

N° d'Ordre :

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
RÉPUBLIQUE ALGÉRIENNE DÉMOCRATIQUE ET POPULAIRE
MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE



UNIVERSITÉ DJILLALI LIABES DE SIDI BEL ABBES

FACULTÉ DES SCIENCES DE LA NATURE ET DE LA VIE
DÉPARTEMENT DE BIOLOGIE

Mémoire

De fin d'études pour l'obtention du diplôme de Master

Domaine : Sciences de la nature et de la vie (S.N.V.)

Filière : Sciences biologiques

Spécialité : Biochimie Appliquée

Intitulé du thème :

**Etude épidémiologique et profil biochimique
du myélome multiple au niveau du CHU de la
wilaya de Tlemcen**

Présenté par : Melle BELKEBICHE khadidja

Mr IMINE Menouer

Mémoire soutenu devant l'honorable jury composé de :

Présidente de jury :	Mme Meziani S	(M.C.A/UDL/SBA)
Examineurs:	Mme Bachir Boudjra C	(M.C.A/UDL/SBA)
	Mme Zemri Khalida	(M.C.A/UDL/SBA)
Promotrice :	Mme MEHIDA Hayet	(M.C.A/UDL/SBA)
Co-Promotrice :	Melle Bekhaled Imene	(Docteur/UDL/SBA)

Année universitaire 2020 - 2021

Session : « Juin »

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ



Remerciements



On remercie en premier lieu, le bon dieu le tout puissant de nous avoir donné la puissance et la volonté d'entamer et de terminer ce mémoire.

Tout d'abord, ce travail ne serait pas aussi riche et n'avait pas pu avoir le jour sans l'aide et l'encadrement de:

*Notre Promotrice : **Dr MEHIDA Hayet** (Responsable de filière sciences biologiques maitre de conférence enseignante chercheur laboratoire de microbiologie moléculaire, proteomics et santé département de biologie faculté SNV UDL/SBA). Qui a acceptée de diriger ce travail et qui nous a fait bénéficier de son expérience et de ses connaissances.*

Vous incarnez des qualités sociales enviabiles, votre gentillesse et votre modestie exemplaire jointes à vos compétences professionnelles et humaines seront pour nous un exemple dans l'exercice de notre profession.

Veillez trouver dans ce travail, le témoignage de notre gratitude, notre très haute considération et notre profond respect.

*Nous remercions également notre co-promtrice **Mlle Bekhaled Imene**
A notre présidente de jury, Dr Meziani S (Maitre de conférences classe A)*

Nous vous remercions infiniment, chère docteur, pour l'honneur que vous nous faites en acceptant de présider ce jury de mémoire et pour le grand intérêt que vous avez porté pour ce travail.

A notre membre de jury, Docteur Bachir Boudjra C (Maitre de conférences classe A) et Docteur Zemri Khalida (Maitre de conférences classe A)

Aucune expression ne saurait témoigner notre gratitude et la grande estime que nous portons à votre personne.

Veillez trouver dans ce travail l'expression de notre profond respect.

On remercie le corps professoral de la faculté de SNV, pour la richesse et la qualité de leur enseignement et leurs grands efforts déployés pour assurer à leurs étudiants une formation optimale.

A tous ceux qui ont contribué de près ou de loin à la réussite de ce travail.



Dédicaces



Toutes les lettres ne sauraient trouver les mots qu'il faut...

Tous les mots ne sauraient exprimer la gratitude, L'amour, le respect, la reconnaissance...

Aussi, c'est tout simplement que nous dédions cette modeste thèse...

Au Prophète Mohamed (PSL)

À nos parents,

Qu'ils trouvent ici le fruit de leur patience et du soutien permanent et quotidien qu'ils nous ont prodigués pour affronter tous les moments difficiles.

***A nos frères et sœurs :** qui nous aimons beaucoup*

À toutes nos familles, nos amis et nos collègues sans oublier ceux qui ont participé de près ou de loin à la réalisation de ce travail.

Nous n'oublions pas toute notre promotion de biochimie appliquée.

Khadija & Menouer

Table des matières

Remerciements

Dédicaces

Table des matières

Résumé

Liste des abréviations

Liste des tableaux

Liste des figures

<i>Introduction</i>	1
<i>Partie bibliographique</i>	2
I. Rappels	3
A. L'os.....	3
B. La moelle osseuse.....	3
C. L'hématopoïèse.....	4
D. Les lymphocytes.....	5
E. Les plasmocytes.....	5
F. Les immunoglobulines.....	7
II. Myélome multiple	8
A. Définition.....	8
B. Epidémiologie.....	8
C. Physiopathologie.....	10
D. Etiologie	18
E. Diagnostic.....	21
1. Diagnostic clinique.....	19
a) État général.....	19
b) Atteinte osseuse.....	19
c) Atteinte neurologique.....	21
d) Infections.....	21
e) Cytopénies.....	22
f) Insuffisance rénale.....	22
g) Syndrome d'hyperviscosité.....	22

h) Signes d'hypercalcémie.....	22
2. Diagnostic radiologique.....	23
3. Diagnostic biologique.....	23
a) Hématologie.....	23
➤ Vitesses de sédimentation.....	23
➤ Hémogramme (NFS, frottis sanguin).....	23
➤ Myélogramme.....	25
b) Biochimie.....	26
➤ Caractéristiques électrophorétiques et immunochimiques.....	26
➤ Autres paramètres biochimiques.....	28
F. Traitement et perspectives.....	29
1. Thérapie initiale.....	30
2. L'autogreffe des cellules souches hématopoïétiques.....	31
3. Traitement d'entretien.....	31
4. Traitement de rechute.....	31
5. Traitements symptomatiques	32
6. Évaluation de la réponse au traitement.....	33
 <i>Partie pratique</i>	34
I. MATÉRIELS ET MÉTHODES.....	35
A. Matériels.....	35
1. Patients inclus.....	35
2. Caractéristiques étudiées.....	35
3. Démarche diagnostique au laboratoire.....	36
a) Prélèvement sanguin.....	36
b) Recueil urinaire.....	36
B. Méthodes.....	37
1. Paramètres biochimiques analysés.....	37
2. Techniques analytiques.....	37
a) Dosage des protéines sériques et urinaires.....	37
b) L'électrophorèse du sérum et des urines.....	38
c) Caractérisation isotypique.....	42
d) Dosage pondéral des Ig, des CLL.....	44

e) Dosage de la β 2-microglobuline.....	44
f) Dosage de la CRP.....	45
3. Analyse et traitement des données.....	45
II. RÉSULTATS.....	46
A. Profil démographique.....	46
1. Age.....	46
2. Sexe.....	46
3. Distribution en fonction du sexe et des tranches d'âge.....	47
B. Circonstances de découverte.....	48
1. Douleurs osseuses.....	48
2. Les manifestations générales.....	48
3. Manifestations hématologiques.....	48
4. Les manifestations infectieuses.....	49
5. Les manifestations rénales.....	49
C. Données biochimiques.....	49
1. Protidémie.....	49
2. Électrophorèse des protéines sériques.....	50
3. . Immunofixation des protéines sériques et urinaires.....	50
4. Calcémie.....	52
5. Albuminémie.....	53
6. Béta-2 microglobuline.....	53
7. Protéinurie.....	54
8. LDH.....	54
9. Créatinémie.....	55
10. CRP.....	55
11. L'acide urique.....	56
D. Données hématologique.....	56
1. Vitesse de sédimentation (VS).....	56
2. Hémogramme (NFS, Frottis).....	56
3. Myélogramme.....	57
III. Discussion des résultats.....	59
A. Aspects épidémiologiques et cliniques.....	59
1. Age.....	59

2. Sexe.....	59
B. Circonstances de découverte.....	60
C. Données biochimiques.....	61
1. Protidémie.....	61
2. Électrophorèse des protéines sériques (EPS).....	61
3. Immunofixation des protéines sériques.....	62
4. Protéinurie.....	63
5. Calcémie.....	64
6. Albuminémie.....	65
7. Béta-2 microglobuline.....	65
8. LDH.....	65
9. Créatinémie.....	66
10. CRP.....	66
D. Données hématologiques.....	67
1. Vitesse de sédimentation (VS).....	67
2. Hémogramme (NFS, Frottis).....	67
3. Myélogramme.....	68
CONCLUSION	70

Résumé :

En vue d'étudier les caractéristiques épidémiologiques, biologiques notamment biochimiques du MM, nous avons mené une étude rétrospective et analytique réalisée au niveau du service d'hématologie du Centre Hospitalo-Universitaire Tlemcen « CHUT», pendant une période de 03 mois. La population étudiée est composée de 100 sujets souffrant du myélome multiple, entre 2018- 2021 et dont l'âge varie entre 23 et 89 ans

Les résultats ont révélé que la tranche d'âge la plus touchée est celle comprise entre de 61 et 70ans, avec une légère prédominance masculine (53%). Les signes cliniques les plus rencontrés chez ces patients sont les douleurs osseuses et les manifestations hématologiques avec 55% et 40% respectivement (en plus d'autres signes générales, infectieuses et rénales).

Sur le plan biologique, l'hypercalcémie a été notée dans 66% des cas, dont 21 avaient une hypercalcémie majeure .La Vitesse de Sédimentation à la 1 ère heure était accélérée chez 83 patients, 90% des patients ont un taux d'Hémoglobine inférieur aux normes, il s'agit le plus souvent d'une anémie normochrome normocytaire arégénérative, 49% des patients ont une infiltration des plasmocytes médullaire entre (10-30%).

L'immunofixation sérique démontre que l'isotype IgG était présent dans 61% des cas, l'IgA chez 30% et les chaînes légères (bêta ou lambda) chez 9% patients. Une hypercalcémie supérieure à 105 mg/l a été notée dans 66% des cas.

Par rapport à la plupart des séries nationales et internationales notre étude révèle des résultats concordants.

Le myélome multiple est une hémopathie maligne de diagnostic souvent aisé, mais malheureusement tardif avec une forte masse tumorale, et un pronostic très réservé jusqu'à nos jours.

Mots clés :

Myélome multiple, CHU Tlemcen, étude rétrospective, signes cliniques, profil biochimique.

Summary:

In order to study the epidemiological, biological and notably biochemical characteristics of MM, we conducted a retrospective and analytical study carried out at the level of the hematology service of the Tlemcen University Hospital Center, over a period of 03 months. The study population is composed of 100 subjects suffering from multiple myeloma, between 2018-2021 and whose age varies between 23 and 89 years

The results revealed that the most affected age group is between 61 and 70 years old, with a slight male predominance (53%). The most common clinical signs in these patients are bone pain and haematological manifestations with 55% and 40% respectively (in addition to other general, infectious and renal signs).

Biologically, hypercalcemia was noted in 66% of cases, 21 of which had major hypercalcemia. The Sedimentation Rate at the 1st hour was accelerated in 83 patients, 90% of patients had a lower hemoglobin level. Normally, it is most often a normochromic normocytic aregenerative anemia, 49% of patients have infiltration of medullary plasma cells between (10-30%).

Serum immunofixation shows that the IgG isotype was present in 61% of cases, IgA in 30% and light chains (beta or lambda) in 9% of patients. Hypercalcemia greater than 105 mg / l was noted in 66% of cases.

Compared to most national and international series, our study reveals consistent results.

Multiple myeloma is a malignant hemopathy that is often easy to diagnose, but unfortunately late with a large tumor mass, and a very reserved prognosis to this day.

Keywords:

Multiple myeloma, Tlemcen University Hospital Center, retrospective study, clinical signs, biochemical profile.

ملخص :

من أجل دراسة الخصائص الوبائية والبيولوجية والكيميائية الحيوية للورم النقوي المتعدد ، أجرينا دراسة بأثر رجعي وتحليلي تم إجراؤها على مستوى خدمة أمراض الدم في مركز مستشفى جامعة تلمسان ، على مدى 3 أشهر. يتكون مجتمع الدراسة من 100 شخص يعانون من المايلوما المتعددة ، بين 2018-2021 والذين تتراوح أعمارهم بين 23 و 89 عامًا. أوضحت النتائج أن الفئة العمرية الأكثر إصابة تتراوح بين 61 و 70 سنة ، مع غلبة طفيفة للذكور (53%). العلامات السريرية الأكثر شيوعًا لدى هؤلاء المرضى هي آلام العظام والمظاهر الدموية بنسبة 55% و 40% على التوالي (بالإضافة إلى العلامات العامة والمعدية والكلية الأخرى).

من الناحية البيولوجية ، لوحظ فرط كالسيوم الدم في 66% من الحالات ، 21 منها يعانون من فرط كالسيوم الدم الشديد. تم تسريع معدل الترسيب في الساعة الأولى في 83 مريضًا ، 90% من المرضى لديهم مستوى هيماغلوبين منخفض. فقر الدم الخلقي ، 49% من المرضى لديهم تسلل لخلايا البلازما النخاعية بين (10-30%).

يظهر التثبيت المناعي في المصل أن النمط المتماثل IgG كان موجودًا في 61% من الحالات ، و IgA في 30% والسلاسل الخفيفة (بيتا أو لامدا) في 9% من المرضى. لوحظ فرط كالسيوم الدم أكبر من 105 ملجم / لتر في 66% من الحالات. مقارنة بمعظم السلاسل الوطنية والدولية، تكشف دراستنا عن نتائج متسقة.

الورم النخاعي المتعدد هو اعتلال دم خبيث يسهل تشخيصه في كثير من الأحيان، ولكن لسوء الحظ يتأخر مع وجود كتلة ورم كبيرة ، والتشخيص المتحفظ للغاية حتى يومنا هذا.

الكلمات الدالة :

الورم النقوي المتعدد ، المركز الاستشفائي الجامعي تلمسان ، دراسة بأثر رجعي ، علامات سريرية ، ملف بيوكيميائي.

➤ **Abréviation :**

- **ACSH:** Auto greffe des Cellules Souches Hématopoïétiques
- **AEG:** Alteration de l'Etat Générale
- **ARN:**Acide Ribonucleique
- **B2m:**b2 –microglobuline
- **Bcl:** B-cell lymphoma
- **BCR:** B Cell Receptor
- **BMSC:** Bone marrow stromal cell
- **BOM:** Biopsie Ostéomédullaire
- **CCND1:** Gène codant pour la cycline D1
- **CDR :** Complementarity Determining Regions
- **CHUT :** Centre Hospitalier Universitaire Tlemcen
- **CL :** Chaîne Légère
- **CLL :** Chaîne légère libre
- **CRP :** C Reactiv Protein
- **CSH :** Cellules Souche Hématopoïétiques
- **CSM :** Cellules Souches Mésoenchymateuses
- **DKK1:** Dickkopf 1
- **EC :** électrophorèse capillaire
- **EPP :** Electrophorèse des Protéines
- **EPS :** Electrophorese des Proteines Seriques
- **Fab :** Fragment fixant l'antigene
- **Fc :**Fragment Cristallisable
- **FDG :** Fluorodéoxyglucose
- **FISH :** Hybridation In Situ en Fluorescence
- **FGFR3 :** récepteur 3 pour le fibroblast growth factor
- **GB :** Globules Blancs
- **GDF :** Growth Differentiation Factor
- **Hb :** Hémoglobine
- **HGF:** Hepatocyte growth factor
- **HGF-A:** HGF activator

- **HHV** : l'Hépes Virus Humain
- **HLA** : human leucocyte antigen
- **HTA** : Hyper Tension Artérielle
- **IEP** : Immunoélectrophorèse
- **IF** : Immunofixation
- **Ig** : Immunoglobuline
- **IGF-1**: Insulin Growth Factor-1
- **IL** : Interleukine
- **IMWG** : International Myelom Working Group
- **IR** : Insuffisance Rénale
- **IRM** : Irradiation par Raisonance Magnétique
- **IS** : Immunosoustraction
- **ISS** : International Staging Système
- **JAK** : janus kinase
- **LB** : Lymphocytes B
- **LDH** : Lactate déshydrogénase
- **LT** : Lymphocytes T
- **MAF** : de l'oncogène viral Musculo-aponeurotic fibrosarcoma
- **MAPK** : Mitogen-activated protein kinases
- **MCL** : Myélome à Chaines Légères
- **M-CSF** : Macrophage Colony Stimulating Factor
- **ME** : Microscopie Electronique
- **MGG** : May-Grunwald Giemsa
- **MGUS** : Gammopathie Monoclonale de Signification indeterminée
- **MIP-1** : Macrophage Inflammatory Protein-1
- **MM** : Myelome Multiple
- **MMSET** : Multiple Myeloma Set Domain
- **MNE** : Myélome Non Excrétant
- **MNS** : Myélome Non Sécrétant
- **MP** : Maladie en Progression
- **MS** : Maladie Stable

- **Myc:** de Myelocytomatosis virus
- **NCM :** Néphropathie a Cylindres Myelomateux
- **NF- kB:** nuclear factor-kappa B
- **NF :** Nuclear Factor
- **NFS :** Numération Formule Sanguine
- **NF-kB :** Nuclear factor kappa B
- **NK :** Natural Killer
- **N-Ras :** Neuroblastoma RAS
- **OPG :** Osteoprotegerine
- **PBJ :** Protéinurie de Bence Jones
- **PHP :** Peptide apparenté a la Parathormone
- **PI-3K :** phosphatidylinositol 3-kinase
- **PLQ :** Plaquettes
- **RANK :** Receptor Activator of Nuclear factor Kappa
- **RANK-L :** Receptor Activator of Nuclear factor Kappa –Ligand
- **RAS :** de Rat sarcoma virus
- **RC :** Réponse Complete
- **RCS :** Réponse Complete Stricte
- **RP :** Réponse Partielle
- **SDF-1 α :** Stromal cell derived factor-1
- **SEER :** Surveillance, Epidemiology and End Results
- **SF :** Syndrome de Fanconi
- **STAT:** Signal transducer and activator of transcription
- **SWOG :** Southwest Oncology Group
- **TBRP :** Très Bonne Réponse Partielle
- **TEP :** Tomographie par Emission de Positions
- **TGF β :** Tumor Growth Factor β
- **TNF :** Tumor Necrosis Factor
- **VAD :** Vincristine, Adriamycine et Dexamethasone
- **VCAM :** Vascular cell adhesion molecule
- **VCD :** Velcade, Cyclophosphamide et Dexaméthasone

- **VEGF** : Vascular Endothelial Growth Factor
- **VIH** : Virus de l'Immunodeficiency Humaine
- **VLA** : Very Late Antigen
- **VRD** : Velcade, Revlimid et Dexaméthasone
- **VS** : Vitesse de Sédimentation
- **VTD** : Velcade, Thalidomide et Dexamethasone

➤ *Liste des figures*

- **Figure 1:** la moelle osseuse hématopoïétique
- **Figure 2:** Structure de la moelle osseuse
- **Figure 3:** Plasmocyte observé sur un frottis médullaire coloré au MGG
- **Figure 4:** Schéma global de développement plasmocytaire
- **Figure 5:** Structure d'une immunoglobuline
- **Figure 6:** Envahissement plasmocytaire médullaire massif
- **Figure 7:** Progrès thérapeutiques dans le MM et évolution de la survie globale de 1960 à 2010.
- **Figure 8:** L'oncogénèse moléculaire du MM
- **Figure 9:** délocalisation du gène CCND1 en 14q3 hyper expression cycline D1
- **Figure 10:** délocalisation du gène FGFR3 en 14q32, formation d'un gène de fusion IgH MMSET
- **Figure 11:** Principaux oncogènes impliqués dans le myélome multiple et leur localisation et incidence
- **Figure 12:** Interactions entre les cellules du MM et le micro environnement médullaire
- **Figure 13:** Déséquilibre de la balance ostéoclastes/ ostéoblastes
- **Figure 14:** Facteurs impliqués dans la maladie osseuse du myélome
- **Figure 15:** Processus de destruction osseuse observé au cours du myélome multiple et dû à une rupture d'homéostasie entre les ostéoblastes et les ostéoclastes
- **Figure 16:** Physiopathologie de la résorption ostéoclastique au cours du MM
- **Figure 17:** Physiopathologie de l'activation ostéoclastique au cours du MM
- **Figure 18:** Hématies en rouleaux
- **Figure 19:** Plasmocyte à noyau binucléé (A) et cellule de Mott (B)
- **Figure 20:** Plasmocyte à cytoplasme en flamme (C) et plasmocyte à noyau multinucléé (D)
- **Figure 21:** Electrophorèse des protéines sériques : profil normal et profil avec pic monoclonal en zone gamma
- **Figure 22 :** Immunofixation des protéines urinaires : Mise en évidence d'une chaîne légère λ .

- **Figure 23:**Electrophorèse des protéines (profil normal)
- **Figure 24:**Electrophorèse des protéines (pic monoclonal)
- **Figure 25:**Principe de l'électrophorèse capillaire
- **Figure 26:**Automate (laboratoire de biochimie CHUT)
- **Figure 27:**Immunofixation des protéines sériques chez un patient montrant l'existence d'une immunoglobuline monoclonale de type IgG κ
- **Figure 28:**Histogramme représentant la répartition des patients selon l'âge
- **Figure 29:**secteur représentant la répartition des patients selon le sexe
- **Figure 30:**Histogramme représentant la répartition des patients en fonction du sexe et des tranches d'âge
- **Figure 31:**Histogramme représentant la répartition des patients selon les principales manifestations cliniques
- **Figure 32:**Histogramme représentant la répartition des patients selon de la protidémie
- **Figure 33:**Histogramme représentant la répartition des patients selon la migration du pic monoclonal en électrophorèses des protéines sérique
- **Figure 34:**Histogramme représentant la répartition des patients selon l'isotype du myélome multiple
- **Figure 35:**Histogramme représentant la répartition des patients selon le taux de Calcémie
- **Figure 36:**Histogramme représentant la répartition des patients selon le dosage du L'albumine
- **Figure 37:**Histogramme représentant la répartition des patients selon le dosage de la Béta-2 microglobuline
- **Figure 38:**Histogramme représentant la répartition des patients en fonction de la LDH
- **Figure 39:**Histogramme représentant la répartition des patients selon le taux de créatinine
- **Figure 40:**Histogramme représentant la répartition des patients selon le taux de CRP
- **Figure 41:**Histogramme représentant la répartition des patients selon le taux de CRP de la VS (mm a la 1ère heure)
- **Figure 42:**Histogramme représentant les taux d'Hb, GB, PLQ chez les patients
- **Figure 43:**Histogramme représentant la répartition des patients selon le pourcentage des plasmocytes médullaire

➤ *Liste des tableaux :*

- **Tableau 1:**Répartition des patients selon le type de chaîne légère
- **Tableau 2:**Répartition des patients en fonction de la protéinurie
- **Tableau 3:**lesrésultats de différentes séries concernant l'âge
- **Tableau 4:**Distribution selon le sexe dans différentes séries de MM
- **Tableau 5:**Fréquence des douleurs osseuses selon les auteurs
- **Tableau 6:**Fréquence de l'insuffisance rénale selon les auteurs
- **Tableau 7:**Etude comparative des résultats de l'EPS dans les différentes séries de la littérature
- **Tableau 8:**Répartition isotypique des cas de MM selon la présente étude et les séries de littérature
- **Tableau 9:**Répartition des types de chaînes légères K et L au cours du MM dans différentes séries et la notre
- **Tableau 10:**Fréquence de la protéinurie de Bence Jones selon les auteurs
- **Tableau 11:**Fréquence de l'hypercalcémie dans différentes séries de la littérature
- **Tableau 12:**Fréquence de l'insuffisance rénale rapportée par différentes études
- **Tableau 13:**Etude comparative de la VS par rapport aux différentes séries
- **Tableau 14:**Résultats du myélogramme dans différentes séries

Introduction :

Les immunoglobulinopathies monoclonales, ou gammopathies monoclonales regroupent des pathologies diverses pouvant relever d'étiologies malignes ou bénignes.

Le myélome multiple ou Maladie de Kahler est une hémopathie maligne caractérisée par la prolifération clonale de plasmocytes tumoraux envahissant la moelle osseuse, Avec souvent la sécrétion d'une immunoglobuline monoclonale.

Le myélome multiple représente environ 10-15 % des cancers hématologiques, ce qui le situe au deuxième rang par ordre de fréquence après les lymphomes. Il est responsable de 15 à 20% des décès par cancer hématologique et environ 2% de tous les décès par cancer. (Smith et al ; 2013).

Le myélome multiple représente 80 % des gammopathies monoclonales malignes et environ 10 % des cancers hématologiques, ce qui le situe au deuxième rang par ordre de fréquence après les lymphomes avec environ 5000 nouveaux cas diagnostiqués par an en France (C. Touzeau et al ; 2013).

Cette affection touche préférentiellement les sujets de plus de 40 ans avec un pic de fréquence entre 67 et 70 ans et un sexe ratio de 1,7 (Facon et al ; 2003).

La maladie de Kahler peut être responsable de complications osseuses lytiques, d'hypercalcémie, d'anémie, d'insuffisance rénale ou d'infections répétées.

La maladie de kahler est responsable, dans les pays occidentaux, de 1% de mortalité.

Son pronostic a demeuré sombre malgré l'introduction du procédé d'intensification thérapeutique avec autogreffe de cellules souches hématopoïétiques (ACSH). (Pasquier et al ; 2006).

L'avènement des nouvelles molécules constitue un réel progrès dans la prise en charge du MM.

L'objectif de notre travail est de mener une étude rétrospective qui consiste à décrire les aspects épidémiologiques, cliniques et biologiques ainsi que d'évaluer le profil biochimique du myélome multiple chez des patients atteints de cette pathologie et qui se font suivre au niveau du service d'hématologie du Centre hospitalo-universitaire de la Wilaya de Tlemcen.

Partie

bibliographique :

I. Rappels :

A. L'os :

L'os est un tissu de soutien constitué, chez les animaux vertébrés, le squelette. Il est composé d'une partie centrale appelée os trabéculaire et d'une partie périphérique appelée os cortical. Il est enveloppé d'une fine membrane, le périoste. Pour faire face aux diverses sollicitations mécaniques, le tissu osseux est en perpétuel remaniement. Celui-ci est assuré par des cellules spécialisées, les ostéoblastes (qui construisent l'os) et les ostéoclastes (qui le résorbent). À côté de ces cellules coexistent le collagène est un tissu minéralisé composé de cristaux de phosphate de calcium (Bernard et al ; 2001).

B. La moelle osseuse :

La moelle osseuse est un tissu spécialisé exerçant plusieurs fonctions la principale est l'hématopoïèse, qui regroupe l'ensemble des mécanismes assurant le remplacement continu et régulé des différentes cellules sanguines. Elle est localisée dans la cavité médullaire de nombreux os (Boutonat et al ; 2008) (Figure1, 2).

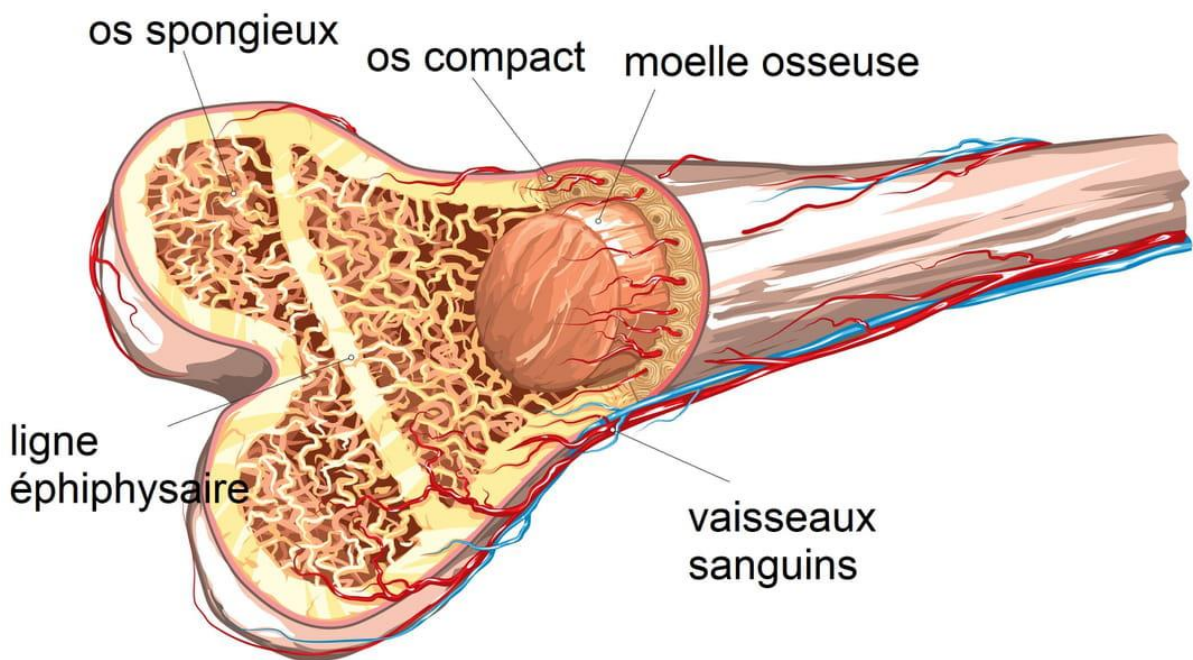


Figure 1: la moelle osseuse hématopoïétique (Web master 1).

