

UNIVERSITE DE LIMOGES  
Faculté de Médecine



ANNEE 1999

THESE N° 186/2

**FACTEURS DE RISQUES  
PROFESSIONNELS ET ENVIRONNEMENTAUX  
DES MYELOMES MULTIPLES**  
A propos d'une étude cas-témoins  
réalisée dans la région du Limousin



**THESE**

POUR LE

**DIPLOME D'ETAT  
DE DOCTEUR EN MEDECINE**

*présentée et soutenue publiquement le 13 Décembre 1999*

par

**Sandrine GUERY**  
épouse GERARD

née le 21 Mai 1970 à Maubeuge (Nord)

**EXAMINATEURS de la THESE**

Monsieur le Professeur DUMONT.....PRESIDENT  
Madame le Professeur BORDESSOULE.....JUGE  
Monsieur le Docteur PREUX.....JUGE  
Monsieur le Professeur SALLE.....JUGE  
Madame le Docteur VALLEJO.....MEMBRE INVITE

**UNIVERSITE DE LIMOGES  
FACULTE DE MEDECINE**

**DOYEN DE LA FACULTE**

Monsieur le Professeur PIVA Claude

**ASSESSEURS**

Monsieur le Professeur VANDROUX Jean-Claude

Monsieur le Professeur DENIS François

**PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS:**

<b>ACHARD</b> Jean-Michel	Physiologie
<b>ADENIS</b> Jean-Paul (C.S)	Ophtalmologie
<b>ALAIN</b> Jean-Luc (C.S)	Chirurgie Infantile
<b>ALDIGIER</b> Jean-Claude	Néphrologie
<b>ARCHAMBEAUD</b> Françoise (C.S)	Médecine Interne
<b>ARNAUD</b> Jean-Paul (C.S)	Chirurgie Orthopédique et Traumatologique
<b>BARTHE</b> Dominique (C.S)	Histologie, Embryologie et Cytogénétique Clinique Obstétricale et Gynécologie
<b>BEDANE</b> Christophe	Dermatologie
<b>BENSAID</b> Julien (C.S)	Clinique Médicale Cardiologique
<b>BERTIN</b> Philippe	Thérapeutique
<b>BESSEDE</b> Jean-Pierre	Oto-Rhino-Laryngologie
<b>BONNAUD</b> François (C.S)	Pneumologie
<b>BONNETBLANC</b> Jean-Marie (C.S)	Dermatologie
<b>BORDESSOULE</b> Dominique (C.S)	Hématologie et Transfusions
<b>BOULESTEIX</b> Jean (C.S)	Pédiatrie
<b>BOUTROS-TONI</b> Fernand	Biostatistique et Informatique Médicale
<b>CATANZANO</b> Gilbert	Anatomie et Cytologie Pathologique
<b>CHARISSOUX</b> Jean-Louis	Orthopédie
<b>CLAVERE</b> Pierre	Radiothérapie
<b>COGNE</b> Michel	Immunologie
<b>COLOMBEAU</b> Pierre (C.S)	Urologie
<b>CORNU</b> Elisabeth	Chirurgie Thoracique et Cardio-vasculaire
<b>CUBERTAFOND</b> Pierre (C.S)	Clinique de Chirurgie Digestive
<b>DARDE</b> Marie-Laure (C.S)	Parasitologie
<b>DE LUMLEY WOODYEAR</b> Lionel (C.S)	Pédiatrie
<b>DENIS</b> François (C.S)	Bactériologie, Virologie
<b>DESCOTTES</b> Bernard (C.S)	Anatomie
<b>DUDOGNON</b> Pierre (C.S)	Rééducation Fonctionnelle

<b>DUMAS</b> Jean-Philippe	Urologie
<b>DUMAS</b> Michel (C.S)	Neurologie
<b>DUMONT</b> Daniel	Médecine du Travail
<b>DUPUY</b> Jean-Paul (C.S)	Radiologie et Imagerie Médicale
<b>FEISS</b> Pierre (C.S)	Anesthésiologie et Réanimation Chirurgicale
<b>GAINANT</b> Alain	Chirurgie Digestive
<b>GAROUX</b> Roger (C.S)	Pédopsychiatrie
<b>GASTINNE</b> Hervé (C.S)	Réanimation Médicale
<b>HUGON</b> Jacques (C.S)	Histologie-Embryologie-Cytogénétique
<b>LABROUSSE</b> Claude	Rééducation Fonctionnelle
<b>LABROUSSE</b> François (C.S)	Anatomie et Cytologie Pathologiques
<b>LASKAR</b> Marc (C.S)	Chirurgie Thoracique et Cardio-vasculaire
<b>LEGER</b> Jean-Marie (C.S)	Psychiatrie d'Adultes
<b>LEROUX-ROBERT</b> Claude (C.S)	Néphrologie
<b>MABIT</b> Christian	Chirurgie Orthopédique et Traumatologique
<b>MAUBON</b> Antoine	Radiologie
<b>MELLONI</b> Boris	Pneumologie
<b>MENIER</b> Robert (C.S)	Physiologie
<b>MERLE</b> Louis	Pharmacologie
<b>MOREAU</b> Jean-Jacques (C.S)	Neurochirurgie
<b>MOULIES</b> Dominique	Chirurgie Infantile
<b>NATHAN-DENIZOT</b> Nathalie	Anesthésiologie et Réanimation Chirurgicale
<b>PERDRISOT</b> Rémy	Biophysique et Traitement de l'Image
<b>PILLEGAND</b> Bernard (C.S)	Hépto-Gastro-Entérologie
<b>PIVA</b> Claude (C.S)	Médecine Légale
<b>PRALORAN</b> Vincent (C.S)	Hématologie et Transfusions
<b>RIGAUD</b> Michel (C.S)	Biochimie et Biologie Moléculaire
<b>ROUSSEAU</b> Jacques (C.S)	Radiologie et Imagerie Médicale
<b>SALLE</b> Jean-Yves	Médecine Physique et Réadaptation
<b>SAUTEREAU</b> Denis	Hépto-Gastro-Entérologie
<b>SAUVAGE</b> Jean-Pierre (C.S)	Oto-Rhino-Laryngologie
<b>TREVES</b> Richard (C.S)	Rhumatologie
<b>TUBIANA-MATHIEU</b> Nicole (C.S)	Cancérologie
<b>VALLAT</b> Jean-Michel	Neurologie
<b>VALLEIX</b> Denis	Anatomie
<b>VANDROUX</b> Jean-Claude (C.S )	Biophysique et Traitement de l'Image
<b>VERGNENEGRE</b> Alain	Epidémiologie-Economie de la Santé-Prévention
<b>VIDAL</b> Elisabeth (C.S)	Médecine Interne

**VIGNON** Philippe

Réanimation Médicale

**VIROT** Patrice (C.S)

Cardiologie

**WEINBRECK** Pierre (C.S)

Maladies Infectieuses

**MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE A MI-TEMPS**

**BUCHON** Daniel

3e cycle de Médecine Générale

**SECRETARE GENERAL DE LA FACULTE-CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS**

**POMMARET** Maryse

(C.S) = Chef de Service

A mes parents,

A Patrick, mon mari,

A Nicolas, mon fils,

A ma grand-mère,

A mes beaux-parents,

A Corinne et Patrick,

A Camille et Mathilde,

A toute ma famille,

A Muriel,

A Maud, Frédéric et Karl,

A tous mes amis.

Avec toute mon affection.

**A notre Président de Thèse,**

**Monsieur le Professeur DUMONT**

Professeur des Universités de Médecine du Travail

Médecin des Hôpitaux

Nous vous remercions du très grand honneur que vous nous faites en acceptant de présider notre jury.

Vous nous avez prodigué un enseignement de qualité et vous avez été le témoin privilégié de notre apprentissage aux urgences.

Veillez trouver dans ce modeste travail l'assurance de notre reconnaissance et de notre profond respect.

**A notre Directrice de Thèse,**

**Madame le Professeur BORDESSOULE**

Professeur des Universités d'Hématologie et Transfusion

Médecin des Hôpitaux

Chef de Service

Nous vous remercions d'avoir bien voulu nous confier ce travail.  
Vous nous avez accueillis chaleureusement dans votre service et nous avons eu la chance de bénéficier de votre enseignement et de votre immense connaissance de l'Hématologie.  
Veuillez trouver ici le témoignage de notre profond respect et de notre reconnaissance.

**A nos juges,**

**Monsieur le Professeur SALLE**

Médecin des Hôpitaux

Professeur des Universités de Médecine Physique et Réadaptation

CHU de Limoges

Vous nous faites l'honneur de bien vouloir juger ce travail.  
Veuillez trouver ici le témoignage de notre très haute estime et de  
notre grande reconnaissance.

**Monsieur le Docteur PREUX**

MCU-PH de Biostatistique

Institut d'Epidémiologie de Neurologie Tropicale

CHU de Limoges

Vous nous faites l'honneur de bien vouloir juger ce travail.  
Veuillez trouver ici le témoignage de notre très haute estime et de  
notre grande reconnaissance.



**A Madame le Docteur VALLEJO**

Praticien hospitalier des Urgences

CHU de Limoges

Ta disponibilité et ton extrême gentillesse ont toujours été égales au cours des années passées ensemble dans le Service des Urgences.

Nous te remercions d'avoir bien voulu juger ce travail.

Reçois ici le témoignage de toute notre amitié et de notre plus vive reconnaissance.

Nous remercions également:

- le Docteur Michel DRUET CABANAC, épidémiologiste
- les différents services du CHU, qui nous ont permis de recueillir les sujets témoins.

## PLAN

### INTRODUCTION

### CHAPITRE 1: DONNEES DE LA LITTERATURE

#### **I. DEFINITION DU MYELOME**

#### **II. ONCOGENESE**

- A. ONCOGENESE DU MYELOME MULTIPLE
- B. CYTOKINES
- C. CYTOGENETIQUE

#### **III. PHYSIOPATHOLOGIE**

- A. LE MYELOME EST UNE MALADIE CLONALE
- B. MASSE TUMORALE
- C. CINETIQUE TUMORALE
- D. CONSEQUENCE DE LA PROLIFERATION TUMORALE

#### **IV. DIAGNOSTIC POSITIF**

- A. LE SYNDROME OSSEUX
- B. LES MANIFESTATIONS EXTRA-OSSEUSES
- C. LES PERTURBATIONS BIOLOGIQUES

#### **V. FORMES CLINIQUES**

- A. MYELOME A CHAINES LEGERES
- B. MYELOME NON SECRETANT
- C. PLASMOCYTOME SOLITAIRE
- D. LEUCEMIE A PLASMOCYTES

#### **VI. DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL**

#### **VII. EVOLUTION ET PRONOSTIC**

#### **VIII. TRAITEMENT**

- A. TRAITEMENTS SYMPTOMATIQUES
- B. TRAITEMENT ANTITUMORAL

#### **IX. DONNEES EPIDEMIOLOGIQUES INTERNATIONALES**

- A. DONNEES GENERALES
- B. LES FACTEURS INCRIMINES
  - 1. Les agents chimiques
  - 2. Les agents physiques
  - 3. Les agents infectieux
  - 4. Autres

### CHAPITRE 2: NOTRE ETUDE

#### **I. MATERIEL ET METHODES**

- A. TYPE D'ETUDE
- B. LES MOYENS
  - 1. Population étudiée
  - 2. Le questionnaire
  - 3. Technique de recueil des données
  - 4. Analyse statistique des données

## **II. RESULTATS**

### **A. ETUDE DESCRIPTIVE**

1. Caractéristiques générales de la population étudiée
2. Analyse des facteurs de risque
  - a. les antécédents
  - b. les facteurs environnementaux et les habitudes de vie
  - c. les facteurs professionnels

### **B. ETUDE CAS-TEMOINS: ANALYSE APPARIEE**

1. Caractéristiques générales de la population étudiée
2. Analyse des facteurs de risque
  - a. les antécédents
  - b. les facteurs environnementaux et les habitudes de vie
  - c. les facteurs professionnels

### **C. ANALYSE MULTIVARIEE**

## **CHAPITRE 3: DISCUSSION**

## **CONCLUSION**

## **ANNEXE**

## **REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES**

# **INTRODUCTION**

Le myélome multiple ou maladie de Kahler est une néoplasie qui affecte la cellule terminale de la différenciation B, c'est-à-dire le plasmocyte.

Il s'agit d'une affection relativement peu fréquente (1% des cancers) dont l'incidence a augmenté pendant plusieurs années dans le monde et notamment en France pour se stabiliser depuis environ 15 ans.

Comme tous les cancers et à une époque où l'on parle de plus en plus de contexte professionnel et d'environnement, le myélome multiple intéresse fortement les épidémiologistes. Mais, malgré de nombreuses études françaises et internationales, l'épidémiologie du myélome multiple reste encore mal connue. La nature du processus oncogénique reste vague, même si les hypothèses étiopathogéniques se multiplient.

Même si l'augmentation de l'incidence peut être en partie liée au vieillissement de la population, à l'amélioration de l'accès aux soins, aux progrès dans les méthodes diagnostiques et aux enregistrements des décès, il paraît licite d'évoquer l'implication de facteurs d'exposition professionnels et/ou environnementaux.

Dans le but d'essayer de les mettre en évidence ou du moins de les confirmer par rapport à la revue de la littérature, nous avons entrepris la réalisation d'une étude de type cas-témoins dans le service d'Hématologie Clinique du CHRU de Limoges.

A partir des données de la littérature, un questionnaire type a été établi, mettant en avant les différents facteurs de risque tant professionnels qu'environnementaux ainsi que les différents produits toxiques supposés à l'origine de cette pathologie.

Chaque patient originaire du Limousin et entrant dans le service d'Hématologie pour myélome ainsi que des sujets témoins indemnes de tout cancer et originaires également du Limousin ont été soumis à cet

interrogatoire type afin que nous tentions d'établir un lien de causalité entre certaines expositions et la survenue de myélome.

Le but ultime d'une telle étude serait de parvenir à des éléments pouvant contribuer à la création d'un tableau de maladie professionnelle, tout comme il en existe déjà pour d'autres pathologies.

**CHAPITRE 1:**  
**DONNEES DE LA LITTERATURE**



## **I. DEFINITION**

Le myélome multiple ou maladie de Kahler se définit comme l'expression d'une prolifération plasmocytaire maligne, atteignant principalement la moelle osseuse.

Elle est généralement d'emblée disséminée d'où le nom de myélome multiple.

Cette prolifération maligne s'accompagne fréquemment de la sécrétion d'une immunoglobuline complète ou chaîne légère, permettant de suivre aisément la prolifération du clone malin par la quantification du pic monoclonal.

Le diagnostic de cette affection repose donc sur la mise en évidence:

- de la prolifération plasmocytaire
- du « syndrome protidique », conséquence de la fonction sécrétoire du plasmocyte myélomateux. **(55;180)**

## **II. ONCOGENESE**

La nature du processus oncogénique et sa cible sont encore mal connues.

Le myélome multiple est une néoplasie évoluant par étapes où l'on peut distinguer 3 phases:

- *phase chronique*: envahissement uniquement de la moelle osseuse par des cellules tumorales plasmocytaires dont la prolifération est indétectable (Labelling Index= % de cellules tumorales en phase S < 1%)
- *phase accélérée*: prolifération tumorale détectable (LI > 1%)
- *phase aiguë*: prolifération tumorale importante (LI > 3%) et dans certains cas prolifération extra médullaire.

Ces différentes phases de progression tumorale sont associées à des événements oncogéniques, cytokiniques et cytogénétiques.

## A. ONCOGENESE DU MYELOME MULTIPLE

Les événements oncogéniques impliquent principalement les gènes *myc*, *Bcl 2*, *RAS*, *p53* et *Rb*. La surexpression des protéines *c-myc* et *Bcl 2* pourrait entraîner la prolifération (*c-myc*) et une diminution de la mort par apoptose (*Bcl 2*).

Pour *c-myc*, situé sur le chromosome 8 (8q24), son expression serait corrélée à une transformation agressive des cellules myélomateuses. Sur 14 myélomes étudiés, Nobuyoshi M, *et al* n'ont trouvé qu'un seul réarrangement du gène *c-myc* (nouvelle mutation au niveau de l'exon II). (121) Par contre tous les *c-myc* m RNA sont normaux mais exprimés à des taux très élevés surtout chez deux patients avec un myélome très agressif.

Le gène *Bcl 2*, situé sur le chromosome 18 est impliqué dans 80% des lymphomes folliculaires avec la translocation t(14;18) (q32;q21) et serait responsable du blocage de la mort cellulaire programmée (apoptose). Petterson, *et al* rapportent que dans toutes les lignées de myélome qu'ils ont étudiées (U 266; U 1958; U 1966), le gène *Bcl 2* est fortement exprimé. Ceci suggèrerait que *Bcl 2* jouerait un rôle dans le développement de la tumeur « in vivo ». (131)

*p 53* est une phosphoprotéine nucléaire dont le gène est localisé sur le bras court du chromosome 17 (17p13) et qui est impliquée dans la transition G0/G1 vers la phase S dans le cycle cellulaire (101). L'implication de *p 53* dans le myélome a été peu étudiée. Cependant les mutations de *p 53* sont très rares dans le myélome multiple en phase chronique: 1 malade sur 37 présenterait une mutation dans l'exon 5 selon Preudhomme C. *et al* (135). Ces résultats évolueraient avec la maladie puisque la mutation serait retrouvée chez 25 à 50 % des patients en phase aiguë.

Le gène *Rb 1* est un antioncogène situé sur le chromosome 13 (13q14). Par la cytogénétique classique, on a pu montrer qu'environ 40 % des

patients avec un caryotype anormal présentent une monosomie 13 ou une délétion de la bande 13q14 (48). Ceci est confirmé avec d'autres techniques comme l'hybridation in situ en fluorescence; une délétion du gène Rb1 est retrouvée chez 50 % des patients atteints de myélome multiple. Cette anomalie génique est très importante dans la pathogénie du myélome car le gène Rb est capable d'inhiber la sécrétion de l'interleukine 6, facteur principal de croissance des cellules plasmocytaires tumorales.

L'accumulation de ces anomalies oncogéniques est probablement responsable de l'acutisation progressive de cette pathologie avec émergence d'un compartiment plasmoblastique IL 6 dépendant, hautement proliférant, avec un blocage de la différenciation en cellules plasmocytaires matures.

## B. CYTOKINES

De nombreuses cytokines sont impliquées dans la prolifération tumorale des cellules myélomateuses.

Il est désormais reconnu que l'IL 6 est le facteur essentiel de la croissance des cellules plasmocytaires in vivo et in vitro.

Il s'agit d'une glycoprotéine de 184 acides aminés avec un poids moléculaire de 19 à 26 kD, dont la localisation génique est située sur le chromosome 17 (17p13).

Les travaux de Klein et Bataille, utilisant des anticorps anti IL 6 ont montré que la prolifération plasmocytaire était IL 6-dépendante (5). Pour certains auteurs (96), la production d'IL 6 se fait par les cellules tumorales elles-mêmes (mécanisme autocrin), alors que pour d'autres (23), l'IL 6 est produite par l'environnement tumoral (fibroblastes, cellules endothéliales, macrophages, ostéoblastes...) et agit par un mécanisme paracrin. En ce qui concerne son mode d'action, il semblerait que l'IL 6 agisse tardivement dans la maturation du lymphocyte B en stimulant sa transformation en plasmocyte, ce qui d'ailleurs ne sous-entend pas forcément une étape mitotique. Cependant, des résultats contradictoires montrent que l'IL 6

entraîne une augmentation significative du « Labelling Index » qui correspond à une entrée en phase S des cellules plasmocytaires.

La controverse concernant l'activité de l'IL 6 est due d'une part au fait qu'il est difficile d'obtenir des cellules myélomateuses en quantité importante et d'autre part au fait que le degré de purification obtenu est insuffisant pour l'application des méthodes d'analyse sensibles.(79)

Hiroyuki et al ont réussi à purifier des cellules plasmocytaires avec des marqueurs de différenciation: expression forte de CD 38, négative ou faible de CD 45. Ils ont pu ainsi montrer qu'il existe une boucle IL 6 autocrine fonctionnant dans les précurseurs des cellules plasmocytaires.

Concernant ces précurseurs des cellules plasmocytaires, il a été montré qu'il en existe dans le sang périphérique de patients atteints de myélome multiple. Une stimulation par l'IL 6 et l'IL 3 entraîne leur prolifération et leur différenciation en plasmocyte.

Le taux de ces précurseurs est élevé au diagnostic mais diminue au cours de la chimiothérapie (peut-être diminution de la sensibilité aux cytokines).

D'autres cytokines ont été étudiées pour induire la différenciation des précurseurs plasmocytaires. L'association d'IL 4 et de TNF (Tumor Necrosis Factor) entraîne une augmentation du nombre de plasmocytes en culture au bout de 4 jours que ce soit sur du sang périphérique ou avec de la moelle osseuse.

Ces résultats suggèrent que des précurseurs de cellules plasmocytaires circulent dans le sang des patients atteints de myélome et se différencient sous l'action de TNF et d'IL 4 en plasmocytes. Dans le myélome multiple, le TNF serait produit par l'environnement en réponse à l'activation tumorale. Il induirait une production autocrine d'IL 6 par les cellules myélomateuses. L'IL 4 stimulerait la production d'IL 6 et de TNF.

Enfin, le GM-CSF associé avec l'IL 6 a été décrit comme étant un facteur de stimulation de la prolifération des cellules myélomateuses. Son origine génique se situe sur le chromosome 5 et il est sécrété par les lymphocytes

T, les monocytes, les fibroblastes et les cellules endothéliales. Il présente une action sur toutes les lignées hématopoïétiques, jusqu'aux stades les plus matures. Le GM-CSF permet la survie, la prolifération et la différenciation de ces différentes cellules. (178)

Chez des patients atteints de myélome multiple, le GM-CSF ne stimule pas la production d'IL 6 mais augmente la réponse à l'IL 6 des cellules myélomateuses, peut-être en augmentant les récepteurs IL 6 à la surface des plasmocytes.

### C. CYTOGENETIQUE (25)

Pour pouvoir réaliser une cytogénétique sur des cellules en culture, il faut que ces cellules se divisent et entrent en mitose pour atteindre le stade de la métaphase. Le problème pour la cytogénétique des cellules plasmocytaires myélomateuses est que leur prolifération est très faible.

Cependant, les différentes équipes qui ont travaillé sur la cytogénétique du myélome multiple ont trouvé des anomalies chromosomiques récurrentes qui semblent spécifiques de cette pathologie. Il s'agirait essentiellement d'anomalies de nombre (mitoses hyperdiploïdes et hypodiploïdes) et de quelques anomalies de structure (cf. **Annexes 1 et 2**).

La cytogénétique est le seul moyen à l'heure actuelle qui permet de visualiser les anomalies génétiques récurrentes. Elle reste donc un outil indispensable pour le dépistage initial des gènes potentiellement impliqués dans les proliférations cellulaires malignes. L'étude des mécanismes moléculaires de la tumorigénèse a montré que le cancer était le résultat d'une succession d'événements qui impliquent des gènes jouant un rôle dans le maintien de l'homéostasie tissulaire: proto-oncogènes, gènes suppresseurs de tumeur, gènes impliqués dans le contrôle de la mort cellulaire programmée. Les anomalies chromosomiques acquises, présentes dans la plupart des hémopathies, constituent un des mécanisme conduisant à l'activation ou l'inactivation de ces gènes.

L'approche combinée cytogénétique-biologie moléculaire a permis et permettra encore de définir certains des mécanismes de la tumorigénèse en rapport avec des remaniements structuraux du génome. Elle conduit de plus à la définition de marqueurs tumoraux spécifiques essentiels au diagnostic, à l'évaluation pronostique, et à plus long terme à l'élaboration d'une démarche thérapeutique plus proche de la physiopathologie (thérapie génique, oligonucléotides anti sens...).

### **III. PHYSIOPATHOLOGIE**

#### **A. LE MYELOME EST UNE MALADIE CLONALE**

- Le plasmocyte myélomateux produit et, sauf rares exceptions, libère dans la circulation une immunoglobuline complète, possédant la structure normale des anticorps, ou seulement une chaîne légère.
- Cette protéine myélomateuse, comme le plasmocyte qui la produit, est dite « monoclonale », car parfaitement homogène (chez un même malade) tant par sa constitution chimique que par sa réactivité immunologique. Produite en grande abondance, elle est responsable de l'hyperprotidémie et des complications éventuelles qu'elle entraîne (hyperviscosité, hypervolémie, cryoglobulinémie) ou d'une amylose et d'altérations rénales en cas de chaînes légères.
- La protéine myélomateuse est une immunoglobuline de structure normale, douée d'une activité anticorps qui lui est propre et peut parfois être mise en évidence (anticoagulant circulant, anticorps antilipoprotéines, facteur rhumatoïde, antistreptolysine).
- Il existe quelques rares cas de myélomes biclonaux à double immunoglobuline.

## B. MASSE TUMORALE

- Le pronostic d'un myélome est d'autant plus mauvais que la masse tumorale est élevée.
- Sachant que la quantité d'immunoglobulines sécrétée est fixe d'une cellule à l'autre pour un patient donné et que l'on peut calculer la quantité totale d'immunoglobulines produites, il est possible de connaître cette masse; elle est de 0,2 à 4  $10^{12}$  cellules lors du diagnostic ( $10^{12}$  cellules = 1 kg); sa corrélation étroite avec des paramètres cliniques et biologiques simples a permis d'établir une classification pronostique (la classification de Durie et Salmon).

## C. CINETIQUE TUMORALE

- La croissance tumorale est lente: le temps de doublement varie de 3 mois et demi (myélomes à protéine de Bence -Jones pure) à 10 mois (myélomes à Ig G).
- Le pourcentage de cellules en prolifération avant traitement est faible (jusqu'à 2,2 %), beaucoup de cellules sont hors cycle cellulaire (phase Go). La classification de Pirelli selon la  $\beta 2$  microglobuline et la CRP reflète la cinétique tumorale et reste un excellent facteur pronostic.
- La croissance cellulaire est de type gompertzienne (en trois phases: lente, exponentielle et enfin tendant vers un plateau), mais le diagnostic se fait lors de la dernière phase, alors que la phase de prolifération est très ralentie.
- Ceci permet d'expliquer l'effet de la thérapeutique: la chimiothérapie détruit les cellules en cycle car elle est inefficace sur les cellules en Go et induit ce faisant le recrutement de ces dernières: ceci explique l'apparente rémission due à la décroissance exponentielle du nombre de cellules

malignes; mais elle permet la sélection de clones résistants et l'échappement thérapeutique inéluctable après quelques années.

#### D. CONSEQUENCES DE LA PROLIFERATION TUMORALE

##### 1) La croissance des clones est le plus souvent intramédullaire.

- L'envahissement ne suffit pas à expliquer le syndrome d'insuffisance médullaire, sauf au stade terminal.
- La sécrétion par les plasmocytes tumoraux d'un facteur activant les ostéoclastes (OAF: Osteoclast Activating Factor) rend compte de l'ostéolyse caractéristique, localisée essentiellement aux os les plus riches en moelle.
- Ceci explique les compressions radiculaires et/ou médullaires par la tumeur elle-même ou par effondrement osseux, ainsi que les signes osseux spécifiques du myélome.

