



Année : 2022

ROYAUME DU MAROC
UNIVERSITE MOHAMMED V
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE
RABAT



N° : MS124

MEMOIRE

Pour l'Obtention du Diplôme NATIONAL DE SPECIALITE
en Analyses Biologiques Médicales

ANALYSE ÉPIDÉMIOLOGIQUE, IMMUNOCHIMIQUE ET ETIOLOGIQUE DES
GAMMAPATHIES MONOCLONALES :

EXPERIENCE DU SERVICE DE BIOCHIMIE DE L'HMIMV DE RABAT

(Janvier 2020 – Décembre 2020)

Présenté par

Dr. ERROUSSI YACINE

Encadrant : Mr Abdellah DAMI - Professeur de Biochimie-

Co-Encadrant : Mme Asmaa BIAZ - Professeur Assistant de Biochimie-

Laboratoire de Biochimie-Toxicologie HMIMV

DEDICACES

À mes chers parents

Aucun mot ne pourrait résumer tout l'amour que je vous porte et toute la gratitude que je ressens à votre égard. Vous avez toujours été, et vous resterez des modèles pour moi, qui m'ont toujours inspiré. Vous m'avez toujours soutenu et cru en moi, vous étiez toujours présents dans les bons et les mauvais moments. Je suis fière d'être votre fils et fière d'essayer de porter aussi haut que je le pourrai votre héritage et vos noms. Je mets entre vos mains le fruit de longues années d'études, de longs mois de distance de votre amour et tendresse Je vous remercie

infiniment

...je vous aime énormément...



À mon chère frère Fouad

À ma chère sœur Souad

La vie est spéciale quand je suis parmi vous.

Merci pour votre soutien et encouragements.

Remerciements

*Un grand merci au **Professeur Abdellah DAMI**
Professeur de Biochimie et Chef de Service du
Laboratoire de Biochimie-Toxicologie de l'Hôpital Militaire
d'Instruction Mohammed V de Rabat, pour son accueil au sein du
service.*

*Permettez-moi de vous témoigner toute ma reconnaissance et mon
respect à votre égard. J'ai été très impressionné par votre
simplicité, votre bienveillance, et votre éloquence. Je vous remercie
pour votre soutien tout au long de cette expérience.*

*Mes vifs remerciements au **Professeur ASMAA BIAZ,***

Professeur Assistant de Biochimie

Vous m'avez fait un grand honneur en acceptant de me confier ce travail de mémoire.

Je vous remercie de votre patience, votre disponibilité, de vos encouragements et de vos précieux conseils.

Votre compétence, votre dynamisme et votre rigueur ont suscité une grande admiration et un profond respect.

Vos qualités professionnelles et humaines me servent d'exemple.

Veillez croire à l'expression de ma profonde reconnaissance et de mon grand respect

*Je remercie **Dr. Clémence KONZI***

C'est avec ces quelques lignes que je viens vous témoigner ma très grande satisfaction d'avoir collaborer avec vous sur ce travail qui nous a, un temps, réunis.

Je vous suis reconnaissant de m'avoir apporté bien plus que votre soutien, votre professionnalisme et votre savoir-faire.

Liste des Tableaux

Tableau 1 : Tableau d'investigation protéinologique d'une Ig monoclonale	34
Tableau 2 : Critères de diagnostic révisés de l'IMWG pour MM et MM indolent.....	37
Tableau 3 : Critères de diagnostic révisés de l'IMWG pour la MGW.....	39
Tableau 4 : Manifestations cliniques observées au cours de la MGW.	39
Tableau 5 : Critères des GM de signification indéterminée	40
Tableau 6: Critères de diagnostic et classification de l'IMWG pour le MGUS	41
Tableau 7 : Caractéristiques épidémiologiques des patients atteints de GM.....	48
Tableau 8 : Profil électrophorétique des gammopathies monoclonales identifiées	49
Tableau 9 : Distribution isotypique des gammopathies monoclonales identifiées.....	50
Tableau 10 : Répartition étiologique des GM identifiées	51
Tableau 11 : Caractéristiques épidémiologiques des patients MGUS	52
Tableau 12 : Profil électrophorétique des patients MGUS	52
Tableau 13 : Distribution des isotypes des patients MGUS	53
Tableau 14 : Caractéristiques biologiques des patients MGUS.....	53
Tableau 15 : Caractéristiques épidémiologiques des patients MM	55
Tableau 16 : Répartition des isotypes d'immunoglobulines monoclonales dans les MM.....	56
Tableau 17 : Caractéristiques biologiques des patients MM	57
Tableau 18 : Comparaison de l'EPS des MM et des MGUS	59
Tableau 19 : Comparaison de la répartition des isotypes d'Ig entre MM et MGUS	60
Tableau 20 : Comparaison des paramètres biologiques entre MM et MGUS	60
Tableau 21 : Caractéristiques épidémiologiques des cas de GM associées aux SMD	61
Tableau 22 : Répartition isotypique des GM associées aux SMD.....	62
Tableau 23 : Caractéristiques biologiques des GM associées aux SMD	63
Tableau 24 : Caractéristiques épidémiologiques des cas de GM associées aux SLP	64
Tableau 25 : Répartition isotypique des cas de GM associées aux SLP.....	65
Tableau 26 : Caractéristiques biologiques des cas de GM associées aux SLP.....	65
Tableau 27 : Distribution isotypique des gammopathies monoclonales.....	69
Tableau 28 : Étiologies des gammopathies monoclonales.....	71

Liste des figures

Figure 1 : Types moléculaires d'Ig rencontrés dans le sérum humain	17
Figure 2: Structure générale des Ig	18
Figure 3 : Principe général de l'électrophorèse capillaire.....	22
Figure 4: Profil électrophorétique normal obtenu par électrophorèse capillaire.....	22
Figure 5 : Profil électrophorétique de l'électrophorèse sur gel d'agarose	24
Figure 6: Profil électrophorétique sur gel d'agarose après intégration densitométrique	24
Figure 7 : Modes d'estimation d'un composant monoclonal.	25
Figure 8 : Règles de quantification du pic monoclonal selon le mode orthogonal.	26
Figure 9 : Mobilité des principales protéines urinaire selon leur poids moléculaire	27
Figure 10 : Exemples de profils de l'IF sérique.	29
Figure 11 : Résultat de l'immunotypage d'un sérum sur Capillarys	30
Figure 12 : Exemple de typage immunochimique d'une cryoglobuline IgM K par IF.....	33
Figure 13 : Répartition des patients selon le sexe	47
Figure 14: Répartition des patients selon les tranches d'âge	48
Figure 15 : Répartition des patients MGUS selon le sexe	52
Figure 16 : Répartition des patients MM selon le sexe	55
Figure 17: Répartition du profil électrophorétique des patients MM	56
Figure 18: Répartition du sexe en fonction du diagnostic MM vs MGUS	59
Figure 19 : Répartition des cas de GM associées aux SMD selon le sexe.....	61
Figure 20: Répartition du profil électrophorétique des GM associées aux SMD	62
Figure 21 : Répartition des cas de GM associées aux SLP selon le sexe.....	64

Liste des abréviations

ACR : Ratio Albuminurie Créatininurie

CLLm : Chaîne Légère Libre monoclonale

CRP : C Reactive Protein

EPS : Electrophorèse des protéines sériques

FLC : Free Light Chains

GM : Gammopathie Monoclonale

GMM : Gammopathie Monoclonale maligne

GMSI : Gammopathie Monoclonale de Signification Indéterminée

HMIMV : Hôpital Militaire d'Instruction Mohammed V

IFS: Immunofixation Sérique

Ig: Immunoglobuline

IMWG: International Myeloma Working Group

LLC: Leucémie Lymphoïde Chronique

MGUS: Monoclonal Gammopathy of undetermined significance

MM: Myélome Multiple

MW : Maladie de Waldenström

NFS : Numération Formule Sanguine

PCR : Ratio Protéinurie Créatininurie

SLP : Syndromes Lymphoprolifératifs

SMD : Syndromes Myélodysplasiques

VS : Vitesse de Sédimentation

Sommaire

INTRODUCTION	14
PARTIE THEORIQUE :	16
1 Définition d'une gammopathie monoclonale	17
2 Caractéristiques épidémiologiques des gammopathies monoclonales	19
3 Exploration biochimique des gammopathies monoclonales	20
3.1 Dosage de la protidémie et de la protéinurie	20
3.2 Electrophorèse des protéines sériques et urinaires.....	21
3.3 Immunotypage Sérique et Urinaire	28
3.4 Dosage pondéral des immunoglobulines sériques.....	31
3.5 Dosage des chaînes légères libres monoclonales sériques (FLC)	31
3.6 Recherche et typage des cryoglobulines	32
3.7 Etapes d'identification biochimique d'une Ig monoclonale.....	34
4 Diagnostic étiologique des gammopathies monoclonales	35
4.1 Gammopathies monoclonales malignes.....	35
4.2 Gammopathies Monoclonales de Signification Indéterminée (MGUS)	40
4.3 Gammopathies monoclonales d'accompagnement dites 'reactionnelles'.....	42
PARTIE PRATIQUE	43
1 Objectif de l'étude	44
2 Patients et Méthodes :	44
2.1 Présentation de l'étude	44
2.2 Critères d'inclusion.....	44
2.3 Critères d'exclusion.....	44
2.4 Recueil des données.....	44
2.5 La phase pré-analytique	45
2.6 La phase analytique.....	45
2.7 Analyse et traitement des résultats.....	46
3 Résultats	47
3.1 Caractéristiques épidémiologiques des patients	47
3.2 Caractéristiques immunochimiques : EPS, IFS, IFU	49
3.3 Diagnostic étiologique.....	51
4 Discussion	66

4.1	Caractéristiques épidémiologiques	66
4.2	Caractéristiques immunochimiques	66
4.3	Diagnostic étiologique des GM.....	70
4.4	Autres paramètres biologiques	72
	Conclusion.....	74
	Résumés.....	75
	Annexes	79
	Références bibliographiques	81

INTRODUCTION

Introduction

Les gammopathies monoclonales (GM) se définissent par la présence dans le sérum et/ou les urines d'une immunoglobuline (Ig) monoclonale produite par un clone anormal de cellules lymphocytaires B. Ce clone est généralement constitué de plasmocytes lorsque l'Ig monoclonale est une IgG, IgA, IgD ou chaîne légère (CL) uniquement et lymphoplasmocytaire lorsqu'elle produit une IgM [1].

Elles peuvent être classées en 3 groupes : Les gammopathies monoclonales de signification indéterminée dite 'bénignes' (GMSI ou MGUS en anglais), les gammopathies monoclonales malignes (GMM), constituées essentiellement le myélome multiple (MM), la macroglobulinémie de Waldenström (MGW), les maladies des chaînes lourdes, l'amylose et les autres syndromes lymphoprolifératifs chroniques de type B, et les gammopathies monoclonales dite 'réactionnelles' ou d'accompagnement, souvent associées aux ; infections aiguës ou chroniques, maladies auto-immunes, maladies hépatiques chroniques, déficits immunitaires, etc... [2].

La prévalence des GM est importante, elle est estimée à 1 % dans la population générale et à 3 % chez les sujets de plus de 50 ans. Sa fréquence est en croissance ces dernières années, cette croissance est liée à plusieurs facteurs dont le vieillissement de la population, la généralisation de la pratique de l'électrophorèse des protéines sériques (EPS) et l'amélioration des techniques qui sont de plus en plus sensibles et performantes [3].

L'interprétation des résultats doit prendre en compte l'ensemble des données cliniques, biologiques et radiologiques du patient, d'où l'importance de la discussion clinico-biologique.

Le rôle du laboratoire est crucial dans le diagnostic, le suivi et l'évaluation pronostique des GM.

L'objectif de ce travail est de décrire les caractéristiques épidémiologiques, immunochimiques et étiologiques des gammopathies monoclonales diagnostiquées à l'Hôpital Militaire d'Instruction Mohammed V de Rabat pendant une période de 12 mois.

**PARTIE THEORIQUE : GENERALITES SUR LES
GAMMAPATHIES MONOCLONALES**

1 Définition d'une gammopathie monoclonale

Une gammopathie monoclonale est caractérisée par l'augmentation parfois très importante d'un seul type d'immunoglobuline (Ig) appartenant à une classe et à une sous-classe bien déterminée. Elle est due à la prolifération d'un seul clone de cellules B malignes ou hyperstimulées, productrices d'une population monoclonale d'Ig définie par son homogénéité.

Les raisons de l'apparition d'une Ig monoclonale sont encore mal connues et restent à l'état d'hypothèse : processus viral ou cancérigène, stimulation antigénique répétée, facteurs génétiques ou liées à l'environnement.

Le terme 'paraprotéine' est impropre car il ne s'agit pas d'une Ig de structure anormale, mais d'une Ig biochimiquement normale synthétisée en excès par rapport à l'état physiologique.

Les différents types moléculaires d'Ig rencontrés dans le sérum humain sont illustrés dans la Figure 1. [4].

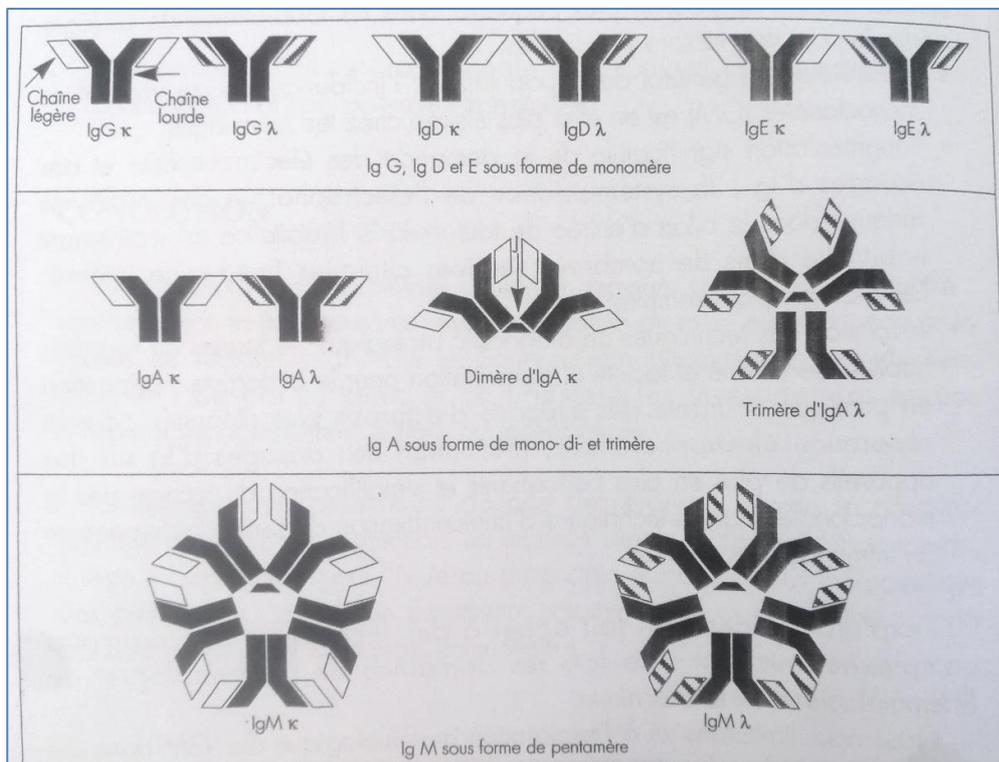


Figure 1 : Types moléculaires d'Ig rencontrés dans le sérum humain

Les GM sont fréquemment appelées : dysglobulinémies, gammopathies monoclonales ou immunoglobulines monoclonales. La structure générale des Ig est donnée dans la Figure 2 [4].

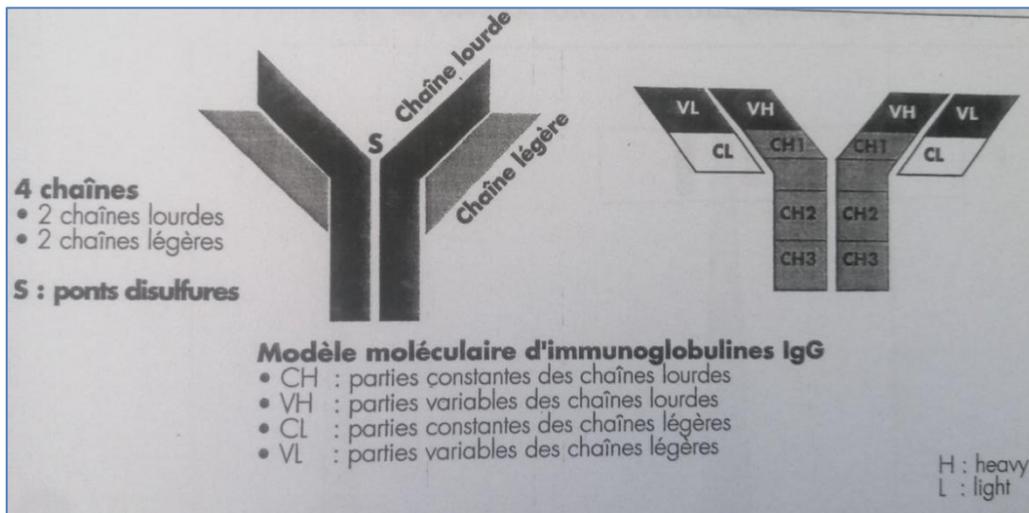


Figure 2: Structure générale des Ig

2 Caractéristiques épidémiologiques des gammopathies monoclonales

La prévalence des GM est estimée à 1 % dans la population générale et à 3 % chez les sujets de plus de 50 ans. Dans une étude américaine, elle est de l'ordre de 7,4% entre 80 et 90 ans et dépasse 9% chez les personnes de plus de 90 ans. Les sujets de race noire sont deux fois plus touchés que les sujets de race blanche, pendant que les asiatiques sont les moins touchés. Les Hommes sont légèrement plus concernés que les Femmes[5].

