

Les facteurs pronostiques de survie au cours du myélome multiple

Mohamed Younes¹, Haifa Hachfi¹, Ferdaous Hammouda¹, Kaouthar Younes², Sameh Ben Hammouda¹, Mahboub Jguirim³, Saoussen Zrouz³, Ismail Béjia³, Mongi Touzi³, Naceur Bergaoui³.

1:Service de Rhumatologie-EPs Tahar Sfar de Mahdia, Tunisie - 2:Service URR CSB Stah Jabeur Monastir, Tunisie.

3:Service de Rhumatologie-EPs Fattouma Bourguiba de Monastir, Tunisie.

Unité de recherche Douleur ostéo-articulaire 04/UR/08-01 Faculté de Médecine, Université de Monastir.

M. Younes, H. Hachfi, F. Hammouda, K. Younes, S. Ben Hammouda, M. Jguirim, S. Zrouz, I. Béjia, M. Touzi, N. Bergaoui

M. Younes, H. Hachfi, F. Hammouda, K. Younes, S. Ben Hammouda, M. Jguirim, S. Zrouz, I. Béjia, M. Touzi, N. Bergaoui

Les facteurs pronostiques de survie au cours du myélome multiple

Survival prognosis factors in multiple myeloma

LA TUNISIE MEDICALE - 2014 ; Vol 92 (n°06) : 399-405

LA TUNISIE MEDICALE - 2014 ; Vol 92 (n°06) : 399-405

R É S U M É

Pré-requis : Le myélome multiple (MM) présente une grande disparité pronostique, tant en termes de réponse au traitement que de survie malgré la diversité et les progrès thérapeutiques.

But : Déterminer les facteurs pronostiques de survie du MM.

Méthodes : Etude rétrospective de 100 cas de MM sur une période de 20 ans (1991-2010). Pour chaque patient, nous avons déterminé le délai de survie, ainsi que les paramètres cliniques, biologiques, radiologiques au moment de diagnostic et la réponse thérapeutique. La recherche des facteurs pronostiques a été effectuée par le test Kaplan-Meier.

Résultats : L'âge moyen des patients est de 64,4 ans avec un sex ratio H/F de 1,27. Le MM est de type IgG dans 57%, IgA dans 28% et chaînes légères dans 11% des cas. La survie moyenne est de 34 mois avec une médiane de 26 mois. L'analyse uni variée a retenu comme facteurs de mauvais pronostic : l'âge avancé ($p=0,016$), l'anémie ($p=0,033$), la $\beta 2$ microglobuline ($p < 0,0001$), la CRP ($p<0,0001$), l'hypoalbuminémie ($p = 0,002$), la LDH ($p=0,001$), le taux de prolifération plasmocytaire ($p=0,003$) et la réponse rapide à la chimiothérapie ($p<0,001$). La classification $\beta 2$ microglobuline - CRP et aussi la classification International Staging System (ISS) présentent une haute signification pronostique ($p<0,0001$). La classification de Durie et Salmon et d'autres facteurs ne sont pas corrélés de façon significative à la survie. L'analyse multivariée a permis de retenir deux facteurs pronostiques : la $\beta 2$ microglobuline et la CRP.

Conclusions : Les classifications $\beta 2$ microglobuline - CRP et l'ISS sont supérieures par rapport à la classification de Durie et Salmon dans la prédiction de survie au cours de cette maladie.

S U M M A R Y

Background: Outcome in multiple myeloma (MM) is very heterogeneous in survival and therapeutic response, constantly fatale despite her therapy progress.

Aim: To determine the prognostic factors and survival in MM.

Methods: We carried out a transversal study of 100 patients in the rheumatology department of hospital Monastir between 1991 and 2010. In each case we determinate the survival delay and also the clinical, laboratory, radiological data at diagnosis and therapeutic response.

Results: The mean age was 64.4 years and sex ratio H/F=1.27. MM is IgG type in 57%, IgA in 28% and light chain in 11% of cases. The survival mean is 34 months and the survival median is 26 months. Univariate analysis showed five prognostic factors: age ($p = 0.016$), anaemia ($p=0.033$), $\beta 2$ microglobulin ($p < 0.0001$), CRP ($p = 0.0001$), albumin ($p = 0.002$), LDH ($p=0.001$), plasmocyte proliferation rate ($p=0.003$) and rapidly therapeutic response ($p < 0.001$).

$\beta 2$ microglobulin-CRP classification and the international staging system (ISS) presented a high prognosis signification ($p < 0.0001$). Multivariate analysis demonstrated two prognostic factors: $\beta 2$ microglobulin and CRP.

Conclusions: Our study showed that MM presented many prognostic factors, which easily realised in daly practice. These prognostic factors are essentially to evaluate prognosis and select patients for appropriate therapeutic indication. $\beta 2$ microglobulin-CRP classification and the international staging system (ISS) are more predictive than Durie Salmon classification in MM survival.