##### 2) Les plasmocytes malins induisent un déficit immunitaire:

- en diminuant la mobilité des lymphocytes;
- en sécrétant un facteur LIF (Lymphocyte Inhibiting Factor) qui inhibe indirectement la sécrétion des immunoglobulines par les plasmocytes normaux, d'où l'hypogammaglobulinémie polyclonale;
- en induisant des modifications de la réponse des lymphocytes T vis-à-vis de leur propre croissance;
- d'où la sensibilité aux infections.

##### 3) L'insuffisance rénale.

Elle relève d'étiologies multiples.

- Toxicité des chaînes légères: c'est la principale cause (+++).
  - elles sont réabsorbées et dégradées par les tubules; en cas d'excès, ceux-ci sont altérés, d'où une réduction du nombre de néphrons



disponibles; il en résulte dans la majorité des cas une baisse du pouvoir d'acidification des urines, une protéinurie; rarement ce sont les tubules proximaux qui sont les plus atteints, développant un diabète phospho-aminé et une déperdition potassique (syndrome de Toni Debré Fanconi) sans insuffisance rénale.

- par précipitation intraluminaire: surtout à pH acide
- la protéinurie ne reflète pas l'état d'atteinte rénale. Elle est le résultat d'une élimination urinaire de chaînes légères et des possibilités d'action des néphrons.

■ **Hypercalcémie:**

- elle est due à l'ostéolyse induite par l'OAF essentiellement.
- elle entraîne une diurèse osmotique et une déshydratation qui aggravent la fonction rénale (avec pour conséquence d'augmenter la calcémie et l'urémie d'où nausées et vomissements qui potentialisent la déshydratation) et augmentent la viscosité sanguine.

■ **Infections entraînant une néphrite chronique interstitielle.**

■ **Amylose par dépôts glomérulaires et polymérisation des chaînes légères, principale responsable des syndromes néphrotiques. La protéinurie s'accompagne d'albuminurie.**

■ **Hyperuricémie.**

■ **Médicaments néphrotoxiques.**

## **IV. DIAGNOSTIC POSITIF**

Le myélome survient après 40 ans, avec un pic de fréquence entre 60 et 70 ans et une légère prédominance masculine.

Parfois latent et de découverte fortuite, il est le plus souvent révélé:

- par le syndrome osseux, dominé par les douleurs ou par la survenue d'une manifestation extra-squelettique (infection, anémie, insuffisance rénale)

- ou par la découverte systématique d'une augmentation de la vitesse de sédimentation ou d'une protéinurie.

## A. LE SYNDROME OSSEUX

### 1) Les signes cliniques

#### ● Les douleurs osseuses sont:

- très fréquentes (90 % des cas) et révélatrices dans 2/3 des cas;
- sourdes et intenses avec des paroxysmes à recrudescence nocturne;
- localisées ou diffuses mais prédominant au niveau du rachis (surtout lombaire), du bassin et du gril costal;
- parfois accompagnées d'algies radiculaires (sciatalgie, cruralgie, névralgie cervico-brachiale, névralgie intercostale) faisant craindre une complication.

#### ● Les fractures pathologiques sont:

- constatées dans environ 40 % des cas, d'emblée ou en cours d'évolution;
- spontanées ou provoquées par un traumatisme ou un effort minimes;
- observées préférentiellement au niveau du rachis dorso-lombaire, avec tassements vertébraux, parfois à l'origine de déformations (cyphose dorso-lombaire), voire de compression médullaire;
- retrouvées plus rarement au niveau des diaphyses des os longs (fémur, humérus), des côtes (souvent latentes), du bassin et du sternum.

#### ● Les tumeurs osseuses sont:

- rares (10 % des cas) et habituellement tardives;
- surtout retrouvées sur les os plats (sternum, crâne, omoplate).

## 2) Les signes radiologiques (cf. Annexes 3-4-5 et 6):

- Les géodes, très évocatrices, réalisent des lacunes:
  - rondes ou ovalaires, à contour net, régulier et non condensé (« à l'emporte-pièce »);
  - de nombre et dimensions variables (parfois plusieurs centimètres de diamètre);
  - siégeant principalement au niveau de la voûte du crâne, mais aussi du bassin, du gril sterno-costal, du rachis et des os longs (humérus et fémur).
  
- La déminéralisation squelettique diffuse décrite par Weissenbach et Lievre :
  - est souvent associée aux géodes à l'emporte-pièce;
  - mais peut être isolée (myélomatose décalcifiante diffuse), simulant alors une ostéoporose banale.
  
- Les fractures sont dominées par les tassements vertébraux:
  - souvent multiples, biconcaves, cunéiformes ou en galette;
  - avec respect des disques intervertébraux.
  
- Les tumeurs osseuses soufflent l'os, amincissent et érodent la corticale et prolifèrent dans les parties molles.
  
- L'absence de lésions radiologiques est possible.

## B. LES MANIFESTATIONS EXTRA-OSSEUSES

### 1) Altération de l'état général

- Elle est fréquente et associe asthénie, anorexie, amaigrissement et pâleur.
- La fièvre est rare, sauf infection associée.

## 2) Complications révélatrices

### a) Manifestations infectieuses

Elles sont:

- fréquentes, parfois révélatrices, volontiers sévères et récidivantes, intéressant surtout l'appareil respiratoire et l'appareil urinaire;
- dues à la diminution des immunoglobulines physiologiques, l'immunoglobuline myélomateuse n'ayant elle-même aucune valeur protectrice. Elles peuvent aussi être favorisées par la leuconéutropénie.

### b) Manifestations hématologiques

- Syndrome anémique.
- Syndrome hémorragique, en règle limité à un purpura ou à des épistaxis répétées, pouvant résulter de plusieurs causes: thrombopénie, thrombopathie, anticoagulant circulant.

### c) Manifestations neurologiques

- Les complications médullaires:
  - sont surtout dorsales ou intéressent la queue de cheval;
  - sont consécutives à un tassement vertébral et/ou à une infiltration méningée plasmocytaire.
- Les atteintes encéphaliques sont plus rares:
  - atteinte isolée des nerfs crâniens (surtout V, VI et VIII) par infiltration plasmocytaire;
  - troubles psychiques et troubles de la vigilance pouvant aller jusqu'au coma (en rapport le plus souvent avec l'hypercalcémie et le syndrome d'hyperviscosité)
  - crises comitiales.
- Les neuropathies périphériques:
  - réalisent des polynévrites sensitivo-motrices intéressant les membres et respectant les nerfs crâniens;

- leur pathogénie est multiple: activité anti-myéline ou -phosphatidyl (composant des gaines de myéline) de l'immunoglobuline monoclonale; infiltration par les plasmocytes ou dépôts d'amylose...

#### d) Manifestations rénales

Elles sont fréquentes (75 % des cas) et volontiers révélatrices.

- Protéinurie constituée de chaînes légères par tubulopathie (protéinurie thermosoluble de Bence-Jones).

- Insuffisance rénale dans plus de 50 % des cas. De nombreux facteurs concourent à sa survenue: hypercalcémie, hyperuricémie, hyperviscosité, amylose, infections des voies excrétrices, infiltration plasmocytaire du rein, aplasie des cellules tubulaires sous l'effet des chaînes légères.

- Le plus souvent, il s'agit d'une insuffisance rénale de constitution progressive compliquant une néphropathie tubulo-interstitielle. Celle-ci se traduit par une protéinurie avec cylindrurie et leucocyturie sans oedèmes ni HTA.

- Plus rarement, insuffisance rénale aiguë oligo-anurique, dont le principal facteur est la déshydratation (hypercalcémie, fièvre, vomissements) et parfois favorisée par l'injection de produits iodés (UIV).

- D'autres manifestations rénales sont possibles:

- syndrome néphrotique;

- néphropathie avec perte de sel;

- syndrome de Fanconi acquis (diadète phospho-amino-glucidique), toujours révélateur d'un myélome à chaînes légères kappa.

### e) Amylose

● Complicant 5 à 15 % des cas de maladie de Kahler (généralement à chaînes légères), l'amylose du myélome s'apparente à l'amylose dite primitive:

- par sa pathogénie: la substance amyloïde est composée de chaînes légères;

- par sa répartition topographique: peau, coeur, muscles lisses et striés, tractus digestif, langue, système nerveux.

● L'amylose est tenue pour responsable de certaines manifestations rares du myélome:

- certaines neuropathies périphériques sensitivo-motrices;

- acroparesthésies dans le cadre d'un syndrome du canal carpien;

- oligo- ou polyarthrite inflammatoire pouvant simuler la polyarthrite rhumatoïde.

● Le diagnostic de l'amylose repose sur l'étude histologique avec coloration au rouge congo et thioflavine d'un fragment de muqueuse rectale ou gingivale, de peau ou de synoviale et étude en microscopie électronique de la substance amyloïde qui prend un aspect fibrillaire.

### f) Syndrome d'hyperviscosité

Plus rare que dans la macroglobulinémie de Waldenström, il s'observe dans les formes avec paraprotéïnémie majeure (en règle > 50 g/l) et regroupe diverses manifestations, secondaires de la mauvaise perfusion capillaire sous l'effet de l'hyperviscosité sanguine:

● manifestations oculaires: baisse de la vision avec courant granuleux, voire hémorragies ou exsudats au fond d'oeil;

● manifestations neuro-psychiques: céphalées, vertiges, convulsions, hypoacousie, acroparesthésies, troubles psychiques, coma;

● insuffisance cardiaque.

### g) Syndrome hypercalcémique

Il associe:

- troubles digestifs: anorexie, nausées, vomissements, constipation et douleurs abdominales;
- troubles neuro-psychiques: asthénie majeure avec prostration, confusion, troubles de la vigilance pouvant aller jusqu'au coma;
- signes cardio-vasculaires: tachycardie, troubles du rythme, nécrose myocardique;
- la déshydratation (par polyurie et vomissements), avec risque d'insuffisance rénale aiguë, est fréquente.

### h) Autres

Il s'agit d'une infiltration plasmocytaire du tube digestif surtout au niveau de l'estomac et du colon, à l'origine d'ulcérations et de sténoses.

## C. LES PERTURBATIONS BIOLOGIQUES

### 1) Syndrome hématologique

● L'hémogramme révèle habituellement:

- une anémie, très fréquente et précoce, d'intensité variable, normochrome, normocytaire et non régénérative;
- l'aspect d'hématies en rouleaux (ou en piles d'assiettes) sur le frottis, traduisant l'agglutination des globules rouges recouverts de protéines myélomateuses (**cf. Annexe 7**);
- une leucocytose le plus souvent normale, avec dans les stades III, une leuconeutropénie;
- rarement, une plasmocytose sanguine discrète et passage de formes immatures;
- un chiffre normal ou abaissé de plaquettes.

● Le myélogramme

Réalisé par ponction sternale, il révèle:

- une plasmocytose médullaire anormale quantitativement et qualitativement (**cf. Annexe 8**):

➤ quantitativement car la plasmocytose, normalement inférieure à 5 %, est, dans le myélome, supérieure à 10 %, pouvant atteindre près de 100 % de la population cellulaire médullaire;

➤ qualitativement car les plasmocytes myélomateux sont dysmorphiques avec anomalies de taille, anomalies cytoplasmiques (cellules à inclusions cristallines, cellules de Mott, plasmocytes flammés), anomalies nucléaires (mitoses pathologiques, plasmocytes binucléés, monstruosités nucléaires, nucléoles volumineux).

- cependant, la prolifération plasmocytaire est parfois moins évidente car:

➤ d'une part, elle peut être constituée de plasmocytes d'aspect normal,

➤ d'autre part, la proportion de plasmocytes médullaires peut être normale ou faiblement augmentée, en raison d'un groupement en amas, car la prolifération plasmocytaire est nodulaire.

- dans les cas difficiles, les techniques immunochimiques utilisant des anticorps fluorescents, peuvent confirmer l'existence de plasmocytes myélomateux en révélant en leur sein une chaîne légère monoclonale.

● Les anomalies de l'hémostase sont les suivantes:

- anomalies de l'hémostase primaire, liées à l'action de l'immunoglobuline monoclonale sur la résistance capillaire et sur les plaquettes (thrombopathies);

- anomalies de la coagulation liées à l'inhibition de la polymérisation des monomères de fibrine par l'immunoglobuline monoclonale;

- activité anticoagulante soit anti-VIII, anti-IX ou antiphospholipide.



## 2) Syndrome protidique

- L'élévation de la vitesse de sédimentation: dépassant volontiers 100 mm à la 1ère heure, elle est due à la présence des protéines myélomateuses sur les hématies.
- L'hyperprotidémie est fréquente (75 % des cas) pouvant dépasser 100 g/l.
- L'électrophorèse des protéines sériques (EPS) (cf. Annexe 9):
  - elle révèle le plus souvent un trait de précipitation étroit et dense, et, sur le diagramme, un pic élevé à base étroite (parfois aussi haut que celui de l'albumine), qui migre dans la région des gammaglobulines, plus rarement dans la région des bêtaglobulines et exceptionnellement des alpha-2-globulines;
  - ce pic traduit la présence, dans le sérum, d'une globuline anormalement homogène (monoclonale), en quantité plus ou moins abondante.
- L'immuno-électrophorèse des protéines sériques (IEPS):
  - elle révèle un trait anormal de précipitation correspondant à l'immunoglobuline myélomateuse, ainsi qu'une diminution des immunoglobulines normales, que confirme leur dosage pondéral;
  - la protéine myélomateuse est une immunoglobuline (Ig) monoclonale ne réagissant qu'avec un seul sérum antichaîne lourde et un seul sérum antichaîne légère;
  - la fréquence des divers isotypes de protéines myélomateuses reflète la distribution des diverses immunoglobulines du sérum normal: IgG 61 %, IgA 19 %, IgD 2 %. Dans moins de 1 % des cas, il s'agit d'une IgE. Moins rarement, il existe deux immunoglobulines monoclonales sériques. L'immunoglobuline monoclonale est deux fois plus souvent  $\kappa$  que  $\lambda$ , sauf s'il s'agit d'une IgD, qui dans 90 % des cas est  $\lambda$ .

Dans environ 20 % des cas, il n'existe pas d'immunoglobuline monoclonale entière dans le sérum, et seules des chaînes légères libres sont décelables.

- La protéinurie de Bence-Jones (50 % des cas):
  - cette protéine est particulière par la formation d'un précipitat à 56°C, sa dissolution à ébullition et sa réapparition au refroidissement;
  - l'électrophorèse des urines concentrées montre que la quasi-totalité de la protéine migre dans la région des gammaglobulines et précipite en un trait étroit et dense;
  - l'immuno-électrophorèse, utilisant des sérums antichaînes légères, révèle l'élimination homogène d'une chaîne kappa ou lambda, identique à celle de l'Ig monoclonale sérique.

### 3) Autres anomalies biologiques

- L'hypercalcémie est fréquente (30 % des cas) et de mauvais pronostic par son risque cardiaque et rénal. L'immunoglobuline peut fixer le calcium et être responsable d'une hypercalcémie « artéfactuelle » par augmentation de calcium non ionisé. L'hypercalcémie n'est pas corrélée à l'importance des lésions.
- L'hyperuricémie est également fréquente mais rarement symptomatique.
- Une cryoglobulinémie, abaissant la VS, est signalée dans 5 % des cas.
- Le taux sérique de la  $\beta_2$  microglobuline est en général augmenté.

## V. FORMES CLINIQUES

### A. MYELOME A CHAINES LEGERES

Il représente 10 % des cas.

Il se caractérise par l'absence du syndrome protidique sérique: la VS est basse, l'EPS est normale ou ne montre qu'une diminution des immunoglobulines normales.

Le diagnostic de myélome repose donc sur la mise en évidence de chaînes légères sur l'électrophorèse des urines et de la prolifération plasmocytaire médullaire.

Le pronostic du myélome à chaînes légères est mauvais en raison de la fréquence de l'hypercalcémie, de l'insuffisance rénale et de l'amylose (20 % des cas), qui peut être révélatrice.

#### B. MYELOME NON SECRETANT

Exceptionnel (1 % des cas), il se caractérise par l'absence de syndrome protidique sérique et urinaire.

Le diagnostic repose alors sur la mise en évidence de la prolifération plasmocytaire, et éventuellement, de la synthèse intraplasmocytaire de l'immunoglobuline non excrétée, par anticorps anti-immunoglobuline.

#### C. PLASMOCYTOME SOLITAIRE

Il consiste en une tumeur plasmocytaire unique, localisée à l'os (crâne, rachis, os longs), sous forme d'une lacune kystique, polykystique, ou viscérale (surtout voies aéro-digestives supérieures, mais aussi intestin grêle, colon, estomac, rate).

L'évolution du plasmocytome solitaire se fait le plus souvent vers un authentique myélome multiple.

#### D. LEUCEMIE A PLASMOCYTES

Rare, elle associe aux signes du myélome ceux d'une hémopathie aiguë maligne (altération de l'état général, fièvre, hémorragies, intumescence des organes hématopoïétiques).

Sur le plan hématologique, on note un pourcentage important de plasmocytes dans le sang circulant, pouvant atteindre 30 % de la formule leucocytaire.

Traduisant une prolifération rapide, la leucémie à plasmocytes est plus fréquente dans le myélome à chaînes légères.

## **VI. DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL**

Le diagnostic de myélome est en général facile. L'association du syndrome osseux et de la gammopathie monoclonale est très évocatrice de ce diagnostic, que vient confirmer l'étude du myélogramme. Cependant, on peut discuter:

➤ devant une déminéralisation diffuse:

- le cancer secondaire des os à forme lytique
- l'ostéoporose
- l'hyperparathyroïdie primaire

➤ devant l'existence de géodes:

- le cancer secondaire des os
- certaines tumeurs bénignes: maladie des chondromes multiples, maladie d'Ollier
- les ostéites fibrokystiques: dysplasie fibreuse des os, hyperparathyroïdie primaire, maladie de Recklinghausen

➤ devant une gammopathie monoclonale:

- la macroglobulinémie de Waldenström
  - contexte clinique différent: syndrome anémique et hémorragique, hépatosplénomégalie et adénopathies, syndrome d'hyperviscosité fréquent;
  - caractère exceptionnel des lésions osseuses
  - mise en évidence d'une IgM monoclonale
  - prolifération lymphoplasmocytaire et non plasmocytaire

- les gammopathies monoclonales dites bénignes:
  - sont fréquentes et représentent 3% de la population de plus de 50 ans, 5% de la population de plus de 80 ans;
  - environ 13 % des gammopathies monoclonales sont des états non évolutifs et sans manifestations pathologiques, avec plasmocytose médullaire inférieure à 10 %;
  - une telle gammopathie monoclonale s'observe dans de multiples affections (connectivites, lymphomes non hodgkiniens, cancers viscéraux, maladies infectieuses) et chez le sujet âgé;
  - parfois, cet état représente un stade précoce du myélome et le caractère de bénignité ne peut être que rétrospectif. Cependant, certains critères, outre l'absence de manifestations clinico-radiologiques et de plasmocytose médullaire, plaident en faveur de la bénignité: taux normal d'albuminémie, paraprotéinémie < 20 g/l et stable aux dosages successifs, taux normal des autres classes d'immunoglobulines, absence de protéinurie de Bence-Jones et plasmocytose médullaire modérée < 15 %.

➤ devant une plasmocytose médullaire

Il faut discuter les plasmocytoses dites réactionnelles qui s'observent au cours des cancers, connectivites, infections et états d'hypersensibilité.

Elles se distinguent de la plasmocytose du myélome par:

- l'absence d'anomalies morphologiques des cellules;
- le groupement périvasculaire des plasmocytes à la biopsie médullaire (groupement nodulaire dans le myélome);
- le caractère polyclonal des cellules en immunofluorescence.

## **VII. EVOLUTION ET PRONOSTIC**

Le myélome est une affection toujours mortelle, au terme d'une évolution dont la durée est d'environ 10 mois en l'absence de traitement. L'utilisation

des agents alkylants porte actuellement à 2 ou 3 ans la médiane de survie et moins de 5 % des patients ont une survie supérieure à 10 ans. Les deux principales causes de décès sont l'insuffisance rénale et les infections, surtout pulmonaires et urinaires.

La classification de Durie et Salmon est le système de référence d'évaluation de la masse tumorale (cf. **Annexe10**). Il est fondé sur la corrélation établie entre l'estimation du nombre de plasmocytes tumoraux et la survie globale des malades traités par melphalan.

Récemment de nouvelles variables, préthérapeutiques, pronostiques ont été individualisées: âge,  $\beta 2$  microglobuline, LDH, nombre de plaquettes, taux d'urée sanguine, isotype d'immunoglobuline. Combinés entre eux, ces paramètres permettent de construire des index pronostiques.

Plusieurs variables sont retenues: le taux d'immunoglobuline monoclonale, la calcémie, le taux d'hémoglobine, l'étendue des lésions osseuses. On définit ainsi trois stades lésionnels de gravité croissante (stades I, II, III; cf: annexe 10). On y adjoint une variable complémentaire, la fonction rénale, évaluée sur le taux de la créatininémie.

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 65 % de stade III. La médiane de survie est nettement plus élevée pour les myélomes de stade I que pour les stades II et III. Certains myélomes de faible masse tumorale (moins de 10 % des myélomes) peuvent rester asymptomatiques et stables durant plusieurs mois ou années.

Le taux sérique de la  $\beta 2$  microglobuline au moment du diagnostic, reflet de la masse tumorale et de la fonction rénale, est actuellement pour de nombreux auteurs le meilleur facteur pronostic de survie. Analysant récemment plus de 600 malades traités de façon homogène (VMCP/VPAB), Durie et coll. ont élaboré un index pronostique regroupant l'âge, la  $\beta 2$  microglobuline et l'albuminémie. Cet index permet

de stratifier les malades en trois groupes pronostiques, dont la survie est significativement différente.

Des LDH élevées, lors du diagnostic ou au cours de l'évolution, semblent définir des myélomes de haut grade de malignité, proches de certains lymphomes.

La cinétique tumorale a été proposée, aux côtés de la masse tumorale, comme un facteur de pronostic. Le pourcentage de plasmocytes médullaires en phase S peut être apprécié par la mesure de l'incorporation de thymidine tritiée par les plasmocytes en culture, ou par des techniques d'immunofluorescence utilisant la bromodéoxyuridine. Un index de marquage élevé corrèle avec une survie brève, indépendamment de la masse tumorale.

La chimiosensibilité de la tumeur a été également considérée comme un critère du pronostic. Le phénomène de résistance multiple aux drogues semble être en partie lié à l'expression d'une glycoprotéine, qui fonctionne comme une pompe cellulaire refluant les anthracyclines et les alcaloïdes. Une forte expression de la Gp 170 serait corrélée à une résistance à la polychimiothérapie VAD. Des bloqueurs du canal calcique, tels que le vérapamil, peuvent lever in vitro cette résistance acquise aux drogues, mais leur efficacité clinique n'est pas établie.

La place d'autres facteurs pronostiques péjoratifs, tels qu'une faible expression de l'antigène CALLA par les plasmocytes tumoraux, une forte activité oncogénique H-ras, une hypodiploidie reste à clarifier.

## **VIII. TRAITEMENT**

### **A. TRAITEMENTS SYMPTOMATIQUES**

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

- Le patient anémique peut être transfusé, bien que l'on sache 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 est proposée dans le cadre des SOR.
  - Le traitement de la douleur relève rapidement des opiacés. Les douleurs, notamment vertébrales, qui résistent à la chimiothérapie, peuvent justifier une irradiation, nécessaire en cas de signes radiculaires.
  - Les compressions médullaires justifient traditionnellement une laminectomie décompressive en urgence, suivie d'une irradiation. 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.
  - L'hypercalcémie est habituellement contrôlée par la réhydratation, les corticoïdes, la calcitonine, la diurèse forcée par furosémide voire l'épuration extra-rénale, les biphosphonates qui ont changé l'évolution osseuse du myélome.
- En effet, 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 et ont une action antitumorale car inhibent la sécrétion d'IL 6.
- La prévention de l'insuffisance rénale nécessite le maintien d'une hydratation suffisante, le traitement de l'hypercalcémie, de l'hyperuricémie, l'alcalinisation des urines qui augmente la solubilité des chaînes légères et des urates. L'insuffisance rénale aiguë justifie l'épuration extrarénale. L'hémodialyse chronique est parfois nécessaire



chez des patients dont l'état est par ailleurs amélioré par la chimiothérapie.

- L'hyperviscosité peut nécessiter des échanges plasmatiques sur séparateur de cellules.
- L'amylose, réputée peu sensible au traitement, ne bénéficie actuellement d'aucune thérapeutique spécifique, mais justifie une polychimiothérapie prolongée.

## B. LE TRAITEMENT ANTITUMORAL

La chimiothérapie constitue l'essentiel du traitement du myélome multiple. Le traitement doit être entrepris dans toutes les formes du myélome, sauf dans les myélomes de faible masse tumorale (stade I), en phase asymptomatique et stable. Dans ces myélomes dits « indolents », 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'immunoglobuline monoclonale et/ou la survenue d'un autre signe de la maladie (= stade I progressif) conduira à débiter le traitement.

Depuis l'introduction du melphalan et du cyclophosphamide, la médiane de survie est globalement passée de 7 à 30 mois actuellement. Cependant depuis ces vingt dernières années, c'est-à-dire depuis l'utilisation des alkylants et malgré plusieurs schémas de polychimiothérapie, les taux de réponse, les durées de rémission, les médianes de survie n'ont progressé que grâce aux techniques d'intensification par autogreffe.

### 1) Critères objectifs de réponse au traitement.

La réponse est mesurée sur: la diminution, confirmée lors de deux examens séparés, de l'immunoglobuline monoclonale (de plus de 75 % pour certaines équipes, de plus de 50 % pour d'autres), celle de l'excrétion urinaire de chaînes légères qui doit être inférieure à 200 mg/24h, la correction de l'anémie et de l'hypercalcémie. La rémission complète est

rare. La réparation osseuse est le plus souvent imparfaite. L'immunoglobuline monoclonale disparaît rarement, mais s'installe à un taux fixe, en plateau jusqu'à la rechute, souvent de cinétique plus rapide.

Les critères de jugement principaux, permettant une comparaison des régimes entre eux, sont la survie globale, la survie sans progression et la rémission complète (disparition des critères immunochimiques (pic) et cytologiques). En effet, ni la rapidité de la réponse, ni la qualité de la réponse n'ont de valeur prédictive encore établie d'une longue survie.

## 2) Les agents cytotoxiques

Le melphalan (M) et le cyclophosphamide (C) peuvent être utilisés seuls, en continu, et per os. L'administration intermittente (0,25 mg/kg/jour per os pendant 4 jours toutes les 6 semaines pour le melphalan, 1g/m<sup>2</sup> de surface corporelle par jour en perfusion 1 jour toutes les 3 semaines pour le cyclophosphamide) et l'association à une corticothérapie ont été déclarées supérieures aux schémas continus, bien que les taux de réponse ne soient pas clairement différents.

Chez les patients porteurs d'une insuffisance rénale, l'utilisation intermittente de cyclophosphamide, dont le métabolisme est hépatique, est préférée à celle du melphalan dont l'élimination est partiellement urinaire. Bien toléré à cours terme, le cyclophosphamide serait moins oncogène à long terme que le melphalan.

Les nitrosourées, comme le CCNU per os et le BCNU (B) par voie intraveineuse, l'adriamycine (A), ont fait également la preuve de leur efficacité.

Les dérivés alcaloïdes, vincristine (V) et vindésine, sont souvent adjoints aux précédentes drogues.

