

UNIVERSITE MOHAMMED V

FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE –RABAT-

ANNEE : 2011

THESE N° :42

**GAMMAPATHIES MONOCLONALES DE SIGNIFICATION
INDETERMINEE : AVANCEES ACTUELLES**

THESE

Présentée et soutenue publiquement le :

PAR

Mr. Mohammed Ismaili Alaoui

Né le 18 Décembre 1985 à Rissani

Pour l'obtention du Doctorat en pharmacie

Mots-clés :

MGUS, physiopathologie, diagnostic, approches thérapeutiques.

JURY

Mme. A. Thimou

Professeur de pédiatrie

PRESIDENTE

Mr. A. Masrar

Professeur agrégé d'hématologie biologique

RAPPORTEUR

Mr. A. Belmekki

Professeur agrégé d'hématologie biologique

Mme. N. Messaoudi

Professeur agrégée d'hématologie biologique

JUGES

Mr.S. Mrani

Professeur agrégé de virologie

أطروحة رقم: 42

سنة: 2011

أطروحة: الأندلس والأمازيغية، الوحدة النسيجية، غير المحددة الدلالة.
قدمت ونوقشت علانية يوم:

من طرفه:

السيد: محمد اسماعيلي علوي

المزاد بتاريخ: 18 دجنبر 1985 بالريصاني تافيلات

لنيل شهادة الدكتوراه في الصيدلة

الكلمات الرئيسية: الاعتلالات الغامائية، الوحدة النسيجية، غير المحددة الدلالة، الفيزيولوجية المرضية، التشخيص، المقاربات العلاجية.

لجنة التحكيم:

رئيسة

السيدة: أمال تهيمو

أستاذة في طب الأطفال

مشرف

السيد: عز العرب مسرار

أستاذ مبرز في علم الدم البيولوجي

السيد: عبد القادر بلمكي

أستاذ مبرز في علم الدم البيولوجي

السيدة: نزهة المسعودي

أستاذة مبرزة في علم الدم البيولوجي

السيد: سعد لمراني

أستاذ مبرز في مبحث الفيروسات

أعضاء

بسم الله الرحمان الرحيم

الحمد لله رب العالمين الرحمان الرحيم ملك يوم الدين إياك نعبد

وإياك نستعين إهدنا الصراط المستقيم صراط الذين أنعمت

عليهم غير المغضوب عليهم ولا الضالين.

صدق الله مولانا العظيم



UNIVERSITE MOHAMMED V- SOUISSI
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE - RABAT

DOYENS HONORAIRES :

- 1962 – 1969 : Docteur Abdelmalek FARAJ**
- 1969 – 1974 : Professeur Abdellatif BERBICH
1974 – 1981 : Professeur Bachir LAZRAK
1981 – 1989 : Professeur Taieb CHKILI
1989 – 1997 : Professeur Mohamed Tahar ALAOUI
1997 – 2003 : Professeur Abdelmajid BELMAHI

ADMINISTRATION :

- Doyen : Professeur Najia HAJJAJ
Vice Doyen chargé des Affaires Académiques et estudiantines
Professeur Mohammed JIDDANE
Vice Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération
Professeur Ali BENOMAR
Vice Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie
Professeur Yahia CHERRAH
Secrétaire Général : Mr. El Hassane AHALLAT

PROFESSEURS :

Février, Septembre, Décembre 1973

1. Pr. CHKILI Taieb

Neuropsychiatrie

Janvier et Décembre 1976

2. Pr. HASSAR Mohamed

Pharmacologie Clinique

Mars, Avril et Septembre 1980

3. Pr. EL KHAMLICHI Abdeslam
Pr. MESBAHI Redouane

Neurochirurgie
Cardiologie

Mai et Octobre 1981

5. Pr. BOUZOUBAA Abdelmajid
6. Pr. EL MANOUAR Mohamed
7. Pr. HAMANI Ahmed*
8. Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajih
9. Pr. SBIHI Ahmed
Pr. TAOBANE Hamid*

Cardiologie
Traumatologie-Orthopédie
Cardiologie
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Anesthésie – Réanimation
Chirurgie Thoracique

Mai et Novembre 1982

11. Pr. ABROUQ Ali*
12. Pr. BENOMAR M'hammed
13. Pr. BENSOUA Mohamed
14. Pr. BENOSMAN Abdellatif
15. Pr. LAHBABI ép. AMRANI Naïma

Oto-Rhino-Laryngologie
Chirurgie-Cardio-Vasculaire
Anatomie
Chirurgie Thoracique
Physiologie

Novembre 1983

- 16. Pr. ALAOUI TAHIRI Kébir*
- 17. Pr. BALAFREJ Amina
- 18. Pr. BELLAKHDAR Fouad
- 19. Pr. HAJJAJ ép. HASSOUNI Najia
- 20. Pr. SRAIRI Jamal-Eddine

Pneumo-phtisiologie
Pédiatrie
Neurochirurgie
Rhumatologie
Cardiologie

Décembre 1984

- 21. Pr. BOUCETTA Mohamed*
- 22. Pr. EL GUEDDARI Brahim El Khalil
- 23. Pr. MAAOUNI Abdelaziz
- 24. Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi
- 25. Pr. NAJI M'Barek *
- 26. Pr. SETTAF Abdellatif

Neurochirurgie
Radiothérapie
Médecine Interne
Anesthésie -Réanimation
Immuno-Hématologie
Chirurgie

Novembre et Décembre 1985

- 27. Pr. BENJELLOUN Halima
- 28. Pr. BENSALID Younes
- 29. Pr. EL ALAOUI Faris Moulay El Mostafa
- 30. Pr. IHRAI Hssain *
- 31. Pr. IRAQI Ghali
- . Pr. KZADRI Mohamed

Cardiologie
Pathologie Chirurgicale
Neurologie
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-Faciale
Pneumo-phtisiologie
Oto-Rhino-laryngologie

Janvier, Février et Décembre 1987

- 33. Pr. AJANA Ali
- 34. Pr. AMMAR Fanid
- 35. Pr. CHAHED OUZZANI Houria ép.TAOBANE
- 36. Pr. EL FASSY FIHRI Mohamed Taoufiq
- 37. Pr. EL HAITEM Naïma
- 38. Pr. EL MANSOURI Abdellah*
- 39. Pr. EL YAACOUBI Moradh
- 40. Pr. ESSAID EL FEYDI Abdellah
- 41. Pr. LACHKAR Hassan
- 42. Pr. OHAYON Victor*
- . Pr. YAHYAOUUI Mohamed

Radiologie
Pathologie Chirurgicale
Gastro-Entérologie
Pneumo-phtisiologie
Cardiologie
Chimie-Toxicologie Expertise
Traumatologie Orthopédie
Gastro-Entérologie
Médecine Interne
Médecine Interne
Neurologie

Décembre 1988

- 44. Pr. BENHAMAMOUCHE Mohamed Najib
- 45. Pr. DAFIRI Rachida
- 46. Pr. FAIK Mohamed
- 47. Pr. HERMAS Mohamed
- . Pr. TOLOUNE Farida*

Chirurgie Pédiatrique
Radiologie
Urologie
Traumatologie Orthopédie
Médecine Interne

Décembre 1989 Janvier et Novembre 1990

- 49. Pr. ADNAOUI Mohamed
- 50. Pr. AOUNI Mohamed
- 51. Pr. BENAMEUR Mohamed*
- 52. Pr. BOUKILI MAKHOUKHI Abdelali
- 53. Pr. CHAD Bouziane
- 54. Pr. CHKOFF Rachid
- 55. Pr. FARCHADO Fouzia ép.BENABDELLAH
- 56. Pr. HACHIM Mohammed*
- 57. Pr. HACHIMI Mohamed

Médecine Interne
Médecine Interne
Radiologie
Cardiologie
Pathologie Chirurgicale
Pathologie Chirurgicale
Pédiatrique
Médecine-Interne
Urologie

58. Pr. KHARBACH Aïcha
 59. Pr. MANSOURI Fatima
 60. Pr. OUAZZANI Taïbi Mohamed Réda
 61. Pr. SEDRATI Omar*
 62. Pr. TAZI Saoud Anas

Gynécologie -Obstétrique
 Anatomie-Pathologique
 Neurologie
 Dermatologie
 Anesthésie Réanimation

Février Avril Juillet et Décembre 1991

63. Pr. AL HAMANY Zaitounia
 64. Pr. ATMANI Mohamed*
 65. Pr. AZZOUZI Abderrahim
 66. Pr. BAYAHIA Rabéa ép. HASSAM
 67. Pr. BELKOUCHI Abdelkader
 68. Pr. BENABDELLAH Chahrazad
 69. Pr. BENCHEKROUN BELABBES Abdellatif
 70. Pr. BENSOU DA Yahia
 71. Pr. BERRAHO Amina
 72. Pr. BEZZAD Rachid
 73. Pr. CHABRAOUI Layachi
 74. Pr. CHANA El Houssaine*
 75. Pr. CHERRAH Yahia
 76. Pr. CHOKAIRI Omar
 77. Pr. FAJRI Ahmed*
 78. Pr. JANATI Idrissi Mohamed*
 79. Pr. KHATTAB Mohamed
 80. Pr. NEJMI Maati
 81. Pr. OUAALINE Mohammed*
 82. Pr. SOULAYMANI Rachida ép. BENCHEIKH
 83. Pr. TAOUFIK Jamal

Anatomie-Pathologique
 Anesthésie Réanimation
 Anesthésie Réanimation
 Néphrologie
 Chirurgie Générale
 Hématologie
 Chirurgie Générale
 Pharmacie galénique
 Ophtalmologie
 Gynécologie Obstétrique
 Biochimie et Chimie
 Ophtalmologie
 Pharmacologie
 Histologie Embryologie
 Psychiatrie
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Anesthésie-Réanimation
 Médecine Préventive, Santé Publique et Hygiène
 Pharmacologie
 Chimie thérapeutique

Décembre 1992

84. Pr. AHALLAT Mohamed
 85. Pr. BENOUDA Amina
 86. Pr. BENSOU DA Adil
 87. Pr. BOUJIDA Mohamed Najib
 88. Pr. CHAHED OUAZZANI Laaziza
 89. Pr. CHRAIBI Chafiq
 90. Pr. DAOUDI Rajae
 91. Pr. DEHAYNI Mohamed*
 92. Pr. EL HADDOURY Mohamed
 93. Pr. EL OUAHABI Abdessamad
 94. Pr. FELLAT Rokaya
 95. Pr. GHAFIR Driss*
 96. Pr. JIDDANE Mohamed
 97. Pr. OUAZZANI TAIBI Med Charaf Eddine
 98. Pr. TAGHY Ahmed
 99. Pr. ZOUHDI Mimoun

Chirurgie Générale
 Microbiologie
 Anesthésie Réanimation
 Radiologie
 Gastro-Entérologie
 Gynécologie Obstétrique
 Ophtalmologie
 Gynécologie Obstétrique
 Anesthésie Réanimation
 Neurochirurgie
 Cardiologie
 Médecine Interne
 Anatomie
 Gynécologie Obstétrique
 Chirurgie Générale
 Microbiologie

Mars 1994

100. Pr. AGNAOU Lahcen
 101. Pr. AL BAROUDI Saad
 102. Pr. BENCHERIFA Fatiha

Ophtalmologie
 Chirurgie Générale
 Ophtalmologie

103.	Pr. BENJAAFAR Nouredine	Radiothérapie
104.	Pr. BENJELLOUN Samir	Chirurgie Générale
105.	Pr. BEN RAIS Nozha	Biophysique
106.	Pr. CAOUI Malika	Biophysique
107.	Pr. CHRAIBI Abdelmjid	Endocrinologie et Maladies Métaboliques
108.	Pr. EL AMRANI Sabah ép. AHALLAT	Gynécologie Obstétrique
109.	Pr. EL AOUAD Rajae	Immunologie
110.	Pr. EL BARDOUNI Ahmed	Traumato-Orthopédie
111.	Pr. EL HASSANI My Rachid	Radiologie
112.	Pr. EL IDRISSE LAMGHARI Abdennaceur	Médecine Interne
113.	Pr. EL KIRAT Abdelmajid*	Chirurgie Cardio- Vasculaire
114.	Pr. ERROUGANI Abdelkader	Chirurgie Générale
115.	Pr. ESSAKALI Malika	Immunologie
116.	Pr. ETTAYEBI Fouad	Chirurgie Pédiatrique
117.	Pr. HADRI Larbi*	Médecine Interne
118.	Pr. HASSAM Badredine	Dermatologie
119.	Pr. IFRINE Lahssan	Chirurgie Générale
120.	Pr. JELTHI Ahmed	Anatomie Pathologique
121.	Pr. MAHFOUD Mustapha	Traumatologie – Orthopédie
122.	Pr. MOUDENE Ahmed*	Traumatologie- Orthopédie
123.	Pr. OULBACHA Said	Chirurgie Générale
124.	Pr. RHRAB Brahim	Gynécologie –Obstétrique
125.	Pr. SENOUCI Karima ép. BELKHADIR	Dermatologie
126.	Pr. SLAOUI Anas	Chirurgie Cardio-Vasculaire

Mars 1994

127.	Pr. ABBAR Mohamed*	Urologie
128.	Pr. ABDELHAK M'barek	Chirurgie – Pédiatrique
129.	Pr. BELAIDI Halima	Neurologie
130.	Pr. BRAHMI Rida Slimane	Gynécologie Obstétrique
131.	Pr. BENTAHILA Abdelali	Pédiatrie
132.	Pr. BENYAHIA Mohammed Ali	Gynécologie – Obstétrique
133.	Pr. BERRADA Mohamed Saleh	Traumatologie – Orthopédie
134.	Pr. CHAMI Ilham	Radiologie
135.	Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae	Ophtalmologie
136.	Pr. EL ABBADI Najia	Neurochirurgie
137.	Pr. HANINE Ahmed*	Radiologie
138.	Pr. JALIL Abdelouahed	Chirurgie Générale
139.	Pr. LAKHDAR Amina	Gynécologie Obstétrique
140.	Pr. MOUANE Nezha	Pédiatrie

Mars 1995

141.	Pr. ABOUQUAL Redouane	Réanimation Médicale
142.	Pr. AMRAOUI Mohamed	Chirurgie Générale
143.	Pr. BAIDADA Abdelaziz	Gynécologie Obstétrique
144.	Pr. BARGACH Samir	Gynécologie Obstétrique
145.	Pr. BEDDOUCHE Amocrane*	Urologie
146.	Pr. BENZAOUZ Mustapha	Gastro-Entérologie
147.	Pr. CHAARI Jilali*	Médecine Interne
148.	Pr. DIMOU M'barek*	Anesthésie Réanimation
149.	Pr. DRISSI KAMILI Mohammed Nordine*	Anesthésie Réanimation

150. Pr. EL MESNAOUI Abbas	Chirurgie Générale
151. Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila	Oto-Rhino-Laryngologie
152. Pr. FERHATI Driss	Gynécologie Obstétrique
153. Pr. HASSOUNI Fadil	Médecine Préventive, Santé Publique et Hygiène
154. Pr. HDA Abdelhamid*	Cardiologie
155. Pr. IBEN ATTYA ANDALOSSI Ahmed	Urologie
156. Pr. IBRAHIMY Wafaa	Ophtalmologie
157. Pr. MANSOURI Aziz	Radiothérapie
158. Pr. OUZZANI CHAHDI Bahia	Ophtalmologie
159. Pr. RZIN Abdelkader*	Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
160. Pr. SEFIANI Abdelaziz	Génétique
161. Pr. ZEGGWAGH Amine Ali	Réanimation Médicale
Décembre 1996	
162. Pr. AMIL Touriya*	Radiologie
163. Pr. BELKACEM Rachid	Chirurgie Pédiatrie
164. Pr. BELMAHI Amin	Chirurgie réparatrice et plastique
165. Pr. BOULANOUAR Abdelkrim	Ophtalmologie
166. Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan	Chirurgie Générale
167. Pr. EL MELLOUKI Ouafae*	Parasitologie
168. Pr. GAOUZI Ahmed	Pédiatrie
169. Pr. MAHFOUDI M'barek*	Radiologie
170. Pr. MOHAMMADINE EL Hamid	Chirurgie Générale
171. Pr. MOHAMMADI Mohamed	Médecine Interne
172. Pr. MOULINE Soumaya	Pneumo-phtisiologie
173. Pr. OUADGHIRI Mohamed	Traumatologie-Orthopédie
174. Pr. OUZEDDOUN Naima	Néphrologie
175. Pr. ZBIR EL Mehdi*	Cardiologie
Novembre 1997	
176. Pr. ALAMI Mohamed Hassan	Gynécologie-Obstétrique
177. Pr. BEN AMAR Abdesselem	Chirurgie Générale
178. Pr. BEN SLIMANE Lounis	Urologie
179. Pr. BIROUK Nazha	Neurologie
180. Pr. BOULAICH Mohamed	O.R.L.
181. Pr. CHAOUIR Souad*	Radiologie
182. Pr. DERRAZ Said	Neurochirurgie
183. Pr. ERREIMI Naima	Pédiatrie
184. Pr. FELLAT Nadia	Cardiologie
185. Pr. GUEDDARI Fatima Zohra	Radiologie
186. Pr. HAIMEUR Charki*	Anesthésie Réanimation
187. Pr. KANOUNI NAWAL	Physiologie
188. Pr. KOUTANI Abdellatif	Urologie
189. Pr. LAHLOU Mohamed Khalid	Chirurgie Générale
190. Pr. MAHRAOUI CHAFIQ	Pédiatrie
191. Pr. NAZI M'barek*	Cardiologie
192. Pr. OUAHABI Hamid*	Neurologie
193. Pr. SAFI Lahcen*	Anesthésie Réanimation
194. Pr. TAOUFIQ Jallal	Psychiatrie
195. Pr. YOUSFI MALKI Mounia	Gynécologie Obstétrique

Novembre 1998

196. Pr. AFIFI RAJAA
197. Pr. AIT BENASSER MOULAY Ali*
198. Pr. ALOUANE Mohammed*
199. Pr. BENOMAR ALI
200. Pr. BOUGTAB Abdesslam
201. Pr. ER RIHANI Hassan
202. Pr. EZZAITOUNI Fatima
203. Pr. KABBAJ Najat
204. Pr. LAZRAK Khalid (M)

Novembre 1998

205. Pr. BENKIRANE Majid*
206. Pr. KHATOURI ALI*
207. Pr. LABRAIMI Ahmed*

Janvier 2000

208. Pr. ABID Ahmed*
209. Pr. AIT OUMAR Hassan
210. Pr. BENCHERIF My Zahid
211. Pr. BENJELLOUN DAKHAMA Badr.Sououd
212. Pr. BOURKADI Jamal-Eddine
213. Pr. CHAOUI Zineb
214. Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer
215. Pr. ECHARRAB El Mahjoub
216. Pr. EL FTOUH Mustapha
217. Pr. EL MOSTARCHID Brahim*
218. Pr. EL OTMANYAzzedine
219. Pr. GHANNAM Rachid
220. Pr. HAMMANI Lahcen
221. Pr. ISMAILI Mohamed Hatim
222. Pr. ISMAILI Hassane*
223. Pr. KRAMI Hayat Ennoufouss
224. Pr. MAHMOUDI Abdelkrim*
225. Pr. TACHINANTE Rajae
226. Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Novembre 2000

227. Pr. AIDI Saadia
228. Pr. AIT OURHROUI Mohamed
229. Pr. AJANA Fatima Zohra
230. Pr. BENAMR Said
231. Pr. BENCHEKROUN Nabih
232. Pr. CHERTI Mohammed
233. Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma
234. Pr. EL HASSANI Amine
235. Pr. EL IDGHIRI Hassan
236. Pr. EL KHADER Khalid
237. Pr. EL MAGHRAOUI Abdellah*
238. Pr. GHARBI Mohamed El Hassan
239. Pr. HSSAIDA Rachid*

Gastro-Entérologie
Pneumo-phtisiologie
Oto-Rhino-Laryngologie
Neurologie
Chirurgie Générale
Oncologie Médicale
Néphrologie
Radiologie
Traumatologie Orthopédie

Hématologie
Cardiologie
Anatomie Pathologique

Pneumophtisiologie
Pédiatrie
Ophtalmologie
Pédiatrie
Pneumo-phtisiologie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pneumo-phtisiologie
Neurochirurgie
Chirurgie Générale
Cardiologie
Radiologie
Anesthésie-Réanimation
Traumatologie Orthopédie
Gastro-Entérologie
Anesthésie-Réanimation
Anesthésie-Réanimation
Médecine Interne

Neurologie
Dermatologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Générale
Ophtalmologie
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Pédiatrie
Oto-Rhino-Laryngologie
Urologie
Rhumatologie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Anesthésie-Réanimation

240. Pr. LACHKAR Azzouz
 241. Pr. LAHLOU Abdou
 242. Pr. MAFTAH Mohamed*
 243. Pr. MAHASSINI Najat
 244. Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae
 245. Pr. NASSIH Mohamed*
 246. Pr. ROUMI Abdelhadi

Urologie
 Traumatologie Orthopédie
 Neurochirurgie
 Anatomie Pathologique
 Pédiatrie
 Stomatologie Et Chirurgie Maxillo-Faciale
 Neurologie

Décembre 2001

247. Pr. ABABOU Adil
 248. Pr. AOUAD Aicha
 249. Pr. BALKHI Hicham*
 250. Pr. BELMEKKI Mohammed
 251. Pr. BENABDELJLIL Maria
 252. Pr. BENAMAR Loubna
 253. Pr. BENAMOR Jouda
 254. Pr. BENELBARHDADI Imane
 255. Pr. BENNANI Rajae
 256. Pr. BENOUACHANE Thami
 257. Pr. BENYOUSSEF Khalil
 258. Pr. BERRADA Rachid
 259. Pr. BEZZA Ahmed*
 260. Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi
 261. Pr. BOUHOUCHE Rachida
 262. Pr. BOUMDIN El Hassane*
 263. Pr. CHAT Latifa
 264. Pr. CHELLAOUI Mounia
 265. Pr. DAALI Mustapha*
 266. Pr. DRISSI Sidi Mourad*
 267. Pr. EL HAJOUI Ghziel Samira
 268. Pr. EL HIJRI Ahmed
 269. Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid
 270. Pr. EL MADHI Tarik
 271. Pr. EL MOUSSAIF Hamid
 272. Pr. EL OUNANI Mohamed
 273. Pr. EL QUESSAR Abdeljlil
 274. Pr. ETTAIR Said
 275. Pr. GAZZAZ Miloudi*
 276. Pr. GOURINDA Hassan
 277. Pr. HRORA Abdelmalek
 278. Pr. KABBAJ Saad
 279. Pr. KABIRI EL Hassane*
 280. Pr. LAMRANI Moulay Omar
 281. Pr. LEKEHAL Brahim
 282. Pr. MAHASSIN Fattouma*
 283. Pr. MEDARHRI Jalil
 284. Pr. MIKDAME Mohammed*
 285. Pr. MOHSINE Raouf
 286. Pr. NABIL Samira
 287. Pr. NOUINI Yassine
 288. Pr. OUALIM Zouhir*
 289. Pr. SABBAAH Farid
 290. Pr. SEFIANI Yasser
 291. Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

Anesthésie-Réanimation
 Cardiologie
 Anesthésie-Réanimation
 Ophtalmologie
 Neurologie
 Néphrologie
 Pneumo-phtisiologie
 Gastro-Entérologie
 Cardiologie
 Pédiatrie
 Dermatologie
 Gynécologie Obstétrique
 Rhumatologie
 Anatomie
 Cardiologie
 Radiologie
 Radiologie
 Radiologie
 Chirurgie Générale
 Radiologie
 Gynécologie Obstétrique
 Anesthésie-Réanimation
 Neuro-Chirurgie
 Chirurgie-Pédiatrique
 Ophtalmologie
 Chirurgie Générale
 Radiologie
 Pédiatrie
 Neuro-Chirurgie
 Chirurgie-Pédiatrique
 Chirurgie Générale
 Anesthésie-Réanimation
 Chirurgie Thoracique
 Traumatologie Orthopédie
 Chirurgie Vasculaire Périphérique
 Médecine Interne
 Chirurgie Générale
 Hématologie Clinique
 Chirurgie Générale
 Gynécologie Obstétrique
 Urologie
 Néphrologie
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Vasculaire Périphérique
 Pédiatrie

292. Pr. TAZI MOUKHA Karim

Décembre 2002

293. Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane*
294. Pr. AMEUR Ahmed *
295. Pr. AMRI Rachida
296. Pr. AOURARH Aziz*
297. Pr. BAMOU Youssef *
298. Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*
299. Pr. BENBOUAZZA Karima
300. Pr. BENZEKRI Laila
301. Pr. BENZZOUBEIR Nadia*
302. Pr. BERNOUSSI Zakiya
303. Pr. BICHRA Mohamed Zakariya
304. Pr. CHOHO Abdelkrim *
305. Pr. CHKIRATE Bouchra
306. Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair
307. Pr. EL ALJ Haj Ahmed
308. Pr. EL BARNOUSSI Leila
309. Pr. EL HAOURI Mohamed *
310. Pr. EL MANSARI Omar*
311. Pr. ES-SADEL Abdelhamid
312. Pr. FILALI ADIB Abdelhai
313. Pr. HADDOUR Leila
314. Pr. HAJJI Zakia
315. Pr. IKEN Ali
316. Pr. ISMAEL Farid
317. Pr. JAAFAR Abdeloïhab*
318. Pr. KRIOULE Yamina
319. Pr. LAGHMARI Mina
320. Pr. MABROUK Hfid*
321. Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss*
322. Pr. MOUSTAGHFIR Abdelhamid*
323. Pr. MOUSTAINE My Rachid
324. Pr. NAITLHO Abdelhamid*
325. Pr. OUIJILAL Abdelilah
326. Pr. RACHID Khalid *
327. Pr. RAISS Mohamed
328. Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha*
329. Pr. RHOU Hakima
330. Pr. SIAH Samir *
331. Pr. THIMOU Amal
332. Pr. ZENTAR Aziz*
333. Pr. ZRARA Ibtisam*

PROFESSEURS AGREGES :

Janvier 2004

334. Pr. ABDELLAH El Hassan
335. Pr. AMRANI Mariam
336. Pr. BENBOUZID Mohammed Anas
337. Pr. BENKIRANE Ahmed*

Urologie

- Anatomie Pathologique
Urologie
Cardiologie
Gastro-Entérologie
Biochimie-Chimie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Rhumatologie
Dermatologie
Gastro-Entérologie
Anatomie Pathologique
Psychiatrie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Chirurgie Pédiatrique
Urologie
Gynécologie Obstétrique
Dermatologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Cardiologie
Ophtalmologie
Urologie
Traumatologie Orthopédie
Traumatologie Orthopédie
Pédiatrie
Ophtalmologie
Traumatologie Orthopédie
Gynécologie Obstétrique
Cardiologie
Traumatologie Orthopédie
Médecine Interne
Oto-Rhino-Laryngologie
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Générale
Pneumophtisiologie
Néphrologie
Anesthésie Réanimation
Pédiatrie
Chirurgie Générale
Anatomie Pathologique

- Ophtalmologie
Anatomie Pathologique
Oto-Rhino-Laryngologie
Gastro-Entérologie

338. Pr. BENRAMDANE Larbi*
 339. Pr. BOUGHALEM Mohamed*
 340. Pr. BOULAADAS Malik
 341. Pr. BOURAZZA Ahmed*
 342. Pr. CHAGAR Belkacem*
 343. Pr. CHERRADI Nadia
 344. Pr. EL FENNI Jamal*
 345. Pr. EL HANCHI ZAKI
 346. Pr. EL KHORASSANI Mohamed
 347. Pr. EL YOUNASSI Badreddine*
 348. Pr. HACHI Hafid
 349. Pr. JABOUIRIK Fatima
 350. Pr. KARMANE Abdelouahed
 351. Pr. KHABOUZE Samira
 352. Pr. KHARMAZ Mohamed
 353. Pr. LEZREK Mohammed*
 354. Pr. MOUGHIL Said
 355. Pr. NAOUMI Asmae*
 356. Pr. SAADI Nozha
 357. Pr. SASSENOU ISMAIL*
 358. Pr. TARIB Abdelilah*
 359. Pr. TIJAMI Fouad
 360. Pr. ZARZUR Jamila

Janvier 2005

361. Pr. ABBASSI Abdellah
 362. Pr. AL KANDRY Sif Eddine*
 363. Pr. ALAOUI Ahmed Essaid
 364. Pr. ALLALI Fadoua
 365. Pr. AMAR Yamama
 366. Pr. AMAZOUZI Abdellah
 367. Pr. AZIZ Nouredine*
 368. Pr. BAHIRI Rachid
 369. Pr. BARKAT Amina
 370. Pr. BENHALIMA Hanane
 371. Pr. BENHARBIT Mohamed
 372. Pr. BENYASS Aatif
 373. Pr. BERNOUSSI Abdelghani
 374. Pr. BOUKLATA Salwa
 375. Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Mohamed
 376. Pr. DOUDOUH Abderrahim*
 377. Pr. EL HAMZAOUI Sakina
 378. Pr. HAJJI Leila
 379. Pr. HESSISSEN Leila
 380. Pr. JIDAL Mohamed*
 381. Pr. KARIM Abdelouahed
 382. Pr. KENDOUSSI Mohamed*
 383. Pr. LAAROUISSI Mohamed
 384. Pr. LYAGOUBI Mohammed
 385. Pr. NIAMANE Radouane*

Chimie Analytique
 Anesthésie Réanimation
 Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
 Neurologie
 Traumatologie Orthopédie
 Anatomie Pathologique
 Radiologie
 Gynécologie Obstétrique
 Pédiatrie
 Cardiologie
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Ophtalmologie
 Gynécologie Obstétrique
 Traumatologie Orthopédie
 Urologie
 Chirurgie Cardio-Vasculaire
 Ophtalmologie
 Gynécologie Obstétrique
 Gastro-Entérologie
 Pharmacie Clinique
 Chirurgie Générale
 Cardiologie

Chirurgie Réparatrice et Plastique
 Chirurgie Générale
 Microbiologie
 Rhumatologie
 Néphrologie
 Ophtalmologie
 Radiologie
 Rhumatologie
 Pédiatrie
 Stomatologie et Chirurgie Maxillo Faciale
 Ophtalmologie
 Cardiologie
 Ophtalmologie
 Radiologie
 Ophtalmologie
 Biophysique
 Microbiologie
 Cardiologie
 Pédiatrie
 Radiologie
 Ophtalmologie
 Cardiologie
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Parasitologie
 Rhumatologie

386. Pr. RAGALA Abdelhak
 387. Pr. SBIHI Souad
 388. Pr. TNACHERI OUAZZANI Btissam
 389. Pr. ZERAIDI Najia

AVRIL 2006

423. Pr. ACHEMLAL Lahsen*
 424. Pr. AFIFI Yasser
 425. Pr. AKJOUJ Said*
 426. Pr. BELGNAOUI Fatima Zahra
 427. Pr. BELMEKKI Abdelkader*
 428. Pr. BENCHEIKH Razika
 429. Pr. BIYI Abdelhamid*
 430. Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine
 431. Pr. BOULAHYA Abdellatif*
 432. Pr. CHEIKHAOUI Younes
 433. Pr. CHENGUETI ANSARI Anas
 434. Pr. DOGHMI Nawal
 435. Pr. ESSAMRI Wafaa
 436. Pr. FELLAT Ibtiassam
 437. Pr. FAROUDY Mamoun
 438. Pr. GHADOUANE Mohammed*
 439. Pr. HARMOUCHE Hicham
 440. Pr. HANAFI Sidi Mohamed*
 441. Pr. IDRIS LAHLOU Amine
 442. Pr. JROUNDI Laila
 443. Pr. KARMOUNI Tariq
 444. Pr. KILI Amina
 445. Pr. KISRA Hassan
 446. Pr. KISRA Mounir
 447. Pr. KHARCHAFI Aziz*
 448. Pr. LAATIRIS Abdelkader*
 449. Pr. LMIMOUNI Badreddine*
 450. Pr. MANSOURI Hamid*
 451. Pr. NAZIH Naoual
 452. Pr. OUANASS Abderrazzak
 453. Pr. SAFI Soumaya*
 454. Pr. SEKKAT Fatima Zahra
 455. Pr. SEFIANI Sana
 456. Pr. SOUALHI Mouna
 457. Pr. TELLAL Saida*
 458. Pr. ZAHRAOUI Rachida

