

# MYELOME MULTIPLE : ASPECTS DIAGNOSTIQUES, BIOLOGIQUES ET PRONOSTIQUES

## MULTIPLE MYELOMA : DIAGNOSTIC, BIOLOGICAL AND PROGNOSIS FEATURES

E. BERRED<sup>1,4</sup>; H. HANNACHI<sup>2,4,\*</sup>; W. EL BORJI<sup>3,4</sup>; R. BERRED<sup>1,4</sup>; B. OLFA<sup>2,4</sup>;  
E. GOUIDER<sup>3,4</sup> ET B. MEDDEB<sup>1,4</sup>

1 : Service d'hématologie clinique Hôpital Aziza Othmana de Tunis. Tunis – Tunisie.

2 : Service de Biochimie-Microbiologie Hôpital Aziza Othmana de Tunis. Tunis – Tunisie.

3 : Service d'hématologie biologique Hôpital Aziza Othmana de Tunis. Tunis – Tunisie.

4 : Faculté de Médecine de Tunis, Université Tunis ElManar. Tunis – Tunisie.

E-mail de l'auteur correspondant : helahanrejb@gmail.com

### Résumé

Le myélome multiple (MM) est une pathologie maligne dont l'incidence est en nette augmentation. Nous avons étudié les caractéristiques cliniques et pronostiques de 62 patients qui ont bénéficié d'une exploration hématologique, biochimique et cytogénétique sur une période de 3 ans. Ils ont été traités par une chimiothérapie avec une autogreffe de cellules souches hématopoïétiques. La survie à 3 ans a été étudiée. L'âge moyen était de 53 ans  $\pm$  8.5 avec un sex-ratio de 0.55. Le délai moyen entre le diagnostic et l'autogreffe était de 10 mois  $\pm$  4 et celui entre le début de la 1<sup>ère</sup> cure de chimiothérapie et l'autogreffe de 7 mois  $\pm$  2.5. Une rechute a été notée chez 32% des patients avec un délai de 26 mois  $\pm$  14.6 avec une mortalité à 25%. Les facteurs de mauvais pronostic étaient l'âge avancé, le taux élevé de créatinine et le délai entre le début de la chimiothérapie et l'autogreffe ( $p < 0.05$ ). La survie était diminuée en l'absence d'une autogreffe ou un nombre de cure de chimiothérapie inférieur à 4.

**Mots - clés :** Myélome multiple ; Facteurs pronostiques; Survie

### Abstract

Sixty-two patients were followed for multiple myeloma over 3 years. Biochemical, hematological and cytogenetic features were assessed. They received chemotherapy and autograft (AG). The mean age was 53  $\pm$  8.5 years. The sex ratio was 0.55. The average time between diagnosis and AG was 10 months  $\pm$  4 and that between the beginning of the first chemotherapy treatment and AG was 7 months  $\pm$  2.5. Relapse was noted in 32% of patients with a mean delay of 26 months  $\pm$  14.6. Mortality was 25%. Poor prognostic factors were age, high serum creatinine level and the time between the start of chemotherapy and AG ( $p < 0.05$ ). Survival rate was lower for patients who received less than 4 courses of chemotherapy and those who had not received an autograft.

**Key - words :** Multiple myeloma; Prognosis factors; Survival

### ملخص

الورم النقوي المتعدد هو مرض خبيث يتزايد حدوثه بشكل واضح. درسنا الخصائص السريرية و الإنذارية لـ 62 مريضاً خضعوا لاستكشاف أمراض الدم والكيمياء الحيوية والوراثة الخلوية على مدى 3 سنوات. تم علاجهم بالعلاج الكيميائي و عن طريق زرع الخلايا الجذعية المكونة للدم ذاتياً. تمت دراسة البقاء على قيد الحياة لمدة 3 سنوات. كان متوسط العمر 53 سنة  $\pm$  8.5 مع نسبة جنس 0.55. كان متوسط الوقت بين التشخيص والطعم الذاتي 10 أشهر  $\pm$  4 وبين بداية الدورة الأولى من العلاج الكيميائي والطعم الذاتي 7 أشهر  $\pm$  2.5. لوحظ انتكاس في 32% من المرضى مع تأخير 26 شهراً  $\pm$  14.6 مع معدل وفيات بنسبة 25%. كانت العوامل الإنذارية السيئة هي التقدم في السن ومستوى الكرياتينين المرتفع والتأخير بين بدء العلاج الكيميائي والطعم الذاتي مع بي أقل من 0.005.

