

Ministère de l'Enseignement  
Supérieur et de la  
Recherche Scientifique

République du Mali

Un Peuple – Un But – Une Foi

**UNIVERSITÉ DES SCIENCES, DES TECHNIQUES  
ET DES TECHNOLOGIES DE BAMAKO (USTTB)**



**FACULTE DE MEDECINE ET D'ODONTO-STOMATOLOGIE**

ANNÉE UNIVERSITAIRE : 2013 -2014

N°...../

**THESE**

**MYELOME MULTIPLE**

**Profil : épidémiologique et clinique dans le Service de  
Rhumatologie au CHU du Point-G.**

Présentée et soutenue publiquement le ...../...../2014

**Devant la Faculté de Médecine et  
d'Odonto - Stomatologie**

**Par : Mlle DIAWARA CONSTANCE DITE MANIAN**

**Pour l'obtention du grade de Docteur en Médecine**

**(DIPLÔME D'ETAT)**

**JURY**

**Président : Pr Tieman COULIBALY**

**Membres : Pr Mahamadou TOURE**

**Dr Yacouba Lazare DIALLO**

**Directeur: Pr Idrissa Ahmadou CISSE**

**DEDICACES**

**ET**

**REMERCIEMENTS**

Je dédie ce travail :

- ◆ **À ALLAH** le tout puissant, le très miséricordieux et à son prophète (paix et salut sur lui) ; pour m'avoir donné le courage et la santé nécessaires pour mener à bien ce travail.
  
- ◆ **À mon père Dr Cheick Fanta Mady et à ma mère Bintou Diakité**, pour m'avoir appris à être ce que je suis, pour tous les sacrifices consentis pour notre éducation et notre épanouissement, pour votre assistance continue, et l'affection dont nous n'avons jamais manqué. C'est avec des larmes aux yeux, que je vous dédie cette thèse qui est aussi la vôtre. Les mots ne suffisent pas pour vous dire merci d'avoir été là mais seront assez beaux pour vous dire que je vous aime. Que le tout puissant nous accorde une longue vie afin de jouir des fruits de ce travail !
  
- ◆ **À mes grands parents, mes frères et sœurs, mes oncles et tantes.**

## **REMERCIEMENTS**

Mes remerciements sincères :

◆ **À mon Chef de Service et encadreur Pr Idrissa Ahmadou CISSE**

Merci pour vos conseils, la qualité de l'encadrement dont j'ai bénéficié auprès de vous. Qu'ALLAH le tout puissant vous donne longue vie dans la santé et le bonheur.

◆ **À mes aînés du Service :**

Dr Kodio Bouréïma, Dr Pamanta Ibrahim Sory, Dr Traoré Mohamed, Dr Touré Sidi, Dr Koné Paul, Dr Karembé Abdoulaye, Dr Sylla Cheickna, Dr Berthé Drissa, Dr Zouna Eric.

Merci pour vos conseils et votre bonne collaboration.

◆ **À mes collègues du Service :**

Touré Mohamedine, Djomguem Eliane, Koné Lassina, M'bassi Cyrille.

Merci pour la bonne ambiance de travail, les marques de sympathie et les nombreux services rendus. A tous je souhaite très bonne carrière.

◆ **Au personnel du Service de Rhumatologie**

Il ne serait pas juste de ma part de ne pas vous réserver une mention spéciale. A vos côtés, j'ai appris beaucoup de choses; travailler avec vous a été un réel plaisir, merci pour tout.

◆ **Au personnel du CHU du Point G.**

◆ **À tous mes Enseignants** depuis l'école primaire jusqu'à la FMOS.

Pour la qualité de l'enseignement dont j'ai bénéficié auprès de vous.

◆ **À mes aînés et amis:**

Dr Dembelé AK, Dr Keita M, Dr Hadiza AK, Dr Dao AK, Dr Traoré MA,  
Dr Yaré Y.

Je n'ai pas assez de mots pour vous témoigner ma gratitude et mon affection. Merci pour votre dévouement et vos conseils. Puisse le seigneur vous combler de grâces.

◆ **À tous ceux qui de près ou de loin** m'ont aidé à la réalisation de ce travail.

**HOMMAGE**  
**AUX MEMBRES DU**  
**JURY**

## **À NOTRE MAÎTRE ET PRÉSIDENT DU JURY :**

### **Professeur Tiéman COULIBALY**

- ❖ Maître de Conférences à la FMOS,
- ❖ Chef du Service de Traumatologie au CHU du Gabriel TOURE,
- ❖ Membre de la Société Malienne de Chirurgie Orthopédique et Traumatologique (SOMACOT),
- ❖ Membre de la Société Internationale de Chirurgie Orthopédique et Traumatologique (SICOT),
- ❖ Membre des Sociétés Marocaine et Tunisienne de Chirurgie Orthopédique et Traumatologique (SMACOT, SOTCOT),
- ❖ Membre de l'Association des Orthopédistes de Langue Française (AOLF),
- ❖ Membre de la Société Africaine d'Orthopédie (SAFO).

### **Cher Maître,**

Nous sommes honorés, que vous ayez malgré vos multiples occupations, accepté de présider ce jury. Votre immense expérience, votre esprit méthodique, vos qualités de pédagogue font de vous un maître respecté et admirable. Nous gardons de vous l'image d'un Maître soucieux d'assurer une formation de qualité à ses élèves.

Veillez recevoir ici cher Maître l'expression de notre profonde gratitude.

## **À NOTRE MAÎTRE ET MEMBRE DU JURY :**

### **Professeur Mahamadou TOURE**

- ❖ Maître de Conférences en Radiologie à la FMOS,
- ❖ Chef du Service de Radiologie au Centre Hospitalier «Mère-Enfant»  
LE LUXEMBOURG,
- ❖ Médecin Colonel-Major des forces armées du Mali.

### **Cher Maître,**

Vous nous faites un honneur en acceptant de siéger dans ce jury.

Nous avons été fascinés par votre capacité à accepter les autres auprès de vous. Votre contact facile et votre sympathie nous ont beaucoup marqué.

Soyez assuré de notre profonde admiration.

## **À NOTRE MAÎTRE ET MEMBRE DU JURY :**

### **Docteur Yacouba Lazare DIALLO**

- ❖ Praticien Hospitalier au Service de Médecine de l'Hôpital du Mali,
- ❖ Attaché de recherche à l'Université des Sciences, des Techniques et des Technologies de Bamako (USTTB),
- ❖ Membre fondateur de la Société Malienne d'Hématologie et d'Oncologie Médicale (So.Ma.HO),
- ❖ Membre de la Société Africaine Francophone d'Hématologie (SAFHEMA),
- ❖ Membre de la Société Française d'Hématologie (SFH),
- ❖ Membre du Groupe d'Etude sur l'Hémostase et les Thromboses (GEHT),
- ❖ Membre de la Société Américaine d'Hématologie (ASH).
- ❖ Membre fondateur de l'Association Malienne de lutte contre l'Hémophilie et les autres coagulopathies (AMALHEC).
- ❖ Membre de la Fédération Mondiale des Hémophiles.

### **Cher Maître,**

Nous avons eu l'honneur de vous associer à ce travail.

Votre disponibilité et votre sympathie dans l'exercice de votre fonction de praticien hospitalier nous ont permis de vous admirer.

Veillez accepter cher Maître, nos considérations les plus distinguées.

## **À NOTRE MAÎTRE ET DIRECTEUR DE THESE:**

### **Professeur Idrissa Ahmadou CISSE**

- ❖ Maître de Conférences en Rhumatologie à la FMOS,
- ❖ Ancien Maître Assistant en Dermatologie,
- ❖ Diplômé en Médecine Tropicale et Parasitaire,
- ❖ Diplômé en Endoscopie Digestive et en Maladies Systémiques,
- ❖ Chef du Service de Rhumatologie au CHU du Point G,
- ❖ Membre de la Société Française de Rhumatologie,
- ❖ Membre de l'African League of Associations for Rheumatology,
- ❖ Ancien Secrétaire Principal à la FMPOS ; FMOS.

#### **Cher Maître,**

Nous avons été touchés par la gentillesse et la spontanéité avec laquelle vous avez dirigé ce travail malgré vos multiples responsabilités.

Votre rigueur scientifique, votre savoir faire et votre sens élevé de l'humanisme font de vous non seulement un bon encadreur mais aussi un père pour nous tous.

Nous sommes fiers d'être parmi vos élèves.

Veillez recevoir ici cher Maître le témoignage de notre reconnaissance et de notre profond attachement.

Puisse Allah éclairer davantage votre chemin. Amen !

## **LISTE DES ABREVIATIONS**

**A.D.N**=Acide Désoxyribonucléique

**A.E.G** =Altération de l'Etat Général

**AFSSAPS**=Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé

**AMM**= Autorisation de Mise sur le Marché

**ARN**=Acide Ribonucléique

**ATU** =Autorisation Temporaire d'Utilisation

**β2m**=β2 -microglobuline

**BOM**= Biopsie Ostéomédullaire

**CD**= Cluster of Différenciation

**CHU** =Centre Hospitalier Universitaire

**CLL** =Chaîne Légère Libre

**Créat** = Créatininémie

**CRP**= Protéine C-Réactive

**CSH** =Cellule Souche Hématopoïétique

**EPS**= Electrophorèse des Protéines Sériques

**Fab**= Fragment fixant l'antigène

**Fc**= Fragment Cristallisable

**FISH** =Hybridation In Situ en Fluorescence

**Hb** =hémoglobine

**HBPM** =Héparine de Bas Poids Moléculaire

**HGF**=Hepatocyte Growth Factor

**HHV 8** = Human Herpes Virus 8

**HTA** = Hypertension Artérielle

**ICAM** =Inter Cellular Adhesion Molecule

**IEP** =Immunoélectrophorèse

**IL**= Interleukine

**IMWG** =International Myeloma Working Group

**IRM** =Imagerie par Résonance Magnétique

**ISS** =International Staging System

**LDH**= Lactate deshydrogénase

**M-CSF**=Macrophage Colony Stimulating Factor

**MGG**= May-Grünwald Giemsa

**MGUS**= Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance

**MIP-1**=Macrophage Inflammatory Protein-1

**MM** =Myélome Multiple

**MMP**=Matrix métalloprotéinase

**M-P** = Melphalan - Prednisone

**NFS**=Numération Formule Sanguine

**NK** = Natural Killer

**ORL**=Oto-Rhino-Laryngologie

**OAF** = Osteoclast Activating Factor

**PBJ** =Protéinurie de Bence Jones

**RANKL**= Receptor Activator for Nuclear factor Kappa b Ligand

**SWOG**= South West Oncology Group

**TGF**=Transforming Growth Factors

**TDM**= Tomodensitométrie

**TNF**= Tumor Necrosis Factor

**V.A.D** = Vincristine Adriamycine Doxorubicine

**VEGF** = Vascular Endothelial Growth Factor

**V.G.M** = Volume Globulaire Moyen

**VIH**= Virus de l'Immunodéficience Humaine

**VLA**= Very Late Antigen

**VS** = Vitesse de Sédimentation

# SOMMAIRE

<b>CHAPITRE</b>	<b>PAGES</b>
INTRODUCTION.....	1
OBJECTIFS.....	3
I.GENERALITES.....	4
1) DEFINITION.....	4
2) EPIDEMIOLOGIE.....	4
3) RAPPELS ANATOMO-PHYSIOLOGIQUES.....	5
4) PHYSIOPATHOLOGIE.....	9
5) CONSEQUENCES CLINIQUES DE L'EXPANSION CLONALE MYELOMATEUSE.....	15
6) EXAMENS PARACLIQUES.....	17
7) CRITERES DE DIAGNOSTIC POSITIF.....	21
8) STADES ET PRINCIPAUX FACTEURS PRONOSTIQUES.....	23
9) FORMES CLINIQUES.....	23
10) DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL.....	24
11) EVOLUTION ET SURVEILLANCE.....	25
12) TRAITEMENT.....	26
II.METHODOLOGIE.....	31
III.RESULTATS.....	34
IV.COMMENTAIRES ET DISCUSSION.....	41
V.CONCLUSION ET RECOMMANDATIONS .....	44
REFERENCES.....	46
ANNEXES.....	52

## **Introduction**

Le myélome multiple (MM) est une hémopathie maligne caractérisée par une prolifération clonale de plasmocytes tumoraux envahissant la moelle osseuse hématopoïétique [1].

Il représente environ 1% des cancers et 10% des hémopathies malignes.

C'est le deuxième cancer hématologique par ordre de fréquence après le lymphome non hodgkinien, responsable de 1 à 2 % de la mortalité par cancer.

Aux Etats-Unis, 15 000 nouveaux cas sont diagnostiqués chaque année.

En France son incidence annuelle est de 5 à 6/100 000 habitants, soit environ 3000 nouveaux cas diagnostiqués chaque année, avec une discrète prédominance masculine .Cette incidence croît avec l'âge.

Rarement rapporté en Asie, il affecte souvent les sujets noirs américains. L'âge moyen au diagnostic est de 65 ans, exceptionnel avant l'âge de 40 ans (moins de 2 % des cas) [2 ; 3 ; 4].

Le tableau clinique se caractérise par des douleurs osseuses, une anémie, des infections récurrentes et une atteinte rénale.

Son diagnostic repose généralement sur une triade clinico-radio-biologique :

–une infiltration médullaire par des plasmocytes généralement supérieure à 10 % des éléments nucléés au myélogramme ou reconnue à la biopsie ostéo-médullaire ;

–des lésions ostéolytiques caractéristiques, à l'emporte pièce, visibles sur les radiographies standards (des os longs et plats);

–enfin, un composant monoclonal sérique et/ou urinaire fait par des immunoglobulines intactes (souvent IgG ou IgA) et/ou des chaînes légères libres kappa ou lambda, associé généralement à une baisse des autres immunoglobulines normales [2].

Malgré les progrès thérapeutiques réels de ces dernières années, la rechute de la maladie est toujours inéluctable, et le MM reste une maladie incurable à l'heure actuelle [5].

La survie médiane n'excède pas cinq à sept ans, mais le pronostic varie selon les patients et les formes cliniques. Certains patients décèdent en quelques mois, d'autres, au contraire, ont une survie se prolongeant au-delà de dix ans [6].

Par conséquent, le MM a fait l'objet de nombreuses études épidémiologiques et cliniques réalisées sous d'autres cieux.

En Tunisie une étude descriptive sur une période de 9 ans a colligé 17 cas de MM [7]. Koffi KG a étudié les caractéristiques du MM du noir africain à propos de 50 cas en Côte d'Ivoire [8].

Au Maroc, El Mezouar I a rapporté 58 cas de MM [9].

N'diaye F et collaborateurs ont étudié la présentation clinique du MM à Dakar (Sénégal) à propos de 71 observations [10].

Au Mali Dembélé AK et collaborateurs ont rapporté 15 cas de MM sur une période de 5 ans [11].

A notre connaissance, toutes les études réalisées, ont été effectuées dans les Services d'Hématologie ou de Médecine Interne. Nous voulons par cette étude première, aborder l'approche rhumatologique du diagnostic et de la prise en charge du MM.

## **OBJECTIFS**

### **1. Objectif général ;**

Etudier le MM dans le Service de Rhumatologie au CHU du Point G.

### **2. Objectifs spécifiques ;**

-Décrire les caractéristiques socio-démographiques des sujets atteints de MM.

-Déterminer la fréquence du MM dans le Service de Rhumatologie au CHU du Point G.

-Décrire les aspects cliniques, évolutifs et thérapeutiques du MM.

-Préciser le taux de létalité.

## **I. GENERALITES**

### **1) DEFINITION**

Le myélome multiple (MM) est une hémopathie maligne caractérisée par une prolifération clonale de plasmocytes tumoraux envahissant la moelle osseuse hématopoïétique [1]. Ces plasmocytes sécrètent le plus souvent une immunoglobuline monoclonale complète ou non et diverses cytokines (responsables entre autres de lésions ostéolytiques).

### **2) EPIDEMIOLOGIE ET FACTEURS DE RISQUE**

C'est le deuxième cancer hématologique en Europe. Il est responsable de 1 à 2 % de la mortalité par cancer. En France l'incidence annuelle est de 5 à 6/100 000 habitants, soit 3000 nouveaux cas diagnostiqués chaque année, avec une discrète prédominance masculine. Rarement rapporté en Asie, il affecte souvent les sujets noirs américains. L'âge moyen au diagnostic est de 65 ans [3 ; 4], exceptionnel avant 40 ans.

Les facteurs de risque connus sont principalement environnementaux : le lien est clairement établi avec l'exposition répétée aux radiations ionisantes, à un moindre degré avec celle aux pesticides ou au benzène et les peintures appliquées par pulvérisation. De rares cas familiaux ont été décrits sans que des facteurs génétiques aient pu être identifiés. [4 ; 12]

Par ailleurs, la plupart des myélomes symptomatiques surviennent au décours d'une gammopathie monoclonale de signification indéterminée (MGUS). Le taux de transformation maligne d'une MGUS est d'environ 1 % par an.