Octobre 2007

458. Pr. LARAQUI HOUSSEINI Leila
 459. Pr. EL MOUSSAOUI Rachid
 460. Pr. MOUSSAOUI Abdelmajid
 461. Pr. LALAOU SALIM Jaafar *
 462. Pr. BAITE Abdelouahed *
 463. Pr. TOUATI Zakia
 464. Pr. OUZZIF Ez zohra *

Gynécologie Obstétrique
 Histo-Embryologie Cytogénétique
 Ophtalmologie
 Gynécologie Obstétrique

Rhumatologie
 Dermatologie
 Radiologie
 Dermatologie
 Hématologie
 O.R.L
 Biophysique
 Chirurgie - Pédiatrique
 Chirurgie Cardio – Vasculaire
 Chirurgie Cardio – Vasculaire
 Gynécologie Obstétrique
 Cardiologie
 Gastro-entérologie
 Cardiologie
 Anesthésie Réanimation
 Urologie
 Médecine Interne
 Anesthésie Réanimation
 Microbiologie
 Radiologie
 Urologie
 Pédiatrie
 Psychiatrie
 Chirurgie – Pédiatrique
 Médecine Interne
 Pharmacie Galénique
 Parasitologie
 Radiothérapie
 O.R.L
 Psychiatrie
 Endocrinologie
 Psychiatrie
 Anatomie Pathologique
 Pneumo – Phtisiologie
 Biochimie
 Pneumo – Phtisiologie

Anatomie pathologique
 Anesthésie réanimation
 Anesthésier réanimation
 Anesthésie réanimation
 Anesthésie réanimation
 Cardiologie
 Biochimie

465. Pr. BALOUCH Lhousaine *
 466. Pr. SELKANE Chakir *
 467. Pr. EL BEKKALI Youssef *
 468. Pr. AIT HOUSSA Mahdi *
 469. Pr. EL ABSI Mohamed
 470. Pr. EHIRCHIOU Abdelkader *
 471. Pr. ACHOUR Abdessamad*
 472. Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*
 473. Pr. GHARIB Noureddine
 474. Pr. TABERKANET Mustafa *
 475. Pr. ISMAILI Nadia
 476. Pr. MASRAR Azlarab
 477. Pr. RABHI Monsef *
 478. Pr. MRABET Mustapha *
 479. Pr. SEKHSOKH Yessine *
 480. Pr. SEFFAR Myriame
 481. Pr. LOUZI Lhoussain *
 482. Pr. MRANI Saad *
 483. Pr. GANA Rachid
 484. Pr. ICHOU Mohamed *
 485. Pr. TACHFOUTI Samira
 486. Pr. BOUTIMZINE Nourdine
 487. Pr. MELLAL Zakaria
 488. Pr. AMMAR Haddou *
 489. Pr. AOUIFI Sarra
 490. Pr. TLIGUI Houssain
 491. Pr. MOUTAJ Redouane *
 492. Pr. ACHACHI Leila
 493. Pr. MARC Karima
 494. Pr. BENZIANE Hamid *
 495. Pr. CHERKAOUI Naoual *
 496. Pr. EL OMARI Fatima
 497. Pr. MAHI Mohamed *
 498. Pr. RADOUANE Bouchaib*
 499. Pr. KEBDANI Tayeb
 500. Pr. SIFAT Hassan *
 501. Pr. HADADI Khalid *
 502. Pr. ABIDI Khalid
 503. Pr. MADANI Naoufel
 504. Pr. TANANE Mansour *
 505. Pr. AMHAJJI Larbi *

Mars 2009

Pr. BJIJOU Younes
 Pr. AZENDOUR Hicham *
 Pr. BELYAMANI Lahcen *
 Pr. BOUHSAIN Sanae *
 Pr. OUKERRAJ Latifa
 Pr. LAMSAOURI Jamal *
 Pr. MARMADE Lahcen

Biochimie
 Chirurgie cardio vasculaire
 Chirurgie cardio vasculaire
 Chirurgie cardio vasculaire
 Chirurgie générale
 Chirurgie générale
 Chirurgie générale
 Chirurgie générale
 Chirurgie générale
 Chirurgie plastique
 Chirurgie vasculaire périphérique
 Dermatologie
 Hématologie biologique
 Médecine interne
 Médecine préventive santé publique et hygiène
 Microbiologie
 Microbiologie
 Microbiologie
 Virologie
 Neuro chirurgie
 Oncologie médicale
 Ophtalmologie
 Ophtalmologie
 Ophtalmologie
 ORL
 Parasitologie
 Parasitologie
 Parasitologie
 Pneumo phtisiologie
 Pneumo phtisiologie
 Pharmacie clinique
 Pharmacie galénique
 Psychiatrie
 Radiologie
 Radiologie
 Radiothérapie
 Radiothérapie
 Radiothérapie
 Réanimation médicale
 Réanimation médicale
 Traumatologie orthopédie
 Traumatologie orthopédie

Anatomie
 Anesthésie Réanimation
 Anesthésie Réanimation
 Biochimie
 Cardiologie
 Chimie Thérapeutique
 Chirurgie Cardio-vasculaire

Pr. AMAHZOUNE Brahim*	Chirurgie Cardio-vasculaire
Pr. AIT ALI Abdelmounaim *	Chirurgie Générale
Pr. BOUNAIM Ahmed *	Chirurgie Générale
Pr. EL MALKI Hadj Omar	Chirurgie Générale
Pr. MSSROURI Rahal	Chirurgie Générale
Pr. CHTATA Hassan Toufik *	Chirurgie Vasculaire Périphérique
Pr. BOUI Mohammed *	Dermatologie
Pr. KABBAJ Nawal	Gastro-entérologie
Pr. FATHI Khalid	Gynécologie obstétrique
Pr. MESSAOUDI Nezha *	Hématologie biologique
Pr. CHAKOUR Mohammed *	Hématologie biologique
Pr. DOGHMI Kamal *	Hématologie clinique
Pr. ABOUZAHIR Ali *	Médecine interne
Pr. ENNIBI Khalid *	Médecine interne
Pr. EL OUENNASS Mostapha	Microbiologie
Pr. ZOUHAIR Said*	Microbiologie
Pr. L'kassimi Hachemi*	Microbiologie
Pr. AKHADDAR Ali *	Neuro-chirurgie
Pr. AIT BENHADDOU El hachmia	Neurologie
Pr. AGADR Aomar *	Pédiatrie
Pr. KARBOUBI Lamya	Pédiatrie
Pr. MESKINI Toufik	Pédiatrie
Pr. KABIRI Meryem	Pédiatrie
Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani *	Pneumo-phtisiologie
Pr. BASSOU Driss *	Radiologie
Pr. ALLALI Nazik	Radiologie
Pr. NASSAR Ittimade	Radiologie
Pr. HASSIKOU Hasna *	Rhumatologie
Pr. AMINE Bouchra	Rhumatologie
Pr. BOUSSOUGA Mostapha *	Traumatologie orthopédique
Pr. KADI Said *	Traumatologie orthopédique
Octobre 2010	
Pr. AMEZIANE Taoufiq*	Médecine interne
Pr. ERRABIH Ikram	Gastro entérologie
Pr. CHERRADI Ghizlan	Cardiologie
Pr. MOSADIK Ahlam	Anesthésie Réanimation
Pr. ALILOU Mustapha	Anesthésie réanimation
Pr. KANOUNI Lamya	Radiothérapie
Pr. EL KHARRAS Abdennasser*	Radiologie
Pr. DARBI Abdellatif*	Radiologie
Pr. EL HAFIDI Naima	Pédiatrie
Pr. MALIH Mohamed*	Pédiatrie
Pr. BOUSSIF Mohamed*	Médecine aérologique
Pr. EL MAZOUZ Samir	Chirurgie plastique et réparatrice
Pr. DENDANE Mohammed Anouar	Chirurgie pédiatrique
Pr. EL SAYEGH Hachem	Urologie
Pr. MOUJAHID Mountassir*	Chirurgie générale
Pr. RAISSOUNI Zakaria*	Traumatologie orthopédie
Pr. BOUAITY Brahim*	ORL

Pr. LEZREK Mounir
Pr. NAZIH Mouna*
Pr. LAMALMI Najat
Pr. ZOUAIDIA Fouad
Pr. BELAGUID Abdelaziz
Pr. DAMI Abdellah*
Pr. CHADLI Mariama*

Ophthalmologie
Hématologie
Anatomie pathologique
Anatomie pathologique
Physiologie
Biochimie chimie
Microbiologie

ENSEIGNANTS SCIENTIFIQUES

PROFESSEURS

1. Pr. ABOUDRAR Saadia
2. Pr. ALAMI OUHABI Naima
3. Pr. ALAOUI KATIM
4. Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma
5. Pr. ANSAR M'hammed
6. Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz
7. Pr. BOUHOUCHE Ahmed
8. Pr. BOURJOUANE Mohamed
9. Pr. CHAHED OUZZANI Lalla Chadia
10. Pr. DAKKA Taoufiq
11. Pr. DRAOUI Mustapha
12. Pr. EL GUESSABI Lahcen
13. Pr. ETTAIB Abdelkader
14. Pr. FAOUZI Moulay El Abbas
15. Pr. HMAMOUCHE Mohamed
16. Pr. IBRAHIMI Azeddine
17. Pr. KABBAJ Ouafae
18. Pr. KHANFRI Jamal Eddine
19. Pr. REDHA Ahlam
20. Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med
21. Pr. TOUATI Driss
22. Pr. ZAHIDI Ahmed
23. Pr. ZELLOU Amina

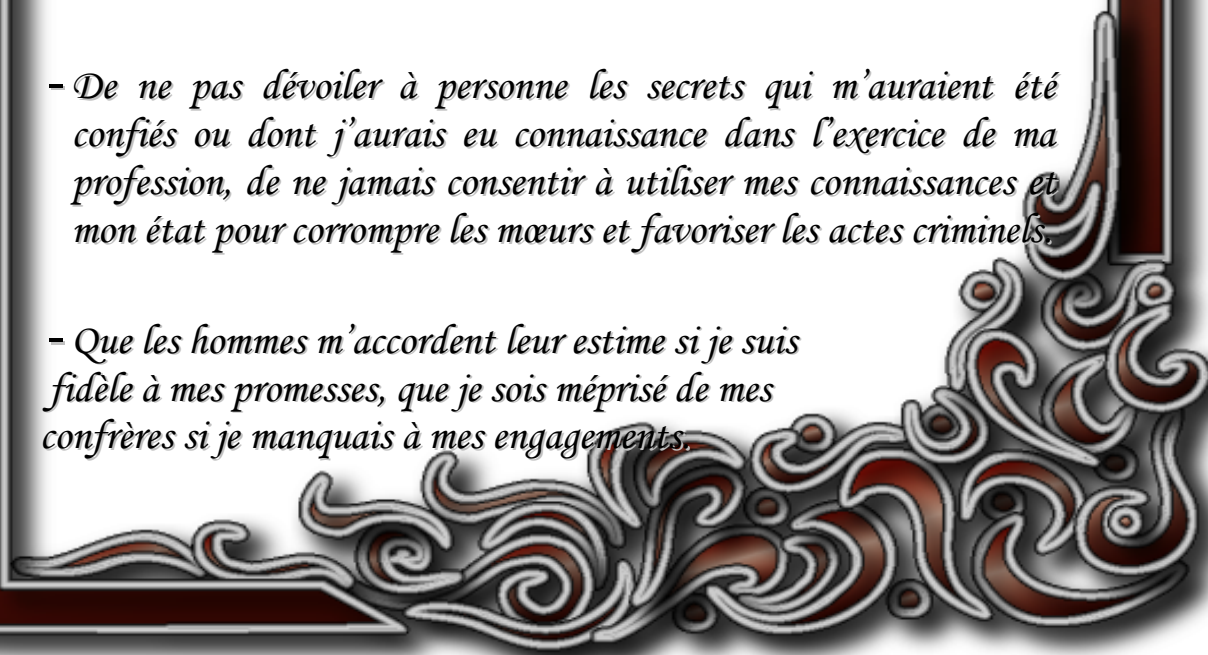
Physiologie
Biochimie
Pharmacologie
Histologie-Embryologie
Chimie Organique et Pharmacie Chimique
Applications Pharmaceutiques
Génétique Humaine
Microbiologie
Biochimie
Physiologie
Chimie Analytique
Pharmacognosie
Zootechnie
Pharmacologie
Chimie Organique

Biochimie
Biologie
Biochimie
Chimie Organique
Pharmacognosie
Pharmacologie
Chimie Organique

* *Enseignants Militaires*

Serment de Galien

Je jure en présence des maîtres de cette faculté :

- D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.*
 - D'exercer ma profession avec conscience, dans l'intérêt de la santé public, sans jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine.*
 - D'être fidèle dans l'exercice de la pharmacie à législation en vigueur aux règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.*
 - De ne pas dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession, de ne jamais consentir à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.*
 - Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses, que je sois méprisé de mes confrères si je manquais à mes engagements.*
- 

جامعة محمد الخامس
كلية الطب والصيدلة
- الرباط -

قسم الصيدلي

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

وَأَسْأَلُكَ بِاللَّهِ الْعَظِيمِ

- أن أراقب الله في مهنتي
- أن أبجل أساتذتي الذين تعلمت على أيديهم مبادئ مهنتي وأعترف لهم بالجميل وأبقى دوما وفيا لتعاليمهم.
- أن أزاول مهنتي بوازع من ضميري لما فيه صالح الصحة العمومية، وأن لا أقصر أبدا في مسؤوليتي وواجباتي تجاه المريض وكرامته الإنسانية.
- أن ألتزم أثناء ممارستي للصيدلة بالقوانين المعمول بها وبأدب السلوك والشرف، وكذا بالاستقامة والترفع.
- أن لا أفشي الأسرار التي قد تعهد إلي أو التي قد أطلع عليها أثناء القيام بمهامي، وأن لا أوافق على استعمال معلوماتي لإفساد الأخلاق أو تشجيع الأعمال الإجرامية.
- لأحضى بتقدير الناس إن أنا تقيدت بعهودي، أو أحتقر من طرف زملائي إن أنا لم أف بالتزاماتي.

"والله على ما أقول شهيد"

DEDICACES

Je dédie ce travail à ...

A mes parents

A l'âme de mon père, que Dieu LE TOUT PUISSANT le recouvre par sa clémence et sa miséricorde et qu'Il nous rassemblera ensemble dans Son paradis.

A ma chère mère, les mots me manque et les expressions ne suffisent pas, à ce moment indéniable de ma vie, je tiens à mettre entre tes mains le fruit de ta patience et de ta clémence envers moi. Je demande à ALLAH LE TOUT PUISSANT de te confier une longue vie bourrée de santé et de bonheur.

A mes frères,

A mon grand frère-père Hafid, mes expressions ne sauraient vous exprimer mes sentiments. Je dédie ce travail à toi et à ta femme Ichrak et à vos enfants Mohammed Amine et particulièrement à Adam.

A tous mes autres frères, nommément :

*A mon frère Lakhlafa et à sa femme Ghita et à leurs enfants : **Charifa et moulay Ismail.***

A ma sœur Fatéma Azzahra, à son mari et à leurs enfants : Soukaïna, Salma et particulièrement à Houda et au fœtus attendu inchaè ALLAH.

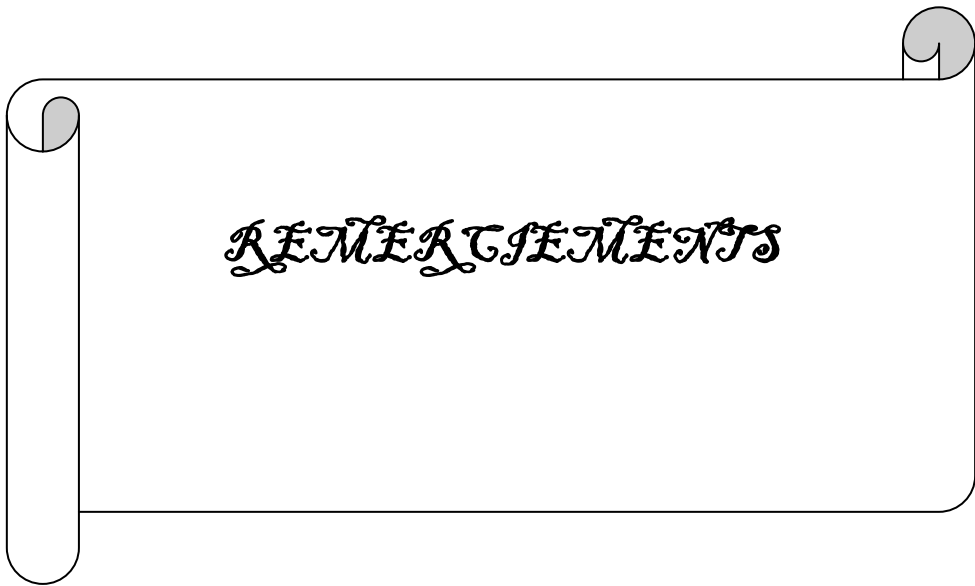
A mon frère Rachid et à son épouse Soukaïna.

A mon frère Abdelaziz

A mon frère Omar

A vous tous, je dédie cet humble travail, comme simple témoignage de notre fraternité bénie et fortifiée par la volonté d'ALLAH.

A tous mes amis,...



REMERCEMENTS

À ma Maîtresse et Présidente de thèse

Le Professeur : A. Thimou

Professeur de pédiatrie

*Je tiens à vous remercier madame d'avoir accepté de
présider le jury du jugement de mon travail de thèse.*

*Veillez, madame d'accepter ma grande reconnaissance
et mon profond respect.*

À mon Maître et Rapporteur de thèse
Le Professeur : A. Masrar
Professeur agrégé d'hématologie biologique

*Je vous remercie mon professeur d'avoir accepté
d'assumer le fardeau d'encadrement de ce travail, je
vous remercie encore pour votre gentillesse, votre
disponibilité et pour la qualité de vos directives.*

À ma Maîtresse et Juge de thèse

Le Professeur : N. Messacoudi

Professeuse agrégée d'hématologie biologique

C'est un grand honneur pour moi madame, que vous faites membre du jury de mon travail.

Je vous remercie madame pour votre gentillesse et pour la qualité de votre enseignement.

À mon Maître et Juge de thèse

Le Professeur : A. Belmekki

Professeur agrégé d'hématologie biologique

Acceptez de moi mon Professeur mes estimes les plus sincères, mon respect et ma grande reconnaissance d'avoir accepté de faire Juge de mon travail de thèse

À mon Maître et Juge de thèse

Le Professeur : S. Mrani

Professeur agrégé de virologie

*Je vous présente mon professeur mon profond respect et
ma grande gratitude, que vous faites partie du jury du
jugement de mon travail*



TABLE DES MATIERES

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION	2
I/Epidémiologie	5
I-1-Prévalence par rapport à l'âge et à la race des patients.....	6
I-2-Prévalence par rapport au sexe des patients.....	7
I-3-Prévalence et impact des éléments de l'environnement.....	9
I-4-Prévalence et impact de l'immunosuppression et de la prédisposition génétique.....	10
II/Physiopathologie	12
II-1-/L'immunophénotypage plasmocytaire.....	12
II-1-1-Rôles des CD19, CD56 et CD38.....	12
II-1-2-Rôle du CD126.....	15
II-1-3-Rôle du CD45.....	15
II-1-4-Rôles du CD30 et des cellules TCD4 et TCD8.....	16
II-2-/Rôle des cytokines.....	16
II-3-/Les aspects cytogénétiques et moléculaires des plasmocytes.....	17
II-3-1-Les anomalies du nombre des chromosomes des plasmocytes.....	17

II-3-2-Les anomalies de structure des chromosomes des plasmocytes.....	18
II-4-/Les données moléculaires.....	20
II-4-1-Le gène de rétinoblastome Rb1.....	20
II-4-2-Le gène suppresseur de tumeurs p53.....	21
II-4-3-Le proto-oncogène ras.....	21
II-4-4-Les protéines de la famille bcl-2.....	22
II-5-/Intervention de l'âge, la race, le sexe, les infections et les conditions environnementales.....	23
III/Les manifestations cliniques.....	26
III-1-/La perte osseuse.....	26
III-2-/Physiopathologie de la perte osseuse.....	28
III-3-/Les infections virales et bactériennes.....	31
III-3-1-L'infection par le virus de l'Epstein-Barr (EBV) et l'infection par le cytomégalovirus (CMV).....	31
III-3-2-L'infection par le virus de l'hépatite C et l'infection par l'herpès humain virus 8 (HHV 8).....	32
III-3-3-L'infection par la bactérie Hélicobacter pylori.....	32
III-4-/Pathologies auto-immunes.....	33

III-4-1-La neuropathie auto-immune.....	33
III-4-2-Le syndrome de Willebrand acquis.....	34
IV/Le diagnostic.....	37
IV-1-/Explorations biochimiques.....	37
IV-1-1-Electrophorèse des protéines.....	37
IV-1-1-1-Electrophorèse sur gel d'agarose.....	37
IV-1-1-2-Electrophorèse capillaire.....	40
IV-1-2-L'immunofixation.....	41
IV-1-3-Protéinurie de Bence Jones.....	44
IV-1-4-La β 2-microglobuline.....	44
IV-1-5-Dosage de l'interleukine 6.....	44
IV-1-6-Créatininémie et calcémie.....	45
IV-1-7-Dosage des chaînes légères libres (CLL) sériques: Protéinémie de Bence Jones.....	45
IV-1-7-1-Rappel sur la structure et le métabolisme des CLL.....	47
IV-1-7-2-Principe de dosage des CLL sériques.....	48
IV-1-7-3-Les valeurs normales sériques des CLL et leurs fluctuations en fonction des systèmes de mesure.....	49
IV-1-7-4-Intérêt du dosage des CLL sériques.....	50

IV-2-/Explorations hématologiques.....	52
IV-2-1-Hémogramme.....	52
IV-2-2-Myélogramme.....	52
IV-2-3-Mesure de la vitesse de sédimentation.....	52
IV-3-/Evaluation de l'atteinte osseuse.....	53
IV-3-1-Les marqueurs de l'ostéoformation.....	54
IV-3-2-Les marqueurs de l'ostéorésorption.....	54
IV-3-3-Intérêt du dosage des marqueurs du remodelage osseux.....	55
IV-4-/Place de la cytogénétique conventionnelle et moléculaire et de l'immunophénotypage.....	58
IV-4-1-La cytogénétique conventionnelle et l'immunophénotypage plasmocytaire.....	58
IV-4-2-La technique de FISH.....	60
V/Pronostic, suivi et attitudes thérapeutiques.....	63
V-1-/Pronostic et risque de transformation maligne.....	63
V-1-1-Facteurs prédictifs non discriminants dans la transformation maligne.....	66
V-1-2-Facteurs prédictifs discriminants dans la transformation maligne.....	66

V-2-/Attitudes thérapeutiques et suivi.....	78
CONCLUSION.....	87
RESUMES.....	90



**LISTE DES
ABREVIATIONS**

Liste des abréviations

ADN	Acide D ésoxyribo N ucléique
ADP	Adénosinne D i P hosphate
ARNm	Acide R iboxy N ucléique, M essenger
bALP osseuse)	B one A Lkaline P hosphatase (phosphatase alcaline osseuse)
BSP	B one S ialo P rotein (sialoprotéine osseuse)
CD	Cluster de D ifférenciation
CFU-GM	Colony Forming Unit- Granulocytes et monocytes
CMH	Complexe M ajeur d' H istocompatibilité
CLLS	Chaîne L égère L ibre S érique
Del	DEL étion
DMO	D ensité M inérale O sseuse
DKK1	D ickkopf-related protein 1
EBV	V irus de l' E pstein- B arr
EP	E lectrophorèse
ESF	E xtrémité S upérieure du F émur
FISH fluorescente in situ)	F luorescent I n S itu H ybridization (hybridation fluorescente in situ)
GTP	G uanosine T ri P hosphate
HHV8	H erpès H umain V irus 8
HIV	V irus de l' I mmunodéficience H umaine, acquise

HLA humain)	H uman L eukocyte A nitgen (antigène leucocytaire humain)
HP	H élicobacter P ylori (bactérie)
ICTP (télopeptide C-terminal du collagène de type I)	T elopeptide C - T erminal of collagen type I (télopeptide C-terminal du collagène de type I: désigné autrement par CTX)
IF	I mmuno F ixation
Ig IgE, IgD)	I mmunoglobuline (sous-classes: IgA, IgG, IgM, IgE, IgD)
IL	I nter L eukine (IL-6, IL-1 β)
KD	k ilo- D alton
LLC	L eucémie L ymphoïde C hronique
MAG+	anti- M yelin- A ssociated G lycoprotein
MGBS	M onoclonal G ammapathies of B orderline S ignificance
MGUS Significance	M onoclonal G ammapathy of U ndetermined S ignificance
MIP-1 α	M acrophage I nflammatory P rotein- 1 α
MM	M yérome M ultiple
NAD ⁺	N icotinamide A dénine D inucléotide
N-CAM	N eural C ell A dhesion M olecule
NFS	N umération de la F ormule S anguine
NK	N atural K iller
NTX terminal du collagène de type 1)	N - T elopeptide of collagen type 1 (télopeptide N-terminal du collagène de type 1)
OAF	O steoclast A ctivating F actor

OC	OstéoCalcine
OPG	OstéoProtéGrine
PBJ	Protéinurie de Bence Jones
PICP	Propeptide C-Terminal du procollagène de type I
PTLD (Désordre lymphoprolifératif en post-transplantation)	Post-Transplantation Lymphoproliferative Disorder
UDPYD	Urinary DeoxyPyriDinoline
Rb1	RétinoBlastome 1
RANK	Receptor Activator of Nuclear Factor Kappa-B
RANK-L	RANK-Ligand
SMM	Smoldering Multiple Myeloma (myélome indolent)
t	Translocation
TCA	Temps de Céphaline avec Activateur
TNF- α	Tumor Necrosis Factor-α
TARCP-5b	Tartrate Resistant Acid Phosphatase isoform-5b
TS	Temps de Saignement
VEGF vasculaire	Facteur de Croissance (Growth) de l'Endothélium
vWF	Von Willebrand Factor



LISTE DES TABLEAUX

Liste des tableaux

Tableau 1: Répartition en pourcentage des diverses gammopathies monoclonales, à part les MGUS et le MM. Page 6

Tableau 2: Synopsis de la prévalence des MGUS chez différentes populations selon l'âge, le sexe et la race des patients participant. Page 9

Tableau 3: Sensibilité des différentes techniques de détection des CLL d'immunoglobuline. Page 47

Tableau 4: Les valeurs médianes des marqueurs de remodelage osseux, de la fonction ostéoclastique et du MIP-1 α , chez les patients MGUS et chez les sujets témoins. Page 57

Tableau 5: Tableau récapitulatif des principales études, concernant l'évolution des MGUS. Page 65

Tableau 6: Stratification du risque de progression des MGUS. Page 81

Tableau 7: Classification nouvelle des MGUS, selon des groupes cliniques. Page 84



LISTE DES FIGURES

Liste des figures

Figure 1: Diagramme qui montre la prévalence des MGUS chez la race noire et chez la race non noire, suivant des résultats rapportés par différents auteurs.
Page 7

Figure 2: Diagramme qui montre la prévalence des MGUS dans les deux sexes dans plusieurs études menées par différents auteurs, dont l'étude de Kyle et al.
Page 8

Figure 3: Cascade d'évènements plausibles de l'apparition des MGUS, suivant Dalton et al. Page 23

Figure 4: Image d'un appareil d'électrophorèse sur gel d'agarose. Page 38

Figure 5: Un tracé obtenu d'une analyse des protéines sériques montrant l'existence d'une immunoglobuline monoclonale, dans la zone des gammas.
Page 39

Figure 6: Schéma simplifié d'un appareil de l'électrophorèse capillaire. Page 40

Figure 7: Un résultat de l'immunofixation des protéines sériques montrant une immunoglobuline monoclonale IgM, avec une chaîne légère lambda. Page 43

Figure 8: Schéma d'une immunoglobuline montrant une chaîne légère liée à sa chaîne lourde. Page 48

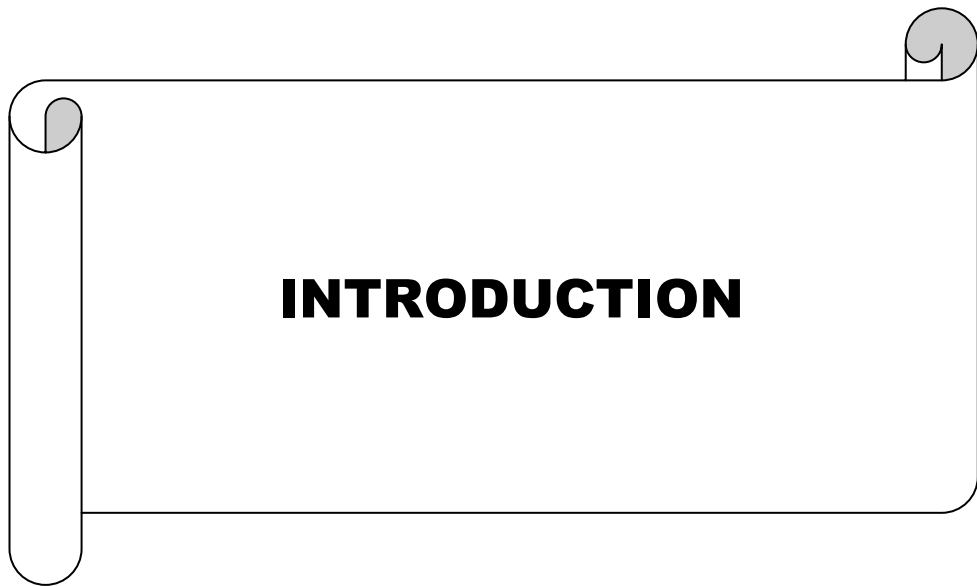
Figure 9: Image au microscope optique d'un plasmocyte normal à droite et d'un plasmocyte du myélome multiple à gauche. Page 59

Figure 10: Risque d'évolution de la MGUS, en fonction du taux initial du composant monoclonal IgM sur une période de 10 ans. Page 67

Figure 11: Evolution des MGUS de type IgM en fonction du taux des autres immunoglobulines. Page 69

Figure 12: Le risque de progression des MGUS avec un rapport kappa/lambda normal ou anormal. Page 71

Figure 13: Le risque d'évolution des MGUS, selon les groupes de stratification du risque. Page 80



INTRODUCTION

Le concept des gammopathies monoclonales apparaît en 1937, avec la mise au point par Tiselius de l'électrophorèse des protéines sériques¹. Les gammopathies monoclonales de signification indéterminée (MGUS) sont définies par un pic d'immunoglobuline monoclonale inférieur à 30g/l, une plasmocytose médullaire ne dépassant pas 10%. Elles représentent un stade de prémalignité, caractérisé par sa nature asymptomatique avec un recul d'au moins un an.

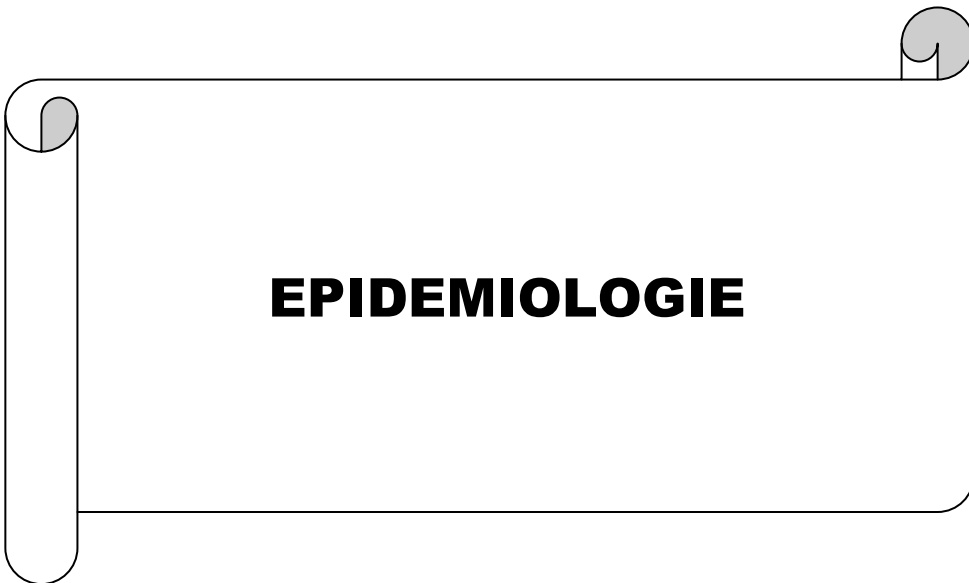
Ces affections étaient considérées pour longtemps comme étant des pathologies bénignes par le caractère asymptomatique. Ce concept de gammopathies monoclonales bénignes sera transformé, par Kyle, en gammopathies monoclonales de signification indéterminée, du fait de l'observation de cas de transformations malignes, au cours de la surveillance².