Il existe deux types de la moelle osseuse :

- ❖ La moelle osseuse active, dite « moelle rouge »
- ❖ La moelle osseuse inactive, dite « moelle jaune »

Chez l'enfant jusqu'à cinq ans, toutes les cavités médullaires sont remplies de moelle hématopoïétique active, ou « moelle rouge » ; celle-ci subit une involution adipeuse qui atteint les diaphyses des os longs et une partie des os plats et aboutit à la formation de moelle grasseuse, inactive, dite « moelle jaune » (Boutonat et al ; 2008).

Chez l'adulte, la moelle active ne représente plus que 50% du volume médullaire totale ; elle n'est présente que dans les os du crâne, les clavicules, les vertèbres, les côtes, le sternum, la crête iliaque, les os du bassin, les extrémités proximales du fémur et de l'humérus. Cette proportion ne réduit encore chez le vieillard (Boutonat et al ; 2008).

En outre, la moelle osseuse, grâce à sa richesse en macrophages, participe à l'épuration des cellules vieilles ou altérées du sang ; elle a, enfin, un rôle dans le système immunitaire en permettant la maturation des lymphocytes B (LB) (Boutonat et al ; 2008).

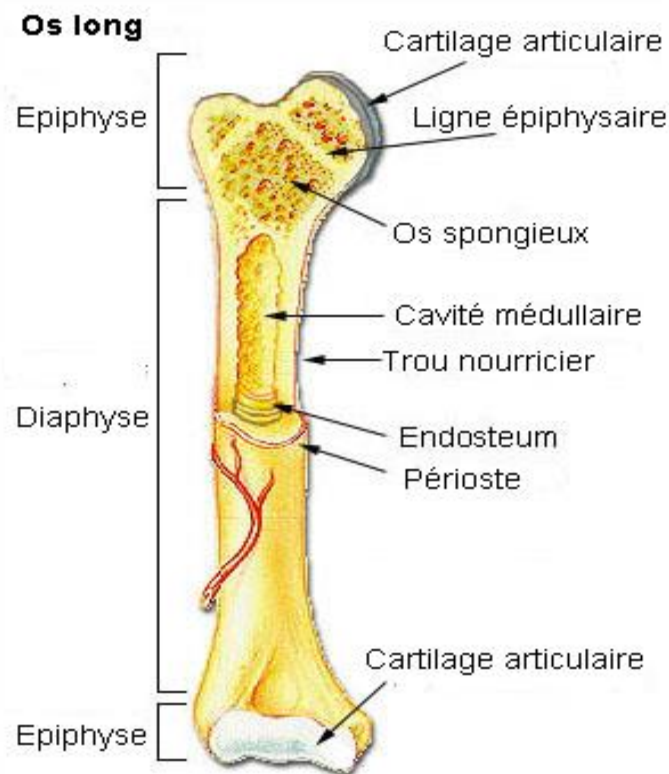


Figure 2 : Structure de la moelle osseuse (Web master 1).

C. L'hématopoïèse :

Le système hématopoïétique doit produire tout au long de la vie des cellules spécialisées en quantité très importante pour assurer le renouvellement des cellules lymphoïdes et myéloïdes. Tous les éléments figurés du sang proviennent de cellules souches hématopoïétiques (CSH).

L'hématopoïèse est le processus de formation des cellules sanguines matures à partir de leurs précurseurs. Il a été démontré que tous les types de cellules sanguines dérivent d'une seule

cellule souche pluripotente. Ces cellules se répliquent lentement et se différencient en cinq types de cellules souches unipotentes, chacune à l'origine d'une lignée différente : érythrocytes, granulocytes, plaquettes, monocytes et lymphocytes. Les cellules souches unipotentes (qui ressemblent morphologiquement) se divisent rapidement pour former les précurseurs plus facilement reconnaissables des cellules sanguines matures (Young et al ; 2008).

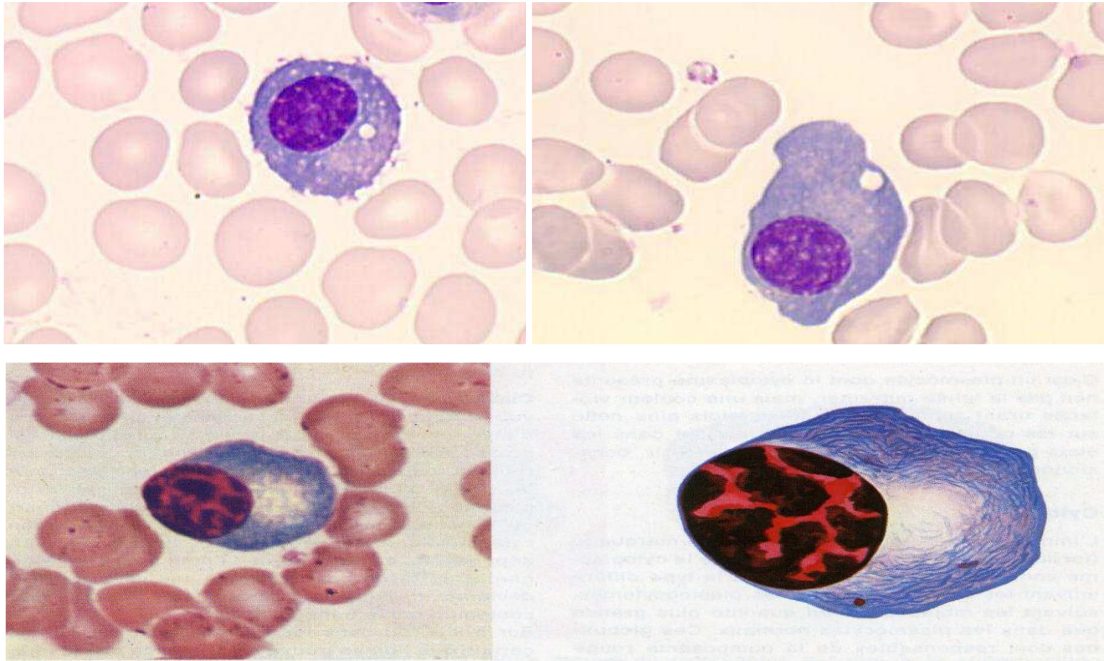
D. Les lymphocytes :

Il existe deux types de populations principales de lymphocytes : Les lymphocytes B (LB), et les lymphocytes T (LT), chacun chargé de rôles immunitaires différents et porteur de types distincts de récepteurs d'antigène. Après la liaison d'un antigène à un récepteur présent à la surface d'une cellule B ou récepteur de cellule B, le LB prolifère et se différencie en plasmocyte. Cette cellule est la forme effectrice du LB ; elle produit des anticorps qui représentent la forme secrétée du récepteur de la cellule B et qui ont une spécificité antigénique identique. Ainsi, l'antigène qui active une cellule B devient la cible des anticorps produits par la descendance de cette cellule. Les molécules d'anticorps sont aussi appelées Immunoglobulines (Ig) (Janeway et al ; 2009).

E. Les plasmocytes :

❖ Morphologie :

Le plasmocyte est une cellule en général ovalaire, de taille variable (20-30 µm de grand diamètre et 10-15µm de petit diamètre), avec un noyau excentré à l'un des pôles du cytoplasme. La chromatine forme des blocs grossiers à contours vaguement polygonaux évoquant souvent l'aspect d'une écaille de tortue (ou aspect en rayon de roue). Le cytoplasme est caractérisé par l'intensité de sa basophilie (très riche en ARN). Il existe une zone claire juxta-nucléaire appelée archoplasme correspondant à l'appareil de Golgi (Web master 2).



**Figure 3 : Plasmocyte observé sur un frottis médullaire coloré au MGG
(Web master 2)(Web master 3).**

Le plasmocyte est la cellule terminale de la différenciation lymphocytaire B. Il est, avec les lymphocytes B mémoires, l'aboutissement du processus de sélection et de maturation des cellules B spécifiques d'un antigène. Les lymphocytes B naïfs sont produits dans la moelle osseuse, transitent par le sang périphérique et vont, dans les organes lymphoïdes secondaires, se différencier au contact de l'antigène en lymphocyte B mémoire ou en plasmocyte.

Le plasmocyte migre ensuite vers la moelle osseuse pour se différencier en plasmocyte mature synthétisant en grande quantité une protéine extrêmement spécialisée, l'immunoglobuline (Ig), effecteur de la réponse immune humorale (figure 4) (Binet et al ; 2004).

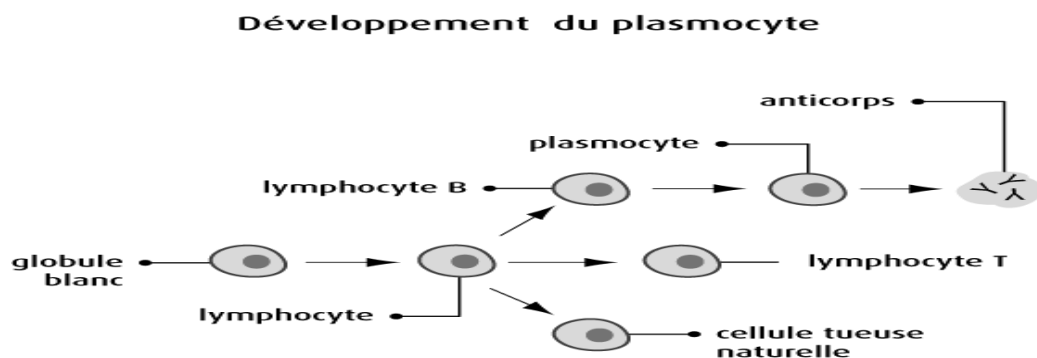


Figure 4 : Schéma global de développement plasmocytaire (Binet et al, 2004).

F. Les immunoglobulines :

Les immunoglobulines (Ig) sont des glycoprotéines présentes dans le plasma, les liquides extra-vasculaires et les sécrétions. Elles ont une activité anticorps c'est-à-dire un pouvoir de liaison spécifique avec le déterminant antigénique qui a provoqué leur formation. Elles sont produites par les lymphocytes B (LB) et leur descendance. Outre leur fonction anticorps spécifique, les Ig sont caractérisées par leur très grande hétérogénéité. Elles forment une vaste famille dont les membres sont doués de propriétés biologiques diverses. Il existe 5 classes principales des immunoglobulines : IgG, IgA, IgM, IgD, IgE (Burmester et al ; 2005). Toutes les immunoglobulines ont un modèle de base commun. Elles ont grossièrement une forme en Y et comportent toutes quatre chaînes polypeptidiques groupées en deux paires de taille égale :

- ❖ D'une part deux chaînes lourdes dites H.
- ❖ D'autre part deux chaînes légères dites L. (figure 5) (Burmester et al ; 2005).

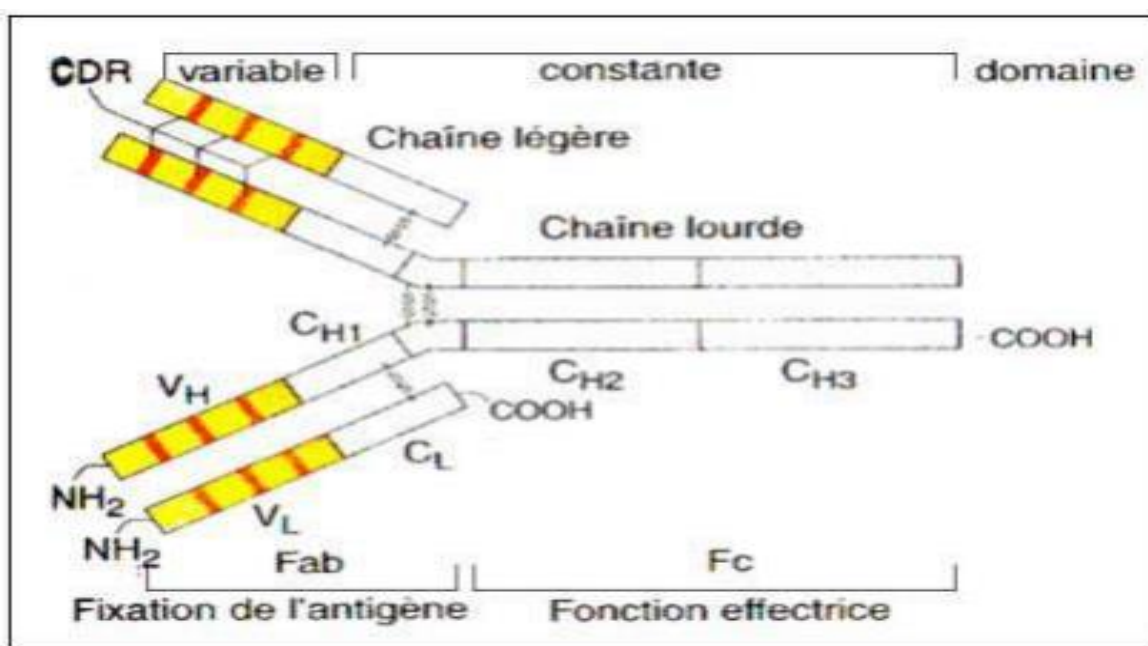


Figure 5 : Structure d'une immunoglobuline (Burmester et al ; 2005).

II. Myélome multiple :

A. Définition :

La maladie de Kahler ou myélome multiple (MM), est une hémopathie maligne caractérisée par la prolifération médullaire d'un clone plasmocytaire anormal sécrétant une immunoglobuline monoclonale. Elle appartient à la famille des gammopathies monoclonales. La quasi-totalité des MM est précédée d'un état transitoire "pré-myélomateux" dont les principaux représentants sont la gammopathie monoclonale de signification indéterminée (MGUS) et le MM asymptomatique (Oudart et al ; 2012).

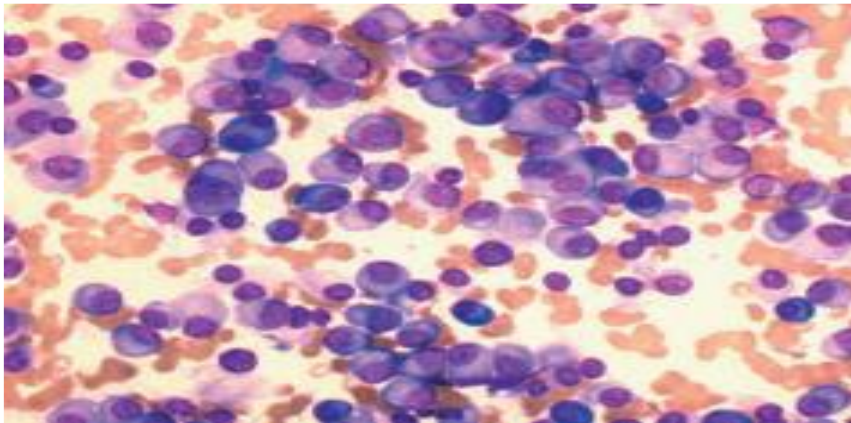


Figure 6 : Envahissement plasmocytaire médullaire massif (Pham BN ; 2003).

Cette maladie comprend classiquement des lésions osseuses lytiques, une infiltration plasmocytaire de la moelle osseuse et la présence d'une immunoglobuline monoclonale (paraprotéine), habituellement décelée dans le sang et/ou dans les urines (Chaubert et al ; 2005).

B. Epidémiologie :

Le myélome représente 1 % à 2 % de l'ensemble des cancers et 10% à 12% des hémopathies malignes. C'est la deuxième hémopathie maligne en termes de prévalence après les lymphomes. (Cairolì et al ; 2013).

La maladie touche un peu plus d'hommes (54 %) que de femmes (46 %). L'âge médian au moment du diagnostic est d'environ 70 ans chez les hommes et de 74 ans chez les femmes. Le myélome multiple peut également toucher les sujets jeunes puisque 2,8 % des cas sont diagnostiqués entre 15 et 49 ans (Facon T ; 2006).

La survenue chez des adolescents et de jeunes adultes reste exceptionnelle, et le sex-ratio homme/femme varie entre 1,1 et 1,5 pour 1 (Facon T ; 2006).

De multiples publications ont été consacrées aux facteurs de risque du MM, avec des conclusions souvent incertaines et controversées (Facon T ; 2006).

Le seul facteur de risque clairement identifié est l'exposition aux radiations ionisantes. Les professions agricoles et les expositions correspondantes ont été incriminées, sans que l'on puisse aboutir à des conclusions définitives, notamment sur les produits en cause. Les candidats les plus probables restent les pesticides et les solvants organiques. Il existe des cas familiaux ,faisant discuter des facteurs génétiques, et des cas chez des époux ,plaidant pour l'importance de facteurs environnementaux. Il existerait un risque accru de MM chez les sujets HLA (human leucocyte antigen)-B5, HLA-CW2 et les Noirs américains HLA-CW5et porteurs de l'allotype G3m (Facon T ; 2006).

De nombreuses études ont examiné les relations entre MM et certaines pathologies, vaccinations ou traitements, le plus souvent sans résultats convaincants. Le rôle de stimulations antigéniques répétées reste controversé. On retiendra l'association avec la maladie de Gaucher, rapportée à plusieurs reprises, et celle probable avec la polyarthrite rhumatoïde. Des cas ont été décrits chez des patients infectés par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) (Facon T ; 2006).

Une étude réalisée à partir des registres européens montre que la survie relative à 5 ans est passée de 29,8 % pour les patients diagnostiqués en 1997-1999 à 39,6 % pour les patients diagnostiqués en 2006-2008.Cependant, cette amélioration est plus prononcée chez les jeunes patients et n'était pas significative pour les patients de 75 ans et plus. Cette hétérogénéité peut être expliquée par l'accès à l'autogreffe pour les plus jeunes (I. Turesson, M et O. Landgren ; 2018).

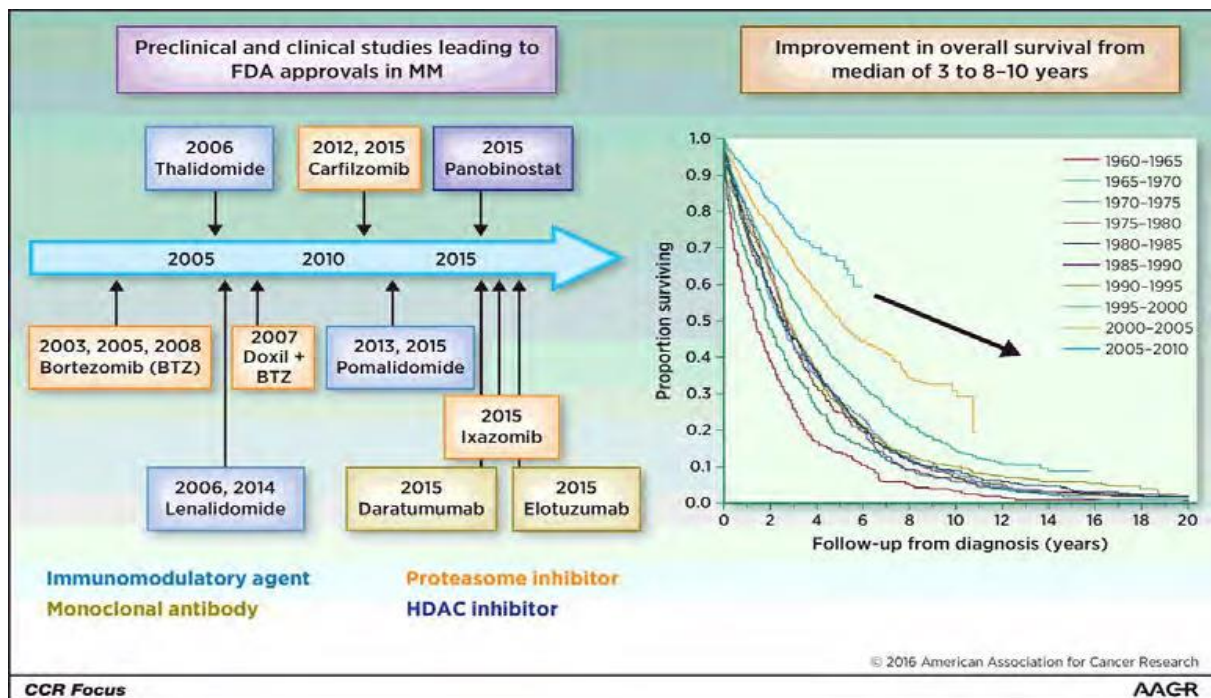


Figure 7 : Progrès thérapeutiques dans le MM et évolution de la survie globale de 1960 à 2010. D’après Anderson (K. C. Anderson ; 2016).

C. Physiopathologie :

Le MM est considéré comme un néoplasie évoluant en plusieurs phases :

- Une phase initiale durant laquelle les plasmocytes sont immortalisés, ils s’accumulent dans la moelle sans proliférer.
- Une phase d’activité au cours de laquelle une faible fraction des cellules devient prolifératives, acquiert des caractères cytologiques plasmoblastiques ainsi que des caractéristiques phénotypiques particulières, et additionne des événements oncogéniques.
- Une phase terminale qui se caractérise par des localisations extramédullaires et une expansion du composant plasmoblastique (Imane Zahir, A.Masrar 2011).

Le MM est souvent précédé d’un état «prémyélomateux », un processus tumoral non malin, nommé gammopathie monoclonale de signification indéterminée (MGUS). Cette gammopathie est constituée de moins de 10% de plasmocytes médullaires, et se transforme en un MM vrai, exprimant le même clonotype et le même isotype d’immunoglobuline, à un taux de 1% par an. Les études épidémiologiques suggèrent que 30% environ des MM pourraient être précédés d’une telle gammopathie monoclonale, en opposition à des MM dits de novo (O. Decaux, L. Lodé ; 2007)

Depuis une dizaine d'années, plusieurs aspects de la physiopathologie du MM sont mieux connus, en particulier l'oncogénèse, le rôle des cytokines et de l'environnement médullaire dans la survie et la prolifération des cellules myéломatoses, et la compréhension des mécanismes de l'ostéopathie (Facon T ; 2006).

❖ Oncogénèse du MM :

L'oncogénèse du MM a été décrite comme étant un modèle multi-étape comprenant 5 stades : (L.M.Dember ;2006). Genèse à partir d'une cellule B du centre germinal, apparition d'une gammopathie monoclonale de signification indéterminée (MGUS) pouvant évoluer vers un MM intramédullaire (incidence de 1% par an (R. Masai et al 2009), lequel peut progresser vers une forme de MM extramédullaire (les leucémies à plasmocytes : PCL ou autre localisations), stade à partir duquel les lignées de MM (HMCLs) sont obtenues. Dans d'autres cas avant que les MGUS progressent vers un MM intramédullaire, ils peuvent donner une forme de myélome dormant ou indolent ou le Smoldering multiple myeloma (Raab MS, Podar K ; 2009).

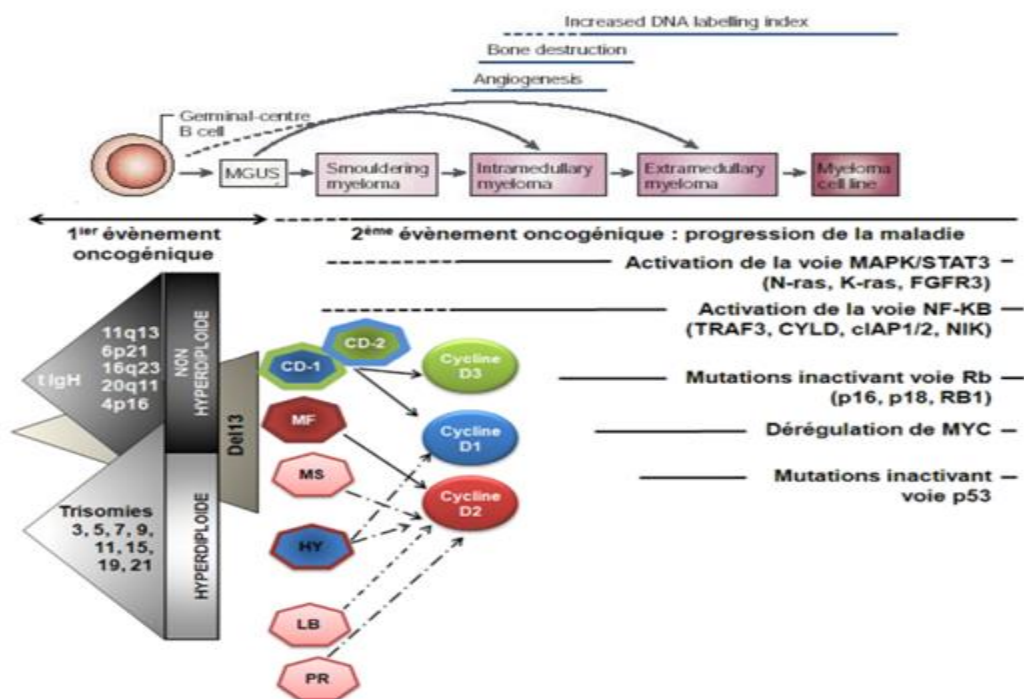


Figure 8 : L'oncogénèse moléculaire du MM (Zhan F et al 2006).

L'existence d'anomalies cytogénétiques nombreuses et complexes numériques et structurales, est une des caractéristiques du MM , et concourt sans doute à sa résistance au traitement Parmi ces anomalies, les translocations chromosomiques impliquant le locus des chaines lourdes d'immunoglobulines (IgH), localisé sur le chromosome 14 sont fréquentes, avec pour conséquence la dérégulation de l'expression normale de gènes situés dans la région de

cassure du chromosome partenaires, il existe une grande variabilité du chromosomes partenaires, ce qui témoigne en soi de l'hétérogénéité des tumeurs, mais deux translocations sont majoritaires ; la t(11 ;14) (q13 ;q32)(15% des patients, avec dis régulation de la cycline D1 et la t(4 ;14) (p16 ;q32) (10% des patients avec surexpression du récepteur 3 pour le fibroblast growth factor (FGFR3) et de (MMSET) (Facon T ; 2006).

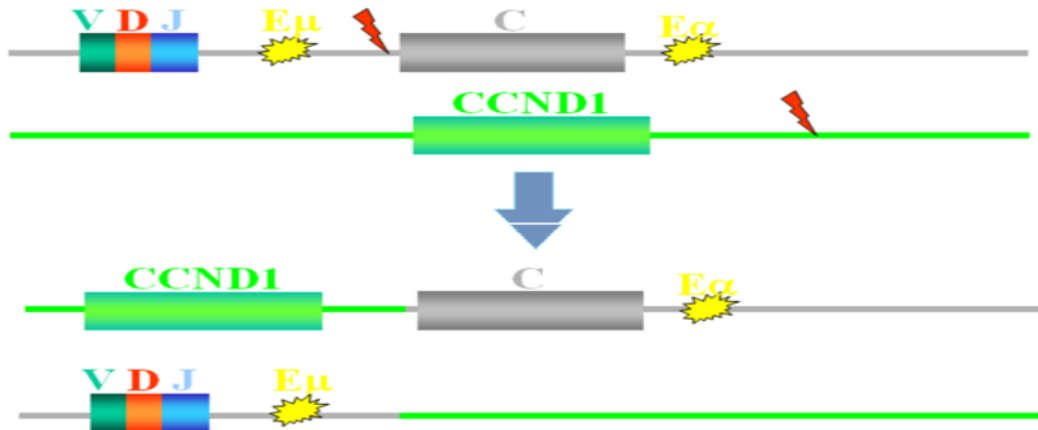


Figure 9 : délocalisation du gène CCND1 en 14q3 hyper expression cycline D1 (Avet-Loiseau et al. 2002).

