



**ROYAUME DU MAROC**  
**UNIVERSITE SIDIMOHAMMED BEN ABDELLAH**  
**FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE DE FES**



**Profil clinique et paraclinique du myélome  
multiple en médecine interne.**

**Etude descriptive et analytique à propos  
de 139 cas.**

**MEMOIRE PRESENTE PAR :**

**Docteur CHERQUI NOURA**

**Née le 20 juin 1978**

**POUR L'OBTENTION DU DIPLOME DE SPECIALITE EN MEDECINE**

**OPTION : MEDECINE INTERNE**

**Sous la direction de**

**Professeur BONO WAFAA**

**Mai 2014**

# **REMERCIEMENTS**

Je remercie Dieu de m'avoir donné la force pour mener à terme ce Mémoire.

**Notre Professeur BONO WAFAA,**

Avec toute ma reconnaissance, je vous prie d'agréer, chère maître, l'expression de mon immense gratitude pour le temps, l'attention, l'intérêt que vous avez bien voulu m'accorder.

J'ai toujours admiré en vous votre grande modestie et votre savoir qui n'ont d'égale que votre haute compétence.

Votre simplicité, votre expertise, et vos qualités humaines font que vous serez toujours un exemple pour moi.

C'est avec un incommensurable respect que je vous remercie pour votre bienveillance, votre indulgence et votre générosité.

## **Notre Professeur RABHI SAMIRA,**

**Votre compétence, votre dynamisme, votre modestie, votre rigueur, et vos qualités humaines et professionnelles ont suscité en nous une grande admiration et un profond respect, ils demeurent à nos yeux exemplaires.**

**Nous voudrions être dignes de la confiance que vous nous avez accordée et vous prions, cher Maître, de trouver le témoignage de notre sincère reconnaissance et profonde gratitude.**

## **Notre Professeur BERRADY RHIZLANE,**

**Votre simplicité exemplaire et votre culture scientifique sont pour nous une source d'admiration et de profond respect.**

**Veillez trouver ici le témoignage de notre gratitude et notre reconnaissance.**

**Aussi, mes remerciements s'adressent particulièrement à :**

- **Monsieur le Professeur BELAHSEN Chef de service de neurologie.**
- **Monsieur le professeur KHATOUF chef de service de réanimation A1.**
- **Monsieur le professeur AKOUDAD chef de service de cardiologie.**
- **Madame SKALLI MALIKA chef de service d'immunologie de CHU Ibn Sina de Rabat.**

**Et l'ensemble de mes collègues et cadres de santé du service de Médecine Interne et des différents services du CHU Hassan II, pour m'avoir si bien accueilli et soutenu.**

# **DEDICACES**

**Je dédie ce travail à mes chers parents, à mes frères et sœurs, à mon cher mari et à mes chers enfants, berceau de ma culture. Sans eux je ne serai pas ce que je suis aujourd'hui.**

**Aux membres de ma famille élargie qui m'ont appuyé chacun à sa manière.**

**A tous ceux qui ont apporté leur contribution, de loin ou de près, à ce mémoire.**

**A tous ceux que j'ai omis de citer.**

**A moi.**

# SOMMAIRE

I – Introduction.....	08
II - But de travail.....	11
III - Matériels et méthodes.....	11
IV - Résultats descriptifs.....	22
1. Données sociodémographiques.....	22
2. Les antécédents de nos patients.....	23
3. Les manifestations cliniques .....	23
4. Données paracliniques.....	25
5. Traitement .....	39
6. Réponse thérapeutique et évolution.....	40
V - Résultats analytiques et comparatifs.....	42
1. Comparaison des paramètres cliniques.....	43
2. Comparaison des paramètres paracliniques.....	44
3. Facteurs de mauvais pronostic.....	46
VI - Discussion .....	47
VII – conclusion.....	61
VIII– Résumé.....	62
IX- Références bibliographiques.....	65

## Liste des abréviations

ATCD : antécédent

CHU : Centre Hospitalier Universitaire

CRP : protéine C réactive

DL : douleur

EPP : électrophorèse des protéines

EPO : érythropoïétine

HG : Hémoglobine

HTA : hypertension artérielle

IgA : Immunoglobuline A

IgD : Immunoglobuline D

IgM : Immunoglobuline M

IgG : Immunoglobuline G

IMWG : international Myeloma Working Group

ISS : International Staging System

IRM : imagerie par résonance magnétique.

MM : myélome multiple

MGUS : gammopathiemonoclonalede signification indéterminée

MD : Méphalandexaméthasone

MP : Méphalanprednisone

PS : ponction sternale

RC : rémission complète

RP : rémission partielle

SWOG : SouthwestOncology Groupe

SD : syndrome

Sx : signes

TDM : tomодensitométrie

VAD : vincristine, adriamycine, dexaméthasone

Vs : vitesse de sédimentation

## I – Introduction :

Le myélome multiple est une hémopathie maligne caractérisée par une prolifération plasmocytaire monoclonale envahissant la moelle osseuse. C'est la 2<sup>ème</sup> hémopathie maligne après les lymphomes.

D'une façon générale, l'incidence augmente rapidement avec l'âge, et les hommes sont plus souvent atteints que les femmes. La médiane d'âge est de 72 ans, mais se réduit à 65 ans dans les séries hospitalières [1, 4].

La survenue chez des adolescents et de jeunes adultes reste exceptionnelle.

Le seul facteur de risque clairement identifié est l'exposition aux radiations ionisantes. Les professions agricoles et les expositions correspondantes ont été aussi incriminées. Il existe des cas familiaux, faisant discuter des facteurs génétiques, et des cas chez des époux, plaidant pour l'importance de facteurs environnementaux [2, 3].

Les principales manifestations du myélome résultent de l'accumulation de plasmocytes malins au niveau de la moelle osseuse, pouvant entraîner :

- la production et la sécrétion d'une protéine monoclonale dans le sang et/ou les urines ;
- des lésions de l'os environnant la cavité médullaire ;
- une insuffisance médullaire avec anémie et/ou leucopénie et thrombopénie ;

- une immunodépression avec inhibition de la production des immunoglobulines normales et sensibilité accrue aux infections.

Le diagnostic de MM repose sur la présence d'une plasmocytose médullaire supérieure à 10 %, souvent dystrophique, ce qui différencie le MM de la MGUS ou gammapathie monoclonale de signification indéterminée (moins de 10 % de plasmocytes médullaires par définition). Les critères diagnostiques actuels selon les Recommandations de l'International Myeloma Working Group (IMWG) distinguent MM symptomatique (présence d'au moins un des critères CRAB, décrits ci-dessous) et MM asymptomatique [1]. La distinction est fondamentale car, en l'état actuel des connaissances, seul le MM symptomatique justifie la mise en place d'un traitement spécifique (voir tableau n°1 ci-après).

Les critères CRAB, indépendants de la symptomatologie clinique, définissent les atteintes organiques dues à la maladie [1] :

- C pour hypercalcémie ( $\geq 115$  mg/L ou  $\geq 2,65$  mmol/L) ;
- R pour insuffisance rénale (créatinémie  $> 173$  mmol/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).

Myélome multiple symptomatique	Plasmocytose médullaire $\geq 10\%$ ET présence dans le sérum ou dans les urines d'une protéine monoclonale (sauf dans le cas d'un myélome non sécrétant) ET présence d'une atteinte organique pouvant être attribuée à la prolifération plasmocytaire, particulièrement critères CRAB
Myélome multiple asymptomatique	Prolifération plasmocytaire $\geq 10\%$ ET/OU présence d'une protéine sérique monoclonale (IgG ou IgA) $\geq 30$ g/L ET absence d'atteinte organique pouvant être attribuée à la prolifération plasmocytaire (notamment des critères CRAB)
MGUS	Plasmocytose médullaire $< 10\%$ ET protéine monoclonale $< 30$ g/L ET absence d'atteinte organique pouvant être attribuée à la prolifération plasmocytaire (notamment des critères CRAB)
C : calcémie $> 2,75$ mmol/L	
R : insuffisance rénale par une créatininémie $> 173$ $\mu$ mol/L	
A : anémie par Hb $> 10$ g/100 mL	
B : moelle osseuse ( <i>born</i> ) avec des signes de lésions osseuses lytiques essentiellement.	

**Tableau 1 : Critères diagnostiques selon l'IMWG différenciant le myélome multiple symptomatique, le myélome multiple asymptomatique et la gammopathie monoclonale de signification indéterminée (MGUS)**

## **II – But du travail :**

Le but de cette étude est de déterminer le profil clinique, biologique et radiologique des patients atteints de myélome multiple colligés au service de médecine interne du CHU Hassan II de Fès, de comparer les caractéristiques du myélome du sujet âgé de celui du sujet jeune et de déterminer les facteurs de mauvais pronostic de cette maladie.

## **III – Matériels et méthodes :**

Il s'agit d'une étude rétrospective analytique et descriptive incluant 139 cas de myélome, tout âge confondu, colligés au service de médecine interne de CHU HASSAN II de Fès, étalée sur une période allant de janvier 2006 à décembre 2013.

Le diagnostic du myélomemultiple est retenu selon les critères de SWOG (Tableau n°2) jusqu'à 2010 et de ceux de l'IMWG après cette année.

Le recueil des données est fait à l'aide d'une fiche d'exploitation (page n° 18) comportant toutes les informations sur :

- ✓ Caractères sociodémographiques : âge, sexe, origine urbain ou rural; profession

- ✓ Antécédents : personnels (médicaux, chirurgicaux et toxiques) et familiaux.
- ✓ Signes cliniques au moment du diagnostic: signes généraux, syndrome anémique fonctionnel, douleurs osseuses et/ou fracture pathologique, signes neurologiques et signes cliniques d'insuffisance rénale et d'hypercalcémie.
- ✓ Signes biologiques : anomalies de l'électrophorèse des protéines sériques et urinaires, les cytopénies, l'hypercalcémie, l'insuffisance rénale.
- ✓ Signes radiologique.
- ✓ Le stade de la maladie selon la classification de Salmon et Durie (tableau n° 3)
- ✓ Score pronostic international ou ISS (tableau n° 4)
- ✓ Traitement et réponse thérapeutique évaluée selon les critères de réponse de l'IMWG (tableau n° 5)

Pour cela, nous nous sommes basés dans notre analyse descriptive sur le logiciel statistique SPSS version 20 pour la description des caractéristiques cliniques et paracliniques des patients atteints de myélome.

Pour les variables quantitatives, nous avons calculé les moyennes et les écarts-type, minimum et maximum et le pourcentage pour les variables qualitatives.

Lors de la comparaison des signes cliniques et paracliniques chez deux groupes de patients définis en fonction de l'âge supérieur et inférieur à 65 ans, nous avons utilisé les tests statistiques le test de Fisher et le Khi-2 de Pearson en utilisant le logiciel Epi-info (version 3.3.2).

Enfin, nous avons une analyse univariée pour rechercher les facteurs de mauvais pronostic.

Critères majeurs	Critères mineurs
Plasmocytome sur biopsie tissulaire	Plasmocytose médullaire comprise entre 10 et 30%
Infiltration plasmocytaire monoclonale > 30%	Pic monoclonal (IgG < 35 g/L; IgA < 20 g/L) et/ou protéinurie de Bence Jones < 1 g/24 h)
Présence d'une Ig monoclonale sérique (IgG > 35 g/L; IgA > 20 g/L) et/ou urinaire (chaîne légères libres et urinaires responsables d'une protéinurie de Bence Jones > 1 g/24 h en l'absence d'amylose)	Lésions osseuses lytiques
	Diminution des Ig polyclonales inférieure à 50% des intervalles de référence
Le diagnostic était confirmé si sont associées au moins un critère majeur et un critère mineur ou trois critères mineurs dont au moins a + b	

**Tableau 2 : Critères de diagnostic établis par le Southwest Oncology Groupe (SWOG)**

Stade	Critères
<b>I</b>	<p><b>Myélome de faible masse tumorale</b></p> <p>Présence de tous les critères suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- hémoglobine &gt; 10 g/dl</li> <li>- calcémie &lt; 120 mg/l (3 mmol/l)</li> <li>- os normal ou un seul plasmocytome osseux</li> <li>- faible taux d'immunoglobuline monoclonale</li> </ul> <p style="margin-left: 40px;">IgG sérique &lt; 50 g/l</p> <p style="margin-left: 40px;">IgA sérique &lt; 30 g/l</p> <p style="margin-left: 40px;">protéinurie monoclonale &lt; 4 g/24 h</p>
<b>II</b>	<p><b>Myélome de masse tumorale intermédiaire</b></p> <p>Regroupe les myélomes multiples ne répondant ni aux critères de stade I, ni aux critères de stade III</p>
<b>III</b>	<p><b>Myélome de forte masse tumorale</b></p> <p>Présence de un ou plusieurs des critères suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- hémoglobine &lt; 8,5 g/dl</li> <li>- calcémie &gt; 120 mg/l(3 mmol/l)</li> <li>- fort taux d'immunoglobuline monoclonale</li> </ul> <p style="margin-left: 40px;">IgG sérique &gt; 70 g/l</p> <p style="margin-left: 40px;">IgA sérique &gt; 50 g/l</p> <p style="margin-left: 40px;">protéinurie monoclonale &gt; 12 g 24/h</p> <p><b>Sous-classification selon la fonction rénale</b></p> <p>A Créatinémie &lt; 20 mg l<sup>-1</sup></p> <p>B Créatinémie &gt; 20 mg l<sup>-1</sup></p>

