

Année: 2021

Thèse N°: 50

Gammopathies monoclonales malignes (myélome multiple et Macroglobulinémie de Waldenström) : Aspects épidémiologiques, cliniques et biologiques des cas colligés, sur une période de 19 ans, au laboratoire de Biochimie-Toxicologie de l'HMV de Rabat

THESE

Présentée et soutenue publiquement le : / /2021

PAR

Madame Asma BELLOUCH

Née le 11 Octobre 1994 à Agadir

Pour l'Obtention du Diplôme de
Docteur en Pharmacie

Mots Clés : Immunoglobuline monoclonale; Gammopathies monoclonales malignes; Myélome Multiple; Macroglobulinémie de Waldenström; Electrophorèse des protéines

Membres du Jury :

Monsieur Kamal DOGHMI

Professeur d'Hématologie Clinique

Madame Zohra OUZZIF

Professeur de Biochimie

Monsieur Khalid ENNIBI

Professeur de Médecine Interne

Monsieur Abdellah DAMI

Professeur de Biochimie

Madame Mounya BOUABDELLAH

Professeur de Biochimie

Président

Rapporteur

Juge

Juge

Juge

بِسْمِ الْعَلِيِّ الْعَلِيمِ



سبحانك لا علم لنا إلا ما علمتنا
إنك أنت العليم الحكيم



سورة البقرة: الآية: 31

بِسْمِ
الْعَلِيِّ
الْعَلِيمِ



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

DOYENS HONORAIRES :

1962 - 1969: Professeur 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
2003 - 2013: Professeur Najia HAJJAJ - HASSOUNI

ADMINISTRATION :

Doyen :
Professeur Mohamed ADNAOUI

**Vice-Doyen chargé des Affaires Académiques et
estudiantines** Professeur Brahim LEKEHAL

**Vice-Doyen chargé de la Recherche et de la
Coopération** Professeur Taoufiq DAKKA

**Vice-Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la
Pharmacie** Professeur Younes RAHALI

Secrétaire Général
Mr. Mohamed KARRA

*Enseignant militaire

1 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS ET

PHARMACIENS PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT

SUPERIEUR :

Décembre 1984

Pr. MAAOUNI Abdelaziz	Médecine Interne - Clinique Royale
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi	Anesthésie -Réanimation
Pr. SETTAF Abdellatif	Pathologie Chirurgicale

Décembre 1989

Pr. ADNAOUI Mohamed	Médecine Interne - Doyen de la FMPR
Pr. OUZZANI Taïbi Mohamed Réda	Neurologie

Janvier et Novembre 1990

Pr. KHARBACH Aïcha	Gynécologie -Obstétrique
Pr. TAZI Saoud Anas	Anesthésie Réanimation

Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AZZOUZI Abderrahim	Anesthésie Réanimation
Pr. BAYAHIA Rabéa	Néphrologie
Pr. BELKOUCHI Abdelkader	Chirurgie Générale
Pr. BENSOUDA Yahia	Pharmacie galénique
Pr. BERRAHO Amina	Ophthalmologie
Pr. BEZAD Rachid	Gynécologie Obstétrique Méd. Chef Maternité des Orangers

Pr. CHERRAH Yahia

Pharmacologie

Pr. CHOKAIRI Omar

Histologie Embryologie

Pr. KHATTAB Mohamed

Pédiatrie

Pr. SOULAYMANI Rachida

Pharmacologie- **Dir. du Centre National PV Rabat**

Pr. TAOUFIK Jamal

Chimie thérapeutique

Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed	Chirurgie Générale Doyen de FMPT
Pr. BENSOUDA Adil	Anesthésie Réanimation
Pr. CHAHED OUZZANI Laaziza	Gastro-Entérologie
Pr. CHRAIBI Chafiq	Gynécologie Obstétrique
Pr. EL OUAHABI Abdessamad	Neurochirurgie
Pr. FELLAT Rokaya	Cardiologie
Pr. JIDDANE Mohamed	Anatomie
Pr. ZOUHDI Mimoun	Microbiologie

Mars 1994

Pr. BENJAAFAR Nouredine	Radiothérapie
Pr. BEN RAIS Nozha	Biophysique
Pr. CAOUI Malika	Biophysique
Pr. CHRAIBI Abdelmjid	Endocrinologie et Maladies Métaboliques Doyen de la FMPA

Pr. EL AMRANI Sabah

Gynécologie Obstétrique

Pr. ERROUGANI Abdelkader

Chirurgie Générale - **Directeur du CHUIS**

Pr. ESSAKALI Malika

Immunologie

Pr. ETTAYEBI Fouad

Chirurgie Pédiatrique

Pr. IFRINE Lahssan

Chirurgie Générale

Pr. RHRAB Brahim

Gynécologie -Obstétrique

Pr. SENOUCI Karima

Mars 1994

Pr. ABBAR Mohamed*

Pr. BENTAHILA Abdelali

Pr. BERRADA Mohamed Saleh

Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae

Pr. LAKHDAR Amina

Pr. MOUANE Nezha

Mars 1995

*Enseignant militaire

Pr. ABOUQUAL Redouane

Pr. AMRAOUI Mohamed

Pr. BAIDADA Abdelaziz

Pr. BARGACH Samir

Pr. EL MESNAOUI Abbas

Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila

Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed

Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia

Pr. SEFIANI Abdelaziz

Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Décembre 1996

Pr. BELKACEM Rachid

Pr. BOULANOVAR Abdelkrim

Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan

Pr. GAOUZI Ahmed

Pr. OUZEDDOUN Naima

Pr. ZBIR EL Mehdi*

Novembre 1997

Pr. ALAMI Mohamed Hassan

Pr. BIROUK Nazha

Pr. FELLAT Nadia

Pr. KADDOURI Nouredine

Pr. KOUTANI Abdellatif

Pr. LAHLOU Mohamed Khalid

Pr. MAHRAOUI CHAFIQ

Pr. TOUFIQ Jallal

Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Novembre 1998

Pr. BENOMAR ALI

Pr. BOUGTAB Abdesslam

Pr. ER RIHANI Hassan

Pr. BENKIRANE Majid*

Janvier 2000

Pr. ABID Ahmed*

Pr. AIT OUAMAR Hassan

Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr Sououd

Pr. BOURKADI Jamal-Eddine

Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer

Dermatologie

Urologie **Inspecteur du SSM**

Pédiatrie

Traumatologie - Orthopédie

Ophtalmologie

Gynécologie Obstétrique

Pédiatrie

Réanimation Médicale

Chirurgie Générale

Gynécologie Obstétrique

Gynécologie Obstétrique

Chirurgie Générale

Oto-Rhino-Laryngologie

Urologie

Ophtalmologie

Génétique

Réanimation Médicale

Chirurgie Pédiatrie

Ophtalmologie

Chirurgie Générale

Pédiatrie

Néphrologie

Cardiologie **Directeur HMI Mohammed V**

Gynécologie-Obstétrique

Neurologie

Cardiologie

Chirurgie Pédiatrique

Urologie

Chirurgie Générale

Pédiatrie

Psychiatrie **Directeur Hôp.Ar-razi Salé**

Gynécologie Obstétrique

Neurologie **Doyen de la FM Abulcassis**

Chirurgie Générale

Oncologie Médicale

Hématologie

Pneumo-phtisiologie

Pédiatrie

Pédiatrie

Pneumo-phtisiologie

Chirurgie Générale

Pr. ECHARRAB El Mahjoub
Pr. EL FTOUH Mustapha
Pr. EL MOSTARCHID Brahim*
Pr. TACHINANTE Rajae
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Novembre 2000

Pr. AIDI Saadia
Pr. AJANA Fatima Zohra
Pr. BENAMR Saïd
Pr. CHERTI Mohammed
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma
Pr. EL HASSANI Amine
Pr. EL KHADER Khalid
Pr. GHARBI Mohamed El Hassan
Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae

Décembre 2001

*Enseignant militaire

Pr. BALKHI Hicham*
Pr. BENABDELJLIL Maria
Pr. BENAMAR Loubna
Pr. BENAMOR Jouada
Pr. BENELBARHDADI Imane
Pr. BENNANI Rajae
Pr. BENOUACHANE Thami
Pr. BEZZA Ahmed*
Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi
Pr. BOUMDIN El Hassane*
Pr. CHAT Latifa
Pr. EL HIJRI Ahmed
Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid
Pr. EL MADHI Tarik

Rabat

Pr. EL OUNANI Mohamed
Pr. ETTAIR Saïd
(Cheikh Khalifa)
Pr. GAZZAZ Miloudi*
Pr. HRORA Abdelmalek
Pr. KABIRI EL Hassane*
Pr. LAMRANI Moulay Omar
Pr. LEKEHAL Brahim

Acad. Est.

Pr. MEDARHRI Jalil
Pr. MIKDAME Mohammed*
Pr. MOHSINE Raouf
Pr. NOUINI Yassine
Pr. SABBAAH Farid
Pr. SEFIANI Yasser
Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

Chirurgie Générale
Pneumo-phtisiologie
Neurochirurgie
Anesthésie-Réanimation
Médecine Interne

Neurologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Générale
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Pédiatrie - **Directeur Hôp. Cheikh Zaid**
Urologie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Pédiatrie

Anesthésie-Réanimation
Neurologie
Néphrologie
Pneumo-phtisiologie
Gastro-Entérologie
Cardiologie
Pédiatrie
Rhumatologie
Anatomie
Radiologie
Radiologie
Anesthésie-Réanimation
Neuro-Chirurgie
Chirurgie-Pédiatrique **Directeur Hôp. Des Enfants**

Chirurgie Générale
Pédiatrie - **Directeur Hôp. Univ. International**

Neuro-Chirurgie
Chirurgie Générale **Directeur Hôpital Ibn Sina**
Chirurgie Thoracique
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Vasculaire Périphérique **V-D chargé Aff**

Chirurgie Générale
Hématologie Clinique
Chirurgie Générale
Urologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Pédiatrie

Décembre 2002

Pr. AMEUR Ahmed*	Urologie
Pr. AMRI Rachida	Cardiologie
Pr. AOURARH Aziz*	Gastro-Entérologie
Pr. BAMOU Youssef*	Biochimie-Chimie
Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*	Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Pr. BENZEKRI Laila	Dermatologie
Pr. BENZZOUBEIR Nadia	Gastro-Entérologie
Pr. BERNOUSSI Zakiya	Anatomie Pathologique
Pr. CHOHO Abdelkrim*	Chirurgie Générale
Pr. CHKIRATE Bouchra	Pédiatrie
Pr. EL ALAMI EL Fellous Sidi Zouhair	Chirurgie Pédiatrique
Pr. FILALI ADIB Abdelhai	Gynécologie Obstétrique
Pr. HAJJI Zakia	Ophtalmologie
Pr. KRIOUILE Yamina	Pédiatrie
Pr. OUJILAL Abdelilah	Oto-Rhino-Laryngologie
Pr. RAISS Mohamed	Chirurgie Générale
Pr. SIAH Samir*	Anesthésie Réanimation
Pr. THIMOU Amal	Pédiatrie
Pr. ZENTAR Aziz*	Chirurgie Générale

Janvier 2004

Pr. ABDELLAH El Hassan	Ophtalmologie
Pr. AMRANI Mariam	Anatomie Pathologique
Pr. BENBOUZID Mohammed Anas	Oto-Rhino-Laryngologie
Pr. BENKIRANE Ahmed*	Gastro-Entérologie
Pr. BOULAADAS Malik	Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale

*Enseignant militaire

Pr. BOURAZZA Ahmed*	Neurologie
Pr. CHAGAR Belkacem*	Traumatologie Orthopédie
Pr. CHERRADI Nadia	Anatomie Pathologique
Pr. EL FENNI Jamal*	Radiologie
Pr. EL HANCHI ZAKI	Gynécologie Obstétrique
Pr. EL KHORASSANI Mohamed	Pédiatrie
Pr. HACHI Hafid	Chirurgie Générale
Pr. JABOUIRIK Fatima	Pédiatrie
Pr. KHARMAZ Mohamed	Traumatologie Orthopédie
Pr. MOUGHIL Said	Chirurgie Cardio-Vasculaire
Pr. OUBAAZ Abdelbarre*	Ophtalmologie
Pr. TARIB Abdelilah*	Pharmacie Clinique
Pr. TIJAMI Fouad	Chirurgie Générale
Pr. ZARZUR Jamila	Cardiologie

Janvier 2005

Pr. ABBASSI Abdellah	Chirurgie Réparatrice et Plastique
Pr. AL KANDRY Sif Eddine*	Chirurgie Générale
Pr. ALLALI Fadoua	Rhumatologie
Pr. AMAZOUZI Abdellah	Ophtalmologie
Pr. BAHIRI Rachid	Rhumatologie Directeur Hôp. Al Ayachi Salé
Pr. BARKAT Amina	Pédiatrie

Pr. BENYASS Aatif*	Cardiologie
Pr. DOUDOUH Abderrahim*	Biophysique
Pr. HAJJI Leila	Cardiologie (mise en disponibilité)
Pr. HESSISSEN Leila	Pédiatrie
Pr. JIDAL Mohamed*	Radiologie
Pr. LAAROUSSI Mohamed	Chirurgie Cardio-vasculaire
Pr. LYAGOUBI Mohammed	Parasitologie
Pr. SBIHI Souad	Histo-Embryologie Cytogénétique
Pr. ZERAIDI Najia	Gynécologie Obstétrique
AVRIL 2006	
Pr. ACHEMLAL Lahsen*	Rhumatologie
Pr. BELMEKKI Abdelkader*	Hématologie
Pr. BENCHEIKH Razika	O.R.L
Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine	Chirurgie - Pédiatrique
Pr. BOULAHYA Abdellatif*	Chirurgie Cardio - Vasculaire. Directeur Hôpital Ibn Sina
Marr.	
Pr. CHENGUETI ANSARI Anas	Gynécologie Obstétrique
Pr. DOGHMI Nawal	Cardiologie
Pr. FELLAT Ibtissam	Cardiologie
Pr. FAROUDY Mamoun	Anesthésie Réanimation
Pr. HARMOUCHE Hicham	Médecine Interne
Pr. IDRIS LAHLOU Amine*	Microbiologie
Pr. JROUNDI Laila	Radiologie
Pr. KARMOUNI Tariq	Urologie
Pr. KILI Amina	Pédiatrie
Pr. KISRA Hassan	Psychiatrie
Pr. KISRA Mounir	Chirurgie - Pédiatrique
Pr. LAATIRIS Abdelkader*	Pharmacie Galénique
Pr. LMIMOUNI Badreddine*	Parasitologie
Pr. MANSOURI Hamid*	Radiothérapie
Pr. OUANASS Abderrazzak	Psychiatrie
Pr. SAFI Soumaya*	Endocrinologie
Pr. SOUALHI Mouna	Pneumo - Phtisiologie
Pr. TELLAL Saida*	Biochimie
*Enseignant militaire	
Pr. ZAHRAOUI Rachida	Pneumo - Phtisiologie
Octobre 2007	
Pr. ABIDI Khalid	Réanimation médicale
Pr. ACHACHI Leila	Pneumo phtisiologie
Pr. AMHAJJI Larbi*	Traumatologie orthopédie
Pr. AOUMI Sarra	Parasitologie
Pr. BAITE Abdelouahed*	Anesthésie réanimation
Pr. BALOUCH Lhousaine*	Biochimie-chimie
Pr. BENZIANE Hamid*	Pharmacie clinique
Pr. BOUTIMZINE Nourdine	Ophtalmologie
Pr. CHERKAOUI Naoual*	Pharmacie galénique
Pr. EL BEKKALI Youssef*	Chirurgie cardio-vasculaire
Pr. EL ABSI Mohamed	Chirurgie générale

Pr. EL MOUSSAOUI Rachid
Pr. EL OMARI Fatima
Pr. GHARIB Nouredine
Pr. HADADI Khalid*
Pr. ICHOU Mohamed*
Pr. ISMAILI Nadia
Pr. KEBDANI Tayeb
Pr. LOUZI Lhoussain*
Pr. MADANI Naoufel
Pr. MARC Karima
Pr. MASRAR Azlarab
Pr. OUZZIF Ez zohra*
Pr. SEFFAR Myriame
Pr. SEKHSOKH Yessine*
Pr. SIFAT Hassan*
Pr. TACHFOUTI Samira
Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*
Pr. TANANE Mansour*
Pr. TLOGUI Houssain
Pr. TOUATI Zakia

Mars 2009

Pr. ABOUZAHIR Ali*
Pr. AGADR Aomar*
Pr. AIT ALI Abdelmounaim*
Pr. AKHADDAR Ali*
Pr. ALLALI Nazik
Pr. AMINE Bouchra
Pr. ARKHA Yassir
Pr. BELYAMANI Lahcen*
Pr. BJIJOU Younes
Pr. BOUHSAIN Sanae*
Pr. BOUI Mohammed*
Pr. BOUNAIM Ahmed*
Pr. BOUSSOUGA Mostapha*
Pr. CHTATA Hassan Toufik*
Pr. DOGHMI Kamal*
Pr. EL MALKI Hadj Omar
Pr. EL OUENNASS Mostapha*
Pr. ENNIBI Khalid*
Pr. FATHI Khalid
Pr. HASSIKOU Hasna*
*Enseignant militaire

Pr. KABBAJ Nawal
Pr. KABIRI Meryem
Pr. KARBOUBI Lamya
Pr. LAMSAOURI Jamal*
Pr. MARMADE Lahcen
Pr. MESKINI Toufik

Anesthésie réanimation
Psychiatrie
Chirurgie plastique et réparatrice
Radiothérapie
Oncologie médicale
Dermatologie
Radiothérapie
Microbiologie
Réanimation médicale
Pneumo phtisiologie
Hématologie biologique
Biochimie-chimie
Microbiologie
Microbiologie
Radiothérapie
Ophtalmologie
Chirurgie générale
Traumatologie-orthopédie
Parasitologie
Cardiologie

Médecine interne
Pédiatrie
Chirurgie Générale
Neuro-chirurgie
Radiologie
Rhumatologie
Neuro-chirurgie **Directeur Hôp.des Spécialités**
Anesthésie Réanimation
Anatomie
Biochimie-chimie
Dermatologie
Chirurgie Générale
Traumatologie-orthopédie
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Hématologie clinique
Chirurgie Générale
Microbiologie
Médecine interne
Gynécologie obstétrique
Rhumatologie

Gastro-entérologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Chimie Thérapeutique
Chirurgie Cardio-vasculaire
Pédiatrie

Pr. MESSAOUDI Nezha*
Pr. MSSROURI Rahal
Pr. NASSAR Ittimade
Pr. OUKERRAJ Latifa
Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani*

Octobre 2010

Pr. ALILOU Mustapha
Pr. AMEZIANE Taoufiq*
Pr. BELAGUID Abdelaziz
Pr. CHADLI Mariama*
Pr. CHEMSI Mohamed*
Pr. DAMI Abdellah*
Pr. DARBI Abdellatif*
Pr. DENDANE Mohammed Anouar
Pr. EL HAFIDI Naima
Pr. EL KHARRAS Abdennasser*
Pr. EL MAZOUZ Samir
Pr. EL SAYEGH Hachem
Pr. ERRABIH Ikram
Pr. LAMALMI Najat
Pr. MOSADIK Ahlam
Pr. MOUJAHID Mountassir*
Pr. ZOUAIDIA Fouad

Decembre 2010

Pr. ZNATI Kaoutar

Mai 2012

Pr. AMRANI Abdelouahed
Pr. ABOUELALAA Khalil*
Pr. BENCHEBBA Driss*
Pr. DRISSI Mohamed*
Pr. EL ALAOUI MHAMDI Mouna
Pr. EL OUAZZANI Hanane*
Pr. ER-RAJI Mounir
Pr. JAHID Ahmed

Février 2013

Pr. AHID Samir
Pr. AIT EL CADI Mina
Pr. AMRANI HANCHI Laila
Pr. AMOR Mourad
Pr. AWAB Almahdi
Pr. BELAYACHI Jihane
Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain
Pr. BENCHEKROUN Laila
Pr. BENKIRANE Souad
Pr. BENSGHIR Mustapha*
Pr. BENYAHIA Mohammed*
Pr. BOUATIA Mustapha
Pr. BOUABID Ahmed Salim*

*Enseignant militaire

Hématologie biologique
Chirurgie Générale
Radiologie
Cardiologie
Pneumo-Phtisiologie

Anesthésie réanimation
Médecine Interne **Directeur ERSSM**
Physiologie
Microbiologie
Médecine Aéronautique
Biochimie- Chimie
Radiologie
Chirurgie Pédiatrique
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie Plastique et Réparatrice
Urologie
Gastro-Entérologie
Anatomie Pathologique
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Anatomie Pathologique

Anatomie Pathologique

Chirurgie pédiatrique
Anesthésie Réanimation
Traumatologie-orthopédie
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Pneumophtisiologie
Chirurgie Pédiatrique
Anatomie Pathologique

Pharmacologie
Toxicologie
Gastro-Entérologie
Anesthésie-Réanimation
Anesthésie-Réanimation
Réanimation Médicale
Anesthésie-Réanimation
Biochimie-Chimie
Hématologie
Anesthésie Réanimation
Néphrologie
Chimie Analytique et Bromatologie
Traumatologie orthopédie

Pr. BOUTARBOUCH Mahjouba	Anatomie
Pr. CHAIB Ali*	Cardiologie
Pr. DENDANE Tarek	Réanimation Médicale
Pr. DINI Nouzha*	Pédiatrie
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali	Anesthésie Réanimation
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa	Radiologie
Pr. ELFATEMI NIZARE	Neuro-chirurgie
Pr. EL GUERROUJ Hasnae	Médecine Nucléaire
Pr. EL HARTI Jaouad	Chimie Thérapeutique
Pr. EL JAOUDI Rachid*	Toxicologie
Pr. EL KABABRI Maria	Pédiatrie
Pr. EL KHANNOUSSI Basma	Anatomie Pathologique
Pr. EL KHLouFI Samir	Anatomie
Pr. EL KORAICHI Alae	Anesthésie Réanimation
Pr. EN-NOUALI Hassane*	Radiologie
Pr. ERRGUIG Laila	Physiologie
Pr. FIKRI Meryem	Radiologie
Pr. GHFIR Imade	Médecine Nucléaire
Pr. IMANE Zineb	Pédiatrie
Pr. IRAQI Hind	Endocrinologie et maladies métaboliques
Pr. KABBAJ Hakima	Microbiologie
Pr. KADIRI Mohamed*	Psychiatrie
Pr. LATIB Rachida	Radiologie
Pr. MAAMAR Mouna Fatima Zahra	Médecine Interne
Pr. MEDDAH Bouchra	Pharmacologie
Pr. MELHAOUI Adyl	Neuro-chirurgie
Pr. MRABTI Hind	Oncologie Médicale
Pr. NEJJARI Rachid	Pharmacognosie
Pr. OUBEJJA Houda	Chirurgie Pédiatrique
Pr. OUKABLI Mohamed*	Anatomie Pathologique
Pr. RAHALI Younes	Pharmacie Galénique Vice-Doyen à la Pharmacie
Pr. RATBI Ilham	Génétique
Pr. RAHMANI Mounia	Neurologie
Pr. REDA Karim*	Ophthalmologie
Pr. REGRAGUI Wafa	Neurologie
Pr. RKAIN Hanan	Physiologie
Pr. ROSTOM Samira	Rhumatologie
Pr. ROUAS Lamiaa	Anatomie Pathologique
Pr. ROUIBAA Fedoua*	Gastro-Entérologie
Pr. SALIHOUN Mouna	Gastro-Entérologie
Pr. SAYAH Rochde	Chirurgie Cardio-Vasculaire
Pr. SEDDIK Hassan*	Gastro-Entérologie
Pr. ZERHOUNI Hicham	Chirurgie Pédiatrique
Pr. ZINE Ali*	Traumatologie Orthopédie
AVRIL 2013	
Pr. EL KHATIB MOHAMED KARIM*	Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
MARS 2014	
Pr. ACHIR Abdellah	Chirurgie Thoracique

Pr. BENCHAKROUN Mohammed*
Pr. BOUCHIKH Mohammed
Pr. EL KABBAJ Driss*
Pr. EL MACHTANI IDRISSE Samira*
Pr. HARDIZI Houyam
Pr. HASSANI Amale*
*Enseignant militaire

Traumatologie- Orthopédie
Chirurgie Thoracique
Néphrologie
Biochimie-Chimie
Histologie- Embryologie-Cytogénétique
Pédiatrie

Pr. HERRAK Laila
Pr. JEADI Anass*
Pr. KOUACH Jaouad*
Pr. MAKRAM Sanaa*
Pr. RHISSASSI Mohamed Jaafar
Pr. SEKKACH Youssef*
Pr. TAZI MOUKHA Zakia

Pneumologie
Hématologie Biologique
Génycologie-Obstétrique
Pharmacologie
CCV
Médecine Interne
Généologie-Obstétrique

DECEMBRE 2014

Pr. ABILKACEM Rachid*
Pr. AIT BOUGHIMA Fadila
Pr. BEKKALI Hicham*
Pr. BENAZZOU Salma
Pr. BOUABDELLAH Mounya
Pr. BOUCHRIK Mourad*
Pr. DERRAJI Soufiane*
Pr. EL AYOUBI EL IDRISSE Ali
Pr. EL GHADBANE Abdedaim Hatim*
Pr. EL MARJANY Mohammed*
Pr. FEJJAL Nawfal
Pr. JAHIDI Mohamed*
Pr. LAKHAL Zouhair*
Pr. OUDGHIRI NEZHA
Pr. RAMI Mohamed
Pr. SABIR Maria
Pr. SBAI IDRISSE Karim*

Pédiatrie
Médecine Légale
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Maxillo-Faciale
Biochimie-Chimie
Parasitologie
Pharmacie Clinique
Anatomie
Anesthésie-Réanimation
Radiothérapie
Chirurgie Réparatrice et Plastique
O.R.L
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Pédiatrique
Psychiatrie
Médecine préventive, santé publique et Hyg.

AOUT 2015

Pr. MEZIANE Meryem
Pr. TAHIRI Latifa

Dermatologie
Rhumatologie

PROFESSEURS AGREGES :

JANVIER 2016

Pr. BENKABBOU Amine
Pr. EL ASRI Fouad*
Pr. ERRAMI Nouredine*
Pr. NITASSI Sophia

Chirurgie Générale
Ophtalmologie
O.R.L
O.R.L

JUIN 2017

Pr. ABI Rachid*
Pr. ASFALOU Ilyasse*
Pr. BOUAITI El Arbi*
Pr. BOUTAYEB Saber
Pr. EL GHISSASSI Ibrahim

Microbiologie
Cardiologie
Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Oncologie Médicale
Oncologie Médicale

Pr. HAFIDI Jawad
Pr. MAJBAR Mohammed Anas
Pr. OURAINI Saloua*
Pr. RAZINE Rachid
Pr. SOUADKA Amine
Pr. ZRARA Abdelhamid*

MAI 2018

Pr. AMMOURI Wafa
Pr. BENTALHA Aziza
Pr. EL AHMADI Brahim
Pr. EL HARRECH Youness*
Pr. EL KACEMI Hanan
Pr. EL MAJJAOUI Sanaa

*Enseignant militaire

Pr. FATIHI Jamal*
Pr. GHANNAM Abdel-Ilah
Pr. JROUNDI Imane
Pr. MOATASSIM BILLAH Nabil
Pr. TADILI Sidi Jawad
Pr. TANZ Rachid*

NOVEMBRE 2018

Pr. AMELLAL Mina
Pr. SOULY Karim
Pr. TAHRI Rajae

NOVEMBRE 2019

Pr. AATIF Taoufiq*
Pr. ACHBOUK Abdelhafid*
Pr. ANDALOUSSI SAGHIR Khalid
Pr. BABA HABIB Moulay Abdellah*
Pr. BASSIR RIDA ALLAH
Pr. BOUATTAR TARIK
Pr. BOUFETTAL MONSEF
Pr. BOUCHENTOUF Sidi Mohammed*
Pr. BOUZELMAT HICHAM*
Pr. BOUKHRIS JALAL*
Pr. CHAFRY BOUCHAIB*
Pr. CHAHDI HAFSA*
Pr. CHERIF EL ASRI ABAD*
Pr. DAMIRI AMAL*
Pr. DOGHMI NAWFAL*
Pr. ELALAOUI SIDI-YASSIR
Pr. EL ANNAZ HICHAM*
Pr. EL HASSANI MOULAY EL MEHDI*
Pr. EL HJOUJI ABDERRAHMAN*
Pr. EL KAOUI HAKIM*
Pr. EL WALI ABDERRAHMAN*
Pr. EN-NAFAA ISSAM*
Pr. HAMAMA JALAL*

Anatomie
Chirurgie Générale
O.R.L
Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Chirurgie Générale
Immunologie

Médecine interne
Anesthésie-Réanimation
Anesthésie-Réanimation
Urologie
Radiothérapie
Radiothérapie

Médecine Interne
Anesthésie-Réanimation
Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Radiologie
Anesthésie-Réanimation
Oncologie Médicale

Anatomie
Microbiologie
Histologie-Embryologie-Cytogénétique

Néphrologie
Chirurgie réparatrice et plastique
Radiothérapie
Gynécologie-Obstétrique
Anatomie
Néphrologie
Anatomie
Chirurgie-Générale
Cardiologie
Traumatologie-Orthopédie
Traumatologie-Orthopédie
Anatomie pathologique
Neuro-chirurgie
Anatomie Pathologique
Anesthésie-Réanimation
Pharmacie-Galénique
Virologie
Gynécologie-Obstétrique
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Anesthésie-Réanimation
Radiologie
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale

Pr. HEMMAOUI BOUCHAIB*
Pr. HJIRA NAOUFAL*
Pr. JIRA MOHAMED*
Pr. JNIE NE ASMAA
Pr. LARAQUI HICHAM*
Pr. MAHFOUD TARIK*
Pr. MEZIANE MOHAMMED*
Pr. MOUTAKI ALLAH YOUNES*
Pr. MOUZARI YASSINE*
Pr. NAOUI HAFIDA*
Pr. OBTEL MAJDOULINE
Pr. OURRAI ABDELHAKIM*
Pr. SAOUAB RACHIDA*
Pr. SBITTI YASSIR*
Pr. ZADDOUG OMAR*
Pr. ZIDOUH SAAD*

O.R.L
Dermatologie
Médecine interne
Physiologie
Chirurgie-Générale
Oncologie Médicale
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Ophtalmologie
Parasitologie-Mycologie
Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Pédiatrie
Radiologie
Oncologie Médicale
Traumatologie-Orthopédie
Anesthésie-Réanimation

*Enseignant militaire

2 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS SCIENTIFIQUES PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR :

Pr. ABOUDRAR Saadia	Physiologie
Pr. ALAMI OUHABI Naima	Biochimie-chimie
Pr. ALAOUI KATIM	Pharmacologie
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma	Histologie-Embryologie
Pr. ANSAR M'hammed	Chimie Organique et Pharmacie Chimique
Pr. BARKIYOU Malika	Histologie-Embryologie
Pr. BOUHOUCHE Ahmed	Génétique Humaine
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz	Applications Pharmaceutiques
Pr. DAKKA Taoufiq	Physiologie Vice-Doyen chargé de la Rech. et de la Coop.
Pr. FAOUZI Moulay El Abbas	Pharmacologie
Pr. IBRAHIMI Azeddine	Biologie moléculaire/Biotechnologie
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Mohammed	Chimie Organique
Pr. RIDHA Ahlam	Chimie
Pr. TOUATI Driss	Pharmacognosie
Pr. ZAHIDI Ahmed	Pharmacologie

PROFESSEURS HABILITES :

Pr. BENZEID Hanane	Chimie
Pr. CHAHED OUZZANI Lalla Chadia	Biochimie-chimie
Pr. DOUKKALI Anass	Chimie Analytique
Pr. EL JASTIMI Jamila	Chimie
Pr. KHANFRI Jamal Eddine	Histologie-Embryologie
Pr. LYAHYAI Jaber	Génétique
Pr. OUADGHIRI Mouna	Microbiologie et Biologie
Pr. RAMLI Youssef	Chimie
Pr. SERRAGUI Samira	Pharmacologie
Pr. TAZI Ahnini	Génétique
Pr. YAGOUBI Maamar	Eau, Environnement

Mise à jour le 05/03/2021
KHALED Abdellah
Chef du Service des Ressources Humaines
FMPR

*Enseignant militaire

Dédicaces

Je dédie cette thèse à:

A Allah

Le 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

A mes très chers parents

Me Ali BELLOUCH et Rkia EL FAIZ

Je ne saurais vous exprimer en quelques lignes toute ma reconnaissance pour les sacrifices consentis à mon égard, pour vos prières, pour les encouragements que vous n'avez cessés de me prodiguer.

A ma mère, à mon adorable mère, à celle qui est toujours présente et continue de l'être pour faire mon bonheur. Tes conseils ont toujours guidé mes pas vers la réussite et c'est grâce à tes prières que j'ai pu mener cette aventure jusqu'au bout.

A mon très cher père, je te dois ce que je suis aujourd'hui et ce que je serai demain et je ferai toujours de mon mieux pour rester ta fierté et ne jamais te décevoir. Merci pour tout ce que tu as fait et feras encore pour moi.

Cette thèse est le fruit de votre soutien permanent.

Chaque ligne de cette thèse chaque mot et chaque lettre vous exprime la reconnaissance, le respect, l'estime et le merci d'être mes parents.

J'espère ne jamais vous décevoir et d'être toujours à la hauteur de ce que vous attendez de moi. Que Dieu vous préserve et vous accorde santé, bonheur et longue vie pour vous demeuriez le phare qui guide et illumine mon chemin.

A mes très chères sœurs Soumaya et Amina BELLOUCH

A travers ce travail je vous exprime toute mon affection mon attachement et mon amour éternel. Que Dieu vous prête un bon avenir plein de bonheur et de réussite. Puisse l'amour et la fraternité nous unissent à jamais.

A ma grande mère Aicha OUBAIT

Ta générosité et ta bienveillance à mon égard sont pour moi d'un soutien infini, tes prières et tes conseils sont pour moi une source intarissable de réconfort. Puisse Allah le tout puissant, te préserver, et t'accorde bonheur, santé et longue vie.

***A mon cher oncle Rachid EL FAIZ,
ainsi que sa femme Nabiha ESSAHMA***

Je ne pourrais jamais exprimer le respect que j'ai pour vous. Vos encouragements et votre soutien m'ont toujours été d'un grand secours. Puisse Dieu, le tout puissant vous préserver du mal, vous combler de santé, de bonheur et vous procurer une longue vie.

***A ma tante Naima EL FAIZ,
ainsi que son mari Mohamed BENAMGHAR***

*Aucune expression ne pourrait exprimer à sa juste valeur,
le respect et l'estime que je vous dois. Je vous remercie
pour tout le soutien et l'amour que vous me portez.*

Que Dieu vous préserve et vous accorde bonheur, santé et longue vie.

A mes tantes Safia et Fatima EL FAIZ et mon oncle Ibrahim EL FAIZ

*Vous m'avez toujours soutenu et vous continuez à le faire.
Veuillez trouver dans ce travail un modeste témoignage de mon
admiration et toute ma gratitude, de mon affection la plus sincère
et de mon attachement le plus profond.*

Je vous souhaite tous bonheur, santé et prospérité.

***A mes chers cousines et cousins : Fatima, Sana, Ibtissam, Asma, Anas,
Mouad, Maryem, Fadwa, Imane.....***

*Je suis très heureuse d'avoir eu des cousins et cousines
merveilleuses comme vous. Que Dieu vous accorde
une vie pleine de santé et de bonheur.*

A ma chère amie Abla BENSLIMANE

En souvenir de notre sincère et profonde amitié et des moments agréables que nous avons passés ensemble, aucun mot ne saurait exprimer ma gratitude pour tous ces moments. Je vous dédie ce travail et je te souhaite une vie pleine de santé et de bonheur.

***A mes très chères ami(e)s : Amina BEN AYAD, Nassima IGHID,
Ibtihal EL MOUSADIK et Said ESSBAAI***

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 tous bonheur, santé et prospérité.

A nos chers voisins Dr Hasna EI MALKI et Pr. Fattehallah GHADI

Veillez trouver dans ce travail l'expression de ma gratitude et mon respect le plus profond. Je vous souhaite tous bonheur, santé et prospérité.

***A ma famille paternelle : Fatima, Zahra, Khadija, Rkia, Ahmed, Ibrahim,
Hucein.***

*Veillez trouver dans ce travail l'expression de mon respect le plus
profond.*

***Aux enseignants qui m'ont marqué tout au long
de mon cursus : Pr. Abderrazak KAAYA, Pr. Abdelhamid EL
MOUSADIK, Pr. Aicha OUAZZI, Pr. Assia HNAKA***

*Veillez trouver dans ce travail l'expression de ma reconnaissance,
ma gratitude et mon respect le plus profond.*

Puisse Dieu vous accorder santé, longue vie et prospérité.

A tous mes enseignants tout au long de mes études.

A tous mes amis qui me sont chers et dont je ne peux citer leurs noms.

A tous ceux que j'ai omis de citer.

Veillez trouver dans ce travail l'expression de mon affection.

Remerciements

*A notre maître et Président de thèse
Monsieur le Professeur Kamal DOGHMI
Professeur d'Hématologie Clinique*

*Nous sommes profondément reconnaissants de l'honneur
que vous nous faites en acceptant de présider ce travail.*

Nous vous remercions

*Veillez trouver dans ce travail l'expression
de ma reconnaissance et de mon profond respect.*

*À notre maître et Rapporteur de Thèse,
Madame le professeur Zohra OUZZIF
Professeur de Biochimie*

*J'ai eu le plus grand plaisir à travailler sous votre direction.
Votre compétence, votre sérieux, votre disponibilité et votre
rigueur sont pour moi le meilleur exemple à suivre.
Ma profonde reconnaissance pour m'avoir proposé ce sujet de thèse,
ainsi que pour votre bienveillance et votre expertise tout au long
de ce travail.
Vos conseils et votre soutien dans l'élaboration de cette thèse
ont été d'une aide précieuse.
Vous nous transmettez votre savoir avec passion et votre curiosité
sans limite. Veuillez trouver ici l'expression de ma plus haute
reconnaissance.
Veuillez recevoir l'expression de mon profond respect.*

À notre maître et juge de thèse
Monsieur le Professeur Khalid ENNIBI
Professeur de Médecine interne

Nous vous remercions de l'honneur que vous nous faites
en acceptant de juger notre travail.