Dans cette même étude épidémiologique, portant sur une série de 1 684 patients vus ou suivis au Mayo Clinic atteints d'une GM, la répartition de affections était la suivante:

- MGUS (55 %)
- Myélome Multiple (16,5 %)
- amylose AL (11,5 %)
- prolifération lymphoïde (6 %) dont maladie de Waldenström (2 %)
- myélome indolent (3 %)
- plasmocytome (2 %)
- autres (6 %)

Le type d'immunoglobuline identifié chez les patients ayant une MGUS était une IgG à 68,9 %, une IgM à 17,2 %, une IgA à 10,8 % et un profil biclonal à 3 % [6] .

La fréquence des gammopathies monoclonales est en croissance ces dernières années, cette croissance est liée à plusieurs facteurs dont le vieillissement de la population, la généralisation de la pratique de l'électrophorèse des protéines sériques (EPS) et l'amélioration des techniques qui sont de plus en plus sensibles et performantes[3].

3 Exploration biochimique des gammopathies monoclonales

Le diagnostic biologique des gammopathies monoclonales nécessite plusieurs explorations biochimiques qui commencent par des analyses protéinologiques et se terminent par des analyses électrophorétiques et des dosages spécifiques que sont l'électrophorèse des protéines sériques, l'immunofixation des protéines sériques et/ou urinaires, le dosage pondéral des immunoglobulines et le dosage des chaînes légères libres.

3.1 Dosage de la protidémie et de la protéinurie

Ces examens de Base non spécifiques peuvent évoquer l'existence d'une GM en cas d'hyperprotidémie importante ou d'une protéinurie significative en l'absence de maladie rénale connue.

3.1.1 Dosage de la protidémie

Le dosage de la protidémie est effectué, en général, par la technique colorimétrique de Biuret. Elle fait appel au réactif de Gornall. Les liaisons peptiques des protéines forment avec les ions de Cuivre un complexe coloré (Absorption maximale à 540 nm). L'intensité de la coloration est proportionnelle à la concentration des protéines[7].

3.1.2 Dosage de la protéinurie

La détermination de la protéinurie est réalisée par la technique colorimétrique au rouge de pyrogallol. Le rouge de pyrogallol forme un complexe coloré avec le molybdate et absorbe à 460 nm. En milieu acide, la liaison du complexe formé précédemment avec les groupements amines des protéines déplace le pic d'absorption à 600 nm, formant un complexe bleu photométrique à 600 nm. L'intensité de la coloration est proportionnelle à la concentration des protéines[8, 9].

3.2 Electrophorèse des protéines sériques et urinaires

3.2.1 Electrophorèse des protéines sériques

L'électrophorèse des protéines sériques est le test de le plus couramment utilisé pour la détection des protéines monoclonales.

❖ Principe :

L'électrophorèse des protéines sériques est une méthode physique de séparation qui permet de séparer les protéines chargées en fonction de leurs caractéristiques physicochimiques (point isoélectrique, mobilité électrophorétique, taille, masse, charge) et des caractéristiques du milieu dans lequel se déroule la séparation (solide ou liquide, pH, force ionique, électroendosmose), sous l'action d'un champ électrique. Les protéines sont ensuite colorées et les fractions sont intégrées par lecture densitométrique[10].

❖ Techniques :

Il existe deux techniques principales : l'électrophorèse capillaire (EC) et l'électrophorèse sur gel d'agarose.

L'électrophorèse capillaire est une technique de séparation électrocinétique en capillaires de silice fondue (diamètre interne 20–100 μm), remplis d'électrolyte. Une tension élevée provoque la migration des protéines dans le capillaire. De plus, les protéines sont exposées à un flux d'électroendosmose créé par la différence de potentiel entre les charges positives du tampon et les charges négatives des parois du capillaire, ce qui produit une séparation à haute résolution, Les fractions protéiques sont directement détectées à l'absorbance spécifique de 200 nm et quantifiées par le logiciel informatique (Fig.3)[10].

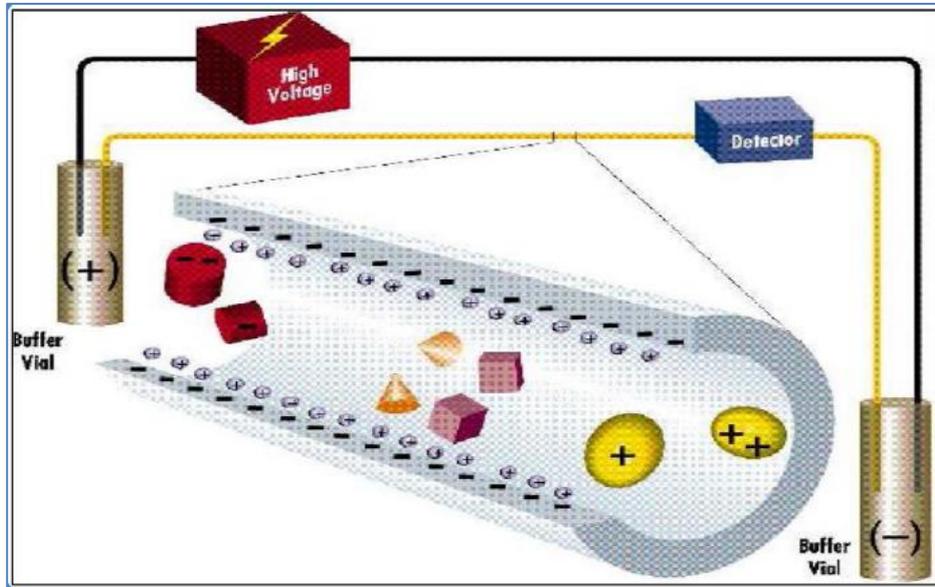


Figure 3 : Principe général de l'électrophorèse capillaire

Cette technique présente beaucoup d'avantages : faible consommation d'échantillon, efficacité de séparation, et rapidité d'analyse.

La séparation électrophorétique des protéines sur tube capillaire se fait de l'anode vers la cathode et met en évidence six fractions, : albumine, α_1 , α_2 , β_1 , β_2 et γ car deux fractions β sont séparées (Fig.4).

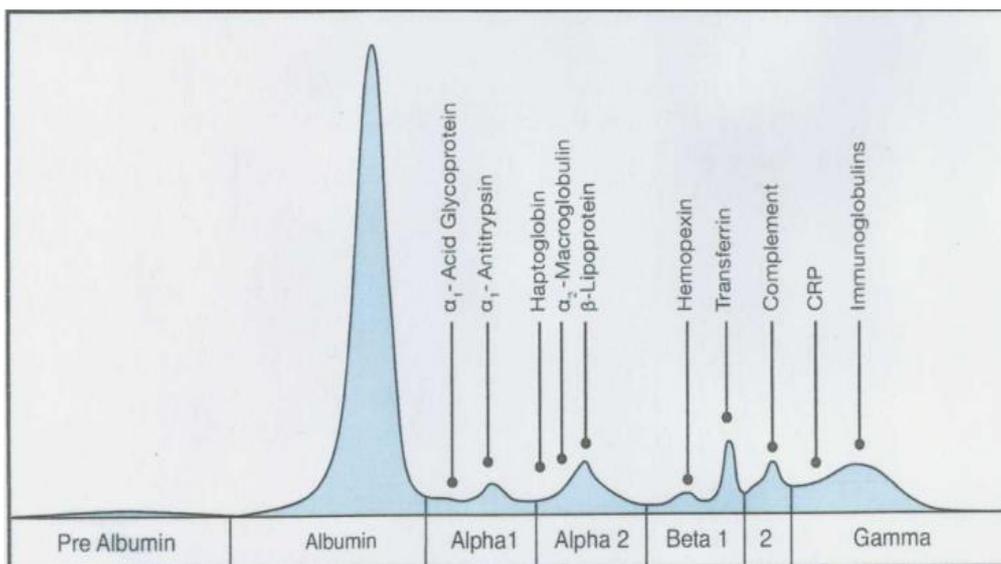


Figure 4: Profil électrophorétique normal obtenu par électrophorèse capillaire

Chaque fraction contient un ou plusieurs constituants sériques. L'albumine est la protéine la plus abondante dans le sérum et devrait constituer le pic le plus important dans un sérum normal. Lorsqu'une Ig monoclonale est présente, un net pic apparaît souvent dans la zone γ . Cependant, elles peuvent migrer vers les zones β ou même α . Cela se produit souvent lorsqu'il s'agit d'une IgA ou d'une chaîne légère libre. Dans certains cas, aucun pic n'est détecté, mais on observe plutôt une diminution du pic qui se traduit par une hypogammaglobulinémie[11].

L'EC permet une séparation rapide avec une haute résolution. Par rapport à l'électrophorèse sur gel d'agarose, la sensibilité, la résolution et la rapidité sont significativement améliorées[12, 13]

Des systèmes entièrement automatisés sont disponibles pour les méthodes du gel d'agarose et du tube capillaire, ce qui a augmenté la reproductibilité et l'efficacité. Comme l'EPS est quantitative, elle est utilisée à la fois pour le diagnostic et le suivi des gammopathies monoclonales. Mais il faut prendre en considération que l'absence d'un pic monoclonal à l'électrophorèse ne traduit pas toujours l'absence d'une gammopathie monoclonale[11].

L'électrophorèse sur gel d'agarose utilise l'agarose, d'utilisation très facile, comme support de la migration électrophorétique, il donne une séparation des constituants sériques humaines en cinq fractions de mobilité différente : albumine, α_1 , α_2 , β et γ , tandis que la séparation sur gel se fait de la cathode vers l'anode (Fig.5 et 6)[14].

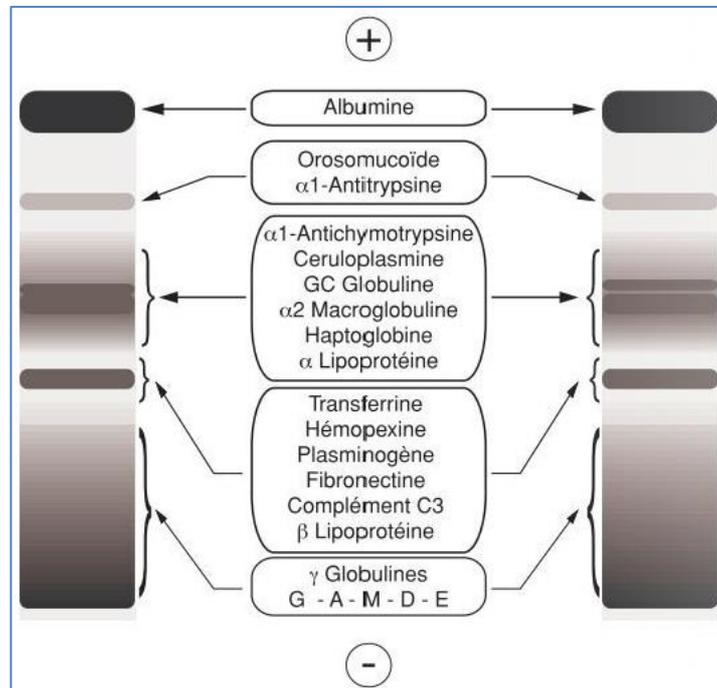


Figure 5 : Profil électrophorétique de l'électrophorèse sur gel d'agarose

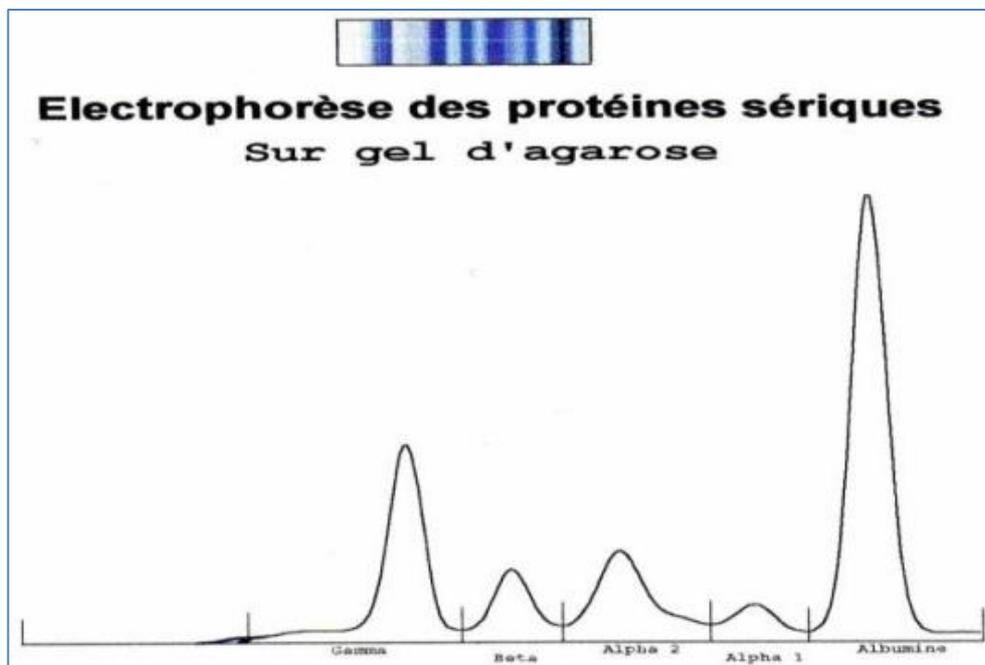


Figure 6: Profil électrophorétique de l'électrophorèse sur gel d'agarose après intégration densitométrique

❖ Quantification du pic monoclonal

L'estimation de la concentration du composant monoclonal, par intégration du pic sur le tracé d'électrophorèse, est recommandée. La quantification du pic et son suivi permet une évaluation de la réponse au traitement. Cependant cette valeur ne possède pas de valeur pronostique[15].

L'estimation du composant monoclonal est réalisée par deux modes : un mode orthogonal (dit « ligne de base » ou « par abaissement des perpendiculaires ») et un mode tangentiel (dit « de vallée à vallée ») (Fig. 7).

L'intergroupe francophone du myélome préconise la quantification par mode orthogonal. Ainsi, l'intégration du pic monoclonal est réalisée entre les deux points d'intersection de la courbe électrophorétique avec chacune des tangentes. Au sein de notre laboratoire le mode orthogonal est le mode utilisé pour la quantification du pic monoclonal (Fig.7 et 8)[15].

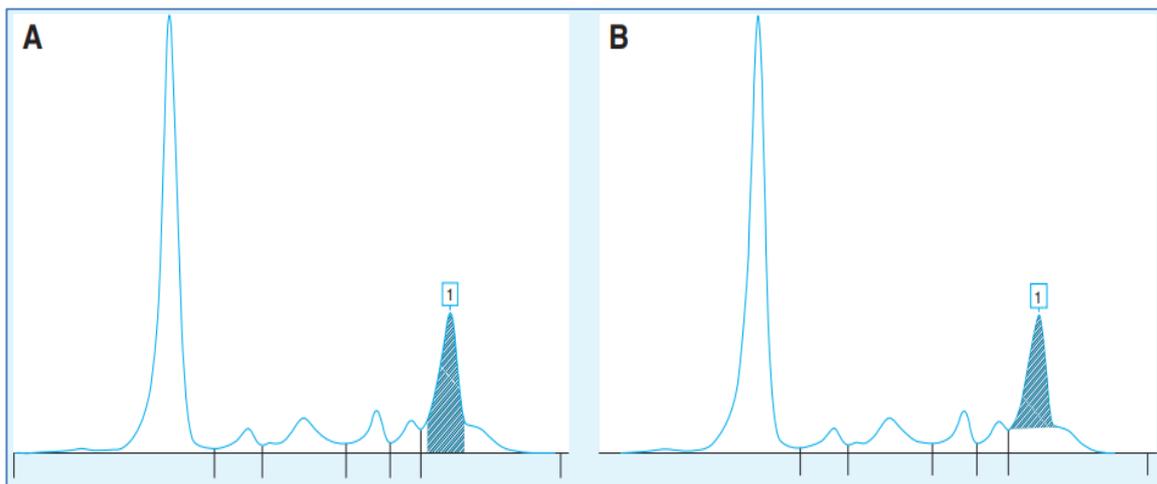


Figure 7 : Modes d'estimation d'un composant monoclonal. **A)** Mode orthogonal. **B)** Mode tangentiel

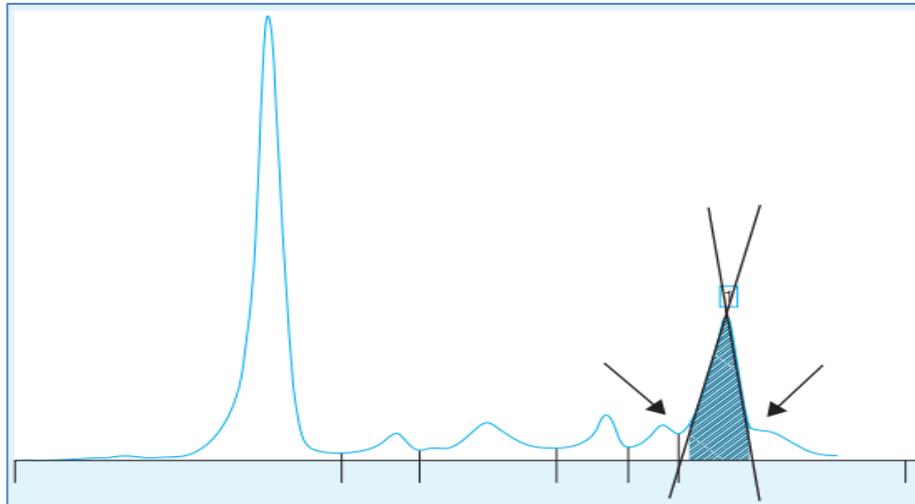


Figure 8 : Règles de quantification du pic monoclonal selon le mode orthogonal.

Il est nécessaire de mentionner le mode de quantification utilisé sur le compte rendu des analyses par le laboratoire, et d'utiliser le même mode pendant toute la durée du suivi du patient.