**Tableau 3 : Classification de Salmon et Durie**

	<b>Stade I</b>	<b>Stade II</b>	<b>Stade III</b>
<b>Critères</b>	$\beta_2$ -microglobuline < 3,5 mg/L et Albumine > 3,5 g/dL	$\beta_2$ -microglobuline < 3,5 mg/L et albumine < 3,5 g/dL ou 3,5 mg/L < $\beta_2$ -microglobuline < 5,5 mg/L	$\beta_2$ -microglobuline > 5,5 mg/L
<b>Survie médiane</b> <sup>16</sup>	62 mois	45 mois	29 mois

**Tableau 4 : Score pronostique international selon l'IMWG**

**Tableau 5 : Critères de réponse au traitement de l'IMWG**

Réponse complète - <i>Complete response (CR)</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▶ Immunofixation du sérum et des urines négative</li> <li>▶ et disparition de tout plasmocytome des tissus mous</li> <li>▶ et moins de 5 % d'infiltration plasmocytaire au myélogramme</li> </ul>
Réponse complète stricte - <i>Stringent complete response (sCR)</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▶ Réponse complète comme décrite ci-dessus</li> <li>▶ associée à un ratio de chaînes légères libres (<i>ratio FLC – free light chain</i>) normal</li> <li>▶ et à l'absence de cellule clonale au myélogramme par immunohistochimie ou par immunofluorescence</li> </ul>
Très bonne réponse partielle (TBRP) - <i>Very good partial response (VGPR)</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▶ Immunoglobuline monoclonale détectable dans le sang et les urines en immunofixation mais non détectable par électrophorèse</li> <li>▶ ou réduction de <math>\geq 90</math> % de l'immunoglobuline monoclonale sérique et l'immunoglobuline monoclonale dans les urines <math>&lt; 100</math> mg par 24 h</li> </ul>
Réponse partielle (RP) - <i>Partial response (PR)</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▶ Réduction <math>\geq 50</math> % de l'immunoglobuline monoclonale sérique</li> <li>▶ et réduction <math>\geq 90</math> % de l'immunoglobuline monoclonale dans les urines ou <math>&lt; 200</math> mg par 24 h</li> <li>▶ Si l'immunoglobuline monoclonale n'est pas mesurable, une réduction <math>\geq 50</math> % de la différence entre le niveau des chaînes légères impliquées et non impliquées est nécessaire à la place du critère sur l'immunoglobuline monoclonale.</li> <li>▶ Si l'immunoglobuline monoclonale et le niveau des chaînes légères ne sont pas mesurables, une réduction <math>\geq 50</math> % de l'infiltration plasmocytaire au myélogramme est nécessaire sous réserve que le pourcentage de base était <math>\geq 30</math> %.</li> <li>▶ En plus des critères ci-dessus, une réduction de la taille des plasmocytomes des tissus mous de <math>\geq 50</math> % est nécessaire, si présents avant traitement.</li> </ul>
Maladie stable - <i>Stable disease (SD)</i>	Ne répond pas aux critères des CR, sCR, VGPR, PR ou PD
Maladie en progression - <i>Progressive disease (PD)</i>	<p>Augmentation de 25 % par rapport à la valeur de réponse la plus basse pour au moins un des points suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▶ immunoglobuline monoclonale sérique (l'augmentation absolue doit être <math>\geq 0,5</math> g/100 mL)</li> <li>▶ immunoglobuline monoclonale dans les urines (l'augmentation absolue doit être <math>\geq 200</math> mg par 24 h)</li> <li>▶ pour les patients dont l'immunoglobuline monoclonale n'est pas mesurable dans le sang ou les urines : la différence entre le niveaux des chaînes légères impliquées et non impliquées (l'augmentation absolue doit être <math>&gt; 100</math> mg/L)</li> <li>▶ pourcentage d'infiltration plasmocytaire (le % absolu doit être <math>\geq 10</math> %)</li> </ul> <p>Développement de nouvelles lésions osseuses ou de plasmocytomes des tissus mous ou augmentation de la taille d'une lésion osseuse ou des tissus mous préexistants</p> <p>Développement d'une hypercalcémie (calcémie corrigée <math>&gt; 11,5</math> mg/100 mL) ne pouvant être attribué à une autre cause</p>







**Traitement :**

**Chimiothérapie :1ère ligne :**

- Alexianian                       VAD                                       MPT                                      MDT

**Chimiothérapie 2ème ligne :**

- DCEP                       CDT                                       VDT                                       autres

**Traitement d'entretien**

- Thalidomide     bortézomib     lénalidomide     Autres

**Autres traitements**

- Greffe de moelle                       Greffe des cellules souches
- Trt symptomatique :  bisphosphonates                                       Transfusion
- Hémodialyse                       oui                       non:
- TTT Neurochirurgical                      :     oui                       non
- Radiothérapie     oui                       non
- Abstention thérapeutique                       oui                       non

**Evolution sous traitement :**

- Réponse complète stricte                       Réponse complète
- Très bonne réponse partielle                       Réponse partielle
- Maladie stable
- Maladie progressive :     Rechute
- Réfractaire

**Evolution de long cours :**

- Décédé                       toujours suivi                                       perdu de vue

## IV – Résultats descriptifs :

### 1- Données sociodémographiques :

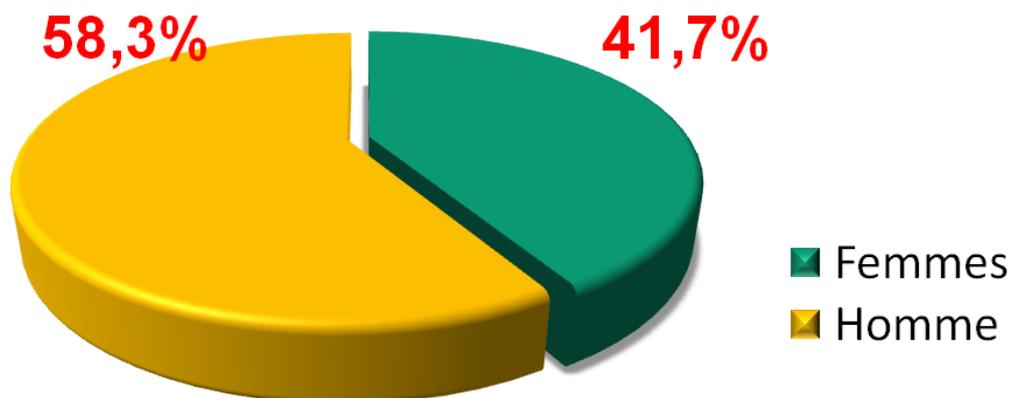
#### a- Age :

Nous avons colligé 139 patients atteints de myélome multiple.

L'âge moyen de nos patients est de 60,68 ans avec des extrêmes allant de 27 à 86 ans (écart type à 11,5).

#### b- Sexe :

Une prédominance masculine de 58,3% a été notée chez nos patients atteints de myélome multiple avec une sex-ratio de 1,5 (notre étude comprend 81 hommes et 58 femmes).

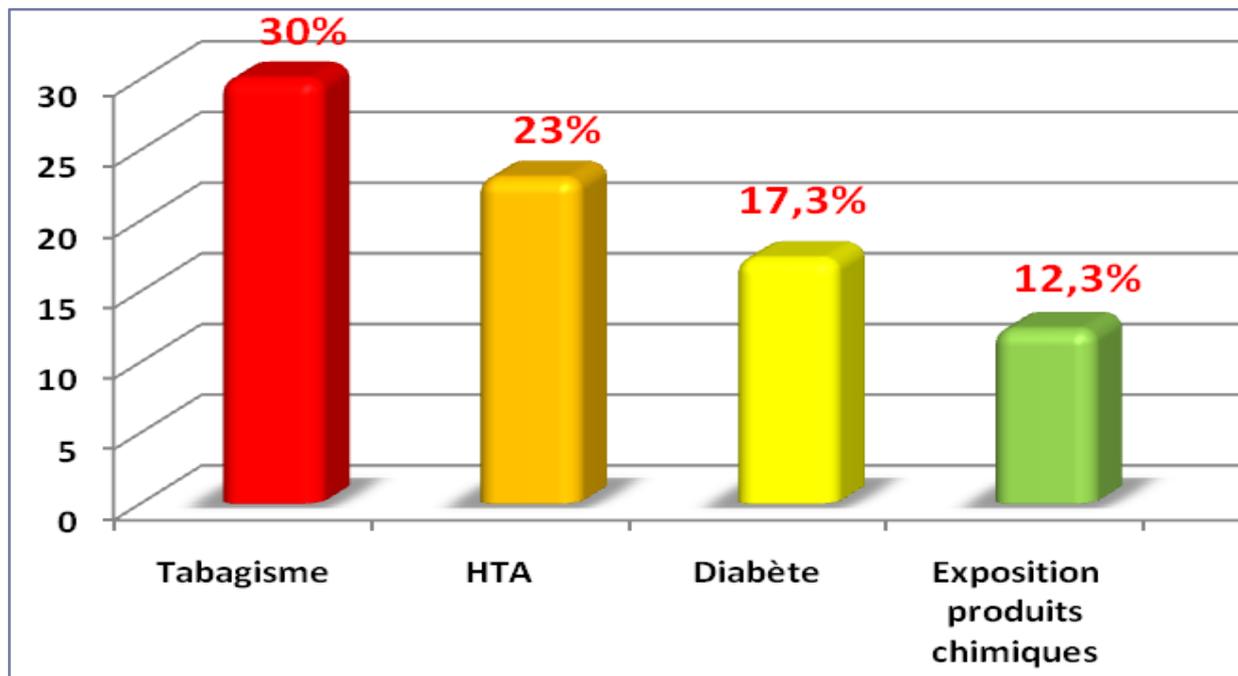


**Figure 1 : Répartition des patients selon le sexe**

## 2- Les antécédents de nos patients :

30% de nos patients sont tabagiques et 12.3% ont été exposés aux produits chimiques, principalement les pesticides.

Le diabète est retrouvé chez 17,3% et l'hypertension artérielle est retrouvée chez 23 %.



**Figure 2: Répartition des antécédents des patients**

## 3- Les manifestations cliniques :

Dans notre étude les principaux motifs de consultation sont dominés par les douleurs osseuses dans 78,4% des cas.

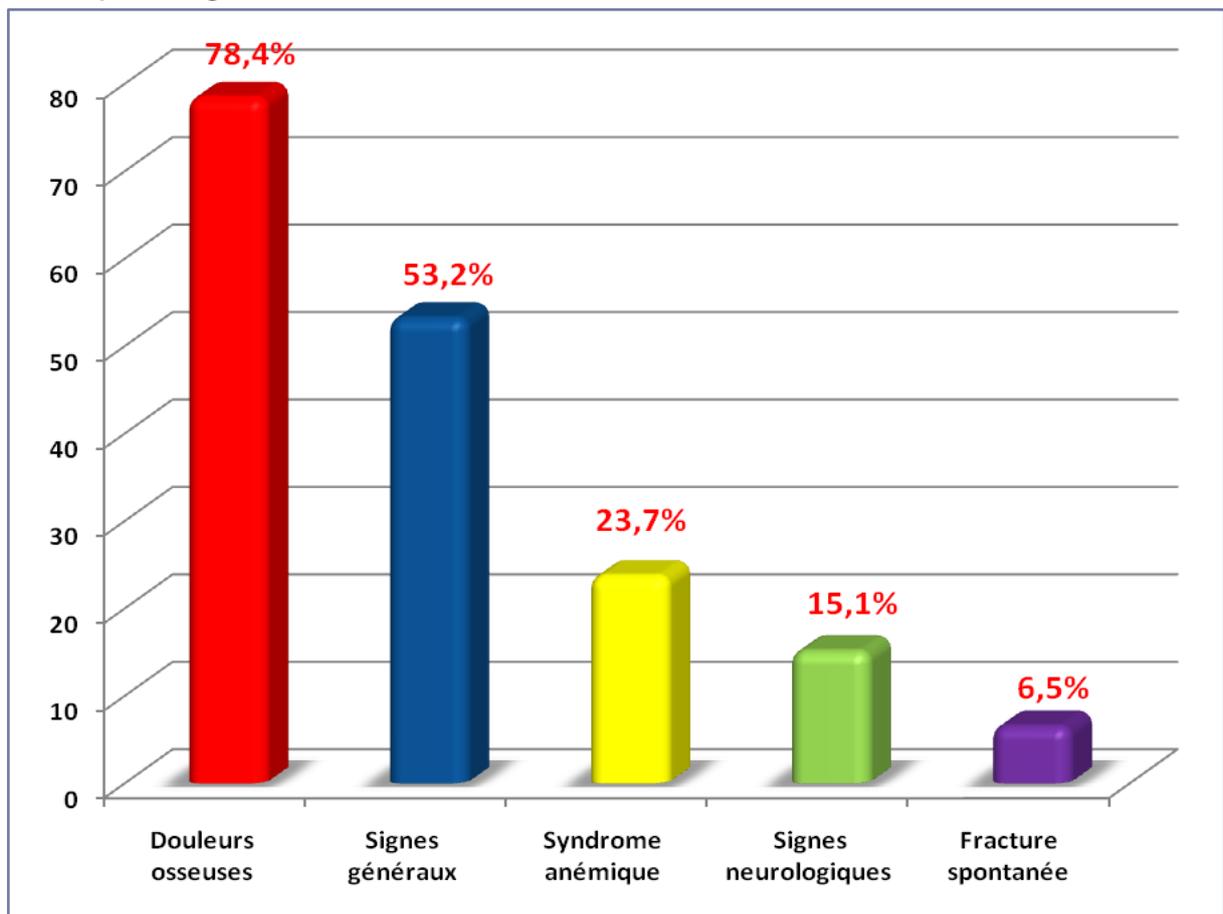
Les signes généraux faits de fièvre, asthénie et amaigrissement viennent en 2<sup>ème</sup> position et sont retrouvés chez 53,2% des patients alors que le syndrome anémique fonctionnel et les manifestations

neurologiques sont présentes respectivement dans 23,7% et 15,1% des cas.