Les MGUS affectent particulièrement les sujets âgés ; leur prévalence est de 1% dans la population générale et de 10% chez les plus de 80 ans. Leur diagnostic est un diagnostic d'exclusion, reposant sur l'élimination des autres causes du pic monoclonal, notamment le myélome.

Environ 25% des MGUS évoluent dans les 20 ans qui suivent le diagnostic vers un myélome ou une hémopathie lymphoïde maligne. Pour l'heure actuelle, il n'existe aucun facteur prédictif satisfaisant du risque évolutif de ces pathologies.

Le choix de notre sujet a été motivé, d'une part par la prévalence de cette maladie dans la population générale constituant la pathologie monoclonale la plus répandue qui sévit environ deux cas sur trois et d'autre part, par le risque de transformation maligne imposant un suivi particulier aux patients atteints.

L'objectif de notre travail est de rapporter les principaux aspects physiopathologiques moléculaires, diagnostiques et thérapeutiques des MGUS en soulignant l'intérêt du suivi de cette pathologie.



I-/Epidémiologie

Dans la série de Kyle qui reprend 21079 pics d'immunoglobulines monoclonales découverts sur une période de 35 ans, de 1960 à 1995 à la Mayo Clinic aux Etats-Unis d'Amérique, les gammopathies monoclonales de signification indéterminée (MGUS) constituent la pathologie monoclonale la plus fréquemment retrouvée, avec un pourcentage atteignant 62% versus 21% pour le myélome multiple³.

Maladies	Pourcentages
-Maladie de Waldenström (immunocytome)	14,5
-Autres lymphomes non hodgkiniens	13,5
-Leucémie lymphoïde chronique	4
-Maladie de Hodgkin	1
-lymphoproliférations diverses	1
-Myélodysplasies	4
-Myéloproliférations malignes (lymphangiomatose, leucémie myéloïde chronique)	2
-Tumeurs solides	29
-Affections auto-immunes	9
-Infections (bactériennes ou virales)	18

-Neuropathies	1
-Divers	3

Tableau 1: Répartition en pourcentage des diverses gammopathies monoclonales, à part la MGUS et le MM⁴.

I-1-/Prévalence par rapport à l'âge et à la race des patients

Les MGUS peuvent être retrouvées dans 1,7 % des patients qui ont plus de 50 ans et peuvent atteindre un pourcentage de l'ordre de 3% chez les patients âgés ayant plus de 70 ans^{5.6}.

Dans des populations plus âgées qui ont de 80 ans et plus, le risque des MGUS est augmenté à 10% voire plus⁷.

Certains auteurs signalent des fréquences de l'ordre de 19%, chez les patients qui ont plus de 90 ans⁸.

Donc, on peut constater que les MGUS représentent une pathologie qui est sensiblement retrouvée, dans le service de gériatrie, car c'est une maladie dont la prévalence augmente en concordance avec l'âge.

Leur prévalence varie également selon les ethnies. Ainsi, elles sont plus fréquentes, chez les afro-américains que dans la population générale. Les MGUS sont deux à trois fois plus fréquentes, dans la race noire que dans la race blanche^{9,10.11.12}.

Par contre, les MGUS sont moins fréquentes, chez les asiatiques. Une étude menée chez une population japonaise, qui a été exposée à une faible dose de

radiations issues de la bombe atomique, a montré que la prévalence est plus élevée, chez les patients de Minnesota aux Etats-Unis, par rapport à cette population japonaise, environ 2,4% versus 3,2% pour la population de Minnesota¹³.

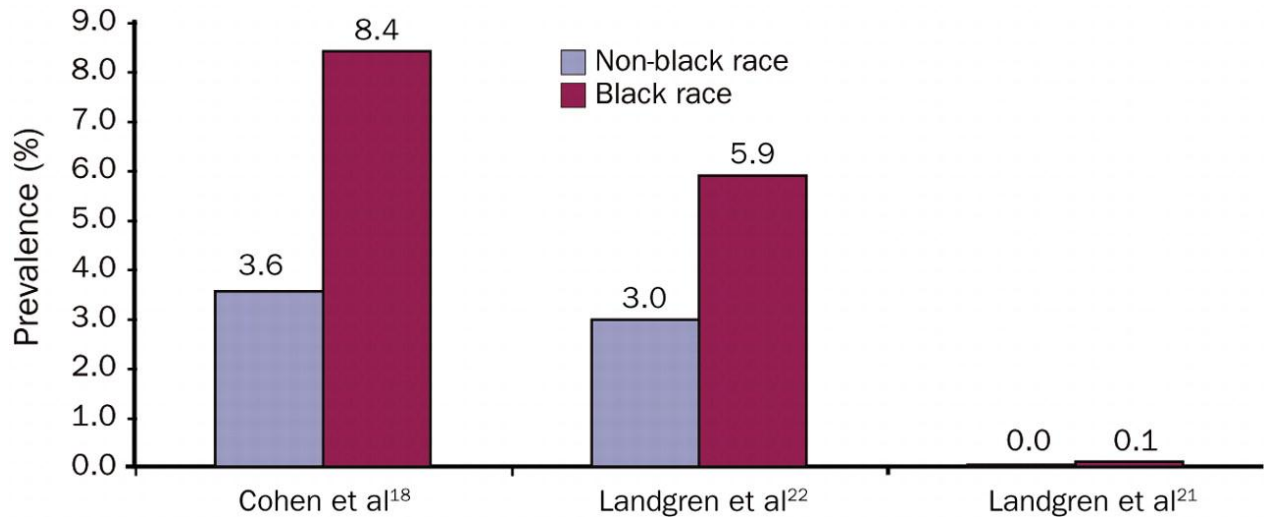


Figure 1: Diagramme qui montre la prévalence des MGUS chez la race noire et chez la race non noire, suivant des résultats rapportés par différents auteurs^{14.15.16}.

I-2-/Prévalence par rapport au sexe des patients

Quand à la prévalence des MGUS, en tenant compte, des différences de sexe, on remarque que cette maladie a une prépondérance masculine (3,7% pour les hommes contre 2,9% pour les femmes), comme l'a démontré Kyle et al, dans une série portant sur un effectif de 21079 patients suivis à la Mayo Clinic aux Etats-Unis¹⁷.

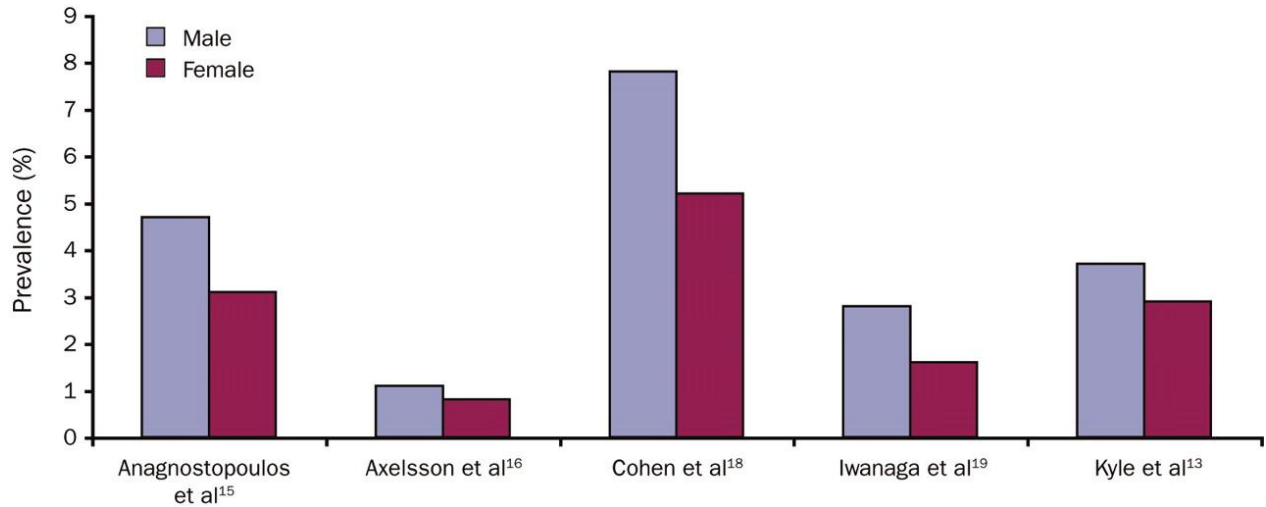


Figure 2: Diagramme qui montre la prévalence des MGUS dans les deux sexes dans plusieurs études menées par différents auteurs, dont l'étude de Kyle et al^{18.19.20.21.22}.

Le tableau suivant récapitule les principaux résultats colligés concernant la prévalence des MGUS, par rapport au sexe, à la race et à l'âge des patients.

	Population blanche en %	Population noire (de Ghana) en %	Population japonaise en %
Age			
42-49	Non disponible	Non disponible	1
50-59	1,7	5,5	1,9
60-69	3	6,6	2,6

70-79	4,6	5	3
>80	6,6	Non disponible	4,4
Sexe			
Homme	3,7	Non disponible	2,8
Femme	2,9	Non disponible	1,6
Race	3-3,6	5,9-8,4	Non disponible

Tableau 2: Synopsis de la prévalence des MGUS, chez différentes populations, selon l'âge, le sexe et la race des patients participant^{23.24.25}.

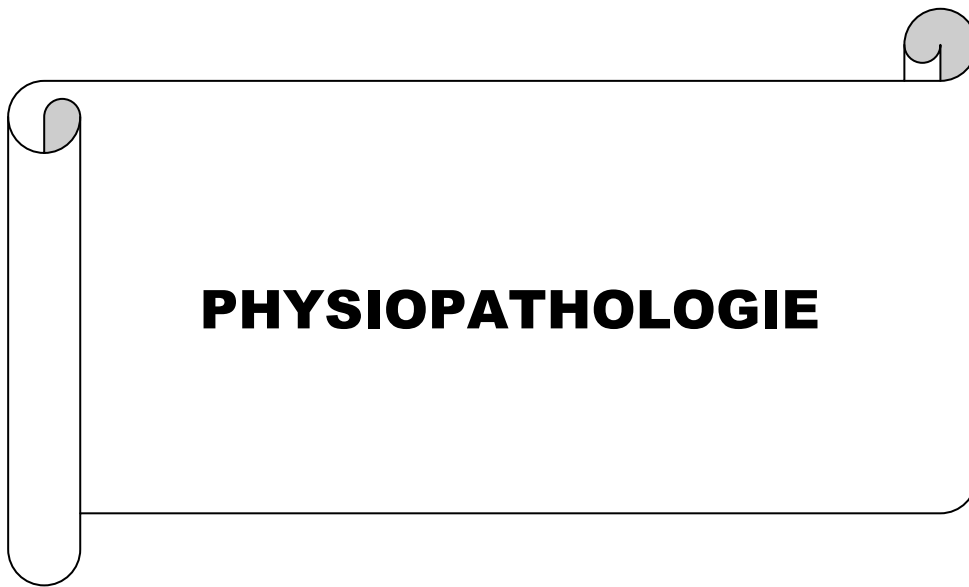
I-3-/Prévalence en relation avec l'impact des éléments de l'environnement

Les études rétrospectives cas-témoins, qui ont eu pour souci de présenter des approches, à l'égard de l'impact de certaines activités qui empruntent des produits nocifs pour la santé, tendent à confirmer que l'exposition au pétrole et à ses dérivés, aux engrais, aux pesticides, aux peintures et aux radiations était plus fréquente, chez les patients porteurs des MGUS que chez la population générale^{26.27.28.29}. Ces mêmes facteurs environnementaux sont responsables de l'augmentation du risque de survenue du myélome multiple.

I-4-/Prévalence et impact de l'immunosuppression et de la prédisposition génétique

Les MGUS constituent une pathologie qui se trouve conjointe à un état d'immunodéficience. Ainsi, plusieurs études ont démontré qu'elles sont plus répandues, chez les patients HIV-séropositifs que chez la population générale de même âge, avec des taux compris entre 9% et 45%, et qu'elles surviennent à un âge précoce, chez les patients HIV-séropositifs par rapport à la population générale^{30.31.32.33.34}. Au même titre qu'elles sont plus fréquentes, chez les transplantés rénaux et chez les patients sous une thérapie immunosuppressive³⁵.

Certaines d'autres études ont démontré le rôle de la prédisposition génétique, dans l'apparition des MGUS^{36.37}.



I /Physiopathologie^{38.39.40} :

Au cours des MGUS, l'utilisation des techniques d'immunophénotypage, de la cytogénétique et de la biologie moléculaire sur des plasmocytes a permis la mise en évidence d'au moins deux populations plasmocytaires : l'une proche ou identique aux plasmocytes normaux, pouvant correspondre aux plasmocytes résiduels sécrétant les immunoglobulines polyclonales, et l'autre avec des particularités la rapprochant des plasmocytes du myélome multiple. C'est vraisemblablement l'expansion de la seconde population plasmocytaire qui serait à l'origine du myélome multiple.

En effet, on n'a pas identifié jusqu'à nos jours un seul mécanisme bien défini qui peut être en mesure d'aborder une explication sans équivoque de la manière dont elles surviennent les MGUS. Pourtant ce qui est disponible, pour l'heure actuelle, ce sont plusieurs éléments de mécanismes impliqués dont les effets s'additionnent et aucun d'eux n'est identifié comme mécanisme générateur principal.

II-1-/L'immunophénotypage plasmocytaire

II-1-1-Rôles des CD19, CD56 et CD38

Les plasmocytes sont des cellules lymphoïdes B au stade terminal de la différenciation : elles présentent diverses particularités phénotypiques,

notamment celle de ne pas exprimer à leur surface l'ensemble des molécules du récepteur des cellules B à l'antigène (BCR).

La place de la cytométrie de flux multiparamétrique est primordiale, dans les MGUS, en ce qui concerne la comparaison avec les plasmocytes normaux^{41.42}.

Les données actuelles de cette technique signalent l'importance exclusive de certains antigènes, comme le couple de molécules CD19, CD56, et l'expression quantitative du CD38.

L'antigène CD38 est une glycoprotéine transmembranaire présentant les fonctions pléiotropiques d'une ectoenzyme, avec comme substrat le NAD (nicotinamide adénine dinucléotide) ou l'ADP (adénosine diphosphate) ribose cyclique. Elle pourrait aussi fonctionner comme un récepteur (dont les ligands, outre CD31, ne sont encore pas bien connus), médier l'adhésion des cellules à l'endothélium vasculaire et intervenir dans les voies d'activation cellulaire.

La molécule pan B, CD19, est associée à plusieurs composants, parmi lesquels CD21, CD79 a et b, et l'immunoglobuline de surface, pour former le récepteur de l'antigène des cellules B. L'antigène CD19 est le premier marqueur B détectable (stade pro-B). Son expression persiste tout au long de la différenciation et de la maturation des cellules B. Au cours de la lymphopoïèse, il joue un rôle important dans la différenciation des cellules B. Au cours de l'immunopoïèse, il régule la transduction intra-cellulaire du signal du BCR en amplifiant l'activité des kinases de la famille Src.

Lorsque cette molécule (CD19) est exprimée sur 60% à 95% des plasmocytes normaux,^{6.43} cet antigène n'est point, à quelques exceptions près, exprimé sur les plasmocytes, dans le myélome multiple⁶.

La molécule N-CAM (neural cell adhesion molecule) ou CD56 est un membre de la superfamille des immunoglobulines impliquées dans la croissance axonale, au cours de l'embryogenèse et dans les interactions adhésives. Cette molécule est présente sur les cellules normales (neurones, cellules gliales, cellules NK) et dans de nombreux cancers (neuroblastomes, cancer du poumon à petites cellules). Pourtant, elle n'est pas exprimée sur le plasmocyte normal.

Dans les MGUS, on constate qu'au moins une partie des plasmocytes exprime le CD19 et qu'une autre partie exprime la molécule CD56^{7,8}.

En effet, le plasmocyte normal possède, le phénotype CD19+ et CD56- ; tandis que le phénotype inverse est commode au plasmocyte du myélome multiple.

Brève, dans les MGUS, deux populations de deux phénotypes plasmocytaires coexistent, dont une population anormale qui porte le phénotype plasmocytaire concrétisé par les antigènes de surface CD19- et CD56+. Cette population pourrait progresser vers un stade de malignité. Ocquetea et al. ont remarqué que les plasmocytes normaux expriment intensivement la molécule CD38, par rapport aux plasmocytes du myélome multiple. Les plasmocytes de forte fluorescence CD38 sont plus volontiers CD19+ et CD56-, et ceux à faible fluorescence CD38 sont plus volontiers CD19- et CD56+. Ces deux populations coexistent en des proportions variables d'un patient à l'autre⁶.

En conclusion, l'apparition du CD56 et la disparition par contre du CD19 à la surface des plasmocytes normaux, pourrait constituer un élément physiopathologique qui peut être incriminé dans le surgissement de populations plasmocytaires monoclonales qui portent des phénotypes inhabituels. Au mépris que le mécanisme de ce changement n'est pas établi, cependant, ce qui est sûr,

c'est le fait que ce changement est le responsable, sans doute, de l'apparition des MGUS.

II-1-2-Rôle du CD126

Nombreuses sont les études qui se sont assignées à montrer l'importance de l'expression des récepteurs CD126 pour l'interleukine six (IL-6) à la surface des plasmocytes, au cours des MGUS. Cette expression a pour rôle le maintien de la stimulation de l'IL-6 de la prolifération des plasmocytes et l'empêchement d'une dérive vers l'apoptose^{44.45.46}. D'ailleurs, la production de l'IL-6 est assumée par les cellules stromales qui siègent la moelle osseuse, via plusieurs cytokines : comme l'IL-1 β , tumor necrosis factor alpha (TNF α), élaboré par les cellules myélomateuses, et le facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (VEGF).^{47.48.49}

II-1-3-Rôle du CD45

En effet, CD45 est une tyrosine phosphatase nécessaire pour l'activation et le développement lymphocytaire. Elle participe à la transduction du signal IL-6, *via* une activation indirecte des Src kinases. D'ailleurs Robillard *et al* ont montré que l'IL-6 stimulait préférentiellement les cellules myélomateuses CD45 fort. Retenons que CD45 représente un régulateur essentiel de la croissance et de la survie des cellules myélomateuses.

D'autre part, Kumar et al. ont observé que le rapport de CD45+/CD45- varie, suivant le stade de la prolifération plasmocytaire, avec un pourcentage plus élevé pour les plasmocytes ayant le CD45+, dans les MGUS, en comparaison avec le myélome multiple⁵⁰.

II-1-4-Rôles du CD30 et des cellules TCD4 et TCD8

Le CD30 est un membre de la superfamille des récepteurs de TNF, l'expression de ce récepteur est exclusive à des sous-ensembles de cellules TCD4 activées ou de cellules TCD8^{51.52.53.54}. Ces cellules sont suggérées être impliquées, dans le maintien d'un état de stimulation de la prolifération des plasmocytes, de la même façon que l'IL-6 l'est.

La présence du CD30 est le garant d'une production, sans répit, de l'IL-6. Il faut noter que le nombre des cellules T ainsi que l'expression du CD30 sont augmentés, d'emblée, chez les patients porteurs des MGUS et chez les personnes âgées^{55.56}.

II-2-/Rôle des cytokines

Au cours du myélome, l'activation des ostéoclastes est imputée à la synthèse, par les plasmocytes monoclonaux, de facteurs de stimulation (osteoclast activating factors ; OAF) dont le principal est l'IL-1 β .

Les plasmocytes ne produisent non plus l'IL-1 β à l'état normal.

Outre son rôle d'OAF, l'IL-1 β (par stimulation de la différenciation ostéoclastique des CFU-GM médullaires et par la production d'enzymes ostéolytiques par les ostéoclastes), elle joue un rôle essentiel, dans l'expression de molécules d'adhésion par les plasmocytes et dans l'instigation de la sécrétion de l'IL-6 qui elle maintient les plasmocytes en état de stimulation de la prolifération⁵⁷.

L'expression des ARNm de l'IL-1 β par les plasmocytes était constaté dans seulement 15 à 24% des cas recensés, au cours des MGUS⁵⁸.

II-3-/Les aspects cytogénétiques et moléculaires

Les anomalies chromosomiques quantitatives ou structurales sont constatées dans 100% des cas de myélome. Le locus du gène des chaînes lourdes d'immunoglobulines en 14q32 est incriminé dans 60 à 70% des cas et une délétion du bras long du chromosome 13 dans environ 40 % des cas^{59,60}.

Au cours des MGUS, l'indice cinétique plasmocytaire est très faible, et l'absence de mitoses plasmocytaires endigue, en quelque sorte, l'étude cytogénétique conventionnelle. Divers travaux montrent l'existence d'anomalies du nombre et de structure, dans les chromosomes des plasmocytes, dans cette maladie, par analogie aux plasmocytes du myélome.

II-3-1-Les anomalies du nombre de chromosomes dans les plasmocytes

En ce qui concerne les anomalies du nombre des chromosomes, Ces anomalies du contenu en ADN sont effectivement présentes, chez 68% des patients⁶¹. Cette aneuploïdie, qui en résulte, signifie que malgré l'absence de situation clinique reflétant un cancer on peut être, quand même, en présence d'un défaut ou d'un excès du nombre de chromosomes des plasmocytes, au cours des MGUS.

Les techniques de FISH interphasiques, en maniant des sondes centrométriques marquées à la fluorescence, ont inscrit des anomalies chromosomiques exprimant des chromosomes hyperdiploïdes dans 40 à 50% des cas, chez des patients présentant des MGUS. Cela est en faveur des résultats qu'à décrit la cytogénétique auparavant. Ces chromosomes excédentaires, dans les

plasmocytes des MGUS et du myélome multiple, sont les mêmes, ceci est une preuve convaincante de sorte qu'elle affirme l'étroite communauté entre les deux stades^{62.63}.

Des cas de chromosomes hypodiploïdes ont été, aussi, identifiés, d'emblée, dans cette maladie ainsi que dans le myélome multiple^{64.25}.

II-3-2-Les anomalies de structure des chromosomes des plasmocytes

Les techniques de FISH se sont améliorées et permettent, de nos jours, de caractériser les translocations chromosomiques, ou au moins de préciser si la région en 14q32 est remaniée ou non. Une équipe japonaise et récemment une équipe nantaise ont mis en relief, une anomalie structurale au locus IgH³⁹, chez 46% des patients ayant des MGUS. La présence d'une anomalie chromosomique structurale ou numérique n'est pas parfaitement synonyme de malignité, dans cette maladie, comme l'ont avéré Sandberg et Ture-Carel, en reprenant des séries de tumeurs bénignes, avec des anomalies chromosomiques structurales et numériques, pourtant, ces anomalies peuvent constituer un socle d'accumulation, pour le développement de cette malignité⁶⁵.

Quand aux translocations impliquant le gène des chaînes lourdes d'immunoglobulines (IgH), elles peuvent être le résultat même d'erreurs survenant lors du processus physiologique : de recombinaison du locus IgH des lymphocytes B, d'hypermutation somatique ou de la commutation isotypique ; le Switch. Les études moléculaires réalisées dans le myélome multiple montrent que les cellules tumorales correspondent à l'expansion clonale d'une cellule B ayant déjà subi le processus d'hypermutation somatique mais non encore le

switch, cela vaudrait dire que c'est au niveau du précurseur à chaîne lourde μ localisé dans le ganglion lymphatique, que pourrait se situer le premier événement oncogénique⁶⁶. Dans les MGUS, une étude chez sept patients a montré une hypermutation pas encore terminée⁶⁷, dans trois cas, et une hypermutation terminée, comme dans le myélome multiple, dans quatre cas. Cela prouve de nouveau la coexistence de deux populations plasmocytaires, au cours de cette pathologie, l'une sans anomalies chromosomiques et l'autre présente des anomalies dispatchées de manière concordante, avec une évolution clonale ou une instabilité chromosomique⁶⁸.

Il semble que ces translocations constituent des évènements précoces et communs aux MGUS et au myélome multiple⁶⁹. Par contre, la délétion du chromosome 13q, observée dans 50% des MGUS, et qui est moins répandue dans celle-ci, par rapport au myélome, semble être un évènement tardif. D'ailleurs, la délétion du chromosome 17p, qui est responsable de l'inactivation du gardien du génome le p53, est très rarissime, au cours des MGUS, et elle est responsable de la courte survie, une fois détectée dans le myélome^{70.71.72.73}.

Par conséquent, les principaux partenaires identifiés dans les recombinaisons 14q32 sont^{74.75.76}:

- Les gènes cyclines D1 (translocation 11q13-14q32), cette anomalie est identifiée dans 15 à 30% des cas conduisant à une dysrégulation des gènes cyclines D1, et D3 (translocation 6q21-14q32) dont l'hyperexpression aboutit à une dérégulation du contrôle du cycle cellulaire.

- Le gène FGFR3 (translocation 4q16-14q32) qui encode un récepteur tyrosine kinase. Ce gène n'est pas normalement exprimé chez le plasmocyte. C'est un oncogène dont l'expression peut emmener à une croissance plasmocytaire indépendante de l'IL6, via la voie MAP-Kinase.
- Le gène c-maf (translocation 14q32-16q23).
- Le gène mafB (20q11).

De tout ce qui a été dit, nous pourrions considérer que l'évènement initial permettant l'émergence d'un clone plasmocytaire, et donc des MGUS, est une recombinaison erronée en 14q32 aboutissant à l'hyperexpression de partenaires oncogènes : cycline D1, D3, FGRF3, c-maf et autres).

Tandis que la transition à un clone de forte malignité est le résultat d'une cascade d'évènements impliquant des délétions (bras long du chromosome 13) d'où perte de contrôle cellulaire, par la succession d'expression d'oncogènes (N-ras ou K-ras) et endiguement d'anti-oncogènes comme le p53^{39.77.78.79}.

II-4-/Les données moléculaires

Diverses anomalies moléculaires ont été observées, au cours du myélome multiple, et certaines sont en cours d'investigation, dans les MGUS.

II-4-1-Le gène du rétinoblastome Rb1

C'est un élément clef de la régulation du cycle cellulaire, et est inactivé, au cours de divers cancers. Il semble bien aujourd'hui que l'importance de ce gène ait été surestimée, dans la genèse du myélome multiple. Si de nombreuses anomalies cytogénétiques sont partagées avec le myélome multiple, la

monosomie 13 est rare, dans les MGUS,⁸⁰ et si ce n'est pas le gène Rb qui joue un rôle, dans le myélome multiple, l'implication d'un ou plusieurs autres gènes du chromosome 13 ne doit pas être exclue.

II-4-2-Le gène suppresseur de tumeur p53

Ce gène impliqué dans le contrôle de la prolifération, la différenciation et de l'apoptose cellulaires, est localisé dans le chromosome en 17p13. Dans le myélome multiple, la mutation du gène p53 est rarissime, retrouvée à une phase avancée ou en rechute de la maladie⁸¹. Une délétion monoallélique a été mise au point, chez 33% des patients ayant un myélome multiple, surtout dans ses stades avancés, par la technique de FISH⁸². Cependant chez aucun patient portant des MGUS, ceci peut confirmer, en quelque sorte, le lien éventuel de la protéine p53, qualifiée de gardien du génome, avec la progression tumorale.

II-4-3-Le proto-oncogène ras

Les produits d'expression des gènes ras appartiennent à une grande famille de protéines sous-membranaires qui sont activées quand elles sont couplées au GTP. L'activation des gènes de ras aboutit finalement à la phosphorylation des facteurs de la transcription. Au cours de nombreux cancers, on constate une mutation qui conduit à l'activation de ces gènes ras. Ainsi dans le myélome multiple ce sont des mutations N-ras ou K-ras⁸³. Une mutation qui intéresse le codon 61 de N-ras est observée dans tous les myélomes multiples et dans deux sur deux des MGUS testées. Cette assertion doit être confirmée sur de grandes séries de MGUS⁸⁴.

II-4-4-Les protéines de la famille bcl-2

La protéine bcl-2 joue un rôle majeur, dans la protection de la cellule contre l'apoptose, comme bcl-XL, ces deux protéines et d'autres appartiennent à une famille de protéines antiapoptotiques. Cette protéine est faiblement exprimée, chez les plasmocytes réactionnels normaux, néanmoins elle est exprimée dans 90% des MGUS et de myélome multiple. L'expression forte de bcl-2 dans les plasmocytes tumoraux est un évènement oncogénique précoce, car déjà retrouvée en stade MGUS^{85.86.87}.

En contrepartie, la protéine bax de la même famille de protéines antiapoptotiques, est exprimée, chez les plasmocytes normaux, trois fois plus intensivement que dans le myélome multiple. En réalité le défaut d'apoptose, qui résulte de ces mutations, pourrait étayer, d'une manière ou d'une autre, l'accumulation des anomalies géniques et par conséquent le développement de plasmocytes inhabituels que l'on trouve au stade MGUS.

En substance, on peut se permettre de concrétiser l'évènement oncogénique de faible malignité d'apparition des MGUS, comme dans le schéma suivant :

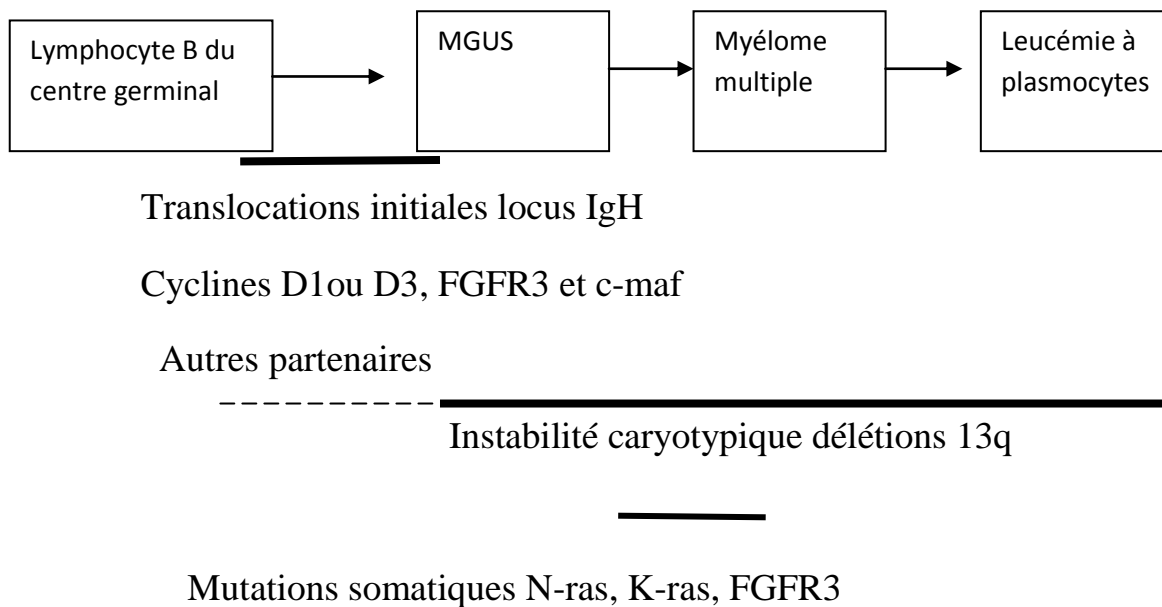


Figure 3 : Cascade d'évènements plausibles de l'apparition des MGUS, suivant Dalton et al.⁸⁸.