Veillez trouver à travers ce travail l'expression de notre
plus grand respect et de notre sincère admiration.

À notre maître et juge de thèse
Monsieur le professeur Abdellah DAMI
Professeur de Biochimie

*Je suis très honorée que vous ayez eu l'amabilité
de faire partie de mon jury et de juger ce travail.*

Nous vous remercions

*Veillez trouver ici l'expression de ma reconnaissance
et de mon profond respect.*

*À notre maître et Juge de thèse,
Madame le professeur Mounya BOUABDELLAH
Professeur de Biochimie*

*Votre participation au jury de thèse est pour moi
un très grand honneur.*

*Veillez trouver ici, l'expression de ma vive gratitude
et haute considération.*

Liste des abréviations

LISTE DES ABREVIATIONS

Ac	: Anticorps
AEG	: Altération de l'Etat Général
AES	: Accident d'Exposition au Sang
BOM	: Biopsie Ostéo-Médullaire
CL	: Chaines légères
CLL	: Chaînes légères libres
CLLm	: Chaînes légères libres monoclonales
CLLs	: Chaînes légères libres sériques
CM	: Composant monoclonal
CMV	: Cytomégalovirus
CRAB	: Acronyme pour Calcemia, Renal Disease, Anemia, Bone lesions
CRP	: C-Reactive Protein
CRRF	: Centre de Rhumatologie et de Rééducation Fonctionnelle
Del	: Délétion
DFG	: Débit de filtration glomérulaire
EBV	: Epstein-Barr Virus
EC	: Electrophorèse capillaire
EDTA	: Éthylène Diamine Tétra Acétique
EP-IT	: Electrophorèse-Immunotypage
EPO	Erythropoïétine
EPS	: Electrophorèse des protéines sériques
EPU	: Electrophorèse des protéines urinaires
FISH	: Fluorescence in Situ Hybridization
GM	: Gammapathies Monoclonales
GMM	: Gammapathies Monoclonales Malignes
GMSI	: Gammapathie Monoclonale de Signification Indéterminée
HAS	: Haute Autorité de Santé
Hb	: Hémoglobine

HMIMV : Hopital Militaire d'Instruction Mohammed V

Hypogamma : Hypogammaglobulinémie

IF : Immunofixation

IFS : Immunofixation sérique

Ig : Immunoglobuline

IgA : Immunoglobuline A

IgD : Immunoglobuline D

IgG : Immunoglobuline G

Igm : Immunoglobuline Monoclonale

IgM : Immunoglobuline M

IL-6 : Interleukin 6

IMWG : International Myeloma Working Group

IR : Insuffisance rénale

IRC : Insuffisance rénale chronique

IRM : Imagerie par Résonance Magnétique

IS : Immunosoustraction

ISS : International Staging System

L à plasmocytes: Leucémie à plasmocytes

LBM : Laboratoires de Biologie Médicale

LDH : Lactate Déshydrogénase

LH : Lymphome de Hodgkin

LLC : Leucémie Lymphoïde Chronique

LNH : Lymphome Non Hodgkinien

MCL : Myélome multiple à chaînes légères

MGCS : Gammopathie monoclonale de signification clinique

MGRS : Monoclonal Gammopathy of Renal Significance

MGUS : Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance

MGW : Macroglobulinémie de Waldenström

MM : Myélome Multiple

MNS	: Myélome Non Secrétaire
NFS	: Numération Formule Sanguine
OMI	: Œdème des Membres Inférieurs
OMS	: Organisation Mondiale de la Santé
PBJ	: Protéine de Bence- Jones
PBR	: Ponction biopsie rénale
POEMS	: Polyneuropathy, Organomegaly, Endocrinopathy, Monoclonal protein, Skin changes
RANKL	: Receptor activator of nuclear factor- κ B ligand
SDS	: Sodium Dodecyl Sulfate
Sg	: Sanguin
SMD	: Syndrome Myélodysplasique
SMG	: Splénomégalie
SMM	: Smoldering Multiple Myeloma
t (14;16)	: Translocation (14;16)
TEP-scanner	: Tomographie par émission de positons
TNF	: Tumorr necrosis factor
VE	: Valeurs Extrêmes
VIH	: Virus de l'Immunodéficience Humaine
VS	: Vitesse de Sédimentation
λ	: Lambda
K	: Kappa
(t)	: Translocation

Liste des illustrations

LISTE DES FIGURES

Figure 1: Démarche diagnostique dans l'exploration protéinologique sérique d'une GM (Laboratoire de Biochimie, HMIMV-Rabat).	8
Figure 2: Démarche diagnostique dans l'exploration protéinologique urinaire d'une GM (Laboratoire de Biochimie, HMIMV-Rabat).	9
Figure 3: Démarche entreprise pour la recherche et le typage d'une cryoglobulinémie (Laboratoire de Biochimie - HMIMV).	10
Figure 4: Les différentes étapes du processus pré-analytique.	11
Figure 5: Résultat d'une EPS obtenu sur acétate de cellulose. a. Bande d'acétate de cellulose. b. protéinogramme (Laboratoire de Biochimie, HMIMV).	19
Figure 6: Résultat d'une EPS réalisée sur gel d'agarose. a. Exemple d'une plaque d'EPS sur gel d'agarose (Hydragel protéine 30). b. Profil électrophorétique (Laboratoire de Biochimie, HMIMV).	20
Figure 7: EPS sur gel d'agarose. a. Tracé électrophorétique montrant un pic monoclonal au niveau des γ -globulines (Laboratoire de Biochimie, HMIMV). b. Exemple d'une plaque d'EPS sur gel d'agarose (Hydragel β_1 - β_2).	21
Figure 8: Profils électrophorétiques obtenus sur Capillarys. a. Présence d'un pic d'allure monoclonale chiffré à 70,56 g/L migrant dans la zone des β_2 -globulines. b. Présence de plusieurs pics d'allure monoclonale migrants dans les zones des β_2 -globulines et γ	22
Figure 9: Exemples de profils électrophorétiques urinaires. a. Séparation des protéines selon leur poids moléculaire, observation n°2 : trois bandes sont observées : la bande la plus haute au niveau de la zone de migration des monomères de CLL, la deuxième pourrait correspondre à l'albumine et la troisième à la transferrine. b. Séparation des protéines selon leur charge électrique.	24
Figure 10: Les différents modes de quantification d'un pic monoclonal. a. mode orthogonal. b. règles de quantification du pic selon le mode orthogonal. c. mode tangentiel.	26
Figure 11: Profils retrouvés à l'IF sérique dans notre échantillon. a. IF sérique normale. b. Présence d'immunoglobuline monoclonale IgA de type lambda. c. Présence de CLLm de type lambda. d. Présence d'immunoglobuline monoclonale IgG de type Kappa. e. Présence d'immunoglobuline monoclonale IgD de type lambda associée à de CLLm de type lambda. f. Présence d'immunoglobuline monoclonale IgM de type kappa.	29
Figure 12: Résultat de l'immunotypage d'un sérum sur Capillarys montrant une Igm de type IgG/ λ (Laboratoire de Biochimie, HMIMV).	30
Figure 13: Résultat de la recherche de la PBJ par IF urinaire. a. PBJ négative .b. PBJ de type λ . (Laboratoire de Biochimie, HMIMV).	31
Figure 14: Typage immunochimique d'une cryoglobuline IgM K par IF. (Laboratoire de Biochimie, HMIMV).	33

Figure 15: Résultat du myélogramme illustrant une plasmocytose médullaire avec des éléments dystrophiques ; diagnostic positif du MM. (Laboratoire d'Hématologie - HMIMV).	37
Figure 16: Critères diagnostiques devant une GM [6].	39
Figure 17: Algorithme décisionnel devant une GM et conduite à tenir [6].	40
Figure 18: Répartition de la population selon les étiologies des GM (Laboratoire de Biochimie de l'HMIMV : 2000 à 2019, N=516).	43
Figure 19: Répartition étiologique des hémopathies malignes. (Laboratoire de Biochimie de l'HMIMV de 2000 à 2019, N=304).	45
Figure 20: Répartition de la population selon le sexe. (Laboratoire de biochimie de l'HMIMV de 2000 à 2019, N=516).	46
Figure 21: Répartition des patients par tranche d'âge (Laboratoire de Biochimie de l'HMIMV de 2000 à 2019, N=470).	47
Figure 22: Répartition des patients selon l'origine géographique (Laboratoire de Biochimie de l'HMIMV de 2000 à 2019, N=196).	48
Figure 23: Distribution isotypique des GM (Laboratoire de Biochimie de l'HMIMV de 2000 à 2019, (N= 503).	49
Figure 24: Répartition des GM selon le type d'Igm.	50
Figure 25: Répartition des patients par tranche d'âge. (Laboratoire de Biochimie de l'HMIMV de 2000 à 2019, N=219).	51
Figure 26: Répartition de la population selon le sexe (Laboratoire de Biochimie de l'HMIMV de 2000 à 2019, N=232).	52
Figure 27: Répartition de la population selon le sexe et les tranches d'âges (Laboratoire de Biochimie de l'HMIMV de 2000 à 2019, N=219).	53
Figure 28: Distribution des cas de MM selon l'origine géographique (Laboratoire de Biochimie de l'HMIMV de 2000 à 2019, N=104).	54
Figure 29: Répartition des cas de MM par service prescripteur.	55
Figure 30: Répartition des cas selon les principales manifestations cliniques ou motifs d'hospitalisation (Laboratoire de Biochimie de l'HMIMV de 2000 à 2019, N=229).	56
Figure 31: Répartition des cas de MM selon les formes cliniques (Laboratoire de Biochimie de l'HMIMV de 2000 à 2019, N=232).	57
Figure 32: Profil montrant un pic monoclonal migrant dans la zone des β_2 -globulines, chiffré à 70,56 g/L (Laboratoire de Biochimie, HMIMV).	60
Figure 33: Répartition des cas de MM selon la classe d'Igm.	61
Figure 34: Répartition des cas de MM selon le type de chaîne légère.	62

Figure 35: Distribution isotypique des cas de MM (Laboratoire de Biochimie de l'HMIMV de 2000 à 2019, N=223).....	62
Figure 36: Résultat de l'EPS et des IF sériques sur gel d'agarose dans le cas d'un MCL de type λ (Laboratoire de Biochimie, HMIMV).....	63
Figure 37: Résultat de l'EPS et des IF sériques dans le cas d'un MM à IgD λ (Laboratoire de Biochimie, HMIMV).....	64
Figure 38: Répartition isotypique des cas de MM selon la zone de migration de l'Igm.....	65
Figure 39: Résultat de la classification pronostique des cas de MM (Durie et Salmon) (Laboratoire de Biochimie de l'HMIMV de 2000 à 2019, N=187).....	70
Figure 40: Distribution des cas de MGW selon le sexe (Laboratoire de Biochimie de l'HMIMV de 2000 à 2019, N=27).....	71
Figure 41: Répartition de la population selon les tranches d'âges (Laboratoire de Biochimie de l'HMIMV de 2000 à 2019, N=21).....	72
Figure 42: Distribution des cas de MGW selon l'origine géographique (Laboratoire de Biochimie de l'HMIMV de 2000 à 2019, N=10).....	73
Figure 43: Circonstances de découverte au cours de la MGW (Laboratoire de Biochimie de l'HMIMV de 2000 à 2019, N=27).....	74
Figure 44: Résultat de l'EPS et de l'IF sérique sur gel d'agarose dans le cas d'une MGW de type Kappa, (Laboratoire de Biochimie, HMIMV).....	76
Figure 45: Le développement des gammopathies monoclonales [56].....	81
Figure 46: Courbe de survie globale selon le score R-ISS [50].....	97

LISTE DES TABLEAUX

<i>Tableau I: Les principes analytiques et les valeurs de référence des différents paramètres biochimiques étudiés.</i>	35
<i>Tableau II: Étiologies des GM (Laboratoire de Biochimie de l'HMIMV : 2000 à 2019, N=516).</i>	44
<i>Tableau III: Répartition étiologique des hémopathies malignes (Laboratoire de Biochimie de l'HMIMV de 2000 à 2019, N=304).</i>	45
<i>Tableau IV: Distribution des GM selon la classe de l'Igm.</i>	49
<i>Tableau V: Répartition des cas de MM par service prescripteur.</i>	55
<i>Tableau VI: Répartition des patients en fonction de la forme clinique du MM.</i>	57
<i>Tableau VII: Répartition des patients en fonction de la protidémie (Laboratoire de Biochimie de l'HMIMV de 2000 à 2019, N=229).</i>	58
<i>Tableau VIII: Résultats de la protidémie dans le MM à Ig complète et le MCL.</i>	58
<i>Tableau IX: Répartition des patients selon l'aspect électrophorétique (Laboratoire de Biochimie de l'HMIMV de 2000 à 2019, N=232).</i>	59
<i>Tableau X: Taux du pic monoclonal dans le MM à Ig complète et le MCL.</i>	60
<i>Tableau XI: Répartition des patients selon les résultats de l'immunofixation des protéines sériques (Laboratoire de Biochimie de l'HMIMV de 2000 à 2019, N=232).</i>	61
<i>Tableau XII: Répartition isotypique selon la zone de migration (Laboratoire de Biochimie de l'HMIMV de 2000 à 2019, N=192).</i>	65
<i>Tableau XIII: Etat de la répression de synthèse des Ig polyclonales dans les différentes formes de MM.</i>	66
<i>Tableau XIV: Répartition des patients en fonction de la calcémie (N=183).</i>	67
<i>Tableau XV: Résultats de la β-2-microglobuline sérique (N=72).</i>	67
<i>Tableau XVI: Résultat de la protéinurie de Bence Jones (PBJ).</i>	68
<i>Tableau XVII: Répartition des patients en fonction de la VS (N=135).</i>	68
<i>Tableau XVIII: Répartition des patients selon la classification pronostique des cas de MM (Durie et Salmon).</i>	69
<i>Tableau XIX: Répartition des cas de la MGW par service clinique.</i>	73
<i>Tableau XX: Répartition des patients en fonction de la protidémie.</i>	75
<i>Tableau XXI: Répartition des patients en fonction du taux de la β2-microglobuline sérique</i>	77
<i>Tableau XXII: Critères de l'IMWG révisés pour le diagnostic du myélome multiple et autres GM (d'après [14]).</i>	86
<i>Tableau XXIII: Critères diagnostiques des plasmocytomes solitaires d'après</i>	92
<i>Tableau XXIV: Classification de Salmon et Durie</i>	94

Tableau XXV: Classification de Durie/Salmon Plus.....	95
Tableau XXVI: Score pronostique international (ISS).....	95
Tableau XXVII: Score révisé de l'ISS (R-ISS) d'après	96
Tableau XXVIII: La stratification du risque du MM (Mayo Clinic).....	98
Tableau XXIX: Stratification des patients selon l'IMWG	99
Tableau XXX: Manifestations cliniques observées au cours de la MGW.....	101
Tableau XXXI: Les principaux diagnostics différentiels de la MGW (modifié d'après	102
Tableau XXXII: Index pronostique international (International Prognostic Staging System IPSS).....	103
Tableau XXXIII: Répartition étiologique des GM selon notre étude et les séries de la littérature.	106
Tableau XXXIV: Comparaison de la répartition des isotypes avec d'autres études de la littérature.	110
Tableau XXXV: Résultats des différentes séries concernant l'âge de survenue du MM	114
Tableau XXXVI: Distribution selon le sexe dans différentes séries de la littérature.	115
Tableau XXXVII: Fréquence des douleurs osseuses révélatrices du MM dans différentes séries de la littérature.	117
Tableau XXXVIII: Fréquence de l'IR dans différentes séries de la littérature	118
Tableau XXXIX: Taux d'hyperprotidémie dans différentes séries de la littérature.	119
Tableau XL: Comparaison des résultats de l'EPS dans les différentes séries de la littérature.	120
Tableau XLI: Comparaison de la répartition isotypique des cas de MM selon notre étude et les diverses séries de littérature.	122
Tableau XLII: Fréquence de l'atteinte rénale dans le MM selon les auteurs.....	124
Tableau XLIII: Fréquence de l'hypercalcémie selon la littérature.	126
Tableau XLIV: Comparaison des résultats de la classification de Durie et Salmon des cas de la présente série et d'autres travaux.	129
Tableau XLV: Prévalence de MGW dans différentes séries de la littérature	131
Tableau XLVI: Distribution des cas de MGW selon le sexe dans différentes séries de la littérature.	132
Tableau XLVII: Résultats des différentes séries concernant l'âge de diagnostic de MGW.	132
Tableau XLVIII: Comparaison des résultats de l'EPS dans différentes séries	135

Sommaire

SOMMAIRE

INTRODUCTION	1
MATERIELS ET METHODES	4
I. MATERIELS	5
I.1 Patients inclus	5
I.2 Critères d'exclusion	6
I.3 Caractéristiques étudiées	6
II. METHODES	7
II.1 Démarche diagnostique au laboratoire devant une GM	7
II.2 Processus pré-analytique	11
II.2.1 Fiche d'exploitation (voir annexe 1)	12
II.2.2 Prélèvements des spécimens biologiques	13
II.2.2.1 Prélèvements sanguins	13
II.2.2.2 Prélèvements urinaires	14
II.2.2.3 Prélèvements médullaires (Myélogramme, BOM)	14
II.3 Processus analytique	15
II.3.1 Examens biochimiques	15
II.3.1.1 Examens protéinologiques	15
II.3.1.1.1 Protidémie	15
II.3.1.1.2 Protéinurie	15
II.3.1.1.3 Méthodes électrophorétiques	16
II.3.1.1.3.1 Électrophorèse des protéines sériques (EPS)	16
II.3.1.1.3.2 Électrophorèse des protéines urinaires	23
II.3.1.1.3.3 Quantification du pic monoclonal	25
II.3.1.1.3.3.1 Quantification du pic monoclonal sérique	25
II.3.1.1.3.3.2 Quantification du pic monoclonal urinaire	27
II.3.1.1.4 Caractérisation de l'Igm	27
II.3.1.1.4.1 Immunofixation des protéines sériques	27
II.3.1.1.4.1.2 Immunotypage ou Immunosoustraction	30
II.3.1.1.4.1.3 Immunofixation des protéines urinaires	31
II.3.1.1.5 Dosage des immunoglobulines	32
II.3.1.1.6 Recherche et typage d'une cryoglobuline	32

II.3.1.2 Autres examens biochimiques.....	34
II.3.2 Examens hématologiques	36
II.3.2.1Hémogramme	36
II.3.2.2Myélogramme.....	36
II.4Processus post-analytique	38
III. ANALYSE ET TRAITEMENT DES DONNEES.....	41
IV. CONSIDERATIONS ETHIQUES.....	41
RESULTATS	42
I. GROUPE DES PATIENTS PRESENTANT UNE GAMMAPATHIE MONOCLONALE	43
I.1Répartition des cas de GM	43
I.2Répartition étiologique des hémopathies malignes.....	44
I.3Aspects épidémiologiques	46
I.3.1Répartition des GM selon le sexe	46
I.3.2Répartition selon l'âge.....	47
I.3.3Répartition selon l'origine géographique (Figure 22)	48
I.4Distribution isotypique des GM.....	49
II. GROUPE DES PATIENTS PRESENTANT UN MYELOME MULTIPLE	51
II.1Aspects épidémiologiques et cliniques	51
II.1.1 Répartition des cas de MM.....	51
II.1.1.1Selon l'âge.....	51
II.1.1.2Selon le sexe	52
II.1.1.3Répartition en fonction du sexe et des tranches d'âge.....	53
II.1.1.4Origine géographique (Figure 28).....	54
II.1.1.5Service prescripteur.....	55
II.1.1.6Circonstances cliniques de découverte (Figure 30).....	56
II.1.1.7Formes cliniques du MM.....	57
II.2Explorations biochimiques	58
II.2.1Protidémie.....	58
II.2.2Caractéristiques électrophorétiques et immunochimiques	59
II.2.2.1Électrophorèse des protéines sériques	59
II.2.2.2Résultats de l'immunotypage.....	61
II.2.2.2.1Distribution isotypique des cas de MM	61
II.2.2.2.2Répartition isotypique selon la zone de migration à l'EPS	65

II.2.3 Dosage des Ig polyclonales.....	66
II.2.4Autres paramètres biochimiques	66
II.2.4.1Calcémie :	66
II.2.4.2β-2-microglobuline.....	67
II.2.4.3 La Protéinurie.....	67
II.2.4.3.1 Protéinurie de Bence Jones	67
II.2.4.3.2 Protéinurie totale.....	68
II.2.4.4 Fonction rénale.....	68
II.3Données hématologiques	68
II.3.1Vitesse de sédimentation (VS) (Tableau XVII)	68
II.3.2Hémogramme	69
II.3.3Myélogramme.....	69
II.4Aspect pronostique	69
III. GROUPE DES PATIENTS PRESENTANT UNE MACROGLOBULINEMIE DE	
WALDENSTRÖM.....	71
III.1Aspects épidémiologiques et cliniques.....	71
III.1.1Répartition des cas de la MGW	71
III.1.1.1Selon le sexe	71
III.1.1.2Selon l'âge.....	72
III.1.1.3Origine géographique.....	73
III.1.1.4Selon le Service prescripteur (Tableau XIX).....	73
III.1.1.5Circonstances de découverte.....	74
III.2Paramètres biologiques.....	75
III.2.1Explorations biochimiques	75
III.2.1.1Protidémie	75
III.2.1.2Électrophorèse des protéines sériques	75
III.2.1.3Immunofixation des protéines sériques	75
III.2.1.4Exploration du dosage pondéral des Ig.....	76
III.2.1.5Protéinurie	76
III.2.1.6β-2-microglobuline sérique.....	77
III.2.2 Autres paramètres biologiques.....	77
III.2.2.1 Hémogramme	77
III.2.2.2 Calcémie.....	77
III.2.2.3 Fonction rénale	77

III.2.2.4 vitesse de sédimentation.....	77
III.2.2.5 Cryoglobuline :.....	77
DISCUSSION	78
I. DISCUSSION GENERALE.....	79
I.1 Gammapathies monoclonales.....	79
I.1.1 Immunoglobuline monoclonale.....	79
I.1.2 Gammapathies monoclonales malignes.....	79
I.1.2.1 Myélome multiple.....	79
I.1.2.1.1 Définition.....	79
I.1.2.1.2 Physiopathologie et Oncogenèse.....	79
I.1.2.1.3 Circonstances de découverte.....	82
I.1.2.1.4 Critères diagnostiques.....	83
I.1.2.1.5 Diagnostics différentiels.....	85
I.1.2.1.5.1 MM indolent.....	85
I.1.2.1.5.2 Amylose AL.....	86
I.1.2.1.5.3 Gammapathies monoclonales avec retentissement rénal.....	87
I.1.2.1.6 Formes cliniques.....	88
I.1.2.1.6.1 Formes selon l'immunoglobuline monoclonale.....	88
I.1.2.1.6.2 Formes particulières de MM.....	90
I.1.2.1.6.2.1 Myélome ostéocondensant.....	90
I.1.2.1.6.2.2 Syndrome POEMS.....	90
I.1.2.1.6.2.3 Plasmocytomes solitaires.....	91
I.1.2.1.6.2.4 Leucémie à plasmocytes.....	92
I.1.2.1.7 Pronostic.....	93
I.1.2.1.7.1 Classifications pronostiques.....	93
I.1.2.1.7.2 Pronostic cytogénétique.....	97
I.1.2.2 Macroglobulinémie de Waldenström.....	99
I.1.2.2.1 Définition.....	99
I.1.2.2.2 Etiologie et pathogenèse.....	99
I.1.2.2.3 Manifestations cliniques.....	100
I.1.2.2.4 Critères diagnostiques.....	101
I.1.2.2.5 Diagnostic différentiel.....	102
I.1.2.2.6 Pronostic.....	103

II. DISCUSSION DES RESULTATS DE LA PRESENTE ETUDE	104
II.1 Gammopathies monoclonales.....	104
II.1.1 Répartition et fréquence des GM en fonction du diagnostic étiologique	104
II.1.2 Caractéristiques épidémiologiques.....	107
II.1.2.1 Répartition des cas de GM selon le sexe et l'âge	107
II.1.2.2 Répartition des cas de GM selon l'origine géographique	108
II.1.3 Distribution isotypique des gammopathies monoclonales	108
II.2 Myélome multiple	111
II.2.1 Etude épidémiologique.....	111
II.2.2 Comparaison des caractéristiques épidémiologiques et cliniques du MM.....	113
II.2.2.1 Selon l'âge.....	113
II.2.2.2 Selon le Sexe	114
II.2.2.3 Selon le service prescripteur	116
II.2.2.4 Circonstances de découverte.....	116
II.2.3 Données biologiques	119
II.2.3.1 Exploration biochimique	119
II.2.3.1.1 Protidémie.....	119
II.2.3.1.2 Caractéristiques électrophorétiques et immunochimiques	120
II.2.3.1.2.1 Electrophorèse des protéines sériques	120
II.2.3.1.2.2 Résultats de l'immunotypage.....	121
II.2.3.1.2.2.1 Distribution isotypique des cas de MM	121
II.2.3.1.2.2.2 Répartition selon le type de chaînes légères	122
II.2.3.1.2.2.3 Répartition isotypique selon la zone de migration à l'EPS	123
II.2.3.1.3 Exploration du dosage pondéral des Igs.....	123
II.2.3.1.3.1 Taux d'Ig polyclonales	123
II.2.3.1.4 Autres paramètres biochimiques	123
II.2.3.1.4.1 Fonction rénale	123
II.2.3.1.4.2 Calcémie.....	125
II.2.3.1.4.3 Protéinurie	126
II.2.3.1.4.4 β 2-microglobuline sérique.....	127
II.2.3.2 Données hématologiques.....	128
II.2.3.2.1 Hémogramme.....	128
II.2.3.2.2 Vitesse de sédimentation	128
II.2.3.2.3 Le myélogramme	129
II.2.3.3 Pronostic.....	129

II.3 Macroglobulinémie de Waldenström.....	130
II.3.1 Aspects épidémiologiques et cliniques.....	130
II.3.1.1 Etude épidémiologique.....	130
II.3.1.2 Répartition des cas de la MGW selon le sexe et l'âge.....	131
II.3.1.2.1 Selon le sex.....	131
II.3.1.2.2 Selon l'âge.....	132
II.3.1.3 Circonstances de découverte.....	133
II.3.2 Paramètres biologiques.....	134
II.3.2.1 Exploration biochimique.....	134
II.3.2.1.1 Protidémie.....	134
II.3.2.1.2 Electrophorèse des protéines sériques.....	134
II.3.2.1.3 Immunofixation.....	135
II.3.2.1.4 Exploration du dosage pondéral des Igs.....	135
II.3.2.1.5 Protéinurie.....	135
II.3.2.1.6 β 2-microglobuline sérique.....	136
II.3.2.1.7 Fonction rénale.....	136
II.3.2.2 Autres paramètres biologiques.....	136
II.3.2.2.1 Hémogramme.....	136
II.3.2.2.2 vitesse de sédimentation.....	137
CONCLUSION.....	138
RECOMMANDATIONS.....	141
LIMITES DE L'ETUDE.....	143
ANNEXES.....	145
RESUMES.....	155
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....	159

Introduction

Les immunoglobulines monoclonales sont définies par la sécrétion sélective, souvent en quantité élevée, d'une seule espèce d'immunoglobuline sérique et/ou urinaire, témoignant de la prolifération incontrôlée d'un clone unique de lymphocytes B (plasmocyte ou lymphoplasmocyte) [1,2].

Les immunoglobulinopathies monoclonales, improprement appelées gammopathies monoclonales (GM), sont fréquentes dans la population générale [3], constituant un problème de santé publique, à l'échelon mondial et également au Maroc.

Les GM représentent 7% des hémopathies malignes [4]. Elles touchent environ 3% des sujets de plus de 50 ans [3,5]. Leur mise en évidence est de plus en plus fréquente au laboratoire en raison, d'une part du vieillissement de la population et d'autre part d'une considérable amélioration des techniques de diagnostic.

En pratique courante, il existe deux situations de découverte d'une GM, soit une découverte fortuite (plus des 80 % des cas), ou la présence de manifestations cliniques et/ou biologiques évocatrices d'une hémopathie maligne, d'une amylose...[6].

Le diagnostic des gammopathies monoclonales malignes repose sur un faisceau d'arguments cliniques, biologiques et radiologiques, intégrant également la biologie moléculaire et la génétique.

Au cours des dernières décennies, de nouveaux biomarqueurs sériques ont été développés pour la pratique de routine au laboratoire, comme le dosage des chaînes légères libres sériques et plus récemment le dosage des isotypes de chaînes lourdes et légères d'immunoglobulines (test Hevylite) [7].

Les GM constituent un groupe très hétérogène de maladies d'étiologies différentes. Elles peuvent, en effet, être regroupées schématiquement en trois grands cadres nosologiques :

- Les **gammopathies monoclonales malignes (GMM)**, comptant essentiellement le myélome multiple (MM), la macroglobulinémie de Waldenström (MGW), les maladies des chaînes lourdes, l'amylose et les autres syndromes lymphoprolifératifs chroniques de type B,
- Les gammopathies monoclonales de signification indéterminée ou MGUS, abusivement appelées « bénignes », car elles peuvent évoluer vers la malignité. Elles représentent plus de 50 % des cas de GM.
- Certaines pathologies non lymphoïdes, décrites comme favorisant l'apparition de GM [4, 8,9].

Le MM représente environ 60 à 80% des GMM et 15 % des hémopathies malignes [4,10]. Il touche essentiellement le sujet âgé et est toujours précédé d'une phase indolente. Lorsque la maladie devient symptomatique, de nombreux signes et anomalies biologiques apparaissent. Les principales complications observées chez les patients atteints de MM sont des atteintes osseuses, rénales et infectieuses [11,12].

La MGW, maladie relativement rare, représente 1 à 2% des hémopathies malignes et 6% des syndromes lymphoprolifératifs B, elle est quatre fois moins fréquente que le MM [4, 13].

Les données relatives à l'épidémiologie descriptive des GM au Maroc sont rares, plusieurs études ont été réalisées mais demeurent éparpillées.

Dans le but de partager l'expérience des services de l'Hôpital Militaire d'Instruction Mohamed V (HMIMV) de Rabat dans la prise en charge des GM, nous nous proposons d'exploiter les données disponibles relatives à une série de **516 cas de GM** colligés sur une période de dix-neuf (19) ans (2000-août2019). Nous nous intéressons, dans le présent travail, à l'étude des caractéristiques épidémiologiques, cliniques et biologiques, notamment biochimiques des cas de **GMM**, en l'occurrence le **MM** et la **MGW**. Ainsi, seront exclues de notre propos les autres étiologies de GM.

Matériels et Méthodes

I. MATERIELS

Il s'agit d'une étude rétrospective descriptive, portant sur **545 cas** de gammopathies monoclonales colligés, sur une période de 19 ans de 2000 à Août 2019, au laboratoire de Biochimie-Toxicologie de l'HMIMV de Rabat.

I.1 Patients inclus

Les registres de l'immunotypage (IF et IS) du site d'investigation ont été utilisés pour collecter les cas de GM répertoriés dans l'ensemble des services de l'HMIMV durant la période de l'étude.

Les patients, pris en charge au moins une fois dans ces divers services à l'occasion d'une consultation ou d'une hospitalisation, ont été répertoriés, soit un total de N=545 cas, mais nous n'avons pu inclure dans la présente étude que **516** parmi eux, dont les dossiers médicaux étaient archivés et exploitables.

Les patients inclus ont, pour la majorité, présenté un signe clinique évocateur d'une GM. En revanche pour d'autres, la découverte de la pathologie, était fortuite, à l'occasion d'un bilan de routine (NFS, VS, Calcémie, bilan rénal...) ou d'un bilan d'extension d'une autre maladie.

Dans tous les cas, chaque patient présentant, à l'électrophorèse des protéines sériques et/ou urinaires, une anomalie évoquant une GM (pic d'allure monoclonale, hypogammaglobulinémie, hypoprotidémie,...), a fait l'objet d'une exploration biochimique complémentaire.

Dans la présente étude, les critères diagnostiques de MM utilisés étaient ceux définis par l'International Myeloma Working Group en 2014 (IMWG), à savoir une plasmocytose médullaire \geq à 10%, une paraprotéine monoclonale et une atteinte organique du MM [14].

Pour la MGW, le diagnostic a été porté sur l'association d'un taux de paraprotéine IgM quelque soit la taille du pic monoclonal, une infiltration médullaire lymphoplasmocytaire supérieure à 10% et la présence de symptômes cliniques liés à la paraprotéinémie IgM [15].

Les critères retenus pour le diagnostic des MGUS étaient ceux définis par l'IMWG : Protéine monoclonale sérique inférieur à 30g/L (quel que soit l'isotype de l'immunoglobuline), plasmocytose médullaire inférieur à 10%, et absence d'atteinte d'organe cible imputable à la prolifération plasmocytaire ou lymphoplasmocytaire, ou à l'amylose [14].

I.2 Critères d'exclusion

Tout dossier-patient dont le diagnostic étiologique n'a pas pu être établi (dossier incomplet, malade perdu de vue).

Ont également été exclues de notre étude, tous les cas de GM autres que le MM et la MGW.

I.3 Caractéristiques étudiées

L'analyse du dossier médical de chaque patient a fourni de nombreuses informations, notamment sur :

- Les données épidémiologiques (nom, prénom, sexe, âge, origine géographique),
- les renseignements anamnestiques et cliniques (motifs d'hospitalisation ou de consultations) et antécédents familiaux et pathologiques,
- les examens biologiques (biochimiques et hématologiques)
- les résultats radiologiques.

La consultation des dossiers-patients a été suivie du renseignement d'une fiche d'exploitation par dossier. Ces données ont été reportées sur un tableau Excel qui constitue la base de données du présent travail.

II. METHODES

II.1 Démarche diagnostique au laboratoire devant une GM

Il est important de rappeler les étapes d'investigation d'une GM suivant la démarche adoptée au sein du laboratoire de Biochimie-Toxicologie de l'HMIMV de Rabat. L'exploration biochimique de la GM, a intéressé les deux matrices, le sang et les urines avec une démarche similaire.

L'analyse du sérum comporte le dosage de la protidémie associée à la réalisation d'une EPS. L'interprétation du protidogramme, après validation analytique, relève de la compétence du biologiste. Celui-ci décidera alors s'il serait nécessaire ou non d'ajouter une exploration biochimique complémentaire, notamment un immunotypage.

En cas d'anomalie évoquant une GM, le typage de l'Igm est effectué par IF ou IS sur le même échantillon de sérum conservé à +4°C (**Figure 1**). Un dosage pondéral des Ig sériques peut être ajouté afin de rechercher une répression de synthèse des Ig polyclonales.

L'analyse des urines suit la même démarche que celle du prélèvement sanguin (recherche et dosage éventuel de la protéinurie, électrophorèse des protéines urinaires et typage du composant monoclonal par IF urinaire) (**Figure 2**).

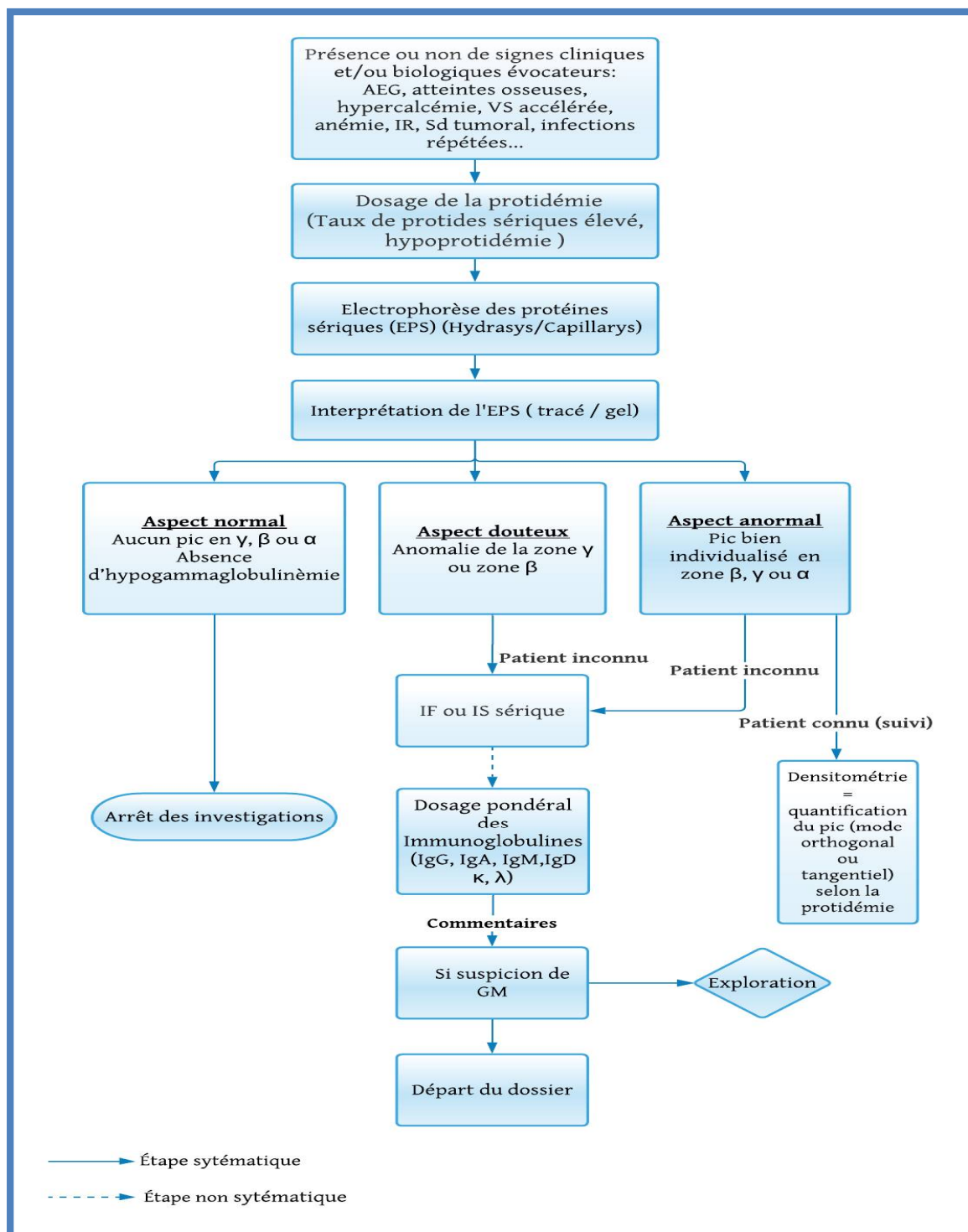


Figure 1: Démarche diagnostique dans l'exploration protéinologique sérique d'une GM (Laboratoire de Biochimie, HMIMV-Rabat).