وقعت ملاحظة نقص في البقاء على قيد الحياة في حالة عدم وجود طعم ذاتي أو عدد من دورات العلاج الكيميائي أقل من 4

**الكلمات المفتاحية :** الورم النقوي المتعدد ; عوامل الإنذار ; البقاء على قيد الحياة.

## INTRODUCTION

Le myélome multiple (MM) est une prolifération maligne d'un clone plasmocytaire médullaire. Il représente 10 % des hémopathies malignes [1]. Il s'agit classiquement d'une pathologie qui touche préférentiellement les hommes de plus de 60 ans. Le diagnostic du myélome symptomatique est retenu devant une prolifération plasmocytaire clonale de 10% avec la présence d'au moins un critère CRAB (acronyme calcium, renal, anemia, bone). Le diagnostic a été élargi en 2014 par le IMWG (international myeloma work group) en ajoutant une prolifération clonale de plus de 60% et/ou un ratio de chaînes légères libres supérieur à 100 et/ou présence d'une lésion focale à l'IRM [2]. Malgré les progrès thérapeutiques et l'introduction de nouvelles molécules, les réponses au traitement sont marquées par une rechute inévitable avec un taux moyen de survie sans progression ne dépassant pas les 42 mois [3]. Le protocole thérapeutique est conditionné par la classification de Durie et Salmon qui inclue le taux d'hémoglobine, la calcémie, le taux des chaînes légères urinaires ainsi que les lésions osseuses. En Tunisie, le protocole thérapeutique utilisé pour les patients de moins de 65 ans inclue le boretomib, le thalidomide et la dexaméthasone suivie ou non d'une autogreffe de cellules souches hématopoïétiques. L'objectif de notre étude était de décrire les caractéristiques épidémiologiques, cliniques et biologiques des patients ayant un MM suivis dans notre centre et d'étudier leur réponse au traitement.

## MATERIELS ET METHODES

Une étude descriptive longitudinale rétrospective d'une série de cas cliniques a été menée au service d'hématologie Clinique de l'hôpital Aziza Othmana de Tunis durant 3 ans, du 1<sup>er</sup> Janvier 2016 au 30 Septembre 2021. Tous les patients porteurs de myélome, symptomatiques âgés de moins de 70 ans et ayant bénéficié d'une chimiothérapie à base de Bortezomib-thalidomide et dexaméthasone (VTD) ont été inclus. Les patients présentant une autre gammopathie monoclonale (gammopathie monoclonale de signification indéterminée, une maladie de Waldenström) et les patients de plus de 70 ans n'ayant pas bénéficié de cures de VTD n'ont pas été inclus.

Tous les patients ont bénéficié d'un bilan radiologique et biologique à visée

pronostique incluant une NFS, une électrophorèse des protéines sériques et urinaires avec un immunotypage et un dosage des chaînes légères libres sériques, un myélogramme, un caryotype, un dosage de la calcémie, de la créatinine, de la LDH et de la bêta2microglobuline (b2m). Le diagnostic du myélome a été posé selon les nouveaux critères de l'IMWG (2014). Une chimiothérapie type VTD était démarrée avec un recueil des cellules souches hématopoïétiques et une autogreffe était ensuite pratiquée dans le même centre d'étude. Le suivi clinico-biologique des patients a été assuré tous les 3 mois après greffe et une progression a été attestée devant l'apparition de d'une anomalie biologique comme une augmentation de 25% de l'immunoglobuline monoclonale ou des chaînes légères libres, une calcémie supérieure à 2,65 mmol/l ou une hémoglobine baissant de 2 g/dl. La survie a été calculée selon la méthode de Kaplan Meyer. La comparaison des moyennes a été faite par le test T de Student. Le coefficient Rho de Spearman a été utilisé pour mesurer le lien entre les variables ordinales. Un seuil de significativité était retenu pour p inférieur à 0.05.