II-5-/Intervention de l'âge, la race, le sexe, les infections et les conditions environnementales

L'âge et la race, bien qu'ils ne constituent des mécanismes manifestes de surgissement des MGUS, restent des facteurs de risque très capitaux, en sus du sexe, car la maladie se voit plus éclatante chez les hommes que chez les femmes, ainsi que dans la race noire que dans les autres races, et elle est remarquable chez les personnes âgées par rapport aux jeunes.

D'autre part, les études rétrospectives cas-témoins ont confirmé que l'exposition au pétrole et à ses dérivés, aux engrais, aux pesticides⁸⁹, aux peintures et aux radiations était plus fréquente, chez les patients ayant des MGUS que dans la

population générale. Ces mêmes facteurs environnementaux augmentent le risque de survenue du myélome multiple.

Badeley et al ont observé que l'infection par le cytomégalovirus (CMV) après une transplantation représente, elle aussi, un risque qui corrobore le développement des MGUS⁹⁰.



LES MANIFESTATIONS CLINIQUES

III/Les manifestations cliniques⁹¹

Le caractère clinique essentiel des gammopathies monoclonales de signification indéterminée est l'absence des symptômes.

Les MGUS sont des affections cliniquement sourdes qui ne sont accompagnées d'aucun dommage touchant les organes, et constituent un stade de prémaliginité de la prolifération plasmocytaire associé à un risque de progression vers un myélome multiple ou à un autre désordre des cellules du plasma⁹².

Elles sont caractérisées par l'absence de lésions osseuses catégoriques au cours du myélome multiple, d'insuffisance rénale, d'anémie, d'hypercalcémie et de protéines de Bence Jones urinaires qui renseignent sur la présence de chaînes légères libres dans les urines.

III-1-/La perte osseuse

Bien qu'elle soit caractéristique du myélome multiple, l'atteinte osseuse est identifiée, aussi, au cours des MGUS. Plus récemment Edwards et al. ont retrouvé parmi 157 patients avec fracture de hanche, 6% de MGUS. Ces chiffres suggèrent que cette hémopathie, considérée pour un laps de temps asymptomatique, pourrait jouer un rôle dans la perte osseuse et la survenue de fractures ostéoporotiques⁹³.

Pepe et al., dans le même but d'affirmer une plausible action des MGUS au niveau osseux, ont fait une étude chez 65 patientes, âgées de 61,3 ans, ménopausées en moyenne depuis dix ans et porteuses de MGUS : dont 59 avec une immunoglobuline monoclonale IgG, cinq IgA et une IgM. Ces patientes furent diagnostiquées, ça fait 7,4 ans, en moyenne.

L'incidence des fractures, la densité minérale osseuse et les marqueurs du remodelage osseux, en les comparant avec ceux obtenus chez 130 sujets témoins (appariés en âge et ancienneté de la ménopause), ont été la cible de cette investigation. Il faut signaler que ces patientes ne prenaient aucun traitement ayant un impact osseux. Parmi les 65 patientes ayant des MGUS, 13 avaient une DMO (densité minérale osseuse) normale, 35 étaient ostéopéniques et 17 ostéoporotiques. 52 % des patientes présentaient au moins une fracture vertébrale morphométrique, versus 23,8 % dans la population témoin. En revanche, seules 3 patientes avaient eu une fracture périphérique (fracture du poignet).

Dans cette étude, comparées aux patientes MGUS non fracturées, les patientes MGUS fracturées étaient plus âgées (62,8+/- 6,1 versus 59,7+/-5,0 ans) et avaient une durée de la maladie plus étendue (8,8+/-7,1 versus 5,8 +/- 4,1 ans)⁹⁴.

Melton et al., dans le même souci, ont déployé que le risque de fracture vertébrale, mais pas périphérique, fut également plus élevé chez les patients porteurs des MGUS, en suivant 488 patients souffrant de cette pathologie, pendant, en moyenne, 7 ans. Et ils ont constaté 385 fractures essentiellement vertébrales chez 200 patients (41%). Les facteurs favorisant ces fractures étaient l'âge et un antécédent de corticothérapie. En revanche, apparaissent protecteurs, des fractures, dans cette étude : un poids corporel élevé, une chaîne légère lambda et de façon paradoxale, un taux élevé de l'IgG. Enfin, il faut noter qu'il n'y avait pas de mesure de la densité minérale osseuse⁹⁵.

III-2-Physiopathologie de la perte osseuse

Pour deviner les mécanismes intervenant dans l'apparition des pertes osseuses, Alexandre et al. ont décrit l'évolution de 46 malades porteurs d'une gammopathie monoclonale, dont 17 des cas recensés étaient des MGUS et un myélome multiple dans 29 cas. Les résultats histomorphométriques des biopsies osseuses étaient en faveur de l'existence d'aucune évolution défavorable, chez 14 des patients MGUS. En revanche, chez les trois patients restant qui portent la même maladie, l'évolution était défavorable, car les surfaces osseuses érodées de ces patients ont été en contact avec les nodules lymphoplasmocytaires, supposés en guise de zones bourrées de plasmocytes monoclonaux. Cela a été la cause même de l'évolution de ces malades en des phases de myélome, de la maladie de Waldenström et en leucémie lymphoïde chronique (LLC)⁹⁶. Pour les patients porteurs du myélome, les surfaces osseuses érodées étaient d'autant plus augmentées que la moelle était plus envahie de plasmocytes ou que le myélome était de type IgA ou à chaînes légères.

D'une part, cela suggère que la prolifération excessive et remarquable des plasmocytes, chose qui est explicite, en tenant compte, de l'ampleur des manifestations osseuses auprès des nodules lymphoplasmocytaires, a pour aboutissement des désordres osseux plus ou moins gravissimes, en plus de leur activité productrice des immunoglobulines monoclonales.

D'autre part, il a été constaté une augmentation du rapport RANK-L /OPG, dans le myélome multiple ainsi que dans les MGUS⁹⁷.

Le mécanisme moteur de cette augmentation s'explique par le fait que les plasmocytes malins s'infiltrent dans la moelle et exacerbent l'expression de

RANK-Ligand, par les cellules stromales, via un contact cellule à cellule, par l'intégrine VLA4 des plasmocytes malins et VCAM1 des cellules stromales. Les plasmocytes stimulent aussi les cellules endothéliales, via le CD44.

Le RANK-L produit interagit, dès lors, avec son récepteur RANK à la surface des progéniteurs ostéoclastiques qui se différencient désormais en des ostéoclastes fonctionnels.

Ces mêmes plasmocytes diminuent la transcription du gène de l'ostéoprotégrine (OPG), dans les ostéoblastes et les cellules stromales. Le CD138 exprimé par les plasmocytes malins diminue lui de sa part l'effet de l'OPG, en se liant à elle, et en favorisant sa dégradation lysosomale, après son internalisation.

Tous ces mécanismes décrits dont est responsable une augmentation du taux de RANK-L et un décrétement du taux de l'ostéoprotégrine, en plus de l'augmentation :

- du taux du facteur macrophage inflammatory protein (MIP) -1 alpha (qui induit les dernières étapes de différenciations ostéoclastiques, en se fixant à ses récepteurs CCR5, sur les ostéoclastes et sur les cellules stromales, et en se fixant aussi sur son récepteur sur les plasmocytes malins ce qui augmente leur survie⁹⁸),
- de l'interleukine 3 et de l'interleukine 6,

Sont des éléments concurrentiels qui tendent à aggraver et à accentuer la stimulation de l'activité ostéoclastique destructrice de l'os.

D'autre part, l'augmentation de l'activité de l'IL-3, de l'IL-7 et de DKK1 (Dickkopf-related protein 1), produits par les cellules stromales de la moelle,

prohibent l'activité ostéoblastique⁹⁹. (Tian et al 2003) Des études ont montré que ces marqueurs sont plus exprimés, chez les patients MGUS par rapport à la population saine, mais leur expression est moins importante, par rapport au le myélome multiple (MM)^{100.101}.

Une étude menée par Politou et al. a affirmé que le rapport RANK-L/OPG, TRACP-5b (tartrate resistant acid phosphatase isoform-5b), NTX et le MIP-1 α sont significativement amoindris, dans les MGUS comparés au MM de stade I/II, Sitôt que OPG et bALP (bone-alkaline phosphatase) furent augmentés.

Cependant, dans le MM RANK-L/OPG et MIP-1 α sont augmentés, lorsque bALP (paramètre renseignant sur le risque de fracture, chez les patients ostéoporotiques) a diminué, suivant le stade du MM, selon Salmon et Durie.

Le NTX (N-telopeptide of collagen type-1), carboxy-terminal telopeptide of type-1 collagen (ICTP) et urinary deoxypyridinoline (u DPYD), tous ces marqueurs de la résorption osseuse ont été retrouvés diminués, au cours des MGUS, en comparaison avec le MM, suivant Pecherstorfer et al 1997, Veilgaard et al 1997, Carso et al 2001, Diamond et al 2001 et Jacob et al 2003⁶³.

En somme, dans les MGUS, l'atteinte osseuse n'est révélée que par des examens histologiques qui dénoncent les désordres osseux infracliniques et là ce qui fait que le désordre ne soit cliniquement patent, c'est le fait qu'il y a encore un certain équilibre entre l'activité ostéoclastique de destruction de l'os et celle ostéoblastique de régénération de l'os. On n'en déduit, donc, une sorte de compensation entre ces deux mécanismes, au point qu'une ostéoporose diffuse ou des lésions ostéolytiques restent dissimulées, tant que la fonction ostéoblastique durerait normale. Par contre, dans le MM l'activité ostéoclastique

l'emporte sur l'activité ostéoblastique, là, alors, l'atteinte osseuse est remarquablement patente, car la compensation entre les deux activités a foirée⁶³.

III-3-/Les infections virales et bactériennes

III-3-1-L'infection par le virus de l'Epstein-Barr (EBV) et l'infection par le cytomégalovirus (CMV)

Le virus EBV est capable de faire sa réplication de deux manières différentes, soient via une infection latente ou via une infection lytique¹⁰².

Les MGUS sont des affections communément trouvées, chez les transplantés rénaux, et peuvent en effet constituer un stade précédant une maladie lymphoproliférative en post-transplantation (PTLD). Au cours de cette dernière phase, le rôle du virus de l'Epstein-Barr est bien établi.

Chez les transplantés rénaux, il a été démontré l'association entre une infection latente par l'EBV des cellules B et les MGUS^{103.104}. Cependant, au cours d'une maladie lymphoproliférative post-transplantation rénale, l'infection par l'EBV des cellules B était bien lytique. Ceci prouve qu'au cours des MGUS, le système immunitaire est encore doté des mécanismes qui permettent de surmonter et d'endiguer la survenue des infections lytiques causées par l'EBV.

Chakalarovski et al. ont démontré aussi qu'une infection primaire par le CMV fut associée à des MGUS.

III-3-2-L'infection par le virus de l'hépatite C et l'infection par le virus associé au Sarcome de Kaposi (HHV-8 : l'herpès virus humain 8)

L'herpès virus humain 8 (HHV8) a été identifié dans 25% des patients qui portent des MGUS et dans 100% des patients porteurs d'un myélome multiple¹⁰⁵. Ce virus infeste les cellules dendritiques médullaires, et porte divers gènes importants, notamment un gène v-IL-6 qui produit une IL-6 fonctionnelle, un gène homologue du facteur régulateur de l'interféron, ainsi qu'un homologue du récepteur de l'IL-8¹⁰⁶.

En ce qui concerne les relations du virus de l'hépatite C avec les gammopathies monoclonales, elles ont été établies, chez les patients porteurs de cryoglobulinémies mixtes¹⁰⁷. Des études emmenées dans ce même but, ont pu affirmer que l'infection par ce virus ne diffère pas, entre la population générale et les personnes atteintes des MGUS^{108.109}.

III-3-3-L'infection par la bactérie *Helicobacter pylori* (HP)

Les données actuelles colligées, concernant la corrélation de l'infection par l'*Helicobacter pylori* et les MGUS, sont un petit peu conflictuelles, au point que cette relation demeure encore malconnue.

Un rapport récent, mené dans l'optique d'explicitier les corrélations entre les MGUS et les infections en gastroentérologies dont est responsable la bactérie de l'*Helicobacter pylori*, a trouvé qu'il y a eu une résolution des MGUS, chez quasiment 30% des patients qui ont subi une éradication de cette bactérie.

Néanmoins, dans une autre recherche, en exécutant des tests sérologiques, pour la recherche de cette bactérie chez 93 patients MGUS, et chez 98 sujets témoins. La séoprévalence de l'HP n'était pas très significativement différente, entre les deux groupes du test, 30% et 32% respectivement. Une étude rétrospective de la Mayo Clinic a rapporté des résultats identiques, à cette étude, chez des patients porteurs de MGUS et chez ceux qui n'ont pas une protéine monoclonale, en utilisant le test sérologique, le test de respiration ou un essai sur les selles des malades¹¹⁰.

III-4-/Les pathologies auto-immunes

III-4-1-La neuropathie auto-immune¹¹¹

Il s'agit d'une complication assez fréquente et d'un intérêt certain sur le plan clinique mais aussi intellectuel. Kelly et al ont trouvé que 6,7% des neuropathies de cause inconnues sont associées à des MGUS.

On distingue 3 grands cadres :

– Les Neuropathies liées à une IgM anti-myelin-associated glycoprotein (MAG+)

C'est une polyneuropathie sensitivo-motrice touchant certes les membres inférieurs avec paresthésies engourdissement (allant jusqu'à l'ataxie dans les formes les plus sévères, dans environ 40% des cas) mais touchant aussi les mains très rapidement dans l'évolution.

– Les Neuropathies liées à une IgG et IgA

Neuropathie axonale le plus souvent, longueur dépendante, sensitive et motrice. Le bilan de cette neuropathie fait découvrir la MGUS, mais celle-ci n'a pas d'activité anticorps particulière et le plus souvent il est bien difficile de dire s'il s'agit d'une association fortuite ou d'une neuropathie liée à la MGUS.

– Les Neuropathies liées à des chaînes légères

Neuropathie évolutive qui associe un syndrome du canal carpien des douleurs et des troubles dysautonomiques. On retrouve des chaînes légères dans les urines.

Signalons finalement que les études élaborées jusqu'à nos jours estiment que la prévalence des neuropathies associées aux MGUS ne diffère pas largement par rapport à la prévalence chez la population générale et en plus les neuropathies qui se trouvent associées aux MGUS ne sont pas très fréquentes.

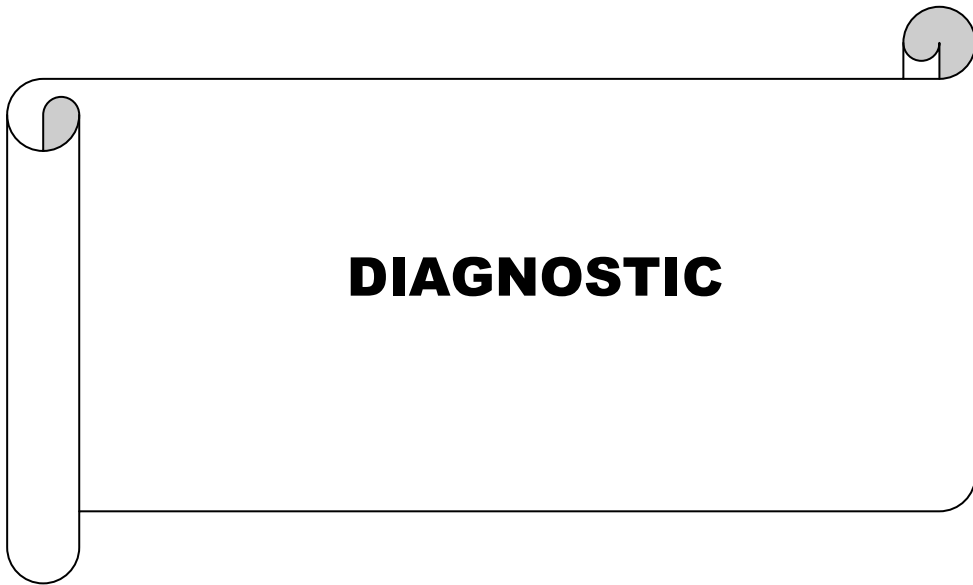
III-4-2-Le syndrome de Willebrand acquis

Au cours des MGUS ou des myélomes, les patients peuvent développer un trouble de l'hémostase : le syndrome de Willebrand acquis, complication rare et mal connue. Le syndrome de Willebrand acquis a été décrit pour la première fois en 1968¹¹², au cours d'une maladie lupique. Il s'agit d'un trouble de l'hémostase similaire sur bien des points à la maladie de Willebrand congénitale¹¹³, mais qui survient chez des patients n'ayant pas d'antécédents hémorragiques.

Les pathologies causales sont nombreuses, mais dans près de 50 % des cas, on a affaire à une gammopathie monoclonale dont se situent les MGUS au premier rang¹¹⁴.

Le facteur de Von-Willebrand (vWF) est une glycoprotéine de structure multimérique. Il joue un rôle essentiel aux deux temps de l'hémostase. Dans l'hémostase primaire, explorée par le TS, il permet l'adhésion et l'agrégation des plaquettes¹¹⁵. Il intervient également dans la coagulation, explorée par le TCA, comme protéine porteuse du facteur de VIII. Le déficit en vWF est dans la majorité des cas congénital, de transmission dominante autosomale : c'est la maladie de Willebrand, la plus fréquente des pathologies de l'hémostase. Beaucoup plus rare, il s'agit d'un déficit acquis, secondaire à diverses affections, le syndrome de Willebrand acquis.

D'autre part, il n'y a pas un parallélisme entre la gravité de la gammopathie et l'importance clinique et biologique du trouble hémorragique. Dans les MGUS, le mécanisme physiopathologique responsable de l'apparition du syndrome associe une composante auto-immune, le plus souvent un anticorps inhibiteur, dirigé contre le domaine fonctionnel du vWF ou encore contre des domaines non fonctionnels¹¹⁶. La formation des complexes immuns est responsable de la disparition accélérée de ce facteur. Un mécanisme d'adsorption du facteur à la surface des plasmocytes pourrait aussi intervenir^{117.118}.



III/Le diagnostic

✚ Découverte d'un pic monoclonal

Les dysglobulinémies monoclonales sont la conséquence de la prolifération excessive non contrôlée d'un clone de cellules B. Le composant monoclonal qui en résulte est le plus souvent une immunoglobuline de structure normale mais en quantité augmentée, constituée de deux chaînes lourdes de même classe (IgG, IgA, IgM, IgD ou IgE) et de deux chaînes légères de même type (kappa et lambda). Il peut également être un fragment d'immunoglobuline, soit une chaîne légère libre (CLL) monoclonale non associée à une chaîne lourde (PBJ) ou plus rarement d'une chaîne lourde isolée. Enfin une immunoglobuline monoclonale intacte peut coexister avec une chaîne légère libre monoclonale.

La découverte d'un pic monoclonal doit conduire directement à la réalisation d'explorations biochimiques, hématologiques, et radiologiques.

IV-1-Explorations biochimiques

IV-1-1/Electrophorèse des protéines

IV-1-1-1-Electrophorèse des protéines sur gel d'agarose

L'électrophorèse en gel d'agarose permet la migration et la séparation des protéines sériques en tampon alcalin (pH=9,2), sur un gel d'agarose prêt à l'emploi. L'interprétation des résultats se fait visuellement sur une plaque lumineuse à la lecture du gel d'agarose ou après l'intégration des bandes colorées à l'amidoscharz, à l'aide d'un densitomètre, la lecture se fait à 570nm.

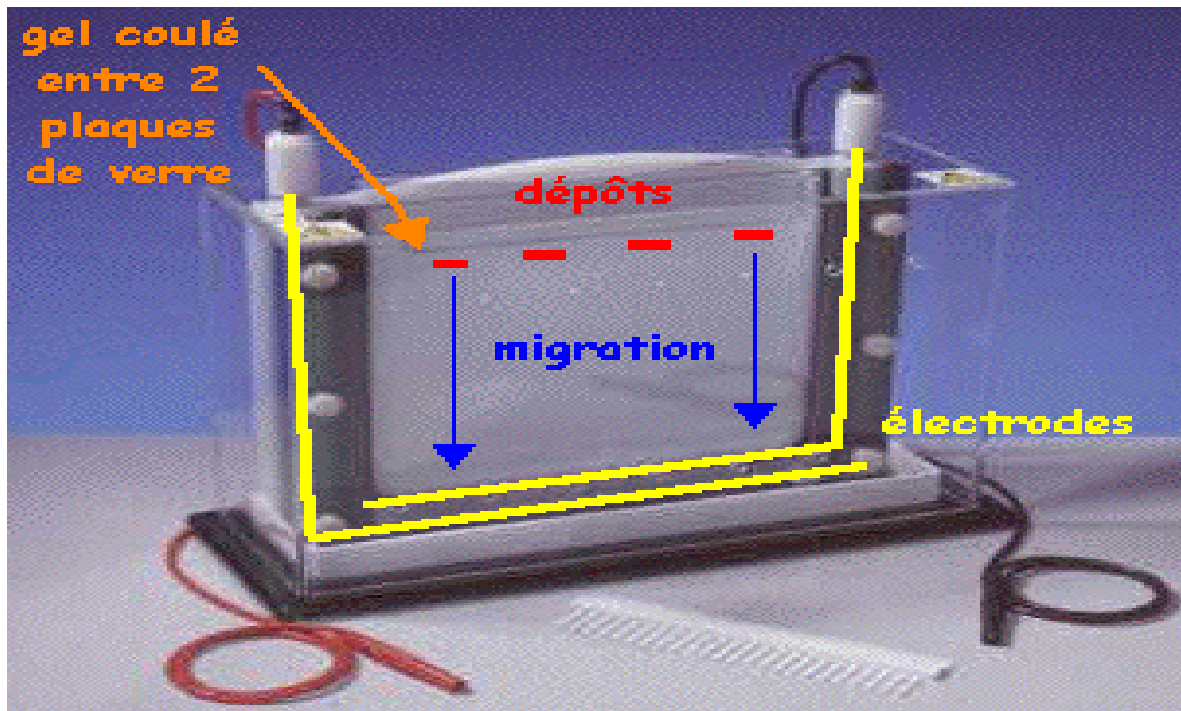


Figure 4: Image d'un appareil d'électrophorèse sur gel d'agarose¹¹⁹.

Cet examen permet de diagnostiquer une production anormale de protéines et de préciser de quel type d'immunoglobuline s'agit-il ?

Dans les MGUS, l'électrophorèse des protéines sériques permet de quantifier les protéines immunitaires contenues dans le sang.

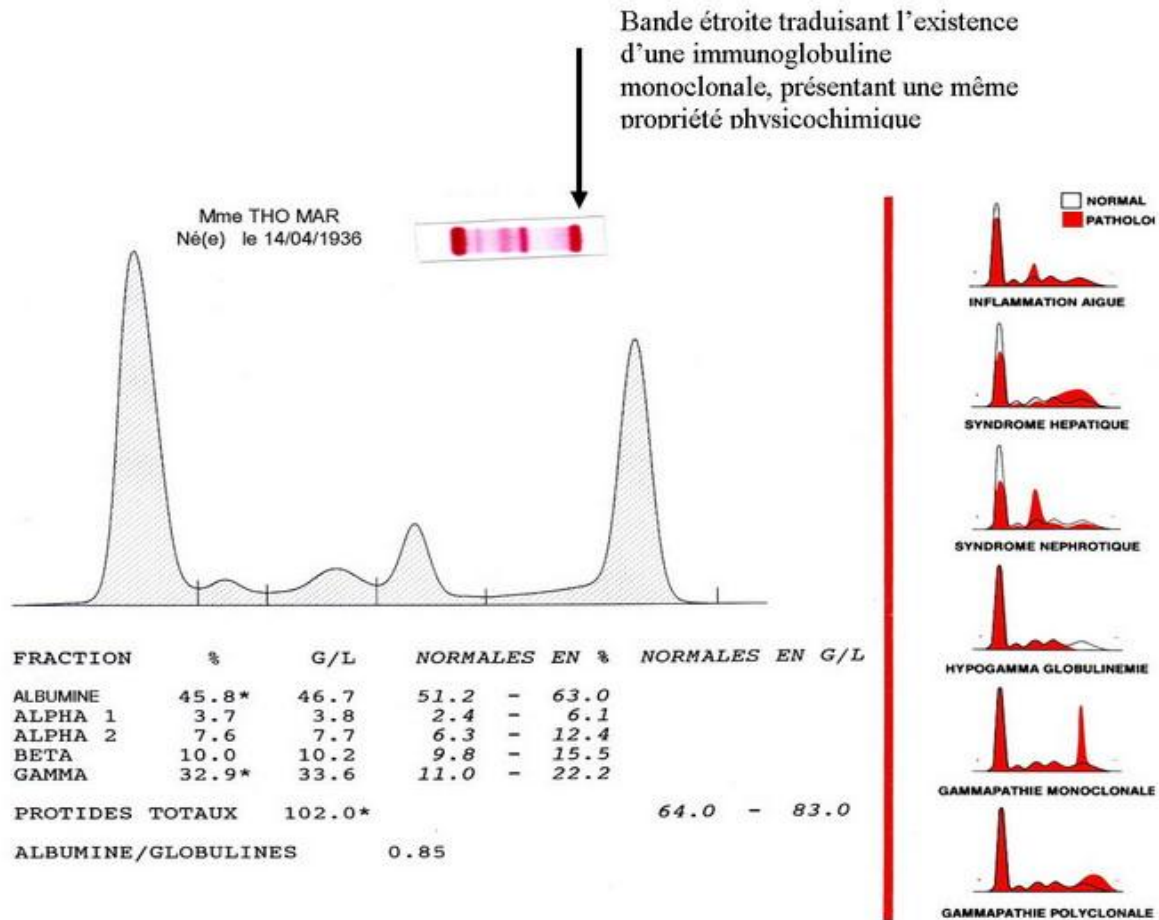


Figure 5: Un tracé obtenu d'une analyse des protéines sériques montrant l'existence d'une immunoglobuline monoclonale, dans la zone des gammas¹²⁰.

La limite minimale de détection de cette méthode est d'environ 500mg/l¹²¹.

IV-1-1-2-Électrophorèse capillaire (EP capillaire)

C'est une technique de migration en solution libre permettant la séparation de molécules chargées, en fonction de leur mobilité électrophorétique. Cette migration est menée dans un tampon de pH 9,9 constant et de flux électro-osmotique plus ou moins important. La détection des protéines est directe, sur le capillaire, par mesure du spectre à une absorption de 200nm ou par contre, en couplant l'appareillage de l'électrophorèse capillaire (EP capillaire) à une spectrométrie de masse, avec une détection qui se fait en amont de la cathode.

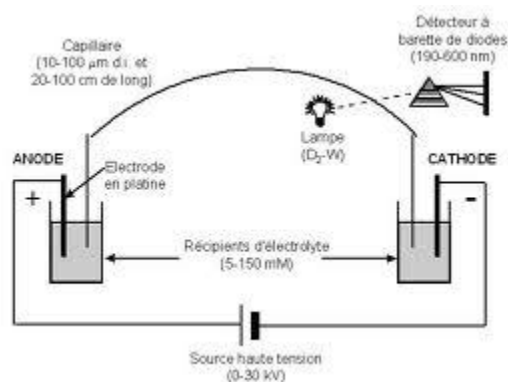


Figure 6: Schéma simplifié d'un appareil de l'électrophorèse capillaire¹²².

La reproductibilité de l'électrophorèse capillaire est supérieure à celle de l'électrophorèse traditionnelle en gel d'agarose. La résolution est plus importante avec l'EP capillaire ce qui permet une estimation plus précise des pics monoclonaux. La spécificité de cette méthode est estimée de 92% par

rapport à 96% pour l'électrophorèse en gel d'agarose^{123.124}, ce qui suscite que cette méthode est légèrement moins spécifique que l'électrophorèse en gel d'agarose.

La sensibilité de l'EP capillaire est proche de celle de l'EP sur gel d'agarose, elle est de l'ordre de 93,5% et de 97,2% pour l'EP sur gel d'agarose¹²³.

La technique de l'électrophorèse capillaire doit normalement être couplée à une technique de l'immunofixation.

IV-1-2-L'immunofixation (IF)

Après la découverte d'un pic monoclonal, l'immunofixation représente l'examen de choix, pour caractériser le type de l'immunoglobuline monoclonale incriminée.

L'immunofixation consiste à faire subir l'échantillon à analyser à un champ électrique, les protéines sériques migrent plus au moins rapidement, sous l'effet de l'impulsion électrique. Après des heures, les protéines sont séparées et la protéine monoclonale ou l'immunoglobuline en cause, de concentration anormalement élevée, correspond à une tâche plus foncée que les autres.

Par ordre décroissant, on trouve, suivant la distribution de l'immunoglobuline monoclonale, dans la série américaine:

- Une IgG dans 70 à 75% des cas,
- une IgA dans 10 à 15% des cas¹²⁵.

-Des chaînes légères dans 15% des cas ou une IgD (la découverte d'un pic monoclonal à IgD est presque obsessionnelle du MM, cependant des cas ont été rapportés à des MGUS¹²⁶),

-une IgM dans 15 à 20% des cas (l'IgM est associée parfois à une maladie de Waldenström ou à un lymphome non hodgkinien),

-ou parfois une IgE.

Les chaînes légères kappa sont impliquées deux fois plus souvent que les chaînes légères lambda, soit dans 60% des cas¹²⁷. Le dosage d'une immunoglobuline apporte surtout une information plutôt pronostique, puisque son taux est pris en compte dans la définition des stades de Durie et Salmon.

Dans la définition des MGUS, le pic d'immunoglobuline monoclonale doit être inférieur à 30g/l, des valeurs plus élevées sont plus en faveur d'un myélome, mais des patients ayant de tels résultats peuvent se présenter sans aucun signe de MM et rester stables pendant des années¹²⁸. La valeur de 30g/l ne s'applique, en effet, que pour les IgG. Bien que Durie place le seuil un peu plus haut, à 35g/l¹²⁹.

Pour les IgA, plus de 80% des patients ont des valeurs inférieures à 10g/l, et c'est le seuil retenu dans la pratique pour le diagnostic des MGUS à composante monoclonale IgA^{130.131}.

Pour les MGUS à IgM, le pic est quantitativement inférieur à 10g/l, mais on retrouve des séries avec des valeurs dépassant cette limite (jusqu'à 20g/l, voire plus)¹³².

Les valeurs pondérales des immunoglobulines résiduelles normales non impliquées, sont habituellement diminuées, au cours du MM. La Mayo Clinic rapporte une diminution d'au moins une des classes d'immunoglobuline non impliquées, chez 26% des patients, à la découverte d'un pic monoclonal.

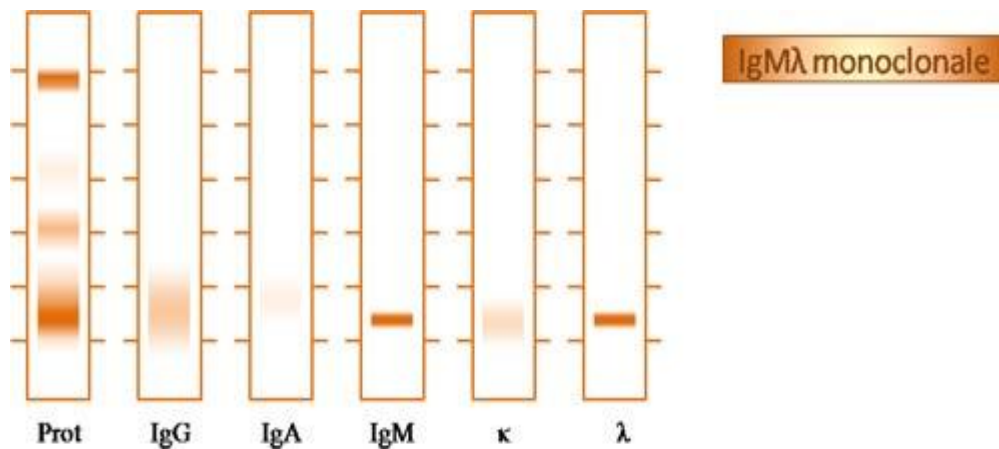


Figure 7: Un résultat de l'immunofixation des protéines sériques montrant une immunoglobuline monoclonale IgM, avec une chaîne légère lambda¹³³.