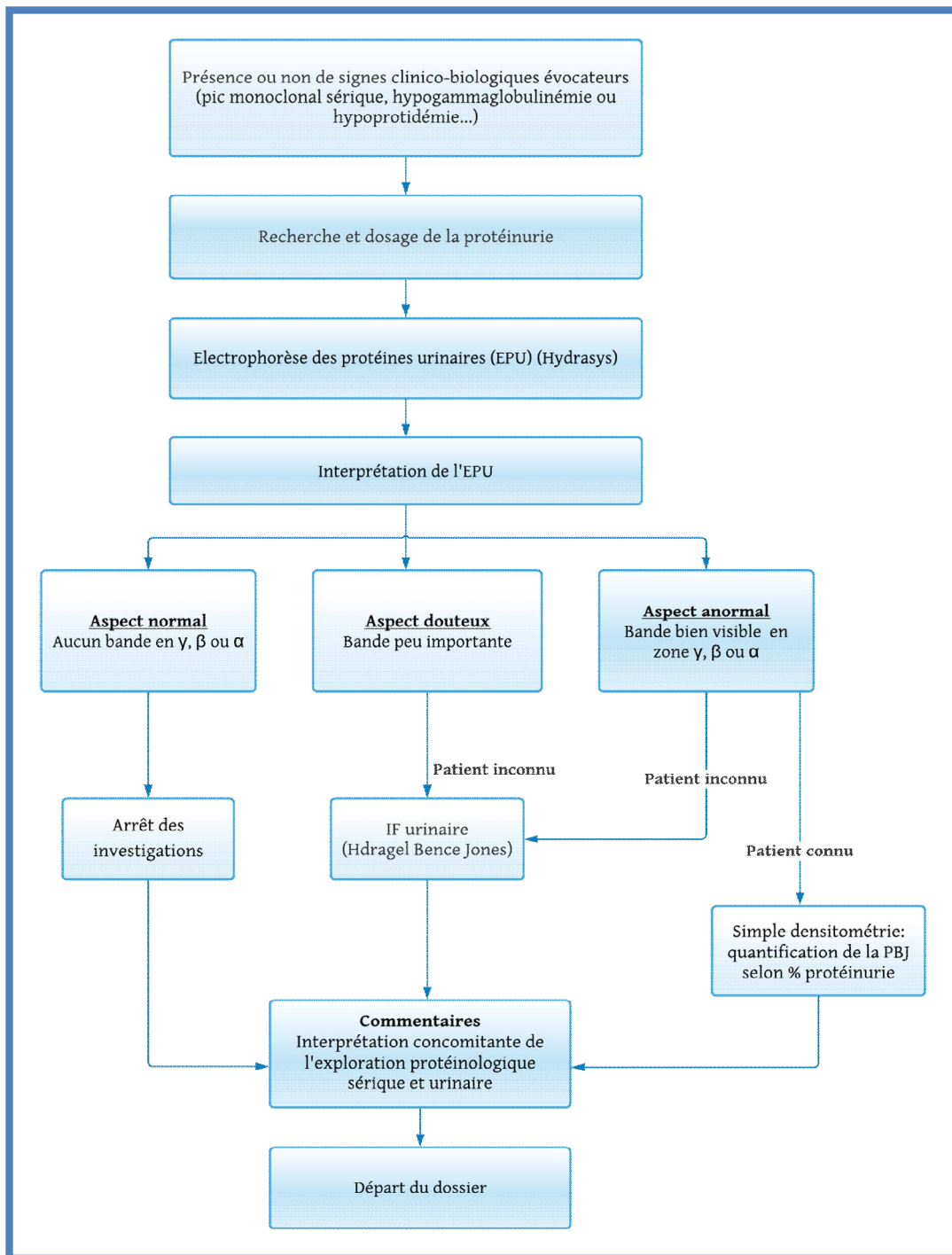


Figure 2: Démarche diagnostique dans l'exploration protéinologique urinaire d'une GM
(Laboratoire de Biochimie, HMIMV-Rabat).

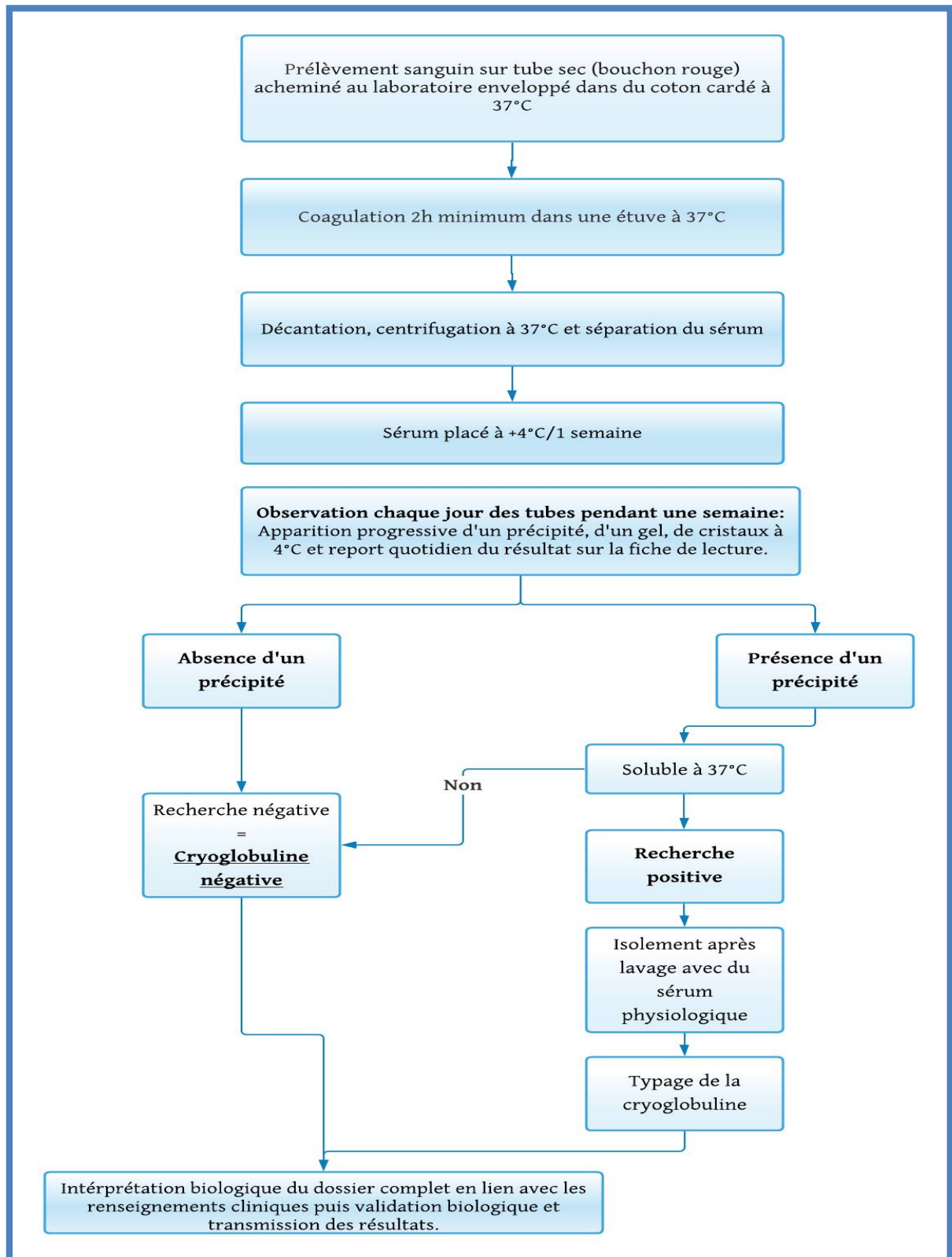


Figure 3: Démarche entreprise pour la recherche et le typage d'une cryoglobulinémie
(Laboratoire de Biochimie - HMIMV).

II.2 Processus pré-analytique

La phase pré-analytique est un maillon faible et critique dans le macro-processus, cœur de métier du LBM. Elle couvre l'ensemble des étapes précédant la réalisation de l'acte analytique, comme le montre **la figure 4**, et conditionne la qualité des résultats des examens biologiques, et par la même la prise en charge thérapeutique du patient [16].

Les renseignements relatifs au patient et les données de son examen cliniques représentent des éléments importants à prendre en compte pour le diagnostic d'une GM et son suivi. A cet effet, une fiche d'exploitation de ces données a été établie pour chaque patient et son renseignement, par les unités de soins, exigé pour une meilleure interprétation des résultats par le laboratoire (*annexe 1*).

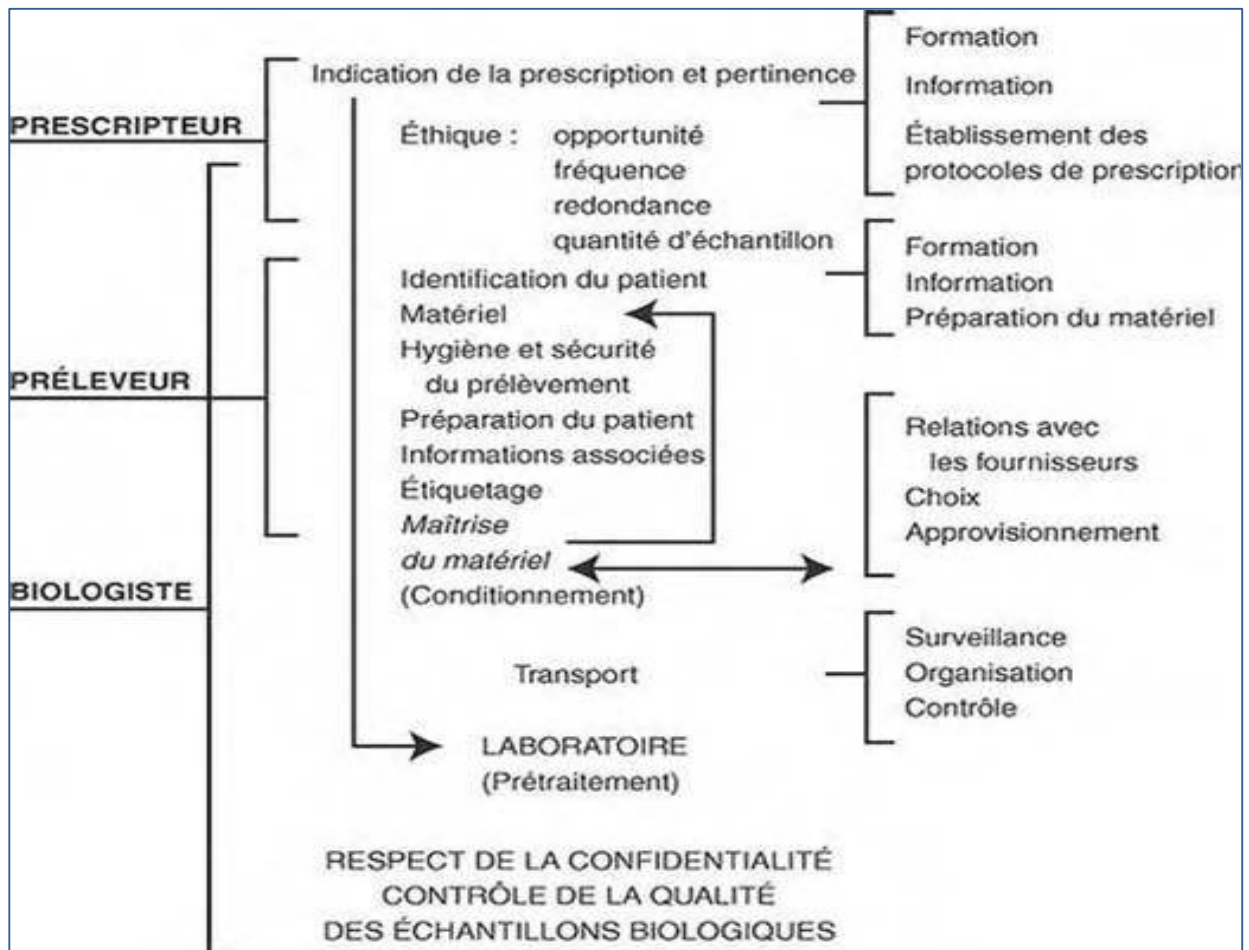


Figure 4: Les différentes étapes du processus pré-analytique [16].

II.2.1 Fiche d'exploitation (*voir annexe 1*)

Elle permet de disposer :

- a) des renseignements sociodémographiques, notamment, les nom et prénom du patient, son genre, âge, origine géographique et coordonnées téléphoniques,
- b) de l'identité du service prescripteur,
- c) des renseignements cliniques : motifs d'hospitalisation ou circonstances de découverte de la GM,
- d) des antécédents pathologiques et familiaux,
- e) des résultats des examens biologiques réalisés dans le cadre du diagnostic:
 - Résultats des analyses biochimiques (objet de notre étude), notamment la protidémie, l'électrophorèse des protéines sériques (EPS) (zone de migration, taux du composant monoclonal (CM), la recherche et /ou dosage de la Protéinurie, l'immunotypage sérique et urinaire, le dosage pondéral des Igs.
 - Le bilan rénal (créatinine, DFG, urée) et autres examens biochimiques : calcémie corrigée/albumine, la $\beta 2$ microglobuline, CRP et la LDH.
 - Recherche et typage de la cryoglobuline (dans des situations précises).
 - Bilan hématologique : Numération formule sanguine (NFS), vitesse de sédimentation (VS).
 - Données anatomo-pathologique : Myélogramme si disponible, biopsie ostéomédullaire (BOM) lorsque le myélogramme est non concluant.
 - Les données radiologiques : les lésions osseuses objectivées aux radiographies standards, ou autres techniques d'imagerie : TDM, IRM.

II.2.2 Prélèvements des spécimens biologiques

Les spécimens biologiques utilisés pour l'exploration d'une GM sont : le sang, les urines et les prélèvements médullaires.

Chaque tube de prélèvement doit porter une étiquette mentionnant l'identité du patient (nom, date de naissance), code patient (IPP), date et heure du prélèvement, service demandeur. Il doit être acheminé au laboratoire accompagné de la demande d'examen signée par le médecin prescripteur.

Le transport des échantillons biologiques doit se faire le plus rapidement possible au laboratoire dans un sac isotherme en prenant toutes les précautions utiles pour éviter le risque d'Accident avec exposition au sang (AES) et de dégradation des constituants.

De préférence les analyses sont réalisées sur des échantillons frais non congelés, les prélèvements peuvent être conservés au maximum sept jours au réfrigérateur (entre 2 °C et 4 °C).

II.2.2.1 Prélèvements sanguins

Il est préconisé de faire le prélèvement sur tube sec (bouchon rouge) pour tous l'ensemble des paramètres de l'exploration protéinologique, notamment, l'EPS, l'immunotypage (IF, IS), le dosage pondéral des Ig, les paramètres du bilan rénal (urée, créatinine, DFG), la recherche d'une éventuelle cryoglobuline et sa caractérisation, ainsi que d'autres examens biochimiques complémentaires comme la CRP, l'albuminémie, la β_2 microglobulinémie, détermination de l'activité enzymatique des LDH..Un tube avec héparinate de lithium (tube bouchon vert) est utilisé pour le dosage des paramètres de l'ionogramme sanguin. Pour le cas particulier du dosage de la cryoglobuline, le prélèvement sanguin doit être maintenu à 37°C pendant toutes les opérations qui vont du recueil du sang jusqu'à l'obtention du sérum, puis placé à +4°C pendant une semaine (voir **Figure 3**).

Toutes ces recommandations pré-analytiques figurent dans le manuel de prélèvement élaboré par le laboratoire de biochimie, depuis 2016, et mis à la disposition des unités de soins de l'HMIMV.

L'exploration des paramètres d'hématologie de routine, au laboratoire d'hématologie de l'HMIMV, requiert un tube contenant de l'EDTA (tube bouchon violet) et un tube contenant le citrate de sodium (tube bouchon noir) pour respectivement la NFS et la VS.

11.2.2.2 Prélèvements urinaires

Il est recommandé de réaliser l'exploration biochimique urinaire d'une GM sur des urines de 24H. Cependant, un échantillon urinaire de miction peut être utilisé à défaut.

Il est rappelé, que le recueil des urines de 24h doit être effectué selon la procédure suivante : la première miction du matin est rejetée, puis toutes les urines sont recueillies pendant 24 heures dans le même flacon proprement identifié [17]. La diurèse des 24h doit toujours être mentionnée. Le recueil urinaire doit être acheminé au laboratoire le plus tôt possible et conservé à +4°C. La présence d'une hématurie doit être signalée, car elle risque d'interférer dans les méthodes de dosage utilisées. Il est indispensable de centrifuger les urines (10min) avant le traitement analytique.

11.2.2.3 Prélèvements médullaires (Myélogramme, BOM)

L'examen médullaire constitue le paramètre biologique clé dans le diagnostic des GM [18]. La ponction consiste en une simple aspiration de cellules médullaires, alors que dans certains cas ou lorsque le prélèvement médullaire par aspiration n'est pas optimal, une analyse de la structure histologique du tissu médullaire peut être nécessaire et sera réalisée après une biopsie médullaire. La biopsie ostéo-médullaire donne une meilleure appréciation de la richesse véritable de la moelle et a une meilleure sensibilité pour la détection de cellules tumorales. Elle correspond au prélèvement d'un fragment ostéomédullaire qui sera étudié en anatomopathologie après fixation, découpe et coloration [19].

II.3 Processus analytique

II.3.1 Examens biochimiques

II.3.1.1 Examens protéinologiques

II.3.1.1.1 Protidémie

Le dosage des protéines sériques totales constitue la première étape de la stratégie de détection d'une Ig monoclonale. Le dosage de la protidémie a été réalisé par la technique colorimétrique de Biuret (ARCHITECT ci8200 depuis 2015).

La méthode du biuret est une méthode de dosage colorimétrique des protéines. Elle permet de mettre en évidence les liaisons peptidiques. Le réactif de coloration utilisé est le réactif de Gornall. En milieu alcalin, les liaisons peptidiques forment avec les ions cuivre un complexe coloré (présentant un maximum d'absorption à 540 nm) dont l'intensité de la coloration est proportionnelle à la concentration en protéines [20].

II.3.1.1.2 Protéinurie

La recherche et l'étude d'une protéinurie constituent un examen simple de dépistage, de diagnostic et de suivi de certaines maladies rénales, urologiques ainsi que des hémopathies lymphoïdes [21].

L'exploration des protéines urinaires au laboratoire s'effectue selon des examens hiérarchisés : dépistage, dosage, électrophorèse, et enfin une identification des protéines qui la composent [21].

Il n'existe cependant toujours pas de méthode de référence pour le dosage quantitatif des protéines urinaires, du fait de la complexité du milieu biologique (l'urine), mais aussi de la variabilité intra et interindividuelle de l'excrétion urinaire des protéines. Deux méthodes de dosage de la protéinurie sont principalement représentées dans les laboratoires de biologie médicale (LBM) : la méthode au rouge de pyrogallol et la méthode au chlorure de benzéthonium qui est utilisée par plus de 50 % des LBM [22].

Une protéinurie pathologique est définie quantitativement par une excrétion journalière supérieure à 150 mg/24h de protéines et/ou qualitativement par la présence de protéines qui ne se retrouvent pas normalement dans les urines [21].

La protéine de Bence Jones (PBJ) est une protéine particulière caractérisée par la présence de chaînes légères libres monoclonales (kappa ou lambda) dans les urines. Dans le MM, la protéinurie de Bence Jones peut atteindre des valeurs très élevées (plus de 10 g/24h) [21,23].

Au laboratoire de Biochimie, le dosage des protéines urinaires s'effectue par la technique colorimétrique au rouge de pyrogallol. Cet examen est actuellement réalisé sur l'automate ARCHITECT Ci8200. Le rouge de pyrogallol forme avec le molybdate un complexe coloré qui absorbe à 460 nm. En milieu acide, la fixation sur les groupements aminés des acides aminés des protéines du complexe molybdate-rouge de pyrogallol déplace le pic d'absorption vers 600 nm, un complexe bleu photométrable à 600 nm est formé dont l'intensité de coloration est proportionnelle à la quantité en protéines [21,22].

II.3.1.1.3 Méthodes électrophorétiques

Les électrophorèses des protéines sériques et urinaires font partie d'un panel d'examens très souvent prescrits en première intention pour le dépistage des GM et leur suivi [24].

II.3.1.1.3.1 *Electrophorèse des protéines sériques (EPS)*

L'EPS est un examen biochimique de routine facile à réaliser peu coûteux qui a pour but la séparation et l'analyse des protéines sériques. Elle est utile dans nombreuses situations pathologiques pour orienter un diagnostic ou suivre l'efficacité d'une thérapeutique [25,26].

La réalisation de l'EPS fait partie des recommandations de l'HAS et de l'IMWG [27]. En 2017, sont apparus des recommandations de l'HAS concernant les bonnes pratiques de prescription d'une EPS à la recherche d'une immunoglobuline monoclonale. La fiche mémo, relative à ce sujet, est présentée en **annexe 2** de ce document.

Le principe de l'EPS repose sur le déplacement des protéines dans un champ électrique dans des conditions définies de pH, de force ionique et de courant électrique appliqué [25].

L'EPS permet la séparation de six fractions protéiques: albumine, α_1 , α_2 , β_1 , β_2 et γ -globulines. La quantification est possible à partir du dosage de la protidémie totale et de la détermination des pourcentages des fractions protéiques [27].

La principale indication pour laquelle une EPS est réalisée est la recherche d'une immunoglobuline monoclonale. Celle-ci va migrer la plupart du temps dans la zone des γ -globulines et parfois dans la zone des β -globulines, exceptionnellement dans la région des α_2 -globulines [27].

Lors de l'analyse de l'EPS la plus grande importance doit être apportée à la région des γ -globulines. Les régions α_2 et β devraient être interprétées avec prudence pour ne pas méconnaître une GM à IgA, ou une gammopathie à chaînes légères libres monoclonales (CLLm) qui peuvent migrer dans la zone des α_2 nécessitant une confirmation par immunofixation [26].

Il est à noter qu'une EPS normale n'exclut pas le diagnostic d'une Igm : l'absence de pic monoclonal ne permet pas d'écarter le diagnostic de myélome à chaînes légères ou non sécrétant [27].

Juste à titre d'information, les techniques électrophorétiques utilisées au laboratoire de biochimie ont connu une évolution considérable durant la période de l'étude quant aux supports employés:

- 2000-2001: électrophorèse sur acétate de cellulose,
- 2001- 2008: électrophorèse sur gel d'agarose sur l'Hydrasys de Sebia,
- Depuis 2008 : électrophorèse capillaire (EC) sur le Capillarys,
- Actuellement : EC sur le Capillarys 2 FLEX-PIERCING de Sebia.

Nous rappelons brièvement les principes de ces différentes techniques :

- L'électrophorèse sur acétate de cellulose est une technique manuelle et fait appel à un matériel simple. L'échantillon à analyser est déposé sur une bande d'acétate de cellulose puis la bande est plongée dans une cuve de migration. Un champ électrique continu est

appliqué et les protéines migrent à des vitesses variables pour former des bandes séparées. La fixation et la révélation des protéines se fait par le rouge ponceau. Les bandes obtenues sont analysées qualitativement par un examen visuel ou quantitativement par une intégration densitométrique en vue d'obtenir un profil électrophorétique [28]. Cette technique est peu résolutive, mais peu coûteuse et permet une analyse rapide des protéines sériques [29]. La **figure 5** montre le **résultat d'une EPS obtenu sur acétate de cellulose**.

- Au laboratoire de biochimie, la technique d'électrophorèse sur gel d'agarose, est réalisée sur l'Hydrasys de la société Sebia. C'est une technique semi-automatisée qui permet la migration et la séparation des protéines sériques en tampon alcalin (pH=9,2) sur un gel d'agarose (Hydragel protéine 15/30 ou Hydragel protéine 54). Les protéines sériques sont séparées en cinq fractions principales : Albumine, α_1 et α_2 globulines, β -globulines et γ -globulines [30].

Ces protéines séparées sont colorées par une solution d'amidoschwarz. Les bandes obtenues sont analysées qualitativement par un examen visuel, tandis que la lecture densitométrique (à 570 nm) de gel d'agarose sur le lecteur sebia donne un tracé électrophorétique (**Figure 6b**). Cette technique peut être aussi réalisée sur un gel d'agarose Hydragel β_1 - β_2 , où la lecture densitométrique fournit un tracé caractérisé par une individualisation des fractions β_1 et β_2 (**Figure 7a**) [31].

- L'électrophorèse capillaire (EC) est une technique d'électrophorèse liquide où la migration se fait dans un capillaire de silice avec un tampon alcalin soumis à un haut voltage. La séparation s'effectue selon deux phénomènes ; la différence de mobilité électrophorétique et le courant d'électroendosmose. Les protéines sériques sont séparées en six fractions : Albumine, α_1 et α_2 globulines, β_1 et β_2 -globulines et γ -globulines. Au laboratoire de biochimie, l'EC est réalisée sur le CAPILLARYS 2 FLEX-PIERCING. Il s'agit d'un automate multicapillaire (8 capillaires), avec une complète automatisation qui permet une analyse rapide (80 tests à l'heure) et sécurisée (identification code barre) (**Figure 8**). L'EC permet une séparation rapide avec une haute résolution [4]. Tout comme la sensibilité de détection du composant monoclonal est nettement améliorée (détection à une concentration inférieur à 27mg/l) par rapport à l'électrophorèse en gel d'agarose [32,33].

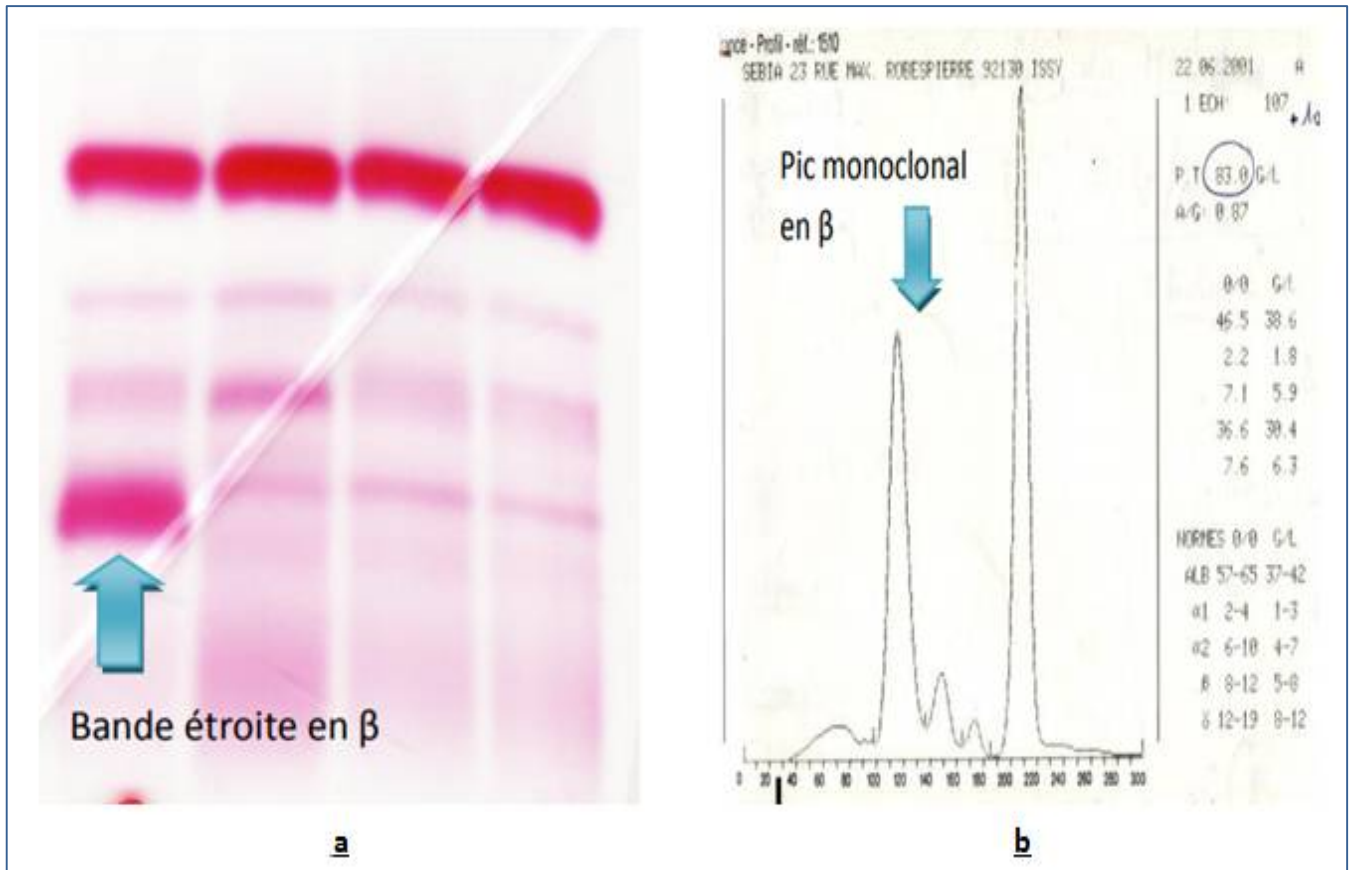
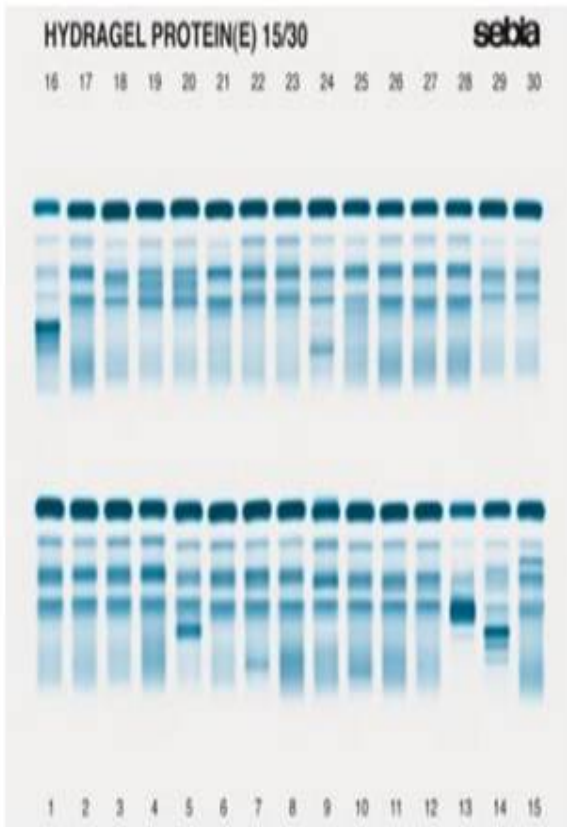
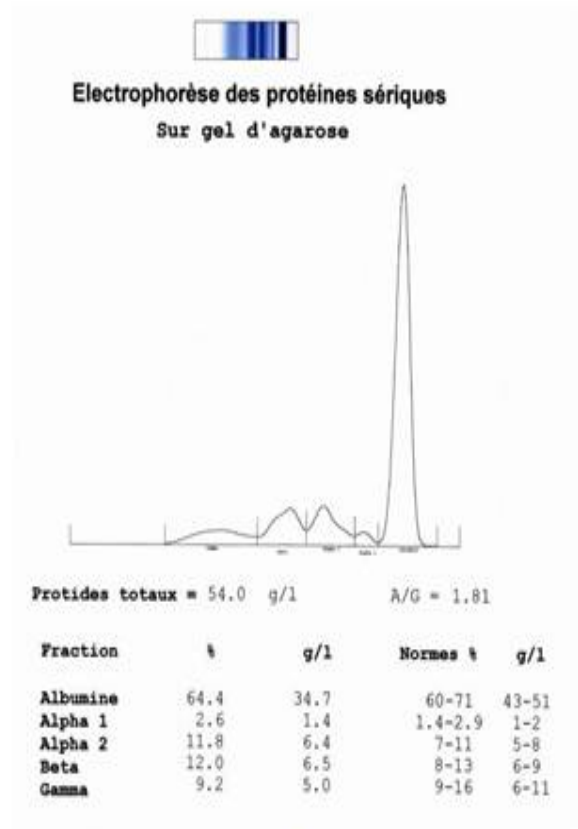


Figure 5: Résultat d'une EPS obtenu sur acétate de cellulose. **a.** Bande d'acétate de cellulose. **b.** protéinogramme (*Laboratoire de Biochimie, HMIMV*).



a



b

Figure 6: Résultat d'une EPS réalisée sur gel d'agarose. **a.** Exemple d'une plaque d'EPS sur gel d'agarose (Hydragel protéine 30) [30]. **b.** Profil électrophorétique (*Laboratoire de Biochimie, HMIMV*).

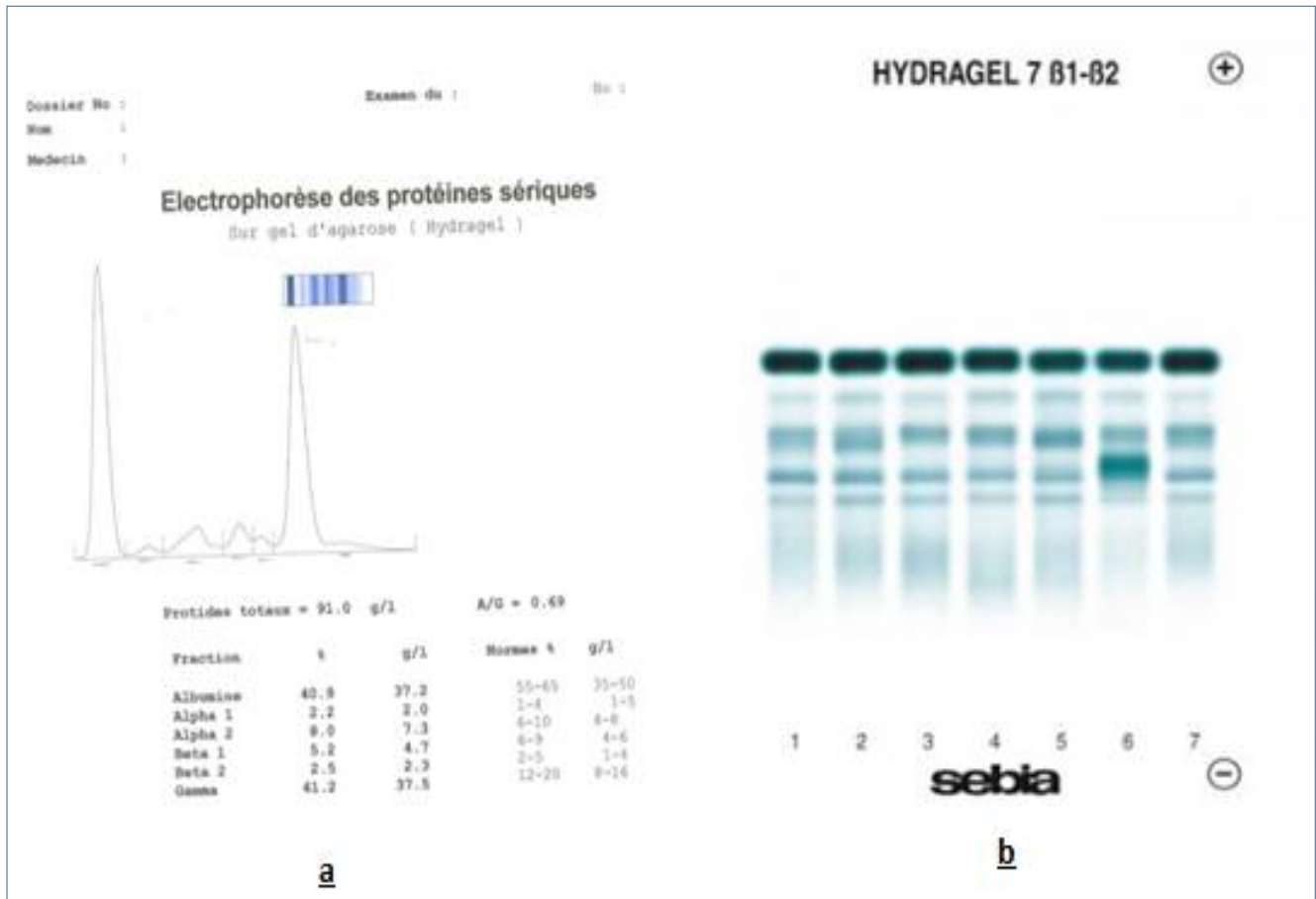


Figure 7: EPS sur gel d'agarose. **a.** Tracé électrophorétique montrant un pic monoclonal au niveau des γ -globulines (*Laboratoire de Biochimie, HMIMV*). **b.** Exemple d'une plaque d'EPS sur gel d'agarose (Hydragel β_1 - β_2) [31].

