

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

ANNEE: 2011

THESE N°: 79

**LES GAMMAPATHIES MONOCLONALES
DE SIGNIFICATION INDETERMINEE
ANALYSE EPIDEMIOLOGIQUE ET BIOCHIMIQUE
(EXPERIENCE DU LABORATOIRE DE BIOCHIMIE DE L'HMIMV – RABAT)**

THÈSE

Présentée et soutenue publiquement le :.....

PAR

Mlle. Amal OMMARI
Née le 04 Janvier 1985 à Rabat

Pour l'Obtention du Doctorat en Pharmacie

MOTS CLES: Immunoglobuline monoclonale – GMSI – Electrophorèse – Immunofixation.

JURY

Mr. A. EL MAGHRAOUI
Professeur de Rhumatologie

PRESIDENT

Mme. Z. OUZZIF
Professeur Agrégé de Biochimie

RAPPORTEUR

Mr. K. DOGHMI
Professeur d'Hématologie Clinique

Mr. A. BELMEKKI
Professeur d'Hématologie

Mme. N. MESSAOUDI
Professeur Agrégé d'Hématologie Biologique

JUGES



سبحانك لا علم لنا إلا ما
علمتنا
إنك أنت العليم الحكيم

﴿

سورة البقرة: الآية: 31



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

**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 Neurochirurgie
4. Pr. MESBAHI Redouane Cardiologie

Mai et Octobre 1981

5. Pr. BOUZOUBAA Abdelmajid Cardiologie
6. Pr. EL MANOUAR Mohamed Traumatologie-Orthopédie
7. Pr. HAMANI Ahmed* Cardiologie
8. Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajih Chirurgie Cardio-Vasculaire
9. Pr. SBIHI Ahmed Anesthésie –Réanimation
10. Pr. TAOBANE Hamid* Chirurgie Thoracique

Mai et Novembre 1982

- | | |
|----------------------------------|-----------------------------|
| 11. Pr. ABROUQ Ali* | Oto-Rhino-Laryngologie |
| 12. Pr. BENOMAR M'hammed | Chirurgie-Cardio-Vasculaire |
| 13. Pr. BENSOUA Mohamed | Anatomie |
| 14. Pr. BENOSMAN Abdellatif | Chirurgie Thoracique |
| 15. Pr. LAHBABI ép. AMRANI Naïma | Physiologie |

Novembre 1983

- | | |
|-----------------------------------|--------------------|
| 16. Pr. ALAOUI TAHIRI Kébir* | Pneumo-ptisiologie |
| 17. Pr. BALAFREJ Amina | Pédiatrie |
| 18. Pr. BELLAKHDAR Fouad | Neurochirurgie |
| 19. Pr. HAJJAJ ép. HASSOUNI Najia | Rhumatologie |
| 20. Pr. SRAIRI Jamal-Eddine | Cardiologie |

Décembre 1984

- | | |
|--------------------------------------|-------------------------|
| 21. Pr. BOUCETTA Mohamed* | Neurochirurgie |
| 22. Pr. EL GUEDDARI Brahim El Khalil | Radiothérapie |
| 23. Pr. MAAOUNI Abdelaziz | Médecine Interne |
| 24. Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi | Anesthésie -Réanimation |
| 25. Pr. NAJI M'Barek * | Immuno-Hématologie |
| 26. Pr. SETTAF Abdellatif | Chirurgie |

Novembre et Décembre 1985

- | | |
|---|---|
| 27. Pr. BENJELLOUN Halima | Cardiologie |
| 28. Pr. BENS Aid Younes | Pathologie Chirurgicale |
| 29. Pr. EL ALAOUI Faris Moulay El Mostafa | Neurologie |
| 30. Pr. IHRAI Hssain * | Stomatologie et Chirurgie Maxillo-Faciale |
| 31. Pr. IRAQI Ghali | Pneumo-ptisiologie |
| 32. Pr. KZADRI Mohamed | Oto-Rhino-laryngologie |

Janvier, Février et Décembre 1987

- | | |
|--|------------------------------|
| 33. Pr. AJANA Ali | Radiologie |
| 34. Pr. AMMAR Fanid | Pathologie Chirurgicale |
| 35. Pr. CHAHED OUZZANI Houria ép.TAOBANE | Gastro-Entérologie |
| 36. Pr. EL FASSY FIHRI Mohamed Taoufiq | Pneumo-ptisiologie |
| 37. Pr. EL HAITEM Naïma | Cardiologie |
| 38. Pr. EL MANSOURI Abdellah* | Chimie-Toxicologie Expertise |
| 39. Pr. EL YAACOUBI Moradh | Traumatologie Orthopédie |
| 40. Pr. ESSAID EL FEYDI Abdellah | Gastro-Entérologie |
| 41. Pr. LACHKAR Hassan | Médecine Interne |
| 42. Pr. OHAYON Victor* | Médecine Interne |
| 43. Pr. YAHYA OUI Mohamed | Neurologie |

Décembre 1988

44. Pr. BENHAMAMOUCHE Mohamed Najib	Chirurgie Pédiatrique
45. Pr. DAFIRI Rachida	Radiologie
46. Pr. FAIK Mohamed	Urologie
47. Pr. HERMAS Mohamed	Traumatologie Orthopédie
48. Pr. TOLOUNE Farida*	Médecine Interne

Décembre 1989 Janvier et Novembre 1990

49. Pr. ADNAOUI Mohamed	Médecine Interne
50. Pr. AOUNI Mohamed	Médecine Interne
51. Pr. BENAMEUR Mohamed*	Radiologie
52. Pr. BOUKILI MAKHOUKHI Abdelali	Cardiologie
53. Pr. CHAD Bouziane	Pathologie Chirurgicale
54. Pr. CHKOFF Rachid	Pathologie Chirurgicale
55. Pr. FARCHADO Fouzia ép. BENABDELLAH	Pédiatrique
56. Pr. HACHIM Mohammed*	Médecine-Interne
57. Pr. HACHIMI Mohamed	Urologie
58. Pr. KHARBACH Aïcha	Gynécologie -Obstétrique
59. Pr. MANSOURI Fatima	Anatomie-Pathologique
60. Pr. OUZZANI Taïbi Mohamed Réda	Neurologie
61. Pr. SEDRATI Omar*	Dermatologie
62. Pr. TAZI Saoud Anas	Anesthésie Réanimation

Février Avril Juillet et Décembre 1991

63. Pr. AL HAMANY Zaïtounia	Anatomie-Pathologique
64. Pr. ATMANI Mohamed*	Anesthésie Réanimation
65. Pr. AZZOUZI Abderrahim	Anesthésie Réanimation
66. Pr. BAYAHIA Rabéa ép. HASSAM	Néphrologie
67. Pr. BELKOUCHI Abdelkader	Chirurgie Générale
68. Pr. BENABDELLAH Chahrazad	Hématologie
69. Pr. BENCHEKROUN BELABBES Abdellatif	Chirurgie Générale
70. Pr. BENSOUDA Yahia	Pharmacie galénique
71. Pr. BERRAHO Amina	Ophtalmologie
72. Pr. BEZZAD Rachid	Gynécologie Obstétrique
73. Pr. CHABRAOUI Layachi	Biochimie et Chimie
74. Pr. CHANA El Houssaine*	Ophtalmologie
75. Pr. CHERRAH Yahia	Pharmacologie
76. Pr. CHOKAIRI Omar	Histologie Embryologie
77. Pr. FAJRI Ahmed*	Psychiatrie
78. Pr. JANATI Idrissi Mohamed*	Chirurgie Générale
79. Pr. KHATTAB Mohamed	Pédiatrie
80. Pr. NEJMI Maati	Anesthésie-Réanimation
81. Pr. OUAALINE Mohammed*	Médecine Préventive, Santé Publique et Hygiène
82. Pr. SOULAYMANI Rachida ép. BENCHEIKH	Pharmacologie

83. Pr. TAOUFIK Jamal

Chimie thérapeutique

Décembre 1992

84. Pr. AHALLAT Mohamed
85. Pr. BENOUDA Amina
86. Pr. BENSOUA 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
- 103.Pr. BENJAAFAR Nouredine
- 104.Pr. BENJELLOUN Samir
- 105.Pr. BEN RAIS Nozha
- 106.Pr. CAOUI Malika
- 107.Pr. CHRAIBI Abdelmjid
- 108.Pr. EL AMRANI Sabah ép. AHALLAT
- 109.Pr. EL AOUAD Rajae
- 110.Pr. EL BARDOUNI Ahmed
- 111.Pr. EL HASSANI My Rachid
- 112.Pr. EL IDRISSE LAMGHARI Abdennaceur
- 113.Pr. EL KIRAT Abdelmajid*
- 114.Pr. ERROUGANI Abdelkader
- 115.Pr. ESSAKALI Malika
- 116.Pr. ETTAYEBI Fouad
- 117.Pr. HADRI Larbi*
- 118.Pr. HASSAM Badredine
- 119.Pr. IFRINE Lahssan
- 120.Pr. JELTHI Ahmed
- 121.Pr. MAHFOUD Mustapha
- 122.Pr. MOUDENE Ahmed*
- 123.Pr. OULBACHA Said

Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Ophtalmologie
Radiothérapie
Chirurgie Générale
Biophysique
Biophysique
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Gynécologie Obstétrique
Immunologie
Traumato-Orthopédie
Radiologie
Médecine Interne
Chirurgie Cardio- Vasculaire
Chirurgie Générale
Immunologie
Chirurgie Pédiatrique
Médecine Interne
Dermatologie
Chirurgie Générale
Anatomie Pathologique
Traumatologie – Orthopédie
Traumatologie- Orthopédie
Chirurgie Générale

124.Pr. RHRAB Brahim
125.Pr. SENOUCI Karima ép. BELKHADIR
126.Pr. SLAOUI Anas

Gynécologie –Obstétrique
Dermatologie
Chirurgie Cardio-Vasculaire

Mars 1994

127.Pr. ABBAR Mohamed*
128.Pr. ABDELHAK M'barek
129.Pr. BELAIDI Halima
130.Pr. BRAHMI Rida Slimane
131.Pr. BENTAHILA Abdelali
132.Pr. BENYAHIA Mohammed Ali
133.Pr. BERRADA Mohamed Saleh
134.Pr. CHAMI Ilham
135.Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae
136.Pr. EL ABBADI Najja
137.Pr. HANINE Ahmed*
138.Pr. JALIL Abdelouahed
139.Pr. LAKHDAR Amina
140.Pr. MOUANE Nezha

Urologie
Chirurgie – Pédiatrique
Neurologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie
Gynécologie – Obstétrique
Traumatologie – Orthopédie
Radiologie
Ophtalmologie
Neurochirurgie
Radiologie
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie

Mars 1995

141.Pr. ABOUQUAL Redouane
142.Pr. AMRAOUI Mohamed
143.Pr. BAIDADA Abdelaziz
144.Pr. BARGACH Samir
145.Pr. BEDDOUCHE Amocrane*
146.Pr. BENZAOUZ Mustapha
147.Pr. CHAARI Jilali*
148.Pr. DIMOU M'barek*
149.Pr. DRISSI KAMILI Mohammed Nordine*
150.Pr. EL MESNAOUI Abbas
151.Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila
152.Pr. FERHATI Driss
153.Pr. HASSOUNI Fadil
154.Pr. HDA Abdelhamid*
155.Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed
156.Pr. IBRAHIMY Wafaa
157.Pr. MANSOURI Aziz
158.Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia
159.Pr. RZIN Abdelkader*
160.Pr. SEFIANI Abdelaziz
161.Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Réanimation Médicale
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Urologie
Gastro-Entérologie
Médecine Interne
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Oto-Rhino-Laryngologie
Gynécologie Obstétrique
Médecine Préventive, Santé Publique et Hygiène
Cardiologie
Urologie
Ophtalmologie
Radiothérapie
Ophtalmologie
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Génétique
Réanimation Médicale

Décembre 1996

162.Pr. AMIL Touriya*

Radiologie

163.Pr. BELKACEM Rachid
164.Pr. BELMAHI Amin
165.Pr. BOULANOVAR Abdelkrim
166.Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan
167.Pr. EL MELLOUKI Ouafae*
168.Pr. GAOUZI Ahmed
169.Pr. MAHFOUDI M'barek*
170.Pr. MOHAMMADINE EL Hamid
171.Pr. MOHAMMADI Mohamed
172.Pr. MOULINE Soumaya
173.Pr. OUADGHIRI Mohamed
174.Pr. OUZEDDOUN Naima
175.Pr. ZBIR EL Mehdi*

Chirurgie Pédiatrie
Chirurgie réparatrice et plastique
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Parasitologie
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie Générale
Médecine Interne
Pneumo-phtisiologie
Traumatologie-Orthopédie
Néphrologie
Cardiologie

Novembre 1997

176.Pr. ALAMI Mohamed Hassan
177.Pr. BEN AMAR Abdesselem
178.Pr. BEN SLIMANE Lounis
179.Pr. BIROUK Nazha
180.Pr. BOULAICH Mohamed
181.Pr. CHAOUIR Souad*
182.Pr. DERRAZ Said
183.Pr. ERREIMI Naima
184.Pr. FELLAT Nadia
185.Pr. GUEDDARI Fatima Zohra
186.Pr. HAIMEUR Charki*
187.Pr. KANOUNI NAWAL
188.Pr. KOUTANI Abdellatif
189.Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
190.Pr. MAHRAOUI CHAFIQ
191.Pr. NAZI M'barek*
192.Pr. OUAHABI Hamid*
193.Pr. SAFI Lahcen*
194.Pr. TAOUFIQ Jallal
195.Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Gynécologie-Obstétrique
Chirurgie Générale
Urologie
Neurologie
O.RL.
Radiologie
Neurochirurgie
Pédiatrie
Cardiologie
Radiologie
Anesthésie Réanimation
Physiologie
Urologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Cardiologie
Neurologie
Anesthésie Réanimation
Psychiatrie
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

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

204.Pr. LAZRAC Khalid (M)

Traumatologie Orthopédie

Novembre 1998

205.Pr. BENKIRANE Majid*

Hématologie

206.Pr. KHATOURI ALI*

Cardiologie

207.Pr. LABRAIMI Ahmed*

Anatomie Pathologique

Janvier 2000

208.Pr. ABID Ahmed*

Pneumophtisiologie

209.Pr. AIT OUMAR Hassan

Pédiatrie

210.Pr. BENCHERIF My Zahid

Ophtalmologie

211.Pr. BENJELLOUN DAKHAMA Badr.Sououd

Pédiatrie

212.Pr. BOURKADI Jamal-Eddine

Pneumo-phtisiologie

213.Pr. CHAOUI Zineb

Ophtalmologie

214.Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer

Chirurgie Générale

215.Pr. ECHARRAB El Mahjoub

Chirurgie Générale

216.Pr. EL FTOUH Mustapha

Pneumo-phtisiologie

217.Pr. EL MOSTARCHID Brahim*

Neurochirurgie

218.Pr. EL OTMANYAzzedine

Chirurgie Générale

219.Pr. GHANNAM Rachid

Cardiologie

220.Pr. HAMMANI Lahcen

Radiologie

221.Pr. ISMAILI Mohamed Hatim

Anesthésie-Réanimation

222.Pr. ISMAILI Hassane*

Traumatologie Orthopédie

223.Pr. KRAMI Hayat Ennoufouss

Gastro-Entérologie

224.Pr. MAHMOUDI Abdelkrim*

Anesthésie-Réanimation

225.Pr. TACHINANTE Rajae

Anesthésie-Réanimation

226.Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Médecine Interne

Novembre 2000

227.Pr. AIDI Saadia

Neurologie

228.Pr. AIT OURHROUI Mohamed

Dermatologie

229.Pr. AJANA Fatima Zohra

Gastro-Entérologie

230.Pr. BENAMR Said

Chirurgie Générale

231.Pr. BENCHEKROUN Nabiha

Ophtalmologie

232.Pr. CHERTI Mohammed

Cardiologie

233.Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma

Anesthésie-Réanimation

234.Pr. EL HASSANI Amine

Pédiatrie

235.Pr. EL IDGHIRI Hassan

Oto-Rhino-Laryngologie

236.Pr. EL KHADER Khalid

Urologie

237.Pr. EL MAGHRAOUI Abdellah*

Rhumatologie

238.Pr. GHARBI Mohamed El Hassan

Endocrinologie et Maladies Métaboliques

239.Pr. HSSAIDA Rachid*

Anesthésie-Réanimation

240.Pr. LACHKAR Azzouz

Urologie

241.Pr. LAHLOU Abdou

Traumatologie Orthopédie

242.Pr. MAFTAH Mohamed*

Neurochirurgie

243.Pr. MAHASSINI Najat
244.Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae
245.Pr. NASSIH Mohamed*
246.Pr. ROUIMI Abdelhadi

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

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

286.Pr. NABIL Samira
287.Pr. NOUINI Yassine
288.Pr. OUALIM Zouhir*
289.Pr. SABBAH Farid
290.Pr. SEFIANI Yasser
291.Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia
292.Pr. TAZI MOUKHA Karim

Gynécologie Obstétrique
Urologie
Néphrologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Pédiatrie
Urologie

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 Abdeloihab*
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. OUJILAL Abdelilah
326.Pr. RACHID Khalid *
327.Pr. RAISS Mohamed
328.Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha*

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

329.Pr. RHOU Hakima
330.Pr. SIAH Samir *
331.Pr. THIMOU Amal
332.Pr. ZENTAR Aziz*
333.Pr. ZRARA Ibtisam*

Néphrologie
Anesthésie Réanimation
Pédiatrie
Chirurgie Générale
Anatomie Pathologique

PROFESSEURS AGREGES :

Janvier 2004

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

Ophtalmologie
Anatomie Pathologique
Oto-Rhino-Laryngologie
Gastro-Entérologie
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

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 Noureddine*

Chirurgie Réparatrice et Plastique
Chirurgie Générale
Microbiologie
Rhumatologie
Néphrologie
Ophtalmologie
Radiologie

368.Pr. BAHIRI Rachid	Rhumatologie
369.Pr. BARKAT Amina	Pédiatrie
370.Pr. BENHALIMA Hanane	Stomatologie et Chirurgie Maxillo Faciale
371.Pr. BENHARBIT Mohamed	Ophtalmologie
372.Pr. BENYASS Aatif	Cardiologie
373.Pr. BERNOUSSI Abdelghani	Ophtalmologie
374.Pr. BOUKLATA Salwa	Radiologie
375.Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Mohamed	Ophtalmologie
376.Pr. DOUDOUH Abderrahim*	Biophysique
377.Pr. EL HAMZAOUI Sakina	Microbiologie
378.Pr. HAJJI Leila	Cardiologie
379.Pr. HESSISSEN Leila	Pédiatrie
380.Pr. JIDAL Mohamed*	Radiologie
381.Pr. KARIM Abdelouahed	Ophtalmologie
382.Pr. KENDOOUSSI Mohamed*	Cardiologie
383.Pr. LAAROUSSI Mohamed	Chirurgie Cardio-vasculaire
384.Pr. LYAGOUBI Mohammed	Parasitologie
385.Pr. NIAMANE Radouane*	Rhumatologie
386.Pr. RAGALA Abdelhak	Gynécologie Obstétrique
387.Pr. SBIHI Souad	Histo-Embryologie Cytogénétique
388.Pr. TNACHERI OUAZZANI Btissam	Ophtalmologie
389.Pr. ZERAIDI Najia	Gynécologie Obstétrique

AVRIL 2006

423. Pr. ACHEMLAL Lahsen*	Rhumatologie
424. Pr. AFIFI Yasser	Dermatologie
425. Pr. AKJOUJ Said*	Radiologie
426. Pr. BELGNAOUI Fatima Zahra	Dermatologie
427 Pr. BELMEKKI Abdelkader*	Hématologie
428. Pr. BENCHEIKH Razika	O.R.L
429 Pr. BIYI Abdelhamid*	Biophysique
430. Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine	Chirurgie - Pédiatrique
431. Pr. BOULAHYA Abdellatif*	Chirurgie Cardio – Vasculaire
432. Pr. CHEIKHAOUI Younes	Chirurgie Cardio – Vasculaire
433. Pr. CHENGUETI ANSARI Anas	Gynécologie Obstétrique
434. Pr. DOGHMI Nawal	Cardiologie
435. Pr. ESSAMRI Wafaa	Gastro-entérologie
436. Pr. FELLAT Ibtissam	Cardiologie
437. Pr. FAROUDY Mamoun	Anesthésie Réanimation
438. Pr. GHADOUANE Mohammed*	Urologie
439. Pr. HARMOUCHE Hicham	Médecine Interne
440. Pr. HANAFI Sidi Mohamed*	Anesthésie Réanimation
441 Pr. IDRIS LAHLOU Amine	Microbiologie
442. Pr. JROUNDI Laila	Radiologie

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

Urologie
 Pédiatrie
 Psychiatrie
 Chirurgie – Pédiatrique
 Médecine Interne
 Pharmacie Galénique
 Parasitologie
 Radiothérapie
 O.R.L
 Psychiatrie
 Endocrinologie
 Psychiatrie
 Anatomie Pathologique
 Pneumo – Phtisiologie
 Biochimie
 Pneumo – Phtisiologie

Octobre 2007

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

Anatomie pathologique
 Anesthésie réanimation
 Anesthésier réanimation
 Anesthésie réanimation
 Anesthésie réanimation
 Cardiologie
 Biochimie
 Biochimie
 Chirurgie cardio vasculaire
 Chirurgie cardio vasculaire
 Chirurgie cardio vasculaire
 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

484. Pr. ICHOU Mohamed *
 485. Pr. TACHFOUTI Samira
 486. Pr. BOUTIMZINE Nourdine
 487. Pr. MELLAL Zakaria
 488. Pr. AMMAR Haddou *
 489. Pr. AOUI 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 *

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

Mars 2009

Pr. BJIJOU Younes
 Pr. AZENDOUR Hicham *
 Pr. BELYAMANI Lahcen*
 Pr. BOUHSAIN Sanae *
 Pr. OUKERRAJ Latifa
 Pr. LAMSAOURI Jamal *
 Pr. MARMADÉ Lahcen
 Pr. AMAHZOUNE Brahim*
 Pr. AIT ALI Abdelmounaim *
 Pr. BOUNAIM Ahmed *
 Pr. EL MALKI Hadj Omar
 Pr. MSSROURI Rahal
 Pr. CHTATA Hassan Toufik *
 Pr. BOUI Mohammed *
 Pr. KABBAJ Nawal
 Pr. FATHI Khalid
 Pr. MESSAOUDI Nezha *
 Pr. CHAKOUR Mohammed *
 Pr. DOGHMI Kamal*
 Pr. ABOUZAHIR Ali*

Anatomie
 Anesthésie Réanimation
 Anesthésie Réanimation
 Biochimie
 Cardiologie
 Chimie Thérapeutique
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Vasculaire Périphérique
 Dermatologie
 Gastro-entérologie
 Gynécologie obstétrique
 Hématologie biologique
 Hématologie biologique
 Hématologie clinique
 Médecine interne

Pr. ENNIBI Khalid *
 Pr. EL OUENNASS Mostapha
 Pr. ZOUHAIR Said*
 Pr. L'kassimi Hachemi*
 Pr. AKHADDAR Ali*
 Pr. AIT BENHADDOU El hachmia
 Pr. AGADR Aomar *
 Pr. KARBOUBI Lamyia
 Pr. MESKINI Toufik
 Pr. KABIRI Meryem
 Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani *
 Pr. BASSOU Driss *
 Pr. ALLALI Nazik
 Pr. NASSAR Ittimade
 Pr. HASSIKOU Hasna *
 Pr. AMINE Bouchra
 Pr. BOUSSOUGA Mostapha *
 Pr. KADI Said *

Médecine interne
 Microbiologie
 Microbiologie
 Microbiologie
 Neuro-chirurgie
 Neurologie
 Pédiatrie
 Pédiatrie
 Pédiatrie
 Pédiatrie
 Pneumo-ptisiologie
 Radiologie
 Radiologie
 Radiologie
 Rhumatologie
 Rhumatologie
 Traumatologie orthopédique
 Traumatologie orthopédique

Octobre 2010

Pr. AMEZIANE Taoufiq*
 Pr. ERRABIH Ikram
 Pr. CHERRADI Ghizlan
 Pr. MOSADIK Ahlam
 Pr. ALILOU Mustapha
 Pr. KANOUNI Lamyia
 Pr. EL KHARRAS Abdennasser*
 Pr. DARBI Abdellatif*
 Pr. EL HAFIDI Naima
 Pr. MALIH Mohamed*
 Pr. BOUSSIF Mohamed*
 Pr. EL MAZOUZ Samir
 Pr. DENDANE Mohammed Anouar
 Pr. EL SAYEGH Hachem
 Pr. MOUJAHID Mountassir*
 Pr. RAISSOUNI Zakaria*
 Pr. BOUAITY Brahim*
 Pr. LEZREK Mounir
 Pr. NAZIH Mouna*
 Pr. LAMALMI Najat
 Pr. ZOUAIDIA Fouad
 Pr. BELAGUID Abdelaziz
 Pr. DAMI Abdellah*
 Pr. CHADLI Mariama*

Médecine interne
 Gastro entérologie
 Cardiologie
 Anesthésie Réanimation
 Anesthésie réanimation
 Radiothérapie
 Radiologie
 Radiologie
 Pédiatrie
 Pédiatrie
 Médecine aérologique
 Chirurgie plastique et réparatrice
 Chirurgie pédiatrique
 Urologie
 Chirurgie générale
 Traumatologie orthopédie
 ORL
 Ophtalmologie
 Hématologie
 Anatomie pathologique
 Anatomie pathologique
 Physiologie
 Biochimie chimie
 Microbiologie

ENSEIGNANTS SCIENTIFIQUES

PROFESSEURS

- | | |
|-------------------------------------|--|
| 1. Pr. ABOUDRAR Saadia | Physiologie |
| 2. Pr. ALAMI OUHABI Naima | Biochimie |
| 3. Pr. ALAOUI KATIM | Pharmacologie |
| 4. Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma | Histologie-Embryologie |
| 5. Pr. ANSAR M'hammed | Chimie Organique et Pharmacie Chimique |
| 6. Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz | Applications Pharmaceutiques |
| 7. Pr. BOUHOUCHE Ahmed | Génétique Humaine |
| 8. Pr. BOURJOUANE Mohamed | Microbiologie |
| 9. Pr. CHAHED OUAZZANI Lalla Chadia | Biochimie |
| 10. Pr. DAKKA Taoufiq | Physiologie |
| 11. Pr. DRAOUI Mustapha | Chimie Analytique |
| 12. Pr. EL GUESSABI Lahcen | Pharmacognosie |
| 13. Pr. ETTAIB Abdelkader | Zootchnie |
| 14. Pr. FAOUZI Moulay El Abbes | Pharmacologie |
| 15. Pr. HMAMOUCI Mohamed | Chimie Organique |
| 16. Pr. IBRAHIMI Azeddine | |
| 17. Pr. KABBAJ Ouafae | Biochimie |
| 18. Pr. KHANFRI Jamal Eddine | Biologie |
| 19. Pr. REDHA Ahlam | Biochimie |
| 20. Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med | Chimie Organique |
| 21. Pr. TOUATI Driss | Pharmacognosie |
| 22. Pr. ZAHIDI Ahmed | Pharmacologie |
| 23. Pr. ZELLOU Amina | Chimie Organique |

* *Enseignants Militaires*



Dédicaces



A Allah

Tout puissant

Qui m'a inspiré

Qui m'a guidé dans le bon chemin

Je vous dois ce que je suis devenue

Louanges et remerciements

Pour votre clémence et miséricorde

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

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

Aussi c'est tout simplement que

Je dédie cette thèse

A ma très chère Mère

A celle qui m'a donné la vie, qui a marqué chaque moment de mon existence avec son intarissable tendresse, à celle à qui je dois le meilleur de moi même.

Tu as veillé sur mon éducation et mon bien être avec amour, tendresse, dévouement et perfection.

Tu étais toujours mon refuge qui me prodigue sérénité, soutien et conseil.

Tes prières m'ont été d'un grand soutien au cours de ce long parcours

Tu sais très bien que mon amour et mon respect pour toi sont sans limite et dépassent toute description.

J'espère qu'en ce jour l'un de tes rêves se réalise à travers moi en concrétisant le fruit de tes sacrifices.

A toi, je dédie ce travail en gage de mon amour et mon respect les plus profonds. Puisse Dieu te préserver et faire de moi une fille à la hauteur de ton espérance.

Puisse Dieu tout puissant t'accorder longue vie, santé, bonheur pour que notre vie soit illuminée pour toujours.

A mon très cher Père

Dont la vie est l'exemple du courage, de dévouement, d'honnêteté, de persévérance, du sacrifice et de militance.

Tu m'as appris comment affronter la vie, et c'est grâce à ton enseignement des valeurs et du devoir que j'ai pu m'accomplir.

En ce jour ta fille espère réaliser l'un de tes plus grands rêves, et couronner tes années de sacrifice et d'espoir.

Tu es toujours présent dans mon cœur, tu étais et tu resteras mon premier exemple.

Aucun mot ne saurait exprimer ma reconnaissance et ma gratitude à ton égard.

Pour tous tes encouragements et pour le réconfort qui n'ont cessé de m'épauler.

Je te dédie ce travail en témoignage de mon grand amour que je n'ai su exprimer avec les mots.

Puisse Dieu tout puissant t'accorder longue vie, santé et bonheur pour que notre vie soit illuminée pour toujours.

A mon très cher Frère, Rachid

Merci de m'avoir soutenu durant toutes ces années. Ce travail montre le degré de notre complicité, et aussi la puissance de l'amour fraternel.

Mon affection et mon amour pour toi sont incommensurables et éternelles.

En témoignage de mes sentiments fraternels et chers que j'ai pour toi, je te souhaite tout un avenir souriant plein de succès.

Qu'ALLAH LE TOUT PUISSANT te protège et te comble de bonheur.

Très fraternellement

A ma très chère grande mère, Zhor Zaki

Je ne peux exprimer à travers ces lignes tous mes sentiments d'amour et de tendresse envers vous.

Votre gentillesse, votre disponibilité et votre esprit de sacrifice m'ont beaucoup marqué.

Recevez ainsi toute ma gratitude.

Je vous remercie énormément et j'espère que vous trouverez dans cette thèse le résultat de votre soutien et votre encouragement.

Que Dieu vous garde, et vous accorder bonne santé.

A mon très cher FOUAD

Tu as toujours été présente à mes côtés.

Aucun mot ne pourra exprimer ce que je ressens et tout ce que tu représente pour moi. Saches que tu es le partenaire idéal pour cette grande aventure qu'est la vie.

Merci pour ton amour et ton précieux soutien et que ce travail (qui aussi tien) te comble de joie et de fierté.

Je te souhaite un avenir florissant et une vie pleine de bonheur, de santé et de prospérité.

Que Dieu te protège et consolide les liens sacrés qui nous unissent.

A mes défunts grand-pères , oncle et grand-mère

Votre absence m'a tellement touché.

Je vous offre ce travail en récompense et en reconnaissance pour votre affection, votre encouragement.

Que Dieu ait vos âmes dans son Saint Paradis.

A mon très cher oncle, Mohammed

En ce moment solennel de ma vie, il me manque des mots pour vous exprimer ma reconnaissance, mon attachement à vous et mes sentiments d'amour et de tendresse envers vous.