L'immunofixation permet parfois d'identifier et de caractériser une immunoglobuline monoclonale non détectée par l'électrophorèse, soit de concentration faible pour être suscitée, soit masquée car migrant dans la zone des bêtaglobulines voire des alphaglobulines. La limite minimale de détection de cette méthode est de l'ordre de 100mg/l¹²⁴.

IV-1-3-Protéinurie de Bence Jones (PBJ)

Les examens urinaires, malgré leur contrainte, sont indispensables. La protéinurie de Bence Jones (PBJ) représente l'excès de chaînes légères non associées aux chaînes lourdes dans les immunoglobulines. Lorsqu'elles sont en des concentrations anormalement élevées, les chaînes légères non associées apparaissent dans les urines. La protéinurie de Bence Jones (PBJ) est retrouvée chez 5% à 10% des patients atteints de MGUS, mais elle est rarement supérieure à 1g/l, pendant 24 heures, voire absente. Son augmentation progressive est un argument essentiel contre le diagnostic des MGUS.

IV-1-4-La β 2-microglobuline

La β 2-microglobuline est une protéine qui intervient, dans la réponse immunitaire de l'organisme. Plus précisément, elle possède une action dans l'activation des lymphocytes T. Cette protéine fait partie des composants du CMH de classe I, elle est présente sur la membrane de la plupart des cellules de l'organisme, sauf les hématies, et elle accompagne le HLA.

Le dosage sérique de cette protéine aide, dans le diagnostic des MGUS et du MM. Les valeurs normales sont de 1,1 à 2,4mg/l.

La β 2-microglobuline est augmentée, au cours du MM et des MGUS

IV-1-5-Dosage de l'interleukine 6

Le taux sérique de l'IL-6 est très exceptionnellement élevé, dans les MGUS (inférieur à 3%).

IV-1-6-La créatininémie et la calcémie

Au cours des MGUS, les taux de la créatininémie, qui accompagne naturellement une atteinte rénale, et de la calcémie sont normaux.

IV-1-7-Dosage des chaînes légères libres sériques (CLLS) : protéinémie de Bence Jones

Les CLL sont présentes dans le sérum et dans les urines, chez des patients présentant des dysglobulinémies monoclonales. Que ce soit à l'électrophorèse sérique ou urinaire, les CLL sont rarement visibles, sous forme de bandes étroites mais également sous forme de traînées multiples correspondant à des degrés de polymérisation différents et à d'éventuelles fixations sur d'autres protéines¹³⁴. Dans ces conditions, l'intégration du pic à l'électrophorèse n'est pas concordante avec le dosage néphélométrique (surestimation en néphélométrie en raison de la présence des agrégats)^{135..136}.

La technique de dosage des chaînes légères libres sériques (CLLS) a été rapportée en 2001 par Bradwell et al.¹³⁵. Cette technique de réalisation simple a maintenant sa place, dans le diagnostic, l'évaluation de la réponse et dans le

pronostic. Ainsi, le dosage des chaînes légères libres a considérablement amélioré le diagnostic du myélome à chaînes légères, du myélome non sécrétant et de l'amylose^{137.138.139.140}.

Les CLLS sont indétectables, par l'électrophorèse des protéines ou par l'immunofixation, car leurs concentrations sont trop faibles.

Elles peuvent être détectées dans les urines par l'EP urinaire et par l'immunofixation urinaire dont le seuil de sensibilité est cinq fois plus bas que celui de l'IF sérique, ainsi que l'utilisation des urines implique un certain nombre d'écueils et de contraintes¹⁴¹.

Le dosage des chaînes légères kappa et lambda est beaucoup plus sensible que l'EP, l'IF des protéines sériques et que l'EP capillaire de zone^{142.143}.

Technique utilisée	Milieu biologique	Sérum (mg/l)	Urine (mg/l)
Electrophorèse		500-2000	10(si concentration)
Immunofixation ou Immunoélectrophorèse		150-500	5-30(si concentration)
Dosage des CLLS		2-3	0,5(si urines limpides)

Tableau 3 : Sensibilité des différentes techniques de détection des CLL d'immunoglobuline¹⁴⁴.

IV-1-7-1-Rappel sur la structure et le métabolisme des chaînes légères libres (CLL)

Les chaînes légères d'immunoglobulines sont de deux types, kappa et lambda. La chaîne kappa est retrouvée dans 60% des cas et la chaîne lambda dans 40% des cas, chacune d'elles est constituée d'une seule chaîne polypeptidique d'environ 220 acides aminés soit une masse moléculaire de 22,5kD. La production normale des chaînes légères par les plasmocytes est de l'ordre de 500mg/j, chez un sujet sain. Elles sont produites en excès, par rapport aux chaînes lourdes (quasiment 40% de plus), pour assurer une conformation correcte et stable des immunoglobulines. Les chaînes légères normales de nature polyclonales sont, donc, présentes en des concentrations trop faibles, dans le sérum des sujets sains¹⁴⁵.

Chez le sujet sain, ces chaînes ont une demi-vie sérique de deux à six heures. La capacité de réabsorption tubulaire proximale est estimée être entre 10 à 30g/j. Finalement 1 à 10mg de chaînes légères sont sécrétées quotidiennement, dans le tubule, pour être éliminées dans les urines¹³⁵.

Les concentrations des CLL sériques monoclonales augmentent, parallèlement au développement de plasmocytes monoclonaux sécréteurs de protéine monoclonale.

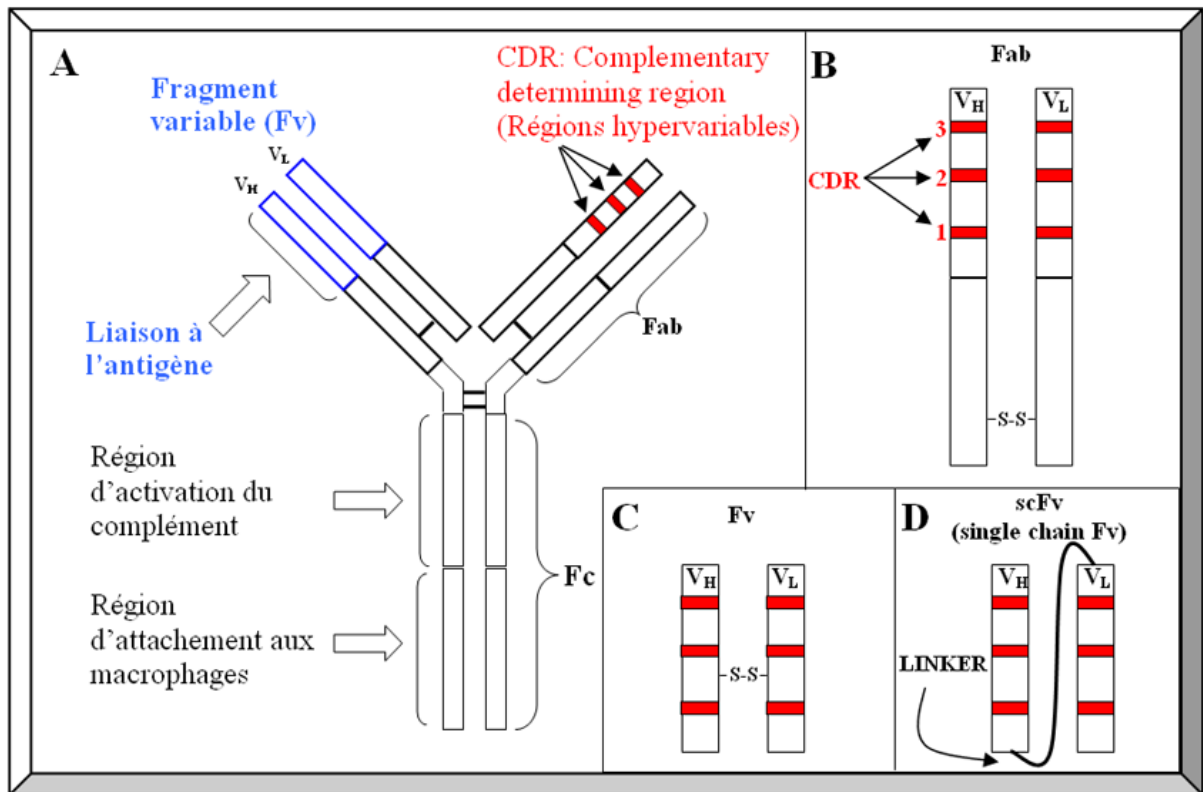


Figure 8 : Schéma d'une immunoglobuline montrant une chaîne légère liée à sa chaîne lourde¹⁴⁶.

IV-1-7-2-Principe de dosage des chaînes légères libres sériques (CLLS)

Le dosage des CLLS utilise des anticorps polyclonaux monospécifiques des chaînes légères kappa ou lambda adsorbés sur des particules de latex (ces anticorps ont été commercialisés, par la firme anglaise The Binding Site Ltd en 2001, sous la marque déposée **FREELITE**^{TM135}).

La spécificité des anticorps vis-à-vis des formes libres des CL est obtenue, grâce à l'utilisation pour la production d'anticorps, des déterminants antigéniques propres aux CLL, ceux-ci sont masqués, lorsque les chaînes légères sont liées aux chaînes lourdes dans les immunoglobulines.

La technique maniée est une immunonéphélométrie ou une immunoturbidimétrie, sur divers automates (Beckman image™, Behring Nephelometer II™, etc.).

IV-1-7-3-Les valeurs normales sériques des CLL et leurs fluctuations en fonction des systèmes de mesure exploités

Les valeurs normales sériques ont été définies par l'équipe de Katzmann¹⁴², chez 127 donneurs de sang âgés de 21 à 62 ans et chez 165 sujets sains plus âgés (51 à 90 ans). Les intervalles de normalité sont de 3,3 à 19,4mg/l, pour les concentrations sériques des CLL kappa et de 5,7 à 26,3mg/l, pour les CLL lambda. **Le rapport kappa sur lambda est compris entre 0,26 à 1,65.**

Il est à noter que ces valeurs varient, avec l'âge (une augmentation significative des CLL lambda après 80ans) ; les valeurs hautes et basses doivent être vérifiées et interprétées, avec prudence, lors du dosage des CLLS.

Bien qu'il s'agisse d'un même réactif, fabriqué et distribué par la même société, son utilisation sur différents automates montre une variabilité des résultats, en fonction des systèmes de mesure (immunonéphélométrie ou

immunoturbidimétrie) et en fonction des lots¹⁴⁷. Pour cela, il faut recommander le suivi d'un patient dans le même laboratoire et avec la même technologie.

IV-1-7-4-Intérêt du dosage des CLL sériques

Le calcul du rapport kappa sur lambda permet de discerner une augmentation polyclonale des CLL d'une production monoclonale de l'une des CLL. En cas d'augmentation polyclonale, les concentrations des deux types de CLL sont augmentées mais le rapport kappa sur lambda reste dans les limites permises normales.

En cas d'un rapport kappa sur lambda supérieur à la normale ceci témoigne la présence d'une CLL monoclonale de type kappa, et un rapport inférieur à la normale témoigne la présence d'une CLL monoclonale de type lambda.

La sensibilité du dosage néphélométrique est de l'ordre de 1,5mg/l pour les CLL kappa et de 3mg/l pour les CLL lambda. Un rapport très déséquilibré peut suggérer une monoclonalité ; toutefois, il ne peut pas se substituer à une technique d'identification qualitative. Une importante augmentation monoclonale peut masquer un constituant monoclonal de faible quantité¹⁴⁸.

De nombreuses situations pathologiques peuvent être à l'origine de l'augmentation des CLL (hyperstimulation lymphoplasmocytaires B, au cours de maladies auto-immunes, comme le lupus, ou hépatites virales chroniques), d'où il faut se disposer d'arguments cliniques et biologiques fondants, pour aider à l'interprétation des résultats.

Au cours des MGUS, l'augmentation des concentrations en CLL est peu importante, par rapport au myélome multiple.

L'équipe de Kyle a présenté en 2004 une étude rétrospective comprenant 50 patients suivis pour des MGUS stables après plus de cinq ans. Le dosage des CLL effectué sur des sérums prélevés au moment du diagnostic montrait un rapport kappa sur lambda anormal, chez 22% des patients suivis^{149.150}.

Une cohorte de 1148 patients a été étudiée, par la même équipe de Kyle, dont les MGUS ont été diagnostiquées à la Mayo Clinic aux états unis d'Amérique, entre 1960 et 1994¹⁵¹, l'âge moyen des patients est de 72 ans. Le dosage des CLL a été effectué sur des sérums congelés prélevés dans 30 jours suivant le diagnostic. Les concentrations en CLL kappa ou lambda sont augmentées chez 64% des patients, et le rapport kappa sur lambda est anormal dans 33% des cas. Les 1148 patients ont été suivis sur une période de 15 ans.

Les auteurs concluent que la combinaison de l'électrophorèse sérique, de l'immunofixation sérique et du dosage des CLLS est suffisant, dans l'exploration initiale des gammopathies monoclonales, dont les MGUS. Car le dosage urinaire n'apporte, en fait, des informations complémentaires que dans 0,5% des cas, les auteurs plaident donc l'abandon des dosages urinaires, dans l'algorithme de diagnostic des gammopathies monoclonales.

IV-2-/Explorations hématologiques

IV-2-1-Hémogramme

En cas d'absence de pathologies sous-jacentes expliquant un déséquilibre dans l'hémogramme, le diagnostic des MGUS doit être exclu.

IV-2-2-Myélogramme

Le pourcentage des plasmocytes médullaires tient son importance de la définition même des MGUS ; il est de l'ordre de 10%. Ainsi, jusqu'en 1993, Kyle définissait les MGUS, comme ayant moins de 5% de plasmocytes au myélogramme, et ce seuil est passé à 10% en 1994. Durie définissait en 1986 ce pourcentage, comme devant être inférieur à 10%. Pour certaines équipes, le myélome multiple est défini, quand il existe une ostéolyse ou quand le pourcentage de plasmocytes médullaires est supérieur à 20% : sinon il s'agit de MGUS¹⁵².

D'autres groupes définissent des gammopathies monoclonales de signification frontière (monoclonal gammopathy of borderline significance ou MGBS), avec 10 à 30 % de plasmocytes médullaires, et des gammopathies monoclonales de signification rudimentaire avec moins de 5% de plasmocytes médullaires¹⁵³.

L'existence d'une plasmocytose médullaire supérieure à 10% élimine formellement le diagnostic des MGUS.

IV-2-3-Mesure de la vitesse de sédimentation

Pendant les MGUS, et en absence de signes biologiques inflammatoires, le taux des protéines sériques est augmenté, à cause de la présence de protéines

monoclonales, cette augmentation des protéines sériques est responsable de la diminution de la viscosité du sang (sa tendance à contrarier son écoulement), il s'ensuit, alors, une augmentation de la vitesse de sédimentation du sang.

IV-3-/Evaluation de l'atteinte osseuse

L'atteinte osseuse est caractérisée par une hyper-résorption, principalement liée à l'activation paracrine des ostéoclastes par les plasmocytes monoclonaux, et par inhibition de l'ostéoformation.

De nombreux auteurs se sont intéressés à l'étude de marqueurs fins du métabolisme osseux, afin d'évaluer leur intérêt, dans le diagnostic différentiel entre les MGUS et le myélome. Il existe des signes cliniques, radiologiques ou biologiques de l'atteinte osseuse, dans 75% des myélomes, au diagnostic initial, et il s'agit d'un élément essentiel de diagnostic différentiel entre le myélome et les MGUS.

D'ailleurs, les signes de cette résorption étaient retrouvés, dans 4% des MGUS stables seulement¹¹⁴. L'étude histomorphométrique des biopsies osseuses des patients atteints de myélome et de MGUS a montré que la résorption ostéoclastique était plus importante (12,2% versus 5%) et plus fréquente (93% des patients versus 45%), dans le myélome¹⁵⁴.

IV-3-1-Les marqueurs de l'ostéof ormation

Les principaux marqueurs biologiques de l'ostéof ormation sont l'ostéocalcine (OC) plasmatique, les phosphatases alcalines osseuses spécifiques, et le propeptide C-terminal du procollagène de type I (PICP).

Au cours des myélomes, les taux de ces trois marqueurs et les données histomorphométriques sont concordantes, ainsi que ces taux se trouvent diminués, dans la pluralité des cas¹⁵⁵.

Quoique, les taux de l'ostéocalcine plasmatique, des phosphatases alcalines spécifiques et du propeptide C-terminal du procollagène de type I, furent trouvés en baisse, par certains auteurs, ces mêmes marqueurs sont détectés dans les fourchettes normales, par d'autres^{156.157}.

IV-3-2-Les marqueurs de l'ostéorésorption

Les marqueurs qui résultent de la résorption osseuse sont des produits de dégradation du collagène I: taux plasmatique du télopeptide C-terminal du collagène I (ICTP) et du télopeptide N-terminal du collagène I (NTX), excrétion urinaire de déoxypyridinoline. Dans la plupart des études, les taux de ces marqueurs résultant de la dégradation du collagène osseux sont sensiblement élevés, chez les patients porteurs de myélome, par rapport aux sujets sains, aux sujets ostéoporotiques et aux patients atteints de MGUS¹⁵⁸.

Par contre, le dosage de ces marqueurs est peu utile, dans le diagnostic différentiel entre les patients qui présentent un myélome et ceux qui portent des MGUS, car leurs taux sont quasiment proches entre le myélome sans atteinte osseuse patente (myélome indolent) et les MGUS. Ces marqueurs sont plutôt utiles, dans la surveillance des patients porteurs de MGUS, du fait que ces marqueurs ne changent pas, au cours des MGUS non évolutives.

- **Intérêt du dosage plasmatique de la sialoprotéine osseuse**

Le dosage plasmatique de la sialoprotéine osseuse (BSP) est un autre marqueur de résorption osseuse, plus récemment étudié¹⁵⁹.

La BSP est un des constituants de la matrice osseuse organique non collagénique, dont la distribution est résumée au tissu osseux minéralisé. Une augmentation de la BSP plasmatique constitue, en réalité, un indicateur biologique qui lance une alarme informant le surgissement d'une résorption osseuse. Les taux plasmatiques de BSP ne sont pas modifiés, par l'insuffisance rénale, comme c'est le cas pour l'ICTP.

Certains auteurs accordent une importance spécifique à la BSP plasmatique, comme un marqueur d'intérêt, dans le diagnostic différentiel, entre les MGUS et le myélome¹¹⁸.

IV-3-3-Intérêt du dosage des marqueurs du remodelage osseux

Une étude menée par al. et Politou a précisé que les taux des marqueurs du remodelage osseux: RANKL/OPG, NTX, TRACP-5b et le MIP-1 α sont plus élevés, chez les patients porteurs d'un MM, au regard des MGUS, et les patients

qui souffre de celle-ci présentent des taux plus élevés en ces facteurs que les sujets témoins, suivant les dits de cette étude. Sitôt que le taux de l'OPG et du bALP sont plus élevés, chez les patients MGUS, comparés aux patients porteurs du MM, dans son stade I et II de la classification de Durie et Salmon.

Cette même étude rapporte que les taux des marqueurs : MIP-1 α , bALP et le rapport RANKL/OPG pourraient être des outils distinctifs très utiles, envers un myélome multiple en son début (myélome indolent) et envers les gammopathies monoclonales de signification indéterminée (MGUS). Donc, ces marqueurs constituent un outil d'importance, à propos du diagnostic différentiel entre ces deux pathologies¹⁶⁰.

Les résultats de cette étude sont esquissés, dans le tableau suivant :

Paramètre	MM (n=42)	MGUS (n=40)	Les contrôles (n=45)	Signification dans le MM par rapport au MGUS	Signification dans la MGUS par rapport au MM
RANKL (pmol/l)	0,27 (0,07- 1,85)	0,34 (0,14- 3,7)	0,02 (0-3,95)	NS	P <0,0001
OPG (pmol/l)	4,7 (0,3- 16,6)	8,3 (0,4- 46,5)	5,8 (3,2-0,4)	P<0,001	P=0,067; NS

RANKL/ OPG (10 ⁻²)	5,7 (2,4- 264,2)	0,3 (0-123,4)	P<0,01	P<0,01	P<0001
TRACP-5b (U/l)	6,5 (1,3- 47,1)	3,0 (0,4-7,3)	3,1 (1-5)	P<0,0001	NS
MIP-1 α (pg/ml)	16,2 (0,2- 408,5)	3,4 (0,2- 26,6)	13 (1,4-54)	P<0001	NS
NTX	132 (25-571)	81,2 (19,1- 418,6)	37,9 (11- 56,2)	P<0,001	P<0,0001
Balp (U/l)	15,5 (2,8- 39,5)	33,8 (13,8- 94,4)	33,9 (22- 41,4)	P<0,001	NS

- Les valeurs de MIP-1 α ont été mesurées chez 12 sujets témoins.
- NS : non significative (si est P supérieur à 0,05).

Tableau 4: Les valeurs médianes des marqueurs de remodelage osseux, de la fonction ostéoclastique et du MIP-1 α , chez les patients MGUS et chez les sujets témoins¹⁶⁰.

IV-4-/Place de la cytogénétique conventionnelle et moléculaire et de l'immunophénotypage

IV-4-1-La cytogénétique conventionnelle et l'immunophénotypage plasmocytaire

L'étude cytogénétique par caryotype des plasmocytes monoclonaux contracte une multitude d'écueils qui résultent prétendument d'un indice de prolifération plasmocytaire faible. Dans les MGUS et le myélome, l'étude de l'ADN en cytométrie de flux a été réalisée par plusieurs équipes qui ont conclu l'existence d'anomalies chromosomiques acquises¹⁶¹.

Les techniques de marquage de l'ADN par l'iodide de potassium ont montré, quand à elles, la présence d'un clone plasmocytaire aneuploïde dans 70% des MGUS, le plus souvent, on a affaire à une hyperdiploïdie.

En sus des difficultés qui procèdent de la faible compétence proliférative des plasmocytes, l'étude du phénotype plasmocytaire encourt, d'un autre côté, des contraintes liées à la variabilité interindividuelle de ce phénotype. Autrement dit à l'existence, chez le même individu normal, de sous populations normales plasmocytaires de phénotypes distincts.

Le phénotype plasmocytaire est naturellement caractérisé par :

- une expression forte de CD38 et une expression modérée de CD138.
- l'expression de CD19, et une expression faible de CD56.

Dans les MGUS, on conçoit l'existence de deux sous-populations plasmocytaires de deux phénotypes différents :

-Une sous-population minoritaire représentant 33% et ayant un phénotype proche de celui des plasmocytes normaux : expression forte de CD38, l'expression de CD19, pas d'expression ou expression faible de CD56, il s'agit d'une population plasmocytaire encore polyclonale.

-une sous-population plasmocytaire majoritaire qui représente 66% et qui a un phénotype plutôt proche des plasmocytes du MM, caractérisée par une expression forte des CD56, une expression faible de CD38 et une expression faible ou absente de CD19, il s'agit là d'une population plasmocytaire monoclonale.

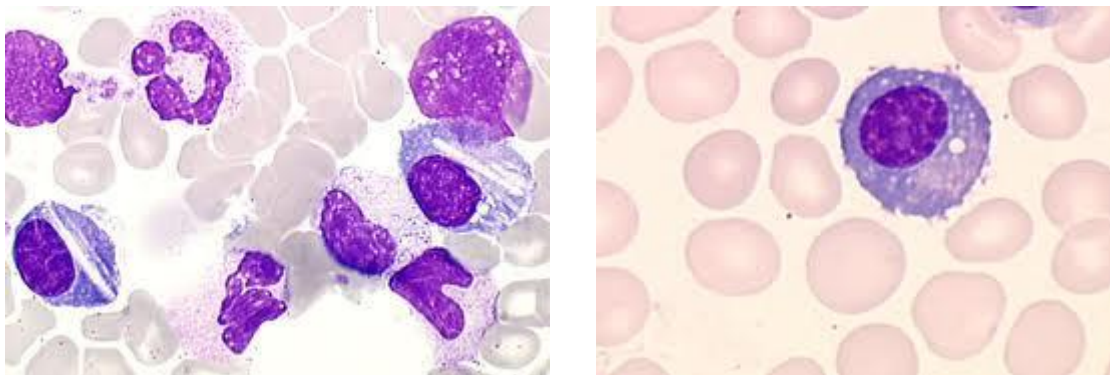


Figure 9 : Image au microscope optique d'un plasmocyte normal à droite et d'un plasmocyte du myélome multiple à gauche¹⁶².

L'existence d'une population plasmocytaire de phénotype normal constitue un atout, pour la différenciation entre les MGUS et le myélome. Cette population de phénotype normal est présente chez 98% des MGUS et dans seulement 1,5% des myélomes. C'est un élément, donc, clé dans le diagnostic différentiel, entre les MGUS et le myélome¹⁶³.

IV-4-2-La technique de FISH

Les techniques de FISH permettent de détecter des anomalies chromosomiques hors du cycle cellulaire. Elles peuvent déceler des anomalies structurales visibles au caryotype (trisomie, délétion) et même les translocations non identifiées au caryotype (translocations télomériques, par exemple, comme celle du bras long du chromosome 14). Les techniques de FISH mettent en évidence des anomalies structurales chromosomiques, chez la quasi-totalité des patients porteurs du myélome, comme les trisomies 3, 9, 11 et 15 ou surtout la trisomie 13 et les translocations qui intéressent le bras long du chromosome 14^{164.165.166}.

Au cours du stade des MGUS, les anomalies chromosomiques sont mises en relief, dans 60 à 100% des cas, chez le clone de plasmocytes de caractères, a fortiori, myélomateux, suivant qu'on utilise 4 ou 6 sondes chromosomiques^{126.167}.

En sus des trisomies 3, 9, 11 et 15, les anomalies les plus fréquemment retrouvées, au cours de cette pathologie, sont des translocations intéressant le bras long du chromosome 14, en 14q32, ou les délétions totales ou partielles de ce bras (ayant pour résultat la perte de l'expression de certains gènes, dont le

gène de rétinoblastome Rb). Ces translocations chromosomiques en 14q32 intéressent le locus qui encode pour la chaîne lourde de l'immunoglobuline (IgH), cela aboutit finalement à l'hyperexpression de partenaires oncogéniques : cycline D3, FGFR3, c-maf, ou autres¹²⁷.



**PRONOSTIC, SUIVI ET
ATTITUDES
THERAPEUTIQUES**

V-/Pronostic, suivi et attitudes thérapeutiques

V-1-Pronostic et risque de transformation maligne des MGUS

Le potentiel évolutif des gammopathies monoclonales de signification indéterminée (MGUS) vers un syndrome immunoprolifératif malin a conduit à l'abandon de leur dénomination par gammopathies monoclonales bénignes.

Le risque actuariel de transformation a été estimé par une étude menée par Kyle sur un effectif de 1384 patients suivis sur une durée de 15,4 ans (0-35). Ce risque est de l'ordre de 10%, dans 10 ans, 21% dans 20 ans et de 26% pendant 25 ans. Ceci correspond relativement à un taux de transformation de l'ordre de 1% par an¹⁶⁸.

D'autres études ont trouvé des résultats comparables, en étudiant des séries comportant des effectifs moindres par rapport à la série de Kyle, les résultats de ces études sont esquissés, dans le tableau suivant :

Auteur	Année de publication	Nombre de patients	Age moyen	Recul évolutif médian	Nombre de patients ayant évolués	Risque de transformation maligne	A 10 ans	A 20ans
Kyle	1993	241	64	22	59(29%)	Population générale IgG IgA IgM	17% à 10ans 14% 18% 19%	33% à 20ans 28% 38% 48%

Blade	1992	128	61 (30-80)	5,5	13 (9%)		
Ucci	1993	343	62	3	8 (2,3%)		
Pfitzenmeyer	1995	55	81 (70-94)	2	4 (8%)		11% à 14ans
Van de Poel	1995	334	66,6(47-79)	8,4	22 (6,5%)		7 à 6ans
Baldini	1996	335	59	6	23 (7%)		15,4 à 10ans
Pasqualetti	1997	263	66,5 (40-89)	11,5	48 (18,3%)		31,3%

Kyle	2002	1384	72	15,4	115(8%)		10% à 10ans 21% à 20ans 26% à 25ans	
------	------	------	----	------	---------	--	---	--

Tableau 5: Tableau récapitulatif des principales études concernant l'évolution des MGUS¹⁶⁹

Les études de suivi à long terme de patients atteints de MGUS (10 à 30 ans) fournissent, quand à elles, les données suivantes :^{170.171}

-Dans 10 à 15 % des cas, on n'observe aucune évolution des MGUS et chez 10% des patients, le taux de l'immunoglobuline monoclonale dépasse 30g/l, sans, pour autant, évolution vers un stade de malignité.

-Lors de la surveillance des MGUS, la moitié des patients décèdent (ce décès est plutôt dû à l'âge des patients qui est compris entre 64 à 70 ans, dans les distinctes séries de suivi à long terme).

-Chez les patients porteurs de MGUS, celles-ci évoluent vers un stade de malignité, chez un quart des patients, ainsi on trouve un myélome multiple dans 66% des cas, une amylose primitive dans 13% des cas, une maladie de Waldenström dans 11% des cas et un lymphome non-hodgkinien ou une leucémie lymphoïde chronique dans 8% des cas.¹⁶⁷

Pour l'heure actuelle, il n'existe aucun facteur prédictif de l'évolution des MGUS qui remporte l'accord de tous les auteurs. Pour Kyle, les différences enregistrées, entre les différents travaux, sont dues probablement au mode de recrutement des patients et à l'effectif trop faible pour être décisif^{172.173.174}. Cependant il y a des facteurs qui sont exclus d'être prédictifs et d'autres auxquels est accordée une importance par plusieurs auteurs mais pas par tous.

V-1-1-Facteurs prédictifs non discriminants dans la transformation maligne

Plusieurs auteurs s'accordent, sur une multitude de paramètres, qui estiment sans importance, pour faire le distinguo entre les patients à risque évolutif et ceux qui vont plutôt rester stables. Ces paramètres sont :

Le taux d'hémoglobine, la numération des plaquettes ou des leucocytes, la protidémie, l'albuminémie, la sous classe de l'IgG, la lactico-déshydrogénase sérique, la calcémie, la créatinémie et la β 2-microglobuline^{175.176.177}.

V-1-2-Facteurs prédictifs discriminants dans la transformation maligne

➤ Les protéines sériques et urinaires

La concentration initiale de l'immunoglobuline monoclonale, sa nature et ses variations dans le temps sont des éléments appréciables, dans l'explication de toute dérive vers le stade de malignité, chez les patients porteurs de MGUS.

Vuckovic et al, eux aussi, sont convenus que l'augmentation de la concentration des immunoglobulines monoclonales au-delà de 30g/l et de plus de 50% par rapport à la normale, au cours de la période de surveillance, ainsi que la baisse des taux des immunoglobulines résiduelles non impliquées représentent des signes de progression maligne, dans les MGUS¹⁷⁸.

Pour Baldini et al, tant que le composant monoclonal est inférieur à 10g/l, cela constitue un risque deux fois moindre d'évolutivité qu'un pic de 15g/l et ce risque augmente, par contre, s'il y a une diminution d'une ou de deux classes d'immunoglobulines non impliquées¹⁷⁹.

D'autre part, Stanisic et al, estiment que le risque d'évolutivité n'est guère significatif, à moins que le pic de l'immunoglobuline monoclonale ne soit inférieur à 20g/l¹⁸⁰.