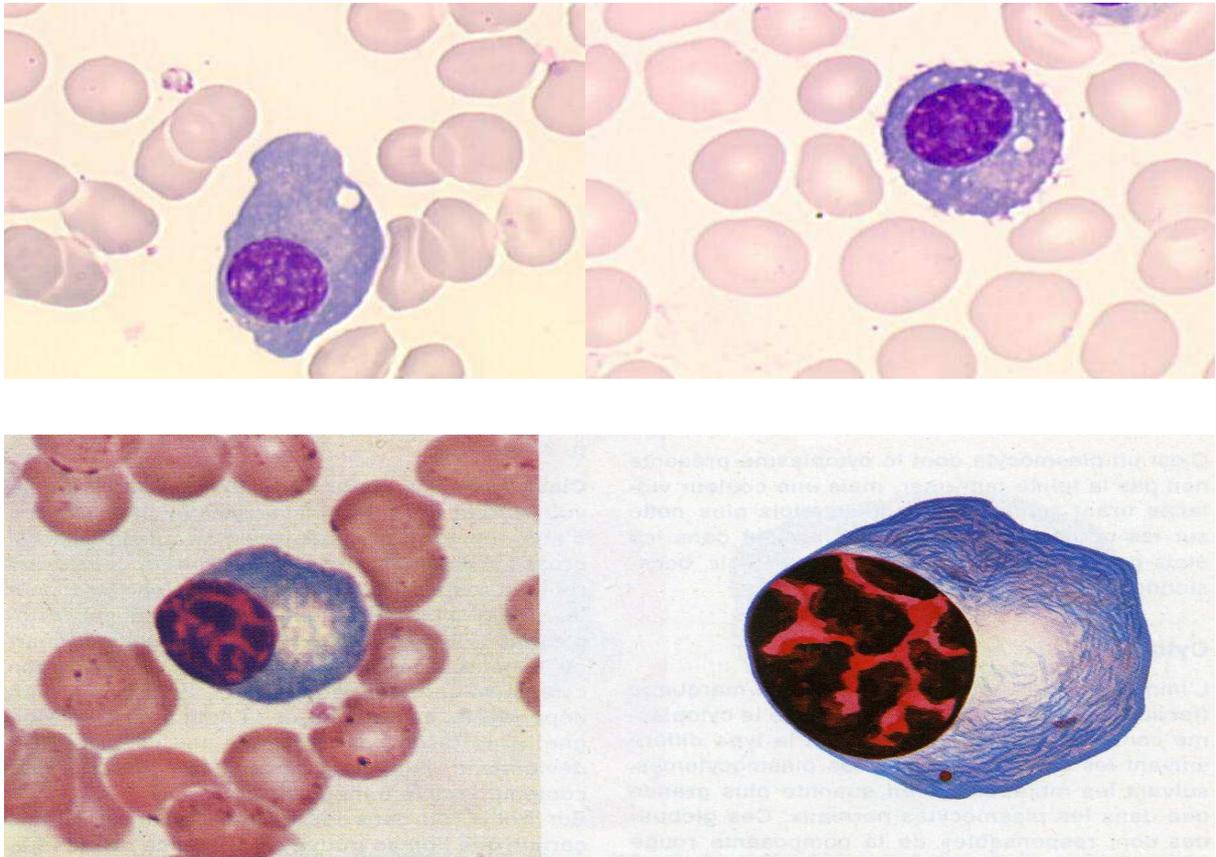
Plusieurs études ont établi un lien entre les infections virales comme celle par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) et le développement du MM; les patients porteurs du VIH sont 4,5 fois plus susceptibles de développer cette maladie par rapport à la population générale [12]. Un lien avec l'herpès virus HHV-8 est possible [13]. Les personnes souffrantes de la maladie de Gaucher (atteinte métabolique héréditaire) présentent également un risque significativement plus élevé de développer un MM par rapport à celles qui ne souffrent pas de cette maladie [12].

### 3) RAPPELS ANATOMO-PHYSIOLOGIQUES

#### a) Morphologie du plasmocyte [14 ; 15]

Le plasmocyte est une cellule en général ovalaire, de taille variable (20-30  $\mu\text{m}$  de grand diamètre et 10-15 $\mu\text{m}$  de petit diamètre), avec un noyau excentré à l'un des pôles du cytoplasme.

La chromatine forme des blocs grossiers à contours vaguement polygonaux évoquant souvent l'aspect d'une écaille de tortue (ou aspect en rayon de roue). Le cytoplasme est caractérisé par l'intensité de sa basophilie (très riche en ARN). Il existe une zone claire juxta-nucléaire appelée archoplasme correspondant à l'appareil de Golgi.



**Figure 1 : Plasmocyte observé sur un frottis médullaire coloré au MGG. [14 ; 15]**

## **b) Origine et rôle du plasmocyte [14 ; 16]**

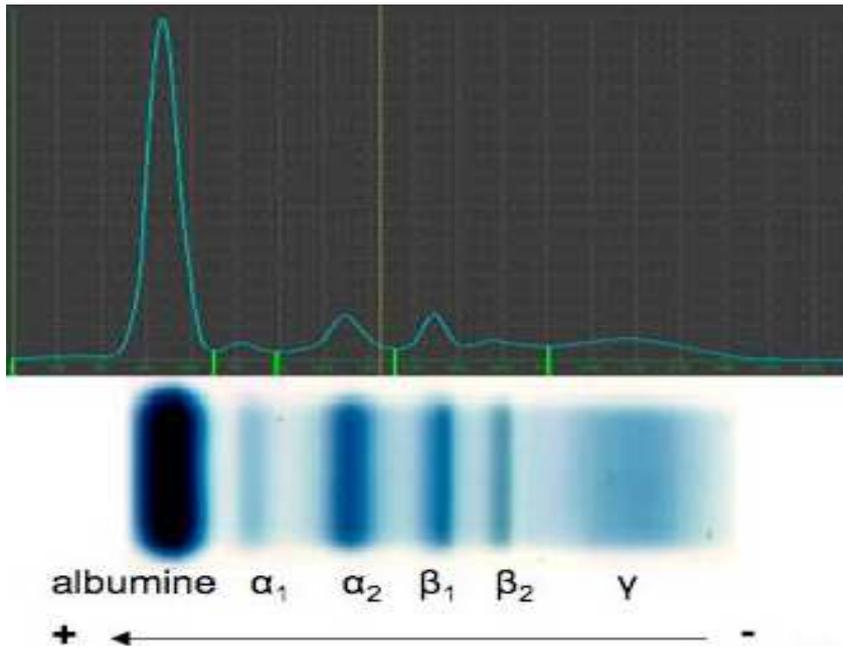
Le plasmocyte est la cellule terminale de la différenciation lymphocytaire B. Il est, avec les cellules B mémoires, l'aboutissement du processus de sélection et de maturation des cellules B spécifiques d'un antigène.

Les lymphocytes B naïfs sont générés dans la moelle osseuse, migrent dans le sang périphérique, et peuvent, au contact de l'antigène, se différencier dans les organes lymphoïdes secondaires (ganglions, rate et tissus lymphoïdes associés aux muqueuses) en lymphocyte B mémoire ou en plasmocyte. Le plasmocyte migre ensuite vers la moelle osseuse pour se différencier en plasmocyte mature synthétisant en grande quantité une protéine extrêmement spécialisée : l'immunoglobuline.

Les plasmocytes sont responsables de la sécrétion d'immunoglobulines polyclonales d'une très grande diversité et spécificité de reconnaissance antigénique.

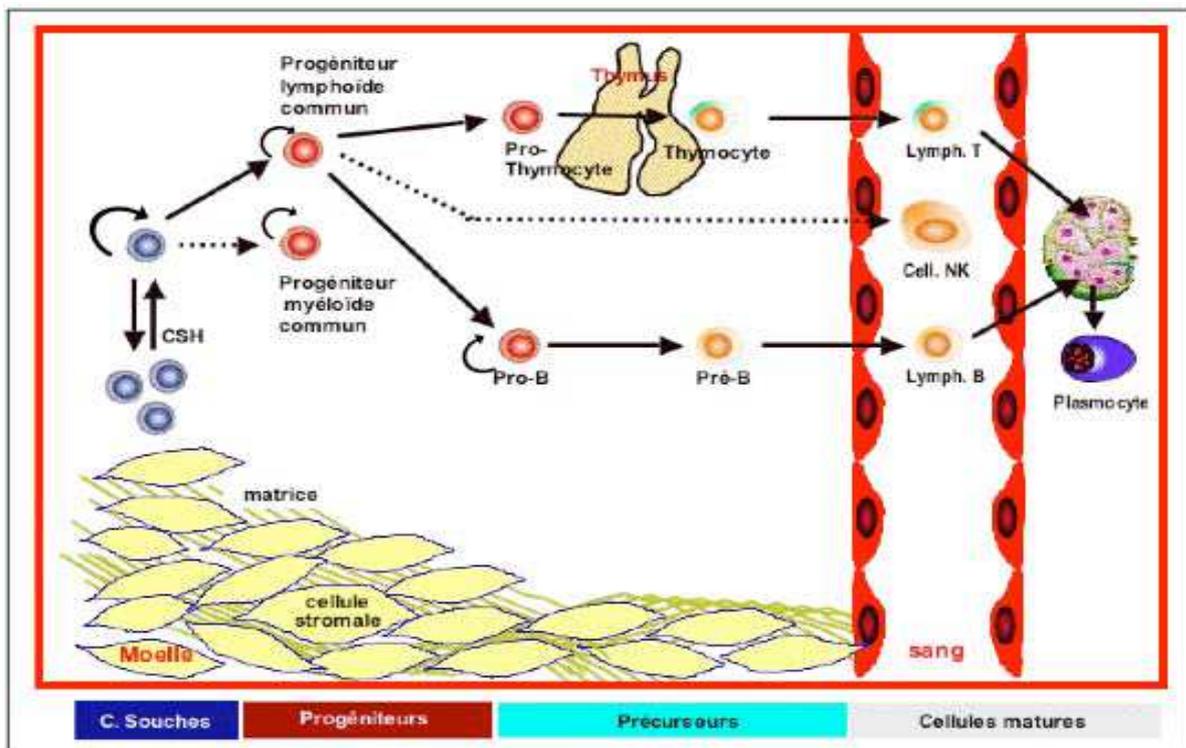
La polyclonalité des immunoglobulines normales est observable sur une électrophorèse des protéines sériques (Figure 2).

Chez le sujet sain, la sécrétion d'anticorps est donc hétérogène et élaborée par différents clones de plasmocytes activés par la présentation d'antigènes qui provoque la différenciation et la prolifération de lymphocytes B « naïfs ». L'immunoglobuline synthétisée est de type IgM en réponse primaire (lymphoplasmocytes), Ig G, A, D ou E en réponse secondaire (plasmocytes).



**Figure 2 : Electrophorèse normale des protéines sériques [16]**

**Migration des protéines sériques selon le poids moléculaire, du plus bas au plus haut : - Albumine ; - Alpha-1 globulines ; - Alpha-2 globulines ; - Béta-1 globulines ; - Béta-2 globulines - Gammaglobulines.**



**Figure 3 : Schéma global de la différenciation plasmocytaire. [17]**

### **c) Structure d'une immunoglobuline [14]**

Une immunoglobuline se compose de deux parties :

- une partie variable porteuse du site récepteur de l'antigène (partie Fab) : elle se compose d'une partie constante et une partie variable aussi bien dans la chaîne lourde que dans la chaîne légère avec deux sites antigéniques (2Fab) ;
- une partie constante responsable de diverses activités biologiques : fixation du complément, cytophilie, catabolisme.

Le chromosome 14 synthétise les régions variables et constantes des chaînes lourdes.

Le chromosome 2 synthétise les chaînes légères de type Kappa.

Le chromosome 22 synthétise les chaînes légères de type Lambda.

Les chaînes lourdes et légères d'une part, et les deux chaînes lourdes d'autre part, sont reliées entre elles par des ponts disulfures.

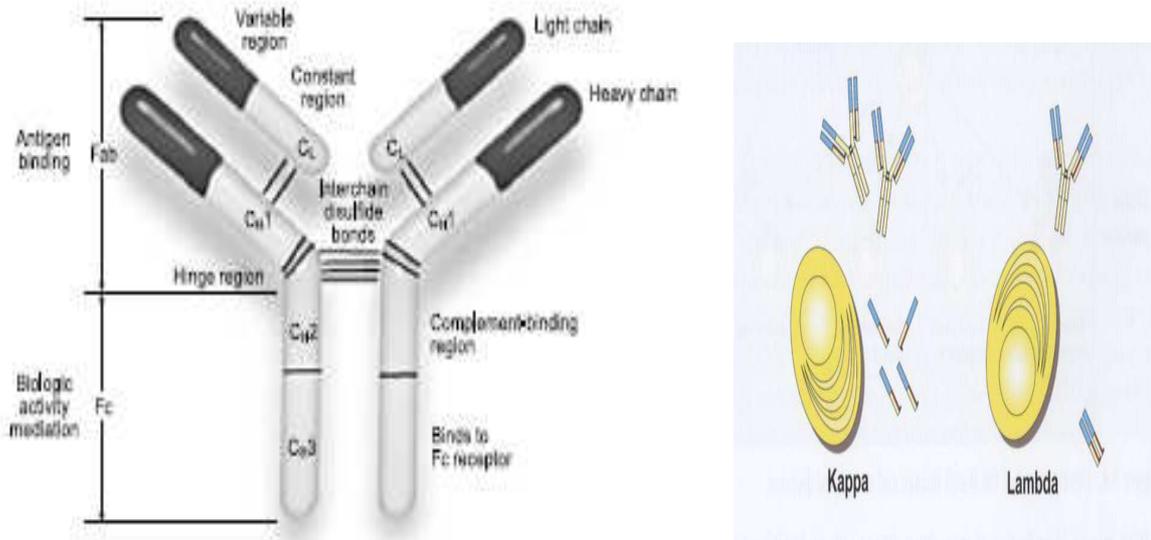
La chaîne lourde comprend :

- une partie Fab constituée d'une partie variable VH et d'une partie constante VH1 : elle est responsable de la reconnaissance spécifique de l'anticorps ;

- et une partie Fc comprenant un segment CH2 et un segment CH3 : elle est responsable des activités cytolytiques de l'anticorps (CDC pour « complement-dependent cytotoxicity » et ADCC pour « antibody-dependent cellular cytotoxicity »)

La chaîne légère comprend : une partie variable appelée VL et une partie constante appelée CL. La variabilité et l'hétérogénéité des régions variables (notion d'idiotypie) est assurée par la recombinaison de l'ADN somatique.

Le plasmocyte produit approximativement 40% de chaînes légères libres en excès par rapport à la chaîne lourde, de façon à autoriser une conformation adéquate finale de l'immunoglobuline entière. Il existe deux fois plus de plasmocytes sécréteurs kappa que lambda. La chaîne kappa est normalement monomérique et les chaînes lambda tendent à être dimériques et réunies par des ponts disulfures.

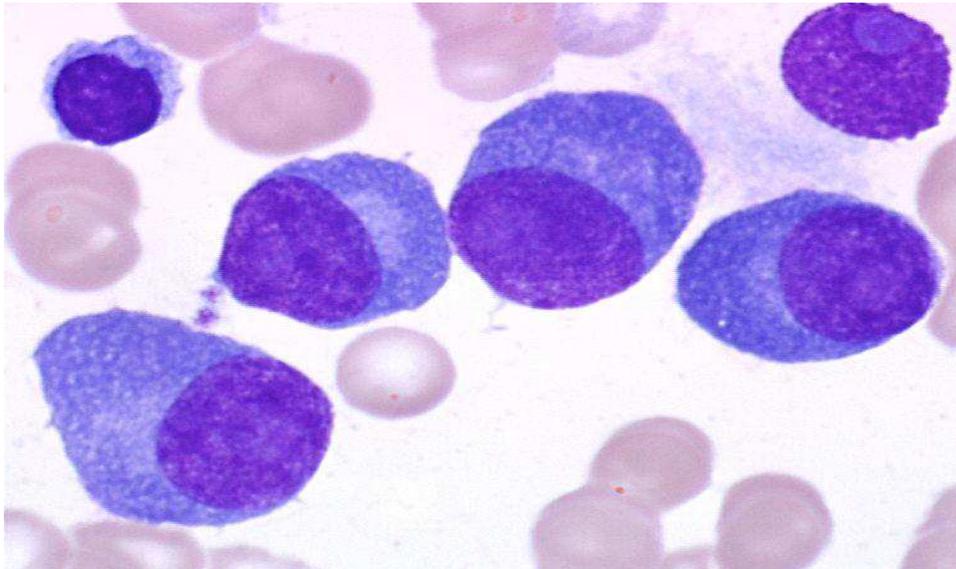


**Figure 4 : Structure de la molécule d'immunoglobuline [18]**

#### **4) PHYSIOPATHOLOGIE**

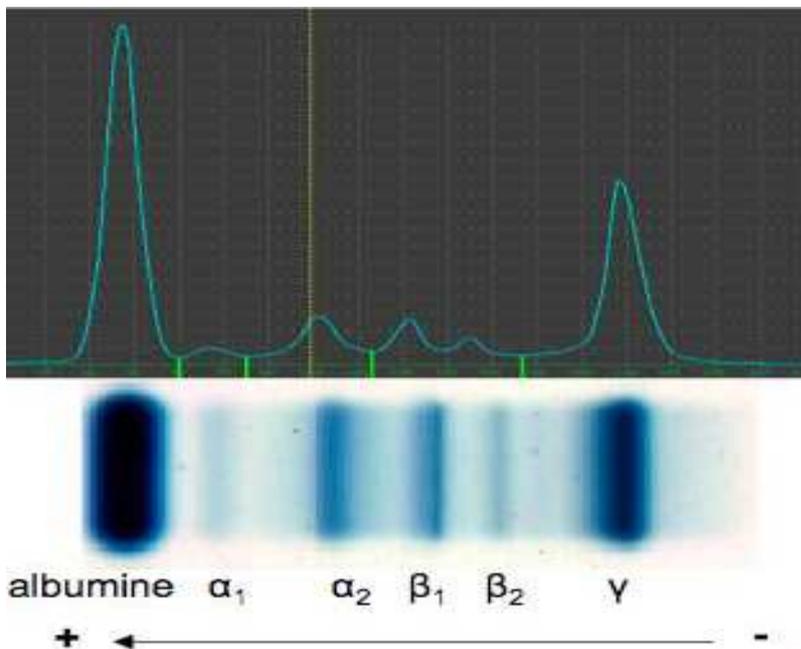
##### **a) Le plasmocyte tumoral [14]**

Le plasmocyte tumoral est la cellule caractéristique du MM. Par rapport au plasmocyte normal, il est dysmorphique, très volumineux et contient souvent 2 à 3 noyaux multinucléolaires. L'asynchronisme de maturation nucléocytoplasmique caractérisé par une immaturité nucléaire et nucléolaire contrastant avec une maturation cytoplasmique et un réticulum endoplasmique très développé serait le critère le plus fiable et le plus souvent retrouvé permettant la distinction entre un plasmocyte tumoral et un plasmocyte normal réactionnel.



