



UNIVERSITE DE LIMOGES

FACULTE DE MEDECINE

Année 1996

Thèse n° 48/1

APPORT DU CYCLOPHOSPHAMIDE
A HAUTE DOSE DANS
LE TRAITEMENT DU MYELOME
(A PROPOS DE 22 CAS)



THESE

POUR LE DIPLOME DE DOCTEUR EN MEDECINE
présentée et soutenue publiquement le 3 Mai 1996

PAR

FRANCOISE BOMMELAERE

née le 19 MAI 1964 à LIMOGES (Haute-Vienne)

EXAMINATEURS DE LA THESE

Madame le Professeur BORDESSOULE Président
Monsieur le Professeur BERTIN _____ Juge
Madame le Professeur VIDAL _____ Juge
Madame le Docteur CRANSAC _____ Juge

UNIVERSITE DE LIMOGES

FACULTE DE MEDECINE

Année 1996

Thèse n° 118

APPORT DU CYCLOPHOSPHAMIDE
A HAUTE DOSE DANS
LE TRAITEMENT DU MYELOME
(A PROPOS DE 22 CAS)



THESE

POUR LE DIPLOME DE DOCTEUR EN MEDECINE
présentée et soutenue publiquement le 3 Mai 1996

PAR

FRANCOISE BOMMELAERE
née le 19 MAI 1964 à LIMOGES (Haute-Vienne)

EXAMINATEURS DE LA THESE

Madame le Professeur BORDESSOULE Président
Monsieur le Professeur BERTIN _____ Juge
Madame le Professeur VIDAL _____ Juge
Madame le Docteur CRANSAC _____ Juge

UNIVERSITE DE LIMOGES

FACULTE DE MEDECINE

DOYEN DE LA FACULTE:

Monsieur le Professeur PIVA Claude

ASSESEURS:

Monsieur le Professeur VANDROUX Jean-Claude

Monsieur le Professeur DENIS François

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS:

ADENIS Jean-Paul * (C.S)	OPHTALMOLOGIE
ALAIN Luc (C.S)	CHIRURGIE INFANTILE
ALDIGIER Jean-Claude	NEPHROLOGIE
ARCHAMBEAUD Françoise	MEDECINE INTERNE B
ARNAUD Jean-Paul (C.S)	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
BARTHE Dominique (C.S)	HISTOLOGIE EMBRYOLOGIE CYTOGENETIQUE
BAUDET Jean (C.S)	CLINIQUE OBSTETRICALE ET GYNECOLOGIE
BENSAID Julien (C.S)	CLINIQUE MEDICALE CARDIOLOGIQUE
BERNARD Philippe	DERMATOLOGIE
BERTIN Philippe	THERAPEUTIQUE
BESSEDE Jean-Pierre	OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE
BONNAUD François (C.S)	PNEUMOLOGIE
BONNETBLANC Jean-Marie (C.S)	DERMATOLOGIE
BORDESSOULE Dominique (C.S)	HEMATOLOGIE ET TRANSFUSION
BOULESTEIX Jean (C.S)	PEDIATRIE
BOUQUIER Jean-José	CLINIQUE DE PEDIATRIE
BOUTROS-TONI Fernand	BIOSTATISTIQUE ET INFORMATIQUE MEDICALE
BRETON Jean-Christian (C.S)	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
CAIX Michel	ANATOMIE
CATANZANO Gilbert (C.S)	ANATOMIE PATHOLOGIQUE
CHASSAIN Albert	PHYSIOLOGIE
CHRISTIDES Constantin	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIO-VASCULAIRE
COGNE Michel	IMMUNOLOGIE
COLOMBEAU Pierre (C.S)	UROLOGIE
CUBERTAFOND Pierre (C.S)	CLINIQUE DE CHIRURGIE DIGESTIVE
DARDE Marie-Laure (C.S)	PARASITOLOGIE
DE LUMLEY WOODYEAR Lionel (C.S)	PEDIATRIE
DENIS François (C.S)	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
DESCOTTES Bernard (C.S)	ANATOMIE
DUDOGNON Pierre	REEDUCATION FONCTIONNELLE
DUMAS Jean-Philippe	UROLOGIE
DUMAS Michel (C.S)	NEUROLOGIE
DUMONT Daniel	MEDECINE DU TRAVAIL
DUPUY Jean-Paul (C.S)	RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE
FEISS Pierre (C.S)	ANESTHESIOLOGIE ET REANIMATION CHIRURGICALE
GAINANT Alain	CHIRURGIE DIGESTIVE
GAROUX Roger (C.S)	PEDOPSYCHIATRIE
GASTINNE Hervé	REANIMATION MEDICALE
GAY Roger (C.S)	REANIMATION MEDICALE
GERMOUTY Jean	PATHOLOGIE MEDICALE ET RESPIRATOIRE
HUGON Jacques	HISTOLOGIE-EMBRYOLOGIE-CYTOGENETIQUE
LABROUSSE Claude (C.S)	REEDUCATION FONCTIONNELLE
LABROUSSE François	ANATOMIE PATHOLOGIQUE

LASKAR Marc (C.S)	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIO-VASCULAIRE
LAUBIE Bernard (C.S)	ENDOCRINOLOGIE ET MALADIES METABOLIQUES
LEGER Jean-Marie (C.S)	PSYCHIATRIE D'ADULTES
LEROUX-ROBERT Claude (C.S)	NEPHROLOGIE
LIOZON Frédéric	CLINIQUE MEDICALE
MELLONI Boris	PNEUMOLOGIE
MENIER Robert (C.S)	PHYSIOLOGIE
MERLE Louis	PHARMACOLOGIE
MOREAU Jean-Jacques (C.S)	NEUROCHIRURGIE
MOULIES Dominique	CHIRURGIE INFANTILE
NATHAN-DENIZOT Nathalie	ANESTHESIOLOGIE ET REANIMATION CHIRURGICALE
OUTREQUIN Gérard	ANATOMIE
PECOUT Claude (C.S)	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
PERDRISOT Rémy	BIOPHYSIQUE ET TRAITEMENT DE L'IMAGE
PILLEGAND Bernard (C.S)	HEPATO-GASTRO-ENTEROLOGIE
PIVA Claude (C.S)	MEDECINE LEGALE
PRALORAN Vincent (C.S)	HEMATOLOGIE ET TRANSFUSION
RAVON Robert (C.S)	NEUROCHIRURGIE
RIGAUD Michel	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
ROUSSEAU Jacques (C.S)	RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE
SAUTEREAU Denis	HEPATO-GASTRO-ENTEROLOGIE
SAUVAGE Jean-Pierre (C.S)	OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE
TABASTE Jean-Louis (C.S)	GYNECOLOGIE OBSTETRIQUE
TREVES Richard (C.S)	RHUMATOLOGIE
TUBIANA-MATHIEU Nicole	CANCEROLOGIE
VALLAT Jean-Michel	NEUROLOGIE
VALLEIX Denis	ANATOMIE
VANDROUX Jean-Claude (C.S)	BIOPHYSIQUE ET TRAITEMENT DE L'IMAGE
VIDAL Elisabeth (C.S)	MEDECINE INTERNE
WEINBRECK Pierre (C.S)	MALADIES INFECTIEUSES

PROFESSEUR ASSOCIE A MI-TEMPS

MOULIN Jean-Louis

3ème CYCLE DE MEDECINE GENERALE

SECRETAIRE GENERAL DE LA FACULTE - CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS

POMMARET Maryse

* C.S = Chef de Service

A mes parents

A mes très proches

A mes amis

A Théo !

*Toute mon estime
et mon affection*

Avec tendresse -

A notre Président de Thèse,

Madame le Professeur D. BORDESSOULE
Professeur des Universités d'Hématologie et Transfusion
Chef de Service

*Votre rigueur, votre énergie, votre efficacité,
suscitent l'admiration.
Votre contact fut riche d'enseignements.
Vous me faites l'honneur de présider cette thèse;
soyez en remerciée.*

A nos Juges,

Madame le Docteur M. CRANSAC
Praticien Hospitalier
Immunologie Clinique

*Ta tolérance, ta disponibilité, tes compétences,
ont toujours été d'un grand soutien.
Grâce à toi, j'ai pu appréhender l'hématologie et
le travail en secteur hospitalier spécialisé,
avec beaucoup de motivations.
Tu as accepté de siéger dans ce Jury et je t'en
remercie.*

Madame le Professeur E. VIDAL
Professeur des Universités
Médecine Interne - Chef de Service

*Votre rigueur intellectuelle, votre positivité,
suscitent mon estime.
Soyez remerciée de l'honneur que vous me faites
de siéger dans ce Jury.*

Monsieur le Professeur P. BERTIN
Professeur des Universités
Thérapeutique

*Tous peuvent apprécier vos qualités humaines
et l'étendue de vos connaissances.
Mon respect, et mes remerciements d'avoir
accepté de participer à ce Jury.*

PLAN

INTRODUCTION

CHAPITRE I : LE MYELOME MULTIPLE

CHAPITRE II : LE TRAITEMENT DU MYELOME MULTIPLE

CHAPITRE III: CYCLOPHOSPHAMIDE, RAPPEL

CHAPITRE IV : SERIE PERSONNELLE

CHAPITRE V : ANALYSE DE LA LITTERATURE ET DISCUSSION

CONCLUSION

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

ABREVIATIONS

Ac = Anticorps
 ADRIA = ADRIBLASTINE (R)
 Ag= antigène
 ALK = ALKERAN (R)
 B₂M= bêta-2 microglobuline
 BOM = biopsie ostéo-médullaire
 C = cure (C₁ = cure de n = 1 = première cure ...)
 Cellule NK= cellule Natural Killer
 CRP= C.réactive protéin
 E_{HD} = traitement par cyclophosphamide ou ENDOXAN ASTA (R) à haute dose (600 mg/ m²/j en perfusion IV de J₁ à J₄)
 EP = Electrophorèse des Protides
 F = sexe féminin
 GB = taux de globules blancs sérique
 GR = taux de globules rouges
 Hb = Hémoglobinémie
 H_b = hémoglobinémie
 IC = Index Cinétique
 ou IL = Labeling Index
 ou IM=Index Mitotique ou de Marquage à la thymidine tritiée
 Ig = Immunoglobuline
 IL = Interleukine
 IM = intra musculaire
 IV = intra veineuse
 J = jour (J_I= premier jour)
 LDH = Lactate Deshydrogénase
 M = sexe masculin
 MGUS = ou gammopathie monoclonale bénigne idiopathique
 ou gammopathie monoclonale de signification indéterminée
 MM = Myélome Multiple
 my = valeur moyenne
 n = nombre de cures
 n° = numéro d'ordre ou rang thérapeutique
 N = valeur normale
 nc = nombre de cures après correction
 Neutro = taux de neutrophiles sérique
 NFs= numération - formule sanguine
 OAF = Osteoclast Activating Factor
 ou Facteurs solubles de stimulation ostéoclastique
 ONC = ONCOVIN (R)
 PAL = Phosphatases Alcalines
 pl = taux de plaquettes sanguines
 PO = par voie orale
 PT = taux de protides totaux sérique
 SOL = SOLUPRED (R)
 SOLD = SOLUDECADRON (R)
 TBMC = Total Body Myeloma Cells ou nombre total de cellules tumorales
 SM = Smoldering Myeloma ou myélome à croissance lente ou myélome quiescent ou latent ou indolent
 TGF - B = Transforming Growth Factor - Bêta
 VS = vitesse de sédimentation

INTRODUCTION

Le myélome multiple, que KAHLER le premier caractérisa au mieux en 1889, est une affection maligne de la moelle osseuse, liée à l'émergence d'un clone tumoral plasmocytaire capable de sécréter une immunoglobuline monoclonale.

L'hémopathie évolue quelquefois d'un seul tenant, mais le plus souvent par poussées successives, jusqu'au décès, qui survient en moyenne trois à quatre ans après le début du traitement.

Maladie toujours incurable, elle justifie donc l'élaboration de nouveaux procédés thérapeutiques.

Cependant chez les patients de plus de 60 ans et les sujets ne pouvant bénéficier d'une autogreffe, la chimiothérapie conventionnelle garde tout son intérêt. Elle fait appel essentiellement aux agents alkylants parmi lesquels se distinguent, par leur plus grande efficacité dans le traitement du myélome: le melphalan ou ALKERAN^(R) et le cyclophosphamide ou ENDOXAN^(R).

Le protocole ENDOXAN^(R) HD: 600 mg/m²/j, IV, de J1 à J4 en cures mensuelles est une des chimiothérapies qui peut être indiquée sur une poussée primaire ou secondaire réfractaire au protocole VAD

CHAPITRE I

LE MYELOME MULTIPLE

Le myélome multiple ou maladie de KAHLER se définit comme l'expression d'une prolifération plasmocytaire maligne, siégeant principalement au niveau de la moelle osseuse.

Cette prolifération plasmocytaire néoplasique se caractérise par une ostéopathie originale, un déficit de l'immunité humorale et parfois une insuffisance médullaire.

La sécrétion par le clone tumoral d'une immunoglobuline unique " monomoléculaire " dite monoclonale ou encore monotypique, se manifeste par une atteinte rénale; et quelquefois s'accompagne de manifestations neurologiques ou d'amylose.

A) ONCOGENESE

Malgré de nombreux travaux, la nature du processus oncogénique, dans la maladie de KAHLER, reste mal élucidée.

1. Composition cellulaire du clone

Les cellules du clone tumoral sont pour leur majorité, aneuploïdes.

Elles sont de phénotype immunologique lymphocytaire B bien différencié. Elles produisent toutes une Ig monotypique de même chaîne lourde, de même chaîne légère, et de mêmes déterminants idiotypiques.

Cependant J. EPSTEIN et son équipe (2) ont montré qu'une large fraction de ces plasmocytes " matures " co-exprimait des antigènes, caractéristiques d'un état de moindre différenciation : Ag. CALLA (présent sur les cellules pré-B), ou non habituels des lignées lymphoïdes B: Ag(s) caractéristiques des lignées lymphoïdes T, ou encore myélomonocytaires, ou bien encore caractéristiques des cellules NK (Natural Killer)).

2. Origine du précurseur

La nature du précurseur myélomateux est en réalité méconnu. l'hypothèse initiale situant le processus tumoral au niveau de la cellule souche hématopoïétique multipotente a été récemment rejetée, notamment suite aux travaux de J. EPSTEIN précédemment cité (2). Le précurseur tumoral pourrait être la cellule pré - B mais cela n'a pu être encore aujourd'hui incontestablement démontré.

Pour B. DURIE (3), les deux hypothèses ne sont pas mutuellement exclusives. Il se peut que l'anomalie moléculaire princeps porte sur une cellule souche indifférenciée et soit de nature telle qu'elle provoque l'expansion préférentielle de cellules plasmocytaires différenciées acquérant, en aval de la constitution du clone, la capacité de synthétiser une protéine monoclonale possédant une spécificité idiotypique. La présence à la surface des cellules myélomateuses de plusieurs Ag (s) caractéristiques des lignées myéloïdes est un argument en faveur de la nature totipotente de la cellule-mère. Il reste toutefois à expliquer ce qui donne à cette cellule un avantage de sélection et pourquoi le système de régulation stimule l'expansion du clone, au lieu de l'éliminer.

3. Croissance du clone

a) Etude biologique

La connaissance des cytokines hématopoïétiques contrôlant la prolifération et la différenciation des cellules B normales a permis d'identifier les facteurs biologiques impliqués dans la croissance des cellules myélomateuses (4).

Parmi eux l'**interleukine 6 (IL-6) joue un rôle prépondérant.**

L'IL-6 semble être produite principalement par les cellules myéloïdes et du micro-environnement tumoral, mais aussi en partie par une sous-population plasmocytaire tumorale (schéma paracrine (5), schéma autocrine (6)). Les travaux de B. KLEIN et de son équipe (7), démontrent que les malades atteints de myélome multiple ont des taux sériques élevés d'IL-6, et que par ailleurs son **activité est corrélée aux taux sanguins de CRP = C. réactive protéin, protéine dite " de la phase aiguë d'inflammation " dont la synthèse hépatique est induite par l'IL-6.**

Les autres cytokines impliquées, ne joueraient qu'un rôle indirect par le biais de la stimulation ou de l'inhibition qu'elles exercent sur l'IL-6. Ces autres cytokines en effet régulent in vitro la croissance tumorale (7), soit **en stimulant la réponse des plasmocytes à l'IL-6 (facteur de croissance GM-CSF, interleukine IL-3), soit en induisant la production d'IL-6: par l'environnement médullaire (facteur de croissance G-CSF) ou par les plasmocytes eux-mêmes (TNF = tumor necrosis factor, interféron α).** Au contraire l'**interféron γ et de fortes doses d'interféron α inhibent la prolifération cellulaire.**

b) Etude cellulaire

L'existence d'**interactions anormales entre les cellules NK et les cellules myélomateuses est également un élément crucial dans la croissance du clone malin** (3).

De la même façon des **interactions anormales** avec diverses cellules ont pu être mises en évidence: macrophages, fibroblastes, **lymphocytes T, ostéoclastes, ostéoblastes.** Leur rôle pathogénique pourrait être important, en particulier dans la constitution des lésions osseuses destructrices (3).

c) Etude génétique

La progression tumorale est souvent associée à la survenue de mutations génétiques dans la descendance du clone initial. Les réarrangements intéressent communément les chromosomes 1, 11 et 14, et offrent un vraisemblable avantage prolifératif au clone myélomateux (8). La leucémie à plasmocytes comporte constamment des anomalies du chromosome 1 (9).

L'émergence de nouveaux clones pourrait expliquer en partie les phénomènes d'échappement thérapeutique.

4) Epidémiologie

L'épidémiologie du MM est elle aussi méconnue.

Par les facteurs étiologiques, on relèvera:

- des facteurs génétiques prédisposants probables (fréquence de la mutation de l'oncogène ras, du réarrangement du gène rétinoblastome, ou de l'oncogène C-myc (10,11,12) mais rien n'a été formellement démontré).

Cependant des formes familiales de myélome ont été publiées.

D'autre part il existe **une plus grande incidence de gammopathie monoclonale de signification indéterminée (MGUS), dans la fratrie ou l'ascendance des sujets atteints de MM.**

- des facteurs liés à l'environnement: l'exposition professionnelle à certains **carcinogènes chimiques** (peinture, industrie du bois, agriculture) **l'irradiation atomique**, la **radiothérapie**, la **chimiothérapie** ont été incriminées.
- peut-être des facteurs viraux: EBV, HIV (en cours d'étude).

B) PHYSIOPATHOLOGIE

1. Conséquences directes de la prolifération plasmocytaire

a) L'hyperrésorption osseuse

Le **découplage du remodelage osseux** qui associe **hyper résorption osseuse** et **faible ostéoformation** est le modèle pathogénique aujourd'hui consensuellement accepté et très caractéristique de la maladie (13).

L'hypothèse initiale monofactorielle d'une résorption osseuse accrue du fait d'un simple phénomène mécanique d'érosion par infiltration des cellules malignes, a été rejetée, d'autant qu'on ne retrouve pas toujours des cellules myélomateuses au contact des lésions osseuses.

Par contre plusieurs études ont démontré qu'il existe en particulier une **hyperactivité ostéoclastique** au niveau de ces sites pathologiques. celle-ci est **stimulée par des facteurs solubles** regroupés communément sous le terme d' **OAF** = ostéoclast activating factor.

L'OAF est **constitué** en effet de plusieurs molécules distinctes: **essentiellement l'IL-6**, mais aussi l'IL-3 et certaines lymphotoxines comme TNF- β (tumor necrosis factor), TGF- β (transforming growth factor), capables d'agir in vitro en synergie avec l'IL-6 (14,15,16,17,18,19).

Ces différents facteurs solubles, constituant l'OAF, sont synthétisés par les cellules myélomateuses et/ou les éléments nucléés du micro-environnement tumoral.

Les travaux récents de B.BATAILLE (20) démontrent qu'en fait il n'y a pas seulement hyperactivité des ostéoclastes préexistants mais augmentation de la surface de résorption osseuse avec la génération "de novo" d'ostéoclastes. Ainsi l'excès de résorption osseuse, médié par l'hyperproduction de cytokines sus-cités - capables d'activer les ostéoclastes et de stimuler la croissance tumorale -, très précoce dans l'évolution de la maladie, déclencherait à son tour une hyperactivité ostéoblastique.

b) L'hypercalcémie

Capable de menacer le pronostic vital, l'hypercalcémie constitue le versant métabolique :

de l'ostéopathie du myélome. Comme l'a souligné R.MUNDY (21), elle ne s'explique pas que par le relargage de substances minérales provoqué par l'accélération de la résorption osseuse secondaire à l'infiltration tumorale, mais aussi par une diminution concomitante de la clearance rénale du calcium.

Le myélome est d'ailleurs la **seule cause d'hypercalcémie d'origine tumorale** qui associe une **diminution de l'excrétion rénale** à une **augmentation de la résorption osseuse ostéoclastique**.

c) L'insuffisance médullaire

Elle s'explique par une **diminution de la croissance des progéniteurs érythroïdes, granuleux et mégacaryocytaires**(22).

Elle est probablement médiée d'une part par des cellules NK présentes dans la moelle des malades atteints de MM(23), d'autre part par des facteurs suppresseurs d'origine humorale, comme l'interféron.

Plus tardivement dans l'évolution tumorale, la multiplication des lésions osseuses destructrices, l'envahissement de la moelle par des cellules néoplasiques et la myélofibrose secondaire accentuent de manière incontestable l'anémie, la leucopénie et la thrombopénie.

d) Déficit de l'immunité humorale et dys-immunité

Le déficit de l'immunité humorale s'exprime par une **augmentation de la sensibilité aux infections**.

Il est **corrélé à la franche diminution des taux circulants d' Ig polyclonales** (24,25), **en rapport avec une anomalie de la différenciation lymphocytaire B probablement médullaire**. Les facteurs "suppresseurs" en cause seraient cellulaires = certains lymphocytes T, certaines cellules B-CD5 (portant l'oncogène ras), des cellules NK (23,26), et humorales (en particulier le TGF-bêta).

Parallèlement, les perturbations touchant cette sous-population lymphocytaire B-CD5, qui semble également impliquée dans les mécanismes de l'auto-immunité pourraient rendre compte des quelques cas de MM associés à une maladie de BASEDOW (74,75).

2. Conséquence de la gammopathie monoclonale myélomateuse

La principale caractéristique du clone tumoral est la synthèse d'une immunoglobuline monotypique. Dans la majorité des cas, les plasmocytes tumoraux produisent et excrètent une Ig monoclonale complète. Cependant les **chaînes légères** sont presque toujours synthétisées **en excès** par rapport aux chaînes lourdes et excrétées par les plasmocytes sous formes de chaînes légères libres, constituant la "**protéine thermosoluble de BENICE-JONES**".

Ce sont elles essentiellement qui constituent la **néphropathie de type tubulo-interstitielle** décrite dans le MM. :

Filtrée en quantité importante par les glomérules (27,28), la protéine de B-J se présente au niveau des tubules proximaux obligeant à une réabsorption massive.

Progressivement des inclusions protéinacées et hyalines s'accumulent dans les cellules tubulaires, aboutissant à une dégénérescence cellulaire, et à des anomalies des fonctions d'acidification et de concentration des tubules (29,30).

En outre il se forme de volumineux cylindres obstruant la lumière tout le long des tubules, formés d'albumine, de fibrinogène, d' Ig de toutes les classes, de quantités variables de chaînes légères α et κ (29,31), ainsi que des fibrilles de type amyloïde correspondant en fait à la protéine de TAMM-HORSFALL (TH) (31).

Ces cylindres denses sont responsables d'une distension puis d'une destruction de tout le néphron; aboutissant à l'atrophie tubulaire et à la fibrose interstitielle observées typiquement à l'examen anatomo - pathologique d'un fragment tubulaire rénal myélomateux.

Cette **néphropathie, mesurée par la protéinurie des 24 heures, se manifeste par une insuffisance rénale**, qui complique l'évolution et aggrave le pronostic du **MM non traité**. Cette insuffisance rénale comme la protéinurie peut, par contre, se stabiliser voire s'améliorer jusqu'à disparaître quand le traitement du MM est efficace.

La protéinurie mesurée est la résultante de la quantité de chaînes légères produite par la tumeur plasmocytaire et de la capacité de réabsorption restante des tubules rénaux. Son importance toutefois n'est pas corrélée à la sévérité de l'atteinte rénale, probablement du fait d'une pathogénicité variable des chaînes légères sécrétées.

De plus leur néphrotoxicité est inconstante; un point isoélectrique cationique favoriserait leur précipitation avec la protéine de T-H.

Par ailleurs, la dysglobulinémie monoclonale peut être responsable de **manifestations neurologiques**; et plus rarement : **d'amylose, d'hyperviscosité, de cryoglobulinémie, ou d'anomalie de l'hémostase.**

C) INCIDENCE

L'incidence observée en France est de l'ordre de 1,5 à 2 pour 100.000 **habitants et par an**; soit 1,1 pour cent de toutes les affections malignes de l'adulte .

La maladie a été observée dans toutes les régions du monde et aucune race n'est épargnée.

Aux Etats Unis, l'étude de l'incidence de la maladie fait apparaître une fréquence de la néoplasie deux fois plus grande chez les sujets de race noire que chez les caucasiens (32).

Le MM est une maladie du sujet âgé. **L'âge moyen au moment du diagnostic est de 62 ans (33)**. Moins de 2 % des malades atteints ont moins de 40 ans (34). **La fréquence augmente avec l'âge et atteint son maximum vers 70 ans (32)**. **La maladie touche un peu plus souvent les hommes que les femmes (33)**.

D) TABLEAU CLINIQUE HABITUEL.

1. Circonstances de découverte

On suit à l'heure actuelle, avec la multiplication des examens biologiques faits à titre systématique, que la phase clinique du MM est précédée d'une **phase asymptomatique de durée variable (35,36)**. Quelques MM sont même restés asymptomatiques durant plus de 20 ans (37); ils sont qualifiés de myélomes latents ou indolents, quiescents ou encore de myélome à croissance lente (smoldering myeloma) et posent le problème délicat du diagnostic différentiel entre MM authentique et gammopathie monoclonale bénigne idiopathique ou de signification indéterminée MGUS, abordé page 41.

Au cours de cette phase asymptomatique, les manifestations se limitent à une **accélération de la vitesse de sédimentation** (particulièrement évocatrice si associée à une anémie à l'hémogramme) et la mise en évidence d'une **protéine monoclonale** à l'électrophorèse des protides sanguine ou la découverte d'une **protéinurie**.

Au fur et à mesure de l'évolution de l'affection, la **récidive des infections**, **l'altération de l'état général** et **l'amaigrissement** deviennent manifestes; suivis par l'apparition de symptômes liés aux lésions osseuses (**douleurs, fractures osseuses**) et finalement la survenue d'une insuffisance rénale chronique.

Plus rarement une manifestation aiguë rénale ou neurologique est révélatrice de la maladie.

a) les douleurs osseuses

Dans 80 % des cas, ce sont elles qui poussent le malade à consulter son médecin.

Elles siègent la plupart du temps au niveau du rachis: surtout lombaire et au niveau du bassin. La douleur est alors le plus souvent d'allure rhumatismale, généralement dépourvue d'irradiations. Elle peut être extrêmement intense, et devenir transfixiante. Elle peut se prolonger des heures ou des jours, voire plus longtemps; mais le plus souvent elle est intermittente avec des rémissions parfois prolongées.

Au niveau des segments proximaux des membres supérieurs ou inférieurs, du sternum, des côtes ou des clavicules, ce sont également des douleurs intermittentes, sourdes, profondes, que les patients rapportent spontanément aux os. Souvent sans horaire et sans facteur déclenchant, elles sont généralement vives avec des paroxysmes insupportables. Elles sont fixes dans leur siège et peuvent être réveillées par la pression osseuse à l'examen clinique. Autre fait évocateur, elles deviennent rapidement insensibles au repos et rebelles aux analgésiques habituels.

b) L'altération de l'état général

L'altération de l'état général associe classiquement asthénie, anorexie et amaigrissement.

L'état général du patient s'aggrave progressivement avec l'évolution de la maladie: devenant polyfactoriel. Corrélé à l'importance de l'état algique du malade et proportionnel au degré de l'anémie et à la fréquence et la gravité des complications notamment infectieuses, il peut confiner à l'invalidité.

Il peut être apprécié par le Performance status ou par l'échelle de KARNOVSKI.

2. Examen clinique

L'examen clinique est en règle négatif.

Le syndrome tumoral hémato-poïétique est retrouvé de manière exceptionnelle: le patient myélomateux ne présente généralement ni adénopathies, ni hépato-splénomégalie.

Rarement, l'examineur découvre des tumeurs plasmocytaires, lorsque leurs sièges affleurent la peau: au niveau du crâne ou des côtes. De la taille d'un pois jusqu'à celle d'un pamplemousse, elles sont élastiques et fluctuantes. La palpation de la néoformation provoque parfois des crépitations analogues à celles du froissement d'un parchemin.

L'envahissement orbitaire, exceptionnel, entraîne une exophtalmie (38).

3. Eléments paracliniques du diagnostic

a) Les examens radiologiques

Les lésions osseuses sont le plus souvent multifocales, atteignant les territoires où la moelle demeure productive chez l'adulte: crâne, côtes, sternum, rachis, extrémités supérieures des humérus et des fémurs, clavicules et bassin. Ces lésions osseuses sont asymptomatiques, ou responsables de douleurs ou de fractures spontanées, constituant le véritable substratum anatomique de la maladie. Le bilan radiologique standard du patient myélomateux doit comporter les radiographies - face et profil - du crâne, du rachis dorsal, lombaire et sacré, du bassin - de face - et des deux fémurs, de manière systématique, et bien sûr des clichés orientés par les éléments cliniques.

Les anomalies radiologiques sont présentes dans **80 % des cas au premier bilan**. Elles s'aggravent et se multiplient par poussées successives au cours de l'évolution de la maladie.

L'aspect radiographique le plus typique est constitué par un état lacunaire multiple et disséminé au sein d'un squelette déminéralisé:

- La lacune, lésion osseuse caractéristique du myélome multiple est une lyse à l'emporte-pièce, déterminant une zone claire, arrondie, à contours nets, sans condensation périphérique, ni réaction périostée. De tailles variables, les lacunes mesurent quelques millimètres (microgéodes), à plusieurs centimètres de diamètre: notamment au niveau du crâne ou des os longs. Sur l'humérus ou le fémur, les lacunes sont le plus souvent multiples et situées de préférence au voisinage des articulations de l'épaule et de la hanche. Sur les ailes iliaques, elles sont en général de petites tailles et souvent groupées. Elles sont également moins facilement visibles au niveau des côtes ou des vertèbres, où elles prennent un aspect de micro-opacités diffuses.

- La déminéralisation ou décalcification diffuse, s'observe, isolément, au début de la maladie. D'ailleurs tout tableau d'"ostéoporose douloureuse" doit faire évoquer le diagnostic de MM. Elle se traduit cliniquement par une augmentation de la transparence de l'os, correspondant à l'amincissement et à la destruction des travées osseuses.

- Les lésions ostéocondensantes, avec ou sans lésions lytiques sont rares, souvent localisées et associées à une neuropathie périphérique; et définissent une forme clinique de MM. Mais dans quelques cas elles peuvent correspondre à une myélofibrose secondaire.

- Les images de reconstruction sont exceptionnelles, sauf au niveau des zones fracturaires, ou quelquefois après traitement efficace.

A ce propos, les fractures associées doivent être systématiquement recherchées, particulièrement sur le gril costal, et sous forme de tassements vertébraux sur le rachis. Dès lors identifiées elles seront reportées définitivement à l'étiologie et au bilan néoplasique.

La scintigraphie du squelette entier au technétium 99 M (les lacunes apparaissent sur les clichés sous forme de lésions hypodenses peu caractéristiques) est habituellement de peu d'utilité dans l'évolution du syndrome tumoral. Les microradiographies, les tomographies, les clichés de tomodensitométrie ou de résonance magnétique nucléaire (IRM) peuvent être indiqués pour préciser l'étendue de lésions osseuses: menaçantes, en particulier au voisinage de structures nerveuses. Ces techniques plus résolutes, mettent toujours en évidence, par ailleurs, des lésions osseuses beaucoup plus importantes que ne laissaient croire les radiographies standards.

b) Les examens biologiques

multiples, les examens biologiques permettent le bilan cellulaire, immunochimique, métabolique, et évolutif ou pronostique du MM.

** L'hémogramme*

La numération cellulaire sanguine ne fournit que des éléments d'orientation.

L'anémie est en général **modérée**, normochrome, normocytaire et arégénérative. Elle est retrouvée dans **62 % des cas** (33). Liée à une insuffisance de l'érythropoïèse et de façon périphérique, à une insuffisance rénale si elle existe, elle est aussi artificiellement majorée par l'hémodilution, notamment en cas de syndrome d'hyperviscosité. L'hématocrite est alors diminuée. La mesure de la masse globulaire permettra de quantifier l'augmentation du volume plasmatique.

Il est parfois difficile de dénombrer les érythrocytes en raison de la formation d'agrégats de globules rouges en piles d'assiettes - appelés communément, **rouleaux érythrocytaires** - conséquence de la dysglobulinémie. Dans ce cas la dilution du sang avec du sérum physiologique ou une solution de GOWER permettra la préparation de frottis sanguins de bonne qualité.

La présence de rouleaux érythrocytaires peut compliquer la détermination du groupe sanguin.

Ils sont également responsables de l'accélération de la VS (sauf si l'Ig monoclonale est une cryoglobuline).

Les autres lignées sont moins fréquemment déficitaires.

La leucocytose est le plus souvent normale. Cependant dans **50 % des cas**, la formule sanguine montre une **neutropénie discrète**, associée à une lymphocytose relative.

Ce n'est qu'exceptionnellement, que cette numération - formule sanguine dénombre des **plasmocytes circulants**, révélant un **MM de très forte masse tumorale**, plus souvent de type Ig D.

Si le patient myélomateux en phase terminale présente une évolution aiguë ou subaiguë de type **leucémie à plasmocytes**, leur nombre est alors très important et constitue un pourcentage prédominant de la leucocytose sanguine.

La **thrombopénie est peu commune et modérée**, elle aussi.

** La vitesse de sédimentation (VS)*

La VS est accélérée de manière habituelle: **supérieure à 50 millimètres à la première heure dans 76 % des cas** au moment du diagnostic (33). Son augmentation est parfois considérable, supérieure à 100 millimètres à la première heure.

L'accélération de la VS est liée à la présence de l'Ig monoclonale, et à la constitution des rouleaux érythrocytaires.

** L'étude de la moelle osseuse*

La prolifération plasmocytaire est traditionnellement mise en évidence par le myélogramme. Du fait de la distribution inhomogène des cellules myélomateuses dans la moelle, focale et nodulaire surtout au début de la maladie, ou en raison d'une fibrose médullaire secondaire, la ponction sternale initiale peut être non contributive. Elle doit être alors impérativement renouvelée dans un autre territoire, soit de façon systématique en crête iliaque où la biopsie ostéomédullaire se montrera alors plus performante, -et en outre parce qu'elle informe d'une myélofibrose ou d'une amylose éventuellement associée, soit au niveau d'un os facilement accessible, siège d'une anomalie évocatrice, reconnue par la radiographie.

Le nombre des cellules myélomateuses est compris entre 5 et 100 %; en moyenne autour de 30 %. Lorsque leur nombre dépasse 15 % le diagnostic de myélome devient hautement probable, notamment si les plasmocytes anormaux se disposent en feuillets, analogues à la disposition caractéristique des autres cellules tumorales dans la moelle. Un diagnostic de MM ne peut jamais être formellement porté en l'absence d'autres signes, dans la mesure où un tableau médullaire analogue peut s'observer au cours de plasmocytoses d'autres causes.

Si leur nombre est compris entre 5 et 15 %, il convient de rechercher de manière systématique des anomalies cellulaires qualitatives et de les dénombrer: plus de 5 % d'anomalies qualitatives, et l'hypothèse du myélome est confortée.

L'anomalie cellulaire la plus suggestive est constituée par l'asynchronisme nucléocytoplasmique; caractérisée par une immaturation nucléaire et nucléolaire contrastant avec une maturation cytoplasmique et un réticulum endoplasmique très développés.

Typiquement la cellule myélomateuse est plutôt volumineuse, ronde ou ovale. Elle peut contenir 1 voire 2 gros nucléoles et plusieurs noyaux, excentrés de surcroît, présentant une chromatine plus abondante et dispersée, sans configuration en rayons de roue comme dans le plasmocyte normal.

L'anatomo-pathologiste recherche classiquement des images de mitose pathologique ou tout simplement trop nombreuses. Le cytoplasme, flamboyant, contient quant à lui des inclusions anormales: des corps de RUSSEL (sphérules intracytoplasmiques hyalines) et des cristaux (granules éosinophiles et PAS-positifs). Les inclusions anormales représentent en fait l'accumulation d'Ig.

Les cellules de "MOTT", fortement vacuolisées, les cellules "en grappe de raisin" et les cellules "morulaires", décrites dans le cadre du MM semblent correspondre à des agrégations de corps de RUSSEL; dans ce cadre les cellules "en flamme" et les thésaurocytes semblent spécifiques des myélomes à Ig A.

Par ailleurs, la moelle est le plus souvent normoblastique.

* L'étude des protides

Elle comporte l'électrophorèse (EP) et l'immunoélectrophorèse (IEP) des protides sanguins et urinaires, complétés du dosage pondéral des Ig plasmatiques et de la protéinurie des 24 heures.

- étude sérique

Le taux des protides totaux est élevé dans 60 % des cas, souvent de façon modérée, entre 80 et 100 grammes par litre. Parfois l'hyperprotidémie dépasse 100 g./litre. Non exceptionnellement, elle est normale, ce qui ne saurait éliminer le diagnostic.

L'électrophorèse des protides sur gel d'agarose découvre une bande anormale se traduisant sur le tracé par un pic, presque aussi haut que celui de l'albumine, mais à base étroite, migrant le plus souvent au niveau des gamma-globulines, mais pouvant être observé dans les bêta voire les alpha-2 globulines. Ce pic aigu, en règle supérieur à 20 g./l traduit l'existence dans le sérum d'une protéine monoclonale.

Sa taille constitue un bon indice sur la qualité du " M-component " (composant M pour macroglobulinémie ou myélome).

Il s'observe dans 60 à 80 % des cas.

En l'absence de pic, l'hypogammaglobulinémie oriente le diagnostic vers une forme clinique particulière de MM = le myélome à chaînes légères.

L'immunoglobuline monoclonale, ainsi détectée doit être identifiée par immunoelectrophorèse conventionnelle ou technique plus sensible: par immunofixation. Cet examen précise la variété de l'Ig monoclonale: **Ig G** dans presque **60 %** des cas, **Ig A** dans **20 %** des cas, **Ig D** dans **1 à 2 %** des cas, **Ig E** ou **Ig M** à titre exceptionnel (39). Il permet également de confirmer le caractère monoclonal de la "paraprotéine" en montrant qu'elle ne comporte qu'une seule classe de chaîne lourde: gamma pour une Ig G, alpha pour une Ig A, delta pour une Ig D, epsilon ou mu pour une Ig E ou une Ig M et qu'un seul type de chaîne légère: kappa deux fois plus souvent que lambda (sauf dans le myélome à Ig D où dans 90 % des cas, la chaîne légère est lambda)

Les Ig G ont essentiellement une mobilité électrophorétique gamma, les Ig A une mobilité bêta; les Ig M, Ig D et Ig E ont une mobilité inter bêta-gamma. Les chaînes légères libres migrent dans la zone des gamma à celle des alpha² (alors que les chaînes lourdes libres sont retrouvées dans les zones gamma à bêta)

Les Ig A et les Ig M ne donnent pas à l'électrophorèse des pics aussi étroits et pointus que les Ig G.

Le dosage pondéral et sélectif des Ig par la méthode d'immunodiffusion radiale de MANCINI ou par néphélométrie, permet de chiffrer le taux de l'Ig myélomateuse. Il est habituellement franchement élevé, supérieur à 20 voire 30 g/l ou plus, dans le cas d'une Ig G, et supérieur à 10 g/l voire 20g/l ou plus dans le cas d'une Ig A.

Contrastant avec l'augmentation de l'Ig myélomateuse, le taux des autres Ig est habituellement diminué.

Dans 5 % des cas, la précipitation à + 4° Celsius de la paraprotéine permet de reconnaître qu'il s'agit d'une cryoglobuline.

- étude des urines

L'examen des urines après concentration suffisante (jusqu'à 500 fois) constate dans 80 % des cas, une faible quantité de protéinurie, généralement de type BENCE-JONES (constitué des chaînes légères du type de l'Ig myélomateuse, parfois associées au composant monoclonal entier).

Une protéine de B-J est caractérisée par sa thermosolubilité. Elle précipite à 50 ou 60° C., se redissout entre 90 et 100° C. puis réapparaît lors du refroidissement. Cependant, même dans des conditions optimales (Ph urinaire ajusté: à 5), certaines chaînes légères ne donnent pas de phénomène B-J caractéristique. D'où l'importance actuelle de l'EP et l'IEP systématiques sur les urines d'un patient suspecté de MM.

Dans presque 20 % des cas, la protéinurie est majeure, constamment thermosoluble et permet le diagnostic de myélome à chaînes légères ou myélome de type B-J.

La protéinurie observée sera non sélective dans les rares cas d'amylose et d'atteinte rénale glomérulaire.

** Bilan métabolique évolutif et pronostique*

Non contributif pour le diagnostic de MM, il sera cependant utile et nécessaire pour la détermination du stade, de l'évolutivité et du pronostic de la maladie.

- Sur le plan sérique

Une hyper-azotémie, une augmentation de la créatininémie et une diminution de la clearance de la créatinine s'observent en cas d'insuffisance rénale.

L'hyperuricémie est fréquente comme l'hypercalcémie.

Le taux des phosphates alcalines sérique est normal ou discrètement augmenté.

L'élévation des taux sériques de la LDH (lactate deshydrogénase), de la β_2 -M (bêta-2 microglobuline), et de la CRP (C. réactive protein) témoigne de l'évolutivité du myélome et d'un plus mauvais pronostic.

L'étude de la coagulation peut être intéressante, en fonction du contexte clinique: une thrombopénie modérée ne suffisant pas à expliquer à elle seule une symptomatologie hémorragique ou un purpura.

Rare, une hyponatrémie profonde, attribuée aux propriétés cationiques des protéines myélomateuses, a pu être décrite chez certains malades. (40)

- Sur le plan urinaire

Outre la protéinurie de B₂, les urines peuvent contenir de l'albumine, des cylindres, des cellules épithéliales rénales et, rarement, des hématies.

Les fonctions de concentration du rein peuvent être perturbées.

En cas de syndrome de TONI-DEBRE-FANCONI (Cf.p24), ne compliquant qu'exceptionnellement le MM, les urines peuvent contenir des quantités importantes d'acide aminés, de sucre et de phosphates. A ces anomalies urinaires, s'assoient une acidose hyperchlorémique et une hypokaliémie sanguines.

E) DIAGNOSTIC POSITIF

Le tableau suivant, établi par G.COSTA et son équipe (41) indique les critères cytologiques, cliniques et biologiques de diagnostic du myélome multiple :

1. Critères cytologiques

a) Aspects de la moelle. Plasmocytes et/ou cellules myélomateuses dépassant 10% en comptant au moins 1000 cellules.

b) Plasmocytome histologiquement prouvé sur une biopsie osseuse ou extraosseuse.

2. Critères clinique et biologiques

a) Mise en évidence d'une Ig monoclonale par immunoélectrophorèse du sérum.

b) Mise en évidence d'une Ig monoclonale par immunoélectrophorèse des urines.

c) Présence à la radiographie de lésions ostéolytiques. Une ostéoporose généralisée est un critère suffisant si le pourcentage de plasmocytes médullaires dépasse 30%.

d) Cellules myélomateuses circulantes sur au moins deux frottis sanguins.

Pour que soit porté un diagnostic de MM, un malade doit avoir au moins l'une des associations de critères suivants:

- 1 a et 1 b.

- 1 a ou 1 b, et soit 2 a, soit 2 b, soit 2 c, soit 2 d.

F) EVOLUTION NATURELLE - COMPLICATIONS ET BILAN DE LA MALADIE

Le myélome est une affection fatale.

Avant les agents alkylants, la médiane de survie était de dix sept mois à partir des premiers symptômes, et de sept mois après le début du traitement (42).

Actuellement, le délai moyen de survie à partir du début du traitement, est de l'ordre de deux à quatre ans, soit une multiplication par trois à sept, avec une médiane de survie qui reste tout de même médiocre: trente à trente six mois. (43)

De nombreuses complications peuvent venir émailler cette évolution, qui se fait par poussées successives.

Aussi, une fois le diagnostic posé, le bilan de la pathologie devra être établi, déterminant la forme clinique, le stade et l'évolutivité de la maladie, évaluant son pronostic, afin de proposer la thérapie la plus adéquate et la plus performante possible, au patient.

Les complications rencontrées au cours de l'évolution du MM, conséquences de sa pathogénie, peuvent revêtir des aspects cliniques très variés. Leurs manifestations sont, pour l'essentiel, osseuses, rénales ou métaboliques (en particulier hypercalcémie), neurologiques ou infectieuses.

1. Les fractures osseuses:

La fréquence des fractures osseuses au cours du MM varie de 20 à 40 % selon les auteurs.

Il s'agit en général de fractures pathologiques: spontanées ou provoquées par un traumatisme ou un effort minime.

* Souvent limitées aux os du tronc, elles ne sont guère manifestes, ce qui explique qu'elles soient rarement identifiées avant que le diagnostic de MM ne soit posé.

Lors du bilan initial, cependant, le patient myélomateux présente souvent un thorax déformé après plusieurs fractures costales et du sternum.

Sa taille est généralement diminuée de plusieurs centimètres par de multiples tassements vertébraux, touchant les vertèbres lombaires et notamment les dernières vertèbres dorsales.

Le bilan radiologique confirmera la présomption clinique, montrant les lésions fracturaires et leurs conséquences, en particulier: le raccourcissement avec angulation de la colonne vertébrale (à noter que les disques intervertébraux sont respectés), et des signes de recalcification périfracturaire, alors que le MM est dépourvu habituellement de signes de néo-ostéogénèse.

Les fractures surviennent plus souvent en cours d'évolution qu'à la période initiale mais elles peuvent constituer le premier signe de la maladie, en particulier dans la situation suivante, où la symptomatologie est criarde :

Lorsqu'au niveau du rachis, par retentissement sur les structures nerveuses avoisinantes, un tassement vertébral devient responsable d'un syndrome de compression médullaire.

* Au niveau des os longs, la fracture pathologique constitue un accident aigu et brutal.

Elle survient sur des lésions ostéolytiques, rapidement progressives qui peuvent être très douloureuses.

Aussi, lorsque ces dernières deviennent rebelles aux traitements par antalgiques majeurs, et menaçantes sur le fonctionnel, l'indication d'un traitement chirurgical par ostéosynthèse puis par radiothérapie locale peut être portée en urgence, et en prévention de ce risque imminent, de fracture de l'os.

Fait assez inattendu, ces fractures consolident dans des délais normaux.

2. Les complications rénales :

Dans près de 50 % des cas, une insuffisance rénale arrive au premier plan du tableau clinique du MM, complique son évolution et aggrave son pronostic.

* La néphropathie myélomateuse est généralement azotémique avec protéinurie, sans oedème ni hypertension artérielle; son évolution se fait vers la chronicité.

L'aspect typique du " rein myélomateux " à la ponction biopsique rénale (P.B.R), comporte l'association de cylindres tubulaires*entourés d'un syncytium de cellules épithéliales ou parfois de cellules géantes multinuclées (31), une accumulation d'inclusions hyalines dans les cellules épithéliales, une atrophie tubulaire, une fibrose interstitielle et souvent aussi une néphrocalcinose (31-44)

La néphropathie tubulo-interstitielle ainsi identifiée, est le fait de la néphrotoxicité de la protéine de $\beta_2\mu$. Mais d'autres facteurs peuvent contribuer au développement de l'insuffisance rénale (44):

- L'hypercalcémie et l'hypercalciurie, secondaires à l'ostéolyse ou secondaires à une immobilisation prolongée; responsables de la néphrocalcinose.

- L'hyperuricémie, liée au renouvellement cellulaire, et souvent aggravée par le traitement; qui provoque le dépôt de cristaux d'acide urique dans les tubules distaux, les canaux collecteurs et les uretères.

* L'insuffisance rénale aiguë, plus rare, peut révéler la maladie ou compliquer brutalement l'évolution d'une insuffisance rénale chronique. Elle se voit le plus souvent au décours d'un épisode de déshydratation, quelle qu'en soit la cause.

D'autres facteurs favorisants peuvent être reconnus : l'hypercalcémie, l'hyperuricémie, l'acidité des urines, les infections bactériennes, l'administration d'une thérapeutique néphrotoxique, la perfusion de produits de contraste (en particulier iodés, tel que le lipiodol, entraînant une précipitation de la protéine $\beta_2\mu$ en urines acides.)

Soulignons que l'injection, sans précautions préalables d'hydratation, de produit iodé lors d'une urographie intraveineuse ou d'un examen tomodynamométrique est d'une pratique contre-indiquée au cours du myélome.

L'insuffisance rénale aiguë, même importante, requérant l'épuration extra-rénale, peut être réversible, rétrocedant grâce aux mesures de réanimation et en traitement spécifique du myélome.

* Par ailleurs, les infections urinaires sont très fréquentes au cours du MM.

Une polyurie ou des complications lithiasiques peuvent accompagner une hypercalcémie.

Un syndrome néphrotique, en cas de dépôts d'un matériel amorphe au niveau glomérulaire, s'observe rarement au cours du MM : s'il est associé à une amylose ou à une maladie des dépôts de chaînes légères.

Le syndrome de TONI-DÈBRE-FANCONI ou diabète glucophosphoaminé, par anomalie spécifique de réabsorption tubulaire proximale est exceptionnel.

Il est en rapport, lui aussi, avec la néphrotoxicité de la protéine $\beta_2\mu$ (généralement de type K).

3. L'hypercalcémie :

La calcémie est augmentée dans 20 à 55 % des cas.

L'hypercalcémie peut survenir à tout moment de l'évolution du MM et même, mais rarement, la révéler.

Elle dépend, à la fois, de l'étendue des lésions osseuses et du degré d'insuffisance rénale.

Le plus souvent elle est latente et découverte lors du bilan biologique systématique.

A ce stade, elle devra cependant être rapidement corrigée, parce qu'elle risque d'entraîner une détérioration rapide de la fonction rénale, déjà altérée, qui participe à sa pathogénèse.

