

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE

MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR

ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE



Université Djillali Liabès de Sidi Bel Abbès

Faculté des Sciences de la Nature et De la Vie

Département de Biologie

THESE

Pour l'obtention du diplôme de Doctorat 3^{ème} Cycle LMD

Spécialité : Sciences biologiques

Option : Biologie de la Cellule Normale et Pathologique

Intitulé

**Autogreffe de cellules souches hématopoïétiques
après intensification thérapeutique chez des
patients atteints de myélome multiple dans l'Ouest
Algérien: Etat des lieux et facteurs pronostiques de
la survie.**

Présentée par : **Latifa MOHAMMADI**

Le : Jeudi 13/04/2017

Devant un jury composé de :

Président :	TOU Abdenacer	Professeur	UDL SBA
Examineur :	ARIBI Morad	Professeur	UAB Tlemcen
Examinatrice :	HARIR Noria	Professeur	UDL SBA
Examinatrice :	HAOUD Khadidja	Maitre-conférence A	UDL SBA
Directrice de thèse :	MOULESSEHOUL Soraya	Professeur	UDL SBA

Année universitaire: 2016-2017

REMERCIEMENTS

À notre directrice de thèse, Madame le Professeur Soraya MOULESSEHOUL,

Je tiens à vous exprimer mes vifs remerciements, vous étiez toujours une tutrice exceptionnelle depuis le début de mon parcours universitaire, pour tous les efforts que vous avez faits pour moi et pour la première promotion de LMD SNV (2005) de l'Université Djillali Liabés de Sidi Bel Abbés.

À Monsieur le Professeur Mohamed Brahim,

Je vous remercie vivement pour l'aide précieuse que vous m'avez apportée durant mon stage, pour votre entière disponibilité et vos précieux conseils. Vous avez su me guider et me faire plonger dans un monde de recherche passionnant, pour vos conseils pertinents, vos orientations et vos critiques constructives. Soyez assuré de ma sincère reconnaissance et de mon profond respect.

À Monsieur le Professeur Mohamed Amine BEKADJA,

Je vous adresse une mention particulière pour m'avoir accueillie dans votre service d'hématologie et de thérapie cellulaire à l'EHU d'Oran et avez mis à ma disposition tout le matériel disponible pour réaliser ce modeste travail.

À Madame le Professeur Noria HARIR,

Je ne vous remercierai jamais assez de m'avoir aidée avec vos conseils et votre disponibilité lors de la rédaction de l'article et aussi d'avoir accepté d'examiner notre travail.

À notre Président de jury le professeur Abdenacer TOU

Qui malgré ses nombreuses occupations et charges, a accepté de présider ce jury. Qu'il soit assuré de ma respectueuse gratitude.

À nos jurys

J'adresse mes sincères remerciements aux membres du jury **madame khadidja Haoud** et **Monsieur Morad Aribi** pour avoir accepté d'examiner notre travail.

À tout le service d'Hématologie et de thérapie cellulaire de l'EHU d'Oran, techniciens, biologistes ...

Je vous suis très reconnaissante de m'avoir fait partager vos connaissances et votre expérience. Apprendre à vos côtés a été un réel plaisir Je garderai un excellent souvenir de mes stages dans le service ... Merci !

À mes parents

Vous avez été à mes côtés tout au long de ces années, avec un amour et une patience sans faille : toujours présents, toujours disponibles, toujours à l'écoute. Chacun à votre manière, vous m'avez accompagnée dans mes choix, motivé dans les moments de doute, soutenue dans les difficultés. Vous avez toujours cru en moi, et vous avez su me donner confiance. Difficile d'exprimer tout l'amour, l'admiration et la reconnaissance que j'ai pour vous...

De tout mon cœur, je vous remercie infiniment et je vous dédie cette thèse.

A mon très cher mari,

À qui je dois beaucoup pour son encouragement et son dévouement sans faille et pour avoir cru en moi dans les moments les plus difficiles.

A mon frère Mohamed et sa femme Fatima,

Ainsi qu'à mes deux petites nièces (Yasmine et Yousra)

À ma belle-famille

À mes chères amies

Merci pour votre présence, votre bonne humeur, je vous souhaite un bel avenir et beaucoup de bonheur et de réussite.

A tous mes collègues de travail,

Ma seconde famille en parallèle avec mes études.

À tous ceux et celles qui ont contribué de près ou de loin à la réalisation de ce travail

...

**RESUME, ABSTRACT
&
RESUME EN ARABE**

Résumé

Le myélome multiple (MM) est une hémopathie maligne caractérisée par une prolifération clonale de plasmocytes malins. La survie des patients du MM s'est significativement améliorée, depuis la mise en place des traitements intensifs suivis d'autogreffe de cellules souches hématopoïétiques (ITS-ATG). Récemment, l'A-LMR (infused Autograft Lymphocyte-Monocyte Ratio) a été identifié comme un facteur pronostique dans la survie en post-autogreffe dans les hémopathies malignes.

Notre objectif consiste d'une part à dresser le profil clinico-épidémiologique des patients atteints de MM bénéficiant d'une ITS-ATG et d'autre part à mettre en évidence une relation entre le facteur pronostique A-LMR et la survie en post-autogreffe dans le MM.

Une étude rétrospective est réalisée sur 147 patients atteints de MM bénéficiant d'une ITS-ATG durant une période de 7 ans au niveau de l'EHU d'Oran. Le calcul d'A-LMR est obtenu par le nombre d'événements de lymphocytes et de monocytes acquis de 82 récoltes de cellules souches hématopoïétiques.

Les résultats obtenus ont montré que l'âge moyen des patients est de 53 ans avec une prédominance masculine et un sex-ratio de 1,53. Un pic monoclonal à l'électrophorèse des protéines sériques a été noté chez 80,54% des cas dont IgG (61,04%), IgA (19,17%) et des chaînes légères (16,11%). Le myélogramme a révélé une infiltration supérieure à 10% dans 89,79% des cas. Selon la classification de Salmon et Durie, tous nos patients étaient classés au stade III. La durée moyenne de la survie globale était de trente mois (904 jours) et de 25 mois (688 jours) pour la survie sans progression (SSP). Aussi, les patients injectés avec un A-LMR \geq 1 ne présentent aucune différence significative de SSP avec les patients injectés avec un A-LMR $<$ 1 [médiane SSP non atteinte vs 1600 jours, à 1000-jours taux SSP de 75% contre 54%, $p=0,57$], aussi, la même constatation a été rapportée selon le statut de la maladie (RC vs TBRP) [médiane SSP non atteinte vs 1600 jours, à 1000-jours le taux SSP 70% vs 72%, $p=0,26$].

Dans l'Ouest Algérien, ce groupe de MM se présente par un polymorphisme tant sur le plan symptomatologique que biologique. Aussi, l'A-LMR ne prédit pas la survie chez les patients atteints de MM en post-autogreffe. L'amélioration des méthodes d'exploration du clone tumoral ouvre de nouvelles perspectives pour identifier de nouveaux biomarqueurs pronostiques plus performantes, afin qu'ils soient pris en compte dans les décisions thérapeutiques pour améliorer la qualité de vie des patients.

Mots clefs : myélome multiple, profil clinico-épidémiologique, intensification thérapeutique, autogreffe, survie, facteur pronostique, A-LMR.

Abstract

Multiple myeloma (MM) is a hematological malignancy characterized by clonal proliferation of malignant plasma cells in the bone marrow. The survival of MM patients has significantly improved with the establishment of intensive treatment followed by autologous stem cells (ITS-ATG). Recently, the infused autograft lymphocyte-monocyte ratio (A-LMR) has been identified as a prognostic factor for survival post-ITS-ATG in malignant hemopathies.

Our aim is to establish the clinico-epidemiological profile of MM patients benefiting from ITS-ATG in hematology and cell therapy at the EHU "1 November 1954", Oran and to demonstrate a relationship between prognostic factor A-LMR and post- Autograft in the MM.

A retrospective study was carried out on 147 patients with MM benefiting from an ITS-ATG during a 7-year period at the Oran EHU. The calculation of A-LMR is obtained by the number of events of lymphocytes and monocytes acquired from 82 harvests of hematopoietic stem cells.

The results obtained showed that the average age of the patients was 53 years with a male predominance and a sex ratio of 1.53. On the para-clinical, a monoclonal peak in serum protein electrophoresis was noted in 80.54% of cases with IgG (61.04%), IgA (19.17%) and light chains (16.11%) and bone marrow aspiration revealed an infiltration greater than 10% in 89.79% of cases. According to the classification of Durie and Salmon, all patients were classified as stage III. The average duration of overall survival (OS) was thirty months (904 days) and 25 months (688 days) for progression-free survival (PFS). Also, The patients injected with an $A-LMR \geq 1$ show no significant difference with the PFS patients injected with an $A-LMR < 1$ [PFS median not reached vs 1600 days, 1000-days PFS rate 75% against 54%, $p = 0.57$], also, the same finding was reported by the status of the disease (CR vs VGPR) [median PFS not reached vs 1600 days, 1000 days-PFS rate 70% against 72%, $p = 0.26$].

In the West Algerian, this group of MM presents a polymorphism on symptomatology plan and biology. The A-LMR did not predict survival in patients with MM after ITS-ATG. Improving methods for exploring the tumor clone opens up new avenues for identifying new and better performing prognostic biomarkers so that they are taken into account in therapeutic decisions to improve the quality of life of patients

Keywords: Multiple myeloma (MM), clinico-epidemiological profile, therapeutic intensification, autologous, survival, Prognostic factor, A-LMR.

الملخص

الورم النقوي المتعدد هو سرطان دم خبيث يتميز بتكاثر المصورية الخبيثة التي تصيب النقي العظمي. ان معدل البقاء عند مرضى عرف تحسنا ملحوظا مع بداية تنفيذ العلاجات المكثفة التي تليها زرع الخلايا الجذعية الدموية الذاتية (ITS-ATG). مؤخرا نسبة الخلايا للمفاوية-الوحدات المحقونة أثناء عملية الزرع ذاتي (A-LMR) حددت كعامل نذير في البقاء بعد عملية زرع الخلايا الدموية الذاتية في عدة سرطانات دموية.

هدفنا يتمثل من جهة في رسم الوضع الحالي (السريري- الوبائي) لمرضى المصابين بورم النقيوم المتعدد المستفيدين من IST-ATG و من جهة أخرى اظهار العلاقة بين العامل النذير(A-LMR) و البقاء بعد عملية زرع الخلايا الدموية الذاتية في النقيوم المتعدد.

قمنا بدراسة استعادية ل147 حالة مصابة بالنقيوم المتعدد و المستفيدين من STI-ATG لمدة 7 سنوات على مستوى المؤسسة الاستشفائية الجامعية '1 نوفمبر 1954' بمدينة وهران. حساب A-LMR يتم الحصول عليها من خلال عدد الاحداث المكتسبة من اللمفاويات و الوحدات المكتسبة من 82 جمع من خلايا الجذعية الدموية.

نتائج دراستنا بينت متوسط أعمار المرضى كان 53 سنة كما لوحظت أن هنالك هيمنة الذكور بمعدل الذكور للإناث 1.33. على المستوي الحيوي, لوحظت ذروة المضادة وحيدة النسيلة في الترحيل الكهربائي للبروتينات بنسبة 80.54% من الحالات, منها IgG (61.04%), IgA (19.17%) و السلاسل الخفيفة (16.11%) و في فحص الخزعة النسيجية لنخاع العظم تبين تسلل أكثر من 10% في 89.79% من الحالات. حسب تصنيف Durie و Salmon, كل مرضانا كانوا مصنفيين في المرحلة III. المدة المتوسطة للبقاء الاجمالي (SG) كان بثلاثون شهرا (904 يوما) و بخمسة و عشرون شهرا للبقاء بدون تقدم (SSP) (688 يوما). كذلك المرضى المحقونين بنسبة أكبر أو تساوي من 1 لـ A-LMR لم تبين اختلاف هام في SSP مقارنة مع المرضى المحقونين بنسبة أصغر من 1 لـ A-LMR [متوسط الـ PFS لم تصل مقابل 1600 يوم, في 1000 يوم معدل الـ SSP بـ 75% ضد 54%, p=0,57], كذلك نفس النتيجة تم الحصول بحسب الحالة المرضية [متوسط الـ SSP لم تصل مقابل 1600 يوم, في 1000 يوم معدل الـ SSP بـ 70% ضد 72%, p=0,26].

في الغرب الجزائري, هذه المجموعة من المصابين بورم النقيوم المتعدد تتميز بتعدد الاشكال سواء من ناحية الأعراض أو من الناحية البيولوجيا. يمكننا أن نستنتج أن A-LMR لا يمكنه تنبأ البقاء بعد ITS-ATG. ان تطور أساليب الاستكشاف لمستنسخة الورم تفتح أفقا جديدة لتحديد المؤشرات الحيوية الجديدة للتنبؤات, مع توفير قدرة توقع تطور المريض بأكثر كفاءة بحيث يتم اعتبارها في القرارات العلاجية من أجل تحسين نوعية حياة المرضى.

الكلمات المفتاحية : ورم النقيوم المتعدد (MM), التعريف السريرية-الوبائية, تكثيف العلاجي, زرع الخلايا الجذعية الذاتية, مؤشر نذير, البقاء, A-LMR.

SOMMAIRE

Sommaire

INTRODUCTION.....	1
PARTIE I : REVUE BIBLIOGRAPHIQUE	
Chapitre I : Le Myélome Multiple	
1- Epidémiologie et étiologie.....	3
2- Physiopathologie.....	4
3- Présentation clinique et critères diagnostiques.....	5
4- Classifications et pronostics.....	7
5- La prise en charge thérapeutique.....	10
6- Critères de réponse.....	14
7- Evaluation de la survie.....	15
Chapitre II : Intensification thérapeutique avec autogreffe de cellules souches hématopoïétiques (ITS-ATG) dans le MM	
1- Rappel.....	16
2- Intensification-autogreffe de cellules souches hématopoïétiques(ITS-ATG)..	18
3- Traitement d'induction.....	23
4- Traitement de consolidation.....	24
5- Traitement d'entretien.....	24
6- Procédure d'ITS-ATG au service d'hématologie et thérapie cellulaire à EHU '1 ^{er} Novembre' à Oran – Algérie.....	25
Chapitre III : Les biomarqueurs pronostiques dans le MM	
1- Les biomarqueurs prédictifs généraux.....	28
a- Liés au patient.....	28
b- Résultant de l'interaction entre l'hôte et la tumeur.....	28
c- Liés au clone tumoral.....	30
2- Les biomarqueurs prédictifs spécifiques à l'ITS-ATG.....	35
Rappel sur le système immunitaire de l'hôte (SI).....	35
a- ALC-15.....	37
b- A-ALC.....	38
c- AMC, AMC-15 et A-AMC.....	39
d- A-LMR (infused Autograft Lymphocyte-Monocyte Ratio).....	41

PARTIE II : PARTIE EXPERIMENTALE

Chapitre I : Matériel et méthodes.....	43
I- Description de l'étude I.....	43
II- Description de l'étude II.....	44
1- Patients.....	44
2- La collecte des cellules souches du sang périphérique pour l'autogreffe.....	44
3- Méthode de calcul du biomarqueur pronostic A-LMR.....	47
Chapitre II : Résultats	
1 : Aspects épidémiologiques, cliniques et pronostiques du myélome multiple éligible pour une intensification thérapeutique suivie d'une autogreffe de cellules souches hématopoïétiques dans l'Ouest-algérien : à propos de 147 cas.....	49
2: Can Infused autograft lymphocyte-to-monocyte ratio predict survival in Multiple Myeloma Post autologous peripheral blood hematopoietic stem cell transplantation?.....	54
Chapitre III : Discussion.....	57
CONCLUSION ET PERSPECTIVES.....	63
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....	65
ANNEXES	

LISTE DES ABREVIATIONS

7AAD	7-Amino-Actinomycin-D
A-LMR	infused Autograft Lymphocyte-Monocyte Ratio
A-AMC	infused Autograft Absolute Monocyte Count
A-ALC	infused Autograft Absolute lymphocyte count
ALC	Absolute Lymphocyte Count
ALC-15	Absolute Lymphocyte Count - Day 15
AMC	Absolute Monocytes Count
AMC-15	Absolute Monocytes Count - Day 15
APHSCT	Autologous Peripheral Hematopoietic Stem Cell Transplantation
BD	Becton Dickinson
BFGF	Basic Fibroblast Growth Factor
BrdU	BromodésoxyUridine
CRAB	hyperCalcemia, Renal failure, Anemia, Bone lésions
CRP	C-reactiv protein
CSH	Cellules Souches Hématopoïétiques
CSP	Cellules Souches Périphériques
CVD	Cyclophosphamide, Velcade (Bortezomib), Dexamethasone
CVRD	Cyclophosphamide, Velcade (Bortezomib), Lénalidomide, Dexamethasone
CXCR4	C-X-C motif chemokine Receptor 4
DMSO	DiMéthylSulfOxide
DS	Durie-Salmon
EDTA	Ethylene-Diamine-Tetraacétique Acid
Epo	Erythropoïétine
EPS	Electrophorèse des Protéines Sériques
ETE	Evènements ThromboEmboliques
FCS	Facteur de Cellule Souche
FITC	Fluorescéine IsoThyoCyanate
FSC	Forward SCatter
G-CSF	Granulocyte-Colony stimulating factor
GM-CSF	Granulocyte-Monocyte Colony Stimulating Factor
GMSI	Gammopathie Monoclonale de Signification Indéterminée
HGF	Hepatocyte Growth Factor
HLA-DR	Human Leukocyte Antigen- locus HR
ICAM-1	InterCellular Adhesion Molecule-1
IFN α	InterFeroN alpha
IFM	Intergroupe Francophone du Myélome
IGF-1	Insulin Growth Factor-1

IMWG	International Myeloma Working Group
IMiDs	IMmunomodulatory Drugs
ISHAGE	International Society of Hematotherapy and Graft Engineering
ISS	International Staging System
ITS-ATG	Intensification Thérapeutiques Suivis d'Autogreffe de cellules souches hématopoïétiques
LD	Lénalidomide, Dexaméthasone
LFA-1	Leukocyte Function associated Antigen-1
LH	Lymphome Hodgkinien
LMD	List Mode Data
LNH	Lymphome Non Hodgkinien
MDSC	Myeloid-Derived Suppressor Cells
MIP-1 α	Macrophage Inflammatory Protein-1 α
MM	Myélome Multiple
MP	Maladie progressive
M/P	Melphalan/Prédnisone
MPT	Malphalan, Prédnisone, Thalidomide
MRC	Medical Research Council
MS	Maladie Stable
NF- κ B	Nuclear factor-kappa B
PAD	PS-341/bortezomib, Doxorubici (Adriamycin) Dexamethasone
PBJ	Protéinurie de Bence Jones
PE	PhycoErythrine
PS	Performans Status
RANKL	Receptor Activator of Nuclear factor Kappa-B Ligand
Ratio ALC / AMC-15	Peripheral Blood Lymphocyte/monocyte Ratio - Day 15
Rb	Retinoblastoma
RC	Réponse complète
RCs	Réponse complète stricte
RD	Lenalidomide, Dexamethasone
RVD	Lénalidomide, Velcade (Bortezomib), Dexamethasone
RP	Réponse Partielle
SDF-1 α	Stromal cell-Derived Factor-1 alpha
SSC	Side SCatter
SSP	Survie Sans Progression
SG	Survie Globale
TBRP	Très Bonne Réponse Partielle
TD	Thalidomide, Dexamethasone

TGF- β	Transforming Growth Factor Béta
TNF- α	Tumor Necrosis Factor Alpha
Tpo	Thrombopoïétine.
VAD	Vincristine, Adriamycine, Dexaméthasone
VCAM-1	Vascular Cell Adhesion Molecule 1
VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor
VLA-4	Very Late Antigen 4
VTD	Velcade (Bortezomib), Thalidomide, Dexamethasone

**INDEX DES FIGURES
&
TABLEAUX**

Figures

Figure 1 : Interactions entre les cellules du MM et le micro environnement médullaire	5
Figure 2 : Les mécanismes d'action de la thalidomide et autres IMiDS sur les cellules myélomateuses et leur microenvironnement	12
Figure 3 : Les mécanismes d'action du bortézomib dans le myélome multiple.	13
Figure 4 : Capacité d'une cellule souche	17
Figure 5 : Cascade de maturation de la cellule souche (hématopoïèse)	18
Figure 6 : Schéma récapitulatif du processus d'ITS-ATG	20
Figure 7 : Le mécanisme d'action du G-CSF	21
Figure 8 : Taux de réponse globale (SG), de très bonne réponse partielle (TBRP) et de réponse complète (RC/RCs) pour une sélection d'essais de phase II et III incorporant les nouveaux agents	24
Figure 9 : Survie en fonction de l'âge	27
Figure 10 : Evolution phénotypique au cours de la différenciation plasmocytaire	30
Figure 11 : La survie globale (SG)(A) et SSP(B) en fonction du phénotype dans le MM	32
Figure 12 : le système immunitaire, caractéristique et ses acteurs effecteurs	35
Figure 13 : SG et SSP de 126 patients atteints de MM en fonction de la récupération ALC au 15 ^{ème} jours après ITS-ATG	37
Figure 14 : La prédiction de la survie basée sur A-ALC dans le MM : a) A-ALC $\geq 0.5 \times 10^9$ lymphocytes/kg vs b) A-ALC $< 0.5 \times 10^9$ lymphocytes/kg	38
Figure 15 : Les mécanismes d'immunosuppresseurs possibles du (A-AMC) / (MDSC)	39
Figure 16 : La prédiction de survie basée sur A-LMR dans le lymphome diffus à grandes cellules B	40
Figure 17 : La prédiction de survie basée sur A-LMR dans le LH classique	41
Figure 18 : La prédiction de survie basée sur A-LMR dans les lymphomes à cellules T	41
Figure 19 : Composants majeurs d'un cytomètre en flux	44
Figure 20 : Identification des leucocytes dans le sang total	44
Figure 21 : Méthode de calcul d'A-LMR	46

Figure 22 : La fréquence annuelle du MM dans l'Ouest Algérien.	48
Figure 23 : Profils retrouvés à l'immunofixation sérique, A, Présence d'immunoglobuline monoclonale de type IgA kappa, B, Présence d'immunoglobuline monoclonale à chaîne légère de type kappa, C, Présence d'immunoglobuline monoclonale de type IgG kappa.	51
Figure 24 : Courbe de survie globale après autogreffe de myélome multiple.	52
Figure 25 : Courbe de (A) survie globale (SG) et (B) survie sans progression (SSP) chez des patients atteints de MM après une ITS-ATG dans l'Ouest Algérien.	52
Figure 26 : Les parcelles de boîtes basées sur (A) les données A-LMR, (B) (B) status de la maladie après ITS-ATG.	54
Figure 27 : Survie sans progression en fonction de l'état de la maladie et des niveaux d'A-LMR: niveau A-LMR (A) RC et TBRP (B), RC avec niveau A-LMR (C) TBRP avec niveau A-LMR (D) A -LMR \geq 1 selon l'état de la maladie (E) et A-LMR <1 selon l'état de la maladie (F).	55

Tableaux

Tableau 1 : Bilan initial d'un MM au diagnostic	6
Tableau 2 : Définition des formes cliniques par L'IMWG	7
Tableau 3 : Classification de Durie-Salmon	8
Tableau 4 : Stratification de l'ISS	8
Tableau 5 : Les anomalies cytogénétiques les plus fréquemment rencontrées au MM	9
Tableau 6 : Comparaison de la classification de Salmon et Durie (DSS) avec l'ISS	29
Tableau 7 : Immunophénotypage plasmocytaire dans le MM: marqueurs d'intérêt, profils d'expression et valeur pronostique	31
Tableau 8 : Translocations récurrentes et fréquence des principales anomalies chromosomiques et leur impact pronostique dans le MM	33
Tableau 9 : Impact des anomalies chromosomiques sur la SSP et l'SG dans le MM	33
Tableau 10 : Les caractéristiques démographiques et les antécédents médicaux des 147 patients diagnostiqués avec un MM dans l'Ouest Algérien.	49
Tableau 11 : Les caractéristiques Biologiques et la répartition des isotypes des 147 patients diagnostiqués avec un MM dans l'Ouest de l'Algérie.	50
Tableau 12 : La classification pronostique de l'ISS et le traitement d'induction du MM dans l'Ouest de l'Algérie.	51
Tableau 13 : Caractéristiques de base et résultats des patients.	53

**INTRODUCTION
&
OBJECTIFS DU TRAVAIL**

Le myélome multiple (MM) est la seconde hémopathie maligne par ordre de fréquence, après les Lymphomes Non Hodgkiniens (LNH) (**Alexander et al., 2002**). Il représente 10 à 15% des hémopathies malignes et 1% de tous les cancers (**San Miguel, 2014**). Si cette pathologie est plutôt décrite chez le sujet âgé, environ un tiers des patients a moins de 65 ans au moment du diagnostic, l'âge étant un critère important, car la stratégie thérapeutique en dépend (**Davies et al., 2002**).

Au cours des deux dernières décennies, la survie des patients chez qui on diagnostique un MM s'est significativement améliorée (**Harousseau et al., 2004**). A partir des années 90, ce sont tout d'abord les sujets jeunes (< 65 ans) qui ont bénéficié d'un gain de survie avec la mise en place de traitements intensifs suivis d'autogreffe de cellules souches hématopoïétiques (ITS-ATG) (**Koreth et al., 2007**).

Quelques années plus tard, entre la fin des années 90 et le début des années 2000, l'arrivée de nouvelles molécules telles que les immunomodulateurs IMiDs ainsi que les inhibiteurs du protéasome (représenté par le bortezomib), a constitué une avancée thérapeutique pour l'ensemble des patients, y compris pour les patients les plus âgés, non éligibles à la greffe en raison de leur âge ou de leurs comorbidités (**Hulin, 2007**). L'évolution des patients atteints de MM est très hétérogène avec des survies allant de quelques mois à plus de 10 ans (**Terriou et al., 2006**). Parallèlement à l'hétérogénéité clinique, il existe une grande hétérogénéité biologique. Et malgré ces avancées spectaculaires sur le plan thérapeutique, le MM demeure une maladie incurable dans la plupart des cas et les rechutes sont inéluctables.

Depuis plus de 30 ans, des études ont été menées pour essayer d'identifier des biomarqueurs pronostiques permettant de prédire l'évolution des patients et leur réponse aux différents traitements (**San Miguel et al., 2005**). Ainsi, la recherche de facteurs prédictifs est importante pour 3 raisons: **1.** Fournir des informations individualisées sur l'évolution pour les patients et à leur famille. **2.** Identifier des groupes de patients à risque pour adapter le traitement en fonction de l'évolution attendue et comparer les résultats de différentes stratégies thérapeutiques pour chacun des groupes identifiés. **3.** Découvrir des liens entre des caractéristiques biologiques du clone tumoral et les manifestations cliniques pour mieux comprendre la physiopathologie de la maladie. De nombreux biomarqueurs pronostiques ont été décrits dans la littérature, certains sont liés aux caractéristiques des patients, d'autres reflètent la masse tumorale ou sont liés à des caractéristiques du clone tumoral (**Greipp et al., 2005 ; Bergsagel et al., 2005**).

Cependant et malgré le nombre important de ses biomarqueurs, peu d'entre eux sont utilisés en pratique clinique et leur l'impact sur la prise en charge des patients est minime **(Richardson et al., 2005)**.

Suite à une ITS-ATG, la recouvrance immunitaire est très importante dans la survie des patients **(Porrata et al., 2001b)**. Les études entreprises dans ce sens ont déjà corrélé deux biomarqueurs avec la survie du MM en post ITS-ATG ; l'un lié à une bonne recouvrance immunitaire qui représente l'immunité de l'hôte : le A-ALC (infused Autograft Absolute lymphocyte count) et l'autre lié à l'échec de la réponse au traitement qui représente l'immunosuppression tumorale limitant la réponse immunitaire et inhibant l'immunité de l'hôte : le A-AMC (infused Autograft Absolute Monocyte Count) **(Porrata et al., 2001c ; Talmadge et Gabrilovich, 2013)**.

Récemment en 2015, Porrata, et al. ont décrit A-LMR (infused Autograft Lymphocyte-Monocyte Ratio) qui est la combinaison des deux biomarqueurs de substitution précédemment cités, comme un facteur pronostique pour la survie en post- ITS-ATG pour certains hémopathies malignes tels le lymphome de Hodgkin classique, lymphome diffus à grandes cellules B et le lymphome à cellules T **(Porrata et al., 2014 ; Porrata et al., 2015a ; Porrata et al., 2015b)**. Cependant ce biomarqueur n'a pas encore été étudié dans la survie du MM.

Nous avons réalisé une étude rétrospective de 147 cas de MM traités à l'ITS-ATG dans le service d'hématologie et de thérapie cellulaire à EHU "1er Novembre 1954", à Oran afin de dresser l'état des lieux étant donné qu'ITS-ATG est une option thérapeutique révolutionnaire pour les malades atteints de MM en Algérie. Cette étude a couvert une période de sept années, allant de Février 2008 à Juillet 2015.

Nous avons en parallèle mené une deuxième étude rétrospective qui a porté sur une cohorte de 82 patients atteints de MM ayant bénéficié d'une ITS-ATG dans le service d'hématologie et de thérapie cellulaire à EHU "1er Novembre 1954", à Oran afin d'évaluer l'impact du facteur pronostique (A-LMR) sur l'évolution clinique du MM et d'établir une relation entre ce dernier et la survie en post ITS-ATG.

L'identification de nouvelles catégories pronostiques permet de mieux appréhender le problème de l'hétérogénéité des tumeurs qui constitue un enjeu majeur dans la prise en charge thérapeutique des cancers de façon générale.

- PARTIE I -

REVUE BIBLIOGRAPHIQUE

CHAPITRE I : LE MYELOME MULTIPLE

Le myélome multiple (MM), ou maladie de Kahler, est une hémopathie maligne classée selon l’OMS parmi les tumeurs à cellules B matures sous la rubrique « plasma cell neoplasms » (**Swerdlow et al., 2008**). Elle affecte les cellules terminales de la différenciation lymphocytaire B : les plasmocytes, c’est-à-dire les cellules immunitaires productrices d’anticorps. Le MM se caractérise par une expansion clonale de plasmocytes tumoraux principalement dans la moelle osseuse, qui se traduit généralement par des lésions ostéolytiques douloureuses accompagnées de fractures spontanées, ainsi que d’une insuffisance médullaire entraînant des infections répétées liées à la défaillance du système immunitaire. Le MM est également caractérisé par un pic d’immunoglobulines (Ig) monoclonales. Le type d’Ig produite varie d’un patient à l’autre. Dans 55 % des cas l’Ig monoclonale est de type G, dans 21 % des cas de type A et dans 15 % des cas une chaîne légère, plus rarement une IgD (1% des cas) (**Kyle et al., 2007b**). Les myélomes à IgE ou IgM sont très rares. Dans 2 % des cas le myélome peut être non sécrétant (**Durie, 2008**).

1- Epidémiologie et étiologie

Le MM est une affection relativement rare. Il représente 1% des cancers et 10 à 15% des hémopathies malignes (**Kyle et al., 2003**). C’est la seconde hémopathie maligne par ordre de fréquence après les lymphomes malins non hodgkiniens. Cette pathologie touche l’adulte après 40 ans et l’incidence augmente rapidement avec l’âge. Ainsi en Algérie, la prévalence de MM était de 1,1/100.000 cas et la fréquence des patients âgés de moins de 40 ans était de 25%, en raison de la jeunesse de la population (**Saidi, 2011**). Aux Etats-Unis, il a affecté 15 980 nouveaux cas et 11 300 décès en 2005 (2% des décès par cancer) (**Jemal et al., 2005**). La proportion se situe de ~0.5/100.000 à 1/100.000 chez les asiatiques (**Durie, 2008**). En France, de 5000 nouveaux cas par an avec un total d’environ 12000 patients en traitement (**Leleu et al., 2006**).

La médiane d’âge au diagnostic est de 65 ans (**Kyle et al, 2003 ; Lin et al., 2004 ; Greipp et al, 2005**). Le MM touche un peu plus fréquemment les hommes que les femmes (environ 1,4 hommes pour 1 femme) (**Cartwright et al., 2002 ; Kyle et al., 2003 ; Lin et al., 2004 ; Greipp et al., 2005**). La prédisposition de la population noire américaine par rapport aux caucasiens est le seul facteur de risque reconnu avec certitude (**Benjamin et al., 2003 ; Kyle et al., 2003**). Les études américaines et japonaises ont rapporté une incidence plus élevée de MM dans la population exposée aux radiations ionisantes (**Shimizu et al., 1990**). D’autres facteurs comme les pesticides, le benzène, les solvants organiques, les dérivés du pétrole ou l’obésité ont été évoqués. Néanmoins, leur réel impact reste discutable (**Kyle et al., 2007a**).

2- Physiopathologie

La nature exacte de la cellule à l'origine du MM reste mal connue. Elle est vraisemblablement, comme c'est le cas pour de nombreuses tumeurs B, centrogerminative ou post-centrogerminative, c'est-à-dire postérieure aux événements de mutations somatiques, de sélection et de commutation isotypique des gènes codant pour les Ig **(Feuillard et Raphael, 2000 ; Kuehl et Bergsagel, 2002 ; Barille-Nion et al., 2003)**.

Il a été démontré que la quasi-totalité des cas de MM sont précédés d'un état « prémyélomateux » appelé Gammopathie Monoclonale de Signification Indéterminée ou GMSI, caractérisé par une prolifération dans la moelle de cellules plasmocytaires clonales **(Landgren et al., 2009)**. 1% des GMSI évolue vers un MM chaque année **(Kyle et a., 2002)**.

L'existence d'anomalies cytogénétiques nombreuses et complexes est l'une des caractéristiques du MM. Parmi ces anomalies, les translocations chromosomiques impliquant le locus des chaînes lourdes d'immunoglobulines (IgH) localisé sur le chromosome 14 (14q32) sont fréquentes, avec pour conséquence la dérégulation de l'expression normale de gènes situés dans la région de cassure du chromosome partenaire **(Bergsagel et al., 1996; Kuipers et al., 1999; Avet-Loiseau et al., 2002)**. Aussi, il implique plusieurs gènes tels que le gène RAS, Rb, p53 et les gènes myc ou encore bcl2 dont la mutation, la perte ou la surexpression favorisent l'activation des plasmocytes **(Hallek et al., 1998)**. Les anomalies chromosomiques ou mutations génétiques observées au sein du MM sont des facteurs pronostiques. Par ailleurs, l'interaction des cellules du MM avec le micro environnement joue un rôle crucial dans la pathogénèse.

Comme le montre la figure 01, l'adhésion des cellules du MM aux cellules stromales de la moelle est médiée par des interactions spécifiques entre des molécules présentes à la surface des cellules : entre ICAM-1 (intercellular adhesion molecule 1) et LFA-1 (leukocyte-function-associated antigen 1) et entre VLA-4 (very late antigen 4) et VCAM-1 (vascular cell adhesion molecule1). Ces interactions induisent une sécrétion de cytokines : l'IL-6 (interleukine 6) qui stimule la croissance des cellules myélomateuses, leur prolifération, leur migration et leur confère une résistance aux molécules de chimiothérapie. Des facteurs de croissance tumorale (transforming growth factor β = TGF- β), stimulent à leur tour l'IL-6 et des facteurs de croissance endothéliale vasculaire (vascular endothelial growth factor = VEGF) qui vont promouvoir l'angiogenèse. Par ailleurs, la prolifération d'ostéoclastes va être stimulée par la molécule RANKL associée aux protéines inflammatoires (macrophage inflammatory protein 1 α = MIP-1 α). Alors que les ostéoblastes vont être inhibés par l'IL-3 et le facteur de croissance hépatocytaire (hepatocyte growth factor = HGF) médullaire **(Harousseau et al., 2009a) (Figure 1)**.

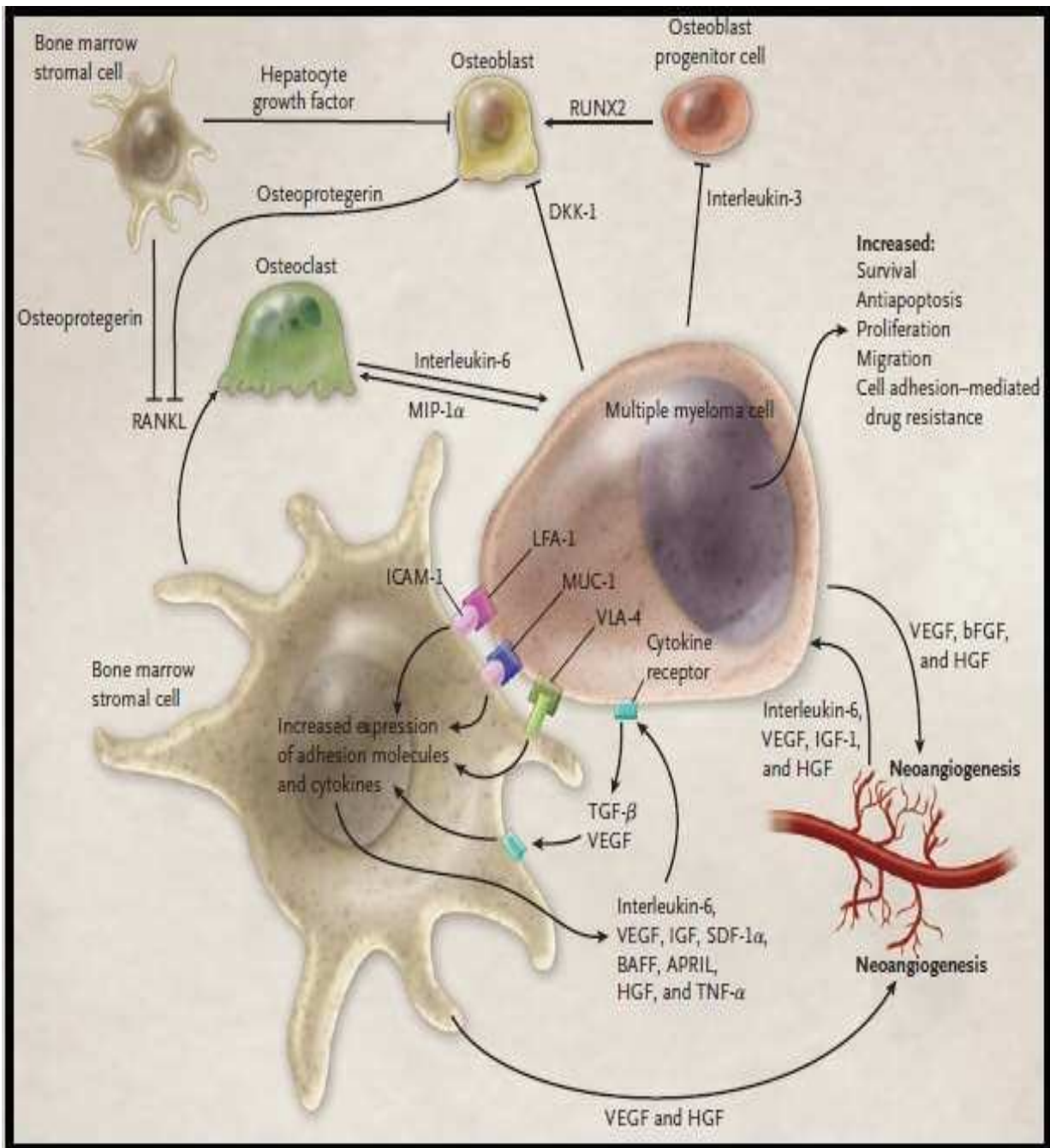


Figure 01 : Interactions entre les cellules du MM et le micro environnement médullaire (Harousseau et al., 2009a).

3- Présentation clinique et critères diagnostiques

Le diagnostic du MM peut être évoqué devant des tableaux cliniques divers. Il peut s'agir :

- d'un tableau rhumatismal avec des douleurs osseuses inflammatoires révélatrices de lésions ostéolytiques diffuses, de fractures ou de tassements vertébraux,
- d'un tableau hématologique avec une asthénie et des infections itératives révélant une insuffisance médullaire,

- d'un tableau biochimique avec hyperprotidémie et pic monoclonal isolés ou associés à une insuffisance rénale et/ou une hypercalcémie et/ou un syndrome d'hyperviscosité.

Les objectifs du bilan initial seront alors (**Tableau 01**) :

- de confirmer le diagnostic de MM,
- de déterminer le type d'Ig et le stade de la maladie,
- de déterminer les facteurs pronostiques et les éléments du suivi de la réponse.

Hémogramme	
Biochimie sur sang et urine	Ionogramme, créatinine, calcémie Electrophorèse des protéines et immunofixation sur sang Electrophorèse des protéines et immunofixation urinaire Protéinurie de Bence Jones Dosage pondéral des Ig Dosage des chaînes légères libres sériques
Myélogramme et/ou biopsie Ostéomédullaire	
Cytogénétique	Caryotype et hybridation in situ en fluorescence (FISH)
Imagerie	Radiographies standards +/- imagerie par résonnance magnétique

Tableau 01 : Bilan initial d'un MM au diagnostic

Le diagnostic du MM sera alors retenu en présence des trois éléments suivants (**The IMWG, 2003 ; Kyle et Rajkumar, 2009 ; Swerdlow et al., 2008**) :

- La présence d'une immunoglobuline monoclonale dans le sérum et/ou les urines révélée après immunoélectrophorèse des protéines sériques et urinaires (à l'exception des myélomes non sécrétant);
- L'identification de cette Ig par immunofixation montre qu'il s'agit d'une IgG dans 50% des cas, d'une IgA dans 20% et de chaînes légères kappa ou lambda dans 20% des cas également,
- La mise en évidence d'une plasmocytose médullaire supérieure ou égale à 10% sur le myélogramme,
- Et la présence de manifestations cliniques ou biologiques directement liées au MM, regroupées sous CRAB (hyperCalcemia, Renal failure, Anemia, Bone lésions) dont la liste est détaillée ci-dessous :
 - hypercalcémie \geq à 115 mg/L,
 - insuffisance rénale avec une créatinine $>$ à 173 μ mol/L,
 - anémie $<$ à 10 g/dL ou perte de deux points par rapport à la limite inférieure de la norme,
 - présence de lésions osseuses.

Les différentes formes cliniques sont présentées dans le résumé illustré dans le tableau suivant (**Tableau 2**) :

GMSI (tous les critères doivent être réunis)	l'absence de critères CRAB	- Présence d'une protéine monoclonale sérique < 30g/L - ET d'une plasmocytose < 10%
Le « Smoldering MM » ou MM indolent	l'absence de critères CRAB	- Présence d'une protéine monoclonale dans le sérum supérieure ou égale à 30 g/L - ET/OU d'une plasmocytose médullaire supérieure ou égale à 10%
Myélome Multiple Symptomatique (tous les critères doivent être réunis)	la présence d'au moins un des critères CRAB : o Hypercalcémie > 115mg/L o Créatininémie > 173 µmol/L o Anémie normochrome normocytaire < de 2g/dl à la limite inférieure de la normale ou < 10g/dl o Lésions osseuses	- Présence dans le sérum et/ou urines d'une protéine monoclonale (sauf si MM non sécrétant) - ET d'une plasmocytose médullaire supérieure ou égale à 10%
Le plasmocytome isolé (avec 4 critères)	l'absence de critères CRAB	- Une localisation unique de plasmocytes monoclonaux au niveau osseux ou tissulaire qui doit être confirmée par une biopsie - ET l'absence de plasmocytes monoclonaux dans la MO - ET une IRM du rachis et du pelvis sans autres lésions

Tableau 02 : Définition des formes cliniques par L'IMWG (**The IMWG, 2003; Swerdlow et al., 2008 ; Kyle et Rajkumar, 2009**).