Ces manifestations neurologiques sont faites d'un syndrome rachidien et /ou d'un syndrome de compression médullaire.

Une fracture spontanée est un motif de consultation rare et elle est retrouvée dans 6,5% des cas.

Aucun malade n'a été recruté au service pour les signes cliniques d'insuffisance rénale car ses malades sont pris en charge par le service de néphrologie.



**Figure 3 : Répartition des signes cliniques**

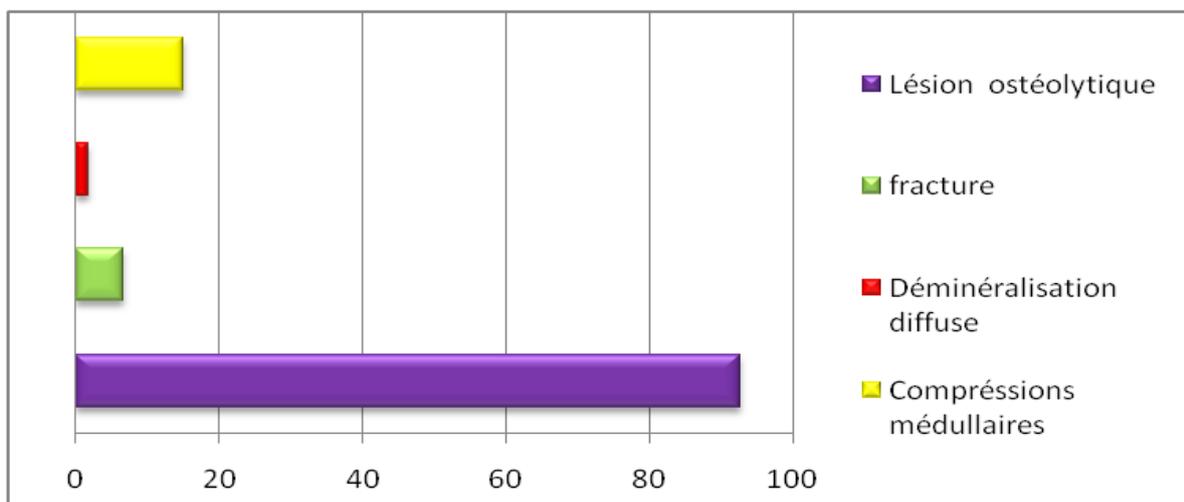
#### 4- Données paracliniques :

##### a- Signes radiologiques :

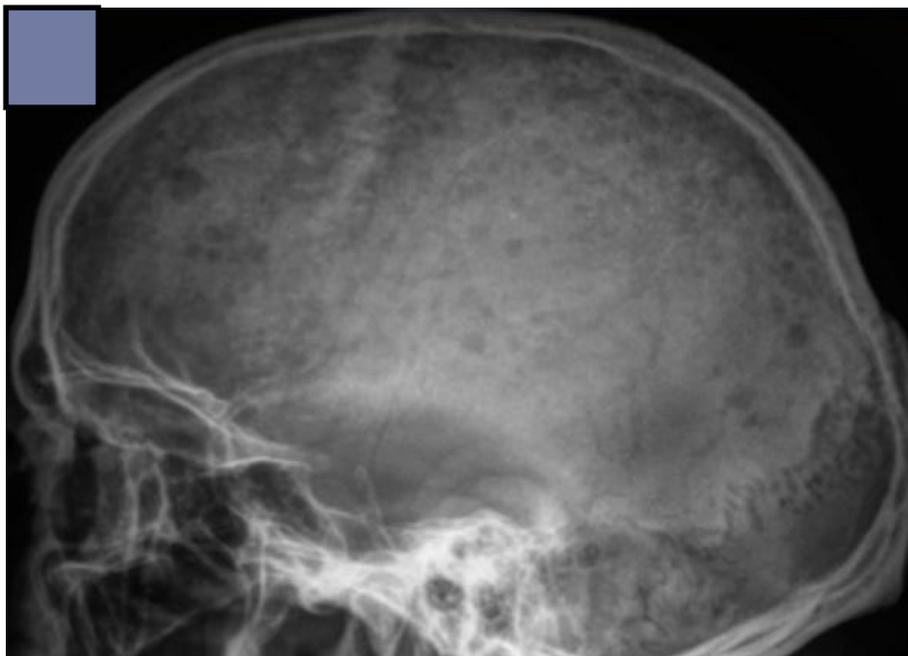
Tous nos patients ont bénéficié d'un bilan radiologique standard qui comprend systématiquement une radiographie de crâne de face et profil, des humérus et des fémurs de face, du gris costal, du bassin et de la totalité du rachis. Une TDM et ou IRM surtout médullaire ont été demandées en cas de signes neurologiques.

Les lésions radiologiques sont dominées par les lésions ostéolytiques et elles sont présentes chez 92,8% des cas et elles sont de siège différent surtout au niveau de la voûte crânienne, bassin, des os longs et des corps vertébraux. La lésion caractéristique est une lacune à l'emporte-pièce de taille différente. Une déminéralisation diffuse est notée dans 1,7% des cas.

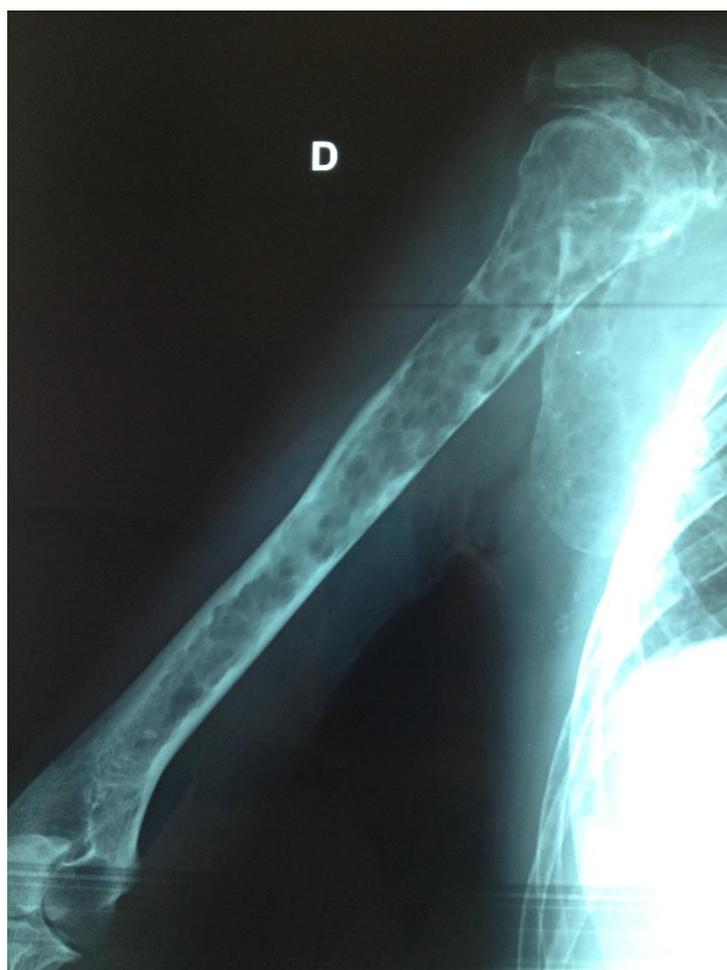
Des fractures sont retrouvées dans 6,6% des cas. Les compressions médullaires sont observées chez 15% de nos patients.



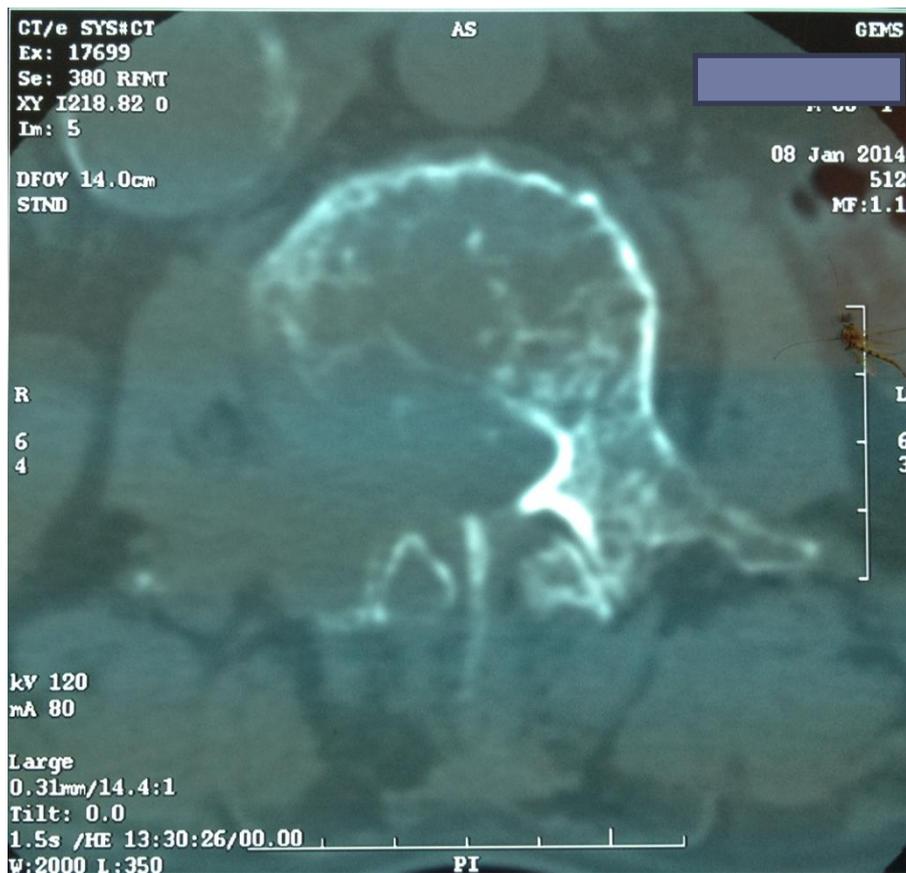
**Figure 4: Répartition des signes radiologiques**



**Figure 5 :Rx de crane de profil montrant des images ostéolytiques l'emporte-pièce**



**Figure 6: Rx de l'humérus montrant des images ostéolytiques multiples**



**Figure 7: TDM lombaire montrant ostéolyse de l'os spongieux du L3 et destruction partielle du l'hémi-vertèbre droite avec extension tumorale en intra-canalair**

## **b- Données biologiques**

Dans notre étude, les variables biologiques auxquelles nous nous sommes intéressées sont :

- VS accélérée
- Hypercalcémie
- Insuffisance rénale
- Anémie
- Electrophorèse et l'immunoélectrophorèse des protéines sériques et urinaires
- Dosage des chaînes légères.

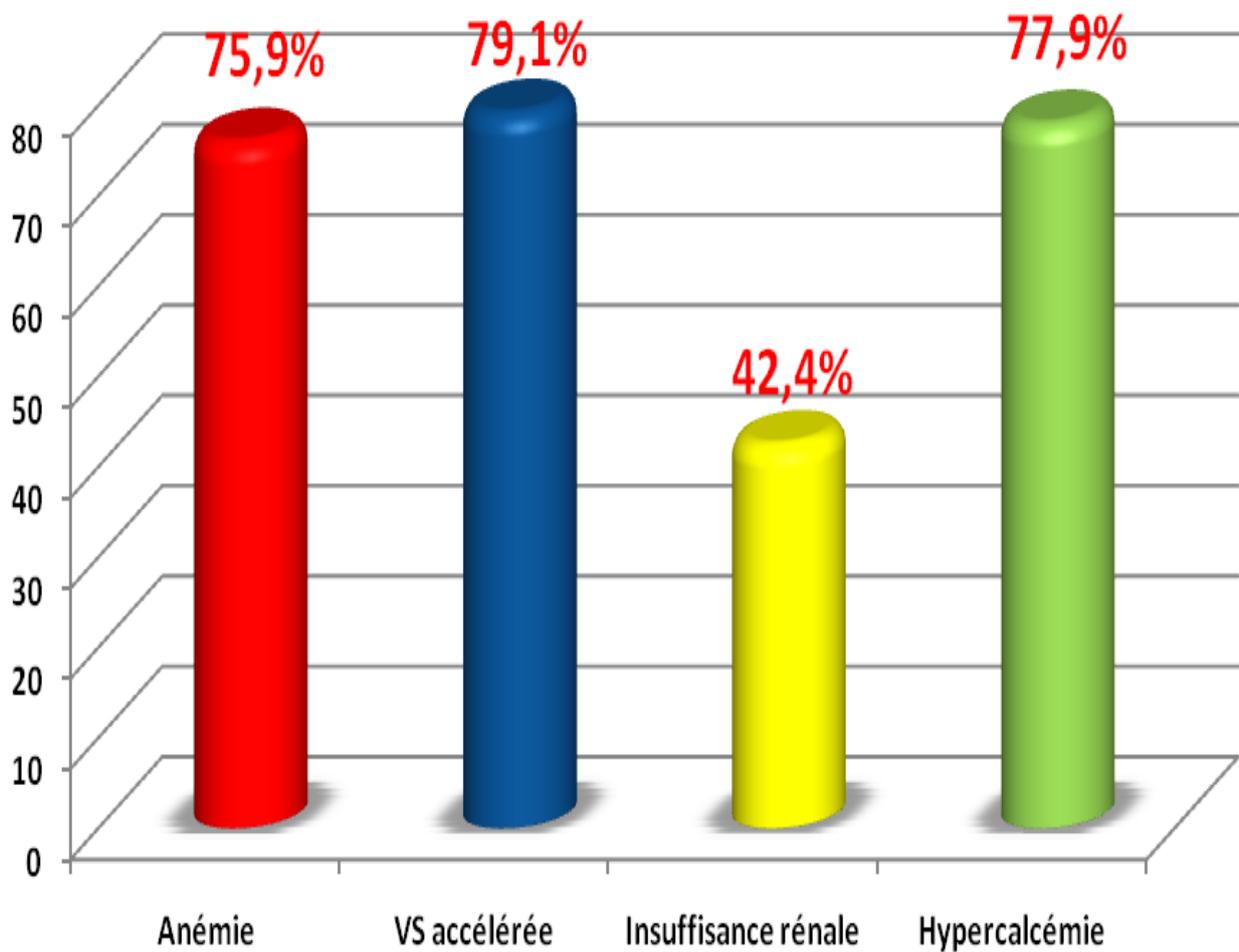
L'analyse des paramètres biologiques a montré que la vitesse de sédimentation est élevée et elle est supérieure à 80 mm la première heure chez 97% de nos malades.