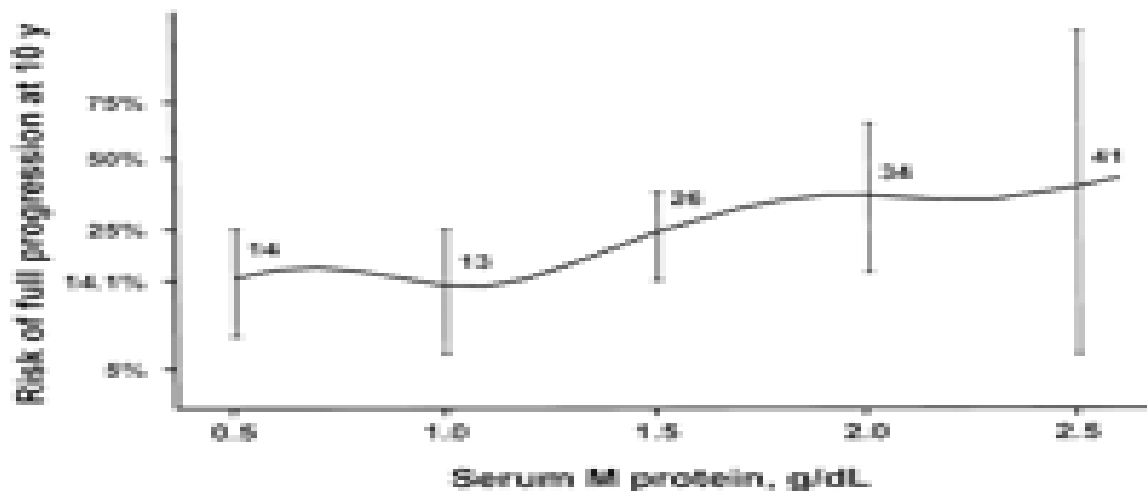


Figure 10: Risque d'évolution des MGUS en fonction du taux initial du composant monoclonal IgM sur une période de 10 ans¹⁸¹

Plusieurs autres auteurs, dont Bladé et al décrivent le risque d'évolutivité des MGUS comme conditionnée par la nature du composant monoclonal incriminé, ainsi on trouve une IgA, étant considérée comme responsable prioritaire de la transformation, dans 38% des cas d'évolutivité sur une période de 20ans et 28% pour un pic d'IgG, comme l'a rapporté Kyle¹⁸².

Des taux de transformation plus élevés ont été observés, en cas d'un composant monoclonal IgM par rapport aux MGUS qui associent une immunoglobuline monoclonale de type IgG^{183.184.185.186}.

Une équipe néerlandaise propose un système de score, tenant compte de la nature du composant monoclonal (A, G, D ou une chaîne légère) et sa concentration, pour différencier les patients à risque accru pour lesquels un examen osseux approfondi est préconisé¹⁸⁷.

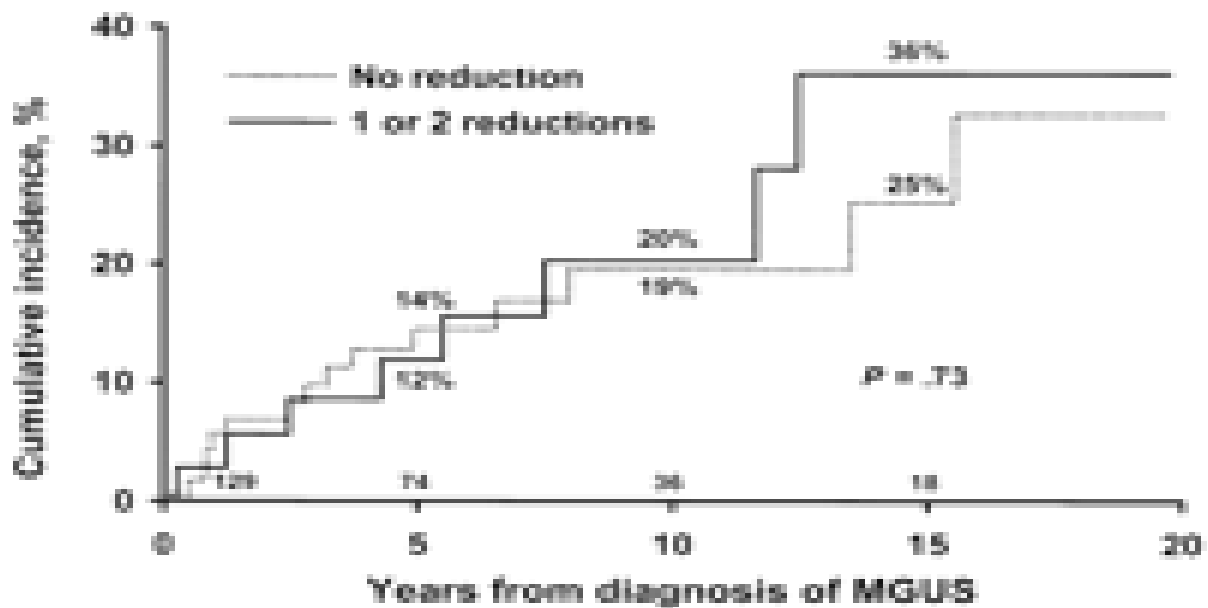


Figure 11: Evolution des MGUS de type IgM en fonction du taux des autres immunoglobulines¹⁸¹.

- **PBJ urinaires et le risque de progression**

Malgré que certains auteurs considèrent la découverte d'une protéinurie de Bence Jones (PBJ) comme évènement qui renseigne sur une transformation maligne. Kyle rapporte, qu'on peut bien décrire une PBJ chez 7% des patients porteurs de MGUS, avec des taux faibles de l'ordre de 300mg et ne dépassant pas 1g par 24h que chez 1,5% des patients¹⁸⁸, sans que cela ne soit, en lui, un signe de progression.

Pour des auteurs, 40% des MGUS pouvant présenter une PBJ modérée¹⁸⁹.

- **Dosage des CLLS et le risque de progression**

En liaison avec le dosage des chaînes légères libres sériques (CLLS), les recherches tendent à apprécier son intérêt, dans le pronostic des MGUS et la nécessité de réserver ce dosage, selon des auteurs, à des cas particuliers, dont l'âge est inférieur à 65 ans, le taux du composant monoclonal est inférieur à 15 g/l et dans le cas d'un isotype non IgG¹⁸⁶.

L'équipe de Kyle a étudié une cohorte de 1148 patients âgés de 72 ans dont les MGUS ont été diagnostiquées depuis 1960 à 1994. Le dosage des chaînes

légères sériques montre une augmentation de l'une des chaînes légères, chez 64% des patients et le rapport kappa/lambda était anormal chez 33% des cas. Une transformation maligne fut détectée, dans 7,6% des cas, avec un risque plus flagrant chez les patients ayant un rapport kappa/lambda anormal. Ce risque, est effectivement, indépendant de la nature et de la concentration du composant monoclonal inculpe¹⁹⁰.

En 2004, cette même équipe a abordé une autre étude rétrospective portant sur 47 patients atteints de MGUS ayant évolué vers une hémopathie maligne et 50 patients pour des MGUS stables sur une période de cinq ans. Kyle a trouvé ainsi que 66% des patients ayant des MGUS non stables présentaient un rapport kappa/lambda anormal, contre 22% chez les patients avec des MGUS stables¹⁹¹.

Rajkumar, quand à lui, a réalisé deux études qui ont conclu qu'un rapport kappa/lambda anormal était associé à un risque très important de transformation maligne des MGUS.

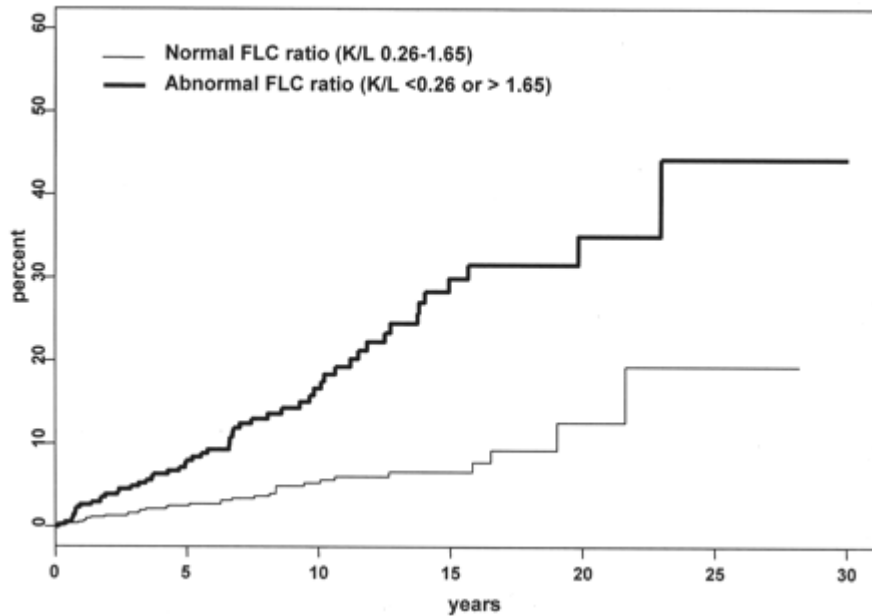


Figure 12: Le risque de progression des MGUS avec un rapport kappa/lambda normal ou anormal¹⁹⁰.

➤ **Les données de la cytogénétique et le risque de transformation maligne des MGUS**

Les données de la cytogénétique concernant l'évolutivité des MGUS proposent de classer les anomalies cytogénétiques en trois groupes pronostiques, avec trois types d'évènements¹⁹² :

-des évènements défavorables : t(4 ;14), del(17p13) et t(14 ;16),

-des évènements intermédiaires : délétion du bras long du chromosome 13, retrouvée dans presque 50% des cas du myélome et dans à peu près 25%

des MGUS, c'est un évènement tardif, au cours des MGUS, car il surgit au-delà des translocations intéressant le locus en 14q32 et généralement chez des patients qui ont développé un myélome à la suite des MGUS suivies^{193.194},

-des évènements favorables : autres anomalies, hyperdiploïdie¹⁹⁵.

La monosomie 13 (Δ 13) qui correspond à la perte du chromosome 13 est estimée être non elle-même seulement étant un évènement renseignant sur une transformation maligne des MGUS, comme l'a proposé al. et Smadja¹⁹⁶, mais plutôt les anomalies associées, comme les translocations t(4 ;14), t(14;16) et la délétion du bras long du chromosome 17, qui ont un poids pronostique crucial¹⁹⁷.

- **Rôles de l'IL-6, de l'IL-1 β et de l'amplification du chromosome 1q21 dans la progression des MGUS**

-L'IL-6

Greco et al ont émis une hypothèse selon laquelle le niveau de l'IL-6 pourrait être le moteur du maintien d'une activité proliférative perpétuelle des plasmocytes et assurer aussi des changements immunophénotypiques et génétiques responsables de la transformation du profil des MGUS¹⁹⁸. L'IL-6 est incriminé dans un processus complexe de stimulation de la prolifération et d'inhibition de l'apoptose cellulaires^{199.200}.

-L'IL-1 β

En pathologie, le principal OAF est l'IL-1 β , l'ARNm de cette cytokine est retrouvé dans dix sur onze des cas de MM, et seulement dans un cas sur six pour les MGUS²⁰¹.

Lacy et al. ont étudié l'expression de cet ARNm et ont trouvé que les plasmocytes normaux n'ont pas un messenger spécifique, cependant 24% des plasmocytes des MGUS et 95% de MM sont doués d'ARNm qui leurs sont spécifiques, pour l'expression de l'IL-1 β , ce qui peut suggérer cette cytokine, qui est responsable d'une activité ostéolytique superflue, comme motif de progression des MGUS²⁰².

-Le chromosome 1q21

L'amplification du chromosome 1q21 qui fut observée chez aucun des patients MGUS mais chez 40% des malades porteurs d'un myélome indolent asymptomatique (Smoldering multiple myeloma : SMM) et chez ceux avec un myélome multiple, pouvant suggérer, inculpé, ce chromosome, dans le processus de transformation maligne des MGUS²⁰³.

- **Les mutations d'ordre moléculaire et l'angiogenèse en relation avec la transformation maligne des MGUS**

-Les mutations moléculaires

Les mutations qui intéressent les gènes ras (N-ras et K-ras) sont observées chez les patients avec un MM et non dans les MGUS^{204.205}. D'autre part, certains auteurs postulent que des mutations dans les oncogènes de la famille myc, la méthylation du gène p16 et des mutations des gènes p53 pourraient être responsables des mécanismes de transformation maligne^{206.207}.

-L'angiogénèse

L'angiogénèse est une étape essentielle, dans la progression tumorale. La survie et la prolifération des cellules malignes nécessitent en effet une vascularisation importante. Les cellules myélomateuses synthétisent du VEGF (*vascular endothelial growth factor*), facteur de croissance qui stimule l'angiogénèse locale et dont les récepteurs sont exprimés par les cellules stromales médullaires et les cellules myéloïdes et monocytaires. Les cellules stromales répondent au VEGF par une forte augmentation de la synthèse d'IL-6, et en retour l'IL-6 induit une augmentation de la synthèse du VEGF par les cellules myélomateuses. Ces stimulations réciproques constituent un cycle vicieux ; en retour la synthèse de VEGF et d'IL-6 sont responsables d'emblée, d'une angiogénèse accrue et d'une stimulation de la croissance tumorale.

L'augmentation de l'activité d'angiogénèse (formation de nouveaux vaisseaux par bourgeonnement de vaisseaux déjà existants ; phénomène réputé au cours des tumeurs solides) peut clocher, derrière elle, un mécanisme de transformation. Ainsi, une étude réalisée chez 400 patients, par al et Rajkumar a montré une augmentation progressive de l'activité d'angiogénèse évaluée, par mesure de la densité de micro-vaisseaux (*micro-vessel density*), en passant des MGUS vers le SMM et ensuite vers le MM²⁰⁸.

Il a été démontré aussi, un maintien des facteurs d'inhibition de l'activité de l'angiogenèse, chez 63% des MGUS, contre 4% seulement des échantillons, au cours du MM²⁰⁹.

➤ **Le pourcentage des plasmocytes médullaires et le risque de transformation maligne des MGUS**

Dans la moelle osseuse normale, les plasmocytes représentent moins de 3% des éléments nucléés.

Pour certains auteurs, un myélome multiple est défini, lorsque le taux de plasmocytes médullaires dépasse 20%, sinon il s'agit de MGUS²¹⁰. Pour d'autres, des gammopathies monoclonales frontières doivent être définies, si le pourcentage des plasmocytes médullaires est compris entre 10 à 30%²¹¹. D'autre part, le risque de transformation maligne est considéré faible, pour un pourcentage de 5% et moins. Ce risque est alors trois fois minime que pour un pourcentage de 10%. Cependant Stanisc et al estiment ce pourcentage, sans signification, à moins qu'il dépasse 10%²¹².

Dans une étude menée chez 1104 patients avec des MGUS, un taux supérieur à 5% de plasmocytes médullaires fut associé à aucun risque de transformation et un taux supérieur à 10% présentait un risque capital, quelle que soit la classe de l'immunoglobuline incriminée²¹³.

- **Morphologie des plasmocytes, leur présence au niveau périphérique et le risque de la transformation maligne**

La morphologie des plasmocytes myélomateux est très variable. Elle peut être proche de la forme non tumorale ou, au contraire, s'en distinguer très nettement. De nombreuses anomalies peuvent être observées, mais elles ne sont pas indispensables au diagnostic, comme l'a dit Kyle.

Il a été montré que la présence de plasmocytes dans le sang périphérique, qui sont normalement détectées au cours du MM, constitue un facteur de risque de progression des MGUS²¹⁴. Dans une étude portant sur 325 patients, 19% possèdent environ 1% de plasmocytes circulants dans le sang périphérique, ces patients étaient trois fois plus exposés à la progression maligne que ceux qui ne possèdent pas des plasmocytes dans le sang périphérique²¹⁵.

➤ **Les paramètres osseux et le risque de transformation maligne des MGUS**

Une résorption osseuse excessive sur le plan histologique a été décrite, chez des patients qui portent des MGUS. 52% entre eux ont évolués vers un MM, contre 4% de ceux qui n'en présentent pas²¹⁶.

Les résultats de l'imagerie par résonance magnétique étayent les résultats de cette étude, puisqu'elles estiment que 50% des patients MGUS avec des images anormales vont progresser vers un MM, alors que ceux avec des images normales n'évoluent pas ou rarement²¹⁷.

Bataille et al., dans une étude portant sur 87 patients avec des MGUS, une immunoglobuline monoclonale de type IgA ou IgG, ont observé qu'un excès de résorption osseuse est significativement corrélé à un risque de progression plus important²¹⁸. Ces mêmes auteurs ajoutent que le remodelage osseux était normal au cours des MGUS et élevé avec recrutement plus important des ostéoclastes au cours du SMM. Cependant au cours du MM le remodelage est tellement élevé de sorte qu'il soit transformé à un découplage des deux activités ostéoclastique et ostéoblastique de l'os²¹⁹.

Selon les études des paramètres de résorption et de ceux de formation osseuses, ces paramètres constituent des marqueurs de progression des MGUS^{220.221}.

Tandis que Alexandre et al. stipulent la mesure des surfaces érodées, qui furent plus importantes auprès des nodules lymphoplasmocytaires, pour évaluer le risque de progression des MGUS²²².

Enfin, l'association entre deux ou plusieurs examens biologiques a été proposée, par certains auteurs, pour définir des groupes qui ont un risque de progression de ceux qui ne l'ont pas. Car aucun des paramètres cités auparavant n'est à lui seul satisfaisant, dans l'évaluation du risque de transformation maligne. Ong et al. postulent, alors, de délivrer des examens osseux approfondis, pour des patients qui associent plusieurs facteurs de risque d'un coup^{223.224}.

V-2-Suivi et attitudes thérapeutiques

➤ Suivi

Le potentiel évolutif des MGUS, et en absence de facteurs prédictifs bien définis, les rend une pathologie qui nécessite une surveillance particulière et rigoureuse.

En présence d'un pic monoclonal qui ne dépasse pas 15g/l, absence de baisse des immunoglobulines monoclonales non impliquées et en absence de protéinurie de Bence Jones, la surveillance peut être annuelle.

Pour les MGUS qui ne répondent pas à ces critères, un suivi semestriel est recommandé dans ces cas^{225.226}.

L'évaluation des patients avec des MGUS recommande :

- un examen clinique à la recherche de tout signe d'hémopathie associée,
- une numération de la formule sanguine (NFS), une calcémie, une créatininémie et une mesure du pic monoclonal par électrophorèse des protéines,
- recherche des protéinuries de Bence Jones et un myélogramme en cas d'apparition de signes cliniques ou biologiques évocateurs d'une hémopathie associée, ou si le pic d'immunoglobuline dépasse 50% du taux initial ou lorsqu'il tend vers plus de 30g/l,

-il faut informer le patient sur le risque évolutif de cette pathologie, pour assurer une adhésion complète de sa part au suivi instauré. Le malade est recommandé de noter tout signe annonciateur d'une hémopathie associée, comme les asthénies, pâleur, douleurs osseuses, etc.

- **Le modèle de stratification du risque d'évolutivité et le suivi des MGUS**

Le modèle de stratification du risque d'évolutivité des MGUS regroupe l'écrasante majorité de ces maladies dans la catégorie du bas risque et de l'intermédiaire-bas risque de stratification avec un petit groupe dont les patients sont considérés, comme ayant un risque élevé. Les patients qui ont un risque bas, sont ceux avec une concentration de l'immunoglobuline monoclonale qui ne dépasse pas 15g/l, une immunoglobuline monoclonale de l'isotype IgG et présentant un rapport kappa/lambda normal. Ce groupe constitue 40% quasiment des MGUS nouvellement diagnostiquées et qui doivent être mises sous surveillance pendant 6 mois et puis contrôlées tous les 2 ou trois ans. Ce même groupe présente un taux actuariel de transformation qui atteint 5% et une réelle probabilité de transformation de l'ordre de 2% en 20ans de suivi²²⁷.

Tous les autres groupes définis (groupes de risque intermédiaire-élevé et ceux de risque élevé) sont censés subir une surveillance chaque 6 mois et puis toutes les années.

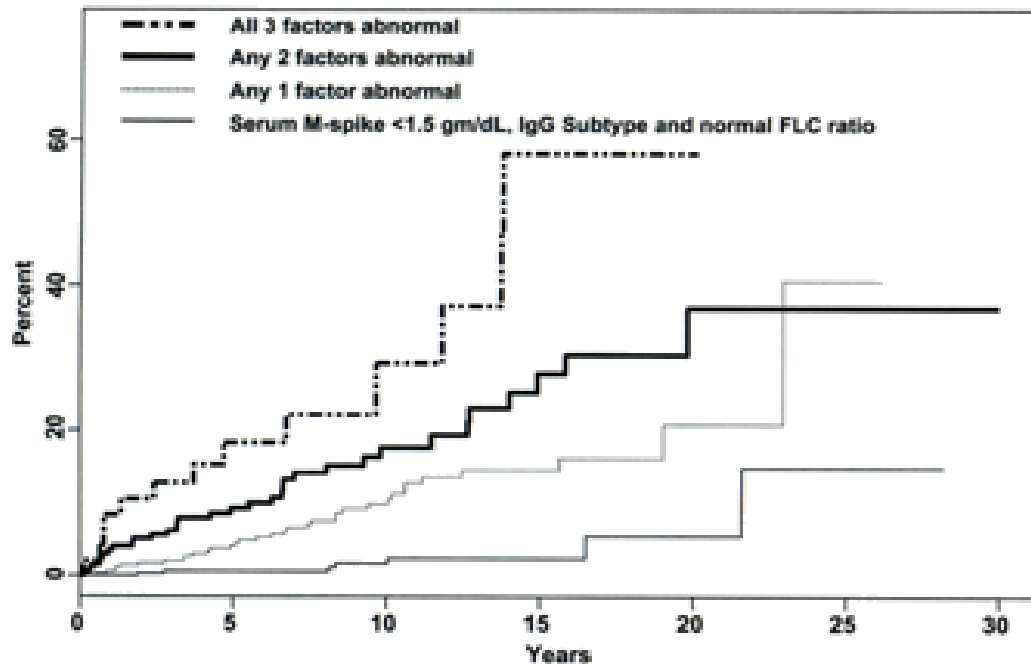


Figure 13 : Le risque d'évolution des MGUS, selon les groupes de stratification du risque¹⁸¹.

Pour le groupe qui présente un risque élevé de transformation ; une concentration supérieure à 15g/l, une immunoglobuline monoclonale non IgG et un rapport kappa/lambda anormal, son identification est plus que nécessaire, car son risque actuariel est élevé et sa probabilité réelle de transformation sont estimées être de 58% et de 27% successivement, dans 20ans²²⁸.

Groupes de risque	Nombre de patients	Risque relatif	Risque actuariel de progression en 20ans	Probabilité réelle de progression en 20ans
Risque Bas (Ig>15g/l, isotype IgG, rapport kappa/lambda normal)	449	1	5	2
Risque Bas- intermédiaire (un des trois facteurs est anormal)	420	5,4	21	10
Risque Intermédiaire- élevé (deux facteurs sont anormaux)	226	10,1	37	18
Risque Elevé	53	20,8	58	27

Tableau 6: Stratification du risque de progression des MGUS¹⁹⁰.

- **Notion des MGUS évolutives et des MGUS non évolutives**

Récemment, Rosifiol et al. ont présenté un nouveau concept qui subdivise les MGUS en des MGUS évolutives (evolving) et en des MGUS non-évolutives (non-evolving). Les MGUS évolutives sont définies, comme étant des MGUS avec une immunoglobuline monoclonale dont le taux augmente progressivement. Le taux de progression, dans 10ans, pour les MGUS évolutives et celles non-évolutives, est de l'ordre de 55% contre 13% respectivement. Les auteurs de cette étude estiment que les MGUS évolutives constituent un stade précoce du MM. Pourtant, les MGUS non-évolutives sont les vraies MGUS qui peuventt elles-même évoluer ou non vers un stade de malignité²²⁹.

- **Vers une nouvelle définition et classification des MGUS**

La définition des MGUS a évolué depuis 30 ans, de nos jours, une nouvelle définition les subdivise en trois grandes entités cliniques :

Les MGUS non-IgM (IgA ou IgG) qui correspondent selon ce concept à un SMM, des MGUS IgG et des MGUS associées à une chaîne légère²³⁰.

Dans chaque type cliniquement défini, la progression passe par un stade intermédiaire unique. Le stade SMM possède le risque le plus élevé de progression, estimé de 10% par an, contre 1% par an, pour les autres types cliniques des MGUS²³¹.

Le type MGUS avec IgM est associé à une grande prédisposition pour la maladie de Waldenström et parfois pour un MM IgM^{232.233}.

Une nouvelle entité appelée MGUS à chaîne légère a été définie, elle correspond à un stade de prémalignité précurseur d'un sous type de MM nommé MM à chaîne légère qui représente 20% des MM nouvellement diagnostiqués²³⁴.

La définition de ces groupes va permettre alors, entre autres, d'assembler des cohortes de même type clinique, et par conséquent, l'histoire épidémiologique de chaque groupe va être définie précieusement^{235.236.237.238.239.240.241}.

Donc, le diagnostic de chaque entité sera mis à part, et le suivi va être plus lucide, car le devenir de chaque groupe sera plus apprécié.

MGUS IgM (Kyle Blood 2003)	MGUS non IgM : SMM	MGUS avec une chaîne légère
-La concentration de l'IgM <30g/l	-La concentration de l'IgG ou IgA>30g/l	-Rapport kappa/ lambda anormal
-Le pourcentage des plasmocytes médullaires <10%	-Le pourcentage des plasmocytes médullaires >10%	-Augmentation de la concentration de la chaîne légère incriminée
-Absence de dommages des organes (anémie, hépatosplénomégalie, etc.)	-Absence de dommage touchant les organes	-Pas de détection de chaîne lourde en immunofixation -Le pourcentage des plasmocytes

		médullaires<10% -Absence de dommages touchant les organes
--	--	---

Tableau 7: Classification nouvelle des MGUS, selon des groupes cliniques¹⁸¹.

➤ Attitudes thérapeutiques des MGUS

Pour un long laps de temps, les MGUS ont été estimées comme des pathologies asymptomatiques ne nécessitant aucun traitement, mais une surveillance pour évaluer la transformation vers une maladie de Waldenström, une amylose, un myélome ou une autre hémopathie maligne.

Le rôle des bisphosphonates, considérées comme étant capables de diminuer la résorption osseuse, de l'hypercalcémie et de la survenue de lésions lytiques fracturaires et de leurs conséquences cliniques, chez les patients porteurs d'un MM, a été évalué chez des patients avec un myélome indolent asymptomatique (SMM) par al. et Musto, dans une étude incorporant 163 patients porteurs d'un SMM, dont 81 sont traités par l'acide zélodromique, à une dose de 4mg par voie intraveineuse, chaque mois pendant un an. Le deuxième groupe composé de 82 patients qui reçoivent un placebo en une prise mensuelle, pendant la même période (12 mois), ont mené les auteurs à rien de neuf. Surtout pas de réduction du pic monoclonal et de la plasmocytose médullaire.

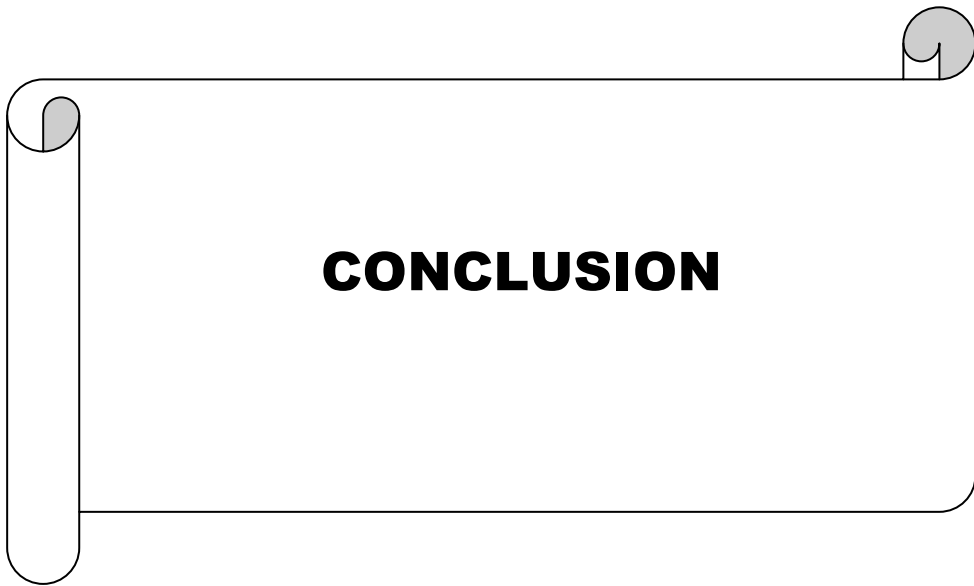
En plus, 44,4% ont encore évolué vers un MM dans le groupe de l'acide zélodromique et 45,1% dans le groupe recevant le placebo. La seule note à mentionner c'est la réduction significative des évènements osseux (hypercalcémie et fractures)²⁴².

Pepe et al. ont étudié les effets de l'alendronate (70 mg par prise hebdomadaire), du calcium et de la vitamine D, chez 23 femmes ménopausées et chez sept hommes, ostéoporotiques et porteurs d'une MGUS, pendant une période de 18 mois. L'augmentation de la densité minérale osseuse est évaluée d'environ 6,1% dans le rachis lombaire et de 1,5% à l'EFS (extrémité supérieure du fémur) avec une réduction capitale des phosphatases alcalines sériques, de l'ostéocalcine et du CTX²⁴³.

Une autre étude ouverte et non contrôlée, a été menée par Berenson et al, pour évaluer les effets sur la masse osseuse, de trois perfusions de 4 mg d'acide zélodromique, tous les six mois, pendant un an. L'étude a intégrée 54 patients, âgés de 67 ans, en moyenne et présentant tous des MGUS et une ostéopénie ou une ostéoporose densitométriques.

Les auteurs ont observé une augmentation de la densité lombaire de 15% et 5% pour la densité fémorale. Aucun changement du pic monoclonal n'a été enregistré et aucun évènement fracturaire n'a été décelé.

Jusqu'alors, aucune étude n'a été emmenée, dans le but d'élucider le rôle des bisphosphonates, par rapport à la réduction des évènements de progression des MGUS vers les stades de malignité.



Conclusion

Les gammopathies monoclonales de signification indéterminée (MGUS) ont été considérées, pour longtemps, une pathologie asymptomatique, cependant des désordres osseux à l'échelle histologique y étaient identifiés. En revanche, l'atteinte osseuse, qui est habituellement caractéristique du myélome multiple reste radiologiquement muette, au cours des MGUS, cela est dû au fait qu'au cours de cette maladie, les deux activités de formation et de destruction de l'os sont encore en équilibre, c'est-à-dire qu'elles sont en compensation, de sorte que des désordres osseux, cliniquement patents, ne soient dénoncés.

La physiopathologie des MGUS a révélé l'intervention des anomalies génétiques sous forme de translocations ou de délétion, dont les plus remarquables sont les translocations intéressant le bras long du chromosome 14 en 14q32 qui encode pour les chaînes lourdes des immunoglobulines. En plus, il y'en a les aneuploïdies qui touchent les plasmocytes. Sur le plan clinique, une gamme d'infections a été corrélée à ce stade de prémalignité appelé MGUS.

Le diagnostic des MGUS est basé capitalement sur la découverte du pic monoclonal en électrophorèse et l'exclusion des autres causes de son apparition comme le MM, la maladie de Waldenström ou une amylose qui sont, en effet, des pathologies carrément associées à l'évolution des MGUS. D'ailleurs, plusieurs facteurs de risque d'évolution des MGUS sont identifiés mais aucun d'eux ne constitue à lui seul un facteur prédictif fiable, mais c'est l'agglomération d'une multitude de facteurs qui permettra, entre autres, de classer les MGUS en évolutives et non-évolutives.

Récemment des MGUS à risque élevé par rapport aux autres se sont identifiées, et nécessitent une prise en charge conséquente.

Parce qu'elles furent estimées comme une pathologie asymptomatique, aucune démarche thérapeutique n'est encore établie pour pallier à cette pathologie, malgré l'existence de certains traitements à base de bisphosphonates qui remédient surtout aux manifestations osseuses de cette pathologie. Ces thérapeutiques ont montré leur aptitude, au cours des MM, et restent à évaluer sérieusement, au cours des MGUS. Donc, les MGUS ne nécessitent, pour l'état actuel des données, qu'une surveillance et une prise en charge particulières, pour évaluer des dérives vers les stades de malignité



Mots-clés : MGUS, physiopathologie, diagnostic, approches thérapeutiques.

Sujet : Les gammopathies monoclonales de signification indéterminée : Avancées actuelles.

Auteur : Ismaili Alaoui Mohammed.