4- Classifications et pronostics

Le MM est une maladie dite « hétérogène », certains malades vivent plus de dix ans alors que d'autres patients décèdent rapidement, en un ou deux ans. Différentes caractéristiques liées au patient, à la maladie et au traitement ont été identifiées pour nous aider à prédire l'évolution de la maladie.

a- La classification de Durie-Salmon (DS)

Cette classification a été développée dans les années 70 afin d'estimer la masse tumorale (**Durie et Salmon, 1975**). Celle-ci était corrélée avec les critères cliniques, les caractéristiques biologiques et radiologiques, incluant le taux d'hémoglobine, la calcémie, la créatininémie, le taux de protéine monoclonale sérique et urinaire, le nombre de lésions osseuses et de la fonction rénale qui définit des sous-groupes (**Tableau 03**).

Une mise à jour de cette classification a été proposée en 2005 par l'MWG. Elle se nomme **SALMON DURIE et PLUS**. En plus des critères classiques, cette classification propose d'utiliser les techniques d'imagerie modernes telles que le scanner ou l'IRM de la colonne vertébrale pour apprécier les lésions osseuses.

Masse tumorale Critères requis	Stade I Faible Tous	Stade II Intermédiaire ni I ni III	Stade III Elevé au moins un
Protéine M			
Sérique	IgG<50 g/L, IgA<30 g/L,		IgG>70 g/L, IgA>50 g/L,
Urinaire	PBJ<4 g/24hrs		PBJ> 12 g/24hrs
Hémoglobine	Hb> 10 g/dl		Hb< 8,5 g/dL
Calcémie	< 3 mmol/L (120 mg/L)		> 3 mmol/L (120 mg/L)
Lésions osseuses	≤ 1		> 3
Sous classification : A : fonction rénale préservée (créatininémie < 175 mmol/L soit 20 mg/L) B : fonction rénale pathologique (créatininémie ≥ 175 mmol/L 20 mg/L)			

Tableau 03 : Classification de Durie-Salmon (**Durie & Salmon, 1975**)

b- L'International Staging System (ISS)

Dans un souci d'améliorer l'objectivité de la classification pronostique, un nouvel indice pronostique international a été établi : le modèle pronostique ISS. Il intègre deux paramètres biologiques prédictifs de la durée de survie: l'albuminémie et la mesure du taux de β_2 microglobuline (β_2m) (**Bataille et al., 1983**). En effet, la β_2m est exprimée à la surface des plasmocytes malins et elle est relarguée dans le sérum par clivage protéolytique. Elle est ainsi, le reflet indirect de la masse tumorale. Il en résulte une classification en trois stades (**Tableau 04**).

Stade	I	II	III
Critères	B2m sérique < 3,5 mg/L ET Albuminémie ≥ 35 g/dL	Pas de critères de stade I ou III	β_2m sérique ≥ 5,5 mg/L
Durée de la survie médiane	62 mois	44 mois	29 mois

Tableau 04 : Stratification de l'ISS (**Greipp et al, 2005**).

Le groupe III est un groupe hétérogène de patients qui n'ont en commun que l'élévation de la β_2m sérique, ce qui peut être lié à une masse tumorale importante comme à une insuffisance rénale. Il est donc nécessaire d'avoir d'autres critères afin d'adapter au mieux la stratégie thérapeutique du patient. L'ISS n'intègre pas non plus la cytogénétique dont le rôle est majeur (**Kyle et Rajkumar, 2009**) et n'a pas été validé dans le contexte des nouvelles thérapeutiques.

c- Rôle de la cytogénétique

Les anomalies cytogénétiques jouent un rôle important dans l'évaluation de nombreuses pathologies hématologiques. Dans le myélome, l'intérêt de la cytogénétique a été identifié seulement au cours de la dernière décennie. Ceci s'explique par le faible index de prolifération des plasmocytes (contrairement aux blastes), mais aussi par une infiltration souvent modérée des plasmocytes dans la moelle osseuse. En raison de ces deux éléments, les caryotypes prélevés sont souvent en échec ou normaux. La plupart des

grandes séries ne rapportent qu'environ 30% de caryotypes anormaux, alors que d'autres techniques, ne dépendant pas de l'obtention de métaphases clonales, décrivent des anomalies cytogénétiques dans 100% des cas (**Avet-Loiseau et al., 2007**). L'hybridation in situ en fluorescence (FISH) permet la détection de ces anomalies sur des plasmocytes sans métaphase (**Drach et al., 1995**). Cependant, une FISH standard n'est pas suffisante dans le MM en raison de la trop grande pauvreté en plasmocytes des prélèvements. Il convient donc, de réaliser soit une purification préalable, soit un immunomarquage identifiant les chaînes légères kappa ou lambda parallèlement à la technique de FISH (**Fonseca et al., 2006a**). Ces contraintes techniques expliquent que l'analyse ne s'est pas réalisée dans tous les centres. Elle n'en demeure pas moins incontournable aujourd'hui dans la prise en charge.

Les différentes anomalies chromosomiques dans le MM, peuvent être regroupées en marqueurs de bons ou mauvais pronostics comme résumé dans notre tableau (**Wuilleme et al., 2005 ; Stewart et al., 2007 ; Avet-Loiseau et al., 2007 ; Fonseca et al., 2009**) (**Tableau 05**).

Critères	Anomalie chromosomique	Nombre de patients	Gène touché	Anomalie coexistante	Impact sur la survie
Mauvais pronostique	Translocation t(4 ;14)	15 %	FGFR3 et MMSET	Dans 80% : une délétion 13	/
	Translocation t(14 ;16)	6 à 8%	MAF		/
	Perte du bras court du chromosome 17 (Del(17p))	10%	/	/	/
	Délétion du chromosome 13 (Del(13))	50%	/	associée: (t(4 ;14) ou Del(17p)),	N'est pas un facteur indépendant
	Gains de copies du bras long du chromosome 1 (gains 1q)	35%	/	/	Si seul, Ne constitue pas un facteur pronostic péjoratif indépendant
Faible risque	Translocation t(11 ;14) :	20%	Cycline D1 (cycle cellulaire)	/	Absence de retentissement sur la survie
	Hyperploïdie	50%	/	/	facteur favorable avec une survie globale prolongée

Tableau 05 : Les anomalies cytogénétiques les plus fréquemment rencontrées au MM (**Avet-Loiseau et al., 1999 ; Facon et al., 2001 ; Fonseca et al., 2006b ; Wuilleme et al. 2005 ; Stewart et al., 2007 ; Avet-Loiseau et al. 2007 ; Fonseca et al., 2009**).

Les anomalies cytogénétiques, retrouvées en FISH, jouent un rôle majeur dans l'évolution des patients atteints de MM. Il est indispensable, aujourd'hui, de pratiquer systématiquement une analyse cytogénétique par FISH (avec recherche de Del(13), Del(17p), t(4 ;14), t(14,16)) couplée aux autres marqueurs tels que la $\beta 2m$ et la Stratification de l'ISS. Cette analyse

permettra de stratifier le risque, d'anticiper la réponse aux traitements et peut-être, à l'avenir, de choisir la meilleure stratégie thérapeutique (**Munshi et al., 2011**). Cette stratification du risque doit être réalisée dès le diagnostic.

5- La prise en charge thérapeutique

Nous ne développerons pas ici les traitements des complications associés au MM (tels la radiothérapie locale, le traitement des complications osseuses,...etc.) pour nous intéresser uniquement au traitement anti-tumoral proprement dit, qui a considérablement évolué ces dernières années.

a- Indications

En l'absence de symptômes, l'indication de traitement n'est pas requise, une surveillance clinique biologique et radiologique tous les 3 à 6 mois doit cependant être mis en place (**Riccardi et al., 2000**).

La prise en charge thérapeutique se trouve être uniquement chez les patients présentant un myélome symptomatique : c'est-à-dire avec atteinte de la fonction de certains organes (critères CRAB). Le meilleur choix pour chaque patient va dépendre de facteurs individuels comme l'âge et les comorbidités.

b- Thérapeutiques disponibles

Les options thérapeutiques anti-tumoral comprennent la chimiothérapie d'induction, les traitements intensifs et enfin les traitements de support. Depuis l'introduction en 1962 du melphalan, médicament historique dans le traitement du MM. Les chimiothérapies conventionnelles les plus courantes furent l'association des corticoïdes et des produits alkylants (**Rajkumar et al., 2002**). Le MP (Melphalan/Prednisone) fut la première combinaison pour le traitement initial du MM. Puis, des protocoles de chimiothérapie intensifs ont été mis en place avec autogreffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH). Désormais, les nouveaux agents comme la thalidomide, le lénalidomide et le bortézomib utilisés en première ligne ou en rechute permettent une nouvelle approche de la prise en charge du patient avec une amélioration de la survie (**Kyle et Rajkumar, 2009**).

- **Alkylant et corticoïdes**

Le traitement de référence du MM tout âge confondu est resté, pendant de nombreuses années, l'association d'un alkylant (melphalan, Alkeran® ou cyclophosphamide, Endoxan®) et de glucocorticoïdes (prednisone, dexaméthasone), dite « Alexanian » (**Alexanian et al, 1969, Terriou et al., 2006 ; Kyle et Rajkumar, 2008**). Cette association permet d'espérer une survie médiane n'excédant pas 3 ans (**Kyle et al, 2003, Rajkumar et al., 2006**).

Enfin, notons que la dexaméthasone seule à haute dose permet une réponse chez 45% des patients atteints, cependant son emploi à posologie élevée peut induire une faiblesse

marquée et un risque accru aux infections opportunistes, d'où la préférence du protocole de polychimiothérapie (**Rajkumar et al., 2002**).

- **Intensification-autogreffe (ITS-ATG)**

Jusqu'à la fin des années 1990, il n'y a eu aucun progrès significatif dans le traitement du MM, avant l'avènement de l'intensification suivie de l'autogreffe de cellules souches hématopoïétiques (principe de l'intensité-dose) (**Harousseau et al, 2004**). Il s'agit d'une réduction de la masse tumorale par une chimiothérapie d'induction (« VAD », vincristine, adriamycine, dexaméthasone) puis une intensification thérapeutique (conditionnement myéloablatif) suivie de greffe autologue prélevée au préalable (**Kyle et Rajkumar, 2008**).

Notre étude concerne une cohorte de sujets jeunes éligibles à l'ITS-ATG. Nous allons donc la développer dans le chapitre suivant.

- **Allogreffe**

L'allogreffe de CSH a été proposée comme traitement du MM. Cette approche est séduisante car il existerait un effet « greffon contre myélome » : Les cellules transplantées reconnaissent les cellules cancéreuses comme étrangères, les attaquent et les tuent. Mais cette procédure nécessite l'obtention d'une rémission et présente un risque 45% de décès qui est un taux assez important. La diminution de l'intensité du conditionnement par des « mini-allogreffes » pourrait diminuer la morbidité et participer à l'allongement de l'espérance de vie des patients (**Barille-Nion et al, 2003 ; Harousseau et al, 2004 ; Hulin, 2007**).

- **« Nouvelles » molécules**

Depuis une dizaine d'années, le paysage thérapeutique s'est enrichi de 3 nouveaux principes actifs, appartenant à deux nouvelles classes médicamenteuses avec de nouveaux mécanismes d'action, qui ont bouleversé la prise en charge thérapeutique du MM (**Hulin, 2007**).

- **La thalidomide et molécules immunomodulatrices (IMiDs)**

Initialement commercialisée dans les années 1950 comme traitement sédatif-hypnotique et comme antiémétique chez la femme enceinte. La thalidomide avait été retirée du marché en 1962, suite à des effets tératogènes importants (**Kyle et Rajkumar, 2008**). Mais avec la mise en évidence des propriétés anti-angiogéniques de la thalidomide et la place qu'occupe ce processus (angiogenèse) dans le MM, des essais cliniques ont été réalisés (**Vecca et al., 1994**). Le mécanisme d'action à l'origine des propriétés anti-inflammatoires, immunomodulatrices et anti-angiogéniques, est notamment lié à l'inhibition de la production de la TNF α , la stimulation des lymphocytes T et l'induction des sécrétions d'IFN γ et d'IL -2. C'est le premier agent thérapeutique agissant sur le microenvironnement médullaire des plasmocytes (**Terriou et al., 2006 ; Armoiry, 2007**) (**Figure 02**).

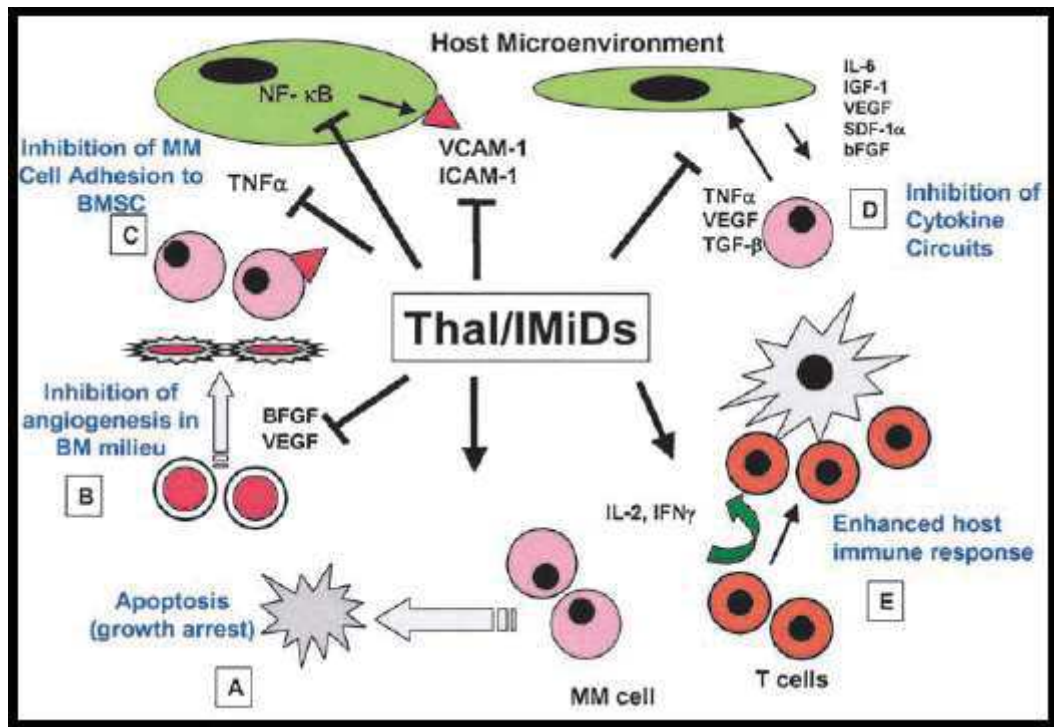


Figure 02 : Les mécanismes d'action de la thalidomide et autres IMiDs sur les cellules myélomateuses et leur microenvironnement (**Richardson et Anderson, 2004**). ⊥ : inhibition; → : stimulation.

Ainsi, la thalidomide est actuellement utilisée dans le traitement des MM réfractaires ou lors des rechutes (**Singhal, 1999 ; Rajkumar et al., 2002 ;**). De plus, selon Terriou, une étude randomisée a par ailleurs montré que l'association de MP avec la thalidomide (MPT) apporte un gain significatif de survie par rapport à la combinaison MP chez les patients âgés de 65 à 75 ans (**Terriou et al., 2006**). Les inconvénients majeurs dus à l'utilisation de la thalidomide sont la survenue de neuropathies périphériques et de thrombophlébites ; ses effets secondaires les plus courants sont une somnolence, une constipation et des éruptions cutanées papuleuses avec érythème (**Rajkumar et al., 2002 ; Glasmacher et al., 2006**).

- Le lénalidomide (Revlimid®) et analogues de la thalidomide

Les analogues IMiDs sont des dérivés de la thalidomide dont la structure a été modifiée dans le but d'augmenter l'efficacité tout en minimisant la toxicité de la molécule (**Dimopoulos et al., 2007**). Le lénalidomide est le plus connu d'entre eux (**Kyle et Rajkumar, 2008**). Son utilisation prometteuse dans des essais cliniques a conduit la Food Drug Administration (FDA) à approuver l'association Léналidomide-Dexaméthasone (LD) dans le traitement des patients réfractaires à une précédente thérapie (**Richardson et al., 2002 ; Kyle et Rajkumar, 2008**).

Cependant, l'augmentation du risque d'événements thromboemboliques (ETE) est un effet secondaire commun aux deux IMiDS. Si leur utilisation en monothérapie est peu

thrombogène, leur association avec la dexaméthasone augmente significativement ce risque justifiant l'utilisation d'une prophylaxie (Palumbo et al., 2008; Dimopoulos et al., 2010).

- **Le bortézomib (Velcade®)**

C'est le premier agent de la nouvelle classe thérapeutique des inhibiteurs du protéasome. Cette petite molécule inhibe ce complexe enzymatique catalytique impliqué dans le recyclage des protéines ubiquitinées (Rajkumar et al., 2005 ; Fernandez et al., 2006). Elle altère la croissance tumorale et provoque l'apoptose des cellules néoplasiques (Aghajanian et al., 2002 ; Terriou et al., 2006 ; Armoiry, 2007) (Figure 03).

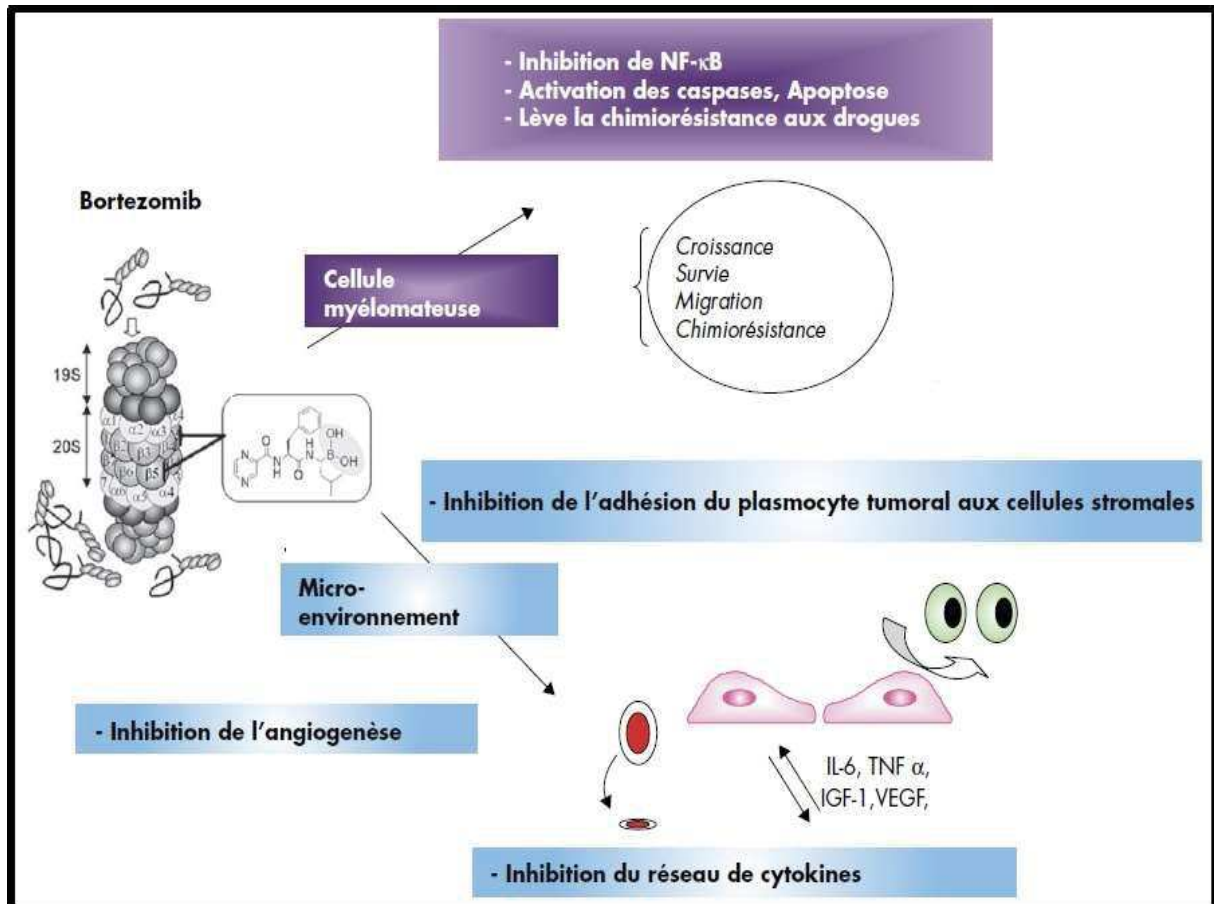


Figure 03 : Les mécanisme d'action du bortézomib dans le MM (Pasquier et al., 2006).

Grâce à différents essais, le profil de toxicité du bortézomib est défini avec précision. Les troubles digestifs, la fatigue, les thrombopénies ou les neuropathies périphériques font partie des effets secondaires couramment décrits (Richardson et al., 2006 ; Mohty et al., 2010). Enfin, plusieurs études ont démontré la possibilité d'utilisation du bortézomib chez les patients en insuffisance rénales, incluant les patients dialysés (Chanan-Khan et al., 2007).

Ces nouveaux médicaments ont des toxicités bien identifiées et une tolérance acceptable. Ils peuvent être utilisés successivement ou en association en vue d'une meilleure efficacité. Ils ont montré une grande efficacité dans le traitement du MM, d'abord en situation de rechute mais aussi en première ligne, avec un impact sur le devenir de la maladie elle-même (Hulin,

2007). Thalidomide, lénalidomide et bortézomib sont maintenant inclus dans les schémas thérapeutiques de référence.

c- Schémas thérapeutiques

- **Patients de moins de 65 ans**

Chez les patients « jeunes » et sans comorbidité(s) grave(s), le schéma thérapeutique de référence correspond à la séquence suivante :

- ✓ réduction de la masse tumorale par une chimiothérapie d'induction qui a bénéficié de l'introduction des nouvelles molécules.
- ✓ intensification (par melphalan à forte dose éventuellement associé au bortézomib) et autogreffe de CSH,
- ✓ éventuellement consolidation/entretien (thalidomide à petites doses) (**Hulin, 2007**).

Ce schéma a permis d'allonger la survie médiane aux alentours de 7 à 8 ans, avec un taux de rémission complète entre 30 et 50% (**Davies et al, 2002**).

- **Patients de plus de 65 ans : traitement standard**

Chez les sujets « âgés », le traitement standard « MP » = « Alexanian » permettait d'espérer une médiane de survie d'environ 30 mois (**Kyle et al, 2003**). Le pronostic de ces patients a été transformé par l'apparition des nouvelles molécules. En 2008, l'association de référence est MDT. Il existe une très grande hétérogénéité inter-patients : certains survivent plus de 10 ans, mais à l'opposé il n'est pas rare de rencontrer des patients présentant une maladie réfractaire aux différentes thérapeutiques aujourd'hui disponibles.

6- Critères de réponse

Compte tenu du fait que les traitements ne cessent de s'améliorer en fonction d'essais thérapeutiques qui se succèdent rapidement. Il est important d'évaluer la réponse au traitement aussi précisément que possible et il devient indispensable de disposer des critères de réponse valides et reproductibles. En outre, étant donné l'efficacité des nouveaux agents disponibles, il devient nécessaire d'évaluer l'intensité de la réponse obtenue et pouvoir détecter la rechute le plus précocement possible.

Pour répondre à ces attentes, Les critères de réponse uniformes de l'IMWG sont recommandés pour classer la réponse (et la rechute) dans le MM (**Durie et al, 2006 ; Kyle et Rajkumar, 2009**). Les critères définissant les différentes catégories de réponse, progression et rechute de la maladie sont basés sur les paramètres biologiques classiquement utilisés dans le MM pour le diagnostic et le suivi de la maladie. Cinq catégories de réponse et trois catégories de rechute sont proposées : réponse complète stricte RCs, réponse complète RC, très bonne réponse partielle TBRP, réponse partielle RP

et maladie stable MS, maladie progressive MP, rechute clinique et rechute à partir d'une CR. Elles sont détaillées en annexe (**Annexe 2**).

7- Evaluation de la survie :

En plus des critères de réponses décrites dans l'annexe 2, L'évolution de la maladie est évaluée par les données de survie (**Collet, 1994**). Elles permettent d'avoir une représentation dans le temps, en démontrant l'efficacité des traitements, les uns comparés aux autres, en se basant sur leur capacité à prolonger la survie. La durée de survie est employée pour qualifier le temps qui s'écoule jusqu'à la survenue d'un évènement particulier qui n'est pas forcément la mort (par exemple d'une rechute) (**Hill et al., 1990**).

Les plus utilisés sont la survie sans progression ou SSP et la survie globale ou SG comme recommandé dans la littérature (**Gillet al., 2006 ; FDA, 2007 ; Anderson et al, 2008**) (**Annexe 3**).

CHAPITRE II : Intensification thérapeutique avec autogreffe de cellules souches hématopoïétiques (ITS-ATG) dans le MM

Introduit au début des années 80, le recours à un support de cellules souches hématopoïétiques (CSH) s'est progressivement imposé dans un grand nombre d'hémopathies malignes. L'emploi des CSH en tant que source de greffon a constitué une étape décisive en permettant la réduction de la mortalité liée à la procédure, (**Kessinger et al., 1998 ; Peault , 2000; Martin et Aulagner, 2009; Gratwohl, 2008**).

Dans le traitement des hémopathies malignes de façon générale, les CSH autologues pallient les effets délétères d'un traitement intensif sur le tissu hématopoïétique. Elles permettent ainsi la réalisation de thérapies anti-tumorales assurant un 'effet-dose' efficace sur la tumeur en passant outre leurs effets myéloablatifs. Ces thérapies intensives avec support de CSH permettent largement la prolongation de la survie du patient. Cette stratégie est considérée comme le gold standard du traitement de première ligne pour le MM chez les patients de moins de 65 ans. Elle a montré sa supériorité sur les chimiothérapies conventionnelles dans deux grandes études randomisées en termes de survie globale et de survie sans événement (**Attal et al., 1996 ; Child et al., 2003 ; Koreth et al., 2007 ; Moreau et al., 2011a**).

En Algérie, l'introduction de ce traitement existe depuis moins d'une décennie. Au niveau national, il existe seulement deux centres sur six qui sont opérationnels :

- L'unité de greffe de moelle osseuse du Centre Pierre et Marie Curie-Alger (depuis 2007)
- Et le service d'hématologie et de thérapie cellulaire de l'EHU'1^{er} Novembre' Oran (depuis 2008) (**Bentabak, 2015**).

1- Rappel

1.1- La cellule souche hématopoïétique (CSH)

Dès leur découverte au début du XX^{ème} siècle, les cellules souches hématopoïétiques ont suscité un très vif intérêt de la part de la communauté scientifique. Ces cellules à l'origine embryonnaire, sont le point de départ de la différenciation cellulaire, qui modulera le futur individu. Deux capacités essentielles définissent les cellules souches et permettent de les distinguer des autres cellules (**Figure 04**).

- **La capacité de différenciation:** dans certaines conditions physiologiques ou expérimentales, les cellules souches sont capables de se différencier en cellule spécialisée.

- **La capacité d'auto-renouvellement** : les cellules souches sont des cellules non spécialisées qui se renouvellent par division cellulaire pendant de longues périodes (Ulloa-Montoya, 2005; Sieveking, 2009).

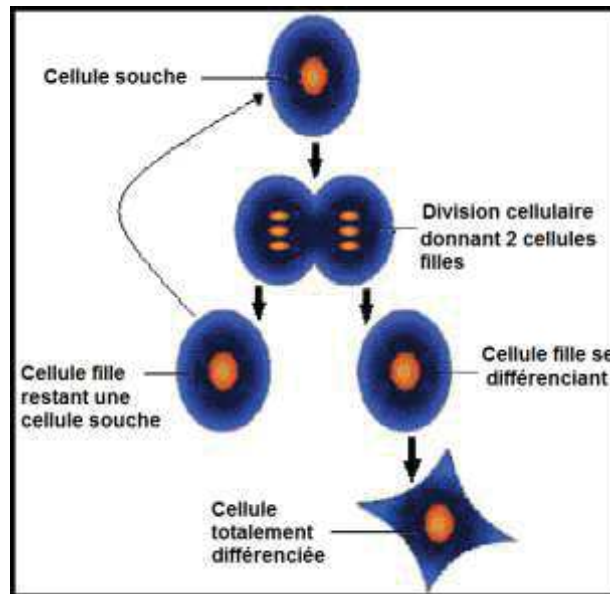


Figure 04: Capacité d'une cellule souche (Sieveking, 2009)

Les CSH sont indifférenciables morphologiquement des lymphocytes. De plus, à l'état normal, elles sont au repos (G0 du cycle cellulaire). Leur mise en évidence se fait grâce à des marqueurs protéiques présents à leurs surfaces appelées **cluster de différenciation (CD)** (Richardson et al. 2006). Le premier marqueur est l'**antigène CD34**, dont l'identification rend possible l'estimation de la richesse du sang ou de la MO en cellules immatures intéressantes à greffer grâce à des méthodes de cytométrie en flux. **Ces cellules sont dites CD34+** (Mohty et al. 2010). Cependant, les CSH réellement capables de reconstituer durablement l'hématopoïèse complète ne représentent que 0,1% à 1% de toutes les cellules CD34+. Cet antigène est donc important mais pas suffisant. D'autres marqueurs s'expriment à la surface des CSH (Von Planta et al. 2000 ; Coulombel, 2000 ; Portmann-Lanz et al., 2006 ; Kaufman, 2009). Elles sont récapitulées avec les caractéristiques de la molécule CD34 dans l'annexe (Annexe 4).

1.2- L'hématopoïèse

L'hématopoïèse désigne la fabrication des différents composants cellulaires du sang. Chez l'adulte, l'hématopoïèse se produit principalement dans la MO du pelvis, du sternum, de la colonne vertébrale et du crâne (Montiel, 1997; Bell et Hughes, 1997). A ce niveau, il existe des cellules souches dites « totipotentes » qui possèdent les capacités d'auto-renouvellement et jouent le rôle de réservoir cellulaire tout au long de la vie de l'individu. Sous l'effet de facteurs de croissance comme le GM-CSF, le stem cell factor, l'IL3,...etc. (Bell et Hughes, 1997 ; Fu et Liesveld, 2000 ; Li et Li, 2006 ; Nervi et al., 2006 ; Shea et

DiPersio, 2009). Ces CSH vont progressivement s'engager dans un processus de différenciation. Les progéniteurs ou blastes vont à chaque étape acquérir ou perdre des propriétés par rapport à leurs aînés, jusqu'à atteindre le stade ultime, la production d'une lignée stable de cellules matures (**Kapustay, 1997 ; Montiel, 1997**) (**Figure 05**).

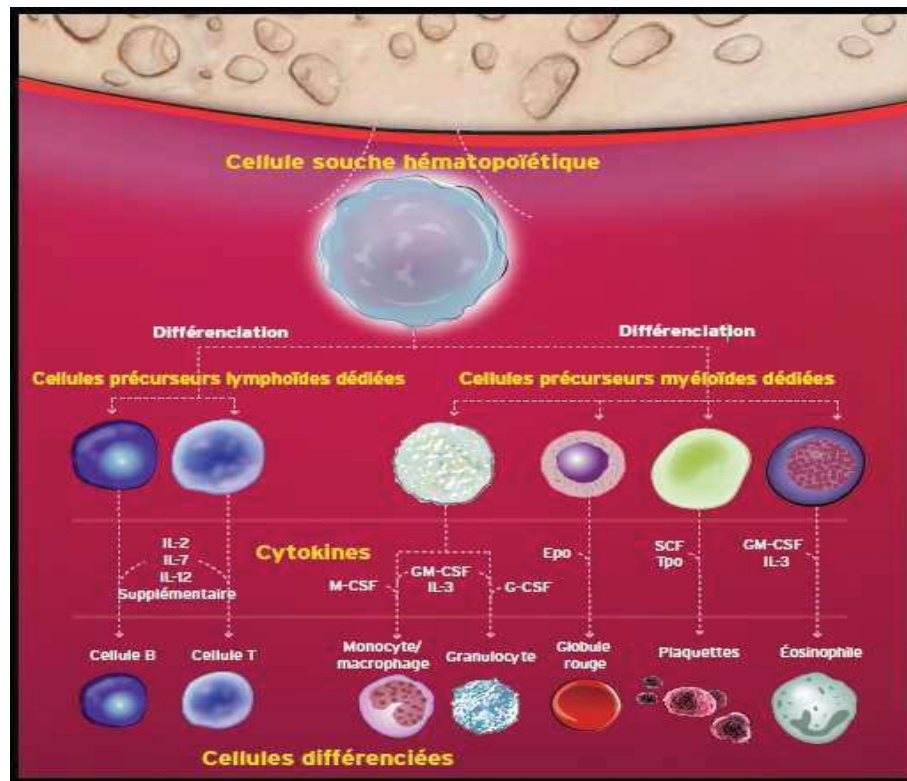


Figure 05 : Cascade de maturation de la cellule souche (hématopoïèse) (**Montiel, 1997**).

2- Intensification - autogreffe de cellules souches hématopoïétiques (ITS-ATG)

L'intensification thérapeutique suivie d'autogreffe de cellules souches hématopoïétiques est une option thérapeutique qui inclut une greffe autologue ou autogreffe après une chimiothérapie et/ou une radiothérapie de forte intensité. Dans ce type de greffe, le patient reçoit ses propres CSH. A l'heure actuelle, les CSH utilisées pour les greffes autologues proviennent du sang périphérique. La durée de l'ensemble de ce traitement est d'environ 6 mois (**Harousseau et al., 2009b**).

- **Les patients (critères d'inclusion et d'exclusion)**

Généralement, la greffe autologue est pratiquée **sur un patient qui peut recevoir un traitement de chimiothérapie et/ou de radiothérapie de forte intensité**. Dans le MM, la définition du patient éligible à une ITS-ATG n'est pas précise, bien que cette notion soit importante dans le choix du traitement. La plupart des études de phase III sur l'intensification-autogreffe ont fixé une limite d'âge de 65 ans pour l'inclusion des patients (**Attal et al., 1996 ; Child et al., 2003**). Les sujets jeunes atteints de MM sont donc souvent définis par un âge de 65 ans maximum. Cependant, cette limite arbitraire ne doit pas exclure

systématiquement les patients plus âgés du traitement intensif, surtout s'ils gardent un excellent état général (**Cavo et al., 2011**).

- **La procédure d'intensification-autogreffe (ITS-ATG)**

C'est un processus complexe impliquant une approche et des ressources multidisciplinaires. Le prélèvement de ses cellules souches se fait au début afin de les protéger des effets néfastes de la chimiothérapie intensive. Par la suite, la greffe lui permettra de récupérer et de reconstruire son système sanguin et immunitaire.

Nous avons résumé la procédure en huit étapes distinctes (**Hooper et Santas, 1993 ; Walker et al., 1994 ; Attal et al., 1996 ; Kapustay, 1997**) (**Figure 06**):

- **Mobilisation** : (1) administration des traitements de mobilisation, (2) mobilisation, (3) collecte ou prélèvement des CSH.
- **Cryoconservation** : (4) préparation du produit pour la conservation, (5) cryoconservation.
- **Intensification (ITS) ou conditionnement** : (6) traitement myéloablatif,
- **Autogreffe (ATG)**: (7) réinjection des cellules souches et (8) prise de greffe et récupération.

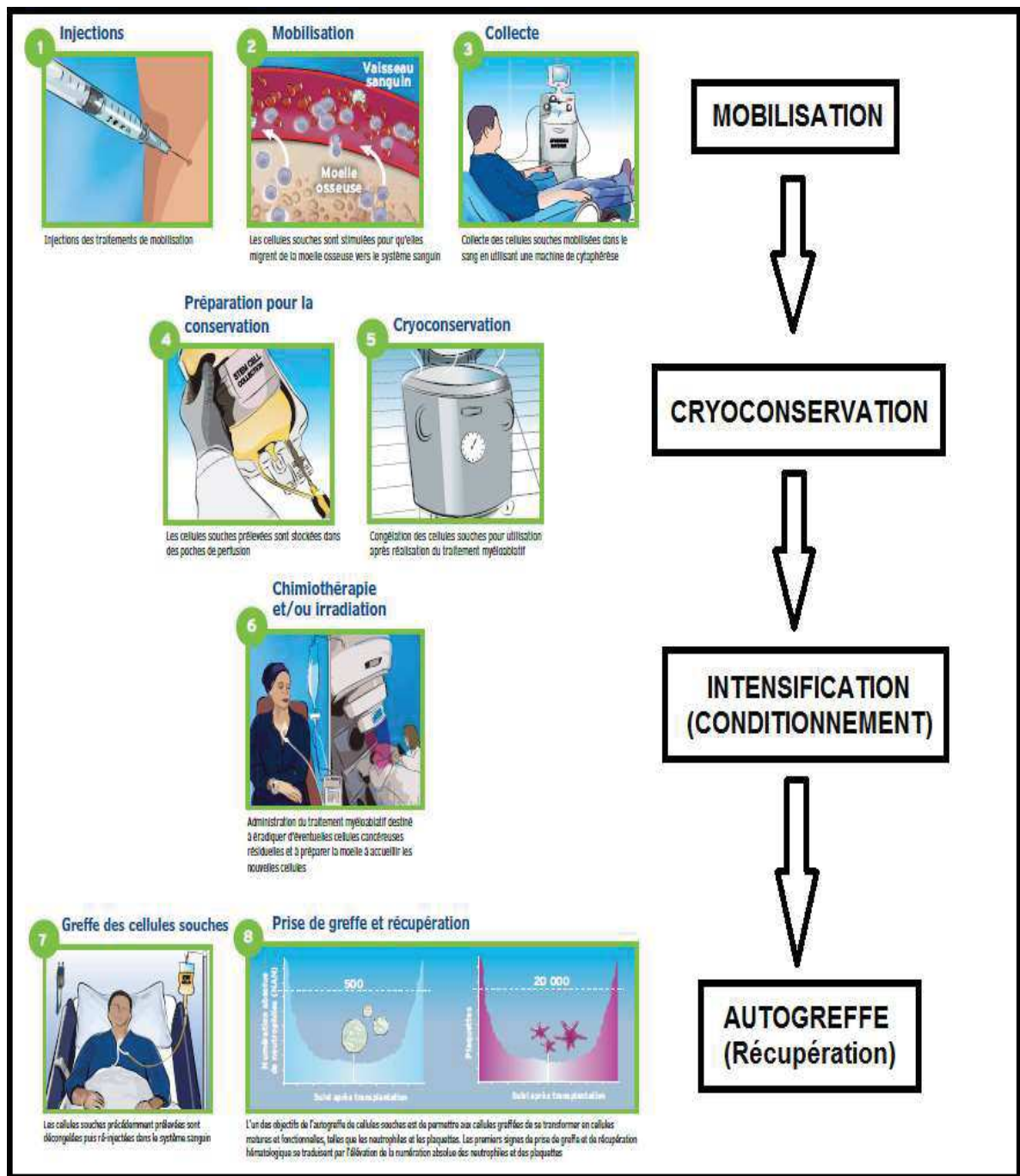


Figure 06 : Schéma récapitulatif du processus d'ITS-ATG (Hooper et Santas, 1993 ; Walker et al., 1994 ; Attal et al., 1996 ; Kapustay, 1997).

a- Mobilisation

Le pool de cellules souches circulantes peut être augmenté de façon significative par une stimulation précédant l'aphérèse par l'administration d'un facteur de croissance d'hématopoïèse. Le G-CSF (granulocyte colony stimulating factor), le plus souvent administré en « steady state », à la posologie de 10 µg/kg/jour au cours d'une chimiothérapie aplasante. Le mécanisme d'action du G-CSF est illustré dans la Figure 07 (Levesque et al., 2001 ; Petit et al., 2002 ; Levesque et al., 2002 ; Heissig et al., 2002).

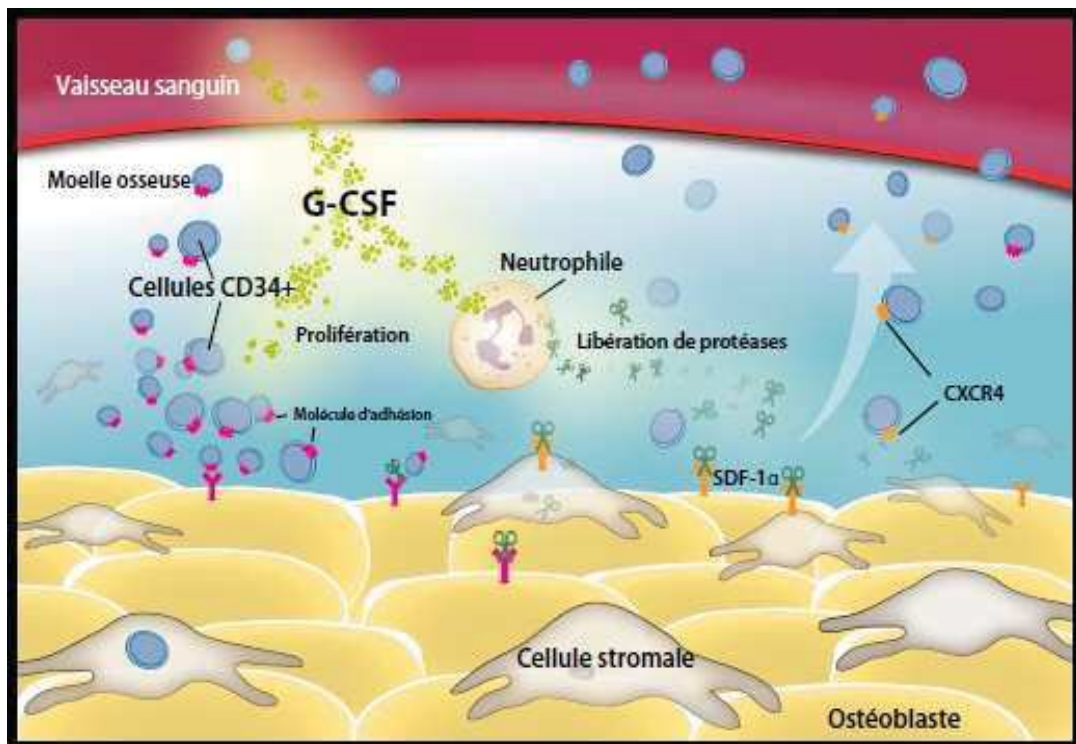


Figure 07 : Le mécanisme d'action du G-CSF (Levesque et al., 2002)

La **cytaphérèse**, réalisée sur des séparateurs de cellules dont le rendement dépend du volume de sang traité, est initiée dès qu'un nombre suffisant de cellules souches circulantes est atteint. Ce seuil est actuellement défini par un nombre de cellules CD34+ circulantes d'au moins 20 CD34+/ μ L. Le nombre de CD34+ injecté influence la cinétique de reconstitution hématopoïétique et immunologique (Civin et al., 2006).

Les échecs de mobilisation peuvent être dus à l'important cumul des traitements reçus par le malade avant le cycle de mobilisation (Laszlo et al., 2000). Le plérixafor est un nouvel agent récemment autorisé par l'Union européenne en association avec le G-CSF chez les patients présentant un MM dont les cellules se mobilisent mal (Gerlach et al., 2001 ; Hatse et al., 2002 ; Broxmeyer et al., 2005 ; Fricker et al., 2006 ; Martin et al., 2006). Il a été démontré que l'utilisation du plérixafor en association avec le G-CSF améliorerait la collecte de cellules CD34+ chez les patients présentant un MM par rapport à l'utilisation du G-CSF seul (Devine et al., 2004; Flomenberg et al., 2005; Calandra et al., 2008).

b- Cryoconservation

À l'issue de la cytaphérèse, les cellules souches sont isolées des globules rouges et des leucocytes et placées dans des poches de perfusion en préparation de la cryoconservation et du stockage. Plusieurs centres possèdent des laboratoires de cryoconservation qui conservent les produits de la collecte de cellules souches dans l'azote liquide dans l'attente d'une greffe. Un cryoconservateur utilisé couramment est le diméthylsulfoxyde (DMSO). Le DMSO maintient la viabilité de la cellule en empêchant la formation de cristaux de glace à

l'intérieur des cellules pendant la conservation (**Gorlin, 1996 ; Kapustay, 1997 ; Buchsel et al., 1997**). De plus, le produit de la collecte des cellules souches peut être manipulé par une méthode pharmacologique, immunologique ou physique afin de réduire une contamination par des cellules tumorales. Chaque échantillon reçu est qualifié et soumis à différents contrôles, on cite (**Boccaccio et Haioun, 2007**):

- Numération des cellules nucléées : réalisée par une technique automatique (hémogramme) et par une technique manuelle sur cellule de Malassez.
- Viabilité : Elle est déterminée par coloration au Bleu Trypan et/ou par incorporation de 7-AAD et permet de vérifier le nombre de cellules CD34+ viables.
- Numération des cellules CD34+: L'analyse est réalisée par des techniques de cytométrie en flux.
- Test clonogénique des progéniteurs GM-CFU : Les cellules sont cultivées dans un milieu semi-solide à base de méthylcellulose. L'estimation du nombre et du type de colonies est réalisée au 14^{ème} jours.
- Contrôle bactériologique et fongique : Il consiste en une hémoculture automatique de 10 jours sur milieu aérobie et anaérobie.