## 3) Traitement initial

L'administration intermittente de melphalan et de prednisone (MP) constitue la chimiothérapie standard de référence. Une réponse objective

est observée chez près de 60 % des malades, avec une médiane de survie de l'ordre de 30 mois. En cas d'échec du melphalan, le cyclophosphamide peut être efficace dans 1/3 des cas.

Divers schémas de polychimiothérapies, associant aux alkylants et à la prednisone des nitrosourées, de la vincristine et/ou de l'adriamycine, ont été utilisés en première intention. Les publications initiales rapportant des résultats favorables avec les régimes combinés, ont été suivies de nombreux essais randomisés, comparant polychimiothérapie et MP. 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, la plupart des essais ne démontrent pas de supériorité de la polychimiothérapie sur le MP traditionnel, tant en termes de réponse que de survie.

Administrées, en première intention, en perfusions continues sur plusieurs jours, l'adriamycine et la vincristine, couplées à de fortes doses de dexaméthasone (VAD), pourraient raccourcir les délais de réponse et améliorer les taux et la qualité de la réponse. L'obtention de réponses dites « complètes » sous VAD ne semble pas cependant affecter la durée de la réponse ni la survie.

La réponse au traitement initial, rarement complète avec des régimes « conventionnels », survient en règle dans les 6 premiers mois. Elle est suivie d'une phase en plateau, définie par le maintien du taux de l'immunoglobuline monoclonale sérique ou urinaire à plus ou moins 20 % d'une valeur donnée. Cette définition implique une période d'observation d'au moins 6 mois, incluant un minimum de 3 évaluations des taux de protéines monoclonales.

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, il ne l'est pas en terme de survie. Le plus souvent, l'interruption du traitement initial est admise après l'obtention d'une phase

de plateau. L'interféron  $\alpha$  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.

#### 4) Nouvelles approches thérapeutiques (43; 62; 144; 157)

Les résultats des traitements conventionnels ont justifié la recherche de nouvelles stratégies, qui ont pu être proposées en traitement initial.

En effet, le traitement de référence actuel préconisé aux personnes de moins de 55 ans consiste en une autogreffe.

Les personnes reçoivent de la dexaméthasone, une cure d'endoxan (60 mg/j pendant 2 jours). Dix jours après un traitement par Neupogen $\diamond$ , un recueil de cellules souches est réalisé pour l'autogreffe, faite dans le mois qui suit après une forte dose d'alkéran (200 mg/m<sup>2</sup>). Trois mois après la première réinjection, une deuxième cure d'alkéran est réalisée associée à une irradiation corporelle totale (TBI) et à une deuxième autogreffe.

Le principe de l'autogreffe consiste à restaurer l'hématopoïèse par un greffon de cellules souches circulantes, mobilisées en sortie d'aplasie chimio-induite, et peu ou pas contaminées par le clone malin.

Au-delà de 65 ans, le protocole actuel consiste, en première intention, à donner de l'alexanian (4 jours/mois) associé à de l'arédia si le patient souffre et en cas d'échec, à donner des chimiothérapies conventionnelles (VAD ou VMCP).

Entre 55 et 65 ans, le choix du traitement se fait au cas par cas.

Au bout de 3 ou 4 ans en général, les sujets rechutent. Dans ce cas, il n'existe pas de consensus particulier. On aura recourt aux chimiothérapies conventionnelles (VAD, VMCP, alkeran IV...) et en cas d'échec, à une ancienne molécule: la thalidomide. (157)

Ce médicament a largement été utilisé entre 1957 et 1962 comme hypnotique puis retiré du marché après la découverte de son effet tératogène majeur (près de 12000 cas de malformations recensés).

Néanmoins, la thalidomine (157), par une action anti-angiogène, semble avoir une certaine efficacité dans les cas de myélomes dépassés. Certains auteurs décrivent 30 % de résultats positifs chez des sujets ne répondant ni aux chimiothérapies haute-dose ni à l'autogreffe.

Des recherches se poursuivent pour trouver d'autres substances anti-angiogènes, plus efficaces encore et ayant moins d'effets secondaires, la thalidomide étant à l'origine de somnolence et de constipation très importantes.

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 décède 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.

## **IX. DONNEES EPIDEMIOLOGIQUES INTER-NATIONALES**

### **A. DONNEES GENERALES**

D'après la littérature, l'incidence du myélome multiple varie de 1,5 à 4,5 / 100 000 habitants/ an selon les pays. En 1974, elle était de 3 pour 100 000 aux États-Unis, soit 1,1% de toutes les affections malignes de l'adulte.(85; 90)

Une étude réalisée par Schwartz. J en 1990 montrait une augmentation du taux de mortalité par myélome dans les pays industrialisés depuis 1970. (145)

En 1991, une équipe italienne confirmait cette donnée lors d'une étude faite sur 184 patients. (127)

En 1994, Cuzick. J mettait également en évidence une augmentation de ce taux au Japon et dans les Iles Britanniques. (44)

En France, les données épidémiologiques sont centralisées par des organismes nationaux. Jusqu'en 1968, il s'agissait de l'Institut National de la Statistique et des Etudes Economiques (I.N.S.E.E); depuis 1968, c'est l'Institut National de la Statistique et de la Recherche Médicale (I.N.S.E.R.M) qui en a la charge.

Les données sont publiées annuellement avec un certain retard (3 à 4 ans en moyenne); c'est pourquoi, les dernières sont celles de 1995.

Elles sont réparties en résultats nationaux, régionaux et départementaux, par classes d'âge (de 5 ou 10 ans), sexe et cause principale.

Le myélome multiple serait responsable en 1995 de 1807 cas, soit 0,7% des nouveaux cas de cancers dont 51% survenant chez l'homme. Les taux d'incidence estimée standardisés à l'Europe sont respectivement de 3,3 pour 100 000 hommes et 2,3 pour 100 000 femmes.

Le myélome est à l'origine de 2219 décès dont 49% survenant chez l'homme. Ils représentent globalement 1,6% des décès par cancer en 1995. Parmi ces décès, 21% surviennent prématurément avant 65 ans chez l'homme et 13% chez la femme. Le sex ratio (rapport hommes/femmes) est de 1,4 pour l'incidence et de 1,5 pour la mortalité (taux standardisés européens).(137)

La probabilité pour un homme français de présenter un myélome multiple au cours de sa vie est évaluée, en utilisant l'incidence de la période 1988-1992, à 0,4%. Chez la femme, elle est de 0,4% également.(137)

Le myélome multiple est rare avant 45 ans. A partir de cet âge, les taux d'incidence spécifiques par tranche d'âge augmentent rapidement pour atteindre un pic de 15,6 pour 100 000 hommes de 60-64 ans et de 10 pour

100 000 femmes de même âge. Entre 65 et 74 ans, ces taux diminuent pour augmenter à nouveau en atteignant des taux supérieurs au pic précédent. Les taux de mortalité restent faibles jusqu'à 60 ans puis augmentent de façon permanente jusqu'aux âges les plus élevés, dépassant largement les taux d'incidence à partir de 70-74 ans.(137)

Les taux d'incidence, après avoir augmenté entre 1975 et 1985, sont en diminution régulière dans les deux sexes. Entre 1975 et 1995, la mortalité par myélome serait en augmentation. Ces évolutions ne vont pas dans le même sens que celles observées dans d'autres pays européens, notamment en ce qui concerne l'incidence qui connaît une augmentation importante dans ces pays, parallèlement à la croissance de la mortalité.

Cette évolution pourrait être partiellement expliquée par une amélioration de la précision du diagnostic et de la qualité de la certification des décès.

La comparaison, entre pays européens, des incidences et de la mortalité par myélome mettrait en évidence des taux français plutôt moyens, plus élevés que les pays d'Europe du Sud, plus faibles que le Royaume-Uni, le Danemark et les Pays-Bas.(88; 137)

Le Registre des Cancers du Limousin, anciennement COPAS, permet de recueillir des données locales. Les tumeurs du système hématopoïétique représenteraient 2,78% de l'ensemble des tumeurs malignes diagnostiquées en Limousin et le myélome multiple 18,7% de l'ensemble de ces tumeurs hématopoïétiques.

Un recueil de données concernant le myélome multiple a été réalisé entre 1988 et 1992 mais l'année 1991 n'a pu être prise en compte faute de résultats probants. Il a été recensé 77 cas sur les 4 années dont 20 nouveaux cas en 1988, 16 en 1989, 25 en 1990 et 16 en 1992. L'incidence standardisée par rapport à la population mondiale était donc de 1,35/100 000 habitants. On comptait 46 femmes et 31 hommes, tous de race blanche. La moyenne d'âge était de 67,06 (DS= 11,9).(41)

Les données de l'INSERM montrent des taux d'incidence trois fois plus élevés dans la population noire que dans la population blanche. Cela amène à penser qu'il pourrait exister un facteur génétique dans la survenue du myélome.

De nombreuses études internationales ont mis en évidence un taux d'incidence du myélome plus élevé chez les sujets de race noire. (24; 37; 90; 132; 138; 169)

Pottern. LM *et al* ont réalisé un typage HLA sur des patients blancs et noirs afin d'essayer de mettre en évidence un facteur génétique. Les cas noirs avaient une fréquence significativement plus élevée que les témoins noirs pour BW65, CW2 et DRW14 tandis que les cas blancs avaient une fréquence significativement plus élevée que les témoins blancs pour A3 et CW2 et des trous au DR et DQ loci. L'analyse approfondie de l'association de CW2 et du myélome multiple a révélé des risques relatifs de 5,7 et 2,6 pour respectivement les sujets noirs et les sujets blancs. La fréquence de CW2 était la même chez les témoins noirs et blancs. Cela suggérerait que le CW2 augmentait peut être le risque de myélome dans les deux races mais n'expliquait pas l'incidence plus élevée chez les noirs. (132)

D'autres équipes ont essayé de démontrer qu'il existe une relation entre la survenue de myélome et le statut socio-économique. Les résultats restent peu concluants. (92; 98; 114)

## B. LES FACTEURS INCRIMINES

### 1. Les agents chimiques.

#### a. Les produits phytosanitaires.

Les pesticides, encore appelés produits agropharmaceutiques, représentent l'ensemble des substances chimiques destinées à lutter contre les organismes « nuisibles », dans le but d'augmenter les rendements et d'améliorer la qualité des productions agricoles.



Les pesticides comprennent les insecticides, les rodenticides, les herbicides et les fongicides.

La toxicité des pesticides est très variable; il existe une toxicité aiguë et une toxicité chronique. Les effets à long terme sont difficiles à évaluer notamment en raison d'une multi-exposition constante des manipulateurs.

Le pouvoir cancérigène éventuel des pesticides est un problème difficile et controversé. La fréquence des cancers, tous sites confondus, est plus faible chez les agriculteurs que dans la population générale; ceci s'explique probablement par des facteurs tenant au mode de vie. Cependant, certaines études épidémiologiques ont mis en évidence un excès de certaines tumeurs (estomac, rein, prostate, lymphome...).

Plusieurs études (4; 16; 17; 26; 29; 30; 32; 54; 100; 111; 136; 139; 159; 162; 173; 174; 177) se sont intéressées à la survenue de myélomes chez les agriculteurs.

Le problème est que la plupart de ces études souffre d'un effet « dilution ».(18)

En effet, tous les agriculteurs (au sein de pays différents, mais aussi au sein d'un même pays) n'ont pas la même exposition aux risques, du fait de différences de cultures, d'élevage, ou de postes de travail. Or sous le terme « agriculteurs », une population très hétérogène est regroupée, qui va avoir tendance, par effet de nombre, à faire chuter les taux.

C'est ce qu'explique A.Blair dans un article paru en 1992 (18).

Son étude faite sur 698 agriculteurs dans l'Iowa et le Minesota aux USA montre que:

- 110 d'entre eux, soit 16% n'avaient jamais utilisé d'insecticides,
- 344, soit 49% n'avaient jamais utilisé d'herbicides,
- les agriculteurs ayant spécifiquement utilisé un pesticide, constituaient donc une très petite classe. Parmi eux 40% se servaient fréquemment d'acides phénoxy et 20% d'organophosphorés.

Si pour ces 40% manipulant des acides phénoxy le risque relatif pour un cancer donné était de deux fois supérieur à la moyenne, ce risque relatif ramené à la population totale chutait à 1,4. Idem pour les 20% qui étaient ramenés à un risque relatif de 1,2.

Il faudrait donc pouvoir regrouper les agriculteurs par type de cultures et de manipulation de produits pour faire des études valables. Une autre solution serait de faire des études au sein d'une population qui fabriquerait le produit.(129)

Malgré cet effet de dilution, le fait que plusieurs études mettent en évidence un risque relatif même faiblement supérieur à 1 est à prendre en considération.

Ainsi, plusieurs études ont mis en évidence une relation entre le travail agricole et la survenue de myélome. (4; 16; 17; 19; 29; 30; 53; 54; 100; 111; 120; 127; 136; 139; 159; 167; 171; 177)

De plus, selon Boffetta. *et al*, le risque associé au travail agricole varie de façon linéaire avec la durée d'exposition. (19)

Pour la plupart de ces études, il reste difficile d'évaluer l'agent causal (virus animal, produits chimiques nombreux en agriculture ou autres facteurs inconnus ?) et les conclusions suggèrent en général le recours à des études supplémentaires, notamment des mesures d'exposition biologiques (136).

Plusieurs études se sont penchées sur l'emploi des pesticides en agriculture. Demers.PA *et al*. ont montré dans une étude américaine qu'il existe un petit excès de myélome multiple chez les employés en agriculture, travaillant depuis 10 ans ou plus (OR= 1,3), que le risque augmente légèrement chez les exploitants agricoles (OR=1,8) et plus encore chez ceux qui utilisent des pesticides ( OR=5,2). (53)

Ronco.G *et al*. ont retrouvé un risque plus élevé chez les épandeurs par rapport aux non épandeurs (139), tandis que Blair.A *et al* retrouvaient

une corrélation entre le nombre de myélomes et l'importance de la surface agraire à épandre. (16)

De nombreux pesticides (herbicides, insecticides, fongicides et fumigants) ont été étudiés. Certains auteurs leur ont décrit un effet immunotoxique d'hypersensibilité mais celui-ci est rarement exprimé chez les sujets exposés. Ils joueraient également un rôle dans les maladies auto-immunes, une action sur le système immunitaire n'étant pas exclue surtout lors des expositions chroniques. (17; 166)

Les effets à long terme de ces composés sont encore mal connus et actuellement, seule la classification du CIRC (Centre International de Recherche contre le Cancer) permet d'avoir une notion de la cancérogénicité d'un produit donné.

Il existe de très nombreux herbicides sur le marché. Les phytohormones de synthèse ou chlorophénoxy-herbicides représentent la famille de pesticides la plus largement utilisée: plusieurs dizaines de milliers de tonnes dans le monde. Ce sont des dérivés chlorés des acides phénoxyalcanoïques, acide phénoxyacétique le plus souvent. Les molécules les plus courantes sont le 2,4-D (acide 2,4 dichlorophénoxyacétique), le dérivé le plus utilisé, le 2,4,5-T (acide 2,4,5 trichlorophénoxyacétique), le 2,4-MCPA (acide 2,4 méthylchloro-phénoxyacétique) et le Mécoprop (acide méthylchloro-phénoxypropionique).

Les autres herbicides sont représentés par le chlorate de sodium et de potassium, le paraquat, agent très toxique mais non réputé cancérogène, les diazines et triazines, les urées substituées, les dérivés benzonitriles et nitrophenoliques, le sulfate de fer, le glyphosate et les amides.

Certaines études retrouvent un risque plus élevé et significatif de myélome chez les manipulateurs d'acide phénoxyacétique (4; 61; 167) alors que d'autres retrouvent des risques plus importants avec les amides, les diazines

(classées dans le groupe 2B du CIRC, c'est-à-dire cancérogène possible pour l'homme) et les urées (32).

Brown.LM *et al*, dans leur étude cas-témoins faite sur des hommes d'Iowa aux Etats-Unis, ne mettent pas en évidence de risque accru chez les manipulateurs d'acide phénoxyacétique (26).

Les insecticides permettent de lutter contre les insectes, acariens et nématodes. Ils comprennent les organochlorés, dérivés chlorés d'hydrocarbures cycliques et/ou aromatiques, de moins en moins utilisés en raison de leur caractère très rémanent. Ils ont largement été utilisés partout dans le monde, notamment le célèbre DDT (dichlorodiphényltrichloréthane) classé dans le groupe 2B du CIRC. Ces organochlorés regroupent essentiellement 3 molécules: le diénochloré, l'endosulfan et le lindane.

Les autres insecticides sont les organophosphorés dont le parathion, les carbamates, les pyréthriinoïdes, le bromure de méthyle, le roténone et la chloropicrine.

Les études se sont essentiellement intéressées aux effets des organochlorés. Eriksson.M *et al*. incriminent le DDT comme facteur de risque potentiel du myélome (61). Il en est de même pour Axelson.O et Vineis.P.

Dans deux études de type cas-témoins faites sur les fermiers d'Iowa (USA), on retrouve un risque élevé mais non significatif pour les organo-chlorés et -phosphorés, un odds ratio de 1 pour les carbamates et les pyréthriinoïdes. (26; 32)

Nous n'avons retrouvé aucune étude épidémiologique concernant les rodenticides (destructeurs des rongeurs: rats, mulots, taupes...) et leur effet sur le myélome.

En ce qui concerne les fongicides (destructeurs des parasites des végétaux vivants et du bois coupé), peu d'études ont également été réalisées alors que pourtant le rôle cancérogène de plusieurs composés reste suspecté (pentachlorophénol, dithiocarbamates, dérivés organiques de l'étain ...).

Burmeister. *et al.* retrouvent un risque élevé et significatif avec les thiocarbamates qui sont les fongicides les plus utilisés actuellement. Par contre, pour les dérivés arsenicaux, il retrouve un odds ratio de 0,50. (32) Compte tenu de la diversité des résultats retrouvés dans les études précitées, il semble nécessaire de poursuivre les recherches en essayant de recueillir de meilleures informations sur la réalité de l'exposition et sa durée, le type de pesticides utilisés et les techniques d'utilisation, afin d'éliminer les biais d'estimation et de diminuer l'effet de dilution.

Quelques études n'ont pas retrouvé d'association entre agriculture et myélome. (26; 30)

D'autres mettent en évidence un risque plus élevé de myélome chez les agriculteurs mais suggèrent l'hypothèse d'un facteur microbien d'origine animale comme agent causal plutôt que l'usage des pesticides. (16; 17; 173)

Une enquête de cohorte a été réalisée par Wiklund.K *et al.* Ils retrouvent un risque plus élevé de myélome chez les agriculteurs en général, un OR plus élevé dans les régions où l'usage des pesticides est moins important et où l'élevage animal est prédominant, avec une grande proximité entre l'homme et les animaux. Wiklund. *et al.* évoquent l'hypothèse que le contact avec les animaux domestiques pourrait être en relation avec la survenue de myélome et qu'un virus animal pourrait être l'agent responsable. (173)

Dans leur étude, Blair. *et al.* mettent en cause également un risque accru de myélome chez les éleveurs de poulets. (16)

#### b. Les solvants.

Les solvants organiques sont des liquides permettant la dispersion moléculaire des substances non hydrosolubles.

La plupart sont des hydrocarbures ou des dérivés substitués d'hydrocarbures issus de la pétrochimie. Ils représentent le groupe des

produits chimiques le plus utilisé en milieu de travail, aussi bien dans l'industrie que dans l'agriculture.

Les solvants organiques peuvent être classés comme suit:

- les hydrocarbures non substitués
- les hydrocarbures halogénés
- les hydrocarbures oxygénés
- les autres: diméthylformamide, diméthylsulfoxyde, pyridine et sulfure de carbone.

Les hydrocarbures non substitués, regroupés sous le nom de « solvants pétroliers », comprennent les hydrocarbures aliphatiques (pentane, hexane, éthylène, propylène...), alicycliques (cyclopropane, essence de térébenthine...) et aromatiques (benzène, toluène, xylène, styrène...).

Les hydrocarbures halogénés sont des hydrocarbures aliphatiques chlorés ou « solvants chlorés » (monochlorométhane ou chlorure de méthyle, dichlorométhane ou chlorure de méthylène, trichlorométhane ou chloroforme, 1,2-dichloréthylène ou dichlorure d'acétylène, tétrachloréthylène ou perchloréthylène...), des hydrocarbures aromatiques chlorés (monochlorobenzène, trichlorobenzène...), des chlorofluorocarbones qui sont des dérivés chlorés et fluorés du méthane et de l'éthane (Fréon♦, Forane♦, Frigène♦, Flugène♦,...) et des hydrocarbures bromés et iodés, très toxiques (1,2-dibromoéthane, bromobenzène...).

Les hydrocarbures oxygénés sont des alcools (méthanol, éthanol, isopropanol, éthylène glycol,...), des éthers (éthers de glycol, 1,4-dioxanne, tétrahydrofuranne), des esters dont les solvants acétates (acétate de méthyle, d'éthyle,...) et des cétones (acétone, méthyléthylcétone, acétophénone...).

De nombreuses études se sont intéressées à ces substances et à leur rôle dans la survenue de pathologies hématologiques, notamment du myélome (1; 12; 14; 38; 39; 74; 109; 112).

Des études ont été réalisées chez des peintres ainsi que dans l'industrie de la peinture (14; 109) et ont retrouvé un excès de myélomes ainsi qu'un excès de tumeurs vésicales et urothéliales, qui sont maintenant bien reconnues dans ces professions. Dans l'étude de Bethwaite. *et al.*, le risque de myélome était nettement plus important chez les peintres au spray ou au pistolet que chez les autres.

Le problème de ces études est là encore le produit à incriminer. En effet, les peintres sont exposés à des produits chimiques, dont la composition est en général complexe. Et même si aujourd'hui, l'usage du benzène en tant que tel est prohibé dans la plupart des pays, il se peut qu'il soit encore présent à l'état d'impureté dans d'autres solvants et qu'il puisse toujours avoir une action mutagénique ou un effet dépresseur sur la moelle osseuse. Les peintres sont de plus exposés à plusieurs produits: les peintures, les solvants, les colles, etc...

Tout ceci explique pourquoi il est difficile de cibler la toxicité d'un agent chimique en particulier.

Akzoy. et Mc Michael. rapportent cependant que les données actuelles sont suffisantes pour incriminer le benzène comme agent carcinogène responsable de leucémies, de lymphomes et de myélomes (1; 112).

### c. Les produits capillaires.

Les produits capillaires sont très nombreux et largement utilisés. Il y a les shampooings, les produits de décoloration et de décapage capillaire, les produits de coloration, les produits de permanente et de mise en plis ainsi que les laques capillaires. De nombreuses études se sont intéressées aux effets des produits de coloration, qui contiendraient des agents mutagènes et cancérogènes pour l'animal. (27; 176)

Ces agents sont variables selon le type de produits et la couleur. La coloration permanente ou coloration oxydative est le procédé de teinture le plus utilisé actuellement car elle résiste bien aux shampooings et aux

facteurs extérieurs. Les colorants d'oxydation sont des composés incolores au moment de leur application et sont transformés sur et dans le cheveu en matériel coloré par des réactions chimiques provoquées au moment de la teinture. Ces réactions chimiques sont des réactions d'oxydation et de copulation réalisées à pH alcalin et par action d'un oxydant (très souvent l'eau oxygénée car simultanément, elle provoque la décoloration du cheveu que l'on veut teindre).

Ces colorants d'oxydation sont des composés aromatiques, le plus souvent de la série benzénique.

Zahm. *et al.* rapportent l'hypothèse que ces produits agiraient essentiellement chez des sujets de phénotype acétyleur lent. (176)

Des associations entre exposition professionnelle aux produits colorants pour cheveux et myélomes ont été rapportées. Pour certains auteurs, les coiffeurs courent un risque plus élevé de développer une hémopathie (176). Par contre, d'autres ne retrouvent pas d'augmentation de ce risque lors de l'utilisation de ces produits et montrent que les coiffeurs atteints du syndrome d'immunodéficience humaine (SIDA) ne courent pas de risque supplémentaire en manipulant les produits de coloration. (42)

Il existerait également un risque accru de myélome chez les utilisateurs de colorants capillaires (27; 127; 176). Dans l'étude de Brown. *et al.*, les hommes avaient 2 fois plus de risque de faire un myélome s'ils se faisaient teindre les cheveux. Ce risque augmentait de façon significative avec la durée et la précocité de l'utilisation. (27)

Zahm. *et al* ont trouvé des résultats identiques concernant la durée et la précocité de l'exposition. Il semblerait que la fréquence d'utilisation joue un rôle également, ainsi que le type de coloration, les colorants foncés (brun, châtain foncé et auburn), c'est ce qui ressort de l'étude. (176)

Certains auteurs (La Vecchia. *et al.*) ont une position critique par rapport aux résultats de ces études, évoquant des biais méthodologiques dans les différents travaux (petits effectifs étudiés, manque de renseignement sur les



produits utilisés...). Pour eux, le seul risque important touche les professionnels. (102)

d. Les médicaments.

Plusieurs études se sont intéressées aux drogues et plus exactement aux médicaments comme facteurs carcinogènes potentiels (8; 31; 69; 105; 147).

Les antibiotiques, largement étudiés, ne semblent pas impliqués dans l'induction des myélomes. Il en est de même pour les antiépileptiques en général. Une étude américaine faite sur 6000 personnes utilisant des benzodiazépines a permis de conclure qu'aucune des molécules n'entraînait de risque accru de cancer quel qu'il soit. (140)

Linnet. *et al* mettent en évidence un risque significativement élevé en ce qui concerne l'usage chronique de laxatifs et un risque élevé mais non significatif pour les traitements cardiotropes, les A.I.N.S et les médicaments à visée diététique. (105)

Il semblerait, selon certaines études, qu'un traitement immunosuppresseur dans le but de prévenir un rejet de greffe après transplantation soit d'un organe, soit de cellules souches périphériques pourrait favoriser l'apparition du myélome mais surtout des lymphopathies B. (97; 142)

Rostaing.L *et al* ont suivi à long terme 5 malades transplantés (4 reins et un coeur) souffrant d'une gammopathie monoclonale bénigne avant transplantation. Tous reçurent de la cyclosporine A. Le niveau du composant monoclonal resta stable chez 2 patients mais augmenta chez les 3 autres, avec une évolution vers le myélome dans deux cas. Mais compte tenu de la taille de l'échantillon, il paraît difficile d'affirmer que cette évolution est due à la cyclosporine. (142)

e. L'alcool.

Plusieurs études de type cas-témoins chez des sujets de race blanche ne retrouvent pas d'association entre la consommation d'alcool et la survenue de myélome. (105; 127)

2. Les agents physiques.

a. Les rayonnements ionisants.

Rappels:

La population est soumise à des irradiations de diverses origines.

L'irradiation naturelle a trois origines: les rayons cosmiques dont l'importance varie avec la latitude et l'altitude; les radioéléments existant dans le sol qui sont soit des isotopes de périodes très longues (potassium 40, uranium 238, thorium 232) ou leurs descendants dont certains sont des gaz (radon, thoron) pouvant contaminer l'air que nous respirons, soit des radioéléments produits par l'action des rayons cosmiques sur les éléments constitutifs de l'air (carbone 14, tritium...) et les radioéléments présents normalement dans le corps humain.

L'irradiation naturelle est très variable. Elle varie d'un pays à l'autre, d'une région à l'autre et parfois localement.