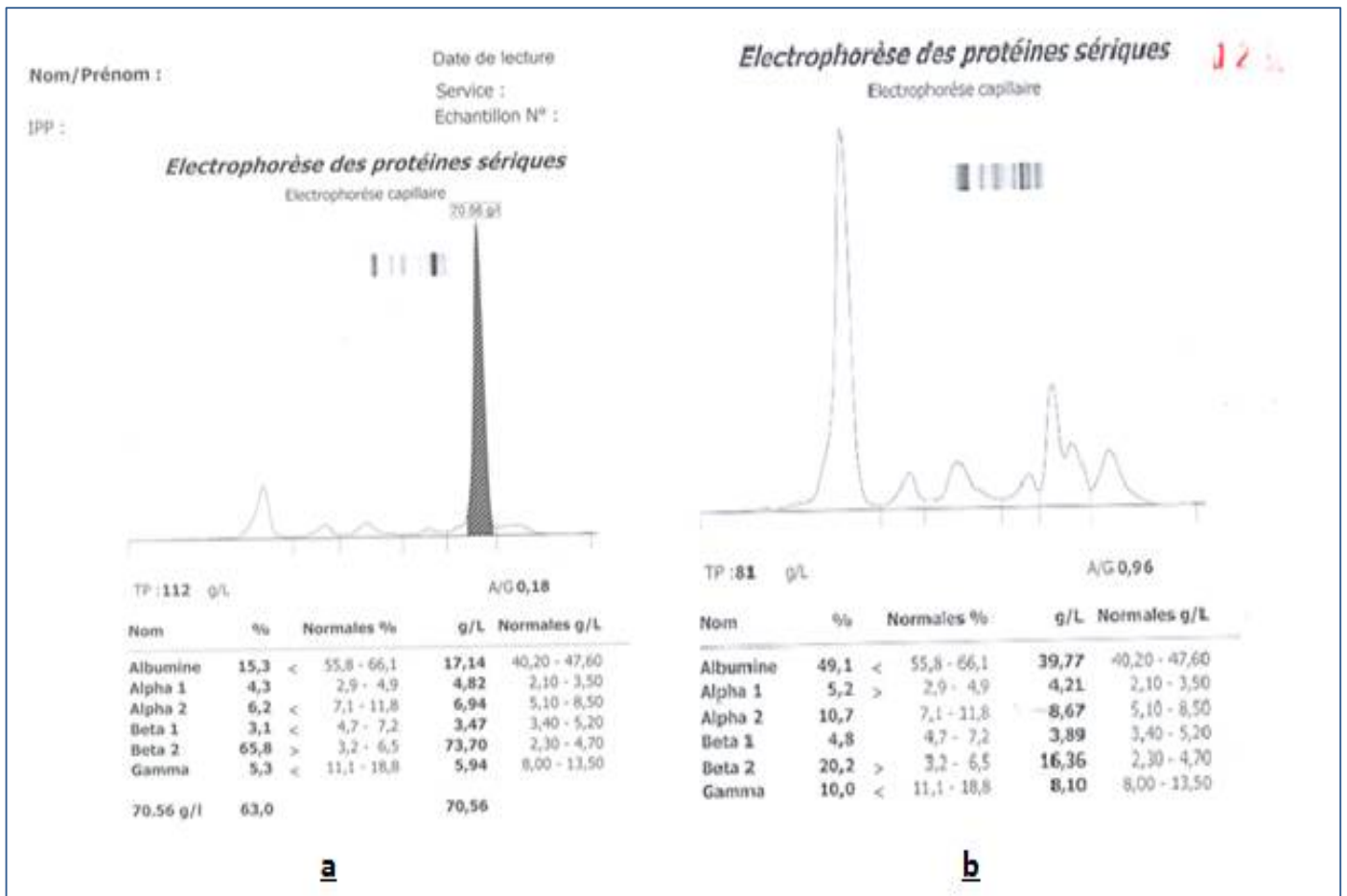


Figure 8: Profils électrophorétiques obtenus sur Capillarys. **a.** Présence d'un pic d'allure monoclonale chiffré à 70,56 g/L migrant dans la zone des β_2 -globulines. **b.** Présence de plusieurs pics d'allure monoclonale migrants dans les zones des β_2 -globulines et γ .

II.3.1.1.3.2 Électrophorèse des protéines urinaires (Fig. 9)

L'électrophorèse des protéines urinaires (EPU) est encore actuellement la technique de référence pour l'étude d'une protéinurie pathologique [34]. Il est recommandé de réaliser cet examen sur un échantillon d'urines de 24 heures. Un échantillon urinaire obtenu sur une miction pourrait être utilisé pour le dépistage d'un CM dans les urines [35].

Elle repose sur la séparation des protéines urinaires en fonction de leur charge électrique(en gel d'agarose ou par EC) ou de leur poids moléculaire (gel d'agarose hautement réticulé avec dénaturation au SDS). Dans les deux cas, les résultats obtenus doivent être confrontés à ceux du sérum pour une interprétation correcte [21].

Dans le cadre d'une suspicion de GM, l'EPU permet de mettre en évidence la présence d'une Igm et/ou de chaînes légères libres (CLL) monoclonales [34].

Cette technique présente un intérêt dans le diagnostic du myélome multiple à chaînes légères (MCL). En effet, ces MM secrètent exclusivement des chaînes légères monoclonales qui sont rapidement éliminées dans les urines. Ainsi, il est plus difficile de caractériser, de façon exhaustive, les chaînes légères par l'analyse isotypique des Ig du sérum. De plus, dans le cadre de ces maladies lymphoplasmocytaires, l'interprétation du profil électrophorétique fournira des informations importantes sur la fonction rénale glomérulaire mais particulièrement tubulaire. La toxicité des CLL sur le tubule proximal est très importante et conduit rapidement à l'IR [36].

Toute bande de la zone gamma ou toute augmentation de l'une des zones β , α_1 ou α_2 devra être confirmée par une immunofixation urinaire.

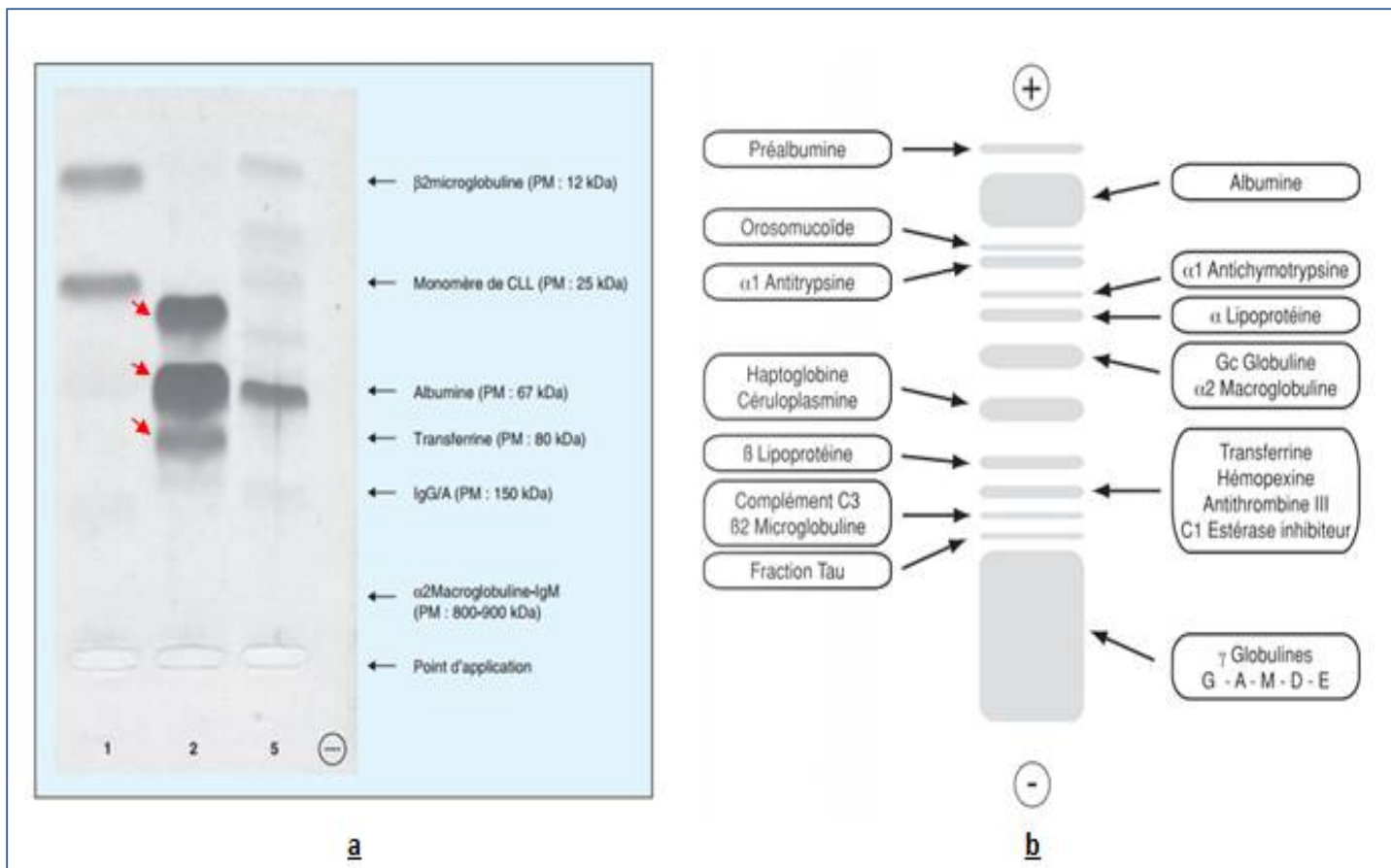


Figure 9: Exemples de profils électrophorétiques urinaires. **a.** Séparation des protéines selon leur poids moléculaire [34], observation n°2 : trois bandes sont observées : la bande la plus haute au niveau de la zone de migration des monomères de CLL, la deuxième pourrait correspondre à l'albumine et la troisième à la transferrine. **b.** Séparation des protéines selon leur charge électrique [37].

II.3.1.1.3.3 Quantification du pic monoclonal

La quantification du composant monoclonal sérique et/ou urinaire est un élément central de l'évaluation de la réponse au traitement dans le MM [35]. Des critères permettant d'évaluer de façon homogène la réponse au traitement ont été définis par l'IMGW (*annexe 3*).

II.3.1.1.3.3.1 Quantification du pic monoclonal sérique

Il est recommandé d'estimer la concentration du composant monoclonal (CM) par l'intégration du pic électrophorétique (mesure de l'air sous la courbe). La valeur de la quantification du pic n'a pas d'intérêt pronostique, mais elle est fondamentale pour l'évaluation de la réponse basée sur le pourcentage de variation du pic. La concentration initiale au diagnostic constitue la valeur de référence pour l'évaluation ultérieure de la réponse au traitement [35].

Cette technique est recommandée par les experts eu égard à sa grande précision par rapport à la quantification par immunochimie. Cependant, elle requiert une mesure précise de la concentration des protéines totales sériques [27].

Deux modes d'estimation du CM sont utilisés :

- Orthogonal ou estimation ligne de base : cela correspond à la quantification du sommet jusqu'à la ligne de base (**Figure 10a**) et,
- Tangentiel, dit de vallée à vallée : Il s'agit d'une quantification uniquement au sommet (**Figure 10c**).

À ce jour, aucune étude n'a démontré la supériorité évidente d'un mode de quantification du pic monoclonal par rapport à l'autre en termes d'impact clinique [35,38].

La quantification du pic monoclonal au laboratoire de biochimie-toxicologie est réalisée selon le mode orthogonal, comme le recommande l'Intergroupe francophone du myélome (IFM). Ainsi, l'intégration du pic monoclonal est effectuée entre les deux points d'intersection de la courbe électrophorétique avec chacune des tangentes (**figure 10b**) [35,38].

Le mode de quantification utilisé doit être mentionné sur le compte rendu des résultats par le laboratoire. De plus, la quantification doit être réalisée de façon identique à l'antériorité, en conservant le même mode d'estimation tout au long du suivi de la pathologie [35].

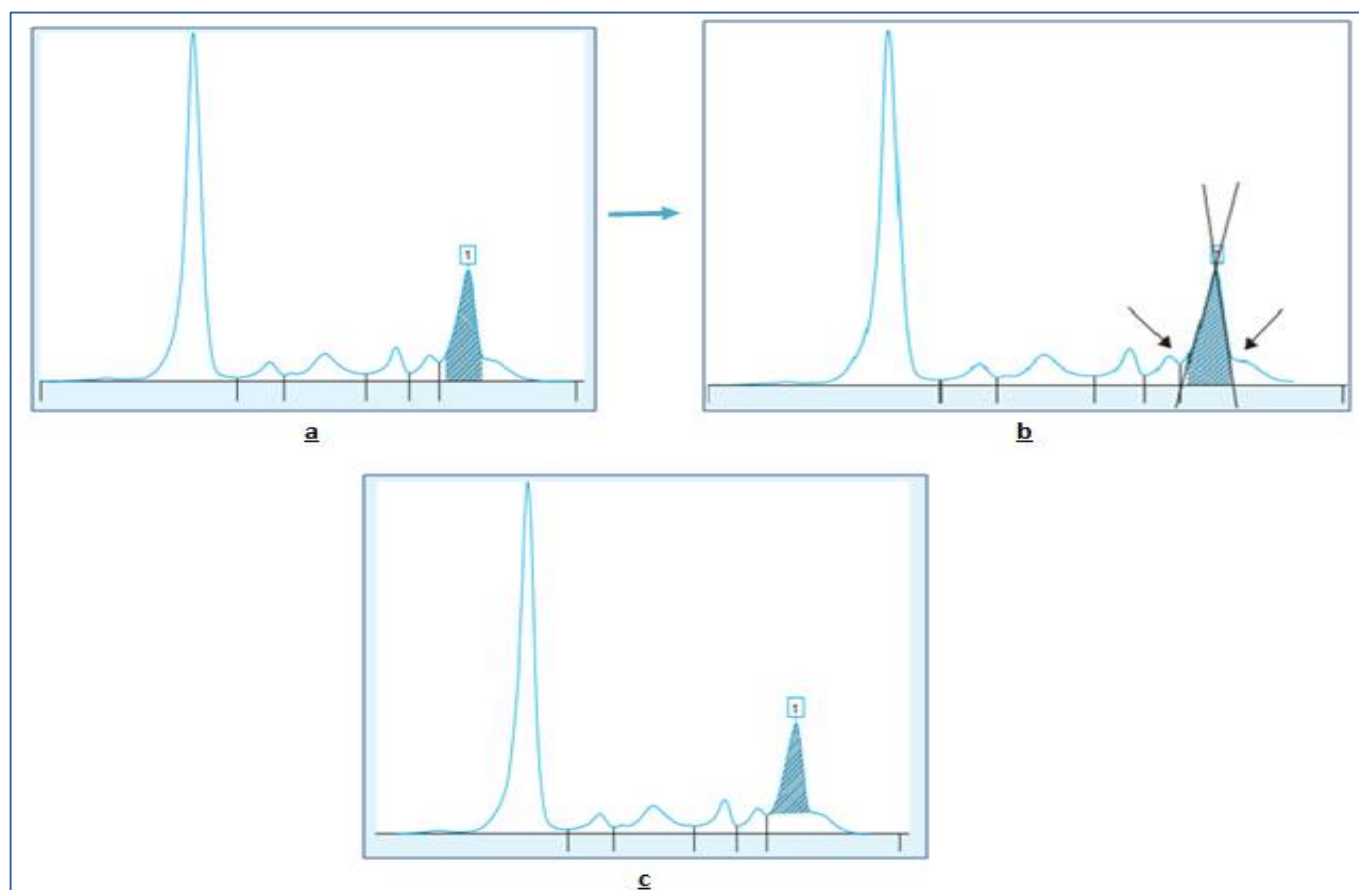


Figure 10: Les différents modes de quantification d'un pic monoclonal. **a.** mode orthogonal. **b.** règles de quantification du pic selon le mode orthogonal. **c.** mode tangentiel [35].

II.3.1.1.3.3.2 Quantification du pic monoclonal urinaire

L'estimation de la protéinurie de Bence Jones par intégration du (des) pic(s) monoclonal (aux) obtenu(s) en électrophorèse doit être réalisée sur les urines de 24 h avant l'initiation du traitement, de façon à définir le niveau de sécrétion initiale et à permettre l'évaluation de la réponse au traitement. Par ailleurs, l'estimation du CM urinaire suit les mêmes règles que pour le sérum [35].

II.3.1.1.4 Caractérisation de l'Igm

Comme pour l'électrophorèse, les techniques de typage des Ig monoclonales ont connu une évolution, au laboratoire de biochimie-toxicologie, durant la période de l'étude. Le typage a été premièrement réalisé par immunoelectrophorèse, puis par immunofixation (IF) sur Hydrasys. En 2008, la technique d'immunosoustraction a été introduite au laboratoire. Elle est réalisée surtout dans les cas typiques, qui ne posent pas de problème particulier d'interprétation.

II.3.1.1.4.1 Immunofixation des protéines sériques

L'immunofixation (IF) reste la méthode de référence pour une meilleure identification du CM [39]. Elle permet de caractériser simultanément la classe des chaînes lourdes et le type des chaînes légères associée ou non à la chaîne lourde.

L'IF est pratiquée à la suite d'une découverte de pic monoclonal à l'EPS migrant dans la zone des γ , β , ou α_2 globulines ; d'une hypogammaglobulinémie; ou devant des renseignements cliniques évoquant une GM chez un patient en cas d'une EPS normale [40].

Son principe associe une séparation électrophorétique des protéines en tampon alcalin (PH 9,1) sur gel d'agarose (Hydragel de sebia), une fixation et une immuno-précipitation des protéines ainsi séparés et l'application du fixateur et des antisérums sur le gel au niveau des pistes de migration. Après diffusion dans le gel, le fixateur précipite toutes les protéines et les anticorps précipitent les antigènes correspondants. Les protéines non précipitées sont éliminées par pompage et lavage, les protéines précipitées restent piégées dans le gel [41]. Pour identifier de façon précise la nature de la bande monoclonale, l'échantillon est testé sur

six pistes différentes. La première piste sert de référence grâce à la précipitation par le fixateur de toutes les protéines présentes (ELP). Les cinq autres pistes permettent de caractériser la ou les bandes monoclonales grâce à des anticorps spécifiques anti-chaînes lourdes γ (IgG), α (IgA) et μ (IgM) et anti-chaînes légères kappa et lambda (libres et liées).

Lorsqu'à l'IF sérique, on met en évidence une bande monoclonale sur la piste des chaînes légères kappa ou lambda sans correspondance sur la piste des chaînes lourdes G, A, M, on procède à la recherche d'Ig monoclonale de type D et de type E et à la recherche des chaînes légères libres monoclonales sériques.

La **figure 11** illustre des exemples d'IF sérique pratiquées au laboratoire de Biochimie à l'HMIMV, Rabat.

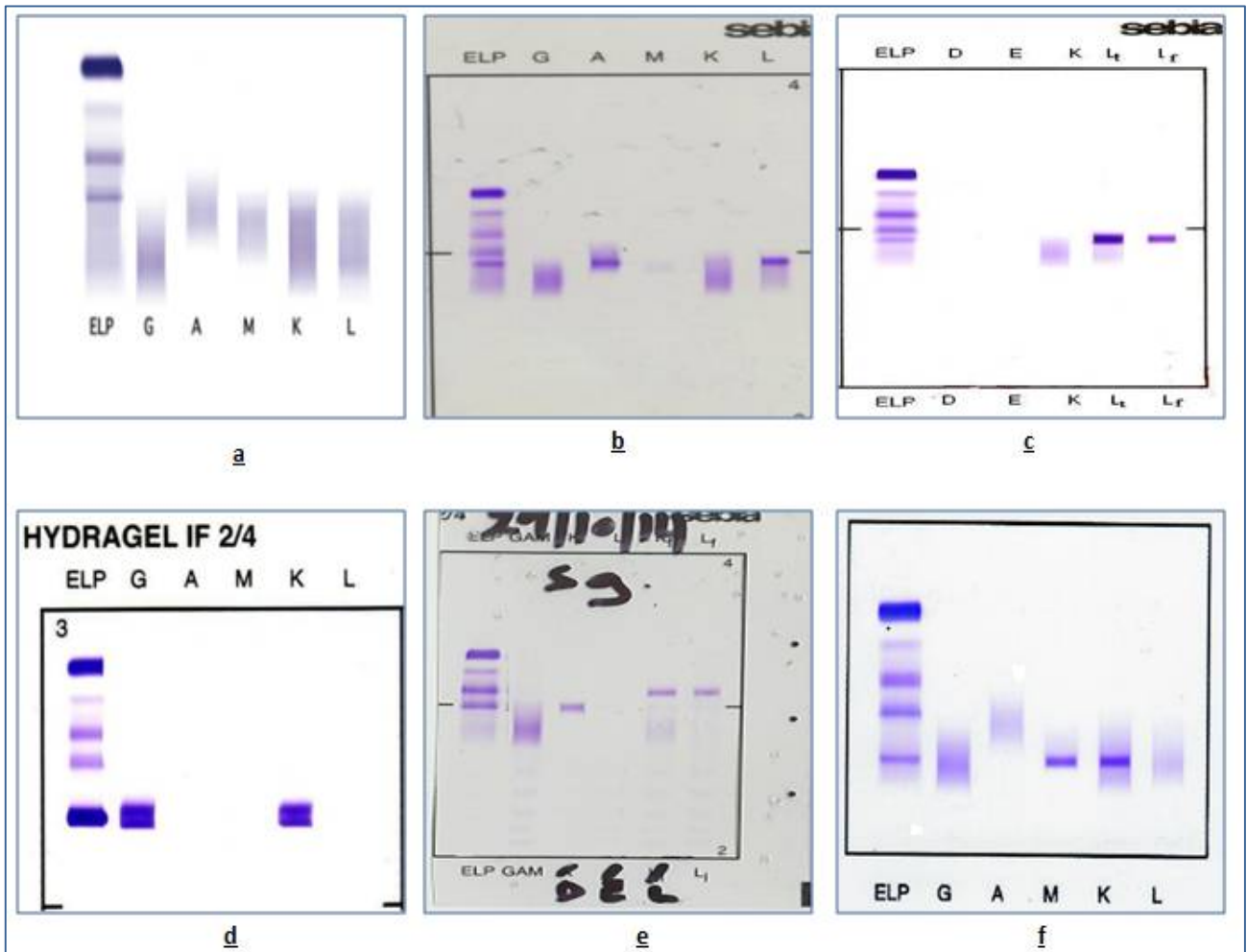


Figure 11: Profils retrouvés à l'IF sérique dans notre échantillon. **a.** IF sérique normale. **b.** Présence d'immunoglobuline monoclonale IgA de type lambda. **c.** Présence de CLLm de type lambda. **d.** Présence d'immunoglobuline monoclonale IgG de type Kappa. **e.** Présence d'immunoglobuline monoclonale IgD de type lambda associée à de CLLm de type lambda. **f.** Présence d'immunoglobuline monoclonale IgM de type kappa.

II.3.1.1.4.2 Immunotypage ou Immunosoustraction (Fig. 12)

Cette technique présente l'avantage d'être rapide et entièrement automatisée sur Capillarys 2 (sebia), mais ne permet pas l'identification des CM urinaires.

L'immunotypage peut constituer une alternative à l'IF dès lors qu'un pic étroit, bien individualisé est visible à l'électrophorèse; dans le cas contraire, l'IF doit être préférée. L'immunotypage ne permet pas toujours de mettre en évidence des CLLm circulantes associées à l'Igm. En outre, elle ne permet pas la caractérisation des IgD et des IgE car les antisérums nécessaires ne sont pas disponibles [35].

Son principe consiste à faire réagir sur le capillarys, le sérum renfermant le composant monoclonal avec les cinq antisérums mono-spécifiques standards (anti-gamma, anti-alpha, anti-mu, anti-kappa et anti-lambda). La disparition et/ou la diminution du pic mis en évidence sur le tracé de référence permet ainsi la caractérisation de l'Igm [42].



Figure 12: Résultat de l'immunotypage d'un sérum sur Capillarys montrant une Igm de type IgG/λ
(Laboratoire de Biochimie, HMIMV).

II.3.1.1.4.3 Immunofixation des protéines urinaires (Figure 13)

L'IF urinaire est principalement utilisée pour identifier les Igm dans les urines, Igm complète et/ou CLLm (PBJ) K ou λ [35]. Au laboratoire de biochimie, cette méthode est réalisée sur l'Hydrasys (Kit HYDRAGEL).

Le principe de l'IF urinaire est similaire à celui de l'IF des protéines sériques. Les protéines sont séparées en tampon alcalin (pH=9,1) puis immuno-précipitées par les antisérums des différentes spécificités : antisérum trivalent anti-chaînes lourdes (GAM), anti-chaînes légères totales kappa et lambda (libres et liées) et anti-chaînes légères libres K et λ . Après immunofixation, les protéines sont colorées par une solution de violet acide. L'excès de colorant est éliminé en milieu acide [43].

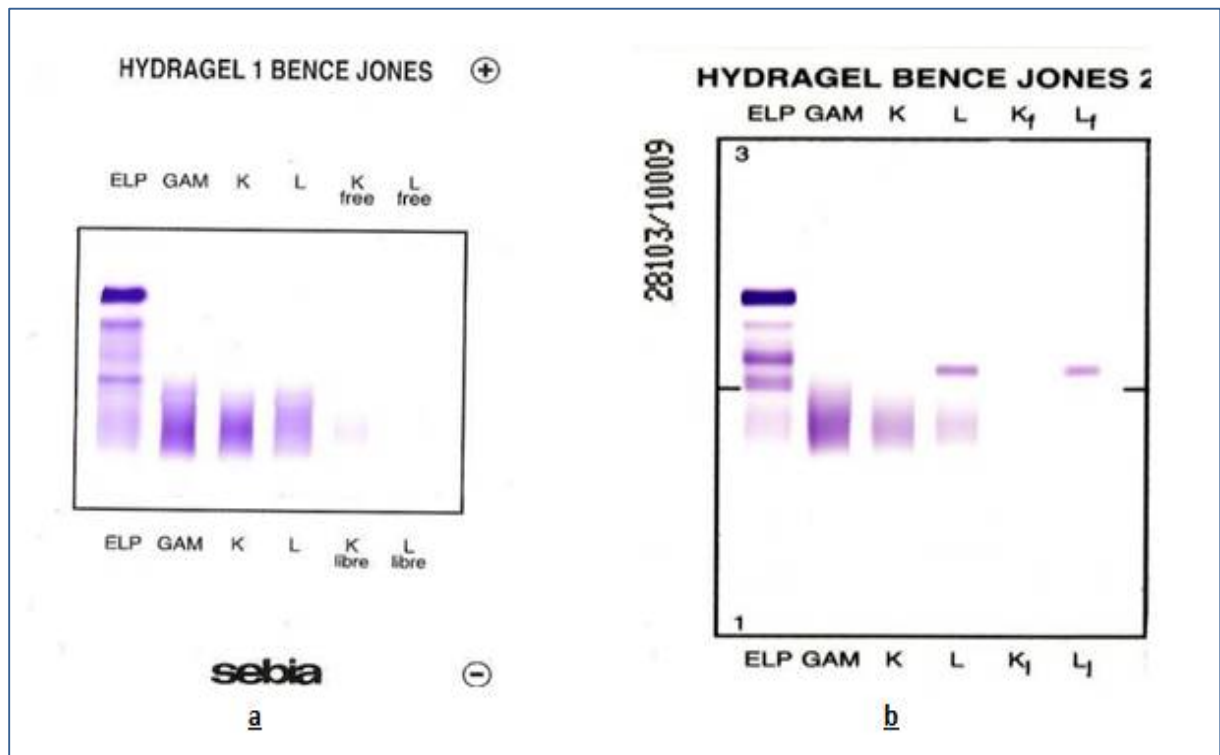


Figure 13: Résultat de la recherche de la PBJ par IF urinaire. **a.** PBJ négative **.b.** PBJ de type λ (Laboratoire de Biochimie, HMIMV).

II.3.1.1.5 Dosage des immunoglobulines

Le dosage des immunoglobulines, anciennement appelé dosage pondéral des Ig, ne doit pas être utilisé pour quantifier le CM, à l'exception de l'IgD et de l'IgA monoclonales. Son principal intérêt est d'évaluer la répression de synthèse des Ig polyclonales [27]. Cet examen concerne les trois principaux isotypes des Ig (IgG, IgA et IgM). Le dosage des Ig renseigne sur le risque infectieux potentiel en cas de déficit sévère des Igs polyclonales normales [44,45].

Au laboratoire de biochimie-toxicologie de l'HMIMV, le dosage des Ig se fait par néphélométrie sur le BN prospec. Les valeurs de référence des Ig polyclonales sont présentées dans le **tableau I**.

II.3.1.1.6 Recherche et typage d'une cryoglobuline

Une cryoglobulinémie est définie par la présence persistante dans le sérum d'Ig anormales qui ont la propriété de précipiter à basse température et de se solubiliser à nouveau lors du réchauffement [46,47]. Cette définition permet de distinguer les cryoglobulinémies des autres cryoprotéines, notamment les cryofibrinogènes, complexe protéine C réactive-albumine et les agglutinines froides [46,48].

Les cryoglobulines peuvent accompagner de nombreuses pathologies telles que les syndromes lymphoprolifératifs, maladies auto-immunes et maladies infectieuses ou virales (en particulier l'infection par le virus de l'hépatite C) [46].

La première classification de cryoglobulines est celle de Brouet et al, reposant sur l'analyse immunochimique [46]. Elles sont classées en cryoglobulines monoclonales (de type I) et cryoglobulines mixtes (de type II et III) [48].

Les cryoglobulines monoclonales pures (type I) sont toujours associées aux hémopathies malignes lymphoïdes B, le plus souvent une maladie de Waldenström, un myélome ou à une MGUS [46,48].

La mise en évidence de cryoglobulinémie implique une grande rigueur au niveau de la phase pré-analytique, comme cela a été déjà souligné (**Figure 3**).

Au bout de 7 jours, la recherche de cryoglobuline est considérée négative si le sérum reste toujours clair. Si la recherche est positive, un typage et/ou un dosage quantitatif sera ajouté [47,48]. Au laboratoire de biochimie, le typage de cryoglobuline s'effectue par IF sur Hydrasys. La **figure 14** illustre le résultat du typage immunochimique d'une cryoglobulinémie.

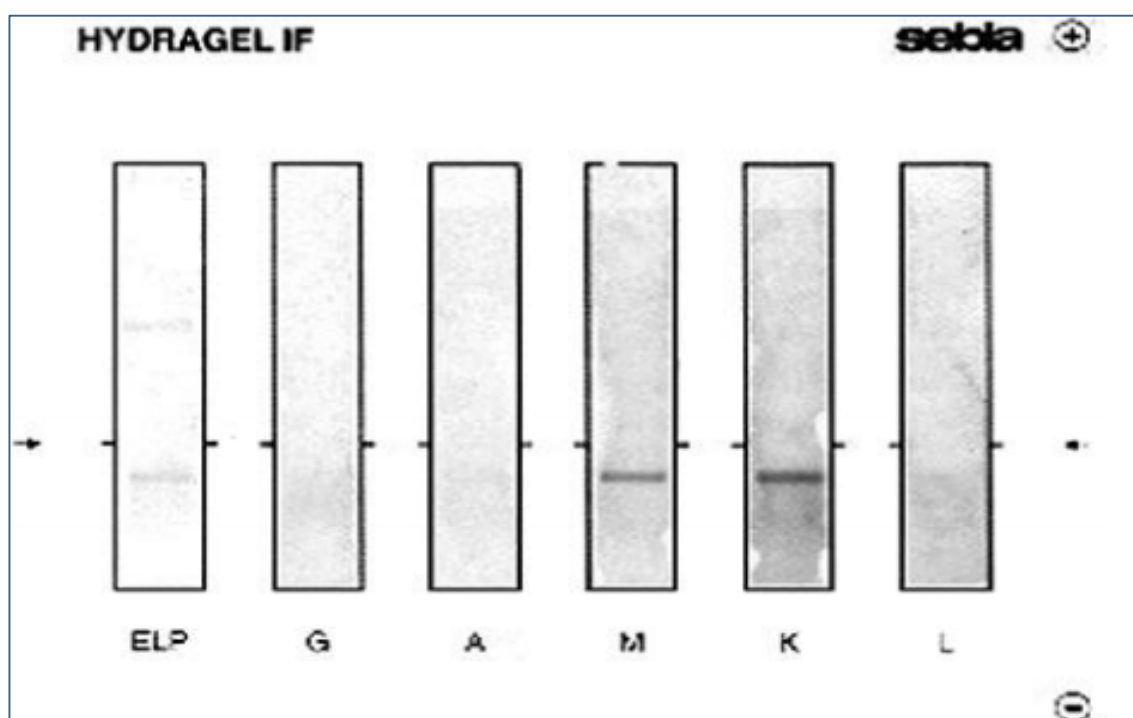


Figure 14: Typage immunochimique d'une cryoglobuline IgM K par IF.
(Laboratoire de Biochimie, HMIMV).

II.3.1.2 Autres examens biochimiques

Les dosages sanguins et urinaires de l'urée, de la créatinine (avec le calcul du DFG) et du calcium ont été pratiqués sur un automate multiparamétrique de biochimie (Architect Ci 8200, depuis 2015).

Les autres examens biochimiques sanguins complémentaires (LDH, albumine, β_2 -microglobuline, CRP) n'ont malheureusement pas été explorés chez tous les patients inclus.

Dans le **tableau I**, sont reportés les principes analytiques des différents paramètres biochimiques étudiés ainsi que les valeurs de référence.

Tableau I: Les principes analytiques et les valeurs de référence des différents paramètres biochimiques étudiés.

Examen biochimique	Principe analytique	Automate	Valeurs de référence
Protidémie	Colorimétrique (Biuret cinétique)	Architect Ci8200	64 - 83 g/L
EPS	Electrophorèse sur gel d'agarose	Hydrasys (Kit Hydragel, sebia)	-----
	Electrophorèse capillaire	Capillarys 2 FLEX-PIERCING (Kit capillarys, sebia)	-----
Typage	IFS	Hydrasys (Hydragel IF, sebia)	-----
	IS	Capillarys 2 FLEX-PIERCING (Kit capillarys, sebia)	-----
Dosage Pondéral des Ig	Néphélémétrie	BN prospec	IgG: 7 – 16 g/L IgA: 0,7 – 4,0 g/L IgM: 0,4 – 2,3 g/L CL K totales 1,7 – 3,7 g/L CL λ totales 0,9 – 2,1 g/L
Recherche d'une Protéinurie	Bandelettes Imprégnées par tampon citraté (pH=3) et un colorant (bleu de tétrabromophénol). Virage du jaune au bleu en passant par le vert en fonction du taux de protéinurie.	Bandelette réactive	Absence
Dosage de la Protéinurie	Colorimétrique (Rouge de pyrogallol)	Architect Ci8200	< ou = 0,30g/24h
PBJ	IFU	Hydrasys (Kit Hydragel BENCE JONES)	PBJ négative (Absence de CLL)
Urée sg	Enzymatique	Architect Ci8200	0,15 - 0,38 g/L
Créatinine sg	Jaffé cinétique	Architect Ci8200	6 - 13 mg/L
DFG	Calcul (MDRD)	-----	90-120 ml/min/1,73m ²
Calcémie Totale	Colorimétrie	Architect Ci8200	80 - 105 mg/L
CRP	Turbidimétrie	Architect Ci8200	< 5,0 mg/L
β_2 -microglobulinémie	Néphélémétrie	BN prospec	0,7 - 1,8 mg/L
LDH	Enzymatique	Architect Ci8200	125 - 243 UI/I
Albumine	Colorimétrie	Architect Ci8200	35 – 50g/L

II.3.2 Examens hématologiques

II.3.2.1 Hémogramme

L'hémogramme permet une analyse quantitative des éléments figurés du sang (l'hémoglobine, le VGM, les GB, la formule leucocytaires, les GR, et les plaquettes) et une analyse qualitative par le frottis sanguin qui renseigne sur la morphologie des hématies, des leucocytes et des plaquettes [49].

L'hémogramme est un examen capital dans le bilan diagnostique d'un MM, il est réalisé à la recherche d'une anémie (généralement normochrome, normocytaire ou macrocytaire, arégénérative). Des rouleaux érythrocytaires peuvent être observés sur le frottis, témoin du composant monoclonal sérique (MGW). Dans de très rares cas, l'hémogramme peut mettre en évidence des plasmocytes circulants, signant alors une leucémie à plasmocytes [50].

II.3.2.2 Myélogramme (Fig.15)

L'examen des frottis médullaires au microscope se fait en deux temps. L'observation est d'abord effectuée à un faible grossissement, de manière à dépister des éléments cellulaires anormaux et à apprécier la richesse cellulaire. Ensuite, un examen au fort grossissement permet une analyse cytologique et le décompte en pourcentage des cellules des différentes lignées [19].