**Figure5 : Le plasmocyte tumoral [14]**

La principale caractéristique des cellules myélomateuses est la production et la sécrétion dans le sang et/ou les urines d'une protéine monoclonale. En effet, la protéine monoclonale impliquée est en général une IgG ou une IgA, seulement très rarement une IgD et exceptionnellement une IgM [16].



**Figure 6 : Electrophorèse des protéines sériques (avec bande monoclonale en gammaglobulines) [16]**

### **b) L'origine de la cellule tumorale myélomateuse [19]**

La nature exacte de la « cellule souche myélomateuse » n'est pas totalement élucidée. Elle semble naître des cellules B mémoire, ayant été activées dans les centres germinatifs ganglionnaires ou spléniques. L'événement critique initial survient lors du réarrangement de la région du chromosome 14 codant pour les gènes des chaînes lourdes des immunoglobulines.

La cellule clonale initiale, prémédullaire, circule dans le sang et va se loger dans la moelle osseuse. Cette fixation médullaire est possible grâce à des interactions entre des antigènes membranaires plasmocytaires et des molécules d'adhésion présentes sur les cellules du stroma médullaire (en particulier la fibronectine des cellules stromales et l'intégrine VLA-4 des cellules myélomateuses).

### **c) Rôle des cytokines et du microenvironnement médullaire [12, 20,21]**

Le rôle du microenvironnement de la moelle est majeur dans le développement de la maladie médullaire.

L'activation des plasmocytes monoclonaux est provoquée par des interactions entre certains de leurs antigènes membranaires, en particulier le CD40, et leurs ligands présents dans le stroma médullaire. Cette activation aboutit à l'expression membranaire de molécules d'adhésion qui vont renforcer le contact entre plasmocytes et cellules du stroma médullaire. Ces interactions mettent en jeu de nombreuses cytokines dont les plus importantes sont :

-L'interleukine 6 (IL 6) : L'un des stimulants majeurs de la prolifération des cellules myélomateuses et de l'activité ostéoclastique, produite essentiellement par l'atmosphère médullaire péri plasmocytaire mais aussi par les plasmocytes malins (production autocrine), dont le taux est proportionnel à celui de la protéine C-réactive (CRP) qui en découle. C'est un facteur de survie tumorale, elle inhibe l'apoptose induite par la dexaméthasone (et, inversement, la dexaméthasone diminue l'activation due à l'IL-6), mais pas celle induite par l'irradiation.

-Le transforming growth factors- $\beta$ 1 (TGF- $\beta$ 1) synthétisé par les cellules myélomateuses stimule la production d'IL-6 et déprime l'immunité

humorale et cellulaire des patients atteints de myélome en inhibant les cellules immunitaires normales (lymphocytes B, T et NK) et les macrophages.

-L'interleukine-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ) sécrétée par les plasmocytes myélomateux (non par les plasmocytes normaux et exceptionnellement lors des MGUS) semble être un événement initial et essentiel de l'évolution d'une MGUS vers un myélome. Elle est le principal facteur activant les ostéoclastes en stimulant la différenciation ostéoclastique des CFU-GM médullaires, la production d'enzymes ostéolytiques par les ostéoclastes et la sécrétion d'IL-6 par les cellules du stroma médullaire.

Elle joue également un rôle essentiel dans l'expression des molécules d'adhésion par les plasmocytes.

-Le vascular endothelial growth factor (VEGF) est aussi sécrété par les cellules tumorales et stromales. Il participe à l'accroissement de l'angiogenèse au sein de la moelle osseuse, c'est aussi un facteur de croissance et de migration des cellules myélomateuses.

-L'herpes hominis virus 8 (HHV8) possède un gène viral analogue de celui de l'IL-6. Il a été mis en évidence dans les cellules malignes des affections tumorales (sarcome de Kaposi, syndrome de Castleman, lymphome des séreuses) dans lesquelles l'IL-6 est un facteur de croissance tumorale important. L'infection des cellules dendritiques médullaires par l'HHV8 est un des événements critiques aboutissant au développement d'un myélome.

#### **d) Oncogenèse [12 ; 22 ; 23 ; 24]**

L'existence d'anomalies cytogénétiques nombreuses et complexes, numériques et structurales, est une des caractéristiques du MM, et concourt sans doute à sa résistance au traitement.

L'oncogenèse du MM a été décrite comme étant un modèle multi-étape comprenant 5 stades : genèse à partir d'une cellule B du centre germinale, apparition d'une gammopathie monoclonale de signification indéterminée (MGUS) pouvant évoluer vers un MM intramédullaire lequel peut progresser vers une forme de MM extramédullaire (les leucémies à plasmocytes), stade à partir duquel les lignées de MM sont obtenues.

La première étape serait la translocation du gène des chaînes lourdes des immunoglobulines situées sur le chromosome 14 et plus particulièrement le

locus 14q32. En effet, au stade de MGUS, on s'aperçoit que 50% des patients au diagnostic ont une translocation du chromosome 14.

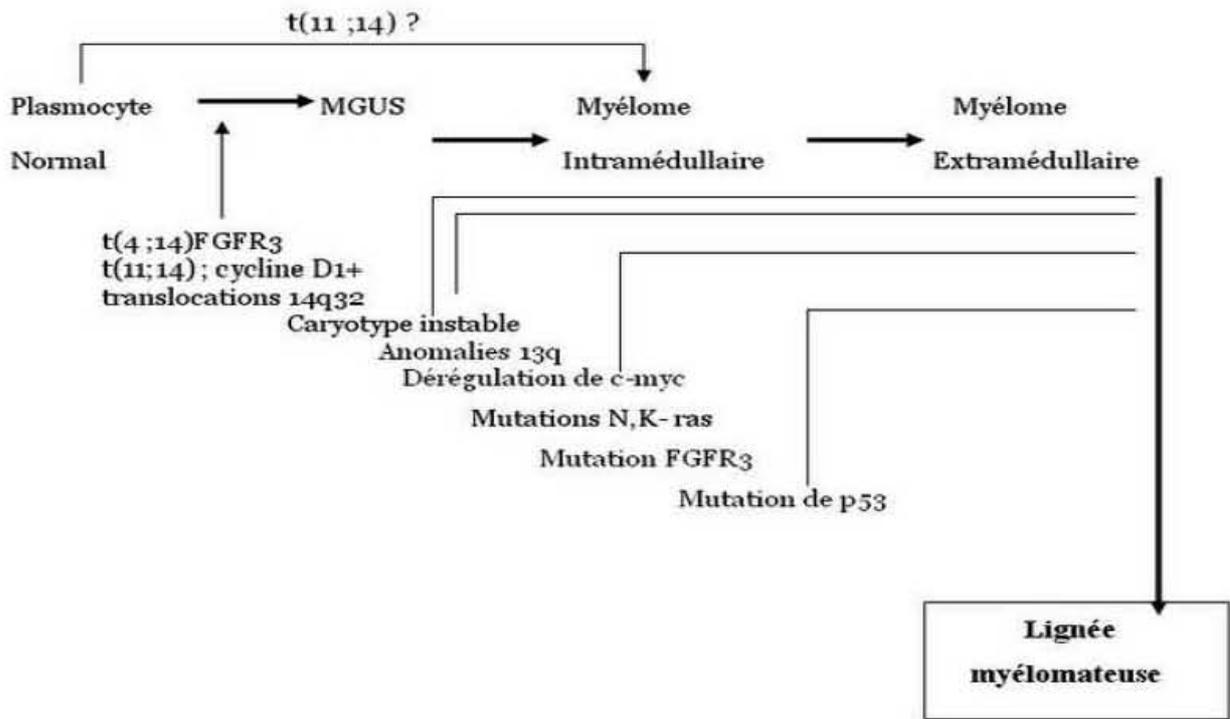
Il s'agit d'un sujet porteur d'un pic monoclonal isolé sans autres anomalies cliniques et biologiques retrouvées. Elle peut se voir au cours de certaines infections virales et chez des patients avec un déficit immunitaire.

La translocation du chromosome 14 ou une délétion du chromosome 13, conduit à un état d'instabilité génomique. Cet état de transition peut être stable ou évoluer vers un MM. Le risque évolutif en myélome est de 1% par an. Ce risque peut persister plus de 30 ans après la découverte de la gammopathie.

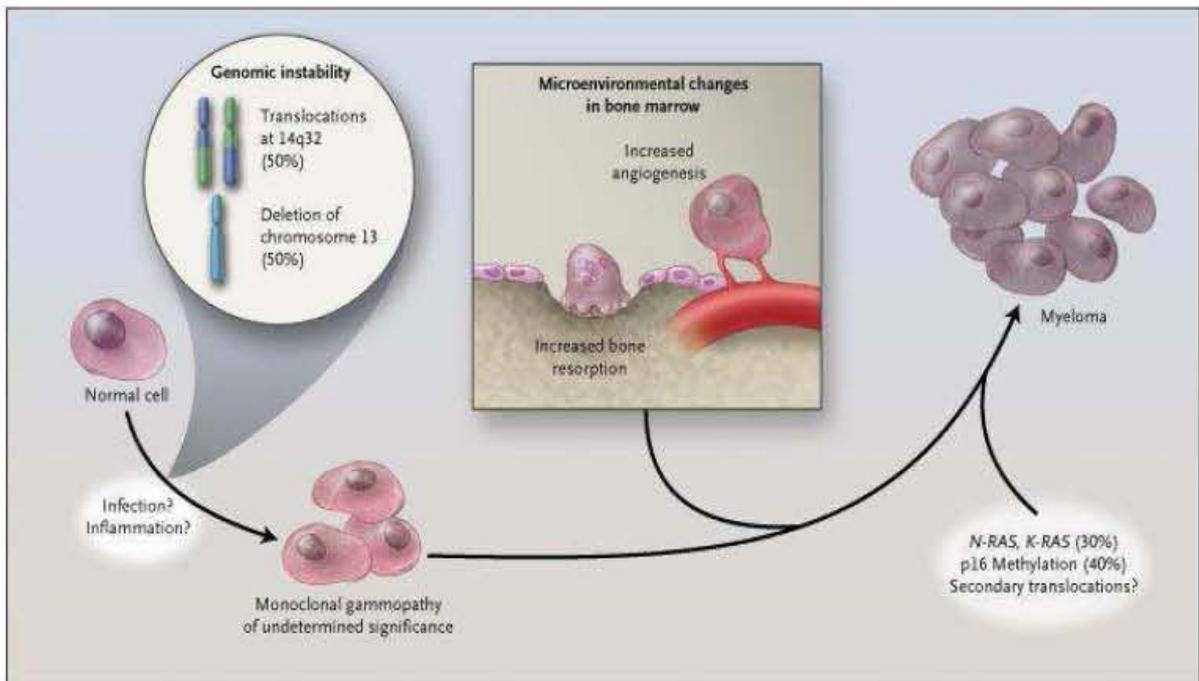
Cette évolutivité en MM est la conséquence de mutations successives des cellules tumorales :

- Deux translocations sont majoritaires :  
la translocation t (11 ; 14) (q13 ; q32) (avec dysrégulation de la cycline D1) et la translocation t (4 ; 14) (p16 ; q32) (10 % des patients, avec surexpression du récepteur 3 pour le fibroblast growth factor (FGFR3) et de MMSET qui rendent les plasmocytes tumoraux plus sensibles aux signaux de prolifération du stroma environnant).
- Rarement, il existe aussi des translocations t (14 ; 16) (q32 ; q23) impliquant le locus *c-maf* et t (6 ; 14) (p21 ; q32) avec surexpression de la cycline D3.
- Plus tardivement, il existe des mutations de N-ras, K-ras qui provoquent leur indépendance vis à vis des facteurs de croissance dont l'IL-6 ; et les phénomènes d'apoptose sont supprimés.
- Enfin, la translocation du gène c-myc retrouvée chez 15% des patients au diagnostic, et la délétion du bras court du chromosome 17(Del17p) où est localisé le gène suppresseur de tumeur p53. Cette délétion n'est pas fréquente puisqu'elle n'est détectée en FISH que chez 10% des patients.
- Des instabilités caryotypiques dont le nombre augmente, surviennent tout au long de l'évolution de la maladie. Les études faites en cytogénétique conventionnelle ont permis de définir de nombreuses anomalies chromosomiques : une hyperdiploïdie (60% des cas), une pseudodiploïdie (5% des cas), une hypodiploïdie de mauvais pronostic (30% des cas).

**A**



**B**



**Figure 7 : A et B : les événements oncogéniques impliqués dans le développement du MM [14 et 25]**

### **e) Remodelage osseux au cours du MM [12 ; 26]**

Les lésions osseuses ostéolytiques du myélome sont la conséquence de l'augmentation de la résorption osseuse due à la stimulation du recrutement et de l'activité des ostéoclastes associée à une inhibition de la formation osseuse.

Plusieurs cytokines sécrétées par les cellules myélomateuses ou induites par leurs effets sur le stroma médullaire (IL-6 ou les complexes IL 6 /récepteur soluble IL 6, TNF $\beta$ ) ont une activité stimulante sur les ostéoclastes (osteoclast activating factor, OAF).

La découverte du système ostéoprotégérine (OPG) RANK/RANKL (cette dernière molécule aussi appelée TRANCE ou OPGL) est un progrès majeur dans la compréhension de l'ostéopathie du MM. La molécule RANKL, exprimée par les cellules préostéoblastiques, se lie à son récepteur RANK présent sur les ostéoclastes, et cette liaison augmente fortement l'activité ostéoclastique. D'autres cytokines et protéases participent au phénomène de résorption osseuse, en particulier MIP-1 $\alpha$  (macrophage inhibitory protein-1 alpha), les matrixines (ou matrix métalloprotéinases MMP), l'interleukine 11, l'hépatocyte growth factor (HGF), le M-CSF (macrophage colony stimulating factor) et le VEGF.

### **5) CONSEQUENCES CLINIQUES DE L'EXPANSION CLONALE MYELOMATEUSE [1, 4, 12 ,14]**

Les principales conséquences de la prolifération et de l'accumulation des cellules malignes, sont: un dysfonctionnement de la moelle osseuse, essentiellement reflétée par l'anémie, la destruction et l'invasion de l'os environnant la cavité de la moelle osseuse, une altération du fonctionnement du système immunitaire avec une susceptibilité accrue aux infections et parfois une atteinte rénale.

- **L'anémie** : se manifeste par une pâleur cutanéomuqueuse associée souvent à des signes d'intolérance (tachycardie, dyspnée d'effort, asthénie, souffle systolique).
- **Le syndrome osseux** : Les manifestations osseuses sont les plus fréquentes. Les douleurs osseuses, d'horaires mixtes, sont présentes chez 70 % des patients au diagnostic ou plus tard dans l'histoire de la maladie, et

intéressent surtout le squelette axial (rachis, côtes, bassin). Elles nécessitent volontiers le recours aux antalgiques de palier III et retentissent sur les capacités fonctionnelles des patients.

Les fractures pathologiques (spontanées) sont notées chez un tiers des patients, et les tumeurs osseuses (plasmocytomes) sont possibles.

L'atteinte osseuse peut se compliquer de compressions : médullaire, radiculaire ou tronculaire, secondaires à un tassement vertébral, une épидurite ou un plasmocytome.

- **Le syndrome infectieux** : présent au diagnostic chez environ 10 % des patients.

Le myélome n'est pas en dehors de sa phase terminale, une maladie fébrile, toute fièvre témoigne a priori d'un état infectieux, dont le traitement est une urgence. Il s'agit des infections essentiellement bactériennes (germes encapsulés comme *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae*, bacilles gram négatif, méningocoques).

Les localisations les plus fréquentes sont pulmonaires, urinaires et ORL parfois méningées. Ces infections demeurent une des premières causes de décès chez les patients atteints de MM.

