Dexamethasone) J1=J21.

VELCADE : 1 mg/m² J1 J4 J8 J11 IV.

THALIDOMIDE : 100 mg/j po en continu.

DEXAMETHASONE: 40 mg/j J1 à J4 IV

VCD (Velcade Endoxan Dexamethasone) J1=J35.

VELCADE:1 mg/m² J1 J8 J15 J22 IV.

ENDOXAN:300 mg/m² (500 mg max) J1 J8 +/-J15 IV.

DEXAMETHASONE:40 mg/j J1 à J4 IV

PAD (Velcade-Adriamycine-Dexamethasone) J1=J22.

VELCADE : 1, 3 mg/m² J1 à J4 J8 à J11 IV.

ADRIAMYCINE : 36 mg/m² J1 IV.

DEXAMETHASONE : 40 mg/j J1 à J4, J8 à J11 IV

REV-DEX : J1=J28

REVLIMID : 25 mg/j po 21 jours par mois.

Dose adaptable : REV 15 mg/j po 21J/mois.

DEXAMETHASONE : 40 mg/j J1 à J4 IV, dose adaptable : DEX 20 mg IV par semaine.

VRD (Velcade Revlimid Dexamethasone) J1=J35.

VELCADE: 1,3 mg/m² J1 J4 J8 J11 IV.

REVLIMID:25 mg/J J1-J21.

DEXAMETHASONE : 40 mg/J J1 à J4, J8 à J11 IV

MPV : J1= J35

MELPHALAN : 0,25mg /kg de J1à J4 PO

PREDNISONNE : 2mg/kg J1à J4 PO

VELCADE : 1,3mg/m² (J1, J8, J15, J22) SC

MPV sujet âgé : J1= J35

MELPHALAN : 0,2mg /kg de J1à J4 PO

PREDNISONNE : 2mg/kg J1àJ4 PO

VELCADE : 1,3mg/m² (J1, J8, J15, J22) SC

MPT : J1=J42

MELPHALAN : 0,25mg /kg de J1 à j4 PO

PREDNISONNE : 2mg/kg/j J1 à j4 PO

THALIDOMIDE 200mg/j le soir une heure avant le coucher en continu.

MPT sujet âgé>75 ans : J1=J42.

MELPHALAN : 0,2mg /kg de J1 à j4 PO

PREDNISONNE : 2mg/kg/j J1 à j4 PO

THALIDOMIDE : 50 à 100mg/j le soir une heure avant le coucher en continu.

MP : J1=J42.

MELPHALAN : 0,2mg /kg de J1 à j4 PO

PREDNISONE : 2mg/kg/j J1 à j4 PO

VAD classique (IVC): J1=J28.

ONCOVIN : 0,4 mg/j J1 à J4 IVC.

ADRIBLASTINE : 9 mg/m²/j J1 à J4 IVC.

DEXAMETHASONE : 40 mg/j J1 à J4 IV

VAD bolus : J1=J28.

ONCOVIN : 1,6 mg J1 IVD.

ADRIBLASTINE : 36 mg/m² J1 IVD.

DEXAMETHASONE: 40 mg/j J1 à J4 IV

BENDAMUSTINE -PREDNISONE: J1=J28.

BENDAMUSTINE: 120 mg /m² J1-J2 IV

PREDNISONE : 60 mg/m² J1 à j4 PO

BENDAMUSTINE –VELCADE-DEXAMETHASONE (BVD) :

BENDAMUSTINE: 70 mg /m² J1-J8 IV

VELCADE : 1,3mg/m² (J1, J8, J15, J22) SC

DEXAMETHASONE: 20 mg/j (J1, J8, J15, J22) PO

ANNEXE 02**Echelle de performance statut (ECOG) [285]**

Grade	Performance statut
0	Activité normale sans restriction
1	Activité physique discrètement réduites mais capable d'un travail léger
2	Capable de se prendre en charge mais incapable de travailler. Debout et actif plus de 50% de la journée
3	Confiné au lit ou dans un fauteuil plus de 50% de la journée
4	Totalement dépendant, totalement confiné au lit, incapable de s'occuper de lui-même

ANNEXE 03**- Classification de Salmon et Durie: [121]**

Stade I : Myélome de faible masse tumorale	Tous les critères suivants sont présents : - Hémoglobine >100 g/L - Calcémie < 120 mg/L (3 mmol/L) - Absence de lésion osseuse ou présence d'un plasmocytome osseux - Taux d'Ig monoclonale faible : * IgG < 50 g/L * IgA < 30 g/L * BJ urines < 4 g/24h
Stade II : Myélome en masse tumorale intermédiaire	Ne répond pas à la définition ni du stade I ni du stade III
Stade III : Myélome de forte masse tumorale	Présence d'au moins un des critères suivants : - Hémoglobine < 85 g/L - Calcémie >120 mg/L (3 mmol/L) - Lésions osseuses multiples - Taux élevé d'Ig monoclonale : * IgG > 70 g/L * IgA > 50 g/L * BJ urines > 12 g/24h
Sous-classification : - Stade A : créatinine < 20 mg/L (< 177µmol/l) - Stade B : créatinine ≥ 20 mg/L (≥177µmol/l)	

ANNEXE 04

-Classification pronostique internationale (International Staging System « ISS ») [72]

Stade	Critères	Survie médiane (mois)
Stade I	B2microglobuline < 3,5 mg/l et Albuminémie ≥ 35 g/l	62
Stade II	Ni stade I, ni stade II	44
Stade III	B2microglobuline ≥ 5,5 mg/l	29

-ISS révisé : [131]

Stade (R-ISS)	Critères
Stade R-ISS I	ISS stade I et cytogénétique de risque standard en FISH et LDH normale
Stade R-ISS II	Ni stade R-ISS I, ni stade R-ISS III
Stade R-ISS III	ISS stade II et soit une cytogénétique de haut risque en FISH et soit LDH élevée

Cytogénétique haut risque	Présence de del (17p) et/ou t(4 ;14) et/ou t(14 ;16)
Cytogénétique risque standard	Absence de cytogénétique de haut risque

LDH normale	LDH sérique < valeur supérieure de la normale
LDH élevée	LDH sérique > valeur supérieure de la normale

ANNEXE 05**Critères de réponse aux traitements d'IMWG [132 -276]*****Réponse complète moléculaire (Molecular CR):**

- Réponse complète stricte
- Et ASO-PCR négative ; sensibilité à 10^{-5}

***Réponse complète phénotypique (Immunophenotypic CR):**

- Réponse complète stricte
- Et absence de plasmocytes malins phénotypiques dans la moelle osseuse avec un minimum de 1 million de cellules analysées par cytométrie en flux multiparamétrique.