L'irradiation artificielle non professionnelle comprend l'irradiation médicale (radiodiagnostic et radiothérapie), les retombées consécutives aux explosions expérimentales, l'industrie nucléaire et la recherche nucléaire ainsi que diverses sources artificielles de la vie courante (produits et appareils radioluminescents, certains verres et céramiques, quelques matériels de détection, de stérilisation...).

Une partie de la population utilise des sources de rayonnements ionisants pour des raisons professionnelles: certains membres des professions médicales et paramédicales, le personnel des centres de recherche nucléaire, les agents de l'industrie nucléaire...

Les rayonnements ionisants sont évidemment dangereux. Il n'est besoin pour le prouver que d'évoquer Hiroshima et Nagasaki ou de rappeler que Marie Curie et sa fille Irène Joliot Curie sont mortes de leucémies radio-induites.

Les risques des rayonnements ionisants sont connus depuis longtemps. Les premières publications concernant les effets datent de 1896 et depuis 1945, les connaissances accumulées sur les effets des R.I ont été considérables.

On distingue des effets précoces, qui n'apparaissent que pour des doses élevées, des effets somatiques tardifs dont les cancers, des effets génétiques et des effets tératogènes.

De nombreux auteurs se sont penchés sur la relation exposition aux rayonnements ionisants-survenue de myélome. (20; 22; 40; 46; 49; 67; 87; 128; 130; 134; 149; 150; 151; 170; 172)

Plusieurs études se sont intéressées aux survivants de la bombe atomique (87; 95; 134; 149; 150; 151). Toutes retrouvent une augmentation de l'incidence du myélome chez les sujets exposés sauf celle de Preston, *et al.* (134).

Une importante étude américaine: sujets exposés-non exposés a été réalisée avec l'aide de la Commission des Victimes de la Bombe Atomique et de la Fondation sur la Recherche des Effets des Radiations. Elle révèle une mortalité accrue par leucémie avec un pic de fréquence 5-6 ans après l'explosion avec une diminution par la suite. Il existe également une augmentation de la mortalité par myélome, augmentation proportionnelle à la dose. Cette étude met en évidence que l'âge au moment de l'explosion et le sexe sont des facteurs qui influent sur l'effet des radiations. La radiosensibilité est d'autant plus importante que le sujet est jeune au moment de l'explosion et masculin. (95)

D'après Shimizu. *et al.*, la susceptibilité du fœtus vis-à-vis des radiations semble encore plus importante. (150)

Certains auteurs ont porté leur attention sur les effets des radiations à proximité des installations nucléaires et chez les employés de l'industrie nucléaire. (9; 40; 49; 67; 128)

Les résultats sont assez contradictoires. Darby. SC *et al.* retrouvent une différence significative de mortalité par leucémie et myélome entre sujets ayant effectué des tests sur des armes nucléaires entre 1952 et 1967 et sujets non exposés (49). Ce qui n'est pas le cas dans les études de Pearce. et Beral. (9; 128)

Dans les études de Forman. *et al* et de Cook Mozaffari. *et al* , il n'existe pas de relation évidente entre l'apparition de myélome et le fait d'habiter aux alentours d'une installation nucléaire.(40; 67)

Une étude faite en Chine montre que le personnel médical exposé aux rayons X a 1,5 fois plus de chance de développer un cancer que les sujets non exposés mais ne retrouve pas d'excès de myélome (170). Boice. JD *et al* retrouvent un risque élevé mais non significatif chez des manipulateurs de radiographies mais ce risque augmente nettement avec le nombre de radiographies effectuées (22).

Dans les années 60, il était fréquent de traiter des affections non malignes telles que l'arthrose et la spondylarthrite ankylosante par des doses relativement élevées de rayons X, qui entraînaient l'irradiation d'une grande partie de la moelle osseuse. Damber. *et al* ont suivi des patients irradiés pour ce type de pathologies mais n'ont trouvé qu'un risque de 1,2 pour le myélome. (46)

Plusieurs études faites chez des femmes irradiées pour un cancer du col utérin n'ont pas trouvé non plus de risque significativement élevé de myélome lors de leur suivi. (20; 21; 130; 172)

### b. L'amiante.

De très nombreux travaux cliniques, épidémiologiques et expérimentaux ont permis de mieux appréhender les effets biologiques et les risques pour la santé liés à l'inhalation de fibres d'amiante.

Il est maintenant clairement reconnu qu'elles peuvent être à l'origine de cancers broncho-pulmonaires et de mésothéliomes. Peu d'études ont été réalisées concernant l'association de pathologies hématologiques avec l'amiante.

Dans une étude américaine de type cas-témoins, Linet. *et al* décèlent une association significative entre l'amiante et le myélome (105). Il en est de même dans l'enquête de Pasqualetti. *et al* avec un OR à 4 (127).

Par contre, ni Boffetta. *et al*, ni Schwartz. *et al* n'ont mis en évidence de relation entre l'exposition à l'amiante, quelle que soit son importance (durée et intensité d'exposition), et la survenue de myélome.(19; 146)

### c. La silice.

Une étude américaine s'est intéressée au risque de cancer chez des sujets exposés aux poussières de silice. L'étude a retrouvé un nombre important de pneumocognioses dans les deux sexes, un nombre important d'affections respiratoires, de cancers du poumon et de l'oesophage. Chez les femmes exposées, il semble y avoir un risque accru de cancers de la thyroïde (PMR= 5,5), de myélomes multiples (PMR= 1,3) et de cancers digestifs, qui n'est pas retrouvé chez les hommes. Il n'est pas retrouvé de risque accru de cancers du cerveau, ni d'autres cancers du système nerveux central.

Les auteurs se demandent si l'augmentation de certains des cancers précités n'est pas due simplement à l'allongement de l'espérance de vie plutôt qu'à une relation silice-cancer. (63)

#### d. Les champs électro-magnétiques.

Ce n'est que depuis peu de temps que l'on soupçonne l'existence d'un risque accru de certains cancers, notamment les leucémies, associés à l'exposition aux champs électriques et magnétiques de très basse fréquence (0-300 Hz), particulièrement à la fréquence du réseau de distribution d'électricité (50-60 Hz). Très peu d'études ont été réalisées concernant ce sujet, compte tenu des multiples problèmes d'ordre méthodologique et analytique qui peuvent être rencontrés au cours de leur réalisation. La méconnaissance du mécanisme des effets biologiques produits par ces champs complique l'étude des éventuels effets néfastes en rendant encore plus difficile l'évaluation d'une exposition à la fois quasi-omniprésente et imperceptible, et dont il n'existe aucune mesure rétrospective.

Eriksson, dans une étude de type cas-témoins réalisée en Angleterre, ne trouve pas d'association entre C.E.M et myélome. (61)

#### e. Le tabac.

Depuis plus de trente ans, le tabac est accusé d'avoir une action cancérogène sur le poumon, les voies aéro-digestives et la cavité buccale, y compris les lèvres.

Plusieurs études font ressortir une association entre le tabagisme et les lymphomes, notamment les lymphomes de hauts grades et les inclassables mais ne mettent pas en évidence de relation avec le myélome multiple (28; 81; 83; 107).

Heineman. *et al* ont étudié un groupe de près de 250 000 américains, suivis pendant 26 ans. En comparaison avec les hommes n'utilisant aucun tabac, le risque de mortalité par myélome n'était pas augmenté parmi les fumeurs courants, ni parmi les ex-fumeurs, ni parmi les chiqueurs ou les priseurs. Le risque était juste un peu augmenté chez les fumeurs de pipes ou de cigares.

Ce risque ne variait pas avec la quantité de tabac utilisé ni avec la durée d'exposition, comme le confirment aussi Brown. *et al* dans une autre étude.

Le problème de ces études est qu'elles ne tiennent en général pas compte du tabagisme passif, plus difficile à quantifier mais qui semble toutefois aussi important puisque les quantités de composés cancérigènes, notamment les nitrosamines, sont dix fois supérieures dans la fumée se dégageant passivement de la cigarette que dans la fumée inhalée.

Dans une autre étude, Mills. *et al* mettaient au contraire en évidence un risque plus élevé de myélome et de leucémie, notamment myéloïde, chez des sujets fumeurs avec une augmentation de ce risque en fonction de l'intensité et de la durée d'exposition et concluaient que le tabagisme pouvait induire une dégénérescence maligne de la moelle osseuse (116).

### 3. Les agents infectieux.

Contrairement à d'autres affections hématologiques pour lesquelles il est maintenant clairement reconnu que certains agents infectieux ont un rôle déterminant, peu d'études ont ciblé certains virus pour les corréler à la survenue de myélome.

Bernstein. *et al* retrouvent dans une étude américaine un risque élevé de lymphome de haut grade chez des hommes atteints du SIDA mais pas de risque accru en ce qui concerne le myélome. (13)

Les résultats d'une enquête japonaise suggèrent une association entre le virus de l'hépatite B et la survenue d'affections malignes lymphoprolifératives, dont le myélome. (122)

En 1997, Retting. *et al* rapportaient une association entre le myélome et le virus HHV-8 (human herpes-virus 8). Ils avaient retrouvé le génome du virus HHV-8 dans tous myélomes qu'ils avaient étudiés. Ils pensaient, dès lors, que l'origine du myélome était virale et qu'il ne restait plus qu'à traiter les patients par anti-viraux.

Depuis cette étude, plusieurs auteurs ont voulu confirmer cette hypothèse , mais les résultats n'ont pas été dans ce sens. (11; 91)

#### 4. Autres.

##### a. Les stimulations antigéniques répétées.

Plusieurs études se sont penchées sur le problème des stimulations chroniques du système immunitaire.

Lewis. *et al* ont réalisé une importante étude de type cas-témoins sur des sujets blancs et noirs afin d'essayer de comprendre pourquoi il existe deux fois plus de myélomes chez les noirs (104). Ils ont analysé plus de 50 pathologies regroupées en 5 catégories: les maladies virales de l'enfance et les vaccinations, les infections bactériennes aiguës, les infections bactériennes chroniques, les problèmes allergiques et les maladies autoimmunes. Les risques de myélome multiple dans les deux races confondues n'étaient élevés de façon significative pour aucune des 50 pathologies étudiées. Il était retrouvé un risque élevé et significatif pour les infections urinaires chroniques chez les noirs, un risque également accru concernant les allergies et l'infection zosterienne.

Dans une étude italienne de type cas-témoins, Gramenzi. *et al* retrouvent un risque relatif élevé avec les infections bactériennes chroniques et une augmentation de ce risque avec le nombre d'épisodes infectieux. Ils mettent en évidence une relation entre myélome, scarlatine, infection tuberculeuse et immunisation par le BCG. Ils retrouvent également un risque relatif significativement élevé avec l'infection zosterienne mais pensent qu'il s'agit plutôt d'une manifestation précoce du myélome, le zona apparaissant en général moins de 10 ans avant la découverte de celui-ci. Par contre, aucune relation n'est faite ni avec les infections virales bénignes de l'enfance, ni avec les antécédents d'allergie. (75)

Dans une enquête de cohorte portant sur 6913 personnes suivies pendant 10 ans, McWhorter. met en évidence un risque accru de cancer chez les sujets



aux antécédents allergiques, le risque le plus important avec les antécédents d'urticaire. Le groupe de cancer avec la plus forte association est représenté par les cancers lymphoprolifératifs, comportant le myélome. Les personnes avec un antécédent d'urticaire auraient un risque 7,8 fois plus grand de faire un myélome que les autres (113). Linet. *et al* ne confirment pas cette notion. (105)

Certains auteurs décrivent des associations pathologiques. (19; 73; 119) Nakajima. *et al* ont rapporté des cas de myélome compliquant la maladie de Cröhn. Giadiello. *et al* montrent que les personnes atteintes du syndrome de Peutz-Jeghers ont un risque accru de cancer gastro-intestinal et extra-intestinal. Ils décrivent entre autres des cas de myélome. D'autres évoquent l'association myélome-sclérodémie.

Dans une étude cas-témoins, Boffetta. *et al* découvrent un risque accru de myélome chez des patients aux antécédents de diabète.

Beaucoup se sont plus particulièrement intéressés aux désordres auto-immuns et notamment à la polyarthrite rhumatoïde (PAR). Hakulinen. *et al* trouvent, dans une étude finlandaise, un risque accru de cancer chez les sujets atteints de PAR, avec principalement un excès de lymphomes, de myélomes et de leucémies (78). Une étude rétrospective nationale faite en France révèle 22 cas concomittants de PAR et de myélome. Dans tous les cas, la PAR précédait le myélome. Deux myélomes furent précédés d'une gammopathie monoclonale bénigne (65). Afin d'explorer les mécanismes génétiques pouvant expliquer la relation myélome-PAR, Linet. *et al* ont examiné les désordres auto-immuns existant chez les parents du 1er degré d'un groupe de myélomateux et de témoins. Les parents des cas étaient 3,7 fois plus que les autres atteints de PAR, de lupus ou d'anémie hémolytique auto-immune et avaient plus de cancer. (106)

Pour la plupart des auteurs, il existerait une étiologie commune ou une susceptibilité génétique identique pour les maladies auto-immunes et le

myélome. Les désordres immunitaires et notamment les dysrégulations B et T observés chez les patients atteints de certaines maladies auto-immunes favorisent l'éclosion de clones autoimmuns et de cancers par défaut d'immuno-surveillance.

b. L'obésité.

Friedman. *et al* ont établi une relation positive entre le myélome et l'obésité (OR=1,55) dans une étude américaine faite sur 143 574 patients. L'étude mettait en évidence une augmentation des myélomes chez les sujets avec un BMI (Body Mass Index) important. Il n'était pas constaté d'association avec le diabète.

Cette étude suggérait que l'état nutritionnel pouvait influencer sur le développement du myélome mais le mécanisme d'action restait inconnu.

(68)

c. L'exposition au bois.

Demers. *et al* ont étudié la survenue de myélome dans les métiers du bois. Alors qu'un risque accru a été constaté chez les personnes travaillant dans les forêts et à l'abattage des arbres, aucun excès n'est apparu chez les charpentiers et les menuisiers. Ceci est en accord avec les résultats de Flodin. *et al* qui ont retrouvé un risque plus important chez les personnes exposées au bois vert. Mais il faut noter que les travailleurs en forêt et les bûcherons peuvent être exposés à des pesticides tels que le chlorophénol.

(53; 66)

**CHAPITRE 2:**  
**NOTRE ETUDE**

## I. MATERIEL ET METHODES

### A. TYPE D'ETUDE

Nous avons réalisé une étude de type cas-témoins qui consiste à comparer la fréquence d'exposition antérieure à un facteur de risque dans un groupe de « cas », atteints de la maladie étudiée, et dans un groupe de témoins n'ayant pas cette maladie.

Comme de nombreuses études internationales mettent en évidence une fréquence accrue de myélomes au sein de la population agricole et étant donné que le Limousin est une région anciennement et traditionnellement agricole, il nous a paru intéressant de réaliser ce type d'enquête étiologique, une fréquence plus élevée parmi les cas indiquant un lien possible entre le risque étudié et la pathologie.

### B. LES MOYENS

#### 1) Population étudiée

##### *\*Les cas*

Les cas sont les patients atteints de myélome, diagnostiqué dans le service d'Hématologie du CHRU de Limoges ou dans le service de Néphrologie (surtout en ce qui concerne les myélomes à chaînes légères, fréquemment associés à une atteinte rénale) et recensés du 1er septembre 1997 au 31 septembre 1998. Le diagnostic de myélome était porté sur l'examen cytologique de la ponction sternale et/ou le résultat histologique de la biopsie osseuse et les examens immunochimiques.

##### *\*Les témoins*

Les témoins sont des sujets indemnes de la maladie étudiée, de toute affection hématologique ou cancéreuse au moment de l'inclusion. Afin que ce groupe soit le plus représentatif possible de la population, les sujets ont été recrutés dans différents services du CHRU de Limoges, où ils entraient

essentiellement pour des pathologies aiguës et ponctuelles (accidents de la circulation, fractures...).

Leur recrutement a donc été effectué en Exploration Fonctionnelle Respiratoire, en Dermatologie, dans le Service d'Hospitalisation des Urgences, en Chirurgie Traumatique, en Rééducation Fonctionnelle et en Médecine Interne.

*\*Nombre de sujets nécessaires:* le nombre minimal de sujets nécessaires était de 67 cas et 134 témoins, calculé avec les paramètres suivants: odds ratio à détecter de 2,5; risque  $\alpha$  de 5 %; risque  $\beta$  de 20 %; 2 témoins par cas; exposition chez les témoins de 50 %. Notre échantillon comprenant 76 cas et 152 témoins, il nous assure une puissance suffisante (plus de 80 %).

*\*Critères d'inclusion*

Tous les sujets inclus dans cette étude devaient avoir vécu dans le Limousin au moins les 20 dernières années de leur vie précédant le diagnostic.

*\*Critères d'exclusion*

Seuls les syndromes confusionnels ou les troubles psychiques pouvant fausser l'interrogatoire ont été exclus.

\*Chaque patient atteint de myélome (cas) a été apparié sur le sexe et l'âge ( $\pm 5$  ans) à deux sujets témoins.

## 2) Le questionnaire

Le questionnaire a été établi après lecture des données de la littérature concernant l'épidémiologie du myélome et les données ont été colligées par un même opérateur.

Ce questionnaire comprend 7 pages et 4 rubriques: caractéristiques générales, questionnaire médical, conditions de vie et caractéristiques professionnelles.(cf: **Annexe**).

Les caractéristiques générales comprennent le sexe, l'âge et la race du sujet.

Le questionnaire médical s'intéresse à la pathologie étudiée (le myélome) et ne concerne que les cas, aux antécédents familiaux et personnels et aux traitements pris par le sujet pendant au moins 10 ans. Cette partie de l'interrogatoire était complétée d'un examen du dossier médical à la recherche des résultats des sérologies virales (HIV, EBV, VHB, VHC ET BK) et du type de myélome (IgA, IgD, IgG ou chaînes légères).

La rubrique « conditions de vie » comporte des questions sur l'habitation du sujet, sa consommation en eau, en alcool, en tabac, ses hobbies et l'utilisation de colorants capillaires.

Le lieu de résidence (durée supérieure à 20 ans) a été considéré comme étant urbain si les gens habitaient une préfecture ou sous préfecture et rural en dehors. La répartition géographique est donnée par le code postal de la commune. La localité permettait de noter l'exposition au radon en fonction des sites riches du Limousin. L'interrogatoire recherchait les habitants qui vivaient à moins de 1 kilomètre d'une centrale électrique, à moins de 500 mètres d'une ligne haute tension, d'un cours d'eau, d'un cabinet de radiologie ou d'une industrie.

Le facteur de risque tabac a été évalué en paquets par année (AP) et la quantité d'alcool a été calculée en litres par jour (l/j).

La dernière partie s'intéresse à l'activité professionnelle exercée. L'activité a été considérée pour une durée supérieure ou égale à 10 ans. Un même sujet pouvait avoir plusieurs métiers et donc des expositions diverses.

Les sujets ont été classés du mieux possible dans les différentes catégories socio-professionnelles définies par l'INSEE (CSP):

- CSP1: agriculteurs exploitants.
- CSP2: artisans, commerçants et assimilés, chefs d'entreprise  $\geq$  10 salariés.
- CSP3: professions libérales, cadres de la fonction publique, professions intellectuelles et artistiques, cadres d'entreprises.
- CSP4: professions intermédiaires de l'enseignement, de la santé, de la fonction publique et assimilés; professions intermédiaires administratives et commerciales des entreprises; techniciens; contremaîtres; agents de maîtrise.
- CSP5: employés de la fonction publique, employés administratifs d'entreprises, employés de commerce, personnels des services directs aux particuliers.
- CSP6: ouvriers qualifiés, ouvriers non qualifiés, ouvriers agricoles.
- CSP8: chômeurs n'ayant jamais travaillé, inactifs divers (autres que retraités).

Les retraités (CSP7) ont été redistribués dans leur catégorie d'activité.

### 3) Technique de recueil des données

La période d'inclusion a duré 13 mois, du 1er septembre 1997 au 31 septembre 1998.

Les interrogatoires ont été réalisés par le même médecin enquêteur (S.G) lors d'un entretien non directif. Une information préalable était donnée et l'accord de chaque sujet obtenu (aucun patient, que ce soit parmi les cas ou les témoins, ne s'est opposé à l'interrogatoire).

Les données ont été recueillies sur une fiche standardisée pour chaque patient.

#### 4) Analyse statistique des données

L'analyse statistique a été réalisée à l'aide des logiciels Epi Info 6 (Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, USA; World Health Organization, Genève, Suisse), Statview 5.0 (SAS Institute Inc., SAS Campus Drive, Cary, NC 27513, USA) et Egret (Statistical and Epidemiology Research Corporation. SERC Inc. Seattle, WA, 1988).

Après les analyses descriptives, un odds ratio (OR) a été estimé pour chaque variable qualitative et les intervalles de confiance (IC) à 95 % de l'OR calculés. Pour les variables qualitatives à plusieurs classes, les comparaisons entre malades et témoins ont été effectuées grâce à un test du Chi<sup>2</sup> de Pearson. Les comparaisons pour les variables quantitatives ont été réalisées par des tests t de Student. Le seuil de significativité retenu pour ces analyses uni et bivariées était de 5 %.

Une analyse multivariée par régression logistique conditionnelle (du fait des particularités d'utilisation de la régression logistique dans les enquêtes cas-témoins) a permis d'évaluer le rôle respectif de chaque facteur de risque [HOSMER DW]. La sélection des variables incluses dans les modèles initiaux était basée sur un seuil de significativité inférieur à 0,25. Les modèles finaux ont été obtenus par une méthode pas à pas descendant, le seuil de significativité étant alors fixé à 0,05 pour conserver ou non les variables dans le modèle à chaque pas.

## **II. LES RESULTATS**

### **A. ETUDE DESCRIPTIVE**

#### 1) Caractéristiques générales de la population étudiée

L'étude a porté sur 76 cas de myélome et 152 témoins indemnes de la maladie.

Sur les 76 cas, on compte 41 femmes (soit 54%) et 35 hommes (soit 46%), avec un sex ratio (H/F) de 0,85.



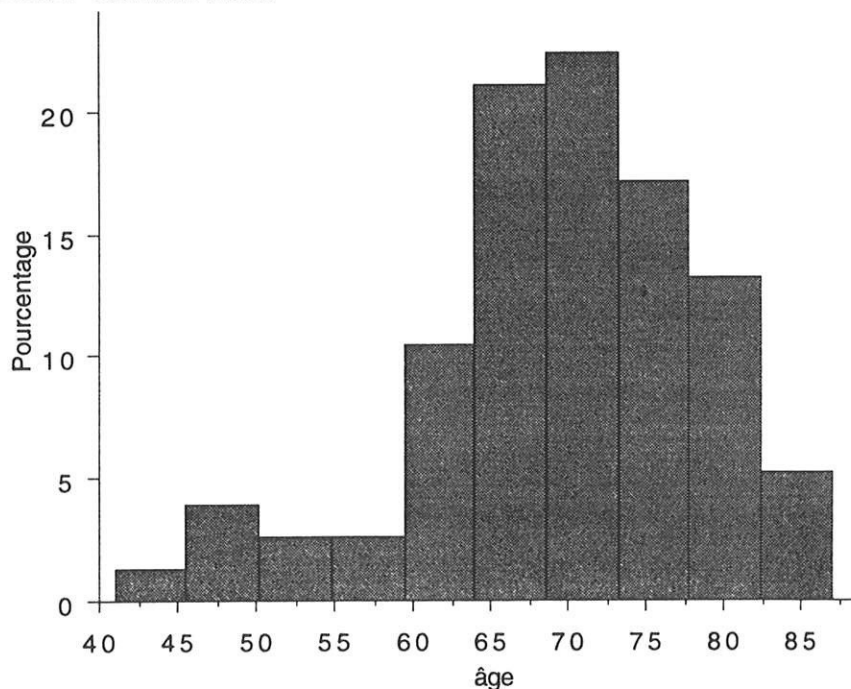
Tous les sujets sont de race blanche, sauf un cas d'origine asiatique.

La population de sujets myélomateux est constituée de 32% de myélomes à IgA (24 cas), de 47% de myélomes à IgG (36 cas) et de 21% de myélomes à chaînes légères (16 cas).

	A	CL	G	Totaux
F	14	9	18	41
H	10	7	18	35
Totaux	24	16	36	76

L'âge moyen au moment du diagnostic est de 66,5 ans avec une déviation standard de 9,24 et des extrêmes allant de 45 à 85 ans. En ce qui concerne les femmes, l'âge moyen est de 71,12 ans avec une déviation standard de 7,51 et des extrêmes allant de 48 à 83 ans; pour les hommes de 67,68 ans avec une déviation standard de 9,72 et des extrêmes allant de 45 à 85 ans.

La répartition de la population étudiée selon les tranches d'âge est représentée comme suit:



On note une prédominance des cas entre 65 et 75 ans.

Les signes de découverte du myélome étaient dans 44 cas des douleurs osseuses, dans 11 cas une altération de l'état général, dans 10 cas une découverte fortuite (lors d'examen biologiques), dans 9 cas une complication rénale et dans 2 cas une complication infectieuse. Dans 4 cas, le myélome était l'évolution d'une dysglobulinémie monoclonale bénigne.

## 2) Analyse des facteurs de risque

### a) les antécédents

#### ◆ antécédents familiaux

- pas d'antécédents familiaux de myélome chez les cas
- 4 antécédents familiaux d'hémopathies, soit 5,3% (contre 6,6% chez les témoins)
- 36 antécédents familiaux de cancer soit 48% (contre 40,3% chez les témoins)
- 1 antécédent familial de troubles immunitaires: une hypogammaglobulinémie

#### ◆ antécédents personnels

- 1 cas avait présenté une hémopathie antérieure: plasmocytome radiothérapé et en rémission pendant 12 ans
- 8 sujets avaient des antécédents de cancer (10,5% contre 6,5% chez les témoins): 3 cancers ORL, 1 cancer médiastinal, 2 cancers cutanés et 2 cancers urologiques. Ceci concerne 8 hommes. Deux de ces cancers ont été traités par radiothérapie.

Un patient a développé la maladie 12 ans après avoir subi une radiothérapie pour plasmocytome localisé.

Une patiente a développé la maladie après traitement radiothérapique pour un problème cutané non cancéreux.

- 17 cas présentaient des antécédents personnels de réactions allergiques aux médicaments ou aux allergènes environnementaux (22,3% contre 26,3% chez les témoins)
- 20 réponses s'avéraient positives aux stimulations antigéniques chroniques soit 26,3% contre 13,8% chez les témoins, dont 10 cas d'infections ORL chroniques, 8 cas d'infections digestives chroniques, 2 cas d'infections urologiques chroniques.
- on note 3 polyarthrites rhumatoïdes chez les cas, soit 3,9% contre 3,2% chez les témoins
- on ne trouve pas d'antécédent de maladie de Gougerot-Sjögren, ni de sclérodermie, ni de lupus, ni de maladie de Crohn, ni de RCUH
- 13% des patients ont été transfusés avant la maladie contre 19,7% chez les témoins
- 14,4% des patients étaient donneurs de sang réguliers contre 32,8% chez les témoins
- 6,5% des patients avaient régulièrement voyagé contre 17,7% chez les témoins

#### ◆ les sérologies

L'interprétation est difficile car beaucoup de réponses manquaient dans les dossiers. Quant aux témoins, nous n'avons aucune notion de leur état sérologique.