Ces qualifications sont un pré-requis obligatoire avant libération de la poche pour une utilisation thérapeutique. Dès que l'objectif du nombre de CD34+ à collecter est atteint, les séances de cytophérèse sont terminées. L'atteinte du seuil minimum de cellules CD34+ est important car la quantité de cellules transplantées est corrélée positivement avec la prise de greffe et le résultat final (**Fu et Liesveld, 2000 ; Feugier et al., 2003 ; Bakken, 2006 ; Shea et DiPersio, 2009 ; Giral et al., 2009**).

c- L'intensification thérapeutique (le conditionnement) (ITS)

Le traitement myéloablatif peut comporter une chimiothérapie seule ou une chimiothérapie associée à une radiothérapie (**Hooper et Santas, 1993 ; Walker et al., 1994 ; Kapustay, 1997**). La chimiothérapie standard actuellement recommandée est le Melphalan à la dose de 200mg/m² en intra-veineux. Ce conditionnement a montré sa supériorité en termes de tolérance (hématologique et muqueuse) et de survie sans progression par rapport à l'association Melphalan à la dose de 140 mg/m² + irradiation corporelle totale (**Moreau et al., 2002**). Il a aussi prouvé sa supériorité par rapport au Melphalan à la dose de 100 mg/m² (**Palumbo et al., 2010**). Récemment, une étude de phase II, menée par l'IFM, aurait suggéré une supériorité de l'association bortezomib (1g/m² X 4) + Melphalan 200 mg/m² par rapport au Melphalan seul en terme de qualité de réponse (**Roussel et al., 2010**). Le patient bénéficie souvent d'une cytoréduction de sa tumeur après cette phase de traitement. En raison de son intensité, les patients présentent une myéloablation, nécessitant l'administration des cellules prélevées précédemment comme thérapie de «sauvetage» (**Buchsel et al., 1997**).

d- L'autogreffe (ATG) : Injection des CSH

L'intégrité des cellules souches conservées est vérifiée avant l'administration d'une chimiothérapie à haute dose. Le jour de la perfusion des cellules souches, le produit prélevé précédemment est extrait de l'azote liquide est préparé pour l'administration au patient **(Bakken, 2006)**. La perfusion elle-même peut être effectuée dans un cadre ambulatoire ou en hospitalisation. Avant l'injection, le produit est rigoureusement inspecté et testé selon les mesures de contrôle de qualité, telles que la numération de cellules CD34+ et la présence de microbes. Le patient est préparé à la perfusion en recevant une pré-médication (par ex. un anti-histaminique, un antipyrétique). La durée réelle de l'injection peut varier selon le patient et le nombre de poches prélevés pendant la cytophérèse, mais s'étend généralement de 30 à 120 minutes **(Hooper et Santas, 1993 ; Walker et al., 1994 ; Kapustay, 1997 , Buchsel et al.,1997)**. La dose minimale de CD34+ est de 2×10^6 /kg et une dose optimale de 4 à 6×10^6 /kg du poids du receveur pour une autogreffe. Ces recommandations sont associées à de meilleurs résultats, avec une sortie d'aplasie plus rapide et une incidence moins importante d'infections ou d'accidents hémorragiques **(Weaver et al., 1995 ; Bensinger et al., 1995)**.

3- Traitement d'induction

L'objectif du traitement d'induction est de diminuer la masse tumorale et d'améliorer le taux de RC et de TBRP après l'ITS-ATG. Avant l'ère des nouvelles thérapies, le traitement standard d'induction reposait sur l'association **VAD**. Cette combinaison était préférée aux associations **MP** car elle permettait une meilleure qualité de la collection des cellules souches. Cependant, les taux de RC et de TBRP étaient médiocres **(Harousseau, 2010a)**. Avec l'arrivée des nouvelles molécules, toutes les études ayant comparé VAD à des traitements d'induction utilisant la thalidomide ou le bortézomib ont montré une supériorité des nouveaux agents. Le VAD a tout d'abord été comparé à des doubles associations (dexaméthasone + Thalidomide ou lénalidomide ou bortézomib puis à des triples combinaisons) **(Cavo et al., 2005 ; Harousseau et al., 2010b ; Cavo et al., 2010)**. Présentant une augmentation significative des taux de RC + TBRP après induction. Après autogreffe, ce bénéfice était conservé. De plus, l'utilisation de doses réduites de bortézomib et de thalidomide avec le VTD permettaient une diminution significative des neuropathies **(Moreau et al., 2011b ; Lokhorst et al., 2008 ; Rajkumar et al.,2006 ; Rajkumar et al., 2010 ; Popat et al., 2008 ; Cavo et al., 2008 ; Reeder et al., 2009 ; Richardson et al., 2010 ; Lokhorst et al., 2008) (Figure08)**.

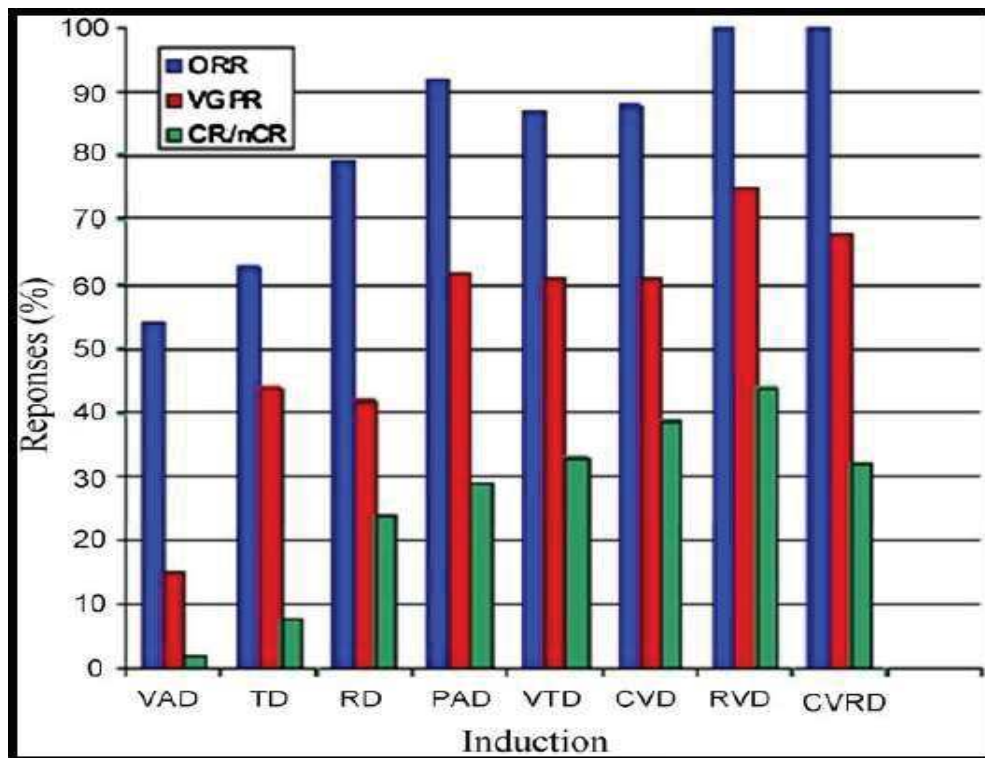


Figure 08 : Taux de réponse globale (SG), de très bonne réponse partielle (TBRP) et de réponse complète (RC/sRC) pour une sélection d'essais de phase II et III incorporant les nouveaux agents (Stewart et al., 2009).

En 2012, Ces études ont fait de la triple association **VTD (bortezomib, thalidomide, dexaméthasone)** le traitement standard d'induction du sujet jeune éligible à une ITS-ATG en Europe.

4- Traitement de consolidation

Le concept de consolidation, après ITS-ATG, est apparu avec le principe de double autogreffe. On observait le bénéfice d'une deuxième autogreffe « en consolidation » chez les patients qui n'avaient pas obtenu au moins une TBRP après une première procédure (Palumbo et al., 2010).

5- Traitement d'entretien

L'objectif du traitement d'entretien est de prolonger la durée de la réponse obtenue après l'ITS-ATG et d'améliorer l'SG. Si les espoirs placés dans l'interféron, dans les années 90, ont été déçus, la pertinence d'un tel traitement a pu récemment être reconsidérée, à l'ère des nouvelles molécules. Les IMiDS ont été les agents les plus étudiés en entretien, étant donné leur facilité d'administration orale et leur activité anti-myélomateuse bien établies. Plusieurs études ont démontré la faisabilité et l'éventuelle influence positive sur l'SG (Stewart et al., 2004 ; Brinker et al., 2006 ; Moreau et al., 2011b, Reece, 2011). Ainsi, le lénilidomide, semble apporter d'aussi bons résultats, sans risque de neurotoxicité. Deux études

randomisées ont testé ce nouvel agent en traitement d'entretien après ITS-ATG (**Attal et al., 2012 ; McCarthy et al., 2012**).

6- Procédure d'ITS-ATG au service d'hématologie et de thérapie cellulaire à EHU '1^{er} Novembre' à Oran– Algérie (Bekhadja et al, 2012, Brahimi et al, 2013)

L'ITS-ATG a été indiqué dans tous les patients de moins de 65 ans souffrant de MM stade symptomatique II ou III, sans comorbidités majeures et inscrit dans le programme national de greffe de cellules souche hématopoïétiques en Algérie. Les détails de la procédure sont présentés dans la littérature des deux articles : A simplified method for autologous stem cell transplantation in multiple myeloma et Autologous Stem Cell Transplant with Non-Cryopreserved Grafts (**Bekhadja et al, 2012 Brahimi et al, 2013**).

La procédure est résumé comme suit : Le stockage des cellules souches récoltées, dans les réfrigérateurs standard à +4°C, est une alternative à la cryoconservation.

En 2007, Wannesson et al. Publié une revue systématique où ils ont démontré la faisabilité et la sécurité de l'ATG sans cryoconservation du greffon (**Wannesson et al., 2007**) . Nous avons conclu que l'ATG avec cellules souches stockées dans le réfrigérateur à +4°C est une procédure sûre tant que nous utilisons des horaires de régiment courts.

En 2009, nous avons commencé à effectuer l'ATG sans congélation des sacs récoltés, et les régimes de chimiothérapie à haute dose ont été inspirés des publications de Wannesson et al. Au début, nous pensions qu'il serait plus prudent d'utiliser seulement des régiments courts. La mobilisation, avec G-CSF seul, a débuté 4 jours avant la leucophérèse à la dose de 15 µg/kg/j À 19h. Une ou deux cytophères ont été effectuées douze heures après la quatrième injection (07h00). La leukaphérèse a été effectuée les jours -2 et -1. Un volume de 8-10 L de sang a été traité à chaque séance, en utilisant la machine à aphérèse OPTIA (Cobe, Spectra). Une médiane d'une leucophérèse a été réalisée (plage, 1-2). La leukaphérèse a été faite à partir de la veine fémorale chez tous les patients utilisant un cathéter de dialyse. Un échantillon de la récolte de cellules souches a été obtenu et le nombre total de cellules a été déterminé en utilisant un compteur de cellules automatisé; Le comptage différentiel de cellules a été fait manuellement. Le nombre de cellules CD34+ est évalué immédiatement après la fin de la cytophère et si un nombre minimum de 2 x 10⁶ cellules CD34+ / Kg n'est pas été atteint un autre cytophère est exécuté le lendemain matin. La viabilité des cellules récoltées est évaluée chaque jour, par cytométrie de flux en utilisant 7'AAD jusqu'à la réinjection des récoltes. Le Régime de conditionnement de la chimiothérapie est démarré à un minimum de 2 × 10⁶ cellules CD34+/ kg. Dans le cas d'un patient atteint d'un myélome, on utilise le MEL200 (Mélphalan 200 mg/m², une injection de 30 minutes). Les produits de l'aphérèse et des aliquotes de 1 ml ont été conservés dans de l'ACD-A (Baxter Healthcare, Deerfield, IL) et stockés dans un réfrigérateur conventionnel à

4°C, dans des boîtes de transfert de 300 ml imperméable par film plastique de chlorure de polyvinyle (Baxter Healthcare). Les cellules souches sont réintroduites 24 heures après le régime de chimiothérapie à D0 afin d'assurer l'élimination du médicament. La phase aplasique est gérée uniquement par des transfusions et des antibiotiques et il n'y a pas d'utilisation de facteurs de croissance.

Puisque les résultats de viabilité des cellules récoltées étaient satisfaisants (50% à 60% de cellules viables après 8 jours de stockage de liquide), nous avons décidé d'utiliser des programmes de conditionnement plus intensifs et plus longs. De janvier 2011 à ce jour, nous avons auto-transplanté après le régime BEAM standard (BCNU: 300 mg/m² à D-2, VP16: 200 mg/m² à D-5 à D-2, Arac: 400 mg/m² à D-5 à D-2, Melphalan: 140 mg/m² à D-1), en cas d'indisponibilité de BCNU, nous avons utilisé un protocole EAM qui est encore plus (VP16: 200 mg/m² à D -5 à D-2, Arac: 2000 mg/m² à D-5 à D-2, Melphalan: 140 mg/ m² à D-1). Dans ce cas, les greffes récoltées ont été conservées au réfrigérateur à + 4°C pendant un minimum de 5 à 7 jours. Tous les patients avaient un bilan de laboratoire quotidien et une évaluation clinique. Les produits sanguins transfusés pendant la période post-transplantation ont été irradiés avec 25 Gy.

Au cours de la dernière décennie, l'introduction des nouvelles molécules à chaque étape du traitement de première ligne (induction, conditionnement, consolidation, entretien) a clairement amélioré les résultats de l'ITS-ATG. Il est maintenant possible de schématiser la meilleure option thérapeutique pour un patient avec un nouveau diagnostic de MM éligible pour l'ITS-ATG : traitement d'induction consistant en une triple association qui comprendrait, au minimum, deux nouveaux agents, une intensification par melphalan 200mg/m² suivie d'une autogreffe de CSH, une phase de consolidation utilisant des cycles similaires au traitement d'induction et enfin un traitement d'entretien utilisant un IMiD par voie orale.

CHAPITRE III : Les biomarqueurs pronostiques dans le MM

Comme nous l'avons vu dans le chapitre précédent, l'intensification thérapeutique suivie d'autogreffe de cellules souches est une option thérapeutique qui a été la première à démontrer sa supériorité en améliorant la survie chez les patients atteints de MM. Par contre, la principale cause d'échec de ce traitement reste la **récidive** après ATG et non pas la procédure en elle-même (**Medingera et al., 2000**). A cet effet, de nombreuses études ont été menées pour identifier les facteurs responsables des rechutes et prédisant la survie.

Ces facteurs se traduisent par le terme «**biomarqueur**», ou «**marqueur biologique**» qui est défini comme «toute mesure qui reflète une interaction entre un système biologique et un danger potentiel, qui peut être chimique, physique ou biologique ». La réponse mesurée peut être fonctionnelle, physiologique et biochimique au niveau cellulaire ou d'une interaction moléculaire (**WHO, 1993 ; Biomarkers Definition Working Group, 2001; WHO, 2001**). Cette définition prend en compte non seulement l'incidence et les résultats de la maladie, mais aussi les effets des traitements, les interventions et l'exposition environnementale, même involontaire, comme les produits chimiques ou de nutriments. Des exemples de biomarqueurs (comme le pouls, la pression artérielle...etc.) qui ont été évalués grâce à des chimies de base ou à des tests de laboratoire plus complexes sur du sang ou sur d'autres tissus.

Initialement, les biomarqueurs prédictifs étudiés étaient principalement liés aux complications de la maladie ou à la masse tumorale. L'amélioration récente des méthodes d'exploration du clone tumoral (cytométrie, cytogénétique,...etc.) ouvre de nouvelles perspectives en offrant la possibilité de prédire l'évolution des patients de manière plus performante, plus précise et plus spécialisée.

Dans ce chapitre, nous ne détaillerons pas tous les biomarqueurs pronostiques décrits dans la littérature car beaucoup sont issus de cohorte unique et n'ont jamais été testés dans des cohortes indépendantes, ce qui limite leur poids prédictif. Schématiquement, les biomarqueurs prédictifs dans le MM peuvent être classés en 2 catégories :

- **Les biomarqueurs prédictifs généraux** : applicables peu importe le type de traitement :
 - Liés au patient (caractéristiques individuelles du patient).
 - Résultant de l'interaction entre l'hôte et la tumeur (reflétant la masse tumorale et les complications de la maladie)
 - Liés aux caractéristiques du clone tumoral (par cytologie, cytométrie en flux, cytogénétique,...etc.)
- **Les biomarqueurs prédictifs spécifiques à l'ITS-ATG.**

1- Les biomarqueurs prédictifs généraux

a- liés au patient

- Age

Parmi les facteurs pronostiques liés au patient, l'âge semble être le plus important. L'âge a été décrit comme facteur pronostique indépendant dans de nombreuses études, quel que soit le traitement reçu (Kyle et al., 2003 ; Garcia-Sanz et al., 2004 ; Lenhoff et al., 2006 ; Ludwig et al., 2008) (Figure 09). Par ailleurs, dans les 3 études récentes qui ont montré une augmentation de la survie des patients au cours des dernières années, le gain de survie ne concernait que les patients de moins de 65 ans (Kristinsson et al., 2007; Brenner et al., 2008; Kumar et al., 2008).

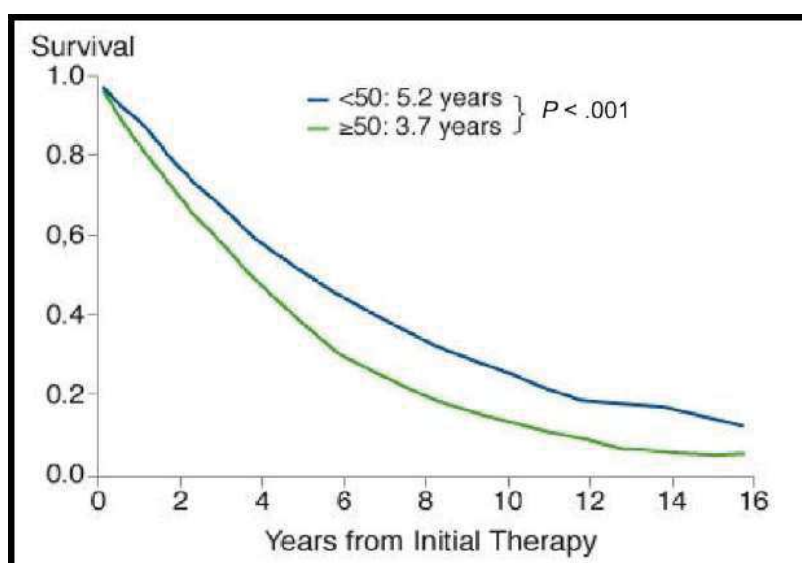


Figure 09 : Survie en fonction de l'âge (Ludwig et al., 2008).

- Etat général (performance status)

L'état général des patients, évalué par le statut de performance (PS) a également été décrit comme un facteur prédictif indépendant de la survie dans plusieurs études (MRC 1980 ; Kyle et al., 2003) (Annexe 5).

- Autres biomarqueurs liés au patient

D'autres facteurs liés au patient ont été étudiés mais n'ont pas le même impact que l'âge ou l'état général: sexe, race, statut immunitaire,...etc.) (San Miguel et al., 2005).

b- Résultant de l'interaction entre l'hôte et la tumeur

Ces facteurs peuvent être liés aux complications du MM, à l'activité de la maladie, à l'expansion du clone tumoral ou à la masse tumorale. La classification de Salmon et Durie proposée avait pour objectif d'estimer la masse tumorale à partir de plusieurs marqueurs biologiques simples (Durie et Salmon 1975). Plus récemment, on a proposé une nouvelle classification du MM, l'ISS (Greipp et al., 2005).

- **Taux de beta2 microglobuline sérique (β 2m)**

Parmi les marqueurs biologiques associés à l'activité de la maladie, la beta2 microglobuline sérique (β 2m) est reconnue depuis près de 30 ans comme le marqueur pronostique individuel le plus puissant (**Norfolk et al., 1980, Bataille et al., 1983, Bataille et al., 1984**). Depuis ces premiers résultats, l'impact pronostique du taux sérique de la β 2m ne s'est jamais démenti et la β 2m reste un marqueur prédictif incontournable qui garde un impact pronostique individuel, y compris dans les études de cytogénétique ou de génomique récentes (**Avet-Loiseau et al., 2007**). Si la mesure de la β 2m est indispensable au diagnostic chez tous patients ayant un MM, son intérêt dans le suivi ou en rechute n'est pas établi.

- **CRP**

L'augmentation du taux de la CRP reflète l'action de l'IL-6, cytokine importante dans la prolifération et la survie des plasmocytes. Un taux élevé de CRP a été corrélé à une survie significativement plus courte (**Bataille et al., 1992**). Le taux de CRP était prédictif et indépendant de la β 2m. La CRP est cependant modifiée dans d'autres situations comme les infections, ce qui rend son interprétation en pratique difficile.

- **Albuminémie**

Le taux sérique d'albumine est également corrélé à la survie. Des taux très bas d'albumine (en pratique inférieure à 30mg/L) sont corrélés à une survie plus courte des MM (**Bataille et al., 1986**). Ce facteur biologique décrit comme prédictif de la survie dans plusieurs études est l'un des deux critères pris en compte dans l'ISS (**Kyle et al, 2003 ; Greipp et al., 2005**).

- **Autres biomarqueurs prédictifs**

De nombreux autres facteurs prédictifs ont été décrits. On retiendra notamment : l'isotype (IgA de moins bon pronostic), le taux du composant monoclonal, la plasmocytose médullaire, le taux de chaînes légères libres sérique, l'existence d'une anémie, d'une insuffisance rénale, d'une hypercalcémie, d'une thrombopénie,...etc (**Richardson et al, 2005**).

- **Classification de Salmon et Durie, (Voir chapitre I)**
- **International Staging System (ISS), (Voir Chapitre I)**
- **Comparaison de la classification de Salmon-Durie et de l'ISS**

Une étude publiée en mars 2009 a comparé la classification de Salmon-Durie avec l'ISS (**Hari et al., 2009**). La concordance entre les deux classifications n'était que de 36% (**Tableau 06**).

		ISS			
		I	II	III	
DSS	I	26 (4%)	20 (3%)	4 (1%)	50 (7%)
	II	92 (13%)	104 (14%)	34 (5%)	230 (32%)
	III	134 (18%)	183 (25%)	132 (18%)	449 (62%)
		252 (35%)	307 (42%)	170 (23%)	36%

Tableau 06 : Comparaison de la classification de Salmon-Durie (DS) avec l'ISS (Hari et al, 2009).

Le score de Brier (analyse qui évalue les performances prédictives) trouvait que la classification de Salmon-Durie était un meilleur prédicteur. Cependant, les deux classifications avaient des performances prédictives faibles soulignant l'importance d'y ajouter d'autres marqueurs génétiques ou d'imagerie fonctionnelle.

c- Liés au clone tumoral

Les caractéristiques intrinsèques du clone tumoral ont un impact important sur l'évolution de la maladie. Avec le développement des études phénotypiques et génétiques, la caractérisation du clone tumoral est meilleure. Les études de cytométrie, de cytogénétique ont permis de décrire l'hétérogénéité des plasmocytes malins et de la corréliser avec les données cliniques. Cependant et pour le moment, l'impact de ces facteurs sur la prise en charge des patients au quotidien reste faible car les techniques utilisées ne sont pas disponibles dans tous les laboratoires.

- **Capacité de prolifération**

Le paramètre le plus anciennement connu concerne les capacités prolifératives des plasmocytes malins. En effet, le statut prolifératif des plasmocytes malins, qu'il soit évalué sur la phase S ou sur l'index d'ADN après incorporation de BrdU, est inversement corrélé avec la survie des patients (Greipp et al., 1993; San Miguel et al., 1995; Garcia-Sanz et al., 2004). Cependant, ce paramètre reste difficile d'utilisation du fait de la nécessité d'analyse immédiate après le prélèvement car les capacités prolifératives plasmocytaires diminuent rapidement ex vivo. Il peut maintenant être estimé par d'autres techniques notamment génétiques avec l'étude de l'expression des gènes de prolifération (Bergsagel et al., 2005).

- **Cytologie**

La cytologie n'est pas très discriminante dans l'étude du MM. La forme cytologique du plasmocyte malin est proche de celle d'un plasmocyte normal. Il n'existe pas de morphologie

particulière du plasmocyte malin qui pourrait le distinguer. Parfois, le plasmocyte malin peut présenter des caractères d'immatunités : présence d'un nucléole dans le noyau et une taille plus grande. Une classification des MM en fonction de la morphologie a été établie par Greipp (**Greipp et al., 1985**). L'impact de ce critère morphologique a, depuis, été confirmé sur des cohortes de patients traités en première ligne ou en rechute (**Greipp et al., 1998** ; **Rajkumar et al., 1999a**). La difficulté des analyses cytologiques est qu'elles dépendent de l'examineur et qu'elles nécessitent des critères stricts et reproductibles.

- **Phénotype (Cytométrie en flux)**

Les analyses en cytométrie sont de plus en plus fréquemment utilisées dans l'évaluation pronostique des hémopathies malignes. Dans le MM, les analyses en cytométrie sont réservées à la recherche ou à des cas atypiques qui nécessitent une expertise phénotypique. Les analyses phénotypiques réalisées depuis plusieurs années ont démontré l'hétérogénéité phénotypique des plasmocytes de MM (**San Miguel et al., 2002** ; **Robillard et al., 2005**). Tous les plasmocytes expriment à leur surface le **CD38** et le **CD138 (syndecan 1)**. Seuls les plasmocytes observés en cas de plasmocytose réactionnelle ont une expression faible voire nulle du CD138 (**Jego et al., 1999**). La double expression du CD38 et du CD138 permet ainsi d'affirmer la nature plasmocytaire d'une cellule médullaire sans pour autant préjuger de son caractère malin (**Pellat-Deceunynck et al., 1994** ; **Ocqueteau et al., 1998**, **San Miguel et al., 2002**). L'évolution phénotypique au cours de la différenciation plasmocytaire est présentée dans notre résumé dans la **Figure 10**.

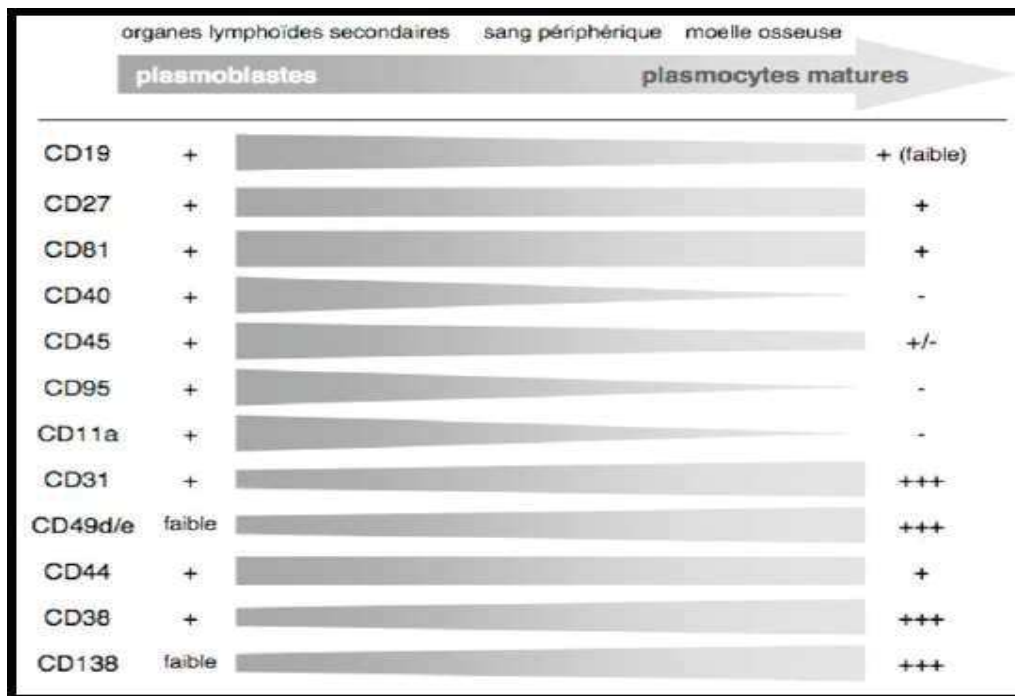


Figure 10 : Evolution phénotypique au cours de la différenciation plasmocytaire (**Bataille et al., 2006** ; **Jego et al., 1999** ; **Jourdan et al., 2009** ; **Medina et al., 2002** ; **Pellat-Deceunynck et Bataille, 2004**).

Le plasmocyte malin a un profil phénotypique hétérogène d'un patient à l'autre et au sein même de la population tumorale d'un patient (**Garcia-Sanz et al., 1999 ; Bataille et al., 2003 ; Robillard et al., 2005**) (Tableau 07).

	Profils d'expression		Cas de MM présentant un profil aberrant	Valeur pronostique	Utilisation pour l'immunophénotypage dans le MM	
	normal (physiologique/ réactionnel)	aberrant (tumoral)				
CD38	+++	++			indispensable	
CD138	+++	+++			indispensable	REPERAGE
CD45	+	-	> 90%	défavorable	indispensable	
CD19	+	-	> 95%	CD19+ favorable	essentielle	MALIGNITE
CD56	-	+	60-70%	CD56- défavorable	essentielle	
CD20	-	+	~ 20%	favorable	recommandée	
CD27	+	-	40-50%	défavorable	recommandée	
CD28	-	+	15-45%	défavorable	recommandée	MALIGNITE
CD33	-	+	~ 20%	défavorable	?	
CD117	-	+	~ 30%	favorable	recommandée	
CD221	faible	+	~ 75%	défavorable	?	

En orange : profil d'expression aberrant par rapport à celui d'un plasmocyte normal. *MM, myélome multiple.*
 -, non exprimé ; +, exprimé ; +++, fortement exprimé ; ?, absence de données.

Tableau 07 : Immunophénotypage plasmocytaire dans le MM: marqueurs d'intérêt, profils d'expression et valeur pronostique (**Rawstron et al., 2008**).

Dans un premier temps, beaucoup de résultats contradictoires ont été rapportés liées au fait que les études étaient de petite taille avec des traitements non homogènes et que la technique de cytométrie n'était pas standardisée (multi couleurs, nature des anticorps et critères de positivité). Récemment, une standardisation des méthodes a été proposée par un consensus européen (**Rawstron et al., 2008**).

Par la suite, une étude publiée par l'équipe de San Miguel a démontré l'intérêt de l'analyse phénotypique pour l'évaluation pronostique dans le MM (**Mateo et al., 2008**). En combinant l'expression du CD28 et du CD117, les auteurs ont défini 3 groupes de patients : **1- un groupe de mauvais pronostic** : CD28+ et CD117-, **2- un groupe de pronostic intermédiaire** : CD28 - et CD117- ou CD28+ et CD117+ et **3- un groupe de bon pronostic**: CD28- et CD117+.

La médiane de SSP dans ces trois groupes était respectivement de 30, 37 et 45 mois et la médiane de survie globale était respectivement de 48 mois, 66 mois et non atteinte (avec un suivi médian de 48 mois) (**Figure 11**).

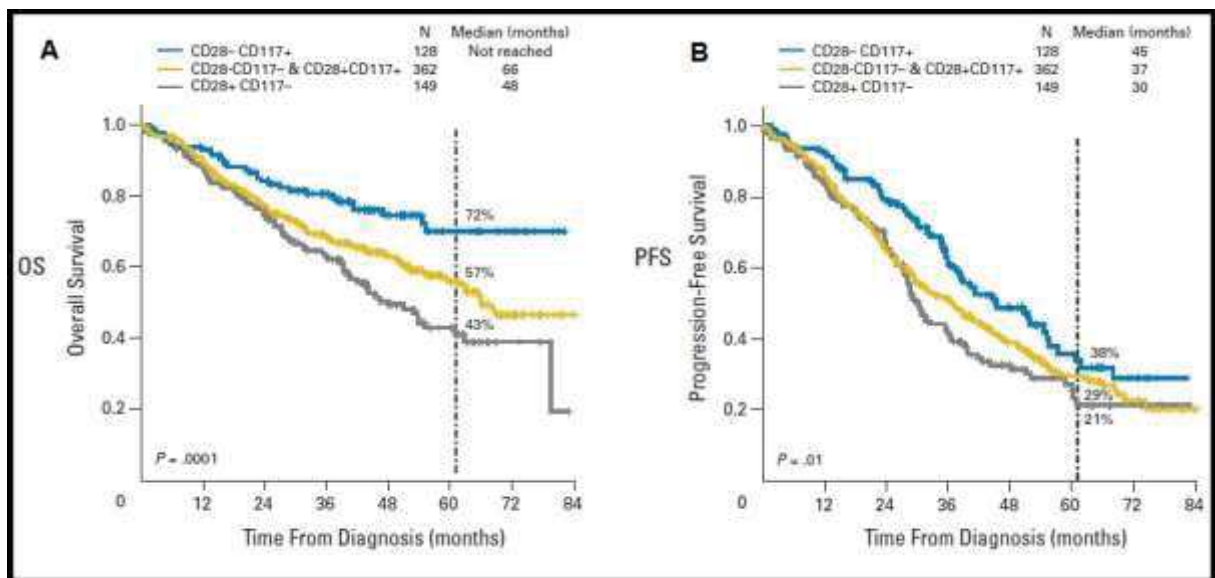


Figure 11 : La survie globale (SG) (A) et SSP (B) en fonction du phénotype sans le MM (Mateo et al., 2008).

Cette étude est la première à démontrer l'impact pronostic de l'analyse phénotypique des plasmocytes malins. Cependant, des études complémentaires sont nécessaires pour confirmer ces résultats et étudier le poids du phénotype par rapport aux anomalies cytogénétiques (Paiva et al., 2012).

- **Cytogénétique – analyse en FISH**

L'étude cytogénétique des plasmocytes dans le MM a longtemps été difficile compte tenu du faible infiltrat médullaire et du faible index de prolifération des plasmocytes malins. La cytogénétique standard identifiait des anomalies chromosomiques quantitatives chez environ 30 % des myélomes. Les premières données dans ce domaine émanent du groupe de Little Rock, et reposent sur l'analyse de caryotypes plasmocytaires (Tricot et al., 1995 ; Tricot et al., 1997). Indépendamment de toute anomalie chromosomique spécifique, le simple fait d'obtenir un caryotype anormal est péjoratif pour la survie. Le développement des techniques d'hybridation in situ en fluorescence (FISH) sur cellules interphasiques a rendu possible l'analyse de cellules plasmocytaires non proliférantes.

Le MM est caractérisé par une instabilité génétique qui augmente avec la progression de la maladie. Des anomalies chromosomiques quantitatives et structurales ont été identifiées dans plus de 90 % des myélomes et dans environ 50 % des cas de GMSI (Avet-Loiseau et al., 1998; Avet Loiseau et al., 2000; Fonseca et al., 2002; Fonseca et al., 2009; Magrangeas et al., 2005). Ces études ont permis de dresser un «catalogue» assez précis des anomalies chromosomiques les plus fréquemment rencontrées, comme le montre notre tableau (Tableau 08).

Anomalies chromosomiques	Incidence MGUS (%)	Incidence MM (%)	Impact pronostique
<i>Réarrangements IGH</i>	60	> 50	<i>Inconnu</i>
t(11;14)	15–20	20	Neutre
t(4;14)	2–5	15	Défavorable +++
t(14;16)/t(14;20)	1	5	Défavorable +++
<i>Hyperdiploïdie</i>	50–60	50–60	<i>Favorable +</i>
<i>Del(13)</i>	30–50	45–50	<i>Défavorable ++</i>
<i>Gains 1q</i>	0	30–40	<i>Défavorable ++</i>
<i>Del(17p)</i>	0	10	<i>Défavorable +++</i>
	Chromosomal translocation	Gene dysregulated by translocation	
	t(11;14)	<i>CCND1</i> (cyclin D1)	
	t(4;14)	<i>FGFR-3</i> and <i>MMSET</i>	
	t(6;14)	<i>CCND3</i> (cyclin D3)	
	t(14;16)	<i>C-MAF</i>	
	t(14;20)	<i>MAF-B</i>	

Tableau 08 : Translocations récurrentes et fréquence des principales anomalies chromosomiques et leurs impact pronostique dans le MM (Avet-Loiseau et al., 2007 ; Decaux et al., 2007 ; Lodé et al., 2005).

Pour essayer d'évaluer le poids de chacun de ces marqueurs cytogénétiques, une étude a été menée par l'IFM (Avet-Loiseau et al., 2007). La majorité des anomalies pronostiques reconnues confèrent un pronostic défavorable (Tableau 08). Seules 2 anomalies chromosomiques n'étaient pas corrélées à la survie: t(11;14) et les translocations c-myc (Drach et al., 1998 ; Shaughnessy et al., 2003 ; Keats et al., 2003 ; Moreau et al., 2007 ; Chng et al., 2007) (Tableau 09).

Genomic aberration	Impact on EFS, mo* (P)	Impact on OS† (P)
del(13)	29 vs 41 (< .001)	68% vs 83% (< .001)
t(11;14)(q13;q32)	35 vs 34 (.2)	80% vs 74% (.28)
t(4;14)(p16;q32)	20.6 vs 36.5 (< .001)	41.3 months vs 79% (< .001)
Hyperdiploidy	37 vs 33 (.02)	82% vs 70% (.006)
<i>MYC</i> translocations	35 vs 37 (.94)	72% vs 78% (.50)
del(17p)	15 vs 35 (< .001)	22 months vs 75% (< .001)

Tableau 09 : Impact des anomalies chromosomiques sur la SSP et l'SG dans le MM (Avet-Loiseau et al., 2007).

Le poids pronostique de ces anomalies semble indépendant du type de traitement utilisé. Il est probable que ces paramètres génétiques ne sont pas totalement indépendants, et que leur combinaison devrait permettre d'identifier des patients à très haut risque d'évolution rapide, et à l'inverse de reconnaître d'autres patients à survie prolongée. La principale conséquence pratique de la recherche de ces anomalies chromosomiques est l'implication

pronostique. Alors que le poids pronostique des anomalies chromosomiques est parfaitement démontré.

2- Les biomarqueurs prédictifs spécifiques à l'ITS-ATG

L'ITS-ATG est devenu une option indispensable dans l'arsenal thérapeutique pour les hémopathies malignes comme le MM. L'hypothèse de départ pour soutenir l'avantage de survie de l'ITS-ATG reposait uniquement derrière la raison de l'utilisation d'une intensification par chimiothérapie afin d'éradiquer les cellules tumorales (**Porrata et al., 2001b**). Pour surmonter les effets myélosuppresseurs de l'intensification, les patients sont perfusés avec des cellules souches pour repeupler la moelle osseuse conduisant à une prise de greffe hématologique observée par la récupération des globules blancs, des globules rouges et des plaquettes après l'ITS-ATG (**Porrata et al., 2001c ; Appelbaum, 2001 ; Hainz et al., 2005**). La compréhension récente de l'importance de la **récupération immunitaire** post ITS-ATG a changé le paradigme de la façon dont l'ATG améliore les résultats cliniques. En se basant sur la **reconstruction immunitaire** et sur ses biomarqueurs, beaucoup d'auteurs, ont identifié des facteurs pronostiques prédisant la survie dans le MM et dans les cancers de façon générale.

- **Rappel sur le système immunitaire de l'hôte (SI)**

Le système immunitaire est constitué de deux entités : L'immunité non spécifique (naturelle innée) et l'immunité spécifique (acquise ou adaptative) (**Figure 17**).

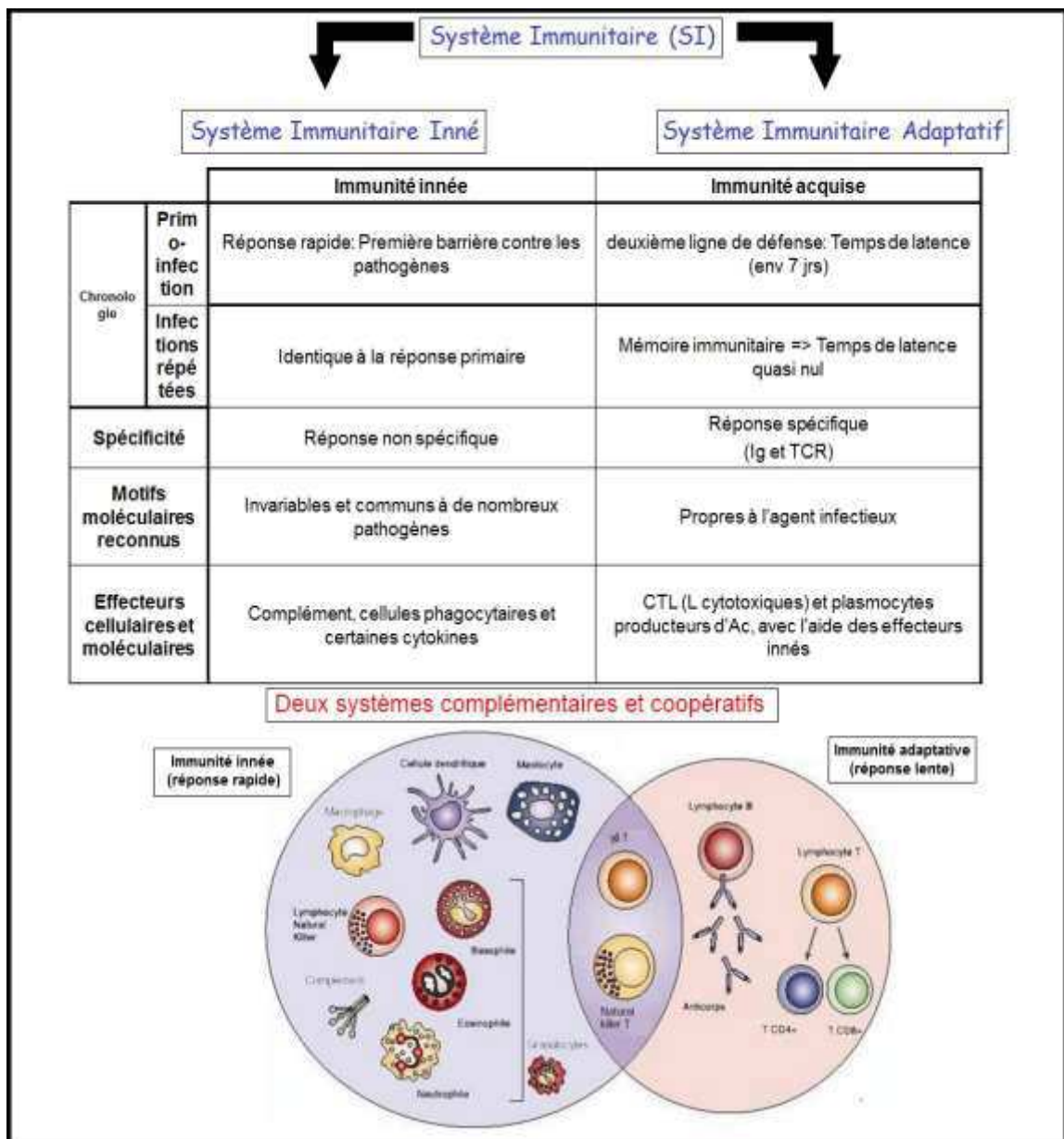


Figure 12 : le système immunitaire, caractéristique et ses acteurs effecteurs (Kidd, 2003).