***Réponse complète stricte (Stringent complete response sCR):**

- Réponse complète
- Et Ratio des chaînes légères libres (FLC) normal
- Et Absence des cellules clonales dans la moelle osseuse par immunohistochimie ou cytométrie de flux.

*** la réponse complète (CR):**

- Immunofixation négative du sérum et des urines
- Et Disparition de tout plasmocytome des tissus mous
- Et < 5% d'infiltration plasmocytaire dans la moelle osseuse

*** Très bonne réponse partielle (Very good partial response VGPR) :**

- Immunoglobuline monoclonale détectable dans le sang et les urines en immunofixation mais non détectable par électrophorèse
- Ou** Réduction $\geq 90\%$ de l'immunoglobuline monoclonale sérique et l'immunoglobuline monoclonale urinaire < 100 mg/24h.

***la réponse partielle (partial response PR):**

- Réduction $\geq 50\%$ de l'immunoglobuline monoclonale sérique.
- Et réduction $\geq 90\%$ de l'immunoglobuline monoclonale urinaire ou < 200 mg par 24h.

- Si l'immunoglobuline monoclonale n'est pas mesurable, une réduction $\geq 50\%$ de la différence entre le niveau des chaînes légères impliquées et non impliquées.
- Si l'immunoglobuline monoclonale et le niveau des chaînes légères ne sont pas mesurables, une réduction $\geq 50\%$ de l'infiltration plasmocytaire au myélogramme est nécessaire sous réserve d'une infiltration initiale $\geq 30\%$.
- Et** une réduction de la taille des plasmocytomes des tissus mous de $\geq 50\%$ si présents avant traitement.

***Réponse mineure (Minimal response RM) :**

- Diminution $\geq 25\%$ mais $\leq 49\%$ de l'immunoglobuline monoclonale sérique
- Et** Réduction de l'immunoglobuline monoclonale urinaire de 24h de 50% à 89%
- Et** une réduction de la taille des plasmocytomes des tissus mous de 25 – 49% si présents avant traitement.

***Maladie stable (Stable Disease SD) :**

ne répond pas aux critères des CR – VGPR – PR.

***Maladie en progression (Progressive Disease PD) :**

- une augmentation de 25% par rapport à la valeur de réponse la plus basse d'un ou plusieurs composants suivants :
 - . Immunoglobuline monoclonale sérique ($\geq 0,5$ g/100ml).
 - . Immunoglobuline monoclonale urinaire (≥ 200 mg/24h).
 - . une augmentation de la différence entre le niveau des chaînes légères impliquées et non impliquées (≥ 100 mg/l) Si l'immunoglobuline monoclonale n'est pas mesurable dans le sang et les urines
 - .une augmentation de l'infiltration plasmocytaire dans la moelle (doit être $\geq 10\%$).
- Développement de nouvelles lésions osseuses ou de plasmocytomes des tissus mous
Ou une augmentation de la taille des lésions osseuses ou des tissus mous préexistants.
- Développement d'une hypercalcémie (> 115 mg/l) qui peut être uniquement attribuée à la prolifération plasmocytaire.

ANNEXE 06**Les antalgiques****Pallier I**

Pallier I	Délai action	Durée d'action	Intervalle entre 2 prises	Dose usuelle
Paracétamol Perfalgan®	30-60 min	T _{1/2} =4h	4 à 6h	Max 4 g/j
Floctafénine Idarac® (cp 200mg)	30-60 min	5-8h	4 à 6h	1-2 cp par prise max 4/j
Néfopam Acupan® (ampinj 20 mg)	30-60 min	3-6h	4 à 6h	20 mg/inj IM ou perf lente max 120 mg/24h

Pallier II

Pallier II	Délai action	Durée d'action	Intervalle entre 2 prises	Dose usuelle	Remarque
Paracétamol+ Codéine Dafalgancodéiné® Efferalgan codéiné® cp 30/500 mg	1h	4-6h	4-6h	1-2 cp/prise max 6 prises /j	-Diminuer posologie de départ de ½ chez le sujet agé -Si IR : Cl<10ml/mn : au minimum 8 h entre 2 prises
Paracétamol+ Dextropropoxyphène Diantalvic® gél 30-400 mg	1-2h	4h	4-6h	1gel : 1 à 4x /j -maxi 6/j	-Si IR : au minimum 8 h entre 2 prises
Tramadol Contramal® LP	5h	12h	12h	-100 à 200 mg 2x/j	- IR : ne pas utiliser la forme LP