Lorsqu'elle est patente, son expression clinique associe initialement : polyurie, polydipsie, constipation et douleurs abdominales, tachycardie et fièvre inexpliquée.

Puis, surviennent des nausées, des vomissements, une déshydratation, puis un état de léthargie et de torpeur.

Enfin un tableau neuropsychiatrique majeur s'installe: avec une confusion, un délire ou un coma.

Par ailleurs, l'hypercalcémie fait courir le risque de mort subite par arrêt cardiaque ou fibrillation ventriculaire.

L'importance des manifestations cliniques n'est pas proportionnelle au taux sanguin de la calcémie : certains malades, présentant une hypercalcémie majeure ne manifesteront pas de troubles neuropsychiatriques alors que d'autres, dont l'hypercalcémie est modérée, souffriront d'emblée d'encéphalopathie hypercalcémique.

Il faut souligner que la paraprotéine peut fixer le calcium et être responsable d'une hypercalcémie "artéfactuelle" par augmentation du calcium non ionisé.

L'hypercalcémie, complication d'un myélome évolutif, représente de façon évidente, un élément de gravité.

4. Les complications neurologiques :

Les complications neurologiques sont assez fréquentes en cours du MM, et très variables dans leur expression et leur mécanisme.

* Parmi elles, la compression radiculaire, est la manifestation neurologique la plus fréquemment rencontrée.

Elle est due à une épидurite plasmocytaire, par extension d'une infiltration néoplasique vertébrale adjacente.

* Dans 6 à 10 % des cas, survient une compression médullaire: soit par compression due à une fracture ou un tassement vertébral, soit par prolifération épидurale ou plasmocytome extradural

Elle est parfois inaugurale. Elle peut survenir en l'absence de signe radiculaire, réalisant un syndrome de la queue de cheval, ou une paraplégie. C'est une complication extrêmement grave, nécessitant un traitement décompressif d'urgence (Laminectomie, puis radiothérapie locale.)

* L'incidence clinique des neuropathies périphériques est peu commune : de 3 à 14 %.

La biopsie nerveuse permet de préciser le mécanisme élémentaire de la neuropathie: surtout démyélinisant, de reconnaître une vascularite, une amylose, des dépôts d'Ig en immunofluorescence (45).

Aucune activité A c de l'Ig monoclonale dirigée contre un constituant de la myéline ou de l'axone n'a été rapportée.

Les neuropathies périphériques présentent quelques caractères cliniques distincts selon leur mécanisme :

- neuropathie asymétrique des membres inférieurs, à prédominance sensitive, douloureuse dans le cas d'une cryoglobuline
- neuropathie progressive, symétrique et distale, sensitivo-motrice avec atteinte thermoalgique prédominante, s'il s'agit d'une neuropathie amyloïde.
- polyradiculonévrite chronique, bilatérale et symétrique, à prédominance distale, sensitivo-motrice, dans le cadre des neuropathies observées en cours des myélomes plasmocytaires solitaires ostéocondensants.

Quelques cas de neuropathie motrice réalisant un tableau de pseudo-sclérose latérale amyotrophique, avec un déficit moteur global, une amyotrophie proximale, des fasciculations ont été décrits.

* Les manifestations neurologiques cérébrales sont très rares en dehors de l'encéphalopathie hypercalcémique décrite précédemment. Les tumeurs intracérébrales, source d'hypertension intracrânienne, les paralysies des nerfs crâniens, sont exceptionnelles. L'atteinte méningée s'observe dans les formes à masse tumorale très élevée, plus souvent dans les leucémies à plasmocytes (46).

De façon rarissime aussi, une confusion ou un coma, secondaire à un syndrome d'hyperviscosité, se rencontre au cours du MM.

5. Les complications infectieuses :

Les infections sont une des premières causes de morbidité et de mortalité au cours du MM. Plusieurs mécanismes contribuent à la diminution des défenses anti-infectieuses = en premier lieu la diminution du taux des Ig polyclonales, mais aussi une incapacité de la réponse Ac primaire, des anomalies de l'activité opsonisante du complément (47,48), la neutropénie par insuffisance médullaire et les anomalies des granulocytes (35,49,50).

Les types d'infections observés au cours du MM (51) ressemblent à ceux de l'enfant atteint d'agammaglobulinémie liée au sexe, ou d'autres malades atteints d'hémopathie maligne avec hypogammaglobulinémie.

Les malades atteints de MM ont typiquement des infections répétées, touchant essentiellement les voies respiratoires et urinaires.

Les plus menaçantes sont les septicémies et les pneumopathies.

Il s'agit essentiellement d'infections bactériennes, plutôt que d'infections virales ou mycosiques.

Tous les germes peuvent être impliqués, avec une prédominance : pour les micro-organismes encapsulés, tels le pneumocoque, ou encore, pour les bactéries à gram négatif.

6. Hypervolémie et hyperviscosité sanguine :

Plus classique au cours de la macroglobulinémie de WALDENSTROM (Ig M), le syndrome d'hyperviscosité se voit rarement au cours du MM.

Il est lié à la présence en grand nombre dans le sérum de protéines de viscosité intrinsèque élevée.

L'augmentation de la viscosité du sang total mesurée en centipoise par viscosimétrie en tube capillaire ou rotationnelle, dépend ainsi du taux de l'Ig monoclonale, de sa taille, de sa forme, de ses capacités d'agrégabilité : nettement plus importante pour les Ig A et les Ig G de sous classe 3 (52); l'Ig M étant exceptionnelle dans le MM.

Classiquement, l'hyperviscosité n'est symptomatique qu'au-delà de 5 centipoises.

Par ailleurs, l'Ig monoclonale est responsable de l'inflation du volume plasmatique appréciable par l'étude de la masse sanguine.

La reconnaissance du syndrome d'hypervolémie et d'hyperviscosité est clinique : saignements muqueux et symptomatologie surtout neurosensorielle témoignant de la gêne circulatoire : vertiges, céphalées, diminution de l'acuité auditive, ralentissement idéomoteur.

Les modifications du fond d'oeil sont constantes : "dilatations veineuses" en chapelet", hémorragies, oedème.

Le tableau peut se compliquer brutalement d'anomalies neurologiques avec confusion, trouble de la vigilance jusqu'au coma stuporeux.

L'insuffisance circulatoire périphérique et l'insuffisance cardiaque, par trouble de la circulation capillaire, sont exceptionnelles, dans le cadre du MM avec hyperviscosité.

7. Les complications hémorragiques

Peu fréquemment, un syndrome hémorragique bénin, tel qu'un épistaxis, une gingivorragie ou un purpura, peut révéler une thrombopénie. Elle est souvent associée alors:

- à une thrombopathie, par adsorption non spécifique de l'Ig monoclonale sur les plaquettes.
- à des troubles de l'hémostase ou à des troubles vasculaires, en rapport avec la dysglobulinémie, une cryoglobulinémie, un syndrome d'hyperviscosité ou encore conséquences d'une amylose.

En ce qui concerne les troubles de l'hémostase, l'anomalie la plus communément observée est une inhibition de la polymérisation des monomères de fibrine, ou un déficit d'un des facteurs de la coagulation (déficit en facteur X dans l'amylose, ou par activité anticoagulante de l'Ig monoclonale (en particulier anti VIII)).

8. L'amylose :

3 à 10 pour cent des MM se compliquent d'une amylose immunoglobulinique, par ordre de fréquence décroissante :

MM à Ig D, MM à chaînes légères, MM à Ig A, enfin MM à Ig G.

L'amylose résulte d'une infiltration extracellulaire par un matériel amorphe. Les dépôts observés proviennent du catabolisme d'un précurseur protéique anormal quantitativement*, en des fragments peptidiques qui sont capables de polymériser et de constituer ainsi des fibrilles amyloïdes.

Etant donné la filiation qui existe entre la substance amyloïde de type AL (Amyloid Ligth Chain Disease) et les protéines myélomateuses, la symptomatologie de cette complication au cours du MM est très superposable à celle de l'amylose primitive. Et elle est systémique.

L'amylose ne s'exprime cliniquement que si les dépôts tissulaires sont importants.

Lorsqu'elle est patente, elle est fréquemment révélée par un syndrome du canal carpien ou un syndrome néphrotique.

Les autres manifestations sont essentiellement :

- neurologiques : syndrome de compression radiculaire et surtout neuropathie amyloïde.

Cette neuropathie amyloïde réalise une atteinte progressive, distale et symétrique, sensitivo-motrice avec atteinte thermoalgique prédominante et manifestations dysautonomiques associées (hypotension orthostatique, diarrhée, troubles sexuels et vésicaux.).

- cardiaques : cardiomégalie, insuffisance cardiaque, trouble de la conduction et du rythme; de pronostic très péjoratif.

- bronchopulmonaires : masse pseudotumorale, nodules trachéo-bronchiques, infiltrats des septa alvéolaires, avec toux, dyspnée, hémoptisie.

Une macroglossie, un purpura de flagellation ou périorbitaire, un déficit en facteur X, sont parfois observés.

Dans le cadre du MM, l'amylose respecte habituellement la rate et le foie.

Son diagnostic est histologique et passe nécessairement par une biopsie.

Celle-ci est d'autant plus performante qu'elle est réalisée aux dépens d'un organe cliniquement atteint

(rein, nerf...).

La BOM (biopsie ostéoméduleuse), souvent réalisée au cours de la surveillance d'un MM, intéressante pour juger de l'évolution de la plasmocytose médullaire, l'est également pour détecter une amylose associée.

Les biopsies de localisation, plus aléatoires comme la biopsie de la sous-muqueuse rectale, la biopsie gingivale, la biopsie conjonctivale ou la biopsie de la graisse sous-cutanée abdominale, sont moins contributives (environ 50 pour cent de positivité).

* ou qualitativement

La coloration spécifique au rouge CONGO, associée à différentes techniques histochimiques et immunohistochimiques, et l'étude ultrastructurale en microscopie électronique, permettent d'apprécier la nature de la substance amorphe.

L'amylose associée au myélome est une fibrillose de type AL.

Elle est constituée, des régions variables vraisemblablement, de chaînes légères, qui sont de type lambda généralement.

La survenue d'une amylose, au cours du MM constitue un élément de gravité considérable.

En effet, quel que soit le stade du myélome au moment du diagnostic, l'amylose systémique de type AL a un pronostic de survie compris entre 14 et 25 mois.

Et malgré le traitement de la dysglobulinémie monoclonale maligne, la régression ou même la stabilisation des lésions d'amylose sont d'observation exceptionnelle.

9. L'hypoplasie médullaire :

Elle peut se voir au stade ultime la prolifération tumorale si le décès, de cause infectieuse par exemple, n'est pas survenu auparavant ou en cas de leucémie à plasmocytes ou en cas de leucémie aiguë myéloïde secondaire.

10. L'infiltration plasmocytaire extraosseuse :

En réalité, la moelle osseuse n'est pas le seul site de la prolifération plasmocytaire myélomateuse et l'infiltration néoplasique, multiple et diffuse, envahit de nombreux tissus mous.

Mais dans ces sites, elle est exceptionnellement manifeste.

Si l'on inclut à la fois les envahissements macro- et microscopiques, la dissémination plasmocytaire dans les tissus mous est retrouvée chez environ deux tiers des malades.

Ceux dont l'évolution a été prolongée, ont généralement l'envahissement extraosseux le plus important.

L'infiltration plasmocytaire extraosseuse est découverte à l'autopsie : au niveau de la rate dans 28 % des cas, du foie dans 28 % des cas, des ganglions dans 27 % des cas, des reins dans 10 % des cas.

Les autopsies retrouvent également des infiltrats dans de très nombreux autres tissus mous : notamment la thyroïde et les surrénales, les ovaires, les testicules, les poumons, la plèvre, le péricarde, la peau et le tube digestif.

Lorsque l'infiltration plasmocytaire néoplasique est uniquement extraosseuse et isolée en un seul site, il s'agit d'une entité particulière : le plasmocytome solitaire extraosseux, forme clinique de MM. Et sa localisation habituelle, cliniquement parlante, est bien différente : glande salivaire ou voies aériennes supérieures.

Toutefois, il a été décrit des plasmocytomes solitaires extraosseux au niveau de la plupart des tissus mous énumérés ci-dessus.

11. Leucémie aiguë myéloïde et autres néoplasies secondaires :

Un nombre anormalement élevé de malades atteints de MM développe une deuxième néoplasie, en particulier une leucémie aiguë myéloïde, le plus souvent de type myélomonocytaire ou monocytaire, très rarement myéloblastique, monoblastique ou lymphoblastique.

La phase préleucémique est caractérisée par une pancytopénie et/ou une dysérythropoïèse avec ou sans sidéroblastose médullaire.

La leucémie secondaire est en général résistante au traitement et la survie est brève.

Les études sur les leucémies aiguës secondaires, au cours du MM ont mis en évidence des anomalies chromosomiques : le plus souvent une hypodiploïdie ou une anomalie cytogénétique portant sur le chromosome 5 ou 7.

Les leucémies pourraient être uniquement la conséquence iatrogène des chimiothérapies antérieures, notamment par le melphalan ou le cyclophosphamide.

Mais il semblerait en fait et aussi que l'allongement de la survie obtenu grâce à ces agents alkylants, révèle des aspects antérieurement méconnus, de l'évolution naturelle du MM.

En effet, la survenue simultanée d'une leucémie aiguë myéloïde et d'un myélome a été observée en l'absence de toute chimiothérapie (54).

De façon anecdotique, d'autres hémopathies secondaires : érythroleucémie, leucémie myéloïde chronique, leucémie lymphoïde chronique, polyglobulie, sarcome de KAPOSI, thymome et quelques néoplasies d'origine mammaire, biliaire et digestive ont été décrites comme pouvant être associées à l'évolution du MM.

G) CORRELATIONS ET FORMES CLINIQUES

1. Corrélations cliniques :

D'intéressantes corrélations cliniques entre les différentes formes de MM, selon le type de l'Ig monoclonale produite ou selon ses propriétés physico-chimiques, ont été observées.

a) Les myélomes à Ig G

Les myélomes à Ig G, les plus courants, s'associent avec une fréquence plus élevée : à un taux important d'Ig monoclonale dans le sérum, et à une diminution marquée de la synthèse des Ig normales.

Les complications infectieuses y sont plus fréquentes.

Le syndrome d'hyperviscosité, en particulier si l'Ig G est de sous-classe G3, se rencontre.

L'hypercalcémie et l'amylose y sont plus rares que dans les autres types de myélome.

La croissance tumorale est apparemment plus lente.

b) Les myélomes à Ig A

Les myélomes à Ig A se caractérisent par une fréquence notable de complications d'hypercalcémie et d'hyperviscosité.

Les complications infectieuses y sont un peu plus rares que dans les autres types de myélome.

L'amylose n'est pas exceptionnelle.

Au total, il semble plus grave que le myélome à Ig G.

c) Les myélomes à chaînes légères ou myélomes λ

Ces formes résultent d'une anomalie de structure de la chaîne lourde, alors non excrétée par les cellules du clone tumoral, ou rapidement protéolysée après excrétion.

Les myélomes à chaînes légères présentent un aspect clinique, radiologique et cytologique évocateur de MM, lors du bilan de la maladie. Mais la vitesse de sédimentation est peu ou pas accélérée, et le bilan protidique sérique semble normal : pas d'hyperprotidémie, pas de pic à l'électrophorèse, pas d'Ig monoclonale à l'immunoélectrophorèse.

La présence de chaînes légères dans le sérum n'est détectable sous forme de traces, que dans trois circonstances : insuffisance rénale, concentrations élevées ou polymérisation.

Plus performante que l'immunoélectrophorèse ou que l'immunofixation, l'immunofixation électroforesée, elle, est une technique suffisamment résolutive pour détecter des chaînes légères libres plasmatiques, même à des concentrations faibles, mais elle n'est pas de pratique courante (53).

Le bilan protidique sérique peut, cependant montrer une hypogammaglobulinémie évocatrice, ainsi qu'une élévation des Ig polyclonales au dosage pondéral sélectif des Ig, s'il est réalisé.

Finalement, c'est le bilan urinaire qui permettra généralement de mettre en évidence et de typer (kappa ou lambda) une protéinurie de B-J, souvent très abondante.

Les myélomes à chaînes légères se caractérisent par une évolution plus sévère que les myélomes à Ig A ou Ig G.

La croissance tumorale des myélomes B-J serait plus rapide et comporterait plus souvent : des lésions ostéolytiques, une insuffisance rénale, une anémie, une hypercalcémie, une hyperazotémie, une amylose, que les myélomes à Ig G ou à Ig A.

La survie de ces malades serait plus courte, en particulier pour les myélomes à chaînes légères lambda, dont la médiane de survie est estimée à 10 mois. Elle est évaluée à 30 mois pour les myélomes à chaînes légères kappa.

d) Les myélomes à Ig D

Une de leur particularité est que la chaîne légère de l'Ig monoclonale est de type λ dans 90 pour cent des cas.

Les autres caractéristiques des myélomes à Ig D sont : une nette prépondérance masculine et un âge inférieur à 69 ans au moment du diagnostic pour les deux tiers des malades.

Par ailleurs, la concentration d'Ig D monoclonale sérique est habituellement faible et souvent non détectable par électrophorèse.

Par contre, la protéinurie de B-J est quasi-constante et souvent à taux élevé. L'insuffisance rénale, l'hypercalcémie, l'anémie et la plasmocytose sanguine, sont fréquentes, de même que l'amylose.

De plus, le bilan retrouve aisément, des tumeurs extraosseuses et un syndrome tumoral hématopoïétique avec adénopathies, hépato-splénomégalie.

La survie est brève, en moyenne 14 mois à partir du diagnostic.

e) Les myélomes " non sécrétants "

Le terme de myélome non sécrétant est généralement impropre.

Le plus souvent en effet, les plasmocytes sécrètent une Ig monoclonale mais de structure anormale, qui subit rapidement une dégradation intra ou extra cellulaire.

Formes cliniques rares (1 % des cas); les myélomes " non sécrétants " présentent un tableau clinique et radiologique évocateur de myélome mais un bilan protidique sérique ou urinaire strictement normal.

Leur diagnostic se fait sur l'étude cytologique médullaire et l'immunofluorescence qui met en évidence la synthèse intraplasmocytaire d'une globuline monoclonale qui n'est pas excrétée.

Pour certains auteurs, ils auraient le plus mauvais pronostic, pour d'autres, un pronostic globalement semblable à celui des myélomes " sécrétants ".

f) Les myélomes avec gammopathie biclonale

La coexistence de deux Ig monoclonales est très rare : 0,5 à 1 % des cas, et parfois seulement transitoire.

La gammopathie biclonale peut correspondre aux produits de sécrétion de deux clones tumoraux, ou d'un seul clone :

Dans ce cas, un phénomène de commutation d'isotype (Ig G vers Ig A) a pu être suggéré.

Ig G + Ig A (33 %), Ig G + Ig M (24 %), Ig G + Ig G (17 %), Ig M + Ig A (8,5 %), Ig M + Ig M (8 %) : pour les plus fréquents.

Dans ces cas, la chaîne légère est le plus souvent identique.

Les myélomes à gammopathie biclonale présentent des manifestations cliniques et paracliniques analogues à celles décrites pour chacun des deux types.

Ainsi, le myélome biclonal Ig G et Ig A, se manifeste comme un myélome très classique.

g) Les myélomes avec cryoglobuline

Les protéines cryoglobuliniques avec composante monoclonale (type I ou II), s'observent essentiellement au cours du MM ou d'autres syndromes immunoprolifératifs.

5 % des Ig myélomateuses sont cryoprécipitantes (à + 4 ° C). Il s'agit généralement d'Ig G (55).

La cryoglobulinémie est asymptomatique dans la moitié des cas.

Dans les autres cas, survient une symptomatologie vasculaire, cutanée et quelques fois neurologique, qui se manifeste souvent par le biais d'une sensibilité anormale au froid.

D'une part, ces malades peuvent présenter des signes vasomoteurs, une urticaire au froid, une acrocyanose, des fourmillements, des engourdissements des extrémités ou un phénomène de RAYNAUD, fréquemment associés à un purpura vasculaire (pétéchial et infiltré, siégeant au niveau des membres inférieurs et de l'abdomen), notamment en cas de thrombopénie et/ou de thrombopathie associée.

Dans quelques cas même, la cryoglobuline peut être responsable d'une gangrène des doigts, d'hémorragie ou de thrombose des gros vaisseaux (abdominaux).

Sur le plan neurologique d'autre part, la neuropathie à cryoglobuline assez rare, se décrit comme une neuropathie asymétrique des membres inférieurs, à prédominance sensitive, douloureuse, typiquement aggravée par le froid.

- L'étiologie ischémique est communément admise.

Les lésions des vasa nervorum, à la biopsie nerveuse, comportent une vascularite, avec en immunofluorescence, des dépôts granuleux d'Ig dans l'endomètre et dans les parois et les lumières vasculaires.

Plus exceptionnellement et généralement tardivement, la cryoglobulinémie aggrave la néphropathie tubulo-interstitielle, surajoutant des lésions glomérulaires (glomérulonéphrite diffuse proliférative) et vasculaires.

Il n'y a pas de corrélation entre la sévérité des symptômes et le taux de la cryoglobuline.

La découverte d'une cryoglobulinémie dans le cadre du MM ne constitue pas habituellement un élément pronostique péjoratif.

Et le taux de la cryoglobuline régresse le plus souvent avec le traitement du myélome.

En cas d'accident clinique grave toutefois, le traitement spécifique de la cryoglobulinémie, classiquement par plasmaphérèse peut être indiqué en urgence.

h) Les myélomes avec LCDD

La LCDD (Light Chain Deposition Disease) ou maladie des dépôts de chaînes légères, de description relativement récente (62) est une maladie classiquement associée au myélome.

Cependant, elle peut se rencontrer au cours d'autres syndromes immunoprolifératifs tels que :

la maladie de WALDENSTROM ou quelquefois un lymphome (64).

Le plus souvent c'est à l'occasion de la découverte de la LCDD que la recherche de la maladie plasmocytaire s'effectue et que le diagnostic de MM, à un stade précoce de son évolution, est établi.

La LCDD se définit (58) par la présence dans les tissus de dépôts amorphes extracellulaires.

Ce matériel amorphe est différent de la substance amyloïde de type AL par ses propriétés tinctoriales et l'absence de structure fibrillaire : Il se présente sous forme d'amas denses, granuleux, très osmiophiles en microscopie électronique.

Ces dépôts contiennent des déterminants de chaînes monoclonales trois fois sur quatre de type K (63).

Ces fragments de chaînes légères correspondent vraisemblablement à leur portion constante, alors qu'il s'agirait de la portion variable de chaînes légères, le plus souvent lambda, dans le cas de la substance amyloïde de type AL.

Il semble que les plasmocytes néoplasiques sécrètent dans ce cas des chaînes légères d'Ig monoclonale, structurellement anormales d'où leur tendance à polymériser et à précipiter.

Elles seraient également glycosylées avant de se déposer dans les tissus (63).

Dans le cas des myélomes avec LCDD, la néphropathie domine le tableau clinique : histologiquement, aux lésions tubulo-interstitielles, s'associe typiquement une glomérulosclérose nodulaire avec dépôts mésangiaux.

L'atteinte rénale se caractérise alors par une protéinurie souvent abondante avec syndrome néphrotique, une insuffisance rénale d'apparition précoce et rapidement progressive, souvent une hypertension artérielle, en règle modérée (64).

D'autres atteintes viscérales sont parfois observées : surtout hépatiques (avec hépatomégalie, insuffisance hépatique, hypertension portale).

La LCDD ne constitue pas, au même titre que l'amylose, un élément de pronostic très péjoratif : le traitement du myélome avec LCDD en particulier par agents alkylants et prednisone, peut retarder l'évolution vers l'insuffisance rénale terminale, tout comme dans le cas d'un myélome sans LCDD. (64)

2 Formes cliniques particulières

a) La leucémie à plasmocytes

La leucémie à plasmocytes peut se voir d'emblée ou survenir au cours de l'évolution d'un MM, qui est le plus souvent de type B-J.

Le tableau clinique est celui d'une leucémie aiguë, définie par la présence dans le sang de plus de 2000 plasmocytes/mm³, souvent dystrophiques, associée à une dysglobulinémie monoclonale.

Elle s'accompagne fréquemment d'une infiltration spécifique splénique, hépatique et ganglionnaire et d'une atteinte méningée.

Elle est de pronostic très sévère, la survie est brève.

b / Le plasmocytome solitaire

* Le plasmocytome solitaire osseux.

Le plasmocytome solitaire osseux s'observe chez **2 à 10 %** des malades. Il se définit comme une prolifération plasmocytaire localisée osseuse.

Son diagnostic est histologique, lors de la biopsie effectuée à titre systématique devant une lésion isolée d'ostéolyse. Il **s'accompagne dans 50 % des cas de l'excrétion d'une Ig monoclonale en faible quantité.**

Son site de prédilection est rachidien mais il peut se rencontrer au niveau d'un os long ou d'un élément du massif crânio-facial.

Au niveau vertébral ou crânio-facial, radiographiquement, il prend la forme généralement d'une lésion kystique, en bulle de savon, beaucoup plus volumineuse et irrégulière que les lésions lytiques habituelles du MM en ces sites.

Ailleurs, par contre, il a l'aspect d'une lésion destrutrice isolée, souvent trabéculaire, de la médullaire de l'os.

Dans tous les cas, comme dans le MM la **néo-ostéogène** est exceptionnelle.

Il nécessite un suivi post-thérapeutique prolongé car même lorsque la lésion initiale a été supprimée chirurgicalement ou irradiée, que la rémission complète secondaire à la chimiothérapie complémentaire a été obtenue, **une dissémination sous forme de MM peut-être observée dans 75 % des cas, à plus ou moins longue échéance**, en particulier dans les formes vertébrales.

Quelquefois, il est résistant d'emblée à la thérapeutique et de pronostic très sévère, évolue rapidement vers un sarcome osseux.

* Le plasmocytome solitaire extraosseux

Son diagnostic est posé par l'étude anatomo-pathologique systématique réalisée sur une tumeur plus volontiers développée **au dépend d'une glande salivaire ou des voies aériennes supérieures, notamment un sinus maxillaire, le rhino-pharynx, une fosse nasale.**

Beaucoup plus rarement le site extraosseux est pulmonaire, ganglionnaire, cutané, gastrique ou intestinal (intestin grêle).

Quelques cas isolés, d'autres localisations : ovaires, testicules, sein, foie, coeur ont été décrits.

Le plasmocytome extramédullaire est **peu souvent associé à une dysglobulinémie monoclonale.**

Lorsque la tumeur plasmocytaire extraosseuse isolée, a été traitée par radiothérapie à dose efficace, la récurrence est exceptionnelle. Le **risque de dissémination myélomateuse, quant à lui, est de l'ordre de 20 %.**

c / Le plasmocytome multifocal

Il correspond à des **localisations multiples successives de plusieurs plasmocytomes osseux, mais sans dissémination médullaire proprement dite, ni retentissement hématologique.**

d/ Le myélome (et le plasmocytome solitaire) ostéocondensant

Le type de chaîne légère de l'Ig monoclonale est **habituellement λ**

La prolifération plasmocytaire est **en règle, de faible masse tumorale.**

Il se caractérise cliniquement par la fréquence de complications assez typiques de neuropathie périphérique (59), associées à d'autres manifestations regroupées sous l'acronyme POEMS : pour polyneuropathy, organomégaly, endocrinopathy, monoclonal protein, SKIN changes.

- La neuropathie est une polyradiculonévrite chronique, sensitivo-motrice, bilatérale et symétrique, à prédominance distale.

- Les lésions neurologiques consistent à la biopsie en une démyélinisation segmentaire et souvent une dégénérescence axonale.

- Le POEMS syndrome est encore désigné sous le terme de syndrome de TAKATSUKI (60), ou de "syndrome de CROW.FUKASE" (61).

Les manifestations les plus souvent associées à la polyradiculonévrite sont hématologiques :

- polyglobulie, thrombocytose, endocriniennes: - gynécomastie, hypogonadisme, aménorrhée, hypothyroïdie, diabète sucré.

et cutanées :

- hyperpigmentation, hypertrichose, oedèmes.

Fait peu commun, le traitement du myélome, en particulier du plasmocytome solitaire, ostéocondensant, peut permettre une réversibilité partielle ou totale de la polyneuropathie et des signes associés. (61)

H) DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL

1. Sur le plan radiologique

a) Les ostéoporoses sévères primitives

Les ostéoporoses sévères primitives représentent la principale difficulté sur le plan radiologique.

Ni le contexte d'apparition, ni l'aspect du cliché, ne permettent d'établir avec certitude le diagnostic différentiel avec une forme décalcifiante diffuse de MM.

Et c'est la recherche systématique d'anomalies biologiques et cytologiques associées au myélome, qui permettra de trancher.

Dans ces cas, la tomодensitométrie ou la résonance magnétique nucléaire (IRM) pourrait permettre généralement de reconnaître des anomalies osseuses infraradiologiques caractéristiques du myélome.

b) Les métastases osseuses

Les métastases d'un cancer du rein, du sein, de la thyroïde, de la prostate ou du poumon, peuvent se présenter comme au cours d'un MM, sous forme de petites lésions ostéolytiques du rachis vertébral, multiples et discrètes.

Pour les cancers du sein, de la prostate et du poumon en particulier, elles posent le problème de la réaction plasmocytaire médullaire qui leur est fréquemment associée, en cas d'envahissement de la moelle, avec donc possibilité de dysglobulinémie monoclonale concomitante (dite "bénigne" car sécrétée par un clone plasmocytaire réactionnel; mais en réalité, paranéoplasique).

Elles peuvent provoquer également des hypercalcémies sévères.

Cependant, les métastases osseuses associent habituellement des images radiographiques de condensation, à celles d'ostéolyse.

Dans les cas litigieux, la mise en évidence du cancer primitif et/ou la recherche de cellules carcinomateuses au niveau de la moelle si elle est envahie, ou de la lésion métastatique, permettront de rétablir le diagnostic.

c) L'hyperparathyroïdie

L'hyperparathyroïdie est parfois responsable de lésions osseuses destructrices, d'une hypercalcémie et d'une néphropathie, mais se distingue du MM car : le taux des phosphatases alcalines est très augmenté, l'électrophorèse est généralement normale, il n'y a pas d'augmentation de la plasmocytose médullaire.

Cependant, les ostéoblastes et les ostéoclastes sont parfois considérés à tort comme des cellules myélomateuses.

D'autre part, à titre exceptionnel, une hyperparathyroïdie peut s'accompagner d'une gammopathie monoclonale bénigne.

Au total, ce n'est que de façon rarissime qu'une hyperparathyroïdie mime le tableau clinique et paraclinique de MM et fait *errer initialement* le diagnostic. Et :
Le dosage de la PTH et l'échographie des parathyroïdes redressent ensuite le diagnostic.

2. Sur le plan immunologique

a) Affections diverses accompagnées de dysglobulinémie monoclonale

A titre non exhaustif, une dysglobulinémie monoclonale (non transitoire) peut se rencontrer au cours de l'évolution :

* d'hémopathies malignes : en particulier au cours des syndromes lymphoprolifératifs; dans 5% des cas de leucémie lymphoïde chronique, et au cours du lymphome non Hodgkinien

* de néoplasies non hématologiques : notamment au cours de carcinome mammaire, prostatique ou pulmonaire, (dont les métastases osseuses peuvent se présenter sous forme de lésions ostéolytiques) mais aussi au cours d'un cancer du foie, des voies biliaires, de l'utérus ou au cours d'un mélanome malin.

* de maladies de système, notamment au cours de la polyarthrite rhumatoïde.

- d'infections chroniques, notamment au cours d'une tuberculose ou d'une pyélonéphrite.

- de la cirrhose hépatique.

Ainsi une plasmocytose médullaire modérée peut s'observer au cours de ces dernières affections citées; responsables d'une stimulation de l'immunité humorale.

Elles s'accompagnent ainsi d'une hypergammaglobulinémie mais beaucoup plus souvent, de type polyclonal que monoclonal.

Une gammopathie monoclonale bénigne s'observe également :

* au cours de maladies des voies biliaires ou de certaines bronchopathies chroniques obstructives.

* plus rarement : au cours de déficits immunitaires primitifs ou de maladies dermatologiques telles que le pyoderma gangréneux, la xanthomatose (avec hyperlipidémie) ou encore la mucinose papulaire.

Au cours de la mucinose papulaire ou lichen myxoédémateux: bien que peu fréquents, une plasmocytose médullaire, des lésions ostéolytiques et une protéinurie de B-J, peuvent être rencontrées et accompagner la dysglobulinémie monoclonale, habituellement de type Ig lambda.

Cette dernière possède des propriétés physico-chimiques particulières, qui lui confèrent une puissante affinité de fixation pour la peau normale, évoquant une activité de type Ac.

Au cours de cette affection, il existe ainsi constamment dans la peau, un matériel mucineux, formant des papules et des plaques caractéristiques.
Après traitement par agent alkylant, le taux de l'Ig monoclonale peut chuter considérablement et les lésions cutanées, s'améliorer.
L'évolution vers un MM vrai est rare.

b) Les dyscrasies " lymphoïdes "

* La macroglobulinémie de WALDENSTROM

L'absence de douleurs osseuses, l'existence d'épistaxis, d'adénopathies et d'une splénomégalie modérée, sont des éléments d'orientation.
Mais c'est l'immunoélectrophorèse révélant une Ig M monoclonale ainsi que le myélogramme retrouvant une infiltration lymphocytaire et lymphoplasmocytaire, qui redresseront le diagnostic.

Le diagnostic peut toutefois être plus délicat du fait d'atypies histologiques et du fait qu'il existe d'authentiques myélomes à Ig M.

* Les maladies des chaînes lourdes (MCL)

Les MCL sont caractérisées par la production d'une Ig monoclonale correspondant au fragment Fc d'une chaîne lourde et dont il existe trois types actuellement connus : par ordre de fréquence α , γ et μ .

Les MCL sont exceptionnelles; évoquées donc parfois devant la constatation d'une hypogammaglobulinémie ou d'une bande anormale à l'électrophorèse.
Leur diagnostic ne peut être établi que dans des laboratoires spécialisés en immunochimie par une immunoélectrophorèse avec des Ac anti-chaînes lourdes; alors que l'arc anormal ne sera pas identifié par les Ac antichaînes légères.

Les tableaux cliniques sont variés et polymorphes :

* la MCL γ est généralement associée à une hémopathie lymphoplasmocytaire maligne, analogue à la maladie de WALDENSTROM, avec également rareté des lésions osseuses et fréquence du syndrome splénoganglionnaire.

Dans 25 % des cas, surviennent des manifestations autoimmunes :

polyarthrite rhumatoïde, Anémie Hémolytique Auto Immune ou autres.

* le type μ : le plus rare, est associé à une hémopathie lymphoïde maligne : une leucémie lymphoïde chronique dans 50 % des cas.

À côté de la prolifération lymphocytaire médullaire franche, s'observe une plasmocytose excessive, mais faite, à la différence de celle du myélome, de plasmocytes très vacuolés et sans corps de RUSSEL.

Le syndrome tumoral hématopoïétique est marqué.

Les lésions osseuses ne sont pas exceptionnelles.

* le type α , le plus fréquent, quant à lui, est associé généralement, à une infiltration plasmocytaire du grêle, réalisant un tableau clinique digestif (syndrome de mal-absorption avec diarrhée chronique d'apparition rapide, douleurs abdominales et vomissements, puis déshydratation, hypoalbuminémie et troubles électrolytiques).

Le transit du grêle montre une hypertrophie jéjunale avec aspect pseudo-polypoïde par endroits.

Les radiographies du squelette et le myélogramme sont normaux.

Quelquefois, l'infiltration néoplasique est pulmonaire et le tableau clinique et paraclinique est, de même, très lointain, dans ce cas, de celui du MM.

c) Les dyscrasies plasmocytaires autres que le MM

* *L'amylose primitive*

L'amylose primitive est une amylose viscérale étendue de type AL accompagnée d'une gammopathie monoclonale *bénigne* (généralement faite de chaînes légères, le plus souvent *lambda*), sans plasmocytose médullaire significative.

Aussi, la découverte d'une amylose localisée de type AL (en particulier au niveau de la peau, de l'orbite, du tractus trachéobronchique ou au niveau pulmonaire), incitera à rechercher une forme systématique de la maladie, une Ig monoclonale, une plasmocytose médullaire évocatrice de MM, ou encore un plasmocytome solitaire.

* *La gammopathie monoclonale bénigne idiopathique ou de signification indéterminée (MGUS) et la protéinurie de B-J bénigne idiopathique.*

La plupart des problèmes diagnostiques sont aisément résolus par une bonne confrontation des données cliniques, radiologiques, cytologiques et biologiques.

Et le diagnostic différentiel ne se pose réellement en pratique, qu'entre la MGUS et le myélome infraclinique, de faible masse tumorale et *asymptomatique*, dit latent ou quiescent, ou indolent et désigné également par le terme de *smoldering myeloma* (SM).

Avec la multiplication des examens complémentaires systématiques, notamment par le biais des bilans de santé, une Ig monoclonale et/ou une protéinurie de B-J peut être découverte chez des sujets *asymptomatiques*, et apparaître malgré les explorations cliniques et paracliniques, complètement isolée et bien primitive.

Elle est observée avec une fréquence croissante avec l'âge, à partir de 40 ans, mais surtout au-delà de 60 ans.

Sa fréquence de découverte dépend également de la sensibilité de la méthode de détection utilisée.

(l'immunoélectrophorèse standard est moins performante que l'immunofixation, elle-même moins spécialisée que l'immunoisoélectrofocalisation).

Dans 20% des cas, cette dysglobulinémie monoclonale représente la première manifestation d'une maladie maligne qui ne se révélera complètement que quelques années plus tard : dyscrasie lymphocytaire ou plasmocytaire dont MM. Ce risque justifie la surveillance de ces patients.

La conjonction d'un certain nombre de paramètres, quoique non formellement discriminatifs, plaide en faveur du diagnostic de gammopathie monoclonale *bénigne idiopathique* (56) :

- Taux inférieur à 30 g/l s'il s'agit d'une Ig G, inférieur à 10 g/l s'il s'agit d'une Ig A.
- Taux normal ou peu diminué des Ig polyclonales.
- Protéinurie de B-J, lorsqu'elle existe, inférieure à 300 mg/24h.
- VS normale.
- Pas d'anémie.
- pas d'hypercalcémie.
- Absence d'ostéolyse radiologique.
- Plasmocytose médullaire normale (dans un tiers des cas) ou à peine augmentée, inférieure à 20%, sans atypies franches.
- Pas de plasmocytome solitaire extraosseux.

Enfin et surtout c'est la stabilité dans le temps de tous ces paramètres, notamment de l'Ig monoclonale, et de la plasmocytose médullaire, au cours de la "surveillance armée" de l'état de santé du patient qui permettra le diagnostic rétrospectif de MGUS authentique.

Inversement, un taux d'Ig G supérieur à 20 g/l ou d'Ig A supérieur à 10 g/l, une protéinurie de B-J supérieure à 600 mg/24h, avec une plasmocytose médullaire de plus de 10% est évocateur de dyscrasie plasmocytaire.

Et c'est surtout l'évolution dans le temps, généralement lente et progressive, de ces paramètres, qui permettra la mise en évidence d'un véritable smoldering myélome. Toutefois, l'éventualité est rare : estimée selon R.KYLE à 4% des MGUS à 5 ans et à 13% à 10 ans, elle est pour d'autres auteurs, beaucoup plus faible : 3% à 20 ans.

D'une certaine façon, les deux situations se rejoignent.

Elles justifient toutes deux une abstention thérapeutique et une surveillance armée. Et, selon R.KYLE, il se pourrait en fait que la MGUS corresponde à un état "prémyélomateux" et que tous les patients atteints de MGUS développeraient une dyscrasie plasmocytaire maligne s'ils vivaient suffisamment longtemps.

Des travaux récents (56), ont mis en évidence en fait, que les seules différences fiables entre MGUS et SM, ne tenaient pas au volume du pool plasmocytaire synthétisant l'Ig monoclonale, mais à sa cinétique et à son retentissement sur l'environnement.

De la sorte, deux techniques se révèlent discriminatives dans la distinction MGUS et SM, lors de la découverte d'une dysglobulinémie monoclonale isolée.

Ce sont celles :

- explorant la cinétique plasmocytaire : par l'évaluation du pourcentage de cellules plasmocytaires en phase S = index mitotique à la thymidine ou index de marquage ou index cinétique (IC) ou labeling index (LI).

Un pourcentage positif (supérieur à 0,4%) est en faveur d'un MM précoce mais un index normal n'élimine en rien le diagnostic.

- explorant l'environnement plasmocytaire : l'histologie osseuse quantitative permet, en cas de MM précoce, de montrer l'existence d'une stimulation de l'activité ostéoclastique, plus rarement, d'une stimulation de l'activité ostéoblastique, au contact d'îlots plasmocytaires, plusieurs mois ou années avant l'apparition des premiers symptômes.

Dans l'avenir le taux d'OAF pourrait constituer un marqueur biochimique fiable et discriminant à lui seul.

Mais ces techniques ne peuvent être réalisées aujourd'hui que par des centres très spécialisés.

I) EVALUATION PRONOSTIQUE :

En dépit d'un traitement relativement standardisé à l'heure actuelle, la survie des malades atteints de MM, reste extrêmement variable, allant de quelques jours (décès précoces) à plus de dix ans, y compris pour des patients ayant une maladie très avancée au moment du diagnostic.

A l'extrême, des cas de guérison complète sont enregistrés, en particulier chez certains malades atteints de plasmocytome solitaire.

Devant cette grande variabilité de la durée de survie et en raison du large éventail thérapeutique porteur plus ou moins, de risque iatrogènes très sévères, l'appréciation initiale du pronostic et son réajustement sous traitement, s'avèrent indispensables.

Suite à la reconnaissance de différents facteurs pronostiques et à l'évaluation de leur potentiel de discrimination, divers auteurs ont proposé des systèmes de références simples et pratiques permettant au clinicien, une rapide évaluation du pronostic d'un MM.

1) Les facteurs pronostiques (54)

a) Liés à l'hôte

L'âge du malade intervient en tant que facteur pronostique, ceci s'illustrant par un pourcentage élevé de décès précoces chez les sujets âgés. A l'autre extrémité, certains myélomes du sujet jeune (de moins de 40 ans) sont particulièrement agressifs.

De façon récente (1991), R.KYLE (65) a démontré, d'après une analyse monofactorielle portant sur 119 patients, que le sexe du malade pouvait constituer, à moindre degré, un facteur pronostique de survie.

Aucun autre facteur pronostique lié à l'hôte n'est formel.

b) Liés à la tumeur

De façon didactique, les facteurs pronostiques liés à la tumeur elle-même peuvent être regroupés en cinq rubriques: le volume de la tumeur, certaines complications qui lui sont liés (surtout l'insuffisance rénale et l'hypercalcémie), son type immunochimique et cytologique, sa cinétique et sa sensibilité à la chimiothérapie.

* *Le volume tumoral*

Des études chez l'animal ont formellement démontré l'existence d'une relation linéaire entre le nombre de cellules tumorales (total body myeloma cells = TBMC) et la quantité totale de protéines myélomateuses extra-cellulaires retrouvées dans l'organisme au cours de la prolifération plasmocytaire. Ces études ont permis le développement de techniques spécialisées, mesurant le taux de synthèse cellulaire de l'Ig (la quantité d'Ig synthétisée par le plasmocyte myélomateux varie selon les tumeurs, mais reste fixe chez un patient donné) et le taux de synthèse total de l'Ig monoclonale par l'organisme.

Elles permettent ainsi d'aboutir par calcul au nombre de TBMC et d'apprécier de la sorte la masse tumorale (=MT).

Ces techniques spécialisées permettent également de mesurer le temps de doublement de la tumeur et d'apprécier ainsi la cinétique tumorale. Un temps de doublement bref est de pronostic péjoratif.

Pour B.G. DURIE et J.E. SALMON en 1975 (35), les facteurs qui influencent le pronostic du MM sont l'importance de la masse tumorale et de façon indirecte le temps de doublement de la tumeur.

Ces auteurs américains ont alors pu démontrer qu'au moment du diagnostic du MM, la masse tumorale pouvait varier de moins de 0,6 (jusqu'à 0,2) à plus de 1,2 (jusqu'à 3, responsable alors d'un état morbide) $\times 10^{12}$ cellules par m² (de surface corporelle) et qu'elle pouvait être correctement estimée à partir de l'étendue des lésions osseuses sur les radiographies, et du degré d'anémie.

Le temps de doublement, lui est indirectement apprécié par la variation du taux du composant monoclonal. Il est en corrélation avec le type immunochimique du MM: il est en moyenne de 10 mois pour le MM à Ig G, de 6 mois pour le MM à Ig A, de 3 mois et demi pour le MM à chaînes légères.

Au total, la masse tumorale et sa vitesse de croissance peuvent être estimées à partir de l'importance des lésions osseuses radiologiques, du taux de l'hémoglobine, de la calcémie, et du composant monoclonal sérique et/ou urinaire.

Et B.G. DURIE et J.E. SALMON ont proposé une classification en 3 stades (I = dit de faible MT, II = dit de MT intermédiaire, III = dit de haute MT).

Aujourd'hui encore communément admise (Cf. p 42), l'évaluation pronostique est ici fondée sur la corrélation établie entre la masse tumorale et sa cinétique - estimées par les différentes variables énoncées, et la durée de survie moyenne statistiquement connue, sous traitement de référence, par agent alkylant (melphalan ou cyclophosphamide en cure discontinue, associé ou non à de la prednisone).

* Les complications

Les complications grèvent lourdement le pronostic qu'il s'agisse de l'hypercalcémie, des infections bactériennes, de l'amylose ou surtout de l'insuffisance rénale.

Cependant l'insuffisance rénale n'influence pas l'avenir des patients qui réagissent au traitement. Aussi le taux de créatininémie n'intervient dans la classification pronostique proposée par B.G.DURIE et J.E. SALMON, citée précédemment, qu'au titre d'un paramètre de sous classification.

La dégradation de l'état général, mesurée par l'échelle de KARNOVSKY ou selon le performance status, un amaigrissement rapide qui peuvent succéder aux complications évolutives, sont des éléments reconnus de médiocre pronostic.

* Les types immunochimiques et cytologiques

Les types immunochimiques et cytologiques de MM sont des facteurs pronostiques importants, en raison, notamment, de la variabilité du temps de doublement tumoral selon l'isotype de l'Ig produite par le clone plasmocytaire.

Les MM à IgA, Ig D et surtout à chaînes légères sont connus comme ayant un mauvais pronostic (à l'opposé, les MM exceptionnels à Ig M ont le meilleur pronostic).

Il en est de même des formes λ par opposition aux formes κ .

De même, les MM à composante plasmoblastique marquée, qui recourent en partie les MM "CALLA CD.10" et les leucémies à plasmocytes ont un pronostic très réservé.

* La cinétique tumorale

Elle apparaît, aux côtés de la masse tumorale, comme un facteur fondamental de pronostic. En effet, les tumeurs à "turn-over" rapide sont celles qui, habituellement, ont une évolution médiocre.

Elle s'apprécie au mieux actuellement par l'index cinétique (IC).

En analyse monofactorielle (65), l'IC se révèle être le facteur pronostic le plus performant, bon indicateur de ce que l'on peut appeler la malignité intrinsèque du clone, mal appréciée, semble-t'il aujourd'hui, par les paramètres de la classification initiale de B.G.DURIE et J.E. SALMON. L'IC au moment du diagnostic varie généralement entre 1 et 5 %.

Il peut être de 0 % chez les malades atteints de forme indolente, les myélomes dont l'IC est supérieur à 2 % ont statistiquement et de manière franchement significative ($p < 0,0001$ dans la série italienne de PILERI (66)) un très mauvais pronostic avec une durée de survie brève.

De nombreux travaux ont analysé de façon prospective et discriminante la part respective des quatre premiers paramètres et de leurs variables associés, dans le pronostic de MM.

Il ressort clairement de ces analyses que deux variables simples: la $\beta 2M$ (bêta-2 microglobuline) (76) et l'IC, apportent le maximum d'information sur le pronostic, au moins à court terme, c'est à dire pour les deux premières années (56).

Les taux sériques de $\beta 2M$ sont fortement corrélés à la masse tumorale et à l'état rénal. L'intérêt de l'IC n'est réel que chez les MM ayant un faible $\beta 2M$ sérique.

Dans ces conditions, ni le stade I,II,III selon la classification initiale de B.G. DURIE et J.E. SALMON, ni le type immunochimique, ni la composante monoblastique n'apportent d'informations pronostiques supplémentaires.

A partir de ces deux paramètres les plus discriminants (β_2M et IC) les experts de la clinique MAYO (USA) dont R.KYLE (68,56) ont proposé en 1988 une nouvelle classification du MM (Cf p43) en trois degrés de malignité (65).

Cependant la mesure de l'IC reste réservée à certains laboratoires très spécialisés et n'est pas réalisable, de façon routinière, en pratique quotidienne à l'heure actuelle.

Différentes équipes ont alors entrepris la recherche systématique de marqueurs de substitution; grâce aux travaux de B.KLEIN et R.BATAILLE (67,56), l'IL-6 s'est imposé comme un sérieux candidat à ce rôle: Elle est indiscutablement un facteur de croissance essentiel du MM. Elle est dosée à un taux élevé dans le sang lors du bilan d'un MM en phase active et lors de sa rechute, tandis que son taux est bas dans les myélomes quiescents (SM), et lors de la phase de plateau sous traitement.

La poursuite de ces travaux a montré une bonne corrélation entre le taux d'IL-6 et l'IC, l'IL-6 stimule la synthèse hépatique de la CRP (C réactive protéin).

Ainsi A.PILERI (66) a proposé en 1991 une nouvelle classification pronostique (Cf.p43) en trois stades, simple et pratique, limitée à deux critères facilement déterminés en routine quotidienne et sans aucune interdépendance: le taux de β_2M pour évaluer la masse tumorale et l'état rénal, et le taux de CRP pour apprécier, au plus juste, l'activité proliférative.

B.G. DURIE et J.E. SALMON, sensiblement à la même période (69) analysant plus de 600 malades traités de façon homogène (par le protocole VMCP - VBAP) ont élaboré un index pronostique regroupant l'âge, la β_2M , et l'albuminémie, dont la diminution est liée à l'augmentation de l'IL-6 et de la CRP.

Cet autre index permet de stratifier les malades en trois groupes pronostiques dont la survie est significativement différente.

* La chimiosensibilité tumorale

La sensibilité tumorale à la chimiothérapie, en partie liée à sa cinétique mais aussi à des facteurs intrinsèques propres à chaque clone tumoral est en dernier ressort, un facteur déterminant du pronostic.