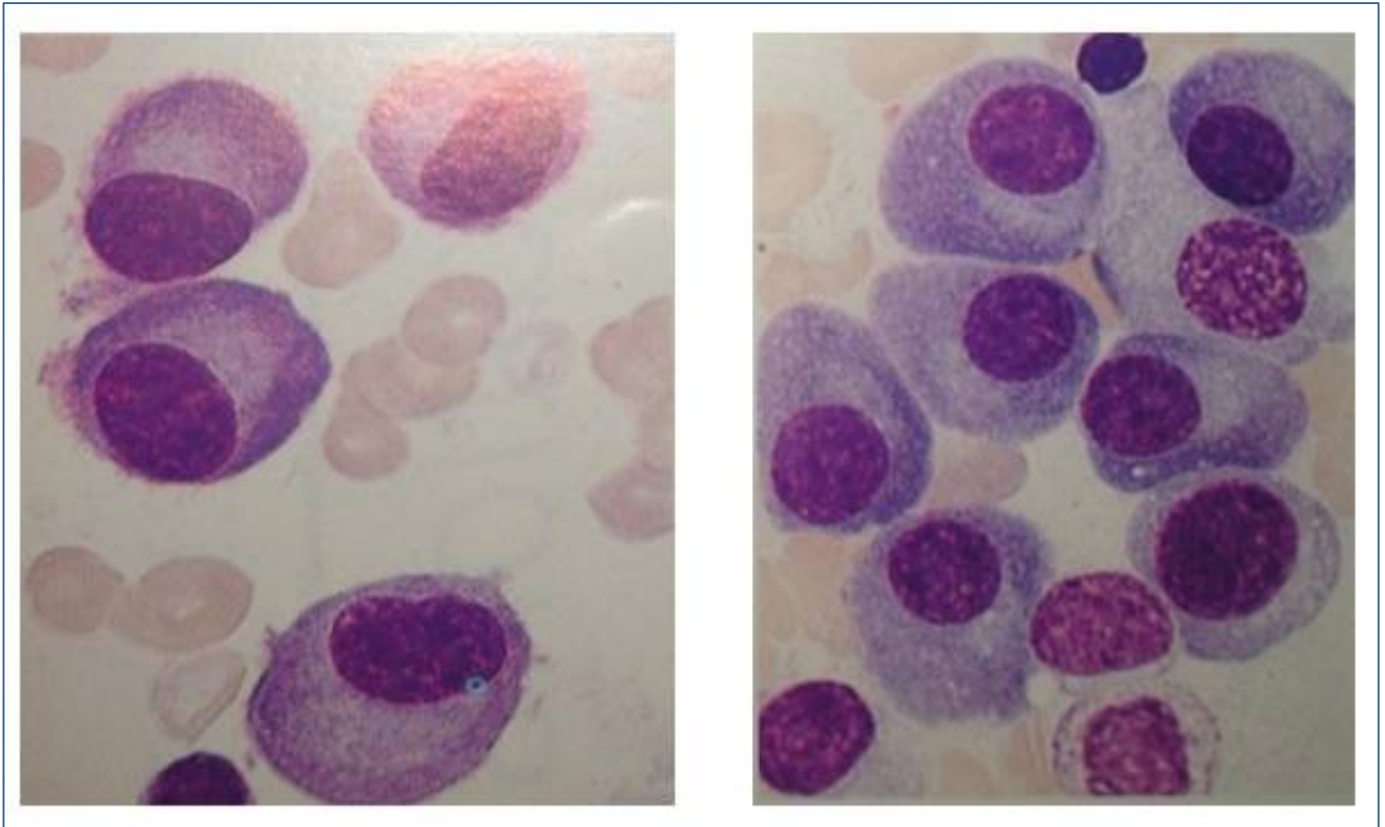


Figure 15: Résultat du myélogramme illustrant une plasmocytose médullaire avec des éléments dystrophiques ; diagnostic positif du MM (*Laboratoire d'Hématologie - HMIMV*).

II.4 Processus post-analytique

Cette dernière étape englobe la validation biologique des résultats effectuée par le pharmacien biologiste et leur transmission aux différents services cliniques.

Le bilan étiologique d'une GM est actuellement standardisé, les algorithmes décisionnels, proposés ci-après, permettant une classification et une interprétation suffisamment précise pour pouvoir envisager la prise en charge, attentiste ou thérapeutique [6] (**Figures 16 et 17**).

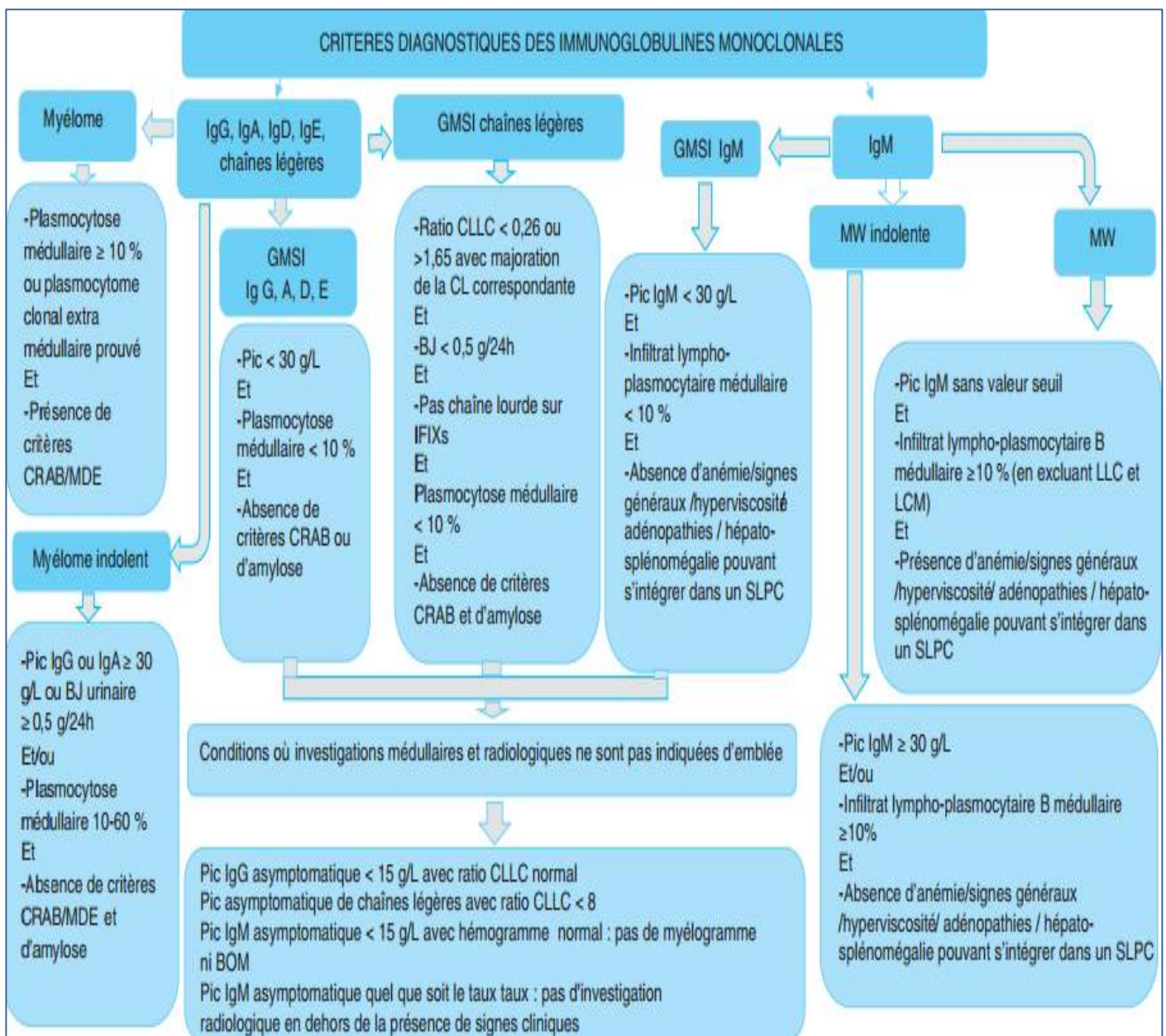


Figure 16: Critères diagnostiques devant une GM [6].

Abréviations : CRAB : calcémie > 2,75 mmol/L, créatininémie > 177 µmol/L ou clairance < 40 mL/min, Hb < 10 g/L, une ou plusieurs lésions lytiques sur les radiographies standards, le scanner ou le PET scanner ; MDE : plasmocytes médullaires ≥ 60 %, ratio de CLLC ≥ 100, > 1 lésion focale sur l'IRM ; BJ : protéinurie de Bence Jones ; BOM : biopsie ostéo-médullaire ; CLLC : chaînes légères libres circulantes ; IFIXs : immunofixation sérique ; SLPC : syndrome lymphoprolifératif chronique ; MW: macroglobulinémie de Waldenström ; LLC : leucémie lymphoïde chronique; LCM : lymphome à cellules du manteau.

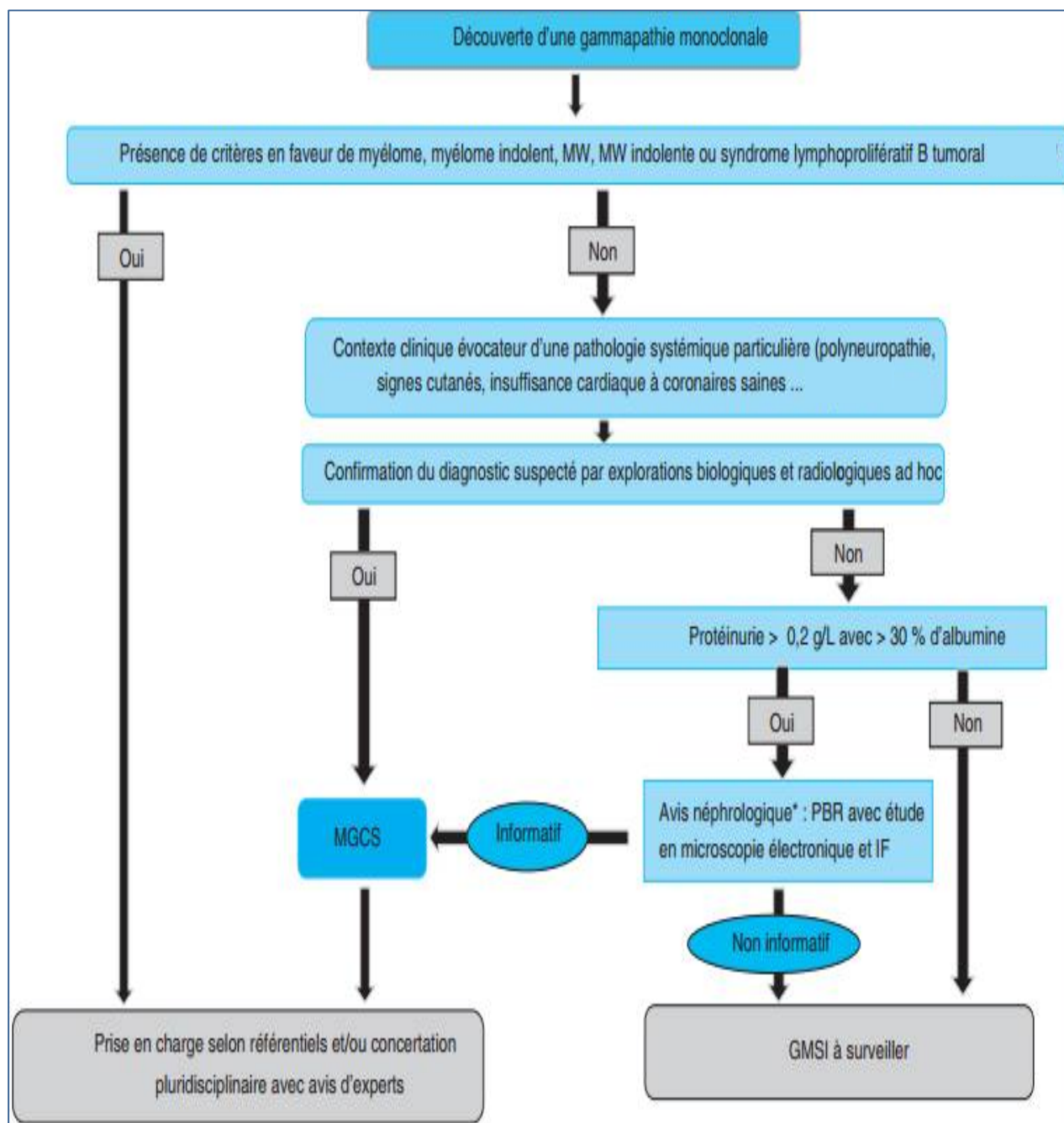


Figure 17: Algorithme décisionnel devant une GM et conduite à tenir [6].

Abréviations : MW : macroglobulinémie de Waldenström ; GMSI : gammapathie monoclonale de signification indéterminée ; MGCS : gammapathie monoclonale de signification clinique ; PBR : ponction biopsie rénale ; IF : immunofluorescence.

III. ANALYSE ET TRAITEMENT DES DONNEES

Les données recueillies ont été saisies sur le logiciel Excel 2007, puis traitées statistiquement à l'aide du logiciel IBM SPSS Statistics version 23. Lors de l'analyse descriptive nous avons calculé les mesures des tendances centrales (moyenne et médiane) ainsi que la dispersion (écart type) pour les variables quantitatives et les variables qualitatives exprimées sous forme de fréquence et de pourcentage.

Les résultats sont reportés dans des tableaux, ou représentés sous formes de secteurs, d'histogrammes ou de barres.

L'analyse statistique fait appel au test d'ANOVA pour la comparaison des moyennes des deux groupes indépendants. Le seuil de signification statistique était fixé à 0,05.

IV. CONSIDERATIONS ETHIQUES

Le recueil des données des patients a été effectué en prenant en considération les règles d'éthique relatives au respect de la confidentialité et la protection des informations propres aux patients.

Résultats

I. GROUPE DES PATIENTS PRESENTANT UNE GAMMAPATHIE MONOCLONALE

I.1 Répartition des cas de GM

Durant la période d'étude allant de 2000 à août 2019, le laboratoire de biochimie-toxicologie de l'HMIMV a recruté 516 patients atteints de GM. Les cas de notre série sont répartis, comme l'illustre bien **le graphique 18**, en trois grands cadres nosologiques :

- Les Hémopathies malignes (N= 304, soit 59% des cas)
- Les MGUS (N= 190, soit 37% des cas).
- Les GM associées à des pathologies non lymphoïdes (N=22, soit 4% des cas).

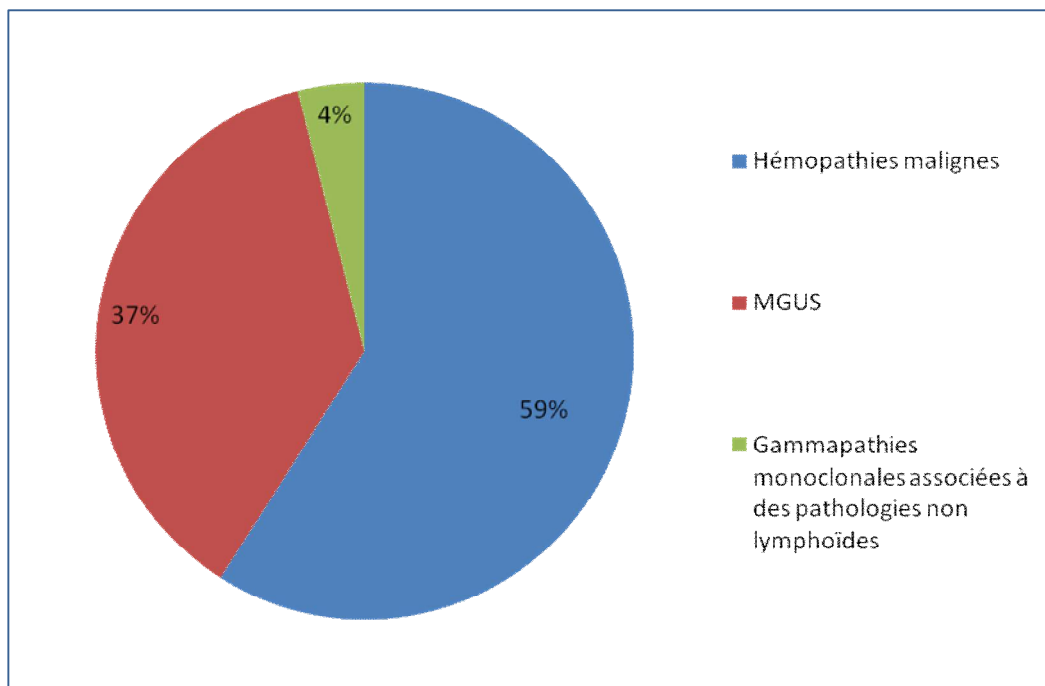


Figure 18: Répartition de la population selon les étiologies des GM
(Laboratoire de Biochimie de l'HMIMV : 2000 à 2019, N=516).

Le **tableau II** présente la distribution des GM selon le diagnostic étiologique.

Tableau II: Étiologies des GM (*Laboratoire de Biochimie de l'HMIMV : 2000 à 2019, N=516*).

Etiologie	Nombre	Pourcentage
Myélome multiple (MM à Ig complète, MCL, MNS)	220	43%
MGUS	190	37%
Maladie de waldenström	27	5%
Autres hémopathies malignes (LLC, LH, LNH, L à plasmocytes, Sd de POEMS, Amylose AL, Lymphomes, Leucémies, plasmoytome)	50	10%
Hémopathies malignes non lymphoïdes (Myéloproliférations, SMD)	4	1%
Tumeurs solides	3	1%
Gammopathie monoclonale associée à une pathologie non lymphoïde	22	4%
Total	516	100%

I.2 Répartition étiologique des hémopathies malignes

Le **tableau III** et le **graphique 19** représentent la répartition étiologique des GMM. On note la plus forte prédominance du MM, qui représente 72% des cas (N=220). La MGW occupe la seconde position avec 9 % des cas (N= 27), suivie des lymphomes qui occupent 7% de cas (N=20).

Tableau III: Répartition étiologique des hémopathies malignes
(Laboratoire de Biochimie de l'HMIMV de 2000 à 2019, N=304).

Étiologie	Nombre	Pourcentage
MM (MM à Ig complète, MCL, MNS)	220	72%
MGW	27	9%
Lymphomes (LH, LNH)	20	7%
LLC	12	4%
Leucémie à plasmocytes	7	2%
Amylose AL	4	1%
Autres (plasmocytome, sd de POEMS, tumeurs solides, SMD, myéloproliférations, leucémies)	14	5%
Total	304	100%

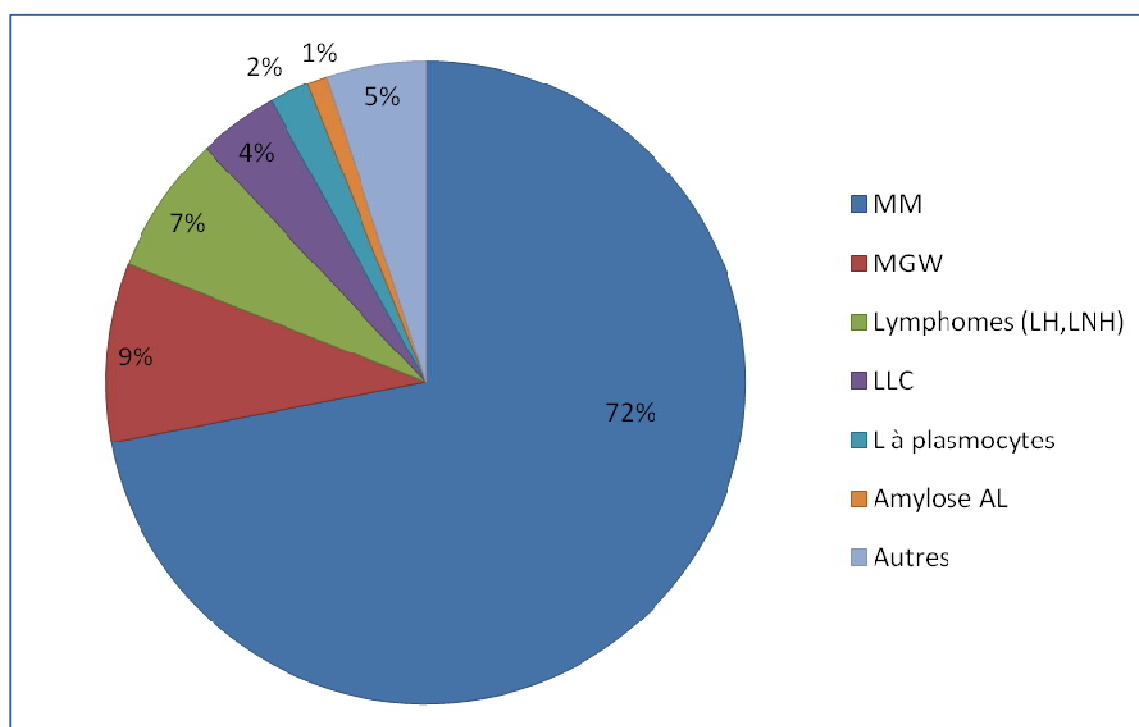


Figure 19: Répartition étiologique des hémopathies malignes.
(Laboratoire de Biochimie de l'HMIMV de 2000 à 2019, N=304).

I.3 Aspects épidémiologiques

I.3.1 Répartition des GM selon le sexe (Figure 20)

Dans la série étudiée, 355 sujets étaient de sexe masculin et 161 de sexe féminin, soit respectivement 69% et 31% de l'ensemble des cas. Le sex-ratio (H/F) est 2,20.

La prédominance masculine est bien illustrée sur le graphique ci-dessous

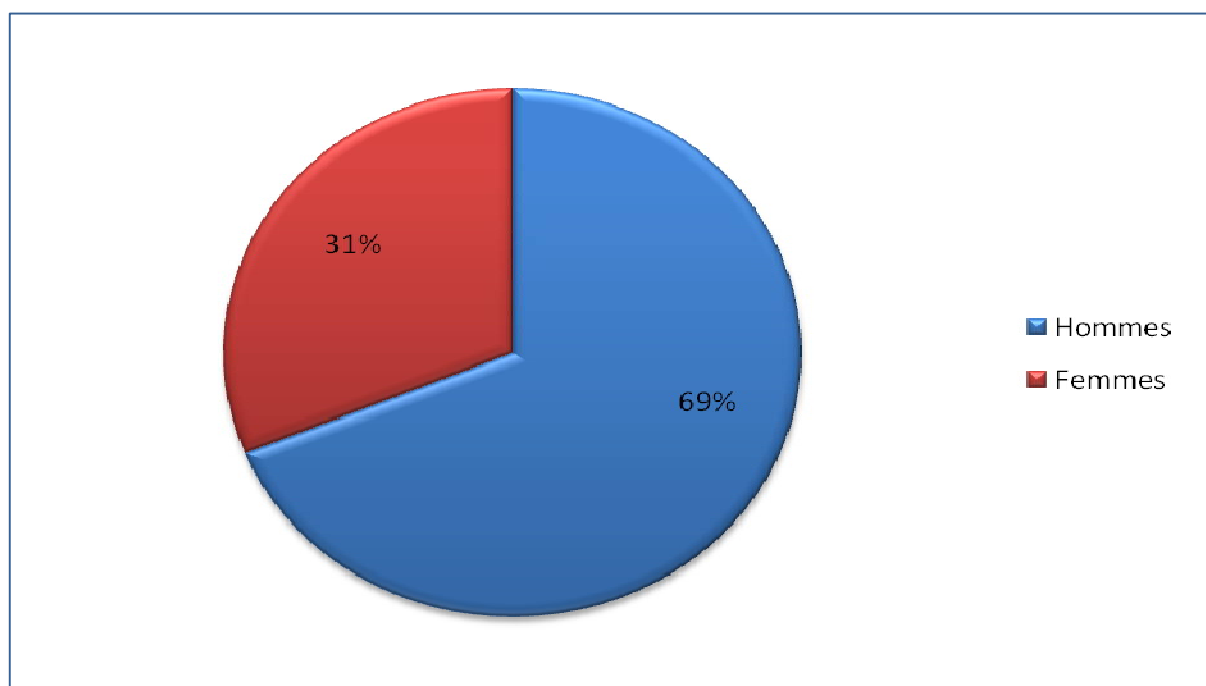


Figure 20: Répartition de la population selon le sexe.

(Laboratoire de biochimie de l'HMIMV de 2000 à 2019, N=516).

I.3.2 Répartition selon l'âge

L'âge au moment du diagnostic varie entre 10 ans et 99 ans, avec une moyenne de $61,96 \pm 13,15$ ans et une médiane à 63 ans. La **figure 21** montre un maximum de fréquence (mode) dans la tranche d'âge comprise entre 60 et 69 ans.

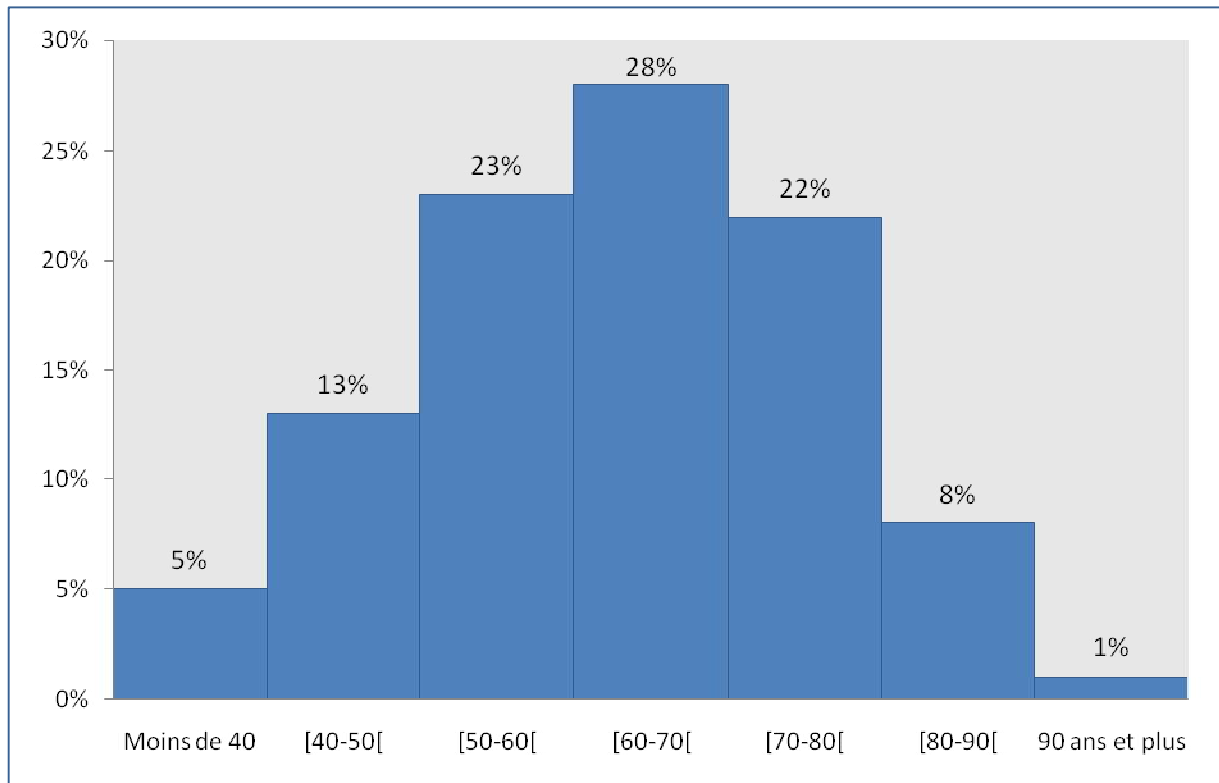


Figure 21: Répartition des patients par tranche d'âge
(Laboratoire de Biochimie de l'HMIMV de 2000 à 2019, N=470).

I.3.3 Répartition selon l'origine géographique (Figure 22)

Dans notre étude, nous avons enregistré, une prédominance des cas originaires de Rabat et ses environs (36%), Fès-Meknès (19%) et Casablanca-Settat (13%).

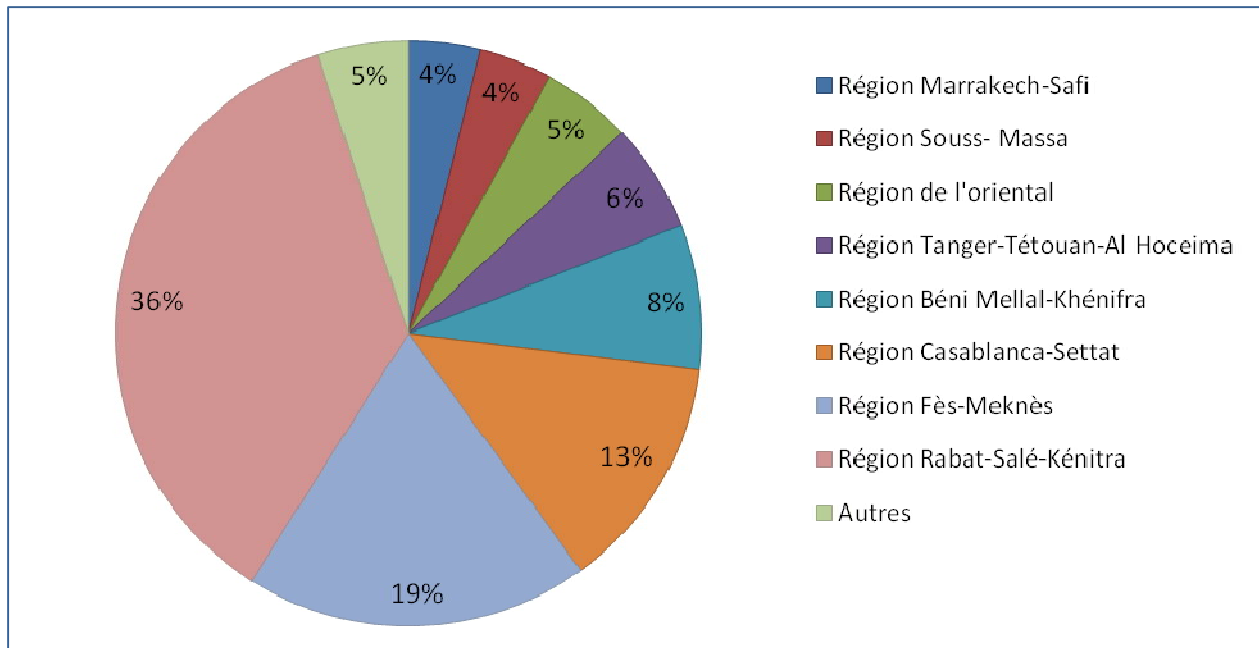


Figure 22: Répartition des patients selon l'origine géographique
(Laboratoire de Biochimie de l'HMIMV de 2000 à 2019, N=196).

La rubrique « Autres » englobe la Région Draa-tafilalet, Guelmim oed Noun, Laayoune-Sakia el Hamra, Dakhla-oeud el Dahab.

I.4 Distribution isotypique des GM

La répartition isotypique des GM dans notre série est présentée dans le **tableau IV**. Les **figures 23 et 24** illustrent la répartition en %, selon la classe de l'Igm, des cas GM pour lesquelles un immunotypage a été réalisé (N=503), excluant les 13 cas dont la classe de l'Igm n'a pas été identifiée.

Tableau IV: Distribution des GM selon la classe de l'Igm.

Classe de l'Igm	Nombre	Pourcentage
IgG	301	58%
IgA	72	14%
IgM	59	11%
CLL	48	9%
Biclonaux	10	2%
NS	10	2%
IgD	3	1%
IF/IS non réalisée	13	3%
Total	516	100 %

NS : Non sécrétant, CLL : Chaîne légère libre, Biclonaux : Gammopathie biclonale

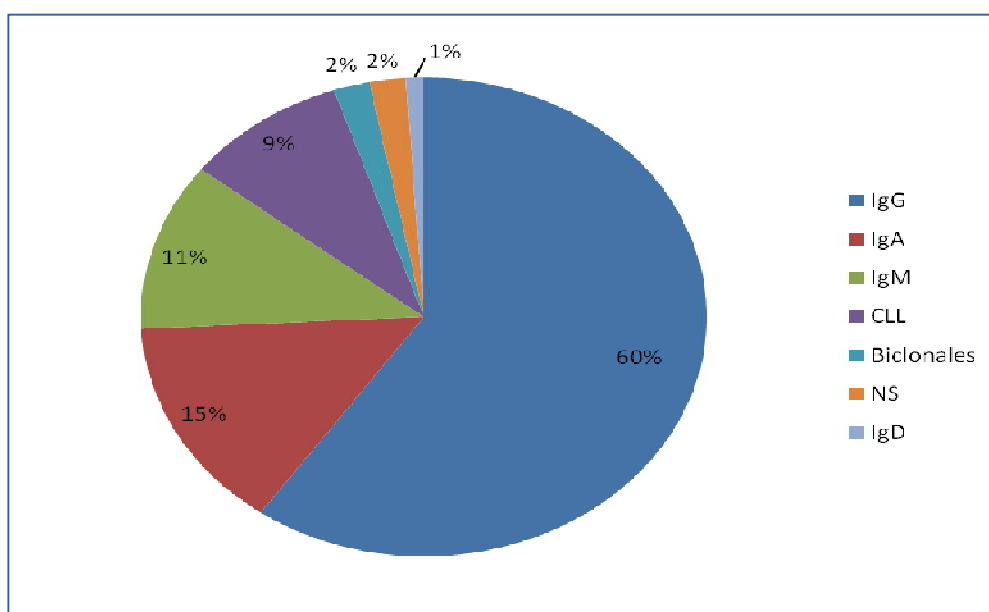


Figure 23: Distribution isotypique des GM (*Laboratoire de Biochimie de l'HMIMV de 2000 à 2019, (N= 503).*)

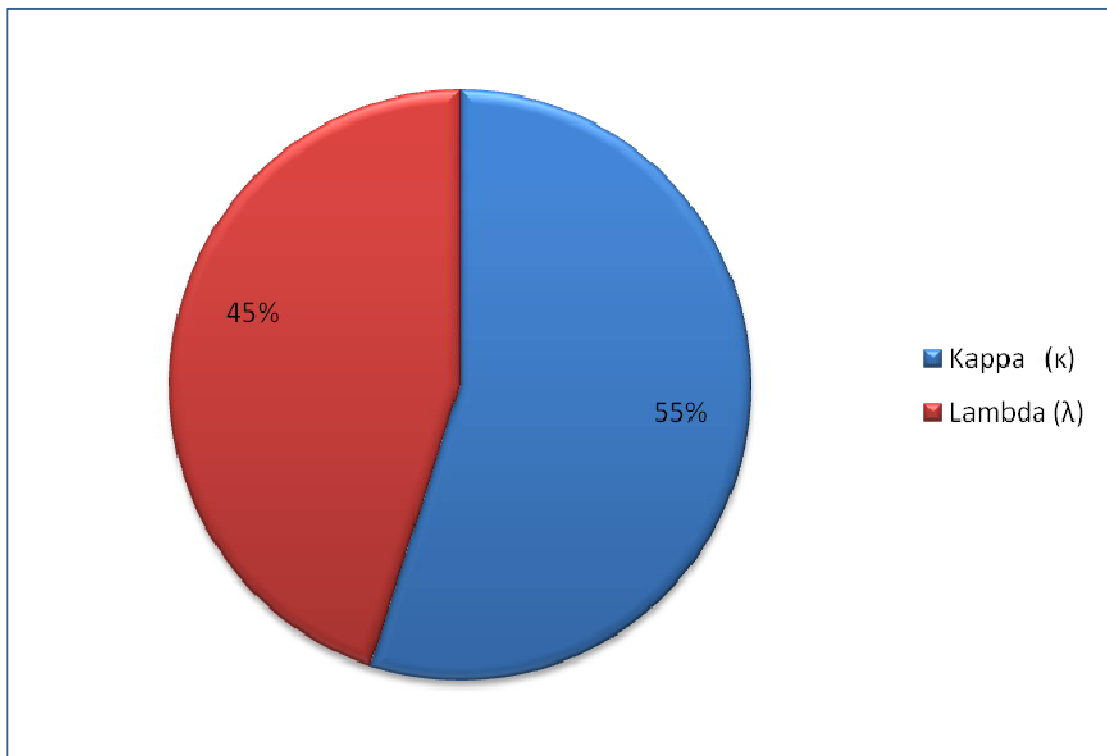


Figure 24: Répartition des GM selon le type d'Igm.

Les résultats présentés montrent une prédominance de l'isotype IgG qui représente à lui seul plus de la moitié des cas (60 %). Les isotype IgA et IgM viennent en deuxième position avec un pourcentage respectivement de 15% et 11%, suivis des CLL (9%), des biconales, des NS qui représentent chacun 2%, et enfin des IgD (1%).

Par ailleurs, les chaînes légères kappa semblent majoritaires (55%) : la chaîne légère kappa (N= 266 cas) est beaucoup plus répandue que la chaîne légère lambda (N=219 cas) avec un rapport K/ λ de 1,21.

II. GROUPE DES PATIENTS PRESENTANT UN MYELOME MULTIPLE

II.1 Aspects épidémiologiques et cliniques

II.1.1 Répartition des cas de MM

Dans la présente étude, nous avons colligé 232 cas de MM (232/516).

II.1.1.1 Selon l'âge

L'âge moyen des patients au moment du diagnostic est de $60,90 \pm 11,74$ ans avec des extrêmes allant de 28 à 86 ans. Neufs (09) patients avaient moins de 40ans.

Un maximum de fréquence est observé dans la tranche d'âge comprise entre 60 et 69 ans (**Figure 25**).