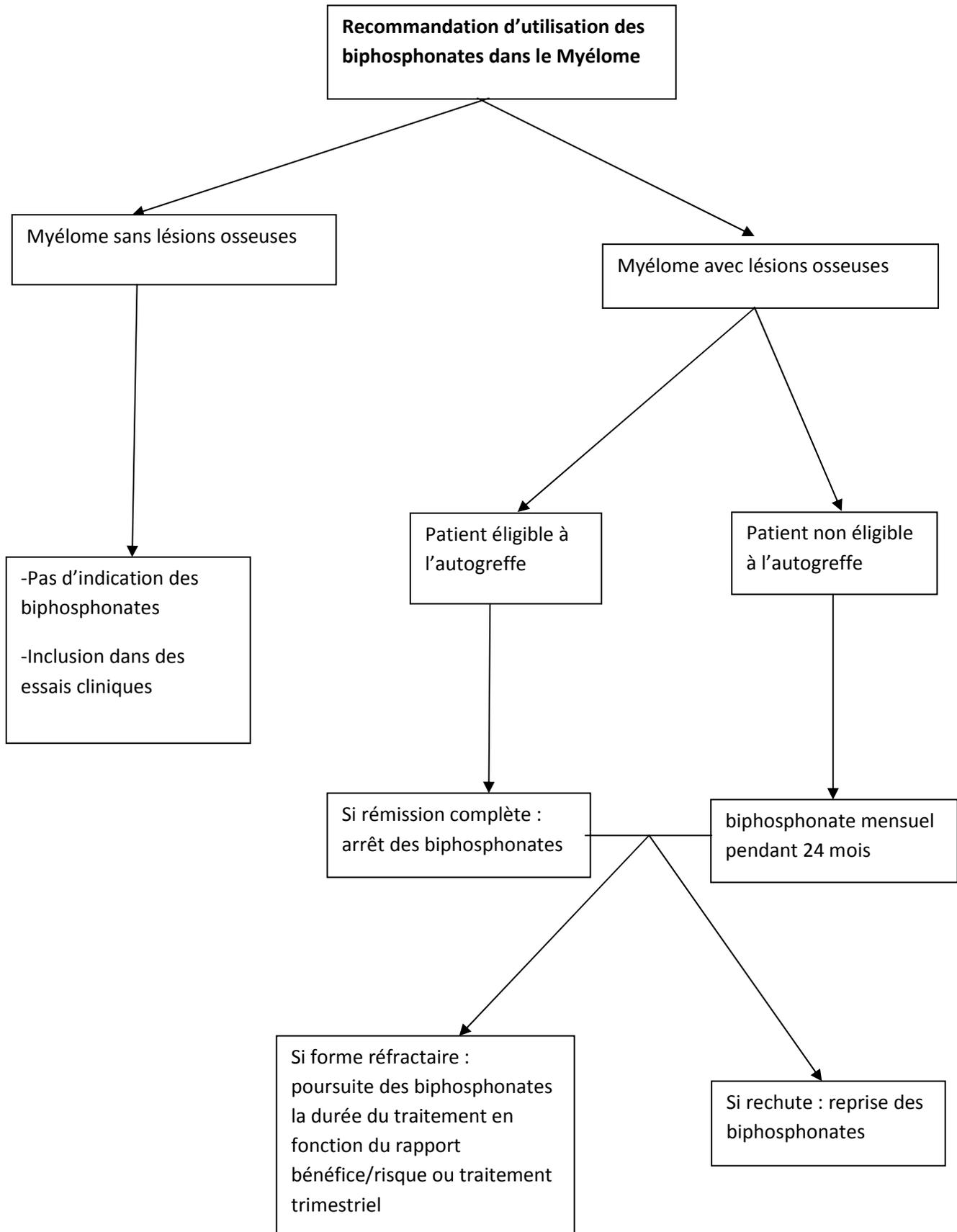
Gel 100-150-200 mg				-max 400 mg/j	
Tramadol+ Paracétamol Ixprim®cp 37.5-325mg	1-2h		6h	2 cp/prise -max 8cp /j	-10<CI<30 :espacerles prises au moins 12h -CI si IR sévère

Pallier III

Pallier III	Dose de départ	Délai action	Durée d'action
Morphine IV/SC	1 mg/kg/j	20 min SC	4-5h
Morphine orale LPSkenan ® (gél 10-30-60 mg)	1 mg/kg/	2-3h	12h
Oxycodone LP Oxycontin ® (cp 10-20-40-80 mg)	0.5 mg/kg/j	2-3h	12h
Oxycodone Oxynorm® (gél 5-10-20 mg)	0.5 mg/kg/j	1h	4-5h
Fentanyl Durogesic® (Patch 25-50-75-100 µg)	25 µg/h	24-72h	72h
Buprenorphine Temgesic® (amp inj 0.3 mg cp sublingual 0.2 mg)	1 à 2 cp X3/j (0.2 mg)	30 min	6-8h
Nalbuphine (amp inj 20 mg)	10-20 mg par prise max 160 mg/j (IV IM SC)	2-3 min IV <15 min SC- IM	3-6h
Péthidine (Dolosal®) (amp inj 100 mg)	100-600 mg/24h	10 min	

ANNEXE 07**Les biphosphonates**

Nom de produit	Dosage	Posologie
Pamidronate de Sodium (Arédia®)	Amp : 90 mg	1 Amp toutes les 4 semaines perfusion de 2 à 4 heures
Acide zolédronique (Zometa®)	Amp : 4 mg	1 Amp toutes les 4 semaines perfusion de 15-30 mn
Clodronate de sodium (Clastoban®-Lytos®)	Clastoban® : gélule 400 mg	4 à 6 gélules / jour
	Lytos® : cp 520mg	2 comprimés en 1 prise
Acide ibandronique (Bondronat®)	comprimé 150 mg	1 comprimés /jour
Clodronate disodique (Bonefos®)	gélule 800 mg	2 gélules/jour

ANNEXE 08

ANNEXE 09**La classification des toxicités les plus fréquentes**

Toxicité	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
Anémie	Hb \geq 10 g/dl	Hb : 10 -8 g/dl	Hb : 8 -6,5 g/dl	Hb < 6,5 g/dl
Leucopénie	GB \geq 3000/mm ³	3000-2000/mm ³	2000-1000/mm ³	<1000/mm ³
Neutropénie	PNN \geq 1500/mm ³	1500-1000/mm ³	1000-500/mm ³	< 500/mm ³
Thrombopénie	Plq \geq 75000/mm ³	75000-50000/mm ³	50000-25000/mm ³	< 25000/mm ³
Fièvre	38 -39°C	39 -40°C	> 40°C pendant \leq 24h	> 40°C pendant > 24h
Anorexie	Perte de l'appétit sans modification des habitudes alimentaires	Alimentation orale altérée sans perte de poids ou malnutrition	Perte significative de poids ou malnutrition	Mise en jeu du pronostic vital
Perte de poids	5- 10% par rapport au poids initial	10 – 20%par rapport au poids initial	\geq 20 % par rapport au poids initial	
Vomissement	1 épisode/24h	2-5 épisodes/24h	\geq 6 épisodes/24h	Mise en jeu du pronostic vital
Diarrhée	< 4 selles/jour	4-6 selles/jour	\geq 7 selles/jour	Mise en jeu du pronostic vital
Constipation	Symptômes occasionnels ou intermittents	Symptômes persistants	Symptômes avec des conséquences de la vie	Mise en jeu du pronostic vital (Occlusion)