Son étude est en cours, mais dès à présent, les tumeurs hypodiploïdes, celles exprimant fortement certaines protéines de chimiorésistance (β_2M en particulier, qui fonctionne comme une pompe cellulaire refluant les anthracyclines et les alcaloïdes, et qui semble très impliquée dans la résistance au protocole thérapeutique VAD. (21)) et

celles exprimant fortement l'activité oncogène H-ras ou celles exprimant l'Ag CALLA (CD-10) sont à priori des tumeurs peu sensibles ou insensibles à la chimiothérapie standard et pour lesquelles des moyens thérapeutiques nouveaux sont à rechercher.

A l'heure actuelle, la chimiosensibilité tumorale ne peut donc être évaluée au départ, à partir de paramètres techniquement accessibles, en routine.

De plus elle n'est pas corrélée linéairement à la survie globale des patients (Cf. chapitre II, A).

* Autres paramètres pronostiques connus

Un taux élevé de LDH sérique semble définir un MM de haut grade de malignité (70).

Il en est de même pour une augmentation de l'Activité thymidine Kinase (65).

Malgré une spécificité reconnue, le taux de LDH et l'activité thymidine kinase n'ont que peu d'intérêt en pratique, car ils ne permettent d'isoler qu'un groupe restreint de MM de très mauvais pronostic.

L'hyperazotémie (71) est plus fréquente chez les malades myélomateux qui excrètent des chaînes légères surtout λ , de pronostic plus médiocre.

Le nombre de plaquettes (72) et le taux d'IL - 2 (73) constituent également des facteurs pronostiques, qui combinés avec d'autres paramètres, peuvent permettre de construire d'autres index pronostiques.

2 Les systèmes d'évaluation communément admis

a) La classification de DURIE et SALMON (selon la MT)

sur une série de 71 patients, en 1975 (35)

Stades	critères	masse tumorale = nombre de cellules myélomateuses $\times 10^{12}/m^2$
I	Tous les critères suivants: 1 Hémoglobininémie > 10 g/dl 2 Calcémie normale ≤ 120 mg/l (ou ≤ 3 mmol/l) 3 Sur les radiographies: os normal ou plasmocytome isolé. 4 Taux d'Ig monoclonale faible a- Ig G < 50 g/l b- Ig A < 30 g/l c- Ig monoclonale urinaire < 4 g/ 24 h	$< 0,6$ (faible)
II	Absence de l'un des critères de stade I, mais aucun critère de stade III (A la radio : ostéoporose ou microgéodes ou une seule lacune typique)	0,6 à 1,2 (intermédiaire)
III	L'un des critères suivant : 1 Hémoglobininémie $< 8,5$ g/dl 2 Calcémie > 120 mg/l 3 Multiples lésions lytiques (au moins deux géodes typiques ou fracture pathologique ou tassement vertébral) 4 Taux élevé d' Ig monoclonale a Ig G > 70 g/l b Ig A > 50 g/l c Ig monoclonale unitaire > 12 g/24 h	$> 1,2$ (élevée)
<p><u>Sous classification:</u> A Fonction rénale préservée (créatininémie < 20 mg/l ou < 160 μ-mol/l) B Insuffisance rénale (créatininémie > 20 mg/l ou > 160 μ-mol/l) Si la créatininémie n'est pas mesurée, l'azotémie peut témoigner de l'existence d'une insuffisance rénale (une azotémie de 300 mg/l correspond très grossièrement à une créatininémie de 20 mg/l).</p>		

1×10^{12} cellules myélomateuses correspond à une masse d'un Kg de tissu tumoral.

La plasmocytose médullaire n'est pas un paramètre intégré dans la classification. Elle est très peu fiable car la prolifération tumorale est longtemps nodulaire.

La fréquence respective des différents stades est variable suivant les séries: 10 à 20 % de stade I

15 à 20 % de stade II

45 à 60 % de stade III

La médiane de survie sous monochimiothérapie de référence par agent alkylant est estimée à :

72 mois dans les stades tumoraux I

52 mois dans les stades tumoraux II

28 mois dans les stades tumoraux III

b) Stratification du myélome (ou myeloma staging) selon R.KYLE - clinique MAYO (USA). (56-65-68)

de 1988 corrigé en 1991 (sur 119 patients suivis sur 5 ans)

* Grades de malignité	*	Paramètres	*
*	*		*
*	*		*
* 1. Faible grade	*	β -2M sérique < 2,7 mg/l et IC < 1%	*
*	*		*
* 2. Haut grade	*	β -2M sérique < 2,7 mg/l et IC > 1%	*
*	*		*

Les MM de faible grade de malignité, soit 25 % environ des patients de la cohorte, bénéficient du meilleur pronostic puisqu'à 5 ans la médiane de survie (qui est de 34 mois pour l'ensemble de la cohorte) n'est pas encore atteinte - A l'opposé, la médiane de survie n'a été que de 18 mois pour les MM de haut grade de malignité.

c/ la classification de PILERI (1991)

* Stade	*	Critères	*
*	*		*
*	*		*
* I	B2	M sérique < 6 mg/l et C.RP < 6 mg/l	*
*			*
* II	B2	M sérique > 6 mg/l ou C.RP > 6 mg/l	*
*			*
* III	B2	M sérique > 6 mg/l et C.RP > 6 mg/l	*
*			*

Appliquée initialement sur une série de 120 patients, cette classification (66) débouche sur une survie médiane de:

- 43 mois au stade I

- 34 mois au stade II

- 6 mois au stade III

CHAPITRE II

LE TRAITEMENT du MYELOME MULTIPLE

Le traitement du myélome multiple comprend le traitement spécifique de l'hémopathie ou traitement antitumoral, et le traitement symptomatique de ses manifestations et de ses complications.

A) LE TRAITEMENT ANTITUMORAL

Le MM étant une maladie néoplasique systémique, la chimiothérapie en constitue donc le traitement spécifique de choix.

Le traitement chimiothérapeutique est entrepris dans toutes les formes de myélome, sauf dans les myélomes de faible masse tumorale (stade I), en phase asymptomatique et stable. Dans ces myélomes quiescents, à croissance lente, l'abstention thérapeutique implique une surveillance d'autant plus rapprochée que les patients sont jeunes. L'augmentation de plus de 25 % du taux de l'Ig monoclonal et/ou la survenue d'un autre signe de la maladie (= stade I progressif) conduit à débiter le traitement.

Le MM au stade I symptomatique ou progressif, le MM de stade II, et de stade III sont généralement traités, en première intention par une association : agent alkylant - corticoïde, en cures discontinues.

Dans le MM de stade III avec forte masse tumorale, si l'évolution initiale s'avère rapide et péjorative, ou après échec primaire ou secondaire de la chimiothérapie initiale, une association est envisagée.

Le MM reste actuellement une maladie incurable et son traitement vise à prolonger la vie en préservant sa qualité.

Un seul cas de guérison de MM (Ig G), authentifié à l'autopsie, a été décrit (112). Néanmoins, elle a pu être observée dans certaines formes cliniques bien particulières, et localisées : dans certains cas de plasmocytome solitaire. Le traitement diffère alors. La chimiothérapie n'est pas indiquée en première intention. La tumeur est éventuellement éradiquée par chirurgie, et subit une radiothérapie locale (avec des champs élargis et à des doses de 5 000 rads sur une période de 5 à 6 semaines), avant une chimiothérapie de consolidation.

1. Evolution tumorale sous traitement

Le MM évolue habituellement par poussées successives, chacune étant plus ou moins bien contrôlée par le traitement spécifique qui permet au mieux le retour à la situation antérieure. Les termes de rémission partielle et de rémission complète sont utilisés pour définir ces situations. La rémission est obtenue en règle dans les 6 premiers mois du traitement antitumoral.

La notion de plateau a été introduite pour caractériser l'état de stabilité apparente de la maladie, clinique, radiologique et biologique, qui suit la rémission;

Chaque poussée évolutive est marquée par l'apparition ou l'aggravation de l'une ou l'autre des manifestations cliniques, radiographiques et biologiques, avec : altération de l'état général, survenue ou accentuation de douleurs osseuses, apparition ou aggravation de lésions géodiques ou fracturaires, apparition d'une anémie ou d'une hypercalcémie, et/ou surtout ré-élévation du composant monoclonal.

La durée de la rémission est très variable : d'environ 18 mois après une chimiothérapie initiale efficace, elle est rarement supérieure à 1 an après une rechute. En effet, progressivement, on observe une diminution de l'efficacité des traitements et de la durée de la réponse à ceux-ci, liées à une cinétique tumorale de plus en plus rapide à chaque rechute.

Mais dans la moitié des cas des myélomes sensibles à la chimiothérapie initiale, la rechute est précoce : avant 6 mois.

Dans un tiers des cas cependant le MM évolue d'un seul tenant, sans aucune sensibilité aux différentes formes de traitement (myélome réfractaire), le décès survenant en quelques mois.

Les phases terminales réalisent souvent des tableaux cliniques complexes, capables de mimer un lymphome, associant :

- douleurs osseuses devenues diffuses, plus ou moins bien contrôlées par les antalgiques majeures, contribuant à l'altération des capacités fonctionnelles du patient,
- syndromes infectieux, avec fréquentes atteintes pulmonaires,
- hémorragies muqueuses,
- troubles métaboliques.

C'est lors de cette période que l'on constate quelquefois des localisations viscérales extraosseuses en particulier cutanées, ganglionnaires, spléniques ou méningées.

2 Critères de réponse au traitement.

Sont qualifiés de répondeurs, les myélomes au cours desquels, on observe, le plus souvent après 4 à 6 mois d'un protocole de chimiothérapie, outre la régression de signes fonctionnels, la diminution de $\pm 20\%$ du composant monoclonal sérique ou urinaire.

Une bonne réponse au traitement se traduit sur le plan objectif, par - et sur un délai d'au moins 4 semaines - :

- une diminution d'au moins 50% du taux du composant monoclonal (confirmée lors de deux examens séparés).
- une diminution de l'excrétion urinaire des chaînes légères : au moins inférieure à 200 mg/24 heures.

La protéinurie de BJ en cas de chimiosensibilité, diminue généralement de façon notable et précoce du fait d'une demie vie des chaînes légères plus courte que celle des Ig entières.

- une éventuelle augmentation des Ig polyclonales. Elle ne s'observe que chez 20 à 30% des répondeurs.
- une diminution de la plasmocytose médullaire.
- et : la correction de l'anémie et la disparition de l'hypercalcémie si ces troubles préexistaient.

Dans de tels formes on peut en outre constat la normalisation d'une éventuelle insuffisance rénale.

La re-minéralisation des lésions osseuses est très rare et toujours tardive lorsqu'elle s'observe : dans un délai de 6 mois à 1 an; à la suite d'une aggravation initiale et trompeuse sous chimiothérapie de l'aspect radiologique.

Des rémissions complètes, très rares avec les traitements classiques sont obtenues dans environ un quart des cas avec les chimiothérapies intensives. Et la plasmocytose médullaire, les anomalies des Ig et de l'hémogramme disparaissent.

Généralement donc, la rémission est partielle. Parallèlement à la stabilisation des autres paramètres d'évaluation cliniques, radiologiques et biologiques, l'Ig monoclonal s'installe à un taux fixe, en plateau, jusqu'à la rechute.

Cependant, il n'y a pas de corrélation entre la qualité ni la rapidité de la réponse à la chimiothérapie, et la survie des patients atteints de MM (106). Dans une étude, par exemple, une réponse excellente, caractérisée par une régression tumorale de 75 %, s'observait respectivement chez 31 %, 65 %, et 78 % des malades avec une masse tumorale élevée, intermédiaire ou basse; par contre, la survie des répondeurs était analogue et non liée à l'importance de la masse tumorale initiale (35).

Aussi pour comparer les différents protocoles entre eux, l'efficacité d'un traitement se juge en terme de réponse, et de durée de rémission, et en terme de survie, survie médiane et survie sans progression.

3. Surveillance des patients atteints de MM

C'est donc l'évolution à la fois des paramètres cliniques, radiologiques et biologiques et immunochimiques qui détermine : la qualité et la rapidité de la réponse au traitement, et qui rendent compte les uns ou les autres d'une poussée évolutive ou d'une rechute;

C'est leur stabilité qui définit la phase de plateau quelque soit l'amplitude de l'amélioration obtenue, ou la qualité de la rémission.

C'est donc l'ensemble de ces paramètres qui mérite d'être suivi.

Le taux du composant monoclonal, à lui seul, n'est pas un bon critère de surveillance (77). Certes, corrélé à la masse tumorale, il n'est pas un bon reflet de sa cinétique.

D'ailleurs, il n'est pas rare dans la phase terminale de l'évolution d'un MM d'observer sa quasi-stabilité alors que le tableau clinique et radiographique témoignent d'une aggravation manifeste.

4. Agents cytotoxiques

Depuis ces 20 dernières années et depuis l'utilisation des agents alkylants (melphalan et cyclophosphamide), la médiane de survie est passée de 7 à 30 mois environ actuellement (à partir du début du traitement).

Les agents alkylants restent aujourd'hui encore les agents cytotoxiques les plus efficaces et les plus largement utilisés dans le MM.

Activité	Médicaments	Réponses (%)	
<i>Majeure</i>	Alkylants	Melphalan	45-55
		Cyclophosphamide	50
	Nitroso-urées	Carmustine	40
		Doxorubicine	
	Antibiotiques	Épirubicine	30-40
		Idarubicine	
		Vincristine	30
		Téniposide	
	Antimitotiques	Interféron alpha	20
		Corticoides	20-30
<i>Mineure</i>		Mitomycine	
		Procarbazine	
		Bléomycine	10-20
		Lomustine	
		Mitoxantrone	

Le melphalan et le cyclophosphamide peuvent être utilisés seuls, en continu et per os. L'administration intermittente (plus pratique), et l'association à une corticothérapie ont été déclarées supérieures aux schémas continus, bien que les taux de réponses ne soient pas clairement différents.

Le melphalan serait plus efficace que les autres alkylants : dérivé de la L.phénylalanine, il serait plus actif sur les processus de synthèse protéique. Bien que, plus toxique sur le plan hématopoïétique à court terme, et à long terme plus oncogène (78) que le cyclophosphamide, il a été le plus utilisé; alors que l'ENDOXAN (R) est vraisemblablement aussi efficace (79-80-81-82-83). Le cyclophosphamide se caractérise, par rapport aux autres alkylants, par une toxicité non pas identique mais beaucoup plus importante pour les populations cellulaires en prolifération que pour les cellules au repos. Il a l'inconvénient de provoquer une alopecie plus souvent que le melphalan, mais elle est réversible. Ses complications urinaires : cystites hémorragiques et fibroses vésicales sont prévenues efficacement par administration concomitante de MESNA.

En tout cas, chez les patients porteurs d'une insuffisance rénale, l'utilisation intermittente de cyclophosphamide, dont le métabolisme est hépatique, est préférée à celle du melphalan.

Les nitroso-urées, comme le CCNU (BELUSTINE (R) = Lomustine) par os et le BCNU (BICNU (R) = Carmustine) par voie intraveineuse, l'Adriamycine, ont fait également la preuve de leur efficacité. Les dérivés alcaloïdes, Vincristine (ONCOVIN (R)) et Vindésine (ELDISINE (R)), antimitotiques, sont souvent adjoints aux précédentes drogues.

Ces autres médicaments, utilisés en deuxième intention ou en association, posent le problème d'une administration parentérale, auquel vient s'ajouter leur propre toxicité (alopécie, neuropathie, insuffisance cardiaque, etc.).

L'interféron (INTRONA (R)) est surtout utilisé en association ou plutôt en entretien, avec l'inconvénient d'entraîner un syndrome pseudo-grippal et une asthénie chronique dans près d'un cas sur deux.

Quant aux corticoïdes, leur faible toxicité générale conduit soit à les associer aux autres médicaments soit à les utiliser à fortes doses dans les phases avancées réfractaires.

5. Les chimiothérapies conventionnelles

a/ Traitement initial

* L'administration intermittente de melphalan (ALKERAN (R)) et de prednisone (SOLUPRED (R)) = protocole MP, constitue la chimiothérapie de référence.

MP	Melphalan	10 mg/m ²	orale/p.u*	J1 à J4
	Prednisone	40 mg/m ²	orale/p.u	J1 à J4

Cycle de 6 semaines

* p.u. = prise unique

Il est généralement admis que l'hémogramme de la troisième semaine reflète indirectement le degré d'absorption digestive du melphalan, et conduit à l'adaptation de la posologie de la deuxième cure et des suivantes. Toutefois, l'évaluation du taux d'Ig et l'évolution des autres paramètres reflètent l'efficacité globale du traitement, dont il faut également tenir compte.

Une réponse objective est observée chez 45 à 50% des malades, avec une médiane de survie de l'ordre de 36 mois.

La toxicité la plus remarquable du melphalan est médullaire. Sa tolérance digestive est médiocre. Il entraîne souvent une alopécie.

* Le protocole CP peut être aussi utilisé en première intention.

CP	Cyclophosphamide	1 g/m ²	IV dans 250 ml glucosé en 30 minutes	J1
	Prednisone	40 mg/m ²	orale/p.u	J1 à J5

Cycle de 3-4 semaines

En cas d'échec du melphalan, le cyclophosphamide peut être efficace dans un tiers des cas, et inversement. Un tiers, parce qu'il existe une résistance croisée entre le cyclophosphamide et le melphalan.

* Des monochimiothérapies sont également utilisées comme traitements initiaux :

- Melphalan seul : 9 mg/m²/j, de j₁ à J₄, PO toutes les 4 semaines.
- Cyclophosphamide seul : 250 mg/m²/J de j₁ à j₄, PO toutes les 3 semaines.
- Lomustine (CCNU) seul : 130 à 150 mg/m²/j à j₁, IV toutes les 4 à 6 semaines.

Cependant l'adjonction à ces drogues de prednisone augmente la vitesse de réponse et réduit la toxicité médullaire. Par contre elle n'a jamais fait la preuve d'une amélioration de la durée de survie.

* Melphalan et cyclophosphamide sont également souvent associés, entre eux, ou à la vincristine (en raison de son action cycle-dépendante), avec ou sans prednisone.

Selon des règles d'administration similaires au MP et au CP :

- PROTOCOLE ALEXANIAN :
 - melphalan + prednisone
 - melphalan + prednisone + vincristine
 - melphalan + vincristine
- PROTOCOLE ALEXANIAN RENFORCE :
 - melphalan + cyclophosphamide + prednisone
 - melphalan + cyclophosphamide
 - melphalan + cyclophosphamide + vinc. + prednisone
 - melphalan + cyclophosphamide + vincristine

L'adjonction de vincristine augmenterait de 10% le taux de rémissions et allongerait la survie. Cependant l'intérêt des associations sur les monochimiothérapies ou sur les protocoles : MP ou CP n'est pas formellement démontré.

* L'association de l'interféron (3 à 5 millions, par voie sous cutanée, 3 fois par semaine) à la chimiothérapie MP augmente le taux de réponse, leur durée et la survie médiane mais aussi la toxicité; ses effets secondaires détériorent la qualité de vie.

En fait, son intérêt reste très discuté en intensification du traitement d'induction.

* Plus récemment, le protocole ABCM semble proposer une alternative intéressante, en traitement de première ligne avec un taux de réponse de 61 % et une amélioration de la survie médiane(111).

ABCM : - adriamycine : 30 mg/m², IV, à J₁
 - carmustine (BCNU) : 30 mg/m², IV à J₁
 - cyclophosphamide : 100 mg/m²/j, IV sur 4 jours, à J₁
 - melphalan : 6 mg/m²/j, PO sur 4 jours, à J₂₂

toutes les 6 semaines

*.Dans le myélome de stade III, ou si l'évolution s'avère rapide et péjorative, ou après échec primaire ou secondaire d'un des traitements précédemment cités, d'autres polychimiothérapies plus lourdes sont envisagées:

VMCP	Vincristine	1 mg	IV	J1
	Melphalan	5,5 mg/m ²	orale	J1 à J4
	Cyclophosphamide	100 mg/m ²	orale	J1 à J4
	Prednisone	60 mg/m ²	orale	J1 à J4

Cycle de 3-4 semaines

VBAP	Vincristine	1 mg	IV	J1
	Carmustine	30 mg/m ²	IV	J1
	Doxorubicine	30 mg/m ²	IV	J1
	Prednisone	60 mg/m ²	orale	J1 à J4

Cycle de 3-4 semaines

E_{HD} :- cyclophosphamide: 600 mg/m²/j IV J1 à J4

Cycle de 4 semaines

VCP :- cyclophosphamide : 130 mg/m²/j orale J1 à J4

- vincristine : 1 mg/j IV J1

- prednisone : 100 mg/j orale J1 à J4

Cycle de 4 semaines

PROTOCOLE POUILLARD = M2	Vincristine	0,03 mg/kg	IV	J1
	Cyclophosphamide	10 mg/kg	IV	J1
	Melphalan	0,25 mg/kg	orale	J1 à J3
	Carmustine	0,5-1 mg/kg	IV	J1
	Prednisone	1 mg/kg	orale	J1 à J7

cycle de 3 à 5 semaines

J7 à J14

MOCCA : id M2, lomustine (CCNU) remplace carmustine (BCNU)

PROTOCOLE PETRUCCI =

- melphalan : 25 mg/m²/j IV J1

- méthylprednisolone (SOLUMEDROL^(R)):

60 mg/m²/j IV J1 à J7

cycle de 4 à 6 semaines

CAP: - cyclophosphamide: 100/m²/j orale J1 à J4

- adriamycine: 25 mg/m²/j IV J1

- prednisone: 100mg/j orale J1 à J4

cycle de 3 à 4 semaines

VCAP: - vincristine: 1 mg/j IV J1

- cyclophosphamide: 100mg/m²/j orale J1 à J4

- adriamycine: 25 mg/m²/j IV J1

- prednisone: 100mg/j orale J1 à J4

cycle de 3 à 4 semaines

PROTOCOLE J.P. CLAUVEL:- bélustine (CCNU): 60 mg/m²/j orale J1

- adriamycine: 40 mg/m²/j IV J1

- prednisone: 60 mg/m²/J orale J1 à J4

cycle de 4 semaines

SOLUDECADRON^(R) HD, en particulier pour les sujets âgés:

- dexaméthasone: 40 mg/j orale J1 à J4 / J9 à J12 / J17 à J20

cycle de 4 semaines

L'association d'INTRONA (R) à la posologie de trois millions d'unités, par voie sous cutanée, trois fois par semaine, au traitement par SOLUDECADRON (R) apparait prometteuse (105).
Son association avec les autres protocoles (VMCP, M2, etc.) est en cours d'évaluation.

Ces protocoles semblent intéressants en terme d'efficacité : le taux de réponse varie de 55 % pour le VBAP/VMCP alterné et de 42 % pour le CAP, à 60 % pour le protocole PETRUCCI, 68 % pour le VMCP seul ou le VBAP jusqu'à 75 % pour le M2; les médianes de survie sont estimées à 30 mois pour le protocole PETRUCCI, 32 mois pour le MOCCA, jusqu'à 43 mois pour le VBAP/VMCP alterné, par exemple.

Les publications initiales rapportant des résultats favorables avec les régimes combinés, ont été suivies de nombreux essais randomisés, comparant polychimiothérapie et MP (85).

Ces études ne permettent pas de dégager un consensus sur le choix du traitement d'induction. En effet, à l'exception de deux larges séries (MRC - Southwest Oncology Group), la plupart des essais ne démontrent pas de supériorité de la polychimiothérapie sur le MP traditionnel : bien que le pourcentage de rémission soit supérieur, la médiane de survie est sensiblement équivalente (85). Les différences entre les médianes de survie observées d'une étude à l'autre varient de 21 à 48 mois pour les régimes combinés et de 21 à 54 mois pour le MP classique. Celles ci sont vraisemblablement liées à une hétérogénéité de distribution de certains facteurs pronostiques, tels que l'âge, le stade et la bêta 2.M sérique. Ainsi: le protocole M2 a permis d'obtenir 86 % de rémission et une médiane de survie de 50 mois dans une étude non randomisée, alors que dans une autre étude randomisée, la réponse a été de 74 % et la survie de 33 mois, c'est à dire proche des précédentes.

La toxicité de ces associations avec des agents alkylants est surtout hématologique; leucopénie et thrombopénie sont d'autant plus précoces et rapides que l'envahissement médullaire est important. Ces accidents sont plus fréquents avec les polychimiothérapies réservées en outre, aux myélomes à grosse masse tumorale, donc avec une atteinte médullaire accrue, les nitroso-urées ont une toxicité particulière sur les plaquettes et les anthracyclines comportent un risque cardiaque supplémentaire.

* Une attention toute particulière est portée sur le protocole VAD

VAD	Vincristine	0,4 mg/j	IV p.c.* *24 h / 24	J1 à J4
	Doxorubicine	9 mg/m ² /j	IV p.c. 24 h / 24	J1 à J4
	Dexaméthasone	40 mg	orale	J1 à J4 / J9 à J12 / J17 à J20

Cycle de 4 semaines

Administrées, de première intention, en perfusions continues sur plusieurs jours, l'adriamycine et la vincristine, couplées à de fortes doses de dexaméthasone, pourraient raccourcir les délais de réponse et améliorer le taux et la qualité de la rémission.

En effet, sous VAD, une bonne réponse, et souvent précoce, s'observe dans 40 à 70 % des cas et le pourcentage de rémission complète est plus important qu'avec les autres protocoles; mais l'obtention de réponse complète sous VAD ne semble pas affecter la durée de la phase de plateau ni la survie (113).

b) Traitement d'entretien

L'attitude thérapeutique - abstention ou poursuite de la chimiothérapie initiale - reste controversée chez les bons répondeurs. Si le traitement d'entretien par chimiothérapie est parfois supérieur à l'abstention en terme de durée de rémission (86),

il ne l'est pas en terme de survie (87), tout en augmentant les risques toxiques.

Le plus souvent l'interruption du traitement initial est admise après 6 mois environ de traitement et l'obtention d'une phase de plateau.

L'interféron alpha (= INTRONA ^(R)), du groupe des cytokines, prescrit à la posologie de 3 million d'unités / m², par voie sous-cutanée 3 fois par semaine, a été récemment proposé comme traitement d'entretien chez les patients répondeurs au traitement initial. Son efficacité, appréciée en terme de survie sans progression et de survie globale mérite d'être soulignée (88-107). La reproductibilité de ces résultats fait l'objet de plusieurs essais en cours et son intérêt actuel est encore discuté notamment dans les myélomes de stade I (110).

c / Traitement des reprises évolutives et des formes réfractaires

On distingue les reprises évolutives, tardives à plus de 6 mois de fin de traitement, précoces à moins de 6 mois et les formes résistantes d'emblée symptomatiques et progressives sous traitement initial.

Chez les patients réfractaires au VAD en particulier, ces myélomes sévères peuvent mimer le tableau d'un lymphome agressif : forte masse tumorale, contrastant avec des taux faibles de protéine monoclonale, localisations extra-médullaires, taux sériques élevés de bêta 2 M et de LDH (89).

Selon ces trois circonstances de gravité constante, des traitements différents sont classiquement proposés (90) :

- reprise du traitement initial en cas de rechute tardive,
- protocole VAD (92) en première intention, et si échec, polychimiothérapie (E_{HD} mensuel, VBAP/VMCP par exemple), en cas de rechute précoce.

- dans les formes réfractaires, corticoïdes à fortes doses (93),

E_{HD} mensuel ou plus récemment, régimes combinant étoposide, cisplatine, aracytine et dexaméthasone (91), en première intention; et si échec, polychimiothérapie type VBAP/VMCP par exemple.

Dans l'ensemble cependant, les résultats sont décevants en dépit de taux de réponse parfois élevés. La toxicité infectieuse est sévère et les durées médianes de réponse n'excèdent le plus souvent pas un an.

* Au-delà, l'apparente résistance aux drogues peut être levée par l'administration de fortes doses de melphalan :

ALKERAN^(R) HD : 140 mg/m²/jour IV J1

L'adjonction d'une autogreffe de moelle ou l'administration de GM-CSF (94) réduit la toxicité hématologique du melphalan à fortes doses, mais n'a que peu d'impact sur la durée médiane des réponses, qui reste autour de 6 à 7 mois. Un conditionnement par melphalan à hautes doses et irradiation corporelle totale (TBI : = une séance à 10 Gy avec protection pulmonaire à 8 Gy), suivi d'une autogreffe de moelle allongerait à 15 mois la durée médiane de réponse des malades réfractaires aux alkylants et au VAD.

Deux modalités thérapeutiques peuvent également être envisagées dans les situations d'échec. L'interféron alpha est crédité de 20 % de réponse ; utilisé à fortes doses, il permettrait d'augmenter le taux des immunoglobulines polyclonales. L'irradiation hémicorporelle séquentielle (12 à 14 Gy avec protection pulmonaire à 10-12 Gy, en fractionné) peut-être bénéfique chez des patients hyperalgiques. Certains réservent l'indication aux malades réfractaires, non cytopéniques.

6. NOUVELLES approches thérapeutiques.

L'évolution défavorable du myélome, dont la survie médiane à partir du diagnostic est de 3 à 4 ans, et les résultats des traitements conventionnels, ont justifié la recherche de nouvelles stratégies qui puissent être proposées en traitement initial. Pour la majorité des équipes, ces protocoles s'adressent à des patients âgés de moins de 60 ans, en bon état général, non traités antérieurement ou demeurant sensibles à la chimiothérapie standard, qu'ils soient atteints d'un myélome de stade I progressif, II ou III.

Utilisées chez des malades non traités, antérieurement, de fortes doses de melphalan ou de cyclophosphamide (4 g/m²/jour IV J1) permettent d'obtenir, plus fréquemment que les chimiothérapies classiques, une réduction tumorale; des réponses apparemment complètes sont observées dans près de 30 % des cas. La rémission n'est cependant pas durable, et le délai médian de survenue d'une rechute est de 19 mois (95).

L'introduction d'une TBI pourrait améliorer le taux de réponses complètes et la survie sans rechute (96). Cependant, la toxicité hématologique de fortes doses de melphalan est importante, et ce traitement, à fortiori s'il est associé à une TBI, impose de disposer d'un greffon allogénique ou autologue.

Quelques malades ont pu bénéficier de greffe syngénique. L'allogreffe de moelle peut être envisagée chez les patients âgés de moins de 45 ans qui ont un donneur familial HLA compatible. Près de 40 % des malades sont mis en rémission complète après greffe, un tiers décèdent de complications liées à la procédure (réaction du greffon contre l'hôte et pneumopathies interstitielles essentiellement) et 40 % sont en vie sans progression à 3 ans de la greffe (97).

Plusieurs équipes ont utilisé un greffon médullaire autologue, comme support hématopoïétique au traitement cytoréducteur par melphalan (98), ou par melphalan - TBI (96).

La procédure est proposée en traitement de consolidation chez des patients répondeurs au VAD ou à une régime similaire (99). Des taux de réponse complète élevés semblent encourageants. Dans ces études pilotes où les effectifs sont limités et/ou les médianes de suivi sont inférieures à 2 ans, les résultats de survie sans progression et de survie globale ne sont le plus souvent pas disponibles.

L'autogreffe de moelle pose le problème de la réinjection de cellules tumorales . Le bien-fondé d'une éventuelle purge in vitro est controversé . L'administration d'un double melphalan à fortes doses pourrait constituer une purge in vivo (100).

Une approche séduisante consiste à restaurer l'hématopoïèse par un greffon de cellules souches circulantes (101 - 102) :

mobilisées en sortie d'aplasie chimio-induite, et peu ou pas contaminées par le clone malin (101). Une analyse préliminaire récente, effectuée chez 43 patients âgés de moins de 55 ans, autogreffés de première intention, montre des résultats encourageants : avec une médiane de suivi de 26 mois après la collecte du greffon, 70 % des malades sont en rémission complète ou en maladie résiduelle minime; les taux de survie sont de 80 % à 3 ans (103).

Parmi ces différentes procédures thérapeutiques, la place des facteurs de croissance, pour mobiliser des cellules souches dans des projets de greffe de sang et/ou pour raccourcir l'aplasie induite par des chimiothérapies intensives, reste à établir.

B. LES TRAITEMENTS SYMPTOMATIQUES

Le traitement des complications a contribué à diminuer la mortalité et la morbidité de la maladie.

Le patient **anémique** peut être transfusé, tout en sachant qu'il s'agit en partie d'une anémie de dilution et que les transfusions peuvent aggraver l'hyperviscosité. L'administration d'androgènes, et plus récemment d'érythropoïétine humaine recombinante a été proposée chez certains patients.

Les douleurs font utiliser les antalgiques mineurs puis les A.I.N.S., puis les antalgiques majeurs et les opiacés. Les salicylés sont contre-indiqués en cas de thrombopénie ou de thrombopathie. L'irradiation localisée (500 à 1500 rads) d'une lésion osseuse menaçante peut être nécessaire. Son action antalgique est rapide et indéniable.

Les compressions médullaires justifient traditionnellement une laminectomie décompressive en urgence, suivie d'une irradiation (jusqu'à 3000 rads sur trois semaines). En réalité cette attitude est actuellement discutée. Pour certains, la meilleure justification de la laminectomie est de permettre le diagnostic d'une épидурite plasmocytaire révélatrice du myélome. Encore peut on remarquer

que dans ce contexte la constatation d'anomalies telles que hématies en rouleaux, anémie, pic à l'électrophorèse, hypercalcémie, insuffisance rénale, permet de poser l'indication d'un myélogramme, autorisant en quelques heures, le diagnostic d'un MM. Dans cette situation - comme dans celle que représente la compression médullaire compliquant un myélome connu -, la radiothérapie seule en urgence, est selon certains, tout aussi efficace que la laminectomie première suivie d'irradiation. Plus récemment, les constatations faites dans le domaine des épидurites lymphomateuses ont amené certains à proposer de substituer à la radiothérapie, une monochimiothérapie en urgence ; (cyclophosphamide et corticothérapie) jugée d'efficacité antitumorale tout aussi rapide. Cette attitude qui mérite confirmation, a l'avantage de ne pas occulter les possibilités d'irradiation corporelle ultérieure, dans le cadre des conditionnements à l'allo - ou à l'autogreffe.

L'hypercalcémie, en attendant l'effet du traitement spécifique, est rapidement contrôlée par l'hyperhydratation alcaline avec hyperdiurèse, la corticothérapie, les biphosphonates voire, le furosémide ou la calcitonine.

Les traitements d'épargne osseuse : le fluor et la calcitonine sont peu efficaces sur la prévention des complications osseuses du myélome. L'intérêt est actuellement porté sur les biphosphonates, qui sont de puissants inhibiteurs de la résorption ostéoclastique. Outre leur efficacité dans le traitement de l'hypercalcémie, les biphosphonates pourraient réduire la morbidité osseuse (104), et dans quelques cas être actifs sur les douleurs osseuses. L'intérêt de l'EHDP reste cependant discuté (109).

La prévention de l'insuffisance rénale nécessite le maintien d'une hydratation suffisante en vue d'une diurèse correcte, le traitement de l'hypercalcémie, de l'hyperuricémie, des infections urinaires et l'alcalinisation des urines qui augmente la solubilité des chaînes légères et des urates. L'insuffisance rénale aiguë justifie l'épuration extrarénale : hémodialyse de courte durée et dialyse péritonéale sont les méthodes les plus efficaces en cas d'oligo-anurie. L'hémodialyse chronique est parfois nécessaire, chez des patients dont l'état est par ailleurs amélioré par la chimiothérapie.

L'hyperuricémie et l'hyperuricurie sont traitées par un apport liquidien suffisant et de l'allopurinol = ZYLORIC (R) : 300 à 600 mg/jour.

L'hyperviscosité et l'hypermolémie peuvent nécessiter des échanges plasmatiques sur séparateur de cellules. Les plasmaphèreses peuvent aussi permettre de corriger les troubles liés à une **cryoglobulinémie**.

Les infections sont la cause la plus fréquente de décès et justifient donc un traitement rapide. Une antibiothérapie associant plusieurs antibiotiques, active contre les staphylocoques pénicillino-résistants et les bacilles à Gram-négatif doit être instituée avant même le résultat des prélèvements bactériologiques. L'administration prophylactique d'antibiotiques est parfois justifiée chez les malades qui présentent des infections récidivantes à des organismes sensibles comme les pneumocoques.

Les transfusions d'immunoglobulines polyclonales peuvent être utilisées par voie intraveineuse dans le traitement des infections sévères. Leur efficacité n'est pas certaine.

La vaccination antipneumococcique est efficace dans 30 % des cas.

L'amylose, réputée peu sensible au traitement, ne bénéficie actuellement d'aucune thérapeutique spécifique, mais justifie une polychimiothérapie prolongée .

La chirurgie préventive (enclouage de type ENDER, par exemple) peut être proposée pour éviter une immobilisation prolongée d'un membre, en cas de lacune osseuse menaçante . L'ostéosynthèse curative est quelquefois rendue obligatoire.

CHAPITRE III

CYCLOPHOSPHAMIDE, RAPPEL

Le cyclophosphamide est un agent antinéoplasique de la classe des alkylants. C'est un dérivé de la moutarde à l'azote qui fut utilisé comme gaz de combat pendant la première guerre mondiale. Il appartient au même groupe que la CARYOLYSINE ^(R) = chlormétine, le CHLORAMINOPHENE ^(R) = chlorambucil, et l'ALKERAN ^(R) = melphalan.

Son large spectre d'activité antitumorale justifie sa prescription dans le traitement de nombreux cancers, tumeurs solides et lymphomes.

Myélotoxique et immunosuppresseur, il intervient dans le conditionnement de la greffe de moelle osseuse.

A fortes doses, le cyclophosphamide a une toxicité vésicale et cardiaque.

A. BIOCHIMIE ET PHARMACOCINETIQUE

Le cyclophosphamide est inactif in vitro. Pour devenir biologiquement actif il doit être transformé en métabolite au contact des oxydases à fonction mixte des microsomes hépatiques.

Ces métabolites actifs sont des agents alkylants (ou antichromosiques ou encore radiomimétiques) bi fonctionnels qui provoquent principalement des ponts alcoyles stables entre les double brins d'ADN empêchant leur séparation, le processus de réplication et donc la transcription en ARN. Leur action peut déborder sur les polynucléotides (purines-pyrimidines) mais n'intervient pas dans la biosynthèse des acides nucléiques.

Les déviations structurales engendrées, plus ou moins considérables, provoquent soit des mutations géniques qui n'apparaissent qu'aux générations cellulaires ultérieures, soit des altérations morphologiques immédiatement perceptibles (ruptures, fragmentations, délétions chromosomiques de type et d'intensité variables), soit enfin des désordre nucléaires massifs avec blocage des mitoses par agglutination de chromosomes.

Le cyclophosphamide est un agent cycle-dépendant à dose habituelle, cycle-indépendant à forte dose.

Le cyclophosphamide est très bien absorbé après son administration par voie orale. La courbe de la concentration plasmatique est biphasique, avec une demi-vie moyenne d'élimination de sept heures. Il est peu lié aux protéines plasmatiques alors que ses métabolites le sont fortement. Il franchit la barrière hémato-encéphalique et sa concentration dans le liquide céphalo-rachidien est environ le dixième de sa concentration plasmatique.

L'excrétion du cyclophosphamide et de ses métabolites est principalement urinaire. L'acroléine, un des métabolites du cyclophosphamide est responsable de sa toxicité vésicale.

B. MODALITES D'ADMINISTRATION

Le cyclophosphamide est conditionné :

- en comprimés blancs enrobés de 50 mg pour la voie orale, qui ne doivent être ni fractionnés ni broyés, absorbés de préférence le matin.

- et en flacons de poudre sèche de 100 et de 500 mg pour les voies parentérales, qui doivent être tenus à l'abri de la lumière et à température $< 25^{\circ} \text{C}$.

Le solvant H_2O de l'eau pour préparation injectable à 5 ml pour 100 mg, permet de reconstituer une solution de 20 mg/ml.

Celle-ci doit être agitée avant emploi et administrée dans les trois heures.

L'intraveineuse est préférée à l'intramusculaire : directement ou dans la tubulure d'une perfusion de solution injectable isotonique de glucose ou de chlorure de sodium.

La voie intramusculaire peut être utilisée sans dépasser 500 mg par injection pour des raisons de volume injecté.

Dans tous les cas, l'injection sera effectuée lentement chez un sujet allongé et à distance des repas.

L'utilisation simultanée de la voie locale : intrapleurale ou intrapéritonéale, aux doses appropriées est possible.

Posologies :

* comme agent antitumoral :

Par voie orale, la dose classique est de 50 à 100 $\text{mg}/\text{m}^2/\text{jour}$ en continu, ou de 150 $\text{mg}/\text{m}^2/\text{jour}$ pendant 15 jours en séquentiel.

Par voie intraveineuse, en association à d'autres cytotoxiques, la posologie est souvent de 500 mg/m^2 , une fois toutes les 3 à 4 semaines ou de 300 à 800 $\text{mg}/\text{m}^2/\text{jour}$ pendant 4 jours, par mois.

En traitement intensif, la dose est de 120 mg/Kg ou 4 g/m^2 en 2 jours, éventuellement suivie d'une irradiation corporelle comme conditionnement d'une greffe de moelle osseuse.

Chez l'enfant, une dose de 3 g/m^2 en 3 jours est assez bien tolérée.

A dose élevée, le traitement préventif de la cystite est nécessaire et fait appel au mesna = UROMITEXAN.ASTA (R)400, en 4 doses quotidiennes (H0, H3, H6 et H9) - chacune correspondant à 30 - 40 % de la dose quotidienne du cyclophosphamide, chaque jour de son administration.

Le mesna ou mercapto-éthane sulfonate de sodium se présente en ampoule IV de 400 mg/4 ml. Il est utilisé en perfusion IV après dilution extemporanée dans 100 ml d'une solution injectable de chlorure de sodium à 0,9 %. Il constitue l'antidote de l'acroléine : rapidement éliminé dans les urines sous forme active, il forme avec ce métabolite actif et toxique du cyclophosphamide un complexe thio éther stable, soluble, rapidement et totalement éliminé par l'organisme. Son utilisation n'entraîne aucune modification de l'efficacité antitumorale. Son seul effet indésirable aux doses usuelles est une réaction inflammatoire locale de la paroi veineuse, au point d'injection en cas d'IV directe

Un effet uroprotecteur comparable est obtenu par une hyperhydratation, sur la base de 3 l/m²/jour, du premier jour du traitement par cyclophosphamide jusqu'à 48 h après sa dernière dose.

* Comme agent immunosuppresseur

En moyenne, 2 à 4 comprimés par jour, loin des repas, sans interruption.

C. INDICATIONS

1. Comme agent antitumoral

Le cyclophosphamide s'avère particulièrement actif dans le traitement des adénocarcinomes du sein, de l'ovaire et de l'endomètre, des lymphomes, du MM, de la LC et des sarcomes de l'adulte et de l'enfant, selon des protocoles et des combinaisons chimiques variés. A l'inverse, son efficacité dans les carcinomes épidermoïdes est plus limitée.

2. Dans les affections autoimmunes

L'AMM retient son indication dans les polyarthrites rhumatoïdes graves avec vascularite sévère, et dans les lupus érythémateux disséminés corticodépendants ou corticorésistants, généralement en association avec des plasmaphérèses.

D. CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité connue
- Insuffisance rénale sévère
- Hypoplasie ou aplasie médullaire
- Obstruction urinaire basse
- Grossesse

E. INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES

- Majoration des effets cardiotoxiques de la doxorubicine
- Potentialisation de l'effet hypoglycémiant des biguanides
- Augmentation de la toxicité médullaire en cas d'utilisation simultanée d'allopurinol.

F. TOXICITE

1. Toxicité hématologique:

Son intensité dépend de la posologie du cyclophosphamide. La caractéristique essentielle de la toxicité médullaire de cette molécule est d'entraîner une chute préférentielle du taux des GB et des lymphocytes alors que l'érythropoïèse et la thrombocytopoïèse sont peu modifiées.

Le nadir pour les GB se situe entre J9 et J12. La diminution du taux débute à J6 et se termine à J15.

La leucopénie est habituellement réversible. L'hypoplasie médullaire et les aplasies ne surviennent pas, en réalité, chez les patients qui n'ont pas reçu antérieurement de chimiothérapie ou de radiothérapie. De toute façon, la surveillance de la Nfs-pl est recommandée lors d'un traitement par cyclophosphamide, et une nouvelle administration n'est réalisée que si le taux de GB le permet.

Dans le cas de traitement d'induction avec de très hautes doses de cyclophosphamide, précédant les greffes autologues de moelle, la toxicité médullaire peut être limitée par la réinjection d'un greffon de cellules souches périphériques, prélevé avant la chimiothérapie; ou par l'utilisation des facteurs de croissance; et plus récemment par l'administration de certaines cytokines comme l'IL-1 ou l'IL-3.

Bien que la thrombopénie soit rare, elle peut quelquefois faire courir le risque de complications hémorragiques.

L'altération des défenses immunitaires augmente la morbidité et la mortalité infectieuses chez les patients traités par cyclophosphamide notamment lors des posologies élevées. Cependant, une antibiothérapie précoce peut être prescrite en prévention chez ces patients, ou chez ceux qui présentent du fait de leurs antécédents une susceptibilité particulière aux infections.

Par ailleurs, il semble que l'administration séquentielle de cyclophosphamide soit moins immunodépressive que son administration en continu, pour une dose totale égale.

2. Tolérance digestive

Les nausées et les vomissements sont habituels, et guère intenses (groupe II), au cours d'un traitement avec du cyclophosphamide. Ils apparaissent peu de temps après son administration, et dans environ 50 % des cas. Cette intolérance digestive semble en rapport avec une stimulation des chémorécepteurs de la trigger zone.

les vomissements ne durent, en général, pas plus de 48 à 72 h alors que les nausées sont persistantes durant plusieurs jours.

La tolérance individuelle et les facteurs psychologiques interviennent pour une grande part dans la survenue et/ou dans l'intensité des manifestations digestives.

Par voie orale le cyclophosphamide est mieux toléré s'il est absorbé après un repas et, pour certains patients, en association avec des aliments froids tels que les crèmes glacées.

L'intolérance digestive peut être prévenue ou limitée par l'utilisation, d'antiémétiques, en particulier les inhibiteurs spécifiques de la sérotonine (5-HT₃)

Par contre, stomatite et diarrhée sont rares.

3. Alopécie

Le cyclophosphamide entraîne, quelques semaines après le début du traitement, une perte de cheveux dans tous les cas, et une alopécie totale dans 50 % des cas.

La pilosité axillaire, pubienne et du reste du corps peut également se raréfier en cas de traitement prolongé.

Cette alopecie est réversible et la repousse des cheveux s'effectue alors même que le traitement par cyclophosphamide se prolonge.

Le capital pileux finit généralement par se reconstituer de manière complète et harmonieuse.

L'utilisation en cas de mauvaise tolérance psychologique, de techniques de garrot crânien ou de réfrigération du cuir chevelu au moment des administrations parentérales, s'avère efficace.

Des expériences récentes sur des rats décrivent la possibilité de prévenir cette alopecie par application locale de vitamine

1-25.HD₃.

4. La tolérance locale

Est bonne: habituellement, on observe pas d'inflammation ou de nécrose locale après extravasation accidentelle du cyclophosphamide.

5. Les réactions allergiques

L'hypersensibilisation au cyclophosphamide est rare mais contre-indique la poursuite du traitement.

Ont été décrits : urticaire, prurit, oedème de langue et exceptionnellement choc anaphylactique (120-121-122).

Ces manifestations peuvent survenir quelques minutes après la première administration comme apparaître après de très nombreuses cures.

Le mécanisme de l'allergie au cyclophosphamide n'est à ce jour, pas bien connu : En ce qui concerne les allergies après administrations répétées, il semble s'agir d'un processus de type I avec anticorps sérique Ig E anti-cyclophosphamide.

Dans le choc anaphylactique par contre, ce phénomène ne peut être décrit.

Les allergies d'expression cutanée ou muqueuse sont bénignes et disparaissent spontanément à l'arrêt du traitement.

Par contre l'anaphylaxie nécessite l'administration d'antihistaminiques et/ou de corticoïdes.

Il existe une allergie croisée entre la cyclophosphamide et la méchloréthamine et le chlorambucil. De toute façon si un autre agent alkylant doit être prescrit, toute précaution doit être prise.

6. Toxicité urinaire

Du fait de l'élimination urinaire de métabolites toxiques le cyclophosphamide peut être responsable de cystite amicrobienne:

avec pollakiurie, dysurie, impériosité, incontinence et quelques fois hématurie. Lorsqu'une cystite hématurique survient la poursuite du traitement doit être discutée car cette hématurie peut devenir majeure et à titre exceptionnel, nécessiter des transfusions.

Reflux vésico-urétéral d'une part et d'autre part, fibrose, nécrose, obstruction urétérale peuvent aussi se voir.

L'incidence des cystites est dose-dépendante et s'observe dans 2 à 40 % des cas jusqu'à 68 % des cas avec les très hautes doses de cyclophosphamide utilisées dans les traitements d'induction précédant les greffes.

Ces cystites sont spontanément régressives à l'arrêt du traitement.

L'hyperhydratation, l'hyperdurièse et l'utilisation de mesna constituent de manière associée, une prévention très efficace de la toxicité urinaire du cyclophosphamide.

7. Toxicité cardiaque

La toxicité cardiaque du cyclophosphamide est dose dépendante elle aussi et s'observe en cas de traitement à forte dose.

Elle est corrélée à la dose unitaire du cyclophosphamide en IV de courte durée; mais elle n'est pas observée en perfusion IV continue de 6 h.

Elle se caractérise: par un microvoltage à l'ECG et/ou un épanchement péricardique asymptomatique, spontanément régressif après un délai de 15 jours; ou encore nécrose myocardique hémorragique, cardiomyopathie aiguë, arythmie et insuffisance cardiaque aiguë sévère dont l'incidence varie de 7 à 27 % des patients recevant du cyclophosphamide à haute dose en vue d'une transplantation de moelle osseuse.

Le risque cardiaque est plus élevé chez les patients aux antécédents d'insuffisance cardiaque, présentant une fraction d'éjection ventriculaire gauche < à 50 %.

En cas de traitement associant de l'adriamycine à la cyclophosphamide, la dose cumulative ne doit pas dépasser:

450 mg /m².

8. Effets mutagènes et carcinogènes

Ils se traduisent pour le cyclophosphamide;très particulièrement, par un cancer secondaire de la vessie avec une incidence de 1,8 %.

En raison de ce risque, il est recommandé chez les patients atteignant une dose cumulative totale de 50 g, administrée par voie veineuse ou aux antécédents de cystite hémorragique, de surveiller la cytologie urinaire, de très près; et au moindre doute d'engager des explorations invasives.