1) Système immunitaire inné

Il compte les monocytes sanguins, les macrophages tissulaires, les polynucléaires et les cellules « Natural Killer » (NK). Ils se trouvent principalement dans les muqueuses et la circulation sanguine. Il représente la première barrière de défense contre les agents pathogènes. La manière d'éliminer l'agent pathogène est différente selon le type cellulaire. Les monocytes/macrophages et les polynucléaires ont pour principale fonction : la phagocytose, qui consiste en une ingestion du pathogène (Allez et Mayer, 2004).

Les cellules NK (cellules tueuses) ont un mécanisme de défense qui se rapproche des lymphocytes T CD8. En effet, elles vont lyser des cellules considérées comme étrangères dépourvues des molécules du CMH (Complexe majeur d'histocompatibilité) de classe I ou les cellules infectées par des virus ou des bactéries tout en épargnant les cellules saines.

2) Système immunitaire adaptatif

Le système immunitaire adaptatif (SIA) est constitué par les lymphocytes B (LB) et T (LT) et il est caractérisé par sa spécificité. Les cellules mémoires issues de la primo sensibilisation assureront une immunité plus rapide et plus efficace lors d'une seconde rencontre avec l'Ag. Elles se localisent principalement dans les ganglions et la circulation sanguine. Le SIA est divisé selon la réponse en deux parties : **l'immunité humorale** et **l'immunité cellulaire**.

a- L'immunité humorale

Elle est assurée par les LB. Leur BCR reconnaît un antigène donné. Celui-ci va provoquer l'activation du lymphocyte B et sa différenciation en plasmocyte capable de sécréter des immunoglobulines spécifiques de l'Ag donné conduisant à la destruction spécifique de l'agent pathogène portant l'épitope antigénique (**Hodgkin et al., 1998**).

b- L'immunité cellulaire

Elle est assurée par les LT. Il y a les lymphocytes TCD4 et TCD8. Outre le TCR, impliqué dans la reconnaissance de l'Ag, la transduction du signal d'activation après la liaison TCR/Ag ne peut pas se faire sans la présence de la molécule de surface CD3 présente à la surface de tous les LT. Pour pouvoir s'activer ces cellules nécessitent la présentation de l'Ag par un composant CMH de classe-I pour les LTCD8 et de classe-II pour les LTCD4. La réponse est donc caractérisée par une restriction par le CMH (**McGuirk et Mills, 2002 ; Amelsfort et al., 2004**).

a- L'ALC-15

Malgré l'avantage de survie de l'ITS-ATG, les taux de rechute sont entre 40% et 70% (**Lowenberg et al., 1990 ; Petersen et al., 1990 ; Klingemann HG, Phillips, 1991**). Ses taux élevés de rechute ont été attribués à l'incapacité de l'intensification à éradiquer la maladie résiduelle minimale. Mais en revanche, des taux de rechute plus bas sont observés après une transplantation allogénique de cellules souches, et sont considérées comme liées à la réponse immunitaire adoptive du greffon contre la tumeur (**Kersey et al., 1987 ; Horowitz et al., 1990 ; Marmont et al., 1991 ; Mackinnon et al., 1995**). Les études montrent qu'une rapide recouvrance de ALC (Absolute Lymphocyte Count) est associée à une survie prolongée avec l'utilisation d'une valeur de ALC de 500 cellules/ μ l au 17^{ème} jour après l'allogreffe (**Powles et al., 1998 ; Pavletic et al., 1998**).

En 2001, Porrata et al. ont démontré que ALC-15 est un biomarqueur pronostique corrélé avec la survie et indépendant par rapport aux facteurs pronostiques rapportés pour SG et SSP chez les patients atteints de MM après l'ITS-ATG (**Rajkumar et al., 1999b ; Porrata et al., 2001c**) (**Figure 13**). Kim avait corrélé par la suite l'ALC avec la survie dans le MM après

une ITS-ATG en utilisant un point de coupure de 1000 cellules/ μ l et à 23 jours après l'ITS-ATG. (kim et al., 2004).

Ce biomarqueur a été rapporté aussi comme un puissant indicateur pronostique indépendant, des résultats cliniques pour les patients atteints la leucémie aiguë myéloïde (Porrata et al., 2002), cancer du sein (Porrata et al., 2001a; Nieto et al., 2003), lymphome Hodgkinien (LH) (Porrata et al., 2002 ; Oliveira et al., 2002), non Hodgkinien (LNH) (Porrata et al, 2001c ; Herr et al, 2002 ; Gordan et al, 2002), MM (Porrata et al, 2001c ; Herr et al, 2002 ; Gordan et al, 2002) et le cancer de l'ovaire (Pierelli et al., 2001 ; Ferrandina et al., 2003).

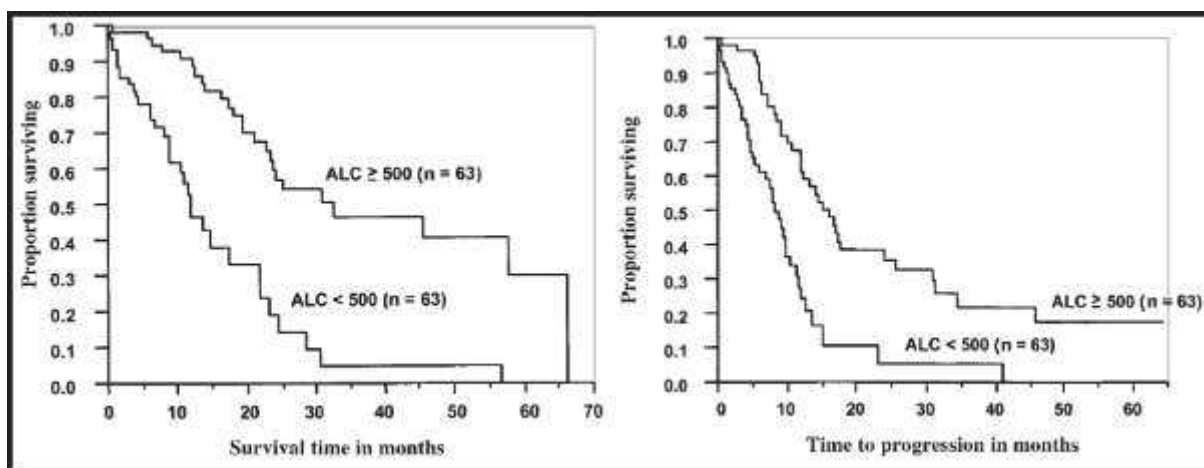


Figure 13 : SG et SSP de 126 patients atteints de MM en fonction de la récupération ALC au 15^{ème} jours après ITS-ATG (Porrata et al., 2001c).

b- A-ALC

En 2004, Porrata et al. ont rapporté que certains patients ont rechuté après l'ITS-ATG malgré la réalisation d'une ALC-15 \geq 500 cellule/ μ l, alors que d'autres patients avec un ALC-15 $<$ 500 cellules/ μ l sont restés en CR après ITS-ATG. Ils entament une étude dans le but d'identifier les facteurs qui influent la récupération ALC au 15^{ème} jour après ITS-ATG. Les résultats ont montré une forte corrélation positive entre le ALC-15 et la numération absolue de lymphocytes injectés en autogreffe (A-ALC) déterminant ainsi que les patients de MM recevant un plus grand nombre d'A-ALC ($\geq 0.50 \times 10^9$ lymphocytes/kg) ont connu des taux de réponse plus élevés et des taux de rechute inférieurs, ce qui améliore leur survie après l'ITS-ATG (Porrata et al., 2004c) (Figure14).

Cela suggère que la mobilisation de cellules souches et la collecte ne doivent pas être considérées seulement comme un moyen de parvenir à une greffe hématopoïétique, mais aussi comme un moyen de réaliser la greffe immunologique avec des conséquences directes sur les résultats cliniques. En 2008, l'équipe de Hiwase ont retrouvé les mêmes résultats dans le MM après ITS-ATG (Hiwase et al., 2008).

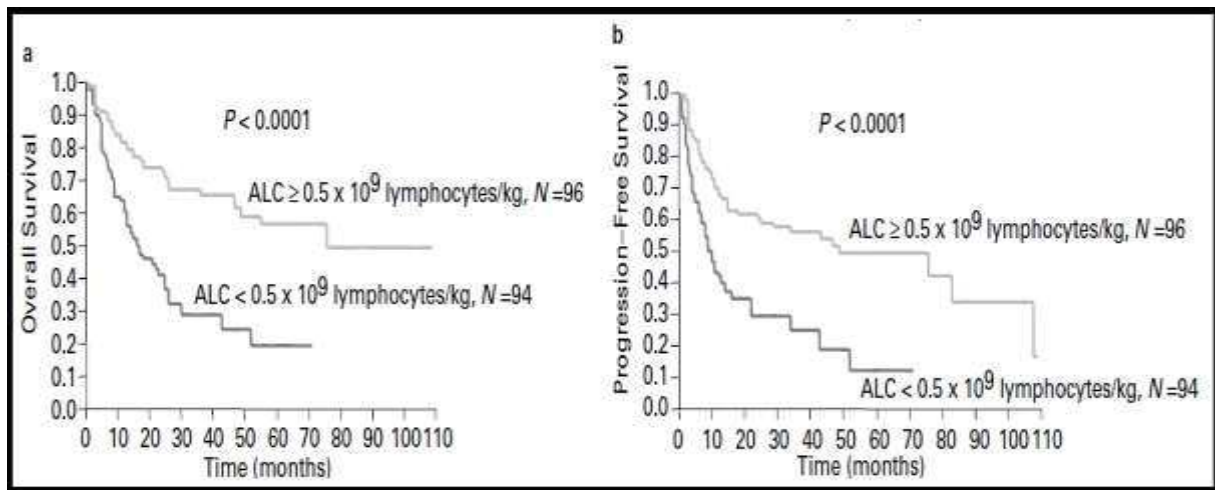


Figure 14 : La prédiction de la survie basée sur A-ALC dans le MM : a) A-ALC $\geq 0.5 \times 10^9$ lymphocytes/kg vs b) A-ALC $< 0.5 \times 10^9$ lymphocytes / kg (Porrata et al., 2004c).

c- AMC, AMC-15 et A-AMC

Malgré le nombre de biomarqueurs de reconstruction immunitaire repérés, la rechute reste inéluctable après une ITS-ATG. Les récentes études sur le profilage d'expression génique dans l'LNH ont démontré que l'expression du gène des cellules myéloïde suppressives (MDSC) infiltrant les tumeurs prédit les résultats cliniques (Dave et al., 2004 ; Lenz et al., 2008)

- **Rappel sur les MDSC (Myeloid Derived Suppressor Cells) et leur mécanisme d'immunosuppression**

Les MDSC sont une population hétérogène de cellules de progéniteurs myéloïdes et des cellules myéloïdes immatures impliquées dans une immunosuppression associée à une tumeur (Talmadge et Gabrilovich, 2013). Deux principaux sous-ensembles de MDSC ont été présentés: les granulocytaires CD14- et une population monocytaires CD14+. Les sous-ensembles MDSCs humains ont été caractérisés comme cellules monocytaires CD14+ avec de faibles niveaux/d'absence de la présentation de l'antigène HLA-DR (Cellules CD14+ HLA-DR low/neg) (Gabrilovich et Nagaraj, 2009). Les mécanismes de suppression immunitaire des cellules effectrices par les MDSCs se font essentiellement par :

- 1- l'inhibition des lymphocytes T par des cytokines immunosuppressives,
- 2- l'altération de la reconnaissance de l'antigène et l'activation,
- 3- l'interaction entre MDSC-lymphocyte T Fas / Fas Ligand (FasL),
- 4- et par les monocytes autogreffés et les cellules tueuses naturelles (NK) (Porrata et al., 2013) (Figure 20).

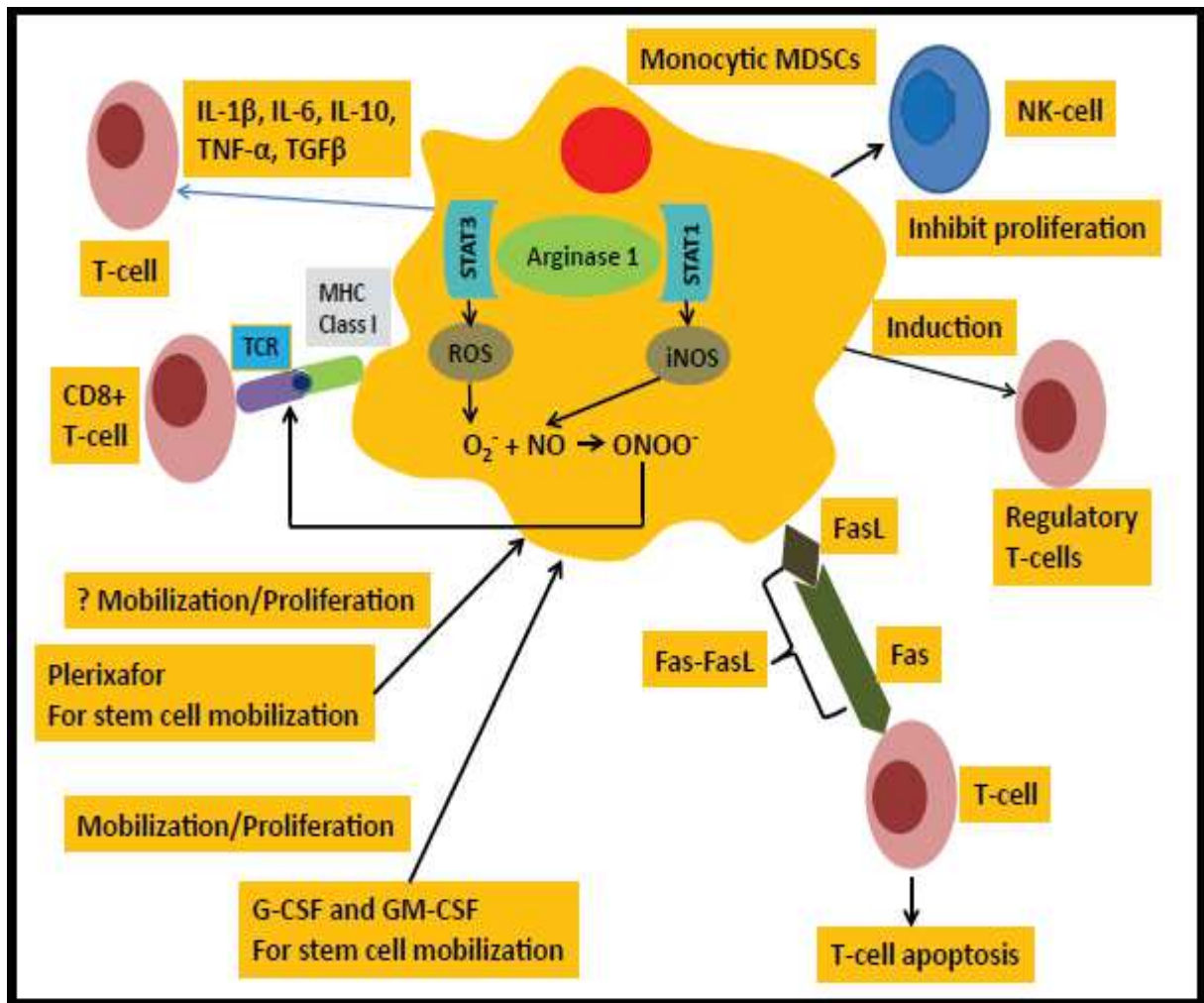


Figure 15 : Les mécanismes d'immunosuppresseur possibles du (A-AMC) / (MDSC) (Porrata et al., 2013).

L'étude en 2008 par Lin a rapporté la présence de MDSCs (monocytes immunosuppressive CD14 + HLA-DR low/neg) circulant dans le sang périphérique chez les patients atteints d'un lymphome (Lin et al., 2011). Ces cellules sont recrutées par la tumeur et transformées en macrophages-associés-aux-tumeurs avec des répressions sur la survie chez des patients cancéreux (Dave et al., 2004 ; Lenz et al., 2008 ; Wilcox et al., 2009 ; Porrata et al., 2011).

Des études récentes ont montré que les MDSCs influent sur la progression tumorale par la suppression de l'immunité anti-tumorale de l'hôte. Les monocytes sont également collectés et injectés chez les patients subissant une ITS-ATG. Par conséquent, le lien a été établi entre AMC (Absolute Monocytes Count), AMC-15 (Absolute Monocytes Count - Day 15) et A-AMC (infused Autograft Absolute Monocyte Count) avec l'immunité de l'hôte comme un indicateur de mauvais pronostic associé à une survie inférieure après une ITS-ATG. Ce lien fournit une nouvelle incitation pour réduire au minimum la collection d'A-AMC avec l'espoir d'améliorer la survie après l'ATG (Porrata et al., 2011 ; Porrata et al., 2013).

d- A-LMR (infused Autograft Lymphocyte-Monocyte Ratio)

Chez les patients atteints de lymphome diffus à grandes cellules B, le ratio ALC/AMC-15 (Ratio Absolute Monocytes Count/ Absolute Lymphocyte Count - Day 15) a démontré une survie supérieure chez les patients présentant des valeurs ≥ 1 contrairement aux patients présentant des valeurs < 1 après l'ITS-ATG (Porrata et al., 2011). L'hypothèse que ce ratio ALC/AMC-15 est influencé par les A-ALC et A-AMC a été posée.

C'est en 2014, avec Porrata et al. qui confirment leur propre hypothèse avec la mise en place d'un nouveau facteur pronostique, A-LMR qui combine deux biomarqueurs de substitution, l'A-ALC pour l'immunité de l'hôte et l'A-AMC pour le microenvironnement de la tumeur (Porrata et al., 2011 ; Porrata et al., 2013).

Les résultats obtenus ont démontré que les patients avec un A-LMR ≥ 1 ont été corrélés à une SG et une SSP supérieures à celle des patients injectés avec un A-LMR < 1 . Ainsi, l'A-LMR est un facteur de pronostic indépendant et il permet de prédire la survie chez les patients atteints de lymphome diffus à grandes cellules B (Porrata et al., 2014) (Figure16).

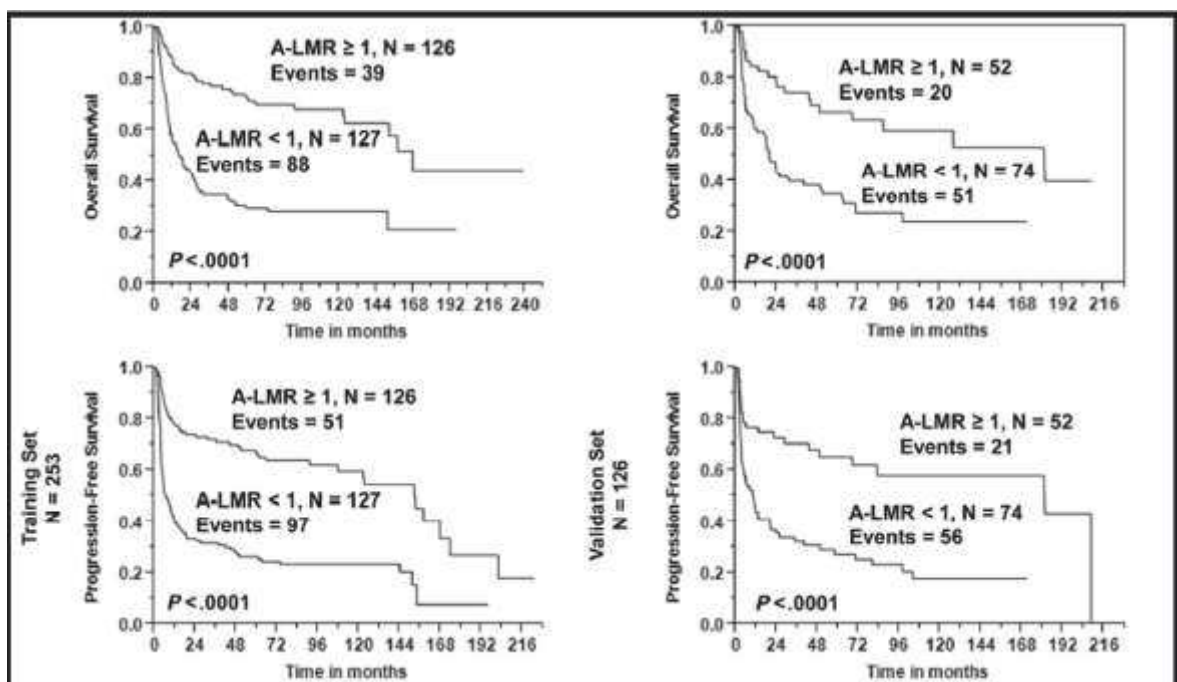


Figure 16 : La prédiction de survie basée sur A-LMR dans le lymphome diffus à grandes cellules B (Porrata et al., 2014).

Quelque mois après une autre étude a confirmé les mêmes résultats mais cette fois-ci pour le LH classique et aussi pour les lymphomes à cellules T (Porrata et al., 2005a ; Porrata et al., 2015b) (Figure17 et 18).

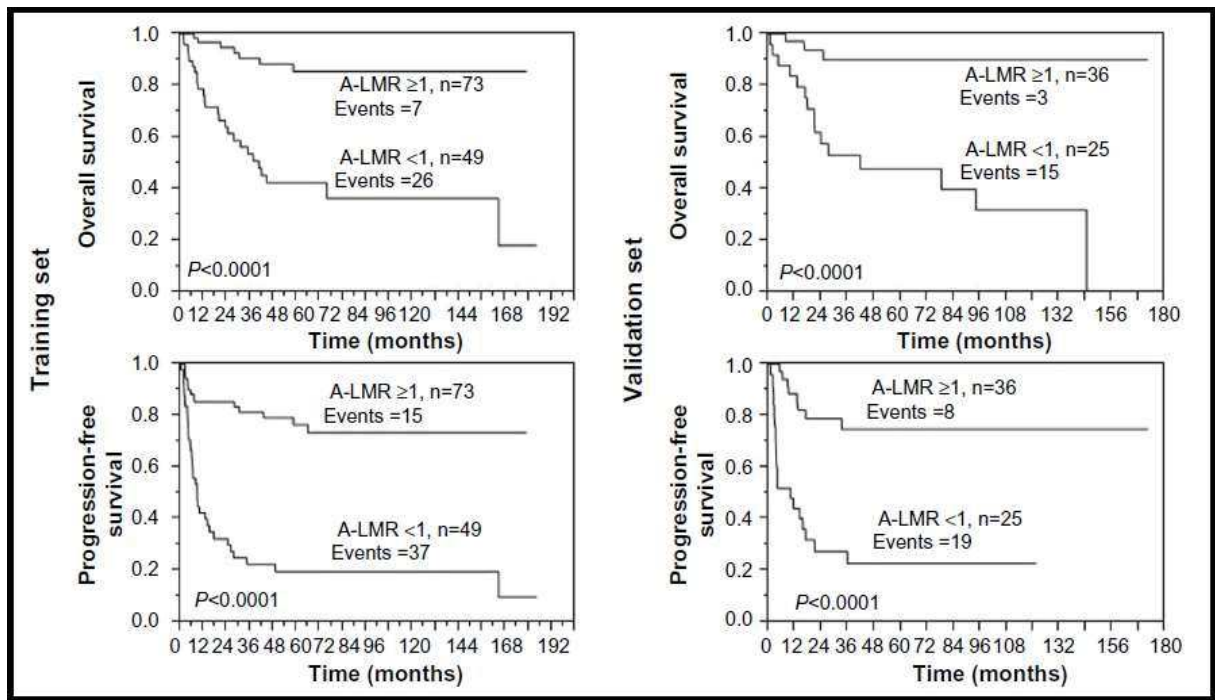


Figure 17 : La prédiction de survie basée sur A-LMR dans le LH classique (Porrata et al., 2015a).

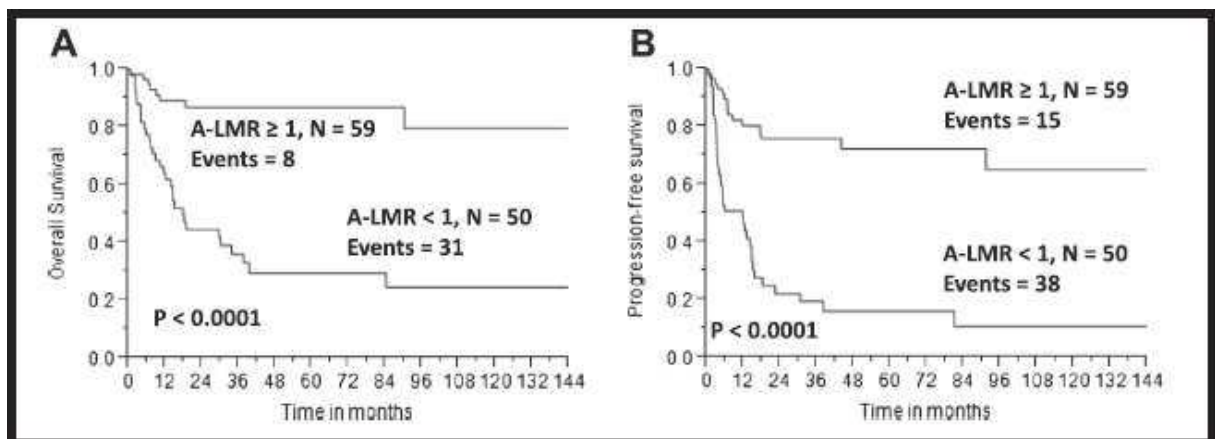


Figure 18 : La prédiction de survie basée sur A-LMR dans les lymphomes à cellules T (Porrata et al., 2015b).

A-LMR a démontré son efficacité par des taux de survie prolongée grâce à sa combinaison de biomarqueurs de substitution immunologiques basiques (l'immunité de l'hôte et l'immunosuppression des tumeurs).

Seulement, A-LMR n'a pas encore été étudié dans le MM après ITS-ATG, ce qui fait l'objet d'une partie de notre travail.

- PARTIE II -
PARTIE EXPERIMENTALE

CHAPITRE I : MATERIELS ET METHODES

I- Description de l'étude I

Nous avons réalisé une étude rétrospective descriptive multicentrique longitudinale en étudiant tous les cas où le diagnostic de MM a été établi et ayant subi une ITS-ATG, tout sexe et âge confondus. L'étude inclut tous les cas de MM traités à l'ITS-ATG dans le service d'hématologie et de thérapie cellulaire à EHU "1^{er} Novembre 1954", à Oran, qui est le second centre national où la greffe de cellules souches est pratiquée. Il inclut des patients réorientés de tous les services d'hématologie de l'Ouest Algérien durant une période comprise entre Février 2008 à Juillet 2015 (7 ans). Ce recueil a été réalisé à partir d'un fichier informatisé de renseignements standardisés. Les éléments recueillis étaient :

- L'âge,
- Le sexe,
- Les antécédents médicaux (comorbidités),
- La profession,
- Les données cliniques (la symptomatologie et circonstance de découvertes...etc.),
- Les données biologiques :
 - Hémogramme,
 - Myélogramme,
 - Vitesse sédimentaire,
 - Electrophorèse des protéines sériques (EPS),
 - Immunofixation (IF),
 - Bilan sérologique,
 - Bêta-2-microglobuline,
- Le stade de Durie et Salmon,
- Score de l'international Staging System (ISS),
- Les protocoles du traitement d'induction administrés avant l'ITS-ATG
- La réponse au traitement évaluée selon les critères de l'IMWG et exprimée selon les catégories définies par l'IMWG (**Annexe 2**),
- L'évolution de la maladie évaluée par la survie globale (SG), la survie sans progression (SSP) (**Annexe 3**), comme recommandé dans la littérature (**Anderson et al, 2008**).

Le traitement et l'analyse des données ont été réalisés à l'aide du logiciel SPSS, version 20.0. Les variables quantitatives sont décrites soit par leur moyenne arithmétique, avec leur déviation standard, soit par leur médiane, avec leurs valeurs extrêmes. Les variables qualitatives sont exprimées par leur effectif et leur fréquence. Les résultats de la survie SG et SSP ont été estimés en utilisant la méthode de Kaplan-Meier (**Kaplan et Meier, 1958**). La

médiane de suivi au 31 juillet 2015 est de 30 mois (904 jours) (1 à 74 mois) (26 à 2238 jours).

II- Description de l'étude II

1- Patients

La deuxième étude a porté sur une cohorte rétrospective de patients atteints de MM ayant bénéficié d'une intensification thérapeutique suivis d'autogreffe de cellules souches hématopoïétiques.

Les critères d'inclusion dans l'étude ont été les suivants :

- Présenter les données d'au moins de 3 mois de suivi.
- Exclure les patients perdus de vue pour les contrôles mensuels et trimestriels.

Notre étude a été menée au sein du service d'hématologie et de thérapie cellulaire à l'EHU « 1^{er} Novembre 1954 », Oran muni d'un laboratoire de cytométrie fonctionnelle. Sur les 147 patients recensés dans notre première étude descriptive, un total de 82 patients a été inclus. Le recueil a été effectué entre février 2008 et mars 2015.

2- La collecte des cellules souches du sang périphérique pour l'autogreffe

La collecte des CSH pour l'ATG a été menée selon la procédure décrite en annexe (**voir annexe 4**).

a- Examen de la numération des cellules souches hématopoïétiques CD34+ par cytométrie en flux : Etude de la viabilité

Lors de la procédure d'ITS-ATG, pour chaque patient et après la mobilisation, un échantillon de CSH est destiné à un contrôle de la richesse en cellules souches par cytométrie en flux.

▪ Cytométrie en flux : la technique de choix en immunologie

La cytométrie en flux est une technologie qui permet principalement l'analyse simultanée qualitative et quantitative de multiples paramètres à l'échelon cellulaire et à distinguer les différents types cellulaires présents dans un échantillon donné. Les cytomètres en flux sont utilisés dans un grand nombre d'applications comme l'immunophénotypage, l'analyse du cycle cellulaire...etc. Ce procédé d'analyse individuelle (cellule par cellule) est multiparamétrique et peut s'effectuer à la vitesse de plusieurs milliers d'événements par seconde. Les cellules sont séparées selon leur masse, leur fluorescence et leur charge électrique (**Recktenwald, 1993; Givan, 2004 ; Brown and Wittwer, 2000**).

Pour isoler les cellules désirées, il suffit de placer dans notre échantillon un anticorps spécifique des antigènes qu'elles présentent. Cet anticorps doit être couplé à un fluorochrome qui, suite au passage devant le faisceau laser, sera détecté par la machine (**Figure 19**).

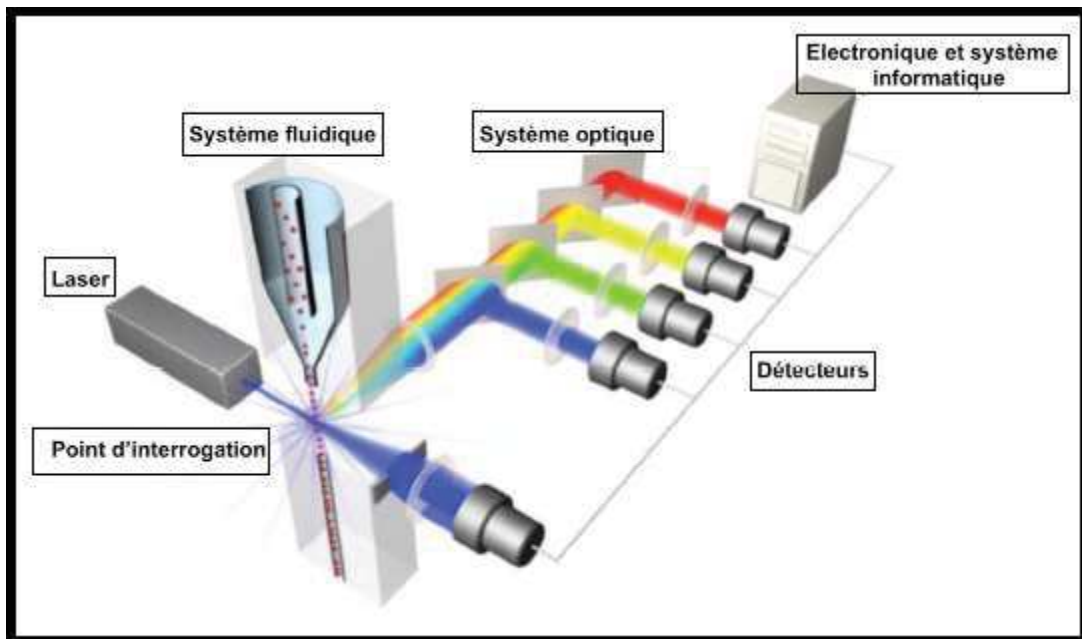


Figure 19 : Composants majeurs d'un cytomètre en flux (Givan, 2004)

L'ordinateur calcule les données statistiques associées aux distributions des paramètres mesurés et les représentent sous la forme d'histogrammes (1 paramètre) ou de cytogrammes (2 paramètres) sur une ou plusieurs populations dont les propriétés cellulaires sont ainsi évaluées (Figure 20).

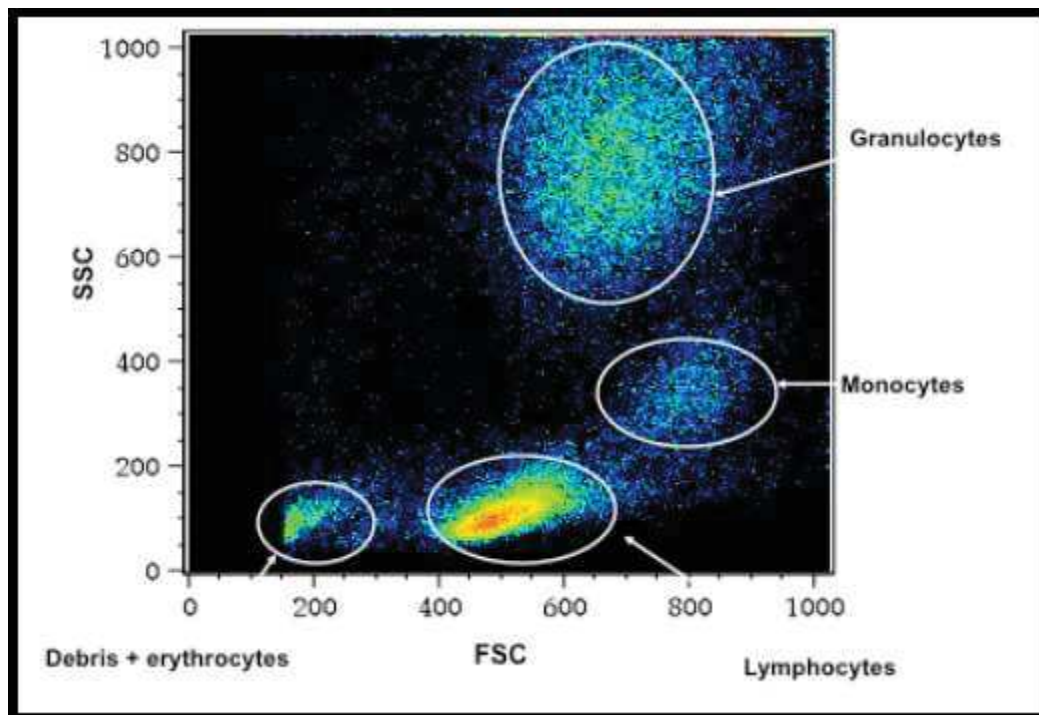


Figure 20 : Identification des leucocytes dans le sang total (Van Agthoven, 2001).

- **Principe de l'étude de la viabilité selon ISHAGE (1996)**

En 1996, l'ISHAGE (International Society of Hematotherapy and Graft Engineering) valide une méthode simple, rapide et sensible pour la quantification des cellules exprimant le CD34

dans le sang circulant et les produits d'aphérèse (**Gratama et al., 1997 ; Gratama et al., 20011**). La numération utilise une double plateforme : Par cytométrie et compteur d'hématologie.

C'est une méthode multiparamétrique utilisant les paramètres morphologiques (**SSC** : Side Scatter et **FSC** : Forward Scatter), le **CD45-FITC** (Isothiocyanate de fluorescéine) marqueur pan-leucocytaire et le **CD34-PE** (Phycoérythrine) marqueur CSH et d'un marqueur de viabilité **7AAD** (7-amino-actinomycine-D) pour exclure les cellules mortes.

Le **FSC ou Forward Scatter**, défini par une diffusion laser dans l'axe, rend compte de la taille de la cellule.

Le **SSC ou Side Scatter**, défini par une diffusion laser aux grands angles, est proportionnel à l'hétérogénéité du contenu cellulaire (« granulosité cellulaire »).

Le pourcentage de cellules exprimant le CD34 est obtenu par un fenêtrage séquentiel :

- Les leucocytes sont sélectionnés (ils expriment le CD45).
- Parmi les leucocytes, on sélectionne les cellules exprimant le CD34.
- Les cellules exprimant faiblement le CD45 et ayant une faible granularité sont sélectionnées parmi les événements exprimant le CD34.
- Ne sont gardés que les cellules dont la taille est faible à intermédiaire : Les cellules isolées sont CD34+, CD45 faiblement positives et SSC faible.
- La technique doit être réalisée en double et plus de 100 événements doivent être collectés dans la dernière fenêtre pour valider la technique.

On obtient un pourcentage d'événements exprimant le CD34, et rapporté au nombre des leucocytes obtenu par comptage hématologique, on obtient la valeur absolue des cellules exprimant le CD34.

$$\text{Nombre de cellules CD34/kg} = \frac{\%(\text{CD34+}) \times \text{taux GB} \times \text{vol de la poche}}{\text{poids du malade}}$$

▪ **Technique d'étude de la viabilité**

Un échantillon de 2 ml a été prélevé de la poche de collecte sur tube EDTA et acheminé au laboratoire de cytométrie en flux et conservé à 4°C.

Une procédure type: Lyse no Wash a été utilisée. Le prélèvement est tout d'abord dilué avec du PBS (volume par volume). Dans un tube, on rajoute le marquage par des anticorps anti-CD45 FITC (BD scientifique ©), anti-CD34 PE (BD scientifique ©) et un marqueur de viabilité 7AAD (7-amino-actinomycine D) puis on ajoute 100 µl de la suspension cellulaire diluée. Le tube contenant la solution cellulaire et les anticorps monoclonaux est mélangé par agitation rotative puis incubé 15 minutes à température ambiante, à l'abri de la lumière.

On procède à la lyse érythrocytaire du contenu du tube en ajoutant 2 ml de solution de lyse BD (Becton-Dickinson). On vortexe puis on laisse incuber 10 minutes à l'abri de la lumière et à température ambiante, puis on centrifuge 5 minutes à 1200 tours/ minute. On élimine le

surnaçant par aspiration. On ne procède pas à un lavage avec du PBS. On reprend simplement le culot dans 0,5 ml de PBS et on mélange par agitation rotative.

Les cellules ont été analysées en utilisant un CANTO II FACS (EPICS XL (BC), BD Bioscience) et les données collectées par le logiciel CellQuestPro® (BD) pour donner le nombre d'événements. Les valeurs (pourcentages et valeurs absolues) du nombre de cellules exprimant le CD34 sont retenues par la technique de fenêtrage séquentiel et de calcul décrite dans la partie précédente.

3 - Méthode de calcul du biomarqueur pronostic A-LMR

A partir des fichiers archivés pour l'étude de la viabilité et générés par le logiciel CellQuestPro® (BD) en extension (.LMD : List Mode Data).

On a procédé à une réanalyse de ses derniers par le logiciel l'Express 4 FCS (Research Édition importation BD FACSDiva, De Novo Software, Los Angeles, CA, 90010, États-Unis 2001-2013) pour obtenir le nombre d'événements de lymphocytes et monocytes acquis nécessaire au calcul d'A-LMR. Ensuite, rapporté dans un fichier MSEXcel.

A-LMR est une combinaison de deux biomarqueurs A-ALC et le A-AMC et son calcul dans notre étude a été fait comme présenté dans la **Figure 21**.

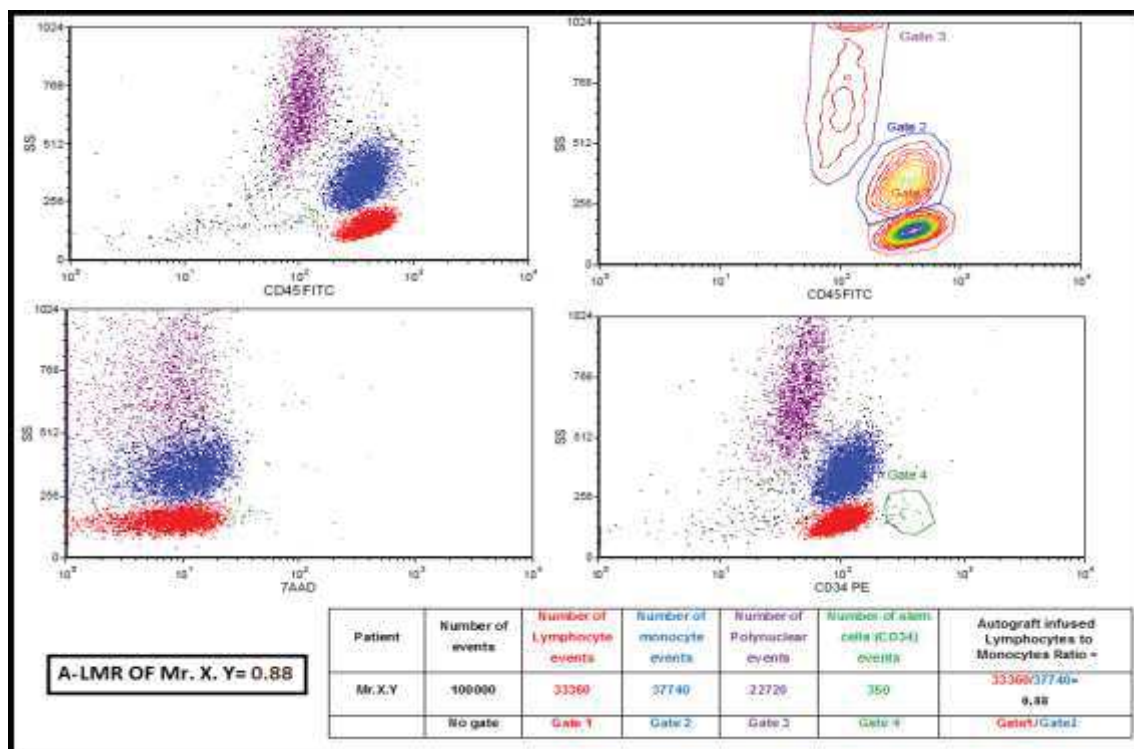


Figure 21 : Méthode de calcul d'A-LMR (Mohammadi et al., 2016).

▪ Analyse statistique

Le traitement et l'analyse statistique des données ont été effectués à l'aide SPSS 20.0 Pour la partie descriptive, les variables quantitatives sont décrites par leur moyenne arithmétique. Les variables qualitatives sont exprimées par leur effectif et leur fréquence.

Les courbes de SG n'ont pas été effectuées car la médiane de survie n'a pas été atteinte (déjà décrite dans notre première étude). Les courbes de SSP ont été établies selon la méthode de Kaplan-Meier (Kaplan et Meier, 1958). La comparaison entre les courbes de survie a été testée par le test « log rank » (**Bland et Altman, 2004**).