- Les sérologies HIV étaient négatives pour tous les cas
- 7 patients avaient une sérologie Epstein Barr résiduelle sans IgM récent sur 42 résultats trouvés (soit 16,6%)
- 1 patient avait une sérologie Hépatite C positive et 2 une sérologie Hépatite B positive sur 70 résultats trouvés
- 5 cas avaient fait la tuberculose, soit 6,5% contre 9,2% pour les témoins
- La sérologie HHV8 n'a pas été faite systématiquement.

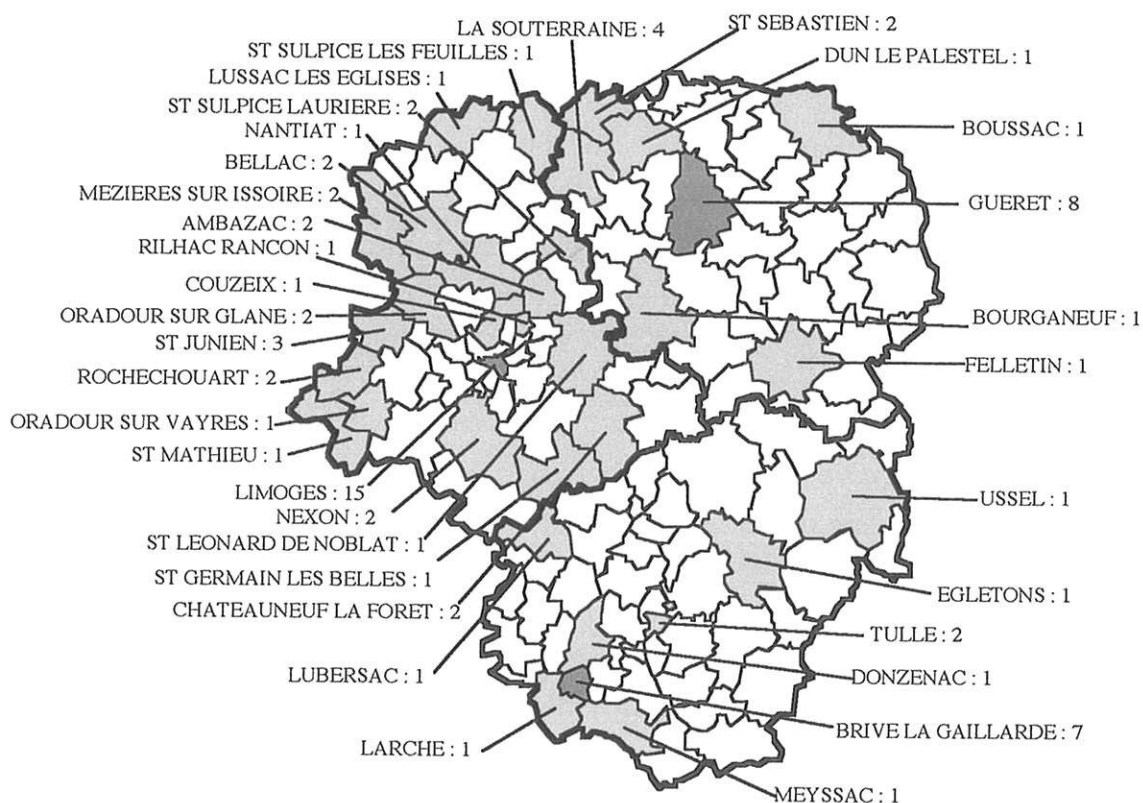
♦ les traitements (> 10 ans sauf pour les antituberculeux)

- 39,4% des cas avaient suivi un traitement pendant plus de 10 ans contre 51,3% chez les témoins
- 26,3% des traitements cardiotropes contre 38,8%
- 14,4% des traitements psychotropes contre 19,7%
- 6,5% un traitement antituberculeux contre 8,5%
- 1,3% des traitements à visée digestive contre 3,2%
- 4 cas prenaient ou avaient pris des corticoïdes au long cours (5,2% contre 0,6%): 1 cas pour sarcoïdose, 1 cas pour insuffisance surrénalienne post-tuberculeuse et 2 cas pour problèmes asthmatiques

b) les facteurs environnementaux et les habitudes de vie

En ce qui concerne l'habitat, 59 cas habitent en zone rurale (77,6% contre 69% chez les témoins) et 17 en zone urbaine (22,4% contre 31% chez les témoins).

Nous avons effectué une représentation de la répartition géographique des patients atteints de myélome sur une carte du Limousin à partir de leur code postal.



Répartition géographique des sujets myélomateux.

- 4 cas habitent dans une localité réputée riche en radon, soit 5,2% contre 1,3% chez les témoins.
- Aucune personne ne vit près d'une centrale électrique.
- 23,6% des cas (18) vivent à moins de 500 mètres d'une ligne à haute tension (contre 15,1% des témoins).
- 26,3% des cas (20) vivent à moins de 500 mètres d'un cours d'eau (contre 19% des témoins).
- 3 cas déclarent habiter à moins de 500 mètres d'un cabinet de radiologie, soit 3,9% contre 0,6 chez les témoins.
- 18,4% des cas habiteraient près d'une entreprise industrielle contre 12,5%

En ce qui concerne les habitudes de vie, l'hygiène de vie, nous avons réparti les données dans le tableau ci-dessous:

	Nombre de cas exposés	% de cas exposés	% de témoins exposés
Eau robinet	36	47,3	50
Eau minérale	35	46	48,6
Eau source	13	17,1	15,7
Alcool	18	23,6	37,4
Tabac	26	34,2	40,7
Coloration brune	14	18,4	17,7
Coloration blonde	10	13,1	19,7

Pour l'alcool, la quantité moyenne absorbée par les sujets malades est de 0,382 l/j avec une déviation standard (DS) de 0,43 (chez les témoins, elle est de 0,479 l/j avec une DS à 0,44).

Pour le tabac, la moyenne du nombre d'années paquets correspond à 22,19 chez les cas avec une déviation standard de 13,7 (contre 27,24 avec une DS de 16 chez les témoins).

Pour les colorations, un seul homme se teint les cheveux parmi les cas. La moyenne des années de coloration est identique dans les deux groupes (17,5 contre 17,4).

c) les facteurs professionnels

La répartition des cas et des témoins selon leur catégorie socio-professionnelle définie par l'INSEE (CSP) se fait comme suit:

	Nombre de cas	% de cas	% de témoins
CSP1	22	28,9	21
CSP2	11	14	15
CSP3	2	2,6	0,6
CSP4	16	21	17
CSP5	8	10,5	8,5
CSP6	23	30,2	37
CSP7	5	6,5	8,5

Le nombre total de patients répartis dans les différentes catégories socio-professionnelles est supérieur à 76 en ce qui concerne les cas car un même individu peut avoir eu plusieurs métiers (considérés si durée > à 10 ans).

Nous avons résumé les différents types d'expositions professionnelles dans le tableau de la page suivante. Il faut noter que le nombre de patients exposés à des facteurs de risque est supérieur à 76 car un même sujet peut être exposé à plusieurs facteurs au cours de différentes professions (profession considérée si durée > 10 ans).

	Nombre de cas exposés	% de cas exposés	% de témoins exposés
Phytoprotecteurs	20	26,3	21
Pesticides	20	26,3	20
Herbicides	20	26,3	21
Elevage	22	28,9	21
Produits chimiques	16	21	17,1
Huiles	4	5,2	8,5
Solvants	14	18,42	11,18
Colorants cheveux	0	0	1,9
Peintures	2	2,6	3,9
Colles	4	5,2	4,6
Caoutchouc	0	0	1,9
Poussières	6	7,8	14,4
Bois	2	2,6	3,9
Silice	3	3,9	9,2
Amiante	4	5,2	4,6
R.I	2	2,6	1,9
C.E.M	4	5,2	3,2
Enfants	5	6,5	7,2
Public	9	11,8	20,3

Parmi les 2 cas exposés aux rayonnements ionisants (R.I), il y a un sujet sondeur dans une mine d'uranium et l'autre agent d'entretien et de réparation des foreuses et des piqueuses d'une mine d'uranium.

Les personnes exposés aux champs électro-magnétiques sont essentiellement des électriciens ou électroniciens.

Ont été classées dans l'exposition aux enfants les instituteurs et les assistantes maternelles.

## B. ETUDE CAS-TEMOINS: ANALYSE APPARIEE

### 1) Caractéristiques de la population étudiée

Nous avons réalisé une étude cas-témoins avec appariement sur le sexe et l'âge. Il n'existe pas de différence significative entre le groupe témoin et le groupe patient pour le sexe et l'âge.

Il n'existe pas non plus de différence significative entre les deux groupes en ce qui concerne la répartition dans les différentes catégories socio-professionnelles (cf. Tableau ci-dessous).

	OR	valeur de p	IC 95%	
CSP1	1,52	0,26	(0,8-2,8)	NS
CSP2	0,95	0,95	(0,42-2,06)	NS
CSP3	4	0,54	(0,3-117,9)	NS
CSP4	1,37	0,49	(0,66-2,92)	NS
CSP5	1,08	0,94	(0,4-2,77)	NS
CSP6	0,77	0,47	(0,42-1,38)	NS
CSP7	0,75	0,8	(0,24-2,14)	NS

## 2) Analyse des facteurs de risque

### a) les antécédents

Notre étude montre des résultats significatifs concernant les stimulations antigéniques chroniques, les infections ORL chroniques, la prise de traitement pendant plus de 10 ans, la prise de traitement cardiotrope et la corticothérapie les dons du sang.

Nous avons résumé les différents résultats dans le tableau de la page suivante.



	OR apparié	valeur de p	IC 95%	
Fam hémop	0,82	0,76	(0,18-3,18)	NS
Fam cancer	1,4	0,26	(0,75-2,63)	NS
Pers hémop	–	0,15	–	NS
Pers cancer	1,67	0,3	(0,6-4,43)	NS
Pers allergo	0,81	0,52	(0,42-1,53)	NS
Pers sti Ag	2,19	0,02	(1,12-4,89)	S
Pers dig chro	1,23	0,64	(0,48-2,97)	NS
Pers ORL chro	3,17	0,02	(1,17-11,42)	S
Pers uri chro	4	0,22	(0,3-118)	NS
Pers PR	1,2	0,8	(0,24-5,2)	NS
EBV	–	–	–	–
VHC	–	0,31	–	NS
VHB	–	0,15	–	NS
BK	0,71	0,51	(0,23-1,93)	NS
Pers chimio	1	1	(0,03-13,15)	NS
Pers radioth	2	0,32	(0,45-8,87)	NS
Pers tt>10	0,62	0,08	(0,33-1,07)	S
Pers tt coeur	0,55	0,05	(0,29-1)	S
Pers tt psy	0,68	0,32	(0,30-1,45)	NS
Pers tt BK	0,77	0,62	(0,25-2,10)	NS
Pers cortico	8	0,03	(1-198)	S
Pers tt dig	0,4	0,38	(0,02-2,89)	NS
Transfu	0,63	0,22	(0,28-1,32)	NS
Don sang	0,36	0,004	(0,18-0,73)	S

b) les facteurs environnementaux et les habitudes de vie

On retrouve dans cette rubrique plusieurs résultats significatifs, qui sont représentés dans le tableau ci-dessous:

On constate que les individus ont plus de risque de faire un myélome s'ils habitent dans une zone riche en radon et près d'un cabinet de radiologie.

Par contre, l'étude semble montrer que les personnes qui voyagent régulièrement et qui consomment de l'alcool ont moins de chance que les autres de faire un myélome.

	OR	valeur de p	IC 95%	
Habitation: R/U	1,59	0,18	(0,82-3,01)	NS
Radon	4	0,08	(0,7-31,2)	S
LHT	1,7	0,11	(0,9-3,6)	NS
Cours d'eau	1,48	0,23	(0,77-2,74)	NS
Cabinet radio	6	0,08	(0,64-158)	S
Industrie	1,6	0,24	(0,73-3,34)	NS
Eau robinet	0,9	0,7	(0,51-1,58)	NS
Eau minérale	0,9	0,7	(0,51-1,57)	NS
Eau source	1,12	0,79	(0,5-2,4)	NS
Alcool	0,51	0,03	(0,25-0,94)	S
Tabac	0,66	0,26	(0,34-1,34)	NS
Color brune	1,06	0,89	(0,48-2,29)	NS
Color blonde	0,57	0,18	(0,24-1,30)	NS
Voyages	0,29	0,02	(0,1-0,84)	S

c) les facteurs professionnels

Notre étude montre des résultats positifs mais peu significatifs avec une valeur de  $p < 0,25$  concernant l'élevage, l'utilisation de solvants, les poussières et notamment la silice et le contact avec le public.

Au vu des résultats, il semblerait que l'exposition aux solvants et l'élevage animal augmentent environ une fois et demi le risque de faire un myélome.

Par contre, il existe une différence là aussi peu significative pour les poussières, la silice et le contact avec le public mais ces facteurs seraient à l'inverse plutôt protecteurs.

Les résultats sont résumés dans le tableau ci-dessous:

	OR	valeur de p	IC 95%	
Phytoprotecteurs	1,38	0,36	(0,69-2,6)	NS
Pesticides	1,45	0,29	(0,7-2,8)	NS
Herbicides	1,38	0,36	(0,69-2,6)	NS
Elevage	1,5	0,18	(0,8-2,9)	NS
Prod. chimiques	1,35	0,45	(0,6-2,8)	NS
Huiles	0,6	0,39	(0,17-1,8)	NS
Solvants	1,85	0,13	(0,8-4,2)	NS
Col. cheveux	-	0,54	-	NS
Peintures	0,6	0,59	(0,08-3,4)	NS
Colles	1,14	0,83	(0,3-3,9)	NS
Caoutchouc	-	0,22	-	NS
Poussières	0,5	0,15	(0,2-1,2)	NS
Bois	0,6	0,59	(0,1-3,4)	NS
Silice	0,4	0,14	(0,1-1,3)	NS
Amiante	1,14	0,83	(0,3-3,9)	NS
Rx ionisants	1,5	0,72	(0,14-15)	NS
C.E.M	2	0,38	(0,34-11,6)	NS
Enfants	0,9	0,85	(0,3-2,8)	NS
Public	0,57	0,12	(0,2-1,2)	NS

### C. ANALYSE MULTIVARIEE

Nous avons réalisé ce type d'analyse afin d'affiner les résultats statistiques, de voir si la significativité des résultats de l'analyse univariée est réelle et non liée à des biais.

Pour ce faire, nous avons rassemblé toutes les variables dont les « p » sont inférieurs à 0,05 et 0,25.

Cette analyse permet de mettre en évidence un modèle statistique, d'où il ressort essentiellement deux variables déjà mises en évidence lors de

l'analyse univariée: les stimulations antigéniques répétées et l'exposition au radon (cf: Tableau ci-dessous).

	OR	valeur de p	IC 95%
Pers stimu Ag	2,85	0,01	(1,28-6,36)
Pers tt	0,49	0,028	(0,26-0,92)
Don du sang	0,28	0,002	(0,13-0,63)
Radon	6,7	0,044	(1,05-4,2)

**CHAPITRE 3:**  
**DISCUSSION**

Notre étude avait pour objectif d'étudier l'ensemble des facteurs de risque du myélome multiple liés à la fois à l'environnement et aux expositions professionnelles.

Dans notre étude, la moyenne d'âge au moment du diagnostic est de 66,5 ans avec un pic de fréquence entre 63 et 72 ans et une légère prédominance féminine (sex ratio à 0,85). Ceci est probablement en rapport avec les particularités démographiques du Limousin, la pyramide des âges montrant une déviation franche au profit des âges les plus élevés. Plus de 20 % de la population a plus de 65 ans. (cf: **Annexe 11**)

Par contre, la distribution habituelle selon le type de myélome est bien retrouvée (47% d'IgG, 32% d'IgA et 21% de chaînes légères) ainsi que les signes de découverte, essentiellement représentés par les douleurs osseuses.

La répartition des C.S.P n'étant pas différente entre cas et témoins, l'existence d'un biais de sélection sur ce facteur est peu probable.

Notre étude n'a pas établi de lien significatif entre les expositions professionnelles étudiées et le myélome.

Concernant les agriculteurs, notre ambition aurait été de dégager l'utilisation de quelques produits identiques au sein de ceux atteints de myélome. Cela n'a pas été possible pour plusieurs raisons: cette question avait été laissée ouverte volontairement car d'après certaines études, les agriculteurs se souviennent bien des produits manipulés en raison de l'incidence de leur usage sur la qualité des cultures et des récoltes. Seulement, les agriculteurs de notre étude sont âgés. L'agriculture qu'ils pratiquaient était peu intensive et les exploitations de petite taille. De plus, ils ont vu naître l'ère des produits phytosanitaires mais beaucoup ne les ont pas utilisés. Cette ère débute en effet dans les années 30 avec les thiocyanates d'alkyle (insecticides), l'anilide salicylique (fongicide: 1931), les dithiocarbamates (fongicides: 1934), le DDT (insecticide organochloré:

1939, commercialisé en 1943), le malathion (insecticide organophosphoré: 1950), le 2-4 D (herbicide: 1943), le captane (fongicide: 1951). Le développement de ces produits a ensuite été très rapide et a permis d'améliorer les rendements et la qualité des produits cultivés. Certains ont disparu du marché (DDT), d'autres les ont remplacés. Le nombre de noms commerciaux est vite devenu très important. Dans notre étude, ceux qui utilisaient ces traitements ont en moyenne commencé entre 1940 et 1945, mais du fait des défaillances de mémoire, il n'a pas été possible de faire préciser des noms.

Il serait intéressant, dans des études ultérieures, de suggérer des noms commerciaux ou moléculaires en fonction des cultures pour essayer de mieux dégager l'usage de tel ou tel produit.

L'analyse univariée permet de faire ressortir un risque plus élevé mais non significatif chez les sujets pratiquant l'élevage animal et ceux utilisant des solvants.

En ce qui concerne l'élevage, il paraît difficile d'incriminer un animal en particulier, la plupart des éleveurs possédant vaches, moutons et volailles. Comme certains auteurs (Wiklund, Blair), nous pouvons penser qu'un agent microbien, qu'il soit viral ou bactérien, peut en être à l'origine.

La notion de solvants recouvre en fait un vaste ensemble de produits dont seulement certains sont mutagènes. Encore une fois, compte tenu de biais liés à la population elle-même, il a été difficile de connaître précisément les produits utilisés. D'après l'interrogatoire, très peu de sujets auraient été exposés au benzène. Ce résultat peut être faussé de par le fait qu'il est difficile de faire préciser aux gens la nature des solvants utilisés et d'éliminer la responsabilité du benzène présent dans certains solvants à l'état d'impureté.

Afin de déterminer le rôle d'agents spécifiques dans la survenue du myélome, il faudrait réaliser des enquêtes de cohorte, ciblant certains corps

de métier et faire appel à des mesures de l'air ambiant, des tests cutanés, des tests biologiques (dosage sanguin, dosage de métabolites) pour mieux préciser l'exposition.

Notre étude n'a pas mis en évidence de lien entre les antécédents familiaux de pathologie cancéreuse, quelle qu'elle soit et le myélome. Il en est de même pour les antécédents personnels d'allergies, de maladies auto-immunes (telles que la polyarthrite rhumatoïde) et de tuberculose.

Les données sérologiques HIV, HVC, HVB, n'ayant pu être bien recueillies, les résultats analytiques restent ininterprétables.

L'analyse univariée couplée avec la régression logistique fait apparaître un risque de myélome deux fois plus important chez les sujets aux antécédents d'infections bactériennes chroniques, trois fois plus important s'il s'agit d'infections d'origine ORL (sinusites, angines, otites chroniques...).

Etant donné que le myélome multiple est une affection maligne qui touche le lymphocyte B, on peut penser que des réponses immunitaires à des stimulations antigéniques diverses et répétées qui sont médiées par les lymphocytes B, plutôt que par les lymphocytes T, peuvent engendrer des perturbations au niveau de ces cellules plasmiques. En fait, cela pourrait entraîner une prolifération des lymphocytes B et par conséquent augmenter le risque de myélome.

Par contre, il paraît difficile d'expliquer pourquoi ce sont les infections O.R.L plutôt que les infections urinaires ou digestives. Dans l'étude américaine de Lewis, il ressort un risque légèrement accru de myélome en cas d'antécédents répétés d'infections urinaires chez les sujets noirs. Rien ne ressort par ailleurs. Peut-être qu'à l'aide d'études plus poussées, une bactérie particulière pourrait être mise en évidence.

Notre étude montre un risque moins important de myélome chez les sujets prenant un traitement depuis plus de 10 ans mais un risque nettement accru



avec un odds ratio à 8 chez les personnes prenant un traitement corticothérapeutique au long cours.

Les corticoïdes sont bien connus pour avoir un rôle immunosuppresseur. Il est probable qu'au long cours, ils induisent une immunodépression telle que des pathologies cancéreuses se développent, en facilitant l'émergence de clone malin.

Aucune explication évidente ne paraît possible pour permettre comprendre que les dons du sang joueraient plutôt un rôle protecteur par rapport à la survenue de myélome. L'item « don du sang » faisait partie du questionnaire car nous avions pensé à l'inverse que des stimulations répétées de la moelle osseuse liées aux dons pouvaient finir par aboutir à la production de cellules pathologiques.

Concernant l'environnement et les habitudes de vie, il ressort de notre étude que l'alcool et le fait de voyager régulièrement auraient un rôle protecteur. Ces deux paramètres paraissent être davantage des facteurs de confusion puisqu'ils deviennent non significatifs lors de l'analyse multivariée.

On ne retrouve pas de différence significative concernant les types d'eau consommée. L'eau consommée est aussi bien celle du robinet que l'eau minérale. Il semblerait que, selon les données locales, l'eau du robinet du Limousin soit peu contaminée, en particulier par les nitrates utilisés en agriculture. Cela s'explique probablement par le fait que le Limousin est plus une région d'élevage qu'une région céréalière.

A l'inverse de plusieurs études, la nôtre ne montre pas de relation entre le myélome et les produits de coloration pour cheveux chez les utilisateurs comme chez les coiffeurs. Ceci peut s'expliquer en partie par le faible nombre de coiffeurs (un seul parmi les cas) ne permettant pas une étude précise. Pour les utilisateurs, la littérature est déjà moins unanime.

Peut-être avons-nous trop restreint les produits à risque (uniquement colorations blonde et brune) et aurait-il fallu élargir l'éventail des produits chimiques utilisés (produits de permanente, etc...)?

Dans notre étude, l'exposition au radon et la proximité d'un cabinet de radiologie semblent augmenter nettement le risque de myélome (O.R respectivement à 4 et 6).

Il semble que la variable « radon » prenne toute sa valeur puisque lors de la régression logistique, celle-ci persiste de façon tout à fait significative.

Comme l'ont montré d'autres études, nous confirmons que les rayonnements ionisants ont un rôle favorisant dans la survenue du myélome multiple. Il faut de plus noter que parmi les cas de myélome, ont été colligées deux personnes travaillant dans une mine d'uranium et même si l'analyse appariée ne met pas en évidence de risque accru en rapport avec l'exposition professionnelle aux R.I, il faut signaler que ces deux personnes ont la particularité d'être relativement jeunes par rapport aux autres cas.

## CONCLUSION

Notre étude réalisée dans le service d'Hématologie Clinique du CHRU de Limoges n'a pas permis de mettre en cause une profession ou un facteur professionnel à l'origine de cette pathologie.

Mais, après régression logistique, il apparaît que deux facteurs de risque essentiels ressortent de notre étude : les stimulations antigéniques chroniques et l'exposition au radon.

Il est vrai que beaucoup d'éléments n'ont pu être mis en évidence mais la recherche d'expositions antérieures est toujours difficile. Elle se heurte à de nombreux problèmes, en particulier de mémoire et de méconnaissance des produits manipulés de la part des patients mais également de l'enquêteur.

Il est évident que l'inconvénient des études rétrospectives est qu'elles conduisent à une sous estimation des risques et à des biais de mémorisation, ce d'autant que la population étudiée est âgée au moment de l'interrogatoire (ce qui est le cas pour le myélome).

Une enquête de cohorte, où l'exposition est quantifiée de manière précise, débouchant sur des informations nécessaires pour des mesures de prévention, serait très intéressante mais le problème est qu'il faut attendre de nombreuses années avant d'obtenir des résultats et surtout qu'elle nécessite de très larges populations quand on veut étudier une pathologie peu fréquente.

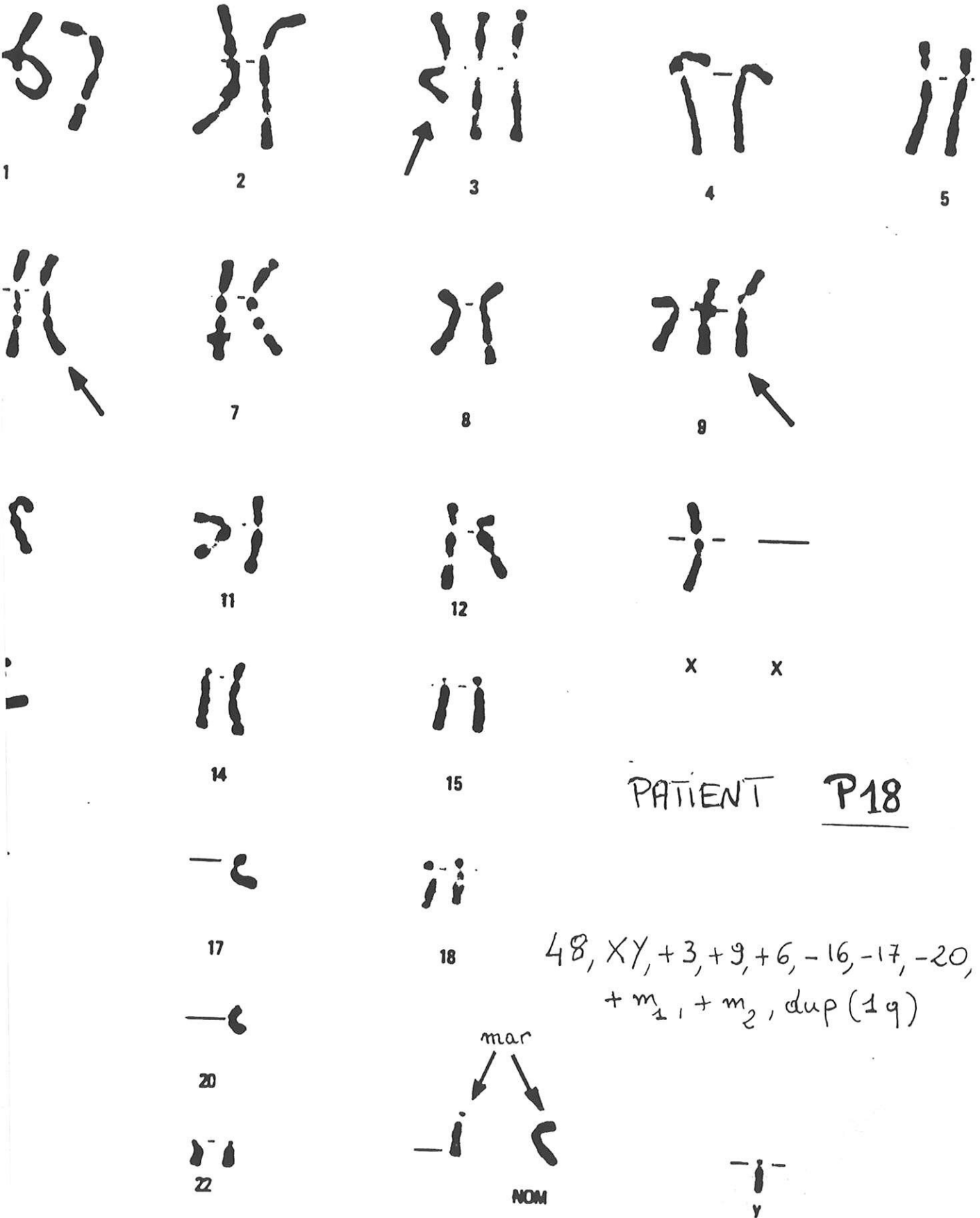
Comme il a été décrit dans la littérature, il est vraisemblable que des facteurs environnementaux et/ou professionnels associés à une prédisposition génétique contribuent à accroître le risque de myélome.