- **L'insuffisance rénale** : Elle est présente chez environ 50 % des patients au diagnostic, peut être aiguë ou chronique et se manifester par une oligo-anurie ou une diurèse conservée. L'insuffisance rénale est multifactorielle, l'excrétion de la protéine de Bence Jones et l'hypercalcémie étant les facteurs les plus importants, retrouvés dans plus de 90 % des cas. Les autres causes incluent l'amylose, l'infiltration rénale maligne, l'hyperuricémie, les épisodes infectieux, la déshydratation, et l'utilisation de médicaments néphrotoxiques. D'autres signes cliniques sont associés au myélome à savoir :

- **Le syndrome d'hyperviscosité** : observé lorsque le taux du composant monoclonal sérique (IgG ou IgA) est très élevé. Ses signes cliniques sont neurosensoriels (troubles visuels ou auditifs), neuropsychiques (céphalées, vertiges, convulsions, coma) et hémorragiques (hémorragies au fond d'œil, épistaxis). Un traitement par plasmaphérèse en urgence est indiqué en complément de la mise en place d'un traitement spécifique du myélome.

➤ **L'hypercalcémie** : responsable

-d'une asthénie intense ;

-de signes rénaux à type de polyurie et déshydratation extracellulaire, insuffisance rénale fonctionnelle (l'hydratation est donc un élément majeur de la réanimation hydro-électrolytique) ;

-de signes digestifs avec anorexie, nausées, vomissements, de douleur abdominale pouvant simuler une urgence chirurgicale ;

-de signes neurologiques à type de céphalées, fatigabilité musculaire, confusion et des troubles du comportement ;

-de signes cardio-vasculaires: hypertension artérielle, tachycardie, troubles du rythme.

Elle doit être évoquée devant une adynamie majeure, un état d'obnubilation progressif, une déshydratation extracellulaire, une soif, une insuffisance rénale à dominante fonctionnelle d'apparition récente. Elle est principalement due à l'hyperostéoclastose induite localement par les cellules myélomateuses.

➤ **L'amylose** s'observe dans 5 à 15% des cas avec des manifestations neurologiques (neuropathie périphérique sensitivomotrice progressive, distale et symétrique), rénales (syndrome néphrotique), cardiaques et synoviales (syndrome du canal carpien).

**6) EXAMENS PARACLINIQUES [12 ; 27 ; 28]**

**a) Signes biologiques**

-La vitesse de sédimentation globulaire (VS) est souvent accélérée (>50 mm à la première heure) ou très accélérée (>100 mm).

Une vitesse de sédimentation normale ne doit pas, cependant, faire écarter le diagnostic de myélome.

-L'anomalie la plus fréquente de l'hémogramme est l'anémie normochrome, normocytaire ou plus rarement macrocytaire, arégénérative. Des rouleaux érythrocytaires sont observés sur le frottis. De multiples mécanismes expliquent l'anémie, parmi lesquels la prolifération plasmocytaire médullaire, une suppression de l'érythropoïèse induite par les cytokines, un phénomène d'hémodilution lié à l'hyperprotidémie et la diminution de sécrétion

d'érythropoïétine (EPO) en cas d'insuffisance rénale. L'expression à la surface des cellules myélomateuses des récepteurs Fas-ligand et tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand (TRAIL) intervient dans l'apoptose des progéniteurs érythroïdes.

La leucopénie et la thrombopénie sont rares.

-Le myélogramme est nécessaire pour établir le diagnostic. Il met en évidence une infiltration plasmocytaire qui représente plus de 10 % des éléments nucléés. Des anomalies morphologiques des plasmocytes peuvent être observées mais elles ne sont pas indispensables au diagnostic. Le prélèvement de moelle osseuse permet l'analyse cytogénétique de la moelle osseuse, par cytogénétique conventionnelle ou surtout hybridation in situ fluorescente (FISH), qui fournit d'importantes informations pronostiques. Il permet aussi, dans des laboratoires spécialisés, la détermination de l'index cinétique de phase S. Parfois, un premier myélogramme peut s'avérer normal témoignant d'une infiltration tumorale focale, et il est alors nécessaire de le renouveler dans un autre territoire. Plus rarement, la biopsie ostéoméduillaire est nécessaire, pour mettre en évidence l'infiltration tumorale.

-La réalisation d'une électrophorèse et d'une immunofixation (ou immunoélectrophorèse) des protéines sériques et urinaires est indispensable. Dans 80 % des cas, l'EPS met en évidence un pic étroit correspondant à une protéine monoclonale de type IgG ou IgA migrant dans la zone des gammaglobulines, des beta-globulines, plus rarement des alpha 2-globulines. 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, souvent sévère. Rarement, l'absence de pic étroit sur l'EPS est en rapport avec un MM non excréteur ou non sécrétant. L'EPS doit être complétée par le dosage pondéral des immunoglobulines, qui retrouve l'augmentation de l'immunoglobuline monoclonale et surtout l'effondrement des autres classes d'immunoglobulines.

L'immunofixation sérique et urinaire est l'examen de choix pour caractériser le type d'immunoglobuline en cause, environ 55 % des myélomes sont de type IgG, 25 % de type IgA, 15 % sont de type urinaire pur (à chaînes

légères) et les 5 % restants sont constitués de variants rares (non excréant ou non sécrétant, bi clonaux, IgD, IgM, IgE).

Concernant les chaînes légères, le type kappa est deux fois plus fréquent que le type lambda.

-L'hypercalcémie est de règle, la calcémie peut cependant rester normale.

-Le bilan biologique initial précise aussi l'état de la fonction rénale par le dosage de la créatinine sérique. Il permet d'apprécier le pronostic, en pratique courante par les dosages sériques de la  $\beta_2$ m, de l'albumine, de la protéine C-réactive (CRP) et de la lactodéshydrogénase (LDH).

### **b) Signes radiologiques**

-La radiologie conventionnelle reste la référence. Le bilan comprend des clichés du crâne, rachis complet, bassin, thorax et grils costaux, humérus et fémurs.

-Il n'est pas indiqué d'effectuer la scintigraphie osseuse.

-En revanche, l'imagerie par résonance magnétique nucléaire (IRM) peut être utile.

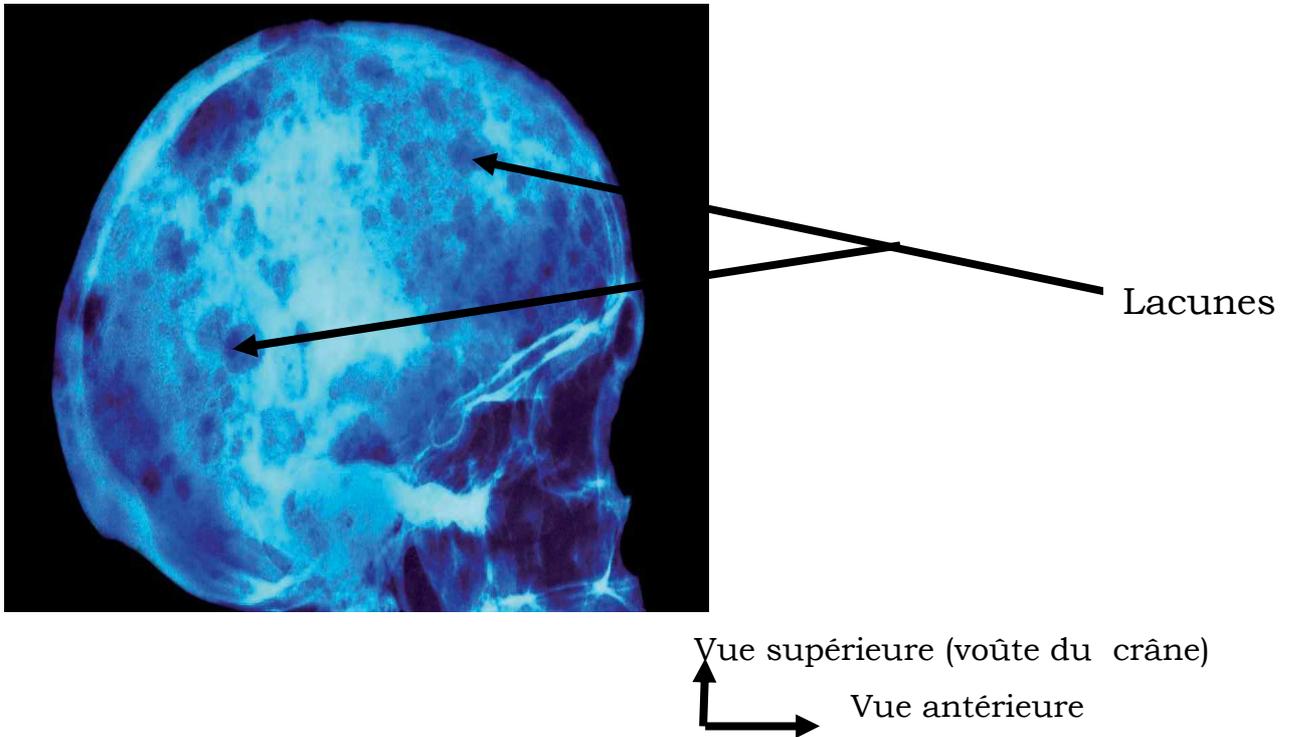
La plupart des équipes la réservent à deux situations : l'expertise des MM à faible masse tumorale où il n'existe pas de lésions osseuses en radiologie conventionnelle, et le diagnostic des complications ostéoneurologiques, compressions médullaire et ou radiculaire. Elle précise au mieux l'état du mur postérieur de la vertèbre, l'existence d'une épидурite, l'état du cordon médullaire. En général, elle est réalisée au niveau du rachis dorsolombaire et du bassin.

-La TDM est indiquée en cas de suspicion de compression médullaire si l'IRM est contre-indiquée et en cas d'extension aux parties molles avec nécessité de biopsie guidée. Elle peut être utilisée pour préciser des lésions radiologiques discutables.

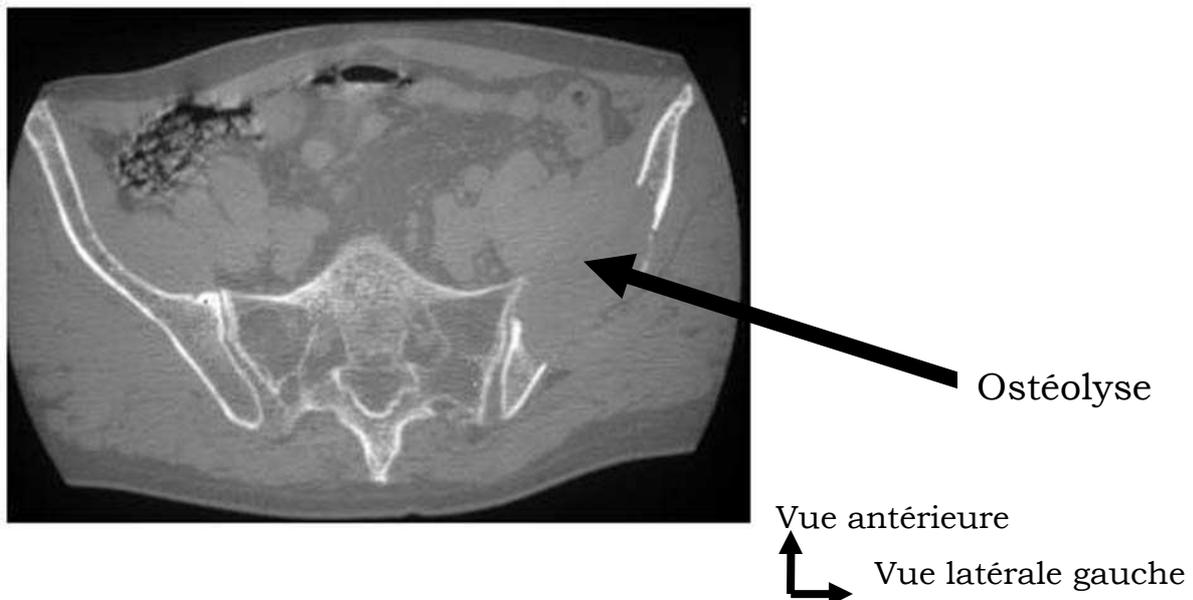
-L'intérêt du TEP-scan reste à évaluer. Il n'y a pas d'indication de routine dans le myélome, mais peut être intéressant dans les plasmocytomes.

Les signes radiologiques essentiels sont les lésions ostéolytiques (géodes ou lacunes), les fractures, une déminéralisation ou une ostéocondensation diffuse. Ces anomalies sont souvent associées.

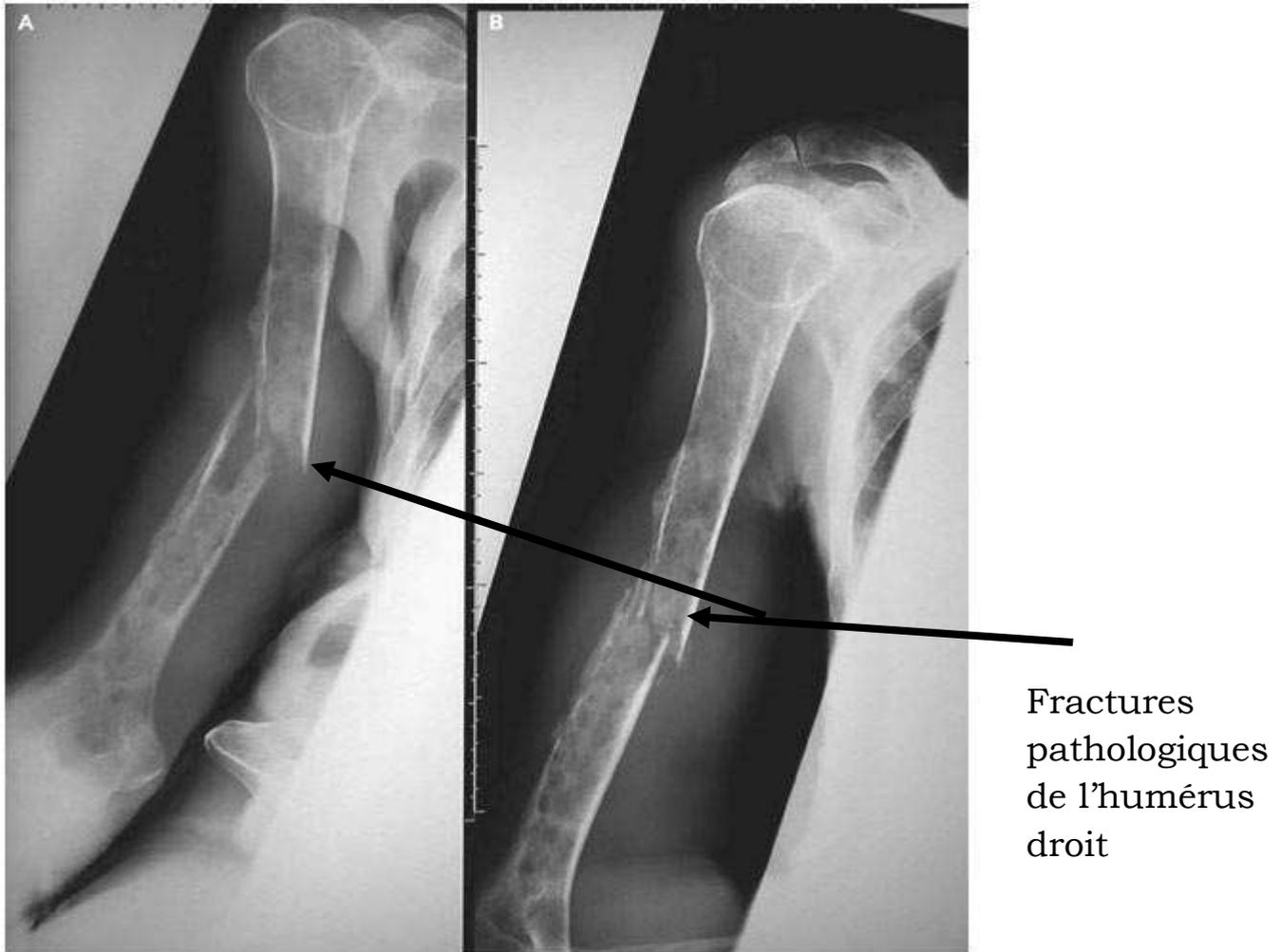
L'ostéolyse peut toucher tout le squelette mais prédomine là où l'hématopoïèse est plus active : rachis, côtes, sternum, crâne et extrémités proximales des fémurs et humérus. Sur le rachis, l'aspect est volontiers celui d'un tassement en galette. Sur les os longs, courts et plats, on retrouve, avec ou sans fracture, les géodes dites « à l'emporte-pièce »



**Figure 8 :** Radiographie du crâne de profil : lacunes à l'emporte-pièce de la voûte crânienne [4]



**Figure 9 :** Aspect scanographique d'un plasmocytome de l'aile iliaque gauche [28].



Vue supérieure  
Vue latérale droite

**Figure 10 : Aspect radiographique d'une fracture de l'humérus**

La réminéralisation sous traitement des lésions osseuses spécifiques est très rare, y compris chez les patients répondeurs au traitement.