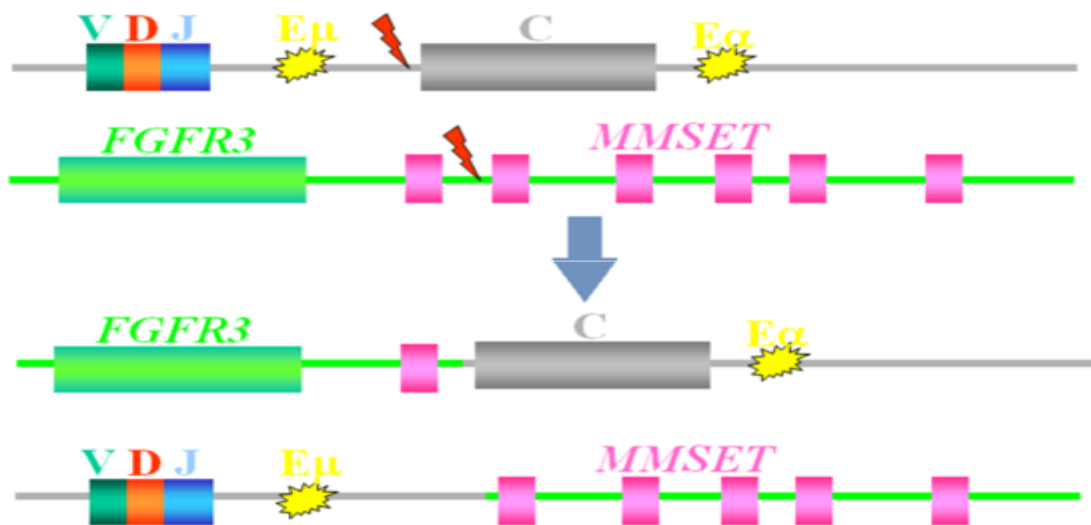


Figure 10 : délocalisation du gène FGFR3 en 14q32, formation d'un gène de fusion IgH-MMSET (Avet-Loiseau et al. 2002).

Rarement il existe aussi des translations t (14 ; 16) (q32 ; q23) impliquant le locus c-maf et t(6 ;14) (p21 ;q32) avec surexpression de la cycline D3. Les anomalies de c-myc sont fréquentes, mais rarement issues de la classique t(8,14) (q24 ; q32) qui est un événement tardif dans la progression du MM (Facon T ; 2006).

Des anomalies de nombre peuvent occasionner la perte de gènes suppresseurs de tumeurs, comme c'est le cas dans une autre aberration chromosomique essentielle, la délétion totale ou partielle (à la bande 13q14) du chromosome 13 (-13/13q). Certaines associations entre réarrangements 14q32 et anomalie -13/13q- sont notables. Ainsi, 85% des patients avec une translocation t(4;14)(p16;q32) présentent -13/13q- et ces patients sont souvent d'isotype A avec β 2-microglobuline (β 2m) sérique élevée. A l'inverse les patients sans réarrangement 14q32 sont majoritairement sans -13/13q-, d'isotype G avec une β 2m sérique basse (Facon T ; 2006).

Le myélome multiple est précédé par un état « prémyélomateux indolent » (99% des cas) nommée gammopathie monoclonale de signification indéterminée (MGUS) et/ou par un plasmocytome solitaire osseux. En effet le MM serait l'étape ultime d'un processus impliquant des mutations génétiques Successives (Hallek et al ; 1998).

La première étape serait la translocation du gène des chaînes lourdes des Ig situé sur le chromosome 14 (locus IgH) (Avet-Loiseau et al. 2002). Au stade MGUS, on s'aperçoit que 50% des patients présente une translocation du chromosome 14 lors du diagnostic, un pic monoclonal modéré est constaté sans aucun signe clinique, radiologique ou biologique, il est décelé en général de façon fortuite, à l'occasion d'une prise de sang, chez 3 à 4 % de la population générale après 50 ans. L'évolution vers un myélome est de l'ordre de 1 % par an. Ainsi à 25 ans de suivi, 1/4 des patients développeront un myélome multiple. L'évolution du stade MGUS à celui de MM est la conséquence de mutations successives des cellules 9 tumorales. Il s'agit de phénomènes oncogéniques impliquant 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. Les anomalies chromosomiques ou mutations génétiques observées au sein du MM sont des facteurs pronostiques (Pottier ; 2014).

Locus	Oncogene	Incidence
11q13	<i>CCND1</i>	15%–20%
6p21	<i>CCND3</i>	5%
4p16.3	<i>FGFR3</i> and <i>WHSC1</i>	12%
16q23	<i>MAF</i>	5%–10%
8q24	<i>MYC</i>	< 10%
6p25	<i>MUM1/IRF4</i>	5%
20q11	<i>MAFB</i>	5%
1q21-34	<i>BCL9, IL6R, MCL1</i>	Frequent

Figure 11 : Principaux oncogènes impliqués dans le myélome multiple et leur localisation et incidence (Sundar Jagannath ; 2014).

➤ **Rôle des cytokines et de l'environnement médullaire :**

L'interleukine 6 (IL 6) tient un rôle essentiel dans la physiopathologie du MM. L'IL 6 est un facteur de croissance et de survie des plasmocytes malins, et sa production est augmentée chez les patients atteints de MM. L'IL 6, issue de l'environnement médullaire, agit par l'intermédiaire d'un récepteur constitué de deux sous-unités : une chaîne alpha ou gp80, et une chaîne bêta ou gp130, responsable de la transduction du signal. Les cellules stromales médullaires sont capables d'induire in vitro la maturation des précurseurs tumoraux, et les cellules malignes peuvent stimuler la production d'IL 6 par les cellules stromale (Facon T ; 2006).

Les interactions entre les cellules myélomateuses et l'environnement médullaire font intervenir le contact cellulaire, en particulier la fibronectine des cellules stromales et l'intégrine VLA-4 des cellules myélomateuses ; et des cytokines (Facon T ; 2006).

Le vascular endothelial growth factor(VEGF) est aussi sécrété par les cellules tumorales et stromales. Il participe à l'accroissement de l'angiogenèse au sein de la moelle osseuse, et est un facteur de croissance et de migration des cellules myélomateuses (Facon T ; 2006).

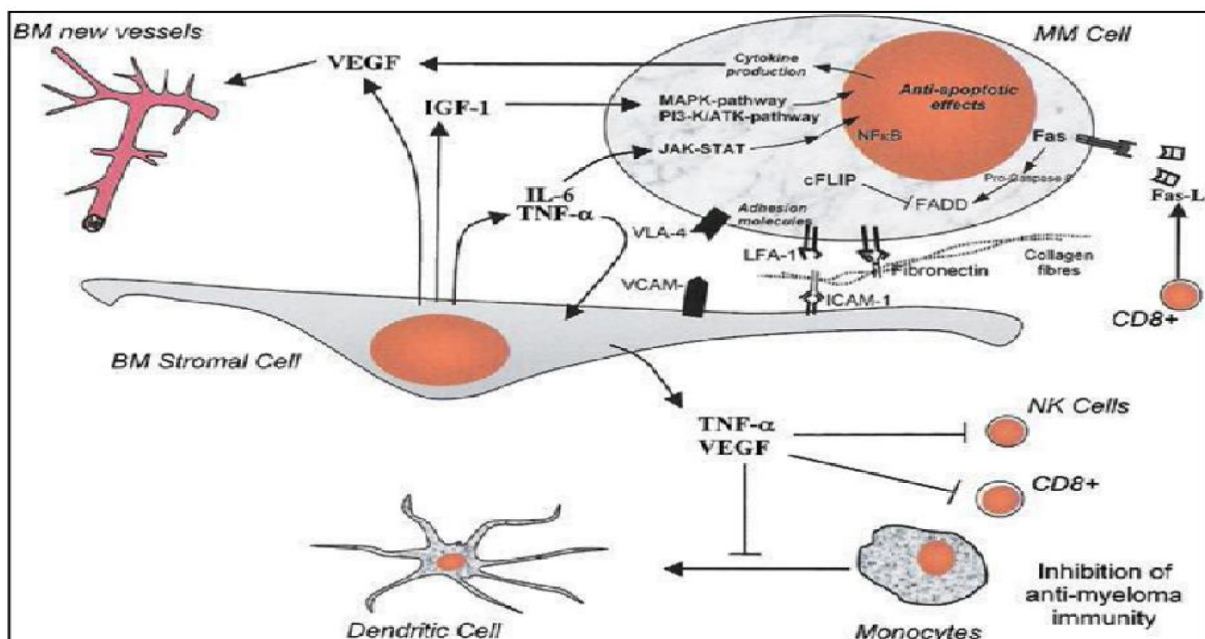


Figure 12 : Interactions entre les cellules du MM et le micro environnement médullaire (Harousseau et al ; 2009).

➤ **Remodelage osseux au cours du myélome multiple :**

L'envahissement et la destruction de l'os sont des événements caractéristiques du MM. L'ostéolyse est la conséquence d'une augmentation de l'activité de résorption ostéoclastique,

dans la proximité des plasmocytes tumoraux, associée à une inhibition de la formation osseuse (Facon T ; 2006).

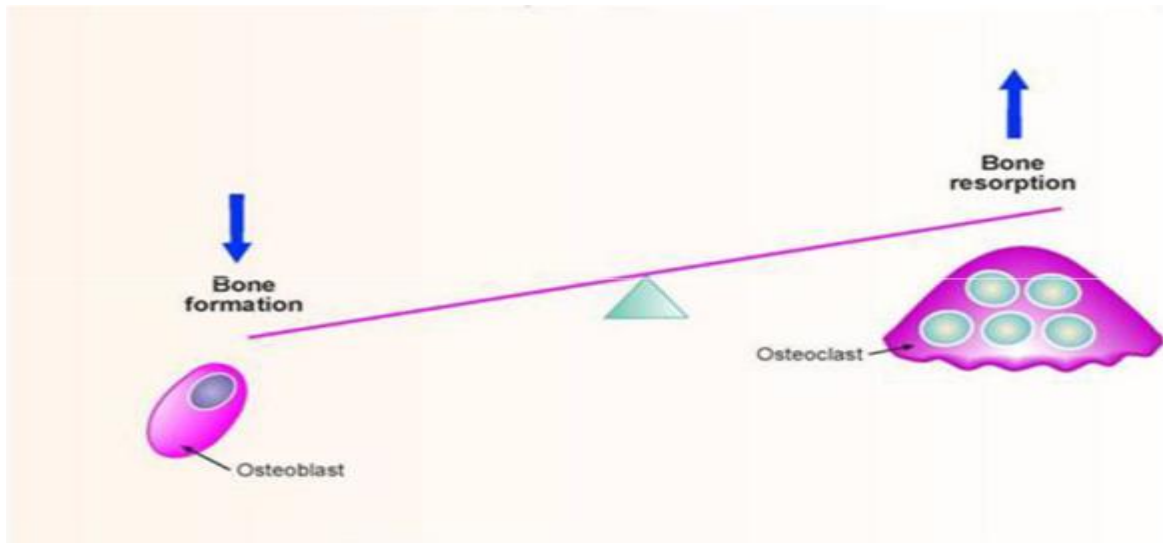


Figure 13 : Déséquilibre de la balance ostéoclastes/ ostéoblastes dans le MM (Web master 4).

Le phénomène est précoce, absent dans les MGUS et présent dans les MM débutants, parfois plusieurs années avant les premiers symptômes. La résorption osseuse excessive recouvre en fait l'augmentation du recrutement des ostéoclastes, leur différenciation, et une augmentation de leur activité résorptive. La découverte du système ostéoprotégérine (OPG)/RANK/RANKL (cette dernière molécule aussi appelée TRANCE ou OPGL) est un progrès majeur dans la compréhension de l'ostéopathie du MM (Facon T ; 2006).

Au laboratoire, l'implication du système OPG/RANKL dans l'ostéolyse a été démontrée. La molécule RANKL, exprimée par les cellules préostéoblastiques, se lie à son récepteur RANK présent sur les ostéoclastes, et cette liaison augmente fortement l'activité ostéoclastique. Dans des systèmes de coculture, les plasmocytes tumoraux induisent une augmentation de RANKL et une diminution de la production d'OPG par les préostéoblastes et les cellules stromales. Des contacts intercellulaires sont mis en jeu dans ces phénomènes, impliquant notamment l'intégrine VLA-4. Ce même déséquilibre du système OPG/RANKL est observé dans les cellules de l'environnement osseux, sur des biopsies ostéomédullaires des patients atteints de MM (Facon T ; 2006).

protéases participent au phénomène de résorption osseuse, en particulier MIP-1 α (macrophage inhibitory protein-1 α) et les matrixines (ou matrixmétalloprotéinases, MMP). L'utilisation d'antisens MIP-1 α dans un modèle de cellules ARH-77 injectées à des souris immunodéficientes (SCID) confirme l'implication de cette molécule dans l'urvenue des lésions ostéolytiques. Les MMP peuvent intervenir dans l'initiation de la résorption osseuse et la dissémination extramédullaire. Les cellules myélomateuses induisent la production de MMP-1 par les cellules stromales, activent la MMP-2 et sécrètent de façon constitutive la MMP-9. L'IL6 ou les complexes IL6/récepteur soluble IL6, l'interleukine 11, l'hépatocyte growth factor (HGF), le M-CSF (macrophage colony stimulating factor) et le VEGF sont également impliqués dans la perte osseuse du MM (Façon T ; 2006).

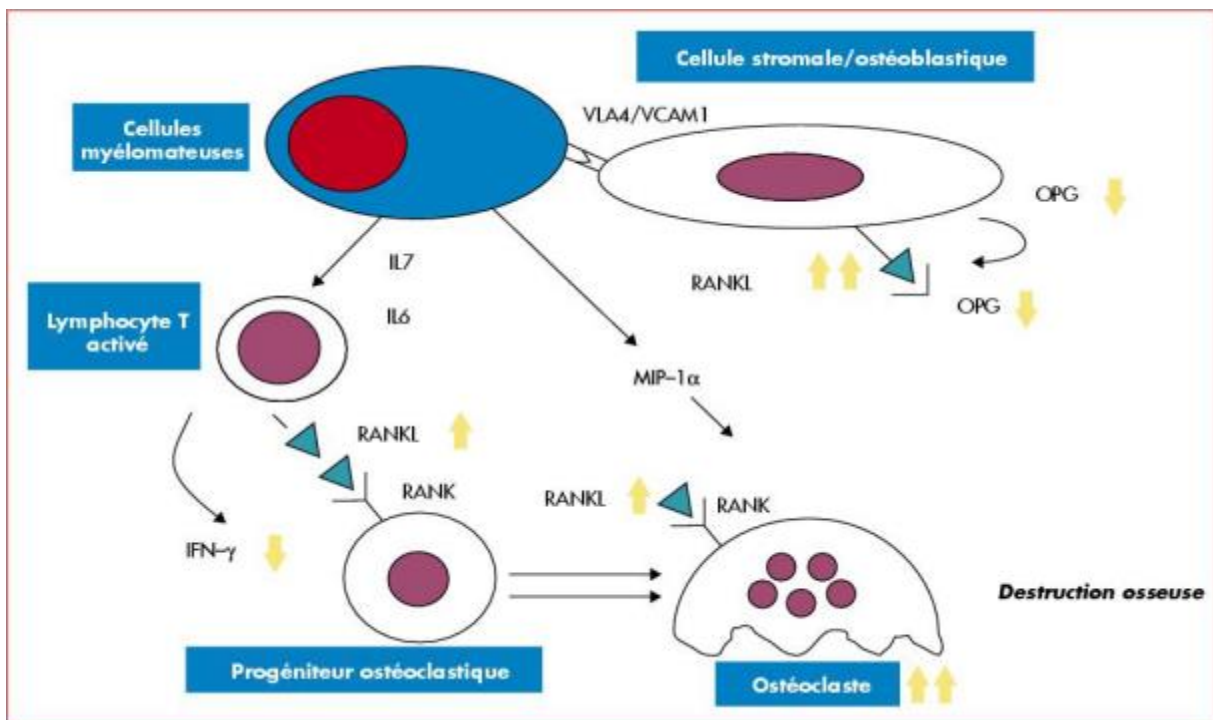


Figure 16 : Physiopathologie de la résorption ostéoclastique au cours du MM (Edwards CM ; 2008).

D. Etiologie :

L'étiologie du myélome multiple n'est pas connue. Il existe de rares cas familiaux. Des facteurs environnementaux comme une exposition à des toxiques (pesticides, herbicides, engrais, colorants, pétrole et dérivés du pétrole) ou à des radiations ionisantes constituent des facteurs de risque. Un lien avec l'herpès virus HHV-8 est aussi possible. Certains cas de myélomes multiples sont précédés d'une gammopathie monoclonale de signification indéterminée (Bien que les causes exactes de MM demeurent insaisissables, notre

compréhension des événements cellulaires qui sous-tendent son développement est de plus en plus claire (Chaubert et al ; 2005).

En fait, le MM n'est pas attribuable à une cause unique ; mais certains facteurs augmentent le risque de développer cette maladie : (Société Canadienne du Cancer ; 2008).

- Age : plus de 60 ans, le MM et la Leucémie Lymphoïde chronique, sont des cancers nonépithéliaux dont l'incidence augmente avec l'âge (Gozy M ;1998)
- Antécédents familiaux de MM : rares, les facteurs de prédisposition génétique sont encours d'évaluation ;
- Antécédents d'une GMSI ou d'un plasmocytome solitaire ;
- La transformation d'une leucémie lymphoïde chronique en MM a été décrite dans la littérature (Sutton L ; 1998)
- Ascendance africaine ;

Certains résultats suggèrent un rôle de l'infection par l'herpès-virus humain HHV-8, également associé au sarcome de Kaposi ; (Burmester GR ; 2000)

- Un lien avec l'infection à Helicobacter pylori. Ou au virus de l'hépatite C (Lefebvre O ; 2013)
- Une association entre l'exposition aux pesticides et la survenue d'un myélome multiple est unanimement approuvée par les différentes études, qu'elles soient de type analytique (Études cohorte ou études cas-témoins) ou de type méta-analyses. Il se développe la plupart du temps en l'absence de tous ces facteurs de risques (Chanson C ; 2018).

Toutes ces données sur les facteurs de risque sont controversées. Seules les radiations ionisantes, liées à des expositions accidentelles, sont reconnues comme facteur de risque avéré (Société Canadienne du Cancer ; 2008).

E. Diagnostic :

1. Diagnostic clinique :

a) État général :

L'altération de l'état général représente un des signes les plus fréquents au diagnostic (Facon T ; 2006).

b) Atteinte osseuse :

Les douleurs osseuses sont présentes au diagnostic chez 70 % des patients, et intéressent surtout le squelette axial (rachis, côtes, bassin). Elles nécessitent volontiers le recours aux antalgiques majeurs, et retentissent sur les capacités fonctionnelles des patients. Les fractures

pathologiques (dites aussi spontanées) sont notées chez un tiers des patients, et les tumeurs osseuses (plasmocytomes) sont possibles (Sfiridaki et al ; 2011).

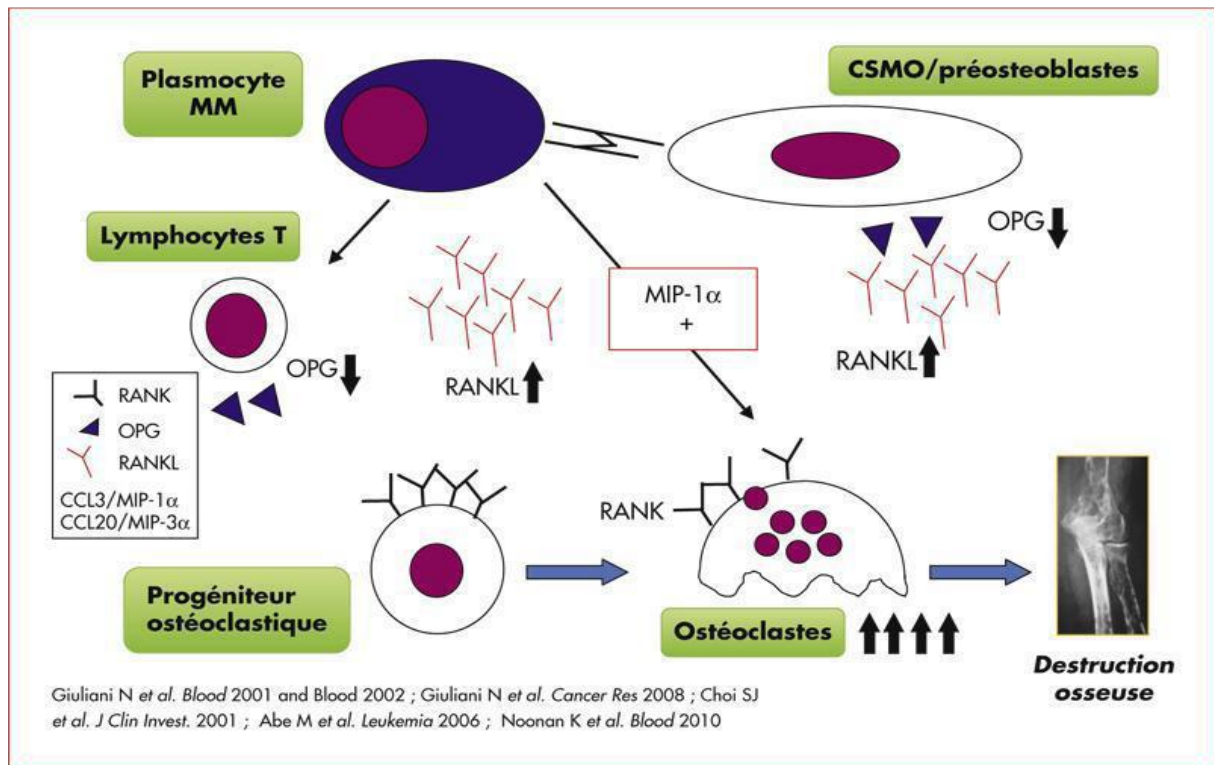


Figure 17 : Physiopathologie de l'activation ostéoclastique au cours du MM (Giuliani et al ; 2008).

Les lésions d'ostéolyse constituent des sièges de fragilité qui peuvent aboutir à des tassements vertébraux et des fractures spontanées dites « fractures pathologiques » ou qui surviennent à la suite d'un effort ou d'un traumatisme minime (Morlon L ; 2010).

Ces fractures peuvent toucher :

- Le rachis : préférentiellement où elles sont responsables de fractures vertébrales d'aspect malin et des déformations à long terme (gibbosité, scoliose) pouvant se compliquer de compressions médullaires ou radiculaires ;
- Les os longs : humérus et fémur (fractures pathologiques) ;
- Les côtes et le sternum.

Les lésions lytiques du crâne sont fréquentes mais rarement symptomatiques.

Les fractures pathologiques sont fréquentes au cours de l'évolution de la maladie, spontanées ou provoquées par des traumatismes minimes. Elles surviennent au niveau des os longs (humérus, fémur), des côtes, du sternum et surtout du rachis (Bouscary et al ; 2003).

c) Atteinte neurologique :

La complication neurologique majeure dans le myélome reste l'atteinte médullaire centrale, le plus souvent par compression liée à une fracture vertébrale mais aussi par épidurite tumorale. La symptomatologie, d'apparition brutale, se manifeste par un syndrome rachidien, un syndrome lésionnel avec radiculalgies et un syndrome sous-lésionnel (Vital ; 2001).

L'IRM médullaire constitue l'examen de choix pour confirmer le diagnostic, établir l'étiologie et servir de base à la décision thérapeutique (radiothérapie ou neurochirurgie). Les atteintes du nerf périphérique ne sont pas à négliger, du fait de leur fréquence élevée, de la morbidité qu'elles impliquent et de leur caractère parfois irréversible. Il s'agit le plus souvent d'une polyneuropathie sensitive plus ou moins associée à des douleurs de type neuropathique, en rapport avec l'immunoglobuline monoclonale (Manier et al ; 2001).

d) Infections :

Le MM n'est pas, en dehors de sa phase terminale, une maladie fébrile. Toute fièvre témoigne a priori d'un état infectieux, dont le traitement est urgent. L'infection est présente au diagnostic chez environ 10 % des patients, les infections récidivantes à pneumocoques, notamment les pneumonies, restant une circonstance de découverte classique. Elle demeure la première cause de décès, en cause dans 20 à 50 % des cas, et est favorisée par le déficit des immunoglobulines polyclonales qui obéit à différents mécanismes :

- blocage de maturation des lymphocytes B,
- présence de lymphocytes B suppresseurs,
- coopération anormale entre lymphocytes T et B,
- rôle inhibiteur des macrophages et de cytokines (Sfiridaki et al ; 2011).

Les plasmocytes ont un rôle essentiel dans l'immunité humorale grâce à leur synthèse d'Ig solubles. L'envahissement par les plasmocytes tumoraux induit une diminution de la lymphopoïèse et donc une diminution de la production de plasmocytes dits « normaux ». Malgré le taux de protéines élevé dû à l'accumulation de l'Ig monoclonale, les patients souffrent d'hypogammaglobulinémie avec une diminution des Ig polyclonales. L'hôte est plus sensible aux infections, et plus particulièrement aux infections bactériennes à germes encapsulés (Paradisi et al ; 2001).

e) Cytopénies :

L'infiltration de la moelle osseuse par les plasmocytes tumoraux ainsi que les interactions entre ces plasmocytes et les différentes cellules du micro-environnement médullaire conduisent à une cytopénie (Silvestris et al ; 2002).

L'anémie est présente chez la moitié des patients et peut être révélatrice du myélome. Il s'agit d'une anémie normocytaire normochrome peu ou pas régénérative (Silvestris et al ; 2002).

f) Insuffisance rénale :

Elle est présente chez environ 50 % des patients au diagnostic, à des degrés divers. Le recours à l'hémodialyse est requis dans 5 à 10 % des cas. La cause la plus fréquente reste la tubulopathie myélomateuse (63 à 87 % des atteintes rénales). Elle est caractérisée par la précipitation de cylindres, formés de chaînes légères d'immunoglobulines et de protéines de Tamm-Horsfall, dans les tubules distaux (Manier et al ; 2001).

g) Syndrome d'hyperviscosité :

Le syndrome d'hyperviscosité est rare dans le MM. Il s'observe lorsque le taux du composant monoclonal sérique (IgA ou IgG3) est très élevé. Ses signes cliniques sont neurosensoriels (troubles visuels ou auditifs), neuropsychiques (céphalées, vertiges, convulsions, coma) et hémorragiques (hémorragies au fond d'œil, épistaxis) (De Gramont et al ; 1990).

Lorsqu'elle est très forte, l'accumulation des protéines monoclonales peut provoquer des signes cliniques liés à l'hyperviscosité tels que des céphalées, des épistaxis ou encore des troubles de la vision. Au contraire de la maladie de Waldenström, ces symptômes restent rares dans le MM (De Gramont et al ; 1990).

h) Signes d'hypercalcémie :

L'hypercalcémie est due à l'augmentation du remodelage osseux et l'altération des fonctions rénales. Elle est responsable de troubles digestifs, de troubles cardiaques, de troubles neurologiques (confusion) et d'une déshydratation par syndrome polyuropolydipsique (R. A. Kyle ; 2008).

i) Diagnostic radiologique :

L'imagerie du myélome est souvent réalisée devant la survenue de complications pouvant être révélatrices de la maladie. Dans la mesure où la prolifération plasmocytaire maligne caractérisant cette maladie peut toucher l'ensemble du squelette osseux à des degrés divers, il convient de réaliser un bilan osseux aussi complet qu'il soit possible. On recherchera sur les clichés radiographiques des lésions lytiques ou des signes d'ostéopénie diffuse, ainsi que des complications fracturaires telles que des tassements vertébraux. L'imagerie en coupes a l'avantage d'être plus sensible et de bien montrer les extensions extra-osseuses. Avec le scanner et l'IRM, on peut rechercher une compression médullaire ou planifier un geste chirurgical, et avec l'IRM ou la TEP on peut évaluer l'extension de la maladie et la réponse au traitement (C. Touzeau ; 2013).

2. Diagnostic biologique :

a) Hématologie :

➤ Vitesses de sédimentation :

La vitesse de sédimentation globulaire (VS) est souvent élevée (> 50 mm à la première heure) ou très élevée (> 100 mm), ce phénomène étant directement lié à la présence de la protéine monoclonale sérique. Parfois la VS est peu augmentée, voire normale, dans les cas de MM à chaînes légères, non excrétants, ou lorsque la protéine monoclonale précipite à basse température (cryoglobuline).