3.2.2 Electrophorèse des protéines urinaires : EPU

La première personne à avoir reconnu que les protéines monoclonales ont des propriétés particulières dans l'urine était le Dr William MacIntyre[16]. Les urines des patients atteints de myélome deviennent opaques quand on la fait bouillir, s'éclaircissent avec l'ajout d'un acide, et redeviennent opaques après refroidissement. Cette propriété a été attribuée à une protéine qui a été nommée d'après le médecin qui l'a mal identifiée : le Dr Henry Bence Jones. Ce n'est que plus tard que la protéine Bence-Jones a été identifiée comme étant des chaînes légères libres monoclonales kappa ou lambda[11].

L'EPU utilise le même principe que L'EPS et présente les mêmes avantages et inconvénients. Cependant, comme les Ig monoclonales ne sont pas toujours présentes dans l'urine des patients atteints de gammopathie monoclonale, la sensibilité de l'EPU est la plus faible de toutes les analyses et ne devrait jamais être utilisée seul pour le dépistage (Fig. 9).

Dans une étude portant sur 2 799 patients dont 4,4 % présentaient une dyscrasie plasmocytaire, l'EPS était positive chez 94,4 % des patients, alors que seulement

37,7 % avaient une EPU positive [17]. Cela a conduit certains à suggérer que le dosage des chaînes légères libres sériques (CLL) devrait remplacer l'EPU lors du dépistage. Cependant, malgré sa faible sensibilité, ce test fournit des informations supplémentaires surtout chez les patients souffrant d'insuffisance rénale [11, 18, 19].

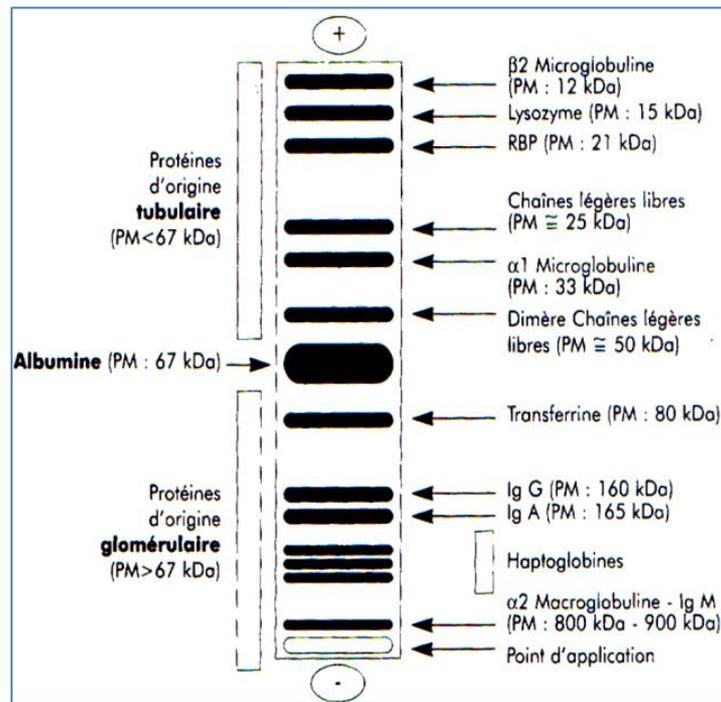


Figure 9 : Mobilité des principales protéines urinaire selon leur poids moléculaire

3.3 Immunotypage Sérique et Urinaire

La détermination immunochimique d'une immunoglobuline monoclonale peut être faite par plusieurs méthodes électrophorétiques éventuellement complémentaires : l'immunofixation sérique sur gel et immunosoustraction sur l'électrophorèse capillaire [20].

3.3.1 Immunotypage Sérique

a) L'immunofixation sérique sur gel

L'immunofixation sérique est la technique de référence pour la caractérisation du composant monoclonal. Elle permet de déterminer simultanément l'isotype de chaîne lourde et l'isotype de chaîne légère associée ou non à la chaîne lourde [21].

L'IFS commence par la séparation électrophorétique des protéines en tampon alcalin (pH 9,1) sur gel d'agarose (Hydragel de Sebia) sur plusieurs pistes. Une fois l'électrophorèse terminée, chaque piste est recouverte d'un antisérum spécifique qui réagit avec la protéine antigène d'intérêt en la fixant dans la matrice du gel. Après avoir éliminé par lavage le réactif qui n'a pas réagi et les protéines non fixées, le gel est coloré et les précipités immuns fixés sont identifiés[22].

Le sérum est analysé sur six pistes simultanément : une piste de référence (ELP) grâce à la précipitation de toutes les protéines présentes ; les cinq autres pistes permettent d'identifier la ou les bandes monoclonales par des anticorps spécifiques anti-chaîne lourdes : IgG, IgA et IgM, puis les chaînes légères κ et λ . La présence d'une Ig monoclonale est révélée par une bande étroite sur le gel d'électrophorèse.

La présence d'une chaîne légère isolée est complétée par une deuxième immunofixation à la recherche d'une IgD, d'une IgE ou de CLL monoclonales. Si la seconde immunofixation montre la présence de CLL isolées, l'absence d'IgD et d'IgE détectable doit être mentionnée sur le compte rendu (Fig. 10). Dans certaines situations (myélomes pauci-sécrétants ou non-sécrétants) l'immunofixation ne permet pas de détecter une anomalie monoclonale. Ainsi, le dosage des chaînes légères libres est nécessaire [15].

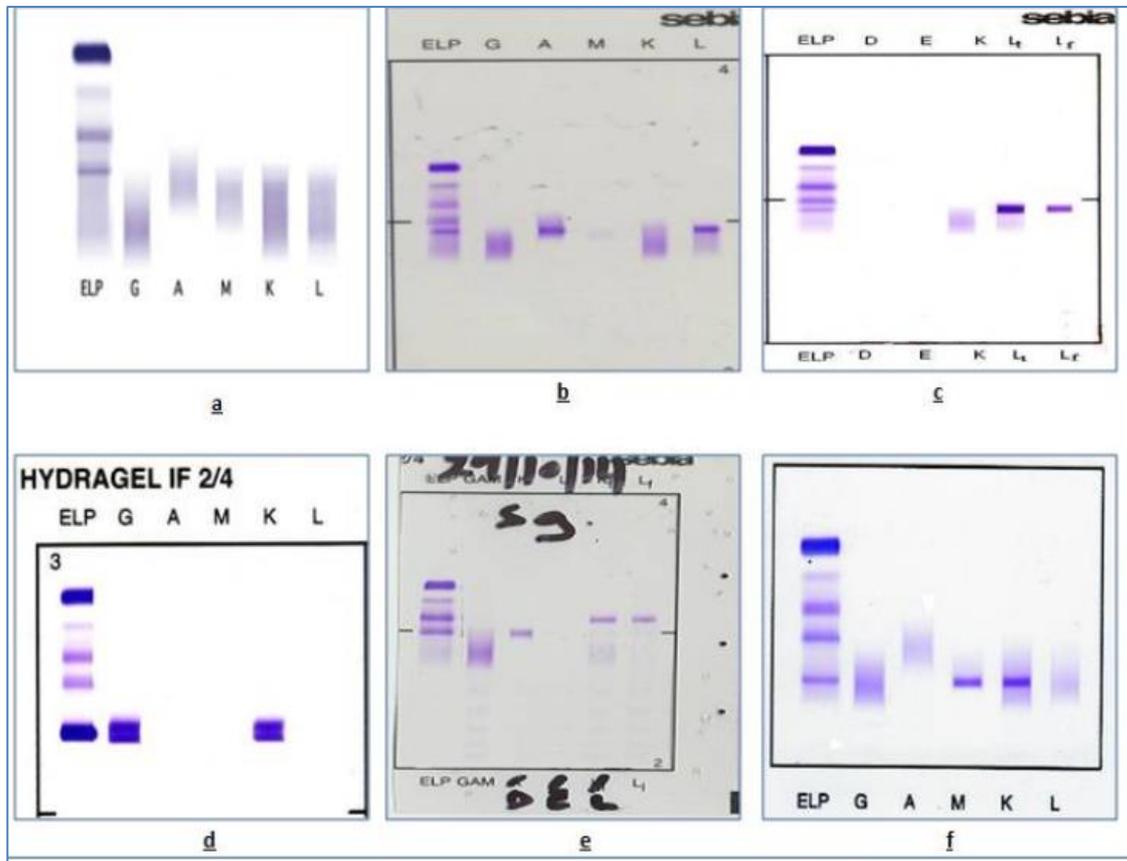


Figure 10 : Exemples de profils de l'IF sérique.

a. IF sérique normale. **b.** Présence d'Ig monoclonale IgA lambda. **c.** Présence de CLLm de type lambda. **d.** Présence d'Ig monoclonale IgG Kappa. **e.** Présence d'Ig monoclonale IgD lambda associée à de CLLm de type lambda **f.** Présence d'Ig monoclonale IgM de type kappa.

b) Immunosoustraction sur électrophorèse capillaire

Cette technique peut constituer une alternative à l'immunofixation sérique quand un pic d'aspect monoclonal est visible et bien individualisé sur le tracé de l'électrophorèse [8]. Dans le cas contraire, l'immunofixation doit être préférée. Elle a l'avantage d'être rapide et entièrement automatisée. Cependant elle ne peut détecter les CLL monoclonales associées ou non à la chaîne lourde, ni la caractérisation des IgD et des IgE par manque d'antisérums nécessaires.

Son principe consiste à faire réagir au sein du Capillarys, le sérum du patient renfermant le composant monoclonal avec les cinq antisérums mono-spécifiques standards (anti-G,

anti-A, anti-M, anti- κ et anti- λ). La disparition et/ou la diminution du pic mis en évidence sur le tracé de référence permet de déduire le type du composant monoclonal (Fig. 11)[23].

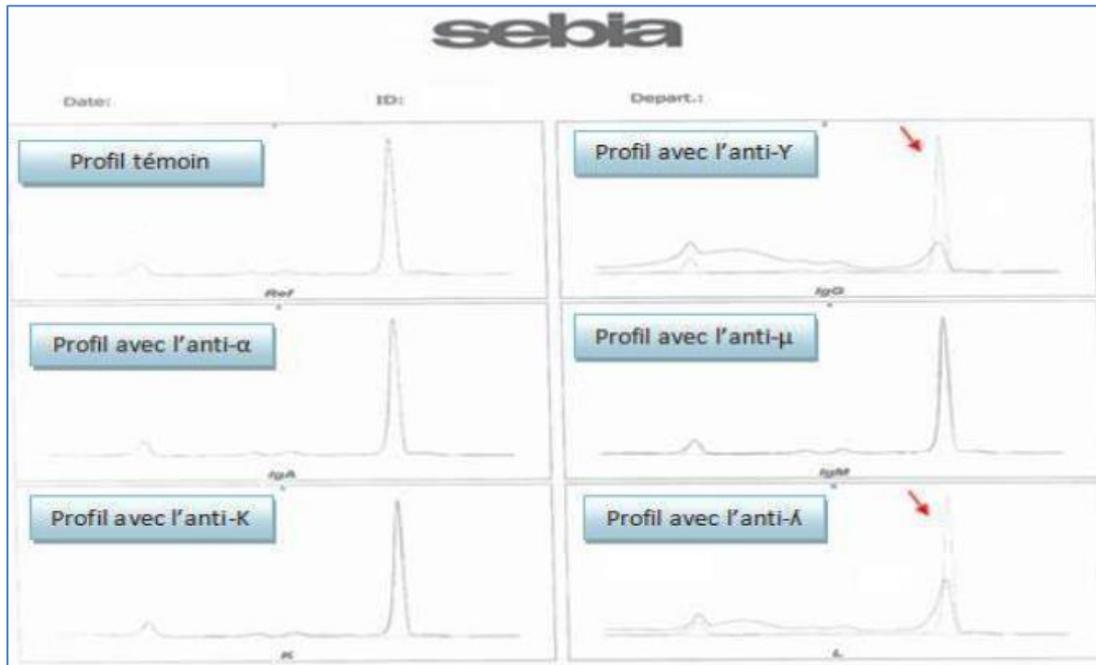


Figure 11 : Résultat de l'immunotypage d'un sérum sur Capillarys montrant une Ig monoclonale de type IgG/ λ

3.3.2 Immunofixation urinaire

L'immunofixation urinaire IFU permet la détection de chaînes légères libres monoclonales appelées protéines de Bence Jones dans les urines. Son principe est similaire à celui de l'IFS des protéines sériques. Les antisérums appliqués permettent de typer les chaînes légères totales (libres et liées) et les CLL, et de détecter la présence de chaînes lourdes d'isotype G, A, M correspondant à la filtration d'une immunoglobuline monoclonale complète[15].

3.4 Dosage pondéral des immunoglobulines sériques

L'intérêt principal du dosage pondéral des Immunoglobulines est d'évaluer la répression de synthèse des Ig polyclonales et de déterminer le risque infectieux potentiel en cas d'une diminution sévère des Ig polyclonales normales. Il n'est pas recommandé pour la quantification du composant monoclonal, sauf pour les isotypes IgD et IgA monoclonales. Le dosage pondéral des Ig se fait par techniques turbidimétriques ou néphélométriques[24, 25].

3.5 Dosage des chaînes légères libres monoclonales sériques (FLC)

Les chaînes légères libres "Free Light Chains" FLC" ont un poids moléculaire d'environ 24 kDa et contiennent 210-220 acides aminés comprenant un domaine variable et un domaine constant. Les chaînes κ libres (par exemple, non liées à la chaîne lourde) circulent souvent sous forme de monomères, mais elles peuvent exister sous forme de dimères liés de manière non covalente ou d'un mélange de monomères et de dimères. Les chaînes λ libres, en revanche, circulent généralement sous forme de dimères liés de manière covalente. Les chaînes légères sont normalement produites par les plasmocytes en excès molaire par rapport aux chaînes lourdes. Chez les individus normaux, environ 500 mg de CLL sont synthétisées chaque jour à partir des cellules de la moelle osseuse et des ganglions lymphatiques[26].

La quantité excessive de CLL est rapidement sécrétée puis éliminée par les reins. Les CLL ont une demi-vie sérique plus courte (2-6 h) que les immunoglobulines intactes (IgG - 23 jours ; IgA - 5,8 jours ; IgM - 5,1 jours ; IgD - 2,8 jours ; IgE - 2,3 jours) [27, 28].

Les tests quantitatifs de CLL utilisent des antisérums dirigés contre des épitopes qui ne sont exposés que lorsque les chaînes légères sont libres (non liées à la chaîne lourde) en solution. Les antisérums ont une avidité de liaison pour les CLL environ 10 000 fois supérieure à celle des chaînes légères contenues dans les molécules d'immunoglobulines intactes. Cela signifie que le dosage des CLL peuvent être utilisés pour quantifier spécifiquement les CLL, même en présence de fortes concentrations d'immunoglobulines sériques polyclonales [29].

L'approche diagnostique consiste à quantifier à la fois les concentrations des CLL κ et

des CLL λ et à utiliser le rapport des concentrations des CLL κ sur celles des CLL λ pour détecter un déséquilibre de la synthèse des chaînes légères. Bien que le taux de synthèse κ et λ soit d'environ 1,8:1, la clairance est plus rapide des CLL κ , le rapport κ/λ médian des CLL est de 0.9 (0.26-1.65)[26].

Le dosage des chaînes légères libres kappa ou lambda est effectuée par technique immuno-enzymatique (ELISA), immuno-turbidimétrique ou immuno-néphélométrique utilisant des anticorps spécifiques anti-chaînes légères libres kappa ou lambda[30].

Le rapport normal se situe entre 0,26 et 1,65. Un rapport élevé suggère un clone k, tandis qu'un rapport $< 0,26$ suggère un clone λ . L'ajout du test FLC sérique à la EPS et à l'IFS a permis d'augmenter de manière significative la sensibilité de la détection des Ig monoclonales [11, 26].

3.6 Recherche et typage des cryoglobulines

Les cryoglobulines sont des protéines qui précipitent lorsqu'elles sont refroidies et se dissolvent lorsqu'elles sont chauffées. Le dépistage des cryoglobulines est resté le même au cours des dernières décennies. Si un précipité ou un gel est observé dans le tube de sérum après 24 heures d'incubation dans un réfrigérateur, la recherche est considérée comme positive. Un typage par IF sera réalisé, après lavage et remise en suspension du cryoprécipité, pour déterminer les types de ces cryoglobulines[26]. Cette détermination est faite par la technique de l'immunofixation (Fig. 12).

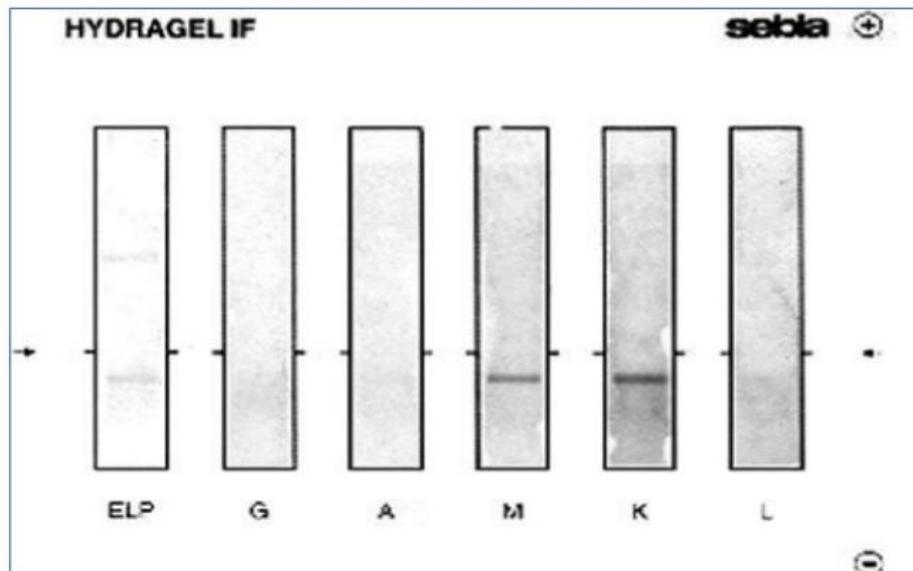


Figure 12 : Exemple de typage immunochimique d'une cryoglobuline IgM K par IF

Les cryoglobulines sont classées comme suit : type I (monoclonal : IgG, IgM, IgA, ou rarement chaînes légères monoclonales) ; type II (mixte : deux immunoglobulines ou plus, dont l'une est monoclonale) ; et le type III (polyclonal : dans lequel dans laquelle aucune protéine monoclonale n'est trouvée) [31, 32].