#### **7) CRITERES DE DIAGNOSTIC POSITIF [13 ; 29 ; 30]**

Le MM peut être découvert dans un contexte hématologique (syndrome anémique), rhumatologique (signes osseux) ou néphrologique (découverte d'une insuffisance rénale), ce qui rend sa prise en charge pluridisciplinaire. La découverte peut être fortuite, lors d'un bilan systématique devant une VS très accélérée ou un pic à l'EPS.

Le diagnostic de MM est porté sur les critères de l'Américain South West Oncology Group (SWOG) :

**Les critères majeurs :**

- Une tumeur plasmocytaire, affirmé sur le résultat d'une biopsie tissulaire.
- Une plasmocytose médullaire supérieure à 30%.
- Un composant monoclonal de concentration élevée :
  - dans le sérum : IgG supérieure à 30g/l ; IgA supérieure à 20g/l
  - dans les urines : chaîne légère Kappa ou Lambda supérieure ou égale à 1g/24 heures

**Les critères mineurs :**

- Une plasmocytose médullaire entre 10 et 30%.
- Composant monoclonal moins élevé que dans le troisième critère majeur.
- Les lésions osseuses lytiques.
- Une diminution significative des immunoglobulines non monoclonales :
  - IgM inférieur à 0,5g/l
  - IgA inférieur à 1g/l
  - IgG inférieur à 6g/l.

Le diagnostic du myélome peut être affirmé si au moins un critère majeur est associé à un critère mineur ou si trois critères mineurs dont les deux premiers se trouvent associés.

Cependant, de nouvelles classifications plus pertinentes sont actuellement utilisées distinguant le MM symptomatique (présence d'au moins un des critères CRAB, décrits ci-dessous) et asymptomatique. Ces critères CRAB définissent les atteintes organiques dues à la maladie:

- C pour hypercalcémie ( $\geq 115$  mg/l ou  $\geq 2,65$  mmol/l) ;
- R pour insuffisance rénale (créatininémie  $> 173$   $\mu$ mol/l ou  $> 20$  mg/l) ;
- A pour anémie (taux d'hémoglobine  $< 10$  g/dl ou plus de 2 g/dl en dessous de la limite inférieure de la normale) ;
- B pour lésions osseuses (bone lesions) (au moins une lésion lytique, ostéopénie sévère ou fracture pathologique).

L'un des critères CRAB est déterminant pour initier un traitement, de même que des signes d'hyperviscosité, des infections bactériennes récurrentes (au moins 2 épisodes en 12 mois) et une amylose AL.

## **8) STADES ET PRINCIPAUX FACTEURS PRONOSTIQUES [1 ; 18 ; 28]**

Le pronostic du myélome est déterminé par le nombre de cellules myélomateuses et leurs caractéristiques intrinsèques.

Dans ce pronostic, il existe des disparités importantes avec des formes peu actives (myélome latent ou asymptomatique, évoluant à bas bruit pendant parfois de nombreuses années), et d'autres formes très agressives avec décès rapide.

Les marqueurs de mauvais pronostic sont à rechercher pour adapter l'attitude thérapeutique :

-une masse tumorale élevée, (évaluée par la classification de Durie et Salmon) **(Annexe1). [28]**

Actuellement cette classification apparaît insuffisante, bien que toujours utilisée.

-Un taux élevé de  $\beta$ 2-microglobuline (en l'absence d'une insuffisance rénale), de CRP, de LDH et un index de prolifération plasmocytaire élevé (nombre de cellules en phase S)

-l'existence d'anomalies cytogénétiques, en particulier la monosomie ou la délétion totale ou partielle du chromosome 13 sont de puissants marqueurs de mauvais pronostic, de même que la t (4 ; 14) et la del (17p).

Récemment, un nouvel indice pronostique international a été établi, le score ISS (2005) décrit en **annexe 2** et basé sur la mesure de deux paramètres simples et reproductibles : l'albumine et la  $\beta$ 2-microglobuline **[18]**.

Enfin, l'âge a aujourd'hui une valeur importante, puisqu'il autorise ou non la pratique des traitements intensifs avec autogreffe de moelle ou de cellules souches périphériques, attitudes qui ont presque doublé l'espérance de survie chez les sujets de moins de 60 ans.

## **9) FORMES CLINIQUES [1]**

- Les formes immuno-chimiques

-les myélomes sécrétant une immunoglobuline complète sont les plus fréquents : à IgG (60%), à IgA (20%), à IgD (2%). Le ratio kappa/lambda est de 2/1.

-Les myélomes ne sécrétant qu'une chaîne légère libre kappa ou lambda (15%) se caractérisent par une hypogammaglobulinémie sur l'électrophorèse

des protides sériques, une protéinurie de Bence-Jones massive, une atteinte rénale fréquente.

-les myélomes non sécrétants ou non excrétants sont rares. Ils associent lésions osseuses et plasmocytose médullaire sans composant monoclonal sérique ou urinaire. Le diagnostic est fait sur la biopsie.

- Le plasmocytome solitaire

C'est une prolifération plasmocytaire unique osseuse ou extra-osseuse (tractus aérodigestif) avec ou sans immunoglobuline monoclonale circulante, sans plasmocytose médullaire. Le diagnostic est fait sur la biopsie. Le traitement par radiothérapie locale suffit. L'évolution vers un myélome est possible.

- La leucémie à plasmocytes

Définie par un chiffre absolu de plasmocytes sanguins supérieur à 2 000/mm<sup>3</sup>, elle peut correspondre à l'évolution terminale d'un myélome connu ou survenir d'emblée. La survie moyenne est de 6 mois.

- Le POEMS syndrome

Caractérisé par la combinaison d'une polyneuropathie sensitivomotrice, d'une organomégalie (hépatosplénomégalie), d'une atteinte endocrinienne, de la présence d'un composant monoclonal (IgA ou IgG et de chaînes légères lambda) et d'une atteinte cutanée. L'atteinte osseuse est souvent condensante.

## **10) DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL DU MM [13 ; 14 ; 27]**

### **a) Une immunoglobuline monoclonale de signification indéterminée**

(« **MGUS** » **des anglo-saxons**) : se présentant comme un clone plasmocytaire de faible quantité et non évolutif.

Les MGUS ont un taux d'immunoglobuline monoclonale inférieur à 20 g/L pour l'IgG, à 10 g/L pour l'IgA, une protéinurie de Bence Jones nulle ou faible (inférieure à 300 mg/24 heures), une plasmocytose médullaire faible (inférieure à 10 %) faite de plasmocytes non dystrophiques. Bien entendu en absence de tout symptôme osseux, hématologique, rénal, et d'hypercalcémie. Mais il s'agit potentiellement d'un myélome et il convient de contrôler une à deux fois par an l'absence d'évolutivité.

**b) Une autre hémopathie lymphoïde B responsable de la synthèse d'une immunoglobuline monoclonale :**

- La macroglobulinémie de Waldenström : la présence d'une IgM monoclonale est évocatrice d'une macroglobulinémie de Waldenström. Cette affection se distingue du MM par une infiltration lymphoplasmocytaire localisée à la moelle osseuse, aux ganglions lymphatiques et à la rate. Les lésions osseuses sont exceptionnelles. Des taux élevés de macroglobuline favorisent l'apparition d'un syndrome d'hyperviscosité avec des manifestations oculaires et neurologiques
- L'amylose AL, sans myélome caractérisé ;
- Autres hémopathies lymphoïdes B pouvant s'accompagner de la présence d'une immunoglobuline monoclonale (lymphome non hodgkinien, leucémie lymphoïde chronique, maladie des chaînes lourdes alpha).

**c) Une immunoglobuline monoclonale réactionnelle** (au décours d'une infection virale, maladie auto-immune ou hépatopathie).

**11) EVOLUTION ET SURVEILLANCE [19 ; 28]**

**a) Evolution :** Le MM reste une maladie incurable, à la survie moyenne médiocre ; avec les traitements classiques, la médiane de survie est de l'ordre de 3 ans et demi, tous groupes confondus. Généralement, sous traitement, une amélioration apparaît, exceptionnellement complète (< 5 %), plus souvent partielle (réduction d'au moins la moitié de la masse tumorale, notamment appréciée par le pic monoclonal ou la protéinurie des 24 h), avec installation d'une phase dite de « plateau ». À ce stade, la poursuite d'un traitement n'a pas d'utilité. Cette phase peut durer de quelques mois à plusieurs années, puis survient une rechute, souvent moins facile à maîtriser. Peu à peu la maladie devient de plus en plus résistante, accélérée parfois par une complication intercurrente mortelle. Lorsque la survie est prolongée (près de 10 ans dans certains cas), une leucémie aiguë induite par les alkylants peut survenir.

Plusieurs raisons s'associent pour expliquer les résultats particulièrement décevants du traitement classique du myélome :

- le faible taux de cellules en cycle de division, qui le rapproche des autres hémopathies lymphoïdes à cinétique lente (LLC, lymphomes de bas grade) où les rémissions complètes ne sont pas la règle;
- la fréquente acquisition d'une résistance à la chimio- thérapie (notamment par la transcription du gène MDR), qui explique que l'efficacité des chimiothérapies soit limitée dans le temps ;
- la gravité propre des complications de la maladie (lésions osseuses, neurologiques ou rénales) ;
- l'âge des malades (65 ans en moyenne) et leur particulière fragilité vis-à-vis des infections (en particulier par l'effondrement de l'immunité humorale), qui ont longtemps limité l'utilisation de fortes doses de chimiothérapie.

**b) Surveillance :**

-La surveillance clinique est essentielle : la disparition de l'asthénie, des douleurs osseuses, de l'anorexie, et la stabilité du poids en sont les meilleurs critères.

-un bilan biologique standard effectué systématiquement à chaque cycle de traitement, et au moins tous les deux mois en cas d'arrêt du traitement, comprenant l'hémogramme, l'électrophorèse des protides, la  $\beta$ -2m, la calcémie, la créatininémie, LDH et protéine C-réactive, et suivant les cas et l'évolution, la protéinurie des 24 h et les radiographies osseuses (notamment du crâne).

**12) TRAITEMENT**

Le traitement d'un myélome comporte deux grands volets :

- le traitement spécifique de la prolifération plasmocytaire ;
- le traitement symptomatique des manifestations osseuses et des diverses complications possibles.

**a) Traitement symptomatique [1 ; 28 ; 31]**

-Les bisphosphonates représentent l'un des piliers du traitement du myélome, maladie dans laquelle les manifestations osseuses sont au premier plan. Leur prescription nécessite une surveillance de la fonction rénale et éventuellement des soins stomatologiques afin de limiter le risque de survenue d'ostéonécrose aseptique de la mâchoire.

Les bisphosphonates réduisent l'incidence des complications osseuses (douleur, fracture, hypercalcémie) ; parallèlement, ils améliorent la qualité de vie.

Les aminobisphosphonates sont les plus efficaces: perfusions mensuelles de pamidronate ou de zoledronate.

-L'érythropoïétine de synthèse peut être utilisée chez des patients ayant une anémie liée au myélome, particulièrement à l'initiation des traitements spécifiques en raison de leur hématotoxicité.

-Les antalgiques de palier 2, voire 3, sont souvent requis en cas de douleur.

-La radiothérapie peut être utilisée à visée antalgique dans des cas spécifiques de douleurs osseuses résistantes aux morphiniques.

-Le syndrome d'hyperviscosité nécessite la mise en route de plasmaphèreses en attendant l'efficacité de la chimiothérapie.

- L'hypercalcémie nécessite un traitement d'urgence : hydratation saline, bisphosphonates intraveineux, calcitonine, corticoïdes, diurèse forcée par les diurétiques.

-Le recours à la chirurgie est nécessaire en urgence pour réaliser une laminectomie en cas de compression médullaire. Les techniques de cimentoplastie (vertébroplastie et cyphoplastie) sont utilisées à des fins antalgiques et de consolidation en cas de risque fracturaire important.

-La prévention des complications néphrologiques nécessite une éducation du patient. Les médicaments néphrotoxiques et l'injection d'iode sont à proscrire sauf en cas de nécessité absolue. Une hydratation abondante, au mieux alcaline (eau de Vichy) doit être recommandée, surtout lorsqu'une protéine de Bence-Jones est détectée dans les urines.

-Les vaccinations contre le pneumocoque et *H. influenzae* peuvent être recommandées, ainsi que la vaccination antigrippale.

## **b) Traitement spécifique [12 ,16]**

### **❖ Alkylants et corticoïdes**

Le traitement de référence du MM tout âge confondu est resté, pendant de nombreuses années, l'association d'un alkylant (melphlan, Alkeran® ou cyclophosphamide, Endoxan®) et de glucocorticoïdes (prednisone, dexaméthasone), dite « Alexanian ». Cette association permet d'espérer une survie médiane de l'ordre de 3 ans.

La chimiothérapie MP a fait l'objet de nombreuses adaptations, avec différentes posologies de prednisone et des espacements variables des cures (4 ou 6 semaines).

La version princeps est l'association melphalan 0,25 mg/kg/j et prednisone 2 mg/kg/j par voie orale, 4 jours consécutifs toutes les 6 semaines. Les polychimiothérapies intraveineuses VMCP, VBAP, et surtout le VAD (Vincristine + Adriamycine en perfusion continue + Dexaméthasone) pourraient apporter un bénéfice dans les stades avancés en terme de réponse et de survie.

Le traitement est habituellement poursuivi pendant 12 à 18 mois et stoppé après obtention d'un plateau (stabilité du pic monoclonal).

#### ❖ **Intensification-autogreffe**

Il s'agit d'une réduction de la masse tumorale par une chimiothérapie d'induction (« VAD », vincristine, adriamycine, dexaméthasone) puis une intensification thérapeutique par de fortes doses de melphalan (200 mg/m<sup>2</sup> en intra-veineuse en une fois) suivie de la greffe de CSH autologues prélevées au préalable.

Cette modalité thérapeutique a permis d'améliorer significativement le taux de rémission complète et la médiane de survie (supérieure à 50 mois).

#### ❖ **Allogreffe**

L'allogreffe de CSH a été proposée comme traitement du MM. Cette approche est séduisante car il existerait un effet « greffon contre myélome ». Mais cette procédure nécessite l'obtention d'une rémission et est greffée d'une morbidité et d'une mortalité importante. La diminution de l'intensité du conditionnement par des « mini-allogreffes » pourrait diminuer la morbidité et participer à l'allongement de l'espérance de vie des patients.

#### ❖ « **Nouvelles** » **molécules**

Depuis une dizaine d'années, le paysage thérapeutique s'est enrichi de trois nouveaux principes actifs, appartenant à deux nouvelles classes médicamenteuses avec de nouveaux mécanismes d'action, qui ont bouleversé la prise en charge thérapeutiques du MM.

-La thalidomide a une activité proapoptotique, immunomodulatrice et antiangiogénique. Les effets toxiques principaux sont la neuropathie périphérique (toxicité cumulative) et les thromboses veineuses.

-Le lénalidomide (Revlimid®) est un analogue structural de la thalidomide avec un profil de toxicité différent : sa toxicité principale est hématologique et il n'est pas responsable d'effets secondaires neurologiques.

-Le bortézomib (Velcade®) est le premier inhibiteur du protéasome. Il a également une activité proapoptotique. En outre, il inhibe l'adhésion des plasmocytes malins aux cellules du microenvironnement médullaire, la sécrétion d'interleukine-6 et l'angiogénèse. Les effets toxiques majeurs sont l'asthénie et la neuropathie périphérique

Ces nouveaux médicaments ont des toxicités bien identifiées et une tolérance acceptable. Ils peuvent être utilisés successivement ou en association en vue d'une meilleure efficacité (synergie d'action notamment avec les agents alkylants et les glucocorticoïdes). Ils ont montré une grande efficacité dans le traitement du MM, d'abord en situation de rechute mais aussi en première ligne, avec un impact sur le devenir de la maladie elle-même. Thalidomide, lenalidomide et bortézomib sont maintenant inclus dans les schémas thérapeutiques de référence.

### **c) Indications du traitement [19 ; 27]**

❖ **Dans les stades II et III de Durie et Salmon**, le traitement s'impose :

-chez le sujet de moins 60 à 65 ans, une intensification avec fortes doses de melphalan (Alkéran®) intraveineuses et (ou) irradiation corporelle totale avec « autogreffe de moelle » ;

-Chez les sujets âgés la chimiothérapie Alkéran®-prednisone de type « Alexanian » devrait être désormais remplacée par l'association Alkéran®-prednisone-thalidomide.

L'introduction de la thalidomide en première ligne vient d'être autorisée par l'Afssaps (toujours dans le cadre d'une ATU de cohorte) en association avec le melphalan et la prednisone. La posologie conseillée de la thalidomide de 200 mg/j est fréquemment réduite à 100 mg/j chez le sujet âgé, pour des raisons de tolérance. Dans le cadre de la prévention des thromboses veineuses un traitement par l'Aspirine® ou les HBPM est conseillé.

- ❖ **Dans les stades I**, de masse tumorale faible, où la survie moyenne peut être prolongée (6 à 7 ans), beaucoup d'auteurs s'accordent à ne pas débiter la chimiothérapie tant qu'il n'y a pas de signe d'évolutivité : apparition d'une lésion osseuse (éventuellement peu parlante et objectivable par résonance magnétique), cytopénie, voire élévation régulière du pic monoclonal.
- ❖ **Dans tous les cas**, le traitement symptomatique doit être assuré avec vigilance.
- ❖ **Lors de la rechute**, la reprise du même traitement peut engendrer une nouvelle réponse si le délai entre l'arrêt du traitement et la reprise évolutive est relativement long.