L'insuffisance rénale et l'hypercalcémie sont respectivement présentes dans 42,4 % et 77,9% des cas alors que l'anémie est retrouvée dans 75,9% des cas.

L'anémie est de nature normochromenormocytaire régénérative dans 75%. Cette anémie est associée respectivement à une thrombopénie et leucopénie dans 33% et 14% des cas. Le taux d'hémoglobine moyen de nos patients est de 9,08g/dl avec des extrêmes allant de 4 à 15 g/dl.

La calcémie corrigée moyenne de nos patients est de 114,2 mg /l avec des extrêmes allant de 87 à 199mg/l.

Le taux de créatinine moyen est de 16,96 mg/l avec des extrêmes allant de 7 à 130mg/l.



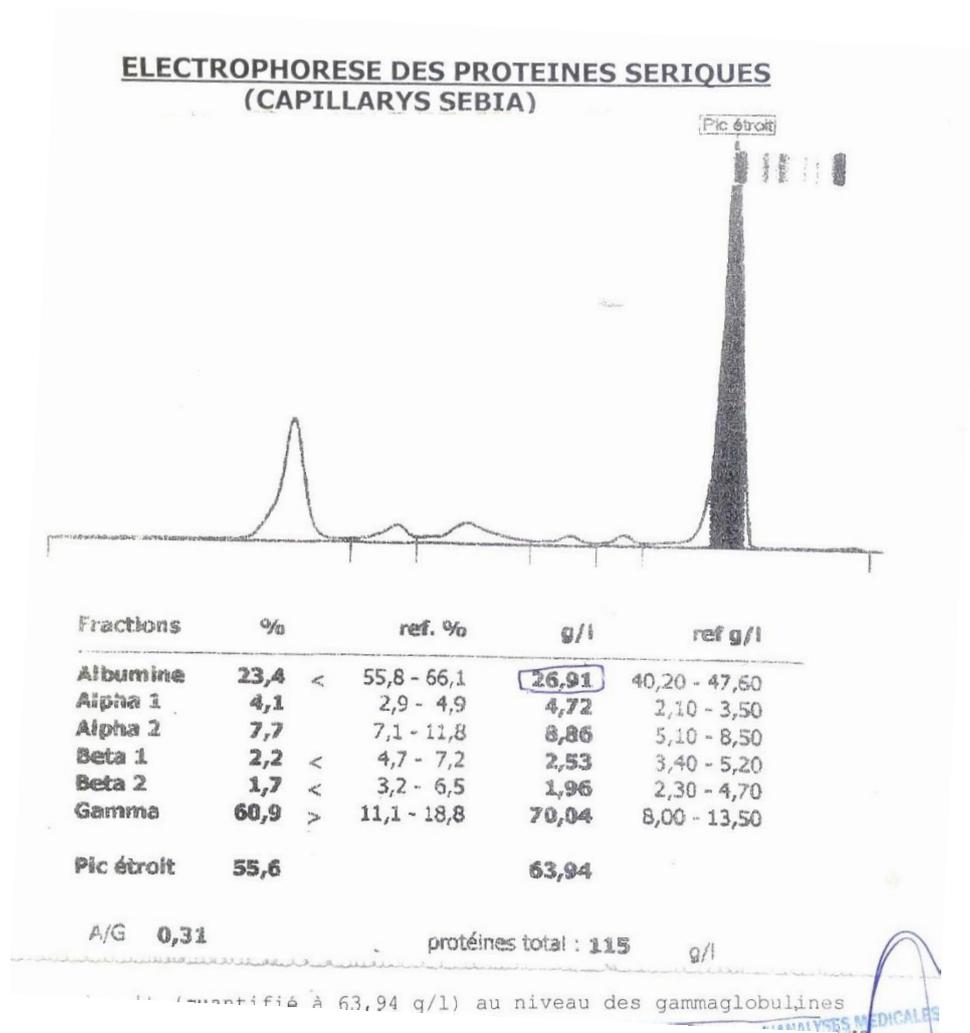
**Figure 8: Répartition des signes biologiques**

L'analyse de l'EPP a montré que le pic monoclonal est observé chez 79,1% des patients.

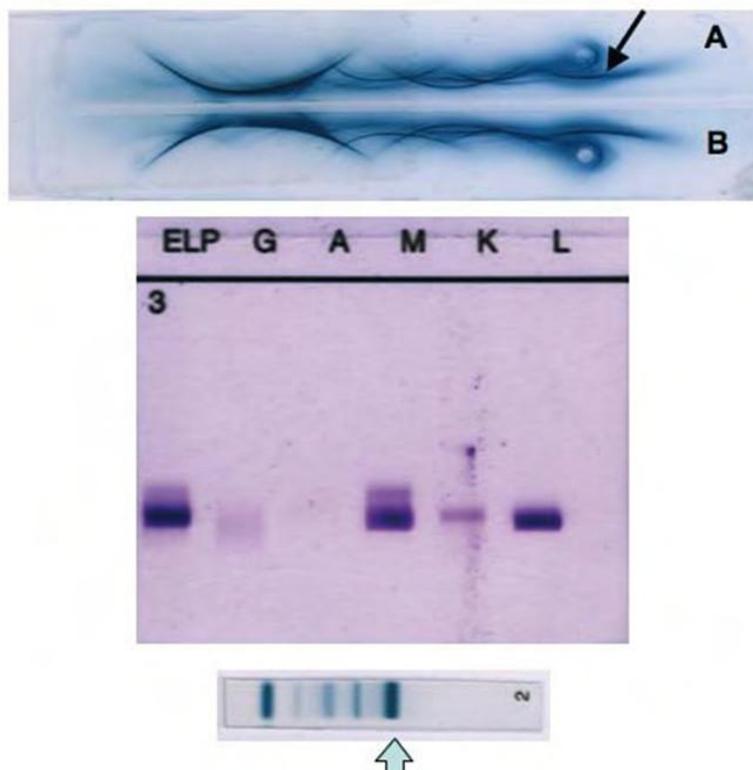
L'hypogammaglobulinémie est notée dans 12,9% et une hypergammaglobulinémie polyclonale sans pic est retrouvée dans 8% des cas.

<b>EPP</b>	<b>N</b>	<b>%</b>
<b>Pic monoclonal</b>	<b>110</b>	<b>79,1</b>
<b>Hypogammaglobulinémie</b>	<b>18</b>	<b>12,9</b>
<b>Hyper Gamma</b>	<b>11</b>	<b>8</b>

**Tableau 6 : Fréquence des anomalies de l'EPP sérique**



**Figure 8 : pic monoclonal étroit à l'EPP**



**Figure 9 : Immunoélectrophorèse + immun fixation montrant une Ig monoclonale de type IgG type lambda**

L'analyse du type du MM a montré que le myélome à IgG est présent dans 63,3 % des cas.

Le myélome à IgA est noté chez 22,3% des patients alors que le myélome à chaînes légères est retrouvé dans 14,4%.

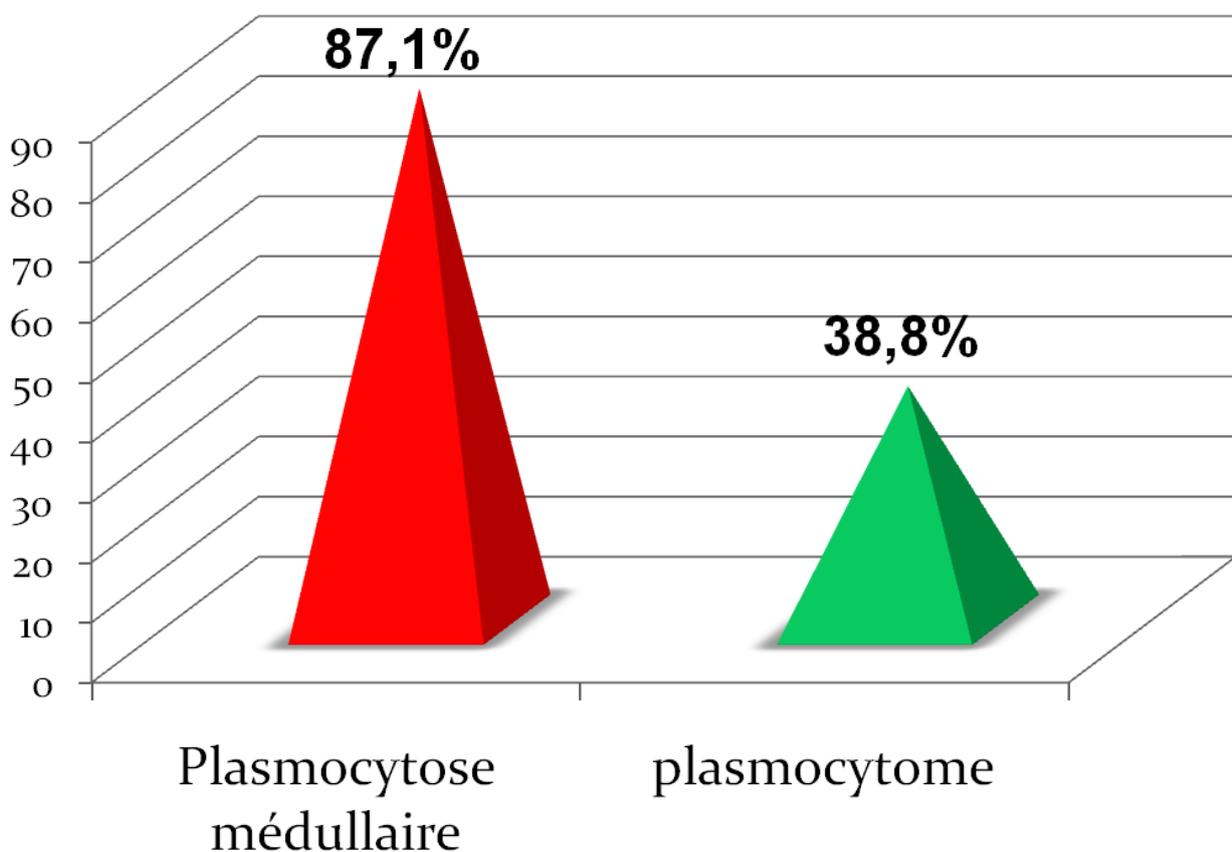
<b>TYPE</b>	<b>N</b>	<b>%</b>
<b>Myélome à IgG</b>	<b>88</b>	<b>63,3</b>
<b>Myélome à IgA</b>	<b>31</b>	<b>22,3</b>
<b>Myélome à chaînes légères</b>	<b>20</b>	<b>14,4</b>

**Tableau 7 : Répartition des en fonction du type du myélome multiple**

La réalisation d'une ponction sternale a été faite chez 100 % de nos patients. La Biopsie ostéo-médullaire est réalisée chez dix patients dont la ponction sternale est revenue blanche ou non concluante.

La plasmocytose médullaire significative  $\geq$  à 10% est retrouvée dans 87,1% des cas. Cette plasmocytose est faite des plasmocytes dystrophiques.

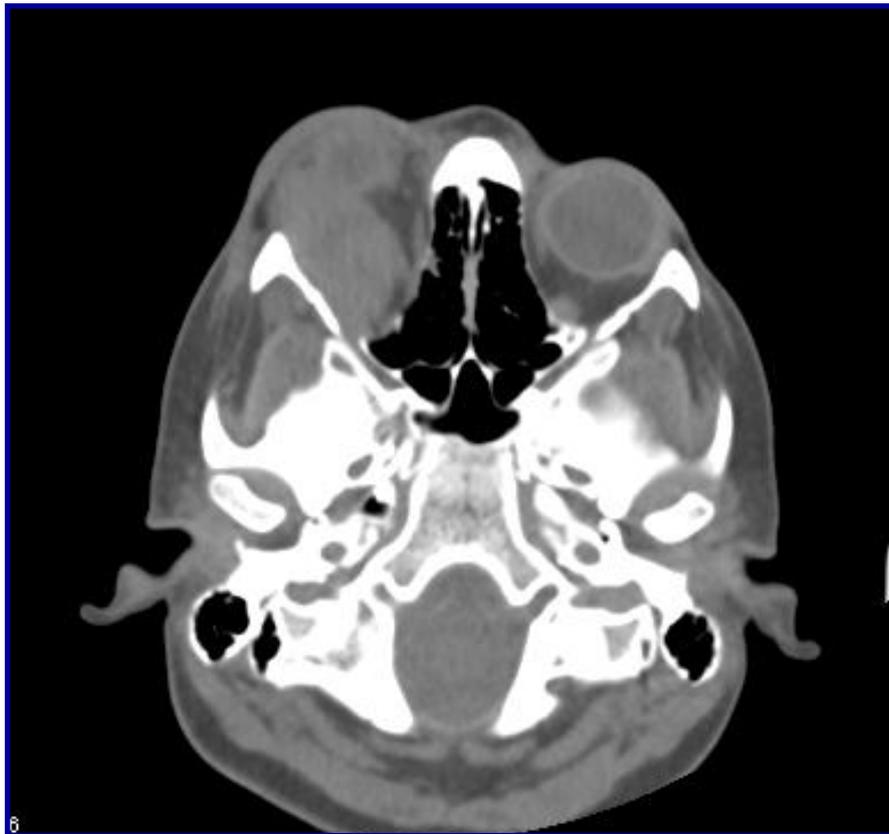
La présence d'un plasmocytome est mentionnée chez 38,8% des cas et elle est diagnostiquée par des biopsies des tumeurs osseuses ou par biopsie en cas de décompression médullaire.