Il s'agit d'un examen très sensible mais peu spécifique qui est influencé par l'anémie ou encore une inflammation. La VS est évocatrice si elle est très élevée, sans aucun syndrome inflammatoire ou infectieux marqués. Le dosage de la CRP est un indicateur de l'inflammation bien plus spécifique que la VS (Facon T ; 2003).

➤ Hémogramme (NFS, frottis sanguin) :

L'anomalie la plus fréquente de l'hémogramme est l'anémie normochrome, normocytaire ou macrocytaire, arégénérative. Dans la série historique de la clinique Mayo, 62 % des patients avaient un taux d'hémoglobine inférieur à 12 g/dL (et 8 % inférieur à 8 g/dL) mais dans une série plus récente, seuls 39 % des patients étaient dans cette situation du fait d'un diagnostic plus précoce. Parfois les cellules myélomateuses passent dans la circulation sanguine, celles-ci sont observées à l'examen du frottis sanguin chez 15% des patients à des pourcentages

faibles de 1 à 3%. Sur cet examen, on peut observer des hématies en rouleaux, ce phénomène est dû à l'agglutination des globules rouges par l'immunoglobuline monoclonale. Une plasmocytose discrète dans le sang est possible (Touaoussa A ; 2015).

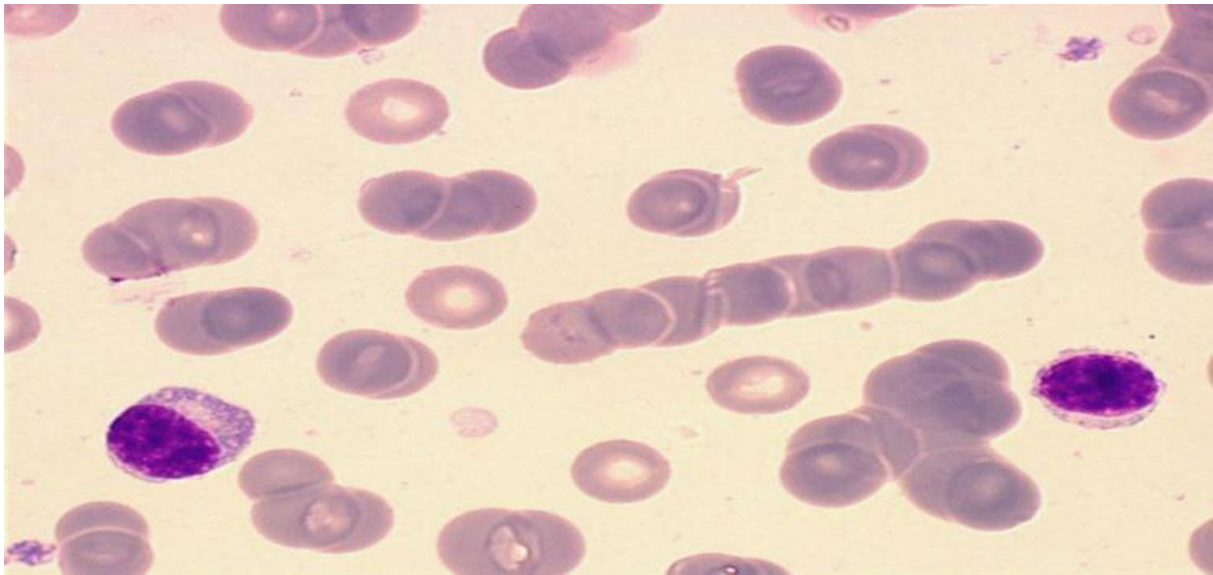


Figure 18 : Hématies en rouleaux (Touaoussa A ; 2015).

La FNS est un examen de base dans le bilan diagnostique d'un myélome, elle permet souvent de mettre en évidence:

- Une anémie : le taux d'hémoglobine peut être normal ou bas. Une anémie normochrome normocytaire arégénérative est observée dans 60% des cas. Elle peut parfois être très importante ($Hb < 8g/dl$). Son mécanisme est multifactoriel: elle peut être liée à l'infiltration médullaire tumorale, à une augmentation de cytokines inflammatoires inhibant l'érythropoïèse ainsi qu'à une production insuffisante d'érythropoïétine secondaire à une IR (Taki Imrani H ; 2013).
- Une leucopénie : rarement observée d'emblée, elle est plutôt présente à la phase avancée de la maladie ou chez les patients sous chimiothérapie (Touaoussa A ; 2015).
- Une thrombopénie : le chiffre des plaquettes est souvent normal. La thrombopénie est comme la leucopénie, observée à la phase avancée de la maladie ou chez les patients sous chimiothérapie. La thrombopénie résulte d'une insuffisance de production médullaire, sa part dans la genèse des hémorragies est partielle. Les hémorragies au cours de MM relèvent très souvent de mécanismes complexes intriqués. Le défaut qualitatif des plaquettes serait plus fréquent que la thrombopé (Touaoussa A ; 2015).
- Une neutropénie : Rare et apparait dans les stades tardifs de la pathologie. Le nombre de lymphocytes est normal ou parfois diminué (Touaoussa A ; 2015).

➤ **Myélogramme :**

Le myélogramme est nécessaire pour établir le diagnostic. Il met en évidence une infiltration plasmocytaire qui représente plus de 10 % des éléments nucléés. Des anomalies morphologiques des plasmocytes peuvent être observées (cytoplasme flammé, inclusions cristallines, modification de l'archoplasme, anomalies nucléaires) mais elles ne sont pas indispensables au diagnostic. Le prélèvement de moelle osseuse permet l'analyse cytogénétique de la moelle osseuse, par cytogénétique conventionnelle ou surtout hybridation in situ fluorescente (FISH), qui fournit d'importantes informations pronostiques. Il permet aussi, dans des laboratoires spécialisés, la détermination de l'index cinétique de phase S. Parfois, un premier myélogramme peut s'avérer normal témoignant d'une infiltration tumorale focale, et il est alors nécessaire de le renouveler dans un autre territoire. Plus rarement, la biopsie ostéoméduillaire est nécessaire, pour mettre en évidence l'infiltration tumorale. L'existence d'une myélofibrose est possible mais rare (Fonseca R et al ; 2009).

La biopsie médullaire consiste à insérer un trocart dans un os (généralement un os de la hanche) afin de prélever sous anesthésie locale, un faible échantillon de moelle osseuse que l'on appelle « aspirât » qui est ensuite examiné afin de déterminer le pourcentage de plasmocytes. Après ponction médullaire, les étalements sont colorés au MGG. On détecte facilement le plasmocyte par son cytoplasme largement basophile, son noyau ovalaire et excentré dans la cellule, des plasmocytes souvent anormaux, binucléés avec un cytoplasme en flamme ou encore des cellules de Mott (présence de vacuoles) sont également observées.

Ces anomalies sont secondaires à l'accumulation dans les plasmocytes d'immunoglobuline soit sous forme diffuse, sous forme condensée ou cristallisée (Touaoussa A, 2015).

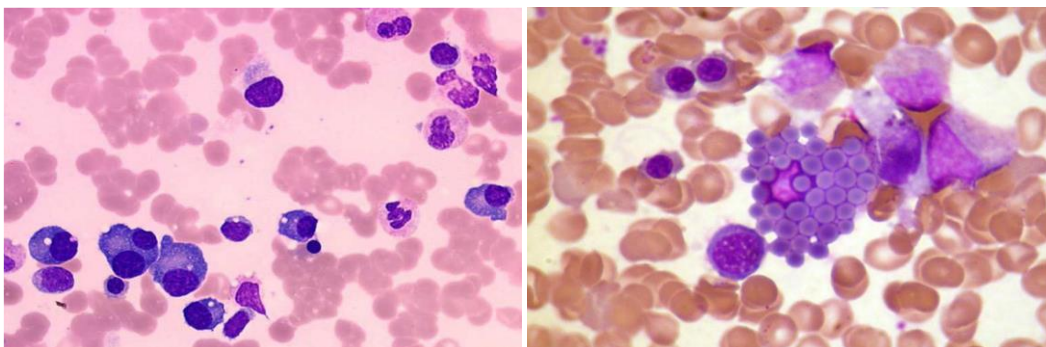


Figure 19 : Plasmocyte à noyau binucléé (A) et cellule de Mott (B) (Touaoussa A, 2015).

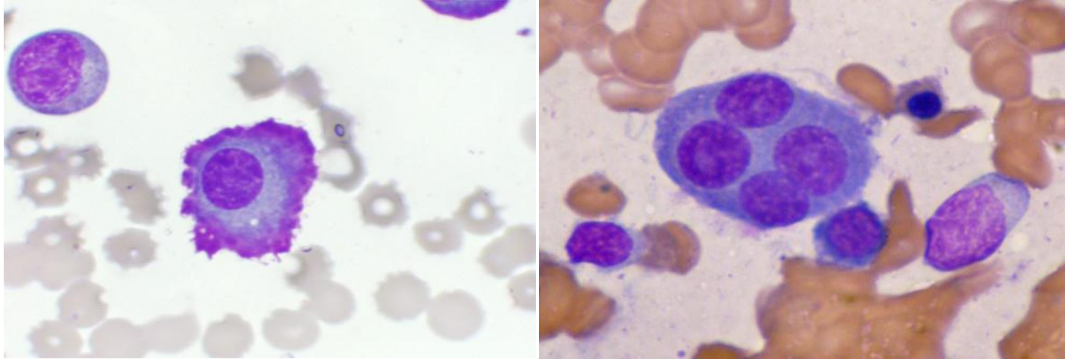


Figure 20 : Plasmocyte à cytoplasme en flamme (C) et plasmocyte à noyau multinucléé (D) (Touaoussa A, 2015).

b) Biochimie :

➤ **Caractéristiques électrophorétiques et immunochimiques :**

La réalisation d'une électrophorèse et d'une immuno fixation (ou d'une immuno-électrophorèse) des protéines sériques (EPS) et urinaires est indispensable. Dans 80 % des cas, l'EPS met en évidence un pic étroit correspondant à une protéine monoclonale de type IgG ou IgA migrant dans la zone des gammaglobulines, des bêta-globulines, plus rarement des a2-globulines.

La présence d'une protéine monoclonale sérique est responsable d'une hyperprotidémie. Parfois, il n'existe pas d'aspect de pic étroit à l'EPS. Cette situation correspond surtout au MM à chaînes légères où l'anomalie sérique usuelle est une hypogammaglobulinémie, souvent sévère.

Rarement, l'absence de pic étroit sur l'EPS est en rapport avec un MM non excréteur ou non sécrétant. L'EPS doit être complétée par le dosage pondéral des immunoglobulines, qui retrouve l'augmentation de l'immunoglobuline monoclonale et surtout l'effondrement des autres classes d'immunoglobulines (Facon T. 2002).

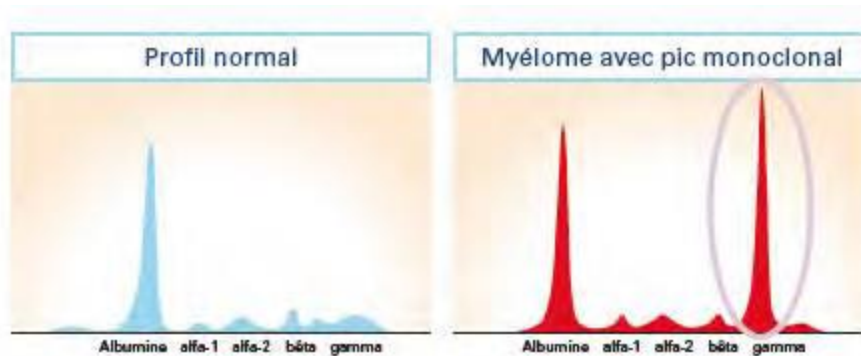


Figure 21 : Electrophorèse des protéines sériques : profil normal et profil avec pic monoclonal en zone gamma (Web master 5).

L'immunofixation ou l'immunoélectrophorèse des protéines sériques permet de typer la protéine monoclonale, pour sa chaîne lourde et sa chaîne légère. Environ 55 % des myélomes sont de type IgG, 25 % de type IgA, 15 % sont de type urinaire pur (à chaînes légères) et les 5 % restants sont constitués de variants rares (non excrétants ou non secrétants, biclonaux, IgD, IgM, IgE). Concernant les chaînes légères, le type kappa est deux fois plus fréquent que le type lambda. De la même façon seront réalisées une électrophorèse et une immunofixation (ou une immuno- électrophorèse) des protéines urinaires. Dans 90 % des cas, elle met en évidence une protéinurie à chaînes légères dénommée protéinurie de Bence Jones et l'immuno fixation en précise le type, lambda ou kappa (Harousseau JL ; 2009).

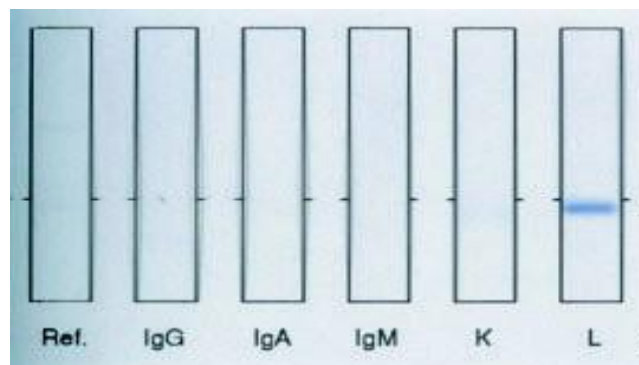


Figure 22 : Immunofixation des protéines urinaires : Mise en évidence d'une chaîne légère λ (Katzel JA ; 2007).

Les EP sériques et urinaires sont des éléments très importants du suivi thérapeutique. Les patients répondeurs à la chimiothérapie voient se réduire leur protéine monoclonale sérique et/ou urinaire. Le dosage des chaînes légères libres dans le sérum et les urines pouvait avoir un intérêt, en particulier pour les MM à chaînes légères, et non secrétantes.

Le bilan doit être complété par le dosage des chaînes légères libres CLL par une méthode immunonéphélométrique (sFLC assay) qui identifie et dose les chaînes légères kappa κ et lambda λ libres. Normalement le rapport des CLL κ/λ est compris entre 0,26 et 1,65. Dans les gammopathies monoclonales, un seul clone est produit en grande quantité, le rapport est déséquilibré. Lorsqu'il dépasse le seuil de 100, le risque de développer un MM ou une amylose AL en 2 ans est supérieur à 70 % ; ce critère a donc été intégré aux nouveaux critères du diagnostic du MM décrits dans la partie II (SLiM CRAB : Soixante % au moins de plasmocytes, Light chains ou rapport $\kappa/\lambda > 100$, plus d'une lésion focale à l'IRM) (Katzel JA ; 2007).

➤ **Autres paramètres biochimiques :**

Le bilan biologique initial précise l'état de la fonction rénale par dosage de la créatinine sérique et comprend un dosage de la calcémie, ces paramètres étant très régulièrement réévalués dans le suivi des patients. Il permet d'apprécier le pronostic, en pratique courante par les dosages sériques de la β_2 m, de l'albumine, de la protéine C-réactive (CRP) et de la lactico-déshydrogénase (LDH). De façon rare sont observés des troubles d'hémostase avec manifestations hémorragiques, en rapport avec un syndrome d'hyperviscosité générant une thrombopathie fonctionnelle (inhibition de l'agrégation et des fonctions plaquettaires par l'immunoglobuline monoclonale). Exceptionnellement, des hémorragies sont liées à l'interaction de l'immunoglobuline monoclonale avec des facteurs de coagulation (De Gramont et al ; 1990).

Hypercalcémie Présente chez 13 % des patients au diagnostic, l'hypercalcémie peut avoir des conséquences cliniques gravissimes car l'homéostasie calcique est primordiale pour le bon fonctionnement de la plupart des cellules de l'organisme. L'hypercalcémie est due à l'augmentation du remodelage osseux et l'altération des fonctions rénales. Elle est responsable de troubles digestifs, de troubles cardiaques, de troubles neurologiques (confusion) et d'une déshydratation par syndrome polyuropolydipsique (R. A. Kyle ; 2008).

Le dosage de la créatinine et la détermination de sa clairance permet d'évaluer les dommages rénaux de la maladie. Une altération de la fonction rénale avec une créatininémie supérieure à $173 \mu\text{M}$ classe directement la pathologie en MM d'après les critères CRAB (Jourde-Chiche N, et al ; 2010).

La CRP est significativement augmentée, ceci est dû au rôle de l'IL-6 sécrétée en grande quantité par le microenvironnement tumoral, dans la stimulation des hépatocytes responsables de la production de certaines protéines de l'inflammation telles que la CRP. Sa concentration sérique est corrélée à la survie et à l'activité proliférative des cellules myélomateuses. Elle est donc un bon critère d'efficacité thérapeutique et surtout, un indicateur sensible de rechute pour les MM mis en rémission. Ce marqueur devient un témoin de l'agressivité de la maladie et a peu d'intérêt dans le diagnostic différentiel (Chombart B ; 2005).

La bêta-2 microglobuline (β_2 M) est une protéine de faible poids moléculaire (11800 Da), constitutive du système HLA, et présente à la surface de toutes les cellules à l'exception des érythrocytes. Son dosage peut être déterminé par technique immuno-chimique : immuno-turbidimétrique, immunon-éphélémétrique ou immunoenzymatique. Ces

techniques répondent à des exigences de rapidité, de sensibilité et de spécificité. Le taux chez l'adulte varie de 1,2 à 3 µg/ml, Il est augmenté dans toute prolifération myélo- et lymphocytaire et dans les tubulopathies perdant ainsi sa valeur pronostique. La β2-microglobuline est surexprimée à la surface des plasmocytes malins et relarguée dans le sérum par clivage protéolytique. Elle permet donc d'évaluer la masse tumorale, de surveiller la réponse au traitement et constitue un marqueur fiable d'appréciation pronostique de la maladie de Kahler. L'élimination de la β2M est purement rénale et son augmentation devra toujours être interprétée en fonction de l'état rénal. Une corrélation entre le taux sérique de β-2 microglobuline et la survie des patients a été établie, lorsque son taux est inférieur à 6 mg/l, la médiane de survie est de 46 mois alors qu'elle n'est que de 18 mois s'il est supérieur à 6 mg/l (Cuzick J; 1990).

F. Traitement et perspectives :

La prise en charge thérapeutique d'un MM dépend du caractère symptomatique ou non de celui-ci, mais également de l'âge du patient et de ses comorbidités. En l'absence de critères CRAB, le myélome est considéré comme asymptomatique et une simple surveillance clinicobiologique est alors préconisée (Riccardi et al ; 2000).

En cas de myélome symptomatique, c'est principalement l'âge qui déterminera le type de prise en charge. Les plus importantes phases du traitement sont la thérapie initiale, la greffe de cellules souches (si éligible), la consolidation /la thérapie d'entretien et le traitement de rechute.

1. Thérapie initiale :

Plusieurs schémas thérapeutiques sont utilisés. Parmi les protocoles couramment utilisés au cours des dernières années dans le traitement du MM nouvellement diagnostiqué sont lénalidomide et dexaméthasone (Rd), bortezomib, lenalidomide, et la dexaméthasone (VRD), bortezomib, la thalidomide, la dexaméthasone (VTD), bortezomib, cyclophosphamide, et la dexaméthasone (VCD) (Rajkumar et al ; 2005).

Dans une étude récente menée par le Southwest Oncology Group (SWOG), la survie sans progression et la survie globale étaient significativement supérieures avec VRD par rapport à Rd (Durie ; 2015).

D'autres études ont rapporté le taux de réponse supérieurs avec VTD par rapport aux autres protocoles de doublets (Moreau et al ; 2010).

Une récente étude randomisée a également constaté que le régime de triplet VTD, qui contient un inhibiteur du protéasome (bortézomib) et un agent immunomodulateur (thalidomide), est supérieur à VCD (Moreau et al ; 2015).

La dexaméthasone à faible dose (40 mg une fois par semaine) est préférable dans tous les régimes (Rd, VRD, VTD, VCD, etc.) afin de minimiser la toxicité et augmenter la survie globale (Rajkumar et al ; 2010).

De même, le calendrier une fois par semaine sous-cutané de bortézomib est préféré dans tous les régimes. Des études ont révélé que la neurotoxicité du bortézomib peut être considérablement diminuée par l'administration bortézomib une fois par semaine au lieu de deux fois par semaine (Palumbo et al ; 2014).

2. L'autogreffe des cellules souches hématopoïétiques :

L'autogreffe améliore la réponse et prolonge la médiane de survie globale du MM d'environ 12 mois (Kumar et al ; 2003).

L'éligibilité à l'autogreffe est basée sur l'âge qui est généralement limité à 65 ans, le statut de performance et les comorbidités. Le conditionnement préféré est le mélfalan (200mg / m²) (Moreau et al ; 2002).

Quatre essais randomisés ont constaté que la survie est similaire si l'autogreffe est faite tôt (immédiatement après 4 cycles d'induction) ou retardée (au moment de la rechute comme thérapie de sauvetage) (Attal et al ; 2015).

3. Traitement d'entretien :

De nombreux essais ont été menés au cours des années testant le traitement d'entretien du MM, soit après autogreffe de CSH ou après 12 à 18 mois de la thérapie à dose standard. Toutefois, les agents utilisés étaient soit inefficaces, toxiques, ou les deux, et aucune de ces approches n'a permis un gain sur le terrain clinique. La thalidomide avait de modestes avantages sur la survie sans progression et la survie globale comme traitement d'entretien dans 2 essais randomisés mais présente les inconvénients de toxicité hématologique (Spencer et al ; 2009).

Les résultats concernant le lénalidomide à faible dose sont prometteurs en post greffe. Il prolonge la survie sans progression mais semblerait donner des cancers secondaires. Le bortézomib a amélioré la survie sans progression et a donné des effets bénéfiques chez les patients à faible risque de délétion 17p (McCarthy et al ; 2012).

4. Traitement de rechute :

Dans le myélome, la survenue d'une rechute survient le plus souvent dans les 3 ans suivant le diagnostic. Il faudra alors instaurer une deuxième ligne de traitement. Si la première rémission est jugée longue (>1 an), le même schéma thérapeutique peut être envisagé lors de la rechute. Une rechute précoce justifiera l'utilisation d'une autre combinaison. La réponse au traitement est évaluée selon les critères de réponse de l'IMWG déterminée par la quantification du composant monoclonal par électrophorèse des protéines sériques (plus au moins urinaires) ou encore par le dosage sérique des chaînes légères libres pour les myélomes à chaînes légères ou non sécrétant. Lorsque l'immunoglobuline monoclonale n'est plus détectable dans le sérum ni dans les urines, l'affirmation de la rémission complète nécessite un myélogramme. Enfin l'évaluation de la réponse au traitement, par la TEP (tomographie par émission de positons), FDG (fluorodéoxyglucose) et l'IRM, fait l'objet d'études cliniques en cours (Fontan et al ; 2014).

5. Traitements symptomatiques :

Les bisphosphonates représentent l'un des piliers du traitement du myélome, maladie dans laquelle les manifestations osseuses sont au premier plan. Leur prescription nécessite un bilan et, éventuellement, des soins stomatologiques à fin de limiter le risque de survenue d'ostéonécrose aseptique de la mâchoire.

De plus, il a été démontré que l'acide zolédronique avait un effet antitumoral dans d'autres pathologies cancéreuses, notamment dans le cancer du sein et pourrait avoir un bénéfice en termes de SG et survie sans progression (Manier S ; 2011).

L'érythropoïétine de synthèse peut être utilisée chez des patients ayant une anémie liée au myélome, particulièrement à l'initiation des traitements spécifiques dont l'hématotoxicité.

Les antalgiques de palier 2, voire 3, sont souvent requis en cas de d'atteinte osseuse.

La radiothérapie peut être utilisée à visée antalgique dans des cas spécifiques de douleurs osseuses résistantes aux morphiniques (Cofer ; 2010).

Le recours à la chirurgie est nécessaire en urgence pour réaliser une la minectomie en cas de compression médullaire. Les techniques de cimentoplastie (vertébroplastie et cyphoplastie) sont utilisées à des fins antalgiques et de consolidation en cas de risque fracturaire important.

La prévention des complications néphrologiques nécessite une éducation du patient.

Les médicaments néphrotoxiques et l'injection d'iode sont à proscrire sauf en cas de nécessité absolue. Une hydratation abondante (2 L par jour), au mieux alcaline (eau de Vichy

ou Célestin) doit être recommandée, surtout lorsqu'une protéine de Bence-Jones est détectée dans les urines.

Les vaccinations contre le pneumocoque et H. influenzae peuvent être recommandées, ainsi que la vaccination antigrippale (Web master 6).

6. Évaluation de la réponse au traitement :

L'évaluation de la réponse au traitement du myélome repose essentiellement sur le suivi du composant monoclonal (électrophorèse et immunofixation) (Badros A et al ; 2010).

Chez les patients ayant un composant monoclonal mesurable à la fois dans le sang et les urines, il est nécessaire d'évaluer la réponse à la fois sur les protéines sériques et sur les protéines urinaires. Le dosage des chaînes légères libres sériques est réservé aux patients dont la maladie n'est pas mesurable sur l'un des deux critères suivants : immunoglobuline monoclonale sérique supérieure ou égale à 5 g/L pour les isotypes IgG et IgA ou protéine monoclonale urinaire supérieure ou égale à 200 mg/L par 24 heures. Pour qu'il soit applicable, il faut également que la valeur basale du taux des sFLC (mesurée au moment du diagnostic initial) soit au moins de 100 mg/L (Badros A et al ; 2010).

L'examen de la moelle osseuse n'est pas systématique et n'est indiqué que dans deux situations pour caractériser la réponse : chez les patients dont l'évaluation immunochimique montre une négativité de l'immunofixation dans le sang et les urines, et chez ceux dont la maladie n'est mesurable ni par les dosages sériques et urinaires de la protéine monoclonale, ni par le dosage des CLL sériques (Badros A et al ; 2010).

Partie pratique

I. MATÉRIELS ET MÉTHODES :

A. Matériels :

Il s'agit d'une étude rétrospective et analytique réalisée au niveau du service d'hématologie du Centre Hospitalo-Universitaire Tlemcen « CHUT », pendant une période de 03 mois. La population étudiée est composée de 100 sujets souffrant du myélome multiple, entre 2018-2021 et dont l'âge varie entre 23 et 89 ans répertoriés au niveau du laboratoire de Biochimie CHUT et pour lesquels un dossier médical était exploitable.

1. Patients inclus :

Nous avons procédé au recrutement des malades à partir des registres de l'immunotypage : immunofixation (IF) du laboratoire de biochimie de CHUT, utilisé pour identifier les cas de MM dans l'ensemble des services durant la période de l'étude. Dans tous les cas, chaque patient présentant, au niveau de l'électrophorèse des protéines sériques et/ou urinaires, une anomalie évoquant un MM (pic monoclonal, hypogammaglobulinémie, hypoprotidémie,...) a fait l'objet d'une exploration biochimique complémentaire. Notre étude a inclus des patients chez qui la confrontation des critères cliniques, biochimiques, cytologiques et radiologiques a permis de conclure au diagnostic de MM.

Le respect de l'anonymat des patients ainsi que la confidentialité des données ont été assurés par la restriction de leur accès seulement aux médecins.

2. Caractéristiques étudiées :

Une fiche d'exploitation a été renseignée pour chaque patient lors de l'analyse de son dossier médical. Elle permet d'identifier :

- Les caractéristiques épidémiologiques : nom, âge, sexe, origine
- Les renseignements cliniques : motifs d'hospitalisation, antécédents pathologiques.
- Les résultats des analyses biologiques (objet de notre étude), réalisées dans le cadre du diagnostic, mais également pour l'évaluation pronostique :

Les paramètres analysés dans cette étude sont essentiellement :

Bilan protidique, notamment la protidémie, l'électrophorèse des protéines sériques (EPS) (zone de migration, taux du composant monoclonal), l'immunotypage sérique, le dosage pondéral des immunoglobulines (Ig) et la recherche et l'identification de la Protéinurie de Bence Jones (PBJ).

La créatininémie et la protéinurie des 24h.

Bilan hématologique : vitesse de sédimentation (VS). Numération formule sanguine (NFS), Le Myélogramme, la β 2 microglobuline, la C-Réactive protéine (CRP) et la lactico-déshydrogénase (LDH).