Rappelons que les molécules innovantes n'ont leur AMM que dans les maladies en rechute. De nombreux essais tentent de préciser les meilleures combinaisons de ces molécules entre elles ou avec les agents cytotoxiques tels que l'Alkéran®, l'Endoxan® ou d'Adriamycine®.

#### **d) La réponse au traitement [1 ; 16]**

L'IMWG a récemment redéfini les critères d'évaluation de réponse (et de rechute) dans le MM. Ces critères reposent essentiellement sur le suivi du composant monoclonal (électrophorèse et immunofixation).

L'examen de la moelle osseuse n'est pas systématique et n'est indiqué que dans deux situations pour caractériser la réponse : chez les patients dont l'évaluation immunochimique montre une négativité de l'immunofixation dans le sang et les urines, et chez ceux dont la maladie n'est mesurable ni par les dosages sériques et urinaires de la protéine monoclonale, ni par le dosage des CLL sériques.

Cinq catégories de réponse et trois catégories de rechute sont proposées (**Annexe 3**): réponse complète stricte, réponse complète, très bonne réponse partielle, réponse partielle et maladie stable ; maladie progressive, rechute clinique et rechute à partir d'une réponse complète.

## **II. METHODOLOGIE**

**1. Cadre d'étude :** L'étude s'est déroulée dans le Service de Rhumatologie au CHU du Point G de Bamako au Mali.

**Présentation du Service de Rhumatologie :** Créé en Juillet 2005, il se situe à l'étage **au dessus** de la Chirurgie B, **à l'Est** de la Direction administrative et du Bureau des Entrées de l'hôpital, **au Nord** du Service de Néphrologie annexe et du pavillon Tidiani FAGANDA, **à l'Ouest** du Service de Neurologie.

Une plaque située à la montée des escaliers faisant face au pavillon Tidiani FADANGA indique l'emplacement du Service.

**Le personnel comprend :**

- un Rhumatologue: chef de Service ;
- un médecin généraliste inscrit à la spécialisation en Rhumatologie ;
- des médecins généralistes en appui non rémunérés et des faisant fonction d'Interne ;
- trois techniciens supérieurs de santé (deux hommes dont le major et une femme) ; deux techniciens de santé; quatre techniciens de surface.

**Organisation structurale :** le Service de Rhumatologie comporte : Un local polyvalent situé à **l'Ouest** du Service d'Anatomo-Pathologie qui sert de bureau et de salle de consultation pour le Chef de Service.

A l'étage :

- deux bureaux pour médecins servant également de salle de consultation ;
- trois salles de garde (une pour les étudiants, une pour les infirmiers, une pour les techniciens de surface)
- deux salles d'hospitalisation (une pour les hommes et une pour les femmes) de la troisième catégorie d'une capacité de 6 lits chacune ;
- une salle pour la densitométrie osseuse et un magasin.

**Activités du Service :**

- Mercredi est le jour de consultation externe sur rendez vous mais la forte demande amène à consulter tous les jours après les autres activités du Service, souvent à des heures tardives.
- Jeudi est un jour de consultation sans rendez vous, limité à 30 malades par ordre d'arrivée au Bureau des Entrées.

-Une visite générale des patients hospitalisés dirigée par le chef de Service a lieu chaque lundi, et jeudi.

-Activités d'encadrement : Les staffs dirigés par le chef de Service ou par les médecins généralistes ont lieu chaque mardi. Des séances de lecture de clichés radiologiques sont organisées après la visite générale. Ces différentes activités constituent de véritables canaux de renforcement des connaissances du personnel médical.

Une permanence dans le Service est assurée tous les jours par un étudiant hospitalier.

**2. Type d'étude :** Il s'agissait d'une étude rétrospective mono-centrique.

**3. Période d'étude :** L'étude a porté sur une période de 5 ans, allant du 1<sup>er</sup> Janvier 2007 au 31 Décembre 2012.

**4. Population d'étude :** Patients vus en consultation et/ou hospitalisés dans le Service de Rhumatologie au CHU du Point G durant la période d'étude sans distinction de sexe.

**5. Critères d'inclusion :** Ont été inclus dans notre étude tous les patients :

-âgés de 18 ans et plus ;

-ayant consultés et / ou hospitalisés au Service de Rhumatologie du CHU Point G entre 1<sup>er</sup> Janvier 2007 et 31 Décembre 2012 ;

-et chez qui les critères cliniques, biochimiques, cytologiques et radiologiques ont permis de retenir le diagnostic de MM.

**6. Critères de non inclusion :** Ont été systématiquement exclus de l'étude tout :

-patient suspect de MM non confirmé, ou

-non vu durant la période d'étude

**7. Taille de l'échantillon :** Il s'agissait d'un échantillonnage exhaustif déterminé par la durée de l'étude.

**8. Recueil des données:** Les données ont été directement recueillies à partir des dossiers de consultation et d'hospitalisation des malades disponibles dans les archives du Service et mentionnés sur une fiche d'enquête standardisée à cet effet et servant ainsi de dossier médical individuel.

**9. L'analyse et la saisie des données :** L'analyse a été faite sur le logiciel SPSS 16.0 et la saisie sur Word 2007.

**10. Ethique :** Le respect de l'anonymat des patients ainsi que la confidentialité des données ont été assurés par la restriction de leur accès seulement aux médecins.

**11. Variables mesurées :** ont été précisées par :

-l'interrogatoire :

l'âge, le sexe, la profession, le lieu de résidence, les antécédents d'exposition à des facteurs de risque; le motif et la date de consultation ou d'hospitalisation, la date de début de la maladie, et les circonstances de découverte.

-l'examen physique :

les manifestations osseuses, neurologiques, infectieuses et les autres manifestations cliniques, associées à savoir l'anémie, la déshydratation, la dénutrition, l'altération de l'état général.

-les examens paracliniques :

l'hémogramme, la vitesse de sédimentation, la CRP, le protidogramme, la calcémie, la créatininémie, l'immunoélectrophorèse, la protéinurie de 24h, la  $\beta_2m$ , le myélogramme, les radiographies du squelette.

-Les traitements ont été recensés de même que le devenir des patients.

### **III.RESULTATS**

Nous avons recensé 10 cas de MM répondant aux critères d'inclusion, du 1<sup>er</sup> Janvier 2007 au 31 Décembre 2012, dans le Service de Rhumatologie au CHU du Point-G soit environ **2 cas par an**.

Cependant 05 dossiers ont été exclus pour insuffisance de données.

#### **1) Données socio démographiques**

**Tableau I :** Répartition des patients selon le sexe.

<b>Sexe</b>	<b>Effectifs (N)</b>	<b>Pourcentage (%)</b>
Masculin	6	60
Féminin	4	40
Total	10	100

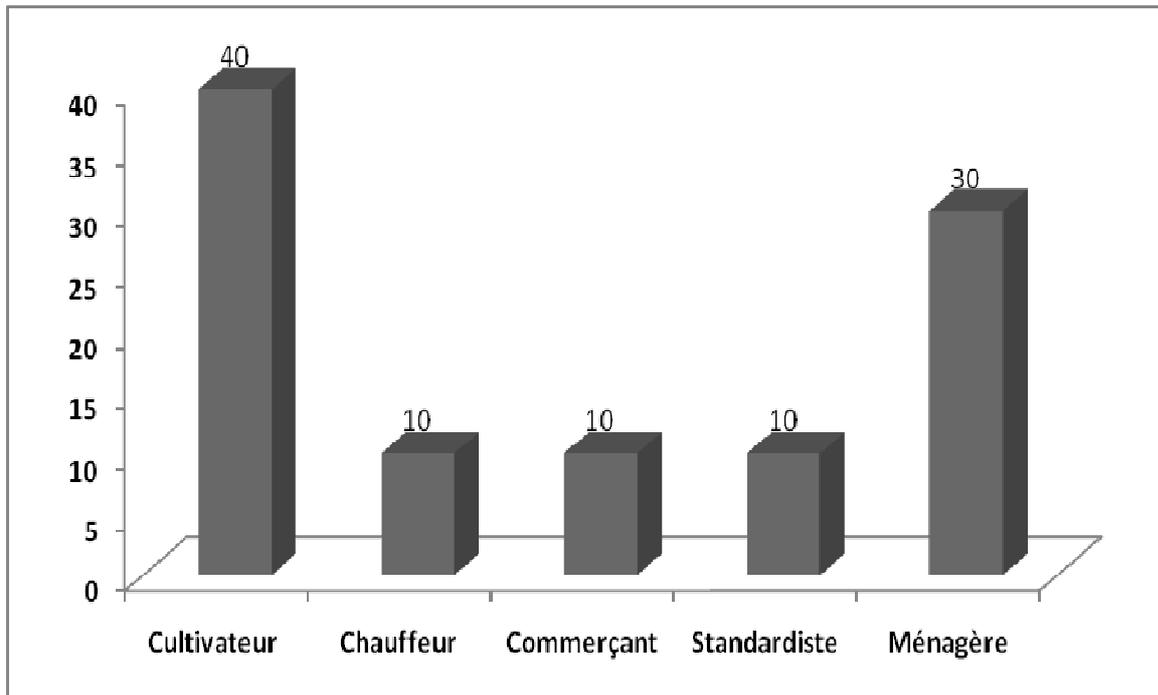
Le sex- ratio était de 1,5 en faveur des hommes.

**Tableau II :** Répartition des patients selon la tranche d'âge.

<b>Age / ans</b>	<b>Effectifs (N)</b>	<b>Pourcentage (%)</b>
[33-43[	2	20
[43-53[	2	20
[53-63[	1	10
<b>[63-73[</b>	<b>3</b>	<b>30</b>
[73-83[	2	20
Total	10	100

La classe d'âge modale était **[63-73ans]**. L'âge moyen était de 57,8 ans avec des extrêmes de 33 et 74 ans.

**Figure 11 :** Distribution des patients selon la profession.



Les cultivateurs et les ménagères étaient majoritaires soit respectivement 40 et 30% des patients.

## **2) Aspects cliniques et paracliniques**

**Tableau III:** Répartition des patients selon le motif de consultation ou d'hospitalisation.

<b>Circonstances de découverte</b>	<b>Effectifs (N)</b>	<b>Pourcentage (%)</b>
<b>Douleurs osseuses</b>	10	100
A.E.G	3	30
Syndrome anémique	4	40
Déficit neurologique	3	30
Syndrome infectieux	2	20

Les douleurs osseuses étaient le motif fréquent de consultation, soit 100% des cas.

**Tableau IV:** Répartition des patients selon les principales anomalies à l'imagerie.

<b>Anomalies</b>	<b>Siège</b>	<b>Effectifs(N)</b>	<b>Pourcentage (%)</b>
<b>Géodes</b>	<b>Diffuse à l'emporte pièce</b>	<b>10</b>	<b>100</b>
Tassement vertébral	Lombaire	L1-L2	1
		L4-L5	2
	Thoracique	T10-T12	3
	Thoraco-lombaire	T12-L2	1
Déminéralisation osseuse	Diffuse	5	50
Fracture des os longs	Humérus droit	1	10
Compression médullaire/radiculaire	Thoracique T10-T12	2	30
	Lombaire L4-L5	1	

Les principaux signes à l'imagerie étaient les géodes 100 % et les tassements vertébraux 70%.

**Tableau V:** Répartition des patients selon l'hémogramme.

<b>Anomalies de la NFS</b>	<b>Effectifs (N)</b>	<b>Pourcentage (%)</b>
Anémie arégénérative	Normocytaire normochrome	8
	Microcytaire hypochrome	1
	Taux Hb < 8,5g/dl	6
	8,5g/dl ≤ Taux Hb < 12g/dl	3
Thrombopénie	2	20

L'anémie était présente dans 90% des cas et était normochrome normocytaire dans 80% des cas.

**Tableau VI:** Répartition selon les marqueurs de l'inflammation

Valeur	CRP		VS	
	Effectifs(N)	Pourcentage(%)	Effectifs(N)	Pourcentage(%)
<b>Positive/Accélérée</b>	<b>6</b>	<b>60</b>	<b>9</b>	<b>90</b>
Normale	4	40	0	00
Total	10	100	9	90

La VS était accélérée chez tous les patients l'ayant effectuée.

**Tableau VII:** Répartition des patients selon la calcémie corrigée.

Calcémie corrigée (mmol/l)	Effectifs (N)	Pourcentage (%)
<b>Elevée</b> <3mmol/l	2	<b>50</b>
≥3mmol/l	3	
Normale	3	30
Abaissée	2	20
Total	10	100

L'hypercalcémie était retrouvée chez 1 patient sur 2.

**Tableau VIII:** Répartition des patients selon la clairance de la créatinine.

Clairance de la Créatinine (ml/mn)	Effectifs(N)	Pourcentage(%)
[60-80[	3	30
<b>[30-60[</b>	<b>5</b>	<b>50</b>
[15-30[	1	10
<15	1	10
Total	10	100

La moitié des patients souffraient d'insuffisance rénale modérée.

**Tableau IX:** Répartition des patients selon l'uricémie.

<b>Uricémie (<math>\mu\text{mol/l}</math>)</b>	<b>Effectifs (N)</b>	<b>Pourcentage (%)</b>
Normale	4	40
<b>Elevée</b>	<b>6</b>	<b>60</b>
Total	10	100

L'uricémie était élevée chez 60% des patients.

**Tableau X:** Répartition des patients selon la plasmocytose médullaire.

<b>Infiltration plasmocytaire (%)</b>	<b>Effectifs (N)</b>	<b>Pourcentage (%)</b>
<10	4	40
[10-30[	1	10
>30	5	50
Total	10	100

L'infiltration plasmocytaire était supérieure ou égale à 10 % dans 60 % des cas.

**Tableau XI:** Répartition des patients selon l'EPS.

<b>EPS</b>	<b>Effectifs (N)</b>	<b>Pourcentage (%)</b>
<b>Pic monoclonal gamma</b>	<b>8</b>	<b>80</b>
Bloc beta gamma	1	10
Non faite	1	10
Total	10	100

Le pic monoclonal était de type gamma dans 8 cas sur 9 EPS effectuées.

**Tableau XII:** Répartition des patients selon l'IEP.

<b>IEP Sériques /Urinaires</b>	<b>Effectifs (N)</b>	<b>Pourcentage(%)</b>
<b>IgG/Kappa</b>	<b>9</b>	<b>90</b>
Non faite	1	10
Total	10	100

Le MM était de type IgG kappa chez les 9 patients ayant réalisé l'IEP sérique et urinaire.

**3) Classification pronostique:**

**Tableau XIII:** Répartition des patients selon la classification pronostique de Salmon et Durie.

<b>Stades</b>	<b>Effectifs (N)</b>	<b>Pourcentage (%)</b>
<b>III IIIA</b>	<b>8</b>	<b>80</b>
IIIB	2	20
II	0	0
I	0	0
Total	10	100

Tous les patients étaient au stade III de Durie et Salmon au diagnostic.

L'unique patiente chez qui la  $\beta$ 2m était dosée, fut classée stade II selon l'International Staging System (ISS).

#### 4) Traitement

**Tableau XIV:** Répartition des patients selon le protocole de chimiothérapie reçu.

<b>Protocole/Nombres de cure</b>	<b>Effectifs (N)</b>	<b>Pourcentage (%)</b>
	18	1
	14	1
<b>MP</b>	12	<b>70</b>
	4	1
	1	2
<b>VAD</b>	1	10
<b>Non fait</b>	0	20
<b>Total</b>	10	100

Le protocole MP (Alexanian) était utilisé chez 70 % des patients avec 8,85 cures en moyenne.

#### 5) Evolution :

##### **Au cours de la première année :**

-Le traitement a rapidement entraîné une amélioration avec une rémission partielle chez 3 malades soit 30%.

-les complications infectieuses ont été relevées chez 80% des patients (urinaire 40%, ORL 10%, septicémie 30%).

-Deux (2) patients résidant respectivement à Bamako et Kayes ont été perdus de vue après **un suivi moyen de 8 mois**.

-Quatre décès ont été recensés après un délai de survie médiane n'excédant pas **un mois**. Les causes présumées du décès étaient: les infections (septicémie : 3 cas) et une embolie pulmonaire (1cas).

-Entre le sixième et le douzième mois après l'instauration du traitement, une patiente a présenté une progression de sa maladie pour laquelle elle a été transférée en Hématologie pour une polychimiothérapie.

**Au-delà de la première année :** un cas de rémission complète et deux cas partielle ont été constatés.

Nous avons noté : 6 cas de goutte ; 2 cas d'hypertension artérielle ; 1 cas de Lupus érythémateux disséminé et de diabète associés.

#### **IV. COMMENTAIRES ET DISCUSSION**

Notre étude est rétrospective portant sur les dossiers d'hospitalisation ou de consultation rhumatologique au CHU du Point G des patients ayant un MM selon les critères d'inclusion et la période de l'étude.

Compte tenu du caractère rétrospectif de l'étude, tous les renseignements n'ont pu être exhaustifs.

Le coût élevé des examens complémentaires notamment immunologiques, la perte de vue de certains patients et l'insuffisance du plateau technique ont été aussi des limites pour l'étude.