Compte tenu des imprécisions et des résultats divergents des différentes études, il paraît licite de prendre des précautions par rapport à tous les produits toxiques utilisés, notamment en milieu professionnel.

Il faut éduquer les personnes qui travaillent et renforcer les mesures de protection dans tous les milieux professionnels, surtout dans ceux qui sont insuffisamment surveillés.

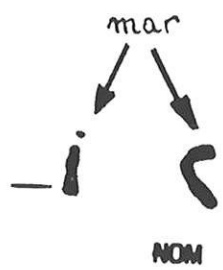
C'est là que la prévention prend toute son importance. Il est indispensable de faire comprendre aux individus toute la nécessité des protections individuelles (gants, masques...) et toute l'importance de la médecine du travail.

**ANNEXE**

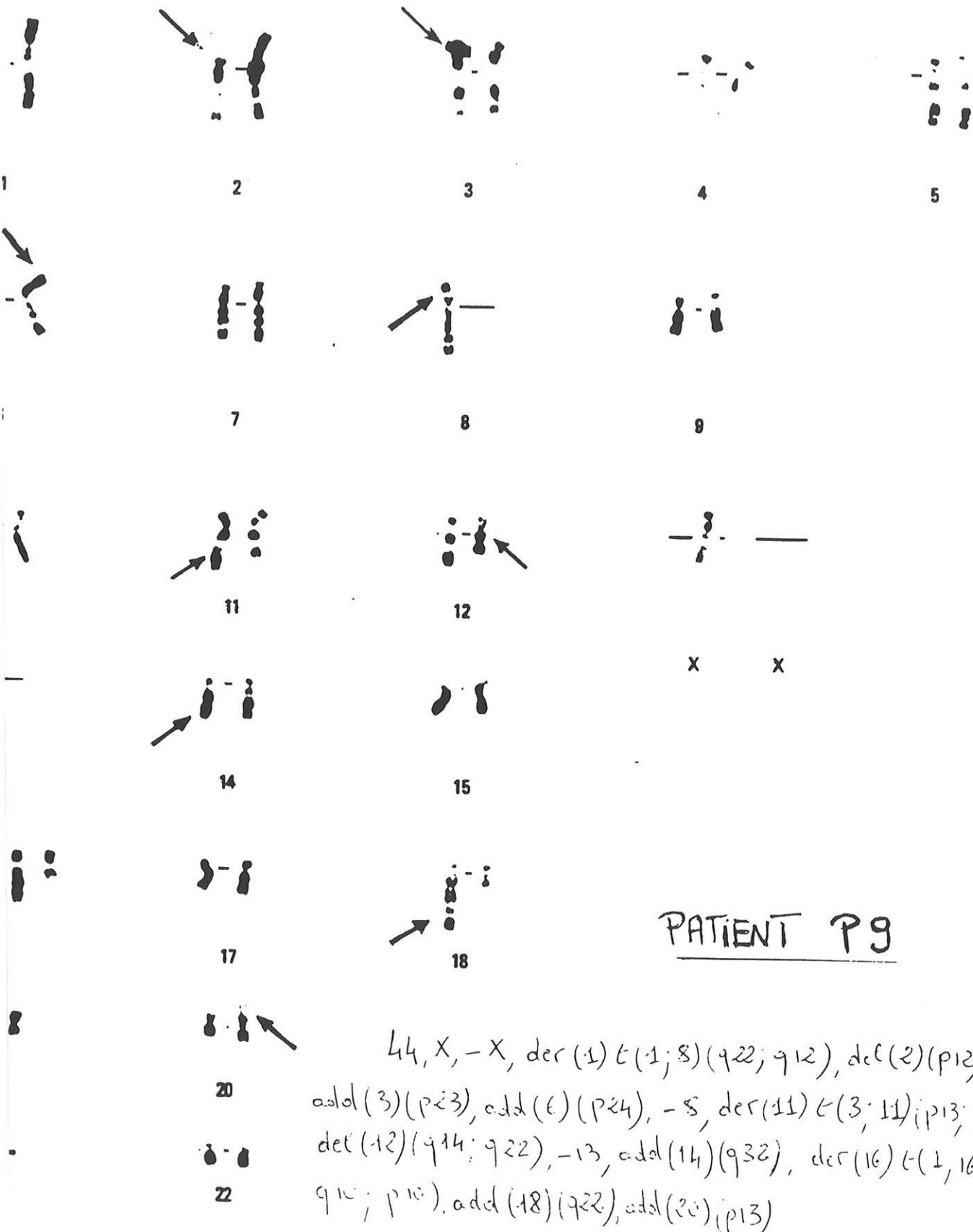


PATIENT P18

48, XY, +3, +9, +6, -16, -17, -20, +m<sub>1</sub>, +m<sub>2</sub>, dup(1q)



Annexe 1: Exemple de caryotype retrouvé chez un sujet myélomateux.

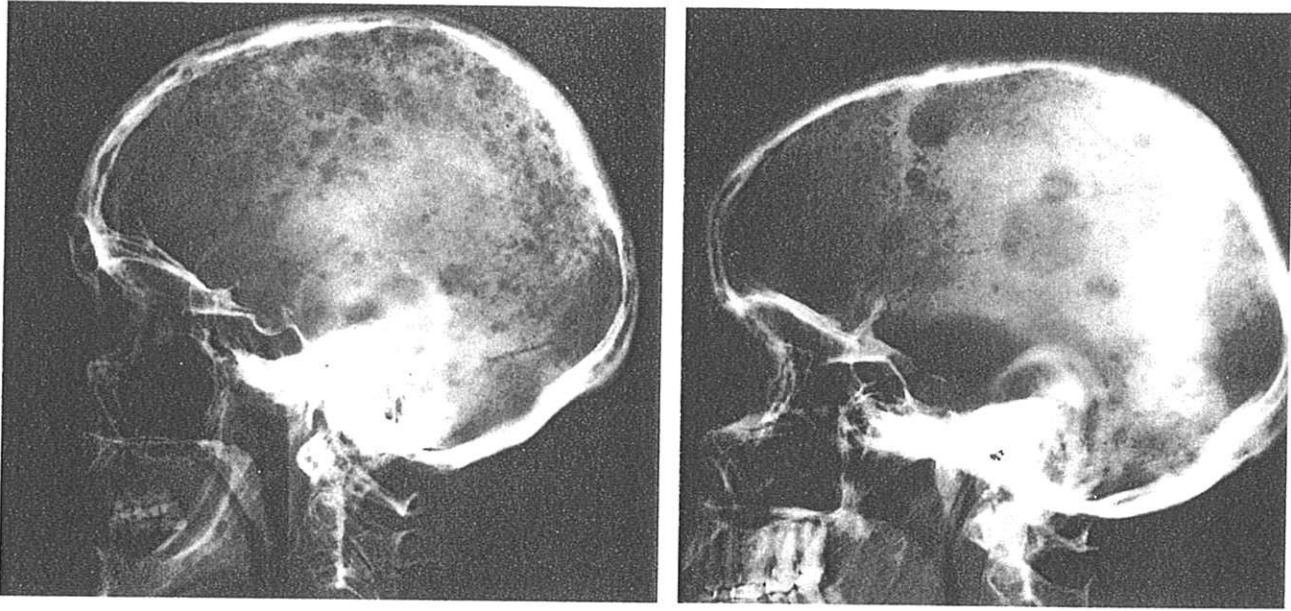


PATIENT P9

44, X, -X, der(1) t(1;8)(q22; q12), del(2)(p12),  
 add(3)(p23), add(6)(p24), -8, der(11) t(3;11)(p13; q13),  
 del(12)(q14; q22), -13, add(14)(q32), der(16) t(1,16)  
 (q10; p10), add(18)(q22), add(20)(p13)

**Annexe 2:** Exemple de caryotype retrouvé chez un sujet myélomateux.

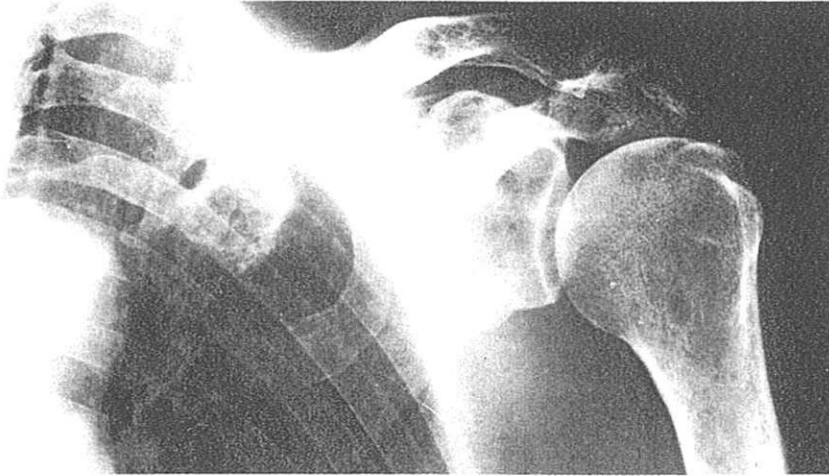




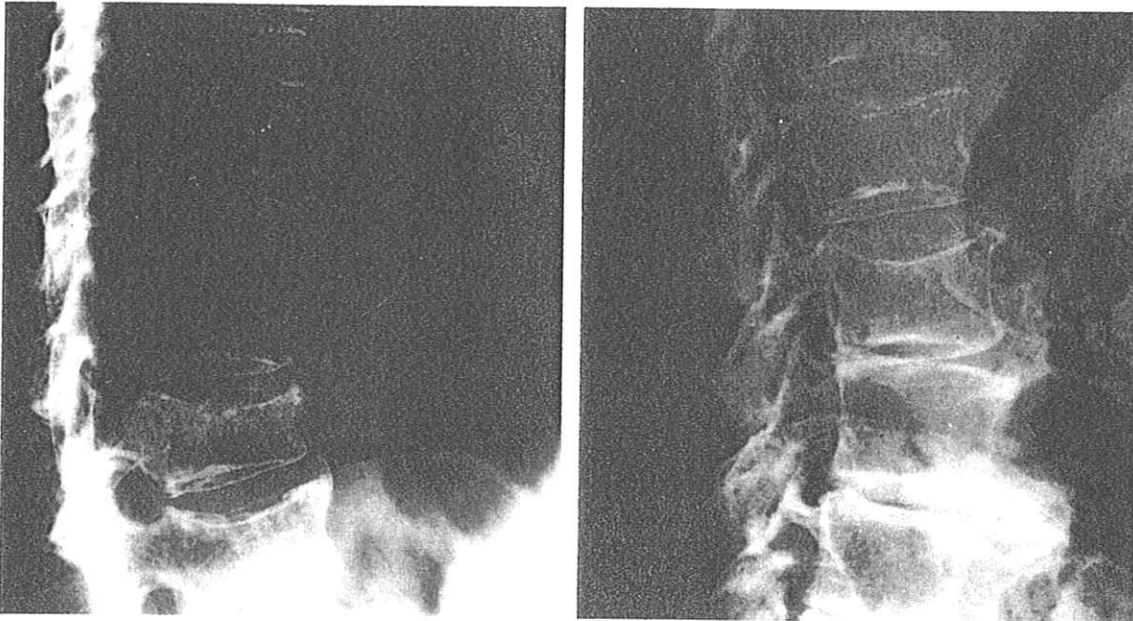
**Annexe 3:** Radiographies de crâne montrant des lésions ostéolytiques typiques du myélome.



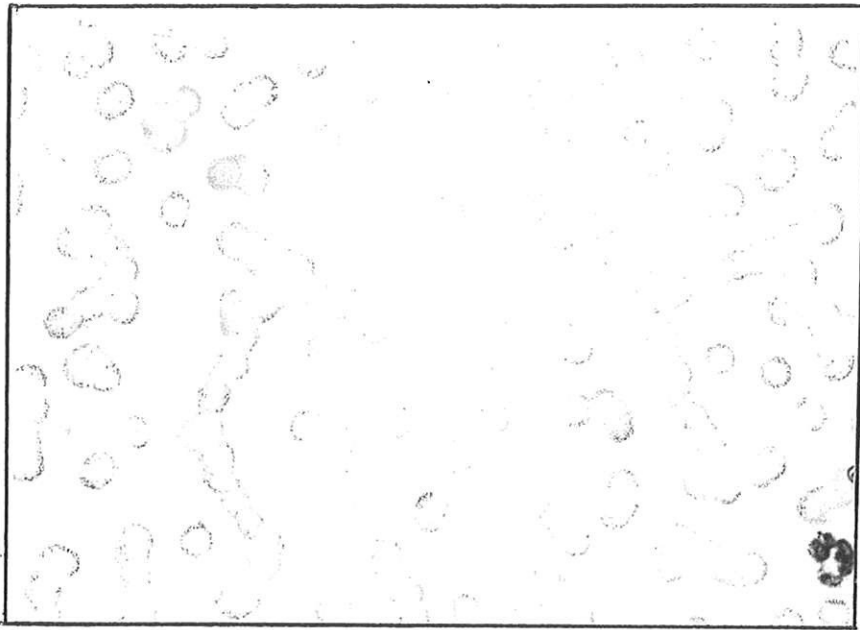
**Annexe 4:** Radiographie montrant des lésions ostéolytiques au niveau du pelvis et du fémur droit.



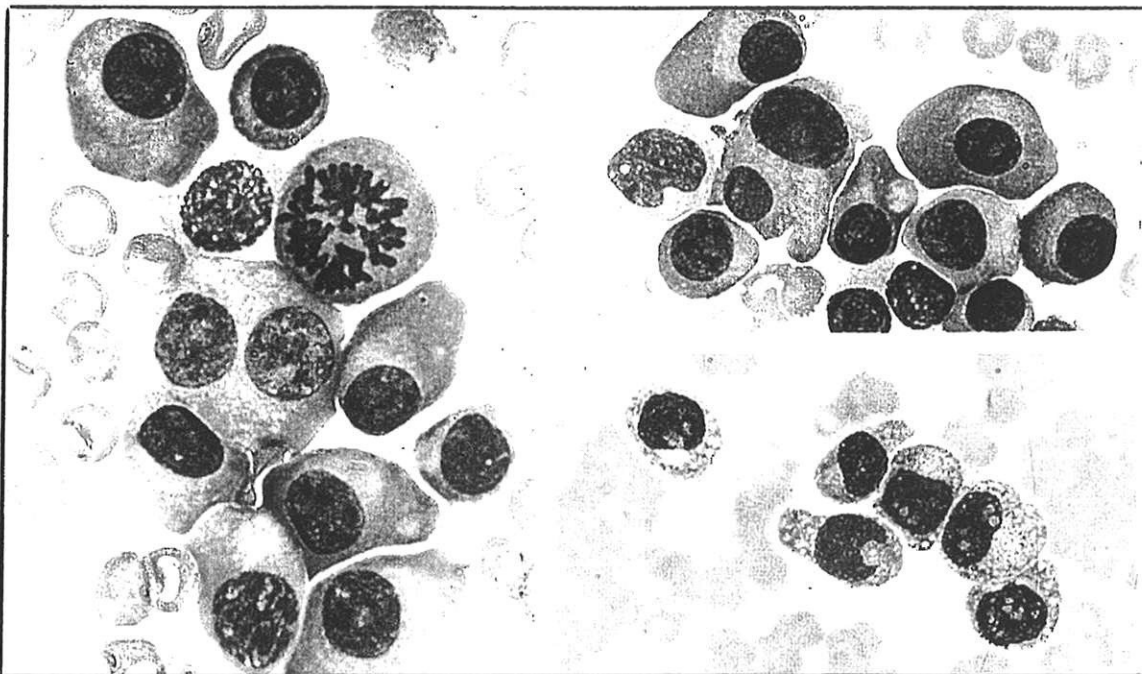
**Annexe 5:** Radiographie de la région scapulaire gauche montrant une fracture pathologique au niveau de l'acromion et des lésions ostéolytiques sur l'humérus, la clavicule et les côtes.



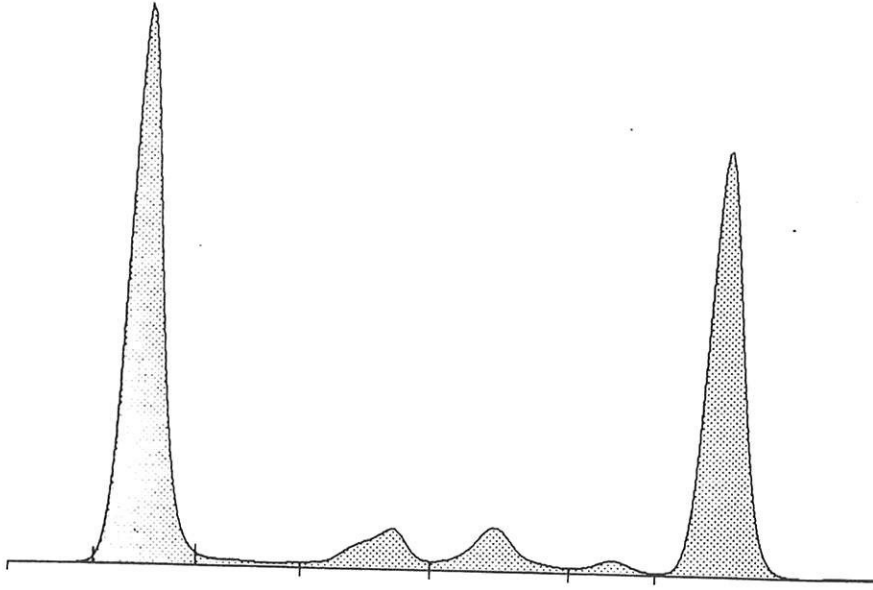
**Annexe 6:** Radiographie montrant une déminéralisation sévère au niveau du rachis lombaire.



**Annexe 7:** Frottis de sang périphérique montrant des globules rouges en rouleaux (ou piles d'assiettes).



**Annexe 8:** Photographie de moelle osseuse montrant des plasmocytes myélomateux, certains binucléés avec plusieurs nucléoles, d'autres avec des figures mitotiques (à gauche). Les noyaux des cellules binucléées sont de taille variable (en haut à droite). Le cytoplasme est anormal et il existe des vacuoles nucléaires (en bas à droite).



### Electrophorèse des protéines sériques

Protides totaux = 115.0 g/l

A/G = 0.60

Nom	%	g/l	Normes %	g/l
Albumine	37.8	43.5	55-69	35-44
Alpha 1	1.5	1.7	1.5-4	1-3
Alpha 2	6.0	6.9	8-13	5-8
Beta	5.7	6.6	7-15	4-10
Gamma	49.0	56.3	9-18	5-12
Pic	47.2	54.4		

Commentaires :

Présence d'une bande d'aspect monoclonal  
en Gamma.

**Annexe 9:** Exemple de résultats électrophorétiques d'un sujet myélomateux.

STADES	CRITÈRES	MÉDIANE DE SURVIE (SOUS MELPHALAN)
<b>STADE I</b> Myélome de faible masse tumorale ( $< 0,6 \times 10^{12}$ cellules/m <sup>2</sup> )	Tous les critères suivants sont présents: 1. Hémoglobine $> 10\text{g}/100\text{ml}$ 2. Calcémie $< 120\text{mg}/\text{l}$ ( $3\text{mmol}/\text{l}$ ) 3. Absence de lésion osseuse ou de tumeur plasmocytaire 4. Taux d'Ig monoclonale faible: - IgG $< 50\text{g}/\text{l}$ - IgA $< 30\text{g}/\text{l}$ - BJ urines $< 4\text{g}/24\text{h}$	> 72 MOIS
<b>STADE II</b> Myélome de masse tumorale intermédiaire (entre $0,6$ et $1,2 \times 10^{12}$ cellules/m <sup>2</sup> )	Absence de l'un des critères de stade I, mais aucun des critères de stade III présent.	52 MOIS
<b>STADE III</b> Myélome de forte masse tumorale ( $> 1,2 \times 10^{12}$ cellules/m <sup>2</sup> )	Présence d'au moins un des critères suivants: 1. Hémoglobine $< 8,5\text{g}/100\text{ml}$ 2. Calcémie $> 120\text{mg}/\text{l}$ ( $3\text{mmol}/\text{l}$ ) 3. Lésions osseuses multiples 4. Taux élevé d'Ig monoclonale - IgG $> 70\text{g}/\text{l}$ - IgA $> 50\text{g}/\text{l}$ - BJ urines $> 12\text{g}/24\text{h}$	28 MOIS

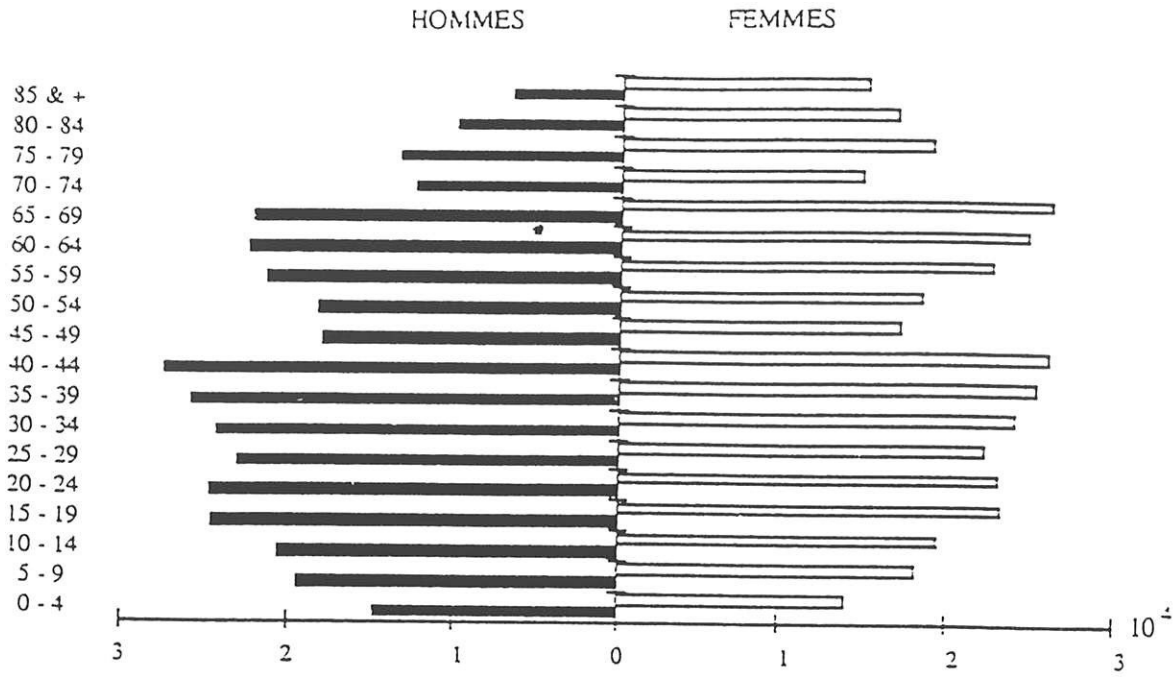
SOUS CLASSIFICATION:

Stade A: fonction rénale préservée (créatininémie  $< 20\text{mg}/\text{l}$  =  $160\text{ }\mu\text{mol}/\text{l}$ )

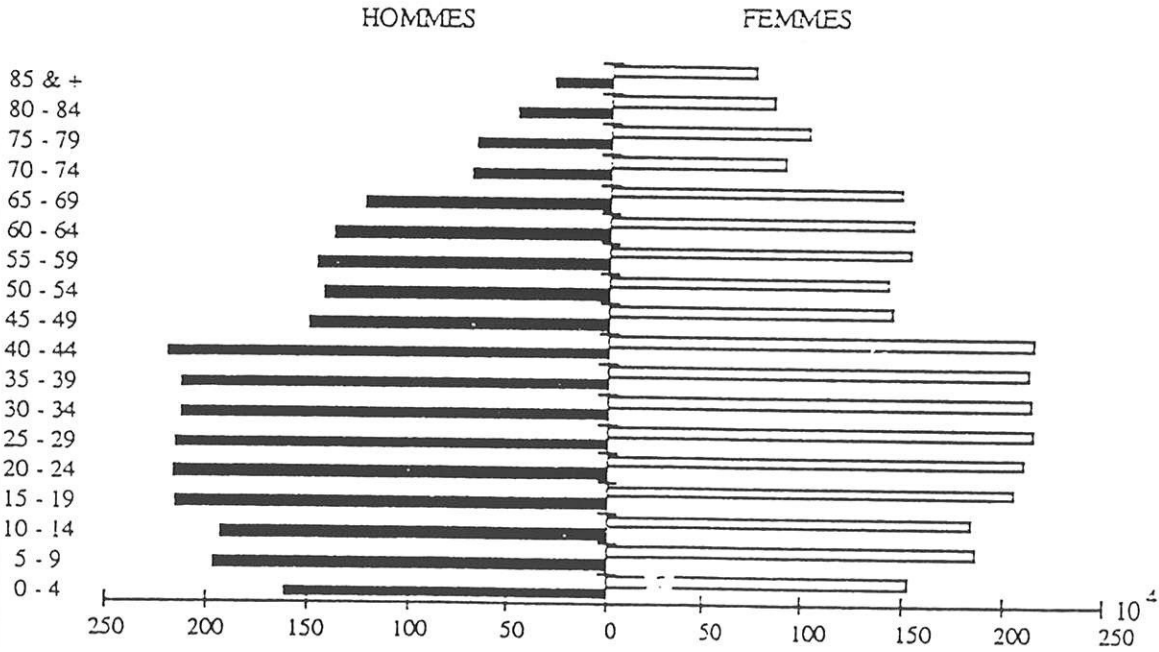
Stade B: insuffisance rénale (créatininémie  $> 20\text{mg}/\text{l}$  =  $160\text{ }\mu\text{mol}/\text{l}$ )

**CLASSIFICATION SELON LA MASSE TUMORALE  
ET LE PRONOSTIC PROPOSÉE  
PAR DURIE ET SALMON**

**Annexe 10:** Classification de DURIE et SALMON.



Pyramide des âges de la population du Limousin, recensement 1990



Pyramide des âges de la population française, recensement 1990

**Annexe 11:** Particularités démographiques du Limousin.

<b>QUESTIONNAIRE CAS ET TEMOINS</b>
-------------------------------------

Témoïn N°

Cas N°

**CARACTERISTIQUES GENERALES****Sexe:**Homme Femme **Année de naissance:** 19\_\_**Race:**Blanche Noire Asiatique **QUESTIONNAIRE MEDICAL****Type de myélome:**Ig G Ig D Ig A Ig E Chaines légères **Date de découverte:**

Année: 19\_\_

Age: \_\_ ans

**Signes de découverte:**fortuite  oui  non douleurs osseuses  oui  non AEG  oui  non complication infectieuse  oui  non complication rénale  oui  non autre  oui  non

**Antécédents****Familiaux:**

- myélome                                    oui     non
- autres hémopathies                    oui     non
- autres cancers                            oui     non
- maladies immunitaires                oui     non

Si oui, degré de parenté?