Dans la plupart des cas, les cryoglobulines monoclonales sont des IgM ou des IgG, mais des cryoglobulines IgA et des cryoglobulines de Bence Jones ont été rapportées.

Les cryoglobulines peuvent être associées avec de nombreuses affections telles que les syndromes lymphoprolifératifs, maladies auto-immunes et maladies infectieuses ou virales (VHC). Les cryoglobulines de type I sont souvent associées aux hémopathies malignes lymphoïdes B (MM, MW, MGUS) [31, 32].

3.7 Étapes d'identification biochimique d'une Ig monoclonale

Les différentes étapes de l'investigation protéinologique dans le sérum et ou urines sont résumés dans le tableau 1 [4].

Tableau 1 : Tableau d'investigation protéinologique d'une Ig monoclonale

1. Analyse du sérum	Protidémie associée à l'électrophorèse (Déetecte Ig monoclonale)
	Dosage des Ig sériques (Evoque parfois la classe de l'Ig en cause)
	Immunofixation (Détermine son type Immunochimique)
2. Analyse de l'urine	Protéinurie associée l'électrophorèse (Déetecte une éventuel PBJ)
	Immunofixation (Déetecte la Nature de la PBJ et celle de l'Ig monoclonale si présente dans les urines)
3. Examens complémentaires	Recherche d'une éventuelle Cryoglobulinémies
	Dosage de la β-2-microglobuline
	Dosage de la CRP

4 Diagnostic étiologique des gammopathies monoclonales

Les manifestations cliniques relatives aux gammopathies monoclonales sont causées par une variété de mécanismes parfois interdépendants : prolifération clonale des cellules malignes, sécrétion de grandes quantités d'immunoglobulines, pouvant conduire à une hyperviscosité et néphropathie, atteintes secondaires du système immunitaire entraînant un déficit immunitaire et des manifestations auto-immunes, caractère pathogène des immunoglobulines monoclonales ou d'autres produits libérés par les clones [3].

Les étiologies des gammopathies monoclonales sont très variées mais peuvent être classées en 3 catégories :

- Gammopathies monoclonales malignes, essentiellement myélome multiple et macroglobulinémie de Waldenström
- Gammopathie monoclonale de signification indéterminée (GMSI), traduction de l'acronyme anglais MGUS (monoclonal gammopathy of undetermined significance).
- Gammopathies monoclonales dite 'réactionnelles' ou 'd'accompagnement'.

4.1 Gammopathies monoclonales malignes

4.1.1 Myélome multiple

Le myélome multiple (MM) est une hémopathie maligne lymphoïde B, définie par la prolifération maligne d'un clone plasmocytaire dans la moelle osseuse, s'accompagnant le plus souvent de la sécrétion d'une immunoglobuline monoclonale complète ou l'un de ses fragments, dans le sang et/ou les urines [33].

C'est une pathologie qui représente environ 1 % de tous les cancers et 10 % de toutes les hémopathies malignes. Dans la majorité des pays occidentaux industrialisés, l'incidence annuelle du MM est comprise entre 4 et 7 pour 100 000 habitants[5], Cette incidence est plus dans les populations asiatiques avec une incidence de 1 pour 100 000 habitants en République de Chine [9].

Au Maroc, le registre des cancers de Rabat montre que l'incidence du MM, en 2012 était de 1 nouveau cas pour 100 000 habitants chez les hommes, et de 0,49 pour 100 000 habitants chez les femmes [34].

Le MM est responsable d'environ 1% de décès par cancer et d'environ 19% de décès par hémopathie maligne [11]. Il reste incurable, et tous les patients décèdent à plus ou moins long terme en raison d'une résistance à tous les traitements existants[33].

Les patients d'origines africaines et afro-américaines sont deux fois plus touchés que les autres ethnies, pendant que les asiatiques sont les moins touchées. Les Hommes sont légèrement plus concernés que les femmes.

C'est une maladie des personnes âgés, la survenue d'un MM chez les jeunes adultes reste exceptionnelle.

L'isotype de l'Ig de type IgG représente 55% des cas, suivi par l'isotype IgA à 25 % de type, 15 % sont à chaînes légères et les 5 % restants sont répartis entre des variants rares (non excrétants ou non sécrétants, IgD, IgM, IgE, biclonaux).

Le MM se développe généralement à partir d'un état précancéreux caractérisé soit par la présence asymptomatique d'un clone de plasmocytes, sans prolifération tumorale, appelé MGUS, soit par un état myélomateux intermédiaire, aussi asymptomatique mais plus avancé, appelé 'myélome indolent', qui présente un risque d'évolution vers un MM supérieur au MGUS[5].

Le diagnostic repose sur la clinique, la biologie et l'imagerie. Ainsi le rôle du laboratoire est primordial dans :

- le diagnostic avec recherche de complication.
- le pronostic avec évaluation du pronostic.
- le suivi par l'évaluation de la réponse au traitement et la détection des rechutes.

Les critères diagnostiques actualisés du myélome selon *l'International Myeloma Working Group* (IMWG) représentent un changement de paradigme dans l'approche du myélome et ont un impact considérable sur la prise en charge de cette maladie[35].

Pendant des décennies, le diagnostic du myélome multiple nécessitait la présence d'une atteinte des organes cibles, connue sous le nom de critères CRAB, comprenant une augmentation du taux de calcium, un dysfonctionnement rénal, une anémie et des lésions osseuses destructrices. Les critères actualisés permettent de traiter les patients qui présentent un risque si élevé de progression vers une maladie symptomatique qu'il est clair qu'ils bénéficieraient d'un traitement et vivraient potentiellement plus longtemps s'ils étaient traités avant l'apparition d'une atteinte grave des organes.

Les critères révisés de l'IMWG autorisent, en plus des caractéristiques classiques du CRAB, trois événements définissant du myélome (*Myeloma Defining Events MDEs*). La présence d'au moins un de ces marqueurs est considérée comme suffisante pour un diagnostic de myélome multiple, indépendamment de la présence ou de l'absence de symptômes ou de caractéristiques CRAB. Il a été démontré dans deux études indépendantes ou plus que chacun de ces marqueurs est associé à un risque d'environ 80 % ou plus de développer des lésions organiques liées au MM dans les deux ans [36, 37].

La nouvelle définition du MM actif ou symptomatique est la suivante :

Un taux de plasmocytes clonaux médullaires >10% ou plasmocytome osseux ou extramédullaire prouvé par biopsie et un ou plusieurs événements définissant le myélome (Tableau 2)[33, 35] :

Tableau 2: Critères de diagnostic révisés de l'IMWG pour MM et MM indolent.

Myélome multiple indolent	<p><i>Les deux critères doivent être présents</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Immunoglobuline sérique monoclonale (IgG ou IgA) ≥ 30 g/dl ou protéinurie de chaînes légères ≥ 500 mg/24 h et/ou plasmocytes clonaux médullaires 10–60 % - Absence d'« événement définissant myélome » ou d'amylose
Myélome multiple actif	<p><i>Présence des trois critères :</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Envahissement médullaire par au moins 10 % de plasmocytes clonaux, ou un plasmocytome osseux ou extraosseux prouvé par une biopsie - Preuve de la clonalité prouvée par une restriction des chaînes légères kappa ou lambda en cytométrie de flux, ou immunohistochimie - Présence d'au moins un événement définissant le myélome (anciennement myélome symptomatique) : <ul style="list-style-type: none"> (a) atteinte d'organe cible attribuable à la prolifération plasmocytaire, ou critères CRAB : <ol style="list-style-type: none"> 1. hypercalcémie : calcémie $> 2,75$ mmol/l (> 110 mg/l) ou plus de 0,25 mmol/l (10 mg/l) au-dessus de la limite supérieure 2. insuffisance rénale : clairance de la créatinine < 40 ml/min ou créatinine sérique > 177 μmol/l (> 20 mg/l) 3. anémie : hémoglobine < 10 g/dl ou plus de 2 g/dl en dessous de la limite inférieure 4. lésions osseuses : une ou plusieurs lésions ostéolytiques sur les radiographies standards du squelette entier, un scanner, ou un TEP-scan (b) ou biomarqueurs de malignité : <ol style="list-style-type: none"> 1. ≥ 60 % de plasmocytes clonaux médullaires 2. ratio des chaînes légères libres sériques ≥ 100 3. $>$ une lésion focale d'au moins 5 mm sur une IRM

4.1.2 Macroglobulinémie de Waldenström

La macroglobulinémie de Waldenström (MGW) est un syndrome lymphoprolifératif chronique B caractérisé par une infiltration lymphoplasmocytaire de la moelle osseuse et une Ig monoclonale sérique de type M (IgM). Selon la classification de l’OMS en 2016, la MGW correspond à un lymphome lymphoplasmocytaire [38].

Historiquement, cette hémopathie a été décrite pour la première fois en 1944 par Jan Gösta Waldenström qui rapportait deux patients avec une épistaxis, des adénopathies, une anémie et une hypergammaglobulinémie [39].

La MW reste une maladie rare, elle présente 1 à 2 % des hémopathies malignes et 6 % des syndromes lymphoprolifératifs B chroniques (SLPC B). Son incidence, augmente considérablement avec l’âge jusqu’à 60-69 ans, puis plus lentement après cet âge[40]. La médiane d’âge au moment du diagnostic est d’environ 72 ans et les cas diagnostiqués avant l’âge de 40 ans ne représentent que moins de 1 % des patients [3]. L’étiologie demeure encore inconnue, mais la présence de formes familiales est décrite depuis longtemps[41].

La présence d'IgM monoclonales est nécessaire mais pas suffisante pour le diagnostic de la MW, car elle est présente aussi dans d’autres SLPC B (LLC, LZM, etc.) et dans le MGUS.

Les critères de diagnostic de la MW ont été mis à jour lors du 8eme Symposium International sur la MW en 2016 (Tableau 3) [42].

Ils reposent sur des examens sériques : EPS et IF sérique, et examens médullaires : myélogramme avec cytométrie en flux et recherche de mutation MYD88, biopsie ostéomédullaire avec analyse immunohistochimique.

A l’EPS et dans certains cas, l’IgM peut migrer dans la région des β -globulines de sa conformation pentamérique. Il arrive que deux composants monoclonaux de type IgM soient mis en évidence (environ 5 % des cas), qui correspondent soit à deux formes différentes (monomérique et pentamérique) d’une même IgM, soit à une vraie biclonalité. Le suivie de l’évolution de l’IgM, par technique néphélométrique de dosage pondéral, ne doit pas être utilisé, du fait d’une variabilité trop importante.

Tableau 3 : Critères de diagnostic révisés de l'IMWG pour la MGW.

Maladie de Waldenström indolente	Maladie de Waldenström
<p><i>Les deux critères doivent être présents</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Immunoglobuline monoclonale sérique (IgM \geq 30 g/l et/ou lymphoplasmocytes clonaux médullaires \geq 10 %) - Absence d'atteinte des organes cibles imputable à la prolifération lymphoplasmocytaire, telle que : anémie, signes d'évolutivité B, hyperviscosité, adénomégalies, hépatosplénomégalie 	<p><i>Les trois critères doivent être présents</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Gammapathie monoclonale IgM (quelle que soit la taille du pic) - Infiltration médullaire lymphoplasmocytaire \geq 10 %, par de petits lymphocytes ayant une différenciation plasmocytaire ou plasmocytoïde, et un immunophénotypage typique (IgM de surface+, CD5+, CD10-, CD19+, CD20+, CD23-) - Présence d'anémie, signes d'évolutivité B, hyperviscosité, adénomégalies, ou hépatosplénomégalie, pouvant être attribués à la prolifération lymphoplasmocytaire

La MGW a des manifestations cliniques hétérogènes. Sa découverte peut être fortuite ou en présence de symptômes liés à l'infiltration tumorale ou à l'activité anticorps de l'IgM (Tableau 4)[43] . Il existe deux types majeurs de symptômes : Ceux liés à l'infiltration des organes par les lymphocytes tumoraux, à savoir les adénopathies, l'organomégalie (hépatosplénomégalie) et l'infiltration médullaire entraînant des cytopénies, l'anémie et la thrombopénie étant les plus fréquentes; Ceux liés à la production de l'IgM, notamment le syndrome d'hyperviscosité et ses conséquences, la neuropathie périphérique (NP), l'anémie hémolytique à agglutinines froides, la cryoglobulinémie de type II et l'amyloïde de type AL [43, 44].

Tableau 4 : Manifestations cliniques observées au cours de la MGW.

Cause, nature	Symptômes
Signes généraux	Fièvre, sueurs nocturnes Amaigrissement, altération de l'état général
Infiltration tumorale	Cytopénies Adénopathies, organomégalie Infiltration extraganglionnaire rare (rénale, hépatique, neurologique, etc.)
IgM sérique : propriétés physicochimiques	Syndrome d'hyperviscosité Troubles de l'hémostase (Willebrand acquis) Cryoglobuline de type I Dépôts : amylose AL ou dépôts de l'IgM complète
IgM sérique : spécificités antigéniques	Neuropathies périphériques (anti-MAG en premier lieu) Cryoglobuline de type II Maladie des agglutinines froides

IgM : immunoglobuline M ; MAG : *myelin associated glycoprotein*.

4.2 Gammapathies Monoclonales de Signification Indéterminée (MGUS)

Le terme de gammopathie monoclonale de signification indéterminée ou MGUS (monoclonal gammopathy of undetermined significance) des anglo-saxons a été introduite en 1976 [26]

Dans le cas des MGUS, un pic monoclonal modéré est constaté sans aucun signe clinique, radiologique ou biologique. La présence d'un MGUS est décelée chez 3 à 4 % de la population générale après 50 ans. Le tableau 5 présente les critères utilisés pour définir le MGUS.

Tableau 5 : Critères des GM de signification indéterminée

Taux du composant monoclonal < 30 g/l (quel que soit le type d'Ig)
Normalité de l'hémogramme, de la calcémie et de la créatininémie
Protéinurie de Bence Jones négative ou <300 mg/24 heures
Plasmocytose médullaire inférieure à 10 %
Absence de lésion osseuse sur les radiologies standards (crâne, humérus, rachis dorsal et lombaire, bassin, fémurs)
Suivi évolutif supérieur à 1 an

Le terme souvent employé de GM « bénigne » est inadapté. En effet, le MGUS est considéré comme un état pré-néoplasique. Le risque évolutif vers une hémopathie maligne est « faible », estimé à 1% par année de suivi. Dans une grande série de GM suivies pendant 20 ans, 25% des sujets porteurs d'une GMSI développeront une hémopathie maligne [45].

Trois types cliniques distincts de MGUS ont été identifiés : MGUS à IgM, MGUS non IgM (Principalement des IgG ou des IgA) et MGUS à chaîne légère libre uniquement (tableau 6)[33].

L'identification du type clinique de MGUS est un élément important de la stratification du risque et peut être utile pour le conseil et la prise en charge des patients.

Le type de MGUS fournit également des informations sur le taux annuel de transformation et le type/le modèle potentiel d'évolution vers des troubles plasmocytaires distincts. Notamment, la présence d'une MGUS non IgG (à l'exception de la MGUS à chaîne légère) est un facteur de risque d'évolution vers le MM ou des maladies apparentées.

L'objectif du suivi de la MGUS est de détecter une transformation précoce afin d'initier un traitement à temps, de minimiser les complications majeures et de prolonger la survie. Étant donné la gravité de certaines complications et la facilité relative avec laquelle le suivi biologique peut être ajouté à d'autres examens médicaux de routine, un suivi régulier est recommandé pour la grande majorité des patients atteints de MGUS[46].

La surveillance des MGUS se fait tous les 6 à 12 mois. Elle est basée sur :

- un examen clinique ;
- une EPP sérique ;
- une évaluation de la protéinurie des 24 heures et électrophorèse des protéines urinaires si la protéinurie est significative[45].

Tableau 6: Critères de diagnostic et classification de l'IMWG pour le MGUS

MGUS non IgM	Les trois critères doivent être présents - Ig monoclonale sérique < 30 g/l - Plasmocytes clonaux médullaires < 10 % - Absence d'atteinte des organes cibles imputable à la prolifération plasmocytaire, définie par l'absence de critères CRAB
MGUS	Les trois critères doivent être présents - Ig monoclonale sérique < 30 g/l - Lymphoplasmocytes clonaux médullaires < 10 % - Absence d'atteinte des organes cibles imputable à la prolifération lymphoplasmocytaire, telle que : anémie, signes d'évolutivité B, hyperviscosité, adénomégalies, hépatosplénomégalie
MGUS à chaînes légères	Tous les critères doivent être présents - Ratio anormal de CCL sériques clonales/non clonales (normes < 0,26 ou > 1,65) - Taux élevé de la chaîne légère impliquée (kappa si le ratio est > 1,65 et lambda si le ratio est < 0,26) - Absence de chaîne lourde d'Ig détectée à l'EPS ni à l'immunofixation - Protéinurie monoclonale < 500 mg/24 h - Plasmocytes clonaux médullaires < 10 % - Absence d'atteinte des organes cibles imputable à la prolifération plasmocytaire, définie par l'absence de critères CRAB, ou d'amylose

4.3 Gammopathies monoclonales d'accompagnement dites 'réactionnelles'

Plusieurs pathologies « non lymphoïdes » sont associées à la pathogenèse du GM : Infections, hémopathies non lymphoïdes, maladies auto-immunes, maladie hépatique chronique, immunodéficience. Ils sont généralement responsables de l'augmentation polyclonale des Ig.

Les infections peuvent être associées aux GM. Une infection aiguë est souvent la cause d'une GM transitoire, l'infection chronique est responsable de GM permanente. Ainsi, le virus L'hépatite C est souvent associée à la présence de GM potentielle de type cryoglobulinémie.