## RESULTATS

### Caractéristiques de la population

Soixante deux patients ont été inclus dans notre étude. Leurs caractéristiques épidémiologiques et radio-biologiques sont résumées dans le tableau 1. Parmi les critères de CRAB, l'insuffisance rénale était la moins représentée dans notre population ; 16% des patients (10/62) avaient une créatininémie moyenne de 340  $\mu$ mol/L et une clairance moyenne de 27,3ml/min.

Le taux du pic sérique du composant monoclonal était significativement corrélé au degré d'infiltration de la moelle ainsi qu'à la protidémie (Rho de Spearman 0.34 et 0.98 respectivement avec p : 0.019 et <0.001 respectivement)

Le taux moyen de b2m était de 5.28mg/L  $\pm$ 3,75 et celui des LDH de 175 UI/L $\pm$ 110.

Sur les 57 patients qui ont bénéficié d'une étude cytogénétique, seulement 12,8% n'avaient pas d'anomalies. La translocation (4,14) était l'anomalie la plus retrouvée avec 8.1% (5/57).

### Réponses thérapeutiques et survie

Le délai moyen entre le diagnostic et le début de la chimiothérapie d'induction était de 3.9 mois  $\pm$ 1.9 avec des extrêmes de 1 à 11 mois. La plupart des

patients a bénéficié de 4 cycles de VTD en traitement d'induction (88,7%).

Des signes de neuro-toxicité à type de polyneuropathie ont été relevés chez 32,4% des cas.

Parmi nos patients, 62,9% ont bénéficié d'une autogreffe des cellules souches hématopoïétiques. Le délai moyen entre le diagnostic et l'autogreffe était de 10 mois $\pm$ 4 et le délai moyen entre le début de la 1<sup>ère</sup> cure de chimiothérapie et l'autogreffe était de 7 mois  $\pm$ 2.5. Une rechute ou une progression de la maladie a été notée chez 43,4% des patients (39,6% chez les autogreffés Vs 66,7% chez les non autogreffés avec IF de 0.57) avec un délai moyen de 23 mois $\pm$ 15.7. Le taux de mortalité était de 25%. Dix-neuf patients ont bénéficié d'un traitement de consolidation qui comporte les mêmes molécules que la chimiothérapie initiale mais de courte durée et 22 ont bénéficié d'un traitement d'entretien mais à des doses moindres pour une durée qui ne dépasse pas les 2 ans.

Parmi les patients autogreffés, le taux de survie à 3 ans était de 78%.

Celui-ci était corrélé aussi bien au nombre de cure de chimiothérapie qu'à la réalisation de l'AG comme le montre les figures 1 et 2. L'âge et le sexe n'ont pas été associés à un risque plus important de décès (p : NS). Toutefois une moyenne d'âge de 56 ans a été retrouvée chez les patients qui ont présenté une progression de leur maladie contre une moyenne de 48 ans chez les patients en réponse au moins partielle (p=0.002). Celle-ci est définie par une baisse du composant monoclonal sérique ou urinaire de 50% et de 90% respectivement.