Mots-clés

Myélome multiple, facteurs pronostiques, classification, survie.

Key- words

Multiple myeloma, prognostic factors, classification, survival

Le myélome multiple (MM) est une prolifération plasmocytaire au niveau de la moelle osseuse caractérisée par la sécrétion d'une immunoglobuline monoclonale. Même si le MM reste une maladie incurable à ce jour, une grande disparité pronostique est observée, tant en termes de réponse au traitement que de survie. La médiane de survie des patients traités par chimiothérapie conventionnelle varie de 19 à 47 mois [1, 2]. Elle est améliorée ces dernières années sous traitement intensif notamment la greffe de cellules souches hématopoïétiques atteignant 72 mois [3]. Donc, il est primordial de définir des facteurs pronostiques utiles pour évaluer le pronostic et repérer les patients bénéficiant le plus de traitements intensifs rendant acceptable le risque thérapeutique de stratégies plus innovantes [3-5]. Ainsi dans la littérature, à côté de la classification de Durie et Salmon proposée depuis 1975 et établie sur la détermination de la masse tumorale, d'autres facteurs pronostiques ont été reconnus tels que l'âge, la β 2-microglobuline, la C-réactive protéine (CRP), la lactico-déshydrogénase (LDH), l'hypoalbuminémie, le labelling index et les anomalies chromosomiques [6-14]. Certains groupes ont proposé de nouveaux systèmes de combinaison entre ces différents facteurs afin de classer plus simplement et plus efficacement les patients dans des groupes pronostiques. La combinaison de la β 2-microglobuline et de l'albuminémie semblait la plus prometteuse, et rentrait dans une classification à trois stades ou classification ISS (International Staging System) [15].

Notre étude consiste à déterminer la survie ainsi que les facteurs pronostiques de réalisation simple en pratique courante chez des patients atteints de MM. L'intérêt des différents systèmes de combinaison des facteurs pronostiques par rapport à la classification de Durie et Salmon sera aussi étudié.

MATÉRIEL ET MÉTHODES

Il s'agit d'une étude rétrospective et prospective transversale effectuée sur une période de 3 mois (Décembre 2011 – Février 2012), portant sur 100 cas de MM, répondant aux critères diagnostiques de South West Oncology Group (SWOG), et pris en charge dans notre service sur une période de 20 ans allant de janvier 1991 à décembre 2010. Les critères d'exclusion étaient les gammopathies de signification indéterminée et les plasmocytomes solitaires. Le recueil des paramètres a été effectuée à partir des dossiers internes des patients au moment du diagnostic et avant tout traitement du MM. Ces paramètres d'étude comportent :

- des paramètres cliniques (âge, sexe, délai de consultation, état général, signes neurologiques, fracture pathologique),
- des paramètres biologiques (hémoglobine, globules blancs, plaquettes, vitesse de sédimentation, CRP, créatinine, calcémie, albuminémie, β 2-microglobuline, LDH, immunoglobuline monoclonale, taux d'infiltration plasmocytaire médullaire),
- un paramètre radiologique (score osseux [16] côté en 4 stades : 0 : absence de lésion osseuse ou lésion ostéolytique isolée, 1 : Ostéoporose sans fracture ni lésion ostéolytique, 2 : soit

- ostéoporose avec fractures, soit deux lésions ostéolytiques, soit ostéoporose avec fractures et une ou deux lésions ostéolytiques, 3 : au moins 3 lésions ostéolytiques avec ou sans fractures),
- le stade selon la classification de Durie et Salmon [16], la classification d'Alexanian, la classification β 2 microglobuline – CRP [17] et la classification ISS [15] associant β 2 microglobuline – albuminémie,
- enfin des paramètres thérapeutiques (chimiothérapie, bisphosphonates et réponse au traitement selon les critères de SWOG [18]).

Pour la détermination du délai de survie et du statut des patients (décédés ou en survie), nous avons eu recours aussi aux dossiers externes de suivi, aux registres de décès régionaux et à la convocation des patients encore en survie. La clôture de recueil des données était en Février 2012.

L'analyse statistique fait appel au test Chi 2, test de Student et test d'ANOVA pour la comparaison des moyennes et recherche des facteurs pronostiques. Pour les courbes de survie, nous avons utilisé la méthode de Kaplan et Meier. Nous avons également effectué une étude multivariée avec régression logistique et des systèmes de combinaison β 2-microglobuline et CRP, β 2-microglobuline et albumine ou classification ISS. Le seuil de signification statistique était fixé à $p < 0,05$.