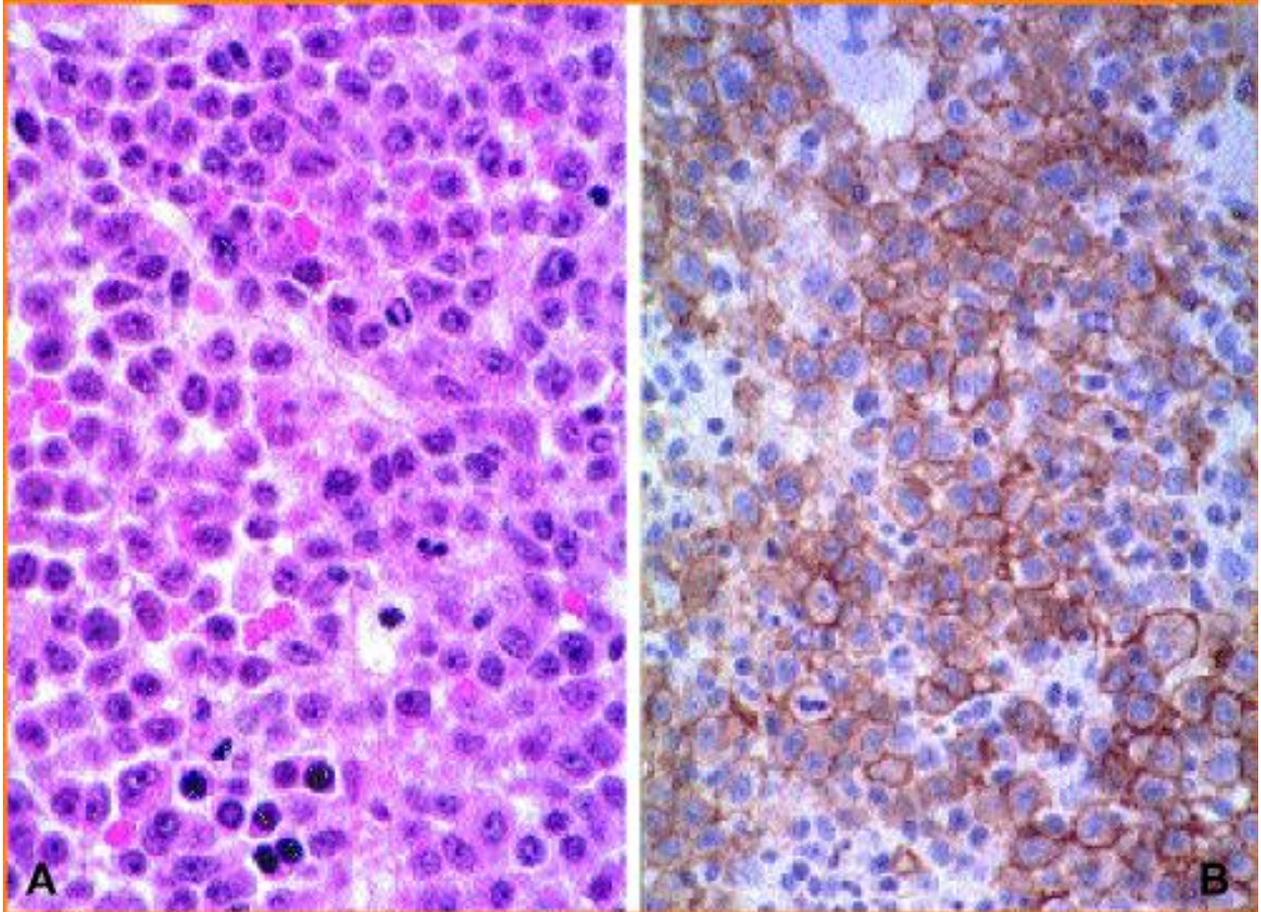
**Figure 10 : Fréquence de la plasmocytose médullaire et du plasmocytome**



**Figure 11: Masse cérébro-méningée manifestant une localisation particulière du myélome multiple**



**Figure 12 : TDM orbitaire montrant une masse tissulaire, occupant le quadrant supéro-externe de l'orbite droit et refoulant le globe oculaire en avant déterminant une exophtalmie (localisation d'un myélome multiple).**

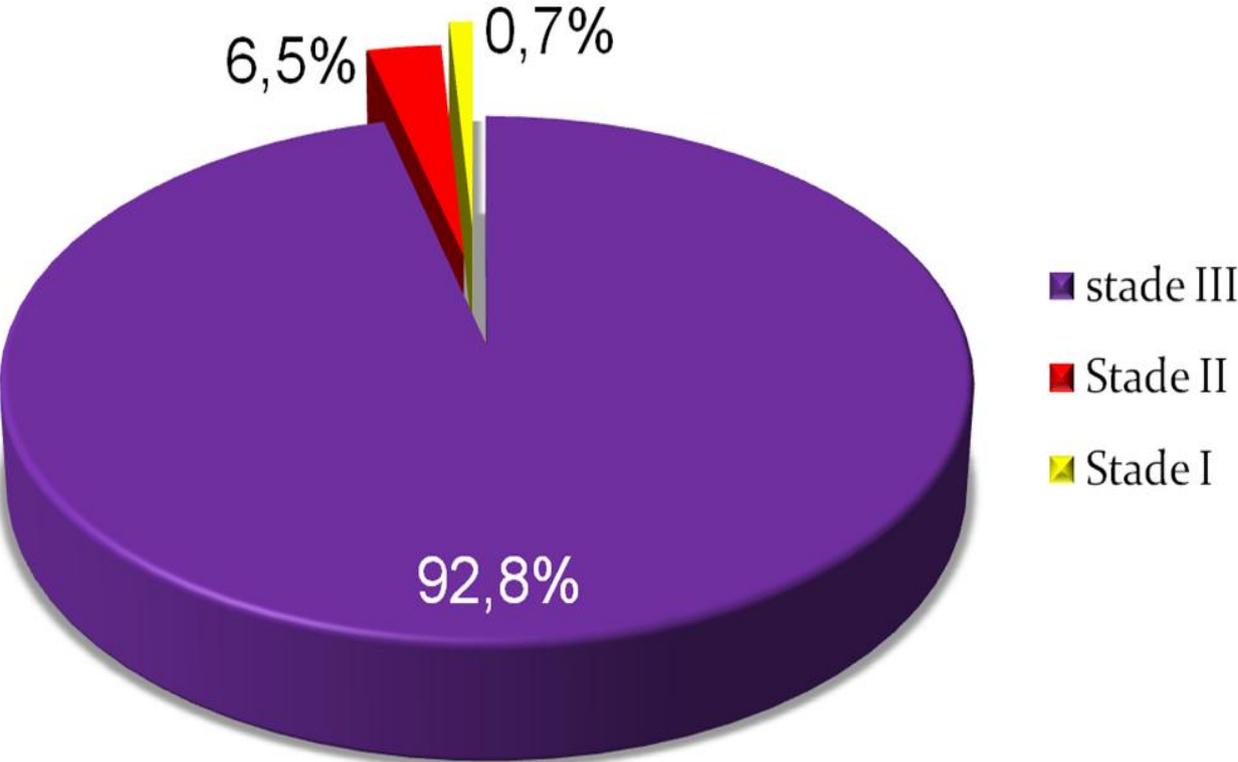


**Figure 13 :**

**A : infiltration par des plasmocytes dystrophiques**

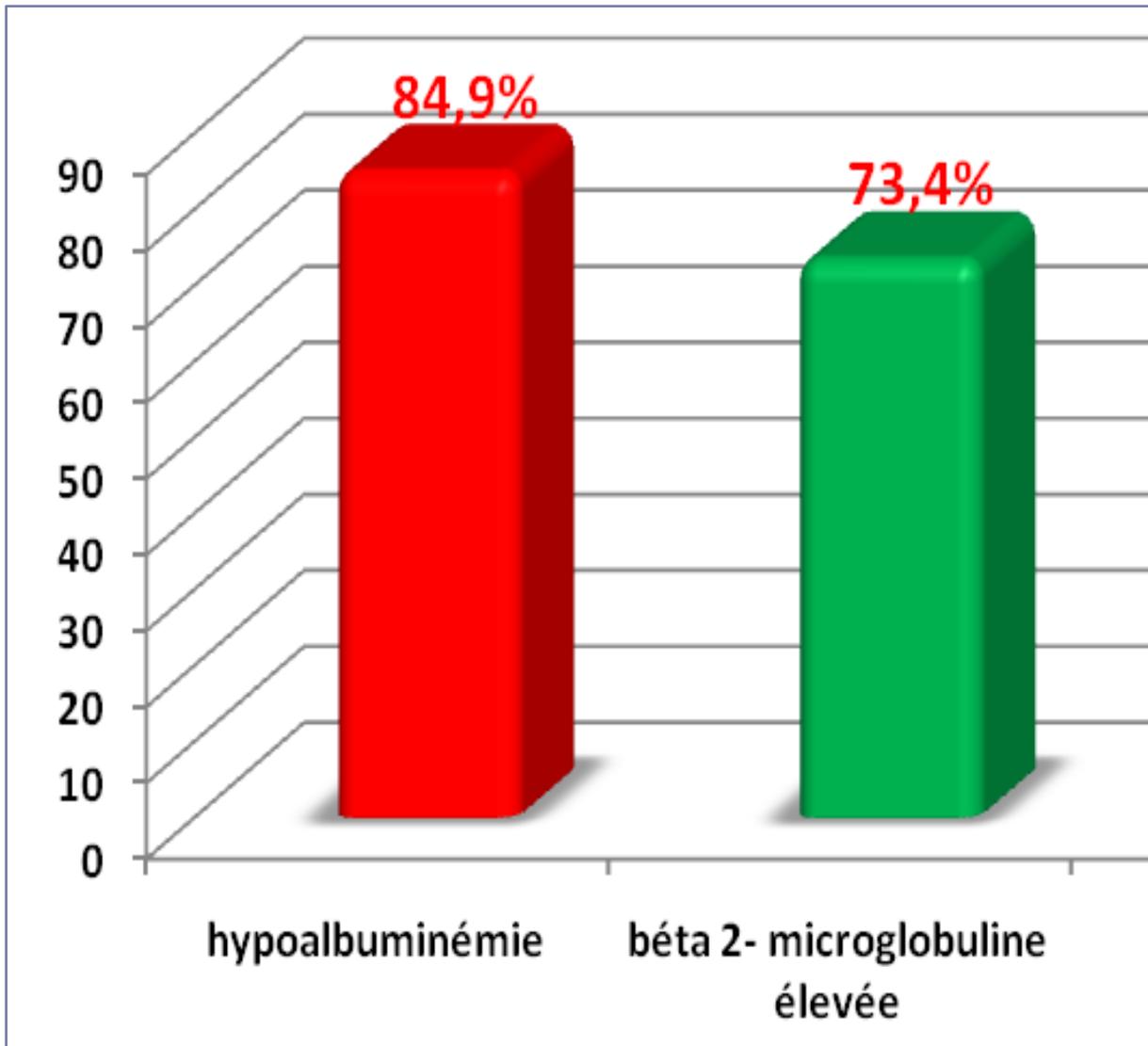
**B : immunohistochimie CD38+ (marquage membranaire brun)**

Selon la classification de Salmon et Durie, 92,8% de nos patients sont classés stade III, 6,5% stade II et 0,7% stade I.