			quotidienne	
Dysphagie	Symptomatique capable de se nourrir régulièrement	Symptomatique et altération de l'alimentation	Symptomatique et altération sévère de l'alimentation	Mise en jeu du pronostic vital (Obstruction)
Mucite	Enanthème	Ulcération clairsemées ou pseudo-membranaire	Ulcération confluentes ou pseudo-membranaire Saignement lors d'un traumatisme mineur	Nécrose tissulaire Saignements spontanés importants Mise en jeu du pronostic vital
Dyspnée	Dyspnée à l'effort avec possibilité de monter un étage sans s'arrêter	Dyspnée à l'effort avec impossibilité de monter un étage ou de marcher 100 mètres sans s'arrêter	Dyspnée lors des activités de la vie quotidienne	Dyspnée au repos indication d'une ventilation assistée
Pneumopathie	Asymptomatique et anomalies radiologiques uniquement	Symptomatique sans conséquence sur les activités de la vie quotidienne	Symptomatique avec conséquence sur les activités de la vie quotidienne	Mise en jeu du pronostic vital indication d'une ventilation assistée
Thrombose		Thrombose profonde ne nécessite une prise en charge (anticoagulation thrombolyse-procédure invasive)	Thrombose profonde nécessite une prise en charge (anticoagulation thrombolyse-procédure invasive)	Evènement embolique mettant en jeu le pronostic vital

Neuropathie sensitive	Asymptomatique ; perte des réflexes ostéo-tendineux ou paresthésies sans gêne fonctionnelle	Déficit sensitif ou paresthésies avec gêne fonctionnelle sans conséquences sur les activités de la vie quotidienne	Déficit sensitif ou paresthésies avec des conséquences sur les activités de la vie quotidienne	Invalidante
Neuropathie motrice	Asymptomatique ; Déficit moteur retrouvé à l'examen clinique seulement	Déficit moteur symptomatique avec gêne fonctionnelle sans conséquences sur les activités de la vie quotidienne	Déficit moteur symptomatique avec des conséquences sur les activités de la vie quotidienne	Invalidante paralysie
Confusion	Confusion, désorientation ou troubles de l'attention transitoire	Confusion, désorientation ou troubles de l'attention avec gêne fonctionnelle sans conséquences sur les activités de la vie quotidienne	Confusion mentale avec des conséquences sur les activités de la vie quotidienne	Perte de l'autonomie
Douleur	Légère à modérée sans gêne fonctionnelle	Modérée ; douleur avec gêne fonctionnelle sans conséquences sur les activités de la vie quotidienne	Sévère ; douleur avec des conséquences sur les activités de la vie quotidienne	Invalidante
Fatigue Asthénie	Légère fatigue par rapport à l'état initial	Modérée ou entraînant des difficultés à réaliser certaines	Sévère ; avec des conséquences sur les activités de la vie quotidienne	Invalidante

		activités de la vie quotidienne		
Réaction allergique Hypersensibilité	Rash ou Flush transitoires ; Fièvre iatrogène < 38°C	Rash, Flush ; urticaire Dyspnée, Fièvre iatrogène \geq 38°C	Bronchospasme symptomatique avec ou sans urticaire	Anaphylaxie
Alopécie	Clairsemée	Totale		
Toxidermie	Eruption maculaire ou papulaire ou érythème isolés	Eruption maculaire ou papulaire ou érythème associés à un prurit ou à d'autres symptômes ; desquamation ou autres lésions recouvrant < 50% de la surface corporelle	Sévère, érythrodermie ou éruption maculaire, papulaire ou vésiculaire généralisées ; desquamation ou autres lésions recouvrant \geq 50% de la surface corporelle	Dermite exfoliatrice, ulcérate, ou éruption bulleuse généralisées
Toxicité rénale	Créatinine < 1,5 Nle Protéinurie : 0,15 – 1 g/24h	Créatinine 1,5 - 3XNle Protéinurie : 1 – 3,5 g/24h	Créatinine 3 -6 X Nle Protéinurie : >3,5 g/24h	-Créatinine >6X Nle -Syndrome néphrotique
Toxicité hépatique	ASAT : < 2,5 X Nle ALAT : < 2,5 X Nle BD : < 1,5 X Nle YGT : < 2,5 X Nle PA : < 2,5 X Nle	ASAT : 2,5 -5 X Nle ALAT : 2,5 -5 X Nle BD : 1,5 -3 X Nle YGT : 2,5 -5 X Nle PA : 2,5 -5 X Nle	ASAT: 5 - 20 X Nle ALAT : 5 -20 X Nle BD : 3 – 10 X Nle YGT : 5 -20 X Nle PA : 5 -20 X Nle	ASAT : > 20 X Nle ALAT : > 20 X Nle BD : > 10 X Nle YGT : > 20 X Nle PA : > 20 X Nle

ANNEXE 10**Les recommandations pour la prophylaxie de la thrombose****Selon le type de traitement**

Drogue	Circonstance	Recommandation
Thalidomide	Les patients recevant la thalidomide seule	Traitement anticoagulant n'est pas recommandé
	Les patients nouvellement diagnostiqués recevant thalidomide / Dexaméthasone	warfarine à pleine dose
	Les patients nouvellement diagnostiqués traités avec des combinaisons qui incluent le melphalan (MPT)	Héparine de bas poids moléculaire (HBPM)
	Les patients nouvellement diagnostiqués traités par thalidomide + multi-agents chimiothérapies	HBPM ou warfarine à faible dose fixe
	Les patients nouvellement diagnostiqués traités par thalidomide + doxorubicine lorsque le régime contient bortézomib	HBPM
	Les patients en rechute	Traitement prophylactique si un risque élevé de thrombose
Lénalidomide	Les patients recevant le Lénalidomide seul	Traitement anticoagulant n'est pas recommandé
	Les patients recevant la combinaison lénalidomide plus dexaméthasone à faible dose, le melphalan, la doxorubicine	l'aspirine est recommandée (si aucun ou un facteur de risque présent)
	Les patients recevant de fortes doses de dexaméthasone	HBPM ou la warfarine à pleine dose recommandé