Votre gentillesse, votre disponibilité et votre esprit de sacrifice m'ont beaucoup marqué.

Je vous remercie énormément et j'espère que vous trouverez dans cette thèse l'expression de mon affection pour vous.

Je vous souhaite une vie pleine de bonheur, de santé et de prospérité.

Que Dieu vous protège.

À ma tante Najat et son époux

Il m'est impossible de traduire ici tous les liens qui unissent un enfant et ses parents. Sans vos conseils, vos sacrifices, vos prières et vos encouragements, ce travail n'aurait jamais pu être réalisé.

Soyez assurés de ma sincère reconnaissance.

Que ce travail témoigne de ma reconnaissance envers vous et que Dieu accorde à vous et votre famille santé, bonheur, et long vie.

À ma tante Saadia et son époux

Je ne peux exprimer à travers ces lignes tous mes sentiments d'amour et de tendresse envers vous.

Puisse ce travail témoigner de l'admiration et de l'estime que je vous porte. Sachez que je n'oublierai jamais le soutien dont vous m'avez été source.

Que Dieu accorde à vous et votre famille santé, bonheur, et long vie.

A mes oncles et tantes

Aucun mot ne pourra exprimer l'amour et le respect que j'éprouve pour vous, ni vous remercier pour votre soutien et vos prières qui m'ont toujours apporté soutien moral et affectif lors des épreuves difficiles de ma carrière.

Puisse Dieu le tout puissant vous accorder bonne santé, prospérité et bonheur.

A mes cousins et cousines

Veillez accepter l'expression de ma profonde gratitude pour votre soutien, encouragements, et affection. J'espère que vous trouverez à travers ce travail, le témoignage de mes sentiments sincères et de mes vœux de santé et de bonheur.

Que Dieu le tout puissant, vous protège et vous garde.

A toute les membres de ma famille

Ce travail est le vôtre. Il est le fruit des liens sacrés qui nous unissent. Retrouvez ici l'expression de mes sentiments les plus sincères.

Merci

*A mes amis en particulier
Fatima azzahraa, Asmaa, Ihsane, Nabil*

En témoignage de toute l'affection et des profonds sentiments fraternels que je vous porte et de l'attachement qui nous unit.

Je vous souhaite du bonheur et du succès dans toute votre vie.

Merci pour tout, que ce travail vous honore.

*A tous mes amis et collègues de la Faculté
de Médecine et de pharmacie de Rabat*

A mes amis

Je ne peux trouver les mots justes et sincères pour vous exprimer mon affection et mes pensées, vous êtes pour moi des amis sur qui je peux compter.

En témoignage de l'amitié qui nous uni et des souvenirs de tous les moments que nous avons passé ensemble, je vous dédie ce travail et je vous souhaite une vie pleine de santé et de bonheur.

*A tous le personnel de l'Office National Interprofessionnel des Céréales
et Légumineuses*

En témoignage de ma reconnaissance, je vous dédie ce travail et je vous souhaite une vie pleine de santé et de bonheur.



Remerciements

*À notre Maître et Président de thèse,
Monsieur le Médecin LT-commandant, A. EL MAGHRAOUI
Professeur en rhumatologie*

Vous nous avez fait un grand honneur en acceptant de présider ce jury malgré vos multiples occupations.

Votre bonté, votre modestie et votre disponibilité envers vos collègues et vos élèves ont forcé l'estime et le respect de tous.

Veillez accepter cher maître, le témoignage de nos sentiments respectueux, et notre grande admiration pour vos précieuses qualités humaines et professionnelles.

*A notre Maître et Rapporteur de thèse,
Madame le Pharmacien LT-colonel, Z.OUZZIF
Professeur agrégé de biochimie*

En acceptant de diriger ce travail, vous nous avez signifié par la même occasion votre confiance.

Nous avons été très impressionnés par votre simplicité, votre bienveillance, votre grande disponibilité et votre éloquence, votre probité au travail et votre dynamisme ainsi que votre amour du travail bien fait.

Nous avons été également comblés par les enseignements de qualité dont nous avons bénéficiés à vos côtés ; vos qualités intellectuelles, vos connaissances larges et toujours d'actualité font de vous un modèle de maître souhaité par tout élève.

Cher maître, veuillez accepter nos sincères remerciements, notre profonde reconnaissance et notre haute considération.

*A notre Maître et juge de thèse,
Monsieur le Médecin LT-colonel, A. BELMEKKI
Professeur en hématologie*

C'est un grand honneur pour nous de vous avoir comme membre de jury.

Nous savons le sérieux que vous attachez à la formation des étudiants et les efforts que vous déployez dans ce sens.

Permettez nous, cher maître, de vous adresser nos sincères remerciements.

*A notre Maître et juge de thèse,
Monsieur le Médecin LT-colonel, K, DOGHMI
Professeur en hématologie clinique*

La spontanéité avec laquelle vous avez accepté de siéger dans ce jury nous est allée droit au cœur.

Votre courage, votre grande amitié pour vos collaborateurs et vos étudiants, vos qualités et votre enthousiasme à transmettre votre savoir ont forcé l'admiration de tous.

Cher maître, soyez rassuré de notre profonde gratitude.

*A notre Maître et juge de thèse,
Madame le médecin officier, N.MESSAOUDI
Professeur agrégé en hématologie*

Nous sommes très sensibles à l'honneur que vous nous faites en acceptant de juger notre modeste travail.

Votre bonté, votre modestie et votre compréhension ne peuvent que valoir l'estime et le respect de tous.

Veillez trouver ici, cher maître, le témoignage de nos sentiments respectueux et notre grande admiration pour vos précieuses qualités humaines et professionnelles.



*Liste des
abréviations,
tableaux, figures
et graphiques*

Liste des abréviations

Ac	Anticorps.
Ag	Antigène.
CLL	Chaînes légères libres.
CLL m	Chaînes légères libres monoclonales.
c-MAF	Musculoaponeurotic fibrosarcoma oncogene homolog.
CRRF	Centre de Rhumatologie et de Rééducation Fonctionnelle.
CRP	C-Réactive Protéine.
EC	Electrophorèse capillaire.
EPS	Electrophorèse des Protéines Sériques.
FGFR3	Fibroblast Growth Factor Receptor 3.
GM	Gammopathie monoclonale.
GMSI	Gammopathies monoclonales de signification indéterminée.
Ig	Immunoglobuline.
Igm	Immunoglobuline Monoclonale.
IF	Immunofixation..
IL-6	Interleukine 6.
IM	Immunoglobulinopathies Monoclonales.
IMM	immunoglobulinopathies monoclonales Malignes.
IS	Immunosoustraction..
IR	Insuffisance Rénale.
MAF	Musculoaponeurotic fibrosarcoma.
MAFA	Musculoaponeurotic fibrosarcoma oncogene family, protein A.
MAFB	Musculoaponeurotic fibrosarcoma oncogene homolog B.
MGUS	Monoclonal Gammopathy of Unknown Signification.
MM	Myélome Multiple.
MML	Myélome Multiple latent.
MMSET	Multiple myeloma set domain.
MW	Maladie ou macroglobulinémie de Waldenström.
Myc	Myelocytomatosis virus gene.
NFS	Numération formule sanguine.
Ras	Rat Sarcoma.
RB.1	Gène du rétinoblastome 1.
PBJ	Protéinurie de Bence Jones.
VS	Vitesse de sédimentation.
WHO	World Health Organization..

Index des tableaux

Tableau I	Normes du dosage pondéral des Ig polyclonales selon la pratique du laboratoire de biochimie de l'HMIMV.	Page : 28
Tableau II	Noms des trousse des réactifs ainsi que les principes analytiques des différents paramètres biochimiques étudiés.	Page : 31
Tableau III	Répartition des cas de GMSI par Service prescripteur.	Page : 38
Tableau IV	Signes révélateurs au cours des GMSI.	Page : 40
Tableau V	Pathologies associées aux GMSI.	Page : 41
Tableau VI	Résultats de la protidémie des GMSI.	Page :42
Tableau VII	Résultats de l'électrophorèse sérique.	Page : 43
Tableau VIII	Répartition iso typique des GMSI.	Page : 44
Tableau IX	Répartition iso typique des cas de GMSI selon la zone de migration.	Page : 46
Tableau X	Taux sérique moyen, écart type, valeurs extrêmes et intervalles de confiance à 95% de l'Ig m.	Page : 47
Tableau XI	Taux des Ig polyclonales, moyenne et écart-type.	Page : 47
Tableau XII	Résultats d'autres paramètres biologiques évalués dans le présent travail.	Page : 48
Tableau XIII	Répartition et fréquence des GMSI selon la littérature.	Page : 53
Tableau XIV	Distribution isotypique des GMSI selon les données de la littérature.	Page :57
Tableau XV	Critères de diagnostic des GMSI, MM, MML.	Page :65
Tableau XVI	Classification de Durie-Salmon du myélome multiple.	Page : 68
Tableau XVII	Critères diagnostiques de la MW (Second International Workshop on Waldenström Macroglobulinemia).	Page :70

Index des figures

Figure 1	Schéma illustrant la démarche diagnostique dans l'exploration d'une Igm dans le sérum (Laboratoire de Biochimie, HMIMV).	Page : 9
Figure 2	Schéma illustrant la démarche diagnostique dans l'exploration d'une Igm dans les urines (Laboratoire de Biochimie, HMIMV).	Page : 10
Figure 3	Automate Hydrasys® de chez Sébia (laboratoire de biochimie, d'immunochimie et de toxicologie, HMIMV).	Page : 14
Figure 4	Automate Capillarys® de chez Sébia (laboratoire de biochimie, d'immunochimie et de toxicologie, HMIMV).	Page : 14
Figure 5	Résultat d'une EPS réalisée sur acétate de cellulose (Laboratoire de Biochimie de l'HMIMV).	Page : 15
Figure 6	Résultat d'une EPS réalisée sur gel d'agarose (Laboratoire de Biochimie, HMIMV).	Page : 16
Figure 7	Exemple de tracé électrophorétique obtenu sur Capillarys (EC), (Laboratoire de Biochimie, HMIMV).	Page : 18
Figure 8	Tracé électrophorétique illustrant les différentes fractions protéiques après intégration densitométrique.	Page : 19
Figure 9	Protidogramme normal (EPS/Hydrasys : A, EPS/Capillarys : B).	Page : 20
Figure 10	Résultat de l'immunotypage par IF des protéines sériques (Laboratoire de biochimie, HMIMV).	Page : 23
Figure 11	Résultat de la recherche de la PBJ par IF des protéines urinaires (Laboratoire de biochimie, HMIMV).	Page : 23
Figure 12	Résultat de l'immunotypage par immunosoustraction sur le Capillarys révélant un MM IgG/λ (Laboratoire de Biochimie, l'HMIMV).	Page : 25
Figure 13	Résultat normal de l'immunotypage par IS/Capillarys.	Page : 26
Figure 14	Auto-analyseur BN ProSpec® de la Société Dade Behring (Laboratoire de biochimie, d'immunochimie et de toxicologie, HMIMV).	Page : 28
Figure 15	Auto-analyseur COBAS Interga 400 ® de la Société ROCHE Diagnostic (Laboratoire de biochimie, d'immunochimie et de toxicologie, HMIMV).	Page : 30
Figure 16	Auto-analyseur RXL Dimension® de la Société Dade Behring (Laboratoire de biochimie, d'immunochimie et de toxicologie, HMIMV).	Page : 30
Figure 17	Modèle en plusieurs étapes de la pathogenèse moléculaire des GMSI et du MM.	Page : 61
Figure 18	Classification cytogénétique des GMSI.	Page : 63
Figure 19	Pathogenèse des GMSI et leur progression vers MM.	Page : 64

Index des graphiques

<i>Graphique 1</i>	Part des cas de GMSI au sein du groupe des GM colligées durant la période de l'étude.	Page : 34
<i>Graphique 2</i>	Répartition des GMSI selon le sexe.	Page : 35
<i>Graphique 3</i>	Répartition des GMSI en fonction de l'âge.	Page : 36
<i>Graphique 4</i>	Répartition de la population selon le sexe et les tranches d'âges.	Page : 37
<i>Graphique 5</i>	Répartition des cas de GMSI par service.	Page : 39
<i>Graphique 6</i>	Répartition des cas de GMSI selon la zone de migration.	Page : 43
<i>Graphique 7</i>	Répartition des GMSI selon la classe de l'Igm.	Page : 44
<i>Graphique 8</i>	Répartition des GMSI selon le type de l'Ig.	Page : 45
<i>Graphique 9</i>	Répartition iso typique des cas de GMSI selon la zone de migration.	Page : 46
<i>Graphique 10</i>	Prévalence des GMSI au sein des GM à la Mayo Clinic.	Page : 51
<i>Graphique 11</i>	Prévalence des GMSI selon le sexe.	Page : 54
<i>Graphique 12</i>	Taux de transformation maligne en fonction du temps.	Page : 76
<i>Graphique 13</i>	Taux de transformation maligne en fonction de l'isotype.	Page : 78
<i>Graphique 14</i>	Taux de transformation maligne en fonction du composant monoclonal.	Page : 80
<i>Graphique 15</i>	Taux de transformation maligne en fonction de la plasmocytose médullaire.	Page : 82
<i>Graphique 16</i>	Taux de transformation maligne en fonction du rapport κ/λ .	Page : 84
<i>Graphique 17</i>	Taux de transformation maligne en fonction des facteurs prédictifs : Taux du composant monoclonal / Isotype / CLL..	Page : 87

Annexe

- **fiche d'exploitation des résultats**



Sommaire

INTRODUCTION.....	1
MATERIELS ET METHODES	4
I. MATERIELS	5
1. Patients inclus	5
2. Données épidémiologiques et biologiques exploitées.....	6
3. Etapes de l'exploration biochimique	7
II.METHODES UTILISEES	11
1. Paramètres biochimiques analysés	11
2. Techniques analytiques utilisées	11
2.1 Dosage des protéines totales	11
2.2 L'électrophorèse des protéines.....	13
2.3 Immunotypage.....	21
2.4 Dosage pondéral des Ig, des CLL et rapport κ/λ	26
2.5 Autres paramètres biologiques	28
3. Analyse et traitement des données	32
RESULTATS.....	33
I- ASPECT EPIDEMIOLOGIQUE.....	34
1. Part des GMSI au sein du groupe des GM colligées durant la période d'étude....	34
2.Répartition des cas de GMSI.....	35
2.1 Selon le sexe.....	35
2.2 Selon l'âge.....	35

2.3 Selon le sexe et les groupes d'âge.....	37
2.4 Selon le service prescripteur	39
3. Signes révélateurs des GMSI.....	40
4. Pathologies associées.....	41
II.EXPLORATION BIOCHIMIQUE.....	43
1. Protidémie (Tableau VI).....	43
2. Caractéristiques électrophorétiques et immunochimiques	43
2.1Electrophorèse sérique	43
2.2. Résultat de l'immun typage	44
2.2.1 Répartition iso typique des GMSI	44
2.2.2 Répartition iso typique selon la zone de migration à l'EPS	46
2.3 Exploration des résultats du dosage pondéral	48
2.4 Protéinurie de Bence Jones	49
3. Autres paramètres biologiques	49
4. Données radiologiques	50
DISCUSSION	51
I-CARACTERISTIQUES EPIDEMIOLOGIQUES ET CLINIQUES DES CAS DE GMSI	52
1-Répartition et Prévalence des GMSI (MGUS) au sein des GM.....	52
2. Répartition des GMSI selon le sexe et l'âge	54
2.1 Sex-ratio	54
2.2 Age	55

3- Signes révélateurs.....	56
4- Pathologies associées aux GMSI	56
II- EXPLORATIONS BIOCHIMIQUES.....	57
1- Répartition des GMSI	57
1.1 Selon l'Iso type	57
1.2 Selon le type de chaînes légères.....	58
1.3 Selon la zone de migration à l'EPS.....	58
2- Taux du composant monoclonal évalué à l'EPS.....	59
3. Dosage pondéral des Ig	59
4. Protéïnurie de Bence Jones.....	60
III-AUTRES PARAMETRES BIOLOGIQUES	61
IV- PATHOGENESE ET DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL DES GMSI	62
1. Pathogénèse des GMSI.....	62
2- Diagnostic différentiel des GMSI lors de la découverte d'une Igm	65
2.1. Le myélome multiple latent	66
2.2- Le myélome multiple.....	67
2.3- Maladie de Waldenström (MW)	71
2.4- L'amyloïdose AL.....	72
V. FORMES VARIANTES DE GMSI.....	74
1- Gammopathies bi clonales.....	74
2- Gammopathies tri clonales	74
3- Protéïnurie de Bence Jones idiopathique	74

4- GMSI à IgD.....	75
VI- EVALUATION PRONOSTIQUE	76
1. Incidence de transformation	76
2 Principaux critères prédictifs de transformation maligne.....	78
2.1 Iso type	78
2.2 Taux du composant monoclonal	79
2.3 Plasmocytose médullaire.....	81
2.4 Dosage des chaînes légères libres sériques et rapport kappa /lambda	84
3- Scores prédictifs	85
4- Autres facteurs prédictifs	87
5- Modèle de stratification du risque évolutif des GMSI.....	87
6- Prise en charge de patients atteints de GMSI.....	89
LIMITES DE L'ETUDE	90
CONCLUSION	90
RESUMES	
ANNEXE	
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	



Introduction

Les immunoglobulinopathies monoclonales (IM), improprement appelées gammopathies monoclonales (GM) regroupent des pathologies diverses, liées à la prolifération incontrôlée d'un clone unique lymphoplasmocytaire ou plasmocytaire au niveau du tissu hématopoïétique. Il en résulte une augmentation sélective d'une seule espèce moléculaire d'immunoglobuline, dite monoclonale, constituée d'un seul type de chaîne lourde et un seul type de chaîne légère ou parfois incomplète, représentée seulement par sa chaîne lourde ou légère.

Leur découverte est une situation médicale fréquente, en raison de la systématisation des demandes d'électrophorèse des protéines sériques en pratique courante, du vieillissement de la population et de l'amélioration de la sensibilité des techniques de diagnostic biologique, notamment l'immunotypage. Leur prévalence est en effet, de nos jours, importante puisqu'elle est estimée à 1% dans la population générale et de 3% chez les sujets de plus de 50 ans. [1,2]

Leur mise en évidence conduit soit au diagnostic d'IM malignes (maladies de Kahler, de Waldenström...) requérant une prise en charge thérapeutique adaptée, soit à celui de gammopathies monoclonales de signification indéterminée (GMSI ou MGUS) qui ne sont ni malignes ni bénignes, mais nécessitant une surveillance clinique et biologique à vie [3].

Il faut remonter au XIX^e siècle pour voir apparaître les premières notions d'IM avec la description par le docteur S. Solly du premier cas du myélome en 1844. Plus tard, en 1964, Jean Waldenström sera le premier, à préciser le classement nosologique des IM et à attirer l'attention sur des cas où celles-ci ne sont pas liées à un syndrome immunoprolifératif malin [4]. Les études sur ces gammopathies dans les années suivantes vont tour à tour les nommer

idiopathiques, cryptogénétiques ou asymptomatiques [5]. Ce concept d'IM « bénigne » sera transformé par Kyle en « Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance » ou MGUS traduit en français en « Gammopathies Monoclonales de Signification Indéterminée » (GMSI), du fait de l'observation des cas de transformation maligne au cours de la surveillance [6].

Les études qui ont suivi tant au niveau de la Mayo Clinic que dans d'autres groupes de patients [7,8], ont confirmé les premières conclusions de Kyle, et le terme est définitivement adopté depuis.

Le diagnostic des GMSI est un diagnostic d'élimination devant des critères cliniques, biologiques et radiologiques.

Leur prise en charge constitue un enjeu médico-économique non négligeable à l'égard de leur fréquence. Le premier enjeu est la nécessité d'une stratégie diagnostique fondée sur des données cliniques et biologiques simples. Le second est constitué par la surveillance adaptée au risque de transformation maligne qui est relativement hétérogène.

Dans le but de partager l'expérience du laboratoire de biochimie de l'HMIMV en matière de prise en charge diagnostique de cette affection, nous nous proposons donc d'exploiter, dans ce contexte, l'ensemble des données disponibles afin d'étudier les caractéristiques épidémiologiques et biologiques d'une cohorte de **108 cas** de GMSI (MGUS) colligés sur une période de **dix années (2000-2009)** et de discuter les résultats du présent travail par rapport à ceux rapportés dans la littérature.



*Matériels
et
Méthodes*

I. MATERIELS

Il s'agit d'une étude rétrospective portant sur les cas de GMSI répertoriés au laboratoire de Biochimie de l'HMIMV de Rabat sur une période de 10 ans (de l'an 2000 à fin décembre 2009), pour lesquels un dossier médical était exploitable et les résultats d'un suivi ou contrôle d'au moins un an suivant le 1^{er} dépistage pour chaque patient étaient disponibles.

1. Patients inclus

Les registres de l'immunotypage (immunofixation IF et immuno-soustraction IS) du laboratoire de biochimie de l'HMIMV ont été utilisés pour identifier les cas de GMSI répertoriés dans l'ensemble des services depuis l'an 2000.

Les patients, pris en charge dans ces services dans le cadre d'une consultation ou d'une hospitalisation, et dont les dossiers médicaux étaient archivés et exploitables, ont été inclus. Ces patients ont été pris en charge suite à l'apparition d'un signe évocateur d'une GM, ou de façon fortuite à l'occasion d'un bilan de routine (EPS, NFS, VS, Calcémie, ...) ou d'un bilan d'extension d'une autre pathologie. Ils sont originaires pour la grande majorité d'entre eux de Rabat, Casa et les environs.

Dans la présente étude, nous avons inclus les patients chez qui la confrontation des critères cliniques, biochimiques, cytologiques et radiologiques a permis de conclure au diagnostic de GMSI, conformément à la définition suivante [8]:

- Absence de signes cliniques, biologiques et radiologiques (lésions osseuses) évoquant une hémopathie maligne (myélome, maladie de Waldenström ou amylose),

- Taux du composant monoclonal inférieur à **30 g/l** pour les IgG, à **10 g/l** pour les IgA et IgM,
- Plasmocytose inférieure à 10%, sans signes de dystrophie,
- Protéine de Bence Jones absente ou faiblement détectée,
- Une stabilité pendant un minimum d'un an, afin d'exclure les myélomes multiples découverts à leur tout début [9].

2. Données épidémiologiques et biologiques exploitées

Une fiche d'exploitation (cf. annexe) a été renseignée pour chaque patient lors de l'analyse de son dossier médical.

Elle permet d'identifier :

- ⊙ Le service prescripteur,
- ⊙ Les caractéristiques épidémiologiques (nom, âge, sexe),
- ⊙ Les renseignements cliniques (motifs d'hospitalisation, antécédents pathologiques),
- ⊙ Les résultats des analyses biologiques, réalisées dans le cadre du diagnostic, ou du suivi:
 - Bilan protidique, notamment la protidémie, l'électrophorèse des protéines sériques (EPS) (zone de migration, taux du composant monoclonal), l'immuno typage sérique, le dosage pondéral des immunoglobulines (Ig) et la recherche et l'identification de la Protéinurie de Bence Jones (PBJ).
 - La fonction rénale : Créatininémie et azotémie,

- Bilan hématologique : Numération formule sanguine (NFS), vitesse de sédimentation (VS), myélogramme.

Ⓢ Les données radiologiques.

3. Etapes de l'exploration biochimique

L'identification du composant monoclonal est un des critères nécessaires au diagnostic étiologique d'une GM. Plusieurs explorations immunochimiques sont disponibles pour effectuer ce diagnostic, ainsi que l'évaluation du retentissement et le pronostic.

Il semble intéressant de rappeler ici les étapes d'investigation d'une GM d'une manière générale suivant la démarche adoptée au laboratoire de biochimie de l'HMIMV. Cela constitue la base analytique de notre travail.

L'exploration biochimique, a lieu aussi bien dans le sang que dans les urines avec une démarche similaire.

Pour chaque patient, sont réalisés, un prélèvement sanguin et un recueil des urines.

⊕ Prélèvement sanguin

C'est une étape cruciale, car elle peut influencer les résultats. L'étude d'une Igm se fait impérativement sur un échantillon de sérum, soit un prélèvement réalisé sur tube sec. En effet, le fibrinogène présent dans le plasma peut simuler un pic monoclonal situé entre les zones β et γ globulines, à l'origine de résultats faussement positifs.

Le patient doit être à jeun depuis 12h, les sérums troubles peuvent être à l'origine d'une fausse interprétation des résultats.

Les prélèvements sont à conserver, à +4°C lorsque l'analyse est différée pour une durée maximum d'une semaine [8].

✚ Recueil urinaire

L'envoi au laboratoire d'un échantillon d'urine issue d'une miction ou de préférence d'un recueil de 24h (impérativement accompagné de la valeur de la diurèse) devrait être systématique [9]. Par ailleurs l'existence d'une hématurie peut entraîner une majoration importante de la protéinurie.

Ces échantillons sanguins et urinaires sont acheminés au laboratoire puis centrifugés avant d'être analysés.

Une détermination de la protidémie, de même qu'une EPS, sont réalisées. L'interprétation du protéinogramme obtenu après validation analytique, est ensuite effectuée par le biologiste. Celui-ci décidera alors s'il serait nécessaire ou non d'ajouter une exploration complémentaire (*figure 1*).

En cas de détection d'un pic d'allure monoclonale, seront effectués le dosage pondéral des Ig concomitamment au typage de l'IgM par IF ou IS sur le même échantillon de sérum conservé à +4°C.

L'analyse des urines suit la même démarche que celle du prélèvement sanguin (recherche et dosage éventuel de la protéinurie, électrophorèse des protéines urinaires, quand le réactif est disponible, et typage du composant monoclonal par IF ou IS) (*figure 2*).

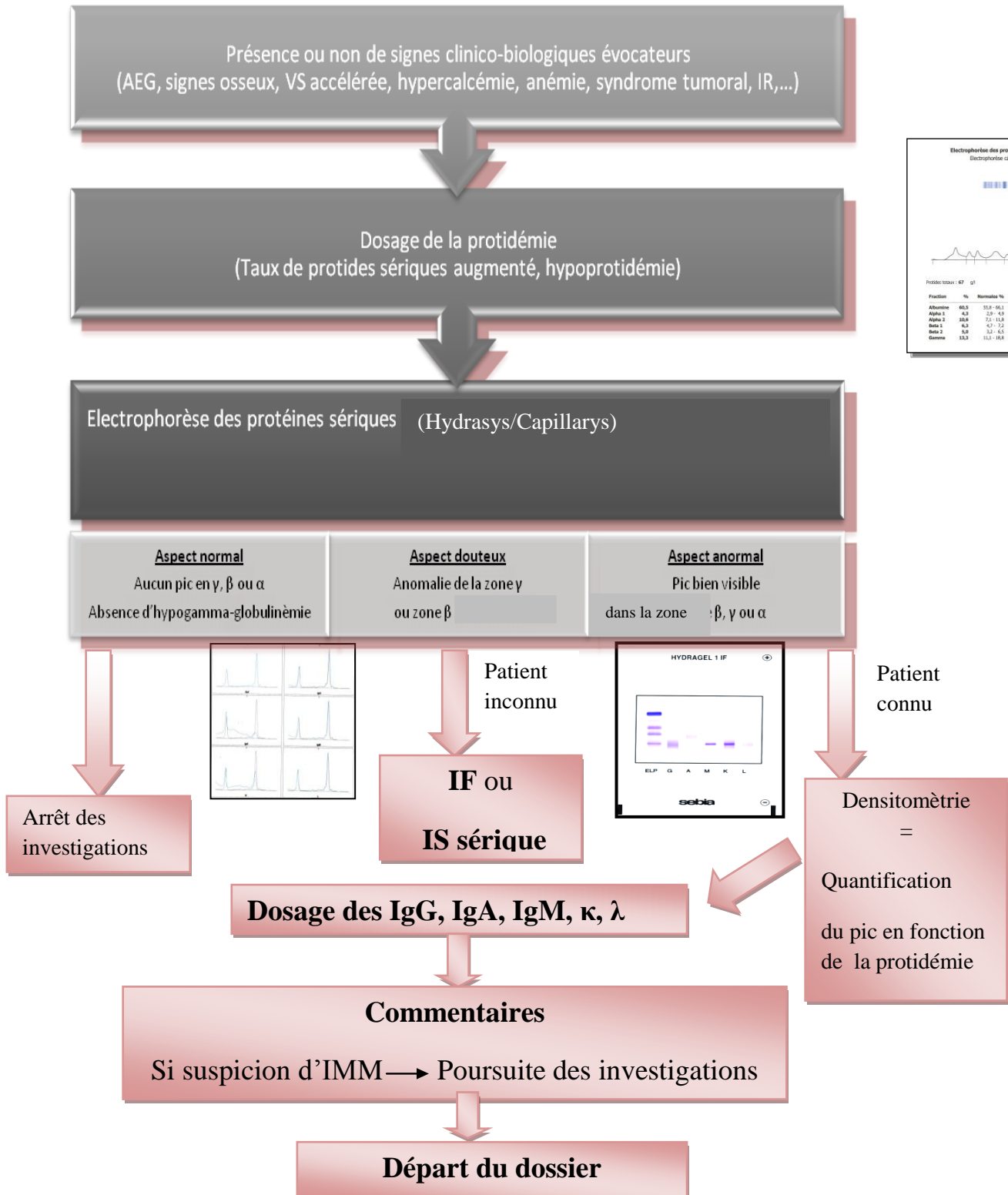


Figure 1: Schéma illustrant la démarche diagnostique dans l'exploration d'une Igm dans le sérum (Laboratoire de Biochimie, HMIMV).