Ces cancers se rencontrent également pour des traitements par cyclophosphamide administrés par voie orale sur de longues périodes allant de 3 à 5,5 ans.

L'administration conjointe de mesna au traitement par cyclophosphamide, non seulement est actif sur la prévention des cystites hémorragiques mais semble également atténuer le risque du cancer de vessie.

D'autres cancers sont observés en rapport avec l'effet carcinogène du cyclophosphamide: syndromes myélodysplasiques et leucémies aiguës surtout mais aussi sarcomes, carcinomes de l'estomac et autres.

Il a été démontré que le risque leucémogène avec l'administration de cyclophosphamide est moindre qu'avec celle de melphalan.

9. Autres

- Toxicité gonadique : aménorrhée - azoospermie
- Hyponatrémie par sécrétion inappropriée d'ADH
- Réaction fébrile.
- Pneumopathie interstitielle et fibrose pulmonaire, rares (1 %)
- Insuffisance hépatique : exceptionnelle.

CHAPITRE IV

Série PERSONNELLE

A) MODALITES d'ETUDE

1. Critères d'inclusion et d'exclusion

L'étude personnelle a pour objet d'évaluer, de manière rétrospective, sur une série de patient atteints de MM, l'efficacité et la toxicité thérapeutique du protocole E_{HD} mensuel = Cyclophosphamide ou ENDOXAN ASTA (R) - en monothérapie - à haute dose soit $600 \text{ mg/m}^2/\text{jour}$, en perfusion intraveineuse sur 4 jours (J1 à J4), par cure, à un rythme mensuel.

Dans le service d'hématologie clinique, entre le 1er Novembre 1987 et le 1^{er} Juin 1993, 58 patients présentaient un MM, toute forme clinique confondue, ou une lymphopathie B mal classée, et/ou avaient reçu un traitement par E_{HD} séquentiel.

Sur 58 dossiers initialement sélectionnés, 23 ont été éliminés d'emblée:

- Un, car même si le patient avait reçu de l' E_{HD} en cures mensuelles, sa maladie n'était pas un MM mais une amylose rénale.
- vingt-deux, en raison du fait que ces malades bien qu'atteints de MM, quelle que soit la forme clinique, ou de lymphopathie B mal classée, n'avaient pas reçu de traitement par E_{HD} au cours du suivi de leur pathologie et avant le premier Juin 1993.

Sur les trente-cinq dossiers restants, neuf dossiers supplémentaires ont été exclus car matériellement inexploitable :

- Trois étaient incomplets, une partie du dossier ayant été égarée au moment de l'archivage.
- Six correspondaient à des dossiers éthiquement " intouchables " : pour des malades en situation clinique difficile, dont les hospitalisations itératives et prolongées ont empêché l'exploitation de leurs dossiers durant la période d'examen et de recherche des données.

Au total vingt-deux dossiers seront définitivement retenus après exclusion, dans les conditions indiquées ci-dessous, des quatre dossiers suivants:

MAR, MER, MON, QUI (désignés par les trois premières lettres du nom du patient, (Cf p 33) :

- en cas de décision thérapeutique par E_{HD} , à la posologie retenue mais à un rythme trimestriel (et même si, dans les deux cures mensuelles intercalées, le patient a reçu de l'ENDOXAN : cependant PO et à dose moindre :
- en monothérapie ou dans le cadre d'un protocole Alexanian renforcé.)

Les patients MER et QUI ont bénéficié d'emblée d'un tel schéma thérapeutique.

- En cas de traitement ayant comporté moins de trois cures et/ou sans évaluation possible post- C_3 . Le patient MON est décédé après C_2 -

Le dossier de MAR n'a pas permis de bilan, de la maladie et de la toxicité thérapeutique, post- C_3 :

(c'est à dire à J1 de C_4 : Cf p 72), le malade ayant été perdu de vue à partir de J4 C_3 (de la fin du quatrième jour de la troisième cure).

Malgré la volonté de traiter un patient donné selon les règles clairement énoncées du protocole prescrit, les conditions cliniques ou paracliniques peuvent exiger quelquefois, en pratique, une diminution des doses ou un espacement des cures.

Les limites imposées par l'étude, à la diminution de la posologie, sont définies p 71.

En ce qui concerne le facteur temps, la durée d'intercure tolérée, varie de trois semaines à deux mois (supérieur ou égale à vingt et un jours et inférieure ou égale à soixante deux jours), éliminant systématiquement les traitements par E_{HD} trimestriel.

L'intercure prolongée (d'un mois et demi à deux mois), n'est admise que si elle se répète successivement, moins de trois fois.

Ainsi ont été inclus dans l'étude, les dossiers de deux patients :

- VAL, dont une intercure a été prolongée (deux mois) en raison d'une cytopénie.
- BEA, dont deux intercures ont été successivement allongées, (deux mois post C₁ et un mois post C₂), en raison d'un problème de pose puis de perméabilisation de site implantable.

En adéquation avec des exigences pratiques ponctuelles, dans le même esprit, ont été inclus deux dossiers, malgré des traitements intermédiaires ou associés, et un schéma thérapeutique moins strict que celui défini par le protocole.

- BEA, précédemment cité, qui dans les deux intercures prolongées a reçu une chimiothérapie de type Alexanian renforcé et dont la troisième cure (C₃) d'E_{HD} a été exceptionnellement administrée, à la posologie fixée mais PO.
- SIM, quant à lui, malgré un traitement par SOLUDECADRON (R) ou Dexaméthasone, 40mg/jour, IM de J 1 à J 14, associé à la première et à la deuxième cure d'E_{HD} mensuel; car il s'agissait là d'un traitement adjuvant, de confort, non spécifique de la maladie; prescrit devant une forme plasmoblastique et conjugué au traitement par E_{HD} sur moins de trois cures

2) Eléments d'étude et méthodologie

Chaque dossier retenu comporte les éléments d'étude, et se conforme à la méthodologie, définis ci-dessous :

a) identification du patient

Nom : dont les trois premières lettres désignent le dossier du patient.

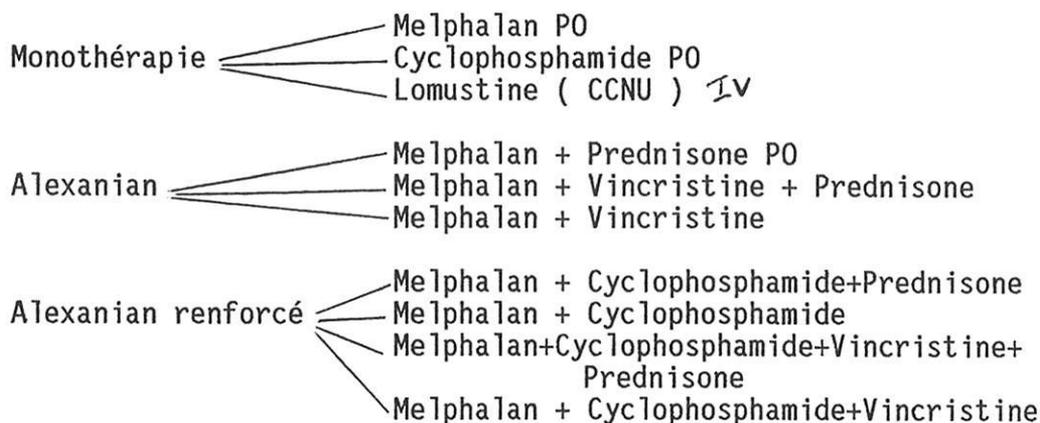
Age : au moment du diagnostic de l'hémopathie

Sexe :

b) identification de l'hémopathie

- Mois et année du bilan initial de l'hémopathie.
- Type de MM à : Ig G, Ig A, chaînes légères, Ig D, Ig M, Ig E, kappa ou lambda.
 - Myélome non sécrétant
 - Myélome à cryoglobuline
 - Myélome à gammopathie biclonale
 - Myélome avec LCDD
 - Plasmocytome solitaire
 - Plasmocytome multifocal
 - Forme ostéocondensante
 - Forme plasmoblastique
 - Leucémie à plasmocytes ou lymphopathie B mal classée.
- Facteurs étiologiques : s'ils ont pu être mis en évidence.
- Pronostic au bilan initial de l'hémopathie:MM de :
 - stades : I, II, ou III selon la masse tumorale (DURIE et SALMON).
 - Et/ou de stades I, II ou III selon les taux de β 2 M et de CRP (PILERI).

c) traitements spécifiques du MM, antérieurs au traitement par E_{HD} mensuel (à l'exclusion des traitements adjuvants : en particulier, transfusion et radiothérapie, qui seront étudiées page 169).



VAD (Vincristine + Doxorubicine IV, + Dexaméthasone)

Protocole PETRUCCI (Melphalan dose intermédiaire + Méthylprednisolone IV)

VBAP-VMCP (Vincristine + (BCNU) + Doxorubicine, IV + Prednisone PO -

Vincristine, + Melphalan + Cyclophosphamide + Prednisone PO)

VMCP seul.

VCAP (Cyclophosphamide + Vincristine + Adriamycine IV + Prednisone PO)

CVPP (Cyclophosphamide + Vincristine + Procarbazine IV + Prednisone PO)

Protocole JP CLAUVEL ((CCNU), + Doxorubicine IV + Prednisone PO)

M2 ou protocole POUILLARD (cyclophosphamide + Vincristine + BCNU IV, + Melphalan + Prednisone PO)

MOCCA (cyclophosphamide + Vincristine + CCNU IV, + Melphalan + Prednisone PO)

Melphalan haute dose

Interféron alpha

Déxaméthazone haute dose (quand il peut être considéré, comme prescrit à titre de traitement spécifique et non comme traitement adjuvant)

* Pour chaque dossier, un numéro d'ordre (n°) est affecté à chacun des protocoles de chimiothérapie, selon la chronologie avec laquelle ils ont été successivement proposés au patient.

A tout n°, correspond un nombre n de cures mensuelles, administrées par protocole.

* En cas de protocole trimestriel, le traitement intercalé prend le numéro d'ordre n° bis et le nombre total de cures est comptabilisé pour chacun des numéros d'ordre n° et n° bis.

Exemple : (Cf p 32-33), le patient FOU a bénéficié à partir du diagnostic de son hémopathie, d'une chimiothérapie de type MOCCA durant sept cures :

(n° 1- n° = 7), puis d'un VAD mensuel durant six cures (n° 2- n° = 6), puis d'un VAD trimestriel intercalé avec deux cures d'Alexanian

(Melphalan + Prednisone PO), à six reprises : le protocole VAD réapparaît pour ce patient sous le numéro d'ordre n° 3 (n=6) et le protocole Alexanian est affecté du numéro d'ordre n° 3 bis (avec n = 14 = 12 + 2 cures, précédant la première cure de VAD trimestriel)

* Pour certains malades, concernés par le même protocole. (exemple VAD).: à plusieurs reprises dans le temps, des cures supprimées, — en nombre inférieur à trois, — correspondant à des cures intercalées entre deux protocoles de chimiothérapie, administrés en attente d'un bilan et d'une nouvelle décision thérapeutique — ,

ont été rattrapées dans le nombre total de cures (n), du numéro d'ordre (n°) du même protocole , le plus proche.

En cas d'abstention thérapeutique, un numéro d'ordre a aussi été attribué, avec un n égal au nombre de mois durant lesquels le patient n'a pas suivi de traitement spécifique.

Exemple : le patient FOU a bénéficié ultérieurement d'une abstention thérapeutique durant seize mois (n° 7- n° 16).

d) principales caractéristiques du protocole E_{HD} mensuel proposé

* **Motifs de décision de traitement par E_{HD} :**

- . Traitement de première intention
- . Echec des traitements antérieurs (myélome évolutif)
- . Impossibilité de débiter ou de poursuivre un traitement par VAD (Contre-indication à l'administration du VAD ou dose totale de Doxorubicine atteinte).
- Non précisé.

* **Classification pronostique du MM, à l'initiative du traitement par E_{HD}**

Selon la masse tumorale (DURIE et SALMON)
Selon le stade (PILERI)

* **Délai:entre le diagnostic initial de l'hémopathie et le début du traitement par E_{HD} (en mois)**

* **rang thérapeutique ou n° d'ordre**

* **nombre total de cures :n**
(comptabilisées, retenues, pour le traitement)

Quand pour un malade donné, après un certain nombre de cures mensuelles, une décision de traitement par E_{HD} :

- bimestriel (si supérieur ou égal à trois cures, et avec au moins une intercure de durée supérieure à soixante deux jours)
- et à plus forte raison, trimestriel, a été proposée au patient, les cures correspondantes sont alors supprimées de l'étude ainsi que les cures d'E_{HD} mensuelles ultérieures, éventuelles.

Cinq malades sont concernés par cette modalité :

- CHA : exclusion des cures C₇ à C₁₃.

C₇ à C₈ correspondant à des cures volontairement bimestrielles, intercalées avec une monothérapie PO par cyclophosphamide seule (à dose courante) puis, entre 2 cures d'Alexanian renforcé.

Elles sont suivies de quatre cures d'E_{HD} mensuelles (C₁₀ à C₁₃), également supprimées.

- ROU : exclusion des cures C₇ à C₉ correspondant à des cures volontairement bimestrielles (intercalées avec un Alexanian renforcé mensuel), suivies d'un traitement d'entretien par interféron α pendant cinq mois; puis, sur une reprise évolutive du myélome, par sept cures d'E_{HD} mensuelles, également éliminées de l'étude.

- COL : exclusion des cures C₁₅ à C₁₉ correspondant à une décision de traitement par E_{HD} trimestriel, intercalé toutes les deux cures d'Alexanian renforcé mensuel.

- LAU : exclusion des cures C₅ à C₁₂ selon le même schéma que COL.

- POU : exclusion des cures C₁₀ à C₂₀ selon le même schéma que COL.

Par ailleurs, l'évaluation de l'efficacité et de la toxicité du traitement par E_{HD} mensuel, étant effectuée toutes les trois cures (Cf page 72), un certain nombre de cures ont été exclues lorsque l'arrêt du traitement avait été décidé après une cure n, non multiple de trois.

Ainsi, une à deux cures terminales ont été exclues : pour 11 malades sur vingt-deux, dans le cadre de cette étude (cf page 96).

Exemple : SIM : six cures sur sept réalisées effectivement, ont été retenues (- 1), et pour FOU : neuf cures sur onze ont été réalisées effectivement et retenues (- 2).

* **Durée du traitement (en mois)**

* **Doses réellement administrées.**

→ Taille (cm); poids (Kg); surface cutanée (m^2).

→ Dose " réellement " administrée à chaque cure (pour l'ensemble des quatre jours) :
Selon quatre items :

Dose pleine (600 mg / m^2 / jour sur 4 jours)

Dose diminuée d'un tiers

Dose diminuée de 50 %

Dose de moins de 50 %

En effet, devant un certain nombre d'aléas cliniques et paracliniques (exemple : cytopénie), la posologie-définie par le protocole, d'une cure de chimiothérapie peut être revue à la baisse, en pratique, pour éviter d'espacer les cures dans le temps (Cf page 68).

Ainsi, dans ce paragraphe, sera indiquée la dose " réellement " administrée au patient pour chacune des cures dont il a bénéficié; appréciée de manière approximative toutefois.

Par contre, pour une cure donnée, lorsque exceptionnellement, le programme thérapeutique de J4 n'a pas été réalisé, la dose indiquée dans ce paragraphe est celle qui avait été décidée en début de cure (exemple: dose pleine) et non celle finalement administrée (dose diminuée d'un tiers approximativement).

La rectification se fait ultérieurement dans le paragraphe suivant : dose totale administrée en mg / m^2 IV (page 71) où là, la dose réelle est appréhendée de manière stricte.

Lorsqu'exceptionnellement, les programmes thérapeutiques de J3 et de J4 n'ont pas été appliqués, la dose indiquée dans ce paragraphe n'est pas celle de la décision thérapeutique de début de cure (exemple : dose pleine), mais celle administrée (dose diminuée de 50 %).

Au-delà, la cure elle même, n'est pas comptabilisée : un seul patient est concerné : BOU avec une cure C_4 supprimée de l'étude car stoppée au bout d'une heure de perfusion à J1 (en raison de la survenue d'une anaphylaxie).

Le protocole par E_{HD} mensuel a été définitivement interrompu.

Ainsi, pour BOU, trois cures d' E_{HD} mensuel ont été finalement retenues.

→ Dose totale de cyclophosphamide administrée (pour le protocole par E_{HD} mensuel) : en mg / m^2 IV.

→ En cas de traitements antérieurs au protocole E_{HD} mensuel, et comportant du cyclophosphamide :

- Dose totale administrée PO et par voie parentérale : en mg / m^2 , pour ces traitements antérieurs.

- Et durée de temps (en mois) sans administration de cyclophosphamide, avant le début de traitement par E_{HD} mensuel.

→ Dose totale de cyclophosphamide reçue par le patient depuis le diagnostic de son hémopathie (dose de cyclophosphamide administrée durant le protocole E_{HD} mensuel + doses de cyclophosphamide administrées éventuellement durant les chimiothérapies antérieures) :

- en mg/m² parentéral
- + en mg/m² PO

* **Traitement par E_{HD}, conjugué ou non au schéma habituel de mesna, (pour chaque cure.)**

D'autres éléments d'étude qui caractérisent également le traitement par E_{HD} mensuel proposé, mais corrélés à l'arrêt du protocole, sont décrits ultérieurement (Cf page 76).

e) Eléments d'évaluation de l'efficacité.

Un bilan de la maladie : clinique, radiologique, immunochimique, cytologique, métabolique et évolutif, est dressé pour chaque patient, à des dates déterminées :

- Avant le début du traitement par E_{HD} mensuel, constituant le bilan premier (daté J1 C₁).
- Puis, toutes les trois cures, c'est à dire, environ tous les trois mois, constituant les bilans post C₃, puis post C₆, puis post C₉ e.t.c

En ce qui concerne les éléments quantitatifs, c'est à dire, les éléments du bilan biologique et cytologique : *les données du bilan premier sont celles de J1 C₁ ; les données du bilan post C₃ sont celles recueillies à la date J1 C₄.*

Puis, si plus de trois cures ont été réalisées, les éléments du bilan post C₆, sont ceux recueillis dans le dossier à la date J1 C₇ e.t.c

Pour ce qui est du bilan qualitatif clinique et radiologique, chaque élément d'étude est décrit selon ses manifestations durant la période des trois mois environ précédant la date d'évaluation, ou plus précisément, durant la période qui s'est écoulée entre J1 C_n et J1 C_{n-3} (pour le bilan clinique et radiologique post C_{n-1}).

Ainsi pour le bilan premier, les éléments cliniques et radiologiques, sont évalués selon leurs manifestations durant les trois mois précédant J1 C₁.

Pour le bilan suivant, post C₃, les éléments cliniques et radiologiques sont évalués selon leurs manifestations durant la période écoulée entre J1 C₁ et J1 C₄ e.t.c

Pour les bilans biologiques et cellulaires, à nouveau, l'analyse des données quantitatives aboutit au calcul d'une " moyenne " pour chaque élément d'étude, à chaque date fixée, d'évaluation.

Pour éviter le biais constitué par les données non précisées pour le même patient, d'une date d'évaluation à l'autre :

- en raison d'un examen du dossier rétrospectif, et infructueux, à certaines des dates déterminées par l'étude.

(en particulier, et par exemple : pour la valeur de la C.R.P, les taux de protéinurie des 24 h, de plasmocytose médullaire, ou de LDH.).

- ou parce que le traitement par E_{HD} mensuel du patient s'est terminé avant le bilan suivant,)

des moyennes corrigées ont été calculées pour permettre de comparer de façon plus fiable, chaque bilan par rapport au bilan premier :

Ainsi, le bilan post C₆ sera comparé au bilan premier - corrigé par rapport à post C₆.

Dans le même esprit, des bilans cliniques et radiologiques corrigés, ont été dressés à chaque étape d'évaluation, afin de pouvoir juger plus justement de l'évolution des paramètres étudiés, depuis le début du traitement.

Les différents éléments d'évaluation de l'efficacité du traitement par E_{HD} mensuel sont :

*** Sur le plan clinique**

→ **Performance Status : grade 0 ou 1 ou 2 ou 3 ou 4.** (selon l'index WHO de l'OMS), évaluant les capacités fonctionnelles du patient.

Grade 0 : capable de réaliser toutes les activités normales sans restriction.

Grade 1 : diminué dans les activités ambulatoires intenses mais capable de mener un travail léger.

Grade 2 : ambulatoire durant plus de 50 % des heures d'éveil, capable d'assurer ses besoins personnels mais incapable de mener un travail.

Grade 3 : confiné au lit ou en chaise durant plus de 50 % des heures d'éveil. Capable d'assurer ses besoins personnels élémentaires.

Grade 4 : totalement confiné au lit ou en chaise. Invalide et incapable de prendre soin de lui-même.

→ **Douleurs osseuses** dont l'intensité est quantifiée de la manière suivante :

Grade 0 : pas de douleur osseuse.

Grade 1 : douleur faible et/ou intermittente - pas de prise d'antalgique .

Grade 2 : douleur modérée, facilement exprimée par le patient mais calmée par la prise d'antalgiques (non compris les morphiniques) et éventuellement par le repos.

Grade 3 : douleur forte, mal calmée par les antalgiques majeurs (y compris les morphiniques), ne cédant pas non plus au repos.

Grade 4 : douleur rebelle aux morphiniques, pouvant poser l'indication d'une radiothérapie locale.

→ Existence ou non, de tumeurs (cliniques) osseuses ou extraosseuses.

→ Existence ou non de **complications** cliniquement symptomatiques et pouvant être rapportées à l'hémopathie:

- Infections : classées dans le cadre de cette étude, selon leur site et leur sévérité, de la manière suivante :

Grade 0 : pas d'infection.

Grade 1 : infection mineure (cystite, folliculite, mycose buccale, gastro-entérite modérée non fébrile, rhino-pharyngite claire, pic thermique viral n'ayant pas nécessité d'antibiothérapie à large spectre ...)

grade 2 : infection modérée (bronchite, angine, sinusite, zona ophtalmique, toute infection fébrile ou non, bactérienne, ayant imposé la prescription d'une antibiothérapie à large spectre ...).

Grade 3 : infection majeure (méningite, septicémie, pleuropneumopathie bactérienne ...).

Grade 4 : infection majeure avec hypotension (choc septique).

- Fracture osseuse, tassement vertébral.

- Syndrome de compression médullaire.

- Syndrome de compression radiculaire.

- Neuropathie périphérique.

- Syndrome hémorragique : quantifié selon l'échelle OMS.

- Grade 0 : pas d'hémorragie.
 Grade 1 : pétéchies.
 Grade 2 : hémorragie légère (épistaxis, gingivorragie)
 Grade 3 : hémorragie abondante et sévère.
 Grade 4 : hémorragie débilitante (collapsus).
- Syndrome d'hyperviscosité.
 - Hypercalcémie clinique.
 - Insuffisance rénale aiguë.
 - Autres (à préciser).

*** Sur le plan radiologique :**

- Bilan radiologique normal.
- ostéoporose.
- Etat lacunaire :
lacune unique ou microgéode. / lacunes multiples
- Plasmocytome :
unique ou,
multiple
- Fracture osseuse / Tassement vertébral.

Pour une évaluation radiologique plus fiable, lorsqu'un bilan indique un état lacunaire ou de fracture osseuse ou encore, de tassements vertébraux, le bilan suivant recherche plus précisément, et note éventuellement une aggravation devant : une augmentation du nombre ou de la taille des lacunes ou face à une multiplication des tassements vertébraux (par exemple.)

Sont également précisés les autres signes radiologiques observés, éventuellement associés, tels qu'une arthrose, une discopathie dégénérative ... Ces signes peuvent permettre d'affiner l'étude clinique en rapportant au myélome, la symptomatologie qui lui est vraiment imputable.

*** Sur le plan immunologique.**

- Vitesse de sédimentation :
première heure (N < 20)
deuxième heure (N < 40)
- Taux de Protides Totaux sérique (N = 60 à 83 g/l)
- Taux pondéral des immunoglobulines sérique :
Ig G (N = 6,5 à 17 g/l)
Ig A (N = 1 à 4 g/l)
Ig M (N = 0,5 à 2,2 g/l)
Ig D (N < 100 UI/ml)
- Protéinurie des 24 heures ((N < 0,08 g/24 h).

Les limites normales retenues, sont celles indiquées, au cours de la période d'étude, par le laboratoire effectuant les dosages.

Pour l'analyse des données immunologiques, trois groupes de patients plus " homogènes " ont été différenciés, selon le type de myélome :

- l'un comprend tous les MM de type Ig G.
- le deuxième, comprend tous les MM B-J
- le troisième regroupe toutes les autres formes cliniques (en pratique : Ig A + Ig D).

*** Sur le plan cytologique :**

- NFs- pl =

Taux d'hémoglobine sérique (Hb) : N si > ou égal 11g/dl
(quel que soit le sexe)

Taux de globules blancs (GB) : N si > ou égal 4000/mm³

Taux de neutrophiles (Neutro) : N si > ou égal 2000/mm³

Taux de plaquettes (p_l) : N si > ou égal 100.000/mm³

Existence ou non de plasmocytes circulants.

Existence ou non d'hyperéosinophilie.

Les valeurs de référence utilisées pour les taux d'Hb, de GB, de Neutro et de pl, sont celles fixées par l'OMS :

	Degré 0	Degré 1	Degré 2	Degré 3	Degré 4
hb	>11g/dl	9,5 à 10,9	8 à 9,4	6,5 à 7,9	<6,5
GB	>4000/mm ³	3000 à 3999	2000 à 2999	1000 à 1999	<1000
Neutro	>2000/mm ³	1500 à 1999	1000 à 1499	500 à 999	<500
p _l	>100.000/mm ³	75000 à 99999	50000 à 74999	25000 à 49999	<25000

- Ponction médullaire

Plasmocytose quantitative : élevée > ou égale 15 %

richesse ou non (si non, préciser si moelle diluée, si envahissement médullaire)

Eventuellement, les anomalies qualitatives précisées par l'examen de la ponction de moelle, les caractéristiques de la biopsie ostéomédullaire (taille du prélèvement, nombre de logettes, description de l'infiltration plasmocytaire, existence ou non d'une myélofibrose ou d'une amylose associée), les résultats d'un examen en immunofluorescence, s'ils ont été réalisés à la date fixée d'évaluation, sont notés de manière à affiner l'étude cytologique médullaire.

*** bilan métabolique.**

- azotémie

N = 3,3 à 7 mmol/l

- créatininémie.

N = 53 à 115 µmol/l

- calcémie.

N = 2,1 à 2,7 mmol/l

- uricémie.

N = 150 à 360 µmol/l.

Les limites normales retenues sont celles indiquées au cours de la période d'étude par le laboratoire effectuant les dosages.

L'élévation de l'urée et de la créatinine sanguine est secondairement appréciée selon L'ECHELLE OMS :

DEGRE 0 : < ou égal à 1,25 x Na

DEGRE 1 : 1,26 à 2,5 x Na

DEGRE 2 : 2,6 à 5 x Na

DEGRE 3 : 5 à 10 x Na

DEGRE 4 : > 10 x Na.

(Na = limite supérieure de la valeur normale soit : 7 mmol/l pour l'urée et 115 μ mol/l pour la créatinine .)

*** BILAN EVOLUTIF :**

- | | |
|-------------------------------|--|
| - taux de β 2 M sérique | N = 1,5 à 2,7 mg/l |
| - taux de CRP sérique | N = < 5 mg/l |
| - taux de LDH sérique | N = 300 à 800 U _S /l à 35°C |

De même, les limites normales retenues sont celles indiquées au cours de la période d'étude par le laboratoire effectuant les dosages.

f) Eléments caractérisant l'arrêt du traitement par E_{HD} mensuel.

*** Cause d'arrêt du protocole :**

- Efficacité.
- Inefficacité (d'où changement de protocole.)
- toxicité:hématologique ou non .
- patient échappant à la surveillance.

*** Traitement proposé par la suite.**

*** En cas de décès du patient entre le début du traitement par E_{HD} mensuel et avant le 01.06.93 : date du décès et sa situation par rapport au déroulement du traitement.**

Des corrélations entre les motifs de décision d'arrêt du protocole et les conditions de son initialisation (sur poussée évolutive ...) avec également le nombre de cures administrées et les variations de doses, avec le type du myélome et sa classe pronostique, ont été mises en évidence et exploitées dans le paragraphe suivant : données et résultats de l'étude (cf page 163).

Enfin, (détaillées page 166.), la confrontation des différentes données de l'étude permet de quantifier :

- l'efficacité en terme de réponse (en particulier sur le calcul de la variation du taux de l'Ig monoclonale entre le début et la fin du traitement .)
- et l'efficacité en terme de survie.

g) Eléments d'évaluation de la toxicité thérapeutique,

*** Sur le plan hématopoïétique : NFS - PL A L'ARRET DU TRAITEMENT, soit à la date J1 C n + 1, environ un mois après l'administration de la dernière cure d'E_{HD} mensuel Cn .**

Hb
GB
Neutro
pl

Les moyennes calculées sont ensuite évaluées en terme de toxicité (degré de 0 à 4) selon l'échelle OMS, précédemment indiquée (cf page 75).

*** Sur le plan clinique .**

Accidents infectieux durant la période de traitement par E_{HD} mensuel.

- Nombre par dossier et pour chacun :
- type
- grade : de 0 à 4 (cf page 73)
- en cas de grade 3 ou 4, résultats bactériologiques

Episodes de cystite hématurique

- nombre par dossier et pour chacun :
- évaluation de la toxicité selon l'échelle OMS :

Grade 0 : pas d'hématurie (< 5 GR /ml d'urine)

Grade 1 : hématurie microscopique (entre 5 et 500 GR /ml)

Grade 2 : hématurie macroscopique (> 500 GR /ml)

Grade 3 : caillots

Grade 4 : caillots + uropathie rétentionnelle.

Accidents hémorragiques autres :

- nombre par dossier et pour chacun :
- évaluation de la toxicité (grade 0 à 4) SELON L'ECHELLE OMS (cf page 74).

cancer urologique
cardiomyopathie aiguë
autres (à préciser)

TOLERANCE DIGESTIVE :

- nombre de cures par dossier corrélés à une mauvaise tolérance digestive (anorexie et/ou nausées et/ou vomissements).
- pour chaque cure, préciser si la chimiothérapie a été administrée par perfusion IV en secteur hospitalier ou en ambulatoire, à domicile, à l'aide d'une pompe portable.
- protocole antiémétique proposé.

La plupart des cures de chimiothérapie par E_{HD} ont été administrées en secteur hospitalier et conjuguées systématiquement à un protocole antiémétique généralement majeur et IV.

En cas de pompe portable et à domicile, les antiémétiques sont prescrits généralement en cas de demande, à la demande et sous forme de traitement par os, de galénique et de type souvent moins efficace.

Aussi, pour éviter le biais relatif à ces deux situations différentes, toute manifestation digestive à domicile sans prise systématique de traitement antiémétique par le patient, n'a pas été comptabilisée comme un épisode de mauvaise tolérance digestive.

*** TRAITEMENTS ADJUVANTS:**

- support transfusionnel (culots de GR) : pour chaque patient.
- nombre de transfusions de GR durant le traitement par E_{HD} mensuel.
- nombre de transfusions de GR entre la date diagnostique de l'hémopathie et le début du traitement par E_{HD} mensuel.
- radiothérapie .
- autres (à préciser).

B. DONNEES et RESULTATS

1- Eléments d'identification des patients

< 50 ans	50 ans -> 60 ans		60 ans -> 70 ans		70 ans -> 80 ans		80 ans -> 90 ans	
	55		65		75		85	
	<	>	<	>	<	>	<	>
	AGE-(52 ans) F CHA-(52 ans) M COL-(54 ans) M FOU-(52 ans) F ROU-(54 ans) M AGE-(52 ans) F	MES-(56 ans) F POU-(58 ans) M VAL-(56 ans) M	BRE-(63 ans) M CEA-(64 ans) F LAU-(63 ans) F MAN-(61 ans) M MIC-(63 ans) M SAL-(63 ans) M	BOU-(66 ans) F FEL-(66 ans) M PEI-(66 ans) F SIM-(66 ans) M	BEA-(70 ans) M DOU-(71 ans) M POI-(73 ans) M		MIG-(82 ans) M	
0	5	3	6	4	3	0	1	0
	8 patients (dont 3 F et 5 M)		10 patients (dont 4 F et 6 M)		3 patients (de sexe M)		1 patient (de sexe M)	

(F pour sexe féminin, M pour sexe masculin)

La série comprend 22 patients dont l'âge au moment du diagnostic de l'hémopathie oscille entre 52 et 73 ans, à l'exception d'un patient de 82 ans. La série ne comporte aucun patient jeune (de moins de 40 ans). la moyenne d'âge est de 62 ans, tout sexe confondu. pour les femmes, elle est de 60 ans et pour les hommes de 63,5 ans. L'étude concerne des individus de sexe masculin deux fois sur trois (15 patients sur 22); et une fois sur trois : des patientes (7 malades de sexe féminin sur 22) un petit peu plus jeunes en moyenne.

Du point de vue âge, au moment du diagnostic et du sexe, ces patients constituent un échantillon représentatif (de la maladie myélomateuse).

2. Eléments d'identification des hémopathies.

α) dates de diagnostic des MM.

<1985	85	86	87	88	89	90	91	92	> 93
	CEA (09/85) FEL (10/85) FOU (12/85) VAL (12/85)	AGE (08/86) LAU (10/86) POU (08/86)	BEA (09/87) PEI (10/87) ROU (018/87)	BRE (02/88) COL (03/88)	BOO (10/89) CHA (04/89) SAL (01/89)	MIG (08/90) POI (06/90)	MAN (03/91) MIC (07/91)	DOU (05/92) RES (02/92) SIN (04/92)	
0	4 patients	3	3	2	3	2	2	3	0

Dans le service d'hématologie clinique, de 1985 à 1992, trois à quatre patients par an, atteints de MM, quelle que soit sa forme clinique ou de lymphopathie B mal classée, ont bénéficié du protocole E_{HD} mensuel. (en tenant compte des dossiers exclus de l'étude).

Le travail de recherche de dossiers compatibles avec l'étude a couvert la période de Novembre 1987 à Mai 1993 inclus.
Le traitement par E_{HD} mensuel n'a jamais été prescrit en première intention (cf p96); et le délai moyen entre le diagnostic de l' hémopathie et le début du protocole étudié est d'environ deux ans, et d'un peu plus de six mois pour 45 % des patients (cf p94).

Ainsi :

- respectivement, trois à quatre dossiers concernent des MM dont le diagnostic positif date de 1986 et de 1985 (aucun avant 1985).
- La série ne comporte aucun dossier dont le diagnostic de myélome aurait été fait entre le 01.01.1993 et le 01.06.1993.

b) Types des myélomes , formes cliniques et facteurs étiologiques :

Ig G		B-J		Ig A		Ig D		Ig M		Ig E	
K		K		K		K		K		K	
BOU	BEA	AGE	COL POI	SIM	LAU		CHA				
BRE	CEA										
DOU	FEL										
FOU	MIC										
MAN											
MES											
MIG											
PEI											
POU											
ROU											
SAL											
VAL											
12	4	1	2	1	1	0	1	0	0	0	0
16 (73%)		3 (14%)		2 (9%)		1 (4%)		0		0	

→ Types des myélomes :

Sur les 22 dossiers de l'étude, 16 dossiers (73 %) correspondent à des MM de type Ig G, 3 (14 %) à des MM de type chaînes légères, 2 (5%) à des MM de type Ig A.

Enfin, 1 dossier concerne un myélome de type Ig D.

Dans cette série, le groupe des myélomes à Ig G est hypertrophié, aux dépens des myélomes de type B-J et surtout des myélomes à Ig A (vis à vis des proportions couramment observées : respectivement 60 %, 20 % et 20 %).

Par contre, la répartition habituelle : deux tiers K et un tiers λ (dont le myélome à Ig D) est respectée.

→ Les formes cliniques :

Cinq dossiers (BOU, MES, MIG, PEI et ROU) correspondent vraisemblablement, à la dissémination d'un plasmocytome solitaire méconnu, qui à un stade évolué peut devenir symptomatique et permettre dans le même temps, le diagnostic du myélome, **myélome avec plasmocytome**.

- Pour BOU, le bilan d'une tumeur du maxillaire inférieur droit, rapidement étiquetée plasmocytaire, a révélé un MM déjà de forte masse tumorale (cf p81).

- Le MM de MES a été découvert à la suite d'une fracture de la hanche droite (traitée en urgence par prothèse totale de hanche), après qu'un plasmocytome du toit de cotyle ait lysé l'os jusqu'à rompre la corticale.

- D'une façon similaire, le MM de ROU, a été diagnostiqué lors du bilan d'un syndrome de compression médullaire par fracture-tassement de la sixième vertèbre dorsale, (traitée en urgence par laminectomie et ostéosynthèse), due à un plasmocytome évolué qui a posé l'indication d'une radiothérapie secondaire .

- Par contre, pour MIG, c'est le bilan du MM découvert à la suite d'investigations pour lombalgies invalidantes, qui a mis en évidence grâce aux radiographies systématiques, un plasmocytome de la sixième côte droite.

- Dans le cas de PEI, le bilan d'une lombalgie aiguë avait montré une ostéolyse de L₄, associée à une dysglobulinémie monoclonale qui avait été surveillée pendant 11 ans avant que le diagnostic de MM patent ne soit posé.

L'hémopathie de PEI en fait, mais également celle de SAL, peuvent être considérées comme des SMOLDERING MYELOMA ou myélomes à croissance lente, avec gammopathie monoclonale stable pendant près de 11 ans pour la première, et de 9 ans pour la seconde.

Le MM de SIM présente la particularité d'excréter une IG A DIMERIQUE, κ

la série ne comprend pas de myélomes d'autres formes cliniques, notamment de myélome non sécrétant, de myélome à cryoglobuline ou de leucémie à plasmocytes, ni de lymphopathie B mal classée.

→ Facteurs étiologiques :

Pour aucun des dossiers, l'anamnèse n'a retrouvé de facteurs étiologiques.

c) Stades pronostiques :

Selon la Masse Tumorale (DURIE et SALMON)			Selon les taux de bêta 2 M et de CRP (PILERI)			
Stade I	Stade II	Stade III	Stade I	Stade II	Stade III	Non Précisé
SAL	CEA-F FEL MAN MIG	AGE-F BEA BOU-F BRE CHA COL DOU FOU-F LAU-F MES-F MIC PEI-F POI POU ROU SIM VAL	DOU	MES SIM		AGE BEA BOU BRE CEA CHA COL FEL FOU LAU MAN MIC MIG PEI POI POU ROU SAL VAL
1 (M) 4%	4 (3 M - 1 F) 19%	17 (11 M - 6 F) 77%	1	2	0	19

Les patients de l'étude, présentent au moment du diagnostic de leur hémopathie, un MM de masse tumorale le plus souvent élevée = MT III, trois fois sur quatre; et MT II approximativement, une fois sur quatre. Un seul cas (SAL) présente un MM de stade I selon la classification de DURIE et SALMON.

La répartition selon le sexe est harmonieuse, et retrouve les proportions de l'échantillon : 2/3 de M pour un tiers de F à chaque stade pronostique.

La classification de PILERI n'est pas exploitable en raison du nombre très important (19/22) de valeurs de β_2M et de CRP non précisés. En effet cette classification date de 0,53 et le diagnostic des hémopathies de cette série s'est fait le plus souvent, à une date antérieure (tableau p78).

D'ailleurs, les dossiers pour lesquels le stade de PILERI a été déterminé sont les trois seuls dossiers pour lesquels le diagnostic de myélome date d'au-delà de 1991. (DOU, MES, SIM sont les trois dossiers de 1992 sur le tableau de la p78).

3. Les traitements antérieurs au protocole E_{HD} mensuel.

Voir les tableaux suivants

a) les protocoles utilisés

ALEXANIAN				ALEXANIAN RENFORCE				VAD							
ALK + SOL (PO)		ALK + ONG + SOL		ALK + ONG		ALK + END + SOL		ALK + END		ALK + END + ONG + SOL		ALK + END + ONG		ADRIA + ONG + SOLD	
N°	n	N°	n	N°	n	N°	n	N°	n	N°	n	N°	n	N°	n
AGE	2	18		AGE	3	33		AGE	1-4	7-6		AGE	1-4	7-6	
BOU	1	3		BRE	2	43		BOU	3	3		BEA	1	6	
CEA	1	21		CEA	3	21		CEA	4	3		BOU	3	3	
												BRE	1-3	3-5	
												CEA	5	4	
												CHA	1	3	
												COL	1	7	
												DOU	1	7	
												FEL	3	8	
												FOU	2-3-8	6-6-6	
												LAU	1-3	4-11	
												MAN	1	4	
												MES	1	4	
												MIC	1	4	
												PEI	1	12	
												POI	1	10	
												POU	1-2	9-2	
												ROU	3-4	10-5	
												SAL	3	6	
												SIM	1	9	
												VAL	3	6	
4 patients concernés															
N°:	1:1	N°:	1:4	7 patients concernés		N°:	1:1	7 patients concernés		N°:	1:0	3 patients concernés		21 patients concernés (95%)	
	2:2		2:3				2:3				2:2			N°:	1:14
	3:1		3:0				3:2				3:0				2:2
	>3:1		>3:0				>3:3				>3:1				3:8
	n my = 16,5		n my = 12				n my = 20,14				n my = 8,33				>3:4
															n my = 8
11 patients concernés (50%)															
Ordre: 1:5															
2:5															
3:1															
>3:0															
n my = 14															
10 patients concernés (45%)															
N°: 1:1															
2:5															
3:1															
>3:0															
n my = 14															

N° = Numéro d'ordre sur rang thérapeutique

n = nombre de cures

ALK = ALKERAN(R)

ADRI = ADMBLASTINE(R)

END = ENDOXAN(R)

PO = Par OS

IV = Intraveineux

ONG = ONCOVIN(R)

SOL = SOLUPRED(R)

SOLD = SOLUDECADRON(R)

Abstention Thérapeutique	MONOCHIMIOThERAPIE						AUTRES					
	ALK (PO)		END (PO)		BELUSTINE (IV)			MOCCA		SOLD HD		
N°	n	N°	n	N°	n	N°	n	N°	n			
FOU	7	FEL	1			FEL FOU	4 1	3 7	MIG	2	7	
1 patient concerné N° : >3 : 1 n my = 16		1 patient concerné N° : 1 : 1 n my = 6				2 patients concernés N° : 1 : 1 >3 : 1 n my = 5		1 patient concerné N° : 2 : 1 n my = 7				

83

N° = Numéro d'ordre sur rang thérapeutique
n = nombre de cures
ALK = ALKERAN(R)
ADRI = ADRIABLASTINE(R)
END = ENDOXAN(R)

PO = Par OS
IV = Intraveineux
ONC = ONCOVIN(R)
SOL = SOLUPRED(R)
SOLD = SOLUDECADRON(R)

Le protocole d'E_{HD} mensuel a dans 91 % des cas (pour 20 patients sur 22) strictement succédé à une chimiothérapie de type VAD; et 91 % des patients (21 patients sur 22) ont été concernés par un traitement de type VAD avant de bénéficier de cures d'E_{HD} mensuelles.

Le seul patient (MIG) non concerné par la chimiothérapie de type VAD était à 82 ans, au moment du diagnostic de son hémopathie, le patient le plus âgé de la série (cf p 18), et trop âgé du point de vue cardiaque pour recevoir un traitement comportant des anthracyclines.

Ce patient chez qui le protocole VAD était donc contre-indiqué, a été traité antérieurement à l'E_{HD} mensuel, par 7 cures d'Alexanian renforcé, suivies (et pour le seul patient de la série), de 7 cures de soludécadron haute dose.

Enfin, FEL quant à lui, à la suite de 8 cures de type VAD, a reçu 3 cures de type MOCCA avant de bénéficier du protocole d'E_{HD} mensuel.

* Ce protocole VAD administré à la quasi-totalité des patients de la série avant leur traitement par E_{HD} et sur une moyenne de 8 cures, a été prescrit :

- en première intention 2 fois sur 3

(pour 14 patients sur 22).

- et le plus souvent (2 fois sur 3 = 10 patients sur 14) isolément.

Ainsi 45 % des patients de la série (10 patients sur 22) n'ont reçu que du VAD avant l'E_{HD} mensuel, sur 6,6 cures en moyenne.

Quatre patients en effet, traités en première intention par chimiothérapie de type VAD ont reçu, avant le protocole d'E_{HD} mensuel, d'autres chimiothérapies:

- 33 cures en moyenne d'Alexanian ou d'Alexanian renforcé, pour 3 d'entre eux : AGE, BRE, LAU; en réalité entre deux séries, de 6 cures en moyenne chacune, de type VAD, la dernière précédant le traitement par E_{HD} mensuel.

- des cures mensuelles d'Alexanian, intercalées en fait avec un VAD trimestriel, environ sur 6 mois pour le patient POU, après une série classique de cures VAD mensuelles; et précédant le traitement par E_{HD} mensuel.

Si bien que même pour ces 4 patients, la chimiothérapie de type VAD fut le traitement suite auquel l'E_{HD} mensuel a été proposé.

Dans un tiers des cas (pour 7 patients sur 21), la chimiothérapie VAD n'avait pas été prescrite en première intention mais succédait elle-même à un protocole d'Alexanian ou d'Alexanian renforcé (ou l'un puis l'autre), en moyenne sur 14 cures.

Seuls 2 patients des 7 cités et sur la série, ont reçu en supplément une chimiothérapie autre que celles indiquées jusqu'ici.

- 7 cures de polychimiothérapie type MOCCA pour FOU, en première intention.

- et 6 cures d'une monochimiothérapie par ALKERAN[®] PO pour FEL, également en première intention.

* Au total, 50 % des patients de la série (11 patients sur 22) ont reçu un traitement de type Alexanian, et pour moins de 25 % (5 patients sur 22), en première intention.

Et 45 % des patients (10 patients sur 22) ont reçu à un moment ou à un autre, avant l'administration d'E_{HD} mensuel, un traitement de type Alexanian renforcé.

Enfin, les autres protocoles de chimiothérapie : Belustine PO seule, Introna, Alkérans Haute dose ou polychimiothérapie VMCP, VBAP-VMCP, VCAP, CVPP, M2, ou type PETRUCCI ou type CLAUVEL, n'ont pas été utilisés.

L'analyse des données montre également :

- qu'aucune monochimiothérapie par Endoxan PO n'a été proposée aux patients de la série.
- et surtout que L'E_{HD} mensuel n'a jamais été prescrit en première intention (ce qui se vérifie p 96).

b) Dose de cyclophosphamide déjà reçue par le patient avant son traitement E_{HD} mensuel et durée de temps sans administration de cyclophosphamide.

	Dose totale d'E _{HD} administrée au cours des traitements antérieurs			Délai de temps sans administration d'END. précédant le traitement E _{HD} Mensuel (Mois)
	PO mg/ m ²	IV	IM	
AGE	11655			6,5
BOU	4875			4
BRE	10842			4
CEA	7912			5,4
FEL			2773 (MOCCA)	2,6
FOU	2615	6300 (MOCCA)		22
LAU	524			2,9
MES		633 (VLAPI 1c)		4,3
MIG	2270			6,4
ROU	3805			3
SAL	2571			6,3
VAL	5902			6
12/22 (55%)	10 patients concernés dose my = 5297 mg/m ²	parentéral 3 patients concernés dose my = 3235 mg/m ²		6,11 mois

55 % des patients de la série (12 sur 22) ont reçu du cyclophosphamide 6 mois en moyenne, avant d'être traités par E_{HD} mensuel :

- Ceci essentiellement par voie orale, à la dose moyenne de 5300 mg/m², pour les 10 patients ayant bénéficié précédemment d'un traitement par Alexanian renforcé.
- Accessoirement par voie parentérale (MOCCA ou VCAP) à la dose moyenne de 3250 mg/m².

Par extension, chaque patient de l'étude a reçu 2,4 g/m² PO et 450 mg/m² par voie parentérale de cyclophosphamide, antérieurement à son traitement par E_{HD} mensuel.

Des corrélations avec la réponse au traitement sous E_{HD} mensuel, également avec la survenue d'effets toxiques, sont mises en évidence ultérieurement (p 164 et p 165)

4. Caractéristiques du protocole E_{HD} mensuel.

a) motifs de décision de traitement par E_{HD} mensuel.

Traitement de 1 ^{ère} Intention	Echec des traitements antérieurs (et Myélome évolutif)	Impossibilité de débiter (ou de poursuivre) le traitement par VAD				Non Précisé
		Contre Indication à l'administration du VAD		Dose total d'ADRIBLASTINE Atteinte		
		ADRIBLASTINE Contre Indiquée	ONCOVIN Contre Indiquée	Mais Maladie Contrôlée	et Myélome toujours évolutif	
					AGE (après 13 cures de VAD, les 6 dernières supprimées évolutives)	
	BEA (après 6 cures de VAD)	BEA	BEA			
	BOU (après 3 cures de VAD)					
	BRE (après 8 cures de VAD les 5 dernières sans ONCOVIN)		BRE			
	CEA (après 4 cures de VAD)					
	CHA (après 3 cures de VAD)					
	COL (après 7 cures de VAD)					
	DOU (après 7 cures de VAD)					
	FEL (après 8 cures de VAD puis 3 de MOLLLA)					
				FOU (après 18 cures de VAD)		
				LAU (après 15 cures de VAD)		
	MAN (après 4 cures de VAD)					
	MES (après 4 cures de VAD)					
	MIC (après 4 cures de VAD)		MIC			
	MIG (après 7 cures de SOLUDECADRON HD)	MIG				
	PEI (après 12 cures de VAD)	PEI	PEI			
	POI (après 10 cures de VAD les 2 dernières sans ONCOVIN)		POI			
	POU (après 11 cures de VAD les 2 dernières en trimestriel)					
				ROU (après 15 cures de VAD les 5 dernières en trimestriel)		
	SAL (après 6 cures de VAD)					
	SIM (après 9 cures de VAD)					
	VAL (après 6 cures de VAD)					
0 patient Concerné	18 patients / 22 = 82 % 17 VAD - Mauvais répondeurs (après 6,22 Cures en moyenne)	3 patients 6 patients / 22 = 23 %	5 patients	3 patients 4 patients / 22 = 18 % (après 15 Cures de VAD en moyenne)	1 patient	0 patient Concerné

* Le protocole par E_{HD} mensuel n'a jamais été proposé en première intention.

* Le protocole par E_{HD} mensuel a été débuté pour 19 patients sur 22 (dans 86,5 % des cas) sur un myélome en phase évolutive et résistant au traitement antérieurement proposé : traitement par VAD pour 18 d'entre eux , par Soludécadron HD pour MIG, le patient très âgé de la série.

- traitement qui a été stoppé au bout de 6 cures en moyenne.