ANNEXE 11**La chimiothérapie conventionnelle**

Drogue présentation	Mécanisme d'action	Posologie	Effet secondaires
Melphalan (Alkeran®) Cp : 2mg	Désorganise la synthèse de la double hélice d'ADN par la formation des ponts	0,25 mg/kg/j pdt 4j 1 cycle toutes les 4 à 6 semaines	-Toxicité hématologique -Troubles digestifs : nausée, vomissement, diarrhée. -Mucite
Melphalan (Alkeran®) Amp : 50 mg	inter- ou intra brins	140 à 200 mg/m2 Conditionnement avant autogreffe	-Hypersensibilité : rashes cutané -Aménorrhée /Azoospermie
Cyclophos- phamide Endoxan® Cp : 50 mg	Induit des pontages bifonctionnels sur l'ADN responsable des lésions létales.	100mg/m2 J1 à J4 (Protocole VMCP) 300mg/m2/semaine J1-J8-J15 (VCD)	-Toxicité hématologique -Troubles digestifs : nausée, vomissement, diarrhée.Mucite -Cystite hémorragique -Allergique : réactions cutanés -Aménorrhée /Azoospermie
Doxorubicine Adriamycine® Amp : 10 mg- 20 mg- 50mg	Intercalation entre deux paires de bases de l'ADN, stabilisant les complexes clivables ADN-topo isomérase provoquant des coupures de l'ADN.	9 mg/m2 J1 à J4 (protocole : VAD PAD)	-Toxicité hématologique -Toxicité cardiaque -Troubles digestifs : nausée, vomissement, diarrhée. Mucite -Hypersensibilité -Veinite

Oncovin Vincristine® Amp : 1 mg	Interaction avec la tubuline par inhibition de sa polymérisation entraînant un blocage de division mitotique en métaphase.	0,4 mg/m ² J1 à J4 (protocole : VAD)	-Leucopénie -Troubles digestifs : nausée, vomissement, constipation, iléus paralytique. -Troubles neurologiques : paresthésie, myalgie. -Veinite
Bendamustine Amp : 100 mg-25mg	Mécanisme d'action ressemble aux agents alkylants et aux anti-métabolites, il induit des cassures simple-brin et double-brin de l'ADN	120 à 150 mg/m ² J1 et J2 tous les 28 j (protocole : Bendamustine-Prednisone)	-Toxicité hématologique -Troubles digestifs : nausée, vomissement, diarrhée. Mucite -Hypersensibilité: rashs cutané -Syndrome de lyse

ANNEXE 12

Formulaire de consentement

-Je reconnais avoir été informé sur la nature et l'évolution de la maladie dont je souffre, et les risques et les bénéfices du traitement proposé.

-Avant de signer le présent formulaire de consentement, il m'a été donné l'occasion de poser des questions, et j'ai reçu des explications concernant le type et le déroulement du traitement.

-Je suis d'accord que les données collectées à partir de mon dossier médical pourront être publiées et mises en commun avec d'autres données scientifiques et je comprends que ma confidentialité sera à tout moment protégée.

Nom :

Prénom :

Fait à

Le :

Signature :

ANNEXE 13**Fiche Myélome Multiple**

SUJET DU TRAVAIL : évaluation du protocole VTD + Autogreffe dans le traitement du myélome multiple (MM) du patient éligible à une intensification

Nom : Prénom : H / F

Age (au diagnostic) : Date de naissance :

Lieu de naissance : Lieu de résidence :

Profession :

ATCD personnels : Comorbidité HTA, diabète, autres :

MGUS : Oui/Non

Date Diagnostic :

CLINIQUE :

ECOG :

Syndrome anémique	Oui	Non
Douleurs Osseuses	Oui	Non
Tumeurs Osseuses	Oui	Non
Fractures pathologiques	Oui	Non
Signes d'hyperviscosité	Oui	Non
Complications neurologiques	Oui	Non
Complications métaboliques	Oui	Non
Complications infectieuses	Oui	Non
Autres :		

IMAGERIE :

Lésions Osseuses : NON

OUI : Type : ostéolyse-----ostéocondensation

Sièges :

TDM : NON OUI (décrire les lésions):

IRM : NON OUI (décrire les lésions) :

BIOLOGIE :

HB : g/dl - GB : elt/mm3 -Plq : elt/mm3

Plasmocytose médullaire (taux %) :

PBO : NON OUI

VS : /1^{ère} H Urée : g/l ; Créatinémie : mg/l

Protides Totaux : g/l ; Albumine : g/l ; Calcémie mg/l

Électrophorèse des protéines plasmatiques :

Présence d'un pic monoclonal : NON OUI

Taux et position : Bêta / Gamma / autres :

AIE ou Immunofixation : Isotype : IgG ; IgA ; IgD ; IgE ; IgM ;

CL Kappa ; CL Lambda

Électrophorèse des protéines urinaires + immunofixation : NON ; OUI Isotype :

PBJ (faite): NON ; OUI + -

Free Light Chaine : NON OUI

Non sécrétant

Beta 2microglobuline mg/L :

Cytogénétique : NON OUI FISH : NON OUI

Stade selon Salmon et Durie : I II III A B

ISS :stade I stade II stade III

Date de la chimiothérapie d'induction (J1 VTD1) :

Nombre des cures :

Date de l'évaluation :

Evaluation : RC VGPR RP progression

Statut pré-autogreffe :RC VGPR RP

Date de l'autogreffe :

Statut post-autogreffe (J100) :RC VGPR RP

Durée d'aplasie

La tolérance (les effets secondaires):

	NON	OUI	Grade
Neutropénie			
Anémie			
Thrombopénie			
Nausée -vomissement			
Diarrhée			
Mucite			
Neuropathie			
Thrombose			
Pneumopathie			
Hypersensibilité			
Autres			

Arrêt pour intolérance : OUI NON

Réduction des doses : OUI NON

Décès toxique (TRM): OUI NON

La survie globale (OS) :

-Délai entre le diagnostic et la date des dernières nouvelles ou décès (mois) :

-Délai entre J0 autogreffe et la date des dernières nouvelles ou décès (mois) :

La survie sans maladie (DFS) :

-Délai entre la date de l'obtention de la réponse et la rechute ou décès (mois) :

La survie sans progression :

Délai entre le Dgc et :-la date des dernières nouvelles (mois) :

-La date de progression (mois)

-La date de décès (mois) :

Patient perdu de vu : NON OUI SI OUI La date :

Patient décédé : NON OUI SI OUI La date de décès :

Circonstance de décès :

Résumé

Introduction :

La prise en charge de myélome multiple (MM) s'est considérablement améliorée ces dernières années. Les résultats obtenus par l'autogreffe de CSH en première ligne et l'avènement des nouvelles molécules ont permis des progrès importants dans le traitement du MM des patients jeunes, âgés de moins de 65 ans.