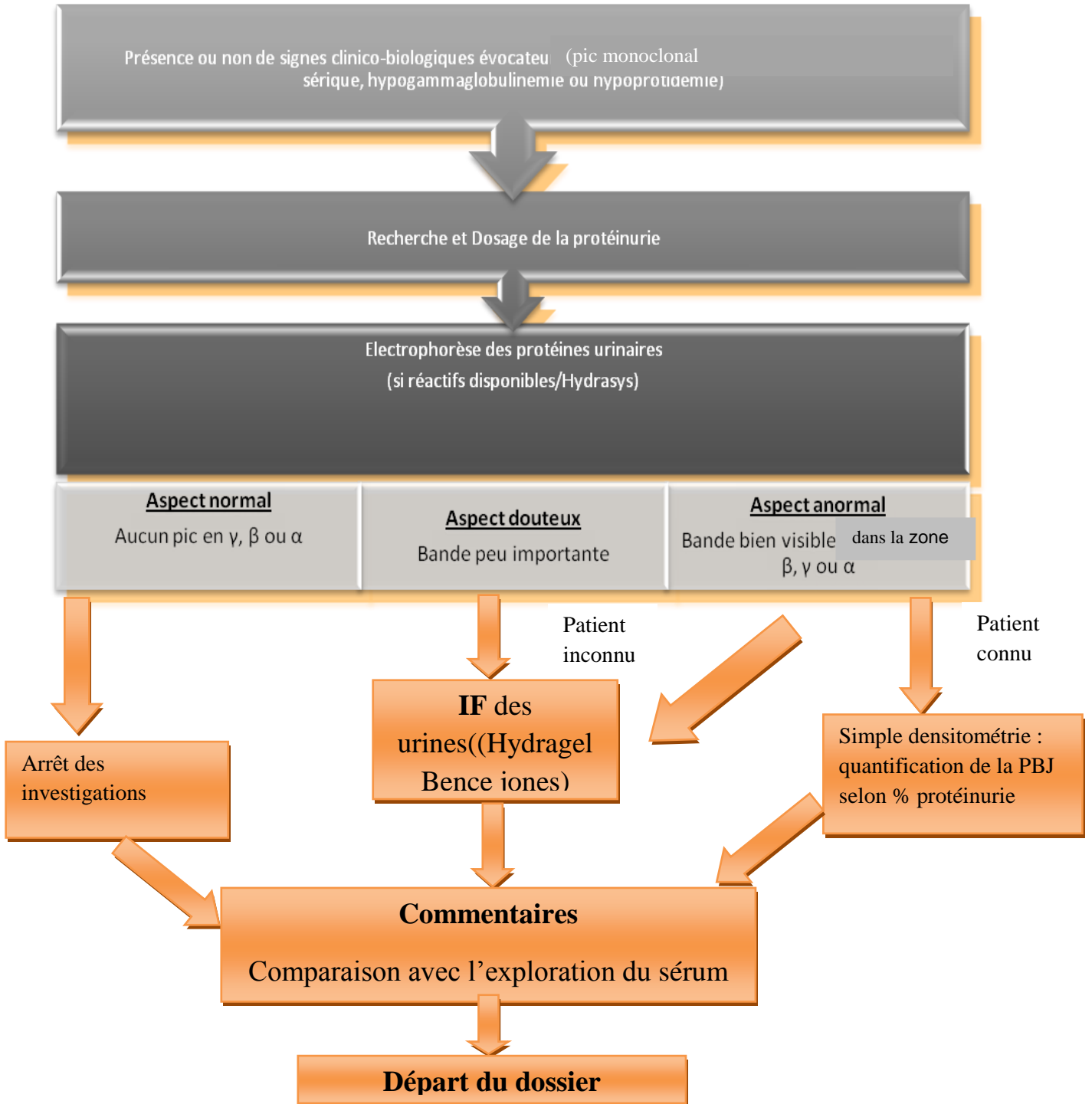


Figure 2: Schéma illustrant la démarche diagnostique dans l'exploration d'une Igm dans les urines (Laboratoire de Biochimie, HMIMV).

II.METHODES UTILISEES

L'ensemble des dossiers-patients analysés ont été conservés dans les archives des services concernés sous format papiers, d'où la difficulté de les consulter convenablement.

1. Paramètres biochimiques analysés

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

- Le taux des protides totaux sériques,
- Les données du protidogramme sérique,
- Les résultats de l'immunotypage,
- Le dosage pondéral des Ig associé au rapport kappa/lambda, lorsqu'il est calculé, ainsi que d'autres tests:
 - Créatininémie et azotémie (paramètres de la fonction rénale),
 - β_2 -microglobuline et CRP pour l'évaluation du pronostic,
 - Calcémie.

2. Techniques analytiques utilisées

2.1 Dosage des protéines totales

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

Principe des techniques

➤ Basée sur la présence de liaison peptidique, la réaction de Biuret est couramment utilisée pour le dosage des protéines.

Le réactif de coloration utilisé est le réactif de Gornall, composé de sulfate de cuivre (coloration bleue de réactif due aux ions cuivrique Cu^{++}).

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

L'intensité de la coloration sera fonction du nombre de liaisons peptidiques par gramme de protéines, alors que le maximum d'absorption se situe entre 530-550 nm, il varie selon la nature de la protéine [10].

➤ En pratique, la technique au rouge de pyrogallol reste la méthode de choix pour le dosage des protéines urinaires [11]. Son principe est simple : le colorant combiné avec le molybdate forme un complexe qui absorbe à 460 nm. En milieu acide, la fixation du colorant sur les groupements aminés des protéines déplace le pic d'absorption à 598 nm. Cette technique a l'avantage d'être facile à automatiser et se caractérise par une répétabilité et une reproductibilité satisfaisantes [12].

Résultats

La protidémie normale chez l'adulte est de 62 à 85g/l. La protéinurie physiologique est d'environ 40 à 80 mg/24h avec une valeur supérieure haute de 150 mg/24h, au dessus de laquelle la protéinurie est considérée comme pathologique [13].

2.2 L'électrophorèse des protéines

Principe de l'électrophorèse du sérum

L'électrophorèse des protéines est le premier examen à réaliser dans le cadre d'un diagnostic biologique d'Igm [14].

Elle demeure un examen simple, peu onéreux actuellement totalement automatisé. Elle représente une analyse très utilisée en biologie clinique pour séparer les différentes fractions protéiques contenues dans un milieu complexe comme le sérum ou les urines [15].

Elle vise à séparer en différentes fractions, sous l'influence d'un champ électrique et sur un support judicieusement choisi selon le contexte de la mise en œuvre de la technique, l'ensemble des protéines circulantes [16].

De ce fait les protéines sériques ou urinaires sont séparées en fonction de leur mobilité électrophorétique dans un tampon alcalin de faible molarité, donc elles se déplacent dans un sens déterminé, qui dépend du pH de la solution étudiée et du pH isoélectrique des protéines [17].

Techniques

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

Le laboratoire de biochimie de l'HMIMV a connu ce type d'évolution durant la période d'étude puisqu'il est passé de l'utilisation de l'acétate de cellulose en manuel (2000-2001), au gel d'agarose sur automate (début 2001) grâce à l'acquisition de l'Hydrasys® de chez Sebia (*figure 3*), puis enfin au capillaire (depuis juin 2008) employée sur le Capillarys® de la même société (*figure4*).



Figure 3: Automate Hydrasys®



Figure 4 : Automate Capillarys®

de chez Sébia

(Laboratoire de biochimie, d'immunochimie et de toxicologie, HMIMV)

► Technique sur acétate de cellulose

C'est une technique manuelle qui fait appel à un matériel simple : l'échantillon est déposé au milieu d'une bande d'acétate de cellulose imbibée de solution tampon, les extrémités de la bande plongent dans deux réservoirs de tampon séparés dans lesquels sont placées les électrodes [18].

Une fois le courant passe les protéines migrent à des vitesses différentes pour former finalement des bandes séparées. Après un traitement (fixation, coloration/décoloration, transparisation...), les bandes peuvent être analysées qualitativement par un examen visuel ou quantitativement par une intégration densitométrique afin d'obtenir un tracé électrophorétique (*figure 5*) [19].

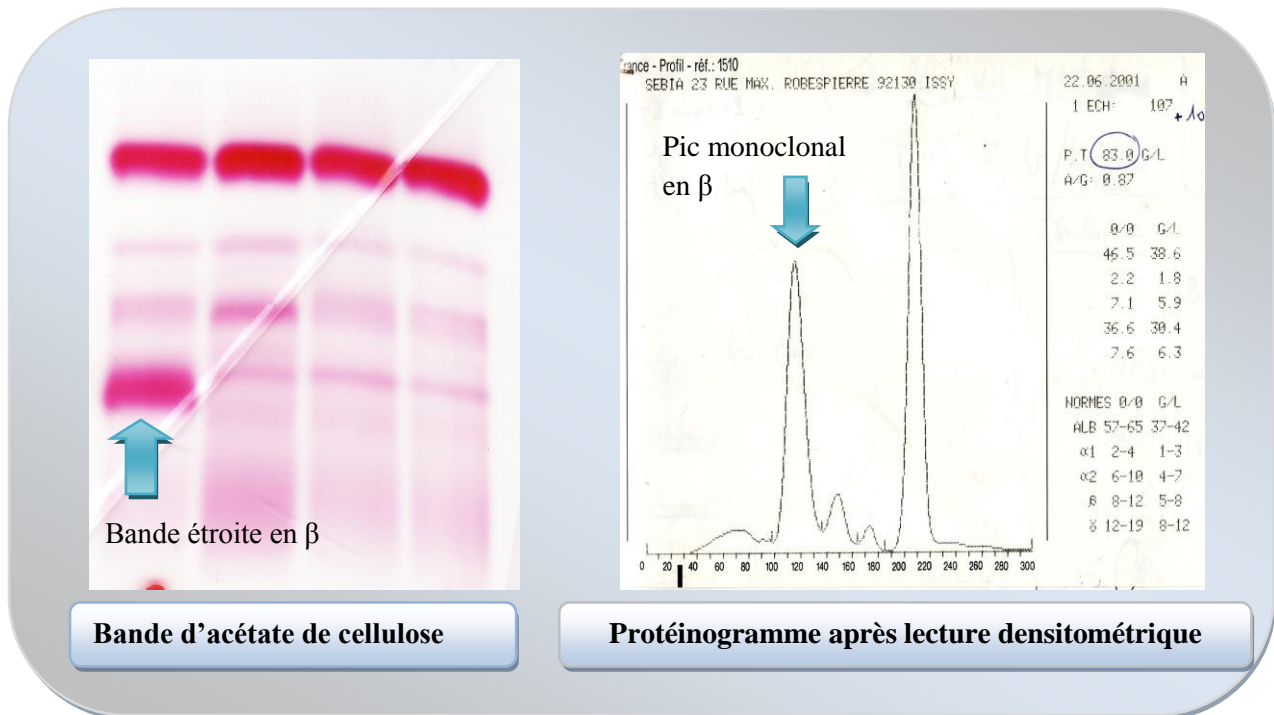


Figure 5 : Résultat d'une EPS réalisée sur acétate de cellulose
(Laboratoire de Biochimie, HMIMV).

➡ Technique sur gel d'agarose

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

Cette technique est réalisée sur l'automate Hydrasys® de chez Sébia, où La densitométrie (à 570 nm) donne une quantification relative précise de chaque zone individualisée et fournit un tracé caractérisé par une individualisation des fractions β 1 et β 2 [20] (**figure 6**).

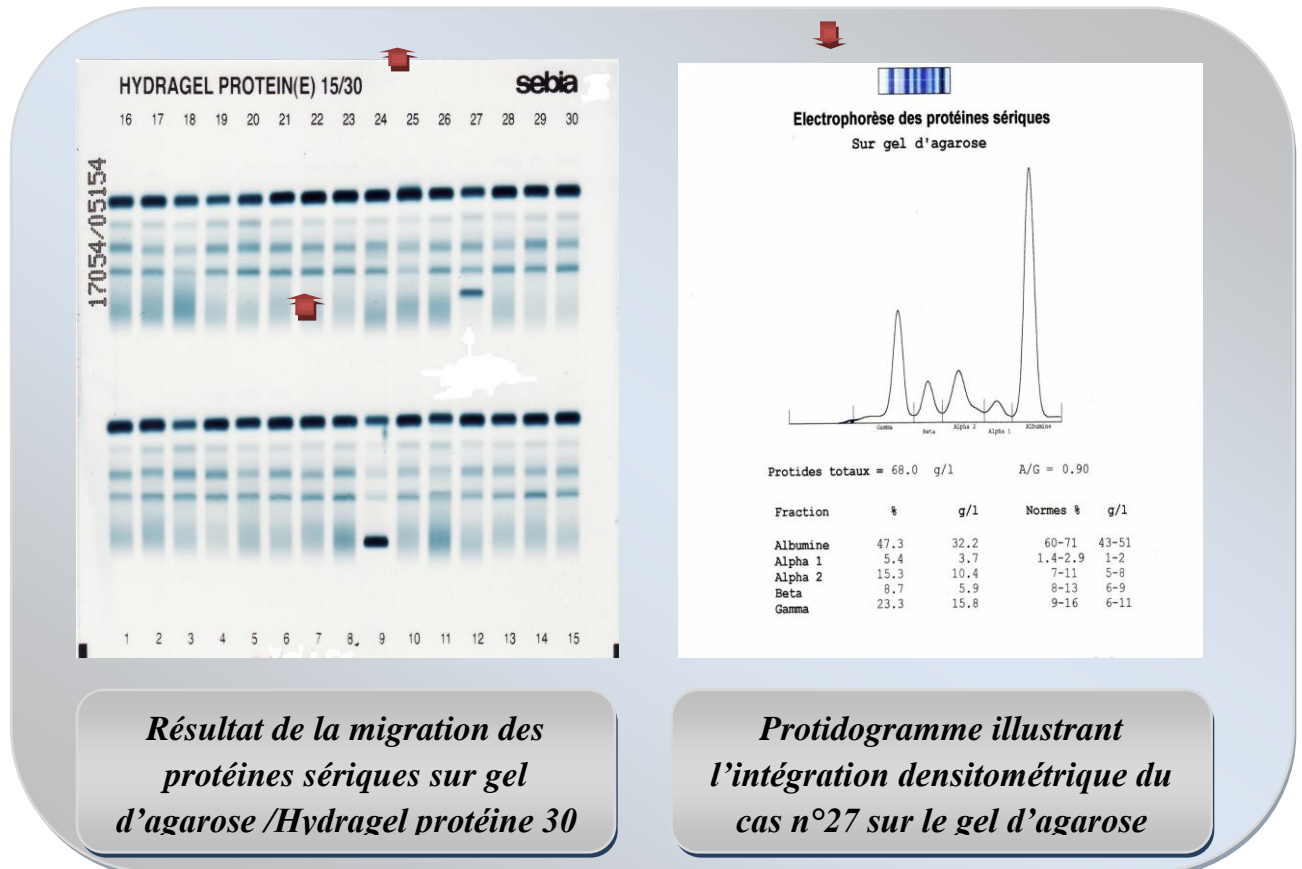


Figure 6 : Résultat d'une EPS réalisée sur gel d'agarose (Laboratoire de Biochimie, HMIMV).

➡ Electrophorèse capillaire (EC)

L'électrophorèse capillaire est une avancée technologique majeure pour l'exploration des Ig sériques, cette méthode de séparation est considérée comme très performante (en particulier sur le plan résolution), avec une très bonne reproductibilité, une rapidité d'exécution et une sécurité par automatisation complète (identification code barre). Elle fait donc partie des outils dont un laboratoire analytique moderne a besoin aujourd'hui [20,21].

L'EC est une technique analytique qui permet la séparation et la quantification de nombreux paramètres biologiques dont les protéines sériques. Le principe utilisé est celui de l'EC en solution libre permettant la séparation de molécules chargées en fonction de leur mobilité électrophorétique propre dans un tampon de pH constant et de flux électro-osmotique plus ou moins important.

Dans le laboratoire de biochimie de l'HMIMV, l'EC est réalisée sur le Capillarys® (Sébia). Ce système comprend huit capillaires en parallèle, permettant huit analyses simultanées. Sur ce système, l'injection des échantillons dans les capillaires, est effectuée à l'anode par aspiration. La séparation est ensuite réalisée en appliquant une différence de potentiel constante de 9 000 V aux extrémités de chaque capillaire (thermostaté à 35 °C). La détection directe des protéines est effectuée à 200 nm côté cathode [20].

La séparation repose donc sur 2 phénomènes [22]:

- ✓ **La différence de mobilité électrophorétique** entre les analytes à séparer, ce qui se traduit par des vitesses de migration différentes dans le tampon d'électrophorèse à l'intérieur du capillaire,
- ✓ **Le courant d'électroendosmose** qui est plus important, il permet dans la même manipulation de séparer à la fois les anions et les cations.

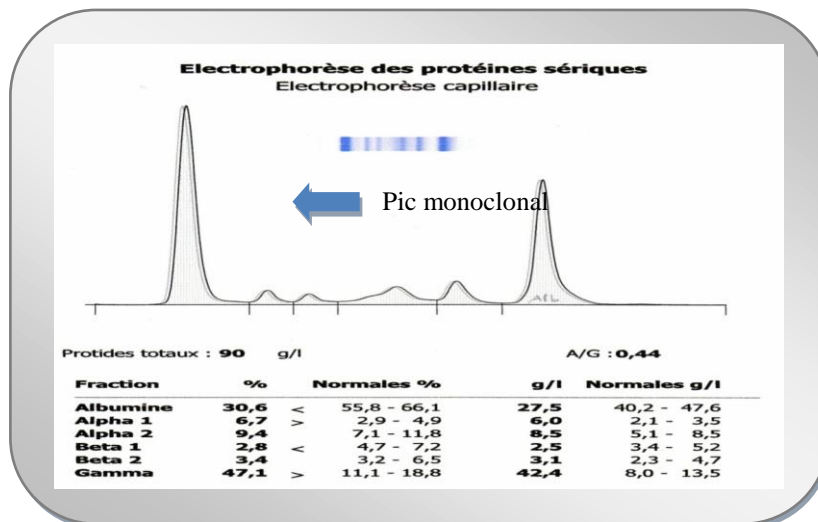
Dans ces conditions, les protéines chargées négativement migrent de l'anode vers la cathode. Les capillaires sont ensuite lavés par une solution de lavage, puis par le tampon d'analyse. Avec le tampon basique utilisé, six fractions sont séparées dans l'ordre suivant : γ -globulines, β 1- et β 2-globulines, α 1- et α 2-globulines et albumine [20]. Un logiciel permet la reconstitution des

courbes sous forme de protéinogramme. Cette méthode présente de nombreux avantages en comparaison des électrophorèses réalisées sur gel. Tout d'abord, c'est une technique complètement automatisée qui fonctionne en vase clos, du prélèvement de l'échantillon jusqu'à l'émission du tracé électrophorétique. Ensuite, c'est un système rapide effectuant 100 tests à l'heure [23].

La reproductibilité de l'EC est supérieure à celle de l'électrophorèse en gel d'agarose, ceci s'explique par la méthode de mesure des protéines (mesure d'absorption dans l'UV pour la technique en capillaire et analyse densitométrique de la quantité de colorant absorbé pour l'agarose) [21].

La technique en capillaire présente une meilleure résolution que l'électrophorèse en gel d'agarose permettant une estimation plus précise des pics monoclonaux. Il est aussi possible de distinguer des Igm de migrations très proches, quelque fois non séparable sur gel d'agarose [21].

Un exemple de tracé électrophorétique obtenu sur le Capillarys (EC) au laboratoire de Biochimie de l'HMIMV est illustré par la *figure 7*.



*Figure 7: Exemple de tracé électrophorétique obtenu sur Capillarys (EC)
(Laboratoire de Biochimie, HMIMV).*

Résultat

Les résultats de cet examen se présentent sous deux formes :

- Un graphique, résultat de l'intégration par densitométrie de la bande électrophorétique ;
- Des valeurs chiffrées, pour chacune des fractions en pourcentage et en concentration (g/l calculée à partir de la protidémie totale).

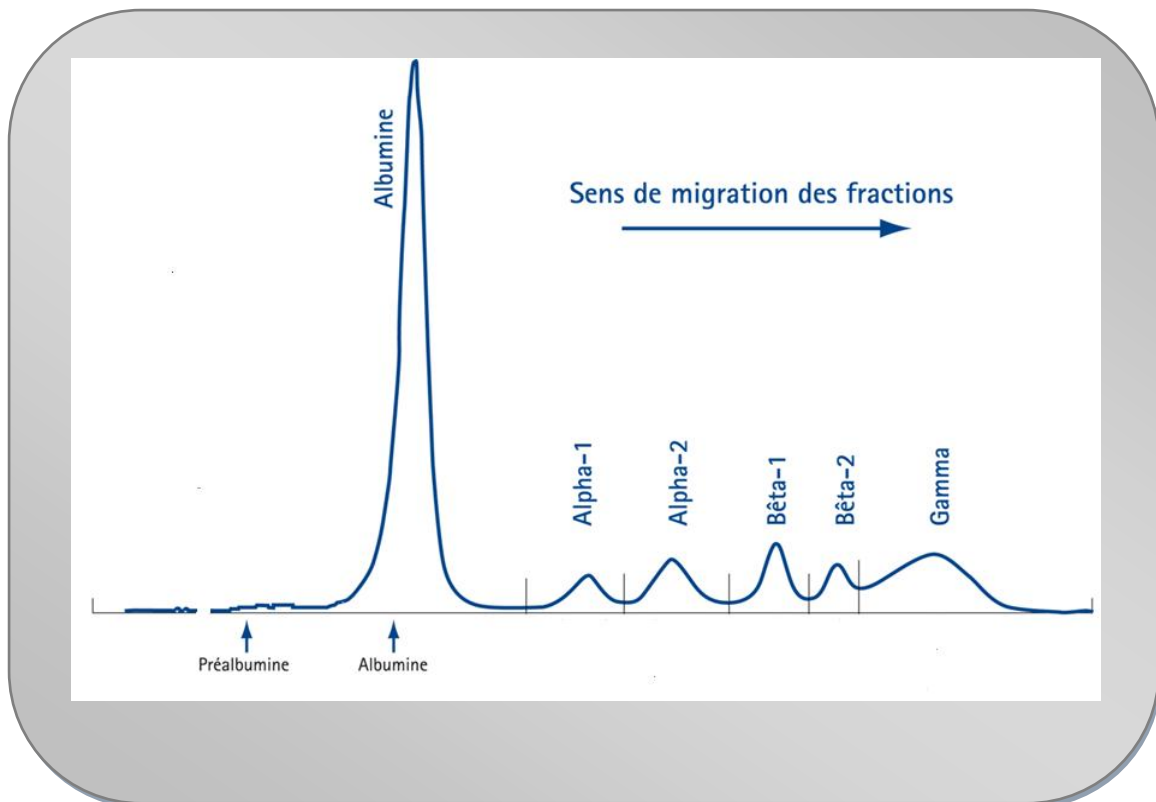
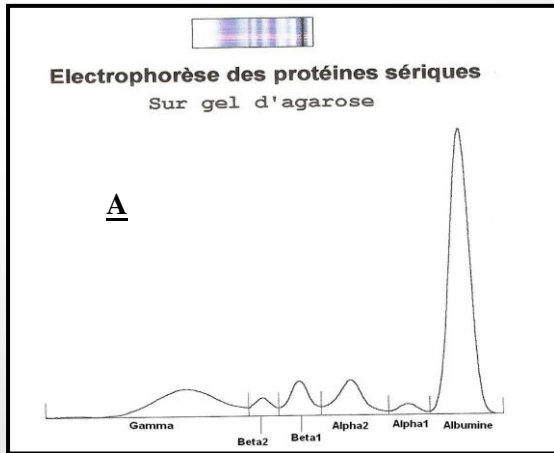
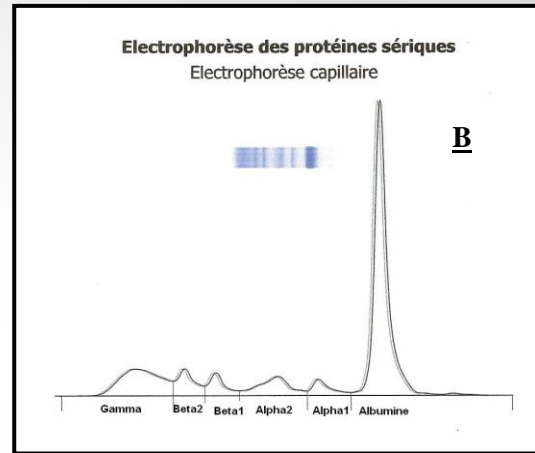


Figure 8 : Tracé électrophorétique illustrant les différentes fractions protéiques après intégration densitométrique [24].

Normes des fractions protéiques dans le sérum



<u>Fractions</u>	<u>Normes en%</u>	<u>Normes en g/l</u>
Albumine	60-71	43 - 51
Alpha-1	1,4- 2,7	1 - 2
Alpha-2	7 - 11	5 - 8
Beta1	6 - 9	4 - 6
Beta2	2- 5	1- 4
Gamma	11,1-18,8	6 -12



<u>Fractions</u>	<u>Normes en%</u>	<u>Normes en g/l</u>
Albumine	55,8 - 66,1	40,2- 47,6
Alpha-1	2,9 - 4,9	2,1 - 3,5
Alpha-2	7,1 -11,8	5,1 - 8,5
Beta1	4,7 - 7,2	3,4 - 5,2
Beta2	3,2 - 6,5	2,3- 4,7
Gamma	11.1- 18.8	8,0 -13,5

Figure 9: Protidogramme normal (EPS/Hydrasys : A, EPS/Capillarys : B).

Electrophorèse des urines

L'électrophorèse des protéines urinaires est classiquement utilisée pour caractériser le type de protéinurie. Une application très importante de l'électrophorèse des protéines urinaires est l'identification et la quantification de la PBS qui correspond à l'élimination urinaire de chaînes légères libres monoclonales (CLLm) [25,27].

Les méthodes électrophorétiques utilisant comme support de migration le papier et l'acétate de cellulose, ont été remplacées, dans la plupart des

laboratoires d'analyses, par des techniques plus sensibles et plus résolutive en gel d'agarose qui nécessite une concentration préalable des urines.

La séparation électrophorétique fractionne les protéines selon leur poids moléculaire ou selon leur charge électrique en fonction du kit commercial utilisé.

La commercialisation par les fabricants de réactifs de gel d'agarose hautement résolutive permet aujourd'hui de s'affranchir de l'étape fastidieuse et coûteuse de concentration des échantillons [28].

Actuellement, l'utilisation de l'EC est difficilement applicable aux échantillons urinaires et nécessite encore de nombreuses mises au point [28].

2.3 Immunotypage

Les techniques d'identification sérique (IF, IS) sont plus sensibles et permettent d'affirmer ou infirmer le caractère monoclonal d'une anomalie décelée ou non à l'électrophorèse. Elles permettent de préciser l'iso type de l'Ig entière ou des fragments d'Ig (CLL κ ou λ) [30].

Le typage des Igm, a connu -aussi comme l'électrophorèse- une évolution durant la période d'étude. Réalisé au début de l'étude par IF sur l'Hydrasys, il fait appel depuis Juin 2008 à la technique d'IS adaptée sur le Capillarys®. Celle-ci est pratiquée particulièrement dans les cas typiques, ne posant pas de problème d'interprétation.

Immunofixation (IF)

L'immunofixation est la technique la plus utilisée par les laboratoires pour la recherche d'Igm.

La technique se déroule en deux étapes :

- ④ la première étape repose sur la séparation des protéines sériques par électrophorèse sur gel d'agarose après dilution des sérums par un tampon alcalin diluant.
- ④ La seconde étape est l'immunoprécipitation des Ig par des antisérums spécifiques prêts à l'emploi suivie d'une révélation par un colorant violet acide ou noire amide [32].

Les Ig polyclonales sont révélées sous forme d'un précipité diffus, plus au moins large, alors que la présence d'une Igm se traduit par une bande étroite révélée avec un antisérum anti-chaînes lourdes (anti- γ , α , ou μ) associée à une bande étroite révélée avec un antisérum anti-chaînes légères (anti- κ ou λ). Toutes deux sont précipitées au même niveau de migration que la bande étroite présente sur la piste témoin d'électrophorèse [33].

Dans le cas particulier de MM à chaînes légères (MCL), l'IF révèle l'unique présence de chaînes légères κ ou λ sans correspondance avec les chaînes lourdes. Alors que dans les rares cas de myélome non excréteur (MNE) ou non sécrétant (MNS), l'IF se révèle sans anomalie.

Cette technique est également applicable pour la recherche et le typage d'une PBJ avec ou sans concentration préalable. Les immuns complexes utilisés sont alors : anti G A M, anti κ -totales, anti λ -totales, anti κ -libre, anti λ -libre [34,8].

Simple, résolutive, plus rapide (délai de réponse en 3h), un peu plus sensible (seuil de 0,5 à 1g/l) spécifique et d'interprétation facile, l'IF n'est cependant pas dénuée de pièges et donc de problèmes pour son interprétation [25,32].

Les *figures 10* et *11* illustrent des exemples d'IF sérique et urinaire réalisées au laboratoire de Biochimie à l'HMIMV Rabat.

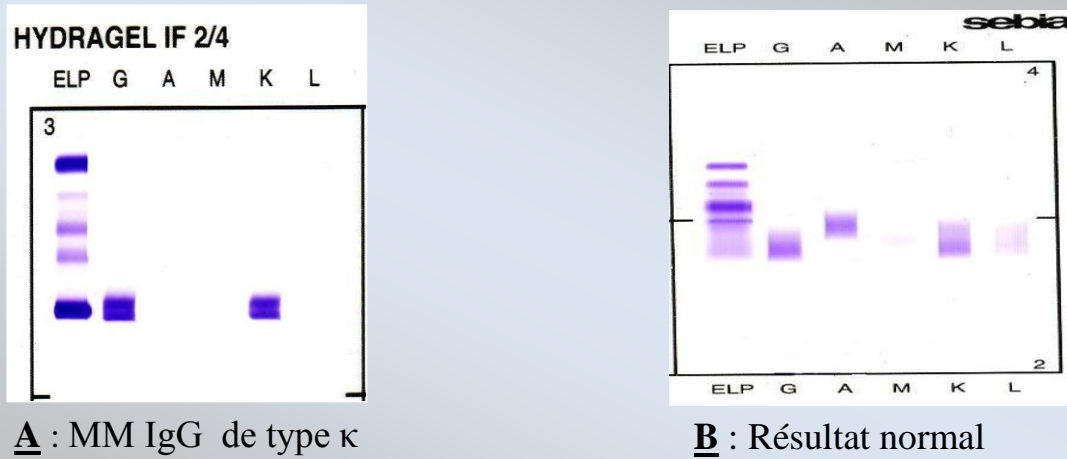


Figure 10 : Résultat de l'immunotypage par IF des protéines sérique.

(Laboratoire de biochimie, HMIMV).

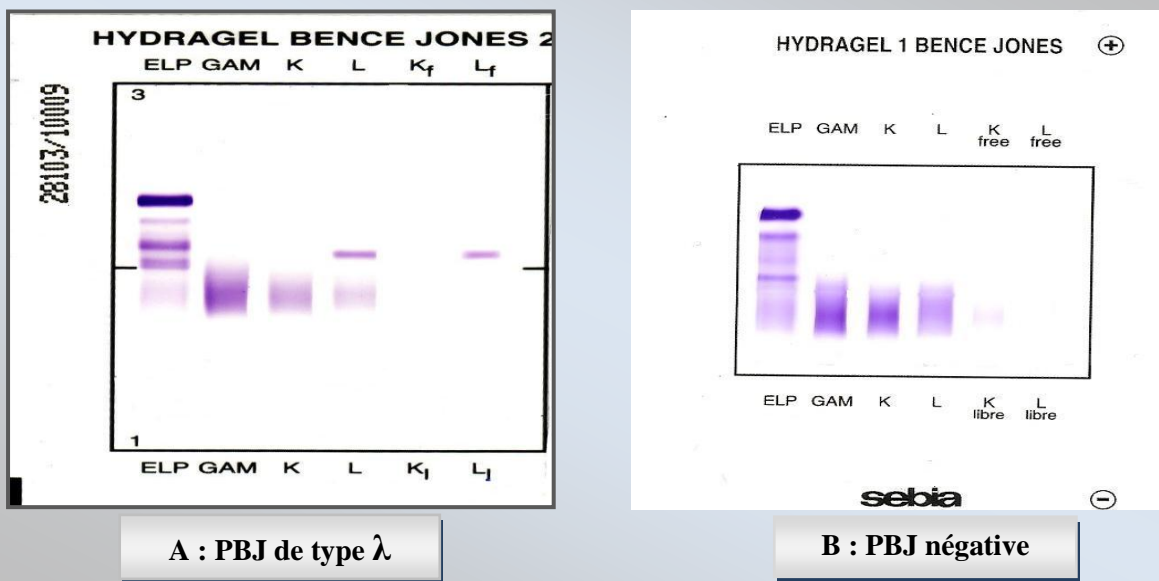


Figure 11 : Résultat de la recherche de le PBJ par IF des protéines urinaires

(Laboratoire de biochimie, HMIMV).