3. Démarche diagnostique au laboratoire :

L'identification du composant monoclonal est l'un des critères nécessaires pour confirmer la présence d'un MM. Plusieurs explorations immunochimiques sont disponibles pour effectuer ce diagnostic, ainsi que l'évaluation du retentissement et le pronostic. Il semble intéressant de rappeler ici les étapes d'investigation du MM suivant la démarche adoptée au laboratoire de biochimie CHUT. Cela constitue la base analytique de notre travail. L'exploration biochimique, a lieu aussi bien dans le sang que dans les urines avec une démarche similaire. Pour chaque patient, sont réalisés, un prélèvement sanguin et un recueil des urines.

a) Prélèvement sanguin :

La recherche d'une Ig monoclonale se fait sur un échantillon de sérum frais, obtenu après centrifugation du sang prélevé par ponction veineuse au pli du coude sur un tube sec. Le patient doit être à jeun depuis 12h, les sérums troubles peuvent être à l'origine d'une fausse interprétation des résultats (cryoglobulines faussement positives). Les échantillons après centrifugation peuvent être conservés à +4° c lorsque l'analyse est différée pour une durée au maximum 10 jours au réfrigérateur (entre 2 et 8°C). Pour des conservations prolongées, congeler les échantillons rapidement (au maximum dans les 8 heures après le prélèvement). Les sérums congelés sont stables 1 mois.

b) Recueil urinaire :

Un recueil des urines de 24 heures est nécessaire pour la détermination de la quantité totale de protéines excrétée par jour. Les urines sont collectées de préférence sur un antiseptique afin d'éviter l'altération des protéines par prolifération bactérienne. Ces échantillons sanguins et urinaires sont acheminés au laboratoire puis centrifugés avant d'être analysés. Une détermination de la protidémie, de même qu'une électrophorèse des protéines, est réalisée. .

B. Méthodes :

Les données ont été directement recueillies à partir des dossiers de consultation et d'hospitalisation des malades disponibles dans les archives du Service et mentionnées sur une fiche d'enquête standardisée à cet effet et servant ainsi de dossier médical individuel.

1. Paramètres biochimiques analysés :

Les résultats biochimiques relevés à partir de ces dossiers concernent les paramètres suivants :

- Le taux des protides totaux sériques.
- Les données de l'électrophorèse des protides sériques.
- Résultat de l'immunotypage.
- Le dosage pondéral des Ig associé au rapport kappa/lambda, lorsqu'il est calculé, ainsi que d'autres tests explorant.
- La Créatininémie.
- La β 2 microglobuline et la CRP pour l'évaluation du pronostic.
- La détermination de la calcémie, LDH, uricémie.

2. Techniques analytiques :

a) Dosage des protéines sériques et urinaires :

Le dosage de la protidémie a été réalisé par technique colorimétrique de Biuret, alors que celui de la protéinurie par technique colorimétrique au rouge de pyrogallol.

▪ Principe des techniques :

Basée sur la présence de liaison peptidique, la réaction de Biuret est couramment utilisée pour le dosage des protéines. Le réactif de coloration utilisé est le réactif de Gornall, composé de sulfate de cuivre (coloration bleue de réactif due aux ions cuivrique cuivre).

En présence d'ions cuivriques, les liaisons peptidiques vont former des complexes stabilisés par des liaisons ioniques grâce à l'oxygène du carbonyle, et par des liaisons de coordination grâce à l'azote peptidique, d'où apparition de coloration violet pourpre.

L'intensité de la coloration sera fonction du nombre de liaisons peptidiques par gramme de protéines, alors que le maximum d'absorption se situe entre 530-550 nm, il varie selon la nature de la protéine.

En pratique, la technique au rouge de pyrogallol reste la méthode de choix pour le dosage des protéines urinaires. Son principe est simple : le colorant combiné avec le molybdate forme un complexe qui absorbe à 460 nm. En milieu acide, la fixation du colorant sur les groupements aminés des protéines déplace le pic d'absorption à 598 nm.

Cette technique a l'avantage d'être facile à automatiser et se caractérise par une reproductibilité satisfaisante.

- **Résultats :**

La protidémie normale chez l'adulte est de 62 à 85g/l.

La protéinurie physiologique est d'environ 40 à 80 mg/ 24h avec une valeur supérieure haute de 150 mg/ 24h, au dessus de cette valeur la protéinurie est considérée comme pathologique.

- b) L'électrophorèse du sérum et des urines :**

- **Principe :**

L'électrophorèse des protéines est le premier examen à réaliser dans le cadre d'un diagnostic biologique d'Igm.

Elle demeure un examen simple, peu onéreux actuellement totalement automatisé. Elle représente une analyse très utilisée en biologie clinique pour séparer les différentes fractions protéiques contenues dans un milieu complexe comme le sérum ou les urines. Cela aboutit à la séparation des constituants protéiques sous l'action d'un champ électrique par migration sur un support spécifique. De ce fait les protéines sériques ou urinaires sont séparées en fonction de leur mobilité électrophorétique dans un tampon alcalin de faible molarité, donc elles se déplacent dans un sens déterminé, qui dépend du pH de la solution étudiée et du pH isoélectrique des protéines. La distance de migration est donc dépendante de la taille des particules, de leur charge ionique et des caractéristiques du support. La découverte d'une gammopathie monoclonale se fait à l'aide d'une électrophorèse des protéines plasmatiques (EPP). Cet examen permet la détection des GM sous la forme d'une bande étroite migrant habituellement dans la région des gammaglobulines, parfois dans la région des bêta-globulines, ou exceptionnellement dans celle des α_2 -globulines

- **Electrophorèse sérique :**

Les techniques électrophorétiques utilisées ont connu une évolution considérable au fil du temps, en terme de support, rapidité et sensibilité d'où l'existence de nombreuses méthodes pour la réalisation de cet examen.

- ❖ **Technique sur gel d'agarose :**

L'électrophorèse des protéines sériques sur gel d'agarose est plus utilisée que celle sur acétate de cellulose car elle peut détecter un composant monoclonal à une concentration inférieure à 50 mg/Dl.

C'est la technique de référence car elle permet une analyse à la fois qualitative réalisée visuellement en inspectant attentivement le gel, et quantitative réalisée à partir de la courbe

densitométrique. La concentration de chaque fraction protéique peut être extrapolée à partir de la protidémie.

C'est une technique semi-automatisée permettant la migration et la séparation des protéines sériques en tampon alcalin (pH = 9,2) sur un gel d'agarose. Ces protéines séparées sont colorées par une solution d'amidoschwarz.

Cette technique est réalisée sur l'automate où la densitométrie (à 570 nm) donne une quantification relative précise de chaque zone individualisée et fournit un tracé caractérisé par une individualisation des fractions β_1 et β_2 .

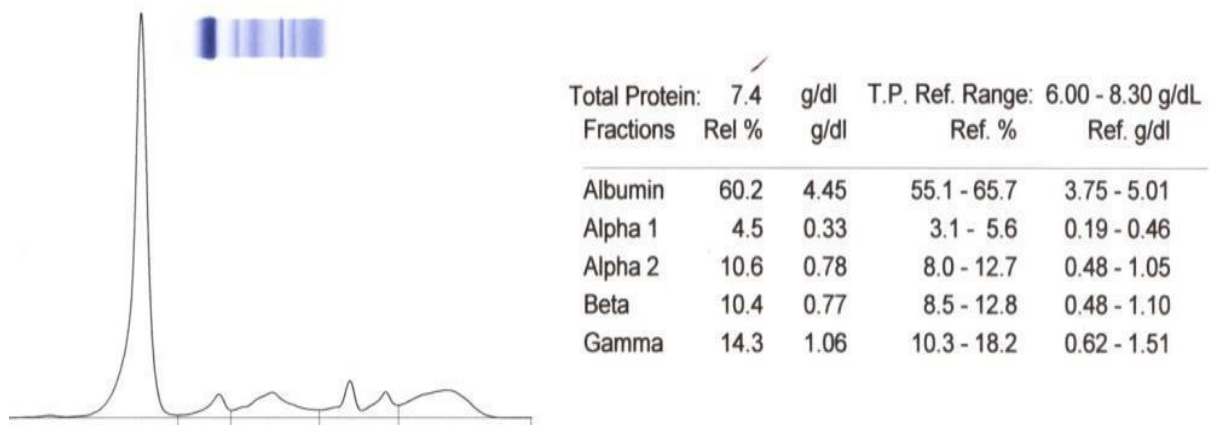


Figure 23 : Electrophorèse des protéines (profil normal) (Morlon L ; 2010).

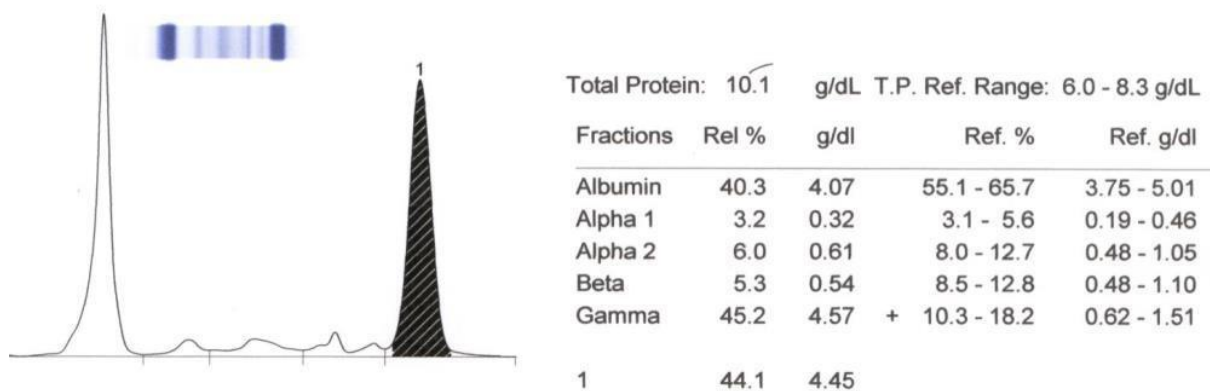


Figure 24 : Electrophorèse des protéines (pic monoclonal) (Morlon L ; 2010).

❖ **Electrophorèse capillaire (EC) :**

Le principe général de l'électrophorèse capillaire repose sur la migration des protéines en solution, porteuses d'une charge électrique globale soumise à l'effet d'un champ électrique et au contact d'un support approprié. Dans l'électrophorèse capillaire, des tubes de silice extrêmement fins de diamètre $<100\mu\text{m}$ remplis d'un milieu électrolyte liquide, appelés capillaires, sont utilisés.

Lorsqu'un échantillon contenant un mélange de protéines différentes est injecté dans un capillaire, les différentes protéines du mélange seront séparées en fonction de :

- La différence de mobilité électrophorétique : entre les analytes à séparer, ce qui se traduit par des vitesses de migration différentes dans le tampon d'électrophorèse à l'intérieur du capillaire,
- Le courant d'électroosmose : qui est plus important, il permet dans la même manipulation de séparer à la fois les anions et les cations. Les protéines sont séparées selon leur charge, mais du fait du courant d'électroosmose, ce sont les gammaglobulines qui sont détectées en premier par mesure de l'absorbance UV (214 nm) au niveau de l'extrémité cathodique capillaire

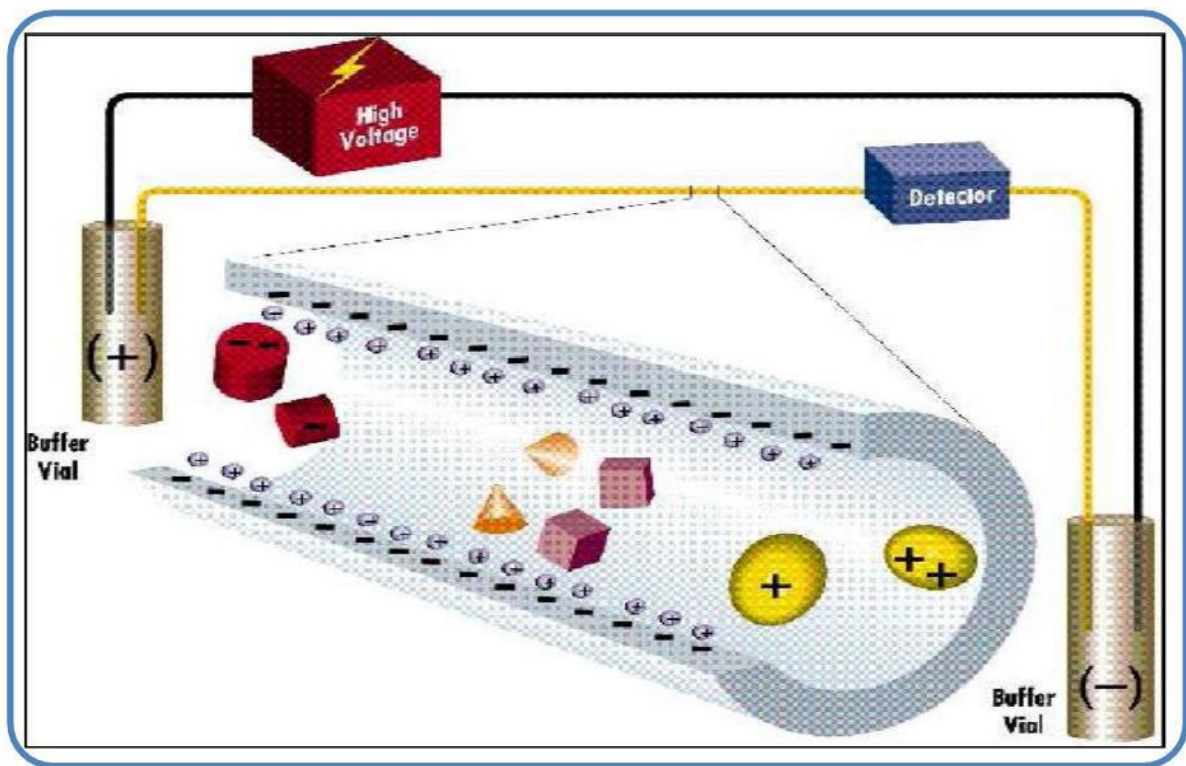


Figure 25 : Principe de l'électrophorèse capillaire (Pham BN ; 2003).

L'EC est réalisé dans le laboratoire de biochimie au niveau du centre hospitalière Tlemcen sur un automate.



Figure 26 : Automate (laboratoire de biochimie CHUT).

➤ **Electrophorèse des urines :**

L'électrophorèse des protéines urinaires est classiquement utilisée pour caractériser le type de protéinurie. Une application très importante de l'électrophorèse des protéines urinaires est l'identification et la quantification de la PBJ qui correspond à l'élimination urinaire de chaînes légères libres monoclonales (CLLm).

Les méthodes électrophorétiques utilisant comme support de migration le papier et l'acétate de cellulose, ont été remplacées, dans la plupart des laboratoires d'analyses, par des techniques plus sensibles et plus résolutive en gel d'agarose qui nécessite une concentration préalable des urines. La séparation électrophorétique fractionne les protéines selon leur poids moléculaire ou selon leur charge électrique en fonction du kit commercial utilisé.

La commercialisation par les fabricants de réactifs de gel d'agarose hautement résolutive permet aujourd'hui de s'affranchir de l'étape fastidieuse et coûteuse de concentration des échantillons.

c) Caractérisation isotypique :

Les techniques d'identification sérique (Immunoélectrophorèse, IF, IS) sont plus sensibles et permettent d'affirmer ou infirmer le caractère monoclonal d'une anomalie décelée ou non à l'électrophorèse. Elles permettent de préciser l'isotype de l'Ig entière ou des fragments d'Ig (CLL κ ou λ).

Le typage des Igm, a connu aussi comme l'électrophorèse- une évolution durant la période d'étude. Initialement effectué par immunoelectrophorese, il a été ensuite réalisé par IF sur l'Hydrasys.. Elle est pratiquée particulièrement dans les cas typiques, ne posant pas de problème d'interprétation.

➤ **Immunofixation (IF) :**

L'immunofixation est la technique la plus utilisée par les laboratoires pour la recherche d'Igm. Cette méthode consiste à déposer du plasma (ou de l'urine préalablement concentrée) sur un gel d'électrophorèse. Après application d'un courant électrique permettant la séparation des protéines en fonction de leur taille, des anticorps spécifiques de chaque type d'immunoglobuline sont déposés sur le gel.

Il apparaît alors des bandes plus ou moins étroites sur le gel, au niveau où se situent les différentes immunoglobulines.

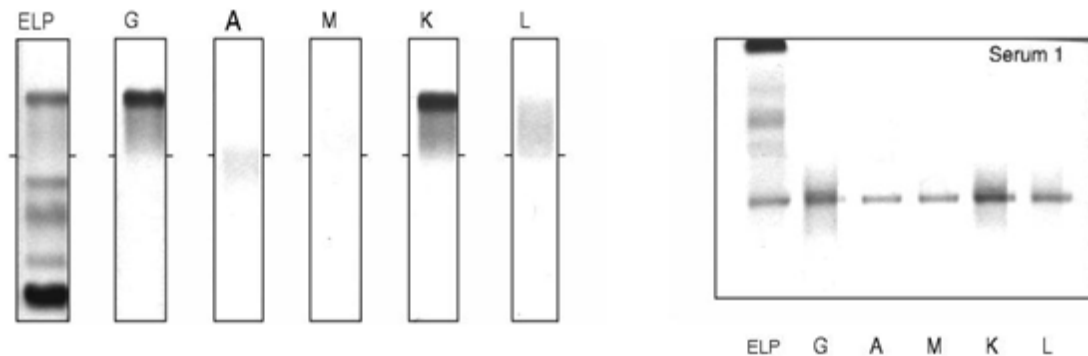


Figure 27 : Immunofixation des protéines sériques chez un patient montrant l'existence d'une immunoglobuline monoclonale de type IgG κ (B. Onraed ; 2004).

La technique se déroule en deux étapes :

La première étape repose sur la séparation des protéines sériques par électrophorèse sur gel d'agarose après dilution des sérums par un tampon alcalin diluant. La seconde étape est l'immunoprécipitation des Ig par des antisérums spécifiques prêts à l'emploi suivie d'une révélation par un colorant violet acide ou noire amide.

Les Ig polyclonales sont révélées sous forme d'un précipité diffus, plus au moins large, alors que la présence d'une Igm se traduit par une bande étroite révélée avec un antisérum anti-chaînes lourdes (anti- γ , α , ou μ) associée à une bande étroite révélée avec un antisérum anti-chaînes légères (anti- κ ou λ).

Toutes deux sont précipitées au même niveau de migration que la bande étroite présente sur la piste témoin d'électrophorèse.

Dans le cas particulier de MM à chaînes légères (MCL), l'IF révèle l'unique présence de chaînes légères κ ou λ sans correspondance avec les chaînes lourdes. Alors que dans les rares cas de myélome non excréteur (MNE) ou non sécrétant (MNS), l'IF se révèle sans anomalie. Cette technique est également applicable pour la recherche et le typage d'une PBJ avec ou sans concentration préalable. Les immuns complexes utilisés sont alors : anti G A M, anti κ -totales, anti λ -totales, anti κ -libre, anti λ -libre Simple, résolutive, plus rapide (délai de réponse en 3h), un peu plus sensible (seuil de 0,5 à 1g/l) spécifique et d'interprétation facile, l'IF n'est cependant pas dénuée de pièges et donc de problèmes pour son interprétation.

d) Dosage pondéral des Ig, des CLL :

En cas de détection d'une Igm par électrophorèse, le dosage pondéral des Ig résiduelles physiologiques est indispensable pour l'orientation diagnostique et le suivi du MM. Il ne doit être utilisé que pour quantifier les Ig polyclonales normales. Il permet de mettre en évidence une diminution ou non des Ig résiduelles. Il ne doit en aucun cas être utilisé pour quantifier le composant monoclonal car il ne distingue pas l'Igm des Ig polyclonales de la même classe. Cet examen renseigne aussi sur les risques infectieux potentiels.

Ce dosage concerne les 3 isotypes principaux des Ig à savoir Ig G, Ig A et Ig M et de manière moins fréquente, on peut également doser Ig D.

Les Ig sont des macromolécules antigéniques qui peuvent former des agrégats de forte masse moléculaire après liaison avec des anticorps spécifiquement dirigés contre elles. Cette réaction Ag-Ac se révèle par un phénomène d'immunoprécipitation.

Donc différentes techniques peuvent être utilisées : néphélométrie, turbidimétrie ou immunodiffusion radiale (technique de Mancini).

Le dosage pondéral des CLL (κ et λ) est également réalisé par technique immunochimique, il permet le calcul du rapport κ/λ .

Différentes techniques de dosage permettant de quantifier spécifiquement la forme libre des chaînes légères d'Ig, ont été mises au point.

Le précipité, formé dans une solution par les complexes immuns, diffuse et absorbe la lumière. La néphélométrie mesure la lumière diffusée. La réaction Ag-Ac se déroule en excès d'anticorps et dans ces conditions, la quantité de lumière diffusée augmente avec la concentration d'antigène

e) Dosage de la β 2-microglobuline :

Marqueur de la prolifération lymphoplasmocytaire, son augmentation devra toujours être interprétée en fonction de l'état rénal.

La bêta-2 microglobuline (β 2M) est une protéine de faible poids moléculaire (11800Daltons), constitutive du système HLA, et présente à la surface de toutes les cellules à l'exception des érythrocytes. Son dosage peut être déterminé par technique immunochimique : immunoturbidimétrique, immunonéphélométrique ou immunoenzymatique. Ces techniques répondent à des exigences de rapidité, de sensibilité et de spécificité. Le taux chez l'adulte varie de 1,2 à 3 μ g/ml, Il est augmenté dans toute prolifération myélo- et lymphocytaire et dans les tubulopathies perdant ainsi sa valeur pronostique. La β 2-microglobuline est surexprimée à la surface des plasmocytes malins et relarguée dans le sérum par clivage protéolytique. Elle permet donc d'évaluer la masse tumorale, de surveiller la réponse au traitement et constitue un marqueur fiable d'appréciation pronostique de la maladie de Kahler. L'élimination de la β 2M est purement rénale et son augmentation devra toujours être interprétée en fonction de l'état rénal.

Une corrélation entre le taux sérique de β -2 microglobuline et la survie des patients a été établie, lorsque son taux est inférieur à 6 mg/l, la médiane de survie est de 46 mois alors qu'elle n'est que de 18 mois s'il est supérieur à 6 mg/l.

f) Dosage de la CRP :

C'est un marqueur très précoce de l'inflammation, s'élevant dans les 2 à 4 heures après le début du processus inflammatoire. Le dosage de la CRP se fait par une technique immunoturbidimétrique qui fait partie des méthodes d'immunoprécipitation et qui mesure la lumière transmise dans l'axe des faisceaux (turbidimétrie). Est considérée comme normale toute valeur inférieure à 3mg/l.

La créatinine est dosée par méthode colorimétrique (réaction de jaffé). Le calcium est dosé par complexométrie.

La CRP est significativement augmentée, ceci est dû au rôle de l'IL-6 sécrétée en grande quantité par le microenvironnement tumoral, dans la stimulation des hépatocytes responsables de la production de certaines protéines de l'inflammation telles que la CRP. Sa concentration sérique est corrélée à la survie et à l'activité proliférative des cellules myélomateuses. Elle est donc un bon critère d'efficacité thérapeutique et surtout, un indicateur sensible de rechute pour les MM mis en rémission.

Ce marqueur devient un témoin de l'agressivité de la maladie et a peu d'intérêt dans le diagnostic différentiel.

3. Analyse et traitement des données :

La saisie des textes et des données a été faite par le logiciel Word 2007 et celles des graphiques sur le logiciel Excel 2007.

II. RÉSULTATS :

A. Profil démographique :

1. Age :

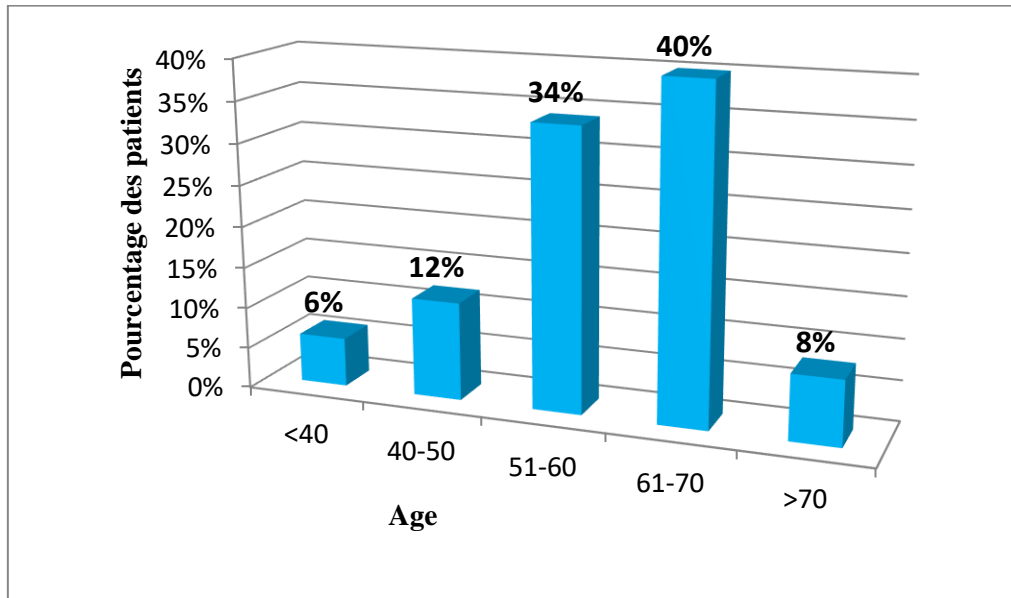


Figure 28: Histogramme représentant la répartition des patients selon l'âge.

L'âge moyen des patients de la série étudiée au moment du diagnostic est de 61.66 ans avec des extrêmes d'âge allant de 40 et 70 ans, la fréquence la plus élevée a été enregistrée dans la tranche d'âge comprise entre 61 et 70 ans avec 40% des cas.

2. Sexe :

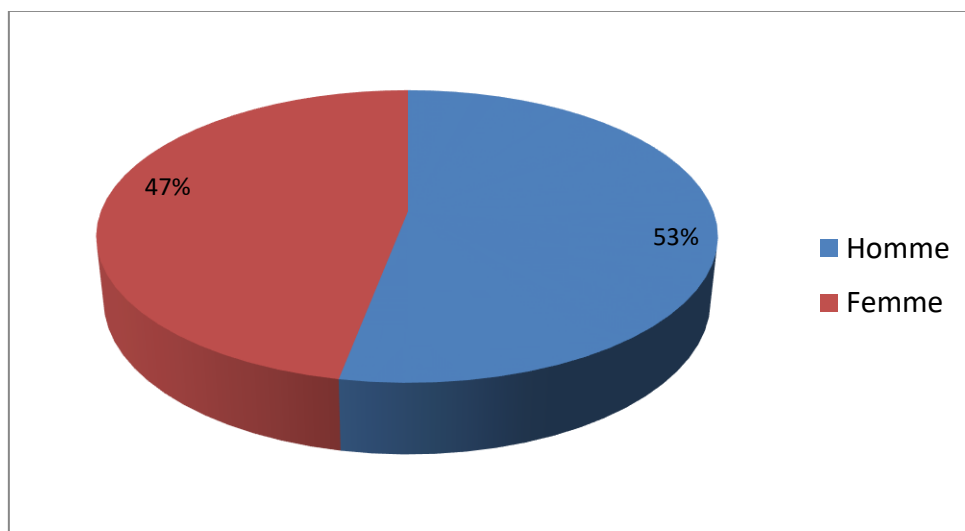


Figure 29 : secteur représentant la répartition des patients selon le sexe.

Notre série comprend 53 sujets de sexe masculin et 47 de sexe féminin, soit respectivement 53% et 47 % de l'ensemble des cas. La sex-ratio globale (H/F) est de 1,13 au profit d'hommes.