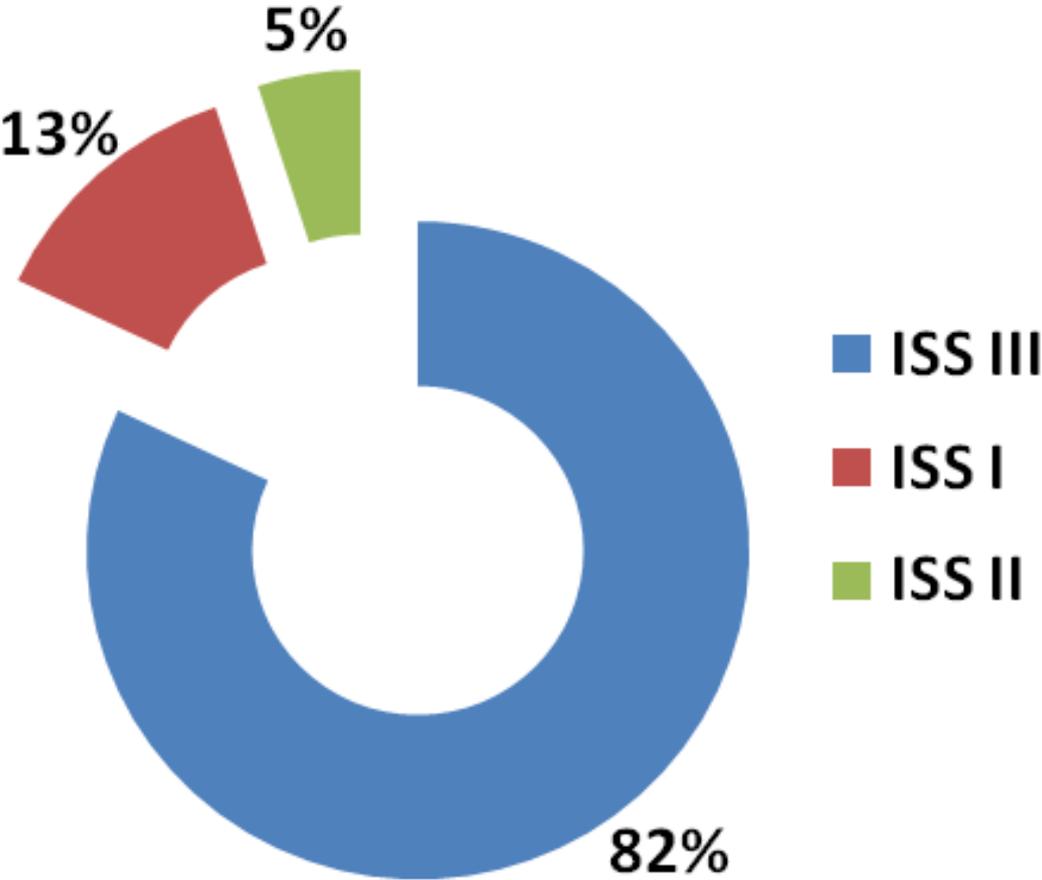
**Figure 14: Répartition des patients selon la classification de Salmon et Durie**

L'étude des principaux facteurs pronostiques du myélome multiple a montré un taux élevé de la bêta2- microglobuline chez 73,4% des malades et une hypoalbuminémie chez 84,9% des cas.



**Figure 15: Répartition des principaux facteurs pronostiques**

Selon l'index pronostique international ou ISS, 82% ont un ISS à III alors que 13% ont un ISS à I et seulement 5% ont un ISS à II.



**Figure 16: Répartition des patients selon l'index pronostique international**

## 5- Traitement

Sur le plan thérapeutique, une chimiothérapie a été instaurée chez 100% de nos malades, le type de chimiothérapie a été choisi en fonction de la tranche d'âge et en fonction de la masse tumorale.

Ainsi les patients qui ont un âge moins de 65 ans ont reçu le protocole VAD (vincristine, adriamycine et dexaméthasone), ou ALEXANIAN modifié (dexaméthasone, cyclophosphamide). Ceux âgés de plus de 65 ans ont reçu le protocole de chimiothérapie MP (melphalan, prédnisone) ou MD (melphalan-dexaméthasone) associé ou non à la thalidomide selon la présence ou non des contre-indications à cette molécule.

Des protocoles de deuxième lignée ont été administrés chez patients tels que CMVP, DCEP, CDT, Lenalidomide (Revlimid).

Le traitement d'entretien est basé sur l'utilisation de la thalidomide pour la majorité de patients sauf en cas de contre-indications.

Parmi les 107 patients ayant une hypercalcémie, seulement 93 patients ont reçu du Biphosphonates par manque de moyens (avant l'instauration du système d'assurance médicale RAMED).

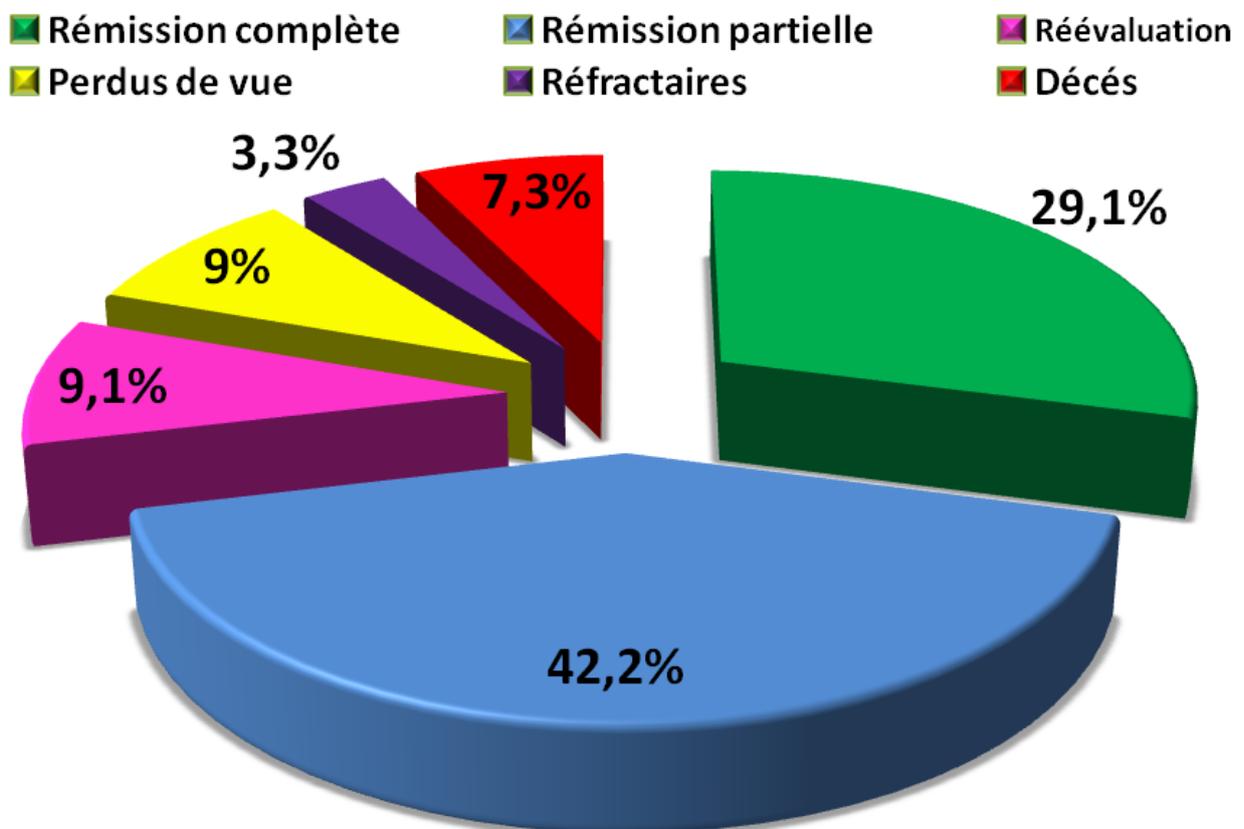
Une radiothérapie a été faite chez 4 patients sur des tumeurs osseuses.

Aucun patient n'a bénéficié de la greffe de moelle osseuse.

## 6- Réponse thérapeutique et évolution

Une rémission complète est obtenue dans 29,1% des cas. Une rémission partielle est observée dans 42,2%. La réévaluation est en cours chez 15 patients soit 9,1% et 14 patients ont été perdus de vue soit 9%.

Une rechute a été observée chez 4 patients et 6 malades ont été réfractaires soit 3,3%. Le nombre de décès dans notre série est de 12, soit 7,3%.



**Figure 17: Pourcentage et nature des réponses thérapeutiques**

	<b>Nbre</b>	<b>%</b>
<b>Age</b>		
<65 ans	<b>82</b>	<b>59</b>
>65 ans	<b>57</b>	<b>41</b>
<b>Sex</b>		
Homme	<b>81</b>	<b>58,3</b>
Femmes	<b>58</b>	<b>41,7</b>
<b>Type de Myélome</b>		
IgG	<b>88</b>	<b>63,3</b>
IgA	<b>31</b>	<b>22,3</b>
Chaines légères	<b>20</b>	<b>14,4</b>
<b>Signes cliniques</b>		
Douleurs osseuses	<b>109</b>	<b>78,4</b>
Signes généraux	<b>74</b>	<b>53,2</b>
Signes neurologiques	<b>21</b>	<b>15,1</b>
Syndrome anémique	<b>33</b>	<b>23,7</b>
<b>Classification de Salmon et Durie</b>		
Stade I	<b>1</b>	<b>0,7</b>
Stade II	<b>9</b>	<b>6,5</b>
Stade III	<b>129</b>	<b>92,8</b>
<b>Score ISS</b>		
I	<b>7</b>	<b>5</b>
II	<b>18</b>	<b>13</b>
III	<b>114</b>	<b>82</b>

**Tableau 8 : récapitulatif des différentes caractéristiques de la population d'étude**

## V - Résultats analytiques et comparatifs :

Nous avons réalisé après une description des caractéristiques cliniques et paracliniques du MM dans la population d'étude.

Une comparaison des différents paramètres cliniques et biologiques et radiologiques chez deux populations qui sont définies par un âge supérieur et inférieur à 65ans.

	Tranche d'âge	Effectif
Sujet jeune	< 65 ans	82
Sujet âgé	≥ 65 ans	57

**Tableau 9 : Répartition des patients selon les tranches d'âge**

## 1. Comparaison des paramètres cliniques

La comparaison des signes cliniques du MM du sujet jeune à celui du sujet âgé a montré :

- une fréquence élevée chez le sujet jeune des douleurs osseuses sans différence significative.
- une fréquence élevée des atteintes médullaires et des signes neurologiques chez les sujets jeunes avec un p significatif de 0,025.
- pas de différence concernant les signes généraux et le syndrome anémique fonctionnel entre les deux tranches d'âge des patients.

	<65ans	≥ 65ans	P valeur
	N	N	
<b>DL osseuses</b>	66	44	0,54
<b>Sx généraux</b>	39	35	0,75
<b>Sx neurologiques</b>	18	03	<b>0,025</b>
<b>Sd anémique</b>	18	15	0,34

**Tableau 10 : Répartition des paramètres cliniques selon les tranches d'âge**

## 2. Comparaison des paramètres paracliniques :

La comparaison des signes paracliniques du MM du sujet jeune à celui du sujet âgé a montré

- pas de différence significative entre les deux classes d'âge concernant l'hypercalcémie, l'anémie, la plasmocytose médullaire et la présence de plasmocytome.
- l'insuffisance rénale est plus fréquente chez le sujet jeune mais sans différence significative.
- les lésions ostéolytiques sont plus fréquentes chez les sujets jeunes avec une différence significative avec un p à 0,03.
- le stade III selon la classification de Salmon et Durie est plus fréquent chez les sujets jeunes avec une différence très significative avec un p à 0,006.
- ISS de mauvais pronostic est plus fréquemment rencontré chez le sujet jeune avec un p significatif à 0,017.

	<65ans	≥ 65ans	P valeur
	N	N	
Lyse osseuse	88	41	<b>0,03</b>
Plasmocytose médullaire Significative	73	48	0,28
Plasmocytome	36	18	0,09
Insuffisance rénale	38	21	0,25
Anémie (HG<10 g/dl)	60	40	0,42
Hypercalcémie	61	46	0,25

**Tableau 11 : Répartition des paramètres paracliniques selon les tranches d'âge**

	<65ans	≥ 65ans	P valeur
	N	N	
Stade III	81	48	<b>0,006</b>
ISS à III	73	42	<b>0,017</b>

**Tableau 12 : Pourcentage du stade III et ISS à III selon les tranches d'âge**

### 3. Facteurs de mauvais pronostic

L'analyse des facteurs de mauvais pronostic a montré que la présence de signes généraux, l'anémie, l'insuffisance rénale, la lyse osseuse, l'hypoalbuminémie, une B2 microglobuline élevée et l'âge jeune ont une valeur pronostique péjorative.

	N de patients de mauvais pronostic	P valeur
Sxgénéraux	56	<b>0,016</b>
Sd anémique	32	<b>0,008</b>
Sx neurologiques	17	0,08
DI osseuse	109	0,07
Lyse osseuse	88	<b>0,03</b>
Plasmocytose médullaire Significative	103	0,062
Plasmocytome	43	0,29
Insuffisance rénale	56	<b>0,001</b>
Anémie	89	<b>0,003</b>
Hypercalcémie	90	0,29
VS accélérée	111	0,46
hypo albuminémie	104	<b>0,000</b>
Béta 2micrglobuline élevée	97	<b>0,000</b>

**Tableau 13 : Pourcentage des facteurs de mauvais pronostic**

## VI - Discussion

Bien que le MM ait connu ces dernières années d'importants progrès dans la prise en charge des patients, il reste à ce jour une hémopathie incurable avec une médiane de survie de quatre à cinq ans qui tend à s'allonger ces dernières années [5,6]. Dans la présente étude, nous avons étudié les particularités cliniques, paracliniques, thérapeutiques et pronostiques de 139 cas de MM, colligés dans le service de médecine interne de CHU Hassan II de Fès.

L'âge moyen de notre population est de 61 ans dont 40,7 % des patients sont âgés entre 62 et 72 ans, ce qui est en parfaite concordance avec la littérature [5—7]. La prédominance masculine a été rapportée dans différentes séries de la littérature (sex-ratioH/F proche de 1,4) [3] est vérifiée dans notre série (sex-ratio= 1,5).

À ce jour, les causes du MM ne sont pas encore totalement élucidées. Le seul facteur de risque clairement identifié est l'exposition aux radiations ionisantes. Les pesticides utilisés dans les professions agricoles ont été aussi incriminés. Il existe des cas familiaux, faisant discuter des facteurs génétiques [1,3]. Dans notre étude, l'exposition à des produits chimiques tels que les pesticides et le tabac sont les principaux facteurs de risque retrouvés.