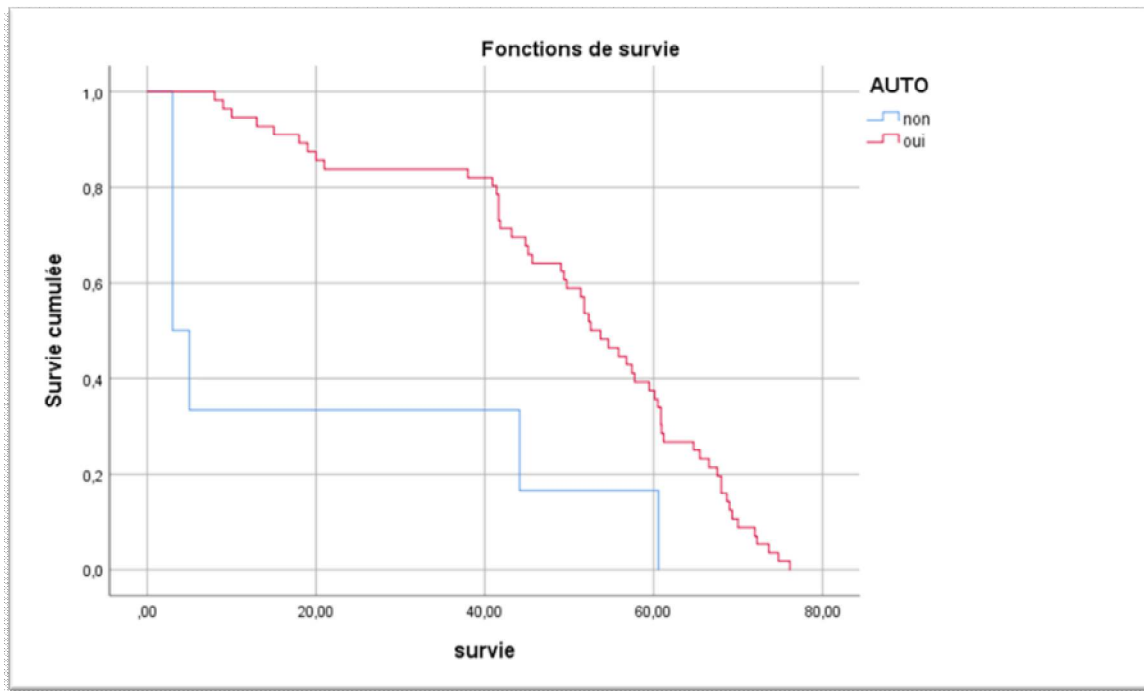
Le taux moyen de la créatinine était significativement plus élevé chez les décédés par rapport aux survivants (118 mmol/L Vs 81 mmol/L p = 0.029). Pour la b2m, son taux moyen chez les décédés était plus élevé que celui chez les survivants (6.9  $\pm$ 5.2 Vs 4.7 $\pm$ 2.9 p : 0.058) et pour les autres paramètres biologiques, aucun n'a été corrélé de façon statistiquement significative à une mortalité accrue.

Un délai important entre le début de la chimiothérapie et l'autogreffe était aussi corrélé à la survenue de décès (p = 0.034).