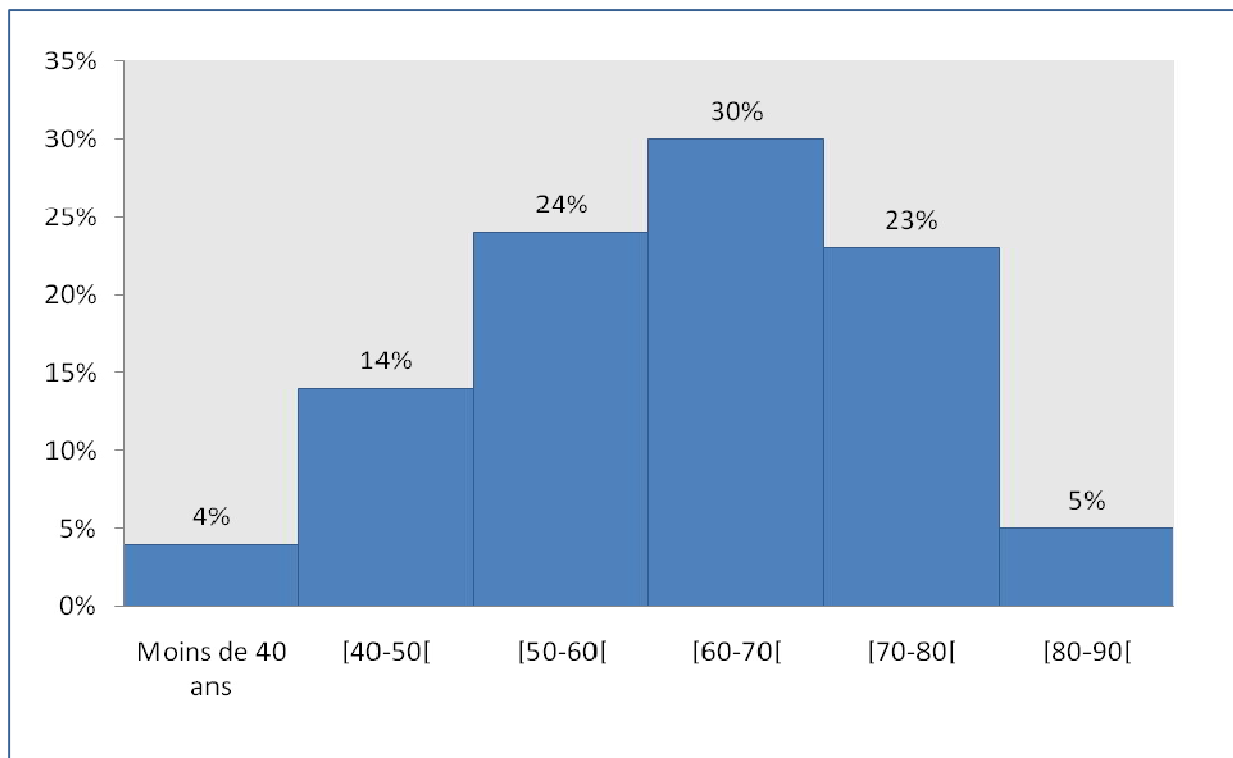


Figure 25: Répartition des patients par tranche d'âge.

(Laboratoire de Biochimie de l'HMIMV de 2000 à 2019, N=219).

II.1.1.2 Selon le sexe

Dans notre série, 169 patients étaient de sexe masculin et 63 de sexe féminin, soit respectivement 73% et 27% de l'ensemble des cas. Le sex-ratio global (H/F) était de 2,68 au profit des hommes (**Figure 26**).

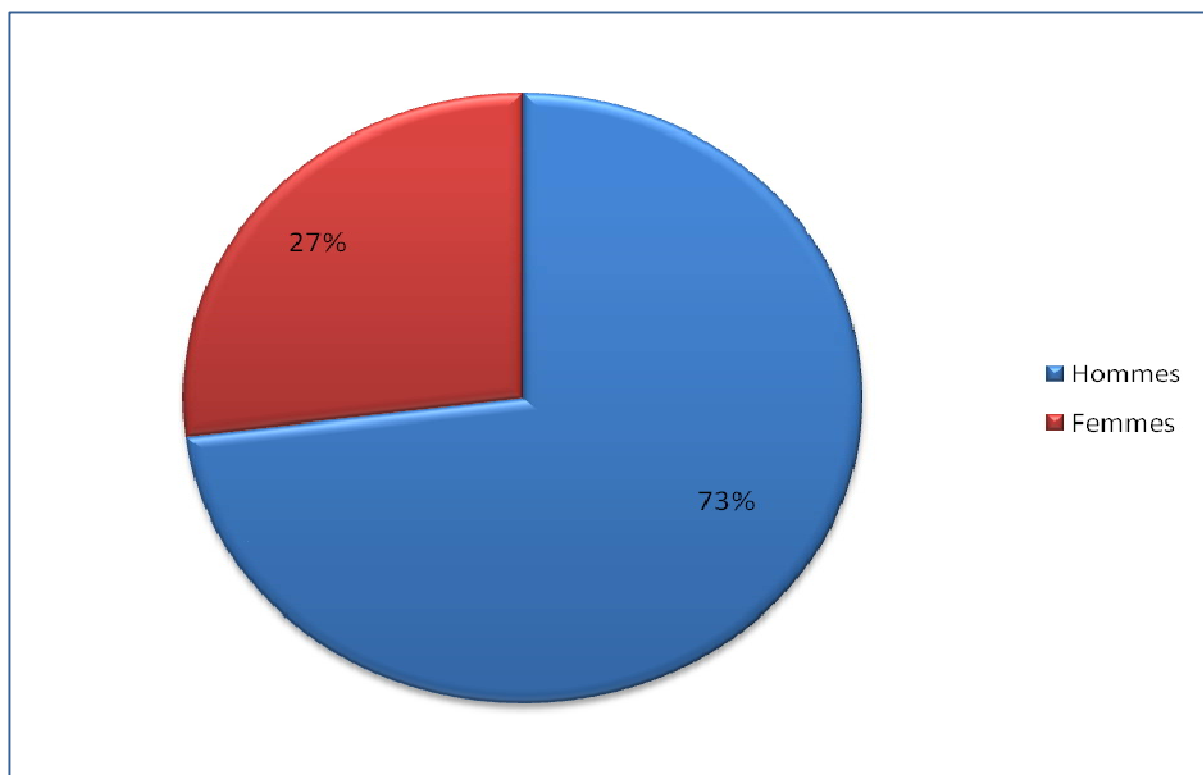


Figure 26: Répartition de la population selon le sexe
(Laboratoire de Biochimie de l'HMIMV de 2000 à 2019, N=232).

II.1.1.3 Répartition en fonction du sexe et des tranches d'âge

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

- Un maximum de fréquence dans la tranche d'âge comprise entre 60 et 69 ans.
- Une nette prédominance masculine dans toutes les tranches d'âge (**Figure 27**).

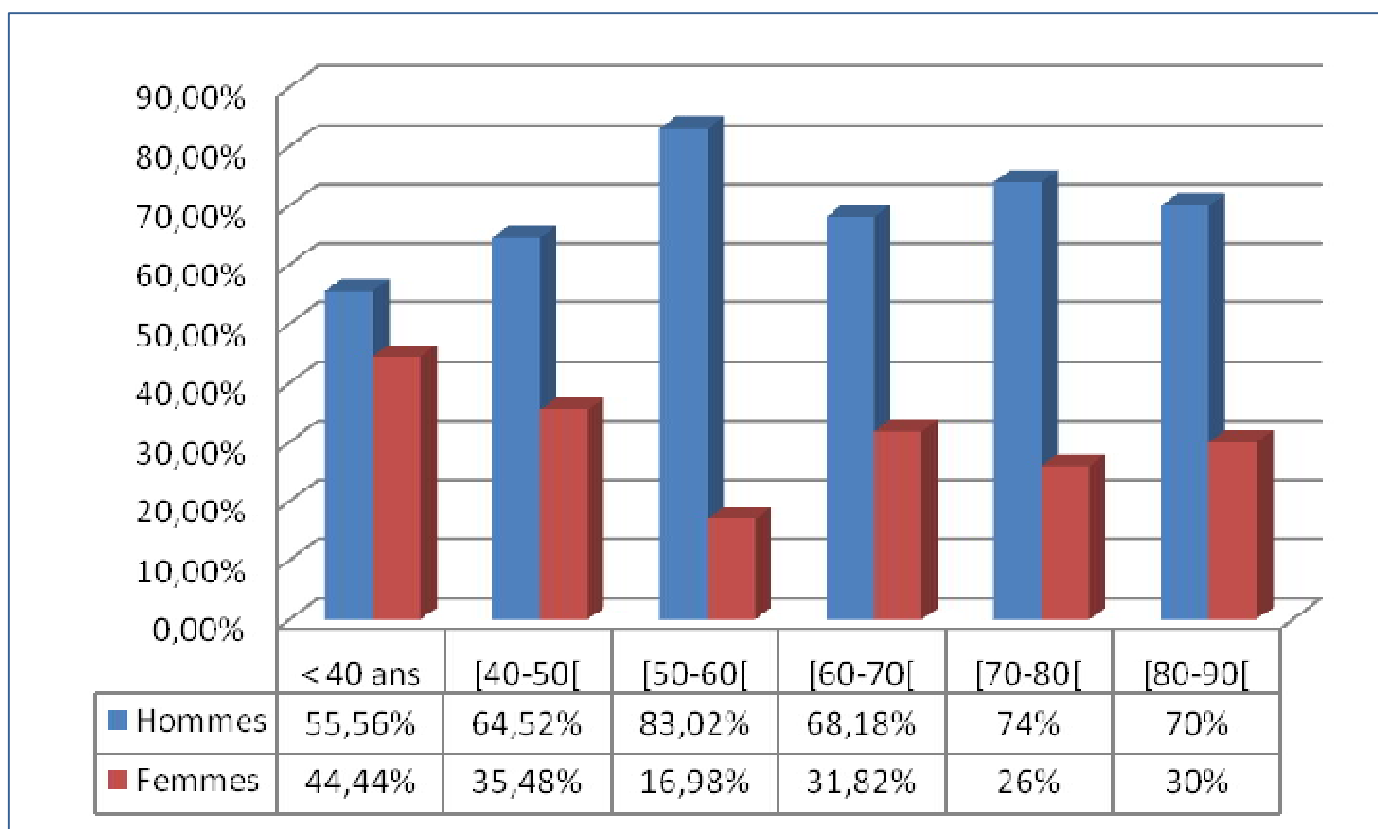


Figure 27: Répartition de la population selon le sexe et les tranches d'âges
(Laboratoire de Biochimie de l'HMIMV de 2000 à 2019, N=219).

II.1.1.4 Origine géographique (Figure 28)

La majorité des patients de la présente étude, sont originaires de Rabat et ses environs (37,5%), Fès-Meknès (18,27%), et Casablanca-Settat (11,54%).

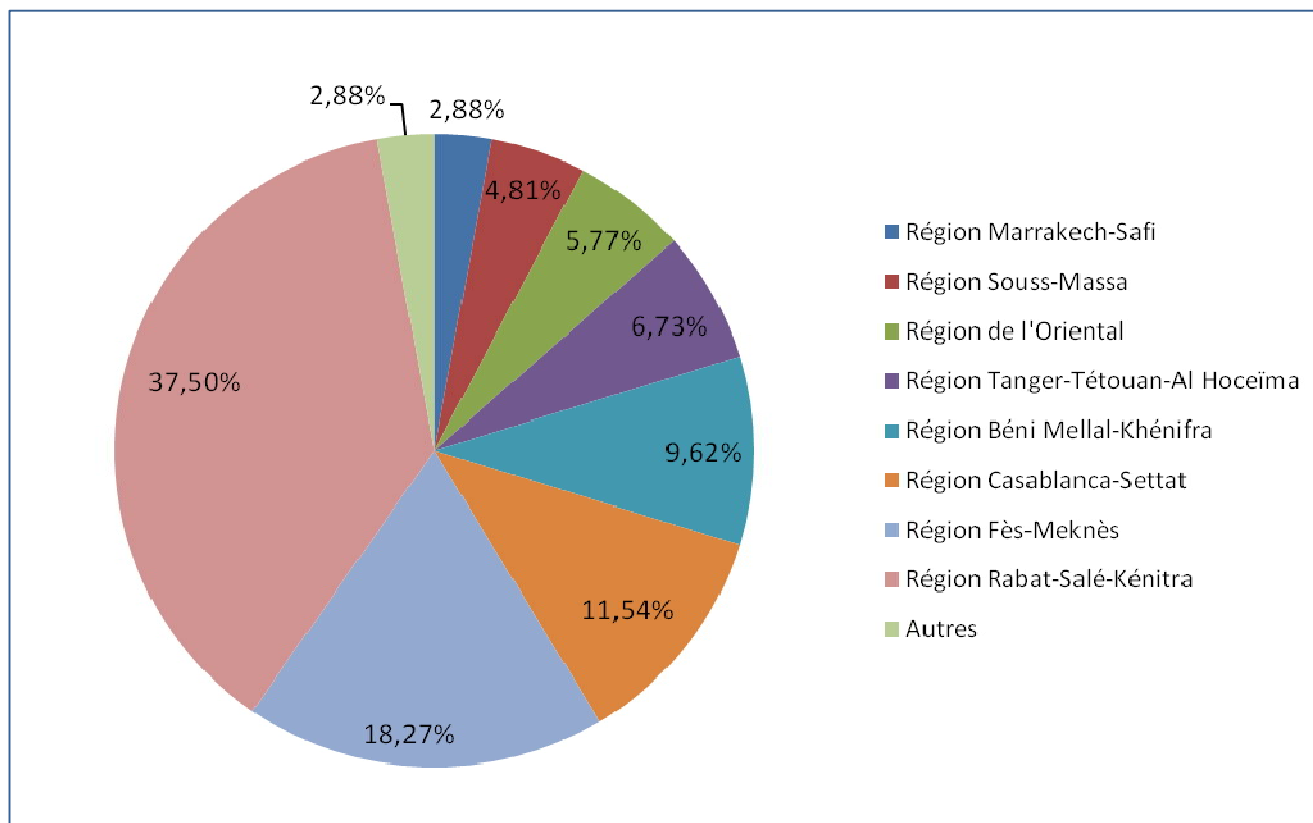


Figure 28: Distribution des cas de MM selon l'origine géographique
(Laboratoire de Biochimie de l'HMIMV de 2000 à 2019, N=104).

Autres : Région Dakhla oued dahab, Laayoune -sakia el Hamra, Draa-Tafilalet.

II.1.1.5 Service prescripteur

Le **tableau V** présente le résultat de la répartition des cas selon le service prescripteur.

Nous constatons d'emblée, la diversité des services cliniques dont sont originaires les cas étudiés. Néanmoins, près de 71 % des cas de MM recensés ont été adressés par trois principaux services : médecine interne, hématologie clinique, et néphrologie (**Figure29**).

Tableau V: Répartition des cas de MM par service prescripteur.

Service clinique	Nombre	Pourcentage
Médecine interne	65	28%
Hématologie clinique	69	30%
Néphrologie	29	13%
CRRF	10	4%
Neurologie	4	2%
Neurochirurgie	2	1%
Traumatologie	2	1%
Pneumologie	2	1%
Rhumatologie	5	2%
Réanimation	3	1%
Autres	41	18%
Total	232	100%

CRRF : centre de rhumatologie et de rééducation fonctionnelle, Autres : Manquants, ORL, Dermatologie, Virologie...

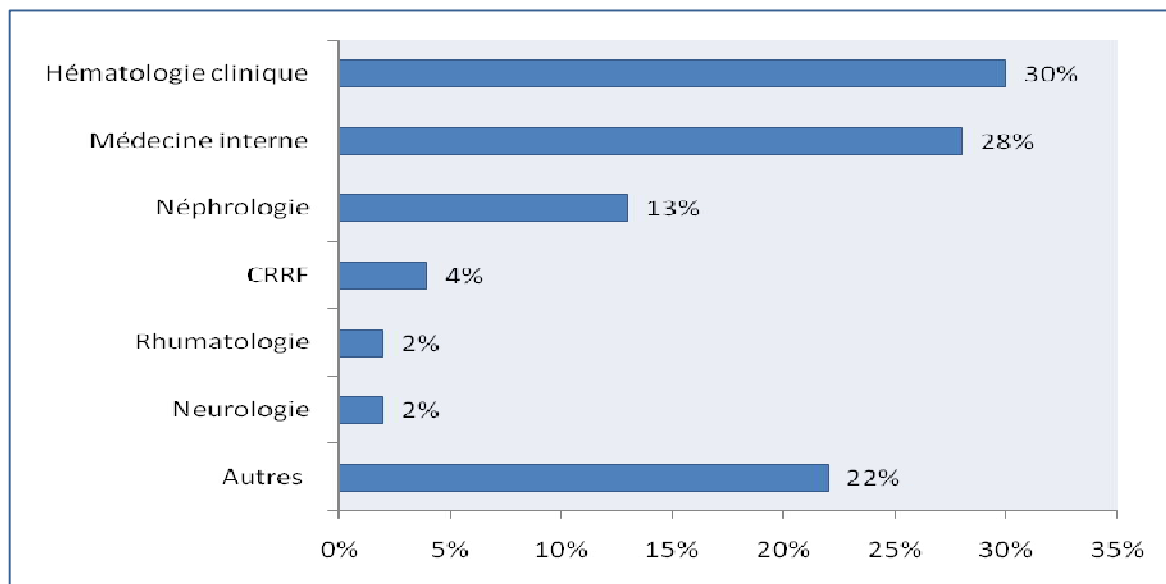


Figure 29: Répartition des cas de MM par service prescripteur.

II.1.1.6 Circonstances cliniques de découverte (Figure 30)

Les douleurs osseuses (DO) étaient le principal motif de consultation dans notre étude, elles ont été retrouvées chez 95 cas, soit 42% avec des localisations variables. Les anomalies biologiques (Hypercalcémie, anomalie de la NFS, hyperprotidémie, VS accélérée...) ont été retrouvées dans 32 cas de notre série, soit 14% des cas. Les Manifestations générales (AEG, Asthénie...), étaient observées chez 14 patients, soit 6% des cas. Les manifestations rénales étaient révélatrices chez 30 cas, soit 13% dominées par l'insuffisance rénale.

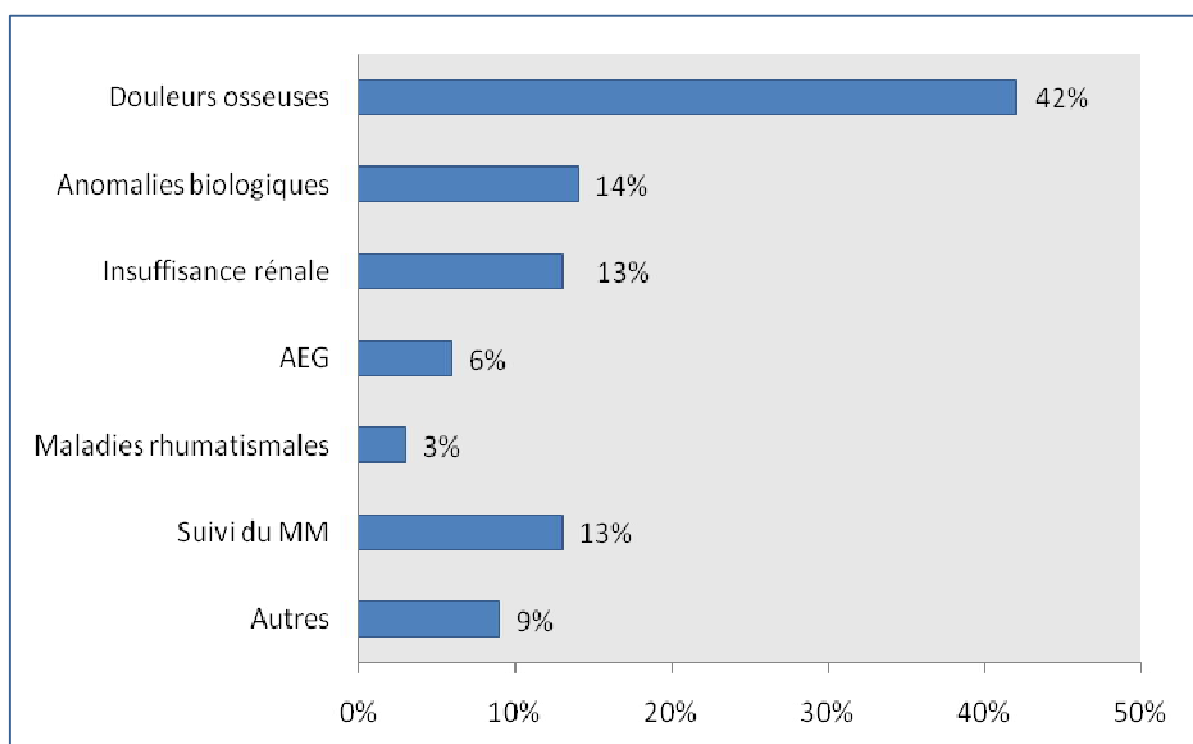


Figure 30: Répartition des cas selon les principales manifestations cliniques ou motifs d'hospitalisation (*Laboratoire de Biochimie de l'HMIMV de 2000 à 2019, N=229*).

Autres : Paresthésie, OMI : œdème des membres inférieurs....

II.1.1.7 Formes cliniques du MM

Les patients de la série étudiée étaient répartis, selon la forme clinique du MM, en six catégories comme l'illustre bien le **tableau VI** et la **figure 31**.

Tableau VI: Répartition des patients en fonction de la forme clinique du MM.

Forme clinique du MM	Nombre	Pourcentage
MM à Ig complète	173	75%
MCL	42	18%
MNS	5	2%
Plasmocytome solitaire	3	1%
Syndrome de POEMS [50]	2	1%
Leucémie à plasmocytes	7	3%
Total	232	100%

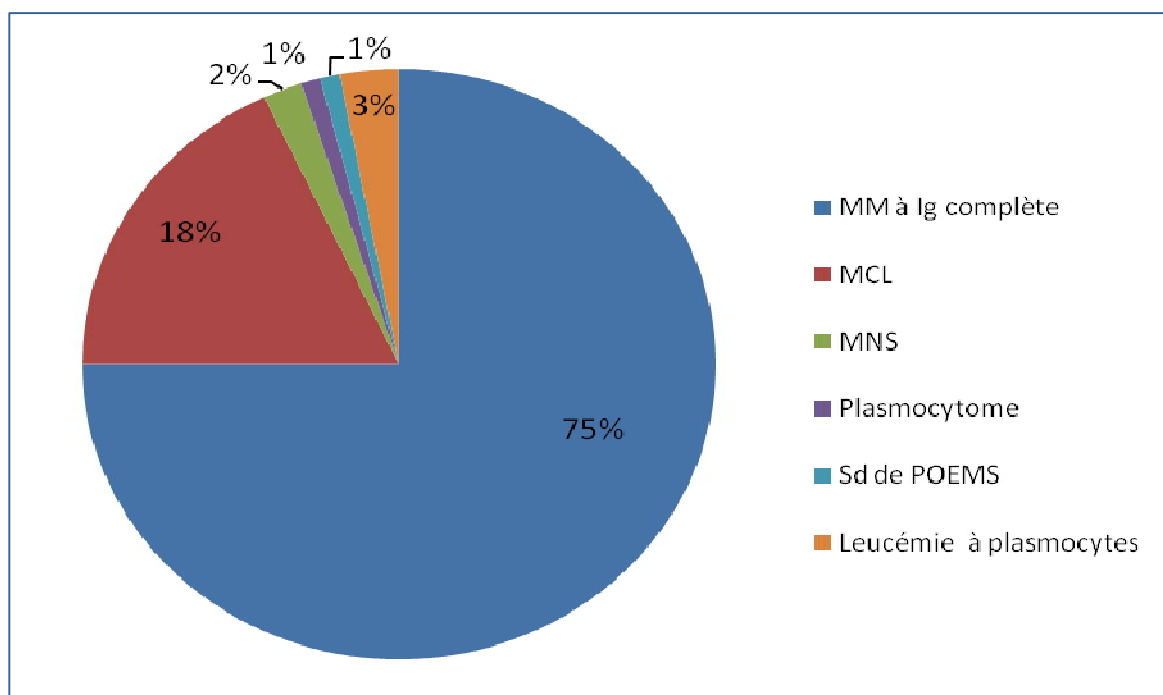


Figure 31: Répartition des cas de MM selon les formes cliniques (*Laboratoire de Biochimie de l'HMIMV de 2000 à 2019, N=232*).

II.2 Explorations biochimiques

II.2.1 Protidémie

Le taux moyen des protides sériques totaux dans notre série est de $80,91 \pm 24,02$ g/L, avec des extrêmes allant de 37 g/L à 155 g/L. La protidémie est retrouvée augmentée dans 106 cas, soit 46% des cas. Le **tableau VII** montre la répartition des cas de MM en fonction du taux des protides sériques.

Tableau VII: Répartition des patients en fonction de la protidémie (*Laboratoire de Biochimie de l'HMIMV de 2000 à 2019, N=229*).

Protidémie	Nombre de cas	Pourcentage
<80	123	54%
80-100	60	26%
>100	46	20%

Dans le groupe de MM à Ig complète, la protidémie moyenne est retrouvée significativement ($p < 0,001$) plus augmentée que dans le groupe du MCL, comme le montre bien le **tableau VIII**.

Tableau VIII: Résultats de la protidémie dans le MM à Ig complète et le MCL.

Protidémie (g/L)	MM à Ig complète	MCL
Moyenne	87,34	60,7
Ecart type	23,31	12,37
VE	[44-155]	[37-97]

VE : Valeurs extrêmes

II.2.2 Caractéristiques électrophorétiques et immunochimiques

II.2.2.1 Électrophorèse des protéines sériques

Un pic d'importance variable est objectivé chez 192 patients soit 83% des cas. Il est chiffré à $36,92 \pm 23,65$ g/L (allant de 4,36 g/L à 114 g/L). Le pic d'allure monoclonale est principalement situé au niveau de la zone γ (n=137, soit 71% versus n=55 soit 29% seulement au niveau de la zone β). L'absence de pic monoclonal a été notée dans 40 cas de MM soit 17% des cas où elle est retrouvée associée chez 33 patients à une hypogammaglobulinémie (33/40). La répartition des cas de MM selon l'aspect électrophorétique figure dans le **tableau IX**. La **figure 32** représente un profil électrophorétique montrant un pic monoclonal migrant dans la zone des β_2 -globulines.

Tableau IX: Répartition des patients selon l'aspect électrophorétique
(Laboratoire de Biochimie de l'HMIMV de 2000 à 2019, N=232).

EPS	Nombre	Pourcentage
Pic γ	137	59%
Pic β	55	24%
Hypo γ	33	14%
Normale	7	3 %

II.2.2.2 Résultats de l'immunotypage

II.2.2.2.1 Distribution isotypique des cas de MM

La répartition isotypique des cas de MM de la série étudiée selon la classe et le type du composant monoclonal figure dans le **tableau XI** et est illustrée par les **figures 33, 34 et 35**.

Tableau XI: Répartition des patients selon les résultats de l'immunofixation des protéines sériques (*Laboratoire de Biochimie de l'HMIMV de 2000 à 2019, N=232*).

	Nombre	Pourcentage	Kappa	Lambda	K/λ (nombre)
			Nombre	Nombre	
IgG	124	53,45%	67	57	1,18
IgA	49	21,12%	29	20	1,45
IgD	3	1,29%	1	2	0,5
CLL	47	20,26%	20	27	0,74
NS	9	3,88%	-	-	-
Total	232	100%	-	-	-

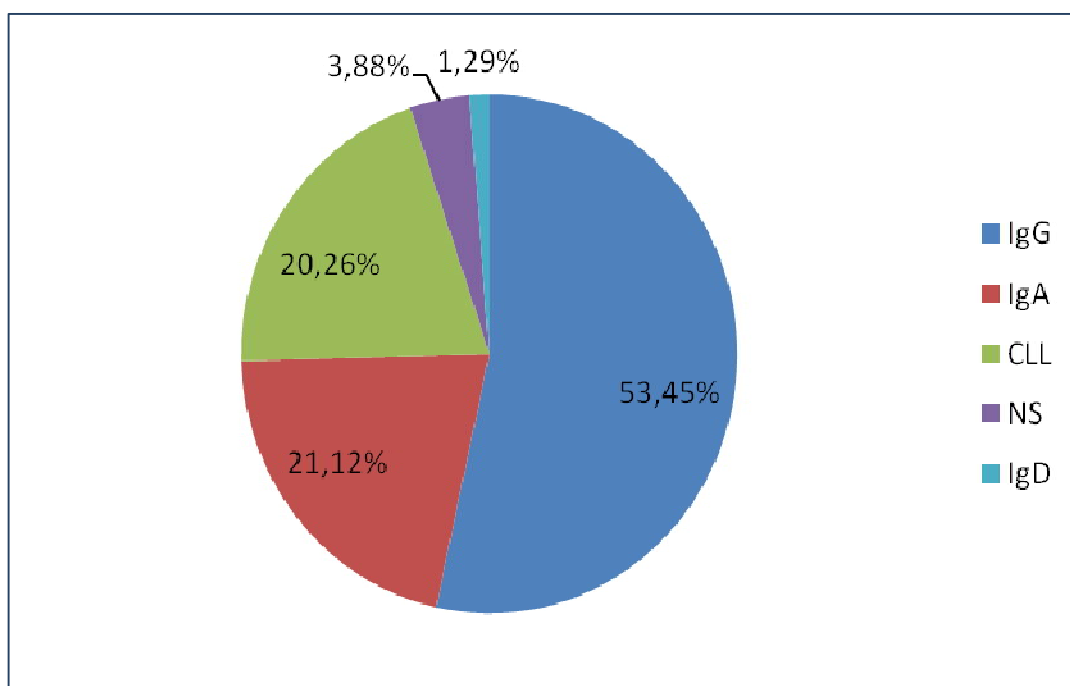


Figure 33: Répartition des cas de MM selon la classe d'IgM.

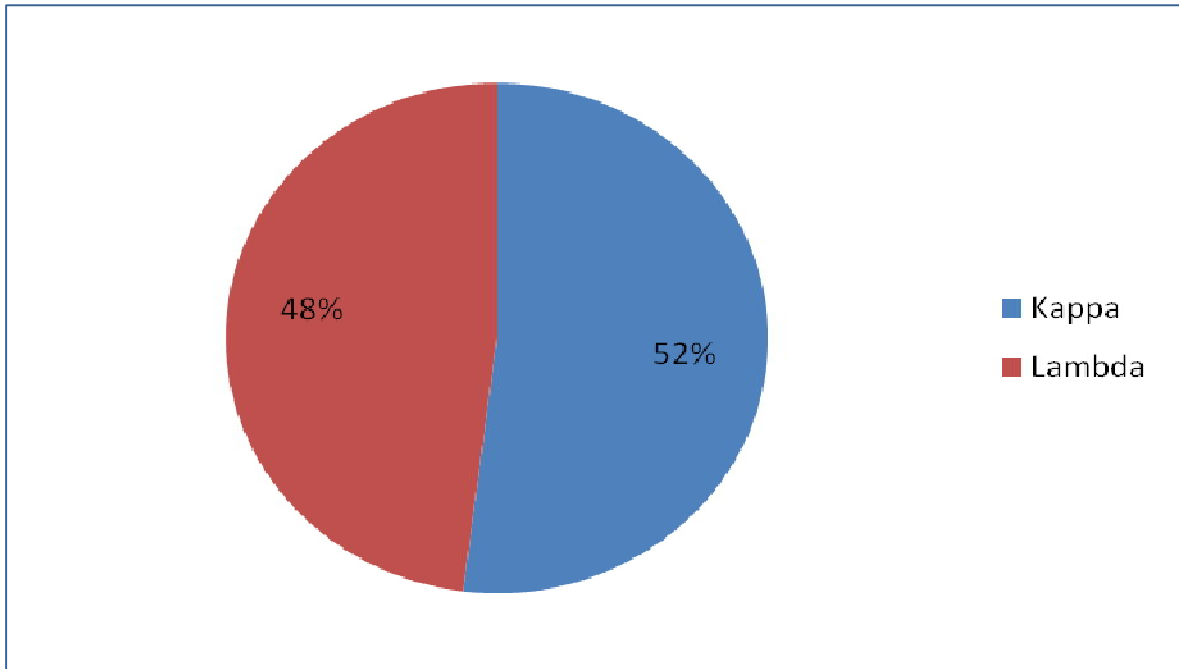


Figure 34: Répartition des cas de MM selon le type de chaîne légère.

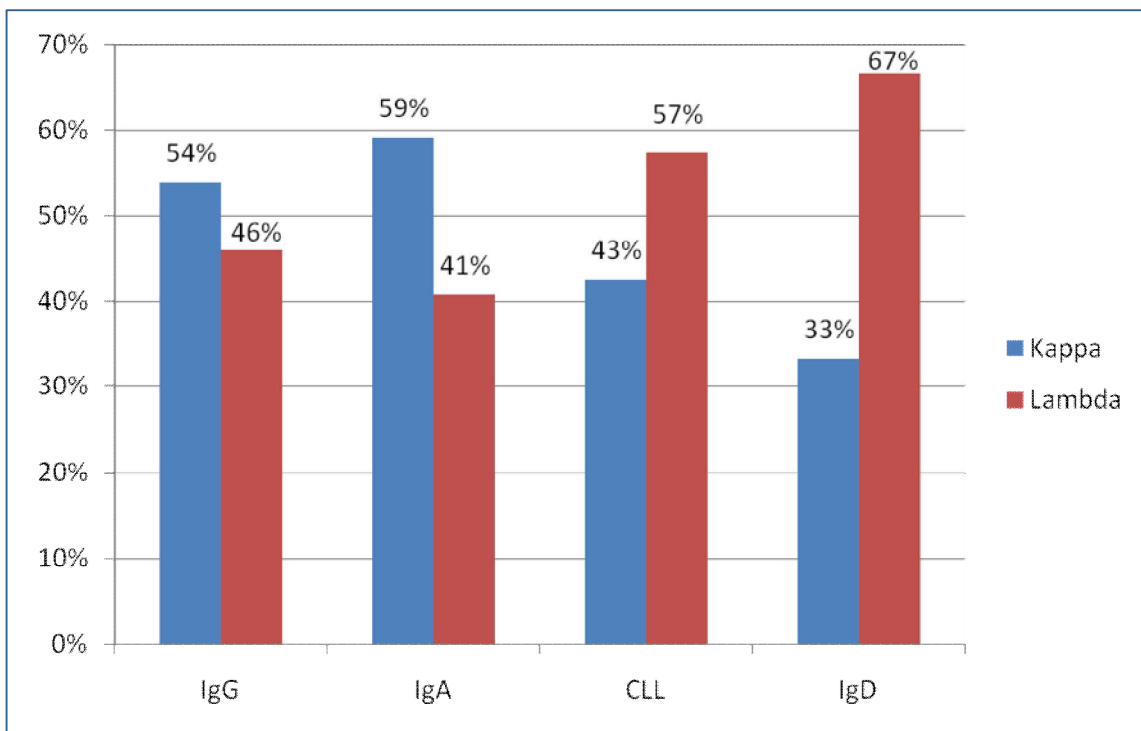


Figure 35: Distribution isotypique des cas de MM
(Laboratoire de Biochimie de l'HMIMV de 2000 à 2019, N=223).

La répartition isotypique des cas de MM selon la classe et le type du composant monoclonal a objectivée la prédominance de l'isotype IgG qui représente à lui seul plus de la moitié des cas (53,45%), l'isotype IgA vient en deuxième position avec un pourcentage de 21,12%, suivi des cas de MM à CLL (20,26%), des cas de MNS qui représentent un pourcentage de 3,88%. Le MM à Ig D semble le moins fréquent.

Dans la série étudiée, les chaînes légères kappa semblent majoritaires (117 cas, soit 52%), et caractérisent particulièrement les IgG et les IgA, alors que les chaînes légères lambda ne représentent que 48% des cas (N=106) et prédominent dans les MM à CLL ou à IgD. Les **figures 36** et **37** illustrent des résultats d'EPS et d'IF dans les cas respectifs de MM à CLL et celui à IgD.

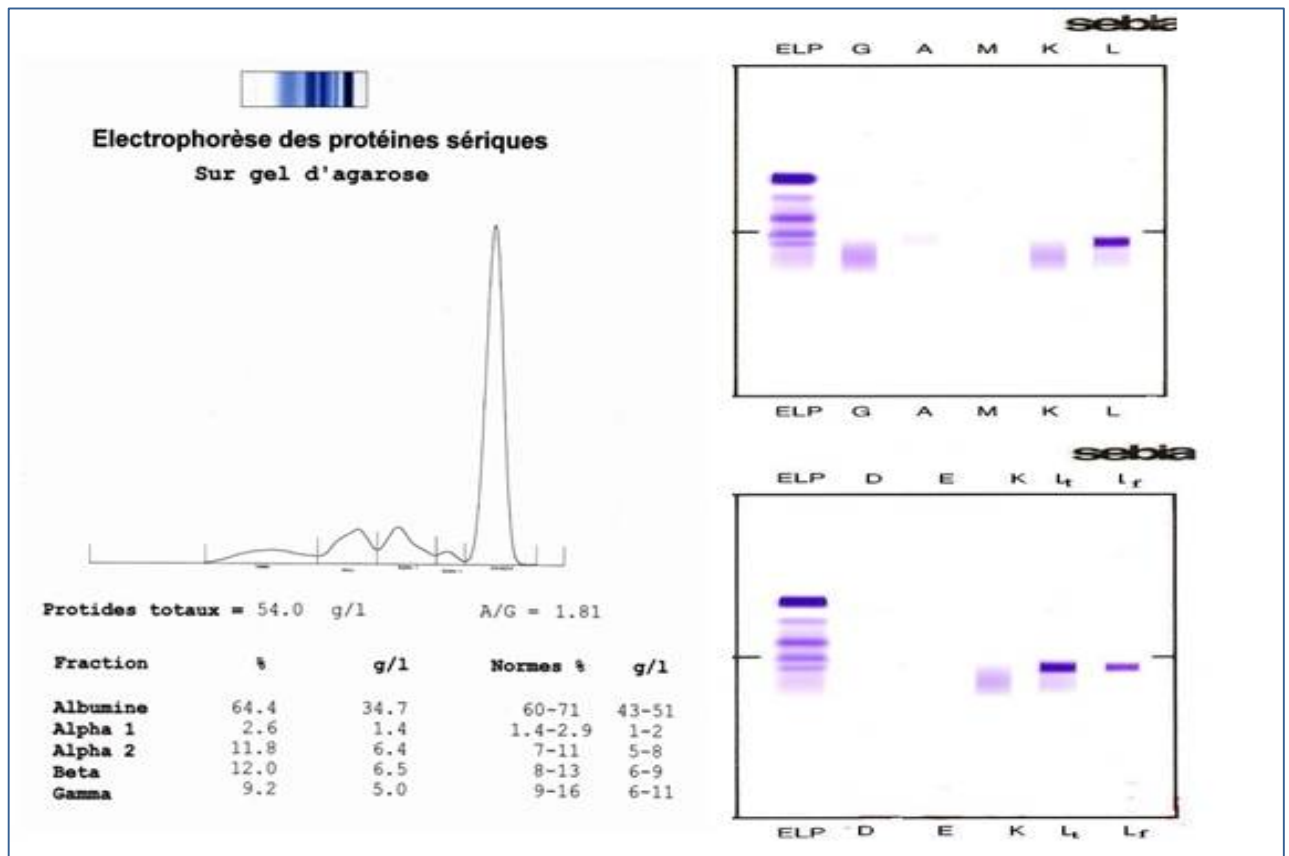


Figure 36: Résultat de l'EPS et des IF sériques sur gel d'agarose dans le cas d'un MCL de type λ (*Laboratoire de Biochimie, HMIMV*).