Les schémas thérapeutiques actuels comportant un traitement d'induction associant un inhibiteur du protéasome, un immunomodulateur et des corticoïdes, une intensification thérapeutique avec perfusion de CSH, un traitement post-greffe (consolidation et entretien) ont permis d'augmenter les taux de réponse (RC et TBRC) ainsi que la durée de survie.

Dans le cadre d'un travail prospectif et multicentrique, nous avons évalué cette stratégie de prise en charge du MM à Oran, au niveau de deux centres d'Hématologie.

Patients et méthodes :

Il s'agit d'une étude prospective et multicentrique, portant sur l'évaluation, chez des patients âgés de moins de 65 ans et atteints d'un MM de novo, d'un protocole de traitement basé sur un schéma comportant une induction de type VTD (bortézomib, 1,3 mg/m²; J1-J4-J8-J11), Thalidomide 100 mg/m²J1-J21 et Dexamethasone 40 mg/j J1-J4 ; J8-J11), un cycle tous les 21 jours, pour un total de 3 à 4 cycles. Après une évaluation et obtention soit d'une RC ou TBRC ou RP, une mobilisation à base de G-CSF seul, 15 µg/kg/ jour de J1 à J5 est réalisée, suivie d'un recueil des CD34⁺ par cytophérèse et injection des CSH à J0, 24 heures plus tard. Une phase de consolidation est entamée deux mois plus tard avec le même protocole de type VTD et enfin un traitement d'entretien comportant de la Thalidomide 50 mg/j durant 12 mois.

Résultats :

Cette étude a porté sur une période de 6 années (Janvier 2010- Décembre 2015). 50 patients ont été inclus provenant de deux centres d'Hématologie (HMRU Oran, n=10) et EHU Oran, n=40) dont 19 femmes et 31 hommes (sex ratio=1,63). L'âge médian au diagnostic est de 53 ans (32 -64). La majorité des patients est de stade III A (80%) et 38% ISS III. Le composant monoclonal est de type IgG chez 56% des patients.

Durant la phase d'induction, une réponse objective a été obtenue dans 100% des cas, dont 38 % de RC, 52 % de TBRC et 10 % de RP.

Pendant la phase d'intensification, le taux de CD34⁺ médian est de 3,88x10⁶/kg (1,41-11); la durée de la phase d'aplasie est de 10 jours (7-14 jours) et aucun cas d'échec de prise de greffe n'a été relevé. Un seul patient est décédé des suites de la procédure (TRM).

En post autogreffe, à J100, le taux de conversion des réponses partielles (TBRC + RP) en réponse complète est de 30% (RC + TBRC = 98 %).

Après un suivi médian de 33 mois (8 - 79 mois), la survie sans maladie (DFS) est de 66 % à 43 mois, la survie sans progression (PFS) de 66,5 % à 78 mois et la survie globale (OS) de 82 % à 79 mois.

La recherche de facteurs pronostics, selon le stade clinique, ou l'insuffisance rénale ou le type du composant monoclonal s'est avérée négative.

Le profil de toxicité hématologique et extra hématologique (toxicité neurologique) est acceptable.

À la date de point du 30/9/2016, 7(14%) patients sont décédés et 43(86%) patients sont vivants dont 4(8%) patients en rechute.

Conclusion :

Le protocole thérapeutique (VTD + autogreffe+consolidation+entretien) utilisé en première intention chez des patients jeunes âgés de moins de 65 ans, atteints de MM est une option thérapeutique intéressante du point de vue efficacité et tolérance. Nos résultats thérapeutiques rejoignent ceux de la littérature et notre travail mérite d'être poursuivi pour inclure un nombre plus important de patients.

Mots clés : Myélome multiple, Bortezomib-Thalidomide-Dexaméthasone , autogreffe , consolidation , entretien.

Auteur : Dr BACHIRI Aissa

Maitre assistant en hématologie

Service d'Hématologie/HMRUO

Directeur de thèse : Professeur Mohamed Amine BEKADJA

Professeur en Hématologie / Faculté de médecine d'Oran

Chef de service d'Hématologie et thérapie cellulaire EHU-Oran

ABSTRACT

Introduction

The management of multiple myeloma (MM) has considerably improved in these recent years. The results of the first-line CSH autograft and the advent of new molecules have enabled significant progress in the treatment of MM of young patients, aged less than 65 years.

Current therapeutic schematics comprising an induction treatment associating a proteasome inhibitor, an immunomodulator and corticosteroids, a therapeutic intensification with perfusion of CSH, Post-transplant treatment (consolidation and maintenance) allowed to increase the response rates (RC and VGPR) as well as the duration of survival.

In a prospective and multicenter study, we evaluated this strategy of management of the MM in Oran, at two hematology centers.

Patients and methods

This is a prospective, multicenter study of a treatment protocol based on an induction regimen in patients less than 65 years of age and with de novo MM. Type VTD (bortezomib, 1.3 mg / m², J1-J4-J8-J11), Thalidomide 100 mg / m²J1-J21 and Dexamethasone 40 mg / d J1-J4; J8-J11), one cycle every 21 days, for a total of 3 to 4 cycles. After an evaluation and obtaining either a CR or VGPR or RP, mobilization based on G-CSF alone, 15 µg / kg / day from D1 to D5 is performed, followed by a collection of CD34 + by cytopheresis and injection of CSH at D0, 24 hours later. A consolidation phase began two months later with the same VTD protocol and finally a maintenance treatment with Thalidomide 50 mg / d for 12 months.