Le test-t de Student a été réalisé au moyen d'un calculateur en ligne (www.physics.csbsju.edu/stats/t-test_bulk_form.html) pour évaluer la significativité de PFS dans les données de A-LMR et le statut de la maladie. Une boîte d'erreur (moyenne \pm 2 barres d'erreur d'écart-type) a été tracée pour la comparaison. Tous les résultats ont été présentés en utilisant la valeur p et la différence était considérée comme significative à $p < 0,05$.

CHAPITRE II : RESULTATS

1: Aspects épidémiologiques, cliniques et pronostiques du myélome multiple éligible pour une intensification thérapeutique suivie d'une autogreffe de cellules souches hématopoïétiques dans l'Ouest-algérien : à propos de 147 cas

Durant la période d'étude allant de Février 2008 à Juillet 2015, le service Hématologie et thérapie cellulaire à l'EHU "1er Novembre 1954", Oran, a recruté 147 patients atteints de MM éligible à une ITS-ATG avec une moyenne de 29.8 cas par an (**Figure 22**).

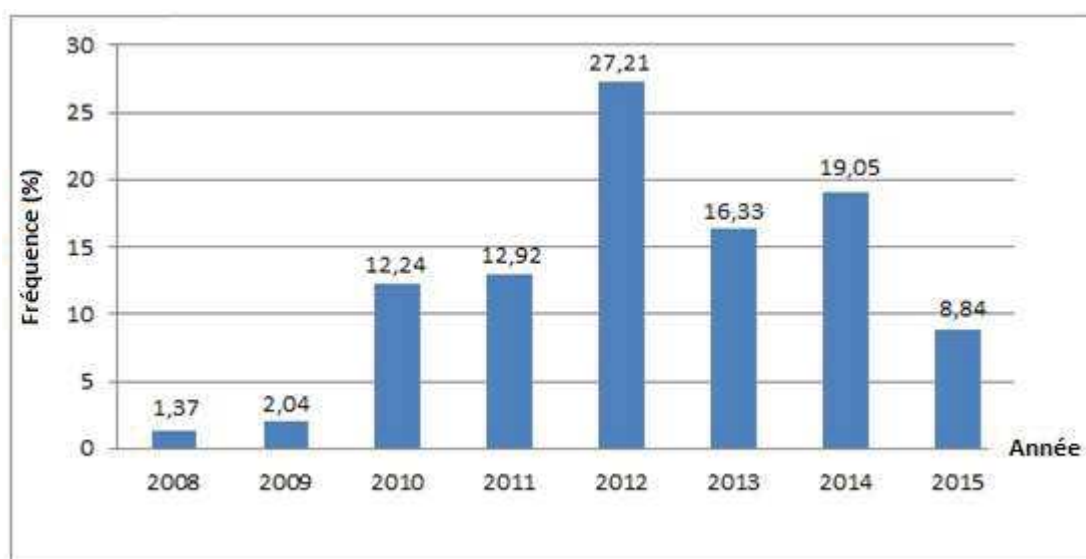


Figure 22 : La fréquence annuelle du MM traités par ITS-ATG dans l'Ouest Algérien.

L'âge moyen au diagnostic était de 53 ans avec un minimum de 29 ans et un maximum de 69 ans. Sur les 147 patients, 89 (60,54%) étaient des hommes et 58 (39,46%) des femmes avec une prédominance masculine et un sex-ratio de 1,53 (**Tableau 10**). Chez les femmes, un seul cas de grossesse a été noté.

Les antécédents médicaux enregistrés au sein de la population étudiée étaient l'Hyper Tension Artérielle (HTA) chez 13,61% des cas, et le diabète chez 4,76% des cas. L'asthme et l'anémie drépanocytaire ainsi que le goitre et l'insuffisance rénale ont été enregistrés au même pourcentage respectivement chez 2,04% et 1,36% des cas. Un seul cas de tuberculose (0,68%) a été souligné (**Tableau 10**).

Caractéristique	Nombre de patients	Pourcentage (%)
Tranche d'âge (ans) (n=147)		
[29-39]	12	8.16
[39-49]	31	21.08
[49-59]	68	46.25
[59-69]	35	23,81
[>69]	1	0.70
Sexe (n=147)		
Homme	89	60,54
Femme	58	39,46
Sex ratio	1.53 :1	
Les antécédents médicaux		
Hyper Tension Artérielle (HTA)	20	13,61
Diabète	7	4,76
Asthme	3	2,04
Anémie drépanocytaire	3	2.04
Goitre	2	1.36
Insuffisance rénale	2	1.36
Tuberculose	1	0.68
Rien à signaler	109	74,15

Tableau 10 : Les caractéristiques démographiques et les antécédents médicaux des 147 patients diagnostiqués avec un MM dans l'Ouest Algérien.

Concernant la répartition selon la profession, toutes les couches socio-professionnelles ont été retrouvées avec une prédominance particulière des ménagères à 26,5 % (39/147), viennent ensuite les commerçants à 7,5 %, les enseignants à 6,1 % et les agriculteurs à 4,8%. Les autres professions sont rarement rapportées.

Sur le plan clinique, nous avons noté l'existence d'un syndrome osseux associé aux douleurs osseuses chez 111 patients (75.51%) avec des anomalies de radiologie (telles des lésions lytiques dans 8.84% des cas, la compression médullaire chez 4.03 % et 8,05% de cas de tassement). L'amaigrissement et l'asthénie étaient respectivement chez 4.08% et 5.44% des patients. La pâleur était retrouvée chez 21,09% des cas. Un seul cas de complications ostéo-neurologiques de type paresthésie des membres inférieurs a été noté.

Sur le plan para-clinique, à l'hémogramme, le syndrome anémique a été noté chez 78.52% des patients avec une sévérité chez 38,09% des cas (hémoglobine < 8.5 g/dL). Une leucopénie et une thrombopénie étaient retrouvées respectivement dans 5.44% et 11.56% des cas. L'examen du myélogramme a révélé la présence de plus de 10% de plasmocytes dystrophiques dans 89,79% des cas. La vitesse sédimentaire (VS) (effectuée pour 138 patients) a été soulignée accélérée chez 36,73% des cas. L'hyperprotidémie était notée chez 59.86% des malades. L'hypoalbuminémie a été notée chez 42,78% des patients ainsi qu'une hypercalcémie chez 8,72% des cas (**Tableau 11**).

	Nombre de patients	Pourcentage (%)
Hémogramme		
Hémoglobine < 12 g/dL	117	78.52
Leucocytes < 4000/mm ³	8	5.37
Plaquettes < 150/mm ³	17	11.41
Infiltration plasmocytaire		
>30%	71	47.65
10-30%	61	40.94
<10%	17	11.41
Vitesse de sédimentation		
>100 mm	54	36.24
Paramètres biochimiques		
Protidémie > 80g/L	88	59,06
Albuminémie < 35 g/L	62	41,61
Pic Monoclonal	120	80.54
Zone gamma	84	70
Zone Bêta	34	28.33
Zone Alpha2	2	1.67
Hypercalcémie > 3 mmol/L	13	8.72
Créatinémie > 175 µmol/L	18	12.08
IgG	91	61.04
IgG kappa	66	44,29
IgG lambda	25	16,78
IgA	29	19.17
IgA kappa	23	15,44
IgA lambda	6	4.03
CLL	24	16,11
CLL kappa	18	12,08
CLL lambda	6	4.03
NM	6	3,68

Tableau 11 : Les caractéristiques biologiques et la répartition des isotypes des 147 patients diagnostiqués avec un MM dans l'Ouest de l'Algérie.

Un pic à l'électrophorèse des protéines sériques a été retrouvé chez 81,63% des patients. En ce qui concerne l'immunofixation, nous avons retrouvé des IgG dans 61.04% des cas, des IgA dans 19,17% des cas, des chaînes légères libres (CLL) dans 16,11% des cas (**Tableau 11**). Les différents profils obtenus ont été représentés sur la **Figure 23**. Le bilan sérologique (virus de l'immunodéficience humaine -HIV-, hépatite B et C) a été fait chez 96.60% (143) patients et n'a montré aucune positivité.

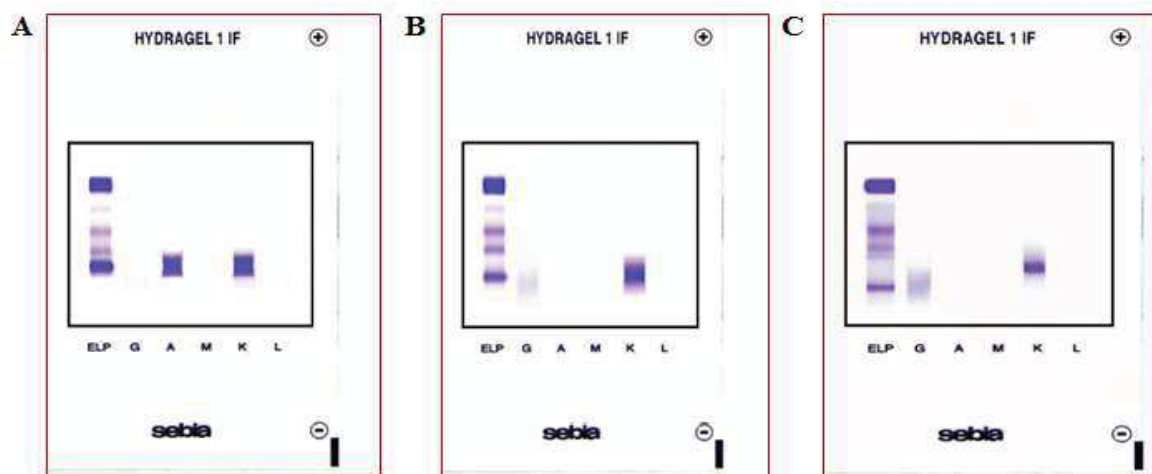


Figure 23 : Profils retrouvés à l'immunofixation sérique : A. Présence d'immunoglobuline monoclonale de type IgA kappa. B. Présence d'immunoglobuline monoclonale à chaîne légère de type kappa. C. Présence d'immunoglobuline monoclonale de type IgG kappa.

La classification pronostique de Durie et Salmon a pu être appliquée à 145 patients. Ainsi, tous les patients étaient notés de stade III dont 122 de stade A et 23 de stade B. Concernant le score de l'International Staging System (ISS) basé sur les taux de la bêta-2-microglobuline ($\beta_2\mu$) et de l'albuminémie, il n'a pu être évalué que chez 94 patients avec 22,45% des patients au stade I, alors que 21,77% étaient au stade II et 19,73% étaient au stade III (**Tableau 12**).

	Nombre de patients	Pourcentage (%)
Score de l'international Staging system (ISS)		
ISS I	33	22,15
ISS II	32	21,48
ISS III	29	19,46
Non mentionné	55	36,91
Traitement d'induction		
VD	54	36,7
VTD	50	34,0
VAD	21	14,3
VCD	21	14,3
VRD	1	0,7

Tableau 12 : La classification pronostique de l'ISS et le traitement d'induction du MM dans l'Ouest de l'Algérie.

Sur le plan thérapeutique, tous nos patients étaient éligibles à une intensification thérapeutique. Les protocoles d'inductions administrés aux malades sont représentés dans le tableau 12 : VD (Bortézomib - Dexaméthasone) dans 36,7% des cas ; VTD (Bortézomib - Thalidomide-Dexaméthasone) dans 34% des patients; VAD (Vincristine – Doxorubicine - Dexaméthasone) dans 14,3% des malades; VCD (Bortézomib – Cyclophosphamide - Dexaméthasone) dans 14,3% des cas et VRD (Bortézomib – Lénalidomide - Dexaméthasone) dans 0,7% de nos patients.

Les critères d'évaluation de la réponse au traitement ont été redéfinis par l'IMWG. Dans notre population, comme réponse à l'ATG, nous avons obtenu 93,2% de répondants avec 87 cas de rémission complète et 50 cas de très bonne réponse partielle dont 21,1% ont rechuté après quatre à 53 mois (120 jours à 1627 jours). 6,8% des patients ont été perdus de vue. Nous avons déploré un seul décès suite à un problème d'infection pulmonaire avec une médiane de survie de vingt mois (603 jours) (**Figure 24**).

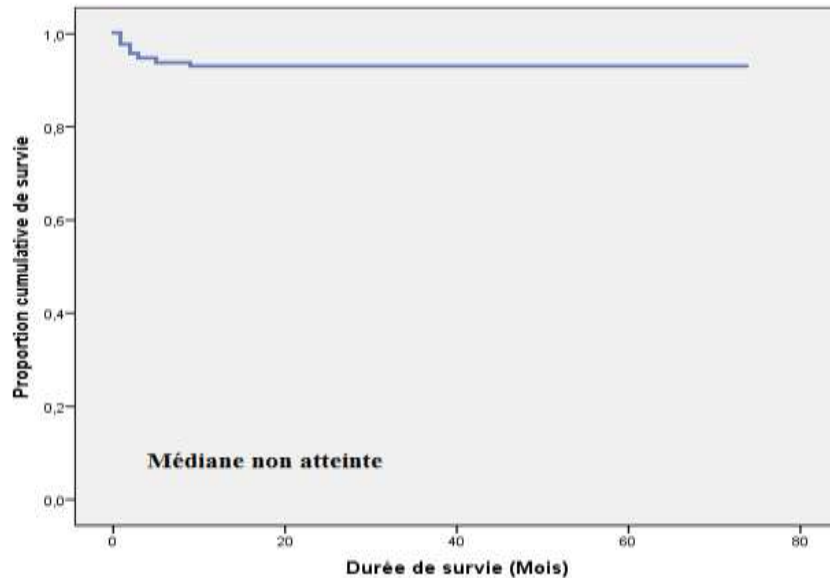


Figure 24 : Courbe de survie globale après autogreffe de myélome multiple.

Sur les 137 patients évaluable, la médiane de survie n'a pas été atteinte en SG ni en SSP. La durée moyenne de SG est de de 30 mois (904 jours) et de 25 mois (688 jours) pour SSP. L'estimation à 74 mois (2238 jours) d'OS est de 99,3% (0,05%) et à 55 mois (1659 jours) de SSP est de 77,4% (0,05%) (**Figure 25**).

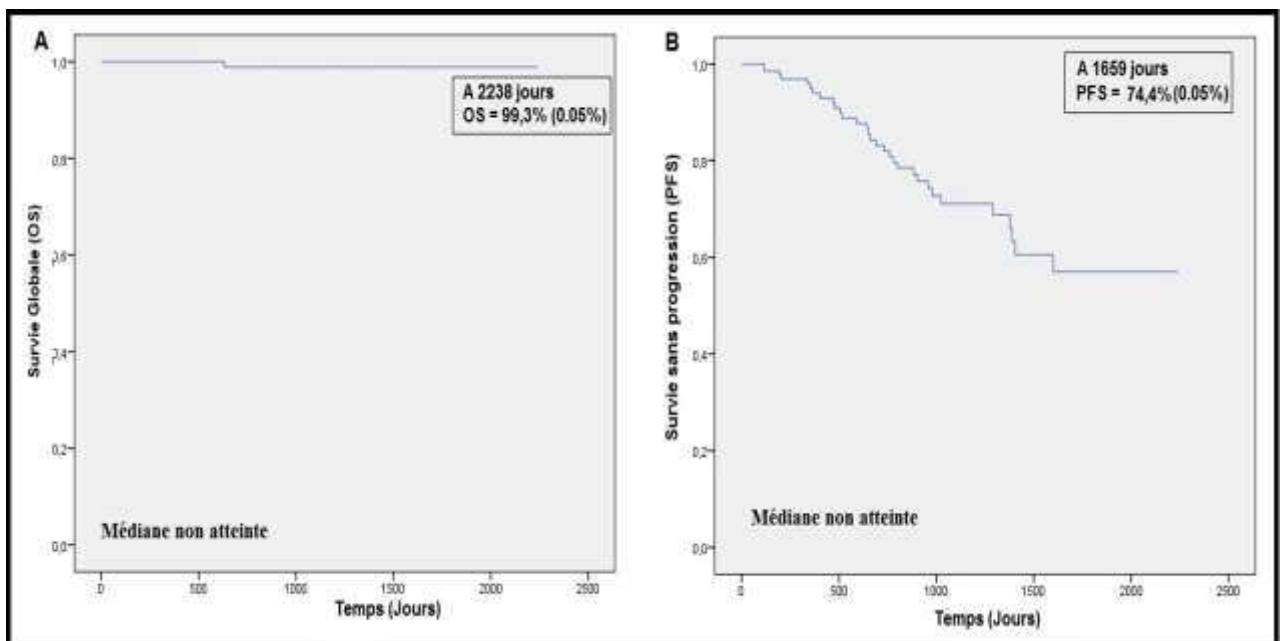


Figure 25 : Courbe de (A) survie globale (SG) et (B) survie sans progression (SSP) chez des patients atteints de MM après une ITS-ATG dans l'Ouest Algérien.

Le ratio lymphocyte-monocyte injecté en autogreffe peut-il prédire les résultats cliniques post-ATG des patients atteints de MM?

2: (Can Infused autograft lymphocyte-to-monocyte ratio predict survival in Multiple Myeloma Post autologous peripheral blood hematopoietic stem cell transplantation?)

Caractéristiques des patients :

L'âge médian au moment de la transplantation pour les 82 patients atteints de MM était de 54 ans avec entre 35-65 ans. Parmi eux, 30 femmes et 52 hommes avec un ratio femme à homme de 1,7: 1. Le suivi médian pour l'ensemble de la cohorte était de 908 (intervalle 87-2100) jours.

À 100 jours après la transplantation, 55 ont obtenu un RC (67,1%) et 27 TBRP (32,6%) et la mortalité était de 0%. Le taux de rechute ou de progression au cours du suivi était de 35,4% (29 patients). A-LMR sont respectivement 54 patients (64,6%) avec A-LMR \geq 1 et 28 patients (35,4%) avec A-LMR <1 (**Tableau 13**).

Caractéristiques	Nombre de cas (N= 82)	Pourcentage (%) (100 %)
Age (ans)	54 (35-65)	-
Sexe :		
Homme	52	63.4
Femme	30	36.6
Ratio	1.7:1	
Statut de la maladie à 100 jours en post-greffe		
RC	55	67.1
TBRP	27	32.9
Mortalité	0	0
L'évolution de la maladie durant le suivi		
Rechute, progression	29	35.4
Pas de rechute ou de progression	53	64.6
Taux A-LMR		
\geq 1	54	65.8
<1	28	34.2

Tableau 13: Caractéristiques de base et résultats des patients.

La figure 26 montre les parcelles en boîtes SSP (jours): (A) chez les patients avec un A-LMR<1 et chez les patients avec un A-LMR \geq 1 après APHSCT où la SSP médiane n'était pas significative (968 vs 831 jours, respectivement; **p=0,81**) et (B) chez les patients selon le statut de la maladie après ITS-ATG (RC, TBRP), la SSP médiane était significative (980 vs 801 jours, **p=0,014**).

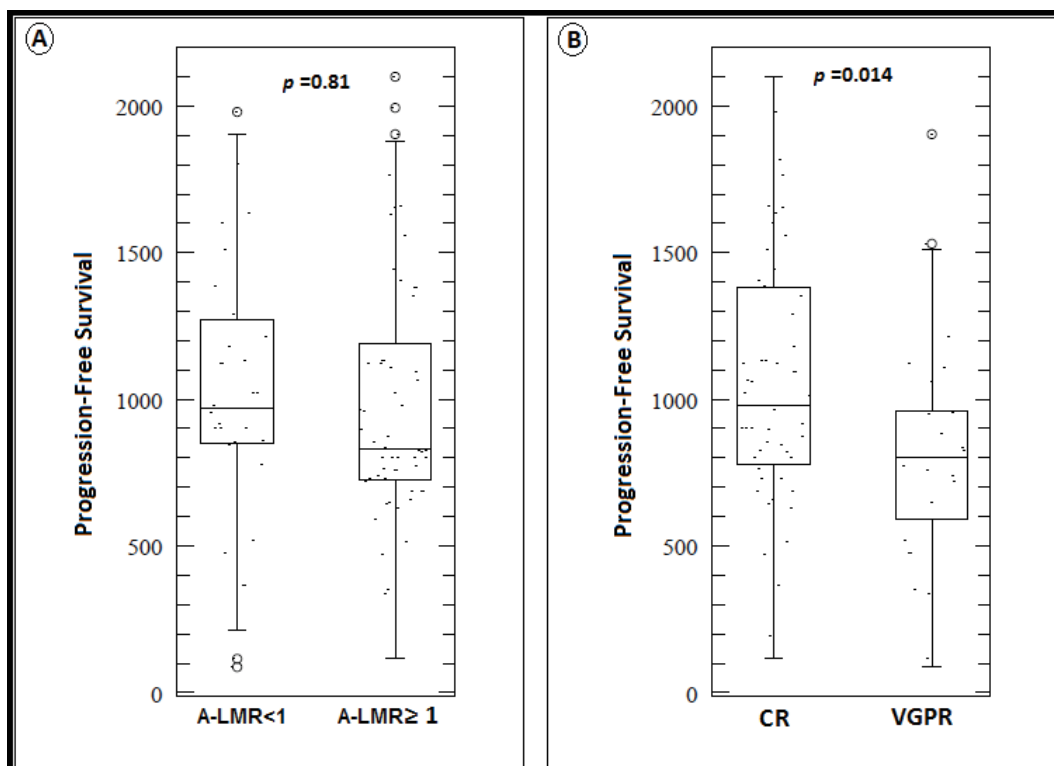


Figure 26: Les parcelles de boîtes basées sur (A) les données A-LMR, (B) status de la maladie après ITS-ATG.

La survie après la transplantation et l'A-LMR injecté

Les patients ayant un LMR ≥ 1 ont montré la même survie sans progression que les patients avec un A-LMR < 1 (**figure 27A**) [la SSP médiane n'a pas été atteinte vs 1600 jours, les taux de SSP de 1000 jours : 75% (95% IC 64-94%) vs 54% (IC 95% 35-82%), **p=0,57** respectivement] et à la même chose avec l'état de maladie (RC versus TBRP) (**figure 27B**); [La SSP médiane n'a pas été atteinte vs 1600 jours, les taux de SSP à 1000 jours : 70% (IC à 95%: 57-85%) vs 72% (IC à 95%: 56-93%).

En fonction de l'état de la maladie, la même SSP expérimentée chez les patients infusés d'un A-LMR ≥ 1 par rapport aux patients infusés avec un A-LMR < 1 dans RC (**figure 27C**) [médiane PFS-RC- non atteinte vs 1600 jours, à 1000 jours, le taux de SSP : 78% [IC 95% 62-100] contre 71% [IC 95% 56-90]), respectivement, **p = 0,63**]; Et dans TBRP (**figure 27D**) [médiane PFS-TBRP- non atteinte vs 957 jours, à 1000 jours, le taux de SSP : 61% (IC 95% 42-89) vs 49% (IC 95% 17-100), respectivement, **p = 0,93**].

Par A-LMR, la même SSP expérimentée chez les patients en RC par rapport aux patients en TBRP, avec un A-LMR ≥ 1 (**figure 27E**) [la PFS médiane -A-LMR ≥ 1 : 1790 jours vs non atteints, à 1000 jours, les taux de SSP : 74% [IC 95% 60-92] vs 41% [IC 95% 42-89], respectivement, **p = 0,44**]; Et avec A-LMR < 1 (**figure 27F**) [la SSP médiane -A-LMR < 1 : 1600 jours vs 975 jours, à 1000 jours, les taux de SSP : 79% [IC 95% 64-100] vs 47% [95% CI 17-100]), respectivement, **p = 0,24**].

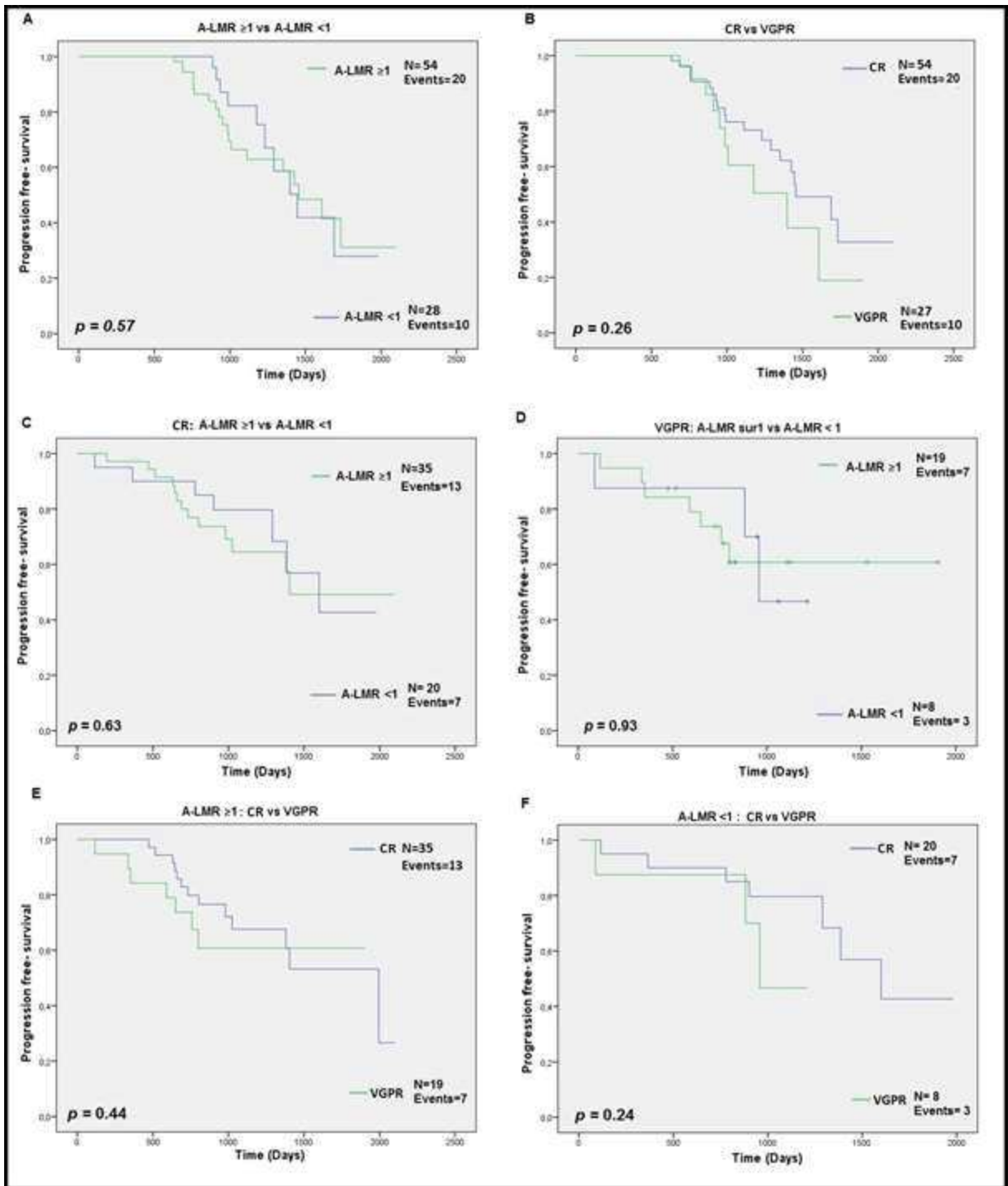


Figure 27: Survie sans progression en fonction de l'état de la maladie et des niveaux d'A-LMR: niveau A-LMR (A) RC et TBRP (B), RC avec niveau A-LMR (C) TBRP avec niveau A-LMR (D) A-LMR ≥ 1 selon l'état de la maladie (E) et A-LMR < 1 selon l'état de la maladie (F).

CHAPITRE III : DISCUSSION

Le myélome multiple (MM), ou maladie de Kahler, est une hémopathie maligne caractérisée par le développement d'un clone de plasmocytes tumoraux envahissant la moelle hématopoïétique (**Manier et Leleu, 2011**). Il représente 1 à 2 % de l'ensemble des cancers et 10 à 15 % des hémopathies malignes (**Facon et al., 2003**). Le pronostic du MM reste globalement péjoratif bien que variable ; 10 % des patients décèdent précocement et d'autres survivent plus de 10 ans (**Terriou et al., 2006**).

Ces dernières années, le MM a connu d'importants progrès thérapeutiques dans la prise en charge des patients (**Blade et al., 2000 ; Harousseau et al., 2004**). Le traitement intensif suivi d'autogreffe de cellules souches hématopoïétiques reste le traitement de MM qui est associé à une amélioration des survies globales et sans événements comparé à la chimiothérapie conventionnelle (**Fernand et al., 2005 ; Levy et al., 2005 ; Koreth et al., 2007**).

En Algérie, l'introduction de l'ITS-ATG existe depuis moins de deux décennies. Au niveau national et sur les 9 centres prévus à cet effet, seulement deux centres sont opérationnels :

- **L'unité de greffe de moelle osseuse du Centre Pierre et Marie Curie – Alger,**
- **Et le Service d'Hématologie et de Thérapie Cellulaire EHU1^{er} Novembre – Oran** moins d'une décennie (**Bentabak, 2015**).

Cette étude se base sur des publications antérieures qui traitent les considérations thérapeutiques du MM (**Fernand et al., 2005 ; Blade et al., 2000**). Nous n'avons inclus que les patients qui répondent à la définition d'éligibilité à un traitement intensif (moins de 65 ans, voire 70 ans pour certains et absence de comorbidité importante) (**Richez et al., 2014**).

A notre connaissance, la présente étude est la première à déterminer les détails épidémiologiques et les caractéristiques cliniques et thérapeutiques du MM traité par ITS-ATG dans la région Ouest de l'Algérie. Nous sommes convaincus que les résultats de cette étude sont une véritable représentation de ce groupe de MM dans cette région.

Le MM est une maladie d'autant plus fréquente que l'âge devient plus avancé (**Kyle, 1975 ; Pascaud et al., 1989 ; Wisløf et al., 1991**) Les patients de notre série sont relativement jeunes : l'âge moyen est de $52,24 \pm 8,4$ ans avec des extrêmes allant de 29 ans et un maximum de 69 ans. Cela pourrait être en rapport avec le fait que notre population est globalement plus jeune que celle de l'Occident et aussi par rapport aux critères de sélection pour l'ITS-ATG qui est un traitement des patients jeunes généralement de moins de 65 ans.

Le MM dans notre région affecte beaucoup plus la population masculine (60,54 % des cas) avec un sex-ratio = 1,53. Plusieurs auteurs rapportent une prédominance masculine,

avec un sex-ratio (H/F) allant de 1.1 à 1,7 (**Hurez, 1993 ; Raab et al., 2009 ; Chkir et al., 2010; Bouatay et la., 2013**). Aucun antécédent médical n'a été signalé chez 74,15% des patients et le reste des patients compte des taux relativement faibles de comorbidités surtout pour l'insuffisance rénale avec seulement 1,36% des cas. Contrairement à ceux retrouvés dans deux grandes études, avec 22% et 31% (**Knudsen et al., 1995 ; Blade et al. , 1998**) et de 19% dans une étude tunisienne (**Bouatay et la., 2013**).

Concernant la relation de la profession avec l'étiologie du MM, une prédominance particulière des ménagères avec 26,5 %, ce qui peut être expliqué par des traditions sociales (les femmes n'avaient pas la liberté de travailler). Plusieurs enquêtes réalisées ont recensé plus de MM chez les personnes travaillant dans les professions agricoles sans explication. Le seul facteur de risque clairement identifié était l'exposition aux radiations ionisantes et les pesticides utilisés dans les professions agricoles ont été aussi incriminés (**Kyle et Rajkumar, 2007b ; Manier et Leleu, 2011**).

Sur le plan clinique, l'existence de douleurs osseuses diffuses au moment du diagnostic représentent la symptomatologie la plus fréquente dans notre série (75.51% des cas) avec des lésions radiologiques (21,91%) dominées par des ostéolyses localisées au niveau du crâne et du bassin, suivies par les tassements vertébraux et les compressions médullaires, ce qui concordent avec les signes classiques du MM rapportées dans plusieurs études (**Kyle, 1975 ; Makni et al., 1990 ; Facon et al., 2003; Gueye, 2006 ; Belot et al., 2008**).

Concernant les paramètres biologiques, l'anémie constitue la manifestation hématologique la plus fréquente au cours du MM : elle est retrouvée chez 78.52% des cas et elle est sévère dans 38,09% de nos patients cela rejoint les résultats de la littérature (**Kyle et al., 2003 ; Greipp, 2009 ; Chkir et al., 2010 ; Rajkumar et Kyle, 2013 ; Gaougaou et al., 2014**). Toutefois la sévérité diffère d'une étude à une autre (**Bartl et Frisch, 1995 ; Kyle et al., 2003 ; Bladé et Rosinol, 2005; Gaougaou et al., 2014**). L'anémie résulte surtout de l'insuffisance médullaire due à l'infiltration par les cellules plasmocytaires malignes, d'un phénomène d'hémodilution lié à l'hyperprotéïnémie et de la diminution de la sécrétion de l'érythropoïétine (EPO) consécutive à une insuffisance rénale (**Bladé et Rosinol, 2005**). Pour certains auteurs l'anémie à une valeur pronostique péjorative. Dans notre série, la leucopénie et la thrombopénie restent rare (5.44% et 11.56% respectivement) Elles reflètent une importante masse tumorale et aggravant de ce fait le pronostic. Ainsi, nos résultats concordent avec ceux de la littérature (**Bartl et Frisch, 1995 ; Bladé et Rosinol, 2005 ; Chkir et al., 2010**). Dans la plupart des études, la vitesse de sédimentation (VS) est souvent élevée (> 50 mm) dans 73 à 85% des cas (**Makni et al., 1994 ; Chkir et al., 2010**). Dans notre étude, la VS était accélérée chez 77,55% des cas dont 36,73% supérieurs à 100 mm. Ce phénomène est directement lié à la présence de protéine monoclonale. Elle peut être

normale, dans le cas de MM à chaîne légère, ou lorsque la protéine monoclonale se comporte comme une cryoglobuline et précipite à basse température **(Raab et al., 2009)**.

L'hypercalcémie ne revêt pas de valeur pronostique mais reflète l'importance de l'activité ostéoclastique **(Diem et Lamerz, 1993 ; Kyle, 1999)**. Dans notre série, elle est retrouvée dans 8,72 % des cas et chez 13% des malades de la série de Kyle et al. **(Kyle et al., 2003)**.

Le myélogramme est un élément clé pour le diagnostic du MM. Il permet de mettre en évidence, quantitativement et qualitativement, une infiltration plasmocytaire anormale. Le consensus IMWG 2009 a établi des critères permettant de distinguer le MM symptomatique (avec une plasmocytose médullaire > 10 %, la présence d'une atteinte organique pouvant être attribuée à la prolifération et la présence d'une protéine monoclonale dans le sérum ou les urines), le MM asymptomatique et les gammopathies monoclonales de signification indéterminée (GMSI) **(Manier et Leleu, 2011)**. Dans notre série, 89,79% des cas avaient une infiltration médullaire supérieure à 10% par des plasmocytes présentant des anomalies morphologiques (dystrophiques ou immatures) ce qui était comparable à la fréquence de N. Gaougaou et al. **(Gaougaou et al., 2014)**.

L'EPS a montré un pic monoclonal chez 81,63 patients : 70 % dans la zone des γ -globulines, 28,33 % dans la zone des β -globulines et 1,67 % dans la zone des α_2 -globulines. Les taux étaient plus élevés dans notre étude que ceux de l'étude Américaine Et Tunisienne **(Kyle, 1999 ; Bouatay et al., 2013)** mais similaire à celui de l'étude Marocaine **(Gaougaou et al., 2014)**. L'EPS est normale chez sept patients dont cinq cas de MM à chaînes légères. Ces résultats témoignent du manque de sensibilité de l'EPS pour la détection des gammopathies monoclonales notamment pour le MM à chaînes légères. Soulignant, ainsi, l'intérêt de compléter l'EPS par une immunoélectrophorèse et/ou une IF (pour déterminer l'isotype de la protéine monoclonale) **(Harousseau, 2010a ; Bartl et Frisch, 1995)**, et par le dosage des CLL sériques (pour la détection des Ig monoclonales à faibles concentrations), en particulier dans le cas des MM à chaînes légères **(Bataille et al., 1992 ; Lodé et al., 2005)**. Certains auteurs rapportent une fréquence croissante des cas de MM à chaînes légères, à IgA, puis à IgG, indépendamment de l'âge **(Aucouturier et Preudhomme, 1993 ; Chkir et al., 2010)**. Notre étude a montré une fréquence presque égale entre les MM à chaînes légères, d'une part, et à IgA, d'autre part (16,32 % et 19,73 %), avec une prédominance des IgG (61,91 %). Cette prédominance des IgG était également rapportée par d'autres auteurs **(Makni et al., 1994 ; Kyle et al., 2003 ; Ndiaye et al., 2011 ; Gaougaou et al., 2014)**.

La classification pronostique de Durie et Salmon a été la méthode de référence qui permet d'apprécier la masse tumorale en fonction du taux des composants monoclonaux et la cotation des lésions osseuses **(Chombart et al., 2005)**. Sur les 145 patients, la classification a montré que tous les patients étaient au stade III dont 81,88% de stade A et

15,44% de stade B. Dans la majorité des études multicentriques, le stade III est le plus fréquent retrouvé dans 50 à 96,5% (**Makni et al., 1994 ; Chombart et al., 2005**). Nos résultats concordent avec ceux de la littérature et cette prédominance du stade III dans notre série au moment du diagnostic pourrait être expliquée par le retard de consultation ou de diagnostic.

Depuis 2009, il existe un consensus de l'IMWG concernant les paramètres pronostiques d'analyses au moment du diagnostic du MM. Cette évaluation pronostique doit comporter la β 2-microglobuline et le taux d'albumine pour définir l'international staging system (ISS) et une analyse cytogénétique des plasmocytes par la technique FISH (Fluorescent in situ hybridation) (**Harousseau, 2010a ; Manier et Leleu, 2011**). Selon l'ISS et chez 94 patients, 22,45% des patients étaient diagnostiqués au stade I, alors que 21,77% au stade II et 19,73% au stade III. L'analyse cytogénétique n'a pas été prise en considération puisqu'elle n'a pas été réalisée systématiquement.

Sur le plan thérapeutique bien que le MM reste une maladie incurable, ces dernières années, de nouveaux agents thérapeutiques (inhibiteurs de protéasome et des IMiDs) ont permis d'améliorer le pronostic des patients. Ainsi, on distingue deux groupes de patients, ceux éligibles à un traitement intensif (moins de 65 ans, voire 70 ans pour certains et absence de comorbidité importante) et ceux non éligible à une ITS-ATG (généralement, plus de 65 ans) (**Manier et Leleu, 2011**). L'autogreffe de cellules souches périphériques reste le traitement standard en première ligne du sujet jeune (**Kyle et Rajkumar, 2007b**), associée aux nouveaux agents (bortézomib, thalidomide et lénalidomide) en induction, en consolidation et en maintenance. Le traitement d'induction a longtemps été l'association VAD (Vincristine– Doxorubicine - Dexaméthasone). Actuellement, le traitement d'induction de référence est l'association VTD (Bortézomib -Thalidomide-Dexaméthasone) qui permet le meilleur rapport efficacité/tolérance à ce jour dont (respectivement 34%, et 36,7%, de nos patients ont bénéficié de ces traitements) (**Attal et al., 1996 ; Manier et Leleu, 2011**)

Dans notre population, nous avons obtenu comme réponse à l'autogreffe, 93,2% de répondant avec 87 cas de rémission complète et 50 cas de très bonne réponse partielle. Ce taux de réponse est comparable à ceux retrouvés dans la littérature (**Pertuiset, 1992; Attal et al., 1996**) mais contradictoire avec l'étude Algérienne, à l'unité de greffe de moelle osseuse du Centre Pierre et Marie Curie – Alger qui a obtenu un taux de réponse de 78% avec 81 cas de rémission complète (**Hamladji et al., 2014**). Ainsi selon, Attal, Child et Femand la réponse la plus objective en post ITS-ATG reste dans les 79.6%, 79% et 80% (**Attal et al., 1996 ; Child et al., 2003 ; Femand et al., 2005**).

Nous avons déploré un seul décès suite à un problème d'infection pulmonaire avec une médiane de survie de vingt mois (603 jours) sans oublier que 6,8% des patients ont été perdus de vue. Sur nos 137 patients évaluables, seulement 21,1% ont rechuté après quatre

à 53 mois (120 jours à 1627 jours). Alors que, Neuf patients sont décédés dont sept patients (4%) de complications en rapport avec la procédure et deux d'une autre cause (infarctus du myocarde, anorexie mentale) et un taux de 43% de rechutes dans l'étude au centre d'Alger (**Hamladji et al., 2014**). Cette différence est peut être due à une meilleur prise en charge au niveau de l'EHU d'Oran comparé à celui d'Alger. Aussi dans la série de Kumar et al. le taux de décès s'élève à 11% (**Kumar et al., 2009**).

La médiane de survie n'a pas été atteinte en SG ni en SSP. La durée moyenne de survie est de 30 mois (904 jours) pour SG et de 25 mois (688 jours) pour SSP. L'estimation à 74 mois (2238 jours) d'SG est de 99,3% (0,05%) et à 55 mois (1659 jours) de SSP est de 77,4% (0.05%). Nos données sont élevées par rapport à ceux de la littérature (**Kumar et al., 2009 ; Hamladji et al., 2013**), mais en totale concordance avec une étude ultérieure faite dans le même centre que notre étude (**Bekhadja et al., 2012**).

Dans notre étude épidémiologique qui a recensé les patients de MM traités par une ITS-ATG dans le service d'hématologie et de thérapie cellulaire à l'EHU '1^{er} Novembre 1954' à Oran. Les résultats évolutifs des patients ont montré des taux de réponse très élevés (93,2%). Cependant, les facteurs pronostiques liés à ses résultats restent inconnus et n'ont pas été étudiés en Algérie. Ici, nous essayerons de faire le lien entre ses résultats et le nouveau biomarqueur A-LMR identifié en 2015 par l'équipe de **Porrata de la Mayo Clinic aux USA**, comme responsable de la prédiction de la survie chez des patients atteints d'hémopathies malignes mais encore étudié pour le MM en post ITS-ATG.

L'A-LMR (infused Autograft Lymphocyte-Monocyte Ratio) a été récemment rapporté comme un facteur pronostique dans la prédiction de la survie après l'ITS-ATG dans le LH, le lymphome diffus à grandes cellules B (DLBCL) et les lymphome à cellules T (**Porrata et al., 2014 ; Porrata et al., 2015a ; Porrata et al., 2015b**). Ainsi, nous avons décidé d'étudier si A-LMR peut avoir un impact en plus dans la survie chez les patients de MM traités avec une ITS-ATG

Il est connu qu'A-LMR combine les biomarqueurs de la A-ALC et l'A-AMC. La dose recueillie et injectée d'A-ALC a été rapportée comme un facteur pronostique affectant l'A-ALC-15. Ce dernier est un biomarqueur de la récupération immunitaire au 15^{ème} jour après l'ITS-ATG et a été le premier facteur mis en corrélation avec les résultats après ITS-ATG (**Porrata et al., 2001c; Porrata et al., 2004a; Porrata et al., 2004c; Porrata et al., 2004d**).