L'infiltration plasmocytaire s'accompagne d'une résorption ostéoclastique et d'une inhibition de la fonction reconstructrice osseuse des

ostéoblastes. Les douleurs osseuses, d'horaire mixte, sont présentes chez 70 % des patients au diagnostic ou plus tard dans l'histoire de la maladie, et intéressent surtout le squelette axial. Elles nécessitent volontiers le recours aux antalgiques de palier III et retentissent sur les capacités fonctionnelles des patients[1]. Les douleurs osseuses représentent la circonstance de découverte la plus fréquente dans notre série (78,4 % des cas). Dans une étude tunisienne, les douleurs osseuses constituent 74,1 % des signes d'appels du MM [5]. La lésion radiologique typique du MM est ostéolytique. Il s'agit de lacunes ou de géodes osseuses de taille variable, rondes ou ovalaires, le plus souvent multiples. Ces lésions sont dites à l'emporte-pièce. Dans notre série, ces lésions ostéolytiques sont notées dans 92,8% des cas et elles sont de siège différent surtout au niveau du crâne, du bassin et du rachis. Nos résultats sont similaires à ceux retrouvés dans la littérature.

Les fractures pathologiques sont notées chez un tiers des patients, dans notre série elles sont notées dans 6,5% .Nos résultats sont similaires à ceux rapportés par dans la série tunisienne (7% des cas) [5].

Les tumeurs osseuses (plasmocytomes) sont possibles.

L'atteinte osseuse peut se compliquer de compressions neurologiques, médullaires, radiculaires ou tronculaires, secondaires à un tassement vertébral, une épидurite, une fracture ou un plasmocytome. L'IRM en urgence est nécessaire dans ces indications. L'atteinte neurologique est

retrouvée dans 23,4% des cas dans notre série alors que dans la série tunisienne a été noté chez 11,1% des cas[5], cela peut être expliqué par le retard de diagnostic chez nos patients.

Le syndrome anémique fonctionnel constitue l'un des motifs de consultation de MM. Il est présent dans 23,7% au moment du diagnostic du MM dans notre étude et dans 37% dans l'étude tunisienne. L'anémie est la manifestation hématologique la plus fréquente au cours du MM. Elle est présente chez 75,9% de nos patients avec un taux d'hémoglobine < 10 g/dl dans un tiers des cas. Nos résultats se rapprochent de ceux rapportés dans d'autres études multicentriques. Toutefois, le degré de sévérité de l'anémie diffère d'une étude à une autre [8]. Cela pourrait être expliqué par la diversité des mécanismes physiopathologiques de l'anémie qui sont intriqués. L'anémie résulte principalement d'une insuffisance médullaire liée à l'infiltration de la moelle osseuse par des cellules plasmocytaires malignes, d'un phénomène d'hémodilution lié à l'hyperprotéinémie et de la diminution de la sécrétion de l'érythropoïétine (EPO) consécutive à une insuffisance rénale [9]. La leucopénie et la thrombopénie sont rares (8—10 %) mais aggravent le pronostic, reflétant une importante masse tumorale [9]. Dans notre série, ces anomalies sont relativement fréquentes. En effet, une neutropénie et une thrombopénie ont été respectivement retrouvées chez 14,8 % et 33,34 % de nos patients.

Le myélogramme constitue une étape décisive dans la démarche diagnostique du MM, il permet de mettre en évidence une infiltration plasmocytaire anormale quantitativement et qualitativement. Une infiltration plasmocytaire supérieure à 30 % constitue un critère majeur de diagnostic du MM alors qu'une plasmocytose entre 10 à 30 % constitue un critère mineur selon les critères de diagnostic du SWOG mais d'autres critères ont été récemment établis par le consensus (International Myeloma Working Group IMWG 2009). Ces critères distinguent le MM symptomatique (plasmocytose médullaire supérieure à 10 %, présence dans le sérum ou les urines, d'une protéine monoclonale et la présence d'une atteinte organique pouvant être attribuée à la prolifération), du myélome multiple asymptomatique et les gammopathies monoclonales de signification indéterminée (MGUS) [1].

La présence d'anomalies morphologiques, de plasmocytes dystrophiques ou de formes immatures constitue aussi un élément important pour le diagnostic. Dans notre étude, l'infiltration médullaire est retrouvée dans 87,1% et elle est faite de plasmocytes normaux et dystrophiques. Les mêmes résultats ont été rapportés par l'étude tunisienne, ainsi, l'infiltration médullaire a été observée chez 76% des patients.

L'insuffisance rénale est présente chez environ 50 % des patients au diagnostic, à des degrés divers. La cause la plus fréquente reste la tubulopathie myélomateuse (63 à 87 % des atteintes rénales) [10].

L'insuffisance rénale est une complication retrouvée avec une fréquence de 42,4 % dans notre étude. Des fréquences comparables (22 % et 31%) ont été trouvées dans deux grandes séries [11,12]. Le recours à l'hémodialyse est requis dans 5 à 10 % des cas dans les différentes séries de la littérature [10]. Ces résultats ont été prouvés dans notre étude, ainsi l'hémodialyse a été réalisée chez 14 patients, soit 10,07% des cas.

L'hypercalcémie est une circonstance de diagnostic de MM dans près de 20 % des cas [13]. Elle n'est pas un critère de mauvais pronostic en soit car seulement de très rares patients ont un pronostic vital réellement mis en jeu par cette complication mais elle induit une déshydratation par syndrome polyuropolydipsique et in fine, l'apparition d'une insuffisance rénale. Plusieurs mécanismes en expliquent la survenue. Le principal est l'hyperostéoclastose induite localement par les cellules myélomateuses, via une production cytokinique telle que RANKL, TNF, MIP-1 $\alpha$ , DKK1. À moindre mesure, la baisse du débit de filtration glomérulaire et l'augmentation de la résorption tubulaire du calcium ainsi que la diminution de l'activité ostéoblastique participent aussi à la survenue

d'une hypercalcémie[13]. Cette dernière est notée dans 77,9% des cas dans notre série. Cela peut être expliqué par le retard de diagnostic.

L'EPP a montré un pic monoclonal dans 79,1 % des cas. Nos résultats sont similaires à ceux de l'étude de Kyle et al. [14] où un pic monoclonal a été détecté chez 82 % des patients. L'EPP a montré une hypogammaglobulinémie dans 12,9% et une hypergammaglobulinémie polyclonale sans pic dans 8%. Ces résultats témoignent du manque de sensibilité de l'EPP pour la détection des gammopathies monoclonales notamment pour le MM à chaînes légères d'où l'intérêt de compléter l'EPP par une immunoélectrophorèse et/ou une IF ce qui permet de déterminer l'isotype de la protéine monoclonale [15]. Nous avons observé une prédominance du type IgG (63,3 % des cas), suivi des IgA (22,3% des cas) et 30 cas de MM à chaînes légères (14,4 % des cas). Aucun cas de MM à IgD ni à IgM n'a été détecté. Dans notre série, la répartition des isotypes d'immunoglobulines et des chaînes légères est proche de celle rapportée par d'autres séries [14]. Sur le plan biologique, la vitesse de sédimentation (VS) est souvent élevée (> 50 mm), ce phénomène est directement lié à la présence de la protéine monoclonale. La VS peut être normale, dans les cas de MM à chaînes légères, ou non sécrétant, ou lorsque la protéine monoclonale se comporte comme une cryoglobuline et précipite à basse température

[7]. Dans notre série, tous nos patients ont une VS accélérée et supérieure à 80 mm dont 97 % des cas et elle est supérieure à 100mm dans 77,9% dans la série tunisienne et dans autres études internationales[5].

La classification de Salmon et Durie a été la méthode de référence pour l'évaluation du pronostic. Elle permet d'apprécier la masse tumorale en fonction du taux des composants monoclonaux et la cotation des lésions osseuses.

Selon cette classification,92,8% de nos patients sont classés stade III, 6,5% stade II et 0,7% stade I. Dans l'étude de Chombart et al. [15] les cas de MM étaient classés comme suit : 30,4 % stade I, 38,5 % stade II et enfin 31,1 % stade III. Dans notre étude, cette prédominance du stade III au moment du diagnostic est expliquée par le retard de consultation et de diagnostic pour la majorité de nos patients. Cette prédominance du stade III a été notée dans d'autres séries.

Actuellement, il existe unconsensus de l'IMWG (2009) concernant les paramètres pronostiques à analyser au moment du diagnostic du MM.

Selon ce consensus, l'évaluation pronostique du MM doitcomporter la bêta-2-microglobuline et le taux d'albuminémiepour définir l'international staging system (ISS) et uneanalyse cytogénétique des plasmocytes par la techniqueFISH (fluorescent in situ hybridization) [1, 15,17]. Selon

ISS, 82 % de nos patients sont de classe III (médiane de survie de 29 mois) ,5% de classe II et 13 % sont de classe I (médiane de survie de 62 mois). L'étude cytogénétique fait surtout appel à la recherche de la délétion du chromosome 13 par la méthode interphase FISH. Dans l'étude de Fonseca et coll., cette délétion a été retrouvée chez 54 % des patients [22,23]. Dans notre travail, le caryotype médullaire n'a été réalisé que chez seulement deux patients dont l'un est normal et l'autre est en échec de culture ; ceci est dû au manque de moyens chez nos patients.

Le MM multiple reste une maladie incurable, toutefois sa prise en charge a connu des progrès thérapeutiques récents. Le traitement par Melphalan-Prednisone est resté pendant longtemps le traitement de référence du myélome chez les sujets de plus de 65 ans avec 53 % de patients répondeurs. Les combinaisons de chimiothérapies ont permis d'obtenir un meilleur pourcentage de répondeurs mais sans amélioration en termes de survie. L'utilisation des nouveaux agents (bortézomib, thalidomide et lénalidomide) a permis d'améliorer les réponses et notamment le taux de rémission complète avant la procédure d'intensification [20]. Pour les patients âgés de moins de 65 ans, l'autogreffe de cellules souches périphériques suivie d'une chimiothérapie est actuellement le traitement de référence, souvent précédée par un traitement d'induction par vincristine-adriamycine-

dexaméthasone[18, 19]. La médiane de survie globale de notre population est de 31 mois. Elle est similaire à celle retrouvée dans l'étude de Chambart où la médiane de survie était de 34 mois[15].

A l'échelle nationale, une étude a été faite dans le service de médecine interne de CHU de Casablanca dont l'objectif est de décrire les caractéristiques épidémiologiques et cliniques de cette pathologie et en préciser les éléments diagnostiques et pronostiques [21]. Cette étude observationnelle monocentrique rétrospective s'étalant sur 33 ans (1981–août 2013), incluant 131 cas de myélome multiple, a montré une prédominance de sexe masculin (62,6%), avec un sexe-ratio H/F à 1,67. Les patients étaient relativement jeunes avec un âge moyen de 54,54 ans (26–81). Les manifestations cliniques révélatrices les plus fréquentes étaient les signes osseux suivis des signes généraux. Sur le plan biologique, L'iso type IgG était présent dans la moitié des cas (67 malades), les chaînes légères (bêta ou lambda) ont été retrouvées chez 25 % des patients et l'IgA (bêta ou lambda) chez 17,6 % d'entre eux. Chez 4 patients, le myélome était non sécrétant, et enfin dans une observation la gammopathie était de type IgD. La majorité des patients ont consulté à un stade tardif puisque 122 (93 %) malades étaient au stade III selon la classification de Salmon et Durie, dont 32,8 % au stade IIIb au moment du diagnostic. Sur le plan radiologique, l'atteinte du crâne

et du rachis prédominait, réalisant souvent une déminéralisation géodique.

En Afrique du nord, une autre étude tunisienne faite à l'hôpital militaire du Tunis dont l'objectif est d'étudier les particularités épidémiologiques, clinicobiologiques, thérapeutiques et évolutives du MM [22]. Cette étude rétrospective s'étalant sur 11 ans, incluant 66 patients atteints de MM, a montré que l'âge médian des patients était de 60 ans (29–81 ans). Les circonstances de découverte étaient dominées par les douleurs osseuses (53 % des cas), l'insuffisance rénale (18 % des cas) et la compression médullaire (15 % des cas). Le composant monoclonal était de type IgG dans 65 % des cas, à IgA dans 20 % des cas et à chaînes légères dans 15 % des cas. Soixante-dix-huit pourcent des patients étaient classés stade III selon la classification de Salmon et Durie dont 50 % étaient classés IIIB. Les lésions radiologiques étaient dominées par les géodes (70 % des cas).

Les résultats de ces deux études sont presque similaires à ceux retrouvés dans notre étude. Mais, on note que le nombre de patients atteints de MM est plus élevé dans notre série sur une période plus courte par rapport aux autres études. Ainsi le nombre de nouveau cas de myélome par an dans notre série est de 17 versus 4 à Casa et 6 en Tunisie (voir tableau n°14).