RÉSULTATS

Caractéristiques générales de la population d'étude

L'âge moyen des patients est de $64,4 \pm 11,7$ ans (36-85 ans) avec un sex ratio H/F de 1,27 (56 hommes et 44 femmes). Le délai de consultation moyen était de 3,3 mois. Au moment du diagnostic, les douleurs osseuses étaient notées dans 80%, les signes neurologiques dans 29% (compression médullaire dans 7% et/ou radiculaire dans 24%) et l'altération de l'état général dans 37% des cas.

Parmi nos patients, 12% sont classés au stade I de la classification de Durie et Salmon, 24% au stade II et 64% au stade III. Le myélome était de type IgG dans 57%, IgA dans 28%, chaîne légère dans 11% des cas, IgG-IgA dans 2 cas et non sécrétant dans 2 cas.

Après le diagnostic, 80 de nos patients (80%) ont reçu une chimiothérapie conventionnelle et 10% ont bénéficié d'une greffe de cellules souches hématopoïétiques. Sept patients (7%) au stade 1 de la classification de Durie et Salmon n'ont pas eu de chimiothérapie et 3 patients ont été décédés avant la chimiothérapie. Les bisphosphonates étaient utilisés dans 30% des cas (pamidronate : 21 cas, acide zolédronique : 9 cas). Les principales caractéristiques générales de la population d'étude sont résumées dans le tableau n°1.

Le protocole de chimiothérapie utilisé était à base de melphalan-prednisone dans 69 cas, melphalan- prednisone-endoxan dans 5 cas, melphalan- thalidomide-dexaméthasone dans 3 cas, thalidomide-dexaméthasone dans 2 cas et endoxan-prednisone dans 1 cas. Après cette chimiothérapie, une réponse selon les critères SWOG était obtenue dans 65,2% et un échec dans 34,8% des cas. Tous les patients greffés (9 cas d'autogreffe et 1 cas d'allogreffe) ont obtenu une rémission après greffe.

A la clôture de l'étude, nous avons enregistré 61 décès, 35 patients toujours en survie et 4 perdus de vue. Les causes de décès sont représentées par l'infection (36%), l'insuffisance rénale (34,4%), l'hypercalcémie avec troubles cardiaques (6,5%) et autres causes sans rapport avec le myélome ou causes inconnues (23,1%).

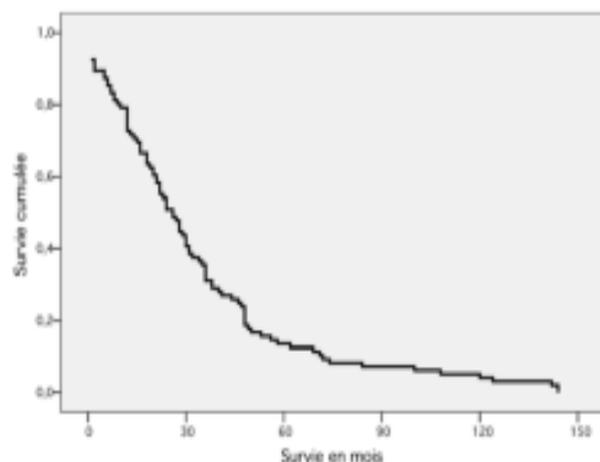
Tableau 1 : Principales caractéristiques générales de la population d'étude

Age moyen (ans ; extrêmes)	64,4 ± 11,7 ans (36-85)
Sexe H/F	1,27
Délai de consultation moyen (mois)	3,3
Altération état général (%)	37%
Douleur osseuses (%)	80%
Fracture pathologique (%)	12%
Signes neurologiques (%)	29%
Anémie < 10g/dl (%)	47%
Hypercalcémie > 2,7 mmol/l (%)	31%
Créatinine > 120 µmol/l (%)	34%
Type d'Ig IgG	57%
IgA	28%
Chaîne légère	11%
Protéinurie moyenne g/24h (extrêmes)	2,29 g (0- 13,9)
Score osseux 2 + 3 (%)	73%
Classification Durie et Salmon (%)	
I	12%
II	24%
III	64%
Chimiothérapie conventionnelle (%)	80%
Greffe de moelle (%)	10%
Bisphosphonates (%)	30%

Survie globale des patients

La moyenne de survie globale de nos patients est de 34 mois (extrêmes : 1 - 144) avec une médiane de 26 mois (incluant les patients décédés et en survie, les perdus de vue étant exclus de cette étude de survie). La courbe de survie globale de nos patients est représentée par la figure 1.

Figure 1 : Courbe de survie globale



Facteurs pronostiques de survie

En étude univariée, les facteurs de mauvais pronostic, corrélés à une courte survie sont : l'âge > 65 ans, l'hémoglobine < 10g/dl, une $\beta 2$ microglobuline > 6mg/l, une CRP > 6mg/l, une hypoalbuminémie < 35 g/l, une LDH > 400 UI/l, un taux de prolifération plasmocytaire > 30% et une réponse rapide à la chimiothérapie (tableau 2).