Cependant nous avons retenu 10 patients en 5 ans. Cet effectif est proche de celui de Rezgui [7] et de Dembélé [11] qui ont rapporté respectivement 17 cas en 9 ans et 15 cas de MM en 5 ans. Par contre il est inférieur à celui de N'diaye et al qui ont colligé 71 cas en 8 ans [10].

L'âge moyen de notre population était de 57,8 ans. Comparativement à la littérature [4], nos patients sont plus jeunes, constaté aussi dans d'autres études africaines [8 ; 9 ; 10]. Cette divergence peut s'expliquer en partie par la réduction de la taille de notre échantillon en particulier et de façon générale par la diminution de l'espérance de vie en milieu africain comparé à l'occident.

La prédominance masculine notée dans différentes séries de la littérature (sex-ratio H/F proche de 1,4) est vérifiée dans notre série soit 60% contre 40% chez la femme avec un sex-ratio de 1,5 [31].

Les cultivateurs ont prédominé (40%), Bouatay A [30] et Koffi KG [8] ont fait le même constat. Cela pourrait s'expliquer par l'utilisation des pesticides par les agriculteurs.

Les douleurs osseuses étaient un motif constant de consultation (100%). Cette fréquence est proche de celle rapportée par Dembélé AK 93,3% et El

Mezouar I 84,4% **[11 ; 9]**. Par contre elle est supérieure à celle rapportée par Koffi KG et Rezgui A respectivement 66% et 47% **[7 ; 8]**.

L'insuffisance rénale est rapportée dans 71,4% par Dembélé AK **[11]** et 59% par Rezgui A **[7]** contre 100% dans la série actuelle avec 6 cas d'hyperuricémie probablement secondaire à l'insuffisance rénale.

En effet la chaîne légère kappa retrouvée chez 90% des patients expose plus à un risque d'insuffisance rénale au cours du MM.

Les lésions radiologiques classiques ont été observées chez tous les patients de la présente étude. Les géodes diffuses à l'emporte pièce ont prédominé 100% (crâne et bassin), puis les tassements vertébraux 70% et la déminéralisation osseuse 50%.

Les compressions (médullaire et radiculaire) 30 % et les fractures des os longs 10% ont été les principales complications osseuses. Ces différentes lésions radiologiques ont été rapportées par d'autres **[8 ; 11 ; 30]**.

Une anémie (taux Hb<12g/dl) était notée dans 90% contre 87% dans l'étude de Bouatay A **[31]**.

Elle était normochrome normocytaire dans 80% des cas contre 75,9% selon le même auteur .Cela est en rapport avec le mécanisme physiopathologique de l'anémie associée au MM (inhibition de l'érythropoïèse, insuffisance de production du fait de l'envahissement médullaire, déficit en érythropoïétine du fait de l'atteinte rénale).

L'EPS a montré un pic monoclonal gamma dans 80% des cas. Cette proportion est supérieure à celle de N'diaye (55%) et de Bouatay (65,8 %).

**[10 ; 31]**

L'immunoélectrophorèse des protides (IEP) a montré que l'iso type IgG Kappa était le plus fréquent 90% des cas contre 80% dans l'étude de Dembélé AK **[11]**.

La plasmocytose médullaire était supérieure ou égale à 10% chez 60% des patients. Ce taux est comparable à celui de Dembélé AK (64%) **[11]** et

inférieur à celui de Lise M **[16]**. Cela peut s'expliquer par l'hétérogénéité de l'infiltrat plasmocytaire médullaire au cours du MM.

Tous les patients ont été recrutés au stade III de la classification pronostique de Salmon et Durie dont 80% au stade III A et 20% au stade III B.

Huit patients au stade III A pour 100% d'insuffisance rénale en raison de la définition de cette dernière par la clairance de la créatinine et non par le taux de créatinine sanguine.

Bouatay a rapporté également 100% de stade III dont 65,5 % stade III A et 34,5 % stade III B **[30]**.

Dans notre étude, cette prédominance du stade III au moment du diagnostic serait liée au retard diagnostique en raison de la consultation tardive des patients.

La VS était accélérée chez tous les patients qui l'ont réalisée et la CRP était positive dans 60% des cas. El Mezouar I a retrouvé une CRP positive dans 34,8 % **[9]**.

Dans le MM, la CRP est significativement élevée, liée à une synthèse accrue de l'IL 6 par le microenvironnement tumoral.

Les anomalies cytogénétiques n'ont pas pu être détectées du fait de l'insuffisance du plateau technique.

L'hypercalcémie était retrouvée chez 50% contre 69% dans l'étude de N'diaye et 40% dans celle de Ouenniche **[10 ; 33]**.

L'hypercalcémie est fréquente au cours du MM et due à l'hyper résorption ostéoclastique.

Sur dix patients, sept (70%) ont bénéficié d'un traitement par melphalan-prednisone, avec un cas de rémission complète et 2 cas de rémission partielle. Nos résultats avoisinent ceux de Dembélé AK (60% d'utilisation du protocole Alexanian avec deux cas de rémission complète) **[11]**.

A noter que le diagnostic était post mortem dans 2 cas sur la base des résultats d'analyses (radiographie standard, myélogramme et ou EPS).

Nous avons noté quatre décès avec un délai médian de survie de moins d'un mois. Nos résultats paraissent légèrement supérieurs à ceux de Bouatay A [30] qui a rapporté cinq cas avec une médiane de survie de deux mois.

Les décès répertoriés dans notre série relevaient essentiellement de deux causes :

-les complications infectieuses (2 cas), elles sont reconnues pourvoyeuses de mortalité au cours du MM [12].

-l'embolie pulmonaire (1cas) peu rapportée.

La goutte et l'HTA étaient les affections les plus associées au MM (respectivement 60% et 20% des patients). Cela pourrait s'expliquer par l'atteinte constante de la fonction rénale dans notre étude.

Après un suivi moyen de huit mois deux patients ont été perdus de vue.

Cela montre la difficulté du suivi à moyen et long terme d'une maladie chronique dans les pays de bas niveau socio-économique. Le coût moyen de la prise en charge du MM dans notre étude (bilan, achat de médicaments, hospitalisation) est estimé à cent soixante dix mille francs CFA au moment du diagnostic pour un délai moyen d'hospitalisation de quatre semaines. Le coût moyen d'une cure mensuelle est estimé à quarante mille francs CFA.

La pénible accessibilité : économique et géographique pourraient être responsables en partie, de l'inobservance du traitement et des perdus de vue.

## **V. CONCLUSION ET RECOMMANDATIONS :**

### **V-1 CONCLUSION**

Le MM n'est pas une affection rare dans le Service de Rhumatologie au CHU du Point G (2cas /an).

Il affecte le plus souvent les sujets de plus de 40 ans (l'âge moyen 57.8 ans) avec une prédominance masculine (sex ratio : 1,5); révélé constamment par des douleurs osseuses (100%).

Il reste une maladie incurable, cependant un diagnostic précoce assorti d'une prise en charge adaptée permettra une meilleure qualité de vie des patients.

## **V-2 RECOMMANDATIONS**

### ➤ **Aux autorités sanitaires**

- ❖ Améliorer le plateau technique des laboratoires par la vulgarisation des tests immunologiques dans les structures hospitalières;
- ❖ Renforcer les capacités en ressources humaines dans le domaine de la Rhumatologie par la formation des spécialistes;
- ❖ Réduire le coût des examens paracliniques;
- ❖ Sensibiliser les médecins non spécialistes à travers un programme de dépistage du MM.

### ➤ **Au personnel hospitalier**

- ❖ Rechercher systématiquement un MM devant toute symptomatologie osseuse non traumatique du sujet âgé (EPS et myélogramme);
- ❖ Renforcer le staff pluridisciplinaire entre les professionnels impliqués dans le diagnostic et la prise en charge du MM.

### ➤ **Aux patients**

- ❖ Consulter devant toute douleur rachidienne persistante surtout du sujet âgé ;
- ❖ Éviter l'automédication et la tradithérapie.

## **REFERENCES**

**1. Manier S, Leleu X.**

Myélome Multiple : diagnostic clinique et perspective de traitement.  
Recommandations de l'International Myeloma Working Group (IMWG).  
IBS 2011; 26(3):125-36.

**2. Terriou L, Leleu X, Yakoub-Agha I.**

Treatment of multiple myeloma.  
Bull Cancer 2006; 93 (1): 101-6.

**3. American Cancer Society. Cancer facts & figures 2005.**

[http downloads/STT/CAFF2005f4PWSecured.pdf](http://downloads.STT/CAFF2005f4PWSecured.pdf).  
Consulté le 29 Mars 2013.

**4. Bruno R.**

Prise en charge du myélome multiple ;  
Rev Prat 2012 ; 261 (890): 779-86.

**5. Bataille R, Harousseau JL.**

Multiple myeloma.  
N Engl J Med 1997; **336**: 1657-64.

**6. Ludwig H, Bolejack V, Crowley J.**

Survival and years of life lost in different age cohorts of patients with  
multiple myeloma.  
J Clin Oncol 2010; 28:1599-605.

**7. Rezgui A, Toumi S, Ben Fredj F, Ajroud K, Kchaou M, Laouani Kechrid C.**

Le myélome multiple : étude descriptive mono centrique tunisienne.  
Rev Rhum 2009 ; 76 :1212-1250.

**8. Koffi KG, Sanogo I, Trazo D, Toure A H, Tolo A, N'Guessan K, Danho NC, Kouakou N, Sangare A.**

Caractéristiques du myélome multiple du noir africain. Expérience de la Cote d'Ivoire Analyse rétrospective de 50 dossiers.

Méd Afr Noire 2000 ; 47 (10) :430-35.

**9. Mme. El Mezour Imane.**

MYELOME MULTIPLE (A propos de 58 cas).

Thèse N° 060/10 UNIVERSITE SIDI MOHAMMED BEN ABDELLAH FES -Maroc.

**10. Ndiaye FSD, Pouye A, Fall S, Diallo S, Ndongo S, El Kacimi S, Diop TM.**

Présentation clinique du myélome multiple à Dakar (Sénégal): à propos de 71 observations.

Jour Afric du Cancer 2011 ; 3(1) :8-11.

**11. Dembélé AK, Bathily M, Touré BA, Diallo YL, Ly M, Koné AA, Badiaga Y, Sidibé M, Samaké CO, Baby M, Dembelé M, Traoré HA, Diallo DA.**

Myélome multiple au Centre Hospitalier Universitaire du Point G: Que savons-nous ?

VI<sup>ème</sup> Congrès de la Société Africaine Francophone d'hématologie et I<sup>er</sup> congrès de la Société Malienne d'hématologie et d'oncologie.

Bamako, Mali 23- 25 novembre 2011.

**12. Facon T, Yakoub-Agha I, Leleu X.**

Myélome multiple.

EMC : Hematologie 2003 ; 13-014-E-10.

**13. Audrey Baur Chaubert, Françoise Delacrétaz, Pierre-Michel Schmidt.**

Myélome multiple.

Schweiz Med Forum 2005; 5:309–16.

**14. Pr Christian Berthou.**

Myélome multiple.

<http://fr.scribd.com/doc/77685644/myelome>.

Consulté le 04 Juin 2013.

**15. Plasmocytes : morphologie, synthèse des immunoglobulines.**

<http://hematocell.univ-angers.fr/>.

Consulté le 12 Mai 2013.

**16. Lise Morlon Monne.**

Intérêt de l'immunophénotypage plasmocytaire dans le myélome multiple.

Thèse Phar 2010 ; N°3400 ; UNIVERSITE HENRI POINCARE- NANCY 1.

**17. Binet C, Domenech J, Herault O.**

Cellules souches hématopoïétiques : propriétés, description des différents types, schéma de l'hématopoïèse.

<http://fmc.med.univtours.fr/Pages/Hemato/diaporamas.html>

Consulté le 1er septembre 2012.

**18. Brian G.M. Durie, MD.**

Myélome Multiple.

International Myeloma Foundation .Édition 2011/2012.p6-16

**19. Philippe Casassus.**

Myélome Physiopathologie, diagnostic, évolution.

Rev Prat 1998 ; 4 : 2039-44.

**20. Chaïbi P, Merlin L, Martin Y, Piette F.**

Myélome et dysglobulinémie monoclonale.

Rev Gér 2000 ; 25 (4) :255-56.

**21. Podar K, Tai YT, Davies FE, Lentzsch S, Sattler M, Hideshima T.**

Vascular endothelial growth factor triggers signaling cascades mediating multiple myeloma cell growth and migration.

Blood 2001; 98: 428-35.

**22. Avet-Loiseau H, Li JY, Godon C, Morineau N, Daviet A, Harousseau J L, Facon T, and Bataille R.**

Deletion is not a frequent event in multiple myeloma.

Br J Haematol 1999; 106: 717-19.

**23. Fonseca R, Barlogie B, Bataille R, Bastard C, Bergsagel PL, Chesi M, Davies F E, Drach J, Greipp P R, Kirsch I.R, Kuehl W.M, Hernandez J.M, Minvielle S, Pilarski L .M, Shaughnessy J. D, Jr., Stewart A. K, and Avet-Loiseau H.**

Genetics and cytogenetics of multiple myeloma: a workshop report.

Cancer Res 2004; 64:1546-58.

**24. Smadja NV, Leroux D, Soulier J, Dumont S, Arnould C, Taviaux S, Taillemite JL, and Bastard C.**

Further cytogenetic characterization of multiple myeloma confirms that 14q32 translocations are a very rare event in hyperdiploid cases.

Genes Chromosomes Cancer 2003; 38:234-39.

**25. Laurent Garderet.**

Traitement du myélome 5<sup>eme</sup>Journée Patients et famille.

Hôpital Saint Antoine, Département d'Hématologie, Université Pierre et Marie Curie, Paris IV.

Avril 2011.

**26. Nicola Giuliani.**

Données actuelles sur la physiopathologie des lésions osseuses du myélome.

Mise au point Hématologie 2008 ; 14 (3) : 218-27.

**27. Maud Janvier.**

Monoclonal gammopathy. New tools and new drugs for diagnosis and treatment in myeloma.

Rev Rhum 2008 ; 75 :358-61.

**28. COFER**

Abrégés connaissances et pratique en Rhumatologie

Myélome multiple 2010 ; 3:222-33.

**29. Pawlotsky Y.**

Manifestations osseuses des hémopathies malignes.

Rhumatologie Pathologie osseuse et articulaire : Paris, édit 2000; 318, 322,323, 325.

**30. Bouatay A, Hizem S, Ben Youssef Y, Sayari F, Braham N, Khélif A, Kortas M.**

Multiple myeloma: Clinical aspect, biological diagnosis and prognosis.

IBS 2013; 28(1):30-35.

**31. Binet C.**

Myélome

<http://fmc.med.univtours.fr/Page/hemato/cours/myelome.html>.

Consulté le 13 Mars 2013.

**32. Kyle RA, Rajkumar SV.**

Epidemiology of the plasma-cell disorders.

Best Pract Resh Clin Haematol 2007; 20(4):637-64.

**33. Ouenniche K ; Metoui L ; Gharsallah I ; Faïda A ; Msaddek F; Battikh R; Louziz B; Othmani S.**

Le myélome multiple : étude rétrospective à propos de 37 cas.

Vingt-troisième congrès français de rhumatologie -2010 ; Me.105.

## **FICHE SIGNALETIQUE**

**Nom** : DIAWARA

**Prénom** : Constance dite Manian

**Titre de la thèse** : Myélome multiple: Profil épidémiologique et clinique dans le Service de Rhumatologie au CHU du Point-G.

**Secteur d'intérêt** : Rhumatologie

**Pays** : Mali

**Ville de soutenance** : Bamako

**Année universitaire** : 2013 - 2014

**Lieu de dépôt** : Bibliothèque de la FMOS

**RÉSUMÉ:** Il s'agissait d'une étude rétrospective portant sur 10 cas de MM colligés sur une période de 5 ans (2007-2012) dans le Service de Rhumatologie au CHU du Point G.

Les hommes prédominaient avec un sex-ratio de 1,5.

L'âge moyen était de 57,8 ans.

Les cultivateurs ont été les plus nombreux (40%). La symptomatologie inaugurale était dominée par des douleurs osseuses (100%).

L'ostéolyse était diffuse chez tous les patients.

L'insuffisance rénale (100%, avec clairance de la créatinine < 80ml/min), l'anémie arégénérative (90%), l'hyperuricémie (60%) et l'hypercalcémie (50%) ont été les principales anomalies biologiques.

La plasmocytose médullaire était supérieure ou égale à 10% dans 6 cas.

Le MM était de type IgG Kappa dans 90% des cas.

Le protocole Alexanian a été utilisé chez 7 patients.

Une rémission complète et deux partielles ont été recensées. Quatre décès ont été enregistrés.

**MOTS-CLÉS** : Myélome multiple-Service de Rhumatologie-Mali.

**SUMMARY:** This was a retrospective study of 10 cases of MM diagnosed over a period of 5 years (2007-2012) in the Department of Rheumatology at the University Hospital of Point G.

Men predominated with a sex ratio of 1.5.

The average age was 57.8 years.

Farmers were the most numerous (40%).

The inaugural symptomatology was dominated by bone pain (100 %).

Osteolysis was diffuse in all patients.