3. Distribution en fonction du sexe et des tranches d'âge :

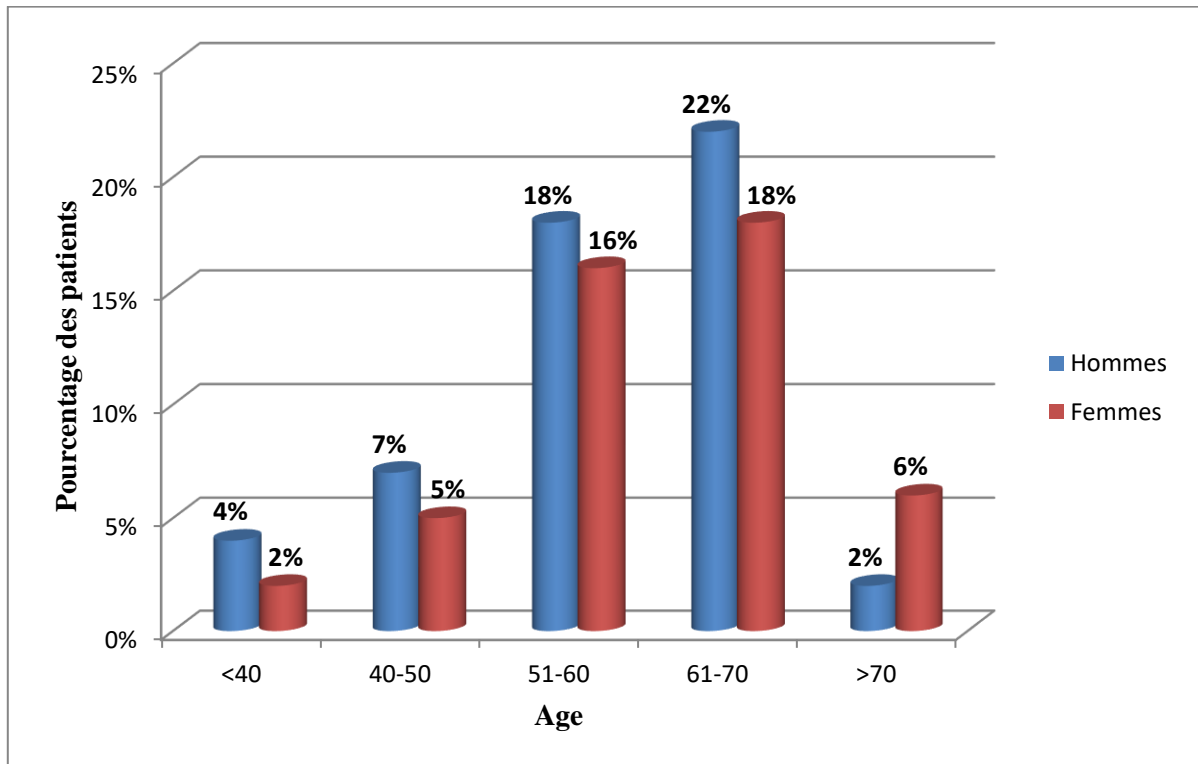


Figure 30 : Histogramme représentant la répartition des patients en fonction du sexe et des tranches d'âge.

La distribution en fonction du sexe et des tranches d'âges faisait apparaître :

- Un pic de fréquence entre 61-70ans.
- Une prédominance masculine dans les tranches d'âge allant de 29ans à 70ans et une prédominance féminine pour les patients âgées plus de 70ans.

B. Circonstances de découverte :

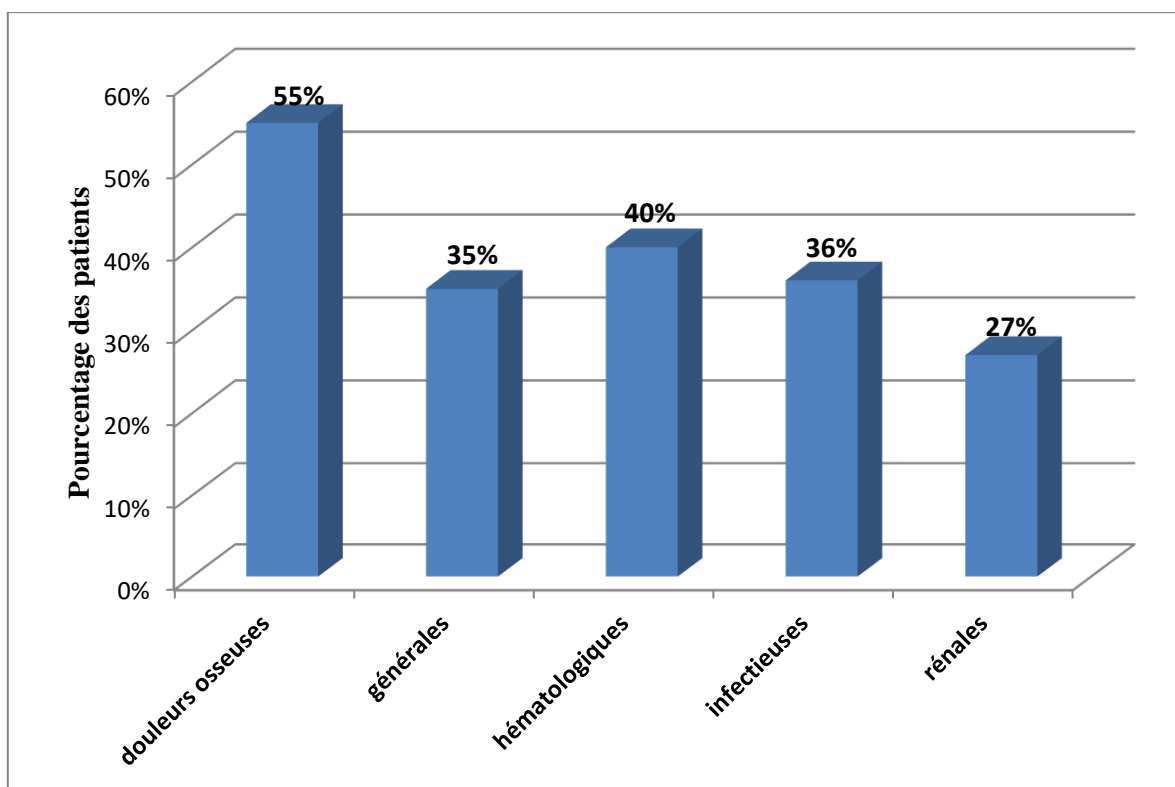


Figure 31 : Histogramme représentant la répartition des patients selon les principales manifestations cliniques.

1. Douleurs osseuses :

Les douleurs osseuses étaient le principal motif de consultation dans notre étude, elles ont été retrouvées chez 55 cas, soit 55% avec des localisations variables (sciatalgies, lombosciatalgies).

2. Les manifestations générales :

Au moment du diagnostic, 35% (35 cas) des malades présentaient une altération de l'état général dont les signes cardinaux sont : asthénie, anorexie, amaigrissement, fébricule et sueurs vespérales.

3. Manifestations hématologiques :

Les manifestations hématologiques étaient révélatrices chez 40 patients, soit 40%, dominées par le syndrome anémique, représentées essentiellement par la pâleur cutanéomuqueuse et l'asthénie, une dyspnée d'effort et des palpitations.

4. Les manifestations infectieuses :

Le syndrome infectieux a été observé dans 36 cas soit 36%, de localisation différente, représenté essentiellement par les pneumopathies et les infections urinaires

5. Les manifestations rénales :

Les manifestations rénales étaient révélatrices chez 27 cas, soit 27% dominées par l'insuffisance rénale.

C. Données biochimiques :

1. Protidémie :

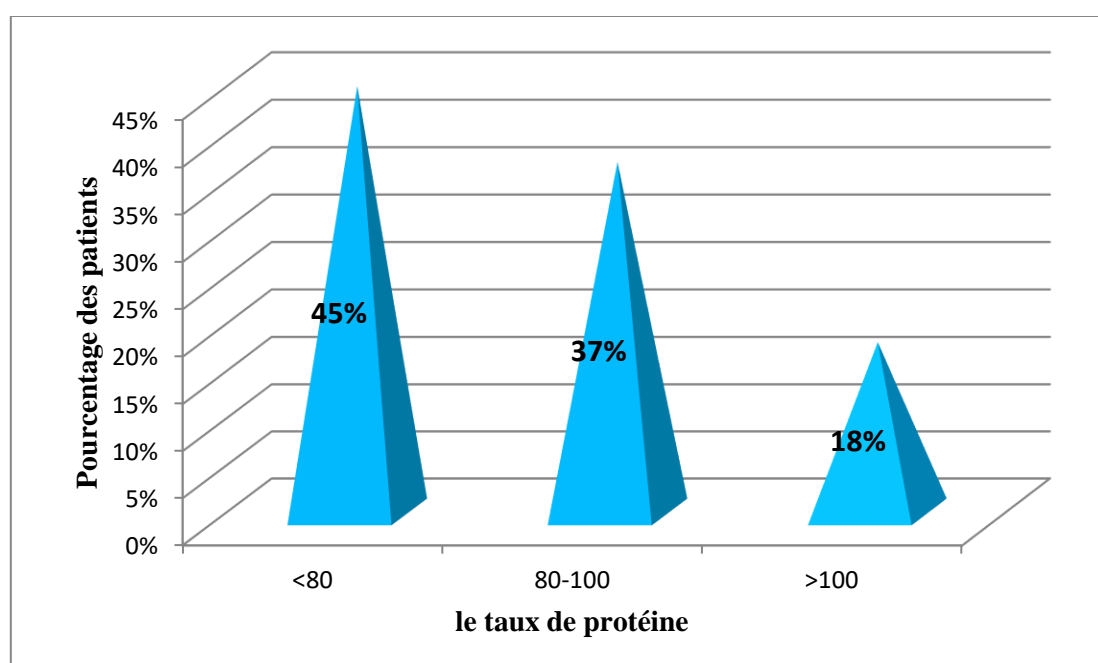


Figure 32 : Histogramme représentant la répartition des patients selon de la protidémie.

La protidémie est retrouvée augmentée dans 55 cas, soit 55%.

2. Électrophorèse des protéines sériques :

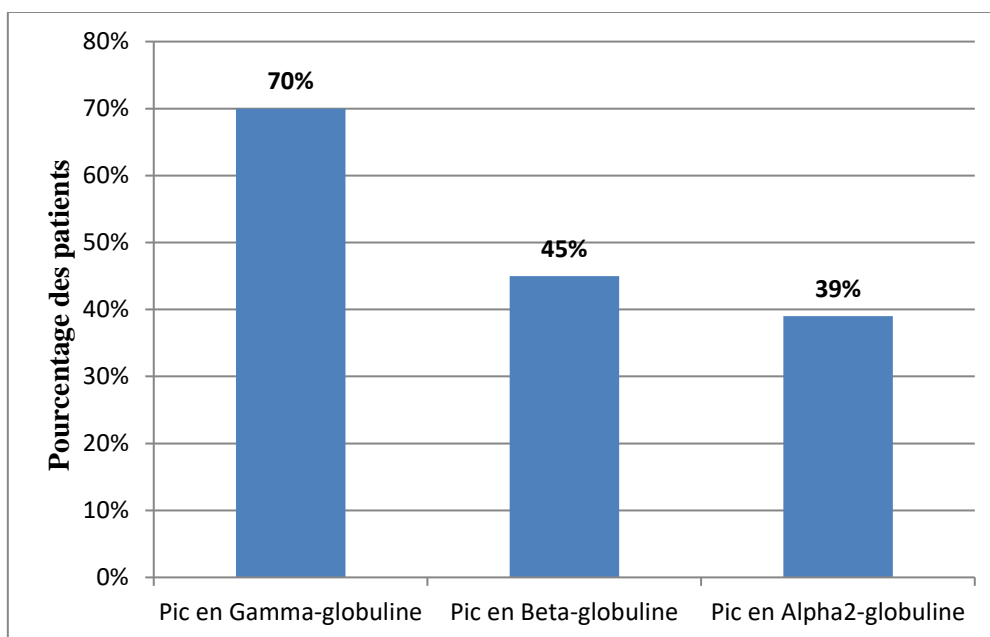


Figure 33 : Histogramme représentant la répartition des patients selon la migration du pic monoclonal en électrophorèses des protéines sériques.

L'électrophorèse des protides est un examen indispensable au cours du MM qui révèle souvent une hyperprotidémie, surtout lorsque le MM secrète des immunoglobulines entières. Conformément à la littérature notre étude montre la prédominance des paraprotéines migrant en zone gammaglobuline avec 70% suivi par les paraprotéines migrant en betaglobuline avec 45% et avec 39% des paraprotéines migrant en alpha2-globuline.

3. Immunofixation des protéines sériques et urinaires :

L'immunofixation précise le caractère monoclonal de la gammopathie et détermine son type immunochimique. Elle précise aussi le déficit en Ig normale associé. Le caractère monoclonal est précisé par l'existence au niveau de la paraprotéine d'un seul type de chaîne légère Kappa ou Lambda.

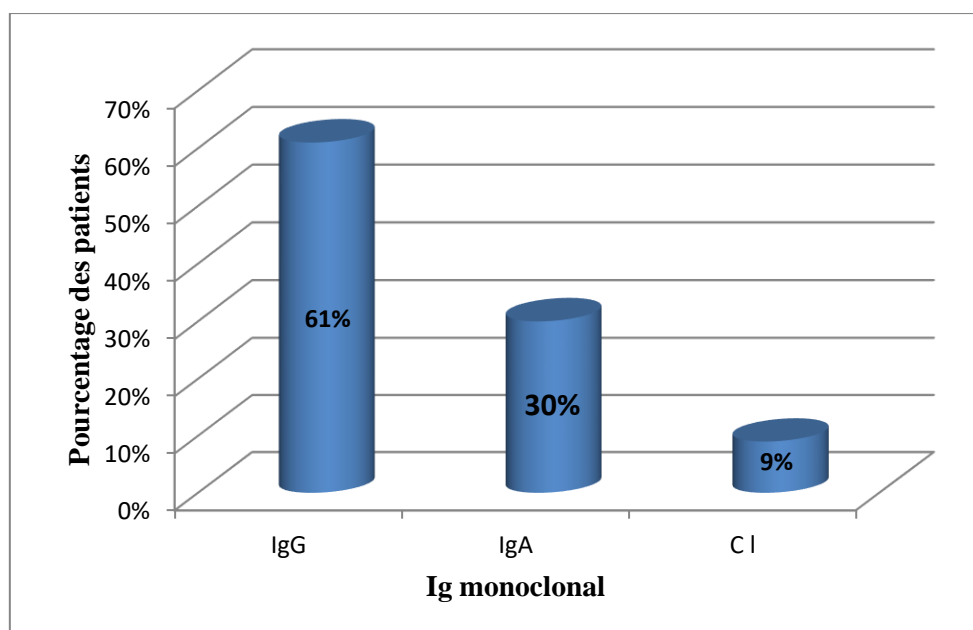


Figure 34 : Histogramme représentant la répartition des patients selon l'isotype du myélome multiple.

On constate que 61% des patients sont de type IgG, 30% de type IgA et 9% de type Chaines légères (CL).

Type de la chaîne légère	Type kappa			Type lambda			Rapport kappa/Lambda
	IgG	IgA	CL	IgG	IgA	CL	
Nombre de cas	40	22	4	21	8	5	1.94
Total	66			34			
Pourcentage(%)	66%			34%			

Tableau 1 : Répartition des patients selon le type de chaîne légère.

Dans notre série la chaîne légère kappa 66 cas (66%) est plus représentée que la chaîne légère lambda 34 cas (34%) avec un rapport κ/λ de 1.94.

✓ **CL Kappa**

On constate que les patients ayant un IgG Kappa sont en tête de liste avec 40% ensuite IgA Kappa, CL Kappa avec 22% et 4 % des patients.

✓ **CL Lambda**

Les patients ayant un IgG Lambda sont les plus rencontrés avec 21% des cas, ensuite IgA Lambda et CL lambda avec 8% et 5% des patients

4. Calcémie :

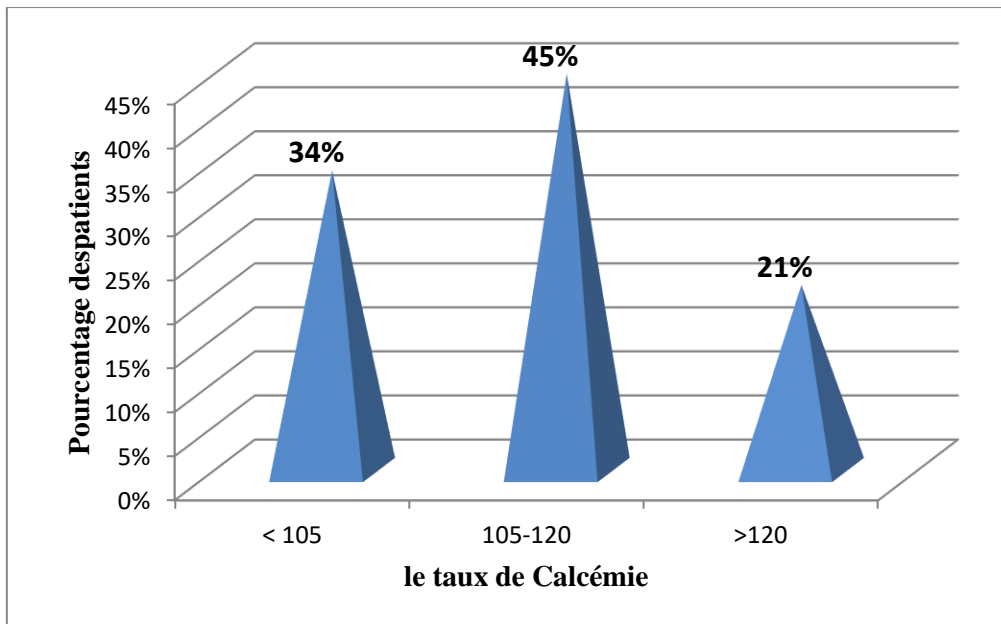


Figure 35 : Histogramme représentant la répartition des patients selon le taux de Calcémie.

Le dosage de la calcémie fait partie des examens systématiques dans le bilan initial et la surveillance du MM. Une hypercalcémie est due à l'hyperrésorption ostéoclastique. Le taux de la calcémie est variable, il peut atteindre des chiffres très importants $>150\text{mg/l}$, responsable alors de signes de déshydratation, de troubles neurologiques, cardiaques et rénaux. De ce fait, elle est considérée parmi les causes essentielles de l'insuffisance rénale au cours du MM. Dans notre étude, l'hypercalcémie a été notée dans 66 cas, soit 66%, dont 21 avaient une hypercalcémie majeure (supérieure à 120mg/l).

5. Albuminémie :

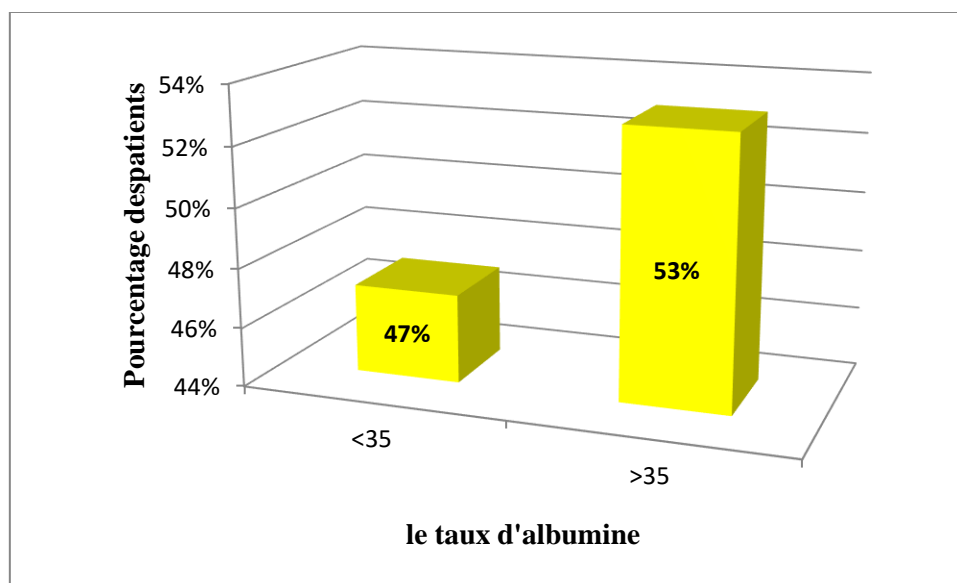


Figure 36 : Histogramme représentant la répartition des patients selon le dosage de l'albumine.

L'hypoalbuminémie a été trouvée chez 47 patients, soit 47%.

6. Béta-2 microglobuline :

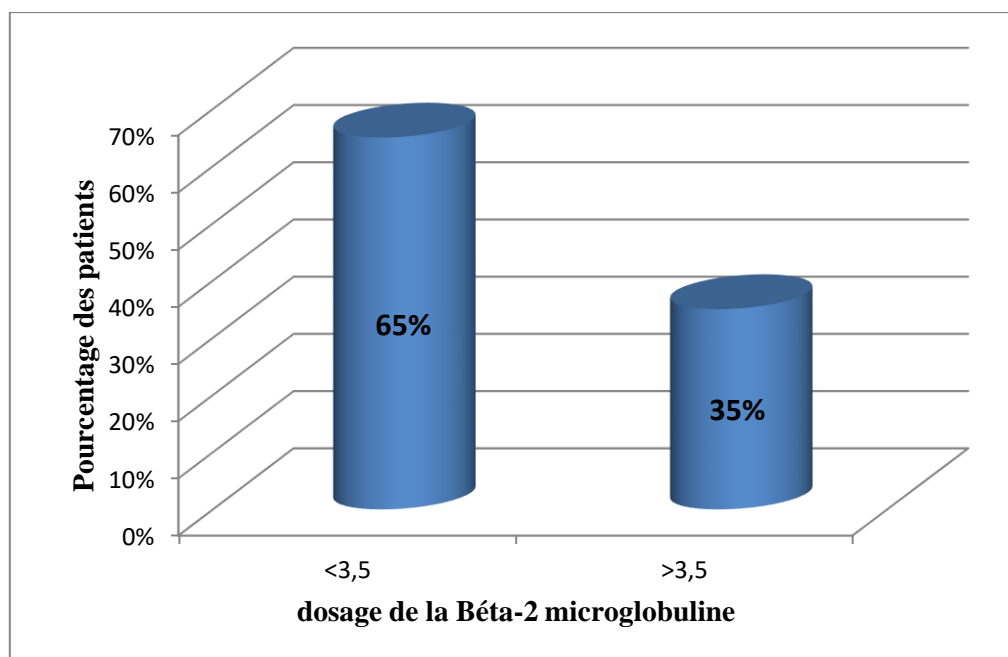


Figure 37 : Histogramme représentant la répartition des patients selon le dosage de la Béta-2 microglobuline.

Tous les sujets inclus dans notre étude ont reçu un dosage de la bêta-2 microglobuline, une augmentation significative a été trouvée chez 35 patients, soit 35%.

7. Protéinurie :

Protéinurie	PU de 24 h (mg/24h)		PU de Bence Jones	
	<150	>150	+	-
Nombre de cas	60	40	27	73
Pourcentage (%)	60%	40%	27%	73%

Tableau 2 : Répartition des patients en fonction de la protéinurie.

La protéinurie des 24h ainsi que la protéinurie de Bence Jones (PBJ) urinaire ont été recherchées chez nos patients. La protéinurie était pathologique chez 40 cas soit 40% La PBJ était positive dans 27 cas soit 27 % des cas, négative dans 73 cas soit 73 %.

8. LDH :

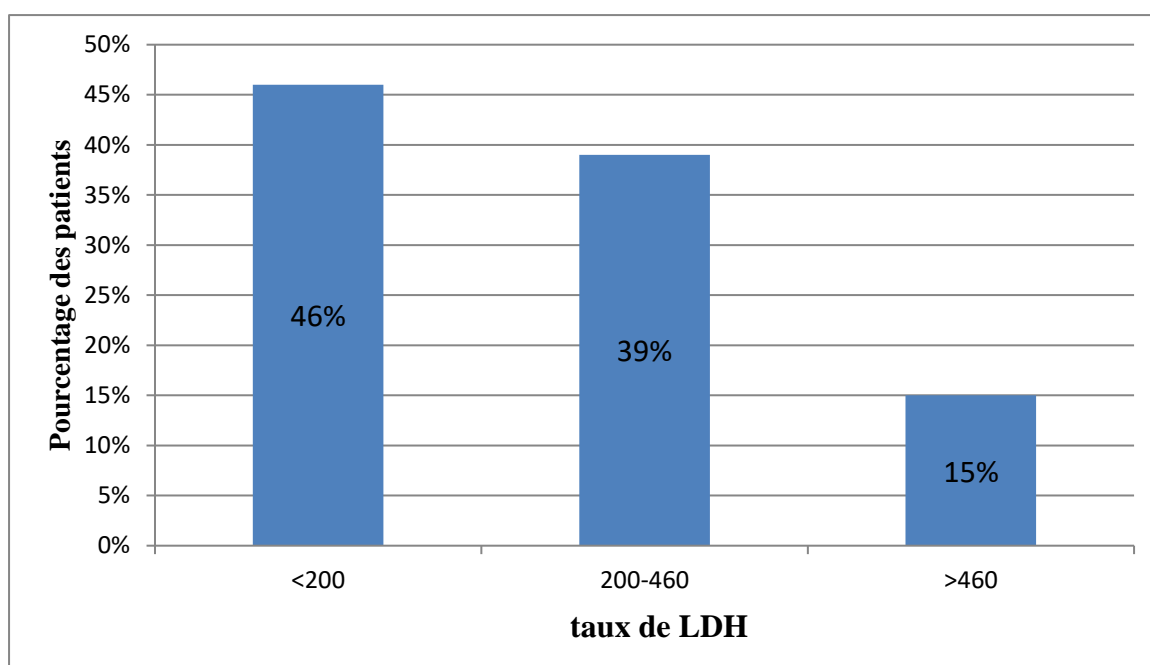


Figure 38 : Histogramme représentant la répartition des patients en fonction de la LDH.

La LDH était supérieur à 200 chez 54 patients soit 54% dont 15 cas avaient une LDH supérieur a 460.

9. Créatinémie :

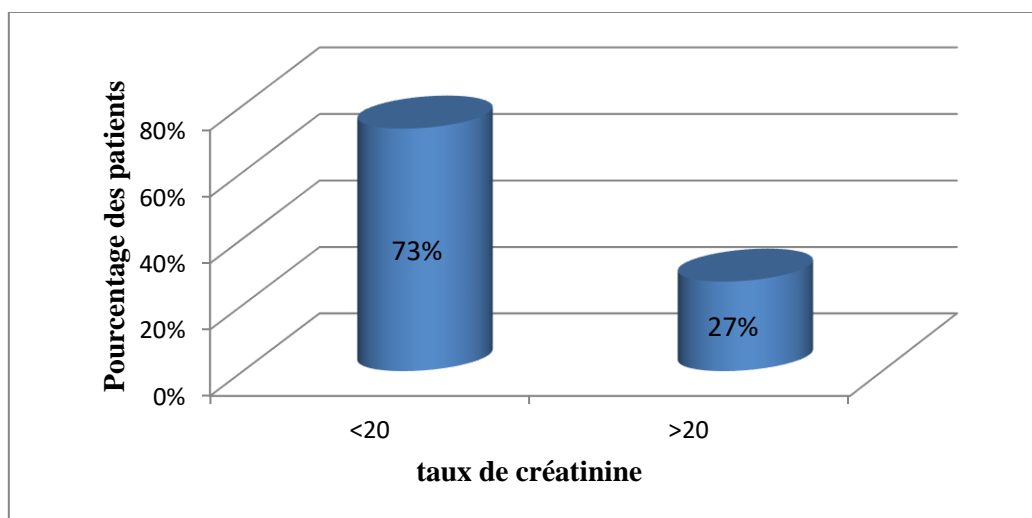


Figure 39 : Histogramme représentant la répartition des patients selon le taux de créatinine.

Le dosage de la créatinine est aussi un examen essentiel dans la surveillance du MM. Mesurer le taux de la créatinine dans le sang révèle la qualité de fonctionnement rénal. Les personnes atteintes d'un myélome multiple et ont un taux de créatinine élevé présentent un pronostic plus sombre. Dans notre étude 27% des patients ont un taux élevé de la créatinine (supérieure à 20mg/l), ce qui signifie un mauvais fonctionnement rénal.