Immuno-soustraction

La dernière et plus récente technique mise en place au laboratoire de biochimie pour typer une Igm est l'immuno-soustraction (IS). Cette technique s'est développée grâce à l'émergence de l'EC qui est son support direct.

La première étape consiste à mettre en contact protéines et anticorps spécifiques fixés sur des billes de sépharose. Chaque échantillon dilué est déposé dans cinq puits différents contenant chacun des billes couplées respectivement à un antisérum anti- γ , μ , α , κ , ou λ . Un sixième puits, sans billes ajoutées, sert de référence. Les complexes Ag-Ac précipitent au fond des puits par sédimentation (immuno-soustraction). Les surnageant sont ensuite prélevés et injectés dans les capillaires où a lieu l'étape de séparation électrophorétique [33].

L'analyse des résultats se fait en comparant les six tracés électrophorétiques de l'échantillon testé. La présence d'une Igm se traduit par l'absence ou la diminution du pic observé avec un antisérum anti-chaînes lourdes, et l'absence ou la diminution d'un pic observé avec un anticorps anti-chaîne légère, en superposition avec l'électrophorégramme de référence (*figure12*) [33].

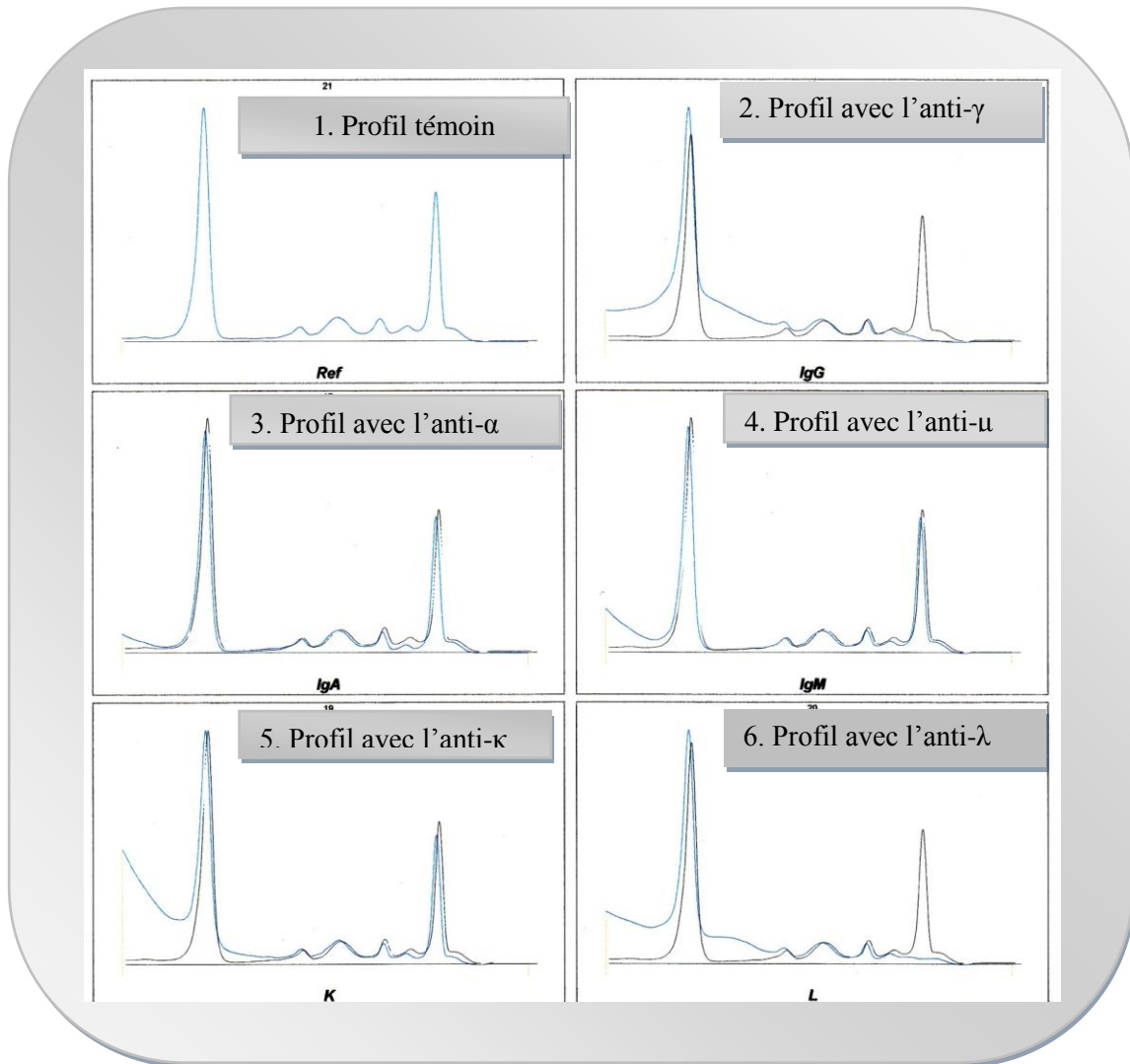


Figure 12 : Résultat de l'immunotypage par immuno-soustraction sur le Capillarys révélant un MM IgG/ λ , (Laboratoire de Biochimie, HMIMV).

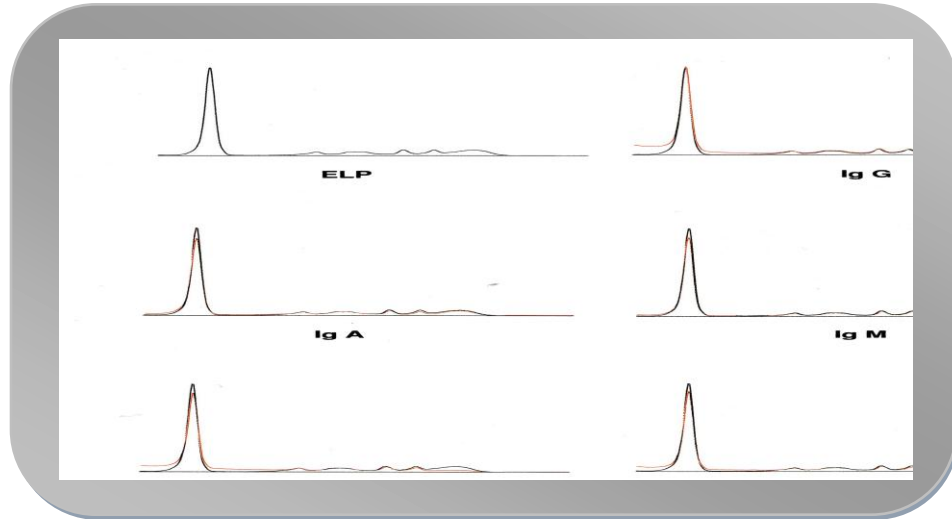


Figure 13 : Résultat normal de l'immunotypage par IS/Capillarys
(Laboratoire de Biochimie, HMIMV).

Le principal inconvénient de cette méthode découle de son principe lui-même. L'identification d'IgM n'est possible qu'en présence de pic étroit « individualisable » à l'EPS permettant d'appliquer l'immuno-soustraction qui fera disparaître le pic étroit. Aussi, toute IgM migrant en dehors de zone gamma peut être méconnue, de même la présence d'IgM en faible quantité dans le sérum peut passer inaperçue [33].

2.4 Dosage pondéral des Ig, des CLL et rapport κ/λ

En cas de détection d'une IgM par électrophorèse, le dosage pondéral des Ig résiduelles physiologiques est indispensable pour l'orientation diagnostique et le suivi.

Il ne doit être utilisé que pour quantifier les Ig polyclonales normales. Il permet de mettre en évidence une diminution ou non des Ig résiduelles. Il ne doit en aucun cas être utilisé pour quantifier le composant monoclonal car il ne distingue pas l'IgM des Ig polyclonales de la même classe. Cet examen renseigne aussi sur les risques infectieux potentiels [25].

Ce dosage concerne les 3 iso types principaux des Ig à savoir Ig G, Ig A et Ig M et de manière moins fréquente, on peut également doser Ig D [25].

Les Ig sont des macromolécules antigéniques qui peuvent former des agrégats de forte masse moléculaire après liaison avec des anticorps spécifiquement dirigés contre elles.

Cette réaction Ag-Ac se révèle par un phénomène d'immunoprécipitation. Différentes techniques peuvent ainsi être utilisées : néphélométrie, turbidimétrie ou immunodiffusion radiale (technique de Mancini). [35]

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

Différentes techniques de dosage permettant de quantifier spécifiquement la forme libre des chaînes légères d'Ig, ont été mises au point [36].

Au niveau du laboratoire de biochimie de l'HMIMV, le dosage pondéral des Ig ainsi que celui des chaînes légères κ et λ s'effectuent par immunonéphélométrie (**BN-100** puis ensuite **BN-prospec** de chez Behring®) (**figure14**). Le précipité, formé dans une solution par les complexes immuns, diffuse et absorbe la lumière. La néphélométrie mesure la lumière diffusée. La réaction Ag-Ac se déroule en excès d'anticorps et dans ces conditions, la quantité de lumière diffusée augmente avec la concentration d'antigène [35].



Figure 14 :Auto-analyseur BN ProSpec® de la Société Dade Behring
(Laboratoire de biochimie, d'Immunochimie et de Toxicologie, HMIMV).

Résultat

Les concentrations moyennes des Ig sériques ainsi que celles des CLL κ et λ sont présentées dans le **tableau I**.

Tableau I .Normes du dosage pondéral des Ig polyclonales selon la pratique du laboratoire de biochimie de l'HMIMV.

	Ig			CLL	
	G	A	M	κ	λ
Taux en (g/L)	7 - 16	0.7 - 4	0.4 - 2.3	1.7 - 3.7	0.9 - 2.1

2.5 Autres paramètres biologiques

Dosage de la β_2 -microglobuline

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

Son dosage peut être déterminé par technique immunochimique : immunoturbidimétrique, immunonéphélométrique ou immunoenzymatique. Ces techniques répondent le mieux à des exigences de rapidité, de sensibilité et de spécificité [38].

Au niveau du laboratoire de biochimie de l'HMIMV, on dose la β_2 -microglobuline par technique immunonéphélométrique.

Résultats

Le taux chez l'adulte est en fonction des techniques de dosages utilisées, variant de 1.2 à 3 $\mu\text{g/ml}$. Il est augmenté dans toute prolifération myélo- et lymphocytaire et dans les tubulopathies [38].


Dosage de la CRP


C'est un marqueur très précoce de l'inflammation, s'élevant dans les 2 à 4 heures après le début du processus inflammatoire [39].


Le dosage de la CRP se fait par une technique immunoturbidimétrique qui fait partie des méthodes d'immunoprécipitation et qui mesure la lumière transmise dans l'axe des faisceaux (turbidimétrie) [35].

Est considérée comme normale toute valeur inférieure à 3mg/l.

Bilan biochimique standard

 Les dosages de l'urée et de la créatinine ont été pratiqués sur l'Intégra 400® (*figure 15*) de Roche et à partir de 2007 sur le Dimension RXL de chez Behring® (*figure 16*).

 La créatinine est dosée par méthode colorimétrique (réaction de jaffé). Les valeurs de référence se situent entre 6 et 13 mg/l.

 Le calcium est dosé par complexométrie. Les valeurs de référence se situent entre 85 et 101mg/l.

Dans le tableau II, sont reportés les noms des trousse de réactifs ainsi que les principes analytiques des différents paramètres biochimiques étudiés.



Figure15 : Auto-analyseur COBAS Integra 400 ® De Société ROCHE
(Laboratoire de biochimie, d'Immunochimie et de toxicologie, HMIMV).



Figure 16 : Auto-analyseur RXL Dimension® de la Société Dade Behring
(Laboratoire de biochimie, d'Immunochimie et de toxicologie, HMIMV).

Tableau II. Noms des trousse des réactifs ainsi que les principes analytiques des différents paramètres biochimiques étudiés.

Analyse Biochimique	Principe analytique	Valeurs usuelles	Nom de la trousse	Fabriquant
<i>Protidémie</i>	Colorimétrie (Réaction de biuret)	[64 - 82g/l]	Flex® PT	Dade Behring
<i>EPS</i>	Electrophorèse Sur gel d'agarose	Fig. 9 (A)	Kit Hydrasys	Sébia
<i>EPS</i>	Electrophorèse Capillaire	Fig. 9 (B)	Kit Cappilarys protein 5 β 1/ β 2	Sébia
<i>Immuno-typage</i>	IF	Fig. 12 (B)	Hydragel IF	Sébia
<i>Immuno-typage</i>	IS	Fig. 15	Kit Cappilarys	Sébia
<i>PBJ</i>	UIF	Fig. 13 (B)	Hydragel Bence Jones	Sébia
<i>Dosage pondéral des Ig</i>	Immuno- Néphélémétrie	Tableau I	N- Antisérum anti-Ig humaines	Dade Behring
<i>Protéinurie</i>	Bandelettes réactives	Absence	Uricheck	Test Reactifs
<i>Dosage de la Protéinurie</i>	Colorimétrie (Rouge de pyrogallol)	<0,15g/24h	UCFP Flex®	Dade Behring
<i>Créatinine</i>	Colorimétrie (Réaction de Jaffé)	[6 -13mg/l]	Flex® CREA	Dade Behring
<i>Calcium</i>	Complexométrie	[85-101mg/l]	Flex® CA	Dade Behring
<i>CRP</i>	Immuno- turbidimétrie	\leq 3 mg/l	Flex®CPR	Dade Behring
<i>β_2M</i>	Immuno- néphélémétrie	[0,7-1,8mg/l]	N latex β 2M	Dade Behring

3. Analyse et traitement des données

Les données ont été saisies et traitées par les logiciels Excel 2007 et SPSS13.0 pour Windows.

Les résultats ont été exprimés par la moyenne \pm écart-type pour les variables quantitatives et par pourcentage (effectif) pour les variables qualitatives. Ils sont reportés dans des tableaux, ou représentés sous formes d'histogrammes, de secteurs ou de barres, ...

Les résultats sont considérés statistiquement significatifs à partir d'une valeur de $p \leq 0.05$.



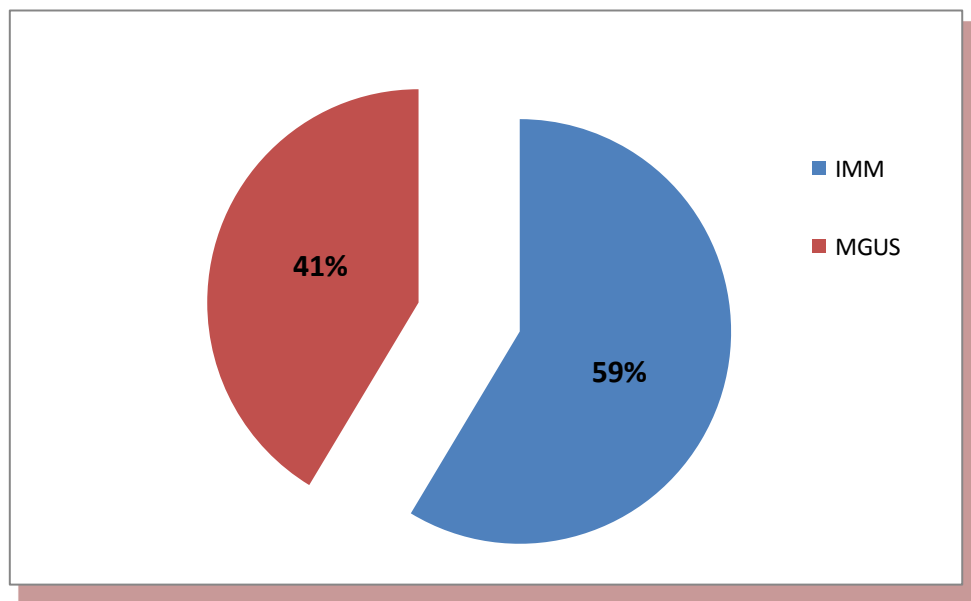
Résultats

I- ASPECT EPIDEMIOLOGIQUE

1. Part des GMSI au sein du groupe des GM colligées durant la période d'étude

Durant la même période d'étude, nous avons recensé 261 cas de GM répartis, comme l'illustre bien le *graphique 1*, en 2 grandes catégories de populations :

- ✓ Les immunoglobulinopathies monoclonales malignes (IMM) : 153 cas (59%),
- ✓ Les gammopathies monoclonales de signification indéterminées (GMSI) : 108 cas (41%), objet de la présente étude.



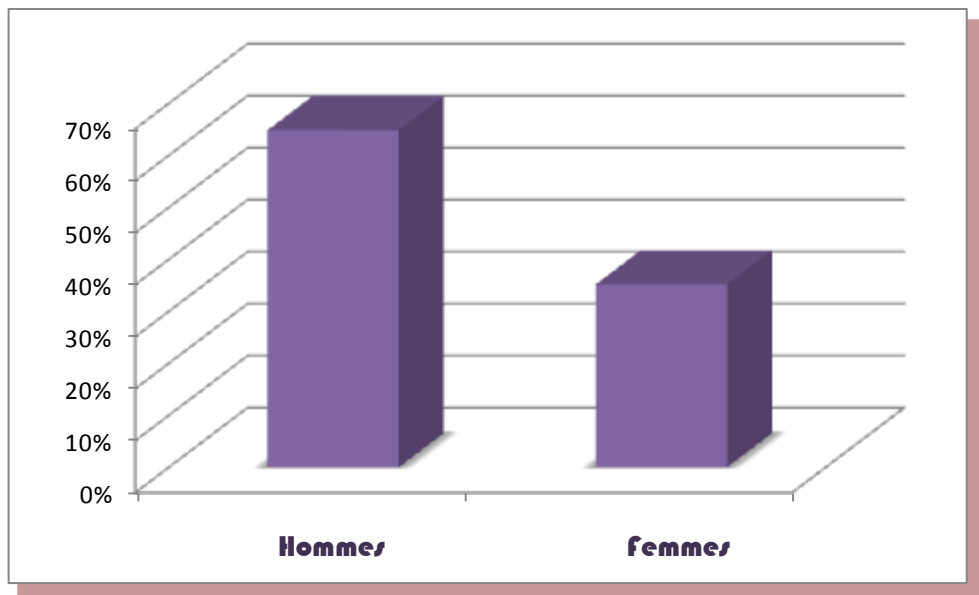
Graphique 1 : Part des cas de GMSI au sein du groupe des GM colligées durant la période d'étude.

2. Répartition des cas de GMSI

2.1 Selon le sexe

Dans la série étudiée, 70 patients étaient de sexe masculin et 38 de sexe féminin, soit respectivement 65% et 35% de l'ensemble des cas. La sex-ratio était de 1,84, en faveur des hommes.

Le graphique suivant (*graphique 2*), montre la répartition des cas de MGUS de la cohorte étudiée selon le sexe et souligne une nette prédominance masculine: presque les 2/3 de la population étudiée sont des hommes.



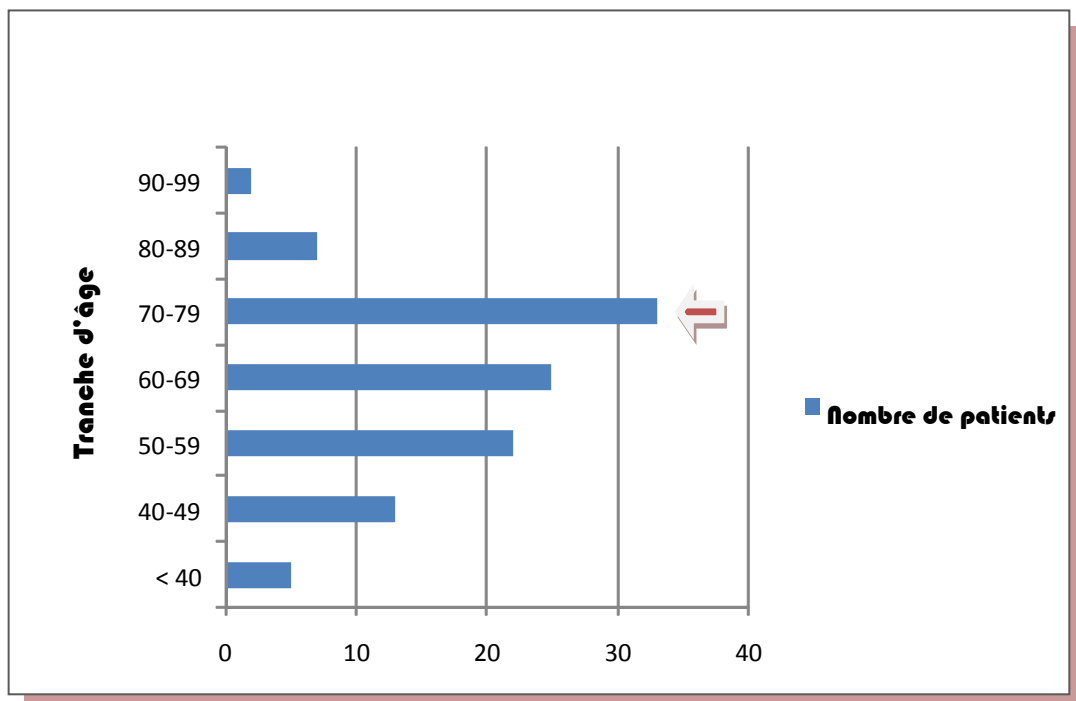
Graphique 2 : Répartition du groupe des GMSI selon le sexe.

2.2 Selon l'âge

L'âge, au moment du diagnostic des cas de la cohorte étudiée, varie entre 23 et 97 ans, avec une moyenne de 62,59, un écart type de $\pm 13,22$ et une médiane à 60 ans. Ce résultat est illustré par le tableau suivant :

	Moyenne d'âge (ans)	Médiane d'âge (ans)	Extrêmes d'âges (ans)
GMSI	62,59±13,22	60	[23-97]

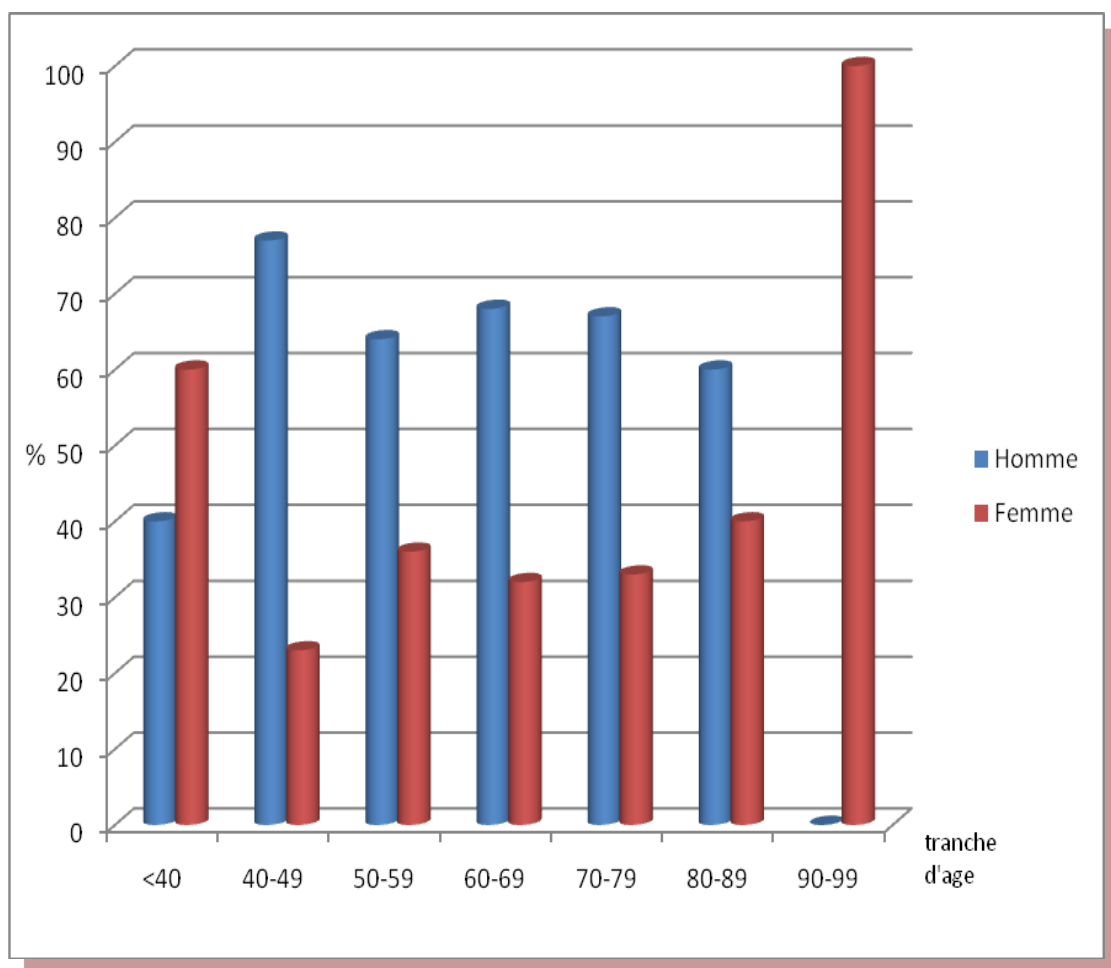
Le graphique, ci-dessous, montre un pic de fréquence dans la tranche d'âge comprise entre 70 et 79 ans.



Graphique 3 : Répartition des GMSI en fonction de l'âge.

2.3 Selon le sexe et les groupes d'âge

La distribution en fonction du sexe et des groupes d'âges fait apparaître un pic de fréquence entre 70 et 79 ans associé à une nette prédominance masculine. Celle-ci s'observe, d'ailleurs, dans presque toutes les tranches d'âges sauf celle <40 ans et la tranche (90-99) ans où le sexe féminin est prédominant, comme le montre le *graphique 4*.



Graphique 4 : Répartition de la population selon le sexe et les tranches d'âges.

2.4 Selon le service prescripteur

Le **tableau III** et le **graphique 5** reflètent le résultat de cette répartition.

Tableau III. Répartition des cas de GMSI par Service prescripteur.

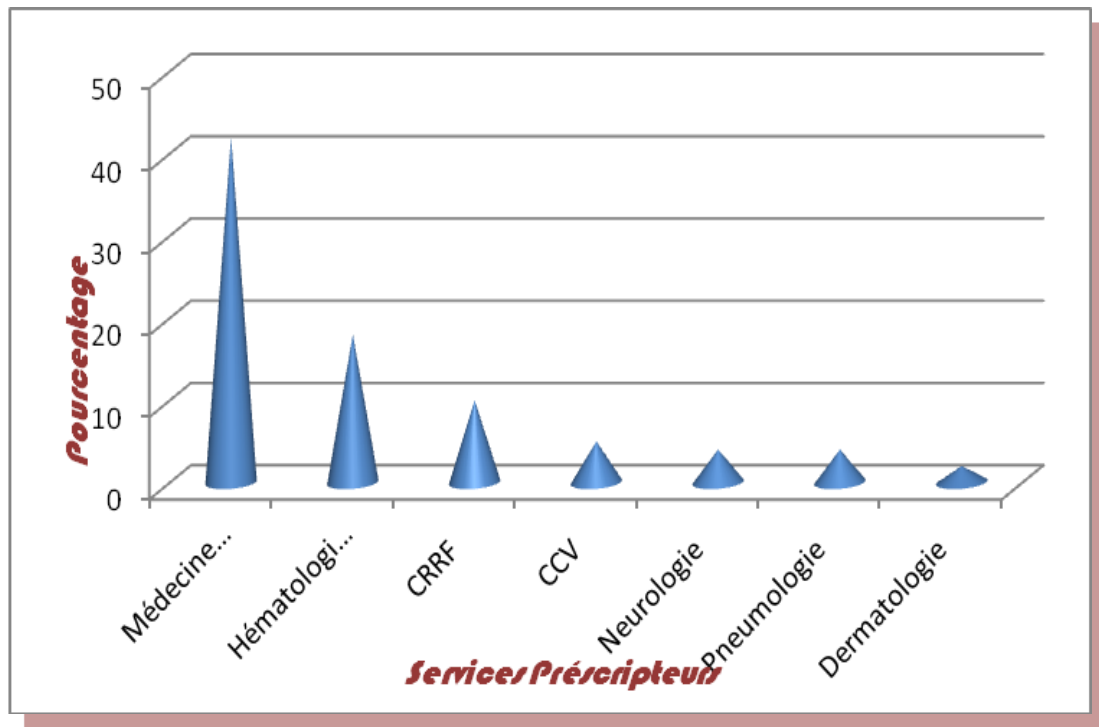
Service clinique Prescripteur	Nombre de cas	Pourcentage
Médecine interne	45	42
Hématologie clinique	20	18
CRRF	11	10
Neurologie	4	4
CCV	5	5
Dermatologie	2	2
Pneumologie	4	4
Manquants	17	15
Total	108	100

CRRF : Centre de Rhumatologie et de Rééducation Fonctionnelle

CCV : Chirurgie Cardio-Vasculaire

Le premier point à signaler pour cette cohorte est la diversité des services cliniques dont sont originaires les cas étudiés. Près de **62 %** des demandes enregistrées proviennent de la médecine interne, de l'hématologie clinique et du CRRF, qui constituent de ce fait les trois principaux services prescripteurs.

Le service de médecine interne à lui seul, rassemble près de la moitié des cas de GMSI admis à l'HMIMV.



Graphique 5: Répartition des cas de GMSI par service.

3. Signes révélateurs des GMSI

Le **tableau IV** regroupe les différents signes révélateurs, cliniques et/ou biologiques, qui constituent très souvent des motifs d'hospitalisation, ainsi que leurs fréquences dans la population étudiée.

Ces signes sont dominés par les douleurs osseuses et l'altération de l'état général, des anomalies biologiques (anémie, hypercalcémie, accélération de la VS, hyper-protidémie) et l'insuffisance rénale sont également fréquentes comme circonstances de découverte dans la présente étude.

Tableau IV. Signes révélateurs au cours des GMSI.

Motifs d'hospitalisation	GMSI	
	n	%
Douleurs osseuses	10	9,3
Altération de l'état général	9	8,3
Anomalies biologiques	5	4,6
Insuffisance Rénale	12	11,2
Maladies rhumatismales	12	11,2
Syndrome tumoral	4	3,7
Syndrome hémorragique	5	4,6
Syndrome néphrotique	8	7,4
Neuropathie	3	2,7
Autres (prostatisme, ictère, dyspnée...)	32	29,6
Manquants	8	7,4
Total	108	100

4. Pathologies associées

Les pathologies associées aux cas de GMSI de la présente cohorte sont reportées dans le **tableau V**. Les maladies rhumatologiques, l'insuffisance rénale, les affections hépatobiliaires et le diabète représentent plus de **50%** des pathologies associées aux GMSI.