Results:

This study covered a period of 6 years (January 2010 - December 2015). 50 patients were included from two Hematology Centers (HMRU Oran, n = 10) and EHU Oran, n = 40) including 19 women and 31 men (sex ratio = 1.63). The median age at diagnosis is 53 years (32 -64). The majority of patients are stage III A (80%) and 38% ISS III. The monoclonal component is of the IgG type in 56% of the patients.

During the induction phase, an objective response was obtained in 100% of cases, including 38% CR, 52% VGPR and 10% PR.

During the intensification phase, the median CD34 + level was $3.88 \times 10^6 / \text{kg}$ (1.41-11); The duration of the phase of aplasia is 10 days (7-14 days) and no case of failure of transplantation was noted. Only one patient died as a result of the procedure (TRM).

In post autograft, at J100, the conversion rate of partial responses (VGPR + PR) in complete response is 30% (CR + VGPR = 98%).

After a median follow-up of 33 months (8-79 months), disease-free survival (DFS) was 66% at 43 months, progression-free survival (PFS) was 66.5% at 78 months, and overall survival (OS) is 82% to 79 months.

The search for prognostic factors, according to the clinical stage, or the renal insufficiency or the type of the monoclonal component was negative.

The haematological and extrahematological toxicity profile (neurological toxicity) is acceptable.

At the point date of 30/9/2016, 7 (14%) patients died and 43 (86%) patients were alive including 4 (8%) patients relapsed.

Conclusion:

The therapeutic protocol (VTD + autograft + consolidation + maintenance) used as first-line treatment in patients younger than 65 years, with MM is a therapeutic option interesting from the point of view of efficacy and tolerance. Our therapeutic results are in line with those of the literature and our work deserves to be continued to include a larger number of patients.

Key words: Multiple myeloma, Bortezomib-Thalidomide-Dexamethasone, autograft, consolidation, maintenance.

Author : Dr BACHIRI Aissa

Assistant Professor in Hematology

Hematology Service / Military hospital of Oran

Supervisor : Professor Mohamed Amine BEKADJA

Professor of Hematology / Faculty of Medicine of Oran

Hematology Service and Cellular Therapy / EHU-Oran

ملخص

مقدمة :

لقد تحسن التكفل بمرض المايلوما المتعددة بشكل كبير في السنوات الأخيرة ، وقد مكنت النتائج المحصل عليها عن طريق استعمال الزرع الذاتي للخلايا الجذعية كعلاج اولي و ظهور أدوية جديدة في تقدم كبير في علاج المرضى الصغار المصابين بمرض المايلوما المتعددة و التي تقل أعمارهم عن 65 عاما.

العلاجات الحالية التي تتكون علاج ما قبل الزرع (الاستقراء) و التثقيف العلاجي مع الزرع الذاتي للخلايا الجذعية و علاج مرحلة ما بعد الزرع (التوحيد والصيانة) تسمح بزيادة معدل الاستجابة و معدل البقاء على قيد الحياة.

في دراسة مستقبلية متعددة المراكز قمنا بتقييم هذه الاستراتيجية للتكفل بالمرضى المايلوما المتعددة في وهران على مستوى مركزين لأمراض الدم.

الأدوات و المرضى :

قمنا بدراسة مستقبلية متعددة المراكز للمرضى المصابين بمرض المايلوما المتعددة المشخصين حديثا و التي تقل أعمارهم عن 65 عاما ، تتعلق بتقييم البروتوكول العلاجي الذي يتكون من علاج الاستقراء فالكاد- الثاليدوميد – ديكساميثازون دورة كل 21 يوما ما مجموعه 3-4 دورات : (فالكاد : 1.3 ملغ/م² ي 1 –ي 4- ي 8-ي 11، الثاليدوميد : 100 ملغ /يوم ي 1 إلى ي 21 ، ديكساميثازون 40 ملغ/يوم ي 1 –ي 4 ، ي 8-ي 11)

بعد التقييم والحصول إما على استجابة كاملة أو استجابة جزئية جيدة أو استجابة جزئية يتم تعبئة الخلايا الجذعية بواسطة : 15 ميكروغرام /يوم ي 1 إلى ي 5 ، ثم يتم بعدها جمع الخلايا الجذعية و حقنها بعد 24 ساعة في ي G-CSF.0 بعد شهرين يخضع المريض لعلاج التوطيد الذي يتكون من دورتين فالكاد- الثاليدوميد – ديكساميثازون و أخيرا علاج الصيانة بالثاليدوميد 50 ملغ / يوم لمدة 12 شهرا .

النتائج :

تمت هذه الدراسة على مدى ست سنوات (جانفي 2010 إلى ديسمبر 2015) و شملت 50 مريضا من مركزين أمراض الدم في وهران (المؤسسة الاستشفائية الجامعية 1 نوفمبر 1954 والمستشفى الجامعي العسكري بوهران) منهم 19 امرأة و 31 رجلا (نسبة الجنس= 1.63) ، متوسط العمر عند التشخيص هو 53 سنة (32- 64) ، غالبية المرضى المرحلة الثالثة من تطور المرض ، وحيدة النسيلة من نوع ج في 56% . (في 38% ISS III ، 80% III A) بعد مرحلة علاج الاستقراء كان معدل الاستجابة الموضوعية هو 100% من الحالات بما في ذلك 38% استجابة كاملة و 52% استجابة جزئية جيدة و 10% استجابة جزئية.

خلال مرحلة التثقيف العلاجي كان معدل الوفاة الوسطي للخلايا الجذعية هو 3.88 مليون خلية / كلغ ، مدة مرحلة عدم تنسج هو 10 يوما، و لم نسجل أي حالة من عدم تقبل الزرع ، بينما سجلنا وفاة واحدة متعلقة بمضاعفات عملية الزرع .

بعد عملية الزرع الذاتي للخلايا الجذعية تحولت 30% من استجابة جزئية إلى استجابة كاملة (استجابة كاملة + استجابة جزئية جيدة = 98%) .

بعد متوسط المتابعة 33 شهرا (8-79 شهرا) كان معدل البقاء على قيد الحياة بدون أمراض 66% في 43 شهرا.

و معدل البقاء على قيد الحياة بدون تطور في الحالة المرضية 66.5 % في 78 شهرا.