	Notre série	Série de casa[21]	Série de Tunisie[22]
<b>Nombre total de patients</b>	<b>139</b>	131	66
<b>Durée de l'étude</b>	<b>8 ans</b>	33ans	11ans
<b>Age moyen (ans)</b>	60,6	54,5	60
<b>Sexe</b> Homme Femmes	<b>81(58,3%) 58(41,7%)</b>	<b>82(62,6%) 47(37,4%)</b>	<b>46(69,7%) 20(30,3%)</b>
<b>Type de Myélome</b> IgG IgA Chaines légères	<b>88(63,3%) 31(22,3%) 20(14,4%)</b>	<b>67(50%) 33(25%) 23(17,6%)</b>	<b>42(65%) 14(20%) 10(15%)</b>
<b>Signes cliniques</b> Douleurs osseuses Signes généraux Signes neurologiques Syndrome anémique	<b>109(78,4%) 74(53,2%) 21(15,1%) 33(23,7%)</b>	<b>94(72%) 78(60%) 22(17%) 44(34%)</b>	<b>35(53%) 38(57%) 16(23%) 15(24%)</b>
<b>Stade III de Salmon et Durie</b>	<b>129(92,8%)</b>	<b>122(93%)</b>	<b>45(70%)</b>

**Tableau 14 : comparaison des études du myélome multiple**

Pour la comparaison des caractéristiques cliniques et paracliniques du myélome du sujet jeune et celles du sujet âgé, on note dans notre étude une fréquence élevée des douleurs osseuses, de la lyse osseuse et de l'atteinte neurologique chez les sujets jeunes atteints du myélome. Selon la classification de Salmon et Durie, on note une fréquence élevée du stade III chez les sujets jeunes. Nos résultats confirment ceux présentés par plusieurs études publiées. Ainsi en Afrique du nord, une étude incluant 105 patients a été faite dont le but est de dresser un profil clinique, radiologique et biologique des patients atteints de myélome multiple, d'âge inférieur à 60 ans et d'établir des facteurs pronostiques. Le deuxième volet de ce travail comprend une étude comparative de ces caractéristiques avec des séries de myélome du sujet âgé [23]. Cette étude a montré une fréquence plus élevée des douleurs osseuses et des lésions ostéolytiques lacunaires et de l'insuffisance rénale chez les sujets jeunes de façon significative; concernant le composant monoclonal sérique, l'isotype IgA était plus fréquent chez les sujets âgés, alors que les chaînes légères étaient plus fréquentes chez les sujets jeunes; selon la classification de Durie et Salmon, la répartition des malades en fonction des stades a montré une plus grande fréquence du stade III chez les sujets jeunes. Ce qui montre que le myélome chez le sujet jeune est de mauvais pronostic.

Dans la littérature, on distingue plusieurs types de facteurs pronostiques. Ceux qui sont liés à la masse tumorale, à la malignité intrinsèque du clone, et à l'hôte [17]. Les facteurs pronostiques préthérapeutiques peuvent varier selon le traitement effectué. Dans l'étude de Child effectuée chez des patients de moins de 65 ans, la médiane de survie est plus longue avec le traitement intensif par rapport à la chimiothérapie standard. Cette différence d'efficacité est plus importante si le taux de bêta2-microglobuline est supérieur à 8mg/l. Les facteurs pronostiques significatifs chez ces patients traités par autogreffe et chimiothérapie intensive sont la créatinémie, l'hémoglobine et le taux de bêta2-microglobuline [16].

Les facteurs pronostiques liés à la masse tumorale sont le stade du MM et la bêta 2-microglobuline [24]. Il existe une corrélation entre le taux de b2-microglobuline et la survie dans le myélome multiple. Son intérêt comme facteur pronostique indépendant est confirmé par de nombreux auteurs [16].

Les facteurs pronostiques liés à la malignité intrinsèque du clone sont les anomalies cytogénétiques, LDH et la CRP. L'étude cytogénétique fait surtout appel à la recherche de la délétion du chromosome 13. Dans l'étude publiée par Fonseca et al. [25], la délétion a été recherchée systématiquement et retrouvée chez 176 des 375 patients soit 54 %. La survie était plus courte pour ces patients (34,9 vs 51 mois ; p = 0,021).

L'étude de B. Chombart et al. a montré que les facteurs pronostiques chez les sujets âgés plus de 55ans sont le sexe masculin, l'âge de plus de 70 ans, l'albuminémie inférieure à 30 g/l, l'élévation de la créatinémie, l'anémie, la bêta 2-microglobuline supérieure à 6 mg/l, la CRP supérieure à 6 mg/l [16].

Notre étude a montré que la présence de signes généraux, l'anémie, l'insuffisance rénale, la lyse osseuse, l'hypoalbuminémie, une B-2 microglobuline élevée et l'âge jeune ont une valeur pronostique péjorative. Nos résultats confirment ceux publiés dans la littérature.

## VII- Conclusion

Selon notre étude, les manifestations du myélome multiple sont dominées par les douleurs osseuses et les signes généraux. Le syndrome anémique et les signes neurologiques viennent respectivement en 2<sup>ème</sup> et 3<sup>ème</sup> position.

La comparaison des particularités cliniques et parcliniques du myélome du sujet jeune de celui du sujet âgé a montré une fréquence élevée des signes neurologique, des lésions ostéolytiques, de stade III de Salmon et Durie et aussi d'ISS à III chez le groupe jeune atteints du myélome multiple.

La présence de signes généraux, l'anémie, l'insuffisance rénale, la lyse osseuse, l'hypoalbuminémie, une B2-microglobuline élevée et l'âge jeune ont une valeur pronostique péjorative.

Nos résultats sont similaires à ceux publiés dans la littérature.

Cette étude nécessite d'être poursuivie afin de mieux déterminer les particularités cliniques et paracliniques par tranche d'âge et de mieux cerner les facteurs de mauvais pronostic par la réalisation systématique d'un caryotype médullaire chez tous les patients.

# Résumé

## **Introduction :**

Le myélome multiple est une hémopathie maligne caractérisée par une prolifération plasmocytaire monoclonale envahissant la moelle osseuse. C'est la 2<sup>ème</sup> hémopathie maligne en terme de prévalence, son incidence augmente de manière importante avec l'âge.

## **But :**

Le but de cette étude est de déterminer le profil clinique, biologique et radiologique des patients atteints de myélome multiple, de comparer les caractéristiques du myélome du sujet âgé de celui du sujet jeune et de déterminer les facteurs de mauvais pronostic.

## **Matériel et méthodes :**

Il s'agit d'une étude rétrospective analytique et descriptive incluant 139 cas de myélome, tout âge confondu, colligés au service de médecine interne de CHU HASSAN II de Fès, étalée sur une période allant de janvier 2006 au décembre 2013. Le diagnostic est retenu selon les critères de SWOG jusqu'à 2010 et de ceux du IMWG après.

## **Résultats:**

L'âge moyen de nos patients est de 60,6 ans avec des extrêmes allant de 27 à 86 ans, avec une prédominance masculine de 58,3%.

La symptomatologie clinique est dominée par les douleurs osseuses dans 78,4% des cas, les signes généraux viennent en 2<sup>ème</sup> position et sont retrouvés chez 53,2% des patients alors que le syndrome anémique fonctionnel et les manifestations neurologiques sont présentes respectivement dans 23,7% et 15,1% des cas.

Sur le plan radiologique, les lésions ostéolytiques sont présentes chez 92,8% des cas et elles sont de siège différent.

Le bilan biologique a montré une VS élevée supérieure à 80 mm chez 97% de nos malades, le pic monoclonal à l'EPP est observé chez 79,1% des malades.

L'insuffisance rénale et l'hypercalcémie sont respectivement présentes dans 42,4 % et 77,9% des cas alors que l'anémie est retrouvée dans 75,9%.

La plasmocytose médullaire significative est retrouvée dans des cas 87,1%. La présence d'un plasmocytome est mentionnée chez 38,8% des cas.

L'étude des principaux facteurs pronostiques du myélome multiple a montré un taux élevé de la bêta2- microglobuline chez 73,4% des malades et une hypoalbuminémie chez 84,9% des cas.

Selon la classification de Salmon et Durie, 92,8% de nos patients sont classés stade III, 6,5% stade II et 0,7% stade I.

Sur le plan thérapeutique, une chimiothérapie a été instaurée chez 100% de nos malades, le type de chimiothérapie a été choisi en fonction de la tranche d'âge et en fonction de la masse tumorale. Une rémission complète est obtenue dans 29,1% des cas et une rémission partielle est observée dans 42,2%. Le nombre de décès dans notre série est de 12 patients, soit 7,3%.

La comparaison du MM du sujet jeune à celui du sujet âgé a montré :

- une fréquence élevée chez le sujet jeune des douleurs osseuses et des images ostéolytiques avec un p significatif à 0,03; et aussi une fréquence élevée des atteintes médullaires et des signes neurologiques avec un p significatif de 0,025 ;
- l'insuffisance rénale était plus fréquente chez le sujet jeune ;

- le stade III selon la classification de Salmon et Durie est plus fréquent chez les sujets jeunes.
- pas de différence significative entre les deux classes d'âge concernant la plasmocytose médullaire et la présence de plasmocytome.

L'analyse des facteurs de mauvais pronostic a montré que la présence de signes généraux, l'anémie, l'insuffisance rénale, la lyse osseuse, l'hypoalbuminémie, une B2 microglobuline élevée et l'âge jeune ont une valeur pronostique péjorative.

Les résultats de notre travail sont similaires à ceux rapportés dans la littérature.

**Conclusion:**

Le MM est une hémopathie de diagnostic souvent facile, cependant tardif avec une forte masse tumorale. Il présente des particularités cliniques, radiologiques et biologiques chez le sujet jeune. La prise en charge thérapeutique est basée sur une chimiothérapie et parfois sur une radiothérapie qui est utilisée dans un but antalgique ou décompressif. Cette prise en charge doit être précoce et adéquate pour obtenir une meilleure qualité de vie.

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- 1- S. Manier, X. Leleu ; Myélome multiple : diagnostic clinique et perspective de traitement. Recommandations de l'International MyelomaWorking Group (IMWG) Immuno-analyse et biologie spécialisée (2011) 26, 125—136
- 2- Riedel DA, Pottern LM. The epidemiology of multiple myeloma. HematolOncol Clin North Am 1992;6:225—47.
- 3- Kyle RA, Rajkumar SV. Epidemiology of the plasma-celldisorders. Best PractResh Clin Haematol 2007;20(4):637—64
- 4- Facon T, Yacoub-Agha I, Leleu X. Myélome multiple. EMC hématologie 2003, 13-014-E-10:15p].
- 5- A. Bouataya, S. Hizema, Y. Ben Youssef, F. Sayaria, N. Brahama, A. Khélif , M. Kortas Myélome multiple : aspect clinique, diagnostic biologique et pronostic. Immuno-analyse et biologie spécialisée (2013) 28, 30—35
- 6- Grosbois B. Gammopathie monoclonale et myélome multiple : quelles nouveautés ?quelles perspectives ? Revu Med Interne 2007;28:667-9.
- 7- Raab MA, Podar K, Breitkreutz I, Richardson PG, Anderson KC. Multiplemyeloma. Lancet 2009;374:324—39.

- 8- Kyle RA, Gertz MA, Witzig TA, et al. Review of 1027 patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Mayo Clin Proc* 2003;78:21—33.
- 9- Bladé J, Rosinol L. Renal hematologic and infectious complications in multiple myeloma. *Best Pract Res Clin Haematol* 2005;18(4):635—52.
- 10- Eric Moumas, William Hanf , Estelle Desport , Julie Abraham et al Actualités dans le traitement du myélome avec insuffisance rénale *Néphrologie & Thérapeutique* 7 (2011) 457—466
- 11- Blade J, Fernandez-Lama P, Bosch F, Montoliu J, Lens XM, Montoto S, et al. Renal failure in multiple myeloma: presenting features and predictors of outcome in 94 patients from a single institution. *Arch Intern Med* 1998;158:1889—93.
- 12- The Nordic Myeloma Study Group Knudsen LM, Hippe E, Hjorth M, Holmberg E, Westin J. Renal function in newly diagnosed multiple myeloma: a demographic study of 1353 patients. *Eur J Haematol* 1994;53:207—12.
- 13- Françoise Debiais ; Diagnostic des hypercalcémies « non hyperparathyroïdiennes» *Revue du rhumatisme monographies* 79 (2012) 227—232

- 14- Kyle RA. Sequence of Testing for Monoclonal Gammopathies. ArchPatholLab Med 1999;123(2):114—8.
- 15- Harousseau JL. Tenyears of improvement in the management of multiple myeloma: 2000—2010. Clin LymphomaMyelomaLeuk 2010;10(6):424—42.
- 16- Chombart B, Gagneux-Lemoussu L, Eschard JP, Ackah-Miezan S, Novella JL, Brochot P. Facteurs pronostiques du myélome utilisables en pratique courante : suivi sur dix ans de 148 malades âgés de plus de 55 ans. RevRhu 2005;72:1299—305.
- 17- Greipp PR, San Miguel J, Durie BG, et al. International stagingsystem for multiple myeloma. J Clin Oncol 2005;23: 3412—20.
- 18- Hulin C. Les nouveaux médicaments du myélome. RevMedInterne 2007;28:682—8.
- 19- Isabelle Azais, Rachel Brault, Françoise Debiais nouvelles therapies du myélome Revue du rhumatisme 77 (2010) 21–27
- 20- X. Leleu, T. Facon. Traitement du myélome multiple. La Revue de médecine interne 34S (2013) A11–A15

- 21- S. Elherrar , M. Benzakour , H. Bouziane ,K. Echchilali , M. Moudatir , F.Z. Alaoui , H. Elkabli Myélome multiple : profil clinique et paraclinique en médecine interne . Rev Med Interne 2013;10:160
- 22- A. Laanani, R. Rakez, H. Ghedira et coll. Le myélome multiple : aspects clinicobiologiques et modalités thérapeutiques (à propos de 66 cas) Rev Med Interne 2013;10:159
- 23- I. Ben Ghorbel, K. Dridi , M. Ouakad, M. Lamloum, N. Ben Romdhane, M. Houman . Profil clinique et paraclinique du myélome multiple survenant chez des sujets de moins de 60 ans. À propos d'une série de 105 patients. Rev Med Interne 2010;10:308
- 24- Durie BGM, Salmon SE. A clinical staging system for multiple myeloma. Cancer 1975;36:842–54.
- 25- Bernasconi P, Cavgliano PM, Boni M, Astori C, Calatroni S, Giard Rocca B, et al. Long-term follow up with conventional cytogenetics and ban 13q14 interphase–metaphase in situ hybridisation monitor in monoclonal gammopathies of undetermined significance. Br J Haematol 2002;118:545–9.