10. CRP :

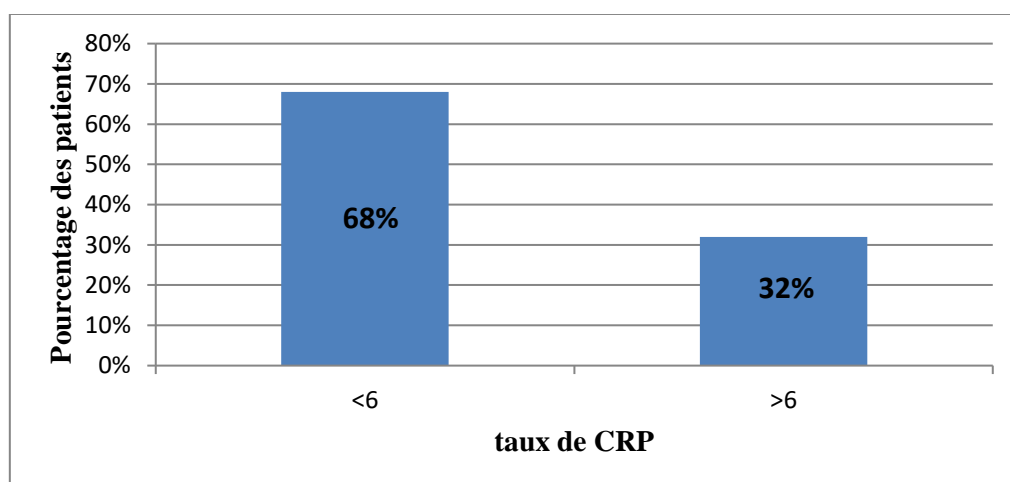


Figure 40 : Histogramme représentant la répartition des patients selon le taux de CRP.
La CRP était supérieure à 6mg chez 32 patients en dehors de toute infection soit 32%.

11. L'acide urique :

L'hyperuricémie a été constatée dans 21 cas soit 21%.

D. Données hématologique :

1. Vitesse de sédimentation (VS) :

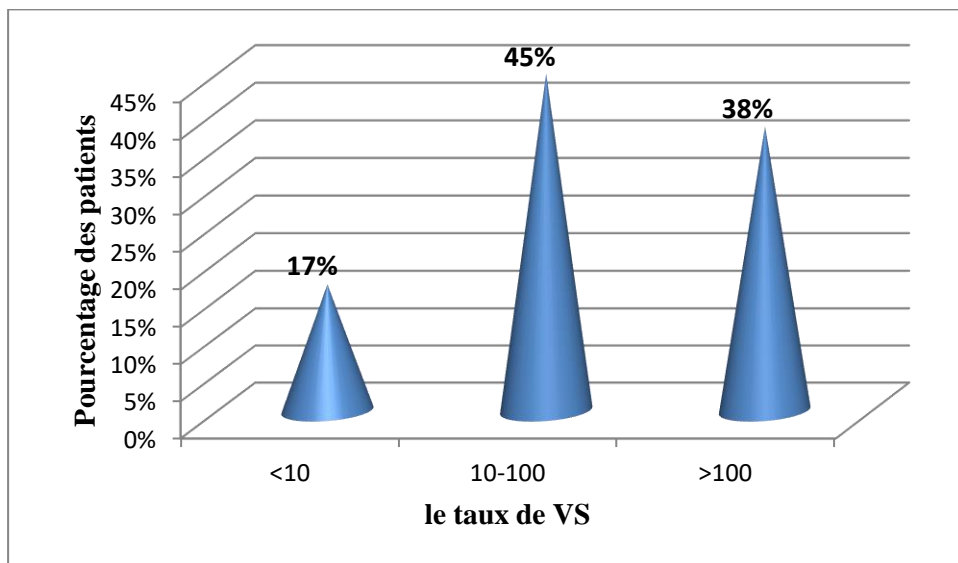


Figure 41 : Histogramme représentant la répartition des patients selon la VS (mm à la 1ère heure).

La VS à la 1 ère heure était accélérée chez 83 patients, soit 83% des cas.

2. Hémogramme (NFS, Frottis) :

➤ NFS :

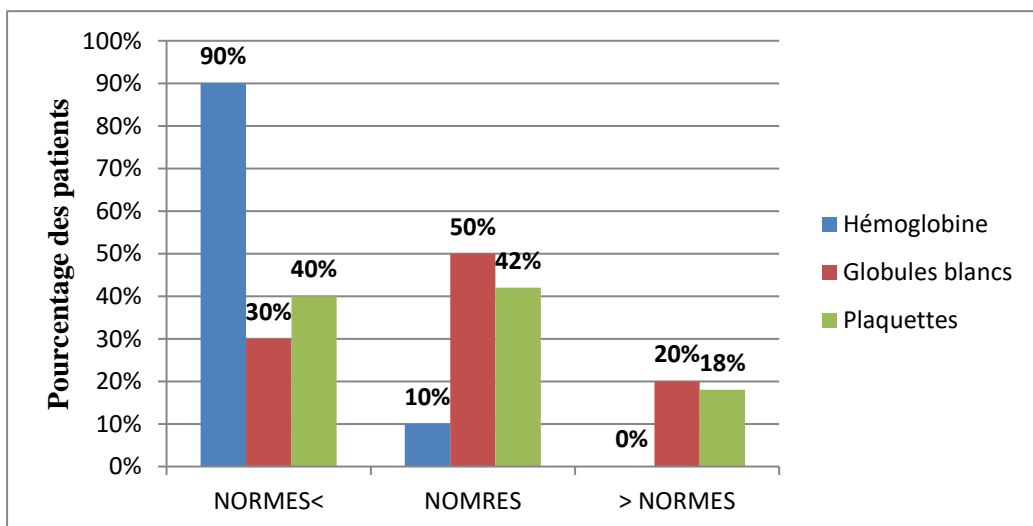


Figure 42 : Histogramme représentant les taux d'Hb, GB, PLQ chez les patients.

❖ Hémoglobine :

On remarque que le nombre des patients ayant un taux d'hémoglobine (Hb) inférieur aux normes est trop élevé (soit 90% des cas) et ils développent une anémie normochrome normocytaire.

❖ Globules blancs :

La leucopénie a été notée chez 40 cas, soit 40%. L'hyperleucocytose a été notée chez 20 patients, soit 20 % des cas

❖ Plaquettes :

La thrombopénie a été retrouvée chez 40 patients, soit 40% des cas.

➤ Frottis sanguin :

Le frottis sanguin a été réalisé chez 65 patients soit 65%, il a montré des hématies en rouleaux.

3. Myélogramme :

Le myélogramme permet l'évaluation quantitative et qualitative de la plasmocytose médullaire et ça représente une étape décisive de la démarche diagnostic d'un myélome multiple.

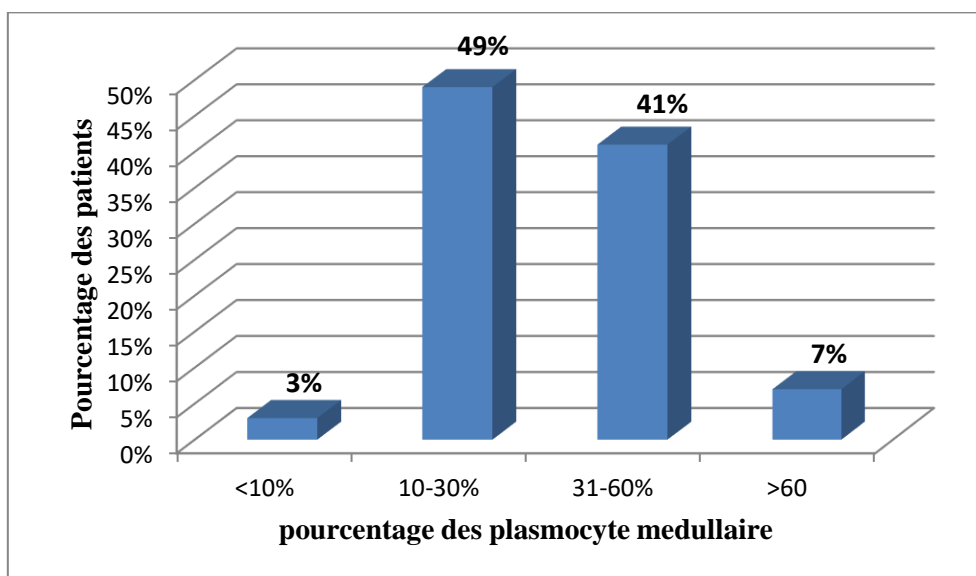


Figure 43 : Histogramme représentant la répartition des patients selon le pourcentage des plasmocytes médullaire.

Le myélogramme a été réalisé chez tous nos patients. Il a montré que 97% des patients ont une richesse cellulaire des plasmocytes médullaires anormale. La plupart sont dystrophique dont l'infiltration des plasmocytes est de 10 à 30 % retrouvé chez 49 patients et entre 30 à 60% chez 41 patients. 7entre eux ont une richesse normale.

III. Discussion des résultats :

A. Aspects épidémiologiques et cliniques :

1. Age :

Auteurs	Pays	Age moyen (ans)
Kyle. RA et al (1975)	USA	61 ,5
Koffi K.G (2000)	Cote d'Ivoire	58
Bataille.R (1992)	France	65
Notre étude	Tlemcen (Algérie)	61.66

Tableau 3 : les résultats de différentes séries concernant l'âge.

L'âge moyen des patients au moment du diagnostic était de 61,66 ans dans notre série, avec des extrêmes de 44 à 85 ans et un pic de fréquence entre 61-70 ans, ce qui concorde avec les résultats des autres études. Tout cela permet de conforter les données de la littérature selon lesquelles le MM est majoritairement une maladie de la personne âgée.

Nous pouvons conclure que l'atteinte préférentielle des sujets âgés est due aux modifications physiologiques anatomiques liées à l'âge et à la plus grande fréquence des polymédications et aux maladies chroniques associées.

2. Sexe :

Auteurs	Hommes %	Femmes%	Sexe ratio
Kyle. RA et al (1975)	61	39	1,5
Koffi K.G(2000)	56	44	1,3
Bataille.R(1992)	51	49	1
Notre étude	53	47	1.13

Tableau 4 : Distribution selon le sexe dans différentes séries de MM.

Dans notre série, la distribution de la population en fonction du sexe a fait apparaître une légère prédominance masculine, avec un sexe ratio (H/F) de 1,13, rejoignant ainsi la plupart des séries de la littérature.

B. Circonstances de découverte :

Les circonstances de découverte au cours du MM sont diverses.

Le plus souvent, il s'agit de signes osseux: douleurs, tumeur osseuse, fracture pathologique... Ailleurs, le MM peut se révéler par une complication : IR, infection, troubles neurologiques, manifestations hématologiques, amylose. Parfois, le MM est de découverte fortuite, à l'issu d'un bilan biologique ou radiologique demandé pour une altération de l'état général : VS accélérée, anémie ou pancytopenie, protéinurie, hyper calcémie, pic monoclonal à l'EPS, déminéralisation osseuse, tassement vertébral...

Dans la présente étude, les douleurs osseuses étaient le principales motif de consultation et sont présentes dans 55% des cas, ces données rejoignent celle de la littérature.

Auteurs et pays	Douleurs osseuses %
Kyle. RA et al(1975)	68
Bouterfas.B(2014)	40
Ndomocrah.A et al(2013)	39,7
Notre étude	55

Tableau 5 : Fréquence des douleurs osseuses selon les auteurs.

La seconde caractéristique clinique principale du myélome, après les lésions osseuses est la prédisposition aux infections. Tout type d'infections peut être observé dans le myélome, incluant les infections virales, bactériennes et fongiques. La fréquence des infections dans notre série étaient de 36%.

Dans l'étude de Kyle, elles sont présentes dans 15% des cas. Les localisations les plus fréquents sont pulmonaires puis urinaires. Les germes les plus souvent en cause sont les Gram + et les Gram-, plus rarement Candida Albicans, herpès et Zona. La tuberculose est fréquente au cours du MM.

Selon Koffi K.G, les complications infectieuses étaient dominées par une tuberculose pulmonaire qui représente 67% des complications infectieuses.

Une asthénie, un amaigrissement inexplicé, une fièvre en dehors de toute infection, doivent faire rechercher systématiquement devant un myélome au même titre qu'un autre néoplasie. D'après notre étude, ces manifestations générales sont présentes dans 35 cas, soit 35%.

Quant a l'atteinte rénale, elle est fréquente au cours du MM. Au diagnostic, l'IR est présente chez 20 à 56% des patients. Dans notre étude les manifestations rénales sont représentées surtout par l'insuffisance rénale qui a été notée dans 21 cas soit 21%.

Le tableau suivant compare notre étude avec les données de la littérature :

Auteurs	L'insuffisance rénale %
Benyaich.I(2001)	6,2
El Mezouar.I(2010)	5,2
Koffi k.G(2000)	17
Notre série	21

Tableau 6 : Fréquence de l'insuffisance rénale selon les auteurs

C. Données biochimiques :

1. Protidémie :

L'Igm est responsable d'une hyperprotidémie. Elle peut être supérieure à 100 g/l.

On retrouve un pourcentage élevée d'hyperprotidémie atteignant jusqu'à 77,5% dans la série de Bouaouad.M, dont 35% avaient une protidémie supérieure à 100 g/l.

Dans l'étude de Bouataya.A, l'hyperprotidémie était de 44,4%, avec Ndomocrah.A et al, elle était de 60%

Dans notre étude L'hyperprotidémie a été notée dans 55 cas, soit 55%.

2. Électrophorèse des protéines sériques (EPS) :

Le pic objectivé était principalement situé au niveau de la zone des γ -globulines (70% des cas), moins souvent dans la zone des β -globulines (45% des cas).

Auteurs	Gammaglobulines (%)	Béta globulines (%)
El Mezouar.I(2010)	31	6.7
Benyaich.I(2001)	51,02	11,22
Ngoné.G(2001)	53,84	15,28
Notre étude	70	45

Tableau 7 : Etude comparative des résultats de l'EPS dans les différentes séries de la littérature.

Conformément à la littérature, notre série montre la migration prédominante des Igm en zone gamma suivies par les Igm migrant en beta.

3. Immunofixation des protéines sériques :

C'est un examen qui apprécie le caractère monoclonal de la gammopathie et permet de déterminer son type immunochimique. Il précise aussi le déficit en Ig normale associé.

Le caractère monoclonal est précisé par l'existence au niveau de l'IgM d'un seul type de chaîne légère Kappa ou Lambda. Le dosage pondéral des immunoglobulines sert à apprécier la diminution de synthèse des immunoglobulines normales polyclonales et le déficit immunitaire résultant éventuellement.

La place prépondérante qu'occupent les IgG dans notre série (61%) est retrouvée également dans toutes les séries nationales internationales sauf dans l'étude d'El Mezouar, où le myélome à chaînes légères était prédominant. La proportion des IgG varie de 34% à 72% (tableau).

Les Ig A occupent la deuxième place dans notre série (30 % des cas), ce résultat est aussi rapporté dans les autres séries (tableau), avec un pourcentage allant de 13% à 18%.

Nous n'avons pas noté de cas de myélome à Ig E ni de myélome à Ig D.

Auteurs	Ig G (%)	Ig A (%)	CL
El Mezouar.I (2010)	34,2	13,2	42.1
Koffi K.G(2000)	72	16	25.67
Benyaich.I(2001)	54	18.5	8
Notre série	61	30	9

Tableau 8 : Répartition isotypique des cas de MM selon la présente étude et les séries de littérature.

La répartition des patients en fonction du type de chaînes légères montre une prédominance de la chaîne légère de type Kappa (66 % des cas contre 34% de cas de chaînes légères de type lambda). Cette prédominance est également retrouvée dans les autres travaux.

Nous pouvons cependant dire que le type de chaînes légères observé doit être dépendant du type d'Ig et de la sévérité du myélome multiple, ce d'autant plus que la nature de la chaîne légère observée a moins d'intérêt diagnostique que pronostique.

Auteurs	Kappa (%)	Lambda (%)	Ratio κ/λ
El Mezouar.I(2010)	56,2	43.7	1,28
Benyaich.I(2001)	57.44	42 ,55	1.35
Koffi K. G(2000)	75	25	3
Kyle et al(1975)	60	30	2
Notre série	66	34	1.94

Tableau 9 : Répartition des types de chaînes légères K et L au cours du MM dans différentes séries et la notre.

4. Protéinurie :

La recherche de la protéinurie est indispensable surtout dans le cas où l'EPS n'a permis de constater que l'hypogammaglobulinémie sans bande anormale. Cette protéinurie de Bence Jones correspond à la présence de chaînes légères libres

L'excès de CLLm constitue la PBJ. De par leur faible masse moléculaire, il est plus souvent possible de les détecter dans les urines que dans le sang.

L'examen des urines, principalement la recherche de la PBJ, est le complément indispensable de l'analyse immuno-électrochimique des protéines sériques, en cas de suspicion de gammopathies monoclonales en particulier le MCL

Le dépistage de la protéinurie par bandelette urinaire est insuffisant car il ne permet pas d'identifier les CLL d'Ig. La discordance entre une protéinurie significative au laboratoire et une bandelette urinaire négative est évocatrice de gammopathie monoclonale.

Dans notre cohorte, la PBJ s'est révélée positive dans 27% des cas de MM. La fréquence de la PBJ urinaire est variable selon les auteurs.

Le pourcentage retrouvé dans la présente série est inférieur à celui rapporté dans les autres études.

Auteurs	Protéinurie De Bence Jones(%)
El Mezouar.I(2010)	46
Kyle. RA et al(1975)	34.3
Notre série	27

Tableau 10 : Fréquence de la protéinurie de Bence Jones selon les auteurs.

5. Calcémie :

L'hypercalcémie est due à résorption ostéoclastique et représente une urgence médicale. Elle est considérée comme la cause essentielle de l'insuffisance rénale au cours du MM.

L'hypercalcémie accompagne souvent une protéinurie de Bence-Jones et s'accompagne souvent de signes radiologiques d'ostéo condensation

Le dosage de la calcémie fait partie des examens systématiques dans le bilan initial et la surveillance du MM. Dans notre étude l'hypercalcémie a été trouvée chez 66 patients, soit 66%, dont 21 cas avaient une hypercalcémie majeure (supérieure à 120mg/l).

Auteurs	Hypercalcémie(%)
El Mezouar.I(2010)	14.8
Bataille.R(1992)	40
Ngoné.G(2001)	50
Kyle.RA et Al(1975)	30
Notre série	66

Tableau 11 : Fréquence de l'hypercalcémie dans différentes séries de la littérature.

6. Albuminémie :

Une hypoalbuminémie inférieure à 30g/L témoigne d'une maladie avancée.

Ce paramètre est corrélé avec le taux de l'hémoglobine et l'immunoglobuline monoclonale, donc avec la masse tumorale. Le taux d'albumine et de la β 2-microglobuline permettent d'établir l'ISS qui tend à remplacer la classification de Durie et Salmon.

L'hypoalbuminémie a été trouvée chez 47 patients, dans notre série soit 47%.

7. Béta-2 microglobuline :

La β 2 microglobuline fait partie des facteurs pronostiques lié à la masse tumorale. Cette protéine formée par une chaîne légère du système d'histocompatibilité de classe I présente dans toutes les cellules malades, est sécrétée par les cellules tumorales.

Au cours du MM, le taux de β 2 microglobuline est le reflet à la fois de la masse tumorale et de la fonction rénale. Une corrélation entre le taux sérique de β 2 microglobuline et la survie des patients est confirmée par de nombreux auteurs.

Dans la présente étude, ce paramètre a été dosé chez nos patients. Son taux était retrouvé supérieur à 6 mg/l dans 35 cas soit 35 %.

8. LDH :

Elaborées par les cellules en prolifération, leur taux a une valeur pronostique dans le MM. La médiane de survie est de 45 mois si le taux de LDH est normal ou bas alors qu'elle n'est plus que de 14 mois s'il est élevé. L'intérêt du dosage de LDH paraît surtout important lors de certains MM évoluant rapidement sans élévation du composant monoclonal.

9. Créatinémie :

La prévalence de l'atteinte rénale au cours de l'évolution du myélome est de 30 à 50% selon les séries et la définition utilisée. Elle est le plus souvent réversible mais 10% des patients vont nécessiter la dialyse. L'IR aggrave le pronostic du myélome, elle est associée à une mortalité et à une morbidité plus élevées.

Les néphropathies sont principalement liées à la précipitation ou aux dépôts de chaînes légères d'Ig dans les différentes structures du rein (tubes distaux ou proximaux, glomérules). Ce sont les propriétés intrinsèques des Ig qui sont responsables de la diversité des lésions rénales observées. La symptomatologie est variable en fonction de la structure lésée. Un diagnostic précis de l'atteinte rénale est nécessaire pour adopter le traitement, surtout en cas d'insuffisance rénale aigue (IRA).

Dans notre études une insuffisance rénale (IR), attestée par une créatininémie > 20 mg/l est objectivée chez 27 patients atteints de MM soit 27%.

Auteurs	Insuffisance rénale (%)
El Mezouar.I(2010)	32,7
Koffi K. G(2000)	17
Benyaich.I(2001)	57,8
Ngoné.G(2001)	27
Notre série	27

Tableau 12 : Fréquence de l'insuffisance rénale rapportée par différentes études.

10. CRP :

Cette protéine de l'inflammation aigue dont la synthèse est contrôlée par l'IL6, appartient aux facteurs pronostiques liés à la malignité intrinsèque du clone. Sa concentration sérique est corrélée à la survie et à l'activité proliférative des cellules myélomateuses.

Dans notre étude, la CRP a été retrouvée augmentée dans 32 cas en dehors de toutes infection soit 32 % des cas.

D. Données hématologiques :

1. Vitesse de sédimentation (VS) :

L'Ig est responsable de l'accélération de La VS, Elle est souvent > 50mm la première heure. Certains MCL, à activité cryoglobulinique ou non excréant ont des VS peu augmentées.

Une VS >120mm en dehors d'un contexte infectieux ou inflammatoire est très évocatrice de MM.

Dans la présente étude, la Vs est augmentée dans 68 % des cas. Ce résultat concorde avec celui rapporté dans les autres études.

Auteurs	10 mm<VS<50mm	50<VS<100mm	VS >100 mm
EL Mezouar.I(2010)	63,5	7,7	28,8
Benyaiche.I(2001)	13,6	12	65,1
Kyle.RA et Al(1975)	34	38	38
Ngoné.G(2001)	13,6	31.8	36.3
Notre série	32	30	38

Tableau 13 : Etude comparative de la VS par rapport aux différentes séries.

2. Hémogramme (FNS) :

➤ FNS :

❖ Hémoglobine :

L'anémie est une caractéristique du MM. Bien que l'envahissement médullaire par les plasmocytes malins joue probablement un rôle direct, une inhibition spécifique de l'érythropoïèse par des cytokines du microenvironnement et par des phénomènes d'interactions cellulaires directes représente une explication certainement plus fonctionnelle.

Une anémie normochrome normocytaire arégénérative est observée dans 60% des cas. Elle peut être très importante (Hb<8g/dl). Parfois la numération des GR peut poser certains problèmes techniques secondaires à leur agglutination par l'Igm, entraînant le classique phénomène de rouleaux des GR visualisé sur le frottis sanguin.

La fréquence de l'anémie est estimée à 62% pour Kyle (Kyle.RA et Al ; 1975), 29.6%, 25% pour la Cote d'ivoire (Koffi K. G ; 2000), et 53.56 % pour Fès (EL Mezouar.I ; 2010),.

Dans notre série l'anémie a été observée dans 90 cas soit 90 %.

❖ Globules blancs :

La leucopénie est rarement observée d'emblée, elle est plutôt présente à la phase avancée de la maladie ou chez les patients sous chimiothérapie.

La leucopénie aux dépens des polynucléaires neutrophiles (par envahissement médullaire) exceptionnellement profonde, est diversement appréciée par les auteurs de 8.5% à 25%. L'hyperleucocytose aux dépens des PNN (en rapport avec l'infection) n'est pas rare: 22,7% selon (Ngoné.G ; 2001), 9,4% selon (EL Mezouar.I ; 2010), 40% selon (Ndomocrah.A et al ; 2013), et 9.5% selon (Kyle ; 19975).

Dans notre étude, la leucopénie était retrouvée dans 30 cas soit 30%, alors que l'hyperleucocytose a été mentionnée dans 20% des cas.

❖ Plaquettes :

Le chiffre des plaquettes est souvent normal. La thrombopénie est comme la leucopénie, observée à la phase avancée de la maladie. Elle résulte d'une insuffisance de production médullaire.

La thrombopénie était présente chez 6,7% des patients dans l'étude de (Ndomocrah.A et al ; 2013), chez 33,3% des cas dans l'étude de (Bouataya.A et al ; 2012), et chez 22,7% des cas dans l'étude de (Ngoné.G ; 2001).

Dans notre série 40% des patients présentaient une thrombopénie au moment du diagnostic, ce qui est relativement similaire aux résultats de la littérature.

3. Myélogramme :

L'évaluation quantitative et qualitative de la plasmocytose médullaire représente une étape décisive de la démarche diagnostique d'un myélome multiple.

Il est toutefois indispensable de confronter les résultats de l'examen médullaire avec les données des autres investigations cliniques et paracliniques. Une plasmocytose comprise entre 10 et 30% de la cellularité médullaire correspond à un critère mineur de diagnostic de myélome multiple, supérieure à 30% à un critère majeur.

Dans notre série, le myélogramme a montré une moelle riche, envahie à plus de 10% des plasmocytes chez 90% des patients, parmi lesquels 84% avaient des plasmocytes dystrophiques. Ces plasmocytes observés présentaient des critères cytologiques de malignité, il s'agissait surtout des multiples noyaux, des noyaux centraux, des plasmocytes vacuolés, des plasmocytes en Mottes et des plasmocytes flammés. 7% des patients avaient des plasmocytes d'allure normale.

Auteurs	Taux de plasmocyte (%)			
	<10	10-30	30-60	>60
EL Mezouar.I(2010)	11,62	18,6	34,9	13,95
Benyaiche.I(2001)	13,97	27,29	17,20	16,20
Notre série	3	49	41	7

Tableau 14 : Résultats du myélogramme dans différentes séries.

Conclusion :

Le MM est une affection rare qui se caractérise par son polymorphisme aussi bien sur le plan clinique que biologique, son diagnostic est simple, fondé sur la présence d'une infiltration plasmocytaire médullaire maligne, d'un pic monoclonal et d'une atteinte organique pouvant être attribuée à la prolifération plasmocytaire.

Sa prise en charge thérapeutique doit être précoce et adéquate pour obtenir une meilleure qualité de vie.

Cette étude a été l'occasion d'exploiter des données biologiques, épidémiologiques et biochimiques du MM, recueillies pendant une période d'une année, par le laboratoire de biochimie du CHU de Tlemcen, et de les comparer avec les résultats de nombreuses autres études menées dans le même cadre que la nôtre.

A la lumière de ce travail, nous suggérons les perspectives suivantes :

- La nécessité de création de registre de cancers spécialisés et la sensibilisation, du personnel hospitalier à l'importance, du dossier médical qui, doit être le plus exhaustif possible. Sans ces deux composantes il sera impossible, de mener des études épidémiologiques exploitables.
- Assurer à tous les patients, de l'ensemble du territoire national les mêmes chances, pour un diagnostic précis et un traitement adapté au myélome multiple afin de leur garantir une guérison, une survie, de bonne qualité et la plus longue possible sans progression de la maladie.