Les affections auto-immunes (polyarthrite rhumatoïde, Sjögren, LEAD, etc.) peuvent être associées aux GM. En cas de syndrome de Sjögren, étiologie auto-immune la plus fréquente, une augmentation marquée du pic monoclonal doit en principe évoquer un syndrome lymphoprolifératif malin. Toutes les maladies chroniques du foie, quelle que soit leur étiologie (auto-immune, virale [VHB, VHC], toxicité, etc.), peuvent être associées aux GM. Les déficits immunitaires, le plus souvent le déficit immunitaire variable commun (DICV), peuvent être paradoxalement l'étiologie d'une gammopathie monoclonale[47].

PARTIE PRATIQUE

1 Objectif de l'étude

L'objectif de ce travail est de décrire les caractéristiques épidémiologiques, immunochimiques et étiologiques des gammopathies monoclonales diagnostiquées à l'Hôpital Militaire d'Instruction Mohammed V de Rabat pendant une période de 12 mois.

2 Patients et Méthodes :

2.1 Présentation de l'étude

Il s'agit d'une étude rétrospective descriptive réalisée au service de Biochimie de l'Hôpital Militaire d'Instruction Mohammed V de Rabat durant une période de 12 mois allant du 1^{er} Janvier 2020 au 31 Décembre 2020.

2.2 Critères d'inclusion

Nous avons inclus tous les échantillons de patients sans antécédents de gammopathies monoclonales connus de notre laboratoire, ayant eu une électrophorèse des protéines sériques présentant un pic monoclonal ou une hypogammaglobulinémie suivie d'une immunofixation sérique et/ou urinaire.

2.3 Critères d'exclusion

Nous n'avons pas retenu :

- Les doublons
- Les patients déjà connus porteurs de GM

2.4 Recueil des données

Nous avons recueilli les données suivantes sur une fiche d'exploitation à partir des dossiers médicaux (Annexe I) :

- Caractéristiques épidémiologiques : Age, sexe et renseignements cliniques
- L'EPS, le taux des protéines sériques et urinaires
- Type de chaîne lourde et/ou de chaîne légère (sanguin et/ou urinaire), taux du composant monoclonal
- Dosage pondéral des Immunoglobulines
- Albuminémie, ACR, PCR, LDH, créatinine, calcémie, β 2-

microglobuline, CRP.

- Hémogramme, Myélogramme, BOM
- Caryotype si réalisé
- Bilan radiologique
- Diagnostic retenu par le médecin traitant.

2.5 La phase pré-analytique

L'EPS et l'IFS sont réalisés sur le sérum, le prélèvement sanguin est analysé sur tube sec sans gel séparateur, après une centrifugation à 3000 t/min pendant 10 mn. Les prélèvements hémolysés sont écartés puisque l'hémolyse provoque un dédoublement du pic α 2-globulines. Le patient doit être à jeun depuis 12h, et les prélèvements ictériques et lactescents sont à éviter. La conservation des prélèvements se fait à +4°C si analyse est différée. Le processus congélation/ décongélation de l'échantillon est déconseillé, car expose les Ig à la dégradation.

Si la recherche de cryoglobuline est demandée, le prélèvement est maintenu à +37°C jusqu'à centrifugation et séparation du sérum du culot globulaire, puis placé à +4°C pendant une 1 semaine.

Le dosage de la protidémie, la calcémie, la créatinémie, la CRP et la β 2 microglobuline et le dosage pondéral des Ig sont effectués sur tube hépariné.

L'IFU est réalisée sur un échantillon des urines fraîches de 24 heures.

Le prélèvement pour l'hémogramme et la VS sont réalisés respectivement sur tube EDTA et tube avec citrate de sodium tamponné.

2.6 La phase analytique

2.6.1 Détection et caractérisation de l'immunoglobuline monoclonale

L'électrophorèse des protéines sériques et l'immunofixation sérique et urinaire ont été effectuées sur électrophorèse capillaire (Capillarys 2 FLEX-PIERCING de Sebia®). C'est un automate multicapillaire (8 capillaires) qui permet une détection rapide de la séparation électrocinétique en capillaires de silice fondue, remplis d'électrolyte, sous l'effet d'un champ électrique.

L'immunofixation sérique et urinaire ont été effectuées sur gel d'agarose (Hydragel) par l'automate HYDRASYS 2 SCAN FOCUSING de Sebia® qui utilise le principe l'électrophorèse sur gel d'agarose.

2.6.2 Dosage des autres paramètres

Les dosages des protéines totales, de l'urée, de la créatinine (avec le calcul du DFG) et du calcium ont été pratiqués sur l'automate Architect ci8200 Abbott®. Les autres examens biochimiques sanguins complémentaires (LDH, albumine, β 2-microglobuline, CRP) n'ont malheureusement pas été explorés chez tous les patients inclus.

Le dosage pondéral des Ig a été effectué par turbidimétrie sur l'automate Architect ci8200 Abbott®.

Les données hématologiques ont été collectées à partir du dossier des patients.

2.7 Analyse et traitement des résultats

Les résultats ont été analysés et traités par Microsoft Excel 2016 et le logiciel IBM SPSS version 23.

3 Résultats

Durant cette période de 12 mois, nous avons colligé un total de 41 cas de gammopathies monoclonales répondant aux critères d'inclusion.

3.1 Caractéristiques épidémiologiques des patients

Sur les 41 patients retenus, 26 sont de sexe masculin contre 15 de sexe féminin.

Le sexe ratio est de 1,73 (Fig.13 et 14).

L'âge médian des patients est de 66 ans \pm 11,71. La tranche d'âge la plus représentée est celle des 61-70 ans (Tableau 7).

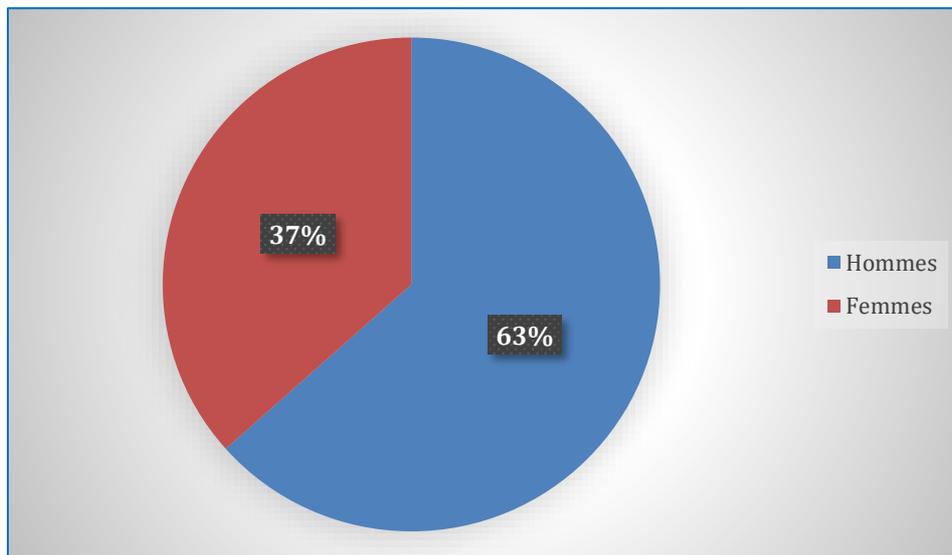


Figure 13 : Répartition des patients selon le sexe

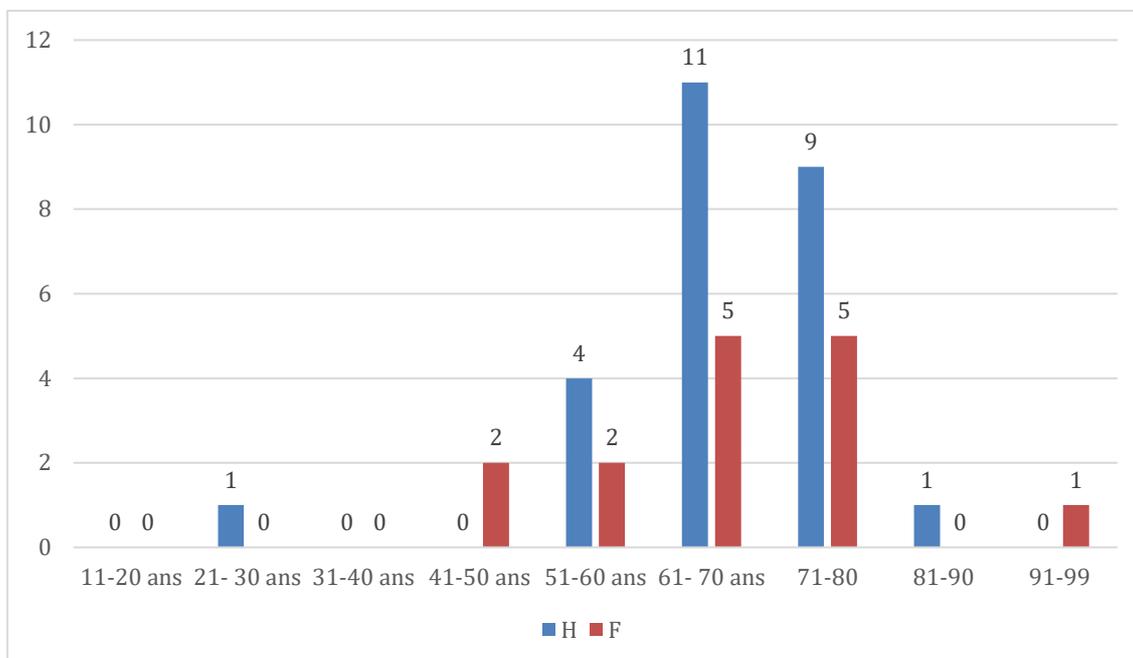


Figure 14: Répartition des patients selon les tranches d'âge

Tableau 7: Caractéristiques épidémiologiques des patients atteints de GM

Sexe	Effectif	Age moyen	Age médian (en années)
Hommes	26	67,04	68,50
Femmes	15	66,47	64,00
Total	41	66,75	66,25

3.2 Caractéristiques immunochimiques : EPS, IFS, IFU

L'électrophorèse des protéines sériques a été réalisée chez tous les patients. Le pic monoclonal est situé dans la zone des γ -globulines chez 28 patients (66%) et dans la zone des β -globulines chez 6 patients (10%). Le tableau 8 représente les profils électrophorétiques des GM identifiées.

Tableau 8 : Profil électrophorétique des gammopathies monoclonales identifiées

	Effectif	Pourcentage %	Taux moyen du composant monoclonal g/L
Pic en γ-globulines	28	66%	9.26
Pic en β-globulines	6	10%	10.87
Hypo-γ-globulinémie	5	12%	-
Restriction d'hétérogénéité des γ-globulines	2	5%	-
Total	41	100%	

Le taux moyen du composant monoclonal dans la zone γ -globulines est de 9,26 g/l et 10,86 g/L dans la zone β -globulines.

La distribution des isotypes montre une large prédominance des IgG : 63.41% (26 patients) suivi par les IgA : 9.76% (4 patients) et les GM à chaînes légères libres monoclonales Kappa ou Lambda 9.76% (4 patients). Alors que les IgM : 4.88 % (2 patients). Aucun cas d'isotype IgD ni IgE n'a été détecté. Les profils biclonaux représentaient 12,19 % des gammopathies monoclonales étudiées (n=5) (Tableau 9).

La chaîne légère Kappa est la plus représentée avec 52.77% (n=19) contre 47,22% (n=17) pour la chaîne légère Lambda.

Tableau 9 : Distribution isotypique des gammopathies monoclonales identifiées

	Effectif	Pourcentage %	Kappa	Lambda	k/λ
IgG	26	63.41	13	13	1
IgA	4	9.76	3	1	3
IgM	2	4.88	1	1	1
CLL monoclonales k ou λ	4	9.76	2	2	1
Gammopathie biconale	5	12.20	-	-	-
Total	41	100	19	17	1.5

3.3 Diagnostic étiologique

On a pu identifier les étiologies de 22 patients parmi les 41. Le tableau 10 représente la répartition étiologique des GM identifiés. Parmi les 22 observations, 8 étaient classées MGUS (36,36%), 7 étaient classées MM (31,81%). Ils sont suivis par les GM associées à des affections non lymphoprolifératives chez 4 patients (18,81%) et enfin les GM associées à des affections lymphoprolifératives chez 3 patients (13,36 %).

Tableau 10 : Répartition étiologique des GM identifiées

Etiologie	Effectif	Pourcentage %
MGUS	8	36,36 %
Myélome Multiple	7	31,81 %
GM associées à des affections non lymphoprolifératives	4	18,81 %
GM associées à des affections lymphoprolifératives	3	13,36 %
Total	22	100 %

Dans les 19 cas restants, le diagnostic étiologique n'a pu être établi (Dossier incomplet, malade perdu de vue, etc...).

3.3.1 Gammopathies monoclonales de signification indéterminée (MGUS)

Dans notre série, 8 cas MGUS ont été diagnostiqués. Elles représentent 36,36% de l'ensemble des GM identifiées. Le sexe ratio H/F est 1,66 (Fig. 15) ; l'âge moyen est de 67,53 ans avec des extrêmes allant de 48 à 84 ans (Tableau 11).

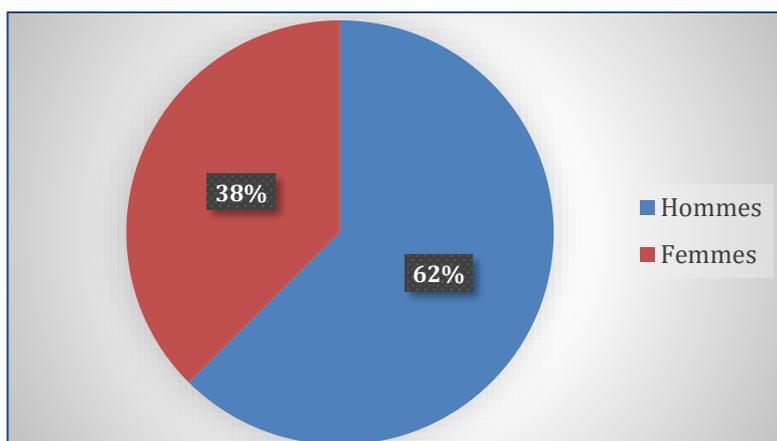


Figure 15 : Répartition des patients MGUS selon le sexe

Tableau 11 : Caractéristiques épidémiologiques des patients MGUS

Sexe	Effectif	Age moyen	Age médian (années)	Ecart-type (années)	Minimum (années)	Maximum (années)
Hommes	5	72,40	71	0,99	63	84
Femmes	3	62,67	62	0,47	48	78
Total	8	67,53	66,5	0,73	0	0

Le taux moyen des protides sériques totaux est de 74,25 g/L.

L'électrophorèse a objectivé un pic dans la zone des γ -globulines chez tous les cas de MGUS (Tableau 12).

Tableau 12 : Profil électrophorétique des patients MGUS

	Effectif	Pourcentage %
Pic en γ -globulines	8	100%
Total	8	100%

Les IgG sont le seul type de chaîne lourde retrouvée associée de manière égale à une chaîne légère Kappa et Lambda (50% respectivement) (Tableau 13).

Le taux moyen du composant monoclonal est de 9 g/L.

Tableau 13 : Distribution des isotypes des patients MGUS

	Effectif	Pourcentage %	Kappa	Lambda
IgG	8	100%	4	4
Total	8	100	4	4

Tous les patients présentent une anémie avec une moyenne d'hémoglobine de 11,76 g/dL). Cette anémie était normocytaire normochrome dans 62,5% des cas.

Le DFG moyen des patients MGUS est de 79,29 ml/min/1,73 m² ce qui correspond à stade G2 du classification KDIGO 2012 : Maladie Rénale Chronique avec DFG légèrement diminué.

La calcémie moyenne est de 81.71 g/l. On retrouve également une élévation de la protéine C réactive (CRP) chez tous les patients.

Le taux moyen de plasmocytes médullaires est de 4,8% avec des extrêmes allant de 2 à 9%.

Les caractéristiques biologiques des MGUS sont rapportées dans le tableau 14. Dans 75% des cas, la découverte était fortuite sans signes cliniques associés.

Tableau 14 : Caractéristiques biologiques des patients MGUS

	Moyenne	Max	Min
Créatinine	8.57	10.00	7.00
DFG	79.29	90.00	73.00
Calcémie	81.71	98.00	8.00
Hémoglobine	11.76	13.50	9.70
VGM	83.17	92.50	24.90

TCMH	28.39	24.90	32.30
CCMH	33.46	32.40	34.90
Globules Blancs	8.76	4.00	6.80
Neutrophiles	3.00	4.10	1.50
Lymphocytes	2.44	6.80	2.00
CRP	73.51	453.00	2.90
Albumine	37.00	41.00	32.00
Béta-2-microglobuline	4.87	8.30	2.17
LDH	174	185	163
ACR	201	578	2
PCR	63	44	78
Plasmocytose	4.8	9%	2%

3.3.2 Myélome multiple

Dans notre série, 7 cas de myélomes multiples ont été diagnostiqués. Il s'agit de 3 hommes (42,85%) et 4 femmes (57,14%) ; Le sexe ratio H/F est 0,75 ; dont l'âge moyen est de 68,17 ans avec des extrêmes allant de 61 à 78 ans (Fig. 16 et Tableau 15).

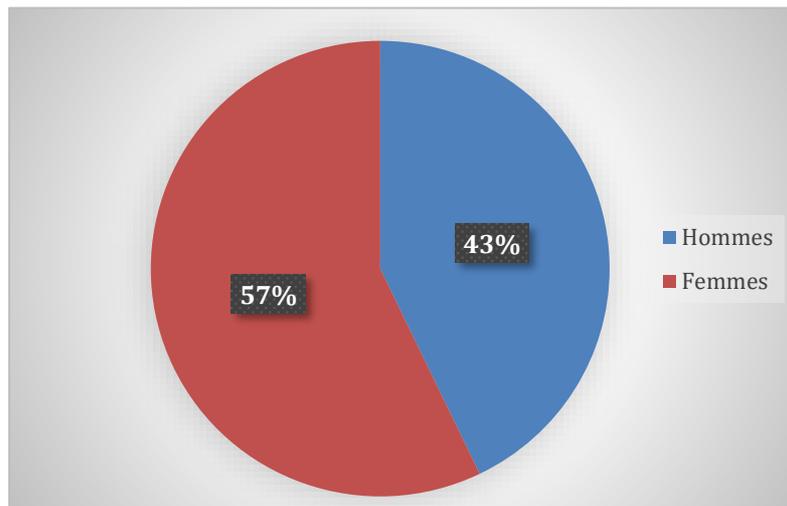


Figure 16 : Répartition des patients MM selon le sexe

Tableau 15 : Caractéristiques épidémiologiques des patients MM

Sexe	Effectif	Age moyen (Ans)	Age médian	Ecart-type	Min	Max
Hommes	3	66	65	0,94	61	78
Femmes	4	70	70,5	0,35	61	73
Total	7	68	67,75	0,29	0	0

Les douleurs osseuses constituent la principale circonstance de découverte : 70 % des cas, suivie de l'insuffisance rénale : 28%.