Résumé:

Les gammopathies monoclonales de signification indéterminée (MGUS) sont définies par un pic d'immunoglobuline monoclonale inférieur à 30g/l et d'une plasmocytose médullaire ne dépassant pas 10%. C'est un stade de prémalignté de caractère asymptomatique et avec un recul d'au moins un an.

Elles affectent particulièrement les sujets âgés ; leur prévalence est de 1% dans la population générale et de 10% chez les plus de 80 ans. Le diagnostic des MGUS est un diagnostic d'exclusion, reposant sur l'élimination des autres causes du pic monoclonal, en particulier le myélome multiple. Environ 25% des MGUS évoluent, dans les 20 ans qui suivent le diagnostic, vers un myélome ou une hémopathie lymphoïde maligne.

Les objectifs de notre sujet sont :

- Présenter les principaux éléments physiopathologiques, en insistant sur le rôle que joue la cytogénétique dans la mise au point de deux populations plasmocytaires qui coexistent, au cours des MGUS.
- Décrire les principales manifestations cliniques qui accompagnent les MGUS, en particulier les désordres osseux à l'échelle histologique.
- Décrire les démarches diagnostiques, dont l'apport de la technique de FISH et le caryotype, et le rôle du dosage des chaînes légères libres sériques (CLLS) dans le diagnostic et le pronostic de cette pathologie.
- Illustrer les modalités de suivi et de management des patients porteurs des MGUS, tant que les approches thérapeutiques, envers cette pathologie, ne sont pas encore élucidées.

Key-words: MGUS, physiopathology, diagnosis, therapeutic approaches.

Subject: Monoclonal gammopathies of undetermined significance: Actualities.

Author: Ismaili Alaoui Mohammed.

Abstract:

Monoclonal gammopathies of undetermined significance (MGUS) are defined as having a serum M protein value of 30g/l or less and with a proportion of plasma cells in the bone marrow under than 10 %. It is a premalignant stage characterized by its asymptomatic nature and with a stability of one year at least in this stage.

They particularly affect the elderly; their prevalence is about 1% in the general population to 10% after the age of 80 years old. The diagnosis is based on the exclusion of the other causes of the monoclonal peake, such as the multiple myeloma. About 25% of MGUS evolve into a myeloma or into another related malignant lymphoid disorder, during 20 years of follow-up.

The aims of our subject are to:

- Present the basic elements of the physiopathology emphasizing on the role of the cytogenetic study that elucidates the coexistence of two plasma cells populations in the MGUS.
- Describe the principal clinical manifestations in the MGUS particularly the bone disorders on the histological level.
- Describe the diagnosis modalities and the role of the FISH and the karyotype, in addition to the contribution of the serum free light chain immunoassays in the diagnosis and the prognosis of this pathology.
- Illustrate the modalities of monitoring and management of the MGUS patients in the absence of therapeutic approaches.

الكلمات الرئيسية: الاعتلالات الغامائية، الوحيدة النسيلة، غير المحددة الدلالة، الفيزيولوجية المرضية، تشخيص، مقاربات علاجية.

الموضوع: الاعتلالات الغامائية، الوحيدة النسيلة، غير المحددة الدلالة.

تأليف: محمد اسماعيلي علوي.

ملخص:

تعرف **الاعتلالات الغامائية، الوحيدة النسيلة، غير المحددة الدلالة**، على أنها عبارة عن ارتفاع في تركيز الكريونات المناعية من نفس النوع، دون تعدي عتبة 30 غرام في اللتر، مع وجود بلازميات في النخاع العظمي لا تتجاوز نسبتها 10 في المئة. يعتبر هذا المرض طورا ما قبل سرطانيا متميزا بطابعه اللاعراضي، وينضاف إليه ضرورة استقراره في نفس الطور، لمدة سنة على الأقل.

تصيب **الاعتلالات الغامائية، الوحيدة النسيلة، غير المحددة الدلالة** الأشخاص الكبار في السن وتتراوح معدلات الإصابة بها مابين الواحد في المئة لدى عامة الساكنة إلى نحو العشرة في المئة عند الأشخاص المسنين (أكثر من ثمانين سنة).

يرتكز تشخيص **الاعتلالات الغامائية، الوحيدة النسيلة، غير المحددة الدلالة**، على إقصاء جميع الأمراض الأخرى المصاحبة لارتفاع تركيز الكريونات المناعية من نفس النوع (**الوحيدة النسيلة**) في الدم، التي من بينها على الأخص المايلوما المتعددة.

تتمكن نسبة خمسة و عشرين في المئة من **الاعتلالات الغامائية، الوحيدة النسيلة، غير المحددة الدلالة** من التحول إلى سرطانات الدم مثل المايلوما أو مرض دم خبيث آخر، في غضون عشرين سنة من المعاينة.

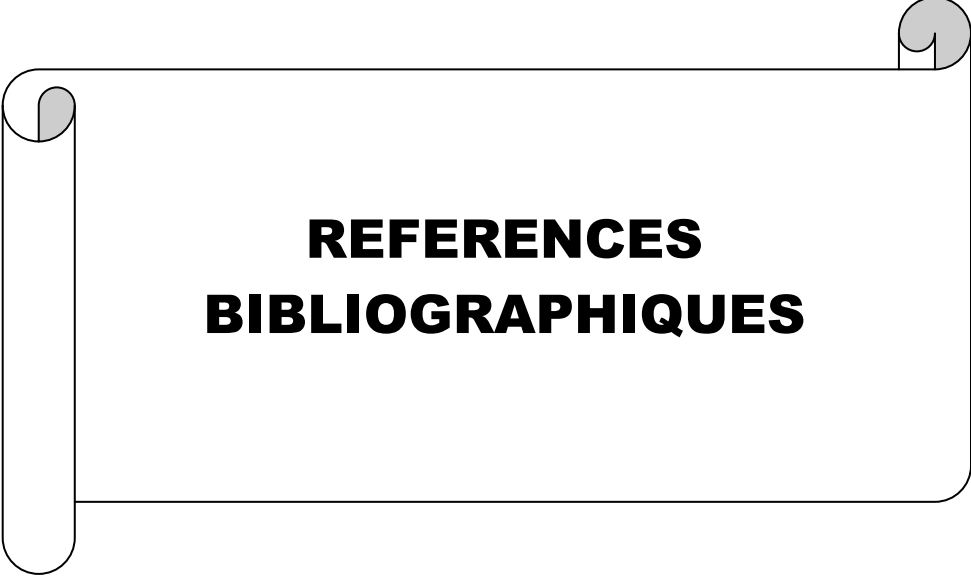
تتناخص أهداف هذا البحث في:

-توضيح العناصر الأساسية المتدخلة في الفيزيولوجية المرضية مع التركيز على الدور الذي تلعبه الدراسة الجينية الخلوية في إبراز تعایش نوعين من البلازميات داخل **الاعتلالات الغامائية، الوحيدة النسيلة، غير المحددة الدلالة**.

- توصيف التظاهرات الإكلينيكية الأساسية المصاحبة ل**الاعتلالات الغامائية، الوحيدة النسيلة، غير المحددة الدلالة** وخاصة تلك المتعلقة بالاضطرابات العظمية على المستوى النسيجي.

- توصيف مناهج التشخيص، بما في ذلك الدور الذي تلعبه التقنيات الجديدة مثل تقنية التهجين المكاني الملون، تقنية النمط النووي، بالإضافة إلى مساهمة معايرة السلاسل الخفيفة الحرة في الدم فيما يتعلق بالتشخيص والتنبؤ بالتطور المرضي على السواء.

-توصيف أساليب التتبع وتدبير الأشخاص المصابين ب**الاعتلالات الغامائية، الوحيدة النسيلة، غير المحددة الدلالة** في ظل الافتقار إلى وجود مقاربات علاجية، في الوقت الراهن.



**REFERENCES
BIBLIOGRAPHIQUES**

Références bibliographiques

- ¹ Tiselius A. Electrophoresis of serum globulin: electrophoretic analysis of normal and immune sera. *Biochem J* 1937; 31:1464–77.
- ² Kyle RA. Monoclonal gammopathy of undetermined significance: natural history in 241 cases. *Am J Med* 1978; 64:814–26.
- ³ Kyle RA. Monoclonal gammopathy of undetermined significance and solitary plasmocytoma. Implications for progression to overt multiple myeloma. *Hematol Oncol Clin NAm* 1997; 11: 71-87.
- ⁴ Ong F, Hermans J, Noordijk EM, Wijermans PW, Seelen PJ, De Kieviet W, et al. A population-based registry on paraproteinaemia in the Netherlands. *Br J Haematol* 1997; 99: 914-20.
- ⁵ Kyle RA, Therneau TM, Rajkumar SV, et al. Prevalence of monoclonal gammopathy of undetermined significance. *N Engl J Med*. 2006; 354(13): 1362-1369.
- ⁶ Kyle RA. “Benign” monoclonal gammopathy. After 20 to 35 years of follow-up. *Mayo Clin Proc* 1993; 68: 26-36.
- ⁷ Kyle RA, Rajkumar SV: Monoclonal gammopathies of undetermined significance. *Hematol Oncol Clin North Am*, 1999; 13: 1181-202.
- ⁸ Ritzmann SE, Loukes D, Sakai H, et al. Idiopathic (asymptomatic) monoclonal gammopathy. *Arch Intern Med* 1975; 135:95–106.
- ⁹ Landgren O, Gridley G, Turesson I, et al. Risk of monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) and subsequent multiple myeloma among African American and white veterans in the United States. *Blood* 2006; 107:904–6.
- ¹⁰ Cohen HJ, Crawford J, Rao MK, Pieper CF, Currie MS. Racial differences in the prevalence of monoclonal gammopathy in a community-based sample of the elderly. *Am J Med* 1998; 104:439–44.
- ¹¹ Sumit Madan , Philip R. Greipp. The incidental monoclonal protein: Current approach to management of monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS). *Blood Reviews* 23 (2009) 257–265.
- ¹² Rishi K. Wadhera, M. Phil et S.Vincent Rajkumar, MD. Prevalence of Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance: A Systematic Review. *Mayo Clin Proc*. 2010;85(10):933-942.
- ¹³ Iwanaga M, Tagawa M, Tsukasaki K, Kamihira S, Tomonaga M. Prevalence of monoclonal gammopathy of undetermined significance. study of 52, 802 persons in Nagasaki City, Japan. *Mayo Clin Proc* 2007; 82:1474–9.
- ¹⁴ Cohen HJ, Crawford J, Rao MK, Pieper CF, Currie MS. Racial differences in the prevalence of monoclonal gammopathy in a community-based sample of the elderly. *Am J Med*. 1998; 104:439-444.
- ¹⁵ Landgren O, Gridley G, Turesson I, et al. Risk of monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) and subsequent multiple myeloma among African American and white veterans in the United States. *Blood* 2006; 107:904-906.
- ¹⁶ Landgren O, Katzmann JA, Hsing AW, et al. Prevalence of monoclonal gammopathy of undetermined significance among men in Ghana. *Mayo Clin Proc*. 2007; 82:1468-1473.

-
- ¹⁷ Kyle RA, Therneau TM, Rajkumar SV, et al. Prevalence of monoclonal gammopathy of undetermined significance. *N Engl J Med* 2006;354:1362–9.
- ¹⁸ Kyle RA, Therneau TM, Rajkumar SV, et al. Prevalence of monoclonal gammopathy of undetermined significance. *N Engl J Med*. 2006;354:1362-1369.
- ¹⁹ Anagnostopoulos A, Evangelopoulou A, Sotou D, Gika D, Mitsibounas D, Dimopoulos MA. Incidence and evolution of monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) in Greece. *Ann Hematol*.2002; 81:357-361.
- ²⁰ Axelsson U, Bachmann R, Hallen J. Frequency of pathological proteins (M-components) in 6,995 sera from an adult population. *Acta Med Scand*. 1966; 179:235-247.
- ²¹ Cohen HJ, Crawford J, Rao MK, Pieper CF, Currie MS. Racial differences in the prevalence of monoclonal gammopathy in a community-based sample of the elderly. *Am J Med*. 1998; 104:439-444.
- ²² Iwanaga M, Tagawa M, Tsukasaki K, Kamihira S, Tomonaga M. Prevalence of monoclonal gammopathy of undetermined significance: study of 52,802 persons in Nagasaki City, Japan. *Mayo Clin Proc*. 2007; 82:1474-1479.
- ²³ Kyle RA, Therneau TM, Rajkumar SV, et al. Prevalence of monoclonal gammopathy of undetermined significance. *N Engl J Med*. 2006; 354:1362-1369.
- ²⁴ Iwanaga M, Tagawa M, Tsukasaki K, Kamihira S, Tomonaga M. Prevalence of monoclonal gammopathy of undetermined significance: study of 52,802 persons in Nagasaki City, Japan. *Mayo Clin Proc*. 2007;82:1474-1479.
- ²⁵ Landgren O, Katzmann JA, Hsing AW, et al. Prevalence of monoclonal gammopathy of undetermined significance among men in Ghana. *Mayo Clin Proc*. 2007; 82:1468-1473.
- ²⁶ Kyle RA, Rajkumar SV: Monoclonal gammopathies of undetermined significance. *Hematol Oncol Clin North Am*, 1999; 13: 1181-202.
- ²⁷ Kyle RA: Monoclonal gammopathy of undetermined significance and solitary plasmacytoma. Implications
- ²⁸ Munshi NC. Monoclonal gammopathy of undetermined significance. Genetic vs. environmental etiologies. *Mayo Clin Proc* 2007; 82:1457–9.
- ²⁹ Landgren O, Kyle RA, Hoppin JA, et al. Pesticide exposure and risk of monoclonal gammopathy of undetermined significance in the Agricultural Health Study. *Blood* 2009; 113:6386–91.
- ³⁰ Dezube BJ, Aboulafia DM, Pantanowitz L. Plasma cell disorders in HIV infected patients: from benign gammopathy to multiple myeloma. *AIDS Read*. 2004;14: 372-374, 377-379.
- ³¹ Briault S, Courtois-Capella M, Duarte F, Aucouturier P, Preud'Homme JL. Isotypy of serum monoclonal immunoglobulins in human immunodeficiency virus-infected adults. *Clin Exp Immunol*. 1988; 74:182-184.
- ³² Kouns DM, Marty AM, Sharpe RW. Oligoclonal bands in serum protein electrophoretograms of individuals with human immunodeficiency virus antibodies [letter]. *JAMA*.1986; 256:2343.

-
- ³³ Amara S, Dezube BJ, Cooley TP, Pantanowitz L, Aboulaflia DM. HIV-associated monoclonal gammopathy: a retrospective analysis of 25 patients. *Clin Infect Dis*. 2006; 43:1198-1205.
- ³⁴ Fiorino AS, Atac B. Paraproteinemia, plasmacytoma, myeloma and HIV infection. *Leukemia*. 1997; 11:2150-2156.
- ³⁵ Passweg J, Thiel G, Bock HA. Monoclonal gammopathy after intense induction immunosuppression in renal transplant patients. *Nephrol Dial Transplant*. 1996; 11:2461-2465.
- ³⁶ Bizzaro N, Pasini P. Familial occurrence of multiple myeloma and monoclonal gammopathy of undetermined significance in 5 siblings. *Haematologica*. 1990; 75:58-63.
- ³⁷ Lynch HT, Ferrara K, Barlogie B, et al. Familial myeloma. *N Engl J Med*. 2008; 359:152-157.
- ³⁸ Almeida J, Orfao A, Mateo G, et al.: Immunophenotypic and DNA content characteristics in multiple myeloma and monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Pathol Biol*, 1999; 47: 119-27.
- ³⁹ M. Zandecki, F. Geneviève et P. Jego, B. Grosbois. Les gammopathies monoclonales de signification indéterminée. *Rev Méd Interne* 2000 ; 21 : 1060-74
- ⁴⁰ Béatrice Bouvard, Mathieu Royer, Daniel Chappard, Maurice Audran, Emmanuel Hoppé, Erick Legrand. Gammopathie monoclonale de signification indéterminée, myélome multiple et ostéoporose. *Revue du rhumatisme* 77 (2010) 144–148
- ⁴¹ Pellat-Deceunynck C, Bataille R, Harousseau JL, Rapp MJ, Juge-Morineau N, Wijdenes J, et al. Expression of CD40 and CD28 in human myeloma cells: a comparative study with normal plasma cells. *Blood* 1994; 84: 2597-603.
- ⁴² Ocqueteau M, Orfao A, Almeida J, Blade J, Gonzalez M, Garcia-Sanz R, et al. Immunophenotypic characterization of plasma cells from monoclonal gammopathy of undetermined significance patients. *Am J Pathol* 1998; 152: 1655-65.
- ⁴³ Zandecki M, Facon T, Bernardi F, Izydorczyk V, Dupont L, François M, et al. CD19 and immunophenotype of bone marrow plasma cells in monoclonal gammopathy of undetermined significance. *J Clin Pathol* 1995 ; 48 : 548-52.
- ⁴⁴ Van de Donk NW, Lokhorst HM, Bloem AC. Growth factors and antiapoptotic signaling pathways in multiple myeloma. *Leukemia* 2005; 19:2177–85.
- ⁴⁵ Ogata A, Anderson KC. Therapeutic strategies for inhibition of interleukin-6 mediated multiple myeloma cell growth. *Leuk Res* 1996;20:303–7.
- ⁴⁶ Rawstron AC, Fenton JA, Ashcroft J, et al. The interleukin-6 receptor alphachain (CD126) is expressed by neoplastic but not normal plasma cells. *Blood* 2000; 96:3880–6.
- ⁴⁷ Lust JA, Donovan KA. The role of interleukin-1 beta in the pathogenesis of multiple myeloma. *Hematol Oncol Clin North Am* 1999; 13:1117–25.
- ⁴⁸ Hideshima T, Chauhan D, Schlossman R, Richardson P, Anderson KC. The role of tumor necrosis factor alpha in the pathophysiology of human multiple myeloma: therapeutic applications. *Oncogene* 2001; 20: 4519–27.

-
- ⁴⁹ Kuehl WM, Bergsagel PL. Multiple myeloma: evolving genetic events and host interactions. *Nat Rev Cancer* 2002; 2:175–87.
- ⁵⁰ Kumar S, Rajkumar SV, Kimlinger T, Greipp PR, Witzig TE. CD45 expression by bone marrow plasma cells in multiple myeloma: clinical and biological correlations. *Leukemia* 2005; 19:1466–70.
- ⁵¹ Del Prete, G., De Carli, M., D’Elios, M. M., Daniel, K. C., Almerigogna, F., Alderson, M., Smith, C. A., Thomas, E., and Romagnani, S., CD30-mediated signaling promotes the development of human T helper type 2-like T cells. *J. Exp. Med* 1995; 182, 1655–1661.
- ⁵² Alzona, M., Jack, H. M., Fisher, R. I., and Ellis, T. M., CD30 defines a subset of activated human T cells that produce IFN γ and IL-5 and exhibit enhanced B cell helper activity. *J. Immunol.* 1994; 153, 2861–2867.
- ⁵³ Del Prete, G., De Carli, M., Almerigogna, F., Daniel, C. K., D’Elios, M. M., Zancuoghi, G., Vinante, F., Pizzolo, G. et Romagnani S., Preferential expression of CD30 by human CD41 T cells producing Th2-type cytokines. *FASEB J* 1995; 9, 81–86.
- ⁵⁴ Ellis, T. M., Simms, P. E., Slivnick, D. J., Jack, H. M., and Fisher, R. I., CD30 is a signal-transducing molecule that defines a subset of human activated CD45RO1 T cells. *J. Immunol* 1993; 151, 2380–2389.
- ⁵⁵ Falini, B., Pileri, S., Pizzolo, G., Durkop, H., Flenghi, L., Stirpe, F., Martelli, M. F., and Stein, H., CD30 (Ki-1) molecule: A new cytokine receptor of the tumor necrosis factor receptor superfamily as a tool for diagnosis and immunotherapy. *Blood* 1985, 1–14, 1995.
- ⁵⁶ Thomas M. Ellis, Phong T. Le, George DeVries, Evan Stubbs, Morris Fisher et Nirmala Bhoopalam. short analytical review alterations in CD301 T Cells in Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance. *Clinical Immunology* Vol. 98, No. 3, March 2001, 301–307.
- ⁵⁷ Anderson KC, Lust JA: Role of cytokines in multiple myeloma. *Semin Hematol*, 1999; 36: 14-20.
- ⁵⁸ Lacy MQ, Donovan A, Heimbach JK, Ahmann GJ, Lust JA: Comparison of interleukin-1 β expression by *in situ* hybridization in monoclonal gammopathy of undetermined significance and multiple myeloma. *Blood*, 1999; 93: 300-5.
- ⁵⁹ Avet-loiseau H, Facon T, Grosbois B, et al. Oncogenesis of multiple myeloma: 14q32 and 13q chromosomal abnormalities are not randomly distributed, but correlate with natural history, immunological features and clinical presentation. *Blood* 2002;99:2185–91.
- ⁶⁰ Facon T, Avet-Loiseau H, Guillerme G, et al. Chromosome 13 abnormalities identified by FISH analysis and serum β 2- microglobulin produce a powerful myeloma staging system for patients receiving high-dose therapy. *Blood* 2001; 97:1566–71.
- ⁶¹ Geneviève F, Facon T, Laï JL, Bernardi F, Blanchet O, Boasson M, et al. Plasma cell aneuploidy in monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Blood* 1997 ; 90 Suppl 1 : 525.

-
- ⁶² Zandecki M, Obein V, Bernardi F, Soenen V, Flactif M, Lai JL, et al. Monoclonal gammopathy of undetermined significance: chromosomes changes are a common finding within plasma cells. *Br. J. Haematol* 1995; 90: 963-7.
- ⁶³ Drach J, Angerler J, Schuster J, Rothermundt C, Tahlhammer R, Hass OA, et al. Interphase fluorescence in situ hybridization identifies chromosomal abnormalities in plasma cells from patients with monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Blood* 1995 ; 86 : 3915-21.
- ⁶⁴ Brousseau M, Leleu X, Gerard J, et al. Hyperdiploidy is a common finding in monoclonal gammopathy of undetermined significance and monosomy 13 is restricted to these hyperdiploid patients. *Clin Cancer Res* 2007;13: 6026–31.
- ⁶⁵ Sandberg AA, Turc-Carel C. The cytogenetics of solid tumors: relation to diagnosis, classification, and pathology. *Cancer* 1987; 59: 387-95.
- ⁶⁶ Bakkus MHC, Heirmann C, Van Riet I, Van Camp B, Thielemans K. Evidence that multiple myeloma Ig heavy-chain VDJ genes contain somatic mutations but show no intraclonal variation. *Blood* 1992; 80: 2236-40.
- ⁶⁷ Sahota SS, Leo R, Hamblin TJ, Stevenson FK. Ig VH gene mutational patterns indicate different tumor cell status in human myeloma and monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Blood* 1996 ; 87 : 746-52.
- ⁶⁸ Zandecki M, Lai JL, Geneviève F, Bernardi F, Volle-Remy H, Blanchet O, et al. Several cytogenetic subclones may be identified within plasma cells from patients with monoclonal gammopathy of undetermined significance, both at diagnosis and during the indolent course of this condition. *Blood* 1997; 90: 3682-90.
- ⁶⁹ Avet-Loiseau H, Li JY, Morineau N, et al. Monosomy 13 is associated with the transition of monoclonal gammopathy of undetermined significance to multiple myeloma. *Blood* 1999; 94:2583–9.
- ⁷⁰ Fonseca R, Barlogie B, Bataille R, et al. Genetics and cytogenetics of multiple myeloma: a workshop report. *Cancer Res* 2004; 64:1546–58.
- ⁷¹ Fonseca R, Bailey RJ, Ahmann GJ, et al. Genomic abnormalities in monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Blood* 2002; 100:1417–24.
- ⁷² Ackermann J, Meidlinger P, Zojer N, et al. Absence of p53 deletions in bone marrow plasma cells of patients with monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Br J Haematol* 1998; 103:1161–3.
- ⁷³ Drach J, Ackermann J, Fritz E, et al. Presence of a p53 gene deletion in patients with multiple myeloma predicts for short survival after conventional-dose chemotherapy. *Blood* 1998; 92:802–9.
- ⁷⁴ Avert-Loiseau H, Facon T, Daviet A, et al.: 14q32 translocations and monosomy 13 observed in monoclonal gammopathy of undetermined significance delineate a multistep process for the oncogenesis of multiple myeloma. *Cancer Res*, 1999; 59: 4546-50.
- ⁷⁵ Dalton WS, Bergsagel PL, Kuehl WM, Anderson KC, Harousseau JL: Multiple myeloma. *American Society of Hematology, Educational Book*, 2001: 157-77.

-
- ⁷⁶ Fonseca R, Oken MM, Greipp PR, et al.: The t (4; 14) (p16.3;q32) is strongly associated with chromosome 13 abnormalities in both multiple myeloma and monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Blood*, 2001; 98: 1271-2.
- ⁷⁷ Davies FE, Jack AS, Morgan GJ: The use of biological variables to predict outcome in multiple myeloma. *Br J Haematology*, 1997; 99: 719-25.
- ⁷⁸ Guillermin G, Gyane, Wolowie CD, et al.: p16INK4a and p15INK4b gene methylation in plasma cells from monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Blood*, 2001; 98: 244-6.
- ⁷⁹ Ackermann J, Meidlinger P, Zojer N, et al.: Absence of p53 deletions in bone marrow plasma cells of patients with monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Br J Haematol*, 1998; 103: 1161-3.
- ⁸⁰ Avet-Loiseau H, Li JY, Morineau N, Facon T, Brigaudeau C, Harousseau JL, et al. Monosomy 13 is associated with the transition of monoclonal gammopathy of undetermined significance to multiple myeloma. *Blood* 1999; 94:2583-9.
- ⁸¹ Preudhomme C, Facon T, Zandecki M, Vanrumbeke M, Lai JL, Nataf E, et al. Rare occurrence of p53 gene mutations in multiple myeloma. *Br. J. Haematol* 1992; 81: 440-3.
- ⁸² Drach J, Ackermann J, Fritz E, Krömer E, Schuster R, Gisslinger H, et al. Presence of a p53 gene deletion in patients with multiple myeloma predicts for short survival after conventional dose chemotherapy. *Blood* 1998; 92: 802-9.
- ⁸³ Corradini P, Ledetto M, Voena C, Palumbo A, Inghirami G, Knowles DM, et al. Mutational activation of N- and K-ras oncogenes in plasma cell dyscrasias. *Blood* 1993; 81: 2708-13.
- ⁸⁴ Nagesh K, Rothwell DG, Heighway J, Chang J, Testa NG, Scarffe JH, et al. Subclones harbouring point mutations in codon 61 of the N-ras gene are universal at presentation in multiple myeloma. *Blood* 1998; 92 Suppl 1: 260.
- ⁸⁵ Ong F, Van Nieuwkoop JA, de Groot-Swings GM, Hermans J, Harvey MS, Kluin PM, et al. bcl-2 expression is not related to short survival in multiple myeloma. *Leukemia* 1995; 9: 1282-4.
- ⁸⁶ Harada N, Hata H, Yoshida M, Soniki T, Nagasaki A, Kuribayashi N, et al. Expression of bcl-2 family of proteins in fresh myeloma cells. *Leukemia* 1998; 12:1817-20.
- ⁸⁷ Miguel-Garcia A, Orero T, Matutes E, Carbonell F, Miguel- Rosa A, Linares M, et al. bcl-2 expression in plasma cells from neoplastic gammopathies and reactive plasmocytosis : a comparative study. *Haematologica* 1998; 83: 298-304.
- ⁸⁸ Dalton WS, Bergsagel PL, Kuehl WM, Anderson KC, Harousseau JL: Multiple myeloma. *American Society of Hematology, Educational Book*, 2001: 157-77.
- ⁸⁹ Ola Landgren, Robert A. Kyle, Jane A. Hoppin, Laura E. Beane Freeman, James R. Cerhan, Jerry A. Katzmann, S. Vincent Rajkumar et Michael C. Alavanja. Pesticide exposure and risk of monoclonal gammopathy of undetermined significance in the agricultural health Study. *Blood* 2009; 113:6386-6391.

-
- ⁹⁰ Badley AD, Portela DF, Patel R, et al: Development of monoclonal gammopathy precedes the development of Epstein- Barr virus-induced posttransplant lymphoproliferative disorder. *Liver Transpl Surg* 1996; 2:375.
- ⁹¹ John P. Bida, MA; Robert A. Kyle, MD; Terry M. Therneau, PhD; L. Joseph Melton III, MD; Matthew F. Plevak, MS; Dirk R. Larson, MS; Angela Dispenzieri, MD; Jerry A. Katzmann, PhD; and S. Vincent Rajkumar, MD. Disease Associations with Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance: A Population-Based Study of 17,398 Patients. *Mayo Clin Proc.* 2009; 84(8):685-693.
- ⁹² Kyle RA, Therneau TM, Rajkumar SV et al. A long-term study of prognosis in monoclonal gammopathy of undetermined significance. *New Engl J Med* 2002; 346:564–9.
- ⁹³ Edwards BJ, Langman CB, Bunta AD, et al. Secondary contributors to bone loss in osteoporosis related hip fractures. *Osteoporos Int* 2008; 19:991–9.
- ⁹⁴ Pepe J, Petrucci MT, Nofroni I, et al. Lumbar bone mineral density as the major factor determining increased prevalence of vertebral fractures in monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Br J Haematol* 2006; 134:485–90.
- ⁹⁵ Melton III LJ, Rajkumar SV, Khosla S, et al. Fracture risk in monoclonal gammopathy of undetermined significance. *J Bone Miner Res* 2004; 19:25–30.
- ⁹⁶ Alexandre C, Bataille R, Chappard D, et al. Apport de la biopsie osseuse avec histomorphométrie dans l'évaluation d'une gammopathie monoclonale. *Rev Rhum* 1987;54:717–21.
- ⁹⁷ Politou M, Terpos E, Anagnostopoulos A, et al. Role of receptor activator of nuclear factor-kappa B ligand (RANKL), osteoprotegerin and macrophage protein 1-alpha (MIP-1a) in monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS). *Br J Haematol* 2004; 126:686–9.
- ⁹⁸ Lentzsch S, Gries M, Janz M, et al. Macrophage inflammatory 1-alpha (MIP-1) triggers migration and signaling cascades mediating survival and proliferation in multiple myeloma cells. *Blood* 2003; 101:3568–73.
- ⁹⁹ Rajkumar SV. MGUS and smoldering multiple myeloma: update on pathogenesis, natural history, and management hematology. *Am Soc Hematol Educ Program*: 3, 40–5.
- ¹⁰⁰ Pecherstorfer M, Seibel MJ, Woitge HW, et al. Bone resorption in multiple myeloma and in monoclonal gammopathy of undetermined significance. Quantification by urinary pyridinium cross-links of collagen. *Blood* 1997; 90:3743–50.
- ¹⁰¹ Hernandez JM, Suquia B, Queizan JA, et al. Bone remodeling markers are useful in the management of monoclonal gammopathies. *Hematol J* 2004; 5:480–8.
- ¹⁰² N. Babel, F. Schwarzmann, A. Pruss, H.-D. Volk and P. Reinke. Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance (MGUS) Is Associated with an Increased Frequency of Epstein-Barr virus (EBV) Latently Infected B Lymphocytes in Long-Term Renal Transplant Patients. *Transplantation Proceedings* 2004, 36, 2679–2682.
- ¹⁰³ Salmon S, Seligmann M: B cell neoplasia in man. *Lancet* 1974; 3:1230.
- ¹⁰⁴ Chakalarovski C, Lang PH, Buisson CL, et al: Monoclonal immunoglobulins in kidney transplantation. Characterisation, evolution and risk factors. *Presse Med* 1991; 27:2033.

¹⁰⁵ Rettig MB, Ma HJ, Vescio RA, Pold M, Schiller G, Belson D, et al. Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus infection of bone marrow dendritic cells from multiple myeloma patients. *Science* 1997; 276:1851-4.

¹⁰⁶ Anderson KC, Lust JA. Role of cytokines in multiple myeloma. *Semin Hematol* 1999 ; 36 Suppl 3 : 14-20.

¹⁰⁷ Ferri C, Greco F, Longobardo G, Palla P, Moretti A, Marzo E, et al. Antibodies against hepatitis C virus in mixed cryoglobulinemia patients. *Infection* 1991; 19: 417-20.