Tableau V. Pathologies associées aux GMSI.

<i>Pathologies associées aux GMSI</i>	<i>n</i>	<i>%</i>
Maladies rhumatologiques ^a	17	15,7
Insuffisance rénale et néphropathies ^b	20	18,5
Affections hépatobiliaires ^c	11	10,2
Endocrinopathies ^d	13	12,2
Affections hématologiques ^e	8	7,4
Maladies du système ^f	6	5,5
Infections ^g	5	4,6
Hypertension Artérielle	7	6,5
Pathologies cutanées ^h	4	3,7
Autres	12	11,1
Aucune	5	4,6
Total	108	100

^a **Maladies rhumatologiques** : Polyarthrite rhumatoïde, oligoarthrite aiguë, arthralgies, arthrose lombaires, etc.

^b **Insuffisances rénales et néphropathies**: Insuffisance rénale aiguë ou chronique, néphropathies, syndrome néphrotique.

^c **Affections hépatobiliaires** : Hépatite B ou C, cirrhose post-virale, hépatopathies.

^d **Endocrinopathies**: Diabète +++ .

^e **Affections hématologiques**: Thrombopénie essentielle, anémie, thrombose veineuse.

^f **Maladies du système**: Syndrome de Gougerot-Sjogren, lupus érythémateux.

^g **Infections**: Tuberculose, infections parasitaires, pneumopathie infectieuse.

^h **Pathologies cutanées** : éruptions, psoriasis.

II. EXPLORATION BIOCHIMIQUE

1. Protidémie (Tableau VI)

La protidémie moyenne est de **70,7 g/l ± 9,2**, avec des extrêmes de **47,9** à **90 g/l**. Elle est retrouvée normale dans **81,5%** des cas, basse dans **13,9%** des cas et augmentée dans seulement **4,6%** des cas.

Tableau VI. Résultats de la protidémie des GMSI.

Taux de PT (g/l)	
Valeur Moyenne	70,7
Ecart type	9,2
Minimum	47,9
Maximum	90

2. Caractéristiques électrophorétiques et immunochimiques

2.1 Electrophorèse sérique

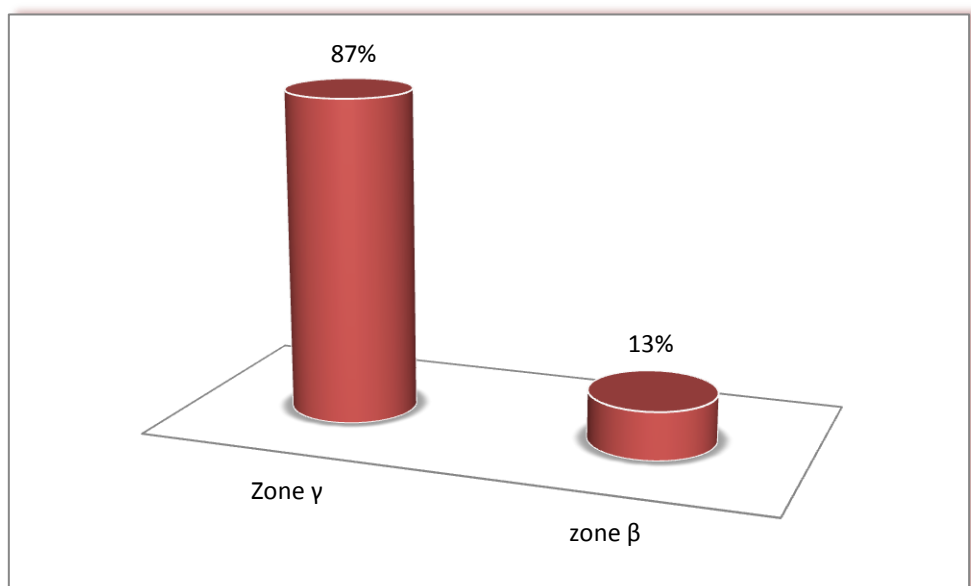
Dans le **tableau VII**, sont reportés les résultats de l'EPS qui sont repris dans le **graphique 6**. Un pic, d'importance variable est objectivé chez l'ensemble des patients, soit **100%**. Il est chiffré à **15,43±8,6 g/l**.

Le pic d'allure monoclonale est principalement situé au niveau de la zone γ (**94 cas**), soit **87%**. *Dans 14 cas* seulement, soit **13%**, on le retrouve au niveau de la zone β .

Tableau VII. Résultats de l'électrophorèse sérique.

	Pic à l'EPS		Pic β		Pic γ	
	n	%	n	%	n	%
GMSI	108	100	14	13	94	87

n: nombre de cas.



Graphique 6 : Répartition des cas de GMSI selon la zone de migration.

2.2. Résultat de l'immun typage

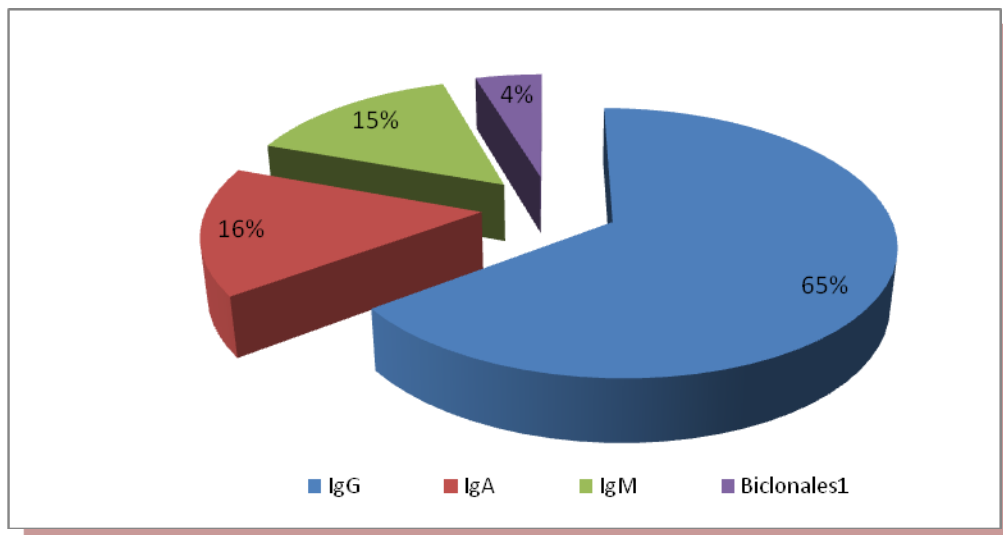
2.2.1 Répartition iso typique des GMSI

La répartition iso typique des GMSI de la série étudiée selon leur classe et leur type, figure dans le **tableau VIII** et le **graphique 7**. On peut noter par

rapport à l'ensemble de notre série, une forte prédominance de l'iso type IgG qui représente près de **65%**, alors que les Ig A et les Ig M représentent respectivement environ **16%** et **15 %**. La proportion des gammopathies biconales de signification indéterminée était d'à peu près **4%** (2IgA+IgM, 2IgG+IgA, IgG+IgM).

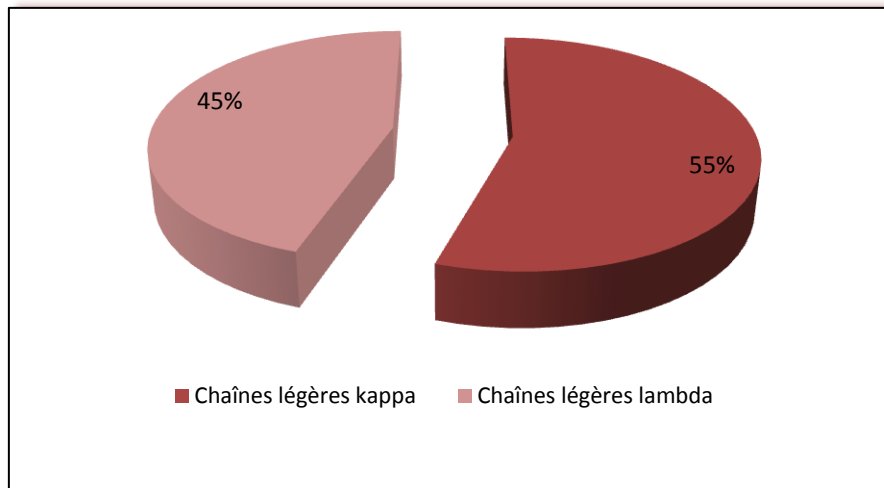
Tableau VIII. Répartition iso typique des GMSI.

	N	%	K (n ₂)	λ (n ₁)	κ/λ (n ₁ /n ₂)
IgG	70	65	40	30	1,33
IgA	17	16	5	12	0,41
IgM	16	15	11	5	2,2
Biclonaux¹	5	4	6	4	1,5
Total	108	100	59 (55%)	49 (45%)	-



Graphique 7: Répartition des GMSI selon la classe de l'Igm.

Les résultats présentés objectivent la prédominance des chaînes légères kappa (55%) par rapport aux chaînes légères lambda (45%) comme l'illustre, le *graphique 8*.



Graphique 8 : Répartition des selon le type d'Ig.

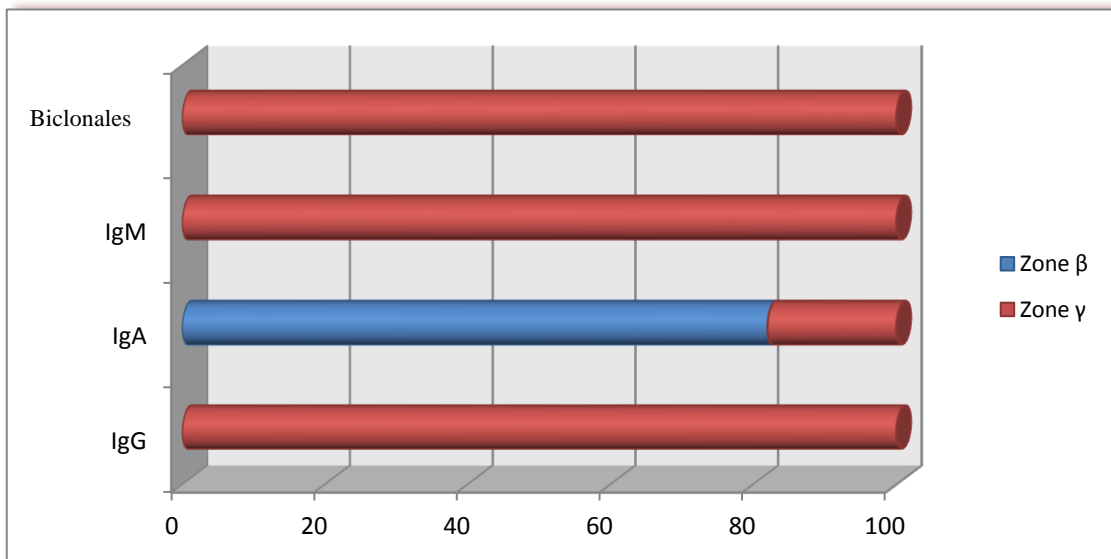
Par ailleurs, les chaînes légères kappa semblent majoritaires pour les IgG et IgM, alors que, pour les IgA, ce sont les chaînes lambda qui prédominent.

2.2.2 Répartition iso typique selon la zone de migration à l'EPS

On constate, par ailleurs, que la zone γ est le secteur de migration privilégiée des IgG, des IgM et des bi clonales, alors que les IgA migrent très souvent dans la zone β . Ces résultats sont statistiquement significatifs ($p < 0,001$) et sont reportés dans le **tableau IX** et représentés par le *graphique 9*.

Tableau IX. Répartition iso typique des cas de GMSI selon la zone de migration.

Isotype	Zone β		Zone γ		<i>p</i>
	n	%	n	%	
IgG	0	0	70	100	<i>< 0,001</i>
IgA	14	82	3	18	
IgM	0	0	16	100	
Biclonaux	0	0	5	100	
Total	14	13	94	87	



Graphique 9: Répartition iso typique des cas de GMSI selon la zone de migration.

2.3 Exploration des résultats du dosage pondéral

▪ Taux de l'IgM

Les résultats du dosage pondéral des immunoglobulines, réalisé pour les **58** patients de la cohorte étudiée (**tableau X**), ont objectivé un taux normal ou légèrement élevé de l'IgM, conforté dans ce dernier cas par le résultat de l'IF ou l'IS.

Tableau X. Taux sérique moyen, écart type, valeurs extrêmes et intervalles de confiance à 95% de l'Ig m.

Valeurs	IgG(g/l)	IgA(g/l)	IgM (g/l)
m±écart type	16,46±9,44	6,5±4,33	1,94±1,23
VE	[3,36 - 45]	[3,68 - 14]	[0,5 – 3,91]
IC	[12,86 – 20,05]	[1,1 – 11,88]	[0,80 – 3,07]

m : moyenne, VE : valeurs extrêmes, IC : intervalle de confiance a 95%.

▪ Dosage des Ig polyclonales

Dans tous les cas où le dosage pondéral a été réalisé (n=58), le taux des Ig polyclonales était normal (**tableau XI**).

Tableau XI. Taux des Ig polyclonales, moyenne et écart-type.

	Igm G		Igm A		Igm M	
	IgA	IgM	IgG	IgM	IgG	IgM
Ig polyclonales						
Moyenne	4,2	1,11	14,55	1,10	13,95	4,28
Ecart-type	5,45	1,19	9,22	1,2	8,55	5,57

2.4 Protéinurie de Bence Jones

La Protéinurie de Bence Jones (PBJ) a été recherchée chez **95** sujets de la série étudiée, par la technique d'IF urinaire, au moment du diagnostic.

Elle s'est révélée positive chez **2** patients, soit **à peu près 2%**, négative dans **93** cas, soit **88%** des cas.

3. Autres paramètres biologiques

Le **tableau XII** résume toutes les données recueillies du tableau Excel concernant les autres paramètres biologiques étudiés.

La calcémie a été retrouvée modérément augmentée dans **10** cas (**9,25%**). Elle oscillait entre des valeurs extrêmes allant de **72** à **110** mg/l.

Une créatinémie supérieure à **20** mg/l a été objectivée chez **20** patients (**18,5%**). Le chiffre de la VS a été retrouvé augmenté dans **39** cas (**36%**). Par ailleurs, une anémie a été observée dans **35** cas (**32,4%**). Nous n'avons pas pu exploiter les résultats d'autres constances hématologiques, notamment le VGM, la TCMH, le taux des réticulocytes.

Tableau XII. Résultats d'autres paramètres biologiques évalués dans le présent travail.

Paramètres biologiques		
Créatininémie (mg/l)	m	27,07
	E	[37,2]
Calcémie (mg/l)	m	88,80
	E	10,9
B ₂ -microglobuline	m	45,68
	E	[35,4]
VS (mm/h)	m	37,54
	E	[25,6]

m : moyenne, E : Ecart-type

4. Données radiologiques

L'exploitation des données radiologiques a permis de conclure en l'absence de lésions osseuses en faveur d'une hémopathie maligne (lacunes multiples arrondies ou ovalaires à l'emporte-pièce, lésions osseuses multifocales atteignent les territoires où la moelle demeure productive : crâne, sternum, rachis à l'origine de tassements, os longs, clavicules, bassin et côtes...).

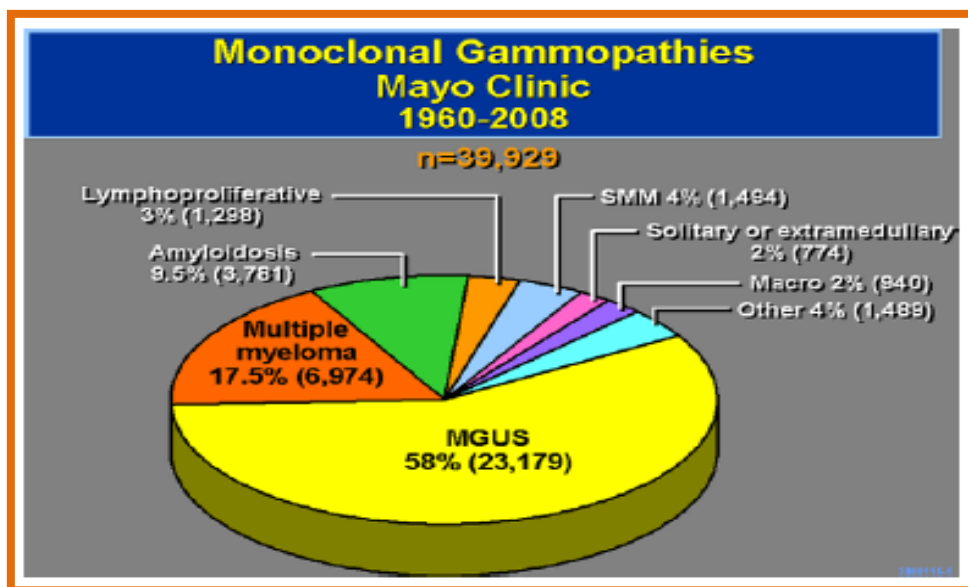


Discussion

I-CARACTERISTIQUES EPIDEMIOLOGIQUES ET CLINIQUES DES CAS DE GMSI

1-Répartition et Prévalence des GMSI (MGUS) au sein des GM

Dans le présent travail, les GMSI représentent **41%** de l'ensemble des GM recensées durant la période d'étude. Ce résultat est comparable à celui retrouvé dans l'étude de Pick [41]. Il est un peu surestimé objectivé par rapport à celui d'autres travaux: l'étude marocaine [42], une série tunisienne [43] et les 2 études françaises [44,45]. En revanche, d'autres cohortes montrent que les GMSI représentent la situation nosologique de loin la plus fréquente [46, 47, 48, 49, 50], avec près de 50 à 78% des cas. Celle englobant l'effectif le plus important, près de 40 000 cas, réalisés à la Mayo clinic entre 1960 et 2008 [51] révèle une prévalence des GMSI estimée à **58%** par rapport à l'ensemble de la population des GM: *graphique 10*.



Graphique10 : Prévalence des GMSI au sein des GM à la Mayo Clinic [51].

Il est, néanmoins, important de différencier les résultats obtenus en fonction de la démarche adoptée par toutes ces études en termes de recrutement des patients et de méthodologie. A cet effet, le nombre restreint des GMSI dans notre étude s'explique par un recrutement fondé exclusivement sur des malades hospitalisés généralement symptomatiques. En effet, dans les autres séries internationales, une bonne partie des sujets recrutés sont asymptomatiques et ont été dépistés dans le cadre d'un bilan, réalisé régulièrement à l'occasion d'un check-up. Cela semble justifier la fréquence élevée des GMSI dans ces séries.

Par ailleurs, les résultats peuvent être influencés par les techniques d'analyses. Entre les études les plus anciennes qui utilisaient l'acétate de cellulose, et les plus récentes qui utilisent l'agarose, le capillaire ou l'IF, il existe une grande différence technologique, en termes de résolution et de facilité de détection du composant monoclonal. L'évolution de la biologie est donc à prendre en compte dans l'interprétation des résultats.

La prévalence des GMSI varie également selon les ethnies. Elle est, tout comme celle du myélome, plus élevée chez les afro-américains que dans la population générale aux Etats Unis [52]. Elle est au contraire, plus faibles dans les populations asiatiques [53]. Des études rétrospectives cas-témoins ont confirmé 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 d'une GMSI que dans la population normale. Il est intéressant de noter que ces mêmes facteurs environnementaux augmentent le risque de survenue du myélome multiple (MM) [54].

Le **tableau XIII** résume la répartition et la fréquence des GMSI au sein des GM selon les données de la littérature.

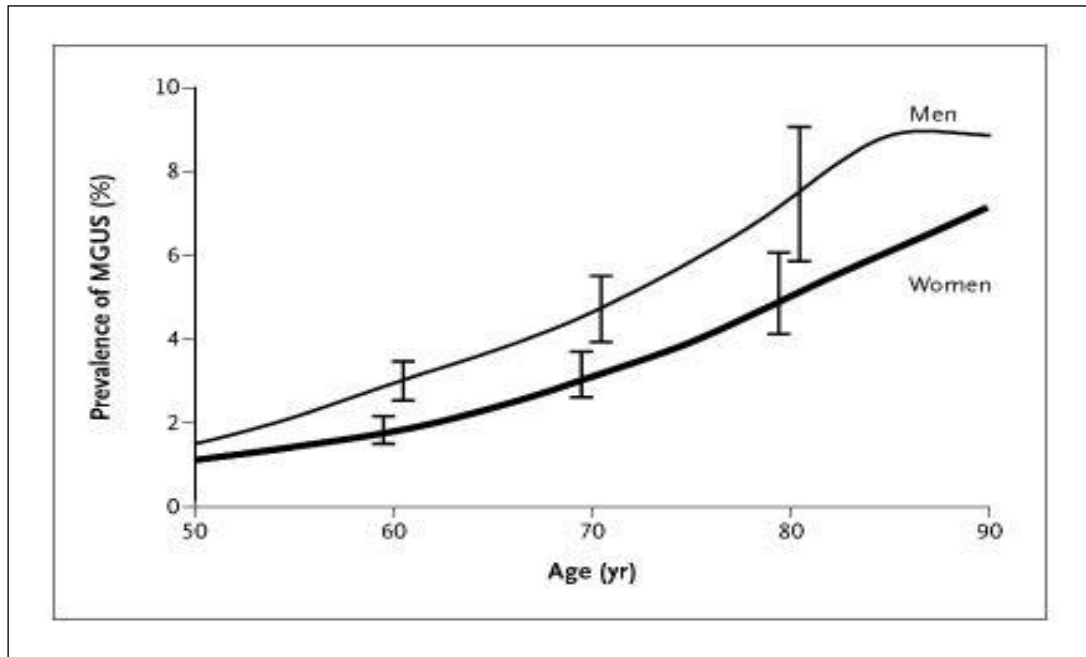
Tableau XIII. Répartition et fréquence des GMSI selon la littérature.

<i>Séries [Réf]</i> (Année/pays)	Nombre de cas de GM	GMSI (%)
Youinou [44] (1977/France, Brest)	152 cas	25,7%
Pick [41] (1979/ Israël)	423 cas	40,5%
Fine [45] (1985 /France, Paris)	1182 cas	20,1%
Malacrida [46] (1987/Italie)	375 cas	69,6%
Yvette [48] (1996/Chine,Hong Kong)	157 cas	59,6%
Ong [47] (1997/Pays-Bas,Hollande)	1275 cas	71%
Mseddi-hadji [43] (2005/Tunisie,Sfax)	288 cas	25%
Decaux [50] (2007/France, Blois)	1282cas	77,6%
Etude [42](2007 /Maroc,Rabat)	310 cas	29,3%
Etude [51] (2009/USA,Mayo clinic)	40000 cas	58%
Notre étude (2010/Maroc, Rabat)	261 cas	41%

2. Répartition des GMSI selon le sexe et l'âge

2.1 Sex-ratio

La prédominance masculine enregistrée dans cette étude (**sex-ratio : 1,84** au profit des hommes) est un résultat cohérent avec les données d'autres séries de la littérature, notamment celle de Kyle [55] (*graphique 11*).



Graphique 11 : Prévalence des GMSI selon le sexe [55].

Ce même résultat a été objectivé par Decaux en 2007 [50], par Msedii-Hadjji [43] en 2005 ainsi que dans la cohorte étudiée en 2007 à Rabat [42]. Il est à souligner toutefois que notre résultat est un peu plus élevé comparativement aux autres études citées, cela pourrait s'expliquer par le fait que les patients recrutés sont majoritairement militaires, donc de sexe masculin.

La prédominance féminine chez les plus de 80 ans a été retrouvée dans l'étude danoise [56]. Cela pourrait être attribué à l'espérance de vie plus grande des femmes dans ce pays.

2.2 Age

Dans la présente étude, l'âge moyen au diagnostic est de 62 ans. Ce résultat semble inférieur à celui rapporté par la plupart des séries internationales : 70 ans

dans l'étude Kyle et al. [55], 71 dans la cohorte de Decaux [50] et 64 ans dans celle de Msedii-Hadjii [43].

Dans les deux sexes, la prévalence des GMSI augmente avec l'âge (environ 1% dans la population adulte générale). Elle est de 1,5 à 2% chez les sujets âgés de plus de 50 ans et de plus de 3% chez les sujets de plus de 70 ans. Selon certaines séries, elle peut même atteindre 10 à 20% chez les sujets âgés de plus de 80 ans [9].

3- Signes révélateurs

Les signes révélateurs sont divers et variés. Ils peuvent être décelés durant un examen biologique de routine. Dans d'autres cas, ce sont des signes cliniques qui peuvent constituer des circonstances de découverte.

Kyle, dans sa première étude, retrouvait 25% des cas découverts fortuitement et 11% dans le cadre de pathologie infectieuse [6], tandis que Lolin dans son étude réalisée à Hong-Kong ne retrouve que 4,5% de découverte fortuite [57].

4- Pathologies associées aux GMSI

Les GMSI sont révélées au moment de la prise en charge des pathologies évolutives pour lesquelles, les patients sont admis à l'hôpital.

Il s'agit dans notre étude essentiellement de maladies rhumatologiques, insuffisance rénale, affections hépatobiliaires et diabète qui représentent près de 50% des cas. Cela semble cohérent avec les données de la littérature [10].

II- EXPLORATIONS BIOCHIMIQUES

1- Répartition des GMSI

1.1 Selon l'Iso type

Concernant la distribution iso typique, la classe IgG est prédominante (n= 70, soit 65% des cas). La place prépondérante qu'occupent les IgG dans notre étude est également retrouvée dans les grandes séries internationales où leur proportion varie de 48 à 74% [42, 50,53, 58,59]. Les IgA occupent la deuxième place dans notre étude avec près de 16% des cas, ce qui concorde avec les résultats d'autres études [42, 50, 53,58]. Dans d'autres travaux [59], ce sont les IgM qui prédominent. Dans le présent travail, les gammopathies bi clonales de signification indéterminée représentaient près de 4%. Ce résultat semble sous estimé par rapport à celui enregistré dans l'étude de Decaux [59]. Par contre dans les deux études réalisées au Ghana en 2006 [58] et à Rabat [42] en 2007, ce groupe de gammopathies ne dépassait pas les 2%.

Le tableau ci-dessous, illustre la répartition iso typique des GMSI dans notre étude ainsi que dans les autres séries internationales.

Tableau XIV. Distribution iso typique des GMSI selon les données de la littérature.

<i>Séries</i>	<i>Type d'Ig</i>	<i>Ig G (%)</i>	<i>Ig A (%)</i>	<i>Ig M (%)</i>	<i>Bi clonales (%)</i>
Japon 2004 (1088cas) [53]		73,6	17,6	7,6	/
Ghana 2006 (54cas) [58]		74	19	6	2
Rennes 2007 (674 cas) [59]		48,6	8,1	30,3	9,3
Blois 2007 (995cas) [50]		54,5	11,5	23,8	/
Rabat 2007 (90 cas) [42]		58,4	21,29	10	1,28
Notre étude (108 cas) 2010 Rabat		<u>65</u>	<u>16</u>	<u>15</u>	<u>4</u>

1.2 Selon le type de chaînes légères

Dans le présent travail, les chaînes légères kappa sont prédominantes, avec près de **55%** des cas dans la cohorte étudiée et un rapport κ/λ plus élevé pour les IgG et les IgM que pour les IgA. Ceci concorde avec les données de la littérature [43,50].

D'ailleurs, physiologiquement, les chaînes κ sont synthétisées en excès par rapport aux chaînes λ et le ratio κ/λ est proche de 2. Il paraît donc tout à fait cohérent de retrouver une telle proportion.

1.3 Selon la zone de migration à l'EPS

Les résultats de cette répartition vont de pair avec ceux de la littérature qui confirment la migration privilégiée des IgG et des IgM dans la zone des γ -globulines et des IgA dans la zone des β -globulines [7].

2- Taux du composant monoclonal évalué à l'EPS

Le taux moyen des Ig retrouvé dans notre étude est de $15,43 \pm 8,6$ g/l ; il est globalement comparable à celui retrouvé dans différentes séries de la littérature.

Le taux initial moyen de l'Igm était de 17 g/l ; de 6,8g/l et de 6,72g/l respectivement dans la série de Kyle [5], l'étude asiatique de Lolin [57] et enfin celle française de Decaux [50].

3. Dosage pondéral des Ig

L'augmentation du taux moyen des Igm dans les GMSI, tient au fait que les résultats se trouvent majorés par le cumul des Ig polyclonales de même classe, lors du dosage de l'Igm.

Les Ig polyclonales demeurent à un taux normal dans ce contexte de GMSI contrairement à celui des GM malignes où la baisse d'au moins une classe des Ig polyclonales résiduelles représente un élément d'orientation vers le caractère plutôt malin de la GM. Un résultat similaire est objectivé dans d'autres travaux [50,43].

Le dosage pondéral des Ig a été intégré avec l'électrophorèse et le rapport κ/λ dans la démarche diagnostique de certains laboratoires pour limiter partiellement le nombre d'IF [60]. Néanmoins, cet examen semble entaché, de façon quasi-constante d'une erreur par excès. Ceci en raison d'un excès d'Ag dans le sérum par rapport à la fraction d'Ac lui correspondant dans l'immun sérum du système du dosage utilisé. En effet, les techniques de dosage des Ig ne distinguent pas l'Igm des Ig polyclonales de même classe [61]. De ce fait, quand l'Ig est bien individualisée, la quantification par électrophorèse est la seule méthode d'évaluation valable, ce qui n'est bien sûr pas le cas pour les Ig

polyclonales, pour lesquelles, le dosage immunochimique reste la meilleure technique [62].

4. Protéinurie de Bence Jones

La PBJ formée de CLL monoclonales à différents états de polymérisation, est connue depuis 1847, date à laquelle Henri Bence Jones l'a décrite la première fois [63].

La recherche de cette protéinurie fait partie de la démarche diagnostique d'une GM.

Rappelons que les CLL κ sont présentes dans le sérum sous forme de monomères et sont filtrées par le glomérule rénal plus vite que les CLL λ qui circulent sous forme de dimères ou de tétramères. Ce métabolisme explique que la concentration sérique des CLL λ soit supérieure à celle des CLL κ , alors que c'est l'inverse dans l'urine. Physiologiquement, on ne retrouve pas de CLL dans l'urine puisque près de 99% sont réabsorbées par le tube proximal. En revanche, dans les IMM, elles sont synthétisées en excès, s'accumulent au niveau sérique et commencent à être éliminées dans l'urine lorsque le seuil de réabsorption est dépassé, ce qui constitue la PBJ [26].

Le biologiste doit être averti que la méthode de détection, à l'aide de bandelettes urinaires au bleu de tétrabromophénol, est généralement négative. Seule la présence concomitante d'albumine, témoin d'une altération rénale, favorise la positivité de cette réaction. Il en découle un résultat faussement négatif [26,63]. Ainsi, dans la série de Stone [64], 28% des recherches à la bandelette sont négatives.

Dans notre étude, la PBJ détectée par technique d'IF s'est révélée positive dans seulement 1,9% des cas de GMSI. Selon la littérature, la PBJ est retrouvée chez 5 à 10% des patients, mais elle est rarement supérieure à 1g/l, ce qui constitue d'ailleurs l'un des critères diagnostiques de la maladie. Son augmentation progressive est un argument essentiel contre le diagnostic de GMSI [65].