Bibliographie

- **Akiyama M, Hideshima T, Hayashi T et al, 2002.** Cytokines modulate telomerase activity in a human multiple myeloma cell line. *Cancer Res* 62, 3876-3882.
- **Attal M, Lauwers-Cances V, Hulin C et al, 2015.** « Autologous transplantation for multiple myeloma in the era of new drugs: a phase III study of the intergroupe francophone du myeloma (IFM/DFCI 2009 Trial) », *Blood*. 126(23): 391
- **Audrey Baur Chaubert, Françoise Delacrétaz, Pierre-Michel Schmidt.** Myelome multiple. *Schweiz Med Forum* 2005; 5:309–16.
- **Avet-Loiseau H, 2007.** « Role of genetics in prognostication in myeloma », *Best Pract. Res. Clin. Haemato.* 20(4): 625-635.
- **Avet-Loiseau H, Facon T, Grosbois B et al, 2002.** « Oncogenesis of multiple myeloma: 14q32 and 13q chromosomal abnormalities are not randomly distributed, but correlate with natural history, immunological features, and clinical presentation », *Blood*. 99(6): 2185-2191.
- **B. Onraed, M. Nguyen, B. Lerche, B. Hennache.** Difficultés d'interprétation de l'immunofixation. *John Libbey Eurotext*. février 2004
- **Badros A, Barlogie B, Morris C, Desikan R, Martin SR, Munshi N et al.** High-response rate in refractory and poor risk multiple myeloma after allotransplantation using an non myeloablative conditioning regimen and donor lymphocyte infusions. *Blood* 2001; 97: 2574-2579.
- **Bahamida B, Saidani M, Slimani M et al, 2015.** « Myélome multiple et atteinte rénale: étude descriptive à propos de 92 cas », *Néphrologie Thérapeutique*, 11(5): 432–433.
- **Bachmann U, Schindler R, Storr M et al, 2008.** « Combination of bortezomib-based chemotherapy and extracorporeal free light chain removal for treating cast nephropathy in multiple myeloma », *NDT Plus*, 1(2): 106–108.
- **Barillé-Nion S et al, 2003.** « Advances in biology and therapy of multiple myeloma », *ASH Educ. Program Book*, 2003(1): 248-278.
- **Bataille R, Boccadoro M, Klein B, Durie B, Pileri A.** C-reactive protein and β_2 Microglobulin produce a simple and powerful myeloma staging system. *Blood* 1992 ; 80, 3:733- 737.
- **Bataille R, Donadio D, Morlock G.** Myélomes multiples des os : Etude rétrospective des facteurs pronostiques à partir d'une série de 243 malades. *La Revue de rhumatisme*, 1979 ; 46 (2) : 77-83.

- **Bataille R, Harousseau JL.** Multiple myeloma. *N Engl J Med* 1997; **336**: 1657-64.
- **Beaudreuil J, Cohen-Solal M, Dore MX et al, 1996.** « Sécrétion de peptide apparenté à la parathormone au cours du myélome », *Rev. Rhum.* 63 (7-8): 589-590.
- **Belot A et al, 2008.** Cancer incidence and mortality in France over the period 1980-2005. *Rev Epidemiol Sante Publique.* 56(3): 159-175.
- **Ben Abdeladhim A, Aissaoui B, 1988.** Le Myélome multiple. Manifestations hématologiques cliniques et anomalies de l'hémogramme. Etude rétrospective à partir de 113 cas. *La Tunisie médicale.* 66(6/7): 521-526.
- **Ben Abdeladhim A, Aissaoui B, 1991.** Le Myélome multiple, Manifestations hématologiques cliniques et anomalies de l'hémogramme. Etude rétrospective à partir de 113 cas. *La Tunisie médicale,* 66(6):521-526.
- **Benyaich I** Myélome multiple à propos de 98 cas, Thèse de Médecine, N°151, 2001 Rabat.
- **Bernard H, Brugère J, Chauvergne J et al, 2001.** Les cancers de A à Z. 2 : 406.
- **Binet C, Domenech J, Herault O, 2004.** Cellules souches hématopoïétiques : propriétés, description des différents types, schéma de l'hématopoïèse : 2.
- **Bouatay A, Hizem S, Benyoussef Y et al, 2012.** Myélome multiple : aspect clinique, diagnostic biologique et pronostic. *Immuno-analyse et biologie spécialisée.* 1-6.
- **Bouscary D, Roux C, Ravaud P, 2003.** « Myélome multiple : manifestations cliniques », *EMC,* 1-10
- **Bouterfas B.** Atteinte rénale au cours du myélome multiple : résultat d'une étude monocentrique au CHU de Sidi Bel Abbé, Algérie. *Communications affichées / Néphrologie & Thérapeutique* 10 (2014) 331–378.
- **Boutonat J et al, 2008.** Le tissu hématopoïétique. Paris. 293-295.
- **Brian G.M. Durie, MD.** Myelome Multiple. International Myeloma Foundation .Edition 2011/2012.p6-16
- **Bruno B, Giaccone L, Rotta M et al, 2005.** « Novel targeted drugs for the treatment of multiple myeloma: from bench to bedside », *Leukemia.* 19(10): 1729-1738.
- **Burmester GR, Pezzuto A.** Atlas de poche Immunologie Bases, analyses biologiques, pathologies. 2nd ed. Paris: Flammarion Médecine-Sciences; 2000.
- **C. Touzeau, P. Moreau, 2013.** Imagerie du myélome multiple. *Journal de Radiologie Diagnostique et Interventionnelle,* 94(2) : 196–198.

- **Cairolì A, Dushosal MA, 2013.** Myélome multiple : diagnostic et perspectives thérapeutiques. *Med Suisse*. 13(38):746-751.
- **Chaïbi P, Merlin L, Martin Y et al, 2000.** « Myélome et dysglobulinémie monoclonale ». *La Revue de Gériatrie*. 25(4) : 255
- **Chanson C.** LES MALADIES PROFESSIONNELLES HORS TABLEAUX : ÉTUDE ÉPIDÉMIOLOGIQUE RÉTROSPECTIVE (2005-2011) AUPRÈS DES COMITÉS RÉGIONAUX DE RECONNAISSANCE DES MALADIES PROFESSIONNELLES (CRRMP) LORRAINS [Thèse] Lorraine : Faculté de Médecine de Nancy; 2013.
- **Chaubert AB, Delacrétaz F, Pierre-Michel Schmidt PM, 2005.** « Myélomemultiple » *Schweiz Med*. 5: 309-316.
- **Chombart B, Gagneux-Lamoussu L, Eschard JP, Achah-Miezan S, Novella JL, Brochlo P.** Facteurs pronostiques du myélome multiple utilisable en pratique courante : suivi sur dix ans de 148 malades âgés de plus de 55 ans. *Revue du Rhumatisme* 2005 ; 72 : 1299-1305.
- **Cofer.** Abreges connaissances et pratique en Rhumatologie Myelome multiple 2010 ; 3:222-33.
- **Corre J, Labat E, Espagnolle N et al, 2012.** « Bioactivity and prognostic significance of growth differentiation factor GDF15 secreted by bone marrow mesenchymal stem cells in multiple myeloma », *Cancer Res*. 72(6) : 1395-1406.
- **Cuzick J, Cooper E.H.** Long-term prognostic value of serum β 2 microglobuline in myelomatosis. *British Journal of Hematology*, 1990; 75: 5506-510.
- **Dembélé AK, Bathily M, Touré BA, Diallo YL, Ly M, Koné AA, Badiaga Y, Sidibé M, Samaké CO, Baby M, Dembelé M, Traoré HA, Diallo DA.** Myelome multiple au Centre Hospitalier Universitaire du Point G: Quesavons-nous ? VIème Congres de la Societe Africaine Francophone d'hematologie et Ier congrès de la Societe Malienne d'hematologie et d'oncologie. Bamako, Mali 23- 25 novembre 2011.
- **Durie B, 2015.** « 25 Bortezomib, Lenalidomide and Dexamethasone Vs. Lenalidomide and Dexamethasone in Patients (Pts) with Previously Untreated Multiple Myeloma without an Intent for Immediate Autologous Stem Cell Transplant (ASCT): Results of the Randomized Phase III Trial SWOG S0777 Clinically Relevant Abstract ». ; 389(10068):519-527.
- **Durie BG, Salmon SE, 1975.** A clinical staging system for multiple myeloma. Correlation of measured myeloma cell mass with presenting clinical features, response to treatment, and survival. *Cancer*. 36 : 842-854.

- **E.Terpos, M-A Dimopoulos, O. Sezer.** The effect of novel anti-myeloma agents on bone metabolism of patients with multiple myeloma. *Leukemia*. 05 juillet 2007.
- **Edwards CM, Zhuang J, Mundy GR .** The pathogenesis of the bone disease of multiple myeloma. *Bone* 2008; 42: 1007–1013.
- **Facon T.** Myélome multiple des os. *La revue du praticien* **2002**, 52: 63-70
- **Facon T, Yacoub-Agha I, Leleu X, 2003.** Myélome multiple. *EMC hématologie*,(13)14 :10-15.
- **Facon T, Thierry, Yakoub-Agha, Ibrahim, Leleu, Xavier, January, 2006,** Myélome multiple. *EMC hématologie*. 10.1016/s1155-1984(03)00047-5. 13-014-E-10.
- **Feuillard J, Raphaël M, 2000.** « Différenciation lymphocytaire B et lymphomes Bpériphériques », *Hématologie*. 6(5) : 345-359.
- **Fonseca R et al.,** International Myeloma Working Group. Molecular Classification of multiple myeloma: Spotlight Review *Leukemia* Dec 2009; 23(12): 2210-21.
- **Fontan C, Pottier V, 2014.** « Etude du myélome multiple au travers de l'imagerie », Université de Bordeaux, Toulouse : 49.
- **Giuliani et al, 2008.** *Cancer Res*. 68(16) : 6840-6850.
- **Gozy M, Antoine EC, Auclerc G, Nizri D, Khayat D.** *Épidémiologie et cancer*. In *Encyclopédie Médico-Chirurgicale, AKOS Encyclopédie Pratique de Médecine*. Paris: Elsevier; 1998.
- **Gramont D, Grosbois B, Michaux JL et al, 1990.** « Myélome à IgM: 6 observations et revue de la littérature ». *Médecine Interne*. 11(1) : 13-18.
- **Greipp PR, San Miguel J, Durie BG et al, 2005.** « International staging system for multiple myeloma », *J. Clin.Oncol*. 23(15): 3412-3420.
- **Hallek M, Bergsagel PL, et Anderson KC, 1998.** « Multiple Myeloma: Increasing Evidence for a Multistep Transformation Process », *Blood*. 91(1): 3.
- **Hallek M, Neumann C, Schaffer M et al, 1997.** Signal transduction of interleukin-6 involves tyrosine phosphorylation of multiple cytosolic proteins and activation of Src family kinases Fyn, Hck, and Lyn in multiple myeloma cell lines. *Exp Hematol*. 25(13):1367-1377.
- **Hargreaves RM, Lea JR, Griffiths H et al, 1995.** « Immunological factors and risk of infection in plateau phase myeloma. », *J. Clin.Pathol*. 48(3): 260-266.

- **Harousseau JL, Moreau P, 2009.** « Autologous hematopoietic stem-cell transplantation for multiple myeloma », *N. Engl. J. Med.* 360(25): 2645-2654.
- **Imane Zahir, A.Masrar.** Myélome multiple: avancées récentes .Thèse de pharmacie N°:31,Mars 2011.
- **I. Turesson, M. Bjorkholm, C. H. Blimark, S. Kristinsson, R. Velez, et O. Landgren,** « Rapidly changing myeloma epidemiology in the general population: Increased incidence, older patients, and longer survival », *Eur. J. Haematol.*, vol. 101, no 2, p. 237-244, 2018, doi: 10.1111/ejh.13083.
- **Janeway et al, 2009.** Immunobiologie. Paris de bock and larciers. 3 : 8-9.
- **Jego G, Robillard N, Puthier D et al, 1999.** « Reactive plasmacytoses are expansionsof plasmablasts retaining the capacity to differentiate into plasma cells », *Blood.*94(2): 701-712.
- **Jokiranta TS, Solomon A, Pangburn MK et al, 1999.** Nephritogenic lambda lightchain dimer: a unique human miniautoantibody against complement factor H. *J Immunol*,163: 4590-4596.
- **Jourde-Chiche N, et al.** Les atteintes rénales au cours des hémopathies malignes . Stratégie diagnostique. *Rev Med Interne* 2010, doi : 10.1016/j. rev med.2009.08.013
- **K. C. Anderson,** « Progress and Paradigms in Multiple Myeloma », *Clin. Cancer Res.*, vol. 22, no 22, p. 5419-5427, nov. 2016, doi: 10.1158/1078-0432.CCR-16-0625
- **Klein B et Bataille R, 1991,** « Interleukin-6 et myélome multiple chez l’homme ».326-336.
- **Koffi KG, Sanogo I, Trazo D et al, 2000.** « Caractéristiques du myélome multiple dunoir africain expérience de la cote d’ivoire » *Médecine d’Afrique Noire.* (10): 47.
- **Kumar A, Loughran T, Alsina M et al, 2003.** « Management of multiple myeloma: asystematic review and critical appraisal of published studies », *Lancet Oncol.* 4(5):293-304.
- **Kyle.R.A, M.D.** Multiple myeloma: Review of 869 cases *Mayo Clin Proc*, jan 1975, vol 50: 29-40
- **Kyle RA, Rajkumar SV, 2002.** Monoclonal gammopathies of undetermined significance. *Rev Clin Exp Hematol.* 6: 225-252.
- **Kyle RA, Rajkumar SV, 2009.** Criteria for diagnosis, staging, risk stratification andresponse assessment of multiple myeloma. *Leukemia*; 23:3-9.
- **L.M.Dember,** Amyloidosis-associated kidney disease ,*J Am Soc Nephrol.*17(2006), pp.3458-3471 .

- **Lefebvre O.** PRISE EN CHARGE D'UNE DECOUVERTE D'UNE GAMMAPATHIE MONOCLONALE EN VILLE PAR LE MEDECIN GENERALISTE [Thèse de doctorat en médecine] Paris : Université Pierre et Marie Curie; 2013.
- **Lentzsch S, Chatterjee M, Gries M et al, (2004).** PI3-K/AKT/FKHR and MAPK signaling cascades are redundantly stimulated by a variety of cytokines and contribute independently to proliferation and survival of multiple myeloma cells. *Leukemia* 18,1883-1890.
- **Letonturier P, 2007.** Immunologie générale. Masson. 8ème édition.
- **Lise Morlon Monne.** Interet de l'immunophenotypage plasmocytaire dans le myelome multiple. These Phar 2010 ; N°3400 ; UNIVERSITE HENRI POINCARE- NANCY 1.
- **Lodé L, Wuillème S, Avet-Loiseau H, 2005.** « Facteurs pronostiques biologiques dans le myélome multiple » *Hématologie*. 11(5) : 346-350
- **Ludwig H, Bolejack V, Crowley J.** Survival and years of life lost in different age cohorts of patients with multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2010; 28:1599-605.
- **M. Mittelman, 2003** « The implications of anemia in multiple myeloma », *Clin.Lymphoma*, 4 : 23–29,
- **Madani A, Quessar A, Benchekroun S, 2009.** « Le myélome multiple serviced'hématologie et d'oncologie pédiatrique, hôpital du 20 aout 1953, Casablanca » : 58.
- **Manier S et Leleu X, 2011.** « Myélome multiple : diagnostic clinique et perspective de traitement. Recommandations de l'International Myeloma Working Group (IMWG) », *Immuno-Anal. Biol. Spéc.* 26(3): 125-136.
- **Maud Janvier.** Monoclonal gammopathy. New tools and new drugs for diagnosis and treatment in myeloma. *Rev Rhum* 2008 ; 75 :358–61.
- **McCarthy PL, Owzar K, Hofmeister CC et al, 2012.** « Lenalidomide after stem-cell transplantation for multiple myeloma », *N. Engl. J. Med.* 366(19): 1770-1781.
- **Mezouar.** Myélome multiple (à propos de 58 cas). Thèse de Médecine N°060/2010 : 199 p.
- **Misra J, Mishra J. Chandramohan C et al, 2016.** « Old but Still Relevant: High Resolution Electrophoresis and Immunofixation in Multiple Myeloma », *Indian J. Hematol. Blood Transfus. Off. J. Indian Soc. Hematol. Blood Transfus.* 32(1): 10-17.
- **Mitsiades C, Mitsiades N, Poulaki V et al, 2002.** Activation of NFkappaB and upregulation of intracellular anti-apoptotic proteins via the IGF-1/Akt signaling in human multiple myeloma cells: therapeutic implications. *Oncogene* 21, 5673-5683.

- **Moreau P, Facon T, Attal M et al, 2002.** « 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 Intergroupe Francophone du Myelome 9502 randomized trial », *Blood*. 99(3): 731-735.
- **Moreau P, Facon T, Attal M, et al, 2010.** « Comparison of reduced-dose bortezomib plus thalidomide plus dexamethasone (vTD) to bortezomib plus dexamethasone (VD) as induction treatment prior to ASCT in de novo multiple myeloma (MM): Results of IFM2007-02 study. », in *ASCO Annual Meeting Proceedings*. 28: 8014.
- **Moreau P, Hulin C, Macro M, et al, 2015.** « Bortezomib, Thalidomide and Dexamethasone (VTD) Is Superior to Bortezomib, Cyclophosphamide and Dexamethasone (VCD) Prior to Autologous Stem Cell Transplantation for Patients with De Novo Multiple Myeloma. Results of the Prospective IFM 2013- 04 Trial », *Blood*. 126(23): 393-393.
- **Morlon L.** Intérêt de l'immunophénotypage plasmocytaire dans le myélome multiple [Thèse] Nancy : Université Henri Pointcare; 2010.
- **Moumas E, Sirac C, Delbès S et al, 2011.** « Atteintes rénales au cours du myélome multiple et des gammopathies monoclonales » *Hématologie*. 17(5) : 342-356.
- **Ndiaye FSD, Pouye A, Fall S, Diallo S, Ndongo S, El Kacimi S, Diop TM.** Présentation clinique du myélome multiple à Dakar (Senegal): a propos de 71 observations. *Jour Afric du Cancer* 2011 ; 3(1) :8-11.
- **Ndomocrah A et al.** Aspects épidémiologiques-cliniques-radiologiques, thérapeutiques et évolutifs du myélome multiple à l'hôpital de l'amitié de de BANGUI. *J Afr Imag Méd* 2013; (5), 3: 159-163
- **Ngoné G.** Myélome multiple: Aspects cliniques et évolutifs (à propos de 22 observations colligées à la clinique Médicale I CHU Aristide le Dantec) Thèse de médecine Dakar 2001, N° 39p101.
- **Nicola Giuliani.** Données actuelles sur la physiopathologie des lésions osseuses du myélome. *Mise au point Hématologie* 2008 ; 14 (3) : 218-27.
- **O. Decaux, L. Lodé, S. Minvielle, H. Avet-Loiseau.** Anomalies génétiques dans le myélome : rôle dans l'oncogenèse et implications pronostiques. *La Revue de médecine interne* 28 (2007) 677–681 .

- **Oshiro M, Landowski, T H, Catlett-Falcone et al, 2001.** Inhibition of JAK kinase activity enhances Fas-mediated apoptosis but reduces cytotoxic activity of topoisomerase II inhibitors in U266 myeloma cells. *Clin Cancer Res* 7 : 4262-4271.
- **Oudart JB, Maquart FX, Ramont L, 2012.** « Synthèse sur la prise en charge des gammopathies monoclonales en biochimie : des recommandations à la pratique quotidienne » *Ann Biol Clin.* 70(3) : 251-261.
- **Palumbo S, Rajkumar V, San Miguel JF et al, 2014.** « International Myeloma Working Group consensus statement for the management, treatment, and supportive care of patients with myeloma not eligible for standard autologous stem-cell transplantation », *J. Clin. Oncol.* 32(6): 587-600.
- **Paradisi F, Corti G, et Cinelli R, 2001.** « Infections in multiple myeloma », *Infect. Dis. Clin. North Am.* 15(2): 373-384.
- **Pasquier F et al, 2006.** Modalités thérapeutiques du myélome multiple. *Réanimation.* 15: 290-296.
- **Pham BN, Femand JP, Daunizeau A, Intrator L, Bienvenu J, Preud'homme JL.** IMMUNOGLOBULINES MONOCLONALES. Cahier de Formation Biologie médicale. 2003.
- **Podar K, Tai YT, Davies FE, Lentzsch S, Sattler M, Hideshima T.** Vascular endothelial growth factor triggers signaling cascades mediating multiple myeloma cell growth and migration. *Blood* 2001; 98: 428-35.
- **Preud'homme JL, Aucouturier P, Touchard G, et al, 1994.** Monoclonal immunoglobulin deposition disease (Randall type). Relationship with structural abnormalities of immunoglobulin chains. *Kidney Int.* 46: 965-972.
- **Pottier V, 2014.** Etude du myélome multiple à travers de l'imagerie médicale. *Sciences pharmaceutiques* : 31.
- **Katzel JA, Parameswaran H and Vesole DH.** Multiple Myeloma: Charging Toward a Bright Future. *CA Cancer J Clin* 2007; 57:301-318.
- **R. A. Kyle et S. V. Rajkumar,** « Criteria for diagnosis, staging, risk stratification and response assessment of multiple myeloma », *Leukemia*, vol. 23, no 1, p. 3-9, janv. 2009, doi: 10.1038/leu.2008.291.
- **R. Masai , H. Wakui, M. Togashi ,N. Maki, H. Ohtani and A. Komatsuda et al.,** Clinicopathological features and prognosis in immunoglobulin light and heavy chain deposition disease ,*Clin Nephrol* 71 (2009),pp.9-20.

- **Raab MS, Podar K, Breitzkreutz I, Richardson PG, Anderson KC.** Multiple myeloma. *Lancet* **2009**; 374: 324–39.
- **Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A et al, 2014.** « International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma », *Lancet Oncol.* 15(12): 538-548.
- **Rajkumar SV, Jacobus S, Callander NS et al, 2010.** « 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.* 11(1): 29-37.
- **Rajkumar SV, Kyle RA, 2005.** « Multiple myeloma: diagnosis and treatment », in *Mayo Clinic Proceedings*. 80: 1371-1382.
- **Ravaud P et Roux C, 1993.** « Os et myélome : Gammopathies monoclonales », *Rev. Prat.* 43(3) : 293-297.
- **Rezgui A, Toumi S, Ben Fredj F, Ajroud K, Kchaou M, Laouani Kechrid C.** Le myélome multiple : étude descriptive mono-centrique tunisienne. *Rev Rhum* 2009 ; 76 :1212-1250.
- **Riccardi O, Mora C, Tinelli P et al, 2000.** « Long-term survival of stage I multiple myeloma given chemotherapy just after diagnosis or at progression of the disease: a multicentre randomized study », *Br. J. Cancer.* 82(7): 1254-1260.
- **Ronco P, Aucoeur P, Bridoux F, 2011.** Monoclonal gammopathies: multiple myeloma, amyloidosis, and related disorders. 9.
- **S. Narquin, P. Ingrand, I. Azais et al, 2013.** « Comparaison de l'IRM de diffusion corps entier et du bilan radiologique standard dans le staging du myélome », *J. Radiol. Diagn. Interv.*, 94(6) :645–652.
- **Sfiridaki K, Pappa CA, Tsirakis G et al, 2011.** « Angiogenesis-related cytokines, RANKL, and osteoprotegerin in multiple myeloma patients in relation to clinical features and response to treatment », *Mediators Inflamm.*, 2011.
- **Silvestris F, Cafforio P, Tucci M, et al 2002.** « Negative regulation of erythroblast maturation by Fas-L+/TRAIL+ highly malignant plasma cells: a major pathogenetic mechanism of anemia in multiple myeloma », *Blood.* 99(4): 1305–1313.
- **Smith D, Yong K, 2013.** « Multiple myeloma », *BMJ.* 346: 3863.
- **Spencer A, Prince HM, Roberts AW et al, 2009.** « Consolidation therapy with low-dose thalidomide and prednisolone prolongs the survival of multiple myeloma

patientsundergoing a single autologous stem-cell transplantation procedure », *J. Clin. Oncol.*27(11): 1788-1793.

• **Sundar Jagannath, Paul Richardson et Nikhil Munshi.** Multiple Myeloma and Other Plasma Cell Dyscrasias. *CancerNetwork, home of the journal Oncology.* [En ligne] 01 mai 2014.

• **Sutton L, Binet JL, Maloum K.** Leucémie lymphoïde chronique : quand l'évoquer, comment l'affirmer ? In *Encycl Méd Chir, AKOS Encyclopédie Pratique de Médecine.* Paris: Elsevier; 1998.

• **Taki Imrani H.** REGULATION DU CYCLE CELLULAIRE ET HEMOPATHIES MALIGNES : LE MYELOME MULTIPLE COMME MODELE [Thèse] Maroc; 2013

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

• **Touaoussa A, 2015.** Aspect clinico-biologique et évolutif du myélome multiple. Thèse pour l'obtention du diplôme de spécialité en médecine option : biologiemédicale royaume du Maroc université Sidi mohammed Ben Abdellah faculté demédecine et de pharmacie de Fes . 6-42.

• **Vital A, 2001.** « Paraproteinemic neuropathies », *Brain Pathol.* 11(4) : 399-407.

• **Wuilleme S, Robillard N, Lode L et al, 2005.** « Ploidy, as detected by fluorescencein situ hybridization, defines different subgroups in multiple myeloma », *Leukemia.*19(2): 275-278.

• **Young, Lowe, Stevens et al, 2008.** Atlas d'histologie fonctionnelle de Wheater. 2: 58.

• **Zhan F, Huang Y, Colla S, et al .** The molecular classification of multiple myeloma. *Blood* .2006;108:2020-2028.

Sites d'internet:

Web master 1:

□ □ <http://sante.journaldesfemmes.fr/fiches-anatomie-et-examens/25318-grefe-de-moelle-osseuse-definition-don-suite- complications-prix-guerison/>

Web master 2:

□ □ Plasmocytes : morphologie, synthese des immunoglobulines. <http://hematocell.univ-angers.fr/>. Consulte le 12 mars 2021.

Web master 3:

□ □ **Pr Christian Berthou.** Myelome multiple. <http://fr.scribd.com/doc/77685644/myelome>. Consulte le 04 mars 2021.

Web master 4:

□□[http:// www. Immunopaeda.org](http://www.Immunopaeda.org). Consulté le 25 mars 2021.

Web master 5:

□□« DIAGNOSTIC -AF3M ». <https://www.af3m.org/connaitre-et-combattre-le-myelome/questions-sur-la-maladie/diagnostic.html> (consulté le. 20, mars, 2021).

Web master 6:

• **Binet C.** Myelome <http://fmc.med.univtours.fr/Page/hemato/cours/myelome.html>. Consulte le 13 Mars 2021.

Anexes:

Anexes 01 :

FICHE D'EXPLOITATION

Identification du patient

Nom et Prénom : Sexe : M F Age : Date d'hospitalisation :

Motif d'hospitalisation :

ATCD : ATCD familiaux :

Produit toxique type

Profession :

Date de début des symptômes :

Signes cliniques :

Sd osseux : douleurs osseuses, siège

Fracture pathologique Tuméfactions osseuses, siège

Sd hématologique

Sd anémique Sd hémorragique Sd gg SPMG HPMG

Sd infectieux : siège urinaire pulmonaire

Sx généraux : T° AMG Sx d'hyperviscosité tr visuels signes défaillance

Sx renaux : colique néphrétique syndrome oedemato-ascitique

Sx neurologiques : sciatgies Compression médullaire complète incomplète siège Neuropathies périphériques

Sx cliniques de l'hypercalcémie : nausées état de déshydratation

Complications révélatrices : insuffisance médullaire complications osseuses infections récidivantes atteinte rénale

BILAN BIOLOGIQUE :

VS CRP NFS :Hb= GB= Lys= PN= PLO=

Myélogramme : plasmocytes(%) : Plasmocytes dystrophique(%) :

IONOGRAMME : Na= K=

Examen rénal : Urée= créatine= acide urique =

• Protéides= Albumine PU de 24h= PU de 12h : + - pas faite

• Calcémie = Phosphorémie =

• IEEP sanguin(%) : Alpha 1 Alpha 2 Beta2 Gamma Bisc beta-gama Normale

• IEEP sanguin : Ig G= Ig A= Ig M=

chaînes légères : Kappa Lambda Non secretarie Non faite

B2 micro globuline= LDH=

Anexes 02 :

Classification de Salmon et Durie (D'après Durie *et Al.* Cancer 1975) :

Stade et masse tumorale (10^{12} cellules ~ à de tumeur)	Paramètre
Stade I Faible masse tumorale ($< 0.6 \times 10^{12}$ cellules/m ²)	Hb > 10g/dl Calcémie normale pas de géode ou 1 lésion unique
Stade II Masse tumorale intermédiaire (entre 0.6 et 1.2×10^{12} cellules/m ²)	IgG < 50 g/L IgA < 30 g/L Protéinurie < 4 g/24H Ni I ni II
Stade III Forte masse tumorale ($> 1.2 \times 10^{12}$ cellules/m ²)	Hb < 8 g/dl Calcémie > 3 mmol/L Géodes > 3 IgG > 70 g/L IgA > 50 g/L Protéinurie > 12g/24 H

Exemples : électrophorèse des protéines sériques et d'immunofixation :

Electrophorèse des protéines sériques