De plus, dans un tiers des cas (pour 6 patients sur 19) et pour un quart des patients de la série (6 sur 22 = 27 %):

- le motif de décision de traitement par E_{HD} mensuel était mixte :

à la fois le patient était " mauvais répondeur " au traitement proposé antérieurement, à la fois, il présentait une contre-indication à la prescription du protocole VAD :

- Pour BEA et PEI, des manifestations d'insuffisance cardiaque, clinique pour le premier, échographique pour le second (fraction éjection systolique à 46%) ont contre-indiqué la poursuite du traitement par VAD, ce d'autant que la prescription d'Oncovin^(R) devenait délicate devant l'apparition chez les deux patients au bout de six cures, d'une phlébite du membre inférieur, avec embolie pulmonaire pour l'un (BEA), et nécessitant la pose d'un filtre cave en raison d'un caillot flottant, pour l'autre (PEI)

- Pour MIC, un iléus paralytique iatrogène a contre-indiqué la poursuite de l'administration de l'Oncovin^(R).

Ainsi, au bout de 4 cures, le VAD vis à vis duquel la maladie de MIC se montrait peu sensible, a été stoppé et l'E_{HD} mensuel proposé.

- Pour BRE et POI, les dernières cures de VAD ont été réalisées sans vincristine en raison de l'apparition de manifestations digestives : d'un hoquet rebelle, d'une diarrhée et d'une oesophagite de stade I pour le premier (BRE), et neurologiques avec une neuropathie sensitivo motrice pour le second (POI)

Ceci pouvant expliquer en partie, l'échec thérapeutique du VAD.

- le cas de MIG a déjà été évoqué : trop âgé pour un protocole de type VAD, le patient a reçu un traitement par 5-Fluorouracil^(R) HD qui s'est montré tout à fait insuffisant au bout de 7 cures

* Finalement, dans 13,5 % des cas (pour 3 patients sur 22 : FOU, LAU, ROU), la maladie était contrôlée par le traitement proposé antérieurement : de type VAD encore, pour les 3 patients, en cures trimestrielles terminales pour l'un d'entre eux (ROU) depuis presque un an.

Seulement la dose cumulée totale d'Adriablastine^(R), au bout de 16 cures en moyenne devenant maximale, a constitué, en raison de sa toxicité cardiaque, une contre indication formelle à la poursuite de la prescription de cette chimiothérapie, et à initié le traitement par E_{HD} mensuel.

b) classes pronostiques des MM lors de la décision de traitement par E_{HD} mensuel.

* Stade selon la masse tumorale (DURIE et SALMON),

Selon la Masse Tumorale (DURIE et SALMON)		
Stade I	Stade II	Stade III
BEA <-----*	CEA-F	AGE-F
		BOU-F
		BRE
		CHA
		COL
		DOU
		*-----> FEL
		FOU-F
		LAU-F
		MAN
		MES-F
		MIC <-----*
*-----> MIG		
POI <-----*		
SAL		POU
		ROU
		SIM
		VAL
2 patients / 22 9 %	4 patients / 22 18 %	16 patients / 22 73 %

Le symbole X-----> ou <-----X indique la modification de stade d'un MM, par rapport à la classification pronostique faite au moment du diagnostic de l'hémopathie (cf tableau p 81).

Les trois quart des patients (17 patients sur 22 = 77 %) ont conservé le même stade pronostique (selon la masse tumorale) entre le moment du diagnostic de leur hémopathie, et le début du protocole par E_{HD} mensuel, malgré les chimiothérapies intercurrentes.

Des modifications de stade sont notées pour cinq patients (5/22 = 13 %):

- 2 MM (FEL et FOU) MT_{II} au moment du diagnostic de l'hémopathie sont devenus MT_{III} , avant la décision de traitement par E_{HD} mensuel, par nette aggravation des signes radiologiques de lyse osseuse.

- Inversement, 2 MM (MIC et POI), sans lésion ostéolytique multiple aux bilans radiologiques, ont régressé d'un stade de MT_{III} à MT_{II} , en raison de la diminution franche de leurs paramètres immunochimiques.

Et BEA, de la même façon, a régressé jusqu'à un stade de MT_{I}

Cette amélioration immunochimique s'est produite dans l'intervalle de temps séparant la date du bilan initial du MM et la date de la première cure ($J1 C_1$) d' E_{HD} mensuelle. Mais :

pour aucun de ces trois patients en fait, la maladie n'était contrôlée (cf p 86) à l'initiative du traitement par E_{HD} mensuel.

Les trois patients : FOU, LAU, ROU pour lesquels la maladie était contrôlée au début du traitement par E_{HD} mensuel, étaient classés MT_{III} lors du diagnostic de leur MM et sont restés MT_{III} .

Au total, les proportions selon la MT (et la répartition selon le sexe), restent identiques entre le moment du diagnostic de l'hémopathie et celui de la décision de traitement par E_{HD} mensuel.

Et ce tableau indique que le protocole E_{HD} mensuel s'est adressé à des MM évolués :

- de forte masse tumorale : MT_{III} dans presque 75 % des cas (pour 16 patients sur 22 = 73 %)
- de masse tumorale intermédiaire = MT_{II} dans 18 % des cas (pour 4 patients sur 22)
- Et seulement dans 9 % des cas (2 patients sur 22) à un MM de faible masse tumorale = MT_I.

* Stade selon les taux de $\beta_2 M$ et CRP (PILERI)

La classification de PILERI est inexploitable, en tant que telle, dans cette étude, en raison de 15 valeurs sur 22, de CRP non précisées (à J₁ C₁)

Le tableau ci-dessous constitue une classification pronostique en 2 stades I et II, selon le taux de $\beta_2 M$, seul.

Dans les 7 cas seulement, où le taux de CRP était précisé, le nom du patient est souligné, et a permis 2 fois (BRE, MES) d'indiquer un réel stade II de PILERI.

Dans 3 cas (FEL, ROU, VAL) ni le taux de $\beta_2 M$, ni le taux de CRP, n'étaient précisés.

Stade I (bêta 2 M < 6) faible à intermédiaire	(Stade II)	Stade III (bêta 2 M > 6) élevé à intermédiaire	Non Précisé
AGE-F		BEA	
BOU-F			
BRE	→ BRE		
CEA-F		CHA	
COL			FEL
DOU			
FOU-F			
LAU-F		MAN	
MES	→ (MES)-F		
MIC			
MIG			
PEI-F		POI	
POU			ROU
SAL		SIM	VAL
4	10	4	1
14 patients (64 %)		5 patients (23 %)	3 patients (13 %)

Selon le taux de β_2 M seul, le protocole E_{HD} mensuel s'est adressé :

- deux fois sur trois (pour 14 patients sur 22 = 64 %) à des MM de stade faible à intermédiaire (I).

- et environ une fois sur quatre (pour 5 patients sur 22 = 23 %) à des MM de stade intermédiaire à élevé (III).

Sachant que dans 13 % des cas (3 cas sur 22), le stade n'a pas été déterminé.

Par ailleurs, tous les dossiers de femmes, sans aucune exception, sont classés en stade faible à intermédiaire (I).

Cependant, (cf p40 et 41), bien que le taux de β_2 M s'affiche comme un marqueur pronostique performant en analyse monofactorielle, il est corrélé à la masse tumorale et à l'état rénal.

C'est le taux de CRP, marqueur de l'activité prolifératrice, qui constitue, dans la classification de PILERI, l'indicateur de l'évolutivité du myélome.

Sa détermination, parallèlement à celle du taux de β_2 M est donc capitale, pour juger du degré de malignité d'un MM; et il présente un intérêt réel lorsque le taux de β_2 M est faible comme c'est ici, très souvent le cas.

c) Délais entre le diagnostic du MM et le début du traitement par E_{HD} mensuel.

* Données :

Voir le tableau page suivante

Date du bilan initial lors du diagnostic du MM (en mois-année)	Date du bilan premier lors du début du traitement par Ehd Mensuel (en mois-année)	Délai écoulé (en mois)	Nom du patient	Numéro d'ordre No du traitement par Ehd Mensuel (par patient)	Nombre n de cures d'Ehd Mensuel retenues (par patient)	Nombre nc de cures après correction (par patient)	Nombre nc - n
08/86	04/92	68	AGE	5	3	3	0
09/87	03/88	6 (5mois1/2)	BEA	2	21	21	0
10/89	08/91	22	BOU	4	3	3	0
02/88	07/92	53	BRE	4	3	3	0
la plus antérieure 09/85 (10) 04/89	02/92	77	CEA	6	15	16	1
03/88	(26) 06/89	2 (2mois1/2)	CHA	2	6	6	0
la plus tardive 05/92	12/88	9	COL	2	12	14	2
10/85	11/92	6 (5,8mois)	DOU	2	6	8	2
12/85	12/87	26	FEL	5	24 n le plus élevé	24	0
10/86	03/92	75	FOU	9	9	11	2
03/91	11/88	25	LAU	4	3	5	2
02/92	08/91	5	MAN	2	3	4	1
07/91	07/92	5	MES	2	9	9	0
08/90	11/91	4	MIG	2	15	17	2
10/87	11/91	15	POI	3	3	6	3
06/90	08/88	10	PEI	2	6	6	0
08/86	04/91	15	POU	2	9	9	0
01/87	11/87	47	ROU	3	6	6	0
01/89	12/90	25	SAL	5	12	12	0
04/92	02/91	7	SIM	4	6	7	1
12/85	11/92	49	VAL	2	6	8	2
		Délai moyen 25,5 Mois	22 patients	No Moyen 3,45	n Moyen 8,69	nc Moyen 9,45	Moyenne 0,86

Délais entre le diagnostic du MM et le début du protocole E_{HD} mensuel :

Voir le tableau page suivante

* Résultats :

DELAI ENTRE LE DIAGNOSTIC DU MM ET LE DEBUT DU PROTOCOLE Ehd MENSUEL

0 ---> 6 Mois	6 mois ---> 1 an	1 ---> 2 ans	2 ---> 3 ans	3 ---> 4 ans	4 ---> 5 ans	5 ---> 6 ans	6 ---> 7 ans	> à 7 ans
<p><u>BEA</u>-ordre 2 MT III au B1</p> <p>CHA-ordre 2 MT III MM à 1g D</p> <p><u>DOU</u>-ordre 2 MT III D+ en 1992</p> <p>MAN-ordre 2 MT II D+ en 1991 MES-ordre 2 MT III D+ en 1992 MIG-ordre 2 MT III au BI D+ en 1991</p>	<p>COL-ordre 2 MT III MM B-J</p> <p>PEI-ordre 2 MT III</p> <p>POU-ordre 2 MT III au BI D+ en 1990 MM B-J</p> <p>SIM-ordre 2 MT III D+ en 1992</p>	<p>BOU-ordre 5 MT III</p> <p>MIG-ordre 3 MT III au Bp D+ en 1990</p> <p>POU-ordre 3 MT III</p>	<p>FEL-ordre 5 MT III au Bp</p> <p>LAU-ordre 4 MT III</p> <p>SAL-ordre 4 MT I</p>	<p>FOU-ordre 5 MT III</p>	<p>BRE-ordre 4 MT III</p> <p>VAL-ordre 4 MT III</p>	<p>AGE-ordre 5 MT III MM B-J</p>	<p>CEA-ordres MT II</p> <p>FOU-ordre 9 MT III</p>	
<p>10 patients / 22 = 45 % (délai moyen = 6,4 Mois)</p>								

MT = Masse Tumorale (classification DURIE et SALMON)

BI = Bilan Initial (lors du diagnostic)

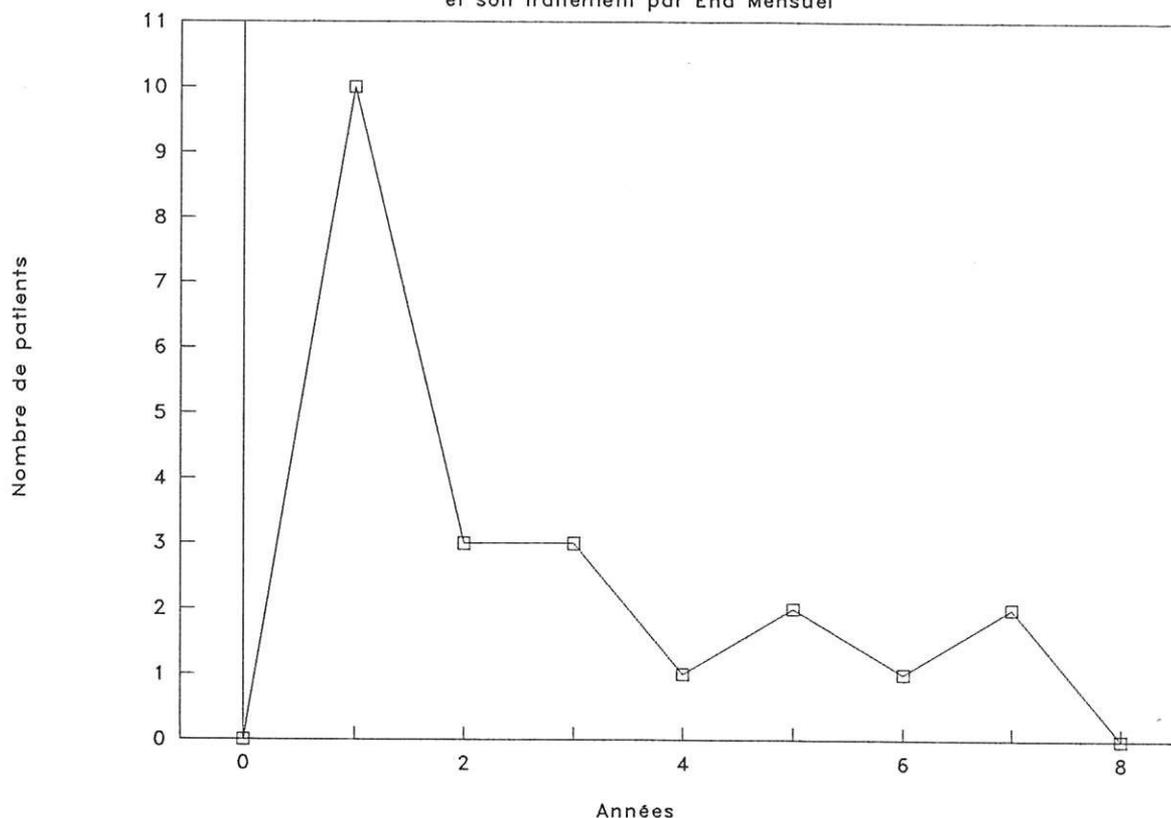
Bp = Bilan Premier (lors du début du traitement par Ehd Mensuel)

Nom Souligné pour les patients ayant reçu le protocole Ehd Mensuel au rang Thérapeutique N° 2

Nom entouré pour les 4 patients d'âge supérieur ou égal à 70 ans

Délai entre le diagnostic du MM

et son traitement par Ehd Mensuel



Le délai de temps moyen entre le diagnostic de la maladie et le début du traitement par E_{HD} mensuel est d'environ 2 ans (25,5 mois).

Cependant, la prescription d'E_{HD} mensuel est survenue précocement :

- **moins d'un an après le diagnostic de l'hémopathie dans 45 % des cas (pour 10 patients sur 22); avec un délai moyen pour ce sous groupe de 10 patients, évalué à 6,4 mois.**

- **et moins de 6 mois après le diagnostic de la maladie pour plus d'un quart des patients (6 patients sur 22 = 27 %).**

Pour les 12 autres patients de la série (12 sur 22 = 55 %), le délai écoulé entre le diagnostic de MM et le début du protocole par E_{HD} mensuel, oscille de façon assez homogène de 1 jusqu'à plus de 6 ans.

Le délai minimum observé est de 2,5 mois pour le patient CHA, atteint d'un MM de type Ig D, classé MT III, chimiorésistant au protocole VAD, proposé en première intention sur 3 cures.

Le délai maximum observé est de 77 mois, pour le patient CEA:
- Ce MM de type Ig G, classé MT II est resté stable durant 6 ans environ, sous 46 cures d'Alexanian suivis de 24 cures d'Alexanian renforcé.

Ensuite, sur une poussée évolutive de la maladie, 4 cures de VAD ont échoué et le protocole E_{HD} mensuel a été proposé.

D'autre part, des corrélations entre ces tableaux et les précédents mettent en évidence plusieurs points :

- Les 4 patients d'âge > ou égal à 70 ans, de la série (BEA- DOU-POI-MIG cf tableau p 78) ont été traités précocement par E_{HD} mensuel, au maximum 15 mois après que le diagnostic de leur MM soit établi.

- Même situation pour les 7 patients de la série (cf tableau p 78) dont le bilan initial de la maladie date de 1990, et au-delà.

- En ce qui concerne le sous groupe des 10 patients de l'étude traité avant le délai d'un an, plusieurs remarques peuvent être émises :

Il est constitué des mêmes dix patients (cf tableau 72) traités en première intention et uniquement par une chimiothérapie de type VAD, avant que le protocole d'E_{HD} mensuel ne leur soit proposé.

Ce dernier, indiqué sur une poussée évolutive de la maladie VAD-résistante, s'inscrit de la sorte, pour ces dix patients, au rang thérapeutique n° 2, et dans un délai de temps moyen de 6 mois environ (6,4 mois) à partir de la date de diagnostic de l'hémopathie, temps nécessaire pour 6,6 cures de VAD en moyenne (cf p 76).

Il n'est constitué que de MM classés MT III à l'exception d' 1 : MAN, MT II (cf tableau p 78)

A l'exception de MAN d'ailleurs, les MM de faible masse tumorale (SAL) ou de masse tumorale intermédiaire (CEA) ont bénéficié du protocole E_{HD} mensuel plutôt tardivement.

Il comprend également les formes cliniques de plus mauvais pronostic , de la série (cf tableau p 79) : le MM à Ig D (CHA : de tous les patients traité par E_{HD} mensuel, le plus précocement : 2 mois et demi après le bilan initial) et 2 MM type B-J sur trois (COL et POI).

Le troisième MM type B-J de la série (AGE), au contraire, a été traité par E_{HD} mensuel en ordre n° 5, 68 mois après le diagnostic de son hémopathie.

Bien que de forte masse tumorale (MT III), son activité proliférative était vraisemblablement modérée et contrôlée durant plusieurs années par les protocoles Alexanian (18 cures) puis Alexanian renforcé (33 cures), proposées à la suite de 7 cures de VAD initiales.

5 ans plus tard environ, il a présenté une poussée évolutive, chimiorésistante au VAD (n = 6), ensuite traitée par E_{HD} mensuel.

- Les 3 seuls patients (FOU-LAU-ROU) pour qui la maladie était contrôlée (cf tableau p 86) lorsque le traitement par E_{HD} mensuel a commencé, ont été traités plutôt tardivement (respectivement : 75,25 et 47 mois après le diagnostic de leur hémopathie).

Pour ces patients, la chimiothérapie précédente, de type VAD devait être stoppée , au bout de 16 cures en moyenne, pour dose cumulée totale d'Adriamycine atteinte ; elle était cependant efficace comme les traitements antérieurement proposés pour ces MM, certes de forte masse tumorale, mais de malignité intrinsèque sans doute modérée.

d) Rang thérapeutique (ou numéro d'ordre n°) du protocole E_{HD} mensuel.

	N° MOYEN = 3.45									
Rang thérapeutique de l'Ehd Mensuel	N° = 1	N° = 2	N° = 3	N° = 4	N° = 5	N° = 6	N° = 7	N° = 8	N° = 9	N° > 9
Nombre de patients concernés	0	10 (10/22=45%)	2	5	3	1	0	0	1 (FOU)	0
	22 Patients									

Le traitement par E_{HD} mensuel n'a jamais été proposé en première intention (n° = 1 pour 0 patient) ce qui se vérifie page 86 .

Le numéro d'ordre (n°) moyen est évalué à 3,45 ce qui signifie que le protocole d'E_{HD} mensuel constitue généralement le troisième ou le quatrième programme thérapeutique spécifique du MM, proposé aux patients de cette série.

Cependant pour 45 % des patients (10 patients sur 22) le traitement par E_{HD} mensuel a été proposé moins d'un an après le diagnostic de l'hémopathie. (cf p 94)

En seconde intention (n° = 2), derrière un protocole VAD : généralement sur 6,6 cures (cf p 82 et 83) qui s'étaient révélées inefficaces (cf p 86).

Dans ces cas il a été administré en moyenne :

- sur 10 cures (n° moyen pour ces 10 patients = 10,1) en réalité.
- sur 9 cures (n° moyen pour ces 10 patients = 9,3) dans le cadre de cette étude. (cf p 96)

e) Nombre n de cures :

* Données : tableau p 94

* Résultats :

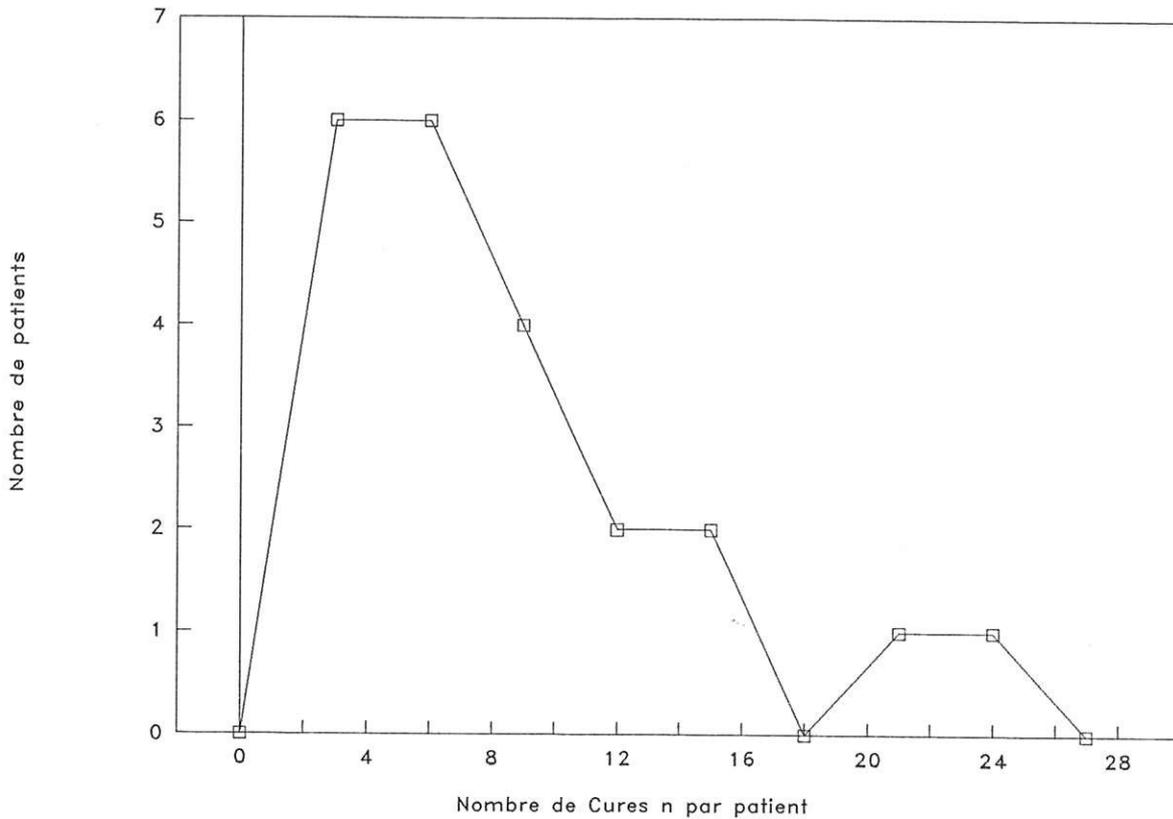
Le traitement par E_{HD} mensuel a été poursuivi en moyenne sur 8,6 cures par patient, si le calcul s'opère sur le nombre n (cf p 91) de cures retenues selon les règles de cette étude.

Le nombre moyen de cures réellement administrées est de 9,45 par patient, si l'on tient compte des cures exclues pour la seule raison qu'elles n'étaient pas évaluables dans le cadre de cette étude où les bilans s'effectuent strictement toutes les trois cures. (l'exclusion étant maintenue bien sûr, pour les cures bi ou trimestrielles et pour celles non réellement administrées : C₄ de BOU cf p 67 et 70).

189 cures au total (n total) sont retenues dans cette étude, sur 208 réellement administrées (189 + 19 = 208 = n total cf p 91).

Le programme thérapeutique par E_{HD} mensuel s'est déroulé sur trois cures au minimum, conformément aux critères de l'étude, et s'est prolongé quelques fois jusqu'à 21 (BEA) et même 24 cures (F EL).

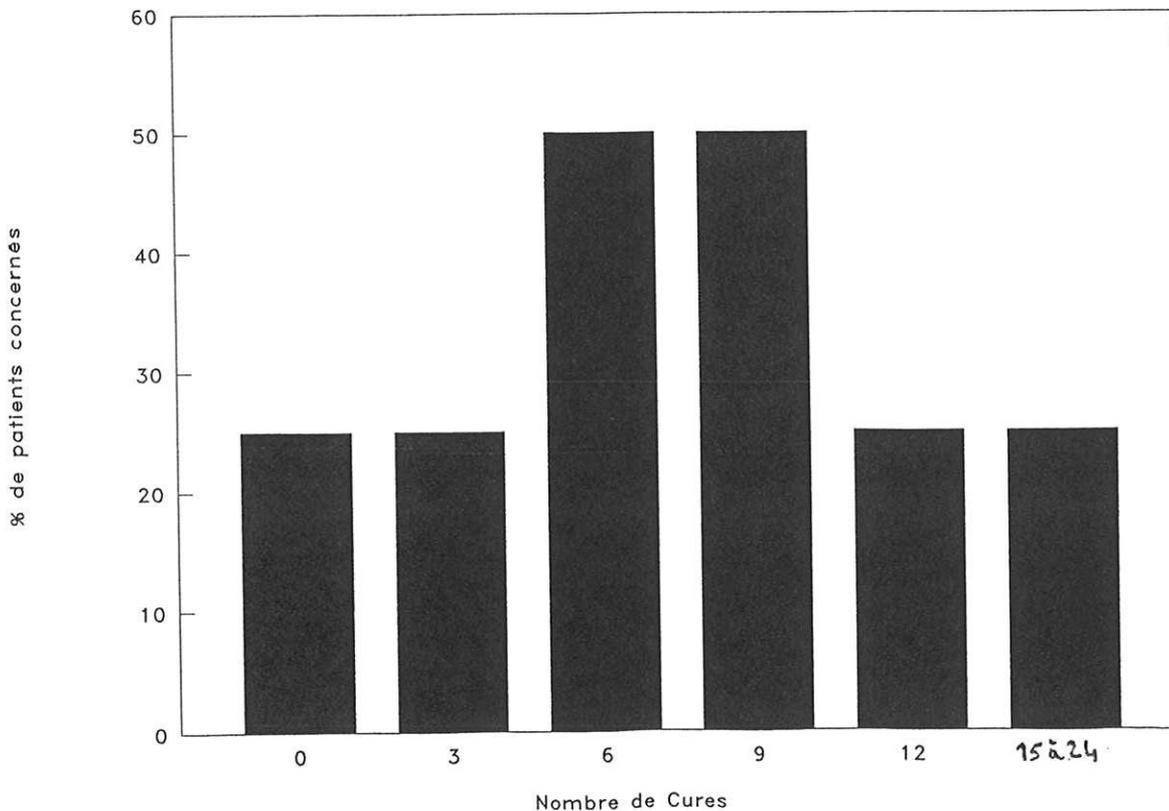
La courbe suivante montre la répartition des patients selon le nombre (n) de cures administrées:



Près de la moitié du groupe (10 patients sur 22 = 45 %) a reçu 6 à 9 cures mensuelles d'E_{HD}.

Pour l'autre moitié, où le protocole a été stoppé au bout de 3 cures (pour 6 patients sur 22 = 27 %), ou il s'est prolongé de 12 jusqu'à 24 cures :

(pour 6 patients sur 22 = 27 %).
Soit, de manière très schématique :



f/ durée du traitement

Cf tableau p 99.

En moyenne, les cures se sont succédées à un intervalle de moins d'un mois (0,93 mois) toujours conformément aux règles du protocole.

g/ doses réellement administrées

* les données:

Cf tableau p 100.

DUREE DU TRAITEMENT

	DATES J1 C1 -> J1 C f+1	Durée (mois)	Dose totale administrée (mg/m2)	nombre de cures = n	S C (M2)
AGE	13/04/92 20/07/92	3,2	3453	3	1,39
BEA	11/03/88 20/12/89	21,3	35800	21	2
BOU	06/08/91 28/10/91	2,7	6545	3	1,65
BRE	23/07/92 21/10/92	3	7389	3	1,9
CEA	21/02/92 15/03/93	12,7	29450	15	1,82
CHA	27/06/89 11/12/89	5,5	29128	6	1,95
COL	12/12/88 18/12/89	12,1	27789	12	1,9
DOU	17/11/92 26/04/93	5,3	14400	6	2
FEL	10/12/87 03/10/89	21,8	43589	24	1,85
FOU	23/03/92 23/11/92	8	16615	9	1,3
LAU	16/11/88 07/02/89	2,6	4712	3	1,91
MAN	05/08/91 22/10/91	2,6	7187	3	1,87
MES	01/07/92 20/01/93	6,6	19367	9	1,58
MIC	12/11/91 14/12/92	13	36066	15	1,83
MIG	21/11/91 12/02/92	2,7	2676	3	1,85
PEI	28/08/88 27/02/89	6,2	14656	6	1,31
POI	04/04/91 14/01/92	9,3	19756	9	1,64
POU	05/11/87 04/07/88	8	14289	9	2,25
ROU	20/12/90 16/05/91	4,9	15220	6	2,05
SAL	05/02/91 06/02/92	12	28800	12	2,1
SIM	17/11/92 03/05/93	5,5	12649	6	1,85
VAL	29/01/90 03/09/90	7,1	8306	6	1,83
22 Patients		Totale = 176,1 mois 0.93 mois par cure	18083.73 mg/m2 par patient soit 2105.21 mg/m2 par cure	n total= 189 n moy = 8,59	Moy = 1,81

f = dernière cure

SC = surface cutanée

	Durée (mois)	Traitement par Ehd Mensuel						avec MESNA	Dose prot.	tmt (s) antérieurs		DT= Dose Prot.+ Dose ant.	
		cures administrées à dose			Diminuée de 50%	< 50%	PO			Parent.	PO	Parent.	
		Pleine d'1/3	Diminuée	Diminuée de 50%									
AGE	3,2			3			sur 3 cures	3453	11655	11655	11655	3453	
BEA	21,3	8	6	6	1			35800				35800	
BOU	2,7	2	1	3				6545	4875	4875	4875	6545	
BRE	3	3		3				7389	10842	10842	10842	7389	
CEA	12,7	1	13	1				29450	7912	7912	7912	29450	
CHA	5,5	5	1					29128				29128	
COL	12,1	12						27789				27789	
DOU	5,3	6						14400				14400	
FEL	21,8	9	10	4	1			43589	2773	2773	2773	46362	
FOU	8		9					16615	2615	2615	2615	22915	
LAU	2,6	3	3					4712	524	524	524	4712	
MAN	2,6	3						7187				7187	
MES	6,6	9						19367				20000	
MIC	13	15						36066				36066	
MIG	2,7		3	3				2676	2270	2270	2270	2676	
PEI	6,2	6						14656				14656	
POI	9,3	9						19756				19756	
POU	8	2	6	1				14289				14289	
ROU	4,9	6						15220	3805	3805	3805	15220	
SAL	12	12						28800	2571	2571	2571	28800	
SIM	5,5	4	2					12649				12649	
VAL	7,1	1	4	4	1			8306	5902	5902	5902	8306	
22 Patients	Totale = 176,1 mois 0.93 mois par cure	113 /18 patients 5.2 c par patient	51 /9 patients 2.3 c par patient	21 /7 patients 1 c par patient	3 /3 patients 0.1 c par patient	3 systématiquement	18084 mg/m2 par patient soit 526.3 mg/m2/j sur 4j de cure	52971 mg/m2 /10 patients	9706 mg/m2 /3 patients	54771 mg/m2 /11 patients soit 5g/m2 en my	18525 mg/m2 par patient		

MESNA = UROMITEXAN (R)

tmt = Traitement

parent. = par voie parentérale

Dose Prot = dose totale de cyclophosphamide administrée au patient, lors du protocole par E_{HD} mensuel.

Dose ant = dose totale de cyclophosphamide administrée au patient, par les traitements antérieurs au protocole étudié (Alexanian renforcé, MOCCA et VCAP).

DT = dose prot + dose ant, soit dose totale de cyclophosphamide administrée au patient depuis le diagnostic de son hémopathie jusqu'à la fin de son traitement par E_{HD} mensuel.

Pour BEA : C₃ a été administrée exceptionnellement par os et deux cures d'Alexanian renforcé ont été prescrites dans les deux intercures initiales du protocole E_{HD} mensuel, en raison d'un problème de pose puis de perméabilisation de site implantable (cf p 6 § 4 p 100)

** Les résultats :*

→ 189 cures ont été étudiées et **chacun des 22 patients de la série a reçu 8,6 cures en moyenne.** (rappel de la p 96 du tableau p 99)

En ce qui concerne leur répartition selon les doses réellement administrées sur 8,6 cures :

- 5,2 cures ont été administrées effectivement à dose pleine.
- 2,3 cures, à dose diminuée d'un tiers.
- 1 cure, à dose diminuée de un demi.
- 0,1 cure à moins de 50 % de la dose déterminée par le protocole.

→ Du point de vue de la répartition des doses selon les patients : ce tableau montre que dans 82 % des cas (18 patients sur 22), le traitement a été administré à dose protocolaire (600 mg/m²/j sur 4 jours), et durant 6,3 cures mensuelles (113 sur 18 = 6,3).

Le protocole thérapeutique a été rigoureusement respecté : administré à dose pleine.:

- Sur 8,1 cures mensuelles en moyenne pour 45 % des patients de la série (10 sur 22).
- Sur 12 et même 15 cures pour 3 de ces patients (COL, SAL et MIC).

A l'autre extrême, 4 patients de la série (18 %), n'ont reçu que des doses inférieures aux doses protocolaires, à chacune de leurs cures.

- Deux (FOU et LAU), à doses diminuées d'un tiers à chaque cure :

Pour ces deux patients, le traitement par E_{HD} avait été prescrit à la suite d'un protocole VAD qui s'était révélé efficace mais qui ne pouvait être prolongé du fait d'une dose totale d'Adriamycine administrée, proche du seuil de toxicité.

- MIG a bénéficié du protocole sur 3 cures, mais à dose diminuée de moitié :

Ce patient très âgé (82 ans) acceptait mal depuis le diagnostic de son myélome, l'idée d'être traité par chimiothérapie et tolérait peu les contraintes liées à un suivi ou à des hospitalisations répétées.

- Le cas est similaire pour AGE, qui de plus, avait déjà reçu une dose PO importante d'Endoxan (R) :

11,6 g/m² lors de son traitement par Alexanian renforcé (33 cures).

Par ailleurs :

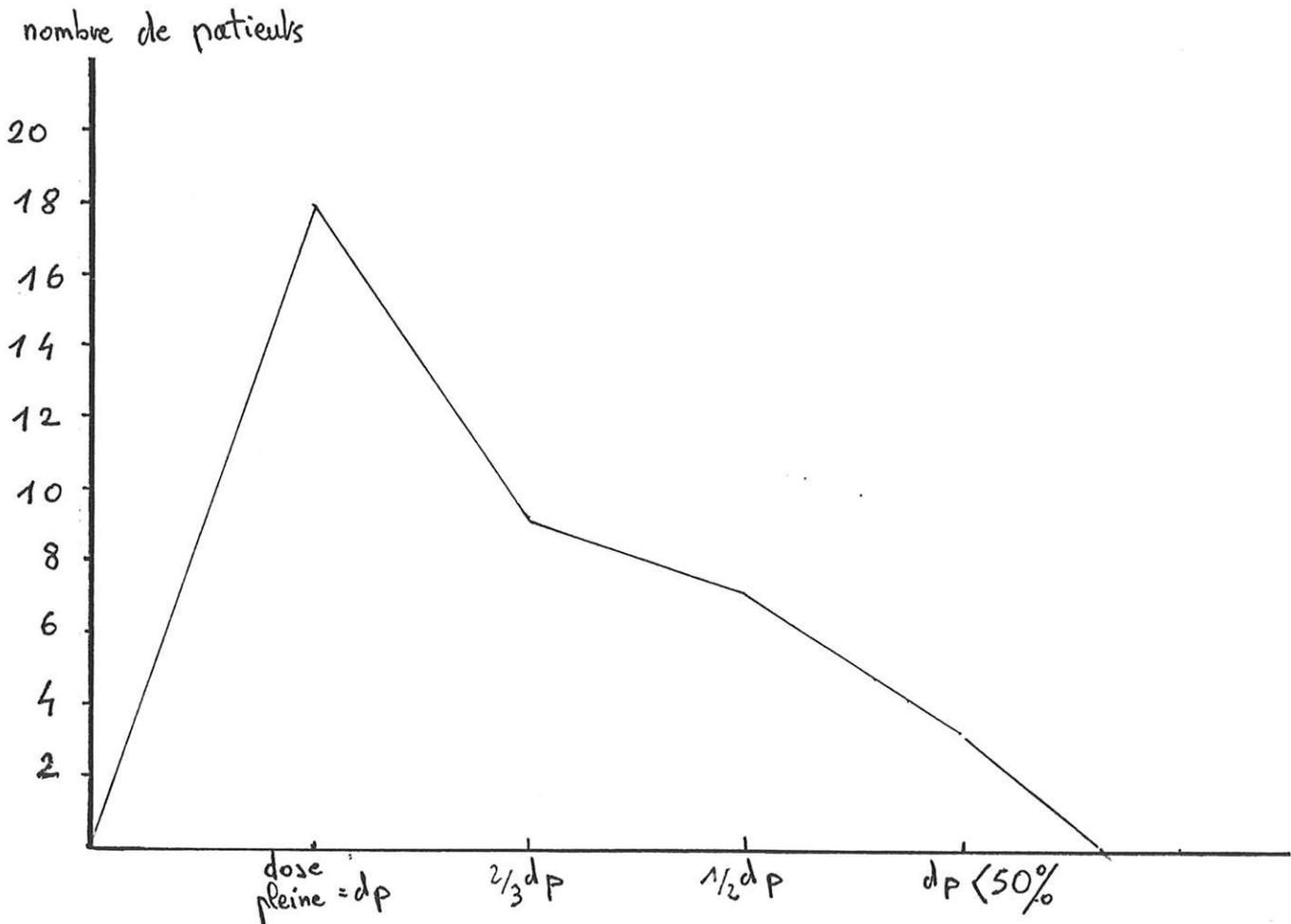
- Les doses diminuées d'un tiers concernent 41 % des patients (9/22), sur 5,7 cures en moyenne.
- les doses diminuées de moitié concernent 32 % des patients (7/21) sur 3,1 cures en moyenne.
- Les doses inférieures n'ont concerné que 3 patients sur 22 (14 %) et sur une seule cure

Au total, pour 8 patients sur 22 (36 %), la dose administrée a oscillée de dose pleine à dose inférieure :

Pour 6 d'entre eux, (CEA, CHA, FEL, VAL, BOU, SIM), le traitement a été administré transitoirement à dose diminuée, mais sans espacement de cure, devant des épisodes de leuconéutropénies importants et prolongés, associés à une complication infectieuse dans les 2 derniers cas.

Pour 2 patients : initialement prescrit à dose pleine, le traitement a été ensuite allégé en raison d'une mauvaise tolérance : devant la survenue d'une asthénie sévère pour CEA, et de troubles digestifs (nausées, vomissements) pour POU.

Enfin, pour BEA, le traitement a débuté à dose inférieure à 50 % et a progressivement été ajusté à la dose protocolaire : pour ne pas masquer une thrombopénie à la calciparine chez ce patient alors sous anticoagulant pour phlébite compliquée d'embolie pulmonaire (qui par ailleurs, avait constitué une contre-indication à la poursuite de son traitement antérieur par VAD).



→ D'autre part, les patients de l'étude ont reçu, lors de leur traitement par E_{HD} mensuel, en moyenne 18,1 g/m² de cyclophosphamide IV chacun.

Ceci sur 8,6 cures en moyenne, soit :

-2105 mg/m² par cure

-526,3 mg/m²J, sur les 4 jours de cure mensuelle.

Ainsi en raison des aléas cliniques et paracliniques, les cures n'ont pas été espacées (0,93 mois entre deux cures, cf p38).

Mais la dose protocolaire a été légèrement revue à la baisse et diminuée de 12,3 % en moyenne.

—→ En terme de toxicité, la surface cutanée moyenne étant de 1,81 (cf page 93), chaque patient a reçu 32,7 g. (32 733 mg) de cyclophosphamide IV, lors de son traitement par E_{HD} mensuel; et en fait, depuis le diagnostic de son hémopathie jusqu'à la fin du protocole E_{HD} mensuel : 33,5 g de cyclophosphamide IV, plus 9 g PO pour 11 d'entre eux.

A l'extrême, plus de 80 g d'Endoxan^(R) ont été administrés par voie veineuse à FEL (24 cures, d'E_{HD} mensuel.)

Des corrélations en terme d'efficacité thérapeutique selon la dose administrée et en terme de toxicité sont mises en évidence ultérieurement (page 164).

h) De l'Uromitexan^(®) a systématiquement été associé aux perfusions de cyclophosphamide, et selon le schéma habituel, durant chacune des 189 cures que comporte l'étude. (cf tableau p100)

5. Eléments d'évaluation de l'efficacité thérapeutique

a) les données

Les données du bilan clinique, radiologique, immunochimique, cytologique, enfin métabolique et évolutif, pour chaque patient et d'une étape d'évaluation à l'autre, sont répertoriées successivement dans les tableaux suivants :

BILANS CLINIQUES PREMIERS

	PS (grade)	dl (grade)	Tumeur	Complications		Autres			
				infections	Fos-TV				
				Grade					
AGE	2	3	Plasmocytome maxillaire inférieur droit	MENINGITE (Spreto + Staph épidermidis)	3	gingivorragie - épistaxis (grade 2)			
BEA	1	2							
BOU	1	2							
BRE	1	2							
CEA	1	0							
CHA	1	0					BPNO modérée	2	
COL	1	0							
DOU	1	2							
FEL	1	2							
FOU	1	2							
LAU	2	2							
MAN	0	0							
MES	2	3					ANGINE	2	POLYNEUROPATHIE Distale, motrice (atteinte myélinique) POLYNEUROPATHIE Distale, Sensitive (atteinte myélinique)
MIC	1	2					BRONCHITE	2	
MIG	2	2					BRONCHITE	2	
PEI	2	2					BRONCHITE	2	
POI	1	0	MYCOSE BUCCALE	1	Compression médullaire (F/TV D6) Paraparésie des membres inférieurs				
POU	1	2	BRONCHITE	2					
ROU	1	2	BRONCHITE	2					
SAL	1	2	BRONCHITE	2					
SIM	3	4	SINUSITE	2	Sciatalgie Droite				
			RP x 2	1 et 1					
VAL	0	0	BRONCHITE	2					
			Pic fébrile avec herpès labial (tmt =C3G+ZOVIRAX)						
22	Grade 0 : 2 1 : 14 2 : 5 3 : 1 4 : 0	Grade 0 : 6 1 : 0 2 : 13 3 : 2 4 : 1	1 plasmocytome osseux	10 patients concernés (1 à 3 épisodes par patient.) Grade 0 : 12 1 : 3 2 : 10 3 : 1 4 : 0 ----- 14 infections	0	COMPLICATIONS = - hémorragiques : 1 cas grade 2 - neurologiques 1 cas de CR + 1 cas de CM + 2 cas de neuropathie périphérique			

PS = Performance status
dl = douleur osseuse
Fos-TV = fracture osseuse ou tassement vertébral
tmt = Traitement
BPNO = bronchopneumopathie
IRA = insuffisance rénale aigüe

CM = syndrome de compression médullaire
RP = rhynopharyngite
Strepto = Streptocoque
Staph = Staphylocoque
GE = Gastroentérite
CR = Compression radiculaire

BILANS CLINIQUES POST-C3

	PS (grade)	dl (grade)	Tumeur	Complications		Autres				
				infections	Fos-TV					
AGE	2	3	Plasmocytome maxillaire inférieur droit	CHOC SEPTIQUE (à J1 C3 - *)	4	épistaxis (grade 2)				
BEA	1	2								
BOU	2	2								
BRE	1	2								
CEA	1	0								
CHA	1	0								
COL	1	0								
DOU	1	1					RP surinfectée	2	épistaxis (grade 2) Sciatalgie	
FEL	1	2					mycose buccale	1		
FOU	1	3					Trachéobronchite	2		
LAU	2	3								
MAN	2	1					SEPTICEMIE (Staph épidermidis)	3		I.R.A. suite deshydratation (diarrhé + exposition solaire)
							BRONCHITE	2		
							GE sévère	2		
							mycose buccale	1		
MES	2	3					RP surinfectée	2		POLYNEUROPATHIE (id.)
MIC	1	1					Infection urinaire	1		
MIG	2	2					BRONCHITE	2		POLYNEUROPATHIE (id.)
PEI	2	2								
POI	1	2								
POU	1	4					BRONCHITE	2		Dorsalgie intense sur TV D3-D4
ROU	1	2					pics fébriles isolés x 2	1 et 1		
SAL	1	2			Compression médullaire (id.)					
SIM	2	3	Pleuro PNO droite (fusobactérium nécrophorum)	3						
VAL	0	0	Pic fébrile antibiothérapie	2						
			RP surinfectée	2						
22	Grade 0 : 1 1 : 13 2 : 8 3 : 0 4 : 0	Grade 0 : 4 1 : 3 2 : 9 3 : 5 4 : 1	1 plasmocytome osseux	9 patients concernés (1 à 4 épisodes par patient.) Grade 0 : 13 1 : 5 2 : 9 3 : 2 4 : 1 ----- 17 infections	1 patient concerné	COMPLICATIONS = - hémorragiques : 2 cas grade 2 - neurologiques 1 cas de CR + 1 cas de CM + 2 cas de neuropathie périphérique - I.R.A 1 cas				

PS = Performance status
dl = douleur osseuse
Fos-TV = fracture osseuse ou tassement vertébral
tmt = Traitement
BPNO = bronchopneumopathie
IRA = insuffisance rénale aigüe

CM = syndrome de compression médullaire
RP = rhynopharyngite
Strepto = Streptocoque
Staph = Staphylocoque
GE = Gastroentérite
CR = Compression radulaire

* hémocultures négatives et toute bactériologie (ECBU-COPRO-ECBC-gorge) non significative

BILANS CLINIQUES POST-C6

	PS (grade)	dl (grade)	Tumeur	Complications		Autres
				infections	Fos-TV	
				Grade		
BEA	1	1		Zona ophté droit	2	
CEA	1	0		Surinfection du poutour cathéter	1	
CHA	1	0		GE brève non fébrile	1	
COL	1	0				
DOU	1	1				
FEL	1	2				Sciatalgie
FOU	1	3		BRONCHITE	2	
MES	2	2		SEPTICEMIE (Staph épidermidis)	3	épistaxis (grade 2)
MIC	1	1		RP surinfectée	2	POLYNEUROPATHIE (id.)
PEI	2	3		RP surinfectée	2	Hyperviscosité
				mycose buccale	1	
POI	1	2		pics fébriles (antibiothérapie x 2)	2 et 2	
POU	1	0		Bronco PNO modérée	2	
				Zona frontal droit fébrile	2	
ROU	1	1				Compression médullaire (id.)
SAL	1	1				Hyperviscosité
SIM	2	3		BRONCHITE x3	2,2 et 2	
VAL	0	0				Hyperviscosité
16	Grade 0 : 1 1 : 12 2 : 3 3 : 0 4 : 0	Grade 0 : 5 1 : 5 2 : 3 3 : 3 4 : 0	0 patient	9 patients concernés (1 à 3 épisodes par patient) Grade 0 : 7 1 : 3 2 : 11 3 : 1 4 : 0 ----- 15 infections		0 COMPLICATIONS = - hémorragiques : 1 cas grade 2 - neurologiques 1 cas de CM 1 cas de CR + 1 cas de neuropathie périphérique - hyperviscosité 3 cas

PS = Performance status

dl = douleur osseuse

Fos-TV = fracture osseuse ou tassement vertébral

tmt = Traitement

BPNO = bronchopneumopathie

IRA = insuffisance rénale aigüe

CM = syndrome de compression médullaire

RP = rhinopharyngite

Strepto = Streptocoque

Staph = Staphylocoque

GE = Gastroentérite

CR = Compression radiculaire

BILANS CLINIQUES POST-C9

	PS (grade)	dl (grade)	Tumeur	Complications		Autres	
				infections	Fos-TV		
BEA	1	0		Folliculite thoracique	1		
CEA	1	0					
COL	1	0					
FEL	1	0		BRONCHITE	2		
FOU	1	4				Fracture humérus droit	
MES	2	3		Bronco PNO modérée	2	épistaxis (grade 2)	
				GE brève non fébrile	1	(disparition des signes de polyneuropathie)	
MIC	1	1					
POI	2	3		pics fébriles(antibiothérapie)	2		
POU	1	2					
SAL	1	2				Hyperviscosité	
10	Grade 0 : 0 1 : 8 2 : 2 3 : 0 4 : 0	Grade 0 : 4 1 : 1 2 : 2 3 : 2 4 : 1	0 patient	4 patients concernés (1 à 2 épisodes par patient) Grade 0 : 6 1 : 2 2 : 3 3 : 0 4 : 0 ----- 5 infections		1 cas	COMPLICATIONS = - hémorragiques : 0 cas - neurologiques 0 cas - hyperviscosité 1 cas

PS = Performance status
dl = douleur osseuse
Fos-TV = fracture osseuse ou tassement vertébral
tmt = Traitement
BPNO = bronchopneumopathie
IRA = insuffisance rénale aigüe

CM = syndrome de compression médullaire
RP = rhynopharyngite
Strepto = Streptocoque
Staph = Staphylocoque
GE = Gastroentérite
CR = Compression radiculaire

BILANS CLINIQUES POST-C12

	PS (grade)	dl (grade)	Tumeur	Complications		Autres
				infections	Fos-TV	
BEA	1	0		Folliculite	1	
CEA	1	0		RP claire	1	
COL	1	0				
FEL	1	0				
MIC	1	1		Abcès dentaire sévère	2	
SAL	1	0				
6	Grade 0 : 0 1 : 6 2 : 0 3 : 0 4 : 0	Grade 0 : 5 1 : 1 2 : 0 3 : 0 4 : 0	0 patient	3 patients concernés (1 épisode par patient) Grade 0 : 3 1 : 2 2 : 1 3 : 0 4 : 0 ----- 3 infections		0 COMPLICATIONS = 0 cas