- ascendants
- descendants
- fratrie

**Personnels:**

*maladies anciennes ou actuelles:*

- hémopathies antérieures            oui     non
- autres cancers                            oui     non

Si oui, le ou lesquel(s)?.....

- terrain allergique                      oui     non
- stimulations antigéniques            oui     non
- digestives chroniques
- ORL chroniques
- urinaires chroniques
- polyarthrite rhumatoïde                oui     non
- Gougerot-Sjögren                        oui     non
- sclérodermie                              oui     non
- lupus                                        oui     non
- Petz-Jeughers                            oui     non
- Crohn                                        oui     non
- RCUH                                        oui     non
- infection HIV                              oui     non     inconnue
- infection EBV                              oui     non     inconnue
- infection VHC                              oui     non     inconnue
- infection VHB                              oui     non     inconnue
- infection BK                                oui     non     inconnue



*thérapeutiques:*

-chimiothérapie                    oui     non

Si oui, produits?

-radiothérapie                    oui     non

Si oui, localisation?

    cervicale                   

    thoracique                   

    abdominale                   

    autre                   

-traitement au long cours (>10 ans sauf BK) :                    oui     non

    -cardiotropes                   

    -à visée digestive                   

    -psychotropes                   

    -corticothérapie                   

    -antituberculeux                   

-transfusions                    oui     non

-don du sang                    oui     non

**CONDITIONS DE VIE**

**Votre habitation?** (depuis + de 20 ans)

Lieu: \_\_\_\_\_

Code postal:

Habitat:

    rural                   

    urbain                   

Site riche en radon: oui     non

Est-ce-que votre habitation est proche? (<500 m)

    -d'une centrale électrique?                    oui     non

    -d'une ligne haute tension?                    oui     non

    -d'un cours d'eau?                    oui     non

-d'un cabinet radiologique?    oui     non

-d'une industrie?    oui     non

Si oui de quel genre d'industrie s'agit-il?.....

### Avez vous des hobby particuliers?

magnétisme   

peinture   

teinture   

autre   

### Votre consommation d'EAU:

eau en bouteille   

eau du robinet   

eau de source ou de puits   

### Votre consommation d'ALCOOL:

-Consommez-vous ou avez-vous consommé des boissons alcoolisées?

oui     non

-Type d'alcool consommé:

→bière   

→vin   

→alcool fort   

Quantité/jour: \_\_ litre(s)

### Votre consommation de TABAC:

-vous fumez actuellement   

-vous ne fumez pas actuellement mais avez fumé par le passé   

-vous n'avez jamais fumé   

Si réponse 1 ou 2 alors:

→ nombre de paquets de cigarettes/jour: \_\_

→ nombre de paquets de tabac/jour: \_\_

→ nombre d'années: \_\_ ans

Nombre d'années paquets: \_\_

**Hygiène/cosmétologie:**

Vous faites-vous teindre les cheveux? oui  non

Type de coloration:

-brune

-blonde

Depuis combien d'années vous faites-vous teindre? \_\_ ans

**Voyages:** oui  non

**CARACTERISTIQUES PROFESSIONNELLES**

**Votre métier** (reconstitution de carrière):

Emploi: \_\_\_\_\_ Code (CSP): .....

Période: de 19 \_\_ à 19 \_\_

Durée d'exposition: \_\_ ans

Expositions:

→ Produits de traitement phytosanitaire oui  non

Pesticides oui  non

Herbicides oui  non

Nom des produits utilisés:.....

.....

→ Elevage oui  non

→ Produits chimiques oui  non

❖ solvants oui  non

benzène

toluène

xylène

éthylène

autre

❖ produits de traitement de surface oui  non

❖ colorants pour cheveux oui  non

❖ peintures oui  non

acryliques vinyliques ❖ colles oui  non ❖ caoutchoucs oui  non → Poussières oui  non bois silice autre → Amiante oui  non → Rayonnements ionisants oui  non → Champs électro-magnétiques oui  non → Enfants oui  non → Public oui  non 

Emploi: \_\_\_\_\_

Code (CSP):... ..

Période: de 19 \_\_ à 19 \_\_

Durée d'exposition: \_\_ ans

Expositions:

→ Produits de traitement phytosanitaire oui  non Pesticides oui  non Herbicides oui  non 

Nom des produits utilisés:.....

.....

→ Elevage oui  non → Produits chimiques oui  non ❖ solvants oui  non benzène toluène

xylène éthylène autre ❖ produits de traitement de surface    oui     non ❖ colorants pour cheveux    oui     non ❖ peintures    oui     non     acryliques     vinyliques ❖ colles    oui     non ❖ caoutchoucs    oui     non → Poussières    oui     non     bois     silice     autre → Amiante    oui     non → Rayonnements ionisants    oui     non → Champs électro-magnétiques    oui     non → Enfants    oui     non → Public    oui     non **LA PREVENTION**-En cas d'utilisation de produits toxiques, vous protégez-vous?    oui     non -Et(i)ez-vous suivi par la Médecine du Travail?    oui     non -Av(i)ez-vous conscience que la manipulation de certains produits est ou était dangereuse?  
oui     non

**BIBLIOGRAPHIE**

1. AKSOY M.  
Benzene as a leukemogenic and carcinogenic agent. *Am-J-Ind-Med*, 1985. 8(1): 9-20.
2. ANDERSON K.  
Advances in the biology of multiple myeloma: therapeutic applications. *Semin Oncol*, 1999 Oct. 26 (5 Suppl 13): 10-22.
3. ANDERSON KC; HAMBLIN TJ; TRAYNOR A.  
Management of multiple myeloma today. *Semin Hematol*, 1999 Jan. 36 (1 Suppl 3): 3-8.
4. AXELSON O.  
Pesticides and cancer risks in agriculture. *Med-Oncol-Tumor-Pharmacother*, 1987. 4(3-4): 207-17.
5. BATAILLE R.  
Plasmocytomes humains: épidémiologie, étiologie, physiopathologie. *EMC Hématologie*, 1994. 13-014-a-10.
6. BATAILLE R; COURET M; FAVIER F; SANY J.  
Myélome simultané chez mari et femme. Description et revue de la littérature. *Rev-Med-Interne*, 1987 Nov-Dec. 8(5): 535-6.
7. BATAILLE R; KLEIN B.  
Plasmocytomes humains de la biologie à la clinique. *Nouvelle Revue Française d'Hématologie*, 1993.35:179-182.
8. BEARD CM; NOLLER KL; O'FALLON WM; KURLAND LT; DAHLIN DC.  
Cancer after exposure to metronidazole. *Mayo-Clin-Proc*, 1988 Feb. 63(2): 147-53.
9. BERAL V; FRASER P; CARPENTER L; BOOTH M; BROWN A; ROSE G.  
Mortality of employees of the Atomic Weapons Establishment, 1951-82. *BMJ*, 1988 Sep 24. 297(6651): 757-70
10. BERENSON JR  
Etiology of multiple myeloma: what's new. *Semin Oncol*, 1999 Oct. 26 (5 Suppl 13): 2-9.
11. BERENSON JR; VESCIO RA.  
HHV-8 and multiple myeloma. *Pathol Biol*, 1999 Feb. 47(2): 115-8.

12. BERGSAGEL D; WONG O; BERGSAGEL P; ALEXANIAN R; ANDERSON K; KYLE R; RAABE G.  
Benzene and Multiple Myeloma: Appraisal of the Scientific Evidence. *Blood*, 1999. Vol 94: 1174-1182.
13. BERNSTEIN L; LEVIN D; MENCK H; ROSS RK.  
AIDS-related secular trends in cancer in Los Angeles County men: a comparison by marital status. *Cancer-Res*, 1989 Jan 15. 49(2): 466-70.
14. BETHWAITE PB; PEARCE N; FRASER J.  
Cancer risks in painters: study based on the New Zealand Cancer Registry. *Br-J-Ind-Med*, 1990 Nov. 47(11): 742-6.
15. BLADE J; KYLE RA; GREIPP PR.  
Multiple myeloma in patients younger than 30 years. Report of 10 cases and review of the literature. *Arch-Intern-Med*, 1996 Jul 8. 156(13): 1463-8.
16. BLAIR A; MALKER H; CANTOR KP; BURMEISTER L; WIKLUND K.  
Cancer among farmers. A review. *Scand-J-Work-Environ-Health*, 1985 Dec. 11(6): 397-407.
17. BLAIR A; ZAHM SH.  
Agricultural exposures and cancer. *Environ-Health-Perspect*, 1995 Nov. 103 Suppl 8: 205-8.
18. BLAIR A; ZAHM SH.  
Clues to cancer etiology from studies of farmers. *Scand-J-Work-Environ-Health*, 1992. 18: 209-215.
19. BOFFETTA P; STELLMAN SD; GARFINKEL L.  
A case-control study of multiple myeloma nested in the American Cancer Society prospective study. *Int-J-Cancer*, 1989 Apr 15. 43(4): 554-9.
20. BOICE JD Jr; DAY NE; ANDERSEN A; BRINTON LA; BROWN R; CHOI NW; CLARKE EA; COLEMAN MP; CURTIS RE; FLANNERY JT et al.  
Second cancers following radiation treatment for cervical cancer. An international collaboration among cancer registries. *J-Natl-Cancer-Inst*, 1985 May. 74(5): 955-75.
21. BOICE JD Jr; ENGHOLM G; KLEINERMAN RA; BLETTNER M; STOVALL M; LISCO H; MOLONEY WC; AUSTIN DF; BOSCH A; COOKFAIR DL et al.  
Radiation dose and second cancer risk in patients treated for cancer of the cervix. *Radiat-Res*, 1988 Oct. 116(1): 3-55.



22. BOICE JD Jr; MORIN MM; GLASS AG; FRIEDMAN GD; STOVALL M; HOOVER RN; FRAUMENI JF Jr.  
Diagnostic x-ray procedures and risk of leukemia, lymphoma and multiple myeloma. *JAMA*, 1991 Jun 5. 265(21): 2810.
23. BOTTAZI B; ERBA E.  
A paracrine circuit in the regulation of the proliferation of macrophages infiltrating murine sarcomas. *J Immunol*, 1990. 150: 3448-3458.
24. BOUCHARDY C; MIRRA AP; KHLAT M; PARKIN DM; DE SOUZA JM; GOTLIEB SL.  
Ethnicity and cancer risk in Sao Paulo, Brazil. *Cancer-Epidemiol-Biomarkers-Prev*, 1991 Nov-Dec. 1(1): 21-7.
25. BRIGAUDEAU C.  
Mise au point de conditions de culture optimisées de plasmocytes pour l'étude des anomalies caryotypiques du myélome multiple. Mémoire pour l'obtention du diplôme de l'Ecole Pratique des Hautes Etudes, 1995.
26. BROWN LM; BURMEISTER LF; EVERETT GD; BLAIR A.  
Pesticide exposures and multiple myeloma in Iowa men. *Cancer Causes Control*, 1993 Mar. 4(2): 153-6.
27. BROWN LM; EVERETT GD; BURMEISTER LF; BLAIR A.  
Hair dye use and multiple myeloma in white men. *Am-J-Public-Health*, 1992 Dec. 82(12): 1673-4.
28. BROWN LM; EVERETT GD; GIBSON R; BURMEISTER LF; SCHUMAN LM; BLAIR A.  
Smoking and risk of non-Hodgkin's lymphoma and multiple myeloma. *Cancer-Causes-Control*, 1992 Jan. 3(1): 49-55.
29. BROWNSON RC; REIF JS.  
A cancer registry-based study of occupational risk for lymphoma, multiple myeloma and leukaemia. *Int-J-Epidemiol*, 1988 Mar. 17(1): 27-32.
30. BROWNSON RC; REIF JS; CHANG JC; DAVIS JR.  
Cancer risks among Missouri farmers. *Cancer*, 1989 Dec 1. 64(11): 2381-6.
31. BUCCIANTI G; MAISONNEUVE P; RAVASI B; CRESSERI D; LOCATELLI F; BOYLE P.  
Cancer among patients on renal replacement therapy: a population-based survey in Lombardy, Italy. *Int-J-Cancer*, 1996 May 29. 66(5): 591-3.
32. BURMEISTER LF.  
Cancer in Iowa farmers: recent results. *Am-J-Ind-Med*, 1990. 18(3): 295-301.

33. BURNETT C; ROBINSON C; WALKER J.  
Cancer mortality in health and science technicians. *Am J Ind Med*, 1999 Jul. 36 (1): 155-8.
34. CANTOR KP; SILBERMAN W.  
Mortality among aerial pesticide applicators and flight instructors: follow up from 1965-1988. *Am J Ind Med*, 1999 Aug. 36 (2): 239-47.
35. CARLI PM; BAILLY F; TAVERNIER C; MILAN C; HEUDES D; LAVAULT JF.  
Multiple myeloma: epidemiological features in a well-defined population in Burgundy, France. *Int-J-Epidemiol*, 1989 Jun. 18(2): 330-3.
36. CARTWRIGHT RA; GILMAN EA; NICHOLSON P; ALLON D.  
Epidemiology of multiple myeloma in parts of England, 1984-1993. *Hematol Oncol*, 1999 Mar. 17 (1): 31-8.
37. CHEN VW; CRAIG JF; FONTHAM ET; CORREA P.  
Excessive cancer rates among blacks in Louisiana: an opportunity for physician intervention. *J-La-State-Med-Soc*, 1990 Apr. 142(4): 18-26.
38. CHRISTIE D; ROBINSON K; GORDON I; BISBY J.  
A prospective study in the Australian petroleum industry. Incidence of cancer. *Br-J-Ind-Med*, 1991 Aug. 48(8): 511-4.
39. COLE P; DELZELL E; ACQUAVELLA J.  
Exposure to butadiene and lymphatic and hematopoietic cancer. *Epidemiology (United states)*. 1994 Mar. 4(2): 96-103.
40. COOK-MOZAFFARI PJ; DARBY SC; DOLL R; FORMAN D; HERMON C; PIKE MC; VINCENT T.  
Geographical variation in mortality from leukaemia and other cancers in England and Wales in relation to proximity to nuclear installations, 1969-78. *Br-J-Cancer*, 1989 Aug. 60(2): 270.
41. COPAS (Comité d'Organisation, de Prévention et d'Actions Sanitaires).  
Registre des cancers région Limousin, 1988-92.
42. COTE TR; DOSEMECI M; ROTHMAN N; BANKS RB; BIGGAR RJ.  
Occupational exposure to hair dyes among people with AIDS. *Am-J-Public-Health*, 1993. 83: 598-599.

43. COUBAN S; STEWART AK; LOACH D; PANZARELLA T; MEHARCHAND J.  
Autologous and allogeneic transplantation for multiple myeloma at a single centre. *Bone Marrow Transplant*, 1997 Apr. 19(8): 783-9.
44. CUZICK J.  
Multiple myeloma. *Cancer-Surv*, 1994. 19-20: 455-74.
45. CUZICK J; DE STAVOLA B.  
Multiple myeloma: a case-control study. *Br-J-Cancer*, 1988 May. 57(5): 516-20.
46. DAMBER L; LARSSON LG; JOHANSSON L; NORIN T.  
A cohort study with regard to the risk of haematological malignancies in patients treated with x-rays for benign lesions in the locomotor system. *Acta-Oncol*, 1995. 34(6): 713-9.
47. DANIELOVA V; NEMECEK V; JANDEJSEK J; MANCAL P; VIECHOVA J; KONIG J; BENDA R; ANGELISOVA P.  
Monoclonal antibodies against hepatitis B virus surface antigen: preparation and characterization. *J-Hyg-Epidemiol-Microbiol-Immunol*, 1989. 33(1): 113-9.
48. DAO D; SAWYER JR; EPSTEIN J; HOOVER RG; BARLOGIE B; TRICOT G.  
Deletion of the retinoblastoma gene in multiple myeloma. *Leukemia*, 1994. 8: 1280-1284.
49. DARBY SC; KENDALL GM; FELL TP; O'HAGAN JA; MUIRHEAD CR; ENNIS JR; BALL AM; DENNIS JA; DOLL R.  
A summary of mortality and incidence of cancer in men from the United Kingdom who participated in the United Kingdom's atmospheric nuclear weapon tests and experimental programmes. *Br-Med-J-Clin-Res-Ed*, 1988 Jan 30. 296 (6618): 332-8.
50. DAVIS DL.  
Natural anticarcinogens, carcinogens, and changing patterns in cancer: some speculation. *Environ-Res*, 1989 Dec. 50(2): 322-40.
51. DELAMORE IW.  
Multiple myeloma and other Paraproteinaemias. Edinburgh: Churchill Livingstone, 1986.
52. DEMERS PA; BOFFETTA P; KOGEVINAS M; BLAIR A; MILLER BA; ROBINSON CF; ROSCOE RJ; WINTER PD; COLIN D; MATOS E et al.

Pooled reanalysis of cancer mortality among five cohorts of workers in wood-related industries. *Scand-J-Work-Environ-Health*, 1995 Jun. 21(3): 179-90.

53. DEMERS PA; VAUGHAN TL; KOEPESELL TD; LYON JL; SWANSON GM; GREENBERG RS; WEISS NS.

A case-control study of multiple myeloma and occupation. *Am-J-Ind-Med*, 1993 Apr. 23(4): 629-39.

54. DISCALZI G; CIOCI I; GANIO L; PONZETTI C; COSCIA G.

Multiple myeloma and occupational risk factors: a case-control study. *Med-Lav*, 1991 May-Jun. 82(3): 248-52.

55. DIVINE M; CLAUVEL JP.

Hématologie de Bernard Dreyfus. Médecine Sciences Flammarion. Edition 1992.

56. DOLL R.

Urban and rural factors in the aetiology of cancer. *Int-J-Cancer*, 1991 Apr 1. 47(6): 803-10.

57. DOODY MM; LINET MS; GLASS AG; FRIEDMAN GD; POTTERN LM; BOICE JD Jr; FRAUMENI JF Jr.

Leukemia, lymphoma and multiple myeloma following selected medical conditions. *Cancer-Causes-Control*, 1992 Sep. 3(5): 449-56.

58. DURIE BGM; SALMON SE.

A clinical staging system for multiple myeloma. Correlation of measured myeloma cell mass with presenting clinical features and response to treatment and survival. *Cancer*, 1975, 36:842.

59. EGEDAHL RD; COPPOCK E; HOMIK R.

Mortality experience at a hydrometallurgical nickel refinery in Fort Saskatchewan, Alberta between 1954 and 1984. *J-Soc-Occup-Med*, 1991. 41(1): 29-33.

60. ERIKSSON M; BERGSTROM I.

Familial malignant blood disease in the country of Jamtland, Sweden. *Eur-J-Haematol*, 1987 Mar. 38(3): 241-5.

61. ERIKSSON M; KARLSSON M.

Occupational and other environmental factors and multiple myeloma: a population based case-control study. *Br-J-Ind-Med*, 1992 Feb. 49(2): 95-103.

62. FERMAND JP; RAVAUD P; CHEVRET S; DIVINE M; LEBLOND V; BELANGER C; MACRO M; PERTUISET E; DREYFUS F; MARIETTE X; BOCCACIO C; BROUET JC.

High-dose therapy and autologous peripheral blood stem cell transplantation in multiple myeloma: up-front or rescue treatment? Results of a multicenter sequential randomized clinical trial. *Blood*, 1998 Nov. 92(9): 3131-6.

63. FILLMORE CM; PETRALIA SA; DOSEMECI M;  
Cancer mortality in women with probable exposure to silica: a death certificate study in 24 states of the U.S. *Am J Ind Med*, 1999 Jul. 36(1): 122-8.

64. FINCHAM S; MACMILLAN A; TURNER D; BERKEL J.  
Occupational risks for cancer in Alberta. *Health-Rep*, 1993. 5(1): 67-72.

65. FLIPO RM; DEPREZ X; FARDELLONE P; DUQUESNOY B;  
DELCAMBRE B.  
Polyarthrite rhumatoïde et myélome multiple. A propos de 22 observations. Résultats d'une enquête nationale multicentrique. *Rev-Rhum-Ed-Fr*, 1993 Apr. 60(4): 269-73.

66. FLODIN U; FREDRIKSSON M; PERSSON B.  
Multiple myeloma and engine exhausts, fresh wood and creosote: a case referent study. *Am-J-Ind-Med*, 1987. 12: 519-529.

67. FORMAN D; COOK-MOZAFFARI P; DARBY S; DAVEY G;  
STRATTON I; DOLL R; PIKE M.  
Cancer near nuclear installations. *Nature*, 1987 Oct 8-14. 329(6139): 499-505.

68. FRIEDMAN GD; HERRINTON LJ.  
Obesity and multiple myeloma. *Cancer-Causes-Control*, 1994 Sep. 5(5): 479-83.

69. FRIEDMAN GD; SELBY JV.  
Epidemiological screening for potentially carcinogenic drugs. *Agents-Actions-Suppl*, 1990. 29: 83-96.

70. FRISCH RE; WYSHAK G; ALBRIGHT NL; ALBRIGHT TE; SCHIFF I.  
Lower prevalence of non-reproductive system cancers among female former college athletes. *Med-Sci-Sports-Exerc*, 1989 Jun. 21(3): 250-3.

71. FRITSCHI L; SIEMIATYCKI J.  
Lymphoma, myeloma and occupation: results of a case-control study. *Int-J-Cancer*, 1996 Aug 7. 67(4): 498-503.

72. FU H; DEMERS PA; COSTANTINI AS; WINTERP; COLIN D;  
KOGEVINAS M; BOFFETTA P.  
Cancer mortality among shoe manufacturing workers: an analysis of two cohorts. *Occup-Environ-Med*, 1996 Jun. 53(6): 394-8.

73. GIARDIELLO FM; WELSH SB; HAMILTON SR; OFFERHAUS GJ; GITTELSON AM; BOOKER SV; KRUSH AJ; YARDLEY JH; LUK GD. Increased risk of cancer in Peutz-Jeghers syndrome. *N-Engl-J-Med*, 1987 Jun 11. 316(24): 1511-4.
74. GOLDSTEIN BD.  
Is exposure to benzene a cause of human multiple myeloma? *Ann-N-Y-Acad-Sci*, 1990. 609: 225-30.
75. GRAMENZI A; BUTTINO I; D'AVANZO B; NEGRI E;FRANCESCHI S; LA-VECCHIA C.  
Medical history and the risk of multiple myeloma. *Br-J-Cancer*, 1991 May. 63(5): 769-72.
76. GUSTAVSSON P; GUSTAVSSON A; HOGSTED C.  
Excess of cancer in Swedish chimney sweeps. *Br-J-Ind-Med*, 1988 Nov. 45(11): 777-81.
77. HAGMAR L; WELINDER H; LINDEN K; ATTEWELL R; OSTERMAN-GOLKAR S; TORNQVIST M.  
An epidemiological study of cancer risk among workers exposed to ethylene oxide using hemoglobin adducts to validate environmental exposure assessment. *Int-Arch-Occup-Environ-Health*, 1991. 63(4): 271-7.
78. HAKULINEN T; ISOMAKI H; KNEKT P.  
Rheumatoid arthritis and cancer studies based on linking nationwide registries in Finland. *Am-J-Med*, 1985 Jan 21. 78(1A): 29-32.
79. HATA H; XIAO H; PETRUCCI MT.  
Interleukine-6 gene expression in multiple myeloma: a characteristic of immature tumor cells. *Blood*, 1993. 81: 3357-3364.
80. HEINEMAN EF; OLSEN JH; POTTERN LM; GOMEZ M; RAFFN E; BLAIR A.  
Occupational risk factors for multiple myeloma among Danish men. *Cancer-Causes-Control*, 1992 Nov. 3(6): 555-68.
81. HEINEMAN EF; ZAHM SH; MCLAUGHLIN JK; VAUGHT JB; HRUBEC Z.  
A prospective study of tobacco use and multiple myeloma: evidence against an association. *Cancer-Causes-Control*, 1992 Jan. 3(1): 31-6.
82. HERRINTON LJ; DEMERS PA; KOEPSSELL TD; WEISS NS; DALING JR; TAYLOR JW; LYON JL; SWANSON GM; GREENBERG RS.  
Epidemiology of the M-component immunoglobulin types of multiple myeloma. *Cancer-Causes-Control*, 1993 Mar. 4(2): 83-92.

83. HERRINTON LJ; KOEPESELL TD; WEISS NS.  
Smoking and multiple myeloma. *Cancer-Causes-Control*, 1992 Jul. 3(4): 391-2.
84. HERRINTON LJ; WEISS NS; KOEPESELL TD; DALING JR; TAYLOR JW; LYON JL; SWANSON GM; GREENBERG RS.  
Exposure to hair-coloring products and the risk of multiple myeloma. *Am-J-Public-Health*, 1994 Jul. 84(7): 1142-4.
85. HEWEL GM; ALEXANIAN R.  
Multiple myeloma in young persons. *Ann Intern Med*, 1976. 84: 441.
86. HEYER N; WEISS NS; DEMERS P; ROSENSTOCK L.  
Cohort mortality study of Seattle fire fighters: 1945-1983. *Am-J-Ind-Med*, 1990. 17(4): 493-504.
87. HIGAMI Y; SHIMOKAWA I; IWASAKI K; MATSUO T; IKEDA T; MINE M; MORI H.  
Incidence of multiple myeloma in Nagasaki City, with special reference to those subjected to atomic bomb exposure. *Gan-No-Rinsho*, 1990 Feb. 36(2): 157-62.
88. HILL C; BENHAMOU E; DOYON F; FLAMANT R.  
*Statistiques de santé. Les éditions INSERM (1995).*
89. HOSMER DW; LEMESHOW S.  
*Applied Logistic Regression. New York: John Wiley & Sons, 1989: 307 pages.*
90. HUREZ D.  
Epidemiology of monoclonal gammopathies. *Revue du Praticien*, 1993 Feb.
91. JACCARD A; TOUATI M; SOL C; BORDESSOULE D; COUTY JP; ROGEZ S; TRIMOREAU F.  
Human herpesvirus-8 and relatives of patients with plasmocytic diseases. *Blood*, 1998 Nov. 92 (9): 3488.
92. JOHNSTON JM; GRUFFERMAN S; BOURGUET CC; DELZELL E; DELONG ER; COHEN HJ.  
Socioeconomic status and risk of multiple myeloma. *J-Epidemiol-Community-Health*, 1985 Jun. 39(2): 175-8.
93. KARLSSON A; BRATT G; VON-KROGH G; MORFELDT-MANSON L; BOTTIGER B; SANDSTROM E.  
A prospective study of 115 initially asymptomatic HIV infected gay men in Stockholm, Sweden. *Scand-J-Infect-Dis*, 1991. 23(4): 431-41.