Le taux moyen des protéides sériques totaux est de 59g/L.

Le profil électrophorétique dominant est le pic monoclonal, ce pic se situe dans la zone des gamma-globulines chez 3 patients, également 3 cas

d'hypogammaglobulinémie seule. Chez un patient, un pic monoclonal dans la zone des bêta-2-globulines était associé à une hypogammaglobulinémie (Figure 17).

Le taux sérique moyen du composant monoclonal est de 12 g/l.

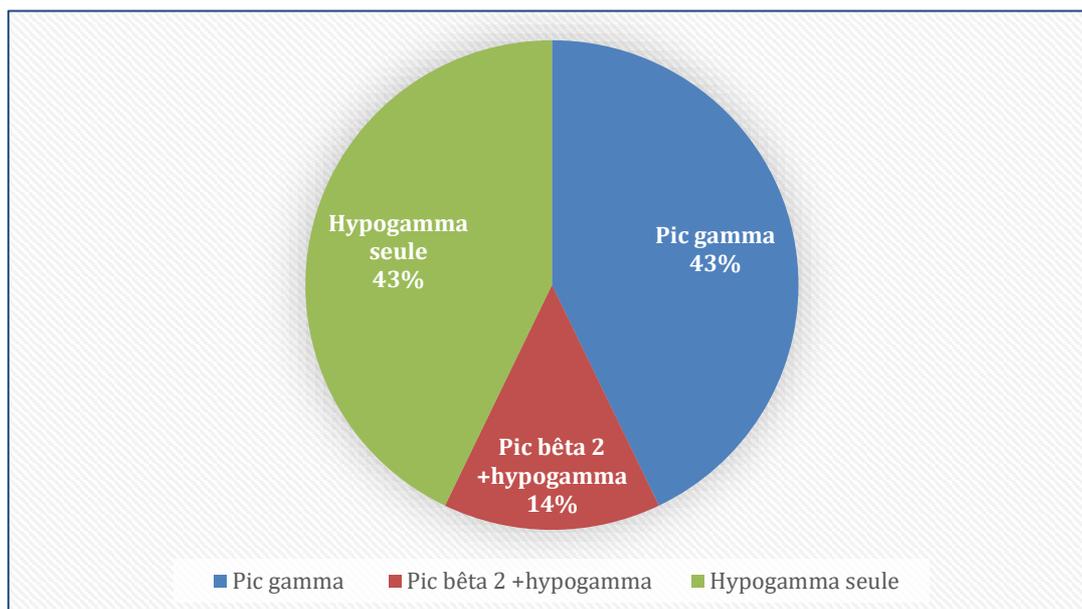


Figure 17: Répartition du profil électrophorétique des patients MM

La répartition isotypique montre une prédominance des IgG : 57.14%. Le reste comporte trois cas de Chaîne légères libre (2 Kappa, 1 Lambda).

La chaîne légère Kappa est la plus représentée avec 57,14% (n=4) contre 42,85% (n=3) pour la chaîne légère Lambda (tableau 16).

Tableau 16 : Répartition des isotypes d'immunoglobulines monoclonales dans les MM

	Effectif	Pourcentage %	Kappa	Lambda
IgG	4	57.14	2	2
CCL monoclonales	3	42.85	2	1
Total	7	100	4	3

L'IFU chez 3 patients a montré des CLL monoclonales d'isotypie Kappa chez 2 patients et des CLL monoclonales d'isotypie Lambda chez un 1 patient.

Au diagnostic, tous les patients présentent une anémie (hémoglobine < 12 g/dL).

Cette anémie est normocytaire normochrome dans 86% des cas.

Le DFG moyen des patients MM était 46,43 ml/min/1,73 m² ce qui correspond au stade G3a du classification KDIGO 2012 : insuffisance rénale légère à modérée.

La calcémie était supérieure à la normale dans 29% des cas. On retrouve également une élévation de la protéine C réactive (CRP) chez tous les patients.

Le médullogramme a été réalisé chez la totalité des 7 patients et il a objectivé un taux de plasmocytes médullaires supérieur à 10% dans tous les cas (Tableau 17).

Tableau 17 : Caractéristiques biologiques des patients MM

	Moyenne	Max	Min
Créatinine	16.86	32.00	7.00
DFG	46.43	81.00	14.00
Calcémie	93.71	116.00	75.00
Calcémie corrigée	101.20	123.00	81.00
Hémoglobine	8.43	11.20	3.90
VGM	92.07	103.00	79.90
TCMH	31.89	37.00	27.00
CCMH	34.73	35.90	33.30
Réticulocytes	1.34	2.58	0.10
Leucocytes	8.27	17.80	0.70
Neutrophiles	5.72	7.40	4.50
Lymphocytes	1.19	1.80	0.30
CRP	49.53	157.20	5.00
ALB	32.50	43.00	18.00
B2M	2.79	4.33	0.13
LDH	157	212	104
ACR	34.5	46	23
PCR	1614	2500	728

Plasmocytose médullaire	18	37	10
------------------------------------	----	----	----

3.3.3 Comparaison entre MGUS et les MM

La moyenne d'âge des patients MM (68,17 ans) est très proche à celle des patients MGUS (67,53 ans). Cependant, cette différence n'est pas statistiquement significative ($p=0,53$). Il n'y a pas eu d'association entre la présence d'un MGUS ou d'un MM en fonction du sexe ($p=0,80$) (Fig. 18).

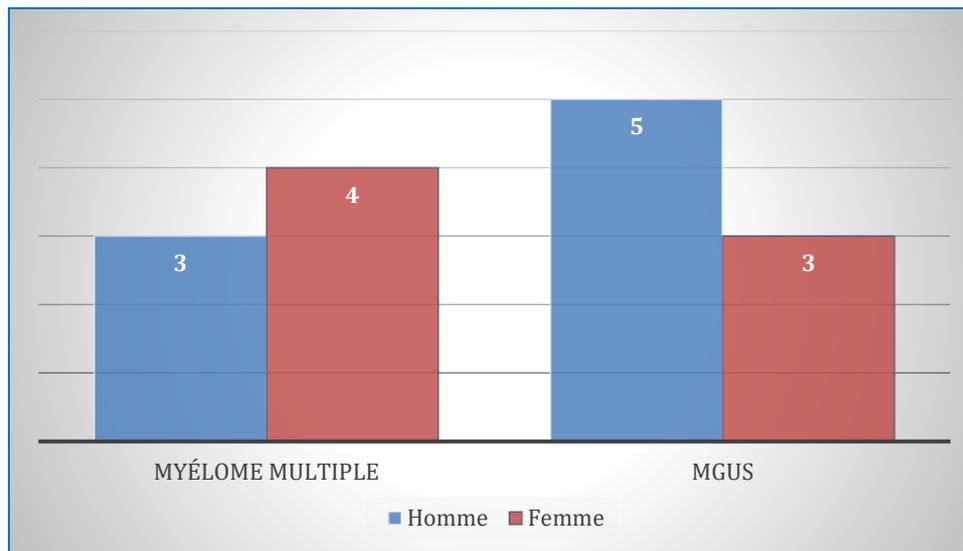


Figure 18: Répartition du sexe en fonction du diagnostic MM vs MGUS

La proportion de pic monoclonal en gamma-globulines à l'EPS est beaucoup plus importante chez les patients MGUS par rapport aux patient MM. Par contre, on retrouve une proportion beaucoup plus importante d'hypogammaglobulinémie chez les MM (Tableau 18).

Tableau 18 : Comparaison de l'EPS des MM et des MGUS

	Pic γ		Pic β		Hypo γ	
	n	%	n	%	n	%
MM	3	43	1	14	3	43
MGUS	8	100	0	0	0	0

Dans les deux groupes l'isotype prédominant est l'IgG (Tableau 19).

Tableau 19 : Comparaison de la répartition des isotypes d'Ig entre MM et MGUS

	IgG		CCL monoclonales	
	n	%	n	%
MM	4	57,14	2	28,57
MGUS	8	100	0	0

La comparaison entre les moyennes dans les deux groupes de MGUS et MM pour les protéines totales, le DFG, le taux d'hémoglobine, et la calcémie montrent que les valeurs étaient plus altérées chez les patients atteints de MM (Tableau 20).

Tableau 20 : Comparaison des paramètres biologiques entre MM et MGUS

Diagnostic		PT	Créa.	DFG	Hb	Calcémie	CRP	Plasmocytose %
MM	Moyenne	59	16,8	46,4	8,4	93,7	49,5	18
	Ecart type	5	10,3	25,8	2,2	15,9	59,2	8,8
	Médiane	61	12	50	9,1	90	22,6	15
	Min	51	7	14	3,9	75,0	5,0	10
	Max	65	32	81	11,2	116,0	157,2	37
MGUS	Moyenne	74,2	8,5	79,2	11,7	81,7	73,5	4,5
	Ecart type	10,4	1,1	6,8	1,4	32,7	167,6	2,5
	Médiane	72	8	76	11,8	94	14,9	3,5
	Min	62	7	73	9,7	8,0	2,9	2
	Max	93	10	90	13,5	98,0	453	9

3.3.4 GM associées à des syndromes non lymphoprolifératifs

Dans notre série, 4 cas de gammopathies monoclonales associées à des affections non lymphoprolifératives ont été décrits, il s'agit de 4 cas de syndromes myélodysplasiques (SMD), représentés par 1 homme (25%) et 3 femmes (75%) ; Le sexe ratio H/F est 0,33 ; dont l'âge moyen est de 64,83 ans avec des extrêmes allant de 43 à 96 ans (Figure 19 et Tableau 21).

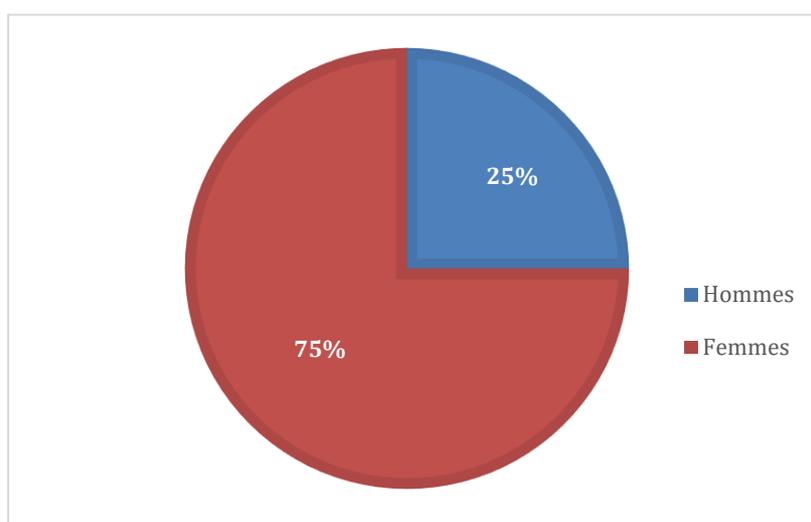


Figure 19 : Répartition des cas de GM associées aux SMD selon le sexe

Tableau 21 : Caractéristiques épidémiologiques des cas de GM associées aux SMD

Sexe	Effectif	Age moyen (An)	Age médian	Ecart-type	Min	Max
Hommes	1	59	59	0,00	59	59
Femmes	3	70	73	1,65	43	73
Total	4	64	66	0,82	0	0

Le taux moyen des protéides sériques totaux est de 69,5g/L.

Le profil électrophorétique dominant est le pic monoclonal, ce pic se situe dans la zone des gammaglobulines chez 3 patients. La restriction de l'hétérogénéité des gammaglobulines a été décrite chez un seul patient (Fig. 20).

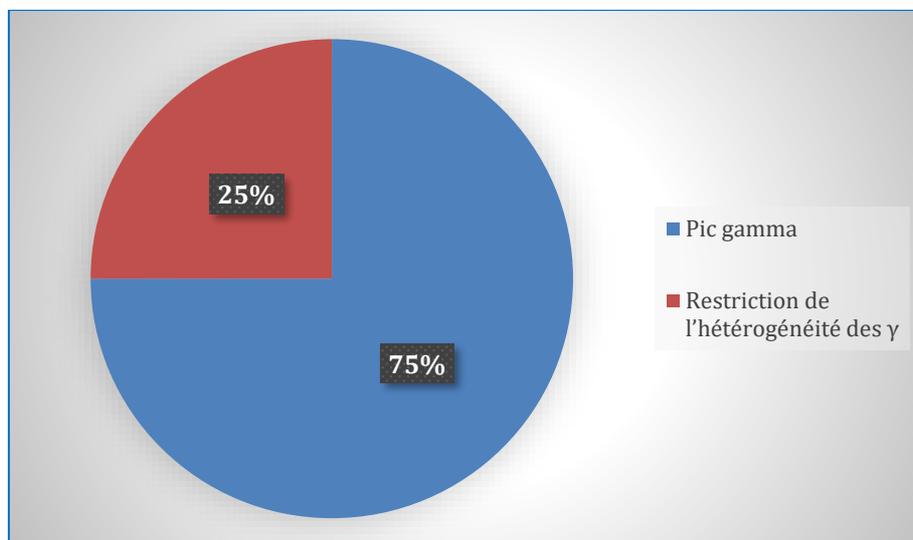


Figure 20: Répartition du profil électrophorétique des GM associées aux SMD

La répartition isotypique montre une prédominance des IgG : 50%. Le reste est présenté par un cas de chaînes légères libres monoclonales Lambda et un cas de profil biclonal (IgG Kappa et IgG Lambda) (Tableau 22).

Le taux sérique moyen du composant monoclonal est de 18,1 g/l.

Tableau 22 : Répartition isotypique des GM associées aux SMD

	Effectif	Taux %	Kappa	Lambda	Lambda libre
IgG	2	50%	1	1	-
CCLm	1	25%	-	-	1
Profil biclonal	1	25%	1	1	-
Total	4	100%	2	2	1

L'IFU a montré chez 1 patient la présence de CCLm d'isotypie Lambda.

Au diagnostic, tous les patients présentent une anémie (Hb < 12 g/dl). Cette anémie est normocytaire normochrome dans 75% des cas.

Le DFG moyen des patients SMD est de 63,25 ml/min/1,73 m² ce qui correspond au stade G2 du classification KDIGO 2012 : Maladie Rénale Chronique avec DFG légèrement diminuée.

On retrouve également une élévation de la protéine C réactive (CRP) chez tous les patients. Le médullogramme a été réalisé chez la totalité des 4 patients et il a

objectivé un taux de plasmocyte médullaire supérieur à 10% dans tous les cas (Tableau 23).

Tableau 23 : Caractéristiques biologiques des GM associées aux SMD

	Moyenne	Max	Min
Créatinémie	15,50	35,00	8,00
DFG	63,25	93,00	12,00
Calcémie	87,00	98,00	8,00
Hémoglobine	10,63	8,1	14,5
VGM	82,53	75,2	90
TCMH	28,03	30,5	24,9
CCMH	33,98	33,2	34,90
GB	5,63	2,7	10
Neutrophiles	3,55	1,1	6,7
Lymphocytes	1,33	2,5	0,3
CRP	104,20	183	25,4
Plasmocytose	13,66	26	4

3.3.5 GM associées à des syndromes lymphoprolifératifs

Dans notre série, 3 cas de GM associées à des syndromes lymphoprolifératifs (SLP) ont été diagnostiqués représentés par deux cas de lymphomes et un cas de LLC. Il s'agit de 2 hommes (66%) et 1 femmes (33%) ; Le sexe ratio H/F est 0,66 ; dont l'âge moyen est de 58 ans avec des extrêmes allant de 53 à 69 ans (Figure 21 et Tableau 24).

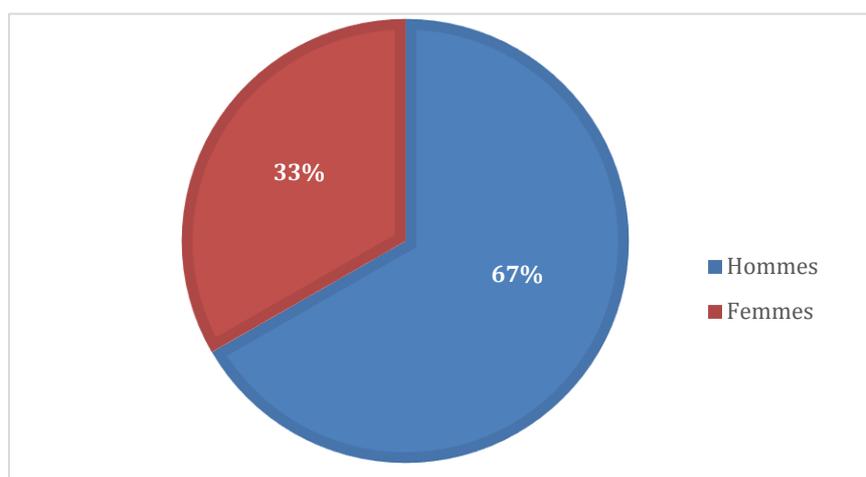


Figure 21 : Répartition des cas de GM associées aux SLP selon le sexe

Tableau 24 : Caractéristiques épidémiologiques des cas de GM associées aux SLP

Sexe	Effectif	Age moyen (An)	Age médian	Ecart-type	Min	Max
Hommes	2	63	63	0	57	69
Femmes	1	53	53	0	53	53
Total	3	58	58	0	0	0

Le taux moyen des protides sériques totaux est de 72g/L.