Renal failure (100%, with creatinine clearance < 80ml/min), aplastic anemia (90%), hyperuricemia (60%) and hypercalcemia (50%) were the main laboratory abnormalities.

Medullary plasma cells was greater than 10 % in 6 cases.

MM was IgG Kappa in 90 % of cases.

Alexanian the protocol was used in 7 patients.

The response to treatment was marked by a complete remission, and two partial. Four deaths were recorded.

**KEYWORDS:** Multiple Myeloma, Department of Rheumatology, Mali.

**Tableau récapitulatif des dix (10) cas de MM**

P	Age (an)	Sexe	Profession	Électrophorèse de protéines sanguines	IEP sang et urines	Infiltration Plasmocytaire	CDD Douleurs osseuses	Principales complications					Stade Salmon et Durie	Protocole	Nombre de cure	Maladie associée	Evolu-tion
								Insuffisanc e rénale	Infection	Compression médullaire et radiculaire	Tassement Vertébral	Fracture des os longs					
P1	73	M	Commerçant	Pic monoclonal gamma	IgG kappa	4%	+	+	+	-	-	-	III A	MP	14	HTA Diabète Goutte	RP
P2	52	M	Cultivateur	Bloc beta gamma	IgG kappa	44%	+	+	+	+ (T10-T12)	+ (T10-T12)	-	III A	MP	18	-	RC
P3	42	F	Ménagère	Pic monoclonal gamma	IgG kappa	8%	+	+	+	-	-	-	III A	MP	12	LED, HTA	Progres-sion
P4	33	F	Standardiste	Pic monoclonal gamma	IgG kappa	72%	+	+	+	+ (L4-L5)	+ (L4 - L5)	-	III A	VAD	1	-	-
P5	64	M	Chauffeur	Pic monoclonal gamma	IgG kappa	frottis pauvre	+	+	+	-	+ (T12 - L2)	-	III B	MP	12	Goutte	RP puis Perdu de vue
P6	74	F	Ménagère	Pic monoclonal gamma	IgG kappa	12%	+	+	+	-	-	+ (Humérus)	III A	MP	1	Goutte	Décès
P7	52	M	Cultivateur	Pic monoclonal gamma	IgG	92%	+	+	+	-	+ (T10-T12)	-	III A	-	0	Goutte	Décès
P8	67	M	Cultivateur	Pic monoclonal gamma	IgG kappa	frottis pauvre	+	+	+	-	+ (L4 - L5)	-	III A	MP	1	Goutte	Décès
P9	65	M	Cultivateur	Pic monoclonal gamma	IgG kappa	30%	+	+	-	-	+ (L1- L2)	-	III B	MP	4	-	Perdu de vue
P10	56	F	Ménagère	Non préciser	Non préciser	44%	+	+	+	+ (T10-T12)	+ (T10-T12)	-	III A	-	0	Goutte	Décès

**P=Patient ; M=Masculin ; F=Féminin ; CDD =Circonstance de découverte ; LED=Lupus Erythémateux Disséminé.**

### Annexe 1 : Classification de Durie et Salmon [26]

<b>Stade I</b>	<p>Faible masse tumorale</p> <p>Tous les critères suivants sont présents :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hb &gt; 10 g/100 ml</li> <li>• Ca &lt; 120 g/l (3 mmol/l)</li> <li>• Absence de lésion osseuse ou 1 plasmocytome isolé</li> <li>• Taux IgG &lt; 50 g/l IgA &lt; 30 g/l</li> <li>• Protéinurie de BJ &lt;4 g/24h</li> </ul>
<b>Stade II</b>	<p>Masse tumorale intermédiaire</p> <p>Ne répond pas à la définition de I et III</p>
<b>Stade III</b>	<p>Forte masse tumorale</p> <p>Présence d'au moins 1 des critères suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hb &lt; 8,5 g/100 ml</li> <li>• Ca &gt; 120 ml/l (3 mmol/l)</li> <li>• Lésions osseuses multiples</li> <li>• Taux IgG &gt; 70 g/l IgA &gt; 50 g/l</li> <li>• Protéinurie de BJ &gt;12 g/24 h</li> </ul>
<b>A</b>	Créatinine < 20 mg/l ou 180µmol/l
<b>B</b>	Créatinine ≥ 20 mg/l ou 180µmol/l

**Annexe2** : Définition des stades de l'International Staging System (ISS) et impact sur la survie [4]

Stade	Critères	Survie médiane
I	$\beta 2m < 3,5 \text{ mg/L}$ et albumine $\geq 35 \text{ g/L}$	62 mois
II	Ni stade I, ni stade III	44 mois
III	$\beta 2m \geq 5,5 \text{ mg/L}$	29 mois

**Annexe 3 : Critères de l'IMWG relatifs à la réponse au traitement du MM [1]**

- **Réponse complète**

- immunofixation sérique et urinaire négative
- disparition des plasmocytomes des tissus mous
- plasmocytose médullaire < 5%
- en cas de maladie uniquement mesurable par le taux de sFLC :  
ratio  $\kappa / \lambda$  normal (0,26—1,65) en complément des autres critères.

- **Réponse complète stringente**

- réponse complète
- et ratio  $\kappa / \lambda$  normal
- absence de cellules clonales dans la moelle osseuse en immunofluorescence (par cytométrie en flux)

- **Très bonne réponse partielle**

- protéine monoclonale détectable dans le sang et dans les urines en immunofixation mais pas à l'électrophorèse
- ou réduction d'au moins 90 % de la protéine monoclonale sérique et protéine monoclonale urinaire < 100 mg/24 h
- en cas de maladie uniquement mesurable par le taux sérique de sFLC :  
réduction de plus de 90 % de la différence entre la chaîne légère libre clonale et la chaîne légère libre non clonale (dCLL)

- **Réponse partielle**

- réduction d'au moins 50 % de la protéine monoclonale sérique et protéine urinaire réduite d'au moins 90 % ou < 200 mg/24 h
- si la protéine n'est pas mesurable dans le sang ou dans les urines : réduction d'au moins 50 % de la différence entre le taux de la CLL monoclonale et celui de la CLL non monoclonale (dCLL)
- si la protéine monoclonale n'est pas mesurable dans le sang ou dans les urines et si les CLL ne sont pas non plus mesurables : diminution d'au moins 50 % de la plasmocytose médullaire (à condition d'un pourcentage initial de plasmocytes=30 %)

- **Maladie stable**

- absence des critères de réponse partielle et de maladie progressive.

- **Maladie progressive**

- augmentation de 25 % par rapport à la valeur la plus basse d'un ou de plusieurs des marqueurs suivants :
  - composant monoclonal sérique (en valeur absolue, l'augmentation doit être d'au moins 5 g/L)
  - composant monoclonal urinaire (en valeur absolue, l'augmentation doit être d'au moins 200 mg par 24 h)
- chez les patients dont la protéine monoclonale n'est pas mesurable dans le sang ou dans les urines (et uniquement chez ces patients) :
  - différence entre la concentration de la chaîne légère libre sérique monoclonale et de la chaîne légère libre (CLL) sérique non monoclonale (en valeur absolue, l'augmentation doit être supérieure à 100 mg/L) ;
  - plasmocytose médullaire (en valeur absolue, le pourcentage doit être d'au moins 10 %)
  - apparition de lésions osseuses ou de plasmocytomes des tissus mous ou augmentation de taille des lésions osseuses ou des plasmocytomes existants
  - apparition d'une hypercalcémie (calcémie sérique corrigée > 115 mg/L) liée au myélome.

- **Rechute**

Nouvelle progression chez un patient qui était sans traitement depuis plus de 60 jours.

- **Réfractaire primaire**

Patient n'ayant jamais obtenu de réponse, même minime, au cours d'un traitement

- **Rechute réfractaire**

Patient ayant obtenu une réponse au moins minime et qui présente une progression secondaire sous traitement.

**Annexe4 : FICHE D'ENQUÊTE N° /\_\_/\_/\_\_/**

**I. Données socio-démographiques**

a. Nom et prénom (s)

/\_\_/\_/\_\_\_//\_\_/\_/\_\_\_//\_\_/\_/\_\_\_//\_\_/\_/\_\_\_//\_\_/\_/\_\_\_//\_\_/\_/\_\_\_//

b. Sexe /\_\_/ 1 = masculin, 2 = féminin

c. Age (en année) /\_\_/\_/

d. Profession /\_\_/ 1 = fonctionnaire, 2 = cultivateur, 3 = ménagère,  
4 = éleveur, 5 = commerçant, 6 = autres (à préciser), 7 = non précisé

e. Résidence /\_\_/, 1 = Bamako, 2 = Kayes, 3 = Koulikoro, 4 = Sikasso,  
5 = Ségou, 6 = Mopti, 7 = Tombouctou, 8 = Gao, 9 = Kidal, 10 = autres,  
11 = non précisée

**II. Histoire de la maladie**

a. Motif de consultation ou d'hospitalisation /\_\_/

1=douleur osseuse ou ostéolyse, 2=complications neurologiques,  
3 = AEG, 4 = anémie, 5=autres (à préciser)

b. Date d'hospitalisation /\_\_/\_/\_\_\_/\_\_\_/\_\_\_/\_\_\_/

c. Délai d'apparition des symptômes (en semaines) /\_\_/,

1 = < 1 semaine, 2 = 2 à 4 semaines, 3 = 5 à 12 semaines,  
4 = 13 à 24 semaines, 5 = > 24 semaines, 6 = non précisé

d. Circonstance de survenue /\_\_/,

1= brutale, 2=progressive, 3= après un effort, 4=après un traumatisme,  
5=en apparence spontanée, 6=non précisée

e. Horaire /\_\_/ 1= mécanique, 2= inflammatoire, 3= mixte

f. Signes d'accompagnements/\_\_/ 1=fièvre, 2=céphalées,

3=vertige, 4=troubles mictionnels, 5=toux, 6=troubles visuels,  
7= nausées, 8= autres(à préciser)

**III. Antécédents :**

-ATCD personnels :

· Médicaux :

HTA  Diabète  Exposition à des produits toxiques type :

Goutte  Drépanocytose  Notion de traumatisme

Polyarthrite rhumatoïde  VIH/Sida

Notion d'infection à répétition( préciser le siège):.....

· Chirurgicaux :

traumatologique  odontologique  autres (à préciser) :

-ATCD familiaux :

-Habitudes alimentaires: Thé  Tabac  Alcool , autres (à préciser) :

#### IV. Données physiques initiales

- a. Poids (kg) /\_\_/\_\_/\_\_, Taille (cm) /\_\_/\_\_/\_\_,  
Surface corporelle (m<sup>2</sup>) /\_\_/,
- b. Température (° C) /\_\_/\_\_/,
- c. Syndrome tumoral /\_\_/, 1 = adénopathie, 2 = splénomégalie,  
3 = hépatomégalie, 4 = autres (à préciser)
- d. Syndrome osseux/\_\_/, 1=douleurs osseuses, 2= fractures pathologiques,  
3=tuméfactions osseuses
- e. Syndrome hématologique/\_\_/, 1= syndrome anémique,  
2= syndrome hémorragique
- f. Syndrome infectieux/\_\_/, 1= urinaire, 2= pulmonaire, 3=articulaire,  
4=autres (à préciser)
- g. Signes neurologiques/\_\_/, 1=Compression tronculaire (sciatique, cruralgie),  
2=compression médullaire, 3=neuropathies périphériques

#### V. Données para cliniques initiales au diagnostic

a. Hémogramme

Dates			
GR (mm <sup>3</sup> )		GB (mm <sup>3</sup> )	
Hb (g/dl)		PNN (mm <sup>3</sup> )	
Ht (%)		PNE (mm <sup>3</sup> )	
VGM (fl)		PNB (mm <sup>3</sup> )	
TCMH (pg/cell)		L (mm <sup>3</sup> )	
CCMH (%)		M (mm <sup>3</sup> )	
Réticulocytes (mm <sup>3</sup> )			
Plaquettes (mm <sup>3</sup> )			
Autres			

- b. VS (1<sup>ère</sup> heure mm) /\_\_/, 1 = normale, 2 = accélérée
- c. bêta2-microglobuline (mg /dl) /\_\_/, 1= basse, 2 = normale, 3 = élevée
- d. calcémie corrigée (mmol/l) /\_\_ /, 1=basse, 2=normale, 3=élevée
- e. clairance de la créatinine /\_\_ /, 1= normale, 2 = insuffisance rénale légère, 3 = insuffisance rénale modérée, 4= insuffisance rénale sévère
- f. protéinurie de 24h/\_\_ /\_\_/, Urée /\_\_ /\_\_/
- g. ionogramme sanguin et urinaire
- h. ASAT/\_\_ /\_\_/, ALAT/\_\_ /, Gamma GT/\_\_ /\_\_/, glycémie (g/dl)/\_\_ /\_\_/
- i. CRP (mg/l) /\_\_ /, 1= ≤10; 2= entre 10 et 100; 3= ≥100
- j. uricémie (micromole/l)/\_\_ /\_\_ /\_\_/
- k. ECBU
- l. électrophorèse des protides sanguins
  - protides totaux
  - albumine
  - alpha1
  - alpha2
  - bêta1
  - beta2
  - gamma
  - pic/\_\_ /, 1=monoclonal,  
2=polyclonal,  
3=hypogammaglobulinémie
- m. immunoglobuline monoclonale /\_\_ /, 1= G, 2 = A, 3= M
- n. présence de BJ /\_\_ /, 1 = kappa, 2 = lambda
- o. myélogramme /\_\_/, 1 = plasmocytes < 10% ; 2 = entre 10 et 30% ; 3 = plasmocytes > 30%
- p. radiographie standard /\_\_ / 1 = normale, 2 = géodes à l'emporte pièce, 3 = ostéocondensation, 4 = déminéralisation osseuse, 5=compression médullaire, 6=tassements vertébraux, 7=fractures pathologiques, 8=autres (à préciser):
- q. myélo-TDM du rachis/\_\_ /, 1= non ; 2= oui, préciser la (ou les) lésion(s):
- r. IRM médullaire/\_\_ /, 1= non ; 2= oui, préciser la (ou les) lésion(s):

s. scintigraphie osseuse /\_\_ /, 1=non ; 2= oui, préciser la (ou les) lésion(s):

**VI. Classification SALMON et DURIE** /\_\_ /, 1= Stade I, 2=Stade II, 3=Stade III

### **VII. Données thérapeutiques**

**Chimiothérapie** /\_\_ / 1 = fait, 2 = non fait

- a. si non fait écrire la raison.....
- b. si fait protocole reçu /\_\_ / 1 = Alexanian, 2 = VAD, 3 = VMCP, 4 = Autogreffe 5 : Autres à préciser
- c. nombre de cures administrées /\_\_ /\_\_ /
- d. tolérance au traitement /\_\_ /, 1= bonne, 2= mauvaise

**Traitement des complications** /\_\_ /, 1= EPO, 2= radiothérapie,

3= plasmaphérèse, 4= hémodialyse, 5=antibiothérapie, 6= chirurgie

**Bisphosphonates reçus** /\_\_ /, 1 = oui, 2 = non

### **VIII. Evolution**

#### **a. Après 6 cures :**

-Clinique /\_\_ /, 1=disparition de l'anémie, 2= douleurs osseuses,

3=anorexie, 4=stabilité poids, 5=autres

-Biologique: électrophorèse des protides sanguins =

protéinurie de 24H /\_\_ /\_\_ /, calcémie corrigée (mmol/l) /\_\_ /\_\_ /,

clairance de la créatinine /\_\_ /\_\_ /\_\_ /, hémogramme=

-Radiologique:

-Thérapeutique /\_\_ /, 1 = rémission complète,

2 = rémission partielle, 3 = échec

#### **b. Après 12 cures:**

-Clinique /\_\_ /, 1=disparition de l'anémie, 2= douleurs osseuses,

3=anorexie, 4=stabilité poids

-Biologique: électrophorèse des protides sanguins =

protéinurie de 24H /\_\_ /\_\_ /, calcémie corrigée (mmol/l) /\_\_ /\_\_ /,

clairance de la créatinine /\_\_ /\_\_ /\_\_ /, hémogramme=

-Radiologique:

-Réponse thérapeutique /\_\_ /, 1 = rémission complète,

2 = rémission partielle, 3 = échec

**c. Evolution au long cours :** /\_\_/, 1 = toujours suivis, 2 = perdu de vue,  
3 = décédé

1) Si décès date /\_\_/\_/\_\_, et raison.....

2) date de la dernière consultation: /\_\_/\_/\_\_, /\_\_/\_/\_\_/

**IX. Maladies associées :** /\_\_/, 1=HTA ; 2=Diabète ; 3=Goutte ; 4=LED ;  
5=autres à préciser

## **SERMENT D'HIPPOCRATE**

En présence des Maîtres de cette faculté et de mes chers Condisciples, devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure au nom de l'Être Suprême, d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.

Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au dessus de mon travail, je ne participerai à aucun partage clandestin d'honoraires.

Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verrons pas ce qui se passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs, ni à favoriser le crime.

Je ne permettrai pas que des considérations de religion, de nation, de race, de parti ou de classe sociale viennent s'interposer entre mon devoir et mon patient.

Je garderai le respect absolu de la vie humaine dès la conception.

Même sous la menace, je n'admettrai pas de faire usage de mes connaissances médicales contre les lois de l'humanité.

Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leur père.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.

**Je le jure !**