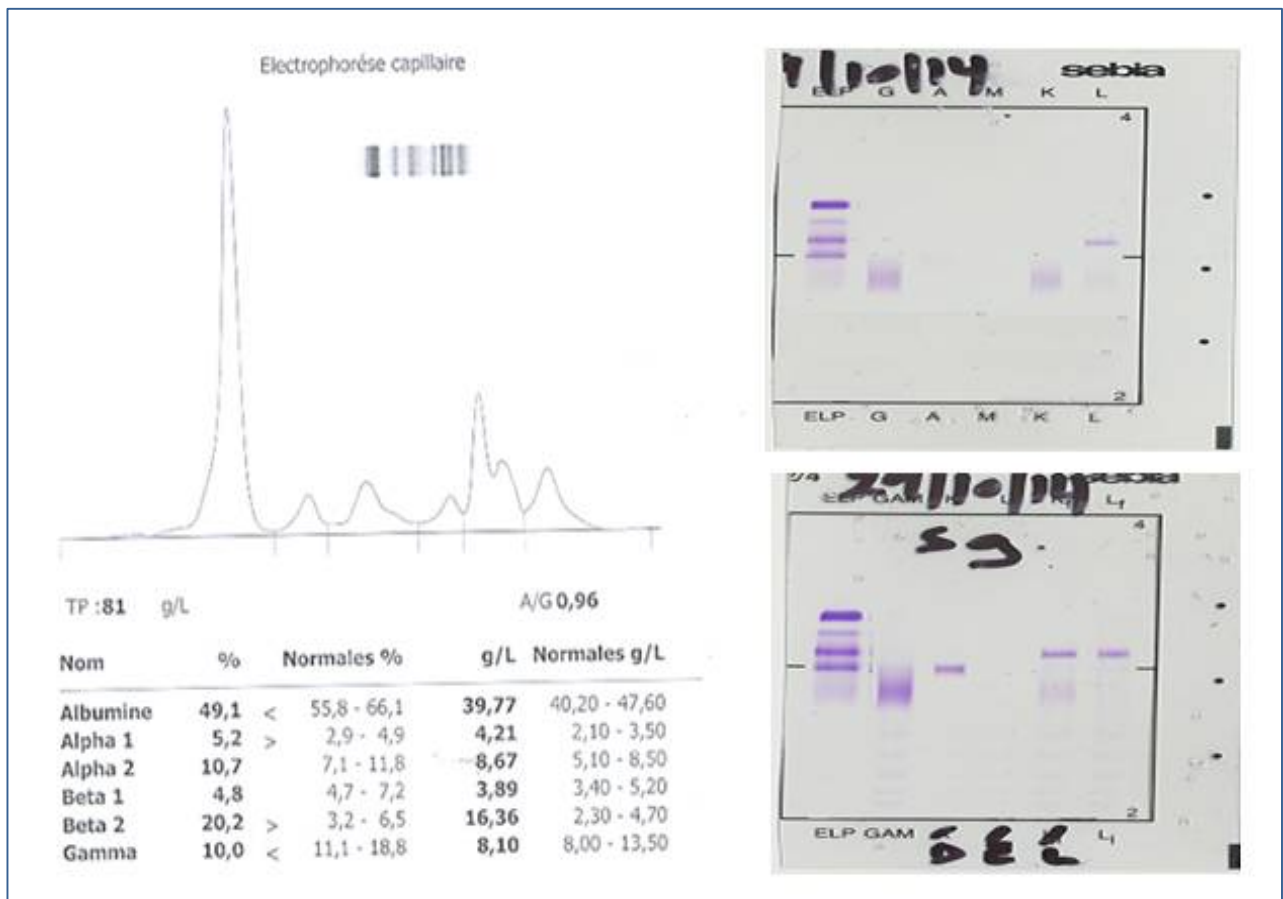


Figure 37: Résultat de l'EPS et des IF sériques dans le cas d'un MM à IgD λ
(Laboratoire de Biochimie, HMIMV).

II.2.2.2 Répartition isotypique selon la zone de migration à l'EPS (Tableau XII, Figure 38)

Dans notre série, 71% des Igm sont révélées par un pic dans la zone des γ -globulines et 29% le sont dans la zone des β -globulines.

On remarque, par ailleurs, que la zone γ est le secteur de migration privilégiée des IgG (93%), des IgD (100%), alors que les IgA migrent le plus souvent dans la zone β (84% des cas). Ces résultats sont statistiquement significatifs ($p < 0,001$).

Tableau XII: Répartition isotypique selon la zone de migration (*Laboratoire de Biochimie de l'HMIMV de 2000 à 2019, N=192*).

Isotype	Zone β		Zone γ	
	Nombre	Pourcentage	Nombre	Pourcentage
IgG	9	7%	115	93%
IgA	41	84%	8	16%
IgD	0	0%	3	100%
CLL	5	69%	11	31%

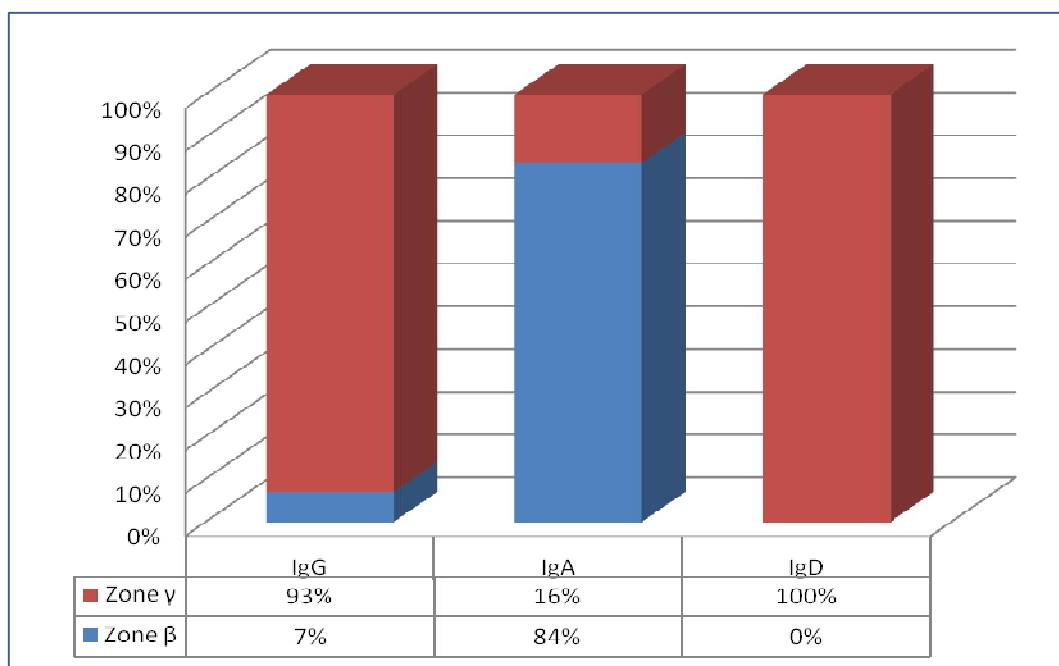


Figure 38: Répartition isotypique des cas de MM selon la zone de migration de l'Igm.

II.2.3 Dosage des Ig polyclonales

Les résultats complets du dosage des Ig polyclonales n'ont été disponibles que chez 91 patients. Ils révèlent une répression de synthèse des Ig polyclonales, plus accentuée dans le MCL (89% des cas), par rapport au MM à IgG (77% des cas) et au MM à IgA (76% des cas), comme le montre le **tableau XIII**.

Tableau XIII: Etat de la répression de synthèse des Ig polyclonales dans les différentes formes de MM.

	Répression de synthèse (n ₁ /n ₂)	% de répression	Résultat normal(%)
MM à IgG	37/48	77%	23%
MM à IgA	19/25	76%	24%
MCL	16/18	89%	11%

n₁ : Tous les cas qui présentent une répression de synthèse d'une ou des deux classes d'Ig polyclonales.

n₂ : L'ensemble des cas pour lesquels un dosage quantitatif des Ig polyclonales est réalisé.

II.2.4 Autres paramètres biochimiques

II.2.4.1 Calcémie :

Le résultat de la calcémie a été répertorié chez 183 sujets inclus dans la présente étude (**Tableau XIV**). La calcémie corrigée, oscillait entre des valeurs extrêmes allant de 49mg/L à 165 mg/L, alors que le taux moyen est de 101,43 ± 18,59 mg/L.

L'hypercalcémie a été notée dans 59 cas (32%), dont 26 avaient une calcémie supérieure à 120mg/L.

Tableau XIV: Répartition des patients en fonction de la calcémie (N=183).

Calcémie (mg/l)	Nombre	Pourcentage
<105	124	68%
105-120	33	18%
>120	26	14%

II.2.4.2 β -2-microglobuline

98 patients avaient bénéficié du dosage de ce marqueur dont l'augmentation significative (>3,5mg/L) a été révélée chez 72 patients (73%).

Le taux moyen de la β 2micro-globulinémie est de 23,60±46,13mg/L. Dans le **tableau XV** sont reportés les résultats élevés de la **β -2-microglobuline sérique** dans les deux groupes de patients, insuffisants rénaux ou non.

Tableau XV: Résultats de la β -2-microglobuline sérique (N=72).

β -2-microglobuline sérique (mg/L)			
	n	%	VE
pas d'IR	28	39%	[3,56-325]
IR	44	61%	[4,5-175]

II.2.4.3 La Protéinurie

II.2.4.3.1 Protéinurie de Bence Jones

La PBJ a été recherchée chez 169 sujets de la série étudiée, par la technique d'IF urinaire, au moment du diagnostic.

Elle s'est révélée positive dans 113 cas (67%), négative dans 56 cas (33%), comme le montre bien le **tableau XVI**.

Tableau XVI: Résultat de la protéinurie de Bence Jones (PBJ).

PBJ		Nombre	Pourcentage
Négative		56	33%
Positive	CL Kappa	54	32%
	CL Lambda	59	35%

II.2.4.3.2 Protéinurie totale

La protéinurie a été recherchée chez 122 patients, elle est revenue positive chez 106 patients (87%).

II.2.4.4 Fonction rénale

La fonction rénale a été évaluée chez 205 sujets de la série étudiée. Une insuffisance rénale a été objectivée chez 108 patients (soit 53%) dont la majorité est représentée par les cas de MCL.

II.3 Données hématologiques

II.3.1 Vitesse de sédimentation (VS) (Tableau XVII)

Le taux moyen de la VS dans notre série (n=135) est de $68,61 \pm 43,31$ mm/h, avec des extrêmes allant de 3 mm/h à 177 mm/h. La VS à la 1 ère heure est accélérée dans 129 cas soit 96%.

Tableau XVII: Répartition des patients en fonction de la VS (N=135).

VS (mm/h)	Nombre	Pourcentage
]10-50[47	35%
[50-100]	53	39%
VS>100	29	21%
Normale	6	4%

II.3.2 Hémogramme

L'anémie (taux d'hémoglobine [Hb] < 12 g/dl chez la femme et Hb < 13 g/dl chez l'homme) a été observée dans 195 cas (soit 84%). Elle était normochrome normocytaire arégénérative dans 75 % des cas de MM.

II.3.3 Myélogramme

Le myélogramme a montré la présence de plasmocytes à un taux >10%, avec un aspect dystrophique dans la majorité des cas.

II.4 Aspect pronostique

Dans la présente série, les cas de MM (N=187) se répartissaient selon les critères pronostiques de Durie et Salmon, comme l'illustrent le **tableau XVIII** et le **graphique 39**.

Nous avons réparti les patients selon les 3 stades pronostics de la classification de Durie et Salmon et avons constaté que plus de la moitié des cas de MM de notre série (53%), étaient classés stade III (soit A ou B).

Tableau XVIII: Répartition des patients selon la classification pronostique des cas de MM (Durie et Salmon).

Stade		Nombre	Pourcentage
I	A	13	7%
	B	8	4%
II	A	41	22%
	B	26	14%
III	A	49	26%
	B	50	27%
Total		187	100%

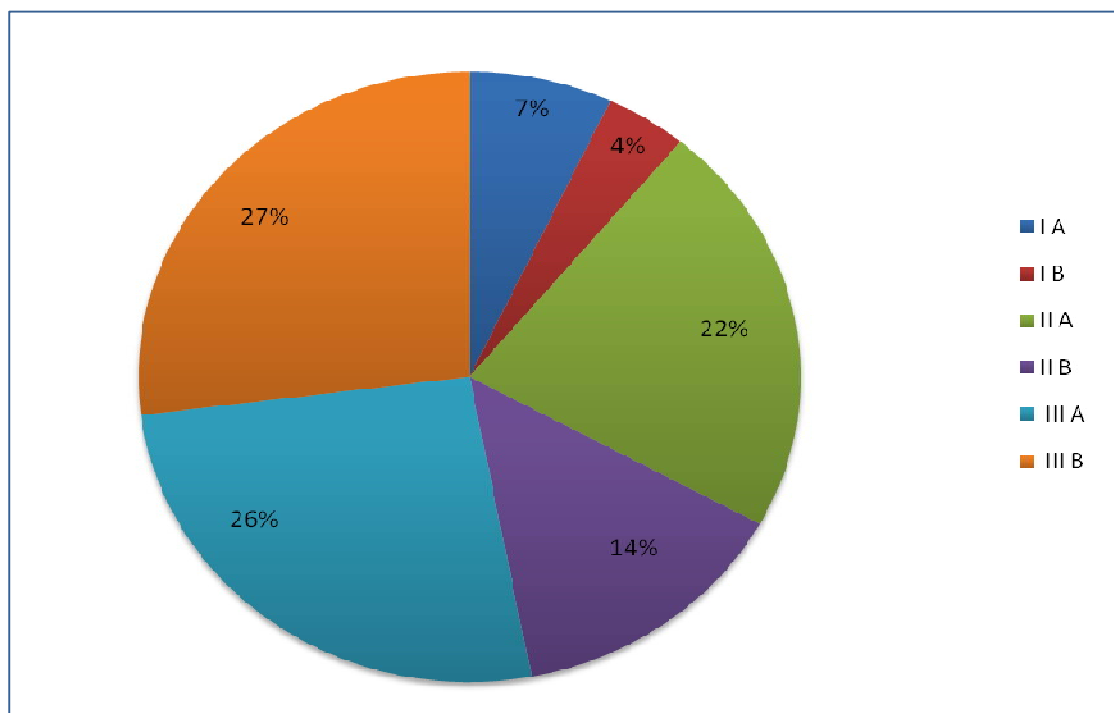


Figure 39: Résultat de la classification pronostique des cas de MM (Durie et Salmon)
(Laboratoire de Biochimie de l'HMIMV de 2000 à 2019, N=187).

III. GROUPE DES PATIENTS PRESENTANT UNE MACROGLOBULINEMIE DE WALDENSTRÖM

La série étudiée a comporté 27 cas de MGW. Cette pathologie représente 9% des hémopathies malignes et 5% de l'ensemble de GM.

III.1 Aspects épidémiologiques et cliniques

III.1.1 Répartition des cas de la MGW

III.1.1.1 Selon le sexe (Figure 40)

Les cas de MGW répertoriés dans ce travail ont compris 17 sujets de sexe masculin et 10 de sexe féminin, soit respectivement 63 % et 37 % de l'ensemble des cas. Le sex-ratio (H/F) est de 1,70.

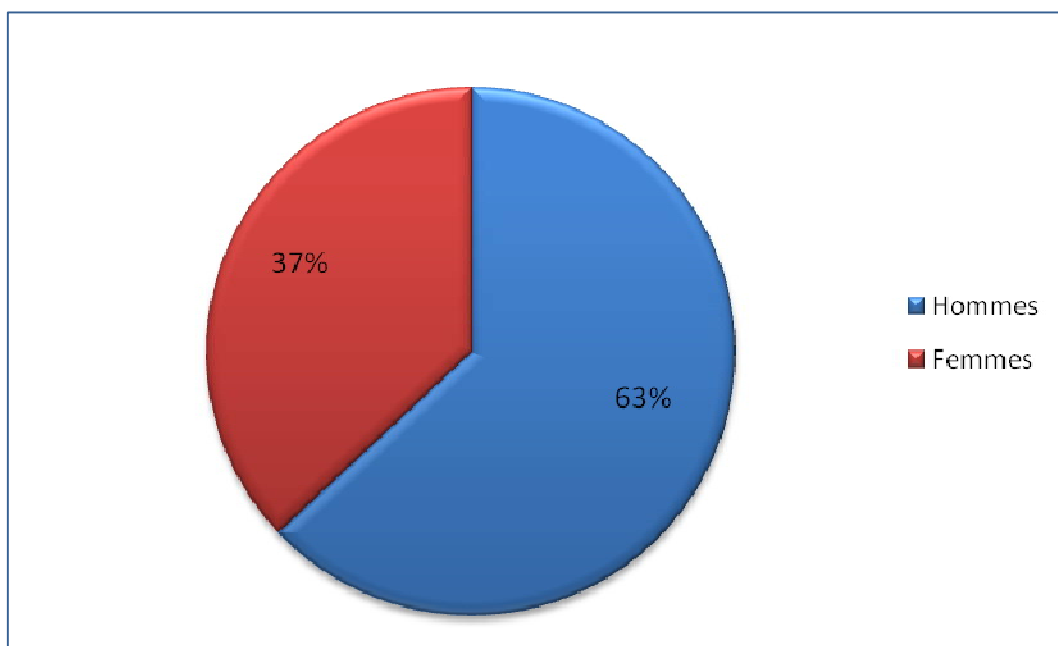


Figure 40: Distribution des cas de MGW selon le sexe
(Laboratoire de Biochimie de l'HMIMV de 2000 à 2019, N=27).

III.1.1.2 Selon l'âge

L'âge au moment du diagnostic des cas de MGW de la série étudiée varie entre 39 et 82 ans, avec une moyenne de $63 \pm 10,67$ ans et une médiane à 64 ans. La distribution des cas en fonction de l'âge fait apparaître un maximum de fréquence dans la tranche d'âge comprise entre 60 ans et 69 ans (**figure 41**).

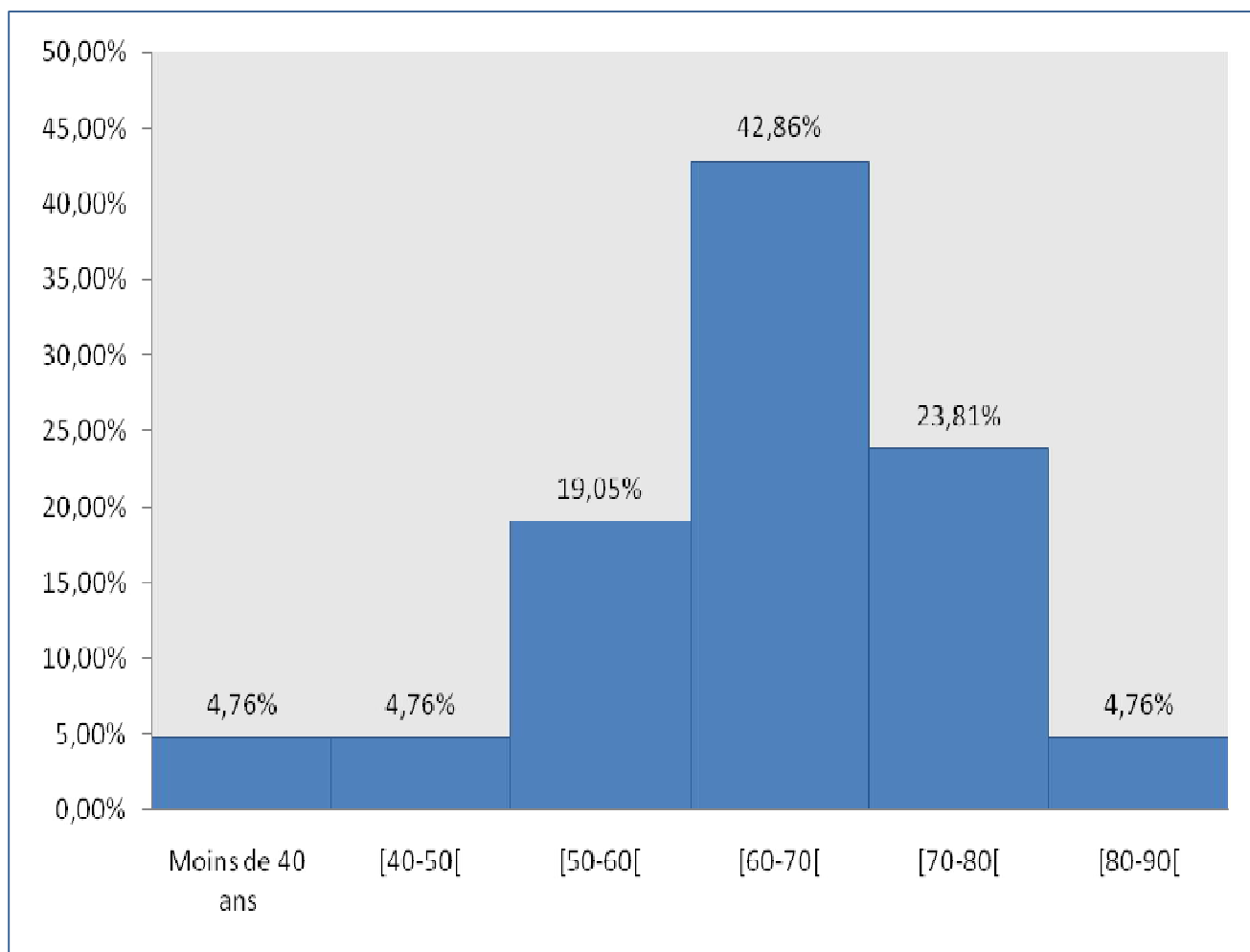


Figure 41: Répartition de la population selon les tranches d'âges
(Laboratoire de Biochimie de l'HMIMV de 2000 à 2019, N=21).

III.1.1.3 Selon l'origine géographique

Dans notre série, la majorité des patients sont originaire de Rabat et ses environs (60%), suivi de Fès-Meknès (20%) (**Figure 42**).

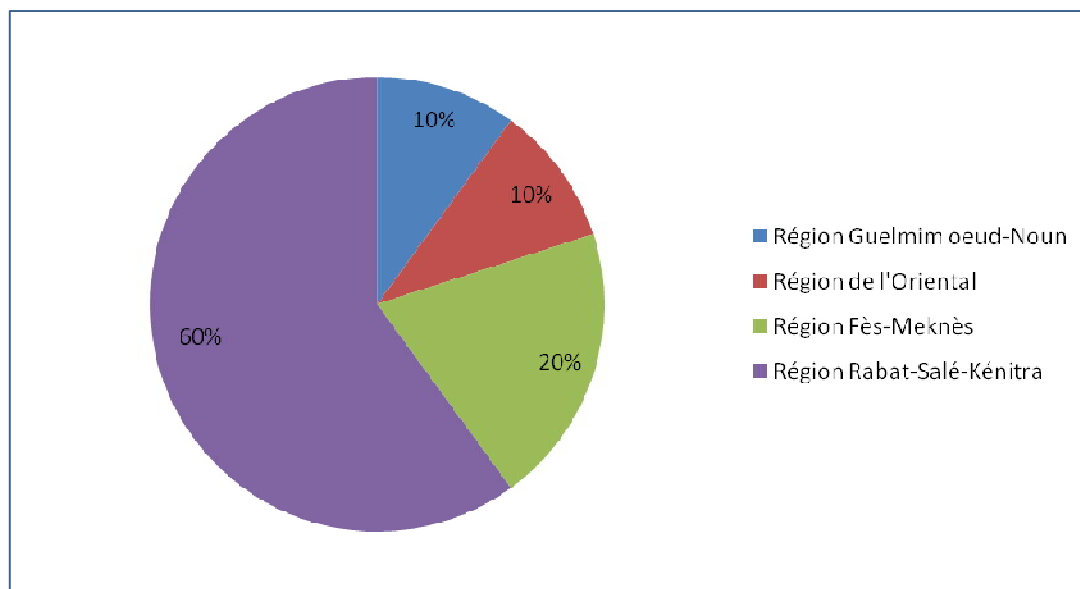


Figure 42: Distribution des cas de MGW selon l'origine géographique

(Laboratoire de Biochimie de l'HMIMV de 2000 à 2019. N=10).

III.1.1.4 Selon le Service prescripteur (Tableau XIX)

La répartition des cas selon le service clinique montre que 37% des cas ont été adressés par le service de médecine interne, et 26% de cas par le service H/C.

Tableau XIX: Répartition des cas de la MGW par service clinique.

Service prescripteur	Nombre	Pourcentage
Traumatologie	1	4%
Néphrologie	2	7%
Hématologie clinique	7	26%
Médecine interne	10	37%
Autres (Chirurgie viscérale, Cardiologie, Externes....)	7	26%

III.1.1.5 Selon les circonstances de découverte

La **figure 43** présente les différents signes cliniques et/ou biologiques, qui constituent très souvent des motifs d'hospitalisation ou de consultation. Le syndrome anémique et le syndrome hémorragique, ont constitué chez nos patients les principales circonstances de découverte de la MGW, avec des fréquences atteignant respectivement 23% et 16%.

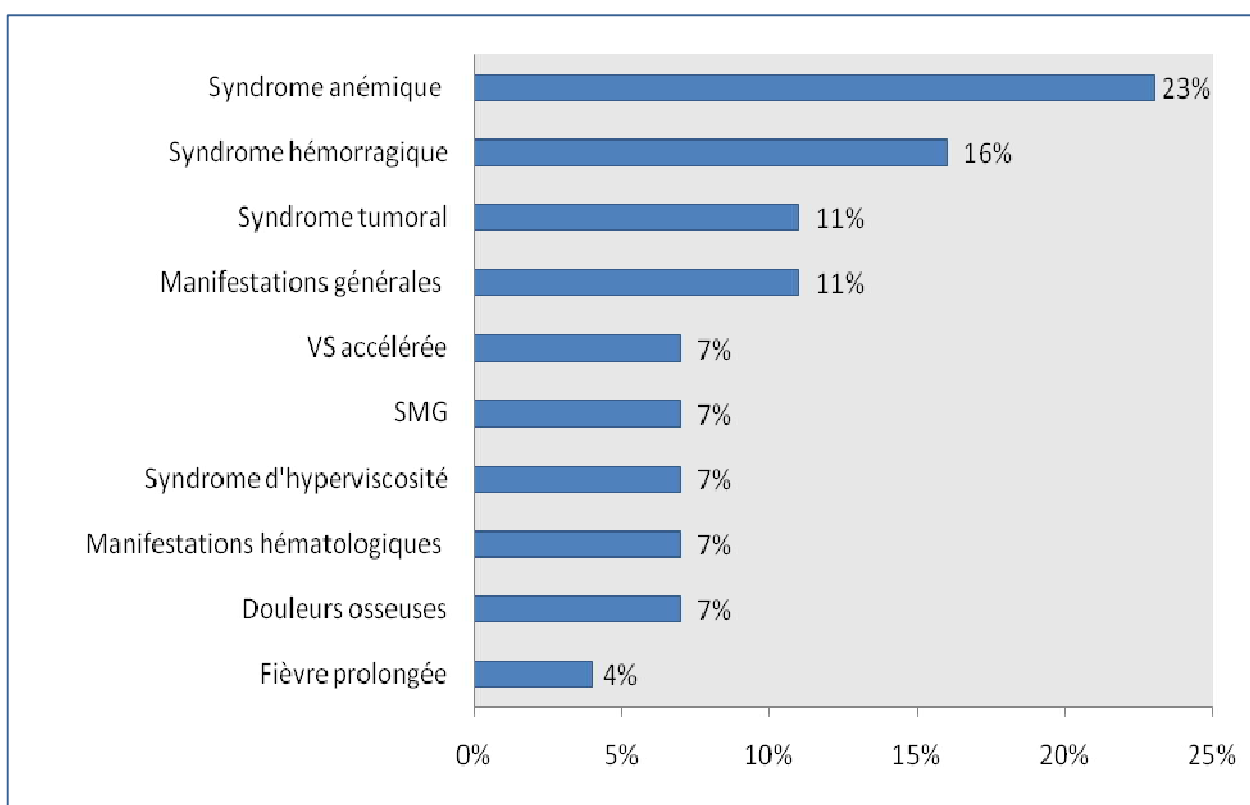


Figure 43: Circonstances de découverte au cours de la MGW
(Laboratoire de Biochimie de l'HMIMV de 2000 à 2019, N=27).

Manifestations hématologiques (Bicytopénie, pancytopénie)

III.2 Paramètres biologiques

III.2.1 Explorations biochimiques

III.2.1.1 Protidémie

Le taux moyen des protéines sériques dans notre série a été de $79,40 \pm 21,67$ g/L avec des extrêmes de 53 et 130 g/L. L'hyperprotidémie a été retrouvée chez 11 patients soit 40% des cas, comme le montre le tableau ci-après.

Tableau XX: Répartition des patients en fonction de la protidémie.

Protidémie (g/L)	Nombre	Pourcentage
<80	16	59%
80-100	6	22%
100-120	3	11%
>120	2	7%

III.2.1.2 Électrophorèse des protéines sériques

Un pic monoclonal a été noté chez 27 patients de notre série soit 100% des cas, Il est chiffré à $31,95 \pm 20,45$ g/L (extrêmes : 25-73,5 g/L). Le pic a été essentiellement observé dans la zone γ , chez 23 patients (85%), et dans la zone β dans 4 cas (15%).

III.2.1.3 Immunofixation des protéines sériques

La répartition isotypique des cas de la MGW de la série étudiée selon la classe et le type du composant monoclonal a objectivée que tous les cas (100%) ont présenté l'isotype IgM.

Par ailleurs, la chaîne légère kappa (N= 20cas, 74%) est plus représentée que la chaîne légère lambda (N= 7, 26%) avec un rapport κ/λ de 2,85.

La **figure 44** présente un profil électrophorétique d'un cas de MGW ainsi que le résultat de son immunotypage (IF).

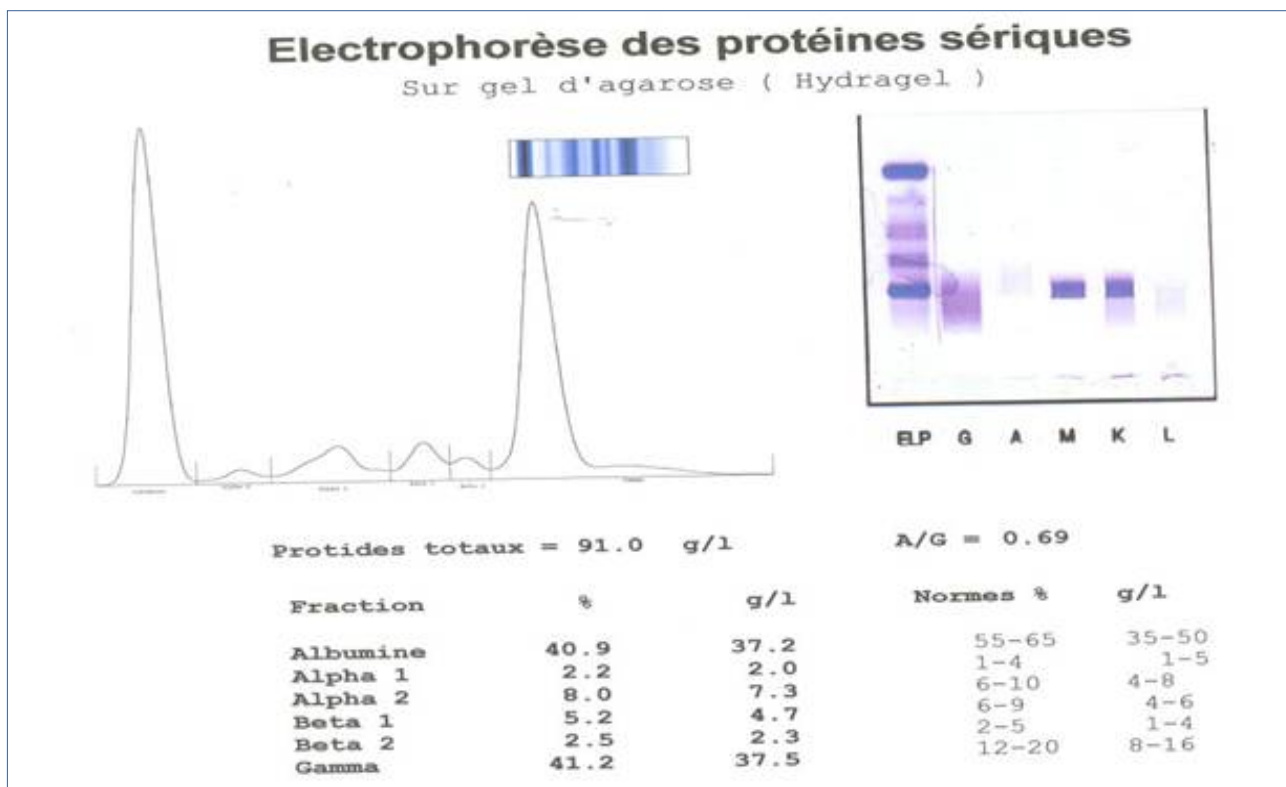


Figure 44: Résultat de l'EPS et de l'IF sérique sur gel d'agarose dans le cas d'une MGW de type Kappa (*Laboratoire de Biochimie, HMIMV*).

III.2.1.4 Exploration du dosage pondéral des Ig

Le dosage des Ig polyclonales chez 13 patients a montré une répression de synthèse dans 3 cas (23%).

III.2.1.5 Protéinurie

La protéinurie des 24h a été présente chez 8 patients (30%), retrouvée > 1g / 24Hchez un seul cas.

La PBJ a été recherchée chez 12 patients de la série étudiée, par la technique d'IF urinaire. Elle est revenue positive chez 4 patients (33%), négative dans 8 cas (67%).

III.2.1.6 β -2-microglobuline sérique

Le dosage de la bêta-2 microglobuline a été effectué chez 8 patients (30%). Une augmentation significative a été révélée chez 6 patients (75%) dont la fonction rénale était normale (**tableauXXI**).

Tableau XXI: Répartition des patients en fonction du taux de la β 2-microglobuline sérique

β -2-microglobuline (mg/L)	Nombre	Pourcentage
$\leq 3,5$	2	25%
$> 3,5$	6	75%
Non fait	19	–

III.2.2 Autres paramètres biologiques

III.2.2.1 Hémogramme

L'anémie a été objectivée chez 22 patients (81%). Cette anémie était normochrome normocytaire chez 50% de cas.

III.2.2.2 Calcémie

La calcémie moyenne chez nos patients a été de $98,2 \pm 10,25$ mg/l, avec des valeurs extrêmes allant de 76 à 120 mg/l. L'hypercalcémie a été notée dans 3 cas, soit 20%.

III.2.2.3 Fonction rénale

Une insuffisance rénale a été objectivée chez 3 patients.

III.2.2.4 vitesse de sédimentation

La vitesse de sédimentation à la 1^{ère} H a été mesurée chez 10 patients de notre série (37%), sa valeur moyenne a été de $107,80 \pm 32,38$ mm/h, avec des extrêmes allant de 40 à 160 mm/h.

III.2.2.5 Cryoglobuline :

La recherche de la cryoglobuline a été réalisée chez deux patients dont le résultat était négatif.

Discussion

I.DISCUSSION GENERALE

I.1 Gammopathies monoclonales

I.1.1 Immunoglobuline monoclonale

Une immunoglobuline monoclonale (ou dysglobulinémie monoclonale communément appelée gammopathie monoclonale) se caractérise par la sécrétion augmentée et sélective d'une seule espèce moléculaire d'Ig sérique et/ou urinaire, causée par la prolifération incontrôlée d'un clone unique de cellules B, plasmocytaire ou lymphoplasmocytaire au niveau du tissu hématopoïétique. Elle est constituée soit d'une seule classe de chaîne lourde et d'un seul type de chaîne légère (Ig entière), soit d'un seul type de chaîne légère isolée (Ig incomplète), soit beaucoup plus rarement de fragments de chaînes lourdes d'une seule classe [2,51,52]. Sa recherche et sa caractérisation dans les liquides biologiques visent à affirmer son homogénéité de charge électrique et son homogénéité isotypique [4].