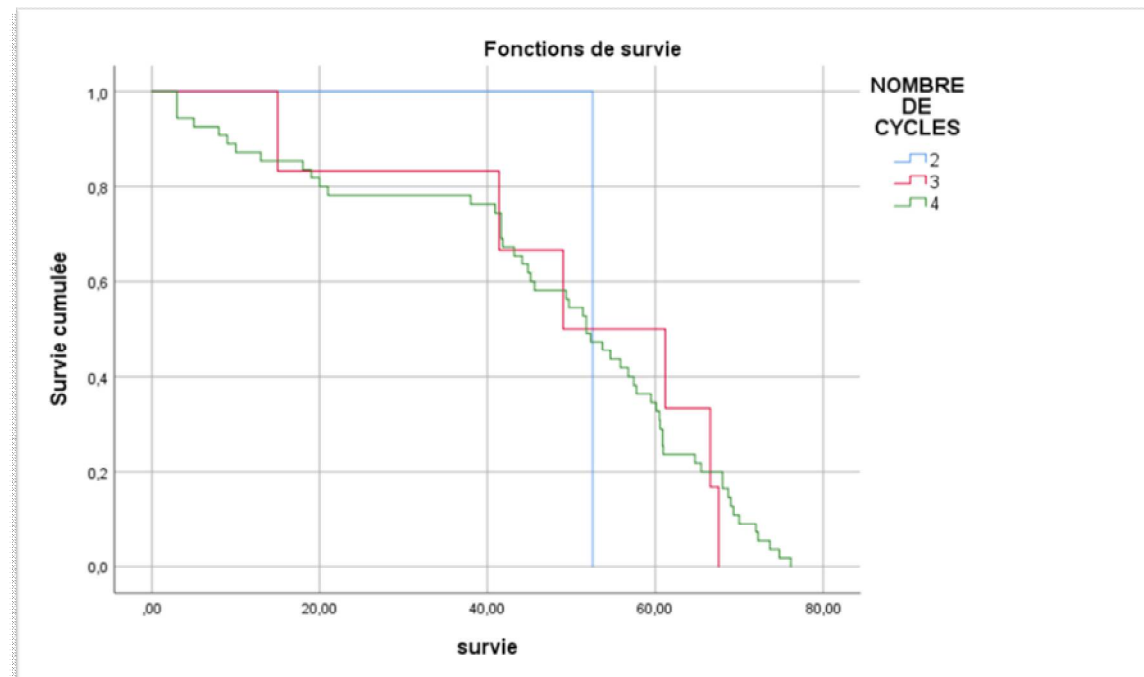
**Tableau 1 : Principales caractéristiques de la population étudiée**

<b>Age moyen (an, extremes)</b>	53 $\pm$ 8,5 ans (33 à 67)
<b>Sex Ratio</b>	0.55
<b>Délai de diagnostic (mois)</b>	5 $\pm$ 2 ; 9 (2 – 15)
<b>Critères diagnostiques</b>	
<b>Anémie &lt;10 g/dl (%)</b>	80,6
<b>Infiltration médullaire&gt;10%(%)</b>	31,5
<b>Insuffisance rénale (%)</b>	16
<b>Hypercalcémie (&gt; 2,5mmol/L) (%)</b>	43,5
<b>Lésion osseuse à la radiologie standard (%)</b>	87
<b>Critères pronostiques</b>	
<b>Thrombopénie (%)</b>	17,7
<b>Leucopénie (%)</b>	11,3
<b>Hyperprotidémie (%)</b>	57,1
<b>Protéinurie &gt; 150 mg/24h (%)</b>	74.5%
<b>Hypoalbuminémie (%)</b>	45,8
<b>Taux moyen du pic monoclonal (g/L) extrêmes</b>	41,2 (0 à 116)

## MYELOME MULTIPLE



**Figure 1 : Courbe de survie en fonction de la réalisation de l'autogreffe**



**Figure 2 : Courbe de survie en fonction du nombre de cure de chimiothérapie**

## DISCUSSION

L'incidence du MM est en nette augmentation dans le monde où elle a été estimée à 7 nouveaux cas pour 100 000 habitants par an [4]. Elle est considérée comme une pathologie qui atteint préférentiellement les hommes de plus de 65 ans [5]. En France, 5400 nouveaux cas sont diagnostiqués chaque année avec un taux de survie de 40% [6]. En Tunisie, une étude réalisée en 1990 à l'hôpital Charles Nicolle, a retrouvé un taux d'incidence de 2.4% [7]. Depuis plus d'une décennie, la prise en charge thérapeutique des patients porteurs de MM a connu une révolution vue l'introduction de molécules immunomodulatrices comme le Bortezomib. Une chimiothérapie d'induction pour réduction tumorale, basée sur l'administration du Bortezomib, le thalidomide et la dexaméthasone est prescrite de 3 à 6 cures jusqu'à l'obtention d'une réponse maximale attestée par une disparition du composant monoclonal suivie d'une autogreffe des cellules souches hématopoïétiques en l'absence d'une insuffisance rénale et si le patient est en bon état général [8].