¹⁰⁸ Silvestri F, Barillari G, Fanin R, Zaja F, Infanti L, Patriarca F, et al. Risk of hepatitis C infection, Waldenström's macroglobulinemia and monoclonal gammopathies. *Blood* 1996; 88: 1127-8.

¹⁰⁹ Mangia A, Clemente R, Musto P, Cascavilla I, La Floresta P, San Paulo G, et al. Hepatitis C virus infection and monoclonal gammopathies not associates with cryoglobulinemia. *Leukemia* 1996; 10: 1209-13.

¹¹⁰ S.Vincent Rajkumar, Robert A. Kyle, Matthew F. Plevak, Joseph A. Murray et Terry M. Therneau. *Helicobacter pylori* infection and MGUS. *British journal of haematology* 2002, 119, 706-708.

¹¹¹ John P. Bida, MA; Robert A. Kyle, MD; Terry M. Therneau, PhD; L. Joseph Melton III, MD; Matthew F. Plevak, MS; Dirk R. Larson, MS; Angela Dispenzieri, MD; Jerry A. Katzmann, PhD; and S. Vincent Rajkumar, MD. Disease Associations With Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance: A Population-Based Study of 17,398 Patients. *Mayo Clin Proc.* 2009; 84: 685-693.

¹¹² Simone JV, Cornet JA, Abildgaard CF. Acquired von Wille 74 V. Lamboley et al. brand's syndrome in systemic lupus erythematosus. *Blood* 1968; 31: 806-12.

¹¹³ Rinder MR, Richard RE, Rinder HM. Acquired von Willebrand's disease: a concise review. *Am J Hematol* 1997; 54: 139-45.

¹¹⁴ Federici AB, Rand JH, Bucciarelli P, Budde U, Van Ganderen PJJ, Mohri H, et al. Acquired von Willebrand syndrome : data from an international registry. *Thromb Haemost* 2000 ; 84: 345-9.

¹¹⁵ Sailler L, Ecoiffier M, Cadroy Y, Couret B, Sié P, Mazurier C, et al. Association maladie de Willebrand acquise–gammopathie monoclonale–angiodyplasie du grêle : une indication rare des immunoglobulines intraveineuses à forte dose. *Rev Méd Interne* 1996; 17: 929-32.

¹¹⁶ Mohri H, Motomura S, Kanamori H, Matsuzaki M, Watanabe SI, et al. Clinical significance of inhibitors in acquired von Willebrand syndrome. *Blood* 1998; 10: 3623-9.

¹¹⁷ Richard C, Cuadrado MA, Prieto M, Battle J, Lopez-Fernandez MF, Rodriguez Salazar ML, et al. Acquired von Willebrand disease in multiple myeloma secondary to absorption of von Willebrand factor by plasma cells. *Am J Hematol* 1990; 35: 114-7.

¹¹⁸ Valérie Lamboley*, Laurent Zabraniecki, Pierre Sie, Jacques Pourrat, Bernard Fournié. Myélome et gammopathie monoclonale de signification indéterminée associés à un syndrome de Willebrand acquis. Sept nouvelles observations et revue de la littérature. *Rev Rhum* 2002 ; 69 : 69-75.

¹¹⁹ www.ask.com/wiki/Portal:Biotechnology/Title

¹²⁰ www.leucemie-espoir.org/spip.php?article146

-
- ¹²¹ Bradwell AR, Carr-Smith HD, Mead GP, Tang LX, Showell PJ, Drayson MT, et al. Highly sensitive, automated immunoassay for immunoglobulin free light chains in serum and urine. *Clin Chem* 2001;47:673–80.
- ¹²² www.doping.chuv.ch/lad_home/lad-prestations-l...
- ¹²³ Lissoir B, Wallemacq P, Maisin D. Electrophorèse des protéines sériques : comparaison de la technique en capillaire de zone Capillarys® (Sebia) et de l'électrophorèse en gel d'agarose Hydrasys® (Sebia). *Ann Biol Clin* 2003;61:557–62.
- ¹²⁴ I. Jahn, G. Diez, J. Goetz. Apport de l'électrophorèse capillaire et du dosage des chaînes légères libres dans l'exploration des immunoglobulines : le point de vue de l'immunologiste. *Immuno-analyse et biologie spécialisée* (2008) 23, 231—239.
- ¹²⁵ Kyle RA. Monoclonal gammopathy of undetermined significance and solitary plasmocytoma. Implications for progression to overt multiple myeloma. *Hematol Oncol Clin NAm* 1997; 11: 71-87.
- ¹²⁶ Blade J, Kyle RA. IgD monoclonal gammopathy with long-term follow-up. *Br J Haematol* 1994; 88: 395-6.
- ¹²⁷ Kyle RA. Monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS). *Clin Haematol* 1995; 8: 761-81.
- ¹²⁸ Kyle RA. “Benign” monoclonal gammopathy. After 20 to 35 years of follow-up. *Mayo Clin Proc* 1993; 68: 26-36.
- ¹²⁹ Kyle RA. Monoclonal gammopathy of undetermined significance and solitary plasmocytoma. Implications for progression to overt multiple myeloma. *Hematol Oncol Clin NAm* 1997; 11: 71-87.
- ¹³⁰ Ong F, Hermans J, Noordijk EM, Wijermans PW, Seelen PJ, De Kieviet W, et al. A population-based registry on paraproteinaemia in the Netherlands. *Br J Haematol* 1997; 99: 914-20.
- ¹³¹ Kyle RA. Monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS). *Clin Haematol* 1995; 8: 761-81.
- ¹³² Foerster J. Plasma cell dyscrasias : general considerations. In: Wintrobe, Ed. *Clinical haematology*. Philadelphia : Lippincott, Williams & Wilkins ; 1998. p. 2612-30.
- ¹³³ www.lookfordiagnosis.com/images.php?term=éle...
- ¹³⁴ Foray V, Chapuis-Cellier C. Apport du dosage des chaînes légères libres d'immunoglobulines dans le diagnostic et le suivi des gammopathies monoclonales à chaînes légères. *IBS* 2005; 6:385–93.
- ¹³⁵ Bradwell AR, Carr-Smith HD, Mead GP, Tang LX, Showell PJ, Drayson MT, et al. Highly sensitive, automated immunoassay for immunoglobulin free light chains in serum and urine. *Clin Chem* 2001; 47:673–80.
- ¹³⁶ Tate JR, Gill D, Cobcroft R, Hickman PE. Practical considerations for the measurement of free light chains in serum. *Clin Chem* 2003; 49: 1252–7.
- ¹³⁷ Katzmann JA, Abraham RS, Dispenzieri A, Lust JA, Kyle RA. Diagnostic performance of quantitative kappa and lambda free light chain assays in clinical practice. *Clin Chem* 2005; 51:878–81.
- ¹³⁸ L. Guenet, O. Decaux, H. Lechartier, M. Ropert, B. Grosbois. Intérêt du dosage des chaînes légères libres d'immunoglobulines sériques pour le diagnostic et le suivi des gammopathies monoclonales. *La Revue de médecine interne* 2007 ; 689–697.

-
- ¹³⁹ L. Musset*, M. Le Garff-Tavernier. Dosage sérique des chaînes légères libres (CLL) d'immunoglobulines dans la recherche d'une immunoglobuline monoclonale. Étude à partir d'un recrutement hospitalier de 135 patients. *Immuno-analyse et biologie spécialisée* 2009, 149-154.
- ¹⁴⁰ L. Musset, S. Choquet. Dosage sérique des chaînes légères libres (CLL) d'immunoglobulines : de la biologie à la clinique. *Immuno-analyse et biologie spécialisée* 2006 ; 270-278.
- ¹⁴¹ Kyle RA. The monoclonal gammopathies. *Clin Chem* 1994;40:2154-61.
- ¹⁴² Katzmann JA, Clark RJ, Abraham RS, Bryant S, Lymp JF, Bradwell AR, et al. Serum reference intervals and diagnostic ranges for free kappa and free lambda immunoglobulin light chains: relative sensitivity for detection of monoclonal light chains. *Clin Chem* 2002; 48:1437-44.
- ¹⁴³ Marien G, Oris E, Bradwell AR, Blanckaert N, Bossuyt X. Detection of monoclonal proteins in sera by capillary zone electrophoresis and free light chain measurements. *Clin Chem* 2002; 48:1600-1.
- ¹⁴⁴ L. Musseta, S. Choquet. Dosage sérique des chaînes légères libres (CLL) d'immunoglobulines : de la biologie à la Clinique. *Immuno-analyse et biologie spécialisée* 2006; 270-278.
- ¹⁴⁵ Bradwell AR. *Serum Free Light Chain Analysis*. 4th Edition. Birmingham: The Binding Site Ltd; 2006.
- ¹⁴⁶ avict.free.fr/biotechnologies/anticorps.html
- ¹⁴⁷ Tate JR, Gill D, Cobcroft R, Hickman PE. Practical considerations for the measurement of free light chains in serum. *Clin Chem* 2003; 49: 1252-7.
- ¹⁴⁸ B. Grosbois. Gammopathie monoclonale et myélome multiple : quelles nouveautés ? quelles perspectives ?. *La Revue de médecine interne* 2007 ; 667-669.
- ¹⁴⁹ Rajkumar SV, Kyle RA, Therneau TM, Clark RJ, Bradwell AR, Melton 3rd LJ, et al. Presence of monoclonal free light chains in the serum predicts risk of progression in monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Br J Haematol* 2004; 127: 308-10.
- ¹⁵⁰ V. Foray, C. Chapuis-Cellier. Apport du dosage des chaînes légères libres d'immunoglobulines dans le diagnostic et le suivi des gammopathies monoclonales à chaînes légères. *Immuno-analyse et biologie spécialisée* 2005 ; 385-393.
- ¹⁵¹ Rajkumar SV, Kyle RA, Therneau TM, Melton 3rd LJ, Bradwell AR, Clark RJ, et al. Serum free light chain ratio is an independent risk factor for progression in monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Blood* 2005; 106:812-7.
- ¹⁵² Ucci G, Riccardi A, Luoni R, Ascari E. Presenting features of monoclonal gammopathies: an analysis of 684 newly diagnosed cases. *J Int Med* 1993; 234: 165-73.
- ¹⁵³ Stanistic S, Saluan MA, McLain D, Cakulev I, Rybicki L, Hussein MA. MGUS: comparison of patients who converted to multiple myeloma. *Blood* 1998; 92 Suppl 1: 271.
- ¹⁵⁴ Bataille R, Chappard D, Basle MF: Quantifiable excess of bone resorption in monoclonal gammopathy is an early symptom of malignancy: a prospective study of 87 bone biopsies. *Blood*, 1996; 87: 4762-9.

-
- ¹⁵⁵ Abildgaard N, Glerup H, Rungby J, *et al.*: Biochemical markers of bone metabolism reflect osteoclastic and osteoblastic activity in multiple myeloma. *Eur J Haematol*, 2000; 64: 121-9.
- ¹⁵⁶ Corso A, Arcaini L, Mangiacavalli S, *et al.*: Biochemical markers of bone disease in asymptomatic early stage multiple myeloma. A study on their role in identifying high risk patients. *Haematologica*, 2001; 86: 394-8.
- ¹⁵⁷ Woiteg HW, Horn E, Keck AV, Auler B, Seibel MJ, Pecherstorfer M: Biochemical markers of bone formation in patients with plasma cell dyscrasias and benign osteoporosis. *Clin Chem*, 2001; 47: 686-93.
- ¹⁵⁸ Woiteg HW, Pecherstorfer M, Horn E, *et al.*: Serum bone sialoprotein as a marker of tumour burden and neoplastic involvement and as a prognostic factor in multiple myeloma. *Br J Cancer*, 2001; 84: 344-51.
- ¹⁵⁹ Seibel MJ, Woiteg HW, Pecherstorfer M, *et al.*: Serum immunoreactive bone sialoprotein as a new marker of bone turnover in metabolic and malignant bone disease. *J Clin Endocrinol Metab*, 1996; 81: 3289-94.
- ¹⁶⁰ Marianna Politou, Evangelos Terpos, Athanasios Anagnostopoulos, Richard Szydlo, Micheal Laffan, Mark Layton, Jane F. Apperley, Meletios-Athanasion, Dimopoulos et Amin Rahemtulla: Role of the receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand (RANK-L), ostéoprotégrine and macrophage inflammatory protein-1 α in monoclonal gammopathy of indetermined significance. *British journal of haematology* 2004; 126, 686-689.
- ¹⁶¹ Almeida J, Orfao A, Mateo G, *et al.*: Immunophenotypic and DNA content characteristics in multiple myeloma and monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Pathol Biol*, 1999; 47: 119-27.
- ¹⁶² www.lookfordiagnosis.com/images.php?term=Plas...
- ¹⁶³ Ocqueteau M, Orfao A, Almeida J, *et al.* Immunophenotypic characterization of plasma cells from monoclonal gammopathy of undetermined significance patients. Implications for the differential diagnosis between MGUS and multiple myeloma. *Am J Pathol* 1998; 152:1655-65.
- ¹⁶⁴ Avert-Loiseau H, LI JY, Morineau N, *et al.*: Monosomy 13 is associated with the transition of monoclonal gammopathy of undetermined significance to multiple myeloma. *Blood*, 1999; 94: 2583-9.
- ¹⁶⁵ Avert-Loiseau H, Facon T, Daviet A, *et al.*: 14q32 translocations and monosomy 13 observed in monoclonal gammopathy of undetermined significance delineate a multistep process for the oncogenesis of multiple myeloma. *Cancer Res*, 1999; 59: 4546-50.
- ¹⁶⁶ Dalton WS, Bergsagel PL, Kuehl WM, Anderson KC, Harousseau JL: Multiple myeloma. *American Society of Hematology, Educational Book*, 2001: 157-77.
- ¹⁶⁷ Fonseca R, Oken MM, Greipp PR, *et al.*: The t (4;14) (p16.3;q32) is strongly associated with chromosome 13 abnormalities in both multiple myeloma and monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Blood*, 2001; 98: 1271-2.
- ¹⁶⁸ Kyle RA, Therneau TM, Rajmukar SV, *et al.* A long-term study of prognosis in monoclonal gammopathy of undetermined significance. *N Engl J Med*. 2002; 346: 564-9.

-
- ¹⁶⁹ O. Decaux , C. Cazalets-Lacoste , B. Cador-Rousseau , E. Laurat , M. Sebillot , J. Bracq , P. Jego , R. Leblay , B. Grosbois. Gammopathie monoclonale de signification indéterminée : suivi évolutif de 51 patients âgés de plus de 70 ans. *La revue de médecine interne* 2002; 23: 751–758.
- ¹⁷⁰ Kyle RA, Rajkumar SV: Monoclonal gammopathies of undetermined significance. *Hematol Oncol Clin North Am*, 1999; 13: 1181-202.
- ¹⁷¹ Kyle RA: Monoclonal gammopathy of undetermined significance and solitary plasmocytoma. Implications for progression to overt multiple myeloma. *Hematol Oncol Clin North Am*, 1997; 11: 71-87.
- ¹⁷² Kyle RA. “Benign” monoclonal gammopathy-After 20 to 35 years of follow-up. *Mayo Clin Proc* 1993; 68: 26–36.
- ¹⁷³ Pasqualetti P, Festuccia V, Collacciani A, Casale R. The natural history of monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Acta Haematol* 1997; 97: 174–9.
- ¹⁷⁴ Ucci G, Riccardi A, Luoni R, Ascari E. Presenting features of monoclonal gammopathies : an analysis of 684 newly diagnosed cases. *J Int Med*. 1993; 234: 165–73.
- ¹⁷⁵ Kyle RA. “Benign” monoclonal gammopathy. After 20 to 35 years of follow-up. *Mayo Clin Proc* 1993; 68: 26-36.
- ¹⁷⁶ Blade J, Lopez-Guillermo A, Rozman C, Cervantes F, Salgado C, Aguilar JL, et al. Malignant transformation and life expectancy in monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Br J Haematol* 1992; 81: 391-4.
- ¹⁷⁷ Stanistic S, Saluan MA, McLain D, Cakulev I, Rybicki L, Hussein MA. MGUS: comparison of patients who converted to multiple myeloma. *Blood* 1998; 92 Suppl 1: 271.
- ¹⁷⁸ Vuckovic J, Ilic A, Knezevic N, Marinkovic M, Zemunik T, Dubravzic M. Prognosis in monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Br J Haematol* 1997; 97: 649-51.
- ¹⁷⁹ Baldini L, Guffanti A, Cesana BM, Colombi M, Chiorboli O, Damilano I, et al. Role of different hematologic variables in defining the risk of malignant transformation in monoclonal gammopathy. *Blood* 1996; 87:912-8.
- ¹⁸⁰ Stanistic S, Saluan MA, McLain D, Cakulev I, Rybicki L, Hussein MA. MGUS: comparison of patients who converted to multiple myeloma. *Blood* 1998; 92 Suppl 1: 271.
- ¹⁸¹ Kyle RA, Therneau TM, Rajkumar SV, et al. Long-term follow-up of IgM monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Blood* 2003; 102:3759-3764.
- ¹⁸² Kyle RA. Monoclonal gammopathy of undetermined significance and solitary plasmocytoma. Implications for progression to overt multiple myeloma. *Hematol Oncol Clin NAm* 1997; 11: 71-87.
- ¹⁸³ Kyle RA, Therneau TM, Rajkumar SV, et al. A long-term study of prognosis in monoclonal gammopathy of undetermined significance. *New Engl J Med* 2002; 346: 564–9.
- ¹⁸⁴ Blade J, Lopez-Guillermo A, Rozman C, et al. Malignant transformation and life expectancy in monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Br J Haematol* 1992; 81: 391–4.
- ¹⁸⁵ Cesana C, Klersy C, Barbarano L, et al. Prognostic factors for malignant transformation in monoclonal gammopathy of undetermined significance and smoldering multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2002; 20:1625–34.

-
- ¹⁸⁶ Rosinol L, Cibeira MT, Montoto S, et al. Monoclonal gammopathy of undetermined significance. Predictors of malignant transformation and recognition of an evolving type characterized by a progressive increase in M protein size. *Mayo Clin Proc* 2007; 82:428–34.
- ¹⁸⁷ Ong F, Hermans J, Noordijk EM, De Kieviet W, Seelen PJ, Wijermans PW, et al. Development of a “myeloma risk score” using a population-based registry on paraproteinemia and myeloma. *Leukemia Lymphoma* 1997; 27: 495-501.
- ¹⁸⁸ Kyle RA. Monoclonal gammopathy of undetermined significance and smoldering multiple myeloma. *Eur J Haematol* 1989; 43 Suppl 51: 70-5.
- ¹⁸⁹ Lindstrom FD, Dahlstrom U. Multiple myeloma or benign monoclonal gammopathy ? A study of differential diagnosis criteria in 44 cases. *Clin Immunol Immunopathol* 1978; 10: 168-73.
- ¹⁹⁰ Rajkumar SV, Kyle RA, Therneau TM, Melton 3rd LJ, Bradwell AR, Clark RJ, et al. Serum free light chain ratio is an independent risk factor for progression in monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Blood* 2005; 106:812–7.
- ¹⁹¹ Rajkumar SV, Kyle RA, Therneau TM, Clark RJ, Bradwell AR, Melton 3rd LJ, et al. Presence of monoclonal free light chains in the serum predicts risk of progression in monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Br J Haematol* 2004; 127: 308–10.
- ¹⁹² Fonseca R, Blood E, Rue M, et al. Clinical and biologic implication of recurrent genomic aberrations in myeloma. *Blood* 2003; 101: 4569–75.
- ¹⁹³ Avet-loiseau H, Facon T, Grosbois B, et al. Oncogenesis of multiple myeloma: 14q32 and 13q chromosomal abnormalities are not randomly distributed, but correlate with natural history, immunological features and clinical presentation. *Blood* 2002; 99: 2185–91.
- ¹⁹⁴ Facon T, Avet-Loiseau H, Guillermin G, et al. Chromosome 13 abnormalities identified by FISH analysis and serum β_2 -microglobulin produce a powerful myeloma staging system for patients receiving high-dose therapy. *Blood* 2001; 97: 1566–71.
- ¹⁹⁵ Maud Brousseau, Xavier Leleu, Jérémie Gerard, Thomas Gastinne, Alban Godon, Franck Genevieve, Mamoun Dib, Jean-Luc Lai, Thierry Facon et Marc Zandecki. Hyperdiploidy Is a Common Finding in Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance and Monosomy 13 is restricted to these hyperdiploid patients. *Clin Cancer Res* 2007.
- ¹⁹⁶ Smadja NV, Fruchart C, Isnard F, Louvet C, Dutel JL, Cheron N, Grange MJ, Monconduit M, Bastard C. Chromosomal analysis in multiple myeloma: cytogenetic evidence of two different diseases. *Leukemia* 1998; 12:960.
- ¹⁹⁷ Avet-Loiseau H, Attal M, Moreau P, Charbonnel C, Garban F, Hulin C, et al. Genetic abnormalities and survival in multiple myeloma: the experience of the Intergroupe Francophone du Myelome. *Blood* 2007; 109: 3489–95.

-
- ¹⁹⁸ Greco C, Amegio F, Alvino F, Mosiello A, Cianciulli AM, Venturo I, del Monte G, Giampaolo M, Tong AW, Gandolfo GM. Phenotypic and genotypic alterations characterize patients bearing plasma cell dyscrasias with a high M-component. *Cell Prolif* 1999; 32: 231–8.
- ¹⁹⁹ Van de Donk NW, Lokhorst HM, Bloem AC. Growth factors and antiapoptotic signaling pathways in multiple myeloma. *Leukemia* 2005; 19: 2177–85.
- ²⁰⁰ Ogata A, Anderson KC. Therapeutic strategies for inhibition of interleukin-6 mediated multiple myeloma cell growth. *Leuk Res* 1996; 20: 303–7.
- ²⁰¹ Donovan KA, Lacy MQ, Kline MP, Ahmann GJ, Heimbach JK, Kyle RA, et al. Contrast in cytokine expression between patients with monoclonal gammopathy of undetermined significance or multiple myeloma. *Leukemia* 1998; 12: 593-600.
- ²⁰² Lacy MQ, Donovan KA, Heimbach JK, Ahmann GJ, Lust JA. Comparison of interleukin-1_α expression by in situ hybridization in monoclonal gammopathy of undetermined significance and multiple myeloma. *Blood* 1999 ; 93: 300-5.
- ²⁰³ Hanamura I, Stewart JP, Huang Y, et al. Frequent gain of chromosome band 1q21 in plasma-cell dyscrasias detected by fluorescence in situ hybridization: incidence increases from MGUS to relapsed myeloma and is related to prognosis and disease progression following tandem stem-cell transplantation. *Blood* 2006; 108: 1724–32.
- ²⁰⁴ Liu P, Leong T, Quam L, et al. Activating mutations of N- and K-ras in multiple myeloma show different clinical associations: analysis of the Eastern Cooperative Oncology Group Phase III Trial. *Blood* 1996; 88: 2699–706.
- ²⁰⁵ Corradini P, Ladetto M, Voena C, et al. Mutational activation of N- and K-ras oncogenes in plasma cell dyscrasias. *Blood* 1993; 81: 2708–13.
- ²⁰⁶ Kuehl WM, Bergsagel PL. Multiple myeloma: evolving genetic events and host interactions. *Nat Rev Cancer* 2002; 2: 175–87.
- ²⁰⁷ Natalia Gonzalez-Paz,1 Wee J. Chng, Rebecca F. McClure, Emily Blood, Martin M. Oken, Brian Van Ness, C. David James, Paul J. Kurtin, Kimberly Henderson, Gregory J. Ahmann, Morie Gertz, Martha Lacy,1 Angela Dispenzieri, Philip R. Greipp et Rafael Fonseca. Tumor suppressor *p16* methylation in multiple myeloma: biological and clinical implications. *The American Society of Hematology* 2007.
- ²⁰⁸ Rajkumar SV, Mesa RA, Fonseca R, et al. Bone marrow angiogenesis in 400 patients with monoclonal gammopathy of undetermined significance, multiple myeloma, and primary amyloidosis. *Clin Cancer Res* 2002; 8:2210–6.
- ²⁰⁹ Kumar S, Witzig TE, Timm M, et al. Bone marrow angiogenic ability and expression of angiogenic cytokines in myeloma: evidence favoring loss of marrow angiogenesis inhibitory activity with disease progression. *Blood* 2004; 104:1159–65.

-
- ²¹⁰ Ucci G, Riccardi A, Luoni R, Ascari E. Presenting features of monoclonal gammopathies : an analysis of 684 newly diagnosed cases. *J Int Med* 1993; 234: 165-73.
- ²¹¹ Baldini L, Guffanti A, Cesana BM, Colombi M, Chiorboli O, Damilano I, et al. Role of different hematologic variables in defining the risk of malignant transformation in monoclonal gammopathy. *Blood* 1996 ; 87 : 912-8.
- ²¹² Stanisic S, Saluan MA, McLain D, Cakulev I, Rybicki L, Hussein MA. MGUS: comparison of patients who converted to multiple myeloma. *Blood* 1998; 92 Suppl 1: 271.
- ²¹³ Cesana C, Klersy C, Barbarano L, et al. Prognostic factors for malignant transformation in monoclonal gammopathy of undetermined significance and smoldering multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2002; 20:1625–34.
- ²¹⁴ Witzig TE, Gertz MA, Lust JA, Kyle RA, O’Fallon WM, Greipp PR. Peripheral blood monoclonal plasma cells as a predictor of survival in patients with multiple myeloma. *Blood* 1996; 88:1780–7.
- ²¹⁵ Kumar S, Rajkumar SV, Kyle RA, et al. Prognostic value of circulating plasma cells in monoclonal gammopathy of undetermined significance. *J Clin Oncol* 2005; 23: 5668–74.
- ²¹⁶ Bataille R, Chappard D, Basle MF. Quantifiable excess of bone resorption in monoclonal gammopathy is an early symptom of malignancy : a prospective study of 87 bone biopsies. *Blood* 1996 ; 87 : 4762-9.
- ²¹⁷ Van de Berg BC, Michaux L, Lecouvet F, Labaisse MA, Malghem J, Jamart J, et al. Nonmyelomatous monoclonal gammopathy : correlation of bone marrow images with laboratory findings and spontaneous clinical outcome. *Radiology* 1997; 202: 247-51.
- ²¹⁸ Bataille R, Chappard D, Basle MF. Quantifiable excess of bone resorption in monoclonal gammopathy is an early symptom of malignancy: a prospective study of 87 bone biopsies. *Blood* 1996; 87:4762–9.
- ²¹⁹ Bataille R, Chappard D, Marcelli D, et al. Recruitment of new osteoblasts and osteoclasts is the earliest critical event in the pathogenesis of human multiple myeloma. *J Clin Invest* 1991; 88:62–6.
- ²²⁰ Davies FE, Jack AS, Morgan GJ. The use of biological variables to predict outcome in multiple myeloma. *Br J Haematol* 1997; 99:719-25.
- ²²¹ Abilgaard N, Bentzen SN, Nielson JL, Heickendorff L. Serum markers of bone metabolism in multiple myeloma: prognostic value of the carboxy-terminal telopeptide of type I collagen (ITCP). *Br J Haematol* 1997; 96: 103-10.
- ²²² Alexandre C, Bataille R, Chappard D, et al. Apport de la biopsie osseuse avec histomorphométrie dans l’évaluation d’une gammopathie monoclonale. *Rev Rhum* 1987; 54:717–21.
- ²²³ Baldini L, Guffanti A, Cesana BM, Colombi M, Chiorboli O, Damilano I, et al. Role of different hematologic variables in defining the risk of malignant transformation in monoclonal gammopathy. *Blood* 1996; 87: 912-8.
- ²²⁴ Ong F, Hermans J, Noordijk EM, De Kieviet W, Seelen PJ, Wijermans PW, et al. Development of a “myeloma risk score” using a population-based registry on paraproteinemia and myeloma. *Leukemia Lymphoma* 1997; 27: 495-501.
- ²²⁵ Kyle RA, Rajkumar SV: Monoclonal gammopathies of undetermined significance. *Hematol Oncol Clin North Am*, 1999; 13: 1181-202.

-
- ²²⁶ Zandecki M, GENEVIEVE F, Jego P, Grosbois B : Les gammopathies monoclonales de signification indéterminée. *Rev Med Interne*, 2000 ; 21 : 1060-74.
- ²²⁷ S.Vincent Rajkumar, MD; Robert A. Kyle, MD; and Francis K. Buadi, MD. Advances in the Diagnosis, Classification, Risk Stratification, and Management of Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance: Implications for Recategorizing Disease Entities in the Presence of Evolving Scientific Evidence. *Mayo Clin Proc*.2010;85(10):945-948.
- ²²⁸ Rajkumar SV, Kyle RA, Therneau TM, et al. Serum free light chain ratio is an independent risk factor for progression in monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Blood* 2005; 106:812–7.
- ²²⁹ Rosinol L, Cibeira MT, Montoto S, et al. Monoclonal gammopathy of undetermined significance. Predictors of malignant transformation and recognition of an evolving type characterized by a progressive increase in M protein size. *Mayo Clin Proc* 2007; 82:428–34.
- ²³⁰ Kyle RA, Rajkumar SV. Criteria for diagnosis, staging, risk stratification and response assessment of multiple myeloma. *Leukemia*. 2009; 23:3-9.
- ²³¹ Kyle RA, Remstein ED, Therneau TM, et al. Clinical course and prognosis of smoldering (asymptomatic) multiple myeloma. *N Engl J Med*. 2007; 356(25): 2582-2590.
- ²³² Kyle RA, Therneau TM, Rajkumar SV, et al. Long-term follow-up of IgM monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Blood* 2003; 102:3759-3764.
- ²³³ Schuster S, Rajkumar SV, Dispenzieri A, et al. IgM multiple myeloma: disease definition, prognosis, and differentiation from Waldenstrom’s macroglobulinemia. *Am J Hematol* 2010.
- ²³⁴ Dispenzieri A, Katzmann JA, Kyle RA, et al. Prevalence and risk of progression of light-chain monoclonal gammopathy of undetermined significance: a retrospective population-based cohort study. *Lancet*. 2010; 375:1721-1728.
- ²³⁵ Kyle RA, Therneau TM, Rajkumar SV, et al. A long-term study of prognosis of monoclonal gammopathy of undetermined significance. *N Engl J Med*. 2002; 346:564-569.
- ²³⁶ Kyle RA, Remstein ED, Therneau TM, et al. Clinical course and prognosis of smoldering (asymptomatic) multiple myeloma. *N Engl J Med*. 2007; 356(25):2582-2590.
- ²³⁷ Kyle RA, Therneau TM, Rajkumar SV, et al. Long-term follow-up of IgM monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Blood* 2003; 102:3759-3764.
- ²³⁸ Dispenzieri A, Katzmann JA, Kyle RA, et al. Prevalence and risk of progression of light-chain monoclonal gammopathy of undetermined significance: a retrospective population-based cohort study. *Lancet*. 2010; 375:1721-1728.
- ²³⁹ Kyle R, Therneau T, Dispenzieri A, et al. Idiopathic Bence Jones proteinuria: clinical course and prognosis [abstract 3493]. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)*. 2006; 108(11):3493.
- ²⁴⁰ Kyle RA, Gertz MA, Witzig TE, et al. Review of 1,027 patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Mayo Clin Proc*. 2003; 78:21-33.

²⁴¹ Baldini L, Goldaniga M, Guffanti A, et al. Immunoglobulin M monoclonal gammopathies of undetermined significance and indolent Waldenstrom's macroglobulinemia recognize the same determinants of evolution into symptomatic lymphoid disorders: proposal for a common prognostic scoring system. *J Clin Oncol*. 2005; 23(21):4662-4668.

²⁴² Musto P, Petrucci MT, Brinchen S, et al. A multicenter, randomized clinical trial comparing zoledronic acid versus observation in patients with asymptomatic myeloma. *Cancer* 2008; 113:1588-95.

²⁴³ Pepe J, Perucci MT, Mascia ML, et al. The effects of alendronate treatment in osteoporotic patients affected by monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Calcif Tissue Int* 2008; 82:418-26.