Cependant, certains patients rechutaient encore après ITS-ATG malgré leur perfusion avec la bonne dose d'A-ALC $\geq 0.5 \times 10^9$ lymphocytes/kg. Alors que, chez des patients injectés avec une dose d'A-ALC $< 0.5 \times 10^9$ lymphocytes/kg peuvent présenter de longues durées de CR. Les enquêtes menées sur les facteurs contrecarrant les avantages produits par A-ALC

sur la survie, ont pointé du doigt les effets immunosuppresseurs et la croissance tumorale des cellules immunosuppressives myéloïdes (MDSCs) (c.-à-d- les monocytes) (**Porrata et al., 2004b ; Shivakumar et Ansell, 2006; Ansell et Porrata, 2013; Ramachandran et al., 2013**). En raison que le A-AMC peut-être facilement obtenu à partir de chaque unité d'aphérèse, nous l'avons sélectionné comme un biomarqueur de l'immunosuppression. Ainsi, de nombreux mécanismes ont mis en cause en la façon dont A-AMC peut être associée à une survie plus faible après une ITS-ATG : la production de cytokines immunosuppressives (**Gabrilovich et Nagaraj, 2009**) ; le dérèglement du CD8+ des cellules T qui est un peptide spécifique au complexe majeur d'histocompatibilité (**Singh et al., 1999**) ; l'induction des cellules T régulatrices (**Nagaraj et al., 2007**) ; la surexpression des récepteurs de mort Fas, ce qui conduit à l'apoptose des cellules T (**Talmadge, 2003**) et une diminution des fonctions des cellules tueuses naturelles (NK) (**Wilcox et al., 2009**).

Dans notre étude, les patients de MM en post ITS-ATG, injectés avec un A-LMR \geq 1 n'ont pas été associée à une SSP supérieure. En outre, l'A-LMR n'a montré aucun rôle pronostique homogène avec la réponse au traitement et la même survie SSP a été observée chez les patients avec une injection d'A-LMR \geq 1 quel que soit la réponse à l'ITS-ATG chez le MM et vice versa. Cette observation a été faite dans toutes les combinaisons possibles.

Nos résultats sont en contradiction avec ceux rapportés antérieurement par la littérature (**Porrata et al., 2014 ; Porrata et al., 2015a ; Porrata et al., 2015b**).

Nous supposons une différence dans la méthode expérimentale :

Dans notre étude, A-LMR a été calculé par cytométrie de flux, comme rapporté dans la **Figure 21**. Contrairement à la méthode décrite dans les autres études (**Porrata et al., 2014 ; Porrata et al., 2015a ; Porrata et al., 2015b**) qui été basée sur la formule de numération sanguine pour chaque collection unitaire d'aphérèse et été calculée comme suit: A-ALC =% collection lymphocytes \times nombre absolue globules blancs (WBC)/kg) et A-AMC =% collection monocytes \times nombre absolue globules blancs (WBC)/kg).

L'A-LMR a ensuite été calculé en divisant l'A-ALC par l'A-AMC (**Porrata et al., 2014 ; Porrata et al., 2015a ; Porrata et al., 2015b**).

En outre, Cette étude se développe sur des publications antérieures sur la A-ALC et A-AMC soulignant l'importance de l'interaction entre l'immunité de l'hôte et microenvironnement de la tumeur, en utilisant des biomarqueurs simples, combinés en A-LMR un biomarqueur pronostique potentiel. L'une des limites de notre enquête est qu'il s'agit d'une étude rétrospective incluant une petite cohorte et cela malgré son homogénéité en utilisant des facteurs pour minimiser les biais de sélection.

**CONCLUSION
&
PERSPECTIVES**

Le myélome multiple (MM) est la seconde hémopathie maligne après les lymphomes non hodgkiniens (LNH). C'est une maladie rare puisqu'il représente que 1% de tous les cancers. La survie des patients atteints de MM s'est significativement améliorée avec la mise en place de traitements intensifs suivis d'autogreffe de cellules souches hématopoïétiques (ITS-ATG) qui est la norme de soins chez les sujets jeunes (< 65 ans).

En Algérie et au niveau national, il existe que deux centres destinées à ITS-ATG. Notre travail s'est déroulé au service d'hématologie et de thérapie cellulaire au niveau de l'EHU '1^{er} Novembre 1954', à Oran le deuxième centre de greffe de CSH après celui d'Alger.

A la lumière de ce travail rétrospectif sur 7 ans, ayant concerné 147 dossiers de patients bénéficiant d'une ITS –ATG, il apparaît que :

- ✓ Sur le plan épidémiologique, nous constatons un âge moyen de 53 ans. Une prédominance masculine avec un sex-ratio H/F de 1,53.
- ✓ Sur le plan symptomatologique et biologique, un grand polymorphisme est remarqué avec un stade avancé de la maladie, à la présentation chez la majorité de nos patients.
- ✓ Sur le plan évolutif, un taux de 93,2% de répondants à l'ITS-ATG a été rapporté et la médiane de survie n'a pas été atteinte ni en SG ni en SSP. L'estimation à 74 mois (2238 jours) d'SG est de 99,3% (0,05%) et de PFS est de 77,4% (0,05%)

Cela souligne un taux élevé de rémission et marque une avancée importante en matière de prise en charge du MM en Algérie.

Malgré ses résultats encourageants, l'ITS-ATG n'est pas encore généralisée dans tous les hôpitaux en l'Algérie, pour des raisons liées au manque d'infrastructures adéquates et aux personnels qualifiés.

Dans l'étude des facteurs influençant ce taux élevé de rémission, l'A-LMR a été récemment identifié comme un biomarqueur pronostique prédisant la survie dans d'autres hémopathies malignes en post ITS-ATG mais pas encore étudié dans le MM. Son évaluation sur notre cohorte a révélé que ce dernier ne peut pas prédire la survie dans le MM après

l'ITS-ATG. D'autres études avec de plus grande cohorte sont nécessaires pour fournir des explications à ces résultats dans le MM.

Ces données illustrent l'impact positif de l'intensification thérapeutique avec autogreffe et des nouveaux traitements du MM sur l'évolution de la maladie. Cependant, il est possible que les bénéfices de survie observés soient également, en partie, liés à l'amélioration des soins de support au cours des dernières années en Algérie.

Compte tenu de l'augmentation importante de la survie, il devient difficile d'utiliser la survie globale comme critère de jugement principal dans les essais cliniques car cela imposerait un suivi très prolongé. La survie sans progression va devenir un critère de jugement important.

Perspectives thérapeutiques

Malgré les progrès thérapeutiques de ces dernières années, le MM reste à ce jour une pathologie incurable, et l'échappement thérapeutique est inéluctable. Afin de surmonter la résistance aux thérapeutiques existantes et améliorer l'évolution des patients, de nouvelles stratégies thérapeutiques sont en développement.

Ces nouvelles thérapies ciblent des voies moléculaires impliquées dans la régulation de la prolifération et la survie des cellules myélomateuses. Le rôle des chemokines dans les interactions entre cellules tumorales et microenvironnement médullaire en fait des cibles thérapeutiques de choix (**Aggarwal et al, 2006**).

L'étude de la cytogénétique du MM, avec les profils d'expression géniques (techniques des micropuces à ADN), permet d'envisager des thérapies ciblées et individuelles (**Barille-Nion et al, 2003 ; Fonseca et al, 2006a ; Harousseau et al, 2004**).

REFERENCES

BIBLIOGRAPHIQUES

A

- Aghajanian C, Soignet S, Dizon DS, Pien CS, Adams J, Elliott PJ, Sabbatini P, Miller V, Hensley ML, Pezzulli S, Canales C, Daud A, Spriggs DR. A phase I trial of the novel proteasome inhibitor PS341 in advanced solid tumor malignancies. *Clin Cancer Res* 2002; 8(8): 2505–11
- Aggarwal R, Ghobrial IM, Roodman GD. Chemokines in multiple myeloma. *Experimental Hematology* 2006; 34: 1289-1295
- Alexander DD, Mink PJ, Adami HO, Cole P, Mandel JS, Oken MM, Trichopoulos D. Multiple myeloma: a review of the epidemiologic literature. *Int J Cancer* 2007;120: 40-61.
- Alexanian R, Haut A, Khan AU, Lane M, McKelvey EM, Migliore PJ, Stuckey WJ, Wilson HE. Treatment for multiple myeloma. Combination chemotherapy with different melphalan dose regimens. *JAMA* 1969; 208(9): 1680-1685
- Allez M, Mayer L. Regulatory T cells: peace keepers in the gut. *Inflammatory Bowel Diseases* 2004; 10(5): 666-676
- Amelsfort JM, Jacobs KM, Bijlsma JW, Lafeber FP, Taams LS. CD4 +CD25 + regulatory T cells in rheumatoid arthritis: differences in the presence, phenotype, and function between peripheral blood and synovial fluid. *Arthritis Rheumatism* 2004; 50: 2775-2785
- Anderson KC, Kyle RA, Rajkumar SV, Stewart AK, Weber D, Richardson P. Clinically relevant end points and new drug approvals for myeloma. *Leukemia* 2008; 22: 231-239
- Ansell K, Porrata LF. Autograft Monocytes: The Bad Humors of Autologous Peripheral Blood Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *J Stem Cell Res Ther* 2013; S3: 005
- Appelbaum FR. Haematopoietic cell transplantation as immunotherapy. *Nature* 2001; 411: 385-389
- Armoiry X. Prise en charge du myélome multiple : traitement standard et nouveautés thérapeutiques. *J Pharm Clin* 2007; 26(1): 33–9
- Attal M, Harousseau JL, Stoppa AM, Sotto JJ, Fuzibet JG, Rossi JF, Casassus P, Maisonneuve H, Facon T, Ifrah N, Payen C, Bataille R. A prospective randomized trial of autologous bone marrow and chemotherapy in multiple myeloma. *N Engl J Med* 1996; 335: 91-97
- Attal M, Lauwers-Cances V, Marit G, Caillot D, Moreau P, Facon T, Stoppa AM, Hulin C, Benboubker L, Garderet L, Decaux O, Leyvraz S, Vekemans MC, Voillat L, Michallet M, Pegourie B, Dumontet C, Roussel M, Leleu X, Mathiot C, Payen C, Avet-Loiseau H, Harousseau JL ; IFM. Lenalidomide maintenance after stem-cell transplantation for multiple myeloma. *N Engl J Med* 2012; 366(19): 1782–91
- Aucouturier P, Preudhomme JL. Diagnostic biologique des immunoglobulines monoclonales. *Rev Prat* 1993; 43: 285-8
- Avet-Loiseau H, Li JY, Facon T, Brigaudeau C, Morineau N, Maloisel F, Rapp MJ, Talmant P, Trimoreau F, Jaccard A, Harousseau JL, Bataille R. High incidence of translocations t(11;14)(q13;q32) and t(4;14)(p16;q32) in patients with plasma cell malignancies. *Cancer Res* 1998; 58: 5640-5
- Avet-Loiseau H, Li JY, Morineau N, Facon T, Brigaudeau C, Harousseau JL, Grosbois B, Bataille R ; IFM. Monosomy 13 is associated with the transition of monoclonal gammopathy of undetermined significance to multiple myeloma. *Blood* 1999; 94: 2583-9
- Avet-Loiseau H, Minvielle S, Mellerin MP, Magrangeas F, Bataille R. 14q32 chromosomal translocations: a hallmark of plasma cell dyscrasias? *Hematol J* 2000; 1: 292-4
- Avet-Loiseau, Facon T, Grosbois B, Magrangeas F, Rapp MJ, Harousseau JL, Minvielle S, Bataille R; IFM. Oncogenesis of Multiple Myeloma: 14q32 and 13q Chromosomal Abnormalities Are Not Randomly Distributed, but Correlate with Natural History, Immunological Features, and Clinical Presentation. *Blood* 2002; 99(6): 2185–91
- Avet-Loiseau H, Attal M, Moreau P, Charbonnel C, Garban F, Hulin C, Leyvraz S, Michallet M, Yakoub-Agha I, Garderet

L, Marit G, Michaux L, Voillat L, Renaud M, Grosbois B, Guillerm G, Benboubker L, Monconduit M, Thieblemont C, Casassus P, Caillot D, Stoppa AM, Sotto JJ, Wetterwald M, Dumontet C, Fuzibet JG, Azais I, Dorvaux V, Zandecki M, Bataille R, Minvielle S, Harousseau JL, Facon T, Mathiot C. Genetic abnormalities and survival in multiple myeloma: the experience of the Intergroupe Francophone du Myelome. *Blood* 2007; 109: 3489-95

B

Bakken AM. Cryopreserving human peripheral blood progenitor cells. *Curr Stem Cell Res Ther* 2006; 1(1): 47-54

Barille-Nion S, Barlogie B, Bataille R, Bergsagel PL, Epstein J, Fenton RG, Jacobson J, Kuehl WM, Shaughnessy J, Tricot G. Advances in biology and therapy of multiple myeloma. *Hematology, American Society of Hematology Education Program Book* 2003: 248-278

Bartl R, Frisch B. Diagnostic morphology in myeloma multiple. *Current Diagn. Pathol* 1995; 2: 222-35

Bataille R, Durie BG, Grenier J. Serum beta2 microglobulin and survival duration in multiple myeloma: a simple reliable marker for staging. *Br. J. Haematol* 1983; 55(3): 439-47

Bataille R, Grenier J, Sany J. Beta-2-microglobulin in myeloma: optimal use for staging, prognosis, and treatment--a prospective study of 160 patients. *Blood* 1984; 63: 468-76

Bataille R, Durie BG, Grenier J, Sany J. Prognostic factors and staging in multiple myeloma: a reappraisal. *J Clin Oncol* 1986; 4: 80-7

Bataille R, Boccadoro M, Klein B, Durie BGM, Pileri A. C-reactive protein and serum beta 2-microglobulin produce a simple and powerful myeloma staging system. *Blood* 1992; 80: 733-7

Baur A, Chaubert F, Delacretaza F, Schmidt PM. Myélome Multiple. *Schweiz Med Forum*, 2006; 5: 309-316

Bekadja MA, Brahimi M, Osmani S, Arabi A, Bouhass R, Yafour N, Entasoltan

B, Rasheed W, Attaf F. A simplified method for autologous stem cell transplantation in multiple myeloma. *HematolOncol Stem Cell Ther* 2012; 5(1): 49-53

Bell A, Hughes V. Hematopoiesis: morphology of human blood and marrow cells. In: Harmening D, ed. *Clinical Hematology and Fundamentals of Hemostasis*. Philadelphia, PA: F.A. Davis Company; 1997:3-39

Bentabak K. Etat des lieux du prélèvement et de la greffe d'organes, de tissus et de cellules (Algérie) [En ligne]. 6ème colloque France Maghreb sur la transplantation Fès, Maroc. [cité le 20 avril 2016]. 11 p. Disponible: https://www.agence-biomedecine.fr/IMG/pdf/2012_bastandji_annaba.pdf

Belot A, Grosclaude P, Bossard N, Jouglu E, Benhamou E, Delafosse P, Guizard AV, Molinié F, Danzon A, Bara S, Bouvier AM, Trétarre B, Binder-Foucard F, Colonna M, Daubisse L, Hédelin G, Launoy G, Le Stang N, Maynadié M, Monnereau A, Troussard X, Faivre J, Collignon A, Janoray I, Arveux P, Buemi A, Raverdy N, Schvartz C, Bovet M, Chérié-Challine L, Estève J, Remontet L, Velten M. Cancer incidence and mortality in France over the period 1980-2005. *Rev Epidemiol Sante Publique* 2008; 56(3): 159-75

Ben Abid H, Meddeb BH, Hafsia R, Lakhel RB, Gouider E, Aissaoui L, Landoulsi I, Abdeladhim AB, Hafsia A. Survie à long terme et facteurs pronostiques du myélome multiple traité par chimiothérapie conventionnelle. À propos de 109 cas. *Tunis. Med* 2000; 78: 705-12

Benjamin M, Reddy S, Brawley OW. Myeloma and race: a review of the literature. *Cancer Metastasis Rev* 2003; 22: 87-93

Bensinger W, Appelbaum F, Rowley S, Storb R, Sanders J, Lilleby K, Gooley T, Demirer T, Schiffman K, Weaver C, Clift R, Chauncey T, Klarnet J, Montgomery P, Petersdorf S, Weiden P, Witherspoon R, Buckner CD. Factors that influence collection and engraftment of autologous peripheral-blood stem cells. *J Clin Oncol* 1995; 13(10): 2547-55

Bergsagel PL, Chesi M, Nardini E, Brents LA, Kirby SL, Kuehl WM. Promiscuous

translocations into immunoglobulin heavy chain switch regions in multiple myeloma. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996; 93(24): 13931-13936

Bergsagel PL, Kuehl WM. Molecular pathogenesis and a consequent classification of multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2005; 23: 6333-8

Biomarkers Definition Working Group. Biomarkers and surrogate endpoints: preferred definitions and conceptual framework. *Clin Pharmacol Therapeutics* 2001; 69: 89-95

Bidet A, Marit G, Bérard AM. Intérêt du dosage des chaînes légères libres des immunoglobulines. *Spectra Biologie* 2007; 157: 42-47

Blade J, Fernandez-Lama P, Bosch F, Montoliu J, Lens XM, Montoto S, Cases A, Darnell A, Rozman C, Montserrat E. Renal failure in multiple myeloma: presenting features and predictors of outcome in 94 patients from a single institution. *Arch Intern Med* 1998; 158: 1889-93

Blade J, Esteve J, Rives, Martinez C, Rovira M, Urbano-Ispizua A, Marin P, Carreras E, Montserrat E. High-dose therapy auto transplantation intensification vs continued standard chemotherapy in multiple myeloma in first remission. Results of a non-randomized study from a single institution. *Bone Marrow Transplant* 2000; 26: 845-849

Blade J, Rosinol L. Renal hematologic and infectious complications in multiple myeloma. *Best Pract Res. Clin. Haematol* 2005; 18(4): 635-52

Bland JG, Altman DG. The logrank test. *Br Med J* 2004; 328: 1073

Bouatay A, Hizem S, Ben Youssef Y, Sayari F, Brahama N, Khélif A, Kortas M. Myélome multiple: aspect clinique, diagnostic biologique et pronostic. *Immunoanal Biol Spec* 2013; 28: 30-5

Boccaccio C, Haioun C. Greffes de cellules souches hématopoïétiques. *MASSON* 2007; 165

Brahimi M, Bekadja MA. Autologous Stem Cell Transplant with Non-Cryopreserved Grafts. *J HematolThromb Dis* 2013; 1:1

Brenner H, Gondos A, Pulte D. Recent major improvement in long-term survival of younger patients with multiple myeloma. *Blood* 2008; 111: 2521-6

Brinker BT, Waller EK, Leong T, Heffner LT Jr, Redei I, Langston AA, Lonial S. Maintenance therapy with thalidomide improves overall survival after autologous hematopoietic progenitor cell transplantation for multiple myeloma. *Cancer* 2006; 106(10): 2171-80

Brown M, Wittwer C. Flow cytometry: principles and clinical applications in hematology. *Clin Chem* 2000; 46: 1221-9

Broxmeyer HE, Orschell CM, Clapp DW, et al. Rapid mobilization of murine and human hematopoietic stem and progenitor cells with AMD3100, a CXCR4 antagonist. *J Exp Med* 2005; 201(8): 1307-1318

Buchsel PC, Leum E, Randolph SR. Nursing care of the blood cell transplant recipient. *Semin Oncol Nurs* 1997;13(3): 172-183

C

Calandra G, McCarty J, McGuirk J, Tricot G, Crocker SA, Badel K, Grove B, Dye A, Bridger G. AMD3100 plus G-CSF can successfully mobilize CD34+ cells from non-Hodgkin's lymphoma, Hodgkin's disease and multiple myeloma patients previously failing mobilization with chemotherapy and/or cytokine treatment: compassionate use data. *Bone Marrow Transplant* 2008; 41(4): 331-338

Cartwright, R.A., Gurney, K.A. and Moorman, A.V. Sex ratios and the risks of haematological malignancies. *Br J Haematol* 2002;118: 1071-7

Cavo M, Zamagni E, Tosi P, Tacchetti P, Cellini C, Cangini D, de Vivo A, Testoni N, Nicci C, Terragna C, Grafone T, Perrone G, Ceccolini M, Tura S, Baccarani M; Bologna 2002 study. Superiority of thalidomide and dexamethasone over vincristine-doxorubicin-dexamethasone (VAD) as primary therapy in preparation for autologous transplantation for multiple myeloma. *Blood* 2005; 106(1): 35-9

Cavo M, Testoni N, Terragna C, Marzocchi G, Durante S, Zambello R, Nozzoli C, Pantani L, Tacchetti P, Masini L, Ceccolini M, Agostini P, Zamagni E, De Stefano V, Tosi P, Derudas

D, Dessanti L, Ballanti S, Palmieri S, Nozza A, Catania G, Peccatori J, D'Arco A, Musto P, Grasso M, Pallotti MC, Pasini S, Fattori PP, Baraldi A, Cangini D, Ballerini F, Petrucci A, Bacarani M. Superior Rate of Complete Response with up-Front Velcade-Thalidomide-Dexamethasone Versus Thalidomide-Dexamethasone in Newly Diagnosed Multiple Myeloma Is Not Affected by Adverse Prognostic Factors, Including High-Risk Cytogenetic Abnormalities. *ASH Annual Meeting Abstracts 2008*; 112(11): 1662

Cavo M, Tacchetti P, Patriarca F, Petrucci MT, Pantani L, Galli M, Di Raimondo F, Crippa C, Zamagni E, Palumbo A, Offidani M, Corradini P, Narni F, Spadano A, Pescosta N, Deliliers GL, Ledda A, Cellini C, Caravita T, Tosi P, Bacarani M; GIMEMA Italian Myeloma Network. Bortezomib with thalidomide plus dexamethasone compared with thalidomide plus dexamethasone as induction therapy before, and consolidation therapy after, double autologous stem-cell transplantation in newly diagnosed multiple myeloma: a randomised phase 3 study. *Lancet* 2010; 376(9758): 2075–85

Cavo M, Rajkumar SV, Palumbo A, Moreau P, Orłowski R, Bladé J, Sezer O, Ludwig H, Dimopoulos MA, Attal M, Sonneveld P, Boccadoro M, Anderson KC, Richardson PG, Bensinger W, Johnsen HE, Kroeger N, Gahrton G, Bergsagel PL, Vesole DH, Einsele H, Jagannath S, Niesvizky R, Durie BG, San Miguel J, Lonial S; IMWG. International Myeloma Working Group consensus approach to the treatment of multiple myeloma patients who are candidates for autologous stem cell transplantation. *Blood* 2011; 117(23): 6063-73

Chanan-Khan AA, Kaufman JL, Mehta J, Richardson PG, Miller KC, Lonial S, Munshi NC, Schlossman R, Tariman J, Singhal S. Activity and safety of bortezomib in multiple myeloma patients with advanced renal failure: a multicentre retrospective study. *Blood* 2007;109(6): 2604–6

Chombart B, Gagneux-Lemoussu L, Eschard JP, Ackah-Miezan S, Novella JL, Brochot P. Facteurs pronostiques du myélome utilisables en pratique courante : suivi sur dix ans de 148

malades âgés de plus de 55 ans. *Rev Rhu* 2005; 72: 1299-305.

Chombart B, Lemoussu LG, Eschard JP, Ackah-Miezan S, Novella JL, Brochot P, Pignon B, Etienne JC. Factors useful for predicting survival of myeloma patients in everyday practice. A 10-year study of 148 patients older than 55 years. *Joint Bone Spine* 2005; 72 :544–9

Child JA, Morgan GJ, Davies FE, Owen RG, Bell SE, Hawkins K, Brown J, Drayson MT, Selby PJ; Medical Research Council Adult Leukaemia Working Party. Medical Research Council Adult Leukaemia Working Party. High-dose chemotherapy with hematopoietic stem-cell rescue for multiple myeloma. *New Engl J Med* 2003; 348: 1875-1883

Chkir S, Ezzeddine M, Baklouti S. Le myélome multiple: à propos de 25 cas. *Ann Gerontol* 2010; 3 :41–4

Chng WJ, Glebov O, Bergsagel PL, Kuehl WM. Genetic events in the pathogenesis of multiple myeloma. *Best Pract Res Clin Haematol*, 2007; 20:571-96

Civin CI. Human stem cells and monoclonal antibodies. *U.S. Patent*, 1990; 4(204): 965

Civin CI, Trischmann T, Kadan NS, Davis J, Noga S, Cohen K, Duffy B, Groenewegen I, Wiley J, Law P, Hardwick A, Oldham E, Gee A. Highly purified CD34-positive cells reconstitute hematopoiesis, *J Clin Oncol* 1996; 14(8): 2224-2233

Collet D. Modelling survival data in medical research. London: Chapman & Hall; 1994, 548p

Coulombel L. Cellule souches hématopoïétiques et cellules souches mésenchymateuses. Rapport établi à la demande de Roger- Gérard Schwartzberg, ministre de la recherche, 2000: 29-34

D

Davies FE, Rawstron AC, Owen RG, Morgan GJ. Minimal residual disease monitoring in multiple myeloma. *Best Practice and Research, Clinical Haematology* 2002; 15: 197-222

Dave SS, Wright G, Tan B, Rosenwald A, Gascoyne RD, Chan WC, Fisher RI, Braziel RM, Rimsza LM, Grogan TM, Miller TP, LeBlanc M, Greiner TC, Weisenburger DD, Lynch JC, Vose J, Armitage JO, Smeland EB, Kvaloy S, Holte H, Delabie J, Connors JM, Lansdorp PM, Ouyang Q, Lister TA, Davies AJ, Norton AJ, Muller-Hermelink HK, Ott G, Campo E, Montserrat E, Wilson WH, Jaffe ES, Simon R, Yang L, Powell J, Zhao H, Goldschmidt N, Chiorazzi M, Staudt LM. Prediction of survival in follicular lymphoma based on molecular features of tumor-infiltrating immune cells. *N Engl J Med* 2004; 351: 2159-2169

Devine SM, Flomenberg N, Vesole DH, Liesveld J, Weisdorf D, Badel K, Calandra G, DiPersio JF. Rapid mobilization of CD34+ cells following administration of the CXCR4 antagonist AMD3100 to patients with multiple myeloma and non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 2004; 22(6): 1095-1102

Decaux O, Rodon P, Ruelland A, Estepa L, Leblay R, Grosbois B. Épidémiologie descriptive des gammopathies monoclonales. Expérience d'un centre hospitalier général et d'un service de médecine interne de centre hospitalier et universitaire. *Rev Med Interne* 2007; 28: 670-6

Diem H, Lamerz R. Prognostic factors in multiple myeloma, role of β 2-microglobulin and thymidine kinase. *Clin Invest* 1993; 71:918-23

Dimopoulos M, Spencer A, Attal M, Prince HM, Harousseau J-L, Dmoszynska A, San Miguel J, Hellmann A, Facon T, Foà R, Corso A, Masliak Z, Olesnyckyj M, Yu Z, Patin J, Zeldis JB, Knight RD; Multiple Myeloma (010) Study Investigators. Lenalidomide plus dexamethasone for relapsed or refractory multiple myeloma. *N Engl J Med* 2007; 357(21): 2123-32

Dimopoulos M, Alegre A, Stadtmauer EA, Goldschmidt H, Zonder JA, de Castro CM, Masliak Z, Reece D, Olesnyckyj M, Yu Z, Weber DM. The efficacy and safety of lenalidomide plus dexamethasone in relapsed and/or refractory multiple myeloma patients with impaired renal function. *Cancer* 2010; 116(16): 3807-14

Drach J, Schuster J, Nowotny H, Angerler J, Rosenthal F, Fiegl M, Rothermundt C, Gsur A, Jäger U, Heinz R, Lechner K, Ludwig H, Huber H. Multiple myeloma: high incidence of chromosomal aneuploidy as detected by interphase fluorescence in situ hybridization. *Cancer Res* 1995; 55(17): 3854-9

Drach J, Ackermann J, Fritz E, Kromer E, Schuster R, Gisslinger H, DeSantis M, Zojer N, Fiegl M, Roka S, Schuster J, Heinz R, Ludwig H, Huber H. Presence of a p53 gene deletion in patients with multiple myeloma predicts for short survival after conventional-dose chemotherapy. *Blood* 1998; 92: 802-9

Durie BM. Guide du patient: Multiple Myeloma, cancer de la moelle osseuse [En ligne]. International Myeloma multiple (IFM): édition 2008/2009 [cité le 26 Janvier 2017]. P7. Disponible: [http://www.myelomacanada.ca/docs/ph08-fr_d3.2web\[1\].pdf](http://www.myelomacanada.ca/docs/ph08-fr_d3.2web[1].pdf)

Durie BM, Harousseau JL, Miguel JS, Blade J, Barlogie B, Anderson K, Gertz M, Dimopoulos M, Westin J, Sonneveld P, Ludwig H, Gahrton G, Beksac M, Crowley J, Belch A, Boccadaro M, Cavo M, Turesson I, Joshua D, Vesole D, Kyle R, Alexanian R, Tricot G, Attal M, Merlini G, Powles R, Richardson P, Shimizu K, Tosi P, Morgan G, Rajkumar SV; IMWG. International uniform response criteria for multiple myeloma. *Leukemia* 2006; 20(9): 1467-1473

E

European Group For Blood And Marrow Transplantation. Haematopoietic stem cell transplantation, 5th edition. Forum service editor 2008: 592

F

Facon T, Avet-Loiseau H, Guillermin G, Moreau P, Geneviève F, Zandecki M, Laï JL, Leleu X, Jouet JP, Bauters F, Harousseau JL, Bataille R, Mary JY; IFM. Chromosome 13 Abnormalities Identified by FISH Analysis and Serum beta2-Microglobulin Produce a Powerful Myeloma Staging System for Patients Receiving High-Dose Therapy. *Blood* 2001; 97(6): 1566-71

Facon T, Yacoub-Agha I, Leleu X. Myélome multiple. EMC hématologie, 2003; 13-014-E-10:15

FDA. Guidance for Industry. Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics. May 2007. «<http://www.fda.gov/CBER/gdlns/7478fnl/clintrialend.htm>». Accessed April 7, 2016

Fernand JP, Katsahian S, Divine M, Leblond V, Dreyfus F, Macro M, Arnulf B, Royer B, Mariette X, Pertuiset E, Belanger C, Janvier M, Chevret S, Brouet JC, Ravaud P; Group Myelome-Autogreffe. High-dose therapy and autologous stem cell compared with conventional treatment in myeloma patients aged 55 to 65 years: long term results of a randomized control trial from the Group Myelome-Autogreffe. *J Clin Oncol* 2005; 23: 9227-9233

Ferrandina G, Pierelli L, Perillo A, Perillo A, Rutella S, Ludovisi M, Leone G, Mancuso S, Scambia G. Lymphocyte recovery in advanced ovarian cancer patients after high-dose chemotherapy and peripheral blood stem cell plus growth factor support: clinical implications. *Clin Cancer Res* 2003; 9: 195–200

Feuillard J, Raphaël M. Différenciation lymphocytaire B et lymphomes B périphériques. *Hématologie* 2000; 6: 345-359

Feugier P, Bensoussan D, Girard F, Alla F, Schuhmacher A, Latger-Cannard V, Hulin C, Witz F, Witz B, Carret AS, Bordigoni P, Lederlin P, Janot C. Hematologic recovery after autologous PBPC transplantation: importance of the number of postthaw CD34+ cells. *Transfusion* 2003; 43(7) :878-884

Flomenberg N, Devine SM, Dipersio JF, Liesveld JL, McCarty JM, Rowley SD, Vesole DH, Badel K, Calandra G. The use of AMD3100 plus G-CSF for autologous hematopoietic progenitor cell mobilization is superior to G-CSF alone. *Blood* 2005; 106(5): 1867-1874

Fonseca R, Bailey RJ., Ahmann GJ, Rajkumar SV, Hoyer JD, Lust JA, Kyle RA, Gertz MA, Greipp PR, Dewald GW. Genomic abnormalities in monoclonal gammopathy of

undetermined significance. *Blood* 2002; 100: 1417-24

(a) Fonseca R, Barlogie B, Bataille R, Bastard C, Bergsagel L, Chesi M, Davies FE, Drach J, Greipp PR, Kirsch IR, Kuehl WM, Hernandez JM, Minvielle S, Pilarski LM, Shaughnessy JD Jr, Stewart AK, Avet-Loiseau H. Genetics and cytogenetics of multiple myeloma: a workshop report. *Cancer Research* 2006; 64: 1546-1558

Fonseca R, Bergsagel PL, Drach J, Shaughnessy J, Gutierrez N, Stewart AK, Morgan G, Van Ness B, Chesi M, Minvielle S, Neri A, Barlogie B, Kuehl WM, Liebisch P, Davies F, Chen-Kiang S, Durie BG, Carrasco R, Sezer O, Reiman T, Pilarski L, Avet-Loiseau H; IMWG. International Myeloma Working Group molecular classification of multiple myeloma: spotlight review. *Leukemia* 2009; 23(12): 2210–21

(b) Fonseca R, Van Wier SA, Chng WJ, Ketterling R, Lacy MQ, Dispenzieri A, Bergsagel PL, Rajkumar SV, Greipp PR, Litzow MR, Price-Troska T, Henderson KJ, Ahmann GJ, Gertz MA. Prognostic value of chromosome 1q21 gain by fluorescent in situ hybridization and increase CKS1B expression in myeloma. *Leukemia* 2006; 20(11): 2034-40

Frenandez Y, Miller TP, Denoyelle C, Esteban JA, Tang WH, Bengston AL, Soengas MS. Chemical blockage of the proteasome inhibitory function of bortezomib: impact on tumor cell death. *The Journal of Biological Chemistry* 2006; 281: 1107-1118

Fricker SP, Anastassov V, Cox J, Darkes MC, Grujic O, Idzan SR, Labrecque J, Lau G, Mosi RM, Nelson KL, Qin L, Santucci Z, Wong RS. Characterization of the molecular pharmacology of AMD3100: a specific antagonist of the G-protein coupled chemokine receptor, CXCR4. *Biochem Pharmacol* 2006; 72(5): 588-596

Fu S, Liesveld J. Mobilization of hematopoietic stem cells. *Blood Rev* 2000; 14(4): 205 218

G

Gabrilovich DI, Nagaraj S. Myeloid-derived suppressor cells as regulators of the immune system. *Nat Rev Immunol* 2009; 9: 162-172

- Gaugouaou N, Bahri L, Quessar A, Benchekroun S, El Bakkouri J, Riyad M, Fellah H. Présentation épidémiologique, clinique, biologique et pronostique du myélome multiple à Casablanca (Maroc). *J Afr Cancer* 2014; 6: 159-165
- Garcia-Sanz R, Orfao A, Gonzalez M, Tabernero MD, Blade J, Moro MJ, Fernández-Calvo J, Sanz MA, Pérez-Simón JA, Rasillo A, Miguel JF. Primary plasma cell leukemia: clinical, immunophenotypic, DNA ploidy, and cytogenetic characteristics. *Blood* 1999; 93: 1032-7
- Garcia-Sanz R, Gonzalez-Fraile MI, Mateo G, Hernandez JM, Lopez-Berges MC, De las Heras N, Fernández-Calvo J, Ortega F, Portero JA, Báez A, Galende J, Orfão A, San Miguel JF. Proliferative activity of plasma cells is the most relevant prognostic factor in elderly multiple myeloma patients. *Int J Cancer* 2004; 112: 884-9
- Gerlach LO, Skerlj RT, Bridger GJ, Schwartz TW. Molecular interactions of cyclam and bicyclam non-peptide antagonists with the CXCR4 chemokine receptor. *J Biol Chem* 2001; 276(17): 14153-14160
- Gill S, Sargent D. End points for adjuvant therapy trials: has the time come to accept disease-free survival as a surrogate end point for overall survival? *Oncologist*, 2006; 11:624–629
- Giralt S, Stadtmauer EA, Harousseau JL, Palumbo A, Bensinger W, Comenzo RL, Kumar S, Munshi NC, Dispenzieri A, Kyle R, Merlini G, San Miguel J, Ludwig H, Hajek R, Jagannath S, Blade J, Lonial S, Dimopoulos MA, Einsele H, Barlogie B, Anderson KC, Gertz M, Attal M, Tosi P, Sonneveld P, Boccadoro M, Morgan G, Sezer O, Mateos MV, Cavo M, Joshua D, Turesson I, Chen W, Shimizu K, Powles R, Richardson PG, Niesvizky R, Rajkumar SV, Durie BG; IMWG. International myeloma working group (IMWG) consensus statement and guidelines regarding the current status of stem cell collection and high dose therapy for multiple myeloma and the role of plerixafor (AMD 3100) *Leukemia* 2009; 23(10): 1904-12
- Givan AL. Flow cytometry: an introduction. *Methods Mol Biol* 2004; 263: 1-32
- Glasmacher A, Hahn C, Hoffmann F, Naumann R, Goldschmidt H, von Lilienfeld-Toal M, Orlopp K, Schmidt-Wolf I, Gorschlüter M. A systematic review of phase-II trials of thalidomide monotherapy in patients with relapsed or refractory multiple myeloma. *Br J Haematol* 2006; 132(5): 584–93
- Gordan LN, Sugrue MW, Lynch JW, Williams KD, Khan SA, Moreb JS. Correlation of early lymphocyte recovery and progression-free survival after autologous stem-cell transplant in patients with Hodgkin's and non-Hodgkin's lymphoma. *Bone Marrow Transplantation* 2003; 31: 1009–1013
- Gorlin J. Stem cell cryopreservation. *J Infus Chemother* 1996; 6(1): 23-27
- Greipp PR, Raymond NM, Kyle RA, O'Fallon WM. Multiple myeloma: significance of plasmablastic subtype in morphological classification. *Blood* 1985; 65: 305-10
- Greipp PR, Lust JA, O'Fallon WM, Katzmann JA, Witzig TE and Kyle RA. Plasma cell labelling index and beta 2-microglobulin predict survival independent of thymidine kinase and C-reactive protein in multiple myeloma. *Blood* 1993; 81: 3382-7
- Greipp PR, Leong T, Bennett JM, Gaillard JP, Klein B, Stewart JA, et al. Plasmablastic morphology--an independent prognostic factor with clinical and laboratory correlates: Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) myeloma trial E9486 report by the ECOG Myeloma Laboratory Group. *Blood* 1998; 91: 2501-7
- Greipp PR, San Miguel J, Durie BGM, Crowley JJ, Barlogie B, Blade J, Boccadoro M, Child JA, Avet-Loiseau H, Kyle RA, Lahuerta JJ, Ludwig H, Morgan G, Powles R, Shimizu K, Shustik C, Sonneveld P, Tosi P, Turesson I, Westin J. International Staging System for multiple myeloma. *Journal of Clinical Oncology* 2005, 23: 3412-3420
- Gratwohl A. Transplantation de cellules souches humaines:nouveaux paradigmes. *Forum Med Suisse* 2008; 8: 92-97.
- Gratama JW, Van der Linden R, Van der Holt B, Bolhuis RL, Van der Winkel JG. Analysis of variation in results of CD34+ hematopoietic

progenitor cell enumeration in a multicenter study. *Cytometry* 1997; 29(3): 213-226

Gratama JW, Sutherland DR, Keeney M, Papa S. Flow cytometric enumeration and immunophenotyping of hematopoietic stem and progenitor cells. *J Biol Regul Homeost Agents* 2001; 15(1): 14-22

Gueye I. Les hémopathies malignes de l'adulte à l'hôpital principal de Dakar : étude rétrospective de 2002 à 2005, à propos de 101 cas. Thèse de médecine, Dakar, 2006 ; n°29

H

Hainz U, Obexer P, Winkler C, Sedlmays P, Takikawa O, Greinix H, Lawitschka A, Pötschger U, Fuchs D, Ladisch S, Heitger A. Monocyte mediated T-cell suppression and augmented monocyte tryptophan catabolism after human hematopoietic stem cell transplantation. *Blood* 2005; 105: 4127-4134

Hamladji RM, Benakli M, Nacer RA, Talbi A ; Akhrouf S, Amer NA, Tensaout F, Harièche F, Belhadj R, Mehdi M, Rahmoune N, Zerhouni F. L'autogreffe de cellules souches hématopoïétiques après intensification thérapeutique dans le Myélome Multiple. À propos de 176 cas (1999-2011). *Revue Algérienne d'hématologie* 2013; 8 : 47-50

Hallek, M, Bergsagel PL, Anderson KC. "Multiple Myeloma: Increasing Evidence for a Multistep Transformation Process." *Blood* 1998; 91(1): 3-21

Hari PN, Zhang MJ, Roy V, Perez WS, Bashey A, To LB, Elfenbein G, Freytes CO, Gale RP, Gibson J, Kyle RA, Lazarus HM, McCarthy PL, Milone GA, Pavlovsky S, Reece DE, Schiller G, Vela-Ojeda J, Weisdorf D, Vesole D. Is the international staging system superior to the Durie-Salmon staging system? A comparison in multiple myeloma patients undergoing autologous transplant. *Leukemia* 2009; 23(8): 1528-34

(a) Harousseau J-L, Moreau P. Autologous hematopoietic stem-cell transplantation for multiple myeloma. *N Engl J Med* 2009; 360(25): 2645-54

Harousseau JL, Shaughnessy Jr. J, Richardson P. Multiple myeloma. *Hematology*

(Am Soc Hematol Educ Program) 2004: 237-56

(b) Harousseau, Jean-Luc. "Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Multiple Myeloma." *JNCCN* 2009; 7(9): 961-70

(a) Harousseau JL. Ten years of improvement in the management of multiple myeloma: 2000-2010. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2010; 10(6): 424-42

(b) Harousseau J-L, Attal M, Avet-Loiseau H, Marit G, Caillot D, Mohty M, Lenain P, Hulin C, Facon T, Casassus P, Michallet M, Maisonneuve H, Benboubker L, Maloisel F, Petillon MO, Webb I, Mathiot C, Moreau P. Bortezomib plus dexamethasone is superior to vincristine plus doxorubicin plus dexamethasone as induction treatment prior to autologous stem-cell transplantation in newly diagnosed multiple myeloma: results of the IFM 2005-01 phase III trial. *J Clin Oncol* 2010; 28(30): 4621-9

Hatse S, Princen K, Bridger G, De Clercq E, Schols D. Chemokine receptor inhibition by AMD3100 is strictly confined to CXCR4. *FEBS Lett* 2002; 527(1-3): 255-262

Heissig B, Hattori K, Dias S, Friedrich M, Ferris B, Hackett NR, Crystal RG, Besmer P, Lyden D, Moore MA, Werb Z, Rafii S. Recruitment of stem and progenitor cells from the bone marrow niche requires MMP-9 mediated release of kit-ligand. *Cell* 2002; 109(5): 625-637

Herr AI, Edwardes MD, Lachance S. Predictive factors of early lymphocyte recovery after autologous stem cell transplantation in patients with lymphoproliferative disorders. *Blood* 2002; 100 suppl (Abstr.#5496)

Hill C, Com-Nougué C, Kramar A, Moreau T, O'Quigley J, Senoussi R, Chastang C. Analyse statistique des données de survie. Flammarion. Paris: Inserm, 1990, p 204

Hiwase DK, Hiwase S, Bailey M, Bollard G, Schwarzer AP. Higher infused lymphocyte dose predicts higher lymphocyte recovery, which in turn, predicts superior overall survival following autologous hematopoietic stem cell transplantation for multiple myeloma. *Biol Blood Marrow Transplant* 2008; 14: 116-124

Hodgkin P. D., Rush J., Guett A., Bartell G., & Hasbold J. The logic of intercellular communication in the immune system. Fener Conference. Immunology and cell Biology 1998; 76: 448-45

Hooper PJ, Santas EJ. Peripheral blood stem cell transplantation. *Oncol Nurs Forum* 1993; 20(8): 1222-3

Horowitz MM, Gale RP, Sondel PM, et al. Graft versus leukemia reactions after bone marrow transplantation. *Blood* 1990; 75: 555-562

Hulin C. Mise au point. Les nouveaux médicaments du myélome. *La Revue de médecine interne* 2007; 28: 682-688.