Actuellement en Tunisie cette ligne thérapeutique avec une autogreffe de cellules souches hématopoïétiques demeure réservée pour les patients de moins de 65 ans. Notre population avait un âge moyen au diagnostic de 53 ans avec des extrêmes de 33 à 67 ans. En effet, de plus en plus des myélomes sont découverts chez le sujet jeune, ce qui pourrait être attribué à une exposition accrue aux polluants environnementaux et aux toxines [9]. Par ailleurs, le sex-ratio dans notre étude était de 0.55 contrairement à ce qui a été décrit en littérature vue que le MM sévit préférentiellement chez les hommes de plus de 60 ans.

Concernant les caractéristiques biologiques, la présence des caractères diagnostiques CRAB n'était pas toujours la règle où l'anémie n'a été retrouvée que chez 80,6% des patients, l'hypercalcémie chez 43,5% et l'insuffisance rénale chez seulement 16% des patients. En effet depuis 2014, le diagnostic de MM a été révolutionné par l'introduction de nouveaux critères diagnostiques permettant une meilleure détection des patients candidats à un traitement intensif [2]. La présence d'une anomalie cytogénétique, telles que la translocation t(4,14) et la délétion 13q qui sont considérées comme des facteurs de mauvais pronostic, a été retrouvée chez 87.2%. Ce taux est nettement supérieur à ce qui a été décrit dans

d'autres études où ces anomalies n'étaient décrites que chez 30% des patients atteints de MM [10].

Dans cette série de cas, l'âge jeune était corrélé à une réponse au traitement sans rechute. En ce qui concerne les facteurs pronostiques liée à la survenue de décès, le taux de créatinine et le délai relativement long entre le diagnostic et l'AG ont été associés de façon statistiquement significative comme l'a été décrit dans d'autres études [11]. Quant aux autres paramètres biologiques, aucun facteur n'a été associé à un risque accru de décès ou rechute ceci pourrait être expliqué par le nombre réduit des patients inclus dans cette étude. En littérature les 2 facteurs qui ont été associés à une diminution de la survie étaient un taux important de b2m ou un taux de CRP supérieur à 6 mg/l mais ces deux facteurs ont été étudiés chez une population de patients âgés n'ayant pas bénéficié du même protocole thérapeutique [12]. La survie dans notre série a été nettement améliorée après une autogreffe comme l'a été déjà rapporté dans les études internationales [13] mais contrairement à ce qui a été rapporté dans une série tunisienne où les autogreffés avaient une médiane de survie de 31 mois seulement [6]. La survie a été aussi améliorée par le recours à d'autres lignées thérapeutiques et qui a pu atteindre 8 ans [14].

Nous n'avons pas pu étudier l'apport de la cytogénétique pour l'évaluation vu le nombre réduit de bilan qui a été effectué. D'autres facteurs pronostiques ont été aussi rapportés dans d'autres études comme la présence de bandes oligoclonales après AG ou la morphologie cellulaire (Plasma Cell Binding index) qui indique le pourcentage des cellules tumorales en phase S avec un seuil de mauvais pronostic > 1% [3,15].

## CONCLUSION

Le MM représente 1% de tous les cancers. Sa présentation clinico-biologique est hétérogène et sa prise en charge thérapeutique a été révolutionnée par la greffe de cellules souches hématopoïétiques autologues après une chimiothérapie intensive chez le sujet jeune. Tous nos patients ont bénéficié d'une chimiothérapie d'induction type VTD et la survie a été améliorée avec 4 cycles précédant l'autogreffe. L'âge avancé et l'insuffisance rénale ont été associés à un risque accru de décès.

L'intérêt de l'étude réside dans le suivi longitudinal sur 3 ans d'une cohorte homogène de patients jeunes bénéficiant d'une ligne thérapeutique intensive dans le plus grand centre d'hématologie en Tunisie.