Par contre, le sexe, le délai de consultation, l'état général, la fracture pathologique, les signes neurologiques, le taux des globules blancs, le taux de PN neutrophiles, le taux des plaquettes, la VS, la calcémie, la protéinurie de 24, le taux et le type d'immunoglobuline monoclonale, le type de chaîne légère, la créatinine, le score osseux, la classification d'Alexanian, la réponse ou non au traitement et le type de traitement ne constituent pas des facteurs pronostiques significatifs de survie dans notre étude.

L'analyse multivariée a permis de retenir seulement 2 facteurs pronostiques. Il s'agit de la $\beta 2$ -microglobuline avec OR= 5,95 et IC = [1,2-10,7] et de la CRP avec OR = 3,4 et IC = [1,04-5,7].

Tableau 2 : Valeur pronostique de survie des principaux paramètres en analyse univariée.

Paramètre étudié	Effectifs	Médiane de survie (mois)	p
Age < 65ans	42	31	0,016
≥ 65 ans	54	20	
Hémoglobine ≥10g/dl	51	30	0,033
<10g/dl	45	20	
CRP < 6mg/l	47	36	<0,0001
≥ 6mg/l	47	16	
$\beta 2$ -microglobuline < 5,5 mg/l	66	31	< 0,0001
≥ 5,5 mg/l	27	14	
Albuminémie < 35g/l	54	19	0,002
≥ 35g/l	42	34	
LDH < 400 UI/l	14	26	0,001
≥ 400 UI/l	9	12	
Score osseux (0 ou 1)	23	30	0,059
(2 ou 3)	73	24	
Taux de plasmocytes < 30%	50	34	0,003
≥ 30 %	36	18	
Rapidité de réponse ≤ 3 mois	26	18	<0,001
>3 mois	26	36	

Modèles de combinaison de facteurs pronostiques

Les classifications $\beta 2$ microglobuline- CRP et l'ISS ont montré tous les deux une haute signification pronostique avec $p < 0,0001$. La médiane de survie passe de 38 mois si la $\beta 2$ microglobuline et la CRP sont inférieures à 6 mg/l, à 27 mois si l'un ou l'autre de ces deux paramètres est supérieur à 6 mg/l, et à 8 mois seulement si ces deux paramètres sont supérieurs à 6 mg/l. Une variation similaire de la médiane de survie selon la classification ISS combinant $\beta 2$ - microglobuline-albumine est aussi observée. Alors que la classification de Durie et Salmon

n'était pas corrélée de façon significative à la survie des patients (tableau 3). Les courbes de survie des classifications $\beta 2$ microglobuline – CRP et l'ISS sont représentées par les figures 2 et 3.

Tableau 3 : Valeur pronostique des systèmes de combinaison (classification de Durie et Salmon, $\beta 2$ MG-CRP et $\beta 2$ MG-albuminémie ou ISS).

Système de combinaison	Effectifs	Médiane de survie (mois)	p
Classification Durie et Salmon	I	11	0,12
	II	22	
	III	63	
Combinaison $\beta 2$MG-CRP			<0,0001
I : $\beta 2$ -m \leq 6mg et CRP \leq 6mg/l	46	38	
II : $\beta 2$ -m \leq 6mg/l et CRP $>$ 6mg/l ou $\beta 2$ -m $>$ 6mg et CRP \leq 6mg/l	29	27	
III : $\beta 2$ -m $>$ 6mg/l et CRP $>$ 6mg/l	21	8	< 0 ,0001
Classification ISS : stade			
I : $\beta 2$ -m $<$ 3,5 mg/l et albumine $>$ 35 g/l	23	41	
II : $\beta 2$ -m $>$ 3,5 mg/l et albumine $<$ 35 g/l ou $\beta 2$ -m de 3,5 à 5,5 mg/L	43	27	
III : $\beta 2$ -m $>$ 5,5 mg/L	27	14	

Figure 2 : survie en fonction du système de combinaison $\beta 2$ microglobuline – CRP