Hurez D. Épidémiologie des gammopathies monoclonales. *Rev Prat* 1993; 43: 3

I

ISHAGE. The ISHAGE guidelines. *J Hematother* 1996; 5(3): 213-226

J

Jego G, Robillard N, Puthier D, Amiot M, Accard F, Pineau D, Harousseau JL, Bataille R, Pellat-Deceunynck C. Reactive plasmacytoses are expansions of plasmablasts retaining the capacity to differentiate into plasma cells. *Blood* 1999; 94(2): 701-12

Jemal A, Murray T, Ward E, Samuels A, Tiwari Rc, Ghafoor A, Feuer Ej, Thun Mj. (2005) Cancer Statistics, *Ca J Clin Cancer* 2005; 55: 10-30

Jourdan M, Caraux A, De Vos J, Fiol G, Larroque M, Cognot C, Bret C, Duperray C, Hose D, Klein B. An in vitro model of differentiation of memory B cells into plasmablasts and plasma cells including detailed phenotypic and molecular characterization. *Blood* 2009; 114: 5173-5181

K

Kaplan E, Meier P. Nonparametric estimation from incomplete observations. *J Am Stat Assoc* 1958; 53: 457-481

Kapustay PM. Blood cell transplantation: concepts and concerns. *Semin Oncol Nurs* 1997; 13(3): 151-163

Keats JJ, Reiman T, Maxwell CA, Taylor BJ, Larratt LM, Mant MJ, Belch AR, Pilarski LM. In multiple myeloma, t(4;14)(p16;q32) is an adverse prognostic factor irrespective of FGFR3 expression. *Blood* 2003; 101: 1520-9

Kersey JH, Weisdorf D, Nesbit M, LeBien TW, Woods WG, McGlave PB, Kim T, Vallera DA, Goldman AI, Bostrom B, Kim MD, Hurd MD, Norma KC, Ramsay MD. Comparison of autologous and allogeneic bone marrow transplantation for treatment of high risk, refractory acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med* 1987; 317: 416-467

Kessinger A, Armitage JO, Landmark JD, Smith DM, Weisenburger DD. Autologous peripheral hematopoietic stem cell transplantation restores hemopoietic function following marrow ablative therapy. *Blood* 1988; 71: 723-727

Kidd P. Th1/Th2 balance: The hypothesis, its limitations, and implications for health and disease. *Alternative Medicine Review* 2003; 8: 223-246

Kim H, Sohn HJ, Kim SE, Kang HJ, Park S, Kim S, Kim WK, Lee JS, Suh C. Lymphocyte recovery as a positive predictor of prolonged survival after autologous peripheral blood stem cell transplantation in T-cell non-Hodgkin's lymphoma. *Bone Marrow Transplant* 2004; 34: 43-49

Kirkman TW. Statistics to Use: Student's t-test. 1996. http://www.physics.csbsju.edu/stats/t-test_bulk_form.html; Consulté le (01 dec 2015)

Knudsen LM, Hippe E, Hjorth M, Holmberg E, Westin J :The Nordic Myeloma Study Group. Renal function in newly diagnosed multiple myeloma: a demographic study of 1353 patients. *Eur J Haematol* 1994; 53: 207-12

Koreth J, Cutler CS, Djulbegovic B, Behl R, Schlossman RL, Munshi NC, Richardson PG, Anderson KC, Soiffer RJ, Alyea EP 3rd. High-dose therapy with single autologous transplantation versus chemotherapy for newly diagnosed multiple myeloma: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Biol Blood Marrow Transplant* 2007; 13(2): 183-96

Krause DS, Fackler MJ, Civin, CI, Way WS. CD34: structure, biology, and clinical utility. *Blood* 1996; 87(1): 1-13

Kristinsson SY, Landgren O, Dickman PW, Derolf AR, Bjorkholm, M. Patterns of survival in multiple myeloma: a population-based study of patients diagnosed in Sweden from 1973 to 2003. *J Clin Oncol* 2007; 25: 1993-9

Kuehl WM and Bergsagel PL. Multiple myeloma: evolving genetic events and host interactions. *Nat Rev Cancer* 2002; 2: 175-87

Kuipers, Vaandrager JW, Weghuis DO, Pearson PL, Scheres J, Lokhorst HM, Clevers H, Bast BJ.. Fluorescence in Situ Hybridization Analysis Shows the Frequent Occurrence of 14q32.3 Rearrangements with Involvement of Immunoglobulin Switch Regions in Myeloma Cell Lines. *Cancer Genetics and Cytogenetics* 1999; 109(2): 99-107

Kumar SK, Rajkumar SV, Dispenzieri A, Lacy MQ, Hayman SR, Buadi FK, Zeldenrust SR, Dingli D, Russell SJ, Lust JA, Greipp PR, Kyle RA, Gertz MA. Improved survival in multiple myeloma and the impact of novel therapies. *Blood* 2008; 111: 2516-20

Kumar L, Ghosh J, Ganessan P, Gupta A, Hariprasad R, Kochupillai V. High-dose chemotherapy with autologous stem cell transplantation for multiple myeloma: what predicts the outcome? Experience from a developing country. *Bone Marrow Transplantation* 2009; 43: 481-489

Kyle RA. Multiple myeloma: review of 869 cases. *Mayo Clin Proc* 1975; 50: 29-40

Kyle RA. Sequence of Testing for Monoclonal Gammopathies. *Arch Pathol Lab Med* 1999; 123(2): 114-8

Kyle RA, Therneau TM, Rajkumar SV, Offord JR, Larson DR, Plevak MF, Melton LJ 3rd. A long-term study of prognosis in monoclonal gammopathy of undetermined significance. *N Engl J Med* 2002; 346(8): 564-9

Kyle RA, Gertz MA, Witzig TA, Lust JA, Lacy MQ, Dispenzieri A, Fonseca R, Rajkumar SV, Offord JR, Larson DR, Plevak ME, Therneau TM, Greipp PR. Review of 1027

patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Mayo Clin Proc* 2003; 78: 21-33

(a) Kyle RA, Remstein ED, Therneau TM, Dispenzieri A, Kurtin PJ, Hodnefield JM, Larson DR, Plevak MF, Jelinek DF, Fonseca R, Melton LJ 3rd, Rajkumar SV. Clinical course and prognosis of smoldering (asymptomatic) multiple myeloma. *N Engl J Med* 2007; 356: 2582-90

(b) Kyle RA, Rajkumar SV. Epidemiology of the plasma-cell disorders. *Best Pract Resh Clin Haematol* 2007; 20(4): 637-64

Kyle RA, Rajkumar SV. Multiple myeloma. *Blood* 2008; 111(6): 2962-72

Kyle RA, Rajkumar SV. Criteria for diagnosis, staging, risk stratification and response assessment of multiple myeloma. *Leukemia* 2009; 23: 3-9

L

Landgren O, Kyle RA, Pfeiffer RM, Katzmann JA, Caporaso NE, Hayes RB, Dispenzieri A, Kumar S, Clark RJ, Baris D, Hoover R, Rajkumar SV. Monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) consistently precedes multiple myeloma: a prospective study. *Blood* 2009; 113(22): 5412-7

Laszlo D, Galieni P, Raspadori D, Scalia G, Bigazzi C, Bocchia M, Bucalossi A, Marotta G, Tozzi M, Lauria E. Fludarabine containing-regimens may adversely affect peripheral blood stem cell collection in low-grade non Hodgkin lymphoma patients, *Leuk Lymphoma* 2000; 37: 157-161

Lenhoff, S, Hjorth M, Turesson I, Westin J, Gimsing P, Wisloff F, Ahlberg L, Carlson K, Christiansen I, Dahl IM, Forsberg K, Brinch L, Hammerström J, Johnsen HE, Knudsen LM, Linder O, Mellqvist UH, Nesthus I, Nielsen JL; Nordic Myeloma Study Group. Intensive therapy for multiple myeloma in patients younger than 60 years. Long-term results focusing on the effect of the degree of response on survival and relapse pattern after transplantation. *Haematologica* 2006; 91: 1228-33

Lenz G, Wright G, Dave SS, Xiao W, Powell J, Zhao H, Xu W, Tan B, Goldschmidt N, Iqbal

J, Vose J, Bast M, Fu K, Weisenburger DD, Greiner TC, Armitage JO, Kyle A, May L, Gascoyne RD, Connors JM, Troen G, Holte H, Kvaloy S, Dierickx D, Verhoef G, Delabie J, Smeland EB, Jares P, Martinez A, Lopez-Guillermo A, Montserrat E, Campo E, Braziel RM, Miller TP, Rimsza LM, Cook JR, Pohlman B, Sweetenham J, Tubbs RR, Fisher RI, Hartmann E, Rosenwald A, Ott G, Muller-Hermelink HK, Wrench D, Lister TA, Jaffe ES, Wilson WH, Chan WC, Staudt LM; Lymphoma/Leukemia Molecular Profiling Project. Stromal gene signatures in large B-cell lymphomas. *N Engl J Med* 2008; 359: 2313-2323

Levesque JP, Hendy J, Takamatsu Y, Williams B, Winkler IG, Simmons PJ. Mobilization by either cyclophosphamide or granulocyte colony-stimulating factor transforms the bone marrow into a highly proteolytic environment. *Exp Hematol* 2002; 30(5): 440-449

Levesque JP, Takamatsu Y, Nilsson SK, Haylock DN, Simmons PJ. Vascular cell adhesion molecule-1 (CD106) is cleaved by neutrophil proteases in the bone marrow following hematopoietic progenitor cell mobilization by granulocyte colony-stimulating factor. *Blood* 2001; 98(5): 1289-1297

Levy V, Katsahian S, Femand JP, Mary JY, Chevret S. A meta-analysis on data from 575 patients with multiple myeloma randomly assigned to either high dose therapy or conventional therapy. *Medicine* 2005; 84: 250-260

Leleu X, Coiteux V, Facon T. Facteurs pronostiques et nouveaux traitements du myélome multiple. *Rev Prat* 2006;56: 31-9.

Li Z, Li L. Understanding hematopoietic stem-cell microenvironments. *Trends Biochem Sci* 2006; 31(10): 589-595

Lin P, Owens R, Tricot G, Wilson CS. Flow cytometric immunophenotypic analysis of 306 cases of multiple myeloma. *American Journal of Clinical Pathology* 2004; 121: 482-488

Lin Y, Gustafson MP, Bulur PA, Gastineau DA, Witzig TE, Dietz AB. Immunosuppressive CD14+ HLA-DR (low)/-monocytes in B-cell non-Hodgkin lymphoma. *Blood* 2011; 117: 872-881

Lodé L, Wuillème S, Avet-Loiseau H. Facteurs pronostiques biologiques dans le myélome multiple. *Hématologie* 2005; 11: 346-50

Lokhorst HM, Schmidt-Wolf I, Sonneveld P, Van Der Holt B, Martin H, Barge R, Bertsch U, Schlenzka J, Bos GM, Croockewit S, Zweegman S, Bretkreutz I, Joosten P, Scheid C, van Marwijk-Kooy M, Salwender HJ, van Oers MH, Schaafsma R, Naumann R, Sinnige H, Blau I, Delforge M, de Weerd O, Wijermans P, Wittebol S, Duersen U, Vellenga E, Goldschmidt H; Dutch-Belgian HOVON; German GMMG. Thalidomide in Induction Treatment Increases the Very Good Partial Response Rate Before and After High-Dose Therapy in Previously Untreated Multiple Myeloma. *Haematologica* 2008; 93(1): 124-7

Ludwig H, Durie BG, Bolejack V, Turesson I, Kyle RA, Blade J, Fonseca R, Dimopoulos M, Shimizu K, San Miguel J, Westin J, Harousseau JL, Beksac M, Boccadoro M, Palumbo A, Barlogie B, Shustik C, Cavo M, Greipp PR, Joshua D, Attal M, Sonneveld P, Crowley J. Myeloma in patients younger than age 50 years presents with more favorable features and shows better survival: an analysis of 10 549 patients from the International Myeloma Working Group. *Blood* 2008; 111: 4039-47

M

Mackinnon S, Papadopoulos EB, Carabasi MH Reich L, Collins NH, Boulad F, Castro-Malaspina H, Childs BH, Gillio AP, Kernan NA. Adoptive immunotherapy evaluating escalating doses of donor leukocytes for relapse of chronic myeloid leukemia after bone marrow transplantation: separation of graft versus leukemia response from graft versus host disease. *Blood* 1995; 86: 1261-1268

Magrangeas, F, Lode, L, Wuilleme S, Minvielle S, Avet-Loiseau H. Genetic heterogeneity in multiple myeloma. *Leukemia* 2005; 19: 191-4

Makni S, Zouari R, Barbouch MR, Ayed K, Moalla M, Zakraoui L. Gammopathies monoclonales en Tunisie. *Rev Fr Transfus Hem* 1990; 33: 31-8

Makni H, Gargouri J, Frikha M, Fakhfakh F. Analyse cytologique et immunochimique de 40

cas de myélome multiple. *Tunis. Med* 1994; 72: 707-12

Manier S, Leleu X. Multiple myeloma: Clinical diagnosis and prospect of treatment. Recommendations of the International Myeloma Working Group (IMWG). *Immunoanal Biol Spec* 2011; 26: 125–36

Marmont AM, Horowitz MM, Gale RP, Sobocinski K, Ash RC, van Bekkum DW, Champlin RE, Dicke KA, Goldman JM, Good RA. T-cell depletion of HLA-identical twins transplantation in leukemia. *Blood* 1991; 78: 2120-2130

Martin C, Bridger GJ, Rankin SM. Structural analogues of AMD3100 mobilise haematopoietic progenitor cells from bone marrow in vivo according to their ability to inhibit CXCL12 binding to CXCR4 in vitro. *Br J Haematol* 2006; 134(3): 326-329

Mateo G, Montalban MA, Vidriales MB, Lahuerta JJ, Mateos MV, Gutierrez N, Rosiñol L, Montejano L, Bladé J, Martínez R, de la Rubia J, Diaz-Mediavilla J, Sureda A, Ribera JM, Ojanguren JM, de Arriba F, Palomera L, Terol MJ, Orfao A, San Miguel JF; PETHEMA Study Group; GEM Study Group. Prognostic value of immunophenotyping in multiple myeloma: a study by the PETHEMA/GEM cooperative study groups on patients uniformly treated with high-dose therapy. *J Clin Oncol* 2008; 26: 2737-44

Mohty B, El-Cheikh J, Yakoub-Agha I, Moreau P, Harousseau J-L, Mohty M. Peripheral neuropathy and new treatments for multiple myeloma: background and practical recommendations. *Haematologica* 2010; 95(2): 311–9

Martin P, Aulagner G. La greffe de cellules souches hématopoïétiques. *Actualités pharmaceutiques hospitalières* 2009; 5(20): 16-28

McCarthy PL, Owzar K, Hofmeister CC, Hurd DD, Hassoun H, Richardson PG, Giral S, Stadtmauer EA, Weisdorf DJ, Vij R, Moreb JS, Callander NS, Besien KV, Isola L, Maziarz R, Gabriel D, Bashey A, Landau H, Martin T, Qazilbash M, Levitan D, McClune B, Schlossman R, Hars V, Postiglione J, Jiang C, Bennett E, Barry S, Bressler L, Kelly M, Seiler M, Rosenbaum C, Hari P, Marcelo C.

Pasquini, Horowitz MM, Thomas C. Shea, Steven M. Devine, Kenneth C. Anderson, Linker C. Lenalidomide after stem-cell transplantation for multiple myeloma. *N Engl J Med* 2012; 366(19): 1770–81

Medingera P, Tissota JD, Nicoloso de Faveria G, Kovacsovicsb TJ, Pereyc L, Ph Schneider, C. Zwicky. Autogreffe de cellules souches hématopoïétiques périphériques dans le cadre du traitement d'hémopathies malignes. Partie I: patients. *Schweiz Med Wochenschr* 2000; 130: 478–84

Mohty B, El-Cheikh J, Yakoub-Agha I, Moreau P, Harousseau J-L, Mohty M. Peripheral neuropathy and new treatments for multiple myeloma: background and practical recommendations. *Haematologica* 2010; 95(2): 311–9

Montiel MM. Bone marrow. In: Harmening D, ed. *Clinical Hematology and Fundamentals of Hemostasis*. Philadelphia, PA: F.A. Davis Company; 1997: 40-53

(a) Moreau P, Avet-Loiseau H, Harousseau J-L, Attal M. Current trends in autologous stem-cell transplantation for myeloma in the era of novel therapies. *J Clin Oncol* 2011; 29(14): 1898-906

Moreau P, Facon T, Attal M, Hulin C, Michallet M, Maloisel F, Sotto J, Guilhot F, Marit G, Doyen C, Jaubert J, Fuzibet J, François S, Benboubker L, Monconduit M, Voillat L, Macro M, Berthou C, Dorvaux V, Pignon, B, Rio B, Matthes T, Casassus P, Caillot, D, Najman N, Grosbois B, Bataille R, Harousseau J. Comparison of 200 mg/m² melphalan and 8 Gy total body irradiation plus 140 mg/m² melphalan as conditioning regimens for peripheral blood stem cell transplantation in patients with newly diagnosed multiple myeloma: final analysis of the IFM 9502 randomized trial. *Blood* 2002; 99(3): 731-5

Moreau P, Attal M, Garban F, Hulin C, Facon T, Marit G, Michallet M, Doyen C, Leyvraz S, Mohty M, Wetterwald M, Mathiot C, Caillot D, Berthou C, Benboubker L, Garderet L, Chateix C, Traullé C, Fuzibet JG, Jaubert J, Lamy T, Casassus P, Dib M, Kolb B, Dorvaux V, Grosbois B, Yakoub-Agha I, Harousseau JL, Avet-Loiseau H; SAKK; IFM

Group. Heterogeneity of t(4;14) in multiple myeloma. Long-term follow-up of 100 cases treated with tandem transplantation in IFM99 trials. *Leukemia* 2007; 21: 2020-4

(b) Moreau P, Avet-Loiseau H, Facon T, Attal M, Tiab M, Hulin C, Doyen C, Garderet L, Randriamalala E, Araujo C, Lepeu G, Marit G, Caillot D, Escoffre M, Lioure B, Benboubker L, Pégourié B, Kolb B, Stoppa AM, Fuzibet JG, Decaux O, Dib M, Berthou C, Chateleix C, Sebban C, Traullé C, Fontan J, Wetterwald M, Lenain P, Mathiot C, Harousseau JL. Bortezomib plus dexamethasone versus reduced-dose bortezomib, thalidomide plus dexamethasone as induction treatment before autologous stem cell transplantation in newly diagnosed multiple myeloma. *Blood* 2011; 118(22): 5752–5758

MRC. Prognostic features in the third MRC myelomatosis trial. Medical Research Council's Working Party on Leukaemia in Adults. *Br J Cancer* 1980; 42: 831-40

Munshi NC, Anderson KC, Bergsagel PL, Shaughnessy J, Palumbo A, Durie B, Fonseca R, Stewart AK, Harousseau JL, Dimopoulos M, Jagannath S, Hajek R, Sezer O, Kyle R, Sonneveld P, Cavo M, Rajkumar SV, San Miguel J, Crowley J, Avet-Loiseau H, International Myeloma Workshop Consensus Panel 2. Consensus recommendations for risk stratification in multiple myeloma: report of the International Myeloma Workshop Consensus Panel 2. *Blood* 2011; 117(18): 4696–700

N

Nagaraj S, Gupta K, Pisarev V, Kinarsky L, Sherman S, Kang L, Herber D, Schneck J, Gabrilovich DI. Altered recognition of antigen is a mechanism of CD8+ Tcell tolerance in cancer. *Nat Med* 2007; 13: 828-835

Ndiaye FSD, Pouye A, Fall S, Diallo S, Ndong S, El Kacimi S, Moreira Diop T. Présentation clinique du myélome multiple à Dakar (Sénégal): à propos de 71 observations. *J Afr Cancer* 2011; 3: 8–11

Nervi B, Link DC, DiPersio JF. Cytokines and hematopoietic stem cell mobilization. *J Cell Biochem* 2006; 99(3): 690-705

Nieto Y, Shpall EJ, McNiece IK, Nawaz S, Beaudet J, Rosinski S, Pellom J, Slat-

Vasquez V, McSweeney PA, Bearman SI, J Murphy, Jones RB. Prognostic analysis of the early lymphocyte recovery in patients (PTS) with advanced breast cancer receiving high-dose chemotherapy (HDC) with an autologous hematopoietic progenitor cell transplant. *Biol Blood Marrow Transplant* 2003; 9: 72 (Abstr.30)

Norfolk D, Child JA, Cooper EH, Kerruish S, Ward AM. Serum beta 2-microglobulin in myelomatosis: potential value in stratification and monitoring. *Br J Cancer* 1980; 42(4): 510-5

O

Ocqueteau M, Orfao A, Almeida J, Blade J, Gonzalez M, Garcia-Sanz R, López-Berges C, Moro MJ, Hernández J, Escibano L, Caballero D, Rozman M, San Miguel JF. Immunophenotypic characterization of plasma cells from monoclonal gammopathy of undetermined significance patients. Implications for the differential diagnosis between MGUS and multiple myeloma. *Am J Pathol* 1998; 152(6): 1655-65

Oliveira MR, Hyashi M, Magalhaes-Silverma M, Porrata LF. Early lymphocyte recovery predicts for progression-free survival (PFS) in Hodgkin Lymphoma (HL) patients following autologous stem cell transplant (ASCT) using the same ablative regimen. *Blood* 2002; 100(Suppl.) (Abstr. 2551)

P

Paiva B, Vidriales MB, Cervero J, Mateo, G, Perez JJ, Montalban MA, Sureda A, Montejano L, Gutiérrez NC, García de Coca A, de Las Heras N, Mateos MV, López-Berges MC, García-Boyeró R, Galende J, Hernández J, Palomera L, Carrera D, Martínez R, de la Rubia J, Martín A, Bladé J, Lahuerta JJ, Orfao A, San Miguel JF; GEM (Grupo Español de MM)/PETHEMA (Programa para el Estudio de la Terapéutica en Hemopatías Malignas) Cooperative Study Groups. Multiparameter flow cytometric remission is the most relevant prognostic factor for multiple myeloma patients who undergo autologous stem cell transplantation. *Blood* 2008; 112: 4017-23

Palumbo A, Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Richardson PG, San Miguel J, Barlogie B,

Harousseau J, Zonder JA, Cavo M, Zangari M, Attal M, Belch A, Knop S, Joshua D, Sezer O, Ludwig H, Vesole D, Bladé J, Kyle R, Westin J, Weber D, Brinthen S, Niesvizky R, Waage A, von Lilienfeld-Toal M, Lonial S, Morgan GJ, Orlowski RZ, Shimizu K, Anderson KC, Boccadoro M, Durie BG, Sonneveld P, Hussein MA; IMWG. Prevention of thalidomide- and lenalidomide-associated thrombosis in myeloma. *Leukemia* 2008; 22(2): 414–23

Palumbo A, Brinthen S, Bruno B, Falcone AP, Liberati AM, Grasso M, Ria R, Pisani F, Cangialosi C, Caravita T, Levi A, Meloni G, Nozza A, Pregno P, Gabbas A, Callea V, Rizzo M, Annino L, De Stefano V, Musto P, Baldi I, Cavallo F, Petrucci MT, Massaia M, Boccadoro M. Melphalan 200 mg/m² versus melphalan 100 mg/m² in newly diagnosed myeloma patients: a prospective, multicenter phase 3 study. *Blood* 2010; 115(10): 1873–9

Pascaud F, Tavernier C, Lavault F. Myélome multiple chez les sujets de plus de 80 ans, facteurs pronostiques. *Sem.Hôp* 1989; 65 : 2577-2581

Pasquier F, Moreau AS, Tricot S, Wemeau M, Facon T, Leleu X. Place actuelle des inhibiteurs du protéasome dans le traitement du myélome multiple. *Hématologie* 2006 ; 12: 67-76

Pavletic ZS, Joshi SS, Pirruccello SJ, Tarantolo SR, Kollath J, Reed EC, Bierman PJ, Vose JM, Warkentin PI, Gross TG, Nasrati K, Armitage JO, Kessinger A, Bishop MR. Lymphocyte reconstitution after allogeneic blood stem cell transplantation for hematological malignancies. *Bone Marrow Transplant*, 1998; 21: 33-41

Peault B. Filiations cellulaires inattendues entre sang et autres tissus de l'organisme : des cellules souches totipotentes persistentes chez l'adulte? *Hématologie* 2000 ; 6(5) :339-344

Pellat-Deceunynck C, Bataille R, Robillard N, Harousseau JL, Rapp MJ, Juge-Morineau N, Wijdenes J, Amiot M. Expression of CD28 and CD40 in human myeloma cells: a comparative study with normal plasma cells. *Blood* 1994; 84: 2597-603

Pertuiset E. Survie à long terme et facteurs pronostiques du myélome multiple stades II–III traité par chimiothérapie conventionnelle. *Ann Med Interne* 1992; 143: 516–24

Petit I, Szyper-Kravitz M, Nagler A, Lahav M, Peled A, Habler L, Ponomaryov T, Taichman RS, Arenzana-Seisdedos F, Fujii N, Sandbank J, Zipori D, Lapidot T. G-CSF induces stem cell mobilization by decreasing bone marrow SDF-1 and upregulating CXCR4. *Nat Immunol* 2002; 3(7): 687-694

Pierelli L, Perillo A, Ferrandina G Salerno G, Rutella S, Fattorossi A, Battaglia A, Rughetti A, Nuti M, Cortesi E, Leone G, Mancuso S, Scambia G. The role of growth factor administration and T-cell recovery after peripheral blood progenitor cell transplantation in the treatment of solid tumors: results from a randomized comparison of G-CSF and GM-CSF. *Transfusion* 2001; 41: 1577–1585

Popat R, Oakervee HE, Hallam S, Curry N, Odeh L, Foot N, Esseltine DL, Drake M, Morris C, Cavenagh JD. Bortezomib, doxorubicin and dexamethasone (PAD) front-line treatment of multiple myeloma: updated results after long-term follow-up. *Br. J. Haematol* 2008; 141(4): 512-6

(a) Porrata LF, Ingle JN, Litzow MR, Geyer S, Markovic SN. Prolonged survival associated with early lymphocyte recovery after autologous hematopoietic stem cell transplantation for patients with metastatic breast cancer. *Bone Marrow Transplant* 2001; 28: 865–871

(b) Porrata LF, Litzow MR, Markovic SM. Immune reconstitution after autologous hematopoietic stem cell transplantation. *Mayo Clinic Proceeding* 2001; 76: 407-412

(c) Porrata LF, Gertz MA, Inwards DJ, Litzow MR, Lacy MQ, Tefferi A, Gastineau DA, Dispenzieri A, Ansell SM, Micallef IN, Geyer SM, Markovic SN.. Early lymphocyte recovery predicts superior survival after autologous hematopoietic stem cell transplantation in multiple myeloma or non-Hodgkin's lymphoma. *Blood* 2001; 98: 579-85

Porrata LF, Litzow MR, Tefferi A, Letendre L, Kumar S, Geyer SM, Markovic SN. Early lymphocyte recovery is a predictive factor for

prolonged survival after autologous hematopoietic stem cell transplantation for acute myelogenous leukemia. *Leukemia* 2002; 16: 1311–1318

(a) Porrata LF, Litzow MR, Inwards DJ, Litzow MR, Inwards DJ, Gastineau DA, Moore SB, Pineda AA, Bundy KL, Padley DJ, Persky D, Ansell SM, Micallef IN, Markovic SN. Infused peripheral blood autograft absolute lymphocyte count correlates with day 15 absolute lymphocyte count and clinical outcome after autologous peripheral hematopoietic stem cell transplantation in non-Hodgkin's lymphoma. *Bone Marrow Transplant* 2004; 33: 291-298

(b) Porrata LF, Gertz MA, Geyer SM, Litzow MR, Gastineau DA, Moore SB, Pineda AA, Bundy KL, Padley DJ, Persky D, Lacy MQ, Dispenzieri A, Snow DS, Markovic SN. The dose of infused lymphocytes in the autograft directly correlates with clinical outcome after autologous peripheral blood hematopoietic stem cell transplantation in multiple myeloma. *Leukemia* 2004; 18: 1085-1092

(c) Porrata LF, Gertz MA, Geyer SM, Litzow MR, Gastineau DA, Moore SB, Pineda AA, Bundy KL, Padley DJ, Persky D, Lacy MQ, Dispenzieri A, Snow DS, Markovic SN. The dose of infused lymphocytes in the autograft directly correlates with clinical outcome after autologous peripheral blood hematopoietic stem cell transplantation in multiple myeloma. *Leukemia* 2004; 18: 1085-1092

(d) Porrata LF, Litzow MR, Inwards DJ, Gastineau DA, Moore SB, Pineda AA, Bundy KL, Padley DJ, Persky D, Ansell SM, Micallef IN, Markovic SN. Infused peripheral blood autograft absolute lymphocyte count correlates with day 15 absolute lymphocyte count and clinical outcome after autologous peripheral hematopoietic stem cell transplantation in non-Hodgkin's lymphoma. *Bone Marrow Transplant* 2004; 33: 291-298

Porrata LF, Inwards DJ, Ansell SM, Micallef IN, Johnston PB, Hogan WJ, Markovic SN. Day 15 peripheral blood lymphocyte/monocyte ratio post-autologous peripheral hematopoietic stem cell transplantation and survival in diffuse large

B-cell lymphoma. *J Stem Cell Res Ther* 2011; 1: 103

Porrata LF, Inwards DJ, Ansell SM, Micallef IN, Johnston PB, Hogan WJ, Markovic SN. Infused autograft lymphocyte to monocyte ratio and survival in diffuse large B cell lymphoma. *Biol Blood Marrow Transplant* 2014; 20: 1804-1812

(a) Porrata LF, Inwards DJ, Ansell SM, Micallef IN, Johnston PB, Hogan WJ, Markovic SN. Infused autograft lymphocyte to monocyte ratio predicts survival in classical Hodgkin lymphoma. *Journal of Blood Medicine* 2015; 6: 45–53

(b) Porrata LF, Inwards DJ, Ansell SM, Micallef IN, Johnston PB, Hogan WJ, Markovic SN. Infused autograft lymphocyte-to-monocyte ratio and survival in T-cell lymphoma post autologous peripheral blood hematopoietic stem cell transplantation. *J Hema & Oncol*, 2015; 8: 80

Portmann-Lanz CB, Schoeberlein A, Huber A, Sager R, Malek A, Holzgreve W, Surbek DV. Placental mesenchymal stem cells as potential autologous graft for pre- and perinatal neuroregeneration. *Am J Obstet Gynecol* 2006; 194: 664- 673

Powles R, Singhai S, Treleaven J, Kulkarni S, Horton C, Mehta J. Identification of patients who may benefit from prophylactic immunotherapy after bone marrow transplantation for acute myeloid leukemia on the basis of lymphocyte recovery early after transplantation. *Blood* 1998; 91: 3481 3486

R

Raab MA, Podar K, Breitzkreutz I, Richardson PG, Anderson KC. Multiple myeloma. *Lancet* 2009; 374: 324–39

Rajkumar SV, Kyle RA. Diagnosis and treatment of multiple myeloma. In: *Neoplastic diseases of the blood*. 5th ed. Springer, New York, USA 2013; 5: 637–63

(a) Rajkumar SV, Fonseca R, Lacy MQ, Witzig TE, Therneau TM, Kyle RA, Litzow MR, Gertz MA, Greipp PR. Plasmablastic morphology is an independent predictor of poor survival after autologous stem-cell transplantation for

multiple myeloma. *J Clin Oncol* 1999; 17: 1551-7

(b) Rajkumar SV, Fonseca R, Lacy MQ, Witzig TE, Lust JA, Greipp PR, Therneau TM, Kyle RA, Litzow MR, Gertz MA. Beta2-microglobulin and bone marrow plasma cell involvement predict complete responders among patients undergoing blood cell transplantation for myeloma. *Bone Marrow Transplant* 1999; 23: 1261-1266

Rajkumar, S Hayman, MA Gertz, A Dispenzieri, MQ Lacy, PR Greipp, Geyer S, Iturria N, Fonseca R, Lust JA, Kyle RA, Witzig TE.. Combination therapy with thalidomide plus dexamethasone for newly diagnosed myeloma. *J Clin Oncol* 2002; 20(21): 4319-4323

Rajkumar SV, Richardson PG, Hideshima T, Anderson KC. Proteasome inhibition as a novel therapeutic target in human cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23: 630-39

Rajkumar SV, Blood E, Vesole D, Fonseca R, Greipp PR. Phase III clinical trial of thalidomide plus dexamethasone compared with dexamethasone alone in newly diagnosed multiple myeloma: a clinical trial coordinated by the Eastern Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol* 2006; 24(3): 431-6

Rajkumar SV, Jacobus S, Callander NS, Fonseca R, Vesole DH, Williams ME, Abonour R, Siegel DS, Katz M, Greipp PR; Eastern Cooperative Oncology Group. Lenalidomide plus high-dose dexamethasone versus lenalidomide plus low-dose dexamethasone as initial therapy for newly diagnosed multiple myeloma: an open-label randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2010; 11(1): 29-37

Ramachandran I, Martner A, Pisklakova A, Condamine T, Chase T, Vogl T, Roth J, Gabrilovich D, Nefedova Y. Myeloid derived suppressor cells regulate growth of multiple myeloma by inhibiting T cells in bone marrow. *J Immunol*, 2013; 190(7): 3815-3823

Rawstron C, Orfao A, Beksac M, Bezdicikova L, Brooimans RA, Bumbea H, Dalva K, Fuhler G, Gratama J, Hose D, Kovarova L, Lioznov M, Mateo G, Morilla R, Mylin AK, Omedé P, Pellat-Deceunynck C, Perez Andres M, Petrucci M, Ruggeri M, Rymkiewicz

G, Schmitz A, Schreder M, Seynaeve C, Spacek M, de Tute RM, Van Valckenborgh E, Weston-Bell N, Owen RG, San Miguel JF, Sonneveld P, Johnsen HE; European Myeloma Network. Report of the European Myeloma Network on multiparametric flow cytometry in multiple myeloma and related disorders. *Haematologica* 2008; 93: 431-8

Recktenwald DJ. Introduction to flow cytometry: principles, fluorochromes, instrument set-up, calibration. *J Hematother* 1993; 2: 387-94

Reece DE. Posttransplantation maintenance therapy and optimal frontline therapy in myeloma. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2011; 2011: 197-204

Reeder CB, Reece DE, Kukreti V, Chen C, Trudel S, Hentz J, Noble B, Pirooz NA, Spong JE, Piza JG, Zepeda VH, Mikhael JR, Leis JF, Bergsagel PL, Fonseca R, Stewart AK. Cyclophosphamide, bortezomib and dexamethasone induction for newly diagnosed multiple myeloma: high response rates in a phase II clinical trial. *Leukemia* 2009; 23(7): 1337-41

Reddy RL. Mobilization and collection of peripheral blood progenitor cells for transplantation. *Transfus Apher Sci* 2005; 32(1): 63-72

Riccardi A, Mora O, Tinelli C, Valentini D, Brugnatelli S, Spanedda R, De Paoli A, Barbarano L, Di Stasi M, Giordano M, Delfini C, Nicoletti G, Bergonzi C, Rinaldi E, Piccinini L, Ascari E. Long-term survival of stage I multiple myeloma given chemotherapy just after diagnosis or at progression of the disease: a multicentre randomized study. Cooperative Group of Study and Treatment of Multiple Myeloma. *Br J Cancer* 2000; 82: 1254-1260

Richardson PG, Schlossman RL, Weller E, Hideshima T, Mitsiades C, Davies F, LeBlanc R, Catley LP, Doss D, Kelly K, McKenney M, Mechlłowicz J, Freeman A, Deocampo R, Rich R, Ryoo JJ, Chauhan D, Balinski K, Zeldis J, Anderson KC. Immunomodulatory drug CC-5013 overcomes drug resistance and is well tolerated in patients with relapsed

multiple myeloma. *Blood* 2002; 100(9): 3063–3067

Richardson P, Anderson K. Immunomodulatory analogs of thalidomide: an emerging new therapy in myeloma. *J. Clin. Oncol* 2004; 22(16): 3212-4

Richardson PG, Briemberg H, Jagannath S, Wen PY, Barlogie B, Berenson J, Singhal S, Siegel DS, Irwin D, Schuster M, Srkalovic G, Alexanian R, Rajkumar SV, Limentani S, Alsina M, Orlowski RZ, Najarian K, Esseltine D, Anderson KC, Amato AA. Frequency, characteristics, and reversibility of peripheral neuropathy during treatment of advanced multiple myeloma with bortezomib. *J Clin Oncol* 2006; 24(19): 3113–20

Richardson PG, Weller E, Lonial S, Jakubowiak AJ, Jagannath S, Raje NS, Avigan DE, Xie W, Ghobrial IM, Schlossman RL, Mazumder A, Munshi NC, Vesole DH, Joyce R, Kaufman JL, Doss D, Warren DL, Lunde LE, Kaster S, Delaney C, Hideshima T, Mitsiades CS, Knight R, Esseltine DL, Anderson KC. Lenalidomide, bortezomib, and dexamethasone combination therapy in patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Blood* 2010; 116(5): 679-86

Richez V, Malard F. Focus sur la prise en charge thérapeutique du myelome multiple. *Hematologie* 2014 ; 20 : 229-236

Robillard N, Pellat-Deceunynck C, Bataille R. Phenotypic characterization of the human myeloma cell growth fraction. *Blood* 2005; 105: 4845-8

Roussel M, Moreau P, Huynh A, Mary J-Y, Danho C, Caillot D, Hulin C, Fruchart C, Marit G, Pégourié B, Lenain P, Araujo C, Kolb B, Randriamalala E, Royer B, Stoppa AM, Dib M, Dorvaux V, Garderet L, Mathiot C, Avet-Loiseau H, Harousseau JL, Attal M; IFM. Bortezomib and high-dose melphalan as conditioning regimen before autologous stem cell transplantation in patients with de novo multiple myeloma: a phase 2 study of the IFM. *Blood* 2010; 115(1): 32-7.

S

Saidi M. Epidemiology and clinical features of multiple myeloma in Algeria: Report of the

Algerian myeloma study group (GETMA). *Haematologica* 2011; Abstract 404: 96(S1)

San Miguel J. Multiple myeloma: a model for scientific and clinical progress. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2014; 5(1): 1-7

San Miguel JF, Garcia-Sanz R, Gonzalez M, Moro MJ, Hernandez JM, Ortega F, Borrego D, Carnero M, Casanova F, Jiménez R, et al. A new staging system for multiple myeloma based on the number of S-phase plasma cells. *Blood* 1995; 85: 448-55

San Miguel JF, Almeida J, Mateo G, Blade J, Lopez-Berges C, Caballero D, Hernández J, Moro MJ, Fernández-Calvo J, Díaz-Mediavilla J, Palomera L, Orfao A. Immunophenotypic evaluation of the plasma cell compartment in multiple myeloma: a tool for comparing the efficacy of different treatment strategies and predicting outcome. *Blood* 2002; 99: 1853-6

San Miguel JF, Garcia-Sanz R. Prognostic features of multiple myeloma. *Best Pract Res Clin Haematol* 2005; 18: 569-83

Shaughnessy J, Tian E, Sawyer J, McCoy J, Tricot G, Jacobson J, Anaissie E, Zangari M, Fassas A, Muwalla F, Morris C, Barlogie B. Prognostic impact of cytogenetic and interphase fluorescence in situ hybridization-defined chromosome 13 deletion in multiple myeloma: early results of total therapy II. *Br J Haematol* 2003; 120: 44-52

Shea TC, DiPersio JF. Mobilization of autologous peripheral blood hematopoietic cells for cellular therapy. In: Applebaum FR, Forman SJ, Negrin RS, Blume KG, eds. *Thomas' Hematopoietic Cell Transplantation*. Hoboken, NJ: Wiley-Blackwell; 2009: 590-604

Shimizu, Y., Kato, H. and Schull, W.J. Studies of the mortality of A-bomb survivors. 9. Mortality, 1950- 1985: Part 2. Cancer mortality based on the recently revised doses (DS86). *Radiat Res* 1990; 121: 120-41

Shivakumar L, Ansell S. Targeting B-lymphocyte stimulator/B-cell activating factor and a proliferation-inducing ligand in hematologic malignancies. *Clin.Lymphoma Myeloma* 2006; 7: 106-108

Sieveking DP, Ng MK. "Cell therapies for therapeutic angiogenesis: back to the bench." *Vasc Med* 2009; 14(2): 153-66

Singh RK, Ino K, Varney ML, Heimann DG, Talmadge JE. Immunoregulatory cytokines in bone marrow and peripheral blood stem cell products. *Bone Marrow Transplant* 1999; 23: 53-62

Singhal S, Mehta J, Desikan R, Ayers D, Roberson P, Eddlemon P, Munshi N, Anaissie E, Wilson C, Dhodapkar M, Zeddis J, Barlogie B. Antitumor activity of thalidomide in refractory multiple myeloma. *N Engl J Med* 1999; 341(21): 1565-71

Stewart AK, Chen CI, Howson-Jan K, White D, Roy J, Kovacs MJ, Shustik C, Sadura A, Shepherd L, Ding K, Meyer RM, Belch AR. Results of a multicentre randomized phase II trial of thalidomide and prednisone maintenance therapy for multiple myeloma after autologous stem cell transplant. *Clin. Cancer Res* 2004; 10(24): 8170-6

Stewart AK, Bergsagel PL, Greipp PR, Dispenzieri A, Gertz MA, Hayman SR, Kumar S, Lacy MQ, Lust JA, Russell SJ, Witzig TE, Zeldenrust SR, Dingli D, Reeder CB, Roy V, Kyle RA, Rajkumar SV, Fonseca R. A practical guide to defining high-risk myeloma for clinical trials, patient counseling and choice of therapy. *Leukemia* 2007; 21(3): 529-34

Stewart AK, Richardson PG, San-Miguel JF. How I treat multiple myeloma in younger patients. *Blood* 2009; 114(27): 5436-43

Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H, Thiele J, Vardiman JW. (Eds.) WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. Lyon: IARC 2008

T

Talmadge JE, Gibrilovich DI. History of myeloid-derived suppressor cells. *Nat Rev Cancer* 2013; 13: 739-752

Talmadge JE. Hematopoietic stem cell graft manipulation as a mechanism of immunotherapy. *Int Immunopharmacol* 2003; 3: 1121-1143

Terriou L, Leleu X, Yakoub-Agha I. Treatment of multiple myeloma. *Bull Cancer* 2006; 93(1): 101-6

The International Myeloma Working Group (IMWG). Criteria for the classification of monoclonal gammopathies, multiple myeloma and related disorders: a report of the International Myeloma Working Group. *British Journal of Haematology* 2003; 121: 749-757

The national institute of health resource for stem cell research. *Scientific Progress and Future Research Directions* 2001; 5: 43-59

Tricot G, Barlogie B, Jagannath S, Bracy D, Mattox S, Vesole DH, Naucke S, Sawyer JR.. Poor prognosis in multiple myeloma is associated with partial or complete deletions of chromosome 13 or abnormalities involving 11q and not with other karyotype abnormalities. *Blood* 1995; 86: 42506

Tricot G, Sawyer JR, Jagannath S, Desikan KR, Siegel D, Naucke S, Mattox S, Bracy D, Munshi N, Barlogie B. Unique role of cytogenetics in the prognosis of patients with myeloma receiving high-dose therapy and autotransplants. *J Clin Oncol* 1997; 15(7): 2659-66

U

Ulloa-Montoya FV, Hu CM. "Culture systems for pluripotent stem cells." *J Biosci Bioeng* 2005; 100(1): 12-27

V

Vacca A, Ribatti D, Roncali L, Ranieri G, Serio G, Silvestris F, Dammacco F. Bone marrow angiogenesis and progression in multiple myeloma. *Br J Haematol* 1994; 87(3) : 503-8

Van Agthoven A. Method to protect leucocytes, protective composition, protected blood composition and method to analyse blood. Brevet EP0625706B1. 24 Janvier 2001

Von Planta M, Humbert J, Zubler R. Amplification ex vivo des progéniteurs hématopoïétiques : nouvelles approches thérapeutiques ou recherche fondamentale? *Revue Médicale Suisse* 2000; 712: 2288

W

Walker F, Roethke SK, Martin G. An overview of the rationale, process, and nursing implications of peripheral blood stem cell transplantation. *Cancer Nurs* 1994; 17(2): 141-148

Wannesson L, Panzarella T, Mikhael J, Keating A. Feasibility and safety of autotransplants with noncryopreserved marrow or peripheral blood stem cells: a systematic review. *Ann Oncol* 2007; 8 : 623–632

Weaver CH, Hazelton B, Birch R, Palmer P, Allen C, Schwartzberg L, West W. An analysis of engraftment kinetics as a function of the CD34 content of peripheral blood progenitor cell collections in 692 patients after the administration of myeloablative chemotherapy. *Blood* 1995; 86(10): 3961-9

Wilcox RA, Wada DA, Ziesmer SC, ElSawa SF, Comfere NI, Dietz AB, Novak AJ, Witzig TE, Feldman AL, Pittelkow MR, Ansell SM. Monocytes promote tumor cell survival in T-cell lymphoproliferative disorders and are impaired in their ability to differentiate into mature dendritic cells. *Blood* 2009; 114(14): 2936-44

Wisløff F, Andersen P, Andersson TR, Brandt E, Eika C, Fjaestad K, Ly B, Løvåsen K, Strøm BR, Tjønnfjord GE. Has the incidence of multiple myeloma in old age been underestimated? The myeloma project of health region I in Norway. I. *Eur J Haematol* 1991; 47(5): 333-7

WHO, International Programme on Chemical Safety. Biomarkers in Risk Assessment: Validity and Validation. 2001. Retrieved from <http://www.inchem.org/documents/ehc/ehc/ehc222.htm>. Consulté le (10 avril 2016)

WHO, International Programme on Chemical Safety. Biomarkers and Risk Assessment: Concepts and Principles. 1993. Retrieved from <http://www.inchem.org/documents/ehc/ehc/ehc155.htm>. Consulté le (10 avril 2016)

Wuilleme S, Robillard N, Lodé L, Magrangeas F, Beris H, Harousseau J-L, Proffitt J, Minvielle S, Avet-Loiseau H for IFM, et al. Ploidy, as Detected by Fluorescence in Situ Hybridization, Defines Different Subgroups in Multiple Myeloma. *Leukemia* 2005; 19(2) : 275–78

Wannesson L, Panzarella T, Mikhael J, Keating A. Feasibility and safety of autotransplants with noncryopreserved marrow or peripheral blood stem cells: a systematic review. *Ann Oncol* 2007; 8 : 623–632

ANNEXES

ANNEXE 1

CRITERES DE REPONSES DE L'INTERNATIONAL MYELOMA WORKING GROUPE (IMWG)

(Durie et al., 2006 ; Kyle et al., 2009)

Catégories de réponses	
Niveau de réponse	Critères requis
<i>Stringent complete response, sCR</i> Réponse complète stricte, RCs	RC plus les deux critères suivants : - Ratio des CLL normal et - Absence de plasmocytes monoclonaux dans la MO par immunohistochimie ou immunofluorescence.
<i>Complete response, CR</i> Réponse complète, RC	- IF sérique et urinaire négative et - Disparition des plasmocytomes extra-osseux et - ≤ 5% de plasmocytes dans la moelle osseuse.
<i>Very good partial response, VGPR</i> Très bonne réponse partielle, TBRP	- Détection d'Ig monoclonales sériques et urinaires par IF (et non par électrophorèse) ou - Réduction ≥ 90% de l'Ig monoclonale sérique et réduction de l'Ig urinaire <100 mg/24h.
<i>Partial response, PR</i> Réponse partielle, RP	- Réduction ≥ 50% de l'Ig monoclonale sérique et réduction de l'Ig monoclonale urinaire ≥ 90% ou < 200 mg/24h. - Si les Ig monoclonales sériques et urinaires ne sont pas mesurables, une baisse ≥ 50% de la différence entre le taux de chaînes légères impliquées et le taux de chaînes légères non impliquées est exigée en lieu et place des critères requis pour les Ig monoclonales sériques et urinaires. - Si ni les Ig monoclonales sériques et urinaires, ni le dosage des CLL ne sont mesurables, une baisse ≥ 50% des plasmocytes est exigée en lieu et place des critères requis pour les Ig monoclonales sériques et urinaires, pourvu que le pourcentage initial de plasmocytes dans la MO soit ≥ 30%. - En plus des critères listés ci-dessus, si des plasmocytomes extra-osseux sont présents à l'état initial, une réduction ≥ 50% de leur taille est également exigée.
<i>Maladie stable, MS</i> <i>Stable disease, SD</i>	Absence de critères nécessaires pour RC, TBRP, RP ou maladie progressive*.