PS = Performance status
 dl = douleur osseuse
 Fos-TV = fracture osseuse ou tassement vertébral
 tmt = Traitement
 BPNO = bronchopneumopathie
 IRA = insuffisance rénale aigüe

CM = syndrome de compression médullaire
 RP = rhynopharyngite
 Strepto = Streptocoque
 Staph = Staphylocoque
 GE = Gastroentérite
 CR = Compression radiculaire

BILANS CLINIQUES POST-C15

	PS (grade)	dl (grade)	Tumeur	Complications		Autres
				infections	Fos-TV	
BEA CEA	1 1	0 0		Otite Bronchite RP surinfectée	2 2 2	
FEL	2	0		PNO * Sinusite RP surinfectée	3 2 2	
MIC	1	1		PLEURO PNO (Strepto**)	3	
4	Grade 0 : 0 1 : 3 2 : 1 3 : 0 4 : 0	Grade 0 : 3 1 : 1 2 : 0 3 : 0 4 : 0	0 patient	3 patients concernés (1 épisode par patient) 2 3 Grade 0 : 1 1 : 0 2 : 5 3 : 2 4 : 0 ----- 7 infections		0 COMPLICATIONS = 0 cas

PS = Performance status
dl = douleur osseuse
Fos-TV = fracture osseuse ou tassement vertébral
tmt = Traitement
BPNO = bronchopneumopathie
IRA = insuffisance rénale aiguë

CM = syndrome de compression médullaire
RP = rhynopharyngite
Strepto = Streptocoque
Staph = Staphylocoque
GE = Gastroentérite
CR = Compression radriculaire

* (ECBC + prélèvement de gorge : strepto non hemolytique + hémophilus para-influentae)
** (streptocoque retrouvé à la fibroscopie bronchique)

BILANS CLINIQUES POST-C18

	PS (grade)	dl (grade)	Tumeur	Complications		Autres
				infections	Fos-TV	
BEA FEL	1 1	0 0				Hyperviscosité
2	Grade 0 : 0 1 : 2 2 : 0 3 : 0 4 : 0	Grade 0 : 2 1 : 0 2 : 0 3 : 0 4 : 0	0 patient	Grade 0 : 2 1 : 0 2 : 0 3 : 0 4 : 0 ----- 0 infection		0 COMPLICATIONS = - hyperviscosité 1 cas

PS = Performance status
 dl = douleur osseuse
 Fos-TV = fracture osseuse ou tassement vertébral
 tmt = Traitement
 BPNO = bronchopneumopathie
 IRA = insuffisance rénale aigüe

CM = syndrome de compression médullaire
 RP = rhynopharyngite
 Strepto = Streptocoque
 Staph = Staphylocoque
 GE = Gastroentérite
 CR = Compression radriculaire

BILANS CLINIQUES POST-C21

	PS (grade)	dl (grade)	Tumeur	Complications		Autres	
				infections	Fos-TV		
				Grade			
BEA FEL	2 1	0 2		Bronchite	2		
2	Grade 0 : 0 1 : 1 2 : 1 3 : 0 4 : 0	Grade 0 : 1 1 : 0 2 : 1 3 : 0 4 : 0	0 patient	1 patient concerné (1 épisode par patient) Grade 0 : 1 1 : 0 2 : 1 3 : 0 4 : 0 ----- 1 infection		0	COMPLICATIONS = 0

PS = Performance status
 dl = douleur osseuse
 Fos-TV = fracture osseuse ou tassement vertébral
 tmt = Traitement
 BPNO = bronchopneumopathie
 IRA = insuffisance rénale aigüe

CM = syndrome de compression médullaire
 RP = rhynopharyngite
 Strepto = Streptocoque
 Staph = Staphylocoque
 GE = Gastroentérite
 CR = Compression radiculaire

BILANS CLINIQUES POST-C24

	PS (grade)	dl (grade)	Tumeur	Complications		Autres
				infections	Fos-TV	
FEL	1	0		Bronchite x2	2 et 2	Sciatalgie
1	Grade 0 : 0 1 : 1 2 : 0 3 : 0 4 : 0	Grade 0 : 1 1 : 0 2 : 0 3 : 0 4 : 0	0 patient	1 patient concerné Grade 0 : 0 1 : 0 2 : 2 3 : 0 4 : 0 ----- 2 infections		0 COMPLICATIONS = Neurologiques - 1 cas de CR

PS = Performance status
 dl = douleur osseuse
 Fos-TV = fracture osseuse ou tassement vertébral
 tmt = Traitement
 BPNO = bronchopneumopathie
 IRA = insuffisance rénale aigüe

CM = syndrome de compression médullaire
 RP = rhynopharyngite
 Strepto = Streptocoque
 Staph = Staphylocoque
 GE = Gastroentérite
 CR = Compression radriculaire

BILANS RADIOLOGIQUES PREMIERS

	Normal	Ostéoporose	Lacune		Plasmocytome (Unique ou Multiple)	Fos-TV	Signes radiologiques pathologiques associés
			Unique (ou Microgéodes)	Multiplés			
AGE		X		X		X	
BEA		X					
BOU		X		X	X (maxillaire inférieur droit)	X	arthrose cervicale
BRE		X		X		X	arthrose étagée + scoliose (goutte genou droit et orteil J gauche ancienne)
CEA		X					arthrose D.L + hyperostose engainante bursite hanche gauche avec calcification périarticulaire
CHA		X					
COL		X		X		X	
DOU		X	X			X	
FEL		X		X		X	
FOU		X		X		X	
LAU		X	X			X	arthrose lombaire et discopathie dégénérative et hernies discales . périarthrite S.H. bilatérale Chondrocalcinose (genou + cheville gauche)
MAN		X					
MES		X		X		X	arthrose C D L
MIC		X	X				
MIG		X		X	X (sixième côte droite)	X	arthrose C D L avec ostéophytose coxarthrose bilatérale
PEI		X			X (L4)	X	
POI		X					
POU		X		X		X	
ROU		X		X		X	
SAL		X					
SIM		X		X		X	arthrose C D L protrusions discales
VAL		X		X		X	arthrose C D L avec hyperostose engainante coxarthrose bilatérale
22 patients	0	22	3	12	3	15	
			15				

↑ ————— Dans 14 cas, les mêmes ————— ↑

BILANS RADIOLOGIQUES POST-C3

	Normal	Ostéoporose	Lacune		Plasmocytome (Unique ou Multiple)	Fos-TV
			Unique (ou Microgéodes)	Multiples		
AGE		X		X		X
BEA		X				
BOU		X		X	X (id)	X
BRE		X		X		X
CEA		X				
CHA		X				
COL		X		X		X
DOU		X	X			X
FEL		X		X (ag)		X
FOU		X		X (ag)		X
LAU		X	X			X (ag)
MAN		X				
MES		X		X (ag)		X
MIC		X	X			
MIG		X		X	X (id)	X
PEI		X			X (id)	X
POI		X				
POU		X		X		X (ag)
ROU		X		X		X
SAL		X				
SIM		X		X		X (ag)
VAL		X		X		X
22 patients	0	22	3	12 (3 ag)	3	15 (3 ag)
			15 (avec 3 ag)			

ag : aggravation des lésions préexistantes au bilan précédent :
 augmentation de la taille ou du nombre des lacunes (déjà multiples)
 ou multiplication des lésions de Fos-TV

id : Cf Bilan premier

BILANS RADIOLOGIQUES POST-C6

	Normal	Ostéoporose	Lacune		Plasmocytome (Unique ou Multiple)	Fos-TV
			Unique (ou Microgéodes)	Multiples		
BEA		X				
CEA		X				
CHA		X				
COL		X		X		X
DOU		X	X			X
FEL		X		X (ag à C3)		X
FOU		X		X (ag à C3 et C6)		X
MES		X		X (ag à C3)		X
MIC		X	X			
PEI		X			X (id)	X
POI		X				
POU		X		X		X (ag à C3)
ROU		X		X		X
SAL		X				
SIM		X		X (ag à C3)		X (ag à C3 et C6)
VAL		X		X		X
16 patients	0	16	2	10 (4 ag)	1	11 (2 ag)
			12 (avec 4 ag)			

BILANS RADIOLOGIQUES POST-C9

	Normal	Ostéoporose	Lacune		Plasmocytome (Unique ou Multiple)	Fos-TV
			Unique (ou Microgéodes)	Multiples		
BEA		X	X			
CEA		X				
COL		X		X		X
FEL		X		X (ag à C3)		X
FOU		X		X (ag à C3 et C6)		X (ag)
MES		X		X (ag à C3)		X
MIC		X	X			
POI		X		X		X (ag)
POU		X		X		X (ag à C3)
SAL		X				
10 patients	0	10	2	6 (3 ag)	0	6 (3ag)
			8 (avec 3 ag)			

BILANS RADIOLOGIQUES POST-C12

	Normal	Ostéoporose	Lacune		Plasmocytome (Unique ou Multiple)	Fos-TV
			Unique (ou Microgéodes)	Multiples		
BEA		X	X			
CEA		X				
COL		X		X		X
FEL		X		X (ag à C3)		X
MIC		X	X			
SAL		X				
6 patients	0	6	2	2 (1 ag)	0	2
			4 (avec 1 ag)			

BILANS RADIOLOGIQUES POST-C15

	Normal	Ostéoporose	Lacune		Plasmocytome (Unique ou Multiple)	Fos-TV
			Unique (ou Microgéodes)	Multiplés		
BEA		X	X			
CEA		X				
FEL		X		X (ag à C3)		X
MIC		X	X			
4 patients	0	4	2 3 (avec 1 ag)	1 (1 ag)	0	1

BILANS RADIOLOGIQUES POST-C18

	Normal	Ostéoporose	Lacune		Plasmocytome (Unique ou Multiple)	Fos-TV
			Unique (ou Microgéodes)	Multiplés		
BEA		X	X			
FEL		X		X (ag à C3)		X
2 patients	0	2	1 2 (avec 1 ag)	1 (1 ag)	0	1

BILANS RADIOLOGIQUES POST-C21

	Normal	Ostéoporose	Lacune		Plasmocytome (Unique ou Multiple)	Fos-TV
			Unique (ou Microgéodes)	Multiples		
BEA		X	X			
FEL		X		X (ag à C3)		X
2 patients	0	2	1 2 (avec 1 ag)	1 (1 ag)	0	1

BILANS RADIOLOGIQUES POST-C24

	Normal	Ostéoporose	Lacune		Plasmocytome (Unique ou Multiple)	Fos-TV
			Unique (ou Microgéodes)	Multiples		
FEL		X		X (ag à C3)		X
1 patient	0	1	0 1 (avec 1 ag)	1 (1 ag)	0	1

BILANS IMMUNOCHIMIQUES PREMIERS

	Type de Myélome	V.S. 1èreH-2èmeH	Protides Totaux	Dosage Pondéral				Protéinurie dés 24 H
				Ig G	Ig A	Ig M	Ig D	
AGE	BJ H	24-38	67	< 2.1	<0.32	<0.3		21.45
BEA	Ig G λ	100-110	93	49	<0.3	<0.3		0.01
BOU	Ig G H	95-100	68	16.8	<0.3	<0.3		0.012
BRE	Ig G H	100-110	91	41.3	<0.32	0.44		0.045
CEA	Ig G λ	42-85	104	53.6	<0.32	<0.3		0.128
CHA	Ig D λ	56-76	69	3.35	<0.31	<0.25	1600	13.82
COL	BJ λ	11-12	62	3.24	<0.3	<0.25		7.2
DOU	Ig G H	78-86	76	40.8	<0.32	0.26		0.26
FEL	Ig G λ	65-82	87	48.4	<0.29	<0.27		0.04
FOU	Ig G H	90-94	68	23.7	1.14	1.34		0.08
LAU	Ig A λ	84-98	69	5.97	17.8	<0.27		0.01
MAN	Ig G H	64-120	107	62.5	<0.32	<0.3		1.15
MES	Ig G H	130-140	91	34.7	0.92	0.72		0.057
MIC	Ig G λ	98-104	87	43.6	0.48	0.51		0.198
MIG	Ig G H	80-102	76	21.1	0.62	0.96		2.21
PEI	Ig G H	66-76	95	39.5	0.49	0.41		0.02
POI	BJ λ	70-100	66	5.28	0.32	<0.3		7.78
POU	Ig G H	70-90	87	41.5	<0.27	<0.23		0.35
ROU	Ig G H	68-120	79	44	0.74	0.32		1
SAL	Ig G H	78-86	93	43.9	<0.32	<0.3		1.553
SIM	Ig A H	38-48	64	< 2.1	3.15	<0.27		0.182
VAL	Ig G H	24-50	90	39.7	<0.32	<0.3		0.02
22 patients	Groupe I = (16 Ig G)	N pour 0 patient 78-97	N pour 5 87	N pour 1 (Ig A + Ig M : N pour 1-E pour 9) 40.3 0.47 0.45				N pour 8 0.45
	Groupe II = (3 BJ)	N pour 1 patient 35-50	N pour 3 65	N pour 0 (Ig G + Ig A + Ig M: N pour 0-E pour 1) 3.54 <0.3 <0.3				N pour 0 12.14
				IIIa (2 Ig A) N pour 0 (Ig G + Ig M : N pour 0-E pour 1) 3.99 10.5 <0.3				
	Groupe III = (2 Ig A + 1 Ig D)	N pour 0 patient 59-74	N pour 3 67.3	IIIb (1 Ig D) N pour 0 (Ig G + Ig M : N pour 0-E pour 0) 3.35 <0.3 <0.3 1600				N pour 1 4.67

Np=Non précisé

N=Normal

E=effondré

(< 0,32 pour Ig A et IG M et < 2,1 pour Ig G)

BILANS IMMUNOCHIMIQUES POST-C3

	Type de Myélome	V.S. 1èreH-2èmeH	Protides Totaux	Dosage Pondéral				Protéinurie dés 24 H
				Ig G	Ig A	Ig M	Ig D	
AGE	BJ K	20-44	61	2.1	<0.32	<0.26		12.26
BEA	Ig G L	84-96	120	52.6	<0.3	<0.3		0.07
BOU	Ig G K	90-105	79	18	<0.3	<0.3		0.008
BRE	Ig G K	120-135	88	40.6	<0.32	0.5		0.09
CEA	Ig G L	44-82	95	45.7	<0.31	<0.25		0.048
CHA	Ig D L	38-56	55	6.28	0.46	0.68	<10	0.04
COL	BJ L	52-60	67	4.62	<0.3	<0.25		3.4
DOU	Ig G K	74-90	88	50.8	<0.31	0.27		0.36
FEL	Ig G L	62-86	87	50.3	<0.29	<0.27		0.24
FOU	Ig G K	74-100	68	22.7	1.47	1.59		<0.07
LAU	Ig A L	36-62	64	5.75	16	<0.25		0.08
MAN	Ig G K	60-96	88	48.5	<0.32	<0.29		2.52
MES	Ig G K	94-Np	83	28.1	0.93	0.49		0.09
MIC	Ig G L	86-92	102	45.4	0.9	0.51	Np	
MIG	Ig G K	58-72	78	22.7	0.54	0.4		5.415
PEI	Ig G K	70-90	88	29.8	0.79	0.39		0.01
POI	BJ L	50-80	65	3.88	0.42	<0.3		0.67
POU	Ig G K	76-98	79	31.2	<0.29	<0.28		0.81
ROU	Ig G K	24-46	75	24.5	1.39	0.36		0.5
SAL	Ig G K	48-84	91	41.9	<0.32	<0.29		2.639
SIM	Ig A K	10-26	56	5.6	1.34	<0.27		0.54
VAL	Ig G K	30-47	90	43.3	<0.32	<0.3		0.07
22 patients	Groupe I = (16 Ig G)	N pour 0 patient 68-88	N pour 6 87	N pour 1 (Ig A + Ig M : N pour 1-E pour 9) 37.3 0.57 0.42				N pour 6 0.86
	Groupe II = (3 BJ)	N pour 1 patient 41-61	N pour 3 64	N pour 0 (Ig G + Ig A + Ig M: N pour 0-E pour 1) 3.53 0.35 <0.3				N pour 0 5.44
				IIIa (2 Ig A) N pour 0 (Ig G + Ig M : N pour 0-E pour 0) 5.67 8.67 <0.3				
	Groupe III = (2 Ig A + 1 Ig D)	N pour 1 patient 28-48	N pour 1 bas pour 2 58	IIIb (1 Ig D) N pour 1 (Ig G + Ig M : N pour 0-E pour 0) 6.28 0.46 0.68 <10				N pour 2 0.22

BILANS IMMUNOCHIMIQUES POST-C6

	Type de Myélome	V.S. 1èreH-2èmeH	Protides Totaux	Dosage Pondéral				Protéinurie dés 24 H
				Ig G	Ig A	Ig M	Ig D	
BEA	Ig G λ	100-115	104	46.7	<0.3	<0.3		0.03
CEA	Ig G λ	40-62	89	52.2	<0.32	<0.26		0.198
CHA	Ig D λ	12-28	63	7.39	0.58	0.63	<10	Np
COL	BJ λ	24-52	66	5.2	0.39	<0.26		3.6
DOU	Ig G κ	78-94	88	43.6	<0.32	0.55		0.44
FEL	Ig G λ	85-96	92	39.2	0.3	<0.27		0.02
FOU	Ig G κ	100-112	69	18.7	1.78	1.38		0.07
MES	Ig G κ	80-90	76	22	1.02	0.48		0.12
MIC	Ig G λ	76-80	94	48	1.11	1.25		0.083
PEI	Ig G κ	94-105	87	27.8	0.8	0.72		0.01
POI	BJ λ	58-94	69	10.5	1.06	0.74		1.12
POU	Ig G κ	80-110	71	28.9	<0.29	<0.28		0.2
ROU	Ig G κ	16-34	66	20.7	1.81	0.45		0.05
SAL	Ig G κ	64-94	92	42.9	<0.32	<0.3		1.5
SIM	Ig A κ	52-80	53	2.3	1.47	0.27		0.03
VAL	Ig G κ	54-84	107	56.8	<0.32	<0.3		Np
16 patients	Groupe I = (12 Ig G)	N pour 1 patient 72-90	N pour 4 86	N pour 0 (Ig A + Ig M : N pour 2-E pour 6) 37.3 0.72 0.54				N pour 5 0.25
	Groupe II = (2 BJ)	N pour 0 patient 41-73	N pour 2 67.5	N pour 1 (Ig G + Ig A + Ig M: N pour 1-E pour 0) 7.85 0.72 0.5				N pour 0 2.36
	Groupe III = (1 Ig A + 1 Ig D)	N pour 1 patient 32-54	N pour 1 bas pour 1 58	IIIa (1 Ig A) N pour 1 (Ig G + Ig M : N pour 0-E pour 0) 2.3 1.47 <0.3 IIIb (1 Ig D) N pour 1 (Ig G + Ig M : N pour 0-E pour 0) 7.39 0.58 0.63 <10				N pour 1 0.03

BILANS IMMUNOCHIMIQUES POST-C9

	Type de Myélome	V.S. 1èreH-2èmeH	Protides Totaux	Dosage Pondéral				Protéinurie dés 24 H
				Ig G	Ig A	Ig M	Ig D	
BEA	Ig G λ	50-81	99	50.2	<0.3	<0.3	0.02	
CEA	Ig G λ	Np-Np	90	44.6	<0.32	<0.27	0.14	
COL	BJ λ	22-44	71	5.8	0.38	<0.25	1.12	
FEL	Ig G λ	82-88	91	41.6	0.34	<0.3	0.24	
FOU	Ig G μ	50-86	73	19.2	1.93	1.13	<0.07	
MES	Ig G μ	120-140	81	22.6	1.4	0.33	0.07	
MIC	Ig G λ	82-86	84	35.3	1.24	1.35	0.51	
POI	BJ λ	102-130	75	8.39	0.7	<0.3	3.72	
POU	Ig G μ	26-Np	76	26.7	<0.29	<0.295	0.2	
SAL	Ig G μ	28-58	88	40	<0.32	<0.3	Np	
10 patients	<u>Groupe I =</u> (8 Ig G)	N pour 0 patient 63-90	N pour 3 85	N pour 0 (Ig A + Ig M : N pour 2-E pour 4) 35 0.77 0.53			N pour 3 0.18	
	<u>Groupe II =</u> (2 BJ)	N pour 0 patient 62-87	N pour 2 73	N pour 0 (Ig G + Ig A + Ig M: N pour 0-E pour 0) 7.09 0.54 <0.3			N pour 0 2.42	

BILANS IMMUNOCHIMIQUES POST-C12

	Type de Myélome	V.S. 1èreH-2èmeH	Protides Totaux	Dosage Pondéral				Protéinurie dés 24 H
				Ig G	Ig A	Ig M	Ig D	
BEA	Ig G <i>L</i>	88-96	98	46.6	0.39	<0.25	0.09	
CEA	Ig G <i>L</i>	32-58	82	37.6	0.38	<0.27	0.03	
COL	BJ <i>L</i>	36-52	65	5.75	0.38	<0.3	1.31	
FEL	Ig G <i>L</i>	76-88	89	41.6	0.37	<0.27	0.46	
MIC	Ig G <i>L</i>	80-93	80	30.3	1.05	1	0.2	
SAL	Ig G <i>IL</i>	60-80	100	41.6	<0.32	<0.3	1.063	
6 patients	<u>Groupe I =</u> (5 Ig G)	N pour 0 patient 67-83	N pour 2 90	N pour 0 (Ig A + Ig M : N pour 1-E pour 1) 39.5 0.5 0.42			N pour 1 0.37	
	<u>Groupe II =</u> (1 BJ)	N pour 0 patient 36-52	N pour 1 65	N pour 0 (Ig G + Ig A + Ig M: N pour 0-E pour 0) 5.75 0.38 <0.3			N pour 0 1.31	

BILANS IMMUNOCHIMIQUES POST-C15

	Type de Myélome	V.S. 1èreH-2èmeH	Protides Totaux	Dosage Pondéral				Protéinurie dés 24 H
				Ig G	Ig A	Ig M	Ig D	
BEA	Ig G <i>λ</i>	80-92	86	32.7	0.92	<0.25	0.15	
CEA	Ig G <i>λ</i>	24-42	83	32.5	<0.32	<0.27	Np	
FEL	Ig G <i>λ</i>	80-90	89	36.9	0.38	<0.25	0.07	
MIC	Ig G <i>λ</i>	90-110	61	21.3	1.5	0.88	0.045	
4 patients	 Groupe I = (4 Ig G)	 N pour 0 patient 68-83	 N pour 2 80	 N pour 0 (Ig A + Ig M : N pour 1-E pour 1) 30.8 0.78 0.41 			 N pour 2 0.09	

BILANS IMMUNOCHIMIQUES POST-C18

	Type de Myélome	V.S. 1èreH-2èmeH	Protides Totaux	Dosage Pondéral				Protéinurie dés 24 H
				Ig G	Ig A	Ig M	Ig D	
BEA	Ig G λ	68-74	77	27.1	0.76	0.25		0.15
FEL	Ig G λ	84-96	88	44.7	0.35	<0.25		0.08
2 patients	Groupe I = (2 Ig G)	N pour 0 patient 76-85	N pour 1 81	N pour 0 (Ig A + Ig M : N pour 0-E pour 0) 35.9 0.55 0.25 				N pour 1 0.11

BILANS IMMUNOCHIMIQUES POST-C21

	Type de Myélome	V.S. 1èreH-2èmeH	Protides Totaux	Dosage Pondéral				Protéinurie dés 24 H
				Ig G	Ig A	Ig M	Ig D	
BEA	Ig G λ	129-135	126	106	<0.32	<0.30	0.25	
FEL	Ig G λ	70-90	94	39.9	0.48	<0.25	0.19	
2 patients	Groupe I = (2 Ig G)	N pour 0 patient 99-112	N pour 0 110	N pour 0 (Ig A + Ig M : N pour 0-E pour 1) 72.9 0.4 0.27			N pour 0 0.22	

BILANS IMMUNOCHIMIQUES POST-C24

	Type de Myélome	V.S. 1èreH-2èmeH	Protides Totaux	Dosage Pondéral				Protéinurie dés 24 H
				Ig G	Ig A	Ig M	Ig D	
FEL	Ig G <i>λ</i>	78-100	89	46.7	<0.32	<0.3		0.19
1 patient :	Groupe I = (1 Ig G)	N pour 0 patient 78-100	N pour 0 89	N pour 0 (Ig A + Ig M : N pour 0-E pour 1) 46.7 <0.32 <0.3				N pour 0 0.19

BILANS CYTOLOGIQUES PREMIERS

	NFs - pl				Plasmocytes circulants	Hyper- éosinophilie	Ponction de moëlle		Informations complémentaires (anomalies qualitatives à la ponction - Résultats BOM)
	Hb	GB x1000	Neutro	pl x1000			Richesse	plasmocytose quantitative	
AGE	12	3.4	19.8	445				(%) 89	Ponction: certains plasmocytes dystrophiques et multinuclées
BEA	10.9	3.6	2266	266			O++	21.5	
BOU	10.3	2.7	972	242			O	39	
BRE	10	2.8	1809	217			Nn	62	
CEA	10.5	4.2	2142	181			O	34	
CHA	8.1	3.6	1700	330			Nn	39.5	
COL	11	6.2	5214	301			O	18.5	
DOU	11.6	2.2	836	167			O	18.5	BOM : 7 loyettes (1.8 cm) infiltration plasmocytaire pas de myélofibrose
FEL	12.5	5.2	3058	254			O++	18	
FOU	10.8	6.6	4026	303			O	13.5	
LAU	12	3.5	1995	310			O++	0.5	
MAN	10.2	3.6	2232	280			O	55.5	
MES	8	3.9	3120	371			O	14	
MIC	9.9	7.5	4657	285			O	18	
MIG	11.5	10.3	6798	268			O	8	BOM : 11 loyettes (1.5 cm) infiltration plasmocytaire modérée souvent en îlots, avec cellules de morphologie normale pas de myélofibrose, ni d'amylose
PEI	13.6	77.9	5293	293			O	1	BOM : réalisé sur plasmocytome L4 : prélèvement correct pas d'infiltration plasmocytaire pas d'activité médullopoïétique myélofibrose importante pas d'amylose
POI	9.8	4.7	3398	222			Nn	25	
POU	11.7	7.3	4599	146			O	70.5	
ROU	9.9	3.7	2923	301			O++	0	
SAL	12.3	4.7	2265	246			O	5	
SIM	10.9	5.1	2907	250			O	25	Ponction : plasmocyte anormaux d'aspect sarcomateux "Sarcome plasmoblastique"
VAL	11.5	6	2880	214			Nn	38	
22	10.9 degré 1 N pour 10	4.9 degré 0 N pour 12	3048 degré 0 N pour 6	268 degré 0 N pour 22	0	0		28	N (< 15%) pour 7/22

O=Oui Nn=Non N=Normal
(mais aucun myélogramme dilué sinon précisé)

BILANS CYTOLOGIQUES POST-C3

	NFs - pl				Plasmocytes circulants	Hyper- éosinophilie	Ponction de moëlle		Informations complémentaires (anomalies qualitatives à la ponction - Résultats BOM)
	Hb	GB x1000	Neutro	pl x1000			Richesse	plasmocytose quantitative	
AGE	9,5	2,1	1386	237			Nn (envahie	(%) 80	BOM : 3 logettes (0,4 cm) infiltration plasmocytaire majeure densification de la trame réticulinaire pas d'amylose
BEA	10,4	2,8	1562	203			O	50,5	
BOU	11,3	2,1	987	169			Nn : dilué sang pur		
BRE	8,8	2,8	2436	140			O	29	
CEA	10,4	2,8	1092	131			O	30	
CHA	10	5,9	4832	188			Np		
COL	10,5	5,8	4686	236			O+	6	
DOU	12	2,5	1675	140			O	18,5	
FEL	11,6	2,8	1812	230			Np		
FOU	10,3	4,7	2773	242			O	2	
LAU	11	3,3	2590	259			Np		
MAN	8,5	1,5	931	73			Nn	55	
MES	9,8	2,3	1150	273			Np		
MIC	12,5	5,1	3672	243			O	64	
MIG	11,9	8,4	6157	251			O	2	
PEI	10,9	5,8	4437	379			O	1	
POI	9,6	6,1	5429	212			O	16,5	
POU	10,6	6,5	4888	245			O+	65	
ROU	11,3	4,9	2989	267			O+	4	
SAL	11,4	2,5	1322	220			O	20,5	
SIM	10,8	6,4	4230	255			Np		
VAL	11,9	4	1240	204			Nn	23	
22	10,7 degré 1 N pour 9	4,1 degré 0 N pour 11	2831 degré 0 N pour 12	218 degré 0 N pour 21	0	0		29	N (< 15%) pour 5/16

O=Oui Nn=Non N=Normal
(mais aucun myélogramme dilué sinon précisé)

BILANS CYTOLOGIQUES POST-C6

	NFs - pl				Plasmocytes circulants	Hyper- éosinophilie	Ponction de moëlle		Informations complémentaires (anomalies qualitatives à la ponction - Résultats BOM)	
	Hb	GB x1000	Neutro	pl x1000			Richesse	plasmocytose quantitative		
BEA	11	4,1	2985	167				(%)	Ponction : Nombreux plasmocytes multinu- cléés Ponction : Plasmocytes dystrophiques	
CEA	11,2	2,7	1458	114			O++	21		
CHA	12,4	5,8	3654	259			Nn (diluée)			
COL	10,4	5,1	3514	281			Np			
DOU	11,6	2,8	1697	130			O	9		
FEL	12,5	3,3	2251	229			O	7,5		
FOU	10,3	4,8	2544	213			O++	13,5		
MES	11,3	2,7	1512	197			O	13		
MIC	11,4	4,8	3523	244			Np			
PEI	10,1	6,4	4800	373			Np			
POI	9,9	5,2	4420	193			O++	0		
POU	11,7	4,8	4032	170			Np			
ROU	10,5	4,3	2838	198			Np			
SAL	11	2,8	1520	278			O	5,5		
SIM	11,1	7,6	6901	299			O	7		
VAL	11	2,9	1189	165			Np			
16	11,1 degré 1 N pour 11	4,4 degré 0 N pour 10	3052 degré 0 N pour 11	219 degré 0 N pour 16	0	0		10		N (< 15%) pour 7/8

O=Oui Nn=Non N=Normal

BILANS CYTOLOGIQUES POST-C9

	NFs - pl				Plasmocytes circulants	Hyper- éosinophilie	Ponction de moëlle		Informations complémentaires (anomalies qualitatives à la ponction - Résultats BOM)
	Hb	GB x1000	Neutro	pl x1000			Richesse	plasmocytose quantitative	
BEA	10,3	2,3	1400	149			Np	(%)	
CEA	11,7	3,5	2240	104			O	17	
COL	11,1	4,9	3548	272			O++	3	
FEL	12,5	4,1	2571	220			O	7	
FOU	10,7	8,1	6318	226			Np		
MES	9,9	1,2	720	110			O	6,5	
MIC	11,8	3,8	2645	202			O	11	
POI	9,9	6,3	5229	74			O	42	
POU	11,7	3,5	2695	182			O++	19,5	
SAL	10,5	2,5	5964	261			O	6	
10	11 degré O N pour 5	4 degré 0 N pour 4	3333 degré 0 N pour 8	180 degré 0 N pour 9	0	0		14	N (< 15%) pour 5/8

O=Oui Nn=Non N=Normal

BILANS CYTOLOGIQUES POST-C12

	NFs - pl				Plasmocytes circulants	Hyper- éosinophilie	Ponction de moëlle		Informations complémentaires (anomalies qualitatives à la ponction - Résultats BOM)
	Hb	GB x1000	Neutro	pl x1000			Richesse	plasmocytose quantitative	
BEA	11,7	3,9	2445	142			O++	(%) 20,5	
CEA	11,1	2,9	1044	100			O	11,1	
COL	11,6	4,4	3432	260			O	1,5	
FEL	10,7	4,4	3546	158			O	12,5	
MIC	11,8	4,6	3445	164			O	7	
SAL	11	2,6	1664	234			O	10,5	
6	11,3 degré 0 N pour 5	3,8 degré 1 N pour 3	2596 degré 0 N pour 4	176 degré 0 N pour 6	0	0		10,5 N (< 15%) pour 5	

BILANS CYTOLOGIQUES POST-C15

	NFs - pl				Plasmocytes circulants	Hyper- éosinophilie	Ponction de moëlle		Informations complémentaires (anomalies qualitatives à la ponction - Résultats BOM)
	Hb	GB x1000	Neutro	pl x1000			Richesse	plasmocytose quantitative	
BEA	12,2	3,7	2553	121			Np		
CEA	9,2	2,1	546	70			O	22	
FEL	11,3	2,9	1746	191			Nn	10	
MIC	10,4	3,8	2470	184			O	4,5	
4	10,8 degré 1 N pour 2	3,1 degré 1 N pour 0	1829 degré 1 N pour 2	141,5 degré 0 N pour 3	0	0		12 N (< 15%) pour 2/3	

137

BILANS CYTOLOGIQUES POST-C18

	Nfs - pl				Plasmocytes circulants	Hyper- éosinophilie	Ponction de moëlle		Informations complémentaires (anomalies qualitatives à la ponction - Résultats BOM)
	Hb	GB x1000	Neutro	pl x1000			Richesse	plasmocytose quantitative	
BEA FEL	13 11,7	5,2 3,1	3307 2288	136 155			O++ Np	5	
2	12,3 degré 0 N pour 2	4,1 degré 0 N pour 1	2797 degré 0 N pour 2	145 degré 0 N pour 2	0	0	N (< 15%) pour 1/1		5

BILANS CYTOLOGIQUES POST-C21

	NFs - pl				Plasmocytes circulants	Hyper- éosinophilie	Ponction de moëlle		Informations complémentaires (anomalies qualitatives à la ponction - Résultats BOM)
	Hb	GB x1000	Neutro	pl x1000			Richesse	plasmocytose quantitative	
BEA	8,9	3,8	3040	71			O	59	Ponction : Nombreux plasmocytes à 2 ou 4 noyaux
FEL	10,8	4,2	3835	132			O	25,5	
2	9,8 degré 1 N pour 0	4 degré 0 N pour 1	3437 degré 0 N pour 2	101 degré 0 N pour 1	0	0		42	N (< 15%) pour 0

BILANS CYTOLOGIQUES POST-C24

	NFs - pl				Plasmocytes circulants	Hyper- éosinophilie	Ponction de moëlle		Informations complémentaires (anomalies qualitatives à la ponction - Résultats BOM)
	Hb	GB x1000	Neutro	pl x1000			Richesse	plasmocytose quantitative	
FEL	9,4	4,9	3538	114			O++	9,5	
1	9,4 degré 2 N pour 0	4,9 degré 0 N pour 1	3538 degré 0 N pour 1	114 degré 0 N pour 1	0	0		9,5	N (< 15%) pour 1

BILANS METABOLIQUES ET EVOLUTIFS PREMIERS

	Urée	Créatinine	Calcium	Ac.Urique	β2 M	CRP	LDH
AGE	3.3	87	2.61	269	3.9	<5	567
BEA	3.2	110	2.14	423	6.56		655
BOU	7.1	103	2.22	397	3.4		733
BRE	5.3	146	2.28	300	3	29.8	607
CEA	5.3	92	2.23	307	4.3	<5	465
CHA	13	370	2.96	721	11		922
COL	6.7	183	2.49	429	4.7		471
DOU	3.7	100	2.23	373	3.4	<5	483
FEL	4.6	100	2.21	364			
FOU	4.8	78	2.45	251	2.1	<5	460
LAU	7.5	71	2.14	290	2.2		554
MAN	5.9	102	2.33	397	13		980
MES	5.1	84	2.39	353	3.4	17.7	593
MIC	4.3	101	2.21	351	2.1		435
MIG	7.8	167	2.39	368	5.6		668
PEI	4.4	87	2.47	294	3		689
POI	18.3	347	2.53	444	7.5		571
POU	5	94	2.58	454	2.5		
ROU	5.9	111	2.26	282			669
SAL	4.6	121	2.36	526	4.2		
SIM	9.2	190	3.19	735	9.2	88.6	2597
VAL	3.4	115	2.21	463			488
22 patients	6.3 degré 0 N pour 16	134.5 degré 0 N pour 15	2.4 N pour 20	400 N pour 9	5 N pour 4/19	22.3 N pour 4/7	716 N pour 16/19

BILANS METABOLIQUES ET EVOLUTIFS POST-C3

	Urée	Créatinine	Calcium	Ac.Urique	β2 M	CRP	LDH
AGE	3.3	84	2.26	248	3.7	<5	558
BEA	4.5	104	2.1	460	5.9		706
BOU	3.3	101	2.19	268	3.5		715
BRE	6.7	115	2.06	344	3.1	20	568
CEA	4.6	89	2.14	320	4.7	<5	514
CHA	6.2	133	2.03	384			503
COL	5	159	2.29	403	4.9		466
DOU	6.6	100	2.39		3.1	13.5	466
FEL	2.9	116	2.35	384			
FOU	5.3	89	2.38	275			719
LAU	7.9	47	2.22	282			499
MAN	6.7	343	2.03	475	13		490
MES	3.7	85	2.12	347	3	8	600
MIC	3.8	95	2.13	324	1.7		466
MIG	6.5	143	2.3	285	4.4	5.5	515
PEI	3.7	82	2.29	285	2.7		572
POI	21.6	279	2.57	421	6.5		529
POU	3.8	71	2.13	451			
ROU	4.8	82	2.17	287	2.6		
SAL	7.2	119	2.28	520			465
SIM	5.9	75	2.23	206	3.1	18.3	964
VAL	5.3	113	2.13				553
22 patients	5.9 degré 0 N pour 19	119 degré 0 N pour 15	2.22 N pour 22	348 N pour 8/20	4.5 N pour 2/14	11.6 N pour 2/6	578 N pour 18/18

BILANS METABOLIQUES ET EVOLUTIFS POST-C6

	Urée	Créatinine	Calcium	Ac.Urique	β2 M	CRP	LDH
BEA	4.6	121	2.21	427	5.7		912
CEA	3.9	90	2.23	298	3.3	<5	507
CHA	7.1	138	2.22	357	5.2		551
COL	5	151	2.39	319	5.2		563
DOU	5	106	2.34	253	2.7	<5	417
FEL	3.4	72	2.21	341			482
FOU	6	75	2.26	333	2.2	<5	587
MES	4.8	83	2.18	299	1.9	6.2	557
MIC	3.4	91	2.18		1.8		433
PEI	5	74	1.97	279	2.9		880
POI	23.9	296	2.49	411	7		565
POU	2.9	64	2.1	416			430
ROU	6.6	102	2.12				
SAL	7	141	2.21				
SIM	5.8	108	2.09	145	5.4	52.2	
VAL	4.9	130	2.19	424			440
16 patients	6.2 degré 0 N pour 14	115 degré 0 N pour 10	2.21 N pour 16	331 N pour 4/13	3.9 N pour 4/11	14.7 N pour 3/5	583 N pour 9/11

BILANS METABOLIQUES ET EVOLUTIFS POST-C9

	Urée	Créatinine	Calcium	Ac.Urique	β2 M	CRP	LDH
BEA	5	95	2.07	392			890
CEA	3.5	89	2.18	268		<5	454
COL	6.6	141	2.17	356			
FEL	4.1	88	2.2	383	2.1		476
FOU	8.2	90	2.18		2.3	<5	568
MES	4.7	87	2.2	270	2.3	35.5	622
MIC	3.7	94	2.27	331	2	13	497
POI	23.8	407	3.02	517	18	39	1226
POU	4.2	72	2.39	453	2.63		428
SAL	6.7	139	2.22				541
10 patients	7 degré 0 N pour 8	130 degré 0 N pour 7	2.29 N pour 9	371 N pour 4/8	5.45 N pour 4/5	15 N pour 2/3	709 N pour 4/6

BILANS METABOLIQUES ET EVOLUTIFS POST-C12

	Urée	Créatinine	Calcium	Ac.Urique	β 2 M	CRP	LDH
BEA	5.6	99	2.12	358			970
CEA	6	103	2.16		3.4	<5	597
COL	6.1	132	2.32	376			
FEL	3.6	83	2.36	378			497
MIC	3.4	77	2.04	299	1.4	8.4	480
SAL	6.3	159	2.34	537	3.6	5.7	486
6 patients	5.2 degré 0 N pour 6	109 degré 0 N pour 4	2.22 N pour 6	390 N pour 2/5	2.8 N pour 1/3	<5 N pour 1	682 N pour 2/3

BILANS METABOLIQUES ET EVOLUTIFS POST-C15

	Urée	Créatinine	Calcium	Ac.Urique	β 2 M	CRP	LDH
BEA	4.9	90	2.24	419	3.3		964
CEA	6.4	112	2.06		2.7	<5	604
FEL	4	75	2.35	346			499
MIC	3.2	74	1.69		1.6		460
4 patients	4.4 degré 0 N pour 4	88 degré 0 N pour 4	2.08 N pour 4	382 N pour 1/2	2.53 N pour 2/3	<5 N pour 1	676 N pour 2/3

BILANS METABOLIQUES ET EVOLUTIFS POST-C18

	Urée	Créatinine	Calcium	Ac.Urique	β 2 M	CRP	LDH
BEA	5.3	86	2.13	464			877
FEL	4.1	67	2.29	338			832
2 patients	4.7 degré 0 N pour 2	76 degré 0 N pour 2	2.21 N pour 2	401 N pour 1			877 N pour 0

BILANS METABOLIQUES ET EVOLUTIFS POST-C21

	Urée	Créatinine	Calcium	Ac.Urique	β2 M	CRP	LDH
BEA	3.9	123	2.01	495	11		1293
FEL	4.3	108	2.24	331	3		661
2 patients	4.1 degré 0 N pour 2	115.5 degré 0 N pour 1	2.12 N pour 2	413 N pour 1	11 N pour 0		1293 N pour 0

BILANS METABOLIQUES ET EVOLUTIFS POST-C24

	Urée	Créatinine	Calcium	Ac.Urique	β2 M	CRP	LDH
FEL	3.7	87	2.21	352	2.4		728
1 patient	3.7 degré 0 N pour 1	87 degré 0 N pour 1	2.21 N pour 1	352 N pour 1	2.4 N pour 1		728 N pour 1

b) Résultats et commentaires

Les tableaux synoptiques permettent de comparer les bilans globaux (pour l'ensemble des patients de la série):

- cliniques
 - radiologiques
 - immuno^{chim}iques
 - cytologiques
 - métaboliques et évolutifs ,
- successivement toutes les 3 cures, par rapport aux bilans du même type, réalisés en début de protocole et corrigés en fonction du nombre de patients et des données non précisées.

cf page 150 à 158

EVOLUTION CLINIQUE sous protocole Ehd Mensuel

		PS					dl					Tumeur
		0	1	2	3	4	0	1	2	3	4	
Bilan premier corrigé par rapport à Post-C3		2	14	5	1	0	6	0	13	2	1	1 plasmocytome osseux
Bilan Post-C3 (22 patients)	PS=Ag dl=Ag	1	13	8	0	0	4	3	9	5	1	1 plasmocytome osseux
Bilan premier corrigé par rapport à Post-C6		1	12	2	1	0	5	0	9	1	1	0
Bilan Post-C6 (16 patients)	PS=Am dl=Am	1	12	3	0	0	5	5	3	3	0	0
Bilan premier corrigé par rapport à Post-C9		0	9	1	0	0	3	0	6	1	0	0
Bilan Post-C9 (10 patients)	PS=Ag dl=Id	0	8	2	0	0	4	1	2	2	1	0
Bilan premier corrigé par rapport à Post-C12		0	6	0	0	0	2	0	4	0	0	0
Bilan Post-C12 (6 patients)	PS=Id dl=Am	0	6	0	0	0	5	1	0	0	0	0
Bilan premier corrigé par rapport à Post-C15		0	4	0	0	0	1	0	3	0	0	0
Bilan Post-C15 (4 patients)	PS=Ag dl=Am	0	3	1	0	0	3	1	0	0	0	0
Bilan premier corrigé par rapport à Post-C18		0	2	0	0	0	0	0	2	0	0	0
Bilan Post-C18 (2 patients)	PS=Id dl=Am	0	2	0	0	0	2	0	0	0	0	0
Bilan premier corrigé par rapport à Post-C21		0	2	0	0	0	0	0	2	0	0	0
Bilan Post-C21 (2 patients)	PS=Ag dl=Am	0	1	1	0	0	1	0	1	0	0	0
Bilan premier corrigé par rapport à Post-C24		0	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0
Bilan Post-C24 (1 patients)	PS=Id dl=Am	0	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0

Am = amélioration

Ag = aggravation

Id = stable globalement

EVOLUTION CLINIQUE sous protocole Ehd Mensuel (suite)

		COMPLICATIONS										
		Infections					Fos	Neurologiques			HEMMO-	AUTRES
		0	1	2	3	4	-TV	CM	CR	Npériph	RAGIQUES	
Bilan premier corrigé par rapport à Post-C3		12	3	10	1	0	0	1	1	2	1 : grade 2	0
Bilan Post-C3 (22 patients)	Ag	13	5	9	2	1	1	1	1	2	2 : grade 2 et 2	1 IRA
Bilan premier corrigé par rapport à Post-C6		7	3	9	1	0	0	1	1	1	0	0
Bilan Post-C6 (16 patients)	Ag	7	3	11	1	0	0	1	1	1	1 : grade 2	3 hyperviscosité
Bilan premier corrigé par rapport à Post-C9		5	1	5	1	0	0	0	0	1	0	0
Bilan Post-C9 (10 patients)	Am	6	2	3	0	0	1	0	0	0	0	1 hyperviscosité
Bilan premier corrigé par rapport à Post-C12		3	0	3	1	0	0	0	0	1	0	0
Bilan Post-C12 (6 patients)	Am	3	2	1	0	0	0	0	0	0	0	0
Bilan premier corrigé par rapport à Post-C15		2	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0
Bilan Post-C15 (4 patients)	Ag	1	0	5	2	0	0	0	0	0	0	0
Bilan premier corrigé par rapport à Post-C18		1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
Bilan Post-C18 (2 patients)	Am	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 hyperviscosité
Bilan premier corrigé par rapport à Post-C21		1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
Bilan Post-C21 (2 patients)	Am	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
Bilan premier corrigé par rapport à Post-C24		1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Bilan Post-C24 (1 patients)	Ag	0	0	2	0	0	0	0	1	0	0	0

CM=Compression médullaire

CR=compression radiculaire

Npériph. = Neuropathie périphérique

EVOLUTION RADIOLOGIQUE sous protocole Ehd Mensuel

	Normal	Ostéoporose		LACUNES		Plasmocytome Unique ou multiple	Fos -TV
		Seule		Unique (ou microgéode)	Multiples		
Bilan premier corrigé par rapport à Post-C3	0	22	6	3	12	3	15
Bilan Post-C3 (22 patients)	0	22	6	15	12 (3 ag)	3	15 (avec 3 ag)
				15 (avec 3 ag)			
Bilan premier corrigé par rapport à Post-C6	0	16	5	2	8	1	10
Bilan Post-C6 (16 patients)	0	16	3	10	10 (4 ag)	1	11 (avec 2 ag)
				12 (avec 4 ag)			
Bilan premier corrigé par rapport à Post-C9	0	10	4	1	5	0	5
Bilan Post-C9 (10 patients)	0	10	2	6	6 (3 ag)	0	6 (avec 3 ag)
				8 (avec 3 ag)			
Bilan premier corrigé par rapport à Post-C12	0	6	3	1	2	0	2
Bilan Post-C12 (6 patients)	0	6	2	3	2 (1 ag)	0	2
				4 (avec 1 ag)			
Bilan premier corrigé par rapport à Post-C15	0	4	2	1	1	0	1
Bilan Post-C15 (4 patients)	0	4	1	2	1 (1 ag)	0	1
				3 (avec 1 ag)			
Bilan premier corrigé par rapport à Post-C18	0	2	1	0	1	0	1
Bilan Post-C18 (2 patients)	0	2	0	1	1 (1 ag)	0	1
				2 (avec 1 ag)			
Bilan premier corrigé par rapport à Post-C21	0	2	1	0	1	0	1
Bilan Post-C21 (2 patients)	0	2	0	1	1 (1 ag)	0	1
				2 (avec 1 ag)			
Bilan premier corrigé par rapport à Post-C24	0	1	0	0	1	0	1
Bilan Post-C24 (1 patients)	0	1	0	0	1 (1 ag)	0	1
				1 (avec 1 ag)			

EVOLUTION IMMUNOCHIMIQUE sous protocole Ehd Mensuel
Pour le groupe I (Ig G)

		VS		PT		DOSAGE PONDERAL						Protéinurie des 24 H	
		N	My	N	My	Ig G		Ig A My	Ig M My	Ig A+ N	Ig M E	N	My
						N	My						
Bilan premier corrigé par rapport à Post-C3		0	78-97	5	87	1	40.3	0.47	0.45	1	9	8/15	0.46
Bilan Post-C3 (16 patients)	Am / Ag	0	68-88	6	87	0	37.3	0.57	0.42	1	9	6/15	0.86
Bilan premier corrigé par rapport à Post-C6		0	76-94	3	87.5	0	41.9	0.49	0.44	1	7	5/11	0.34
Bilan Post-C6 (12 patients)	<u>Am / Am</u>	1	72-90	4	86	0	37.3	0.72	0.54	2	6	5/11	0.25
Bilan premier corrigé par rapport à Post-C9		0/7	90-103	1	89	0	42.3	0.5	0.5	1	5	4/7	0.12
Bilan Post-C9 (8 patients)	<u>Am / Ag</u>	0/7	63-90	3	85	0	35	0.77	0.53	2	4	3/7	0.18
Bilan premier corrigé par rapport à Post-C12		0	77-93	0	93	0	47.7	0.34	0.34	0	4	2	0.39
Bilan Post-C12 (5 patients)	Am / Am	0	67-83	2	90	0	39.5	0.5	0.42	1	1	1	0.37
Bilan premier corrigé par rapport à Post-C15		0	76-95	0	93	0	48.6	0.35	0.34	0	3	2/3	0.08
Bilan Post-C15 (4 patients)	Am / Id	0	68-83	2	80	0	30.8	0.78	0.41	1	1	2/3	0.09
Bilan premier corrigé par rapport à Post-C18		0	82-96	0	90	0	48.7	0.29	0.28	0	2	2	0.02
Bilan Post-C18 (2 patients)	Am / Ag	0	76-85	1	82	0	35.9	0.55	0.25	0	0	1	0.11
Bilan premier corrigé par rapport à Post-C21		0	76-85	1	82	0	35.9	0.55	0.25	0	0	1	0.11
Bilan Post-C21 (2 patients)		0	99-112	0	110	0	72.9	0.4	0.27	0	1	0	0.22
Bilan premier corrigé par rapport à Post-C24		0	65-82	0	87	0	48.4	<0.29	<0.27	0	1	1	0.04
Bilan Post-C24 (1 patients)		0	78-100	0	89	0	46.7	<0.32	<0.30	0	1	0	0.19