Tous les patients présentent un pic monoclonal dans la zone des gammaglobulines.

La répartition isotypique montre une prédominance des IgG chez 2 patients, un de ces patients présente un profil biclonal IgG Kappa et IgG Lambda. L'isotype IgM Lambda a été trouvé chez un seul patient (Tableau 25).

Le taux sérique moyen du composant monoclonal est de 9,3 g/l.

Tableau 25 : Répartition isotypique des cas de GM associées aux SLP

	Effectif	Taux %	Kappa	Lambda
IgG	1	33%	1	0
IgM	1	33%	0	1
Profil biclonal	1	33%	1	1
Total	3	100%	2	2

Au diagnostic, tous les patients présentent une anémie normocytaire normochrome (hémoglobine < 12 g/dl). Le DFG moyen des GM associées aux SLP est de 96,33 ml/min/1,73 m² ce qui correspond au stade G1 du classification KDIGO 2012 : Absence d'une atteinte rénale ou maladie rénale chronique avec DFG normal.

On retrouve également une élévation de la protéine C réactive (CRP) chez tous les patients (Tableau 26).

Tableau 26 : Caractéristiques biologiques des cas de GM associées aux SLP

	Moyenne	Max	Min
Créatinémie	7,00	8,00	6,00
DFG	96,33	103,00	87,00
Calcémie	92,00	94,00	92,00
Calcémie corrigée	100,50	102,00	99,00
Hémoglobine	9,93	11,4	9,5
VGM	87,73	102	79,3
TCMH	28,83	32,3	26,2
CCMH	32,87	34,1	31,5
GB	70,73	200	1,5
Neutrophiles	3,83	8,7	0,8
Lymphocytes	66,33	198	0,5
CRP	67,37	186	3,2
Albuminémie	34,00	39	31
B2M	3,36	5	2,02
LDH	414,50	554	275

4 Discussion

4.1 Caractéristiques épidémiologiques

Les gammopathies monoclonales sont des affections du sujet âgé. La moyenne d'âge dans notre série de 66 ans \pm 11,71 ans est similaire à ceux rapportées dans quarts études marocaines [48-51], dans une étude algérienne [52] et une étude tunisienne[53].

En revanche, elle est inférieure aux moyennes retrouvées dans des séries Étasunienne, Islandaise et Française où les moyennes d'âge sont supérieures à 70 ans [3, 5, 54].

Enfin, une étude sénégalaise rapporte une moyenne d'âge de 54 ans, inférieur à notre série[1]

L'ensemble des enquêtes épidémiologiques affirment que la prévalence des GM est proportionnelle à l'âge, allant de 1 % à 50 ans à 3 % au-delà de 70 ans, puis 10 % au-delà de 80 ans [53, 55].

L'augmentation de l'incidence avec l'âge reflète probablement la sensibilité croissante des méthodes de détection, l'allongement de l'espérance de vie ainsi que l'intensité de l'investigation

Notre étude montre une nette dominance masculine avec un sexe ratio H/F de 1,73. Ce qui est concordant avec plusieurs études nationales et internationales [48-51, 54] contrairement à trois séries, qui ont montré une prévalence féminine majoritaire [3, 52, 56].

4.2 Caractéristiques immunochimiques

4.2.1 Electrophorèse des protéines sériques

Dans notre étude, 76% des patients ont un pic étroit à l'EPS, il est situé dans la zone des γ -globulines dans 66 % des cas et dans la zone des β -globulines dans 10 % des cas. La fréquence des pics β est plus élevée chez les patients MM par rapport aux MGUS, tandis que les pics gamma sont plus fréquents dans les MGUS dans les MM ces résultats sont retrouvés dans d'autres travaux [48, 53].

Chez les patients n'ayant pas de pic à l'EPS, le diagnostic a été confirmé par immunotypage réalisé surtout dans le cadre d'une forte suspicion clinique. Ce qui

illustre l'importance des renseignements cliniques et du dialogue entre biologiste et clinicien, qui permettent un diagnostic plus poussé en cas d'un contexte évocateur sans pic à l'EPS.

4.2.2 Distribution isotypique des gammopathies monoclonales

L'immunotypage constitue la seconde étape dans l'exploration d'une GM, elle permet un typage de l'immunoglobuline en cause. L'immunofixation est la technique "gold standard" de référence.

Le type d'immunoglobuline dominant dans notre étude est une IgG, suivi par l'isotype IgA et les CLL, puis les IgM.

La dominance de l'isotype IgG a été décrite par toutes les études à des taux variables : de 42,8% à 60,91% (Tableau 27). Il est encore plus prédominant dans les MGUS.

L'isotype IgA et les CLL occupent, à des taux égales, la deuxième place dans notre série, avec près de 10% des cas, ce résultat est retrouvé dans d'autres travaux [49, 52, 53, 57].

Cependant, dans les données européennes et étasuniennes, l'isotype IgM était en deuxième position, sauf une étude espagnol qui concorde avec la nôtre [56]. Ces différences peuvent être expliquées par la plus forte prévalence de la MGW en Europe de l'ouest et en Amérique du nord par rapport au bassin méditerranéen, par la prévalence élevée des IgA chez les patients hospitalisés et aussi par des facteurs génétiques et environnementaux non encore élucidés[5, 33, 53, 58]. Les gammopathies monoclonales de type IgM sont souvent associés au MGW. Mais aussi dans les hémopathies malignes lymphoïdes et lymphoprolifératifs de type B [33].

Concernant les CLLm le taux de 10% est proche de celui rapporté dans les études maghrébines [48, 49, 51-53, 57]. Alors que dans les séries européennes et étasuniennes, le taux de ce type de GM est plus faible par rapport à la nôtre[3, 5, 54]. Cette constatation est peut-être due en partie à la prévalence du myélome à chaînes légères et en autre à la démarche diagnostique au laboratoire qui consiste à réaliser un immunotypage, devant une hyperprotidémie associée ou non à une

hypogammaglobulinémie, ce qui favorisent la détection des CLL surtout en l'absence de renseignements cliniques.

Concernant la répartition des patients en fonction du type de chaînes légères montre une légère prédominance de la chaîne légère de type Kappa avec un taux de 53% contre 48% de cas de chaînes légères de type Lambda. Cette légère prédominance est également retrouvée dans d'autres travaux de la littérature [48, 50-52, 57, 59].

Ce résultat peut être expliqué par la physiologie de synthèse de ces chaînes caractérisée par l'excès de synthèse des Kappa par rapport aux Lambda avec un ratio K/λ étant proche de 2 [60].

Tableau 27 : Distribution isotypique des gammopathies monoclonales

Etude /Type d'Ig(%)	IgG	IgA	IgM	CLL	Biclonale	Ig D
Mseddi-hadjji[53] (2003/Tunisie)	51,7	20,8	8,7	13,6	2,1	1
Decaux[3] (2007/France, Rennes)	42,8	8,9	31,9	6,6	9,8	0
Decaux [3] (2007/France, Blois)	59,7	11,8	25,7	2,7	0	0,2
Kyle et al [5] (2008/USA)	56	11	18,5	6	8	0,5
Ouzzif et al [49] (2008/Rabat)	56	14	12	14	2	0
Boulahia [57] (2016/Algérie)	57	20	8	15	0	0
Belouni et al[52] (2020/Algérie)	60,9	17,9	6,6	10,4	2,9	1
Bellouch [51] (2020/Maroc, Rabat)	60	15	11	9	2	1
Soumana [48](2019/Fes)	51,6	21,74	7,06	16,84	3,7	0
Notre étude (2020/Maroc, Rabat)	63,4	9.7	4.8	9.7	12.2	0

4.3 Diagnostic étiologique des GM

Le spectre étiologique des gammopathies monoclonales est large, traduisant la diversité des mécanismes pathogènes et des organes impliqués. Classiquement, on distingue les gammopathies monoclonales malignes qui regroupent : le myélome multiple, la macroglobulinémie de Waldenström, l'amylose, le lymphome et les pathologies lymphoprolifératives et les gammopathies monoclonales de signification indéterminée.

La prévalence de la MGUS augmente avec l'âge, 3,2% chez les personnes de plus de 50 ans et 7,5% chez celles de plus de 70 ans, avec une dominance masculine (3,7 % des hommes et 2,9 % des femmes)[6]. Une étude rétrospective réalisée au Pays-Bas sur une période de 21 ans, a montré que l'incidence standardisée pour l'âge de MGUS était de 10,3 et 8,6 pour 100 000 chez les hommes et les femmes, respectivement[54]. Les sujets de race noire sont les plus touchés[61].

L'incidence du MM a augmenté dans la plupart des études, mais elle s'est stabilisée ces dernières années. Le taux était de 4,6/ 100 000 entre 1945 et 2001. L'âge médian au moment du diagnostic est de 70 ans, et le myélome survient chez les hommes (7 pour 100 000) à un taux 56% plus élevé que chez les femmes (4, 5 pour 100 000). Le taux de prévalence le plus élevé est observé chez les Afro-Américains, en particulier chez les personnes âgées de 80 à 84 ans et plus[5].

Le diagnostic le plus fréquent des gammopathies monoclonales dans notre étude était le MGUS (Tableau 28). Ce résultat est concordant avec les études occidentales [3, 5, 54-56, 58], mais discordant avec les séries maghrébines qui ont montré que le MM était le diagnostic le plus fréquent[48-51, 57]. Cette constatation peut être expliquée par un mode de recrutement différent dans notre étude par rapport aux études maghrébines dans lesquelles la majorité des patients était symptomatique contrairement à notre série. Cela reflète la pertinence de la recherche et du diagnostic de la part des prescripteurs et du laboratoire qui sont de plus en plus sensibilisés au diagnostic du MGUS, qui évoluera vers le MM, chez les patients qui ne représentent pas de symptômes.

La place qui occupe les GM associées au syndromes non lymphoprolifératives dans

notre étude peut être expliquées par le nombre limité des patients dans notre étude par rapport aux autres études, une étude française a montré que les affections non lymphoprolifératives occupe une place importante parmi les étiologies des gammopathies monoclonales[62]. Concernant les GM associées aux affections lymphoprolifératives, nos résultats sont concordants avec deux études[51, 56]. Les caractéristiques épidémiologiques ainsi que immunochimiques à savoir : la répartition isotypique des patients de notre cohorte concorde avec ceux de la littérature.

Tableau 28 : Étiologies des gammopathies monoclonales

Etiologies (%) / Séries [Réf]	MGUS	MM	MW	GM associées à des syndromes lymphoprolifératifs
Kyle et al [5] (2008/USA)	58	21,4	2	4
Decaux[3] (2007/France, Rennes)	64,1	14,1	4,4	4,2
Decaux [3] (2007/France, Blois)	77,6	12,1	8,7	3,2
Ong [63](1997/ Pays Bas, Hollande)	56	18	-	-
Mseddi-hadji[53] (2003/Tunisie)	27	58,2	4,81	3,33
Ouzzif et al [49] (2008/Rabat)	34.92	52.77	3,97	3,97
Bellouch[51] (2020/Maroc, Rabat)	37	43	5	13
Belouni et al[52] (2020/Algérie)	34,13	55,20	1,46	1,27
Bergon et al [56](2007/Espagne)	54	31	2	12,5
Notre étude	36.36	31,81	0	13

4.4 Autres paramètres biologiques

Le myélogramme est l'examen indispensable pour confirmer le diagnostic du myélome multiple. Il permet d'une part d'apprécier le taux d'infiltration de la moelle osseuse par les plasmocytes et d'autre part l'aspect morphologique de ces derniers notamment une dysplasie ou une maturité. Une plasmocytose médullaire supérieure ou égale à 10% est le premier critère diagnostique du myélome selon les critères de l'*International Myeloma Working Group* (IMWG)[64].

Dans notre série, le myélogramme a objectivé une moyenne de plasmocytose médullaire à 18% chez les patients MGUS, et une moyenne de plasmocytose médullaire à 4 % chez les patients MM, ce résultat est très proche de ce obtenu par *Bergón et al.* En Espagne[56].

La comparaison entre la concentration moyenne du pic monoclonal dans les deux groupes de MGUS et MM a montré une concentration significativement plus élevée chez les patients MM ($P < 0,0001$). Ces résultats sont similaires aux données des autres études [52, 53, 56].

Dans notre série, la comparaison entre les moyennes dans les deux groupes de MGUS et MM pour les protéines totales, le DFG, le taux d'hémoglobine, et la calcémie montrent que les valeurs étaient plus altérées chez les patients MM. Ce constat est en concordance avec plusieurs études [49, 56].

Le taux sérique de la β 2-microglobuline permet la classification pronostique de la maladie. Son dosage associé à celui de l'albumine sérique a conduit à l'établissement d'une classification pronostique internationale (ISS) qui est la classification la plus largement acceptée [65, 66]. Cette classification permet de séparer les patients en trois groupes de pronostic différents comme cela a déjà été souligné dans la partie « pronostic ». [42]. Dans notre étude 88,8% des patients, qui ont bénéficiés d'un dosage de β 2 microglobuline, ont un taux sérique supérieur aux valeurs de références, ce résultat est concordant avec une étude réalisée au CHU de Fès[48]. Les patients du groupe MM ont un taux plus élevé que les patients MGUS, ce qui concorde avec plusieurs séries[5, 6, 56].

CONCLUSION

Conclusion

Le présent travail nous a permis de décrire les caractéristiques épidémiologiques, étiologiques et biologiques, notamment immunochimiques, des gammopathies monoclonales, en l'occurrence le MGUS et le MM, colligés pendant une période de 12 mois à l'HMIMV de Rabat, et de comparer nos résultats avec les données de la littérature.

Ce travail a permis de confirmer que les GM sont fréquentes chez les sujets âgés avec une légère prédominance masculine. Les données épidémiologiques et étiologiques retrouvées dans notre étude, concernant la prédominance du MGUS, concordent avec ceux de la littérature internationale, et discordent avec les études maghrébines.

Le laboratoire de Biochimie joue un rôle important dans le diagnostic, la prise en charge et le suivi des gammopathies monoclonales. Ce diagnostic se base sur la combinaison de plusieurs techniques qui sont complémentaires et qui doivent être utilisés selon un contexte clinique bien déterminé, d'où la nécessité d'une approche multidisciplinaire, basée sur un dialogue clinico-biologique étroit.

Sur la base de nos résultats, des études prospectives plus larges sont nécessaires pour faire un suivi en temps réel la progression de ces affections dans le contexte marocain.

Résumés

Résumé

Titre : Analyse épidémiologique, immunochimique et étiologique des gammopathies monoclonales : Expérience du service de biochimie de l'HMIMV de rabat

Auteur : Yacine Errouissi

Introduction : La découverte d'une gammopathie monoclonale (GM) est une situation fréquente en pratique courante surtout avec la généralisation de l'EPS et l'amélioration des technologies utilisées. L'objectif de ce travail est de décrire les caractéristiques épidémiologiques, immunochimiques et étiologiques des GM diagnostiquées à l'Hôpital Militaire d'Instruction Mohammed V de Rabat.

Patients et Méthodes : Il s'agit d'une étude rétrospective descriptive réalisée au service de Biochimie de l'HMIMV de Rabat durant une période de 12 mois allant du 1^{er} Janvier 2020 au 31 Décembre 2020), incluant les patients hospitalisés et les consultants externes aux différents services de l'HMIMV de Rabat. Une fiche d'exploitation a été remplie à partir des dossiers médicaux et des registres du service de Biochimie, puis transcrite sur Microsoft Excel 2016. L'analyse statistique a été faite par SPSS v23.

Résultats : Nous avons colligé un total de 41 cas de GM. Les hommes représentent 63% (n=26) des patients et les femmes 37% (n=15) dont l'âge médian est de 66 ans \pm 11,71. A l'électrophorèse, le pic monoclonal dans la zone des γ -globulines est le profil majoritaire (66%, n=28) suivi du pic en zone β -globulines (10%, n=6). L'IgG est l'isotype dominant (63,41%, n=26), suivi par l'isotype IgA et les CLL, a des taux égales (9.76%, n=4), puis les IgM (4.88 %, n=2). Le taux moyen du composant monoclonal dans la zone γ -globulines est de 9,26 g/l et 10,86 g/L dans la zone β -globulines. Les gammopathies monoclonales de signification indéterminée (MGUS) sont les plus rencontrées chez 36,36% des patients (n=8), suivi par le Myélome multiple (31,81%, n=7), les gammopathies associées aux affections non lymphoprolifératives (18,81%, n=4), puis les gammopathies associées aux affections lymphoprolifératives (13,36%, n=3). Le diagnostic étiologique n'a pu être établi chez 19 patients.

Conclusion : La gammopathie monoclonale de signification indéterminée est l'étiologie la plus fréquente. Compte tenu de leur caractère précancéreux et de leur fréquence croissante, la mise en place d'une stratégie de diagnostic et de suivi s'avère nécessaire.

Abstract

Title: Epidemiological, immunochemical and etiological analysis of monoclonal gammopathies: Experience of the biochemistry department of Mohammed V Military Training Hospital in Rabat

Author: Yacine Errouissi

Introduction: The discovery of a monoclonal gammopathy is a frequent situation in current practice, especially with the generalization of PES and the improvement of the technologies used. The aim of this study is to describe the epidemiological, immunochemical and etiological characteristics of monoclonal gammopathies diagnosed at the Military Hospital of Instruction Mohammed V (HMIMV) of Rabat.

Patients and methods: It's a retrospective descriptive study carried out in the biochemistry department of the Mohamed V Military Hospital in Rabat during a 12-month period from January 1, 2020 to December 31, 2020. including inpatients and outpatients in the various departments of the HMIMV of Rabat. An evaluation form was filled in from the medical files and the records of the Biochemistry Department, then transcribed on Microsoft Excel 2016. The statistical analysis was done by SPSS v23.