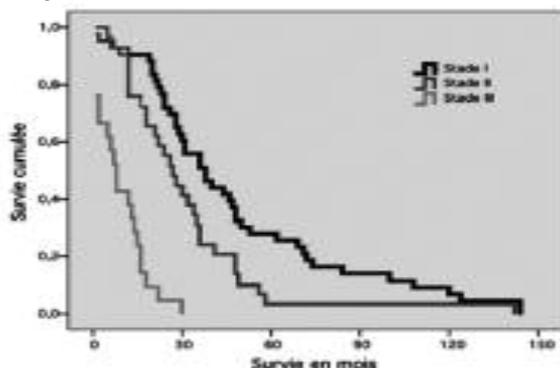
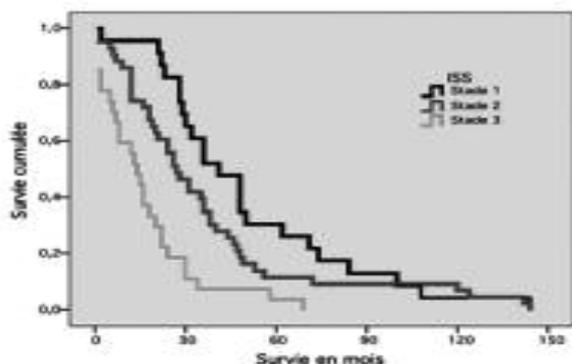


Figure 3 : survie en fonction des l'ISS



DISCUSSION

Notre étude a montré une moyenne de survie du MM tout stade confondu de 34 mois et une médiane de survie de 26 mois. La médiane de survie de nos patients traités par chimiothérapie conventionnelle est de 24 mois, chiffre comparable aux séries de la littérature dont les résultats varient de 19 à 42 mois [1, 2, 19]. Cette médiane de survie a été améliorée récemment grâce à la greffe de cellules souches hématopoïétiques allant de 54 à 72 mois [3, 14, 19, 20]. Alors que, la médiane de survie de nos patients traités par greffe n'est que de 31 mois, ceci pourrait être expliqué par le faible effectif de ces patients et le recul insuffisant pour certains d'entre eux. En fait, quelque soit le type de traitement la moyenne de survie est déterminée par les facteurs pronostiques de MM. Ces facteurs pronostiques peuvent être divisés en trois catégories :

- facteurs liés à l'hôte,
- facteurs liés à la masse tumorale,
- facteurs liés à la malignité intrinsèque et à la cinétique du clone tumoral.

En ce qui concerne les facteurs liés à l'hôte, l'âge avancé, comme c'est le cas de notre série, constitue un facteur de mauvais pronostic pour la majorité des auteurs [1, 4, 21-23]. Cependant, selon Ludwig et al [24], la surmortalité du groupe âgé est simplement due à la différence d'âge. Le sexe comme dans notre série, ne constitue pas un facteur de mauvais pronostic [4, 22]. Toutefois, certains [1, 21] ont montré que le sexe masculin est un facteur de mauvais pronostic de survie. L'état général altéré au moment de diagnostic possède une valeur prédictive de mauvais pronostic [1, 4, 6]. Alors que pour d'autres [22], comme dans notre étude, il n'a pas de valeur pronostique. D'autres facteurs liés à l'hôte tels que le déficit immunologique avec diminution de CD4 et les anomalies de l'angiogenèse déterminées par la méthode d'immunohistochimie ont aussi un intérêt pronostique [1, 12].

Les facteurs liés à la masse tumorale sont nombreux et de valeur pronostique parfois divergente. La classification de Durie et Salmon ne possède pas de valeur pronostique dans notre série comme pour Eschard et al [25]. Cependant, cette classification est toujours largement utilisée et constitue pour certains [16, 25], la méthode de référence dans l'évaluation du pronostic. Néanmoins, cette méthode présente certains inconvénients : elle comporte une cotation des lésions osseuses posant parfois des difficultés d'interprétation de la radiographie standard et ne prend pas compte de la cinétique et de la malignité intrinsèque du clone tumoral [25]. Ses éléments pris chacun à part à savoir l'anémie, l'hypercalcémie, le taux de la gammopathie monoclonale, la créatinine et le score osseux ont également une valeur pronostique divergente. Dans notre série, le score osseux avait une valeur pronostique proche de la signification pronostique (p=0,059) et seulement l'anémie était corrélée à la survie comme c'est le cas pour certains auteurs [1, 4, 25, 26]. Aussi, le taux de plaquettes et de globules blancs, sans valeur pronostic dans notre série, ont une signification pronostique variable selon les auteurs [1, 5].

Alors que, la β 2-microglobuline et l'hypoalbuminémie possèdent une haute valeur pronostique dans la littérature ainsi que dans notre série. La β 2-microglobuline constitue le facteur de pronostic lié à la masse tumorale le plus puissant soit seule comme facteur indépendant soit en association avec d'autres facteurs [1-9, 21-23, 27-29]. Dans notre étude, elle constitue un facteur pronostique de survie puissant en étude univariée ainsi qu'en étude multivariée. Certains groupes ont proposé de nouveaux systèmes afin de classer plus simplement et plus efficacement les patients dans des groupes pronostiques [15, 30-32].