94. KASTE SC; RIPPS LG; PEDROSA F; RIBEIRO RC.  
Multiple myeloma in an adolescent. *Pediatr-Radiol*, 1992. 22(4): 293-5.
95. KATO H.  
Radiation-induced cancer and its modifying factor among A-bomb survivors. *Princess-Takamatsu-Symp*, 1987. 18: 117-24.
96. KAWANO M; HIRANO T; MATSUDA T.  
Autocrine generation and requirement of BSF-2/IL6 for human multiple myeloma. *Nature*, 1988. 332: 83-85.
97. KINLEN NJ.  
Immunosuppressive therapy and acquired immunological disorders. *Cancer-Res*, 1992. 52(suppl): 5474s-5476s.
98. KOESSEL SL; THEIS MK; VAUGHAN TL; KOEPSSELL TD; WEISS NS; GREENBERG RS; SWANSON GM.  
Socioeconomic status and the incidence of multiple myeloma. *Epidemiology*, 1996 Jan. 7(1): 4-8.
99. KOLSTAD HA; LYNGE E; OLSEN J.  
Cancer incidence in the Danish reinforced plastics industry. *IARC-Sci-Pub*, 1993. 12(7): 301-8.
100. KRISTENSEN P; ANDERSEN A; IRGENS LM; LAAKE P; BYE AS.  
Incidence and risk factors of cancer among men and women in Norwegian agriculture. *Scand-J-Work-Environ-Health*, 1996 Feb. 22(1): 14-26.
101. LANE DP; BENCHIMOL S.  
p53 oncogene or anti-oncogene? *Genes development*, 1990. 4: 1-7.
102. LA VECCHIA C; TAVANI A.  
Epidemiological evidence of hair dyes and the risk of cancer in humans. *Eur-J-Cancer-Prev*, 1995. 4: 31-43.
103. LEVI F; LA-VECCHIA C.  
Trends in multiple myeloma. *Int-J-Cancer*, 1990 Oct 15. 46(4): 755-6.
104. LEWIS DR; POTTERN LM; BROWN LM; SILVERMAN DT; HAYES RB; SCHOENBERG JB; GREENBERG RS; SWANSON GM; SCHWARTZ AG; LIFF JM et al.  
Multiple myeloma among blacks and whites in the United States: the role of chronic antigenic stimulation. *Cancer-Causes-Control*, 1994 Nov. 5(6): 529-39.



105. LINET MS; HARLOW SD; MCLAUGHLIN JK.  
A case-control study of multiple myeloma in whites: chronic antigenic stimulation, occupation, and drug use. *Cancer-Res*, 1987 Jun 1. 47(11): 2978-81.
106. LINET MS; MCLAUGHLIN JK; HARLOW SD; FRAUMENI JF.  
Family history of autoimmune disorders and cancer in multiple myeloma. *Int-J-Epidemiol*, 1988 Sep. 17(3): 512-3.
107. LINET MS; MCLAUGHLIN JK; HSING AW; WACHOLDER S; CO-CHIEN HT; SCHUMAN LM; BJELKE E; BLOT WJ.  
Is cigarette smoking a risk factor for non-Hodgkin's lymphoma or multiple myeloma? Results from the Luther and Brotherhood Cohort Study. *Leuk-Res*, 1992 Jun-Jul. 16(6-7): 621-4.
108. LOTH TS; PERROTTA AL; LIMA J; WHITEAKER RS; ROBINSON A.  
Genetic aspects of familial multiple myeloma. *Mil-Med*, 1991 Aug. 156(8): 430-3.
109. LUNDBERG I.  
Mortality and cancer incidence among Swedish paint industry workers with long-term exposure to organic solvents. *Scand-J-Work-Environ-Health*, 1986 Apr. 12(2): 108-13.
110. MANGIA A; CLEMENTE R; MUSTO P; CASCAVILLA I; LA-FLORESTA P; SANPAOLO G; GENTILE R; VIGLOTTI ML; FACCIOUSSO D; CAROTENUTO M; RIZETTO M; ANDRIULLI A.  
Hepatitis C virus infection and monoclonal gammopathies not associated with cryoglobulinemia. *Leukemia*, 1996 Jul. 10(7): 1209-13.
111. MCLAUGHLIN JK; MALKER HS; LINET MS; ERICSSON J; STONE BJ; WEINER J; BLOT WJ; FRAUMENI JF Jr.  
Multiple myeloma and occupation in Sweden. *Arch-Environ-Health*, 1988 Jan-Feb. 43(1): 7-10.
112. MCMICHAEL AJ.  
Carcinogenicity of benzene, toluene and xylene: epidemiological and experimental evidence. *IARC-Sci-Pub*, 1988. (85): 3-18.
113. MCWHORTER WP.  
Allergy and risk of cancer. A prospective study using NHANESI followup data. *Cancer*, 1988 Jul 15. 62(2): 451-5.
114. MCWHORTER WP; SCHATZKIN AG; HORM JW; BROWN CC.  
Contribution of socioeconomic status to black/white differences in cancer incidence. *Cancer*, 1989 Mar 1. 63(5): 982-7.

115. MILIGI L; SENIORI COSTANTINI A; CROSIGNANI P; FONTANA A; MASALA G; NANNI O; RAMAZOTTI V; RODELLA S; STAGNARO E; TUMINO R; VINEIS P.  
Occupational, environmental, and life-style factors associated with the risk of hematolymphopoietic malignancies in women. *Am J Ind Med*, 1999 Jul. 36(1): 60-9.
116. MILLS PK; NEWELL GR; BEESON WL; FRASER GE; PHILLIPS RL.  
History of cigarette smoking and risk of leukemia and myeloma: results from the Adventist health study. *J-Natl-Cancer-Inst*, 1990 Dec 5. 82(23): 1832-6.
117. MUNSHI NC; BARLOGIE B; DESIKAN KR; WILSON C.  
Novel approaches in myeloma therapy. *Semin Oncol*, 1999 Oct. 26 (5 Suppl 13): 28-34.
118. NAGURA E; KAWASHIMA K; YAMADA K.  
Multiple primary cancers associated with haematological malignancies. *Jpn-J-Clin-Oncol*, 1985 Apr. 15 Suppl 1: 211-22.
119. NAKAJIMA H; MUNAKATA A; YOSHIDA Y.  
Extraintestinal cancers in Crohn's disease. *Digestion*, 1990. 47(1): 1-7.
120. NANDAKUMAR A; ARMSTRONG BK; DE KLERK NH.  
Multiple myeloma in Western Australia: a case-control study in relation to occupation, father's occupation, socioeconomic status and country of birth. *Int-J-Cancer*, 1986 Feb 15. 37(2): 223-6.
121. NOBUYOSHI M; KAWANO M; TANAKA H; ISHIKAWA H; TANABE O; IWATO K; ASAOKU K; SAKAI A; KURAMOTO A.  
Increased expression of the c-myc gene may be related to the aggressive transformation of human myeloma cells. *Br J Haematol*, 1991. 77: 523-528.
122. OLATUNJI PO; OKPALA IE; SORUNMU MA.  
Hepatitis B surface antigenaemia in patients with malignant lymphoproliferative disorders. *Tokai-J-Exp-Clin-Med*, 1991 Oct. 16(3-4): 171-3.
123. OLSEN JH; DRAGSTED L; AUTRUP H.  
Cancer risk and occupational exposure to aflatoxine in Denmark. *Br-J-Cancer*, 1988 Sep. 58(3): 392-6.
124. OTT MG; TETA MJ; GREENBERG HL.  
Assessment of exposure to chemicals in a complex work environment. *Am-J-Ind-Med*, 1989. 16(6): 617-30.

125. OTT MG; TETA MJ; GREENBERG HL.  
Lymphatic and hematopoietic tissue cancer in a chemical manufacturing environment. *Am-J-Ind-Med*, 1989. 16(6): 631-43.
126. PASQUALETTI P; CASALE R; COLLACIANI A; COLANTONIO D.  
Multiple myeloma in l'Aquila and Avezzano, Italy, 1970-89. Changes in incidence rates, symptoms at diagnosis, and survival. *Panminerva-Med*, 1991 Jan-Mar. 33(1): 37-43.
127. PASQUALETTI P; CASALE R; COLLACIANI A; COLANTONIO D.  
Work activities and the risk of multiple myeloma. A case-control study. *Med-Lav*, 1990 Jul-Aug. 81(4): 308-19.
128. PEARCE N; PRIOR I; METHVEN D; CULLING C; MARSHALL S; AULD J; DE BOER G; BETHWAITE P.  
Follow up of New Zealand participants in British atmospheric nuclear weapons tests in the Pacific. *BMJ*, 1990 May 5. 300(6733): 1161-6.
129. PEARCE N; REIF JS.  
Epidemiologic studies of cancer in agricultural workers. *American Journal of Industrial Medicine*, 1990. 18: 133-148.
130. PETTERSSON F; RYBERG M; MALKER B.  
Second primary cancer after treatment of invasive carcinoma of the uterine cervix, compared with those arising after treatment for in situ carcinomas. An effect of irradiation? A cancer registry study. *Acta-Obstet-Gynecol-Scand*, 1990. 69(2): 161-74.
131. PETTERSSON M; JERNBERG-WIKLUND H; LARSSON L; SUNDSTROM C; GIVOL I; TSUJIMOTO Y; NILSSON K.  
Expression of the Bcl2 gene in human multiple myeloma cell lines and normal plasma cells. *Blood*, 1992. 79: 495-502.
132. POTTERN LM; GART JJ; NAM JM; DUNSTON G; WILSON J; GREENBERG M.  
HLA and multiple myeloma among black and white men: evidence of a genetic association. *Cancer-Epidemiol-Biomarkers-Prev*, 1992 Mar-Apr. 1(3): 177-82.
133. POTTERN LM; HEINEMAN EF; OLSEN JH; RAFFN E; BLAIR A.  
Multiple myeloma among Danish women: employment history and workplace exposures. *Cancer-Causes-Control*, 1992 Sep. 3(5): 427-32.
134. PRESTON DL; KUSUMI S; TOMONAGA M; IZUMI S; RON E; KURAMOTO A; KAMADA N; DOHY H; MATSUO T; MATSUI T et al.  
Cancer incidence in atomic bomb survivors. Leukemia, lymphoma and multiple myeloma. *Radiat-Res*, 1994 Feb. 137(2 Suppl): 868-97.

135. PREUDHOMME C; FACON T; ZANDECKI M.  
Rare occurrence of p53 gene mutations in multiple myeloma. *Br J Haematol*, 1992. 81: 440-443.
136. REIF J; PEARCE N; FRASER J.  
Cancer risks in New Zealand farmers. *Int-J-Epidemiol*, 1989 Dec. 18(4): 768-74.
137. RESEAU FRANCIM.  
Le cancer en France: Incidence et Mortalité. Ministère de l'Emploi et de la Solidarité, 1995.
138. RIEDEL DA; POTTERN LM.  
The epidemiology of multiple myeloma. *Hematol-Oncol-Clin-North-Am*, 1992 Apr. 6(2): 225-47.
139. RONCO G; COSTA G; LYNGE E.  
Cancer risk among Danish and Italian farmers. *Br-J-Ind-Med*, 1992 Apr. 49(4): 220-5.
140. ROSENBERG L; PALMER JR; ZAUBER AG; WARSHAUER ME; STROM BL; HARLAP S; SHAPIRO S.  
Relation of benzodiazepine use to the risk of selected cancers. *Am-J-Epidemiol*, 1995. 141: 1153-1160.
141. ROSENTHAL AK; MCLAUGHLIN JK; LINET MS; PERSSON I.  
Scleroderma and malignancy: an epidemiological study. *Ann-Rheum-Dis (England)*, 1993 Jul. 52(7): 531-3.
142. ROSTAING L; MODESTO A; ABBAT M; DURAND D.  
Long-term follow-up of monoclonal gammopathy of undetermined significance in transplant patients. *Am-J-Nephrol*, 1994. 14(3): 187-91.
143. SAHL JD; KELSH MA; GREENLAND.  
Cohort and nested case-control studies of hematopoietic cancers and brain cancer among electricity utility workers. *Epidemiology (United States)*, 1993 Mar. 4(2): 104-14.
144. SAN MIGUEL JF; BLADE CREIXENTI J; GARCIA-SANZ R.  
Treatment of multiple myeloma. *Haematologica*, 1999 Jan. 84(1): 36-58.
145. SCHWARTZ J.  
Multinational trends in multiple myeloma. *Ann-N-Y-Acad-Sci*, 1990. 609: 215-24.

146. SCHWARTZ DA; VAUGHAN TL; HEYER NJ; KOEPESELL TD; LYON JL; SWANSON GM; WEISS NS.  
B cell neoplasms and occupational asbestos exposure. *Am-J-Ind-Med*, 1988. 14(6): 661-71.
147. SELBY JV; FRIEDMAN GD; FIREMAN BH.  
Screening prescription drugs for possible carcinogenicity: eleven to fifteen years of follow-up. *Cancer-Res*, 1989 Oct 15. 49(20): 5736-47.
148. SHAPIRA R; CARTER A.  
Multiple myeloma in Northern Israel, 1970-1979. *Cancer*, 1986 Jul 1. 58(1): 206-9.
149. SHIMIZU Y; KATO H; SCHULL WJ.  
Mortality among atomic bomb survivors. *J-Radiat-Res-Tokyo*, 1991 Mar. 32 Suppl: 212-30.
150. SHIMIZU Y; KATO H; SCHULL WJ.  
Risk of cancer among atomic bomb survivors. *J-Radiat-Res-Tokyo*, 1991 Dec. 32 Suppl 2: 54-63.
151. SHIMIZU Y; KATO H; SCHULL WJ.  
Studies of the mortality of A-bomb survivors. *Radiat-Res*, 1990 Feb. 121(2): 120-41.
152. SHIN MS; CARCELEN MF; HO KJ.  
Diverse roentgenographic manifestations of the rare pulmonary involvement in myeloma. *Chest*, 1992 Sep. 102(3): 946-8.
153. SHPILBERG O; MODAN M; MODAN B; CHETRIT A; FUCHS Z; RAMOT B.  
Familial aggregation of haematological neoplasms: a controlled study. *Br-J-Haematol*, 1994 May. 87(1): 75-80.
154. SILMAN AJ; PETRIE J; HAZLEMAN B; EVANS SJ.  
Lymphoproliferative cancer and other malignancy in patients with rheumatoid arthritis treated with azathioprine: a 20 year follow up study. *Ann-Rheum-Dis*, 1988 Dec. 47(12): 988-92.
155. SILVERMAN S; VESCIO R; SILVER D; RENNER S; WEINER S; BERENSON J.  
Silicone gel implants and monoclonal gammopathies: three cases of multiple myeloma and the prevalence of multiple myeloma and monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Curr-Top-Microbiol-Immunol*, 1996. 210: 367-74.

156. SILVESTRI F; BARILLARI G; FANIN R; ZAJA F; INFANTI L; PATRIARCA F; BACCARANI M; PIPAN C; FALASCA E; BOTTA GA. Risk of hepatitis C virus infection, Waldenström's macroglobulinemia and monoclonal gammopathies. *Blood*, 1996 Aug 1. 88(3): 1125-6.
157. SINGHAL S; MEHTA J; DESIKAN R; AYERS D; ROBERSON P; EDDLEMON P; MUNSHI N; ANAISSIE E; WILSON C; DHODAPKAR M; ZELDIS J; BARLOGIE B; SIEGEL D; CROWLEY J. Antitumor Activity of Thalidomide in Refractory Multiple Myeloma. *N Engl J Med*, 1999 Nov. 341 (21): 1565-1571.
158. SKOV T; LYNGE E. Cancer risk and exposures to carcinogens in hairdressers. *Skin-Pharmacol (Switzerland)*, 1994. 7(1-2): 94-100.
159. STARK AD; CHANG HG; FITZGERALD EF; RICCARDI K; STONE RR. A retrospective cohort study of cancer incidence among New York State Farm Bureau members. *Arch-Environ-Health*, 1990 May-Jun. 45(3): 155-62.
160. STEIN M; LACHTER J; BARTAL A; RENNERT G; KUTEN A. Thyroid cancer and multiple primary malignancies in Israel. *J-Surg-Oncol*, 1991 Aug. 47(4): 221-4.
161. STROM SS; SPITZ MR; CECH IM; ANNEGERS JF; DOWNS TD. Excess leukemia and multiple myeloma in a mining county in northeast Texas. *Tex Med*, 1994 Feb. 90(2): 55-9.
162. SWAEN GM; VAN VLIET C; SLAGEN JJ; STURMANS F. Cancer mortality among licensed herbicide applicators. *Scand J Work Environ Health*, 1992 Jun. 18(3): 201-4.
163. TENNIS P; ANDREWS E; BOMBARDIER C; WANG Y; STRAND L; WEST R; TILSON H; DOI P. Record linkage to conduct an epidemiologic study on the association of rheumatoid arthritis and lymphoma in the Province of Saskatchewan, Canada. *J-Clin-Epidemiol (England)*, 1993 Jul. 46(7): 685-95.
164. TESTUD F. Pathologie toxique en milieu de travail. Editions Alexandre Lacassagne, 1993.
165. TORDEUR F; CZERNICHOW P; LE-LOET X; DESHAYES P. Contribution à l'étude épidémiologique du myélome multiple en France. *Rev-Rhum-Mal-Osteoartic*, 1988 Feb. 55(2): 87-94.
166. VIAL T; NICOLAS B; DESCOTES J.

Clinical immunotoxicity of pesticides. *J-Toxicol-Environ-Health*, 1996. 48: 215-229.

167. VINEIS P.

Incidence and time trends for lymphomas, leukemias and myelomas: hypothesis generation. Working Group on the Epidemiology of Hematolymphopoietic Malignancies in Italy. *Leuk-Res*, 1996 Apr. 20(4): 285-90.

168. VISFELDT J; ANDERSSON M.

Pathoanatomical aspects of malignant haematological disorders among Danish patients exposed to thorium dioxide. *APMIS*, 1995 Jan. 103(1): 29-36.

169. WALKER B; FIGGS LW; ZAHM SH.

Differences in cancer incidence, mortality, and survival between African Americans and whites. *Environ-Health-Perspect*, 1995 Nov. 103 Suppl 8: 275-81.

170. WANG JX; BOICE JD Jr; LI BX; ZHANG JY; FRAUMENI JF Jr.

Cancer among medical diagnostic x-ray workers in China. *J-Natl-Cancer-Inst*, 1988 May 4. 80(5): 344-50.

171. WATERHOUSE D; CARMAN WJ; SCHOTTENFELD D; GRIDLEY G; MCLEAN S.

Cancer incidence in the rural community of Tecumseh, Michigan: a pattern of increased lymphopoietic neoplasms. *Cancer*, 1996 Feb 15. 77(4): 763-70.

172. WERNER-WASIK M; SCHMID CH; BORNSTEIN LE; MADOC-JONES H.

Increased risk of second malignant neoplasms outside radiation fields in patients with cervical carcinoma. *Cancer*, 1995 May 1. 75(9): 2281-5.

173. WIKLUND K; DICH J.

Cancer risks among male farmers in Sweden. *Eur-J-Cancer-Prev*, 1995 Feb. 4(1): 81-90.

174. WIKLUND K; HOLM LE.

Trends in cancer risks among Swedish agricultural workers. *J-Natl-Cancer-Inst*, 1986 Sep. 77(3): 657-64.

175. WILLIAMS AR; WEISS NS; KOEPESELL TD; LYON JL; SWANSON GM.

Infectious and noninfectious exposures in the etiology of light chain myeloma: a case-control study. *Cancer-Res*, 1989 Jul 15. 49(14): 4038-41.

176. ZAHM SH; WEISENBURGER DD; BABBITT PA; SAAL RC; VAUGHT JB; BLAIR A.

Use of hair coloring products and the risk of lymphoma, multiple myeloma, and chronic lymphocytic leukemia. *Am-J-Public-Health*, 1992 Jul.82(7): 598-9.

177. ZEDJA JE; MCDUFFIE HH; DOSMAN JA.

Epidemiology of health and safety risks in agriculture and related industries. Practical applications for rural physicians. *West J Med*, 1993 Jan. 158(1): 56-63.

178. ZHANG XG; BATAILLE R; JOURMAN M; SAELANO S; BANCHEREAU J; MANNONI P; KLEIN B.

Granulocyte macrophage colony stimulating factor synergizes with IL6 in supporting the proliferation of human myeloma cells. *Blood*, 1990. 76: 2599-2605.

179. ZHENG TZ; MAYNE ST; FLANNERY J.

The time trends of multiple myeloma in Connecticut, 1935-1987. *Int-J-Cancer*, 1992 Jan 2. 50(1): 163-4.

180. ZITTOUN R; SAMANA M; MARIE JP.

Manuel d'hématologie. Edition 1992.



## TABLE DES MATIERES

<u>PLAN</u>	11
<u>INTRODUCTION</u>	13
<u>CHAPITRE 1: DONNEES DE LA LITTERATURE</u>	16
I. DEFINITION	17
II. ONCOGENESE	17
A. ONCOGENESE DU MYELOME MULTIPLE	18
B. CYTOKINES	19
C. CYTOGENETIQUE	21
III. PHYSIOPATHOLOGIE	22
A. LE MYELOME EST UNE MALADIE CLONALE	22
B. MASSE TUMORALE	23
C. CINETIQUE TUMORALE	23
D. CONSEQUENCES DE LA PROLIFERATION TUMORALE	24
1) La croissance des clones est le plus souvent intramédullaire	24
2) Les plasmocytes malins induisent un déficit immunitaire	24
3) L'insuffisance rénale	24
IV. DIAGNOSTIC POSITIF	25
A. LE SYNDROME OSSEUX	26
1) Les signes cliniques	26
2) Les signes radiologiques	27
B. LES MANIFESTATIONS EXTRA-OSSEUSES	27
1) Altération de l'état général	27
2) Complications révélatrices	28
a. Manifestations infectieuses	28
b. Manifestations hématologiques	28
c. Manifestations neurologiques	28
d. Manifestations rénales	29
e. Amylose	30
f. Syndrome d'hyperviscosité	30
g. Syndrome hypercalcémique	31
h. Autres	31
C. LES PERTURBATIONS BIOLOGIQUES	31
1) Syndrome hématologique	31
2) Syndrome protidique	33
3) Autres anomalies biologiques	34
V. FORMES CLINIQUES	34
A. MYELOME A CHAINES LEGERES	34
B. MYELOME NON SECRETANT	35
C. PLASMOCYTOME SOLITAIRE	35
D. LEUCEMIE A PLASMOCYTES	35
VI. DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL	36

VII. EVOLUTION ET PRONOSTIC	37
VIII. TRAITEMENT	39
A. TRAITEMENTS SYMPTOMATIQUES	39
B. LE TRAITEMENT ANTITUMORAL	41
1) Critères objectifs de réponse au traitement	41
2) Les agents cytotoxiques	42
3) Traitement initial	42
4) Nouvelles approches thérapeutiques	44
IX. DONNEES EPIDEMIOLOGIQUES INTERNATIONALES	45
A. DONNEES GENERALES	45
B. LES FACTEURS INCRIMINES	48
1) Les agents chimiques	48
a. Les produits phytosanitaires	48
b. Les solvants	53
c. Les produits capillaires	55
d. Les médicaments	57
e. L'alcool	58
2) Les agents physiques	58
a. Les rayonnements ionisants	58
b. L'amiante	61
c. La silice	61
d. Les champs électro-magnétiques	62
d. Le tabac	62
3) Les agents infectieux	63
4) Autres	64
a. Les stimulations antigéniques répétées	64
b. L'obésité	65
c. L'exposition au bois	65
<u>CHAPITRE 2: NOTRE ETUDE</u>	67
I. MATERIEL ET METHODES	68
A. TYPE D'ETUDE	68
B. LES MOYENS	68
1) Population étudiée	68
2) Le questionnaire	69
3) Technique de recueil des données	71
4) Analyse statistique des données	72
II. LES RESULTATS	72
A. ETUDE DESCRIPTIVE	72
1) Caractéristiques générales de la population étudiée	72
2) Analyse des facteurs de risque	74
a. Les antécédents	74
b. Les facteurs environnementaux et les habitudes de vie	76
c. Les facteurs professionnels	78

B. ETUDE CAS-TEMOINS: ANALYSE APPARIEE	79
1) Caractéristiques de la population étudiée	79
2) Analyse des facteurs de risque	80
a. Les antécédents	80
b. Les facteurs environnementaux et les habitudes de vie	82
c. Les facteurs professionnels	82
C. ANALYSE MULTIVARIEE	83
<u>CHAPITRE 3: DISCUSSION</u>	85
<u>CONCLUSION</u>	91
<u>ANNEXE</u>	94
Annexe 1	95
Annexe 2	96
Annexe 3	97
Annexe 4	97
Annexe 5	98
Annexe 6	98
Annexe 7	99
Annexe 8	99
Annexe 9	100
Annexe 10	101
Annexe 11	102
Questionnaire cas-témoins	103
<u>REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES</u>	110
<u>TABLE DES MATIERES</u>	129
<u>SERMENT D'HIPPOCRATE</u>	132

## 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 dispenserai mes soins sans distinction de race, de religion, d'idéologie ou de situation sociale.

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.

Je serai reconnaissant envers mes maîtres, et solidaire moralement de mes confrères. Conscient de mes responsabilités envers les patients, je continuerai à perfectionner mon savoir.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné de jouir de l'estime des hommes et de mes condisciples, si je le viole et que je me parjure, puissé-je avoir un sort contraire.

BON A IMPRIMER N° 186  
LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ  
LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE

Vu, le Doyen de la Faculté

VU et PERMIS D'IMPRIMER  
LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ

GERARD-GUERY Sandrine. - Facteurs de risques professionnels et environnementaux des myélomes multiples. A propos d'une étude cas-témoins réalisée dans la région du Limousin.- Thèse: Méd; Limoges; 1999.

### RESUME:

Le myélome multiple ou maladie de Kahler est une néoplasie affectant le plasmocyte, cellule terminale de la différenciation B. Compte tenu de l'augmentation de l'incidence des cancers et notamment du myélome, de nombreuses études sont réalisées afin d'essayer de mettre en évidence différents facteurs de risque. Malgré cela, l'épidémiologie du myélome multiple à l'heure actuelle reste mal connue. Certains facteurs étiologiques ressortent de la littérature mais ces données sont souvent contradictoires dans les différentes études.

Nous avons réalisé une étude de type cas-témoins dans le service d'Hématologie Clinique du CHRU de Limoges afin d'essayer d'étayer et éventuellement de compléter les données déjà connues. Notre étude comportait 76 cas et 152 témoins, sélectionnés selon des critères bien précis. Nous nous sommes intéressés à la profession, aux facteurs environnementaux et aux habitudes de vie des personnes concernées, le but étant de rechercher des facteurs de risque associés. L'analyse statistique a permis de faire ressortir deux facteurs importants: les stimulations antigéniques chroniques et l'exposition au radon. Aucun facteur professionnel n'a pu être mis en évidence. Cela est probablement en rapport avec une sous estimation des risques et des biais de mémorisation, dus au caractère rétrospectif de l'enquête. Des études épidémiologiques de cohorte, prospectives avec des échantillons plus grands devraient permettre d'affiner les résultats de notre étude.

### Mots clés:

Epidémiologie.  
Myélome multiple.  
Facteurs de risque professionnels.  
Facteurs de risque environnementaux.

### JURY:

Président: Monsieur le Professeur DUMONT Daniel.  
Juges: Madame le Professeur BORDESSOULE Dominique.  
Monsieur le Professeur SALLE Jean-Yves.  
Monsieur le Docteur PREUX Pierre-Marie.  
Membre invité: Madame le Docteur VALLEJO Christine.