III-AUTRES PARAMETRES BIOLOGIQUES

Si la créatinémie est le plus souvent retrouvée normale au cours des GMSI, elle constitue un des critères du diagnostic de cette pathologie [42]. Dans notre étude, une insuffisance rénale est objectivée dans 27,7% des cas (30 cas sur 108) de GMSI.

Concernant les résultats de la calcémie, les valeurs normales retrouvées dans les GMSI, aussi bien dans notre étude que dans la littérature, représentent également un critère diagnostique de ce groupe étiologique. Les cas d'hypercalcémie objectivés dans le présent travail relèvent au même titre que l'insuffisance rénale, après avoir exclu le diagnostic de GM maligne, d'autres étiologies requérant d'autres démarches diagnostiques appropriées que nous ne discuterons pas dans le présent travail. De même, nous n'allons pas discuter les cas d'anémie rapportés qui sont, eux aussi, liés à d'autres causes sans rapport avec une hémopathie maligne.

Notre étude révèle aussi, un taux normal de β_2 microglobulinémie dans les GMSI. La place de ce paramètre biologique est justifiée comme analyse complémentaire dans l'exploration d'une IM. Son augmentation devra toujours être interprétée en fonction de la fonction rénale. Ainsi, tous les cas où ce

paramètre a été retrouvé modérément augmenté se justifie par l'existence de l'insuffisance rénale [5].

Pour ce qui est du dosage de la CRP et des chiffres de la VS, nos résultats n'objectivent pas de différence significative avec la littérature.

L'augmentation de ces paramètres n'étant pas spécifique, elle peut se voir aussi dans les syndromes inflammatoires et infectieux.

IV- PATHOGENESE ET DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL DES GMSI

1. Pathogenèse des GMSI

Il y a eu des avancées significatives dans la compréhension de la pathogenèse des GMSI et MM au cours des dix dernières années. Un modèle de la pathogenèse des GMSI et du MM est présenté dans la figure suivante.

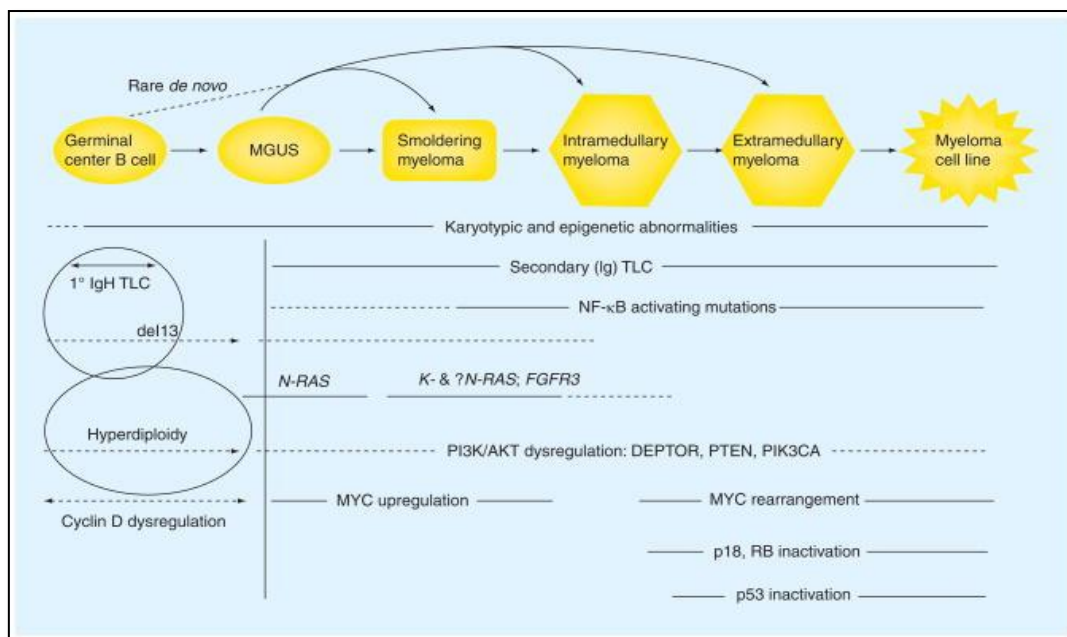


Figure 17 : Modèle en plusieurs étapes de la pathogenèse moléculaire des GMSI et du MM [66].

Il existe quatre premiers événements oncogéniques qui conduisent à la population de cellules plasmatisques dans les GMSI et le MM. Ces événements se chevauchent partiellement. Tout d'abord, il y a le dérèglement universel de la cycline D-1, -2 ou -3, ou l'inactivation de RB-1 [67]. Deuxièmement, il y a des translocations impliquant le locus (14q32) [68]. Sept translocations primaires formant trois groupes ont été identifiées: le groupe 4p16 (MMSET et FGFR3), un groupe cycline D, 6p21 (CCND3), 11q13 (CCND1) et 12p13 (CCND2), et un groupe du MAF, 8q24.3 (MAFA), 16q23 (c-MAF) et 20q11 (MAFB) [69]. Mêmes anomalies cytogénétiques qui sont associés à un mauvais pronostic dans le MM, telles que t (4; 14) et t (14; 16), peuvent être détectées dans les GMSI, mais avec une fréquence plus faible [69]. Troisièmement, près de la moitié des GMSI montrent une hyper-diploïdie associée à une trisomie multiple de huit chromosomes impairs, mais rarement avec une translocation Ig H [70]. Quatrièmement, il y a une perte du chromosome 13, qui est la seule anomalie génétique la plus répandue et se retrouve dans environ 50% des MM, mais plus rarement dans les GMSI [69,71]. La majorité de tous les changements génétiques identifiés dans le MM sont également présents dans les GMSI. Néanmoins, les stades avancés de MM montrent des anomalies génétiques rarement, voire jamais retrouvées dans les GMSI (par exemple, la délétion p18 homozygote ou encore la suppression de p53) [69 ,72].

La figure suivante représente une classification cytogénétique des GMSI. On retrouve dans environ 50% des cas de GMSI, le premier événement pathogénique qui est l'hyper-diploïdie et les 50% restant de l'événement pathogénique est un événement de translocation au niveau du locus Ig H sur le chromosome 14q32 [66].

Cytogenetic Classification of Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance (MGUS)	
Cytogenetic abnormality	Affected genes
IgH translocated MGUS (50%)	
t(11;14)(q13;q32)	<i>CCND1</i> (cyclin D1)
t(4;14)(p16;q32)	<i>FGFR-3</i> and <i>MMSET</i>
t(14;16)(q32;q23)	<i>C-MAF</i>
t(6;14)(p21;q32)	<i>CCND3</i> (cyclin D3)
t(14;20)(q32;q11)	<i>MAFB</i>
IgH non-translocated MGUS (50%)	
Hyperdiploid MGUS	Numerous

Figure 18 : Classification cytogénétique des GMSI [66].

L'initiation de la prolifération des GMSI se fait de façon cumulative, elle est probablement provoquée suite à une stimulation antigénique : l'hyperdiploïdie ou les translocations Ig H. Alors que la progression de GMSI vers un myélome est accompagnée d'une variété de changements. Plusieurs anomalies ont été décrites, il s'agit notamment des anomalies *ras*, des mutations du gène p53, du gène p16.... Ainsi, il a été proposé que les réarrangements et la dérégulation consécutive du système *myc* soient des événements qui se produisent tardivement. Récemment, il a été montré que l'induction de la dérégulation du système *myc* chez des souris qui ont GMSI conduit à l'élaboration de MM dans la majorité d'entre elles, ce qui suggère également un rôle du système *myc* dans la transformation des GMSI en MM [73, 74,75]. Les changements du microenvironnement de la moelle osseuse incluent l'induction de l'angiogenèse, impliquant les cytokines comme l'interleukine 6 (IL-6), qui

sert d'un facteur de croissance majeur pour des cellules plasmatiques [76] (*figure 19*).

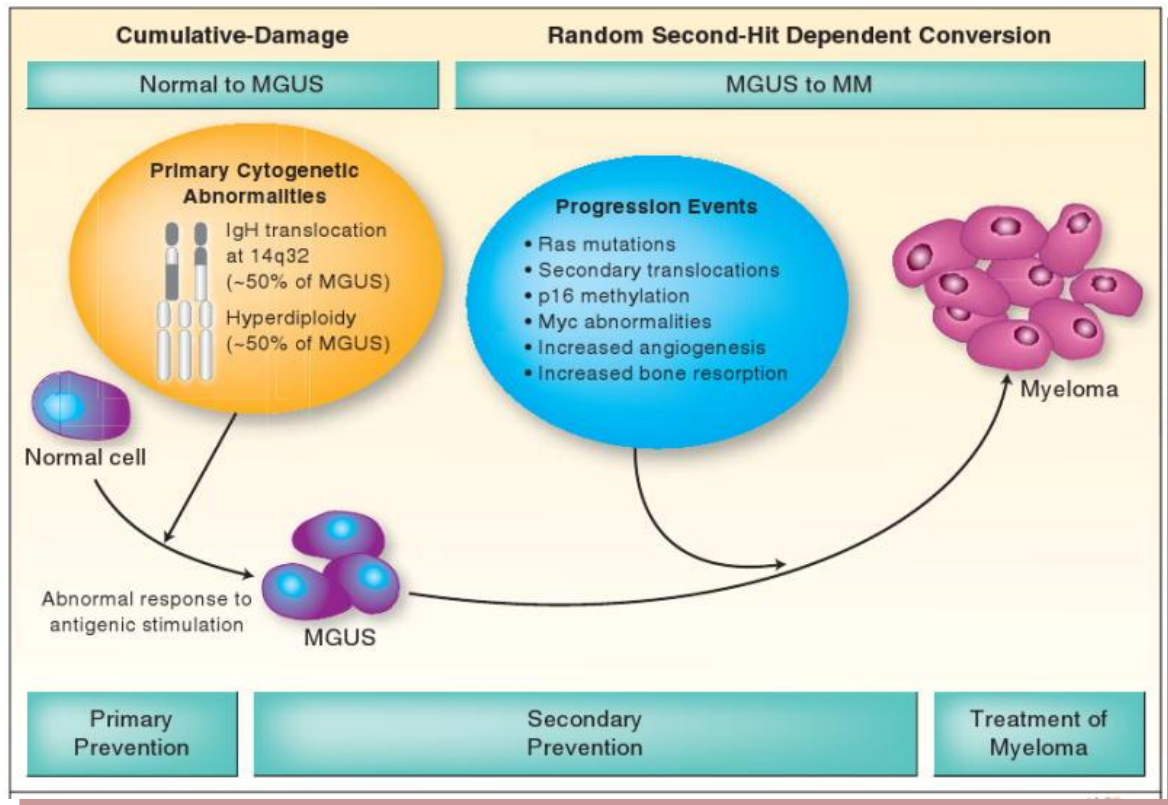


Figure 19 : Pathogenèse des GMSI et leur progression vers le MM [76].

2- Diagnostic différentiel des GMSI lors de la découverte d'une Igm

La découverte d'une GMSI nécessite en premier lieu de vérifier que le patient n'est pas atteint d'un myélome multiple ou de maladie de Waldenström ou d'une amylose. Le diagnostic de GMSI reste donc un diagnostic d'exclusion.

Le tableau suivant résume les critères de diagnostic des GMSI, MM, MML.

Tableau XV. Critères de diagnostic des GMSI, MM, MML [51].

Variable	MGUS	Smoldering Multiple Myeloma	Multiple Myeloma
Bone marrow plasma cells (%)	<10	≥10	≥10
	and	and/or	and/or
Circulating monoclonal protein (g/dl)	<3	≥3	≥3
Clinical manifestations	Absent	Absent	Present‡

‡ Clinical features = **C R A B** = increased serum **C**alcium concentrations, **R**enal failure, **A**nemia, skeletal involvement (lytic lesions), + recurrent **B**acterial infections, and extra medullary plasmacytomas.

2.1. Le myélome multiple latent

Le myélome multiple latent (MML) représente environ 15% des diagnostics de MM.

Tout comme les GMSI, il est asymptomatique sur le plan clinique et on ne retrouve pas d'anomalie radiologique ni biologique en dehors de la présence d'une Igm de type IgG ou IgA. Il se différencie des GMSI par un taux du composant monoclonal supérieur à 30g/l et/ou par une plasmocytose supérieure à 10%. Il est, soit découvert d'emblée, soit lors du suivi d'une GMSI. Dans ce dernier cas, le fait d'avoir un taux de composant monoclonal évolutif, doit faire évoquer une progression vers la pathologie maligne. En effet, contrairement aux

GMSI où le taux de progression vers la pathologie néoplasique est estimé à 1% par an, dans le cas des MML, il est crédité selon les études, de 10 à 20% [77].

2.2- Le myélome multiple

C'est la GM la plus fréquente après les GMSI. Il représente environ 10% des pathologies hématologiques malignes. L'Igm en cause, est la plupart du temps une IgG, en deuxième lieu une IgA, rarement une IgD ou une IgE et exceptionnellement une IgM [78].

Le myélome multiple est dans la majorité des cas consécutif à l'évolution d'une GMSI (préalablement détecté ou non).

Son diagnostic repose sur des arguments cliniques, notamment douleurs osseuses ou fractures spontanées, infections récurrentes ou parfois insuffisance rénale.

Sur le plan biologique, on retrouve une anémie dans 70% des cas, une hypercalcémie chez un quart des patients et une créatinémie augmentée chez environ la moitié des patients.

L'Igm est détectée à l'électrophorèse des protéines sériques dans 82% des cas et à l'immunofixation dans 93%.

Quand l'immunoglobuline monoclonale n'est pas retrouvée dans le sang, elle est détectée dans les urines. Il s'agit des CLL monoclonales ou protéinurie de Bence Jones dont la recherche s'avère indispensable dans la démarche diagnostique des cas de myélome multiple [79].

Enfin, 3% des myélomes multiples dits non sécrétant ou non excréant, l'Igm n'est retrouvée ni dans le sang ni dans les urines. Le dosage des CLL monoclonales sérique semble alors incontournable pour leur diagnostic [78].

A l'examen de la moelle osseuse, on retrouve plus de 10% de plasmocytes, avec très souvent des signes de dystrophie. Sur le plan radiologique, 80% des patients présentent une ou plusieurs lésions osseuses.

Depuis 1975, la classification de Durie-Salmon [80] était utilisée comme référence pour la prise en charge des patients (**tableau XVI**).

Tableau XVI. Classification de Durie-Salmon du myélome multiple [80].

Stade	Critères
Stade I	<ul style="list-style-type: none"> - MM de faible masse tumorale - Présence de tous les critères suivants <ol style="list-style-type: none"> 1) Hémoglobine > 10 g/dl 2) Calcémie \leq 3 mmol/l 3) Os normal ou un seul plasmocytome osseux 4) Faible taux d'immunoglobuline monoclonale <ul style="list-style-type: none"> ▪ IgG sérique < 50 g/l ▪ IgA sérique < 30 g/l ▪ Protéinurie monoclonale < 4 g/24 h
Stade II	<ul style="list-style-type: none"> - MM de masse tumorale intermédiaire - Regroupe les MM ne répondant ni aux critères de stade I, ni aux critères de stade III
Stade III	<ul style="list-style-type: none"> - MM de forte masse tumorale - Présence d'un ou plusieurs des critères suivants <ol style="list-style-type: none"> 1) Hémoglobine < 8.5 g/dl 2) Calcémie > 3 mmol/l 3) Atteinte ostéolytique multiple 4) Taux élevé d'immunoglobuline monoclonale <ul style="list-style-type: none"> ▪ IgG sérique > 70 g/l ▪ IgA sérique > 50 g/l ▪ protéinurie monoclonale > 12 g/24 h
Sous-classification selon la fonction rénale	
Stade A	Créatinine < 20 mg/l
Stade B	Créatinine \geq 20 mg/l

Plus récemment, des critères de SWOG (South-West Oncology Group) présentés ci-dessous, regroupant un faisceau d'arguments cliniques, biochimiques, cytologiques et radiologiques permettent de conclure au diagnostic de MM [81]. Ils sont répartis en critères majeurs et ceux mineurs.

• **Les Critères majeurs :**

I - Plasmocytome sur biopsie tissulaire

II - Plasmocytose médullaire > 30 %

III - Composant monoclonal :

- > 35 g/l s'il s'agit d'une IgG
- > 20 g/l s'il s'agit d'une IgA
- ≥ 1 g/24 h s'il s'agit de l'excrétion urinaire de chaîne légères libres Lambda ou kappa en l'absence d'amylose.

• **Les Critères mineurs :**

a - Plasmocytose médullaire comprise entre 10 et 30 %

b - Pic monoclonal présent, mais de niveau inférieur au critère III

c - Lésion(s) osseuse(s) lytique(s)

d - Baisse des autres immunoglobulines : IgM < 0,5 g/l, IgA < 1 g/l, IgG < 6g/l

Le diagnostic est confirmé, si sont associés au moins un critère majeur + 1 critère mineur ou 3 critères mineurs dont au moins a + b.

1 - I + b, I + c, I + d

2 - II + b, II + c, II + d

3 - III + a, III + c, III + d

4 - a + b + c, a+b+d

La moyenne de survie d'un myélome à sa découverte, est de 3 ans, mais certains patients survivent au-delà de 10 ans sous traitement.

2.3- Maladie de Waldenström (MW)

La MW est actuellement définie comme une infiltration lymphoplasmocytaire envahissant la moelle osseuse, associée à un pic monoclonal sérique d'iso type Ig M. Au sein de la classification WHO, la MW appartient à la classe des hémopathies lymphoïdes de bas grade de phénotype B, de type lymphomes lymphoplasmocytaires. Les critères diagnostiques en ont été longtemps discutés. Lors du second International Workshop on Waldenström macroglobulinemia, les critères suivants ont été validés pour définir la MW (tableau XVII).

Tableau XVII. Critères diagnostiques de la MW (Second *International Workshop on Waldenström macroglobulinemia*) [82].

- ⇒ Composant monoclonal sérique d'isotype IgM quelle que soit la concentration sérique
- ⇒ Infiltration de la moelle osseuse par une population clonale de lymphoplasmocytes constituée de lymphocytes, de lymphoplasmocytes à différenciation plasmocytaires ou plasmacytoïdes et de plasmocytes
- ⇒ Infiltration intertrabéculaire sur la biopsie de la moelle osseuse
- ⇒ Expression des marqueurs de surface : IgM+, CD19+, CD20+, CD22+, FMC7+, mais aussi : CD38+ (pas systématique), CD25+, CD27+, CD5 ±, CD23 ±, CD10-, CD103-, CD138-

La MW est considérée comme une hémopathie maligne dysglobulinémique rare représentant 1% à 2% des hémopathies malignes, avec une incidence annuelle estimée à 3,4 cas par million d'habitants. Cependant, cette incidence ne tient vraisemblablement compte que des patients symptomatiques et l'incidence

réelle de la MW est probablement sous-estimée surtout chez des sujets âgés et asymptomatiques. La fréquence de la MW est plus élevée dans la population dans la population de race blanche, seuls 5% des patients sont de race noire. La MW peut se développer chez un patient présentant une GMSI d'iso type IgM. L'existence d'une GMSI d'iso type IgM augmente de 46 fois le risque de développer une MW. L'importance du composant monoclonal au diagnostic et lors du suivi des patients avec GMSI IgM est aussi corrélée au risque de survenue de MW. Les formes sporadiques sont les plus fréquentes bien que des formes familiales aient été décrites. Les patients qui ont des antécédents familiaux de MW ou de GMSI IgM pourraient être plus jeunes au diagnostic et avoir un niveau d'infiltration médullaire plus important. L'existence d'une MW ou d'un autre syndrome lymphoprolifératif chez les apparentés du premier degré est observée dans environ 20% des cas de MW. L'existence de facteurs génétiques a été évoquée par les études génétiques de déséquilibres de liaisons qui ont montré l'implication de locus en 1q et 4q dans les formes familiales de MW. Le rôle d'une stimulation antigénique chronique a aussi été évoquée, toutefois l'implication du virus de l'hépatite C reste discutée [82].

2.4- L'amyloïdose AL

L'amyloïdose est caractérisée par la présence de dépôts extracellulaires de protéines fibrillaires agencées en feuillets plissés dans différents tissus et organes. Macroscopiquement, on note une hypertrophie et une augmentation de la fermeté des organes et microscopiquement, l'amyloïdose s'organise en dépôts péri-vasculaires identifiables en coloration rouge Congo par leur aspect vert jaune en lumière polarisée.

Dans l'amyloidose AL (immunoglobulin light chain), ce sont des dégradations de chaînes légères ou dans de rares cas des chaînes légères intactes qui sont responsables dans les dépôts extracellulaires[78]. L'amyloidose AL peut être localisée ou généralisée. Dans ce dernier cas, elle est aussi connue sous le nom d'amyloidose primaire. Les circonstances d'apparition des amyloïdoses ou de transformation des GMSI en amyloidose sont mal connues. Une translocation sur les gènes des chaînes lourdes est mise en évidence dans 70% des cas sur un modèle comparable à celui des myélomes multiples.

Le diagnostic d'amyloidose AL nécessite la mise en évidence de dépôts protéiques par le rouge Congo et la confirmation que ces dépôts soient en rapport avec la dégradation des chaînes légères et enfin la mise en évidence d'une immunoglobuline monoclonale circulante sanguine ou urinaire. Dans 10 % des cas, on ne retrouve pas cette immunoglobuline. Le rapport CLL est le plus souvent anormal, dans cette éventualité. Tous les organes peuvent être touchés. Si l'amyloidose est localisée, elle pourra être bénigne. Dans d'autre cas, le pronostic vital est en jeu. Enfin, elle peut être associée à une neuropathie axonale. L'amyloidose AL peut être associée à un myélome multiple, mais généralement une des deux pathologies prend le pas sur l'autre au niveau clinique. L'âge médian de découverte est de 65 ans et le pronostic vital est variable en fonction du nombre d'organes majeurs touchés [8].

V. FORMES VARIANTES DE GMSI

1- Gammopathies bi clonales

Les gammopathies bi clonales sont caractérisées par la présence de deux types différents de protéines et comptent pour 2 à 6% des GM. Les données cliniques recueillies dans les gammopathies bi clonales sont similaires à celles retrouvées dans les GM. Le second composant monoclonal est reconnu le plus souvent à l'immunofixation, que sur l'électrophorèse [83].

L'apparition d'un second composant monoclonal pendant le suivi d'une GMSI peut être associé à une transformation maligne. Le risque de transformation maligne des bi clonales semble identique à celui des GMSI mais des études complémentaires sont nécessaires pour comparer l'évolution des bi clonales et des GMSI [84].

2- Gammopathies tri clonales

D'après la revue de la littérature, Grosbois et al. ont recensé 24 cas de gammopathie tri clonale, parmi lesquels 16 cas étaient associés à une lymphoprolifération maligne, 5 cas survenus dans des maladies non hématologiques et 3 cas étaient de signification indéterminée [85].

3- Protéinurie de Bence Jones idiopathique

Bien que la protéinurie de Bence Jones soit essentiellement associée au MM, à la MW, à l'AL ou à une autre lymphoprolifération maligne, il existe parfois, des patients qui produisent une grande quantité de CLL monoclonales et chez qui, on ne décèle aucun signe de malignité et qui ont une évolution bénigne.

Une série de 7 patients ayant une protéinurie de Bence Jones positive (>1g/24h) mais chez qui, on n'avait pas retrouvé un pic monoclonal sérique ni aucune preuve de MM ou autre hémopathie maligne, a été décrite par Kyle et Geripp[86]. Après un suivi de 7 à 36 ans, 2 cas ont développé un MM ; 1 cas a présenté un myélome multiple latent et un autre une amyloïdose AL, deux autres patients sont décédés de cause non hématologique et un patient a été suivi pendant 36 ans sans avoir développé un signe de MM ou d'amyloïdose AL.

La protéinurie de Bence Jones idiopathique représente l'équivalent d'une GMSI à chaînes légères. Bien qu'elle puisse rester stable plusieurs années, elle peut évoluer vers un MM ou vers une amyloïdose AL, ce qui fait que ces patients doivent être suivis [86].

4- GMSI à IgD

La présence d'une GM à IgD est presque toujours liée à un MM, une amyloïdose AL ou une leucémie plasmocytaire. Pourtant, 2 cas de GMSI à IgD bien documentés ont été rapportés, l'un d'eux a été suivi pendant 6 ans sans transformation maligne, l'autre est resté stable au cours d'un suivi de 8 ans [87].

VI- EVALUATION PRONOSTIQUE

1. Incidence de transformation

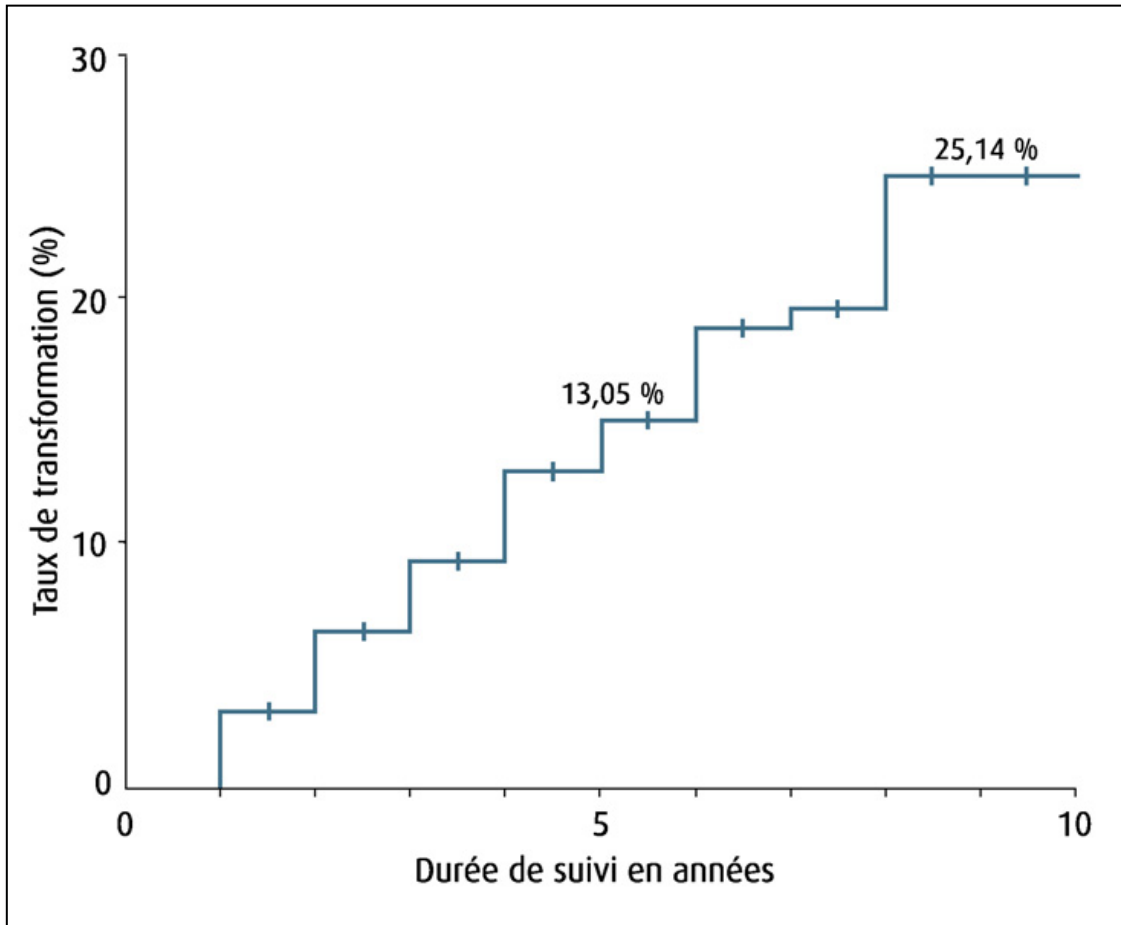
C'est l'étude de Kyle de 1978 [88] qui a mis en évidence un taux non négligeable de transformation des MGUS en pathologie maligne hématologique. Depuis, de nombreuses cohortes ont confirmé cette première analyse avec des résultats toutefois très variables.

Le suivi de 241 cas de la série de Kyle, après 25 ans, montre que 64 patients parmi eux, soit 27%, ont développé une pathologie hématologique dont 44 cas (69%) ont évolué vers un myélome multiple ; 7 cas (11%) vers une macroglobulinémie de Waldenström; 8 cas (12%) vers une amyloidose et 5 cas (8%) vers une pathologie lymphoproliférative [89].

L'étude de Cesana [90] a objectivé une transformation maligne, dans un délai de 5 ans, chez 5,8% (n=64) de ses patients dont 43 patients ont développé un MM, 1 cas a évolué vers une amyloidose, 12 cas vers la MW, 6 cas ont eu un lymphome malin non hodgkinien, 1 cas un plasmocytome et 1 cas a développé une leucémie lymphoïde chronique. Ainsi, le taux de transformation cumulé à 10 et 15 ans, sont respectivement de 14 % et 30%.

Dans la série de Bladé de Barcelone [80], le taux de transformation des GMSI à IgM en MW était de 9,5 % à 5 ans, 13,3% à 10 ans et 27,7% à 20 ans.

Dans une étude rétrospective [91], le devenir de 190 patients suivis pour une GMSI a été étudié. Le diagnostic de GMSI était maintenu chez 128 patients (67,4 %) avec une durée moyenne de suivi de 96 mois. Quarante et un patients (21,6 %) ont évolué vers un syndrome immunoprolifératif malin avec un délai moyen de survenue de 49 mois. Le risque actuariel de transformation maligne était estimé à 13,05 % à 5 ans et 25,14 % à 10 ans (*graphique 12*).



Graphique 12 : Taux de transformation maligne en fonction du temps [91].

Dans toutes ces études, il est effectivement démontré que le taux de transformation en pathologie maligne est corrélé au temps. Ce taux de transformation est en moyenne estimé à 1 % par an à partir de l'année de découverte de la GMSI.