évaluation
dos. pondéral / protéinurie

EVOLUTION IMMUNOCHIMIQUE sous protocole Ehd Mensuel
Pour le groupe II (BJ)

		VS		PT		DOSAGE PONDERAL					Protéinurie des 24 H	
		N	My	N	My	Ig G	Ig A	Ig M	IgG+IgA+IgM		N	My
						My	My	My	N	E		
Bilan premier corrigé par rapport à Post-C3		1	35-50	3	65	3.54	<0.3	<0.3	0	1	0	12.14
Bilan Post-C3 (3 patients)	Am	0	41-61	3	64	3.53	0.35	<0.3	0	1	0	5.44
Bilan premier corrigé par rapport à Post-C6		1	40-56	2	64	4.26	<0.3	<0.3	0	0	0	7.49
Bilan Post-C6 (2 patients)	<u>Am</u>	0	41-73	2	67.5	7.85	0.72	0.5	1	0	0	2.36
Bilan premier corrigé par rapport à Post-C9		1	40-56	2	64	4.26	0.31	0.28	0	0	0	7.49
Bilan Post-C9 (2 patients)	<u>Am</u>	0	62-87	2	73	7.09	0.54	<0.3	0	0	0	2.42
Bilan premier corrigé par rapport à Post-C12		1	11-12	1	62	3.24	<0.3	<0.3	0	0	0	7.2
Bilan Post-C12 (1 patient)	Am	0	36-52	1	65	5.75	0.38	<0.3	0	0	0	1.31

EVOLUTION IMMUNOCHIMIQUE sous protocole Ehd Mensuel
Pour le groupe III (Ig A+Ig D)

		VS		PT		DOSAGE PONDERAL						Protéinurie des 24 H	
		N	My	N	My	Ig G My	Ig A My	Ig M My	Ig D My			N	My
										N	E		
Bilan premier corrigé par rapport à Post-C3		0	59-74	3	67.3	IIIa (2lg A) 3.99	10.5 N=0	<0.3		0	1	1	4.67
						IIIb (1lg D) 3.35	<0.3	<0.3	1600 N=0	0	0	0	
Bilan Post-C3 (2 Ig A + 1 Ig D)	Am	1	28-48	N=1 bas=2	58	IIIa (2lg A) 5.67	8.67 N=0	<0.3		0	0	2	0.22
						IIIb (1lg D) 6.28	0.46	0.68	<10 N=1	0	0	0	
Bilan premier corrigé par rapport à Post-C6		0	47-62	2	66.5	IIIa (1lg A) <2.1	3.15 N=1	<0.3		0	1	0/1	0.18
						IIIb (1lg D) 3.35	<0.3	<0.3	1600 N=0	0	0	0	
Bilan Post-C6 (1 Ig A + 1 Ig D)	Am	1	32-54	N=1 bas=1	58	IIIa (1lg A) 2.3	1.47 N=1	<0.3		0	0	1/1	0.03
						IIIb (1lg D) 7.39	0.58	0.63	<10 N=1	0	0	0	

EVOLUTION CYTOLOGIQUE sous protocole Ehd Mensuel

		Nfs - pl											Plas m circ.	Hype éos-	Ponction Moelle		
		Hb			GB x1000			Neuro			pl x1000				N(< 15%)	My	
		N	O/	My	N	O/	My	N	O/	My	N	O/					My
Bilan premier corrigé par rapport à Post-C3		10	1	10.9	12	0	4.9	16	0	3048	22	0	268			5/16	30
Bilan Post-C3 (22 patients)		9	1	10.7	11	0	4.1	12	0	2831	21	0	218			5/16	29
Bilan premier corrigé par rapport à Post-C8		9	1	10.8	11	0	5.1	14	0	3206	16	0	258			3/8	15
Bilan Post-C8 (16 patients)	Am	11	0	11.1	10	0	4.4	11	0	3052	16	0	219			7/8	10
Bilan premier corrigé par rapport à Post-C9		4	1	10.7	8	0	5.4	10	0	3476	10	0	257			2/8	25.5
Bilan Post-C9 (10 patients)	Am	5	0	11	4	0	4	8	0	3333	9	0	180			5/8	14
Bilan premier corrigé par rapport à Post-C12		3	0	11.2	5	0	5.2	6	0	3270	6	0	255				1 19
Bilan Post-C12 (8 patients)	Am	5	0	11.3	3	1	3.8	4	0	2596	6	0	176			5	10.5
Bilan premier corrigé par rapport à Post-C15		1	1	10.9	3	0	5.1	4	0	3036	4	0	246			0/3	23
Bilan Post-C15 (4 patients)		2	1	10.8	0	1	3.1	2	1	1829	3	0	14,5			2/3	12
Bilan premier corrigé par rapport à Post-C18		1	0	11.7	1	0	4.4	2	0	2672	2	0	260			0/1	21.5
Bilan Post-C18 (2 patients)		2	0	12.3	1	0	4.1	2	0	2797	2	0	145			1/1	5
Bilan premier corrigé par rapport à Post-C21		1	0	11.7	1	0	4.4	2	0	2672	2	0	260			0	20
Bilan Post-C21 (2 patients)		0	1	9.8	1	0	4	2	0	3437	1	0	101			0	42
Bilan premier corrigé par rapport à Post-C24		1	0	12.5	1	0	5.2	1	0	3058	1	0	254			0	18
Bilan Post-C24 (1 patients)		0	2	9.4	1	0	4.9	1	0	3538	1	0	114			1	9.5

EVOLUTION METABOLIQUE sous protocole Ehd Mensuel

		Urée			Créatinine			Calcium		Ac.urique	
		N	O/	My	N	O/	My	N	My	N	My
Bilan premier corrigé par rapport à Post-C3		16	0	6.3	15	0	134.5	20	2.4	9/20	398
Bilan Post-C3 (22 patients)		19	0	5.9	15	0	119	22	2.22	8/20	348
Bilan premier corrigé par rapport à Post-C6		13	0	6.3	11	0	143	14	2.43	4/13	432
Bilan Post-C6 (16 patients)	Am	14	0	6.2	10	0	115	16	2.21	4/13	331
Bilan premier corrigé par rapport à Post-C9		9	0	6.2	7	0	131	10	2.36	3/8	391
Bilan Post-C9 (10 patients)	Am	8	0	7	7	0	130	9	2.29	4/8	371
Bilan premier corrigé par rapport à Post-C12		6	0	4.8	4	0	118	6	2.27	1/5	419
Bilan Post-C12 (6 patients)	Am	6	0	5.2	4	0	109	6	2.22	2/5	390
Bilan premier corrigé par rapport à Post-C15		4	0	4.3	4	0	101	4	2.2	0/2	393
Bilan Post-C15 (4 patients)	Am	4	0	4.4	4	0	88	4	2.08	1/2	382
Bilan premier corrigé par rapport à Post-C18		2	0	3.9	2	0	105	2	2.17	0	393
Bilan Post-C18 (2 patients)		2	0	4.7	2	0	76	2	2.21	1	401
Bilan premier corrigé par rapport à Post-C21		2	0	3.9	2	0	105	2	2.17	0	393
Bilan Post-C21 (2 patients)		2	0	4.1	1	0	115.5	2	2.12	1	413
Bilan premier corrigé par rapport à Post-C24		1	0	4.6	1	0	100	1	2.21	0	364
Bilan Post-C24 (1 patients)		1	0	3.7	1	0	87	1	2.21	1	352

EVOLUTION DES PARAMETRES PRONOSTIQUES sous protocole Ehd Mens

		B2 M		CRP		LDH	
		N	My	N	My	N	My
Bilan premier corrigé par rapport à Post-C3		1/14	5.2	3/6	25.2	15/18	719
Bilan Post-C3 (22 patients)	Am	2/14	4.5	2/6	11.6	18/18	578
Bilan premier corrigé par rapport à Post-C6		2/11	5.2	3/5	24.3	10/11	567
Bilan Post-C6 (16 patients)	Am	4/11	3.9	3/5	14.7	9/11	583
Bilan premier corrigé par rapport à Post-C9		3/5	3.5	2/3	9.2	6/6	530
Bilan Post-C9 (10 patients)	Ag	4/5	5.45	2/3	15	4/6	709
Bilan premier corrigé par rapport à Post-C12		1/3	3.5	1/1	< 5	3/3	518
Bilan Post-C12 (6 patients)		1/3	2.8	1/1	< 5	2/3	682
Bilan premier corrigé par rapport à Post-C15		1/3	4.32	1/1	< 5	3/3	518
Bilan Post-C15 (4 patients)		2/3	2.53	1/1	< 5	2/3	676
Bilan premier corrigé par rapport à Post-C18						1/1	655
Bilan Post-C18 (2 patients)						0/1	877
Bilan premier corrigé par rapport à Post-C21		0/1	6.56			1/1	655
Bilan Post-C21 (2 patients)		0/1	11			0/1	1293
Bilan premier corrigé par rapport à Post-C24							
Bilan Post-C24 (1 patients)							

Ces tableaux synoptiques montrent, bien plus qu'une stabilisation, une nette amélioration des paramètres d'évaluation en particulier : toujours observée, toutes les trois cures, sur le plan immunochimique (dosage pondéral des Ig surtout mais aussi VS, PT et protéinurie des 24 h).

L'efficacité du protocole thérapeutique par E_{HD} mensuel pour l'ensemble des patients myélomateux de la série, semble optimale au bout de 6 cures : outre l'amélioration performante à ce stade, des paramètres immunochimiques, un bénéfice net est obtenu sur le plan de l'état algique et du PS : (Performance status), donc du confort du patient.

C'est au bout de 6 cures aussi que le bilan métabolique (urée, créatinine, acide urique, calcium) est strictement normal et que le bilan évolutif est le meilleur.

Les résultats sont particulièrement significatifs en ce qui concerne les protéinuries élevées et à ce titre, les MM à chaînes légères, à Ig D et à Ig A. de la série.

La protéinurie mise à part, pour le groupe des MM type Ig G, les résultats sur le plan immunochimique sont encore plus intéressants au bout de 9 cures. Et 9 cures d'E_{HD} mensuel semblent utiles par ailleurs pour obtenir un progrès net en ce qui concerne la diminution de la plasmocytose médullaire d'une part, et la fréquence et la gravité des complications (infectieuses et autres) d'autre part.

De façon plus détaillée :

* Sur le plan clinique :

—> Les douleurs osseuses.

Les données concernant les douleurs osseuses ont été évaluées au plus juste, en tenant compte des pathologies rhumatismales présentes chez 9 des patients de la série, (identifiées radiologiquement : cf tableau p 113), telles qu'arthrose, ostéophytose engainante, spondylolsthésis lombosacrée ou discopathie dégénérative, capables de mimer ou d'accentuer les douleurs osseuses véritablement myélomateuses.

Sur le plan des résultats : les douleurs osseuses ont commencé à diminuer, et de façon importante en fréquence et en intensité, entre C₃ et C₆ et cette amélioration s'est poursuivie jusqu'à C₂₄.

—> Performance Status :

Les variations de grade PS sont bien moindres que celles observées pour les douleurs osseuses.

Les capacités fonctionnelles des patients de la série, sont évalués en tant qu'identiques ou légèrement diminués au fur et à mesure que le temps s'écoule.

Ce n'est qu'au moment du bilan post-C₆, que le PS global est meilleur, que celui observé au moment antérieur où le traitement a débuté et qui sert de référence d'évaluation.

Comme toutes les autres chimiothérapies proposées dans le MM, le protocole E_{HD} mensuel reste un traitement palliatif, dont l'objectif, est de ralentir l'évolution naturelle de l'hémopathie.

Par ailleurs, il est difficile d'évaluer équitablement le PS, du fait du modèle rétrospectif de l'étude, et, sur 3 fois 4 jours de contact avec le patient, dans un cadre hospitalier.

De plus, les capacités fonctionnelles du patient peuvent être diminuées :

- du simple fait de son âge.
- d'une pathologie intercurrente : crise d'arthrose sévère, ou sciatique par hernie discale (authentifiée pour LAU et SIM), invalidantes.
- d'un accident inopiné : chute dans un escalier (LAU), accident de la route pour (MES).

- ou encore du fait d'une asthénie post-chimiothérapie (CEA).
- ou suite à une complication infectieuse sévère, qui peut être liée, au moins en partie elle aussi, à la iatrogénéité thérapeutique : septicémie à staphylocoque épidermidis pour MAN (bilan post- C₃) et MES (bilan post- C₆), pleuropneumopathie droite sévère pour SIM lors d'une cytopénie profonde quelques jours après sa première cure.

—> Cependant, la morbidité infectieuse, de manière globale, sous protocole E_{HD} mensuel, a diminué de façon franche, en incidence et en sévérité, à partir du bilan post-C₉ ;

Et ceci : — malgré la toxicité hématopoïétique de la chimiothérapie, ou la survenue d'épisodes infectieux liés à son mode d'administration (septicémie à staphylocoque épidermidis pour MES et MAN, mais aussi, infection du pourtour du cathèr veineux pour BEA notée sur le bilan post-C₆).

et — bien que 3 patients de la série, présentaient des antécédents personnels favorisant les infections bronchopulmonaires ou ORL :

- + silicose pour FEL, ancien tailleur de pierre et éleveur de pigeons qui a notamment présenté une pneumopathie très sévère entre C₁₂ et C₁₅.
- + BPCO post tabagique pour MIC
- + polypose laryngée pour CEA, opérée longtemps avant le début du protocole mais récidivante et pour laquelle le médecin ORL avait prescrit à titre systématique, du BECOTIDE (R) aérosol, pour éviter l'inflammation chronique des muqueuses et une susceptibilité majorée aux infections- , et qui n'a jamais été pris par le patient.

On note par ailleurs que les infections urinaires, pourtant décrites comme fréquentes au cours du MM, sont rares dans cette étude, alors que les ECBU (examens cyto bactériologiques urinaires) sont très régulièrement réalisés : un seul cas (MIC) a présenté une cystite infectieuse, pour les 22 patients de la série et sur toute la durée du protocole étudié.

—> Deux accidents fracturaires sont survenus, pour ces 22 patients, durant le protocole, mais :

- la fracture humérale droite de FOU, notée au bilan post C₉ était en réalité secondaire à l'évolution d'une lacune osseuse qui s'était manifestée par une douleur importante du bras avant C₃, et qui avait été étiquetée radiologiquement à cette date.
- les tassements vertébraux D3, D4, particulièrement algiques de FOU sont survenus à C₂ à la suite d'une crise convulsive traumatique, due vraisemblablement à la toxicité iatrogène du Dexaméthasone prescrit à la posologie de 120 mg/j à J₂ C₂ chez ce patient très anxieux redoutant les nausées et vomissements.

—> Egalement : bien avant le bilan post-C₉:

- MAN (MM Ig G K) a présenté une insuffisance rénale aiguë entre C₁ et C₃, à la suite d'une déshydratation importante par diarrhée et exposition solaire simultanées.
- trois épisodes hémorragiques sont décrits mais ils se sont manifestés au plus tard avant le bilan post-C₆ et il s'agissait dans les 3 cas d'épistaxis (BRE, FEL et MES), et donc de complications hémorragiques modérées.

Une étiologie thrombopénique n'a été mise en évidence que pour un épisode (MES).

D'autre part, n'ont pas été comptabilisés (car non imputables au MM), dans le bilan clinique premier :

- + un épistaxis lié à une poussée hypertensive.

+ et un purpura chez un patient sous AVK (PEI) :

→ à la suite d'une phlébite grave avec caillot flottant, ayant nécessité la pose d'une ombrelle et qui en partie, avait contre-indiqué la poursuite du traitement antérieur par VAD.

→ la fréquence des syndromes d'hyperviscosité (PEI, SAL et VAL) est importante, au vue des tableaux d'évaluation clinique, alors que la série ne comporte pas de patient atteint de MM de type Ig M.

En effet, elle est très certainement surestimée :

toute plainte céphalalgique (ainsi qu'une migraine accompagnée avec névralgie du V et larmoiement) et tout symptôme à type de fourmillements des extrémités ou à type de troubles circulatoires, pouvant évoquer un syndrome de *Raynaud*, a été comptabilisé comme une manifestation d'hyperviscosité.

Pour aucun de ces patients en réalité, elle n'a été documentée par viscosimétrie.

→ En ce qui concerne les complications neurologiques, le bilan global semble très satisfaisant.

Sous protocole E_{HD} mensuel, les paraparésies liées à une compression médullaire chez ROU diminuaient progressivement.

La sciatgie de SIM, notée au bilan premier a disparu avant le bilan post-C₃, alors que celle présentée par FEL aux alentours de C₃ s'est amendée après C₆. Dans les deux cas, de plus, l'étiologie est incertaine ou intriquée:

Le bilan radiologique montrait pour ces 2 patients, à la fois des lésions lacunaires multiples et des géodes sur les vertèbres lombaires, à la fois une affection pouvant être, responsable ou du moins impliquée, dans la symptomatologie :

une hernie discale pour SIM, une spondylolsthésis pour FEL.

En ce qui concerne le recueil des données, la sciatgie présentée par LAU aux alentours de C₃ n'a pas été comptabilisée comme compression radiculaire et complication neurologique imputable au MM :

En effet, la radiologie signifiait un bombement discal L3-L4 et une hernie discale postéro latérale L4-L5, et ne mettait en évidence aucune lésion géodique vertébrale.

Une infiltration de X_YLOCAINE (R), efficace sur le plan antalgique a plaidé également pour l'étiologie uniquement mécanique de cette compression radiculaire.

MIC exprimait une symptomatologie de névrite crurale gauche depuis le début du protocole qui a cédé avant C₉.

La biopsie nerveuse montrait chez ce patient une atteinte myélinique diffuse prédominante et une atteinte axonale.

Il se peut, que cette neuropathie ait été seulement le fait de la toxicité iatrogène de la Vincristine, administrée antérieurement sur 4 cures de VAD.

Mais rien ne permet de savoir si la maladie myélomateuse, en poussée évolutive, et résistante à la chimiothérapie de type VAD, n'était pas également en cause dans cette neuropathie périphérique, le long des premières cures d'E_{HD} mensuel.

Au total, aucune complication neurologique n'est notée à partir du bilan post C₉, et en dehors de la sciatgie de FEL, d'étiologie discutable et incertaine, aucune manifestation neurologique n'est apparue durant le traitement par E_{HD} mensuel.

→ On note également:

- L'absence de survenue de plasmocytome osseux ou extraosseux
 - l'absence d'apparition de symptomatologie d'hypercalcémie et aussi d'amylose.
- Pour l'ensemble de ces patients et durant toute la durée du protocole.

AGE pourtant, avait présenté un syndrome d'hypercalcémie, précédemment, alors qu'elle était traitée par protocole VAD.

* **Sur le plan radiologique :**

Le tableau synoptique montre une aggravation progressive des lésions radiologiques, durant l'étude.

Pour les patients myélomateux de la série, la prescription de Disphosphonates a seulement été sporadique et symptomatique, jamais systématique comme elle le serait aujourd'hui.

Par ailleurs, ces patients présentaient des lésions radiologiques évoluées au départ du protocole avec :

- pour aucun, un bilan radiologique normal.
- pour tous, de l'ostéoporose.
- pour les 2/3 (14 patients sur 22), lacunes multiples et fracture osseuse ou tassement vertébral.
- pour 3 d'entre eux, un plasmocytome osseux.

* **Sur le plan immunochimique :**

Pour le groupe I ou les MM de type Ig G : on observe une amélioration constante de la VS, du taux des protides totaux et du dosage pondéral des Ig avec diminution du taux d'Ig G et élévation des taux d'Ig A et d'Ig M, dès le bilan post-C3 et franchement marquée au bout de 9 cures

(avec une diminution de 17 % du taux d'Ig G pour l'ensemble des patients.)

Les bilans post-C₂₁ et post-C₂₄ ne présentent qu'un nombre minime de patients : 2 pour le premier, 1 seul pour le second.

BEA entre C₁₈ et C₂₁ puis FEL entre C₂₁ et C₂₄ présentent à ce stade de traitement, un échappement thérapeutique expliquant les valeurs peu satisfaisantes retrouvées sur le tableau synoptique.

Une amélioration nette de la protéinurie pour les MM Ig G, s'observe entre C₃ et C₆; ensuite elle est seulement stabilisée.

Pour les MM à chaînes légères (groupe II), l'amélioration des valeurs du dosage pondéral s'observe également dès C₃ et jusqu'à la fin de l'étude. Elle est prépondérante aussi lors du bilan post-C₆.

Les résultats pour les MM B-J, à la différence des MM type Ig G, en ce qui concerne la protéinurie, sont particulièrement intéressants et tout le long de l'étude.

Alors qu'elle était très élevée : à 12 g 14 (en moyenne), au début du protocole, elle est en moyenne à 2 g 39 au bilan post-C₆ et post-C₉.

La VS reste modérément augmentée.

Le taux des protides totaux persiste sur des valeurs normales.

Le groupe III comporte 2 MM Ig A et un MM Ig D, dont la protéinurie initiale était importante.

De même, l'amélioration des valeurs du dosage pondéral des Ig est significative dès le début du traitement et jusqu'à sa fin, plus marquée au bilan post C₆ :

La normalisation du taux d'Ig D de CHA s'observe dès le bilan post-C₃ mais la réascension des autres Ig est flagrante lors du bilan post-C₆.

Le taux de l'Ig A pour les MM du même nom, s'améliore au bout de 3 cures et se normalise après 6 cures.

Comme pour les MM B - J, les résultats sur la protéinurie sont très bons.

La VS diminue, le taux de protides totaux reste normal, durant le traitement.

* Sur le plan cytologique :

La plasmocytose médullaire est en amélioration constante dès le début du protocole et jusqu'à sa fin :

de façon particulièrement évidente à C₉ : diminuée de 25,5 à 14% en moyenne, pour 8 patients; elle est normale pour 5 patients au bilan post-C₉ contre 2 au bilan premier.

La NFs - pl montre constamment des valeurs très stables, à la fois pour les taux d'hémoglobine, de globules blancs, de neutrophiles et de plaquettes. L'hémoglobininémie oscille entre 11 g/dl; au minimum à 10,8 g/dl (degré 1) après 15 cures.

De même, les taux des GB et des neutrophiles se maintiennent tout le long du traitement avec une valeur moyenne minimale située à 1829 neutrophiles (degré 1) /mm³ au bilan post-C₁₅.

Aucune thrombopénie même minime n'est observée (en valeur moyenne).

Ces résultats plaident en faveur de l'efficacité thérapeutique d'une part avec ralentissement de l'évolution du MM et, d'une faible toxicité hématopoiétique du protocole par E_{HD} mensuel d'autre part.

Par ailleurs, aucune des numérations réalisées n'a mise en évidence de plasmocytes circulants ou une hyperéosinophilie.

- Les quelques biopsies ostéomédullaires pratiquées ont montré au début de protocole l'existence d'une myélofibrose importante, pour PEI,
- une infiltration plasmocytaire (à 25 %), de type sarcomateuse pour SIM.
- un véritable envahissement plasmocytaire (plasmocytose à 89, puis 80 %) pour AGE, avec densification de la trame réticulinique à l'examen du fragment de moelle osseuse.

* Sur le plan métabolique :

Dès le début du traitement, les valeurs d'urée et de créatinine sanguines restent subnormales, avec normalisation au sens strict de la créatinine au bout de 6 cures.

Le taux d'acide urique s'améliore de même constamment; normalisé au bout de 3 cures, la correction de son taux est encore plus franche au bilan post-C₆.

La calcémie reste normale tout au long de l'étude.

* Sur le plan évolutif :

En raison du nombre majeur de valeurs non précisées, il est difficile de juger fiablement de l'évolution des paramètres pronostiques pour l'ensemble des patients de la série, en cours de traitement par E_{HD} mensuel.

Le taux moyen de LDH calculé pour 18 patients sur 22 et 11 sur 16 aux bilans post-C₃ et post-C₆, peut être jugé relativement et avec équité : il est et reste normal jusqu'au bilan post-C₁₅.

Les valeurs de β_2 M et CRP, retrouvées sur un plus petit nombre de patients sont améliorées au bout de 3 et surtout, de 6 cures. Ensuite au contraire, elles s'aggravent.

6. Éléments d'évaluation à l'arrêt du protocole :

Voir les tableaux des deux pages suivantes :

	Cause d'arrêt du protocole d'Ehd Mensuel	n de -doses cures	Chimiothérapie proposée ultérieurement	Décès (avant le 01/06/93)
AGE	Insuffisance de résultats au bout : MM BJ - envahissement médullaire initial à 89% Administration d'ENDOXAN(R) antérieure importante sous ALEXANIAN	3 c - 50% d	VBAP-VMCP (sans Adriamycine) 6 mois puis PETRUCCI	NON
BEA	échappement thérapeutique entre C18 et C21	21 c - 50% d puis 100%	PETRUCCI	9 mois après le bilan C21
BOU	TOXICITE NON HEMATOLOGIQUE : anaphylaxie à J1 C4 résultats insuffisants au bout de =	3 c - 100% d	VBAP-VMCP	2 mois 1/2 après le bilan post-C3 (sur complication infectieuse)
BRE	TOXICITE HEMATOLOGIQUE : anémie + asthénie mal tolérées support transfusionnel important comme sous VAD syndrome dépressif.administration antérieure d'ENDOXAN(R) importante résultats : insuffisants au bout de =	3 c - 100% d	VBAP-VMCP	NON
CEA	EFFICACITE administration antérieure d'ENDOXAN(R) importante	15 c - 2/3 d	INTRONA(R)	NON
CHA	EFFICACITE MM Ig D	6 c - 100% d	Ehd bimestriel sur 6 mois (intercalé avec 1 alexanian renforcé) puis reprise Ehd Mensuel (4 c) sur poussée évolutive pseudométastatique puis ALKERAN (R) HD	17 mois 1/2 après le bilan post-C6
COL	EFFICACITE MM BJ	12 c - 100% d	Ehd trimestriel sur 18 mois (intercalé avec Alexanian renforcé) puis INTRONA(R)	NON
DOU	EFFICACITE	6 c - 100% d	poursuite Ehd Mensuel	NON
FEL	TOXICITE HEMATOLOGIQUE : infections bronchopulmonaires récurrentes leucopénies modérées - silicose échappement thérapeutique entre C21 et C24	24 c - 50% d à 100%	en cours de décision	NON
FOU	EFFICACITE protocole démarré sur 1 MM contrôlé par VAD administration antérieure d'ENDOXAN(R) importante	9 c - 2/3 d	VMCP seul	3 mois 1/2 après le bilan post-C9 hémorragie cérébro-méningée iatrogène (alkylant) sur leucémie aigüe myéloblastique
LAU	EFFICACITE MM Ig A, contrôlé sous VAD	3 c - 2/3 d	Ehd trimestriel pendant 10 mois puis Alexanian renforcé seul 10 mois, puis INTRONA 17 mois puis absence thérapeutique	NON
MAN	TOXICITE HEMATOLOGIQUE : cytopénies sévères post-C1 et C2 aplasie franche post-C3 avec septicémie support transfusionnel important MM Ig G sévère (plasmocytose initiale à 55%) Ehd mensuel efficace	3 c - 100 % d	VBAP-VMCP	9 mois après le bilan post-C3
MES	TOXICITE HEMATOLOGIQUE : anémies et leucopénies, avec support transfusionnel important et infections fréquentes dont 1 grave 1 épistaxis Ehd mensuel efficace	9 c - 85% d	VBAP-VMCP	NON
MIC	EFFICACITE	15 c - 100 % d	INTRONA(R)	6 mois après le bilan post-C15, sur reprise évolutive majeure
MIG	patient échappant à la surveillance biologie stable, état général satisfaisant selon son généraliste	3 c - 50% d	sans traitement	NON (15 mois plus tard)
PEI	TOXICITE NON HEMATOLOGIQUE : nausées vomissements modérés mal vécus par la patiente qui souhaite un allègement thérapeutique MM Ig G myéloblastose	6 c - 100% d	ALEXANIAN renforcé durant 3 an 1/ 2 puis INTRONA(R)	NON

	Cause d'arrêt du protocole d'Ehd Mensuel	n de -doses cures	Chimiothérapie proposée ultérieurement	Décès (avant le 01/06/93)
	Ehd mensuel efficace			
POI	échappement thérapeutique entre C6 et C9 MM BJ	9 c - 100% d	VBAP-VMCP	moins d'un mois après le bilan post-C9
POU	EFFICACITE	9 c - 2/3 d	Ehd trimestriel (intercalé avec Alexanian renforcé) pendant presque 3 ans puis INTRONA (R)	NON
ROU	EFFICACITE MM Ig G, contrôlé sous VAD	6 c - 100 % d	Ehd bimensuel (intercalé avec Alexanian renforcé) sur 6 mois, puis INTRONA(R) 5 mois puis reprise Ehd Mensuel sur rebond évolutif (7 cures) puis VMCP	17 mois après le bilan post-C6
SAL	INEFFICACITE	12 c - 100% d	VBAP-VMCP pendant 10 mois puis INTRONA(R)	NON
SIM	TOXICITE HEMATOLOGIQUE : infections bronchopulmonaires à répétition sur BPCO, dont 2 de grade 3, sur aplasie, 1 post C1 et 1 avec hospitalisation post-C7 MM Ig A type sarcome plasmoblastique Ehd mensuel efficace	6 c - 2/3 d à 100%	en cours de décision	NON
VAL	INEFFICACITE doses diminuées pour cytopénies (sans complications infectieuses majeures)	6 c.50% d	reprise VAD pendant 6 mois puis VBAP-VMCP puis VMCP-INTRONA(R)	NON
Lorsque aucune précision n'est donnée il s'agit d' 1 MM Ig G VAD résistant				8 décès /22 patients aucun durant le protocole d' Ehd mensuel

Les motifs d'arrêt du protocole E_{HD} mensuel, la connaissance des traitements proposés ultérieurement et de la survie des patients (jusqu'au 01.06.1993 : date de la fin des examens de dossiers) permettent d'apprécier l'efficacité du protocole E_{HD} mensuel en terme de réponse et en terme de survie.

a) Efficacité- en terme de réponse:

* L'efficacité thérapeutique, au sens strict c'est à dire, responsable de l'arrêt de la chimiothérapie par E_{HD} mensuel, devant une rémission suffisante pour proposer un allègement thérapeutique, s'observe dans 4 % des cas: (9 patients sur 22).

- Après 9 cures mensuelles en moyenne; (extrêmes 3 à 15) administrées à doses pleines pour 5 patients sur 9, à 2/3 de la dose théorique (600 mg/m²/j) pour 4 patients sur 9.

Ce groupe de 9 patients comprend : 5 MM Ig G, 1 MM Ig A (sur les 2 de la série), 1 MM B- J (sur les 3 de la série) et le MM Ig D (CHA), qui était particulièrement sévère à l'initialisation du protocole.

Ce groupe comporte pour 75 %, des MM VAD résistants (pour 6 patients sur 9) et les 3 MM contrôlés sous VAD (avec contre- indication de la poursuite du VAD pour dose cumulative d'Adriamycine, proche du seuil de la toxicité). *

L'efficacité en terme de réponse peut se quantifier de la façon suivante :

On observe entre le début et la fin du protocole par E_{HD} mensuel, au dosage pondéral des Ig :

- une diminution de 34 % du taux d'Ig G pour les 5 MM Ig G du groupe (27,33 mg/m² en fin de traitement contre 41,2 en début de celui-ci).

- une ascension de 77 % du taux d'Ig G pour le MM B-J.

- une normalisation du taux de l'Ig D pour le MM de CHA.

- une diminution de 10 % du taux de l'Ig A pour LAU. (mais 3 cures seulement à 2/3 d.)

La protéinurie diminue de 58 % pour les MM Ig G et de 82 % pour le MM B-J. Elle reste normale pour le MM Ig A entre le début et la fin du traitement. Elle n'est pas connue en fin de protocole pour le MM Ig D: mais au bilan précédent post-C₃, elle était de 0,04 g /24h contre 13,82 g/24h en début de traitement.

Pas d'anémie, ni d'hypercalcémie globale.

La plasmocytose médullaire pour l'ensemble des patients du groupe diminue de 65,5 %.

La VS diminue de 36 % pour la première heure, de 25 % pour la deuxième heure, pour les MM Ig G.

L'élévation initiale de la VS était moindre pour les 2 myélomes Ig A + Ig D.

Elle diminue franchement, en moyenne, pour les deux, à la fin de leur traitement de 66 % première heure et 48 % deuxième heure.

La créatinine diminue, pour l'ensemble des patients du groupe, de 27 % et s'est normalisée.

Le taux de bêta₂ M non précisé en fin de traitement pour le MM B-J (COL) et le MM Ig A (LAU) et un MM Ig G (ROU), est presque normalisé à la fin du protocole pour 6 des patients sur 9 = 2,85 en moyenne.

Il a diminué de 33 %; le calcul tient compte de la valeur de bêta₂ M initialement très élevé du MM Ig D (CHA) à 11; à 5,2 à la fin du protocole.

Le P₅ reste stable et identique à celui observé en début de protocole, globalement (8 patients en grade 1, un en grade 2 : LAU).

Sur le plan des douleurs osseuses : avant le traitement comme après, 3 patients sur 9 ne souffrent pas.

Pour les 6 autres, tous présentent des douleurs de grade 2 au départ du protocole.

A l'arrêt du protocole : 3 patients ont des douleurs osseuses de stade 1, un de stade 2, un de stade 3 et un de stade 4.

Mais LAU présente des douleurs accentuées (stade 2 → 3) avant la fin du protocole (3 c).

Cependant, elle a été victime dans l'intervalle d'une chute dans un escalier.

* 2 patients, sur les 4 qui ont reçu des doses importantes de cyclophosphamide (de 8 à 11 g/m²) au cours de traitements antérieurs, sont inclus dans ce groupe.

D'autre part, les douleurs osseuses aiguës (stade 4) observées au bilan post-C₉ de FOU, proviennent d'une lacune de l'humérus droit, connue depuis C₃ qui va aboutir à une fracture osseuse.

UNE SEULE REMISSION COMPLETE (CHA , LE MM IG D) EST OBSERVEE.

Par ailleurs, 5 de ces patients ont bénéficié ultérieurement d'un protocole E_{HD} bi ou trimestriel et 2 patients, d'un traitement d'entretien par Introna^(R) :

- Un poursuivait son protocole E_{HD} mensuel au 01.06.1993.

- Pour le dernier, du VMCP seul, a été proposé.

Cinq sur 9 de ces patients, ne sont pas décédés avant le 01.06.1993, soit en moyenne, deux ans et demi plus tard.

(Extrêmes de temps écoulés entre la fin de leur protocole E_{HD} mensuel et le 01.06.1993 = 1 mois et demi, à 53,5 mois soit, 4 ans et demi : COL, MM B-J).

4 sur 9, sont morts, ~~11 mois~~ après l'arrêt du protocole E_{HD} mensuel, en moyenne, à la suite d'une reprise évolutive de leur hémopathie pour 3 d'entre eux; FOU le quatrième, qui présentait un MM peu évolutif est décédé d'une hémorragie cérébroméningée :

3 mois et demi après l'arrêt de son traitement par E_{HD} mensuel. Lors sous VMCP, l'étiologie est vraisemblablement iatrogène.

Cependant, il manifestait alors et depuis peu, les signes d'une leucémie aiguë myéloblastique.

AUCUN DECES DURANT LE PROTOCOLE E_{HD} MENSUEL N'EST CONSTATE.

* Pour 7 patients, le protocole E_{HD} mensuel a été stoppé pour sa toxicité :

- Non hématologique dans 2 cas : Un choc anaphylactique à J₄C₄ chez BOU, et des troubles digestifs mal tolérés chez une patiente (PEI) qui souhaite en fait, un allègement thérapeutique (arrêt du protocole à C₆).

- Hématologique, au bout de 7,7 cures en moyenne, dans 5 cas, dont 3 ont présenté des complications infectieuses très sévères (stade 3)

Par ailleurs, FEL, silicotique, manifestait des infections bronchiques de stade 2 mais récidivantes, sur des épisodes de leucopénie modérée.

Enfin, la patiente BRE ne tolérait pas les contraintes liées au support transfusionnel itératif nécessaire pour corriger son anémie, particulièrement asthénisante; et qui en fait, avait débuté bien avant son traitement par E_{HD} mensuel.

Sur 7 patients cependant, 5 (MAN, MES, SIM, FEL, et jusqu'à C₁₈: PEI) répondaient au traitement.

pour BRE et BOU, les résultats sont insuffisants mais jugés au bout de 3 cures seulement.

Pour une patiente AGE, de la même façon, la réponse au traitement est évaluée comme insuffisante mais au bout de 3 cures seulement (protéinurie = 12,26 contre 21,45 g/24 h).

Devant ce MM β-γ très sévère (plasmocytose à 89 % au bilan premier, 80 % au bilan post-C₃), le protocole VBAP-VMCP a été préféré et le protocole E_{HD} mensuel, stoppé.

* Pour 2 autres patients, le protocole a été arrêté pour échappement thérapeutique, celui-ci est toujours survenu après C₆.

- Echappement thérapeutique entre C₁₈ et C₂₁ pour BEA.

- Echappement thérapeutique entre C₆ et C₉ pour POI qui était atteint d'un MM à chaînes légères.

Le patient FEL a manifesté également des signes d'échappement thérapeutique entre C₂₁ et C₂₄, époque à laquelle les bronchites sur leucopénie modérée se sont succédées et ont provoqué l'arrêt du protocole.

Pour ces 3 patients, l'hémopathie n'avait pas répondu au protocole VAD antérieurement proposé.

L'un a reçu, après son traitement par E_{HD} mensuel la polychimiothérapie VBAP-VMCP; un autre, le protocole PETRUCCI. Pour FEL, la décision thérapeutique n'était pas prise au premier Juin 1993.

Deux sont décédés : BEA et POI, l'un moins d'un mois, l'autre 9 mois, après l'arrêt du protocole E_{HD}.

* un patient MIG s'exclut de sa propre initiative du protocole au quatrième jour de sa sixième cure et refuse dès lors tout suivi spécialisé et toute hospitalisation. En l'absence de bilan post-C₆ = à J, C₇, 3 cures seulement sont retenues dans l'étude.

Au 01.06.1993, soit 15 mois après le bilan post-C₃, il vit à son domicile, autonome, sans doléance particulière selon son médecin généraliste qui certifie que ses paramètres biologiques restent stables.

* Pour 2 patients sur 22 : 9 %, le traitement a été stoppé pour inefficacité : pour SAL au bout de 12 cures la paraprotéine Ig G était seulement stabilisée.

Quant au myélome Ig G kappa sans grande particularité pourtant de VAL, il s'est montré absolument insensible à la chimiothérapie E_{HD} mensuelle. (comme au VAD antérieurement proposé) :

Malgré une diminution de la plasmocytose médullaire, le taux d'Ig G poursuivait son ascension.

un protocole VBAP-VMCP a été ultérieurement proposé après un second échec du VAD (sur 6 mois).

Le patient était en vie au 01.06.93 presque 3 ans après l'arrêt du protocole E_{HD} mensuel.

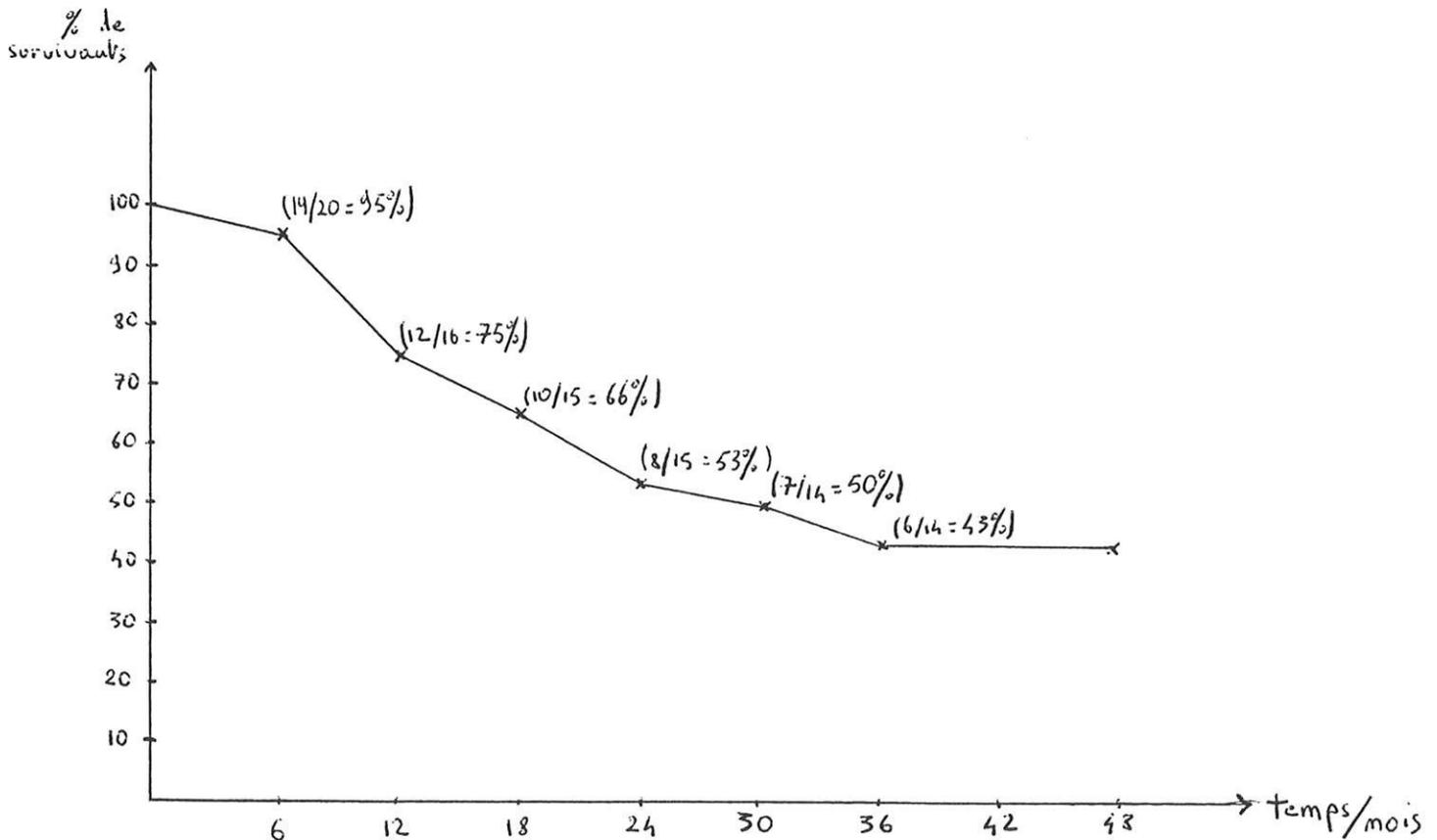
Il faut souligner que l'échec thérapeutique est peut-être corrélé à une diminution de la posologie :

Les 6 cures ont été administrées à 50 % de la dose protocolaire.

* Au total, sur 21 patients:

(MIG exclu car perdu de vue), en comptant 2 cas d'inefficacité et 3 cas de résultats insuffisants au bout de 3 cures, la réponse s'observe dans 16 cas sur 21 = 76 %, avec toutefois une diminution globale, modérée (27 %), de la paraprotéine, pour les MM Ig G.

b) Efficacité en terme de survie :



LA MEDIANE DE SURVIE, CALCULEE A PARTIR DU DEBUT DU PROTOCOLE E_{HD} MENSUEL, POUR L'ENSEMBLE DES PATIENTS DE LA SERIE EST DE 30 MOIS.

7 Evaluation de la Toxicité thérapeutique

a) sur le plan hématopoïétique (NFs-pl.)

(cf tableau page 169 bis)

Les noms soulignés correspondent aux patients pour qui le traitement par ENDOXAN_{HD} a été stoppé en raison d'une toxicité hématologique. (cf tableau p.164 et page 167)

Ce tableau, comme le tableau synoptique des bilans cytologiques successifs (p.156) montre qu'il existe globalement une tolérance hématopoïétique très satisfaisante lors de l'administration de Cyclophosphamide à haute dose en cures mensuelles.

Cependant il existe un biais important : les données sont recueillies à J_i C_{f+1} et non " au nadir " de l'intérêt.

b) Support transfusionnel et autres traitements adjuvants. (cf tableau page 169 ter)

14 patients sur 22 soit 64 % des patients de la série ont reçu des transfusions de concentrés de GR, en moyenne 4,8. Parmi eux, 5 patients (1/3) avaient déjà été transfusé, depuis le diagnostic de leur hémopathie, généralement sous protocole VAD, et 5,8 culots en moyenne (contre 6,6 culots sous E_{HD}).

4 de ces patients transfusés ont reçu moins de 2 culots érythrocytaires

Et 8 patients n'ont pas eu besoin de transfusion, soit 36 % = 1 bon tiers.
Au total, la nécessité de transfusions semble obéir à la loi du tout ou rien.

27 % des patients de la série ont eu recours à une radiothérapie osseuse localisée et symptomatique mais aucune n'a été nécessaire et prescrit durant le protocole E_{HD} mensuel ;

A l'exception d'1 : chez POU₁, suite à un TV D₃-D₄ sur crise convulsive traumatizante iatrogène (Dexaméthasone à visée antiémétique) à C₂.

C/ Sur le plan clinique.

* Les complications infectieuses.

(cf tableau synoptique page 161)

Les calculs réalisés sur les bilans infectieux de 3 cures en 3, montrent : - qu'en moyenne, 1 patient sur deux (52 % = 33/63) ne manifeste pas de complications infectieuses.

- que pour 48 % des patients, 2 à 3 épisodes infectieux surviennent durant leur traitement par E_{HD} mensuel : sur 8,6 cures en moyenne soit une complication infectieuse par trimestre.

De manière plus détaillée (cf tableau p164 à 112)

- 6 patients sur 22 soit 27 % ont été indemnes de toute complication infectieuse, durant toute la durée de leur traitement.

Pour 3 d'entre eux (AGE, BRE et LAU) le protocole a été stoppé au bout de 3 cures; pour CHA et ROU : au bout de 6 cures.

	HB	GB	Neutro	PLA.
AGE	9,5	2100	1386	237000
BEA	8,9	3800	3040	71000
BOU	11,3	2100	987	169000
BRE	8,8	2800	2436	140000
CEA	9,2	2100	546	70000
CHA	12,4	5800	3654	259000
COL	11,6	4400	3432	260000
DOU	11,6	2800	1697	130000
FEL	9,4	4900	3538	114000
FOU	10,7	8100	6318	226000
LAU	11	3300	2590	259000
MAN	8,5	1500	931	73000
MES	9,9	1200	720	110000
MIC	10,4	3800	2470	184000
MIG	11,9	8400	6157	251000
PEI	10,1	6400	4800	313000
POI	9,9	6300	5229	74000
POU	11,7	3500	2695	182000
ROU	10,5	4300	2838	198000
SAL	11	2600	1664	234000
SIM	11,1	7600	6901	299000
VAL	11	2900	1189	165000
à partir de données à l'arrêt du protocole	N pour 10/22 my = 10.5 degré 1	N pour 9/22 my = 4100 degré 0	N pour 14/22 my = 2964 degré 0	N pour 18/22 my = 185000 degré 0
bilan premier	N pour 10/22 my = 10.9 degré 1	N pour 12/22 my = 4900 degré 0	N pour 16/22 my = 3048 degré 0	N pour 22/22 my = 268000 degré 0

	transfusion de GR (nombre de culots)		Radiothérapie	Autres traitements adjuvants
	avant le protocole	durant le tmt Ehd mensuel		
AGE		1		
BEA		4		
BOU			X	
BRE	9	6		
CEA	1			
CHA		7		
COL		2	X	
DOU	2	2		
FEL		5		
FOU	5	6	X à 2 reprises sur 2 localisations différentes	
LAU				
MAN	8	7		2 culots plaquettaires post-C4 juste avant l'arrêt du protocole
MES		8	X à 2 reprises sur 2 localisations différentes	
MIC				
MIG	1			
PEI		1		(2 plamaphérèses sous VAD)
POI	5	12		
POU		4	X à 2 reprises sur 2 localisations différentes	
ROU			X	
SAL				
SIM		2		SOLUDECADRON 40 mg par j de J1 à J14 sur C1 et C2 (Cf page 68)
VAL				
	8/22 = 36% my = 4.4 5/22 = 23% transfusés avant et pendant le protocole Ehd mensuel	14/22 = 64% my = 4.8	6/22 = 27 % toujours antérieurement à l'Ehd mensuel (sauf 1 chez POU)	

Pour SAL, le protocole s'est déroulé sur 12 cures à dose pleine, sans que ne survienne aucun incident infectieux.

- Un peu moins de 3/4 des patients de la série (73 %) ont présenté durant leur traitement des infections. :

* de grade 1 dans 27 % des cas
* de grade 2 dans 61 % des cas
= 88 %

* de grade 3 dans 10 % des cas
* de grade 4 dans 2 % des cas
= 12 %

- Les infections graves (5 de grade 3 et 1 de grade 4) concernent 6 patients sur 22 (27 %). Dans 5 cas seulement une neutropénie franche est sous-jacente.

* **BOU** : choc septique à J₁ C₃- Neutropénie sévère concomitante: 2100 GB et 987 neutro/mm³, hémocultures négatives.

Le protocole par E_{HD} mensuel a été stoppé chez ce patient pour toxicité non hématologique : à J1 C₄ à la suite d'une anaphylaxie.

* **MAN** : septicémie à staphylocoque épidermidis, à J₉ post-C₃ à l'occasion d'une aplasie franche avec 400 GB et 248 neutrophiles par mm³.

Arrêt du protocole au bout de 3 cures pour toxicité hématologique.

* **MES** : septicémie à staphylocoque épidermidis (trois hémocultures positives), dans l'intercure post-C₅ = Aplasie franche avec 600 GB et 288 neutrophiles/mm³.

De C₆ à C₉, la dose administrée a été diminuée à 85 % de la dose pleine.

* **SIM** : pleuropneumopathie droite à fusobactérium necrophorum, bactérie gram négatif anaérobie identifiée à l'examen bactériologique du liquide de ponction pleurale; survenue à J12 post-C₁ en période aplasique = 900 GB (et neutro = pourcentage non précisé).

Antécédent personnel de BPCO.

MM de type Ig A très sévère, étiqueté sarcome plasmoblastique.