## RÉFÉRENCES

- [1] Rajkumar SV. Multiple myeloma: 2022 update on diagnosis, risk stratification, and management. *Am J Hematol*. 2022;97(8):1086-1107.
- [2] Cavo M, Rajkumar SV, Palumbo A, Moreau P, Orłowski R, Bladé J, et al. International Myeloma Working Group. International Myeloma Working Group consensus approach to the treatment of multiple myeloma patients who are candidates for autologous stem cell transplantation. *Blood*. 2011 Jun 9; 117(23):6063-6073.
- [3] Oliver-Caldes A, Soler-Perromat JC, Lozano E, Moreno D, Bataller A, Mozas P, Garrote M, Setoain X, Aróstegui JI, Yagüe J, Tovar N, Jiménez R, Rodríguez-Lobato LG, Cibeira MT, Rosiñol L, Bladé J, Juan M, Fernández de Larrea C. Long-Term Responders After Autologous Stem Cell Transplantation in Multiple Myeloma. *Front Oncol*. 2022 Jul 5;12:936993.
- [4] Michels TC, Petersen KE. Multiple Myeloma: Diagnosis and Treatment. *Am Fam Physician*. 2017 Mar 15;95(6):373-383.
- [5] Cowan A.J., Allen C., Barac A., Basaleem H., Bensenor I., Curado M.P., et al. Global Burden of Multiple Myeloma: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *JAMA Oncol*. 2018;4:1221–1227.
- [6] Le Guyader-Peyrou S, Defossez G, Dantony E. Estimations nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018. Étude à partir des registres des cancers du réseau Francim.(2) ISBN NET : 979-10-289-0557-6. 2019 Juin.
- [7] Younes M, Hachfi H, Hammouda H, Younes K, Ben Hammouda S, Jguirim M et al.. Les facteurs pronostiques de survie au cours du myélome multiple. *LA TUNISIE MEDICALE* - 2014 ; Vol 92 (n°06) : 399-405
- [8] Padala SA, Barsouk A, Barsouk A, Rawla P, Vakiti A, Kolhe et al. Epidemiology, Staging, and Management of Multiple Myeloma. *Med Sci (Basel)*. 2021 Jan 20;9(1):3.
- [9] Saxe D, Seo EJ, Bergeron MB, Han JY. Recent advances in cytogenetic characterization of multiple myeloma. *Int J Lab Hematol*. 2019 Feb;41(1):5-14.
- [10] Lehnert N, Becker N, Benner A, Pritsch M, Löpprich M, Mai EK, et al. Analysis of long-term survival in multiple myeloma after first-line autologous stem cell transplantation: impact of clinical risk factors and sustained response. *Cancer Med*. 2018 Feb;7(2):307-316.
- [11] Chombart B, Gagneux-Lemoussu L, Eschard a,b, Stanley E.L. Facteurs pronostiques du myélome utilisables en pratique courante : suivi sur dix ans de 148 malades âgés de plus de 55 ans. *Revue du Rhumatisme* 72 (2005) 1299–1305.
- [12] Goldschmidt H, Lokhorst HM, Mai EK, van der Holt B, Blau IW, Zweegman S et al. Bortezomib before and after high-dose therapy in myeloma: long-term results from the phase III HOVON-65/GMMG-HD4 trial. *Leukemia*. 2018;32:383–390.
- [13] Rajkumar SV, Kumar S. Multiple Myeloma: Diagnosis and Treatment. *Mayo Clin Proc*. 2016;91(1):101-119.
- [14] Attal M, Harousseau JL, Stoppa AM, Sotto JJ, Fuzibet JG, Rossi JF et al. A prospective, randomized trial of autologous bone marrow transplantation and chemotherapy in multiple myeloma. Intergroupe Français du Myélome. *N Engl J Med*. 1996;335:91–97.
- [15] Königsberg R, Zojer N, Ackermann J, Krömer E, Kittler H, Fritz E, et al. Predictive role of interphase cytogenetics for survival of patients with multiple myeloma. *J Clin Oncol*. 2000;18(4):804-812.