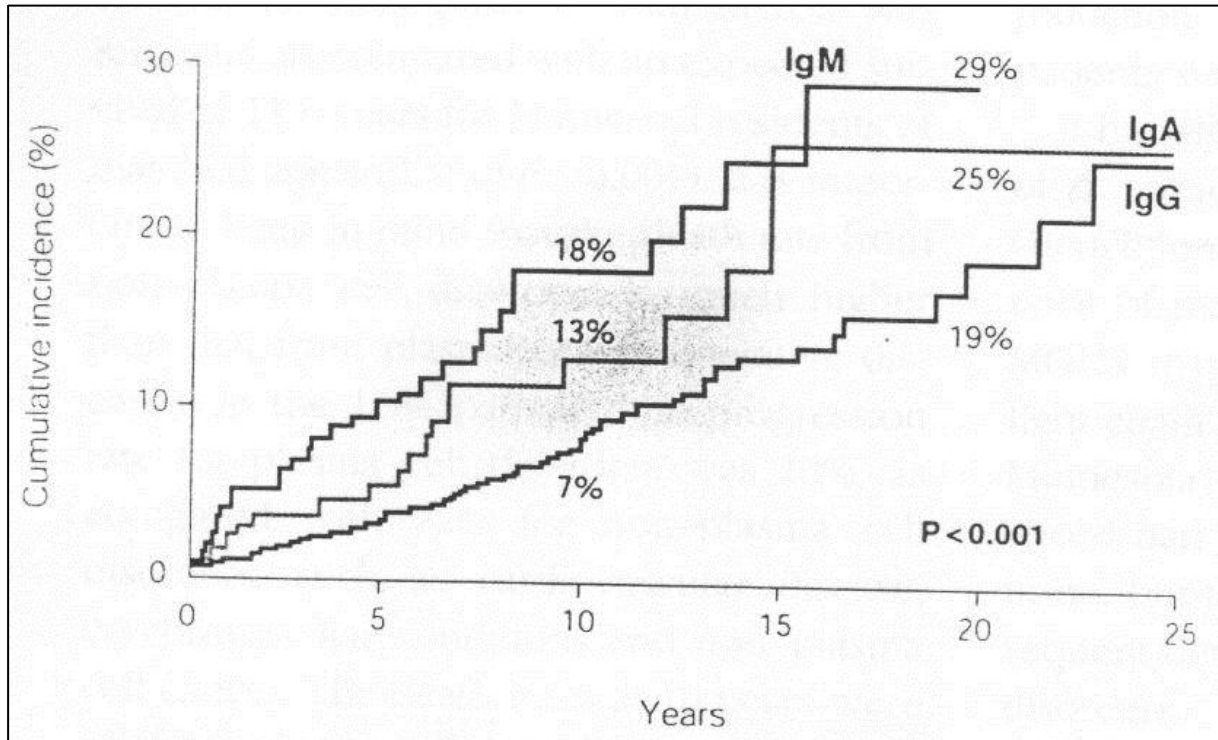
2 Principaux critères prédictifs de transformation maligne

2.1 Iso type

Dès 1992, Bladé signalait le rôle prédictif de la transformation maligne de l'iso type [92]. Sur une cohorte de 128 patients, il y avait 5 cas (23,8%) de transformation maligne parmi les 21 patients ayant une GMSI IgA et 8 cas (7,5%) parmi les 107 ayant une GMSI IgG ou IgM.

Dans sa cohorte de 1384 patients, Kyle [93] a signalé que les GMSI IgA et IgM avaient un risque d'évolution plus élevé que les GMSI de type IgG. Ce résultat a été également rapporté par Cesana [90]. Sur une cohorte de 1247 patients, Gregersen [94] a évalué le risque relatif de transformation maligne des IgA et des IgM respectivement à 1,8 et 1,1 par rapport aux IgG. Dans une étude épidémiologique ayant recensé 504 cas de GMSI, Ogmundsdottir [95] a estimé le risque relatif de transformation maligne des IgA à 27,8 pour les hommes et à 62,1 pour les femmes par rapport à une population témoin. Parallèlement, le risque relatif de transformation des GMSI de type IgG était de 6,59 pour les hommes et de 16,5 pour les femmes.

Le graphique suivant illustre le taux de transformation maligne en fonction de l'iso type et du temps.



Graphique 13 : Taux de transformation maligne en fonction de l'iso type et du temps [92].

Toutes ces études ont démontré que les patients avec une GMSI à IgA ou IgM ont un risque plus accru à développer un MM ou une autre hémopathie maligne que ceux avec une GMSI à IgG.

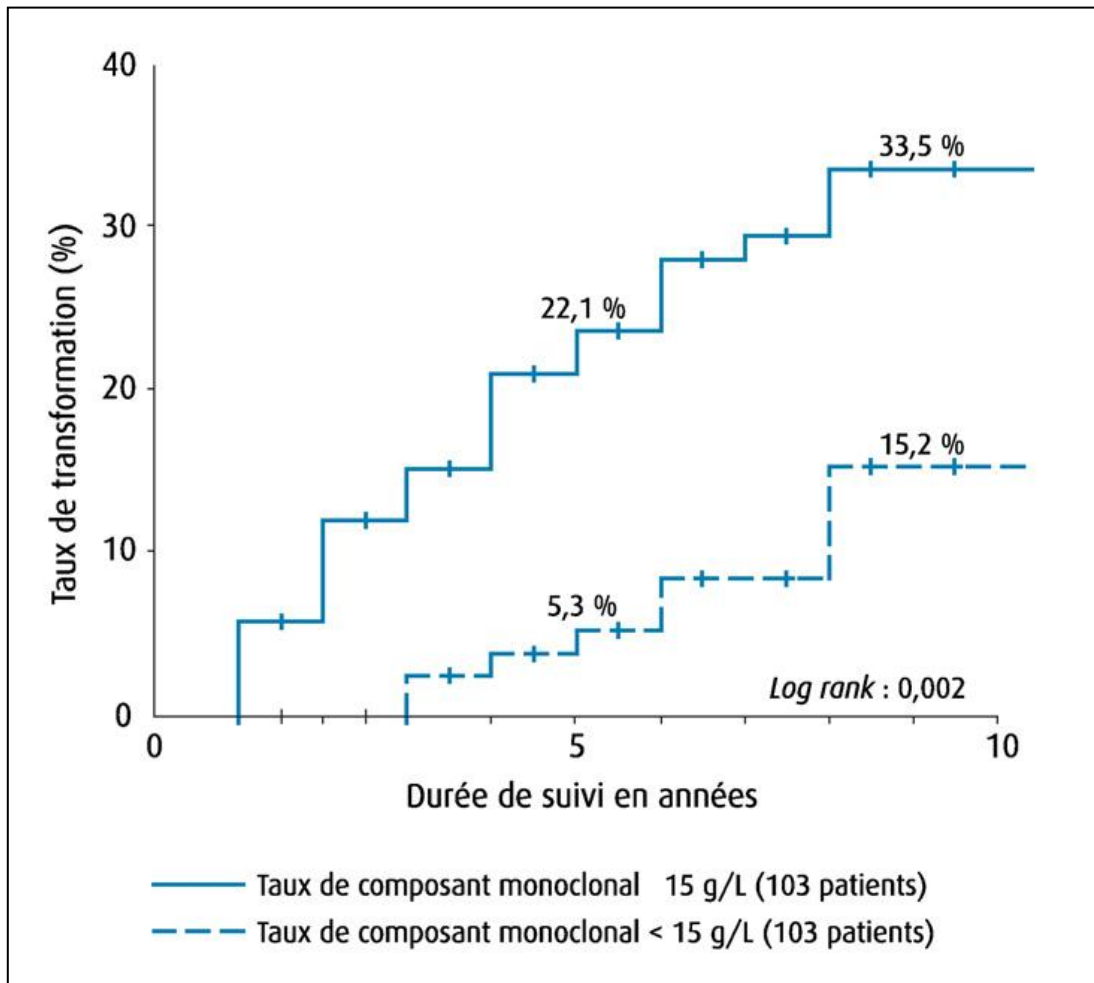
2.2 Taux du composant monoclonal

Dans l'étude de Kyle [93], le facteur le plus discriminant était le taux du composant monoclonal. Le risque de transformation à 20 ans était évalué à 14% lorsque le pic initial était inférieur à 5g/l et 49% lorsque le pic initial était supérieur à 25g/l. Le risque relatif de transformation des patients dont le taux de composant monoclonal était supérieur à 25 g/L était de 4,6 par rapport aux

patients ayant un taux de composant monoclonal inférieur à 5 g/L. Dans cette étude, les auteurs ne définissaient pas de valeur seuil.

Celle-ci a cependant été proposée dans d'autres travaux comme celui de Van de Donk [96] qui l'a fixée à 10g/l. Pour les patients ayant un taux de composant monoclonal inférieur ou supérieur à 10g/l, le risque de transformation à dix ans était estimé respectivement à 4,76 % et 32,2%.

L'étude de Decaux [91] confirme également l'implication de ce paramètre dans l'évolution maligne des GMSI. En effet, le risque d'évolution maligne semble directement proportionnel à la concentration de la protéine monoclonale au moment du diagnostic, il est évalué à 5,3% à 5ans et à 15,2% à 10 ans lorsque le taux de composant monoclonal est inférieur à 15g/l. Ce risque s'élève à 22,1% à 5 ans et à 33,7% à 10 ans si le taux du composant monoclonal est supérieur ou égale à 15g/l comme le montre bien le *graphique 14* [91].



Graphique 14 : Taux de transformation maligne en fonction du taux composant monoclonal [91].

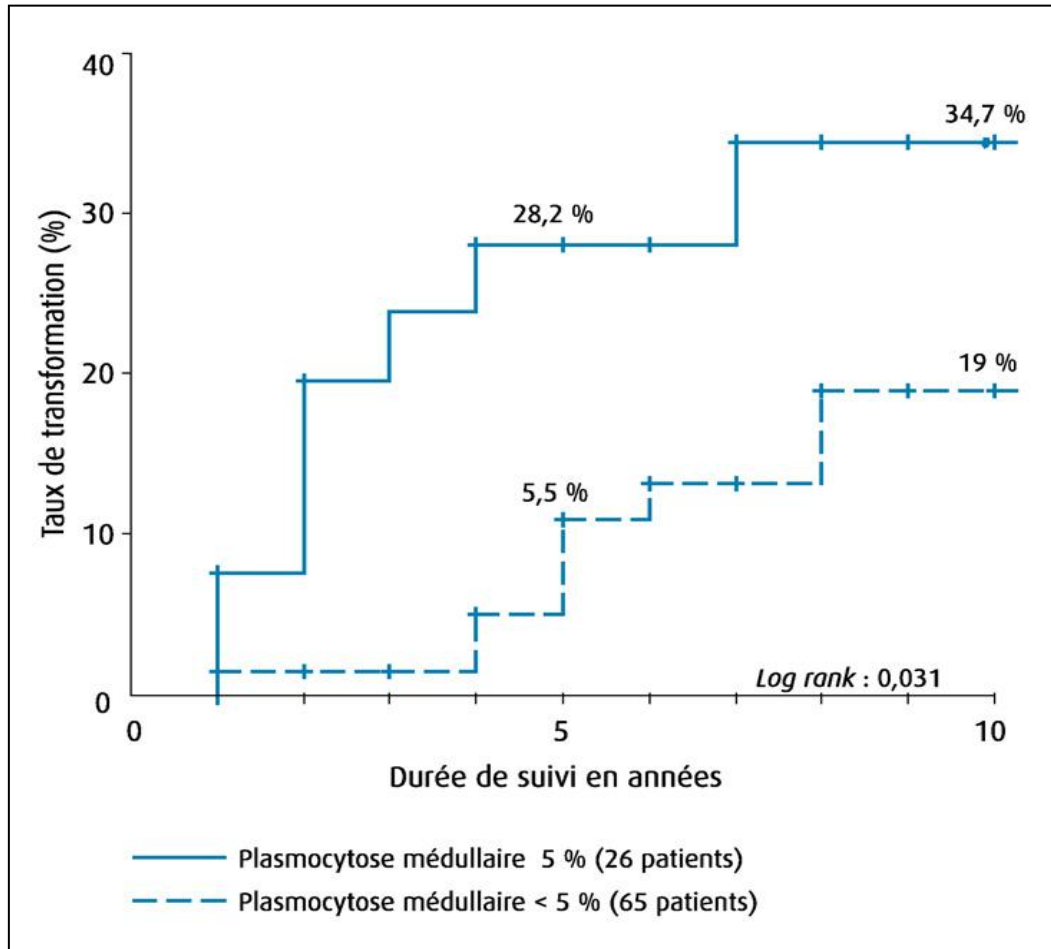
2.3 Plasmocytose médullaire

Selon les recommandations de Kyle [97], la réalisation d'un myélogramme n'est pas nécessaire lorsque le taux du composant monoclonal est inférieur à 20g/l en l'absence de signes cliniques ou biologiques évocateurs d'une hémopathie maligne. Dans la plupart des études, un myélogramme a été réalisé chez une minorité de patients. De ce fait, la plasmocytose médullaire a été rarement identifiée comme facteur prédictif de transformation maligne [93].

Dans l'étude de Van de Donk [96], le risque actuariel de transformation maligne à 10 ans était estimé à 0% lorsque la plasmocytose médullaire était inférieure à 2 % contre 26,4% lorsqu'elle était supérieure à 2%.

Pour Cesana et al. [90] (1 104 patients), la valeur seuil était de 5 %. Les patients ayant une plasmocytose médullaire entre 6 et 9 % avaient un risque relatif de transformation de 1,44 par rapport aux patients ayant une plasmocytose médullaire < 5 %. Tous les patients de ces 2 cohortes ont eu un myélogramme.

Dans une étude concernant 91 patients suivis pour une GMSI IgG ou IgA [59], la plasmocytose médullaire a été identifiée comme facteur prédictif de l'évolution maligne, avec une valeur seuil de 5 %. Les patients ayant une plasmocytose médullaire inférieure à 5 % (65 patients) avaient un risque de transformation maligne estimé à 11,1 % à 5 ans et 19 % à 10 ans. Ce risque était plus important pour les patients dont l'infiltration médullaire était supérieure à 5 % (26 patients) : 28,2 % à 5 ans et 34,7 % à 10 ans (*graphique 15*) [59].



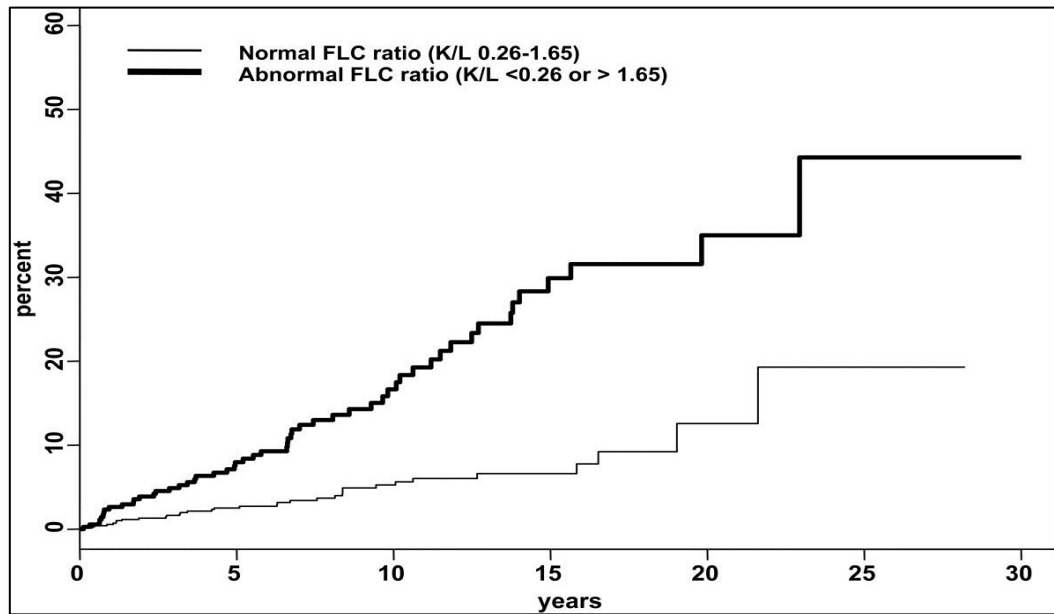
Graphique 15 : Taux de transformation maligne en fonction de la plasmocytose médullaire [59].

L'importance pronostique du pourcentage de plasmocytes dans la moelle osseuse au moment du diagnostic, a été globalement soulignée dans d'autres travaux. Ainsi, un taux de plasmocytes médullaires supérieur à 5% est associé à un haut risque évolutif. De ce fait, l'incidence d'hémopathie maligne est près de 2 fois plus importante avec une plasmocytose de 6 à 9 % par rapport à celle inférieure ou égale à 5% [97].

2.4 Dosage des chaînes légères libres sériques et rapport kappa /lambda

Les chaînes légères libres d'immunoglobuline sont présentes à de faibles concentrations dans le sérum de sujets sains. Leur demi-vie est courte car elles sont rapidement filtrées au niveau rénal. Du fait de leur réabsorption tubulaire importante, il n'est pas possible de détecter les protéinuries de Bence-Jones avant que le seuil de réabsorption ne soit dépassé. Un nouveau test de dosage des chaînes légères libres kappa et lambda permet leur quantification dans le sérum et dans les urines [98]. L'étude du rapport kappa/lambda permet de distinguer les excès de synthèse polyclonales et monoclonales. Un rapport kappa/lambda anormal indique un excès d'un type de chaîne légère qui témoigne de la présence d'une chaîne légère libre sérique monoclonale [99]. Rajkumar a utilisé le sérum de 1148 patients de la cohorte décrite par Kyle de (1384 patients) [100]. Un rapport kappa/lambda anormal était associé à un risque de transformation maligne plus élevé. Le risque actuariel de transformation maligne des patients ayant un rapport kappa/lambda normal était estimé à 5,3 % à 10 ans et 12,6 % à 20 ans. Pour les patients ayant un rapport kappa/lambda anormal (379 patients – 33 %), ce risque s'élevait à 16,7 % à 10 ans et 35 % à 20 ans. Le risque de transformation s'élevait à 60,5 % à 20 ans lorsque le rapport kappa/lambda était très anormal ($< 0,125$ ou > 8).

Le graphique suivant illustre le taux de transformation maligne en fonction du rapport κ/λ



Graphique 16 : Taux de transformation maligne en fonction du rapport κ/λ [100].

Aussi, un rapport de chaînes légères libres sériques κ/λ anormal, était-il associé à un risque de transformation plus élevé [101].

3- Scores prédictifs

Chacun de ces facteurs prédictifs pris indépendamment ne permet pas de classer correctement les patients. L'utilisation d'une combinaison de facteurs sous la forme de score pronostique permettrait de s'affranchir des limites de chacun. Dès 1996, Baldini et al. [102] signalaient que les patients ayant un taux de composant monoclonal inférieur à 15 g/L, une plasmocytose médullaire inférieure à 5 %, des immunoglobulines polyclonales normales et pas de protéinurie de Bence-Jones détectable avaient un risque évolutif très faible.

Cesana et al. [90] proposaient un index pronostique prenant en compte 4 facteurs : la VS (vitesse de sédimentation), le taux des immunoglobulines

polyclonales, la présence d'une protéinurie de Bence-Jones, la plasmocytose médullaire. Le risque de transformation maligne était d'autant plus important que l'index pronostique était élevé.

Rajkumar et al. [100] ont proposé récemment un score prédictif tenant compte des 3 facteurs de risques identifiés par cette équipe : iso type (IgG ou non IgG), taux de composant monoclonal (< ou > 15 g/L) et dosage des chaînes légères libres sériques (rapport kappa/lambda normal ou anormal). Les auteurs définissaient ainsi 4 groupes de patients ayant des risques de transformation très différents. Les patients n'ayant aucun facteur de risque (39,1 % de la cohorte) avaient un risque de transformation estimé à 5 % à 20 ans. Les patients ayant 3 facteurs de risque (4,62 %) avaient un risque d'évolution estimé à 58 % à 20 ans (soit 3 % par an) et un risque relatif de transformation estimé à 20,8 par rapport au groupe de patients n'ayant aucun facteur de risque.

Dans l'étude de Decaux [59], il a été proposé un score prédictif tenant compte du taux de composant monoclonal (valeur seuil 15 g/L) et de la plasmocytose médullaire (valeur seuil 5 %). Les patients ayant un taux de composant monoclonal inférieur à 15 g/L et une plasmocytose médullaire inférieure à 5 % avaient un risque évolutif faible estimé à 0 % à 5 ans et 12,9 % à 10 ans. Ceux ayant eu les 2 facteurs supérieurs à la valeur seuil avaient un risque de transformation maligne élevé à 38,9 % à 5 ans et 49,1 % à 10 ans. Un groupe intermédiaire ayant un seul critère supérieur au seuil avait un risque intermédiaire : 7,1 % à 5 ans et 19,4 % à 10 ans.

Ces différents résultats confirment la grande hétérogénéité des GMSI et permettent d'envisager un suivi adapté à chaque patient.

4- Autres facteurs prédictifs

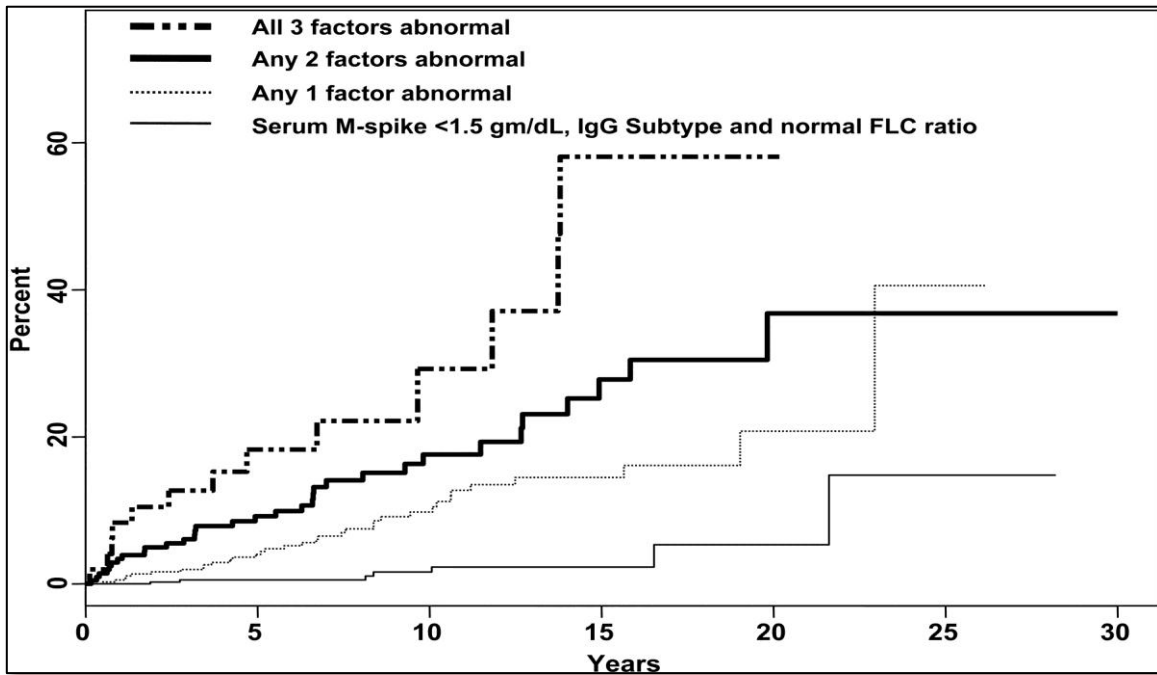
Certains facteurs prédictifs font appel à des techniques spécialisées mais ils ne sont pas utilisables en routine (plasmocytose circulante [103], hyper-résorption osseuse [104], angiogenèse médullaire [105]...). Une étude récente signalait la valeur prédictive d'une plasmocytose circulante [103], ses résultats sont intéressants sur le plan théorique, permettant de mieux comprendre la physiopathologie des GMSI et leur lien avec le myélome mais ils sont peu utiles au quotidien pour la prise en charge des patients.

5- Modèle de stratification du risque évolutif des GMSI

Le risque évolutif des GMSI est maintenant bien identifié. Les facteurs prédictifs sont de mieux en mieux connus et l'utilisation de scores prédictifs combinant plusieurs facteurs permettra probablement d'évaluer le risque individuel de chaque patient. Ainsi, en combinant les trois facteurs de risque les plus pertinents, les patients sont divisés en 4 groupes:

- ✓ Le Groupe à bas risque : Il compte les patients ayant un composant monoclonal de type IgG à un taux inférieur à 15 g/l et avec un rapport κ/λ normal ;
- ✓ Le Groupe à risque bas à intermédiaire : Les patients de ce groupe présentent un des facteurs pré cités;
- ✓ Le Groupe à risque intermédiaire à haut : Dans ce groupe de patients, on trouve 2 facteurs de risque;
- ✓ Le Groupe à haut risque : Le composant monoclonal a un iso type non Ig G dont le taux est supérieur à 15 g/l, avec un rapport κ/λ anormal.

Le risque de transformation à 20 ans passe de 58% si les patients présentant les trois facteurs de risque à 37% et 21% respectivement en présence de 2 ou d'un seul facteur de risque. Il n'est enfin que de 5% lorsqu'aucun des facteurs de risque n'existe, comme le montre bien le graphique suivant [100].



Graphique 17 : Taux de transformation en fonction des facteurs prédictifs (taux du composant monoclonal / iso type / CLL) [100].

Les scores proposés doivent cependant être validés par le biais des études prospectives.

6- Prise en charge de patients atteints de GMSI

Dans le management de patients atteint de GMSI, il faut savoir que le décès, dû à d'autres maladies, est plus grand que celui imputable à l'évolution de GMSI.

L'enjeu étant de définir une stratégie de surveillance qui doit être adaptée au risque de transformation et basée sur les examens les plus simples, les explorations les plus poussées ou à coût élevé seront réservés aux patients classés dans le groupe à risque élevé ou chez qui la symptomatologie a évolué.

Traitement

L'abstention thérapeutique est préconisée [97] sauf dans les cas où l'IgM est responsable par elle-même de manifestations pathologiques: cryoglobulinémie, neuropathie périphérique...

Surveillance d'une GMSI

La surveillance clinique et biologique doit être régulière et prolongée compte tenu de la persistance du risque évolutif avec le temps. Elle doit être semestrielle, initialement, puis annuelle en cas de stabilité pendant 2 ans. Elle est basée sur des critères cliniques (état général, douleurs osseuses, syndrome tumoral) et biologiques (hémogramme, calcémie, créatininémie, électrophorèse des protides et protéinurie). La répétition de l'immunofixation n'est pas nécessaire au cours du suivi. Celui-ci est basé sur l'évolution du pic à l'électrophorèse des protides et non sur le dosage pondéral des immunoglobulines. En cas d'apparition d'une symptomatologie clinique ou d'anomalies biologiques, l'enquête étiologique doit être reprise.

L'évolution maligne pouvant être brutale, il est nécessaire de répéter les explorations en cas d'apparition de symptômes cliniques ou biologiques quelle que soit la date du dernier bilan évolutif [106].

Kyle [93] soulignait qu'une surveillance régulière permet de diagnostiquer une évolution maligne précocement ce qui peut prévenir l'apparition de complications graves telles qu'une fracture pathologique ou une insuffisance rénale conduisant à l'hémodialyse.

Le suivi doit être guidé par le système de stratification de risque. Ainsi :

- ✓ Avec les patients à risque faible, il n'est probablement pas nécessaire de prévoir de consultation spécialisée pour le suivi.

Un contrôle biologique (électrophorèse des protides, hémogramme, créatinine, calcémie) annuel paraît suffisant.

- ✓ Pour les patients à risque intermédiaire, il est souhaitable de prévoir un contrôle biologique (électrophorèse des protides, hémogramme, créatinine, calcémie) à 6 mois et une consultation spécialisée à 1 an. En l'absence d'évolutivité, la surveillance biologique sera poursuivie tous les 6 mois avec une consultation spécialisée tous les 2 ans.
- ✓ Pour les Patients à haut risque, il semble licite de prévoir une consultation spécialisée à 6 mois pour s'assurer de la stabilité du taux de composant monoclonal. En l'absence d'évolutivité, les explorations biologiques (électrophorèse des protides, hémogramme, créatinine, calcémie) sont répétées tous les 6 mois et une consultation spécialisée annuelle est prévue [65].

Les examens biologiques suivants : numération formule sanguine complète, calcémie, évaluation de la fonction rénale et mesure du pic monoclonal à l'électrophorèse des protéines sériques sont nécessaires. Les radiographies standard du squelette, la recherche d'une protéinurie de Bence Jones et le médullogramme sont rarement nécessaires.

Il sera important d'expliquer au patient que la GMSI est une pathologie ayant un risque évolutif, afin de garantir son adhésion au suivi [42].



*Limites de
l'étude*

L'absence de l'outil informatique au laboratoire de biochimie a rendu difficile l'exploitation des données. En effet, un important travail de leur regroupement était nécessaire afin d'obtenir un seul et même tableau Excel plus facilement exploitable et de retirer les doublants.

La recherche des informations manquantes pour un grand nombre de patients, de même que la perte de certains dossiers anciens, nous a obligé de les soustraire de la cohorte.

Pour toutes ces raisons, le nombre de patients répertoriés durant la période d'étude nous semble sous estimé. Il faut également rappeler la différence en terme de performance et de sensibilité entre les techniques les plus anciennes (acétate de cellulose) et celles dont nous disposons actuellement (gel d'agarose et électrophorèse capillaire), qui contribue également à cet effectif réduit.

L'amélioration analytique des techniques garantit sans doute un meilleur dépistage et suivi des GMSI, et des gammopathies monoclonales d'une manière globale.

Par ailleurs, l'indisponibilité provisoire de certains réactifs au moment de l'étude, explique que les résultats de certains paramètres biochimiques manquaient et leur exploitation n'a été que partielle.

Nous déplorons également l'absence de certaines données biologiques au moment du diagnostic ainsi qu'au fil du suivi des patients, nous permettant de prédire l'évolution et donc le risque de progression vers la malignité.



Conclusion

Le présent travail a été l'occasion d'exploiter des données biologiques, épidémiologiques des cas de GMSI, recueillies pendant une période de 10 ans écoulée, par le laboratoire de biochimie de l'HMIMV, et de les comparer avec les résultats de nombreuses autres études menées dans le même cadre que la nôtre.

Il a ainsi permis de confirmer certaines particularités des GMSI, également rapportées dans la littérature :

- Ⓢ Leur forte prévalence chez le sujet âgé avec une prédominance masculine remarquable,
- Ⓢ La normalité de la protidémie et du taux du composant monoclonal, dans la majorité des cas,
- Ⓢ La prédominance de l'iso type IgG et des chaînes légères kappa.

Une surveillance clinico-biologique prolongée de ce type d'affection semble nécessaire. L'utilisation de scores prédictifs permettra de classer les patients en fonction de leur risque individuel et d'adapter la surveillance en conséquence. Ceci est d'autant plus exigé qu'avec le vieillissement de la population, le problème des GMSI se posera de plus en plus dans l'avenir.

Un travail prospectif à plus grande échelle est attendu, regroupant les services concernés, dans le but d'identifier les facteurs de risque de transformation maligne de ces états pré néoplasiques sur le long cours en milieu marocain, en vue d'une meilleure prise en charge des patients.



Résumés

RESUME

Titre: Les gammopathies monoclonales de signification indéterminée. Analyse épidémiologique et biochimique (Expérience du laboratoire de biochimie de l'HMIMV-Rabat).

Mots Clés : Immunoglobuline monoclonale, GMSI, électrophorèse, immunofixation.

Auteur : M^{elle} OMMARI Amal

Rapporteur : Pr. OUZZIF Zohra

Objectif

Le présent travail a pour objectif de partager l'expérience du laboratoire de biochimie de l'HMIMV en matière de prise en charge diagnostique des GMSI et de discuter ses résultats comparativement aux données de la littérature.

Matériels et méthodes

Il s'agit d'une étude rétrospective réalisée au service de biochimie de l'HMIMV, sur une période de dix années (2000-2009), au cours de laquelle nous avons analysé les données cliniques et biologiques d'une cohorte de 108 cas de GMSI (MGUS).