و معدل البقاء على قيد الحياة كلية هو 82% إلى 79 شهرا.

والبحث عن العوامل النذير وفقا للمرحلة السريرية أو الفشل الكلوي أو نوع وحيدة النسيلة كان سلبيا.

بينما لاحظنا انه من الناحية السمية خاصة الدموية و العصبية و المضاعفات فالنتائج كانت مقبولة جدا.

عند نقطة مؤرخة 30/09/2016، توفي 7 (14%) من المرضى و 43 (86%) من المرضى على قيد الحياة بما في ذلك 4 (8%) من المرضى انتكس .

الخلاصة :

البروتوكول العلاجي فالكاد- الثاليدوميد - ديكساميثازون + التكتيف العلاجي مع الزرع الذاتي للخلايا الجذعية وعلاج مرحلة ما بعد الزرع (التوحيد والصيانة) المستخدم كعلاج أولي للمرضى الصغار الذين تقل أعمارهم عن 65 عاما المصابين بمرض المايلوما المتعددة هو خيار علاجي مهم من منظور الكفاءة والتسامح ، النتائج المحصل عليها تطابق نتائج دراسات الدولية ، و عملنا يستحق أن يستمر ليشمل عددا أكبر من المرضى.

كلمات البحث

الطعم الذاتي و التوحيد والصيانة ,ديكساميثازون , الثاليدوميد, فالكاد , المايلوما المتعددة

المؤلف : الدكتور عيسى بشيري

أستاذ مساعد أمراض الدم

مصلحة أمراض الدم / المستشفى الجامعي العسكري وهران

المشرف : الأستاذ محمد أمين بقاجة

أستاذ أمراض الدم / كلية الطب جامعة وهران

الجذعية أمراض الدم والعلاج بالخلايا رئيس مصلحة

المؤسسة الاستشفائية الجامعية 1 نوفمبر 1954 وهران

Résumé

Introduction : La prise en charge de myélome multiple (MM) s'est considérablement améliorée ces dernières années. Les résultats obtenus par l'autogreffe de CSH en première ligne et l'avènement des nouvelles molécules ont permis des progrès importants dans le traitement du MM des patients jeunes, âgés de moins de 65 ans.

Les schémas thérapeutiques actuels comportant un traitement d'induction associant un inhibiteur du protéasome, un immunomodulateur et des corticoïdes, une intensification thérapeutique avec perfusion de CSH, un traitement post-greffe (consolidation et entretien) ont permis d'augmenter les taux de réponse (RC et TBRC) ainsi que la durée de survie. Dans le cadre d'un travail prospectif et multicentrique, nous avons évalué cette stratégie de prise en charge du MM à Oran, au niveau de deux centres d'Hématologie.

Patients et méthodes :

Il s'agit d'une étude prospective et multicentrique, portant sur l'évaluation, chez des patients âgés de moins de 65 ans et atteints d'un MM de novo, d'un protocole de traitement basé sur un schéma comportant une induction de type VTD (bortézomib, 1,3 mg/m², J1-J4-J8-J11), Thalidomide 100 mg/m² J1-J21 et Dexaméthasone 40 mg/j J1-J4 ; J8-J11), un cycle tous les 21 jours, pour un total de 3 à 4 cycles. Après une évaluation et obtention soit d'une RC ou TBRC ou RP, une mobilisation à base de G-CSF seul, 15 µg/kg/ jour de J1 à J5 est réalisée, suivie d'un recueil des CD34⁺ par cytophérèse et injection des CSH à J0, 24 heures plus tard. Une phase de consolidation est entamée deux mois plus tard avec le même protocole de type VTD et enfin un traitement d'entretien comportant de la Thalidomide 50 mg/j durant 12 mois.

Résultats :

Cette étude a porté sur une période de 6 années (Janvier 2010- Décembre 2015). 50 patients ont été inclus provenant de deux centres d'Hématologie (HMRU Oran, n=10) et EHU Oran, n=40) dont 19 femmes et 31 hommes (sex ratio=1,63). L'âge médian au diagnostic est de 53 ans (32 -64). La majorité des patients est de stade III A (80%) et 38% ISS III. Le composant monoclonal est de type IgG chez 56% des patients. Durant la phase d'induction, une réponse objective a été obtenue dans 100% des cas, dont 38 % de RC, 52 % de TBRC et 10 % de RP. Pendant la phase d'intensification, le taux de CD34⁺ médian est de 3,88x10⁶/kg (1,41-11); la durée de la phase d'aplasie est de 10 jours (7-14 jours) et aucun cas d'échec de prise de greffe n'a été relevé. Un seul patient est décédé des suites de la procédure (TRM). En post autogreffe, à J100, le taux de conversion des réponses partielles (TBRC + RP) en réponse complète est de 30% (RC + TBRC = 98 %).

Après un suivi médian de 33 mois (8 - 79 mois), la survie sans maladie (DFS) est de 66 % à 43 mois, la survie sans progression (PFS) de 66,5 % à 78 mois et la survie globale (OS) de 82 % à 79 mois. La recherche de facteurs pronostics, selon le stade clinique, ou l'insuffisance rénale ou le type du composant monoclonal s'est avérée négative. Le profil de toxicité hématologique et extra hématologique (toxicité neurologique) est acceptable. À la date de point du 30/9/2016, 7(14%) patients sont décédés et 43(86%) patients sont vivants dont 4 (8%) patients en rechute.

Conclusion : Le protocole thérapeutique (VTD + autogreffe+consolidation+entretien) utilisé en première intention chez des patients jeunes âgés de moins de 65 ans, atteints de MM est une option thérapeutique intéressante du point de vue efficacité et tolérance. Nos résultats thérapeutiques rejoignent ceux de la littérature et notre travail mérite d'être poursuivi pour inclure un nombre plus important de patients.

Mots clés : Myélome multiple, Bortezomib-Thalidomide-Dexaméthasone, autogreffe, consolidation, entretien.

Auteur : Dr BACHIRI Aissa

Maitre assistant en hématologie

Service d'Hématologie/HMRUO

Directeur de thèse : Professeur Mohamed Amine BEKADJA

Professeur en Hématologie / Faculté de médecine d'Oran

Chef de service d'Hématologie et thérapie cellulaire EHU-Oran