Une combinaison des taux sériques de β 2-microglobuline et d'albumine semblait la plus prometteuse, et rentrait dans une classification à trois stades appelé International Staging System (ISS) [15]. L'ISS devient plus largement accepté après la démonstration de son efficacité sur des patients d'Amérique du Nord, d'Europe et d'Asie de moins de 65 ans bénéficiant d'un traitement standard ou d'une autogreffe par rapport au système Durie et Salmon. Dans cette étude [15], la médiane de survie passe de 62 mois au stade I, à 44 mois au stade II et 29 mois au stade III. Dans notre série, ce système a montré aussi une haute valeur pronostique avec $p < 0,0001$. Enfin, la LDH qui est un facteur pronostique classique mais d'actualité, possède une valeur hautement significative dans notre étude ainsi que dans d'autres [21, 22, 33].

Pour les facteurs de malignité intrinsèque du clone tumoral, la CRP est corrélée à la survie dans notre série aussi bien en analyse uni variée que multivariée ou en combinaison avec la B2 micro globuline. Bataille et al [17] ont montré que selon ce système de combinaison B2 micro globuline- CRP, la médiane de survie sous chimiothérapie conventionnelle passe de 54 mois en cas de B2 micro globuline et CRP $< 6\text{mg/l}$, à 27 mois quand l'un ou l'autre de ces 2 paramètres $< 6\text{mg/l}$, et à seulement 6 mois lorsque les deux supérieurs à 6mg/l , chiffres comparables à ceux retrouvés dans notre série. En fait, la sécrétion de la CRP est contrôlée par l'IL6 qui constitue elle aussi un facteur pronostique [1, 27, 29]. Certains marqueurs sériques ont été utilisés comme des facteurs de mauvais pronostic avec un taux $> 5\text{UI/l}$ pour la thymidine kinase [5, 9]. Contrairement à notre étude, le type de clone tumoral et l'insuffisance rénale possèdent une valeur pronostique pour certains [5, 26, 34].

Le type de chaîne lourde IgA et de chaîne légère λ sont associés à un mauvais pronostic. D'autres facteurs pronostiques liés à la malignité du clone tumoral de pratique non courante ont été identifiés tels que les anomalies chromosomiques, le Plasma cell Labelling index, la morphologie cellulaire. Concernant les anomalies chromosomiques, des anomalies structurales et numériques ont été décrites dont les plus fréquentes sont la translocation (4 ;14), la délétion du chromosome 17p, mais surtout celle du chromosome 13q et la monosomie du chromosome 13. Ces anomalies cytogénétiques constituent un facteur pronostique indépendant et aussi puissant que la B2-microglobuline [11, 13, 35-38]. Facon et al [37] ont montré que la combinaison de la B2-microglobuline et des anomalies chromosomiques (délétion de ch 13) a une haute valeur pronostique. La recherche de ces anomalies cytogénétiques n'a

pas été effectuée chez nos patients.

Le Plasma cell labeling index (PCLI) indique le pourcentage de cellules tumorales en phase S avec un seuil retenu de mauvais pronostic $> 1\%$ [14, 39]. La morphologie des plasmocytes constitue aussi un facteur pronostique péjoratif en cas de cellules immatures de type plasmoblastique [40, 41].

Enfin, il a été démontré que la réponse thérapeutique allonge la survie au cours de MM, alors que la rapidité de réponse au traitement constitue un facteur de mauvais pronostic [2, 22], comme c'était le cas dans notre série. Ceci pourrait être expliqué par le fait que les patients répondeurs rapides sont ceux qui présentent un ou plusieurs facteurs de mauvais pronostic en particulier ceux liés à un PCLI élevé. Tous ces facteurs pronostiques en particulier la B2 microglobuline, les anomalies cytogénétiques et les nouveaux systèmes de combinaison notamment l'ISS ont montré leur intérêt dans la sélection et la stratification des patients pour les traitements intensifs et les nouvelles thérapies du MM [42, 43].

CONCLUSION

Notre étude montre une moyenne de survie au cours du myélome multiple de 34 mois et une médiane de 26 mois dont la majorité sont traités par chimiothérapie conventionnelle. Le protocole le plus utilisé était celui d'Alexanian associé récemment à la thalidomide. Cette moyenne de survie est comparable aux données de la littérature et souligne l'intérêt de ce protocole de chimiothérapie notamment chez les sujets très âgés. Les sujets plus jeunes bénéficient de l'apport des traitements intensifs qui ont bien amélioré la survie. Quelque soit le type du traitement, les facteurs pronostiques sont déterminants pour la réponse thérapeutique et la survie. Les principaux facteurs pronostiques relevés dans notre travail sont l'âge avancé, l'anémie, la CRP, la LDH, l'albuminémie et la B2 microglobuline de réalisation simple en pratique courante. Les classifications en particulier B2 microglobuline-CRP et l'ISS ont montré une haute valeur pronostique contrairement à la classification de Durie et Samon. Plus récemment, d'autres paramètres tels que les anomalies cytogénétiques et le PCLI ont aussi une puissante valeur pronostique. Donc, le MM présente des facteurs pronostiques de survie puissants qui ont aussi un intérêt dans la sélection des patients pour des traitements intensifs et pour de nouvelles molécules innovantes.