C₂ et C₃ ont été administrées en conséquence, à deux tiers de dose.

Arrêt du protocole après 6 cures (les 3 dernières à dose pleine) pour toxicité hématologique (en réalité, secondairement à la survenue d'une nouvelle pleuropneumopathie post-C₇ avec choc septique).

NB = C₇, est une cure exclue de l'étude. (cf p67).

* **MIC** : pleuropneumopathie basale gauche à streptocoque retrouvé à la fibroscopie bronchique;

survenue à J8 post C₁₅ en période aplasique franche avec 100 GB par mm³ dont 30 % de neutrophiles.

Après 15 cures à dose pleine, arrêt du protocole pour efficacité thérapeutique.

- Traitement d'entretien : INTRONA.

* **FEL** : pneumopathie droite sévère;

- Examen cytbactériologique des crachats + prélèvement de gorge : streptocoque non hémolytique et hémophilus para influenzae.

survenue dans l'intercure post-C₁₄, sur leucopénie modérée (degré 1).

ATCD personnel de silicose, éleveur de pigeons.

Conséquence : C₁₅ à moins de 50 % de la dose pleine, C₁₆ et C₁₇ à deux tiers de la dose pleine, puis poursuite du traitement à dose protocolaire.

Arrêt thérapeutique à C₂₄ pour toxicité hématologique :

(leuconeutropénies modérées mais bronchites à répétition) et échappement thérapeutique (entre C₂₁ et C₂₄).

Cependant, en dehors de ces 5 infections (5 sur 50 = 10 %
 - 50 = nombre total d'infections comptabilisées pour l'ensemble des patients sur toute la durée de leur traitement par E_{HD} mensuel.)
 où la leuconéutropénie franche post-chimiothérapeutique tient une part de responsabilité évidente, il est difficile de savoir pour un grand nombre de complications septiques, à quel degré intervient la toxicité iatrogène par rapport à l'étiologie myélomateuse ou encore par rapport à une affection sous-jacente telle qu'une BPCO ou une silicose.

* Cystites hématuriques.

Trois épisodes de cystites hématuriques seulement, sont constatés pour l'ensemble des patients de la série et sur toute la durée de leur traitement par E_{HD} mensuel.

Il concerne 2 patients (2 sur 22 = 9 %); ces 3 épisodes sont tous cotés en grade 2 (hématurie macroscopique modérée), et n'ont jamais été la cause de l'arrêt du protocole :

- un épisode post C₂₁ (après la dernière cure) pour BEA.

Le traitement par E_{HD} mensuel a été stoppé post C₂₁ pour échappement thérapeutique entre C₁₈ et C₂₁. Une thrombopénie degré 2 (71000 pl/mm³) était notable au bilan post C₂₁.

- Deux épisodes pour FEL : l'un Post-C₁₅, l'un Post-C₂₂.

De même, le traitement a été arrêté Post-C₂₄ pour échappement thérapeutique (entre C₂₁ et C₂₄) et en partie pour bronchite à répétition.

Ces accidents sont donc apparus après des traitements prolongés par E_{HD} mensuel (par contre l'administration antérieure de cyclophosphamide ne semble pas intervenir : BEA n'est pas concerné, FEL n'a reçu que trois cures de MOCCA).

DOU qui a reçu six cures à dose pleine, n'a pas présenté de cystite hématurique malgré un antécédent de polypes vésicaux, réséqués chirurgicalement, avant le début du protocole E_{HD} mensuel.

Les 189 cures d' E_{HD} de l'étude ont toutes été associées à une administration concomitante de MESNA.

* Accidents hémorragiques autres

Durant le traitement par E_{HD} mensuel, on observe également 3 épistaxis (grade 2), pour 3 patients (13,5%).

- 1 pour FEL à la fin de la 3^{ème} cure.

- 1 pour MES Post-C₅.

- 1 pour BRE à la fin de la 3^{ème} cure. Ce patient avait déjà manifesté un accident de ce type au tout début du protocole.

Pour ces 3 patients, le protocole a été stoppé en raison de sa toxicité hématologique. Une thrombopénie est certainement liée à ces accidents hémorragiques.

Cependant, comme pour les complications infectieuses, et devant le fait que ces 3 épisodes sont survenus au début du traitement par E_{HD} alors qu'il avait été prescrit sur une poussée évolutive de l'hémopathie, VAD résistante. — ,

La pathologie myélomateuse à côté de la toxicité iatrogène peut être impliquée dans la survenue de ces manifestations hémorragiques, par le biais d'une coagulopathie.

Aucune hémorragie de stade 3 ou 4 n'est apparue pour l'ensemble des patients de la série et durant leur traitement par E_{HD} mensuel.

* Autres complications iatrogènes

En dehors d'un choc anaphylactique à J₁C₄ pour le patient BOU : qui a contre indiqué la poursuite de l'ENDOXAN (R) et du MESNA , aucune autre complication toxique remarquable n'est survenue = en particulier pas de cardiomyopathies aiguës ou de fibroses vésicales ou de cancers urothéliaux.

* Tolérance digestive

	nombre de cures bien tolérées sur nombre de cures administrées	traitement antiémétique proposé
AGE	3/3	pompe portable à domicile
BEA	13/21	PRIMP 6A/j ou PLIT 6A/j + LARG ou DOGM 2A/j
BOU	0/3	PLIT 6A/j → ZO(*)→KI
BRE	3/3	pompe portable à domicile (+ ZO cp)
CEA	12/15	PLIT 6A/j de C ₁ à C ₄ puis pompe portable à domicile (avec PRIMP sirop)
CHA	11/13	PRIMP ou PLIT 6A/j + LARG 1A/j
COL	0/12	PRIMP ou PLIT 6A/j + LARG 1A/j : Très anxieux il vomit avant le début des perfusions de chimiothérapie -échec de TRANX PO 30mg/j
DOU	6/6	pompe portable à domicile (PRIMP PO)
FEL	15/24	VOGA 6A/j + LARG 2A/j-trismus au PRIMP
FOU	9/9	pompe portable à domicile
LAU	1/3	PRIMP 6A/J + LARG 2A/j
MAN	1/3	PLIT 6A/j puis ZO(1)efficace
MES	7/9	PLIT 6A/J PUIS ZO(1)efficace, puis C ₆ à C ₉ = pompe portable à domicile (ZO(3)) efficace
MIC	12/15	PLIT 6A/j sur C ₁ et C ₂ : efficace puis pompe portable à domicile (ZO (3)efficace 10 fois sur 13))
MIG	3/3	PLIT 6A/j
PEI	2/6	PRIMP 6A/j + LARG 1 à 4A/j.trés anxieuse (malgré TRANX PO 10mg/j au quotidien) CAUSE d'arrêt du protocole.
POI	6/9	PLIT 6A/j + DOGM PO 3A/j
POU	5/9	PRIMP 8A/j + LARG 2A/j à C ₂ →Dexaméthazone ⊕ mais crise convulsive iatrogène traumatisante; anxieux et dépressif (TRANX 15 mg/j quotidien); longues négociations à C ₃ pour poursuivre le traitement.
ROU	3/6	PLIT 6A/j efficace 3/4; 2 cures à domicile avec pompe portable (+ PLIT PO) efficace à 0/2
SAL	12/12	PLIT 6A/j C ₁ : efficace puis pompe portable à domicile avec MOTILIUM PO: efficace 10/11
SIM	2/6	PRIMP ou PLIT 4 à 6A/j: efficacité 0/2, puis pompe portable à domicile (+ VOGAL PO sirop):efficace 2 fois/4
VAL	6/6	PRIMP 6A/j:efficace 1/1 puis pompe portable à domicile (VOGA PO)
22	= 132/189= 70%	

Abréviations: PRIMP = PRIMPERAN^(R) - PLIT = PLITICAN^(R) - ZO = ZOPHREN^(R) - DOGM = DOGMATIL^(R) - LARG = LARGACTYL^(R) - VOGA = VOGALENE^(R) - Ki = KITRIL^(R)

La tolérance digestive est convenable puisque 70% des cures administrées se sont déroulées sans aucune manifestation digestive, à type: anorexie, nausées ou vomissements (sous traitement antiémétique systématique toutefois).

Pour 1/3 des patients (7/20 = 32%) toutes les cures d'E_{HD} mensuel ont été bien tolérées: sur une moyenne de 6 cures par patient.

Le traitement antiémétique était constitué de PLITICAN 6 A/j, IV pour l'un de ces patients.

Les 6 autres bénéficiaient d'une pompe portable à domicile; et, à la demande, pour 4 d'entre eux, du MOTILIUM^(R), ou du VOGALENE^(R), ou du PRIMPERAN^(R) PO ou du ZOPHREN^(R) cp. avait été prescrit.

Deux de ces 6 malades n'ont eu recours à aucun traitement antiémétique et la tolérance digestive a pourtant été parfaite (AGE et FOU).

A l'opposé, l'ensemble du traitement E_{HD} mensuel a été ponctué lors de chaque cure, des manifestations digestives = dans 2 cas sur 22 (soit 9%): BOU et COL). Aucune prescription antiémétique n'a été efficace, y compris pour l'un: ZOPHREN^(R) protocole 2 et KITRIL^(R).

Cependant, les troubles digestifs n'ont été cause d'arrêt du protocole E_{HD} mensuel, que dans le cas de PEI, patiente très anxieuse comme COL, précédemment cité. Pour PEI, 2 cures sur 6 se sont pourtant déroulées sans problème. En réalité au delà de ces épisodes de nausées-vomissements mal vécus, la patiente souhaitait instamment obtenir un allègement thérapeutique.

On remarque lors de l'examen des dossiers, qu'en cas de mauvaise tolérance digestive, les épisodes de nausées-vomissements sont réparties de façon relativement harmonieuse, sur l'ensemble des cures du protocole administré et qu'aucun traitement antiémétique ne se montre systématiquement efficace, à l'exception du ZOPHREN protocole 1.

50% des patients (11 patients sur 22) ont bénéficié pour tout ou partie de leur traitement d'une pompe portable à domicile.

Dans cette situation, 93% des cures administrées ont été bien tolérées sur le plan digestif, avec un antiémétique mineur prescrit à la demande. Et pour 2 patients (2/12 = 9%), bénéficiant de ce système, 6 cures en moyenne (3 et 9) se sont déroulées parfaitement alors qu'aucun traitement antiémétique n'avait été proposé (et sollicité par le patient).

CHAPITRE V

ANALYSE DE LA LITTERATURE ET DISCUSSION

La série personnelle est constituée de 22 patients, atteints de MM, pour les 2/3 de sexe masculin, âgés de 52 à 82 ans - en moyenne de 62 ans -, formant un groupe non homogène sur le plan pronostic: 77 % de MM. MT III, 19 % de MM MT II, et 4 % de MM MT I.

A côté de 16 MM type Ig G (76 %), la série comporte trois MM B-J (14 %), 2 MM type Ig A (9%) et 1 cas de MM type Ig D très sévère. Dans 5 cas le tableau initial associait un plasmocytome osseux. Dans 3 cas, le myélogramme mettait en évidence une maladie très évoluée : véritable envahissement médullaire par les plasmocytes tumoraux chez 2 patients et pour un autre aspect de sarcome plasmoblastique. A l'autre extrémité, 2 hémopathies correspondaient à l'évolution d'un smoldering myéloma devenu symptomatique.

Tous, à l'exception d'un, ont bénéficié du protocole E_{HD} mensuel, à la suite d'un protocole VAD. Dans 82 % des cas les MM présentés par ces patients étaient chimiorésistants au VAD. Dans les autres cas le traitement par VAD ne pouvait être prolongé en raison de l'apparition d'une contre-indication à l'administration de l'adriamycine et/ou de vincristine, ou en raison d'une dose cumulative toxique d'adriamycine atteinte.

Un seul patient de 82 ans, n'a pas reçu de VAD antérieurement mais présentait un MM réfractaire au SOLUDECADRON (R) HD.

Dans 45 % des cas l'E_{HD} mensuel a été prescrit en seconde intention, à la suite donc d'un VAD inefficace, 6 mois en moyenne après le diagnostic de la maladie. De manière globale cependant, on peut dire que le protocole E_{HD} mensuel a été prescrit environ deux ans après le diagnostic de l'hémopathie (2,5 -> 77 mois) au troisième rang thérapeutique derrière un Alexanian ou un Alexanian Renforcé initial secondé par un VAD.

Au total l'E_{HD} mensuel a été prescrit dans 86 % des cas sur une poussée évolutive de la maladie de type réfractaire.

Le rythme mensuel (délai moyen entre deux cures = 0,93 mois) du protocole a été respecté. La dose a dû être adaptée aux circonstances cliniques et revue à la baisse d'environ 12 % : les patients de cette série ont reçu en moyenne, non 600 mg mais 526 mg/m²/j de J1 à J4, sur 8,6 cures en moyenne (3 -> 24 cures).

Les bilans réalisés toutes les trois cures, tant sur le plan clinique qu'immunochimique, biologique et cytologique, semblent indiquer que l'E_{HD} mensuel - prolongé sur 6 cures, voire 9, - présente un intérêt plus particulier. Au delà, bien que la toxicité thérapeutique n'apparaisse pas comme un inconvénient majeur, le gain en amplitude de réponse notamment immunochimique n'est pas aussi évident.

Les résultats qui se proposent sur le plan de l'efficacité thérapeutique, sont:

- obtention d'une phase de plateau permettant un allègement thérapeutique et le passage à une chimiothérapie d'entretien dans 45 % des cas.

Comme ce qui est habituellement observé avec le cyclophosphamide la réponse est modérée sur le plan immunochimique et sérique : 34% de diminution du composant monoclonal pour les MM Ig G.

Par contre la plasmocytose médullaire et la protéinurie s'effondrent (protéinurie moyenne < 0,02 mg/24 h), ainsi que le taux de bêta 2 M (avec un retour de sa valeur à sa quasi normalité).

La créatininémie s'est normalisée. Pas d'hypercalcémie, et l'hémoglobininémie moyenne est normale.

Parmi ces myélomes répondeurs, on note un grand nombre de formes sévères: MM réfractaires au VAD dans 75 % des cas, et en outre, sur les 9 cas, un myélome B-J à protéinurie très élevée et un MM type Ig D grave, - qui d'ailleurs correspond au seul cas de rémission complète de la série.

- inefficacité authentifiée dans 2 seuls cas (9 %) de MM Ig G sans grande particularité. Pour l'un d'entre eux, le traitement a été administré à chaque cure à 50 % de la dose théorique.

- pour les autres patients :

+ 2 cas d'échappement thérapeutique (9 %). Ils sont survenus au-delà de C₆

+ les autres ne sont pas évaluables en terme de réponse. L'obtention de la rémission n'a pu être acquise en raison d'un traitement stoppé précocement pour différentes causes, en particulier pour mauvaise tolérance thérapeutique. Cependant, le protocole apparaissait comme efficace pour 6 d'entre eux (27 %).

Et donc au total, l'étude suggère une efficacité thérapeutique de 45 + 27 % soit 72 %.

- médiane de survie globale estimée à 30 mois.
- aucun décès n'est survenu durant le traitement.

Sur le plan de la toxicité le protocole a été remarquablement bien toléré dans son ensemble.

Bien toléré en particulier sur le plan hématopoïétique, et pour 30 % des patients aucun épisode infectieux n'est survenu tout au long de leur protocole thérapeutique. Parmi toutes les infections répertoriées seulement 12 % étaient graves

(grade 3 ou 4).

Dans un tiers des cas, la tolérance digestive s'est révélée parfaite de la première à dernière cure, sous couvert d'un traitement antiémétique donné à titre systématique, - pourtant ne comportant pas de molécules de la classe des sétrons, qui n'étaient pas d'utilisation courante au moment du traitement de ces patients. Pour 93 % des cures qui se sont déroulées à domicile avec un procédé de type pompe portable, aucun phénomène de nausées ou de vomissements ne s'est manifesté.

Ce procédé a été utilisé pour 50 %, sur le total des 189 cures retenues dans l'étude. Ceci souligne l'intérêt de ces techniques d'administration pour l'acceptabilité du traitement et pour le confort du patient sous chimiothérapie.

Sous mesna systématique, la toxicité urinaire s'est révélée mineure.

Certes, le traitement a été stoppé dans 7 cas, pour toxicité, mais plus souvent en adéquation avec le désir du patient, ou en rapport avec ses antécédents personnels, plutôt que devant une décision strictement médicale liée à la iatrogénicité du traitement. Dans un seul cas parmi ces 7, la survenue d'un choc anaphylactique lors d'une perfusion, le justifiait réellement.

Entre 77 et 81, le groupe américain ECOG (114) étudia le premier, l'intérêt du cyclophosphamide à haute dose :

600 mg/m²/jour, IV, de J1 à J4, en cycles répétés tous les 29 jours. Leur série comportait 46 patients. Les résultats sont les suivants : 63 % de réponse parmi lesquelles on compte tous les myélomes multiples dont ce protocole constituait le traitement initial et 28 % des MM réfractaires de la série.

La médiane de survie est globalement de 9 mois (contre 2,3 mois pour les non répondeurs).

Les résultats en terme de réponse et de survie, ne sont absolument pas, du même ordre que les nôtres. La série du groupe ECOG n'est pas similaire à celle de l'étude personnelle, constituée d'un petit nombre de patients et formant un groupe inhomogène sur le plan du pronostic. Elle est en outre, une étude rétrospective. Toute comparaison paraît hasardeuse.

Cet essai rend compte d'une toxicité médullaire importante ce qui n'est pas retrouvé sur les séries suivantes et dans notre étude.

Par ailleurs, seuls quelques travaux décrits dans la littérature, concernent le cyclophosphamide à haute dose.

Sa posologie et ses règles d'administration peuvent y être quelque peu modifiées :

- une seconde étude du groupe ECOG en 94 (115) donne des résultats similaires à ceux enregistrés précédemment, et conclut en l'inutilité de l'association au cyclophosphamide à haute dose (selon le même schéma thérapeutique), de prednisone 100 mg/jour PO en continu.

- sur une autre série constituée de 108 patients, le cyclophosphamide a été administré à la posologie de :
2400 mg/m²/jour IV à J1 chaque mois, et associé à la vincristine 1,4 mg/m²/jour IV de J1 à J4 (117).

Les résultats indiquent que d'une part, il n'y a pas d'intérêt à adjoindre de la vincristine au cyclophosphamide à haute dose; et que d'autre part, l'administration de la haute dose totale sur un seul jour est plus toxique et pas plus efficace, que la haute dose totale répartie sur 4 jours.

- l'association d'interféron alpha à la posologie de 6 million d'unités par semaine ne semble, également, apporter aucun avantage en terme d'efficacité au cyclophosphamide à haute dose: 600 mg/m²/jour IV à J1 tous les 21 jours; tout en augmentant la toxicité médullaire (118).

- enfin, une étude récente en 1994 indique un taux de réponse partielle à 43 % , avec une survie qui paraît intéressante, pour le schéma :
cyclophosphamide 3,6 g/m² en 2 doses IV à J1 et à J3 + prednisone : 2 mg/Kg/jour PO de J1 à J4, en cures mensuelles.

L'adjonction de G.CSF, en réduisant la toxicité médullaire, présente un intérêt qui semble là, se confirmer (116).

Protocole récent: aucun essai dans la littérature ne compare l'E_{HD} mensuel aux chimiothérapies qui peuvent être prescrites dans la même indication.

CONCLUSION

" *Is more better ?* " : M.R. COOPER interroge assez récemment (119), et suggère que dans le traitement des formes évoluées de myélome multiple, de fortes doses de cyclophosphamide sont intéressantes en terme d'efficacité et sont préférables à de fortes doses de melphalan, en raison d'une plus faible toxicité et d'un risque leucémogène amoindri.

Beaucoup de protocoles : SOLUDECADRON (R) HD en particulier chez les sujets âgés, et régimes combinant alkylants et divers agents cytotoxiques entre eux, sont proposés dans le traitement des myélomes multiples sévères, en poussée primaire ou secondaire réfractaire au traitement VAD de rattrapage.

En raison d'un nombre insuffisant d'études - comparatives, randomisées, portant sur des séries numériquement importantes et homogènes - , aucun consensus ne permet à ce jour, de choisir judicieusement l'un ou l'autre de ces protocoles.

Le traitement par ENDOXAN (R) HD en cures mensuelles, d'institution relativement récente est peu décrit dans la littérature.

Cependant, il semble, au travers des résultats de notre série puis de la lecture des publications, qu'il pourrait être indiqué de manière préférentielle, - dans ces indications sus-citées, et notamment chez les sujets âgés - .

L'avantage de ce traitement sur le plan de l'efficacité (en terme de réponse et de survie) n'est probablement guère supérieur.

Par contre, l'ENDOXAN (R) HD mensuel se caractérise par sa bonne tolérance.

Dans l'avenir, les limites de la toxicité médullaire pourraient encore se restreindre par l'administration conjointe de facteurs de croissance.

Il en résulte ainsi, un bénéfice certain pour le patient sur le plan du confort et de la qualité de vie.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- (1) - BUNN PA, KRASNOWS., MAKUCH RW et al.
Flow Cytometric analysis of DNA content of bone marrow cells in patients with plasma cell myeloma : clinical implications.
Blood 1982, 59: 258
- (2) - EPSTEIN J, XIAOH, HE XH
Makers of multiple hematopoietic cell lineages in multiple myeloma.
N Engl J Med 1990, 322 : 664
- (3) DURIE B = New biologic observations and the pathogenesis of multiple myeloma
IIIe Workshop international sur le myélome multiple, TURIN, 9-12/04/91 JAMA 1991, N° hors série septembre : 7-8
- (4) - BARBOLOGIE B, EPSTEIN J, SELVANAYAGAN P et al
Plasma cell myeloma. New biological insights and advances in therapy.
Blood 1989, 73 : 865
- (5) - KLEIN B, ZHANG XG, JOURDAN M et al
A paracrine rather than autocrine régulation of myeloma cell growth and différenciation by interleukin 6.
Blood 1989, 73 : 517
- (6) - KAWANO M, HIRANOT, HATSUDA T et al
Autocrine génération and requirement of BSF 2 / IL 6 for human multiple myelomas.
Nature 1988, 332 : 83
- (7) - KLEIN B, ZHANG ZG, JOURDAN M et al
Interleukin 6 is the central tumor growth factor in vitro and in vivo in multiple myeloma.
Eur Cytokine Net 1990, 1 : 193
- (8) - DURIE BGM
Is myeloma really a monoclonal disease ?
Br J Haematol 1984, 57 : 357
- (9) VESHIMA Y, FUKUHARAS, NAGAI K et al
Lytogenetic studies and clinical aspects of patients with plasma leukemia and leukenic macroglobulinemia.
Cancer Res 1983, 43 : 905
- (10) - NERI A, MURPHY J, CRO I et al
Ras oncogène mutation in multiple myeloma.
J. Exp Med 1989, 170 : 1715
- (11) - BATAILLE R, KLEIN B
Myélome 1991, de la biologie au traitement. Editorial
III Workshop International sur le myélome multiple. TURIN, 9-12/04/91.
JAMA 1991, N° hors série septembre : 3
- (12) - SALVANAYAGAM P, BLICK M, NARNI F et al
Alteration and abnormal expression of the c-myc oncogène in human multiple myeloma.
Blood 1988, 71 : 30
- (13) - BATAILLE R, CHAPPARD D, MARCELLI C et al
Mechanism s of bone destruction in multiple myeloma : the importance of an unbalanced process in determining the severity of lytic bone disease.
JLO 1989, 7 : 1909
- (14) - COZZOLINO F, JARCIA M, ALDINUCCI D et al
Production of interleukin - 1 bone marrow myeloma cells.
Blood 1989, 7 : 415
- (15) - STASHENKO P, DEWHIRST F, PEROS W et al
Synergistic interactions between interleukin 1, tumor necrosis factor and lymphotoxin in bone resorbtion.
J.immunol 1987, 138 : 1464

- (16) - BERTOLINI DR, NEDWIN GE, BRINCMAN J et al
Evidence that tumor necrosis factor (lymphotoxin) is the bone resorption factor produced by myeloma cells in culture.
J. Bone Min Rs 1986, (suppl 1) : 162
- (17) - MUNDY GR, IBBOTSAN B-J, D'SOUZA S
Tumor products and the hypercalcemia of malignancy.
J Clin Invest 1985, 76 : 391
- (18) - DERYNCK R, GOEDDER DV, ULLRICH A et al
Synthesis of messenger RNA for transforming growth factors and the epidermal growth factor receptor by human tumors. Cancer.
Res 1987, 47 : 707
- (19) - BLACK KS, MUNDY GR, GARRET IR
Interleukin - 6 causes hypercalcemia in vivo and enhances the bone resorbing potency of interleukin -1 and tumor necrosis factor by two orders of magnitude in vitro.
J. Bone Min Res 1990, 5 : 787
- (20) - BATAILLE R
Bone cell biology in multiple myeloma
IIIe Workshop international sur le myélome multiple. TURIN, 9-12/04/91.
JAMA 1991, N° hors série septembre : 12
- (21) - MUNDY RG
Bone destruction and hypercalcemia in myeloma III Workshop international sur le myélome multiple. TURIN, 9-12/04/91.
JAMA 1991, N° hors série septembre : 10-11
- (22) - TAKAHASHI T, LIM B, Jamal N et al
Colony growth and self-renewal of plasma cell precursors in multiple myeloma.
J Clin Oncol 1985, 3 : 1613
- (23) - UHIDA A, YAGITA M, SUGIYAMA M et al
Strong natural killer (NK) cell activity in bone marrow of myeloma patients : accelerated maturation of bonemarrow NK cells and their interaction with other bone marrow cells.
Int J Cancer 1984, 34 : 375
- (24) - BATAILLE R, DESSAN P, SANY J
Polyclonal immunoglobulins in malignant plasma cell dyscrasias.
Oncology 1984, 41 : 314
- (25) - PRUZANSKI W, GIDON M, ROY A
Suppression of polyclonal immunoglobulins in multiple myeloma : relation ship to the staging and other manifestations at diagnosis.
Clin Immunol Immunopathol 1980, 17 : 280
- (26) - TRINCHIERI G, PERUSSIA B
Biology of disease - Human natural killer cells : biologic and pathologic aspects.
Lab Invest 1984, 50 : 489
- (27) - CAUCHIE C et al
Les manifestations renales des dysglobulinémies.
J. Urol Nephrol 1962, 41 : 68
- (28) - COLEMAN FC et al
Renal lesions in inbred mice with plasma cell tumors.
Arch Pathol 1962, 48 : 766
- (29) - LEVI DF et al
Immunofluorescent studies of the myeloma kidney with special reference to light chain disease.
Med 1968, 44 : 922
- (30) - MacKENZIE MR et al
Rapid renal failure in a case of multiple myeloma. The role of Bence Jones proteins.
Clin Exp Immunol 1968, 49 : 15
- (31) - COHEN AH, BORDEN WA
Myeloma kidney. An immunomorphogenetic study of renal biopsies.
Lab invest 1980, 42 : 248
- (32) - MacPHEDRAN P et al
Multiple myeloma incidence in metropolitan Atlanta, Georgia : Racial and seasonal variations.
Blood 1972, 39 : 866

- (33) - KYLE RA
Multiple myeloma. Review of 869 cases.
Clin Proc 1975, 50 : 29
- (34) - HEWELL GM, ALEXANIAN R
Multiple myeloma in young persons
Ann Intern Med 1976, 84 : 441
- (35) - DURIE BG, SALMON SE
A clinical staging system for multiple myeloma.
Cancer 1975, 36 : 842
- (36) - KYLE RA, BAYRD ED
Benign monoclonal gammopa potentially malignant condition ?
Am J Med urinaires, 40 : 426
- (37) - NORGAARD O
Three cases of multiple myeloma in which the preclinical asymptomatic phases persisted throughout 15 to 24 years.
Br J Cancer 1971, 25 : 417
- (38) - RODMAN HI, FONT RL
Orbital involvement in multiple myeloma.
Arch Ophthalmol 1972, 87 : 30
- (39) - AMEIS A, PRUZANSKI W
M-component - a review of 1242 cases.
Can Med Assoc J 1971, 114 : 889
- (40) - BLOTH B et al
Extreme hyponatremia in patients with myelomatosis.
Acta Med Scand 1964, 49 : 74
- (41) - COSTA G et al
Melphalan and prednisone : an effective combination in the treatment of multiple myeloma.
Am J Med 1973, 54 : 589
- (42) - OSGOOD LAMBDA
The survival time of patients with plasmocytic myeloma.
Cancer Chemotherap Rep 1960, 9 : 1
- (43) - FARHANGI M, OSSERMAN EF
The treatment of multiple myeloma.
Semin Hematol 1973, 10 : 149
- (44) - SHUBERT GE et al
Structure and function of the kidney in multiple myeloma.
Virchows Arch (Pathol Anat) 1972, 355 : 135
- (45) - MacKENZIE MR et al
Rapid renal failure in a case of multiple myeloma. The role of Bence Jones proteins.
Clin Exp Immunol 1968, 3 : 593
- (46) - PENNY R et al
Inflammation and haemostasis in paraproteinaemias.
Br J Haematol 1971, 20 : 35
- (47) - CHESON BD et al
Defective opsonization in multiple myeloma.
Blood 1980, 55 : 602
- (48) - CHESON BD, WALKER HB, HEATH ME et al
Defective binding of the third component of complement (C3) to streptococcus pneumoniae in multiple myeloma.
Blood 1984, 63 : 949
- (49) - MacGREGOR RR et al
Impaired granulocyte adherence in multiple myeloma.
Blood 1978, 51 : 591
- (50) - PENNY R et al
Inflammation and haemostasis in paraproteinamias.
Br J Haematol 1971, 20 : 35

- (51) - FAHEY JL et al
Infection, antibody response and gamma globulin components in multiple myeloma and macroglobulinemia.
Am J Med 1963, 35 : 698
- (52) - BLOCH B-J, MAKI DG
Hyperviscosity syndrome associated with immunoglobulin abnormalities.
Semin Hematol 1973, 10 : 113
- (53) - SINCLAIR D, DAGG JH, SMITH JG et al
The incidence and possible relevance of Bence-Jones protein in the sera of patients with multiple myeloma.
Br J Haematol 1986, 62 : 689
- (54) - TOSNER F, GRUNWALD HW
Simultaneous occurrence of multiple myeloma and acute myeloblastic leukemia : fact or myth ?
Am J Med 1984, 76 : 891
- (55) - BROUET JC, CLAUVEL JP, DANON F et al
Biologic and clinical significance of cryoglobulins - Report of 86 cases.
Am J Med 1974, 57 : 775
- (56) - BATAILLE R
Myélome, diagnostic et pronostic.
Path Biol 1990, 38 n° 8 : 826-828
- (57) - TAKAHASHI M, TSUKADA T, KOJIMA M et al
Immunoglobulin class switch from IgG to IgA in a patient with smoldering multiple myeloma.
Blood 1986, 67 : 1710
- (58) - PREUD'HOMME JL, MIHAESCO E, GUCLIELMI P et coll
La maladie des dépôts de chaînes légères ou d'immunoglobulines monoclonales : concepts physiopathogéniques.
Nouv Presse Med 1982, 11 : 3259
- (59) - KELLY JJ, KYLE RA, MILES JM et al
Osteosclerotic myeloma and peripheral neuropathy.
Neurology 1983, 33 : 202
- (60) - DRIEDGER H, PRUZANSKI W,
Plasma cell neoplasia with peripheral neuropathy. A study of five cases and a review of the literature.
Medicine 1980, 59 : 301
- (61) - NAKANISHI T, SOBUE I, TOYOKURA Y et al
The Crow-Fukase syndrome. A study of 102 cases in Japan.
Neurology 1984, 34 : 172
- (62) - RANDALL RF, WILLIAMSON WC, MULLINAX F et al
Manifestations of light chain deposition.
Am J Med 1976, 60 : 293
- (63) - GANEVAL D, NOEL LH, PREUD'HOMME JL et al
Light chain deposition disease : it's relation with Al type amyloïdois.
Kidney Int 1984, 1
- (64) - GANEVAL D, MIGNON F, PREUD'HOMME JL et coll
Dépôts de chaînes légères et d'immunoglobulines monoclonales : aspects néphrologiques et hypothèses physiopathologiques.
Actualités néphrologiques de l'hôpital Necker.
Flammarion, Paris 1981, p. 179
- (65) - KYLE R
Pronostic factor in multiple myeloma.
IIIe Workshop international sur le myélome multiple. TURIN, 9-12/04/91.
JAMA 1991, N° hors série septembre : 13- 14
- (66) - PILERI A
New pronostic factors in multiple myeloma.
III e workshop international sur le myélome multiple. TURIN, 9-12/04/91.
JAMA 1991, N° hors série septembre : 15

(67) - KLEIN B

Interleukine- 6 is the major growth factor for human myeloma cells in vitro and in vivo and serum CRP level, reflecting IL-6 activity in vivo, is a strong prognosis factor in myeloma.

IIIe workshop international sur le myélome multiple . TURIN, 9-12/04/91.

JAMA 1991, N° hors série septembre : 14

(68) - GREIPP PR, KATZMANN JA, O'FALLON WM, KYLE RA

Value of B2 microglobulin and plasma cell labeling indices as pronostic factors in patients with newly diagnosed myeloma.

Blood 1988, 72 : 219-223

(69) - DURIE BGM, STOCK-NOVAK D, SALMON S et al

Pronostic values of pretreatment serum B2 microglobulin in myeloma : a southwest oncology study.

Blood 1990, 75 : 823

(70) - BARLOGIE B, SMALLWOOD L, SMITH T et al

High serum levels of lactic dehydrogenase indentify a high grade lymphoma-like myeloma.

Ann Intern Med 1989, 11 : 521

(71) - BLADE J, ROZMAN C, CERVANTES F et al

A new prognostic system for multiple myeloma based on easily available parameters.

Br J Heamatol 1989, 72 : 507

(72) - CAVO M, GALIENI P, ZUFFA E et al

Prognostic variables and clinical staging in multiple myeloma.

Blood 1989, 74 : 1774

(73) - AVVISATI G

Relevance of serum interleukin - 2 levels as prognostic factor in multiple myeloma.

IIIe Workshop international sur le myélome multiple. TURIN, 9-12/04/91.

JAMA 1991, N° hors série septembre : 11

(74) - BATAILLE R

Auto immunité et oncogénèse lymphocytaire. B.

In Sany J, clot J, Immuno-rhumathologie.

Flammarion, Paris 1989, p. 277-279

(75) - BONNET C , MARTCHENKO A, BERTIN PH, ARNAUD M, TREVES R, DESPROGES G OTTERON R :

Hypercalcémie révélant une hyperthyroïdie au cour d'un myélome multiple.

Revue du Rhumatisme 1991 , 58 (12) : 899-900

(76) - BATAILLE R, DURIE BGM, GRENIER J, JANY J

Pronostic factor and staging in multiple myeloma : A reappraisal.

Journal of clinical oncology 1984, 4 (1) : 80-87

(77) - D.E BERGSAGEL

" A revision of resposn's factors of multiple myeloma " - JAMA - hors série sept. 1991 .

(78) -BERGSAGEL D.E, Bailey AJ, Langley GR et al:

The chemotherapy of plasma cell myeloma and the incidence of acute leukemia.

N Engl J Med, 1979, 301 : 743.

(79) -KORST Dr et al :

Multiple myeloma. II Analysis of cyphamide therapy in 165 patients.JAMA 189:156, 1964

(80) - KORST Dr et al:

Multiple myeloma. Studies of plasma cell tumor and human myeloma responsiveness cyclophosphamide Ann Intern Med 60: 217. 1964.

(81) - Medical Research Council : Myelomatosis Comparison of melphalan and cyclophosphamide therapy. Br Med J 1:640,1971.

(82) - RIVERS SL Patno ME :

Cyclophosphamide vs melphalan in treatment of plasma cell myeloma. JAMA 207 : 1328, 1969.

(83) - Salokannel SJ et al:

Cyclophosphamide in the treatment of multiple myeloma .Blut 23:129, 1971.

(84) - BERGSAGEL DE et al:

Plasma cell myeloma : Response of melphalan resistant patients to high dose intermittent cyclophosphamide. Can Med Assoc J 107 : 851, 1972.

- (85) - HJORTH M, HELLQUIST L, HOLMBERG E et al:
initial treatment in multiple myeloma : no advantage of multidrug chemotherapy over melphalan-prednisone Br J haematol, 1990, 74: 185.
- (86) - PEEST D, DEICHER H, COLDEWAY R et al :
Induction and maintenance therapy in multiple myeloma : a multicenter trial of MP versus VMCP. Eur J Cancer Clin Oncol 1988, 24;; 1061.
- (87) - BELCH AR, WHITE D, BERGSAGEL DE et al :
The role of maintenance chemotherapy for multiple myeloma. Proceed Asco, 1984, 3: 268.
- (88) - MANDELLI RF, AVVISATI G, AMADORI S et al :
Maintenance treatment with recombinant interferon alpha 2b in patients with multiple myeloma responding to conventional induction chemotherapy. N Engl J Med, 1990, 322; 1430.
- (89) - BARLOGIE B, SMALLWOOD L, SMITH T et al :
High serum levels of lactic lymphoma-like myeloma. Ann Intern Med, 1989, 110 : 521.
- (90) - Traitements actuels du myélome
TPH : Thérapeutique et pratique hospitalière n° 03-04/1991
- (91) - BARLOGIE B, VELASQUEZ W, Alexanian R, CABANILLAS F:
Etoposide, dexamethasone, cytarabine, and cisplatin in vincristine, doxorubicin and dexamethasone-refractory myeloma. JCO 1989, 7 : 1514.
- (92) - BARLOGIE B, SMITH L, Alexanian R :
Effective treatment of advanced multiple myeloma refractory to alkylating agents. N Engl J Med, 1984, 310 : 1353.
- (93) - ALEXANIAN R : BARLOGIE B, DIXON D :
High-dose glucocorticoid treatment of resistant myeloma. Ann Intern Med, 1986, 105 : 9
- (94) - BARLOGIE B, JAGANNATH S, DIXON D, et al :
High dose melphalan and GM-CSF for refractory multiple myeloma Blood, 1990, 76 : 677.
- (95) - SELBY P, McELWAIN T, NANDI A et al:
Multiple myeloma treated with high dose intravenous melphalan. Br J Haematol, 1987, 66 : 55.
- (96) - JAGANNATH S, BARLOGIE B, DICKE K et al :
Autologous bone marrow transplantation in multiple myeloma : identification of prognostic factors. Blood, 1990, 76 : 124.
- (97) - BARLOGIE B, JAGANNATH S, DIXON D et al :
High-dose melphalan and GM-CSF for refractory multiple myeloma. Blood 1990, 76 : 677
- (98) - MILPIED N, HAROUSSEAU JL, JOUET JP et al :
Intensive therapy for high grade multiple myeloma. 1991, 17th Annual Meeting of the EBMT.
- (99) - ATTAL M, HUGUET F, SCHLAIFER D et al:
Autologous bone marrow transplantation and maintenance treatment with alpha Interferon in patients with stage III MM 1991, 17 th annual Meeting of the EBMT.
- (100) - HAROUSSEAU JL, MILPIED N, GARAND R et al :
High dose melphalan and autologous bone marrow transplantation in high risk myeloma. Br J Haematol, 1987, 67 : 493.
- (101) - HAROUSSEAU JL, MILPIED N, GARAND N et al:
High-dose melphalan and autologous bone marrow transplantation in high risk myeloma. Br Haematol, 1987, 67 : 493
- (102) - MARIT G, BOIRON JM, PICO J :
Autologous blood stem cell transplantation in high risk myeloma. 1991, Annual Meeting of the EBMT.
- (103) - FERMAND JP, DIVINE M, LEBLOND V et al :
High dose chemotherapy and blood stem cell autologous grafts in MM. 1991, Annual Meeting of type EBMT.
- (104) - MERLINI G, ATTARDO-PARINELLO G, PICCINI L :
Long term effects of parenteral dichloromethylene biphosphonate on bone disease of myeloma patients treated with chemotherapy. Hematol Onc, 1990, 8 : 23.
- (105) - JACSON :
Maintenance therapy for multiple myeloma, utility of interferon for primary induction and states of evolution in remission maintenance III workshop.
- (106) - SALMON D, NEWLAND A, KEARNEY J et al:
Infusion of vincristine and doxorubicin with oral dexamethasone as first line therapy for multiple myeloma. Lancet, 1989, 2 : 882.

(107) - WESTIN J :

Interferon therapy during the plateau phase of multiple myeloma : An update of a Swedish multicenter study. *Seminars in Oncology*, Vol 18, n° 5, 1991 : p 37-40.

(108) - COOPER M.R :

A review of the Clinical Studies of Alpha-Interferon in the Management of multiple myeloma. *Seminars in Oncology*, Vol 18, n° 5, 1991: p 18-29.

(109) - BELCH AR, BERGSAGEL DE, WILSON K, O'REILLY S, WILSON J:

Effect of Daily etidronate on the osteolysis of multiple myeloma. *Journal of Clinical Oncology*. 1991, 9(8) : 1397-402.

(110) - PACCAGNELLA A, CHIARIOON-SILENI V, SOESAN M, BAGGIO G, BOLZONELLA S et al :

Second and third responses to the same induction regimen in relapsing patients with multiple myeloma. *Cancer*, 1991, 68(5) : 975-80.

(111) - McLENNAN IC, CHAPMAN C, DUNN J, KELLY K :

Combined chemotherapy with ABCM versus melphalan for treatment of myelomatosis. *LANCET*, 1992, 339(8787) : 200-5.

(112) - VAN HOEVEN KH, REED LJ:

Autopsy-documented cure of multiple myeloma 14 years after M2 chemotherapy. *CANCER* 1990; 66 (7), p 1472-4.

(113) - SALMON SE:

Immunoglobulin synthesis and tumor kinetics of multiple myeloma. *Semin Hematol*, 1973, 10 :135;

(114) - LENHARD RE JR, OKEN M, BARNES JM, HUMPHREY RL, GLICK JH :

High dose cyclophosphamide. An effective treatment for advanced refractory multiple myeloma. *Cancer*; 1984, 53 (7), p 1456-60.

(115) - LENHARD RE, DANIELS HJ, OKEN M, GLICK JH, ETTINGER DS :

An aggressive high dose cyclophosphamide and prednisone regimen for advanced multiple myeloma. *Leukemia et lymphoma*, 1994, 485-9. : 13(5-6).

(116) - PALOMBO A, BOCCADORO M, BRUNO B, TRIOLO S, PILERI A

Heamatologica, 1994, 513-8.

(117) - LENHARD RE, KALISH AL, OKEN M, ETTINGER DS, GLICK J

Timed-sequential high dose cyclophosphamide and vincristine in the treatment of multiple myeloma. *Cancer*, 1994, 73(18) : 2113-8.

(118) - AITCHISON R, WILLIAMS A, SCHEV S, NEWLAND AC :

A randomised trial of cyclophosphamide with and without low dose alpha-interferon in the treatment of newly diagnosed myeloma. *Leukemia et lymphoma*, 1993, 8(3) : 243-6.

(119) - COOPER MD :

Is more better. *CANCER Investigation*, 1992 10 (1) : 93-4.

(120) - CYCLOPHOSPHAMIDE and ANAPHYLAXIS

Murti, L et Horsman, L R : *J pediatri* 94 (1979) 844-845

(121) - SALLES G et al:

Ann Hematol 62 (1994) 74-75

(122) - KARCHMER K et HANSEN, V L

Jama 237 (1977) : 475 :

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION	9
CHAPITRE I : LE MYELOME MULTIPLE	11
A) ONCOGENESE	12
1. Composition cellulaire du clone	12
2. Origine du précurseur	12
3. Croissance du clone	13
a) Etude biologique	13
b) Etude cellulaire	13
c) Etude génétique	13
4) Epidémiologie	13
B) PHYSIOPATHOLOGIE	14
1. Conséquences directes de la prolifération plasmocytaire	14
a) L'hyperrésorption osseuse	14
b) L'hypercalcémie	14
c) L'insuffisance médullaire	15
d) Déficit de l'immunité humorale et dysimmunité	15
2. Conséquence de la gammopathie monoclonale myélomateuse	15
C) INCIDENCE	16
D) TABLEAU CLINIQUE HABITUEL.	16
1. Circonstances de découverte	16
a) les douleurs osseuses	17
b) L'altération de l'état général	17
2. Examen clinique	17
3. Eléments paracliniques du diagnostic	17
a) Les examens radiologiques	17
b) Les examens biologiques	18
* L'hémogramme	19
* La vitesse de sédimentation (VS)	19
* L'étude de la moelle osseuse	19
* L'étude des protides	20
- étude sérique	20
- étude des urines	21
* Bilan métabolique évolutif et pronostique	21
- Sur le plan sérique	22
- Sur le plan urinaire	22
E) DIAGNOSTIC POSITIF	22
F) EVOLUTION NATURELLE - COMPLICATIONS ET BILAN DE LA MALADIE	23
1. Les fractures osseuses:	23
2. Les complications rénales :	24
3. L'hypercalcémie :	24
4. Les complications neurologiques :	25
5. Les complications infectieuses :	26
6. Hypervolémie et hyperviscosité sanguine :	26
7. Les complications hémorragiques	27
8. L'amylose :	27
9. L'hypoplasie médullaire :	28
10. L'infiltration plasmocytaire extraosseuse :	28

11. Leucémie aiguë myéloïde et autres néoplasies secondaires :	28
G) CORRELATIONS ET FORMES CLINIQUES	29
1. Corrélations cliniques :	29
a) Les myélomes à Ig G	29
b) Les myélomes à Ig A	29
c) Les myélomes à chaînes légères	29
d) Les myélomes à Ig D	30
e) Les myélomes " non sécrétants "	30
f) Les myélomes avec gammopathie biclonale	31
g) Les myélomes avec cryoglobuline	31
h) Les myélomes avec LCDD	32
H) DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL	34
1. Sur le plan radiologique	34
a) Les ostéoporoses sévères primitives	34
b) Les métastases osseuses	34
c) L'hyperparathyroïdie	35
2. Sur le plan immunologique	35
a) Affections diverses accompagnées de dysglobulinémie monoclonale	35
b) Les dyscrasies " lymphoïdes "	36
* La macroglobulinémie de WALDENSTROM	36
* Les maladies des chaînes lourdes (MCL)	36
c) Les dyscrasies plasmocytaires autres que le MM	37
* L'amylose primitive	37
* MGUS et la protéinurie de B-J bénigne idiopathique.	37
I) EVALUATION PRONOSTIQUE :	38
1) Les facteurs pronostiques	39
a) Liés à l'hôte	39
b) Liés à la tumeur	39
* Le volume tumoral	39
* Les complications	40
* Les types immunochimiques et cytologiques	40
* La cinétique tumorale	40
* La chimiosensibilité tumorale	41
* Autres paramètres pronostiques connus	41
2 Les systèmes d'évaluation communément admis	42
a) La classification de DURIE et SALMON	42
b) Stratification selon R.KYLE	43
c) La classification de PILERI	43

CHAPITRE II :

LE TRAITEMENT DU MYELOME MULTIPLE	44
A) LE TRAITEMENT ANTITUMORAL	45
1. Evolution tumorale sous traitement	45
2. Critères de réponse au traitement	46
3. Surveillance des patients atteints de myélome multiple	47
4. Agents cytotoxiques	47
5. Les chimiothérapies conventionnelles	48
a) Traitement initial	48
b) Traitement d'entretien	53
c) Traitement des reprises évolutives et des formes réfractaires	53
6. Nouvelles approches thérapeutiques	54
B) LES TRAITEMENTS SYMPTOMATIQUES	55

CHAPITRE III :	
CYCLOPHOSPHAMIDE, RAPPEL	58
A) BIOCHIMIE ET PHARMACOCINETIQUE	59
B) MODALITES D'ADMINISTRATION	60
C) INDICATIONS	61
D) CONTRE-INDICATIONS	61
E) INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES	61
F) TOXICITE	62
CHAPITRE IV :	
SERIE PERSONNELLE	66
A) MODALITES d'ETUDE	67
1. Critères d'inclusion et d'exclusion	67
2. Eléments d'étude et méthodologie	68
a) Identification du patient	68
b) Identification de l'hémopathie	68
c) Traitements spécifiques, antérieurs	69
d) Principales caractéristiques du protocole	70
e) Eléments d'évaluation de l'efficacité.	72
f) Eléments caractérisant l'arrêt du traitement	76
g) Eléments d'évaluation de la toxicité	76
B. DONNEES ET RESULTATS	78
1. Identification des patients	78
2. Identification des hémopathies	78
3. Les traitements antérieurs	81
4. Caractéristiques du protocole	86
a) Motifs de décision de traitement	86
b) Classes pronostiques des MM	87
c) Délais entre le diagnostic et le traitement	90
d) Rang thérapeutique	95
e) Nombre de cures	96
f) Durée du traitement	98
g) Doses	98
h) Mesna associé	103
5. Evaluation de l'efficacité	103
a) Les données	103
b) Résultats et commentaires	149
6. Eléments d'évaluation à l'arrêt du protocole	163
7. Evaluation de la toxicité	169
CHAPITRE V :	
ANALYSE DE LA LITTERATURE ET DISCUSSION	175
CONCLUSION	179
BIBLIOGRAPHIE	181

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des maîtres de cette école, de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.

Je donnerai mes soins à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.

Admis à l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser les crimes.

Reconnaissant envers mes maîtres, je tiendrai leurs enfants et ceux de mes confrères pour des frères et s'ils devaient entreprendre la Médecine ou recourir à mes soins, je les instruirai et les soignerai sans salaire ni engagement.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné à jamais de jouir heureusement de la vie et de ma profession, honoré à jamais parmi les hommes. Si je le viole, et que je me parjure, puissè-je avoir un sort contraire.

BON A IMPRIMER N° 18

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE

Vu, le Doyen de la Faculté

VU et PERMIS D'IMPRIMER
LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ

RESUME

Pour les patients de plus de 60 ans, qui manifestent un myélome multiple sévère, - en poussée primaire ou secondaire réfractaire au protocole VAD de rattrapage -, le cyclophosphamide seul, à la posologie de 600 mg/m²/j IV, sur 4 jours, en cycles mensuels, pourrait constituer un traitement de choix.

L'efficacité de ce protocole, en terme de réponse et de survie est sans doute comparable à celle des autres chimiothérapies proposées dans ce contexte.

A leur différence par contre, il se caractérise par sa bonne tolérance, intéressante pour le confort et la qualité de vie du patient

Une perspective prometteuse se profile t-elle ?:

Grâce aux facteurs de croissance, le gain sur le plan de la tolérance hématopoïétique pourrait être encore majoré.

Mots clés

- Cyclophosphamide haute dose
- Myélome multiple
- Chimiothérapie de rattrapage
- Myélome réfractaire au VAD