Résultats

Les GMSI (n=108) représentent **41%** de l'ensemble des GM recensées durant la période de l'étude (n= 261). La répartition selon le sexe trouve un sexe- ratio de **1,84**, en faveur des hommes. La médiane d'âge est à 60 ans avec un pic de fréquence entre **70** et **79** ans. La protidémie moyenne est de **70,7 g/l ± 9,2**. Elle est retrouvée normale dans **81,5%** des cas.

Un pic d'allure monoclonale, d'importance variable est objectivé chez l'ensemble des patients, soit **100%**. Il est chiffré à **15,43±8,6** g/l. Il est principalement situé au niveau de la zone des γ (94 cas), **soit 87%** des cas. Nous avons enregistré une forte prédominance de l'iso type IgG qui représente près de **65%**. Les chaînes légères kappa semblent majoritaires pour les IgG et IgM, alors que, pour les IgA, ce sont les chaînes lambda qui prédominent. Par ailleurs, nous avons noté un taux normal ou légèrement élevé de l'IgM, sans répression de synthèse des Ig polyclonales.

Conclusion

Un travail prospectif à plus grande échelle est attendu, dans le but d'identifier les facteurs de risque de transformation maligne en milieu marocain.

ABSTRACT

Title: Monoclonal gammopathy of undetermined significance. Epidemiological and biochemical analysis (Experiment Laboratory of Biochemistry HMIMV-Rabat).

Keywords: monoclonal immunoglobulin, MGUS, electrophoresis, immunofixation.

Author: Miss. Amal Ommari

Reporter: Professor Zohra Ouzzif

Objective

The present work has for objective to share the experience of the laboratory of Biochemistry HMIMV for diagnostic management of MGUS and discuss its results compared to literature data.

Materials and methods

This is a retrospective study in the service of Biochemistry HMIMV, over a period of ten years (2000-2009), during which we analyzed the clinical and laboratory data of a cohort of 108 cases of MGUS (MGUS).

Results

The MGUS (n = 108) represented 41% of all GM recorded during the study period (n = 261). The distribution by sex is a sex ratio of 1, 84 in favor of men. The median age is 60 years with a peak incidence between 70 and 79. Serum protein average is $70,7 \text{ g/l} \pm 9,2$. It was found normal in 81, 5% of cases.

A peak-like monoclonal important variable is objectified in all patients, 100%. It amounted to $15.43 \pm 8.6 \text{ g/l}$. It is mainly located at the area of γ (94 cases), or 87% of cases. We recorded a high prevalence of IgG iso type, which represents about 65%. Kappa light chains appear in the majority for IgG and IgM, whereas for IgA, it is the lambda chains predominate. Moreover, we noted a normal or slightly elevated IgM, without suppression of synthesis of polyclonal Ig.

Conclusion

A prospective study on a larger scale is expected in order to identify risk factors for malignant transformation in Morocco.

ملخص

الأطروحة رقم: الكامباتي وحيدة النسيلة ذات المفهوم غير المحدد تحليل الوبائي والبيوكيماوي (تجربة مختبر الكيمياء الإحيائية لـ HMIMV بالرباط).

الكلمات الأساسية: غلوبين مناعي وحيد النسيلة، GMSI، الألكتروفرز، التنشيط المناعي.

من طرف: أمل عماري

مقرر: أ.أوزيف زوهرة

الأهداف:

الهدف من هذه الدراسة هو مشاركة تجربة مختبر الكيمياء الإحيائية لـ HMIMV في تشخيص الكامباتي وحيدة النسيلة ذات المفهوم غير المحدد (GMSI) ومناقشة النتائج ومقارنتها بالأدبيات.

المواد والأساليب:

هذه دراسة مرجعية تمت في HMIMV على مستوى مختبر الكيمياء الإحيائية خلال فترة 10 سنوات ممتدة من 2000 - 2009 تم فيها تحليل المعطيات السريرية والبيولوجية لـ 108 حالة من الكامباتي GMSI.

النتائج:

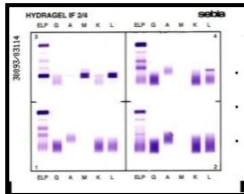
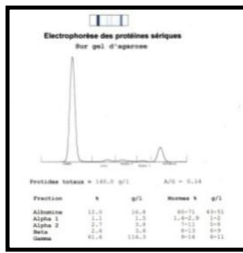
تمثل الكامباتي وحيدة النسيلة ذات المفهوم غير المحدد (108 حالة) 41% من الكامباتي وحيدة النسيلة (GM) المشخصة خلال نفس الفترة، نسبة الرجال بالنسبة للنساء هي 1,84 لفائدة الرجال ومتوسط الأعمار هو 60 سنة مع تردد الذروة ما بين 70 و79 سنة، معدل مصل البروتين هو $70,70 \pm 9,2$ ونجدها معتدلة في 81,5% من الحالات. ووجدنا أيضا ذروة وحيدة النسيلة مهمة في مجموع الحالات بنسبة 100% وبمعدل 8,6 $\pm 15,43$ وهو متركز بمنطقة γ (94 حالة) بنسبة 87%. كان لدينا أيضا نسبة مهيمنة من الإيزونوع IgG بنسبة 65% والسلسلة الخفيفة كإياها مهيمنة بالنسبة للإيزونوع IgG و IgM. أما بالنسبة للإيزونوع IgA السلسلة الخفيفة لمدا هي المهيمنة. ونلاحظ كذلك أن معدل الغلوبين المناعي وحيدة النسيلة مرتفع قليلا بدون قمع لتركيب الغلوبين المناعي متعدد النسائل.

خاتمة:

ينبغي قيام بدراسات استباقية على أكبر مستوى لتحديد عوامل خطر تحول الخبيث الكامباتي وحيدة النسيلة ذات المفهوم غير المحدد في المغرب.



Annexe



LABORATOIRE DE BIOCHIMIE
Hopital Militaire d'Instruction Mohammed V

Fiche d'exploitation des données
Immunoglobulinopathies Monoclonales

I. Identité du patient :

- Nom :	- Prénom :
- Sexe : M <input type="checkbox"/> F <input type="checkbox"/>	- Age :
- Service :	-Diagnostic <input type="checkbox"/> -Suivi <input type="checkbox"/>

II. Renseignements cliniques :

- Motif d'hospitalisation :
- Antécédents pathologiques :

III. Données biologiques :

1. Protidogramme

- Protidémie (PT) :			
- Pic monoclonal :	Oui <input type="checkbox"/>	Zone de migration :	Taux (g/l):
	Non <input type="checkbox"/>		

2. Typage (IF ou IS)

- Sang :
- Urines (PBJ) :

3. Dosage pondéral des Ig (g/l)

IgG :	Kappa :
IgA :	Lambda:
Ig M:	

4. Fonction rénale

- Insuffisance rénale :	Oui <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>
- Créatininémie :		Azotémie :

5. Autres examens biochimiques

- Calcémie corrigée/PT :
- β_2 microglobuline sérique :

6. Données hématologiques

- VS :
- NFS (taux Hb) :
- Myélogramme :

7. Données histologiques

- BOM :

8. Données radiologiques

9. Durée d'évolution depuis le 1^{er} diagnostic

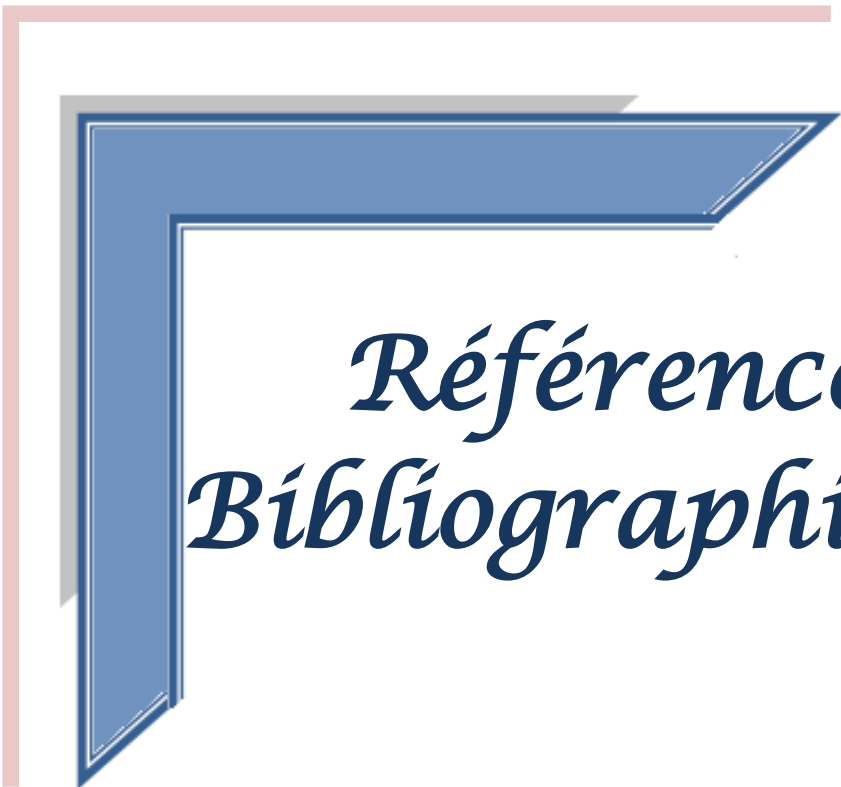
IV. Diagnostic étiologique

IMM :

- Type :
- Stade si myélome :

GMSI:

- Pathologie associée :



*Références
Bibliographiques*

- [1] **Decaux O, Cazalets-Lacoste C, Cador-Rousseau B et al.** Gammopathie monoclonale de signification indéterminée: suivi évolutif de 51 patients âgés de plus de 70 ans. *Rev Med Interne* **2002**; 23: 751-8.
- [2] **Grosbois B, Decaux O et al.** Gammopathies monoclonales et myélome multiple : Quelles nouveautés ?quelles perspectives ? La revue de médecine interne **2007** ; 28 :677-681.
- [3] **Lapulus E, Chevailler A et al.** Diagnostic biologique d'une Immunoglobuline monoclonale. *Revue Française de laboratoire* **2007**, 327:67-74.
- [4] **Waldenström J.** The occurrence of benign, essential monoclonal (M type), non-macromoleculer hyperglobulinemia and its differential diagnosis. *Acta Med Scand* **1964**; 176: 345-365.
- [5] **BLADE J.** On the significance of gammopathy of undetermined significance. *Mayo Clin Proc* **2004**;79: 855-856.
- [6] **Decaux O, Cazalets-Lacoste C, Cador-Rousseau B et al.** Gammopathie monoclonales de signification indéterminée : suivi de 51 patients âgés de plus d 70 ans. *La revue médecine interne* **2002** ; 23 :751-758.
- [7] **Kyle RA, Rajkumar SV et al.** Monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Rev Clin Exp Hematol* **2002**; 6 :225-252.

- [8] **Aubin J.** Les gammopathies monoclonales de signification indéterminée découverte, suivi, et symptomatologie Clinique. Thèse de Médecine, Faculté de Médecine de REIMS, Université de REIMS **2007**.
- [9] **Zandecki M, Genevieve F, Jago P, Grosbois B.** Les gammopathies monoclonales de signification indéterminée .Revue de médecine interne **2000** ; 21 :1060-1074.
- [10] **Sadouke K, Ouzzif Z.** Les immunoglobulinopathies monoclonales: Etude épidémiologique, biochimique et étiologique d'une cohorte de 214 cas. Thèse de Pharmacie, Faculté de Médecine et de Pharmacie de Rabat **2009** ; N° P046 : 156p.
- [11] **Bene MC, Faure GC.** Obtention et préparation des échantillons In : Bene MC, Faure GC, (Eds) Exploration fonctionnelle de l'immunité humorale. E Minter Cachan **1997** ; 7 : 129 -132.
- [12] **Gavrilovic M, Magnot M, Wallach J.** Manipulation d'analyse biochimique. Bioscience et techniques collection dirigée **1996**.
- [13] **Le Bricon T, Erlich D, Dussaucy M, Garnier JP, Bousquet B.** Dosage des protéines urinaires totales : étude comparative des techniques automatisées à l'acide trichloracétique et au rouge de pyrogallol pour les échantillons contenant des chaînes légères monoclonales. Annales de Biologie Clinique **1998**; 56 (6).

- [14] **Fiorina JC, Aimone-Gastin I, Pitiot V, Guéant JL.** Dosages des protéines urinaires totales par une technique automatisée au rouge de pyrogallol. *Annales de Biologie Clinique* **2001** ; 59: 187-92.
- [15] **Bariety J, Grateau G, Capron L.** *Sémiologie Clinique*. 8ème édition masson **2003**.
- [16] **Albarède S et al.** Immunoglobuline monoclonale : contrôle national de qualité et démarche diagnostique. *Annales de Biologie Clinique* **2005** ; 63 : 107-12.
- [17] **Filali Mouhim S, OUZZIF Z.** Myélome Multiple: Analyse épidémiologique et biochimique d'une cohorte de 144 cas (Etude Rétrospective, HMIMV-Rabat) **2010**.
- [18] **Marien M.** Protéinogramme. EMC (Elsevier Masson SAS), Biologie clinique **2009**,[90-10-0803].
- [19] **Skoog DA, Holler J, Nieman TA, Buess-Herman C, Dumont F.** *Principes d'analyses instrumentales*. Traduction et révision de la 5ème édition américaine par Claudine Buess-Freddy Dumont **2003** :786.
- [20] **Dovet D, Voet JG.** *Biochimie* 2ème édition, traduction de la 3ème édition américaine par Guy Rousseau et Lionel Damenjoud **2005** : 1600.

- [21] **Metais P, Agneray J, Ferrard G, Fruchart JC, Jardilier JC, Siest G, et al.** Biochimie clinique, biochimie analytique. Edition Simep **1997**.
- [22] **Lissoir B, Wallemacq P, Maisin D.** Électrophorèse des protéines sériques : comparaison de la technique en capillaire de zone Capillarys® (Sebia) et de l'électrophorèse en gel d'agarose Hydrasys® (Sebia). Annales de biologie clinique **2003** ; 61: 557-62.
- [23] **Jahn I, Diez G, Goetz J.** 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.
- [24] **Maréchal V.** Electrophorèse capillaire. Encyclopédie Médico-Chirurgicale, Biologie clinique, Elsevier Masson SAS, **2007**, 90-60-0082.
- [25] **Jolliff CR, Blessum CR.** Comparison of serum protein electrophoresis by agarose gel and capillary zone electrophoresis in a clinical setting. Electrophoresis **1997**; 18: 1781-1784.
- [26] **Mathiot , Petillon .** Myélome multiple approche clinique et biologique. Intergroupe Francophone du myélome.
- [27] **Lapalus E, chevailer A.** Diagnostic d'une immunoglobuline monoclonale. Revue française des laboratoires **2000** ; n°327.

- [28] **Renier G, chavailler A.** Quelques pièges de diagnostic biologique en immunologie. *Revue française des laboratoires* **2005**, n°371.
- [29] **Blessum C, Jeppsson JO, Aguzzi F.** L'électrophorèse capillaire : principe et applications au laboratoire de biologie clinique. *Annales de biologie Clinique* **1999**; 57:643-57.
- [30] **Le Bricon T.** Identification et dosage des protéines urinaires au laboratoire d'analyses. *Annales de biologie Clinique* **2002**; 60: 525-40.
- [31] **Le Carrer D, Boucraut J.** Electrophorèse et immunofixation des protéines urinaires; interprétation illustrées.
- [32] **Musser L, Choquet S.** Dosage sérique des chaînes légères libres (CLL) d'immunoglobulines : de la biologie à la clinique. *Immuno-analyse et biologie spécialisée* **2006**; 21 : 270-278.
- [33] **Guyard A, Albarede S, Phamb B, Elisabeth Burg E, Preud'homme JL, Maisonneuve P.** Contrôle national de qualité en immunopathologie: Immunoglobuline monoclonale. *Revue Française des Laboratoires* **2002** ; 347.
- [34] **Ghrai N, Bouakkez H, Dahmouni A, Nahdi I, Mechmeche L, Boughnim L, Yalaoui S.** Difficultés au cours de l'immunofixation sérique. *Immuno-analyse et biologie spécialisée* **2009** ; 24 : 100-103.

- [35] **Fernand J, Daunizeau A et al.** Immunoglobulines monoclonales. Cahier de formation. Biologie Médicale **2003** ; 28:119p.
- [36] Les pièges de l'immunofixation des protéines sériques. Option Bio – Mai **2009**. Laboratoire d'analyse médicales Vialle. [Http://www.labovialle.com](http://www.labovialle.com).
- [37] **Burattim V.** Dépistage d'une immunoglobuline monoclonale à l'occasion d'un don de sang. (à propos de 127 dossiers pour la période de 1992-2002). Thèse de Médecine. Faculté de Médecine de Nancy, Université Henri Poincaré Nancy 1 **2005** ; 15 : 91p.
- [38] **Bossuyt X, Bogaerts A, Schiettekatte G, and Blanckaert N.** Detection and classification of paraproteins by capillary immunofixation/substraction. Clin Chem **1998**; 44: 760-764.
- [39] **Daval S, Indon A, Mazon N, Riston JM, Evrard B.** Risk of antigen excess in serum free light chain measurements. Clin Chem **2007** ; 53: 1985-1986.
- [40] **North ML.** Détection et caractérisation d'une immunoglobuline monoclonale. Revue française des laboratoires **1990** ; 203 : 54-58.
- [41] **Bataille R, Boccadoro M, Klein B, Durie B, Pileri A.** C-reactive protein and β 2 Microglobulin produce a simple and powerful myeloma staging system. Blood **1992**; 80 : 733- 737.

- [42] **Vittore M, De Francesco D, Banfi G, Porta FA, Riches Pamela G.** Laboratory investigation of monoclonal gammopathy during ten years of screening in a general hospital. *Am J Clin Pathol* **1987**;40:793-797.
- [43] **Ouderaguo MA.** La place des MGUS dans les gammopathies monoclonales. Thèse médecine. Faculté de médecine et de pharmacie de Rabat. Université MV **2006** ; 226 :75p.
- [44] **Msemi-hdiji S, Haddouk S et al.** Gammopathies monoclonales en tunis : analyse épidémiologique immunologique et étiologique d'une série de 288 cas. *Pathologie Biologie* **2005** ; 53 : 19-25.
- [45] **Youinou P, Le goff P, Saleun JP, Jouquan J, Tymen G et al.** Les gammopathies monoclonales (revue critique de 219 dossiers colligés en 3 ans). *Pathologie Biologie* **1977**;25: 517-521.
- [46] **Fine JM, Marneux M.** Données récentes sur les gammopathies monoclonales. *Revue Française de transfusion et immune-hématologie* **1985** ;6: 560-591.
- [47] **Yvette IL, Chow J, Wickham N et al.** Monoclonal gammopathy of unknown significance and malignant paraproteinemia in Hong Kong. *Am J Clin Pathol* **1996**; 106: 449-456.

- [48] **Ong F, Hermans J, Noordjik EM, Wijermans PW, Seelen PJ et al.** A population-based registry on paraproteinemia in the netherlands. *British Journal of Heamatology* **1997**; 99: 914-920.
- [49] **Kyle RA.** Monoclonal gammopathy of undetermined significance and sonoldering multiple myeloma. *Eur J Heamatol* **1989**; 43: 70-75.
- [50] **Pick AL, Shoenfeld Y, Frohlichmann R, Weiss H, Vana D et al.** Plasma cell dyscrasia. Analysis of 423 patients. *Jama* **1979**; 241 :2275-2278.
- [51] **Decaux O, Rodon P, Ruellqnd A, Estepa L, Leblay R, Grosbois B.** Epidémiologie descriptive des gammopathies monoclonales. Expérience d'un centre hospitalier général et d'un service de médecine interne de centre hospitalier et universitaire. *La revue de médecine interne* **2007**; 28:670-676.
- [52] **S. Madan et al.** The incidantal monoclonal protéin : Current approach to management of monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Blood Reviews* **2009** ; 23 : 257-265.
- [53] **Chaibi P, Merlin L, Thomas C, Piette F.** Les gammopathies monoclonales de signification indéterminée. *Annales de Medecine interne* **2002** ; 153 :459 -466.

- [54] **Iwanaga M, Tagawa M et al.** Prevalence of Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance: Study of 52,802 Persons in Nagasaki City, Japan. *Mayo Clin Proc* **2007**; 82 :1474-1479.
- [55] **Kyle RA, Kumar S.** The significance of monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Haematologica* **2009**; 94: 275-285.
- [56] **Kyle RA et al.** Prevalence of monoclonal gammopathy of Undetermined Significance. *Nejm* **2006**; 354:1362-9.
- [57] **Gregersen H, Mellekjaer L et al.** Cancer risk in patients with monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Am J Hematol* **2000**; 63: 1- 6.
- [58] **Lolin, Y, Chow J, Wickham N.** Monoclonal gammopathy of unknown significance and malignant paraproteinemia in Hong-Kong. *Am J Clin Pathol* **1996**; 106:449-456.
- [59] **Katzmann A, Hsing W, Pfeiffer M, Kyle RA et al.** Prevalence of Monoclonal Gammopathy of undetermined Significance Among Men in Ghana. *Mayo Clin Proc* **2007**; 82:1468-1473.
- [60] **Grosbois B, Decaux O, Goasguen J, Ruelland A, Sebillot M, Jego P.** Malignant transformation of monoclonal gammopathy of undetermined Significance : proposal of a predictive score. *Haematologica* **2005**; 90:197.

- [61] **Peronnet F, Debatty D, Virots JS, Zurlinden A.** Gammopathies monoclonales ; performances comparées de l'électrophorèse, de l'immuno-fixation, du profil immunologique et du rapport kappa/lambda dans le dépistage des gammopathies monoclonales. *Feuillets de biologie* **1999** ; 226 : 43-50.
- [62] **Le Carrer D.** Électrophorèse et immunofixation des protéines sériques. Sébia Edition **1998**.
- [63] **Burnat P, Le Brumant-Payen C, Vest P, Toussaint C et al.** Dosage des chaînes légères d'immunoglobulines. Intérêt dans le typage des immunoglobulines monoclonales. *Feuillets de biologie* **1997** ; 38 : 35-39.
- [64] **Stone MJ, Frenkel EP.** The clinical spectrum of light chain myeloma. *Amer J Med* **1975**; 58: 601-619.
- [65] **Decaux O, Avet-Loiseau H, Grosbois B.** Transformation maligne des gammopathies monoclonales de signification indéterminée. *La Presse Médicale* 2007; 36: 1985-1996.
- [66] **Rajkumar S, Kyle RA.** 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: 945–948.

- [67] **Bergsagel PL, Kuehl W, Zhan F, Sawyer J, Barlogie B et al.** Cyclin D dysregulation: an early and unifying pathogenic event in multiple myeloma. *Blood* **2005**; 106:296–303.
- [68] **Bergsagel PL, Chesi M, Nardini E, Brents LA, Kirby SL, Kuehl W.** Promiscuous translocations into immunoglobulin heavy chain switch regions in multiple myeloma. *Proc Natl Acad Sci USA* **1996**; 93:13931–13936.
- [69] **Fonseca R, Bailey RJ, Ahmann GJ, et al.** Genomic abnormalities in monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Blood* **2002**; 100:1417–1424.
- [70] **Fonseca R, Bergsagel PL, Drach J, et al.** International Myeloma Working Group molecular classification of multiple myeloma: spotlight review. *Leukemia* **2009**; 23:2210–2221.
- [71] **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: 2185–2191.
- [72] **Fonseca R, Barlogie B, Bataille R et al.** Genetics and cytogenetics of multiple myeloma: a workshop report. *Cancer Res.* **2004**;64:1546–1558.

- [73] **Chesi M, Robbiani DF, Sebag M et al.** AID-dependent activation of a MYC transgene induces multiple myeloma in a conditional mouse model of post-germinal center malignancies. *Cancer Cell* **2008**;13:167–180.
- [74] **Chng WJ, Gonzalez-Paz N, Price-Troska T et al.** Clinical and biological significance of RAS mutations in multiple myeloma. *Leukemia* **2008**; 22:2280–2284.
- [75] **Rasmussen T, Kuehl M, Lodahl M, Johnsen HE, Dahl IM.** Possible roles for activating RAS mutations in the MGUS to MM transition and in the intramedullary to extramedullary transition in some plasma cell tumors. *Blood* **2005**; 105: 317–323.
- [76] **Rajkumar SV.** Prevention of Progression in Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance. *Clin Cancer Res* **2009**; 15: 5606-5608.
- [77] **Gurin AS.** Etude rétrospective sur les gammopathies monoclonales dépistés à Nantes depuis 25 ans : cohorte de 7500 patients. Thèse Pharmacie. Faculté de pharmacie de Nantes. Université de Nantes **2008** ; 17 :75p.
- [78] **Rajkumar V, Dispenzieri A, Kyle R A.** Monoclonal gammopathies of indetermined significance , Waldenström macroglobulinemia, AL amyloidosis, and related plasma cell disorders:diagnosis and treatment. *May Clin Pro* **2006**; 81:1505-1509.

- [79] **The International Myeloma Working group.** Criteria for the classification monoclonal gammopathies multiple myeloma and related disorders: a report of the International Myeloma Working Group. *Br J Haematol* **2003**; 121:749-757.
- [80] **Blade J.** On the significance of gammopathy of undetermined significance. *Mayo Clin Proc* **2004**; 79:855-856.
- [81] **Greipp PR, San Miguel J, Durie BG, Crowley J, Blade J.** International staging system for multiple myeloma. *J Clin Oncol* **2005**; 23:3412-3420.
- [82] **Poulain S, Wemeau M, Balkaran S et al.** Macroglobulinémie de Waldenström .*Rev Med interne* **2010**, doi 10.1016/j.revmed.2009.07.016.
- [83] **Kyle RA, Robinson RA, Katzmann JA.** The clinical aspects of biclonal gammopathies, Review of 57 cases. *American journal of Medicine* **1981**; 71:999-1008.
- [84] **Leroy H, Decaux O, Ianotto J, Guenet L, Grosbois B et al.** Caractéristiques cliniques et biologiques des gammopathies biclonales. Description d'une cohorte de 203 patients. *La Revue de médecine interne* **2008** ; 29 :294–336.

- [85] **Grosbois B, Jegou P, De rosa H. et al.** Triclonal gammopathy and malignant immunoprolifération syndrome(review). *Revue de Medecine Interne* **1997**;18 :470-473.
- [86] **Kyle RA, Greipp R.** Idiopathie Bence Jones proteinuria ; long term follow –up in seven patients.*New England journal Medicine* **1982** ;306:564-567.
- [87] **Blade J, Kyle RA.** Ig D monoclonal gammopathy with long-term follow –up.*British Journal of Haematology* **1994**; 88:395-396.
- [88] **Kyle RA.** Monoclonal gammopathy of undetermined significance,Natural history in 241 cases. *Am J Med* **1978**; 64:814-826.
- [89] **Kyle RA, Therneau J, Rajkumar SV et al.** Long-term follow-up of 241 patients with monoclonal gammopathy of undetermined significance:the original Mayo Clinic series 25 years later.*Mayo Clin Proc* **2004**;7:859-866.
- [90] **Cesana C, Klersy C, Barbarano L, Nosari AM, Crugnola M et al.** Prognostic factor for malignant transformation in monoclonal gammopathy of undetermined significance and smoldering multiple myeloma. *J Clin Oncol* **2002**; 20: 1625-1634.

- [91] **Decaux O, Cuggia M, Ruelland A, Cazalets C, Cador B, Jago P et al.** Suivi évolutif des gammopathies monoclonales de signification indéterminée. *Presse Med* **2006** ; 35 ; 1143-1150.
- [92] **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**; 81:391-394.
- [93] **Kyle R, Therneau T, Rajkumar S et al.** A long-term study of prognosis in monoclonal gammopathy of undetermined significance. *New England Journal Medecine* **2002**; 346:564-569.
- [94] **Gregersen H, Ibsen J, Mellemakjoer L et al.** Mortality and causes of death in patients with monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Br J Haematol* **2001**; 112:353-357.
- [95] **Ogmundsdottir H, Haraldsdottir V et al.** Monoclonal gammopathy in Iceland: a population based registry and follow-up. *Br J Haematol* **2002**;188: 166-173.
- [96] **Van De Donk N, De Weerd O, Eureling M et al.** Malignant transformation of monoclonal gammopathy of indetermined significance: cumulative incidence and prognostic factors. *Leuk lymphoma* **2001**;42:609-618.

- [97] **Kyle RA, Rajkumar SV.** Monoclonal gammopathies of undetermined significance. *Best Pract Res Clin Haematol* **2005**; 18:689-707.
- [98] **Bradwell A, Carr-Smith H, Mead R et al.** Highly sensitive, automated immunoassay for immunoglobulin free light chains in serum and urine. *Clin Chem* **2001**; 47:673-680.
- [99] **Katzmann J, Clark R, Abraham R et al .** Serum reference intervals and diagnostic ranges for free kappa and free lambda immunoglobulin light chains; relative sensitivity for detection of monoclonal light .*Clin chem* **2002**; 48:1437-1444.
- [100] **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**; 106:812-817.
- [101] **Blade J.** Monoclonal gammopathy of undetermined significance .*New England Journal Medicine* **2006**; 355: 2765-2770.
- [102] **Baldini L, Guffanti A, Cesana B et al.** Role of different hematologic variables in defining the risk of malignant transformation in monoclonal gammopathy. *Blood* **1996**; 87: 912-8.
- [103] **Kumar S, Rajkumar SV, Kyle RA, Dispenzieri A, Fonseca R et al.** Pronostic value of circulating plasma cells in monoclonal gammopathy of undetermined significance. *J Clin Oncol* **2005**; 23: 5668-74.

- [104] **Bataille R, Chappard D, Alexandre C, Dessauw P, Sany J.** Importance of quantitative histology of bone changes in monoclonal gammopathy. *Br J Cancer* **1986**; 53: 805-10.
- [105] **Vacca A, Ribatti D, Roncali L et al.** Bone marrow angiogenesis and progression in multiple myeloma. *Br J Haematol* **1994**; 87: 503-8.
- [106] **Grosbois B, Decaux O, Guen L et al .**Nosologie et prise en charge des gammopathies monoclonales. *Bull Acad Natle Med* **2009** ; 193 : 1069-1087.

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 la législation en vigueur, aux règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.*
- *De ne 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

بسم الله الرحمن الرحيم

وأحسب بالله العظيم

- 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 إلى 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"

**الكامباتي وحيدة النسيلة ذات المفهوم غير المحدد
تحليل وبائي وبيوكيماوي
(تجربة مختبر الكيمياء الإحيائية لـ HMIMV بالرباط)**

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم :

من طرف

الآنسة: أمل عماري

المزادة في: 04 يناير 1985 بالرباط

لنيل شهادة الدكتوراه في الصيدلة

الكلمات الأساسية: غلوبولين مناعتي وحيد النسيلة – GMSI - الألكتروليز – التثبيت المناعي.

تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة

رئيس

السيد: عبد الله مغراوي

أستاذ في أمراض الرثية

مشرف

السيدة: زهرة أوزيف

أستاذة مبرزة في الكيمياء الإحيائية

السيد: كمال دغمي

أستاذ في علم الدم السريري

أعضاء

السيد: عبد القادر بلمكي

أستاذ في علم الدم

السيدة: نزهة مسعودي

أستاذة مبرزة في علم الدم البيولوجي