References

1. Paule B. Facteurs pronostiques du myélome multiple. *Ann Med Interne* (Paris) 1997;148:534-41.
2. Bosch F, Blade J, Lopez-Guillermo A Et Al. Impact of response to treatment on survival in multiple myeloma : results in a series of 243 patients. *Br J Haematol* 1994; 88: 117-21.
3. Child Ja, Morgan Gj, Davies Fe Et Al. High-dose chemotherapy with hematopoietic stem-cell rescue for multiple myeloma. *N Engl J Med*. 2003; 348:1875-83.
4. Bauduer F, Troussard X, Delmer A. Facteurs pronostiques du myélome multiple : revue de la littérature. *Bull Cancer* 1993 ; 80 : 1035-42.
5. San Miguel Jf, Garcia-Sanz R. Prognostic features of multiple myeloma. *Best Pract Res Clin Haematol*. 2005; 18:569-83.
6. Barlogie B, Bolejack V, Schell M, Crowley J. Prognostic factor analyses of myeloma survival with intergroup trial S9321 (INT 0141): examining whether different variables govern different time segments of survival. *Ann Hematol*. 2011; 90:423-8.
7. Durie Bgm, Stock-Novack D, Salmon Se Et Al. Prognostic value of pre-treatment serum beta2- microglobulin in myeloma: a Southwest Oncology Group Study. *Blood* 1990; 75:823-30.
8. Terpos E, Berenson J, Cook Rj, Lipton A, Coleman Re. Prognostic variables for survival and skeletal complications in patients with multiple myeloma osteolytic bone disease. *Leukemia*. 2010; 24:1043-9.
9. Diem H, Fateh-Moghadam A, Lamrez R. Prognostic factors in multiple myeloma: role of beta -2 microglobulin and thymidine kinase. *Clin Investing* 1993; 71: 918-23.
10. Ludwig H, Bolejack V, Crowley J Et Al. Survival and years of life lost in different age cohorts of patients with multiple myeloma. *J Clin Oncol*. 2010; 28:1599-605.
11. Avet-Loiseau H, Daviet A, Sauner S, Bataille R. Intergroupe francophone du myélome. Chromosome 13 abnormalities in multiple myeloma are mostly monosomy 13. *Br J Haematol* 2000; 111 : 1116-7.
12. Spica I, Cieslar P, Prochazka B Et Al. Prognostic and markers of activity in multiple myeloma (results of the cooperative group for diagnosis and treatment of multiple myeloma). *Cas Lek Sesk* 2000; 139: 208-12.
13. Desikan Kr, Barlogie B, Sawyer J Et Al. Results of high dose therapy for 1000 patients with multiple myeloma / durable complete remissions and superior survival in the absence of chromosome 13 abnormalities. *Blood* 2000; 95:4008-10.
14. Königsberg R, Zojer N, Ackermann J Et AL. Predictive role of interphase cytogenetics for survival of patints with multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2000; 18:804-12.
15. Greipp Pr, San Miguel J, Durie Bg Et Al. International Staging System for multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2005; 23:3412-20.
16. DURIE BGM, SALMON SE. A clinical staging system for multiple myeloma. *Cancer* 1975; 36: 842-54.
17. Bataille R, Boccadoro M, Klein B Et Al. C-reactive protein and β 2-microglobulin produce a simple and powerful myeloma staging system. *Blood* 1992; 80: 733-7.
18. Palmer M, Belch A, Brox L, Pollock E, Koch M. Are the current criteria for response useful in the management of multiple myeloma? *J Clin Oncol*. 1987;5(9):1373-7.
19. Fermand Jp, Ravaud P, Katsahian S Et Al. High dose therapy and autologous blood stem cell transplantation versus conventional treatment in multiple myeloma: results of a randomized trial in 190 patients 55 to 65 years. *Blood* 1999; 94: 396-7.
20. Child Ja, Morgan Gj, Davies Fe Et Al. High dose chemotherapy with hematopoietic stem-cell rescue for multiple myeloma. *N Engl J Med* 2003; 348:1875-83.
21. Chombart B, Gagneux-Lemoussu L, Eschard Jp Et Al. Facteurs pronostiques du myélome utilisables en pratique courante : suivi sur dix ans de 148 malades âgés de plus de 55 ans. *Rev Rhum* 2005 ; 72 : 1299-1305.
22. Rajkumar Sv, Greipp Pr. Prognostic factors in multiple myeloma. *Hematol Oncol Clin North Am* 1999; 13:1295-314.
23. Franco M, Fuzibet Jg, Cassuto Jp, Pesce A, Ziegler G, Dujardin P. Myélome multiple avec 5 ans de survie. Étude des facteurs pronostiques initiaux. Place de la β 2a-microglobuline. *Rev Rhum [Ed Fr]* 1985; 52:619-23.
24. Ludwig H, Fritz E, Friedl HP. Epidemiologic and age-dependent date on multiple myeloma in austria. *J.Nath Cancer Inst* 1982; 68:729-33.
25. Eschard Jp, Pignon B. Facteurs pronostiques et surveillance du myélome. *Rev Med Interne* 1992; 13:273-7.
26. Ben Abid H, Meddeb B, Ben Abdallah M, Et Al. Long-term survival and prognostic factors in multiple myeloma treated with conventional chemotherapy. Report of 109 cases. *Tunis Med*. 2000; 78:705-12.
27. Bataille R, Grenier J, Sany J. Beta2-microglobulin in myeloma: optimal use for staining, prognosis, and treatment. prospective study of 160 patients. *Blood* 1984; 63:468-76.
28. Kaltwasser P, Sauger F, Le Loet X, Pasquis P, Monconduit M, Deshayes P. Intérêt du dosage de la β 2a-microglobuline dans la surveillance des myélomes. A propos de 290 dosages. *Rev Rhum* 1982; 49:359-63.
29. Pulkki K, Pelliniemi Tt, Rajamäki A, Tienhaara A, Laakso M, Lahtinen R. Soluble interleukin-6 receptor as a prognostic factor in multiple myeloma. *Br J Haematol* 1996; 92:370-4.
30. Kádár K, Wolf K, Tábori J, Karádi I, Várkonyi J. The Albumin and Monoclonal Protein Ratio as Prognostic Marker for Multiple Myeloma in the Era of Novel Agents. *Pathol Oncol Res*. 2012; 18: 557-61.
31. Fonseca R, San Miguel J. Prognostic factors and staging in multiple myeloma. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2007; 21:1115-40.
32. Jacobson J, Hussein M, Barlogie B, Durie Bgm, Crowley J. A new staging system for multiple myeloma patients based on the Southwest Oncology Group (SWOG) experience. *Br J Haematol* 2003; 122: 441-450.
33. Terpos E, Katodritou E, Roussou M Et Al. High serum lactate dehydrogenase adds prognostic value to the international myeloma staging system even in the era of novel agents. *Eur J Haematol*. 2010; 85:114-9.
34. Knudsen Lm, Hjorth M, Hippe E. renal failure in multiple myeloma: reversibility and impact on the prognosis. *Eur J Haematol* 2000; 65: 175-81.
35. Nemeč P, Zemanova Z, Kuglik P Et Al. Complex karyotype and translocation t(4;14) define patients with high-risk newly diagnosed multiple myeloma: results of CMG2002 trial. *Leuk Lymphoma*. 2012; 53:920-927.
36. Shaughnessy J, Tian E, Sawyer J Et Al. High incidence of chromosome 13 deletion in multiple myeloma detected by multiprobe interphase FISH. *Blood* 2000;96:1505-11.
37. Facon T, Avet-Loiseau H, Guillerme G Et Al. Chromosome 13 abnormalities identified by FISH analysis and serum β 2-