* Critères de maladie progressive détaillés dans le tableau suivant « Progression et rechute de la maladie ».

Progression et rechute de la maladie	
Niveau de rechute	Critères requis
<p>Progressive disease, PD Maladie progressive, MP</p>	<p>Requiert un ou plusieurs des critères suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Augmentation $\geq 25\%$ de l'Ig monoclonale sérique (augmentation absolue ≥ 5 g/L) et/ou de l'Ig monoclonale urinaire (augmentation absolue ≥ 200 mg/24h). - Si les Ig monoclonales sériques et urinaires ne sont pas mesurables, augmentation $\geq 25\%$ de la différence entre le taux de chaînes légères impliquées et le taux de chaînes légères non impliquées (augmentation absolue ≥ 100 mg/L). - Augmentation $\geq 25\%$ du pourcentage de plasmocytes dans la MO (augmentation absolue $\geq 10\%$). - Augmentation notable de la taille ou apparition de nouvelles lésions osseuses ou de nouveaux plasmocytomes extra-osseux. - Apparition d'une hypercalcémie (> 115 mg/L ou $2,65$ mmol/L) en lien avec la maladie.
<p>Clinical relapse Rechute clinique</p>	<p>Requiert un ou plusieurs des critères d'aggravation de la maladie et/ou de dysfonction organique CRAB suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Hypercalcémie > 115 mg/L ou $2,65$ mmol/L - Augmentation de la créatinine sérique ≥ 20 mg/L ou 177 μmol/L. - Baisse de l'hémoglobine ≥ 2 g/dL ou $1,25$ mmol/L. - Apparition de nouveaux plasmocytomes extra-osseux et/ou de nouvelles lésions osseuses. - Augmentation notable de 50% (et ≥ 1cm) de la taille des lésions osseuses ou des plasmocytomes préexistants.
<p>Relapse from CR Rechute à partir d'une RC</p>	<p>Requiert un ou plusieurs des critères suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Réapparition des Ig monoclonales sériques et urinaires par IF ou électrophorèse. - Augmentation $\geq 5\%$ des plasmocytes dans la MO. - Apparition d'autres signes de progression de la maladie (nouveaux plasmocytomes, nouvelles lésions osseuses ou hypercalcémie).

ANNEXE 2

CRITERES D'EVALUATION

(Anderson et al., 2008 ; Kyle et al., 2009)

Critères d'évaluation	
Critère	Définition
<i>Time to progression, TTP</i> <i>Temps jusqu'à progression TJP</i>	Durée depuis le début du traitement jusqu'à la progression de la maladie, sans prendre en compte les décès qui ne sont pas attribuables à la progression de la maladie.
<i>Progression-free survival, PFS</i> Survie sans progression SSP	Durée depuis le début du traitement jusqu'à la progression de la maladie ou le décès (quel que soit la cause du décès), selon l'événement qui survient en premier.
<i>Event-free survival, EFS</i> Survie sans événement SSE	Dépend de la définition d' « événement ». Dans de nombreuses études, la définition est la même que celle de PFS. L'EFS peut inclure des « événements » supplémentaires, comme des effets indésirables des thérapeutiques.
<i>Disease-free survival, DFS</i> Survie sans maladie SSM	Durée depuis le début de la RC jusqu'à la rechute. S'applique uniquement aux patients en RC.
<i>Duration of response, DOR</i> Durée de réponse DDR	Durée depuis la première observation d'une RP jusqu'à la progression de la maladie, sans prendre en compte les décès qui ne sont pas attribuables à la progression de la maladie. Les durées de RC et de RP doivent chacune être rapportées.
<i>Overall survival, OS</i> Survie globale SG	Durée depuis le début du traitement jusqu'au décès ou à la fin de suivi.

La médiane de survie : est le point où la moitié des patients sont en vie et la moitié sont morts.

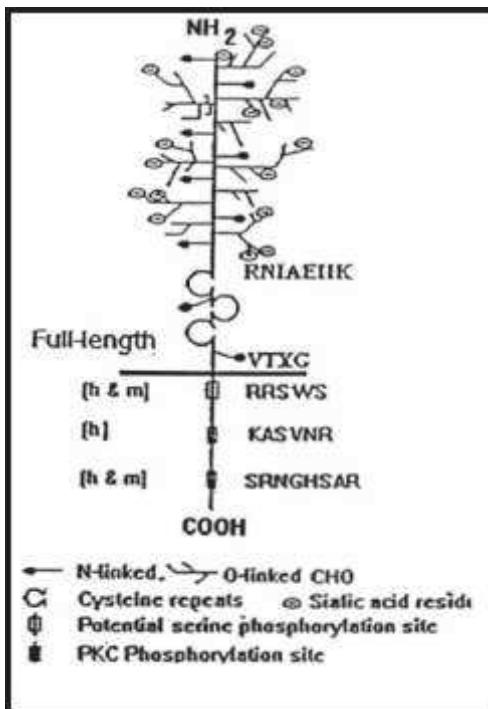
La durée moyenne de survie : est le point auquel les individus dans l'étude sont restés en vie, divisée par la durée de l'étude, appelée aussi l'aire sous la courbe.

ANNEXE 3

MOLECULE CD34 ET LES MARQUEURS DE SURFACE DES CSH DU SANG CIRCULANT ET DE LA MOELLE OSSEUSE LES PLUS COURAMMENT UTILISEES

(Civin, 1990; Krause, 1996 ; EBMT, 2008)

Molécule CD34



Le CD34 est une protéine transmembranaire à simple chaîne d'environ 116 kDa. Il est exprimé sur les cellules souches/progénéiteurs hématopoïétiques immatures, les cellules endothéliales des capillaires, les fibroblastes embryonnaires et quelques rares cellules gliales du tissu nerveux. Sa fonction via son ligand CD32L (L-sélectin) serait de jouer un rôle dans les contacts cellulaires leucocytes-cellules endothéliales. L'expression du CD34 semble être maximale sur les progénéiteurs les plus précoces et diminue progressivement avec la maturation. C'est un antigène de différenciation des leucocytes spécifique à un stade plutôt qu'à une lignée. Les précurseurs lymphoïdes B définissables les plus immatures (CD19+/CD10+ sont CD34+.

Les précurseurs lymphoïdes T immatures expriment également la TdT et le CD34+. Les lymphocytes, les monocytes, les granulocytes et les plaquettes du sang périphérique normal n'expriment pas le CD34. On constate que les leucémies lymphoïdes chroniques, les lymphomes et plusieurs types de myélomes présentent un résultat uniformément négatif au CD34 (Civin 1990; Krause 1996).

Blood Vessel			Gene Symbol
ABCG2 (CDw338)	Primitive Stem Cells	Cell Surface	ABCG2
Fetal liver kinase-1 (Flk1); aka VEGFR	Endothelial	Cell Surface	KDR
Smooth muscle cell-specific myosin heavy chain	Smooth muscle	Intracellular	MYH11
Vascular endothelial cell cadherin (CD-144)	Smooth muscle	Cell Surface	CDH5
Bone Marrow & Blood			
Bone morphogenetic protein receptor (BMPR)	Mesenchymal stem and progenitor cells	Cell Surface	BMPR1B
Bone Morphogenic Protein (BMP-2)	ESC, endoderm	Secreted	BMP2
Bone Morphogenic Protein (BMP-4)	ESC, endoderm	Secreted	BMP4
CD3	Leukocyte lineage	Cell surface	
CD4	Leukocyte lineage	Cell surface	CD4
CD8	Leukocyte lineage	Cell surface	CD8A
CD19	Leukocyte lineage	Cell surface	CD19
CD34	Hematopoietic stem cell (HSC),	Cell Surface	CD34
CD34 ⁺ Sca1 ⁺ Lin ⁻ profile	Mesenchymal stem cell (MSC)		ATXN1
CD38	Absent on HSC; Present on WBC	Cell Surface	CD38
CD44	HSC, MSC	Cell Surface	CD44
CD45	Leukocyte lineage	Cell Surface	PTPRC
c-Kit	HSC, MSC	Cell Surface	KIT
Mac-1	WBC	Cell Surface	ITGAM
Muc-18 (CD146)	Bone marrow fibroblasts, endothelial	Cell Surface	MCAM
Stem cell antigen (Sca-1)	Stromal cell, fibroblasts	Cell Surface, secreted	CASP3

Marqueurs de surface des CSH du sang circulant et de la moelle osseuse les plus couramment utilisées (**EBMT, 2008**).

ANNEXE 4

PERFORMANCE STATUS (PS)

(MRC, 1980 ; Kyle et al., 2003)

PERFORMANCE STATUS DE L'OMS

Activité	Score
Capable d'une activité identique à celle précédant la maladie	0
Activité physique diminuée, mais ambulatoire et capable de mener un travail	1
Ambulatoire et capable de prendre soin de soi-même. Incapable de travailler et alité moins de 50% du temps	2
Capable seulement de quelques activités. Alité ou en chaise plus de 50% du temps	3
Incapable de prendre soin de soi-même. Alité ou en chaise en permanence	4

SCORE :

ARTICLE

Can infused autograft lymphocyte-to-monocyte ratio predict survival in Multiple Myeloma post autologous peripheral blood hematopoietic stem cell transplantation?

L.Mohammadi, M. Brahim, K. Haoud, N. Harir, S. Moulesehoul

Res. J. Pharm. Biol. Chem. Sci. (2016) 7(3) issue



Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences

Can Infused autograft lymphocyte-to-monocyte ratio predict survival in Multiple Myeloma Post autologous peripheral blood hematopoietic stem cell transplantation?

Latifa Mohammadi^{*1}, Mohamed Brahimi², Khadidja Haoud¹, Noria Harir³, and Soraya Moulesehou¹.

¹Faculty of Life and Natural Science, department of Biology, Djillali Liabes University, Sidi Bel Abbes, Algeria.

²EHU "1er November 1954", Haematology and Cell Therapy, Oran, Algeria.

³Laboratory of Molecular Microbiology, Proteomics and Health, Departement of Biology, Djillali Liabes University of Sidi bel Abbes, Algeria.

ABSTRACT

The infused autograft lymphocyte-to-monocyte ratio (A-LMR) is a prognostic factor for survival in classical Hodgkin lymphoma (CHL), diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) in addition to T cell lymphoma post-autologous peripheral hematopoietic stem cell transplantation (APHSCT). Thus, we check out to investigate if A-LMR is also a prognostic factor for survival post-APHSCT in multiple myeloma (MM). From 2009 to 2015, eighty two MM patients that underwent APHSCT were retrospectively analyzed. The number of lymphocytes and monocyte events were derived from stem cell harvest after mobilization. Cells were analyzed using flow cytometry and A-LMR was calculated by dividing the number of lymphocyte events by the number of monocyte events. Survival outcomes were estimated using Kaplan-Meier method and compared by the log-rank test. Patients with an A-LMR \geq 1 showed the same progression-free survival (PFS) comparing to patients with an A-LMR $<$ 1 and both in disease status (CR versus VGPR) [median PFS was not reached vs 1600 days, 1000-days PFS rates of 75% (95% CI 64–94 %) vs 54% (95% CI 35–82%), p= 0.23 respectively; [median PFS was not reached vs 1600 days, 1000-days PFS rates of 70 % (95% CI 57–85 %) vs 72% (95% CI, 56–93%), p= 0.77]. The infused autograft lymphocyte-to-monocyte ratio can't predict survival in patients with MM undergoing APHSCT. Further study is needed to validate this finding.

Keywords: Autograft lymphocyte-to-monocyte ratio, Survival, Autologous peripheral hematopoietic stem cell transplantation, Multiple myeloma.

**Corresponding author*

INTRODUCTION

The infused autograft lymphocyte to monocyte ratio (A-LMR) has recently been reported to be a prognostic factor for survival with patients post-autologous peripheral hematopoietic stem cell transplantation (APHSCT) in classical Hodgkin lymphoma (cHL), diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) and T cell lymphoma [1-3]. However, the relation between A-LMR and clinical outcomes in multiple myeloma (MM) post-APHSCT has not been studied.

A-LMR combines the biomarkers A-ALC (infused autograft-absolute lymphocyte count) and A-AMC (infused autograft-absolute monocytes count) [1], represent respectively, the host immunity that is critically important for survival in MM treated with APHSCT [4,5] and in non-Hodgkin’s Lymphoma (LNH) [6]. Whereas the second correspond to a surrogate marker of tumor immunosuppression by monocytes and their progeny, as derived myeloid cells (MDSCs) [7,9]. Indeed, these cells are one of the major factors limiting the immune response in cancer [8] by influencing the immune reconstitution and survival which inhibits anti-tumor immunity of the host post-APHSCT [9].

In this study, we evaluated the hypothesis that A-LMR has also an impact on clinical outcomes post-APHSCT of patients with MM from Algerian West.

MATERIALS AND METHODS

Patients

From 2009 to 2015, eighty two patients with MM treated with APHSCT at the Department of Haematology and cell therapy, University Hospital of Oran region (Western Algeria), were included in the study. The ages of the studied patients varied from 35 to 65 years old. An absolute confidentiality of the patients’ vital information was maintained for ethical purposes and an ethical approval was obtained from institutions in which the study was carried out.

Peripheral blood stem cells (autografts) collections

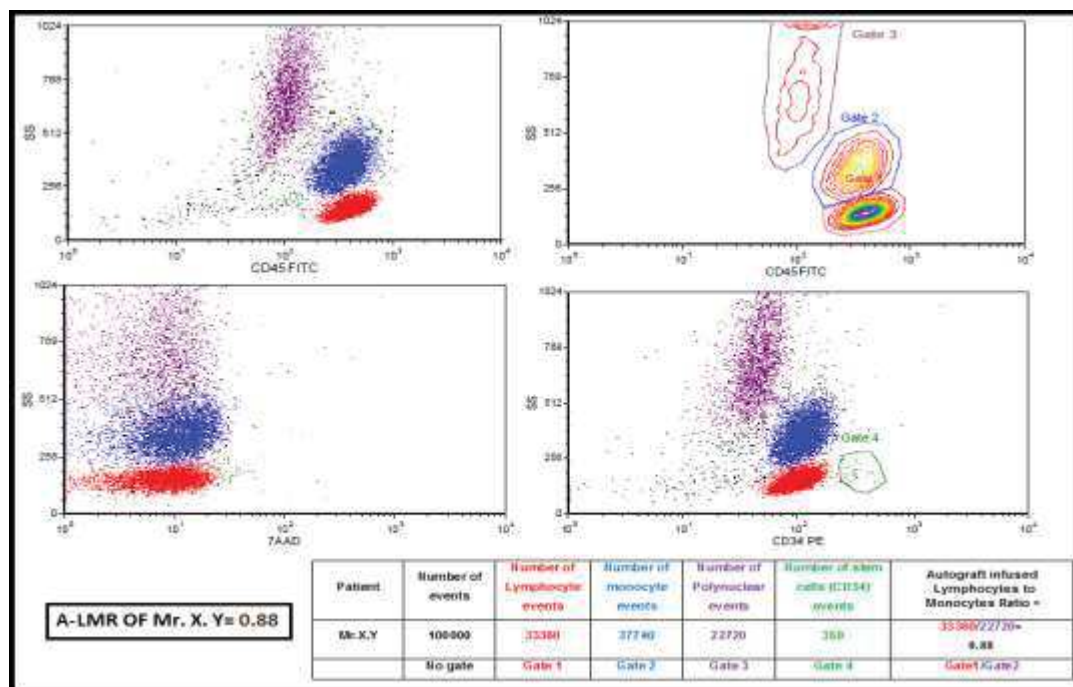


Figure1: The calculate method of A-LMR.

The eighty two patients with MM were mobilized with granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF) alone, that was started 4 days before leukapheresis at the dose of 15 µg/kg/d on 07:00 pm. One or two cytopheresis were performed twelve hours after the fourth injection (07:00 am), the number of CD34+ cells was assessed immediately after the end of the cytopheresis and if a minimum number of 2×10⁶



CD34+ cells/kg was not reached another cytapheresis was performed the next morning. The chemotherapy conditioning regimen used was the MEL200 (Melphalan 200 mg/m², a 30 minutes injection) [10-11-12].

In A-LMR counts : a lyse no wash procedure was used. Cells were labeled with monoclonal antibodies: anti-CD45 FITC (BD science©) to all the white blood cells, anti-CD34 PE (BD science ©) to stem cells and a viability marker, 7-amino-actinomycin D (7-AAD) to exclude dead. Cells were analyzed using a FACS CANTO II (EPICS XL (BC), BD Bioscience) to yield an events number. The stored files LMD (List Mode Data) from the archives were reanalysed by the FCS Express 4 (Research Edition Import BD FACSDiva, De Novo Software; Los Angeles, CA, 90010, USA, 2001-2013). The number of lymphocytes, monocytes and polynuclears acquired events was determined from CD45/SSC Dots plot then report to a MS Excel file. A-LMR was calculated as follows in figure 1.

Response and survival criteria

Response criteria were based on the guidelines from International Myeloma Working Group (IMWG)[13-14], Complete response (CR) was defined as a lack of detectable monoclonal protein in serum and urine by immunofixation, accompanied by similar disparition of soft tissue plasmacytomas. Very good partial response (VGPR) was defined as detecting monoclonal immunoglobulin in serum and urine by immunofixation (not electrophoresis) and a reduction in serum monoclonal protein and 24-h urinary light-chain excretion by at least 90%, accompanied by a similar reduction of soft tissue plasmacytomas, if present. Clinical relapse was defined as a 50% increase in the serum of monoclonal protein or 24-h urinary monoclonal protein excretion over the lowest remission level. An increase in the size or number of lytic lesions or soft tissue plasmacytomas constituted progression. In those with CR, any detectable monoclonal protein by immunofixation constituted progression.

PFS (progression-free survival) is the time from the start of treatment until relapse disease or deaths, or last follow-up (whatever the cause of the deaths), whichever occurs first.

Statistical analysis

Concerning the statistical analytical study, PFS was analysed using the method described by Kaplan and Meier [15]. The differences between survival curves were tested for statistical significance using the tailed log-rank [16] test via SPSS 20.0 (Statistical Package for the Social Sciences, IBM Corporation; Chicago, IL, USA, August 2011).

Student's t-test was performed via an online calculator and free graphing software [17] to assess the difference between data for A-LMR and those of status of disease. An Error box (mean±2 standard deviation error bars) with data swarm was plotted for comparison. Results were presented using p value and p<0.05 was considered significant.

RESULTS

Patients Characteristics

Median age at the time of transplant for the 82 patients with MM was 54 years with ranging between 35-65 years. Among them 30 females and 52 males with a female to male ratio of 1.7:1. The median follow-up for the entire cohort was 908 (range 87–2100) days.

At 100 day post-transplant, 55 achieved a CR (67.1%) and 27 VGPR (32.6%) and mortality was at 0%. The rate of patients with relapse or progression during follow-up was 35.4% (29 patients). A-LMR results are respectively 54 patients (64.6%) with A-LMR≥1 and 28 patients (35.4%) with A-LMR<1. (**Table1**)

Figure 2 shows box plots PFS surviving (days): (A) in patients with an A-LMR<1 and patients with an A-LMR≥1 after AHSCT, the median PFS was not significant (968 vs 831 days, respectively; p=0.81) and (B) in patients with status disease after AHSCT (CR, VGPR), the median PFS was significant (980 vs 801 days, respectively; p= 0.014)

Characteristics	Number of cases (N=82)	Percentage (%) (100%)
Age (years)	54	
Range	(35-65)	-
Sex:		
Male	52	63.4
Female	30	36.6
Ratio	1.7:1	
Disease status at 100 Day post-transplant :		
CR	55	67.1
VGPR	27	32.9
Mortality	0	0
Disease evolution during follow-up:		
Relapse, progression	29	35.4
No relapse or progression	53	64.6
A-LMR :		
>=1	54	65.8
<1	28	34.2

Table 1: Baseline characteristics and results of patients.

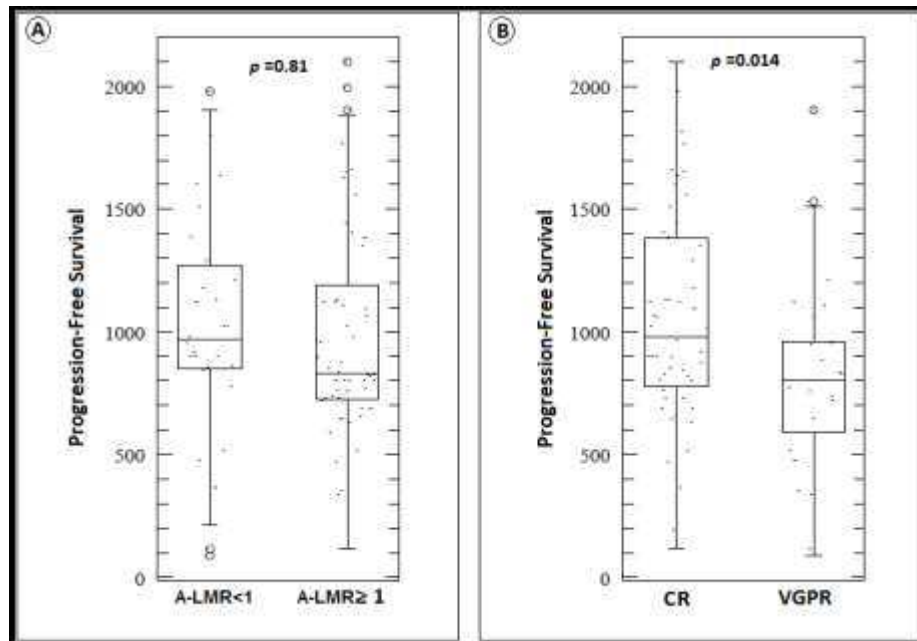


Figure 2: Box plots based on (A) A-LMR data's, (B) disease of status after APHSCT.

Post-transplant survival and infused LMR

Patients with an A-LMR ≥ 1 showed the same progression-free survival (PFS) comparing to patients with an A-LMR < 1 (figure3A) [median PFS was not reached vs 1600 days, 1000-days PFS rates of 75% (95% CI 64–94 %) vs 54% (95 % CI 35–82%), $p = 0.57$ respectively and both in disease status (CR versus VGPR) (figure3B); [median PFS was not reached vs 1600 days, 1000-days PFS rates of 70 % (95% CI 57–85 %) vs 72 % (95 % CI, 56–93%), $p = 0.26$].

By disease status, the same experienced PFS in patients infused with an A-LMR \geq 1 compared with patients infused with an A-LMR $<$ 1 in CR (figure 3C) [median PFS-CR- not reached versus 1600 days, 1000-days PFS rates of 78% [95% CI 62–100] versus 71% [95% CI 56–90]], respectively, $p=0.63$]; and in VGPR (figure 3D) [median PFS-VGPR- not reached versus 957 days, 1000days PFS rates of 61% [95% CI 42–89] versus 49% [95% CI 17–100], respectively, $p=0.93$].

By A-LMR, same experienced PFS in in patients in CR compared with patients in VGPR, with an A-LMR \geq 1 (figure 3E) [median PFS- A-LMR \geq 1-1790 days versus not reached, 1000-days PFS- rates of 74% [95% CI 60–92] versus 41% [95% CI 42–89]], respectively, $p=0.44$]; and with A-LMR $<$ 1 (figure 3F) [median PFS- A-LMR $<$ 1- 1600 days versus 975 days, 1000-days PFS- rates of 79% [95% CI 64–100] versus 47% [95% CI 17–100]], respectively, $p=0.24$].

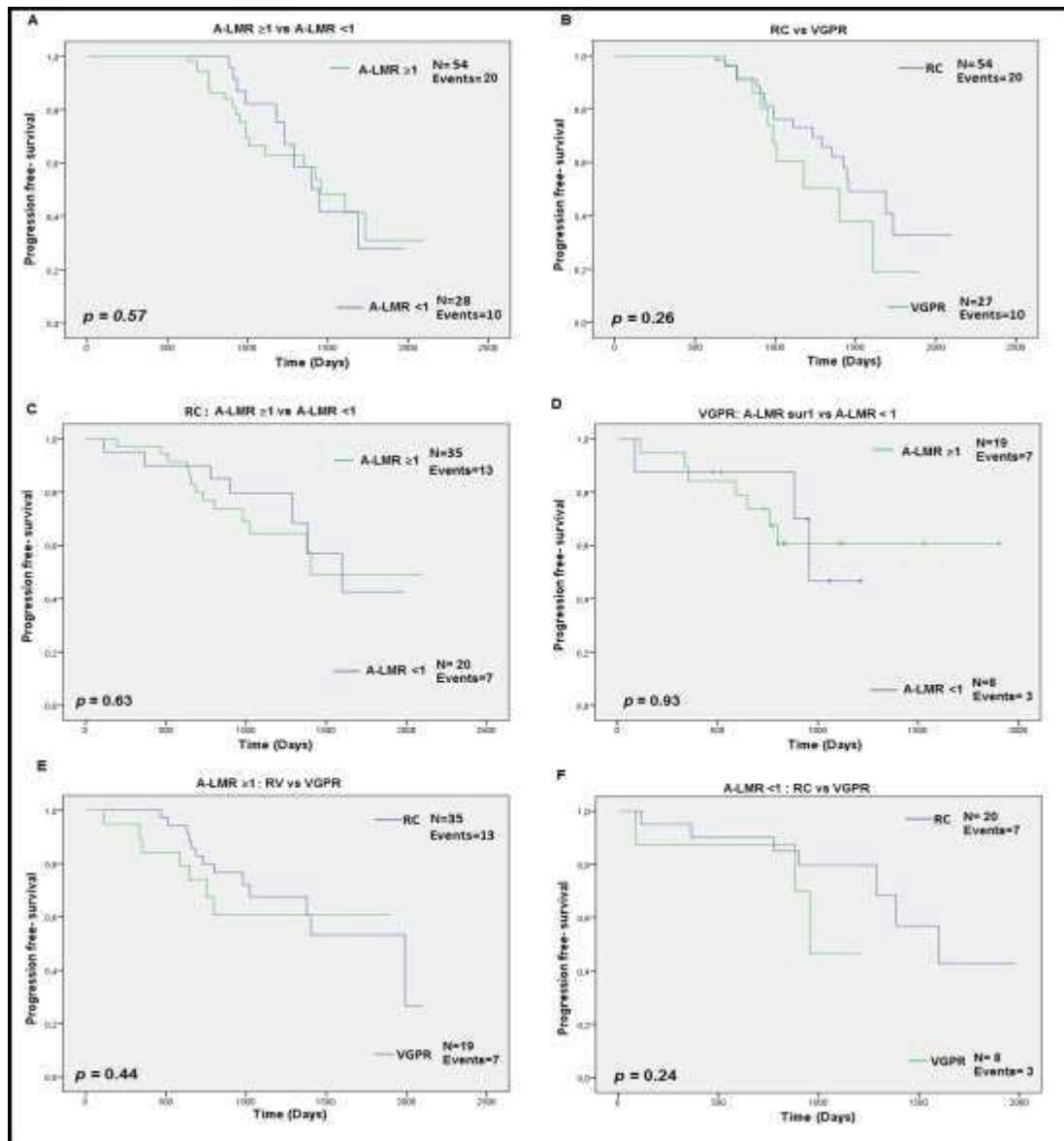


Figure 3: Progression-free survival based on disease status and A-LMR level's: A-LMR level's (A) RC and VGPR (B), RC with A-LMR level's (C) VGPR with A-LMR level's (D) A-LMR \geq 1 with disease status (E) and A-LMR $<$ 1 with disease status (F).

DISCUSSION

Infused autograft lymphocyte to monocyte ratio has been reported to predict survival after AHSCT in B-cell lymphoma, T cell lymphoma and classical Hodgkin lymphoma [1-3]. Thus, we set out to investigate if A-LMR can have an impact on over survival in patients with multiple myeloma treated with AHSCT.



In MM patients undergoing AHSCT, the infusion of an A-LMR ≥ 1 was not associated with superior PFS. Furthermore, A-LMR was not showed a homogeneous prognostic role between the disease status, as the same survival was observed in patients with an infused A-LMR ≥ 1 regardless the disease status in MM. This observation was made in all possible combinations.

It is known that A-LMR combines the biomarkers of A-ALC and A-AMC. The collected and infused dose of A-ALC has been reported as a prognostic factor affecting the immune recovery A-ALC to 15 days was the first correlated factor with clinical results post-AHSCT [5-18,20].

However, some patients were still relapsing post-AHSCT despite being infused with the good dose of A-ALC. The investigations done on the factors counteract survival benefits produced by post-AHSCT A-ALC, have shown the immunosuppressive and tumor growth effects of Myeloid derived suppressor cells (MDSC) (ie, monocytes) [8, 9-20,21].

Many mechanisms have been implicated about the relation to A-AMC that may be associated with post-AHSCT lower survival: immunosuppressive cytokines production; [22] the disruption of the histocompatibility complex specific CD8 + T to a major peptide; [23] the engagement of regulatory T cells; [24] increment of death receptor Fas, leading to apoptosis of T cells [25] and a decrease natural killer cell function [26].

Our results were in contradiction with those reported previously by the literature; further study is needed to validate this finding, but we hypothesize a difference in the experimental methodology.

In the current survey, A-LMR was calculated by flow cytometry: A-LMR= number of lymphocytes events/ number of monocytes events gating on CD45/SSC dot plot. Contrarily, the described method in others studies [1-3] was based on the complete blood cell count for each apheresed unit collection and was calculated as follows: A-ALC = % collection lymphocytes \times (absolute white blood cell (WBC) count/kg). The infused A-AMC for each apheresed unit collection was calculated as follows: A-AMC = % collection monocytes \times (absolute WBC count/kg). The absolute A-LMR was then calculated by dividing the A-ALC by the A-AMC.

Moreover, one of the limitations of our investigation is that it is a retrospective study including a small cohort of MM despite its homogeneity using factors to minimize selection bias.

This study expands on previous publications on A-ALC and A-AMC stressing the importance of interaction between host immunity and tumor microenvironment, using simple biomarker A-LMR combined into a potential prognostic factor.

CONCLUSION

Infused autograft lymphocyte-to-monocyte ratio can't predict survival in patients with multiple myeloma undergoing AHSCT. Further studies with large cohort and use of other methodology are needed to provide further explanation of this result in multiple myeloma from western Algeria.

Conflicts of Interest: The authors have no conflicts of interest to declare.

Ethical approval: All procedures performed in studies involving human participants were in accordance with the ethical standards of the Human Ethics Committee at the appropriate institutions and it conformed to the provisions of the Declaration of Helsinki

REFERENCES

- [1] Porrata LF, Inwards DJ, Ansell SM, et al. Infused autograft lymphocyte to monocyte ratio predicts survival in classical Hodgkin lymphoma *Journal of Blood Medicine* 2015;6 45–53.
- [2] Porrata LF, Inwards DJ, Ansell SM, et al. Infused autograft lymphocyte to monocyte ratio and survival in diffuse large B cell lymphoma. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2014;20:1804–1812.



- [3] Porrata LF, Inwards DJ, Ansell SM, et al. Infused autograft lymphocyte-to-monocyte ratio and survival in T-cell lymphoma postautologous peripheral blood hematopoietic stem cell transplantation. *Journal of Hematology & Oncology*. 2015; 8:80.
- [4] Porrata LF, Gertz MA, Geyer SM, et al. The dose of infused lymphocytes in the autograft directly correlates with clinical outcome after autologous peripheral blood hematopoietic stem cell transplantation in multiple myeloma. *Leukemia*. 2004;18:1085-1092.
- [5] Hiwase DK, Hiwase S, Bailey M, et al. Higher infused lymphocyte dose predicts higher lymphocyte recovery, which in turn, predicts superior overall survival following autologous hematopoietic stem cell transplantation for multiple myeloma. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2008; 14:116-124.
- [6] Porrata LF, Litzow MR, Inwards, DJ, et al. Infused peripheral blood autograft absolute lymphocyte count correlates with day 15 absolute lymphocyte count and clinical outcome after autologous peripheral hematopoietic stem cell transplantation in non-Hodgkin's lymphoma. *Bone Marrow Transplant*. 2004;33:291-298.
- [7] Porrata LF, Inwards DJ, Ansell SM, Micallef IN, Johnston PB, et al. Day 15 peripheral blood lymphocyte/monocyte ratio post-autologous peripheral hematopoietic stem cell transplantation and survival in diffuse large B-cell lymphoma. *J Stem Cell Res Ther*. 2011; 1:103.
- [8] Ramachandran, I. R., Martner, A., Pisklakova, A., Condamine, T., Chase, T., et al.. (2013). Myeloid-derived suppressor cells regulate growth of multiple myeloma by inhibiting T cells in bone marrow. *The Journal of Immunology*, 190(7), 3815-3823.
- [9] Ansell K, Porrata LF (2013) Autograft Monocytes: The Bad Humors of Autologous Peripheral Blood Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *J Stem Cell Res Ther* S3: 005. doi:10.4172/2157-7633.S3-005.
- [10] Bekadja M.A, Brahim M, et al. A simplified method for autologous stem cell transplantation in multiple myeloma. *Hematol Oncol Stem Cell Ther* 2012; 5(1): 49-53.
- [11] Brahim M, Bekadja MA (2013) Autologous Stem Cell Transplant with Non-Cryopreserved Grafts. *J Hematol Thromb Dis* 1: e101. doi: 10.4172/2329-8790.1000e101
- [12] Delville JP, Pradier O and AL. (2002) count of CD34 + stem cells by flow cytometry. https://www.google.fr/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=1&cad=rja&uact=8&ved=0CCgQFjAAahUKewj2mp32uJvJAhVluxQKHb2UABc&url=http%3A%2F%2Fwww.cytometry.be%2FCours2002%2FCD34_BIS.pdf&usq=AFQjCNEifHWoay8XXk3CYeskMHckZ528RQ&bvm=bv.107763241,d.d24 (consulted the 1st November 2015).
- [13] Durie BGM, Harousseau JL, Miguel JS, Blade et al. On behalf of the International Myeloma Working Group (2006) International uniform response criteria for multiple myeloma. *Leukemia*, 20:1467-1473.
- [14] Kyle RA, Rajkumar SV .Criteria for diagnosis, staging, risk stratification and response assessment of multiple myeloma. *Leukemia*, 2009;23:3.
- [15] Kaplan E, Meier P. Nonparametric estimation from incomplete observations. *J Am Stat Assoc*. 1958;53:457-481.
- [16] Bland JG, Altman DG. The logrank test. *Br Med J* 2004 ; 328:1073.
- [17] Kirkman TW. Statistics to Use: Student's t-test. 1996. http://www.physics.csbsju.edu/stats/t-test_bulk_form.html; consulted the (1st December 2015).
- [18] Porrata LF, Litzow MR, Inwards DJ, et al. Infused peripheral blood autograft absolute lymphocyte count correlates with day 15 absolute lymphocyte count and clinical outcome after autologous peripheral hematopoietic stem cell transplantation in non-Hodgkin's lymphoma. *Bone Marrow Transplant*. 2004;33:291-298.
- [19] Porrata LF, Gertz MA, Inwards DJ, Litzow MR, Lacy MQ, Tefferi A, et al. Early lymphocyte recovery predicts superior survival after autologous hematopoietic stem cell transplantation in multiple myeloma or non- Hodgkin's lymphoma. *Blood*. 2001;98:579-85.
- [20] Porrata LF, Gertz MA, Geyer SM, et al. The dose of infused lymphocytes in the autograft directly correlates with clinical outcome after autologous peripheral blood hematopoietic stem cell transplantation in multiple myeloma. *Leukemia*. 2004;18:1085-1092.
- [21] Shivakumar L, Ansell S. Targeting B-lymphocyte stimulator/B-cell activating factor and a proliferation-inducing ligand in hematologic malignancies. *Clin Lymphoma Myeloma*. 2006;7:106-108.
- [22] Gabilovich DI, Nagaraj S. Myeloid-derived suppressor cells as regulators of the immune system. *Nat Rev Immunol*. 2009;9:162-172.
- [23] Singh RK, Ino K, Varney ML, et al. Immunoregulatory cytokines in bone marrow and peripheral blood stem cell products. *Bone Marrow Transplant*. 1999;23:53-62.



- [24] Nagaraj S, Gupta K, Pisareo V, et al. Altered recognition of antigen is a mechanism of CD8+ T cell tolerance in cancer. *Nat Med.* 2007;13: 828–835.
- [25] Talmadge JE. Hematopoietic stem cell graft manipulation as a mechanism of immunotherapy. *Int Immunopharmacol.* 2003;3:1121–1143.
- [26] Wilcox RA, Wada DA, Ziesmer SC, Elsawa SF, Comfere NI, Dietz AB, et al. Monocytes promote tumor cell survival in T-cell lymphoproliferative disorders and are impaired in their ability to differentiate into mature dendritic cells. *Blood.* 2009;114(14):2936–44.

Résumé

Le myélome multiple (MM) est une hémopathie maligne caractérisée par une prolifération clonale de plasmocytes malins. La survie des patients du MM s'est significativement améliorée, depuis la mise en place des traitements intensifs suivis d'autogreffe de cellules souches hématopoïétiques (ITS-ATG). Récemment, l'A-LMR (infused Autograft Lymphocyte-Monocyte Ratio) a été identifié comme un facteur pronostique dans la survie en post-autogreffe dans les hémopathies malignes.

Notre objectif consiste d'une part à dresser le profil clinico-épidémiologique des patients atteints de MM bénéficiant d'une ITS-ATG et d'autre part à mettre en évidence une relation entre le facteur pronostique A-LMR et la survie en post-autogreffe dans le MM.

Une étude rétrospective est réalisée sur 147 patients atteints de MM bénéficiant d'une ITS-ATG durant une période de 7 ans au niveau de l'EHU d'Oran. Le calcul d'A-LMR est obtenu par le nombre d'événements de lymphocytes et de monocytes acquis de 82 récoltes de cellules souches hématopoïétiques.

Les résultats obtenus ont montré que l'âge moyen des patients est de 53 ans avec une prédominance masculine et un sex-ratio de 1,53. Un pic monoclonal à l'électrophorèse des protéines sériques a été noté chez 80.54% des cas dont IgG (61.04%), IgA (19.17%) et des chaînes légères (16,11%). Le myélogramme a révélé une infiltration supérieure à 10% dans 89,79% des cas. Selon la classification de Salmon et Durie, tous nos patients étaient classés au stade III. La durée moyenne de la survie globale était de trente mois (904 jours) et de 25 mois (688 jours) pour la survie sans progression (SSP). Aussi, les patients injectés avec un $A-LMR \geq 1$ ne présentent aucune différence significative de SSP avec les patients injectés avec un $A-LMR < 1$ [médiane SSP non atteinte vs 1600 jours, à 1000-jours taux SSP de 75% contre 54%, $p=0,57$], aussi, la même constatation a été rapportée selon le statut de la maladie (RC vs TBRP) [médiane SSP non atteinte vs 1600 jours, à 1000-jours le taux SSP 70% vs 72%, $p=0,26$].

Dans l'Ouest Algérien, ce groupe de MM se présente par un polymorphisme tant sur le plan symptomatologique que biologique. Aussi, l'A-LMR ne prédit pas la survie chez les patients atteints de MM en post-autogreffe. L'amélioration des méthodes d'exploration du clone tumoral ouvre de nouvelles perspectives pour identifier de nouveaux biomarqueurs pronostiques plus performantes, afin qu'ils soient pris en compte dans les décisions thérapeutiques pour améliorer la qualité de vie des patients.

Mots clefs : myélome multiple, profil clinico-épidémiologique, intensification thérapeutique, autogreffe, survie, facteur pronostique, A-LMR.