Results: We collected a total of 41 cases of monoclonal gammopathies. Men represented 63% of the patients and women 37% with a median age of 68 ± 14 years. On electrophoresis, the monoclonal peak in the gamma-globulines zone is the predominant pattern (66%) followed by the peak in the beta zone (10%). IgG is the dominant isotype (63.41%), followed by IgA and CLL, at equal levels (9.76%), then IgM (4.88%). The Kappa/Lambda ratio is 1.5. The average level of the monoclonal component is 10 g/L. Monoclonal gammopathies of undetermined significance are the most encountered with 36.36% of patients, followed by multiple myeloma (31.81%), gammopathies associated with non-lymphoproliferative disorders (18.81%), then gammopathies associated with lymphoproliferative disorders (13.36%). The etiological diagnosis could not be established in 19 patients.

Conclusion: MGUS is the most frequent etiology. Considering their precancerous character and their increasing frequency, the implementation of a diagnosis and follow-up strategy is necessary.

ملخص

العنوان: دراسة وبائية، كيمومناعية وتشخيصية للاعتلالات وحيدة النسيلة: تجربة مختبر الكيمياء الحيوية في مستشفى محمد الخامس للتدريب العسكري بالرباط

المؤلف: ياسين الرويسي

مقدمة: يعد اكتشاف الاعتلال الجائمي أحادي النسيلة حالة شائعة في الممارسة الطبية، خاصة مع تعميم EPS وتحسين التقنيات المستخدمة .

إن الكشف عن الغلوبولين المناعي وحيد النسيلة يطرح مسألة تشخيص المسبب للمرض. ترتبط العديد من الأمراض بـ الاعتلال الجائمي الأحادي النسيلة، بما في ذلك الورم النخاعي المتعدد، مرض فالدنشتروم، سرطان الدم الليمفاوي المزمن، الورم الليمفاوي، والداء النشواني ... ومع ذلك، في بعض الحالات، لم يتم العثور على تشوهات سريرية أو بيولوجية شذوذ على الرغم من التحقيقات. وهذا ما يسمى الاعتلال الجائمي وحيد النسيلة ذو الخطورة غير المحددة (MGUS).

نقترح الإبلاغ عن الخصائص الوبائية والبيولوجية والمسببة للاعتلالات الجائميّة وحيدة النسيلة التي تم تشخيصها في مختبر الكيمياء الحيوية بمستشفى محمد الخامس العسكري بالرباط.

المرضى والأساليب: هذه دراسة وصفية بأثر رجعي تم إجراؤها في قسم الكيمياء الحيوية بمستشفى محمد الخامس العسكري بالرباط خلال فترة 12 شهرًا من 1 يناير 2020 إلى 31 ديسمبر 2020.

النتائج: قمنا بجمع ما مجموعه 41 حالة من حالات اعتلال غاما وحيدة النسيلة. يمثل الرجال 63% من المرضى والنساء 37%. بمتوسط عمر 68 ± 14 سنة. في الرحلان الكهربائي، تكون ذروة وحيدة النسيلة في منطقة جاماجلوبولين هي النمط السائد (66%) تليها الذروة في منطقة بيتا (10%). IgG هو النمط النظري السائد (63.41%)، يليه IgA و CLL بمستويات متساوية (9.76%)، ثم IgM (4.88%). نسبة كبا / لامدا هي 1.5. يبلغ متوسط مستوى المكون أحادي النسيلة 10 جم / لتر. تعد الاعتلالات الجائميّة أحادية النسيلة ذات الأهمية غير المحددة هي الأكثر ظهورًا مع 36.36% من المرضى، يليها المايلوما المتعددة (31.81%)، وأمراض الجائميّة المرتبطة بالاضطرابات التكاثرية غير اللمفاوية (18.81%)، ثم الاعتلالات الجائميّة المرتبطة باضطرابات التكاثر اللمفاوي (13.36%). لم يتم تحديد أي تشخيص وبائي لدى 19 حالة.

الخلاصة: الاعتلال الجائمي وحيد النسيلة ذو الخطورة غير المحددة هو المسبب الأكثر شيوعًا. بالنظر إلى طابعها السرطاني وتواترها المتزايد، فإن تنفيذ استراتيجيات التشخيص والمتابعة أمر ضروري.

ANNEXES

Annexe I : Fiche d'exploitation des gammopathies monoclonales

Identité :

Nom	Sexe
Prénom	IPP
Âge	Service d'hospitalisation

Origine géographique : ...

Renseignements cliniques :

Caractéristiques immunochimiques :

- Électrophorèse des protéines sériques :

Pic	Bêta	Gamma	Alpha
Quantification			
Hypogamma			

- Immunotypage : Immunofixation Immunosoustraction

Chaîne lourde	Chaîne légère	Chaines légères libres	
IgG	Kappa	Gammopathies biclonales	
IgA	Lambda	Fragment des chaînes lourdes d'une seule classe	
IgM		Autres	
IgD			
IgE			

- Dosages sériques :
 - Protides totaux :
 - Dosage pondéral des Immunoglobulines....

IgG :	Kappa :
IgM :	Lambda :
IgA :	Rapport Kappa/Lambda :

- Dosage des chaînes légères libres monoclonales sériques.....

- Protéinurie de 24h :
- Électrophorèse des protéines urinaires

Pic	Bêta	gamma	alpha
Quantification			

- Immunofixation urinaire/Bence Jones

G	A	M	D	E	Kappa	Lambda	Kappa libre	Lambda libre

Autres paramètres :

<u>Créat.</u>		<u>Hgb</u>		<u>Rétic</u>		<u>VS</u>	
<u>DFG</u>		<u>VGM</u>		<u>GB</u>		<u>CRP</u>	
<u>Calcémie</u>		<u>TCMH</u>		<u>Neutro</u>		<u>Alb</u>	
<u>Calc. corr</u>		<u>CCMH</u>		<u>Lymph</u>		<u>B2M</u>	

Myélogramme	BOM	Caryotype	Immunophénotypage

Diagnostic retenu :

Myélome multiple	Maladie des chaînes lourdes alpha
Maladie de Waldenstrom	Plasmocytome
SLP (LLC)	Lymphome
Amylose AL	Autres

Références bibliographiques

Bibliographie

1. Fall, S., et al., *Les gammopathies monoclonales Etude de 80 dossiers colligés dans un service de médecine interne de Dakar*. 2011. **58**(11): p. 489-492.
2. Santé., H.A.d. *Fiche Mémo : Quand prescrire une électrophorèse des protéines sériques (EPS) et conduite à tenir en cas d'une immunoglobuline monoclonale* 2017; Available from: www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2017-01/dir1/fiche_memo_eps__v2.pdf
3. Decaux, O., et al., *Épidémiologie descriptive des gammopathies monoclonales. Expérience d'un centre hospitalier général et d'un service de médecine interne de centre hospitalier et universitaire*. 2007. **28**(10): p. 670-676.
4. Le Carrer, D., *Electrophorèse & immunofixation des protéines sériques: interprétations illustrées*. 1994: Laboratoires Sebia.
5. Kyle, R.A., S.V.J.B.p. Rajkumar, and r.C. haematology, *Epidemiology of the plasma-cell disorders*. 2007. **20**(4): p. 637-664.
6. Kyle, R.A., et al., *Prevalence of monoclonal gammopathy of undetermined significance*. 2006. **354**(13): p. 1362-1369.
7. L., E., *Protéines totales*. EMC - Biologie médicale., 2007.
8. Raidelet, L. and T.J.R.F.d.L. Le Bricon, *Exploration de la protéinurie au laboratoire*. 2013. **2013**(451): p. 75-82.
9. Hay-Lombardie, A., N. Pallet, and E. Bigot-Corbel. *Quantitative measurement of urinary proteins in 2018: advantages, disadvantages, limits*. in *Annales de Biologie Clinique*. 2018.
10. Sebia. *Protéine Sérique par Électrophorèse Capillaire*. 2022; Available from: <https://www.sebia.com/fr/tests/proteine-serique-par-electrophorese-capillaire/>.
11. Leung, N., *Clinical Tests for Monoclonal Proteins*. 2016.
12. Lissoir, B., P. Wallemacq, and D. Maisin. *Électrophorèse des protéines sériques: comparaison de la technique en capillaire de zone Capillarys®(Sebia) et de l'électrophorèse en gel d'agarose Hydrasys®(Sebia)*. in *Annales de biologie clinique*. 2003.

13. Sebia. *CAPILLARYS PROTEIN*. 2022 [21/02/2022]; Available from: <https://www.sebia.com/en-EN/produits/capillarys-proteine-6>.
14. Sebia. *Protéines Sériques par Électrophorèse sur Gel d'Agarose*. 2022; Available from: <https://www.sebia.com/fr/tests/proteine-serique-par-electrophorese-sur-gel-dagarose/>.
15. Dejoie, T., et al. *Recommandations de l'IFM (Intergroupe francophone du myélome) pour l'harmonisation de l'analyse des électrophorèses des protéines sériques et urinaires dans le diagnostic et le suivi du myélome multiple*. in *Annales de Biologie Clinique*. 2016.
16. Steensma, D.P. and R.A.J.T.K.i.P.C.D. Kyle, *A history of the kidney in plasma cell disorders*. 2007. **153**: p. 5-24.
17. McTaggart, M.P., J. Lindsay, and E.M.J.A.J.o.C.P. Kearney, *Replacing urine protein electrophoresis with serum free light chain analysis as a first-line test for detecting plasma cell disorders offers increased diagnostic accuracy and potential health benefit to patients*. 2013. **140**(6): p. 890-897.
18. Nel, I., et al. *Migrations inattendues des chaînes légères libres d'immunoglobulines à l'électrophorèse des protéines urinaires*. in *Annales de Biologie Clinique*. 2017.
19. Szymanowicz, A., M. Neyron, and I.J.S.b. Denis, *Proposition de textes interprétatifs prêts à l'emploi pour lelectrophorese des proteines urinaires*. 2006. **155**: p. 41.
20. Pham, B. and L.J.B.C.d.f.d.b.m.I.m. Intrator, *Immunoglobulines monoclonales: recherche et identification*. 2003. **28**: p. 47-65.
21. Dimopoulos, M., et al., *Consensus recommendations for standard investigative workup: report of the International Myeloma Workshop Consensus Panel 3*. 2011. **117**(18): p. 4701-4705.
22. Wiencek, J.R., S.-H. Duh, and R.H. Christenson, *Proteins: analysis and interpretation in serum, urine, and cerebrospinal fluid*, in *Contemporary Practice in Clinical Chemistry*. 2020, Elsevier. p. 365-390.
23. Guis, L., et al., *Intégration du Capillarys 2 Flex Piercing (Sebia) dans un laboratoire de biologie médicale spécialisée*. 2013. **2013**(449): p. 47-56.

24. Lapalus, E. and A.J.R.F.d.L. Chevailler, *Diagnostic biologique d'une immunoglobuline monoclonale*. 2000. **2000**(327): p. 67-74.
25. Retornaz, F., et al., *Conduite à tenir devant la découverte d'un pic monoclonal à l'électrophorèse des protéines*. 2010. **3**(1): p. 15-21.
26. Willrich, M.A., J.A.J.C.C. Katzmann, and L. Medicine, *Laboratory testing requirements for diagnosis and follow-up of multiple myeloma and related plasma cell dyscrasias*. 2016. **54**(6): p. 907-919.
27. Hutchison, C.A., et al., *Quantitative assessment of serum and urinary polyclonal free light chains in patients with chronic kidney disease*. 2008. **3**(6): p. 1684-1690.
28. Hutchison, C.A. and O.J.C.c. Landgren, *Polyclonal immunoglobulin free light chains as a potential biomarker of immune stimulation and inflammation*. 2011. **57**(10): p. 1387-1389.
29. Bradwell, A.R., et al., *Highly sensitive, automated immunoassay for immunoglobulin free light chains in serum and urine*. 2001. **47**(4): p. 673-680.
30. Sebia. *Free Light Chains (FLC)*. 2022; Available from: <https://www.sebia.com/fr/tests/free-light-chains/>.
31. Brouet, J.-C., et al., *Biologic and clinical significance of cryoglobulins: a report of 86 cases*. 1974. **57**(5): p. 775-788.
32. Desbois, A.C., P. Cacoub, and D.J.R.d.R. Saadoun, *Les cryoglobulinémies*. 2019. **86**(3): p. 241-248.
33. Fouquet, G., et al., *Myélome multiple*. 2017. **12**(4): p. 1-26.
34. Cancer, I.d.R.s.l. *Cancer incidence rate in Rabat*. 2012; Available from: https://www.irc.ma/images/Registre_Cancer_Rabat_2009-2012.pdf.
35. Foundation, I.M.W.G.J.I.M., *International Myeloma Working Group (IMWG) Criteria for the Diagnosis of Multiple Myeloma*. 2017.
36. Larsen, J., et al., *Serum free light chain ratio as a biomarker for high-risk smoldering multiple myeloma*. 2013. **27**(4): p. 941-946.
37. Kastritis, E., et al., *The prognostic importance of the presence of more than one focal lesion in spine MRI of patients with asymptomatic (smoldering) multiple myeloma*. 2014. **28**(12): p. 2402-2403.

38. Bruneau, J., D. Canioni, and T.J.J.R.F.d.L. Molina, *Révision 2016/2017 de la classification OMS des hémopathies lymphoïdes matures: ce qui va changer dans la pratique quotidienne*. 2017. **2017**(488): p. 39-48.
39. Leblond, V., et al., *La maladie de Waldenström ou macroglobulinémie*. 2013. **2013**(452): p. 73-82.
40. Wang, H., et al., *Temporal and geographic variations of Waldenstrom macroglobulinemia incidence: a large population-based study*. 2012. **118**(15): p. 3793-3800.
41. Baron, M., et al., *Maladie de Waldenström 2020*. **31**(4): p. 1-12.
42. Castillo, J.J., et al., *Recommendations for the diagnosis and initial evaluation of patients with Waldenström Macroglobulinaemia: A Task Force from the 8th International Workshop on Waldenström Macroglobulinaemia*. 2016. **175**(1): p. 77-86.
43. Tomowiak, C., et al., *Waldenström macroglobulinaemia*. 2019. **48**(7-8 Pt 1): p. 832-841.
44. Chigrinova, E., et al. *Morbus Waldenström*. in *Swiss Medical Forum*. 2018. EMH Media.
45. (HAS), H.A.d.S. *Myélome multiple*. 2010 [cited 2022; Available from: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2011-02/ald_30_gm_myelome_vf.pdf].
46. Bergstrom, D.J., et al., *Consensus guidelines on the diagnosis of multiple myeloma and related disorders: recommendations of the myeloma Canada research network consensus guideline consortium*. 2020. **20**(7): p. e352-e367.
47. Andrès, E., *Conduite a tenir devant une gammopathie monoclonale* 2013: Hôpitaux Universitaires de Strasbourg.
48. Soumana, B., *Gammopathies monoclonales : Aspects épidémiologiques et biologiques au CHU Hassan II de Fès*. 2019.
49. Ouzzif, Z., et al., *Monoclonal gammopathies in a Moroccan military hospital*. 2012. **32**(10): p. 3303-3307.

50. SADOUCHE, K., *Les immunoglobulinopathies monoclonales: Etude epidemiologique, biochimique et etiologique d'une cohorte de 214 cas.* 2009.
51. Bellouch, A., *Gammopathies Monoclonales Malignes (Myelome Multiple et Macroglobulinemie de Waldenström): aspects epidemiologiques, cliniques et biologiques des cas colliges, sur une periode de 19 ans, au laboratoire de biochimie-toxicologie de l'HMIMV de Rabat. Thèse de Pharmacie N° 50 2021.* 2021, FMPR-UM5.
52. Belouni, R., et al., *Epidemiological and immunochemical parameters of monoclonal plasma cell dyscrasias of 2121 cases in Algeria.* 2020. **68**(2): p. 67-70.
53. Mseddi-Hdiji, S., et al., *Gammopathies monoclonales en Tunisie: analyse épidémiologique, immunochimique et étiologique d'une série de 288 cas.* 2005. **53**(1): p. 19-25.
54. Ögmundsdóttir, H.M., et al., *Monoclonal gammopathy in Iceland: a population-based registry and follow-up.* 2002. **118**(1): p. 166-173.
55. Janvier, M.J.R.d.r., *Immunoglobuline monoclonale et myélome. Devenir et suivi des immunoglobulines monoclonales, nouveaux aspects diagnostiques et thérapeutiques du myélome.* 2008. **75**(4): p. 358-361.
56. Bergón, E. and E. Miravalles, *Retrospective study of monoclonal gammopathies detected in the clinical laboratory of a Spanish healthcare district: 14-year series.* 2007.
57. Asmaa, B., *Gammopathie monoclonale et myélome multiple: Approches épidémiologique et technique.* 2016, Université des Frères Mentouri Constantine. Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie.
58. Bergsagel, D.J.S.c., *The incidence and epidemiology of plasma cell neoplasms.* 1995. **13**: p. 1-9.
59. Elfounini, S., *Expérience du laboratoire de Biochimie de l'HMIMV dans l'isotypage des immunoglobulines monoclonales. Thèse de Pharmacie N° 107 2017.* 2017, FMPR-UM5.

60. Verebi, C., et al. *Intérêt du dosage des chaînes légères libres dans le cadre de gammopathies monoclonales, autres hémopathies malignes et maladies auto-immunes.* in *Annales de Biologie Clinique.* 2019.
61. MacMahon, B. and D.W.J.J.o.c.d. Clark, *The incidence of multiple myeloma.* 1956. **4**(5): p. 508-515.
62. Pontet, F.J.C.c.a., *A data base for 3000 monoclonal immunoglobulin cases and a new classification.* 2005. **355**(1-2): p. 13-21.
63. Ong, F., et al., *A population-based registry on paraproteinaemia in the Netherlands.* 1997. **99**(4): p. 914-920.
64. Rajkumar, S.V., et al., *International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma.* 2014. **15**(12): p. e538-e548.
65. Malam-Abdou, B., et al., *Un Cas de Myélome Multiple à IgD Lambda Révélé par une Insuffisance Rénale.* 2018. **19**(3).
66. Ravinet, A., J.O. Bay, and O.J.B.d.c. Tournilhac, *La leucémie à plasmocytes.* 2014. **101**(11): p. 1048-1058.