- microglobulin produce a powerful myeloma staging system for patients receiving high-dose therapy. *Blood* 2001; 97: 1566-71.
38. Zojer N, Königsberg R, Ackermann J Et AL. Deletion of 13q14 remains an independent prognostic variable in multiple myeloma despite its frequent detection by interphase fluorescence in situ hybridization. *Blood* 2001; 95: 1925-30.
39. Greipp Pr, Katzmann Ja, O'fallon Wm, Kyle RA. Value of β 2-microglobulin level and plasma cell labeling indices as prognostic factors in patients with newly diagnosed myeloma. *Blood* 1988; 72: 219-23.
40. Murakami H, Nemoto K, Sawamura M Et AL. Prognostic relevance of morphological classification in multiple myeloma. *Acta Haematol* 1992; 87:113-7.
41. Al-Sahmani M, Trnavska I, Sevcikova S Et Al. Prognostic significance of morphological assessment of plasma cells in multiple myeloma. *Neoplasma* 2011; 58:554-60.
42. Kyrtsolis Mc, Maltezas D, Tzenou T, Koulieris E, Bradwell AR. Staging systems and prognostic factors as a guide to therapeutic decisions in multiple myeloma. *Semin Hematol*. 2009; 46:110-7.
43. Bladé J, Rosiñol L, Cibeira MT. Prognostic factors for multiple myeloma in the era of novel agents. *Ann Oncol*. 2008;19 (Suppl 7):vii 117-20.