La découverte systématique d'une Igm est une situation médicale fréquente (1 % de la population générale), notamment chez le sujet âgé (plus de 3% des patients au delà de 50 ans, et jusqu'à 7 % de ceux de plus de 70 ans). Sa présence n'est pas systématiquement synonyme de malignité [2, 5,53].

I.1.2 Gammopathies monoclonales malignes

I.1.2.1 Myélome multiple

I.1.2.1.1 Définition

Le MM anciennement appelé maladie de Kahler, est une hémopathie lymphoïde maligne caractérisée par la prolifération d'un clone plasmocytaire envahissant la moelle hématopoïétique, et produisant le plus souvent une Ig monoclonale complète ou non détectable dans le sang et /ou dans les urines [54].

I.1.2.1.2 Physiopathologie et Oncogénèse

La physiopathologie du myélome est encore mal définie. Les cellules tumorales sont des plasmocytes à durée de vie longue, de type post-germinatif, ayant subi la commutation de

classe isotypique et les mutations hypersomatiques, d'où l'expression préférentielle d'IgG/IgA et le caractère exceptionnel des MM à IgM/IgD. Leur dépendance au microenvironnement médullaire est forte et cruciale pour leur survie [55].

Dans sa forme classique, l'émergence d'un MM suit une séquence progressive, de l'apparition d'une MGUS vers l'évolution en myélome indolent (SMM), puis en myélome symptomatique [55,56].

Le MM peut progresser vers des formes indépendantes de la moelle osseuse, telles que le MM extramédullaire et la leucémie à plasmocytes [56].

Cette hémopathie est la conséquence de plusieurs événements oncogéniques concernant la lignée lymphocytaire B. Un premier évènement oncogénique (« primaire ») amorceur va conduire au statut MGUS, parmi ces altérations génétiques, les translocations chromosomiques impliquant les gènes de la chaîne lourde d'immunoglobulines (IGH) et l'hyperdiploïdie [56].

Par la suite, l'apparition du myélome est liée à la survenue d'événements dits « secondaires » supplémentaires (translocation (4;14), hyperméthylation de l'ADN et des mutations acquises) (**Figure 45**) [56].

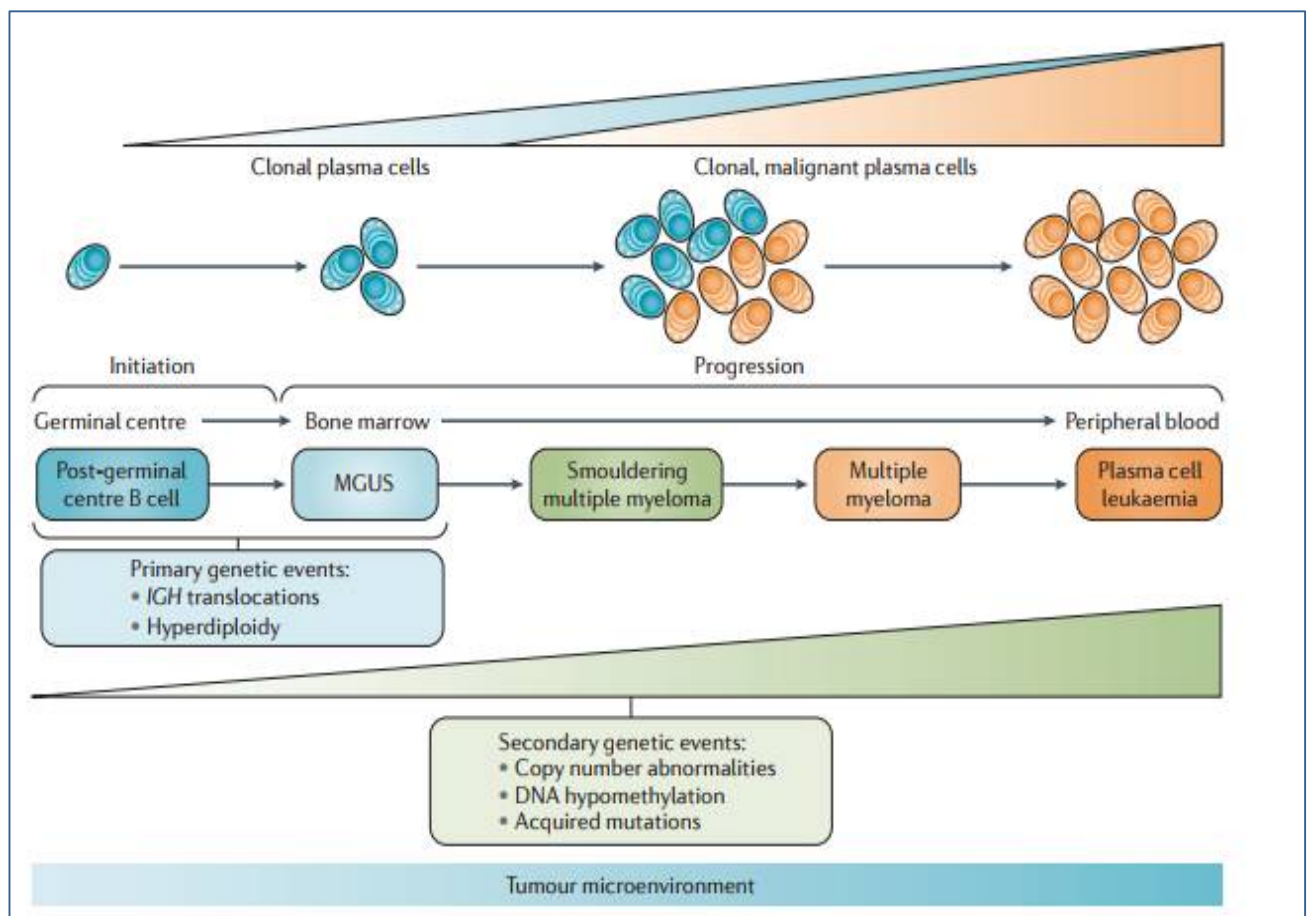


Figure 45: Le développement des gammopathies monoclonales [56].

Plusieurs acteurs interviennent dans le MM: les plasmocytes et le microenvironnement cellulaire (cellules stromales mésenchymateuses, cytokines, lymphocytes T, ostéoblastes et ostéoclastes). Un élément crucial différenciant le MM symptomatique du myélome asymptomatique est le nombre de lésions ostéolytiques, résultant d'un déséquilibre entre ostéoblastogenèse et ostéoclastogenèse. En particulier, le système RANK/RANK ligand joue un rôle central : son activation signe l'entrée dans la maladie (elle n'existe pas au cours des MGUS) [57].

1.1.2.1.3 Circonstances de découverte

Les symptômes évoquant un MM [27,58] :

- Des douleurs osseuses ou rachidiennes typiquement persistantes non calmées par le repos ni par les antalgiques de palier I, II, ou III,
- Des fois, dans le cadre d'une urgence thérapeutique, notamment en cas de fractures pathologiques, en particulier vertébrales ; signes neurologiques compressifs médullaires ou radiculaires ; signes d'IR aiguë ; signes d'hypercalcémie,
- Plus rarement, des signes cliniques suivants : infection bactérienne récurrente ou persistante; signes suggérant une amylose (syndrome du canal carpien, signes de neuropathie périphérique, syndrome néphrotique, signes d'insuffisance cardiaque, troubles du rythme, signes d'hypotension orthostatique, ...),
- Exceptionnellement, le MM symptomatique est révélé par un syndrome d'hyperviscosité sanguine (en particulier MM à IgA).

En l'absence de signes cliniques, un MM peut être suspecté au cours d'un bilan de santé ou d'un examen sanguin systématique. Les manifestations biologiques pouvant suggérer un MM sont :

- une VS accélérée avec CRP normale (sauf en cas de myélome à chaînes légères). La VS est évocatrice si elle est très augmentée en l'absence de contexte inflammatoire ou infectieux évident ;
- une anémie typiquement normochrome, normocytaire, arégénérative ;
- une hyperprotidémie ;
- une protéinurie ;
- une hypercalcémie ;
- une insuffisance rénale.

Le MM peut aussi être suspecté devant un examen d'imagerie :

- réalisé pour une autre affection suggérant des lésions ostéolytiques ou d'allure tumorale ;
- lors de la découverte d'une ostéoporose fracturaire.

1.1.2.1.4 Critères diagnostiques

En 2014, l'IMWG a revu les critères de diagnostic du MM [14]. Ainsi, pour affirmer le diagnostic de MM, il est nécessaire d'avoir mis en évidence l'excès de plasmocytes clonaux, donc tumoraux, soit par un envahissement médullaire par au moins 10 % de plasmocytes clonaux, soit par un plasmocytome osseux ou extraosseux prouvé par une biopsie. La clonalité doit être prouvée par une restriction des chaînes légères libres K ou λ en cytométrie de flux ou en immunohistochimie. La présence d'une protéine monoclonale dans le sang ou dans les urines n'est plus un critère diagnostique obligatoire, ni son taux [50].

Le diagnostic de MM actif (anciennement myélome symptomatique) est retenu devant [14,59]:

- Une Plasmocytose médullaire clonale $\geq 10\%$, ou un plasmocytome osseux ou extraosseux prouvé par une biopsie ;
- Et la Présence d'au moins un événement définissant le myélome (Myeloma Defining Event), notamment :
 - a) Une Atteinte d'organe cible attribuable à la prolifération plasmocytaire, ou critères «**CRAB**» (acronyme pour calcemia, renal disease, anemia, bone lesions. Les patients répondant aux critères CRAB sont le plus souvent cliniquement symptomatiques) :
 1. HyperCalcémie : calcémie $> 2,75$ mmol/L (> 110 mg/L) ou plus de $0,25$ mmol/L (10 mg/L) au-dessus de la limite supérieure normale,
 2. Insuffisance Rénale : un débit de filtration glomérulaire (DFG) mesuré ou estimé (MDRD, CKD-EPI) < 40 ml/min, ou un taux de créatinine sérique > 177 μ mol/L (> 20 mg/l),

3. Anémie : Taux d'hémoglobine < 10 g/dL ou plus de 2 g/dL en dessous de la limite inférieure normale,
 4. Des Lésions osseuses (**B**one disease) : une ou plusieurs lésions ostéolytiques sur les radiographies standards du squelette entier, un scanner, ou un TEP-scan.
- b) Et/ou présence d'au moins un biomarqueur de malignité suivant :
1. Une plasmocytose médullaire clonale supérieure ou égale à 60 %,
 2. Un Rapport chaînes légères libres (FLC) impliquées/non impliquées ≥ 100
 3. Plus qu'une lésion focale d'au moins 5 mm sur une IRM.

La mise à jour des critères a porté sur les points suivants [14, 50,60]:

- La définition de l'IR, qui est un des critères CRAB, est précisée avec ajout d'une valeur seuil de la clairance de la créatinine (<40ml/min),
- La présence d'un composant monoclonal sérique ou urinaire n'est plus nécessaire pour poser le diagnostic de MM. Cela permet de prendre en compte les myélomes non sécrétants. Bien entendu, le composant monoclonal reste indispensable pour le suivi évolutif des patients,
- L'intégration des nouvelles techniques d'imagerie morphologique (scanner corps entier faibles doses) et fonctionnelle (IRM et TEP-scanner). Leurs sensibilités et spécificités sont nettement supérieures à celles des radiographies standards,
- L'introduction de nouveaux critères définissant un MM actif (une plasmocytose $\geq 60\%$, ou un rapport K/ $\lambda \geq 100$, ou la présence d'au moins deux lésions focales osseuses en IRM), constituent en effet trois facteurs associés à un très haut risque (supérieur à 80 %) d'apparition d'une atteinte d'organe ou d'un événement osseux lié au myélome dans les deux ans suivant le diagnostic.

La révision des critères diagnostiques du MM a permis également de reclasser 10 à 15 % d'anciens myélomes indolents vers la catégorie MM, avec comme conséquence l'initiation plus rapide d'un traitement [61].

1.1.2.1.5 Diagnostics différentiels

Plusieurs maladies peuvent mimer les symptômes cliniques ou les manifestations biologiques du MM. Par conséquent, un diagnostic positif de MM doit exclure de manière certaine toutes les étiologies différentielles possibles. Il est également important de distinguer entre la MGUS et le MM actif.

1.1.2.1.5.1 MM indolent

Il est important de différencier le MM actif, du myélome indolent (Smoldering multiple myeloma : SMM) qui est le versant asymptomatique du MM. Les deux critères suivants doivent être présents [14] :

- Protéine monoclonale sérique (IgG ou IgA) ≥ 30 g/L ou protéine monoclonale urinaire ≥ 500 mg/24 h et/ou plasmocytose médullaire clonale comprise entre 10 % et 60 %,
- Absence d'événements définissant le myélome décrits ci-dessus ou l'amylose AL.

Le SMM représente un stade intermédiaire entre la MGUS et le MM [62]. Le risque de progression en forme symptomatique est de 10% par an pour les cinq premières années. Ce taux décroît à 3% pour les années suivantes, puis rejoint le risque de progression des MGUS de 1 % par an pour les dix années suivantes [63]. Les recommandations préconisent de ne pas traiter le MM indolent, d'autant plus que les patients à haut risque évolutif sont actuellement classés en MM actif [50].

Une surveillance biologique (NFS, calcémie, créatininémie, EPS, recherche de protéinurie de Bence-Jones et dosage des chaînes légères libres sériques) sera mise en place *tous les 6 mois pendant les deux premières années* suivant le diagnostic, *puis tous les ans* en cas de stabilité [50,64].

Le **tableau XXII** résume les critères de diagnostic du MM et autres GM selon l'IMWG 2014.

Tableau XXII: Critères de l'IMWG révisés pour le diagnostic du myélome multiple et autres GM (d'après [14]).

	MGUS	SMM	MM
Composant monoclonal sérique ou urinaire	Pic < 30g/L ET	IgG ou IgA ≥ 30g/L OU Protéinurie monoclonale urinaire ≥ 500 mg/24h OU	-
Plasmocytose médullaire	< 10% ET	Entre 10 % et 60 % ET	≥ 10% OU Plasmocytome prouvé histologiquement ET
Critères CRAB et /ou nouveaux biomarqueurs de malignité	Absence	Absence	Au moins un critère

1.1.2.1.5.2 Amylose AL

L'amylose AL est une pathologie rare liée à la sécrétion d'une chaîne légère libre monoclonale d'Ig formant des dépôts sous formes de fibrilles qui peuvent atteindre plusieurs organes comme le rein, le cœur, le système nerveux périphérique, le tube digestif ou plus rarement les parties molles comme les muscles [65,66,67].

Le diagnostic de MM doit être écarté, car parfois les amyloses AL peuvent comporter un excès de plasmocytes. Cependant une amylose AL peut aussi compliquer l'évolution de 5 à 10 % des MM [50,68].

Le diagnostic de l'amylose AL systémique primitive repose sur la présence de tous les critères suivants [14,50] :

- Tableau clinique compatible avec une amylose (atteinte rénale, cardiaque, hépatique, digestive, neuropathie périphérique, ...),
- Coloration rouge Congo positive sur une biopsie (biopsie d'organe, de graisse, ostéomédullaire, ...),

- Preuve que la protéine amyloïde est une chaîne légère (par immunofluorescence directe ou immunohistochimie),
- GM (Ig monoclonale dans le sang et/ou les urines, ou anomalie du ratio K/ λ des chaînes légères libres sériques), ou présence de plasmocytes clonaux médullaires,
- En cas de plasmocytose médullaire ≥ 10 % et/ou d'atteinte d'organe cible de type myélomateux, le diagnostic à retenir est celui de MM avec amylose AL et non d'amylose primitive.

L'amylose AL peut être concomitante au diagnostic du MM. Le pronostic de l'amylose AL est plus sombre lorsqu'elle est associée à un MM symptomatique [69].

1.1.2.1.5.3 Gammapathies monoclonales avec retentissement rénal

Deux catégories d'atteintes rénales associées aux GM sont à différencier, selon le caractère prolifératif ou non du clone B sous-jacent [70,71].

La première catégorie regroupe les néphropathies survenant toujours dans un contexte de forte masse tumorale avec production de grandes quantités d'Ig monoclonales, dont l'exemple typique est la néphropathie à cylindres myélomateux [71].

La deuxième catégorie regroupe les néphropathies survenant le plus souvent dans un contexte de clone B indolent, de faible malignité, mais pourtant dangereux en raison de la toxicité rénale de l'Ig monoclonale sécrétée. Ces dernières ont récemment été regroupées sous le nom de gammopathie monoclonale de signification rénale ou « GMSR » (MGRS: monoclonal gammopathy of renal significance) [72]. Cette définition a été introduite pour délimiter le spectre des atteintes rénales associées aux GM autrefois dites de signification indéterminée, et souligner l'importance d'une chimiothérapie ciblant le clone B sous-jacent pour préserver le pronostic rénal, malgré l'absence d'indication purement hématologique [70].

La classification des MGRS est basée sur le type d'atteinte, glomérulaire ou tubulaire, et sur le caractère organisé ou non des dépôts ou inclusions d'Ig monoclonales en microscopie électronique [70, 72,73].

1.1.2.1.6 Formes cliniques

1.1.2.1.6.1 Formes selon l'immunoglobuline monoclonale

Les MM peuvent être définis selon le type de l'Igm et par ordre décroissant de fréquence, on individualise:

- Les myélomes à IgG (55%) [50]
- Les myélomes à IgA (25%) [50]
- Les myélomes à chaîne légère (10% à 15% des MM) [74]. Ceux-ci présentent les caractéristiques suivantes [50,75]:

Le myélome à chaîne légère (MCL) se caractérise par l'excrétion uniquement de CLL sans chaînes lourdes associées.

Il ne s'accompagne habituellement pas de pic monoclonal sérique. L'EPS montre le plus souvent une hypogammaglobulinémie, dans des cas exceptionnels on peut observer un petit pic monoclonal sérique, fait de chaînes légères, lorsque la quantité de CL sécrétée est très importante.

L'IF révèle la présence de CLLm parfois dans le sang mais presque toujours dans les urines avec des difficultés de dépistage. En effet la suspicion d'un MCL sera basée sur la visualisation d'une seule bande de précipitation au niveau de l'un des immunsérums antichaînes légères K ou λ (première IF).

Le diagnostic d'un MCL ne pourra être posé qu'en recommençant une deuxième IF en utilisant deux types d'antisérums, l'un dirigé contre les deux formes liées et libres et l'autre dirigé contre les formes libres de chaînes légères. La visualisation d'une bande colorée dans la piste contenant les antisérums dirigés contre les formes libres sans correspondance avec une chaîne lourde qui montrera la présence de CLL dans le sang.

Le MCL se complique souvent d'IR surtout si la protéinurie de Bence Jones est importante. Le dosage des chaînes légères libres sériques est l'examen de référence pour le suivi des patients et l'évaluation de la réponse au traitement.

Contrairement aux myélomes à Ig monoclonales entières, la VS est normale ou peu élevée dans le MCL.

➤ Les myélomes à IgD :

Le myélome à IgD est une entité rare, ne représentant que 1 à 2 % de l'ensemble des myélomes [76], le plus fréquemment de sous-type lambda [77].

Il atteint préférentiellement les sujets jeunes de sexe masculin. Cependant quelques cas ont été rapportés chez le sujet âgé [77].

Le diagnostic du MM à IgD doit être évoqué chez un sujet jeune présentant un pic monoclonal à l'EPS et des manifestations extra-osseuses telles que l'anémie et l'atteinte rénale [78].

Le taux élevé d'atteinte rénale est dû à une importante protéinurie de type Bence-Jones (traduisant l'excès de production des chaînes légères par les plasmocytes) et à l'amyloïdose présente dans 19% des cas [77].

Selon la littérature le myélome à IgD se distingue par la sévérité de ses signes cliniques et par son pronostic très défavorable [78].

➤ Les myélomes non sécrétants (ou non excrétants)

Il s'agit d'un type de myélome rarement rencontré en pratique quotidienne, puisqu'il représente uniquement 2% des cas de myélome [50].

Les examens de dépistage classiques que constituent l'EPS, l'IF avec les antisérums classiques et le dosage des CLL d'Ig ne suffisent pas pour caractériser ce type de myélome. Avant de conclure à un myélome non excrétant, il est nécessaire d'éliminer les formes rares de myélome à IgD ou IgE en réalisant une IF avec les antisérums spécifiques [79].

Le diagnostic est essentiellement posé sur le tableau clinique où dominent l'AEG et les douleurs osseuses dues à l'ostéolyse. Il repose sur l'étude de la moelle osseuse (plasmocytose > 10%) et il est confirmé par une analyse immunohistochimique de la biopsie ostéo-médullaire [79,80].

➤ Les myélomes biclonaux, les MM IgM et IgE sont exceptionnels [4,50].

1.1.2.1.6.2 Formes particulières de MM

1.1.2.1.6.2.1 Myélome ostéocondensant

Le myélome ostéocondensant se traduit par des lésions ostéocondensantes plurifocales ou, plus souvent, par une ostéocondensation diffuse. C'est une forme exceptionnelle (3-4% des MM) pour laquelle on retrouve chez 30 à 50% des patients une polyneuropathie, ce qui est normalement rare dans le MM (environ 3% des cas). Un myélome ostéocondensant peut s'intégrer dans un syndrome POEMS [50,67].

1.1.2.1.6.2.2 Syndrome POEMS

Le syndrome POEMS est souvent découvert à l'occasion d'une polyneuropathie sensitivomotrice, diffuse et progressive. Il touche majoritairement les sujets masculins, et s'exprime par différentes signes cliniques et biologiques [50,81] :

- **P** : Polyneuropathie sensitivomotrice (Polyneuropathy),
- **O** : Organomégalie (hépatomegalie et splénomégalie) (Organomegaly),
- **E** : Endocrinopathie (Endocrinopathy),
- **M** : Présence d'une protéine monoclonale (M-spike),
- **S** : Lésions cutanées (skin disease).

Les lésions osseuses sont quasi constantes mais, à la différence du MM, elles sont habituellement condensantes, sous forme de plasmocytomes. Même si la physiopathologie du syndrome POEMS reste mal connue, ce syndrome pourrait être lié à la production par le clone plasmocytaire de diverses cytokines augmentant la perméabilité vasculaire et pro-angiogéniques, comme le vascular endothelial growth factor (VEGF) [50, 81,82].

Le diagnostic de POEMS doit être évoqué devant une polyneuropathie et une immunoglobuline monoclonale à chaîne légère lambda. Cela doit faire pratiquer un dosage de VEGF dont les taux sériques sont pratiquement toujours élevés et rechercher des lésions osseuses condensantes [81,83].

Le premier traitement ayant montré une efficacité quasi constante est le traitement intensif avec autogreffe de cellules souches. La radiothérapie est également utilisée dans les formes localisées [81].

1.1.2.1.6.2.3 Plasmocytomes solitaires

Les plasmocytomes solitaires sont des tumeurs plasmocytaires isolées [83]. Ils constituent des tumeurs rares, représentant moins de 10% des cas d'hémopathies plasmocytaires. On distingue classiquement deux entités distinctes en rapport avec la localisation tumorale: soit l'os (plasmocytome solitaire osseux) ou le tissu mou (plasmocytome solitaire extra-osseux) [50, 83,84].

Les plasmocytomes osseux touchent majoritairement les hommes à un âge médian de 55 ans. L'âge au moment du diagnostic est approximativement de 10 ans de moins que celui du myélome multiple [50, 85,86]. Leurs critères diagnostiques ont évolué au fil du temps et sont maintenant plus stricts (**Tableau XXIII**). Une évolution vers le MM a lieu dans un délai allant de 2 à 15 ans, ce qui justifie un suivi à long terme des patients [50,84]. Les plasmocytomes solitaires osseux sont souvent considérés comme une forme précoce de MM, mais la stabilisation de l'Ig monoclonale à un taux faible après radiothérapie évoque le retour à un état de GMSI. La médiane de survie est d'environ 10 ans [50].

Les plasmocytomes solitaires extra-osseux sont des tumeurs souvent développées au niveau des voies respiratoires supérieures (fosses nasales, amygdales, nasopharynx, sinus) ou du tractus digestif. Leur traitement repose sur l'utilisation d'une radiothérapie localisée. Il est à noter que le pronostic est meilleur que celui des plasmocytomes osseux solitaires [50,83].

Tableau XXIII: Critères diagnostiques des plasmocytomes solitaires d'après [14,50].

Nom	Définition
Plasmocytome osseux solitaire	<p>Tous les critères doivent être présents :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Foyer unique de destruction osseuse secondaire à des plasmocytes monoclonaux formant une masse, prouvé par biopsie - Aucune Ig monoclonale sérique ou urinaire (ou en petite concentration) - Moelle osseuse normale - Imagerie osseuse normale en dehors de cette lésion osseuse - Absence d'atteinte d'organe cible imputable à la prolifération plasmocytaire en dehors de cette lésion osseuse
Plasmocytome extraosseux solitaire	<p>Tous les critères doivent être présents :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Tumeur extraosseuse secondaire à des plasmocytes monoclonaux, prouvée par biopsie - Aucune Ig monoclonale sérique ou urinaire (ou en petite concentration) - Moelle osseuse normale - Imagerie médicale normale en dehors de cette lésion - Absence d'atteinte d'organe cible imputable à la prolifération plasmocytaire

1.1.2.1.6.2.4 Leucémie à plasmocytes

La leucémie à plasmocytes est une affection rare révélant un tableau clinique et hématologique grave [50,87], caractérisée par la prolifération maligne de plasmocytes dans la moelle osseuse et le sang périphérique [88]. C'est **une forme rare de MM**, définie par la présence de plus de 20 % de plasmocytes ou un nombre de plasmocytes circulants supérieur à 2 G/L dans le sang circulant [83, 88,89].

Il en existe deux variantes, la forme primitive (60 % des cas) est observée de novo chez des patients qui n'ont présenté aucun signe préalable de myélome, tandis que la forme secondaire (40 % des cas) consiste en la transformation leucémique d'un MM déjà connu, et constituera dans ce cas l'évolution ultime de la pathologie qui est en générale en rechute ou réfractaire (seulement 1 % des MM évolueront vers une leucémie plasmocytaire secondaire).

Il s'agit dans tous les cas d'une entité rare et de pronostic sombre, d'autant plus qu'il n'y a pas de thérapeutique efficace connue [87,88].

1.1.2.1.7 Pronostic

Le pronostic du MM est globalement péjoratif [50]. Au cours des 15 dernières années, une amélioration très significative de la survie globale a été observée chez les malades atteints de MM, principalement en raison de la disponibilité de nouvelles stratégies thérapeutiques et l'utilisation de nouveaux traitements [90]. L'espérance de survie médiane est comprise entre 5 et 7 ans [91]. Cependant cette survie est très variable allant de quelques semaines jusqu'à plus de quinze ans [90]. Cette hétérogénéité de survie résulte de l'existence de plusieurs facteurs pronostiques liés à l'hôte, la masse tumorale (stade), les anomalies cytogénétiques et la réponse au traitement [91,92]. Des scores pronostiques ont été établis afin de définir le stade de la maladie, évaluer le profil évolutif des patients et prédire la survie individuelle des patients.

1.1.2.1.7.1 Classifications pronostiques

La classification historique de *Salmon et Durie* évalue l'importance de la masse tumorale dans le MM et repose sur des critères biologiques et cliniques simples (la calcémie, taux d'Hb, taux d'Igm et l'absence ou la présence de lésions osseuses).

Les patients sont classés en trois stades selon l'importance de la masse tumorale, et en deux sous-groupes selon l'état de la fonction rénale (**Tableau XXIV**) [93].

Tableau XXIV: Classification de Salmon et Durie [93].

Stade	Critères	Masse tumorale ($\times 10^{12}$ cellules / m^2)
I	<u>Tous les critères suivants sont présents :</u>	< 0,6 (faible)
	1. Hémoglobine > 10g/dl	
	2. Calcémie normale (\leq 120 mg/l)	
	3. Os normal ou un seul plasmocytome osseux (0-1)	
	4. Taux faible d'immunoglobuline monoclonale:	
	a. IgG < 50 g/l	
	b. IgA < 30 g/l	
	c. Protéinurie monoclonale < 4 g/24 h	
II	Aucun des critères du stade I, ni ceux du stade III	0,6 - 1,20 (intermédiaire)
III	<u>Présence d'au moins un des critères suivants :</u>	>1.20 (forte masse)
	1. Hémoglobine < 8,5 g/dl	
	2. Calcémie > 120 mg/l	
	3. Des lésions osseuses multiples (>3 lésions)	
	4. Taux élevé d'immunoglobuline monoclonale:	
	a. IgG > 70 g/l	
	b. IgA > 50 g/l	
	c. Protéinurie monoclonale > 12 g/24 h	
Sous-classification selon la fonction rénale		
A	Créatininémie < 20 mg/l (Fonction rénale normale)	
B	Créatininémie \geq 20 mg/l (Fonction rénale anormale)	

Une mise à jour de cette classification a été proposée en 2003 par l'international Myeloma foundation, appelée « Durie /Salmon Plus » [94,95]. Cette classification consensuelle inclut les critères classiques du score de Salmon et Durie et propose d'intégrer des nouvelles techniques d'imagerie telles que l'IRM pelvi-rachidienne ou TEP-scanner, pour mieux détecter les lésions osseuses et apprécier l'extension et la sévérité du MM [94, 95,96] (**Tableau XXV**).

Tableau XXV: Classification de Durie/Salmon Plus [94, 95,96].

Stade	Intégration de l'IRM et /ou du FDG-PET scanner
IB*	<5 lésions focales ; infiltration diffuse faible
II A/B*	5-20 lésions focales ; infiltration diffuse modérée
III A/B*	>20 lésions focales ; infiltration diffuse sévère
*A-Créatininémie < 20 mg/l ; Absence d'atteinte extra-médullaire	
*B-Créatininémie > 20mg/l et/ou présence d'atteinte extra-médullaire sur l'IRM ou le PET- scan	

Un nouvel indice pronostique international, l'International Staging System (ISS), a été établi et détermine trois stades de la maladie en fonction de deux paramètres biologiques prédictifs de la durée de survie : la β_2 -microglobuline sérique et l'albuminémie (**Tableau XXVI**) [97].

Tableau XXVI: Score pronostique international (ISS) [97].

	Stade I	Stade II	Stade III
Critères	β_2 -microglobuline < 3,5 mg/l ET Albumine \geq 35 g/l	Ni stade I, ni stade III	β_2 -microglobuline \geq 5,5 mg/l
Survie médiane (mois)	62 mois	44 mois	29 mois

Ce score a été révisé en 2015 par l'IMWG (score **R-ISS**), il ajoute aux anciens paramètres du score ISS, le taux de LDH et l'absence ou l'existence de trois types d'anomalies cytogénétiques de haut risque détectées par la technique d'hybridation in situ en fluorescence (FISH) (**Tableau XXVII**).

Le score R-ISS I correspond à un ISS I, une cytogénétique de risque standard et des LDH normales. Le score R-ISS III correspond à un ISS III associé à une cytogénétique à haut risque ou des LDH élevées. Le score R-ISS est de II dans toutes les autres situations [98]. La survie globale selon le score R-ISS est présentée sur la **figure 46**.

Tableau XXVII: Score révisé de l'ISS (R-ISS) d'après [98].

Facteurs pronostiques	Critères
Score ISS	
I	β_2 -microglobuline < 3,5 mg/l ET Albumine \geq 35 g/l
II	Ni stade I, ni stade III
III	β_2 -microglobuline \geq 5,5 mg/l
Anomalies cytogénétiques par FISH	
Haut risque	Présence d'une délétion (17p) et/ou d'une translocation t (4;14) et/ou d'une translocation t (14;16)
Risque standard	pas d'anomalie cytogénétique de haut risque
LDH sériques	
Normales	Inférieures à la valeur seuil
Elevées	Supérieures à la valeur seuil
Score R-ISS	
I	Score ISS à I et cytogénétique de risque standard et LDH normales
II	Ni R-ISS I, ni R-ISS III
III	Score ISS à III et soit cytogénétique à haut risque, soit LDH élevées

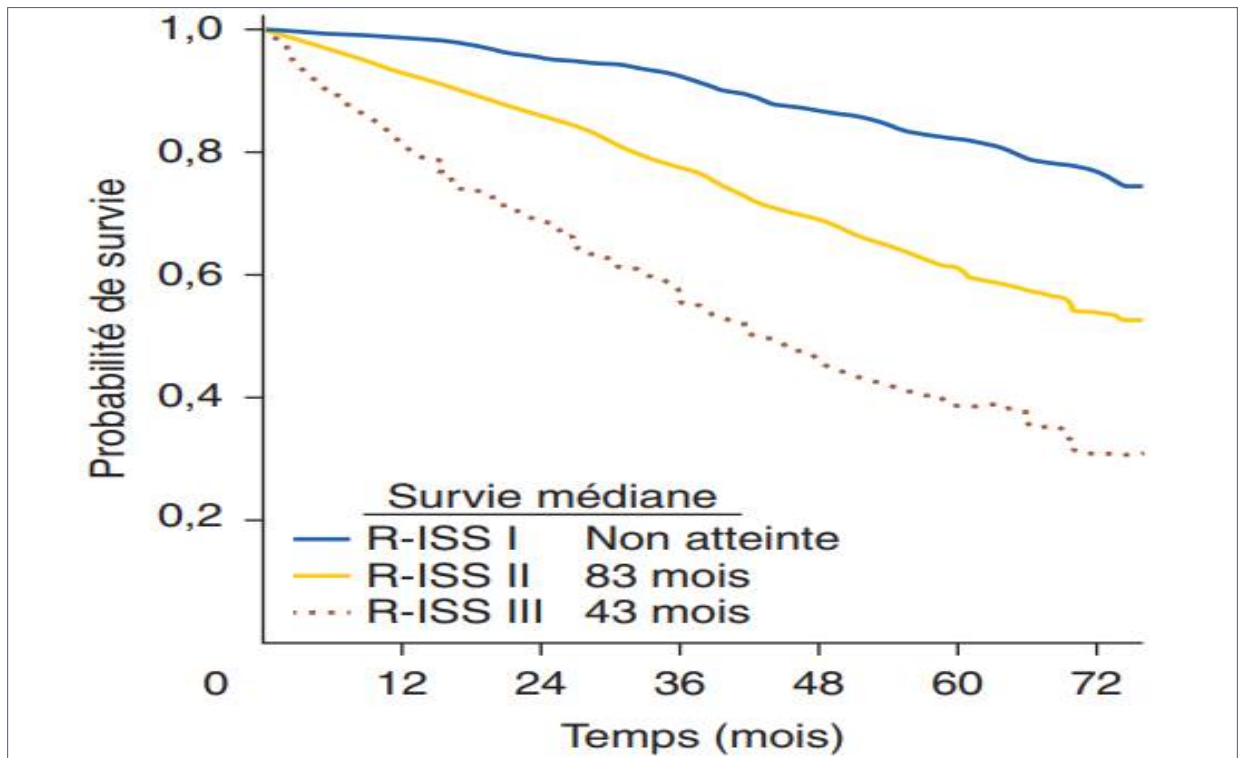


Figure 46: Courbe de survie globale selon le score **R-ISS** [50].

1.1.2.1.7.2 Pronostic cytogénétique

Les anomalies chromosomiques présentent une valeur pronostique importante dans le MM. En effet, les myélomes présentant une délétion du bras court du chromosome 17 (del (17p)), une translocation t (4 ; 14) sont associés à un pronostic défavorable [99].

Cependant, l'entité myélome « hyperdiploïdie » est plutôt associée à un pronostic favorable [100]. La présence d'une trisomie 3 et /ou d'une trisomie 5 est de bon pronostic et semble même annuler le mauvais pronostic d'une t (4 ; 14), alors que la trisomie 21 est un facteur de mauvais pronostic [101].

Le **tableau XXVIII** présente la stratification pronostique proposée par la Mayo clinic [91,92].

Tableau XXVIII: La stratification du risque du MM (Mayo Clinc) [91,92].

Risque du MM	% des patients nouvellement diagnostiqués avec l'anomalie
Risque standard	75%
Trisomies	
t(11;14) t(6;14)	
Risque intermédiaire	10%
t(4;14) gain(1q)	
Risque élevé	15%
t(14;16)	
t(14;20) del(17p)	

D'autres facteurs pronostiques ont été rapportés tels que [50,100] :

- Certains facteurs biologiques: la β 2-microglobuline et LDH sérique dont l'élévation constitue des facteurs pronostiques péjoratifs importants ; taux d'albumine, dont la baisse significative constitue également un facteur pronostique défavorable.
- Parmi les autres facteurs pronostiques péjoratifs, nous pouvons citer: l'IR, une plasmocytose médullaire élevée, la présence d'une leucémie plasmocytaire, la persistance d'un ratio des CLL sériques anormal, la persistance d'une hypogammaglobulinémie, le nombre de lignes thérapeutiques, la chimiorésistance, etc.

De nombreux modèles ont été développés pour la stratification pronostique des patients atteints de MM. Parmi les plus largement utilisés celui proposé par l'IMWG (**Tableau XXIX**) [57,102].

Tableau XXIX: Stratification des patients selon l'IMWG [57,102].

	Haut risque	Risque standard	Faible risque
Critères	ISS II/III t(4;14) ou del17p		ISS I/II Absence de t(4;14),del17p, +1q Age < 55 ans
Médiane de survie	2 ans	7ans	> 10 ans
% de patients	20%	60%	20%

1.1.2.2 Macroglobulinémie de Waldenström

1.1.2.2.1 Définition

La macroglobulinémie de Waldenström (MGW) est un syndrome lymphoprolifératif chronique B caractérisé par une infiltration lymphoplasmocytaire de la moelle osseuse et une Ig monoclonale sérique de type M (IgM) [103]. Selon la classification de l'OMS en 2016, la MGW correspond à un lymphome lympho-plasmocytaire [104] (*annexe 4*).

Historiquement, cette hémopathie a été décrite pour la première fois en 1944 par Jan Gösta Waldenström qui rapportait deux patients avec une épistaxis, des adénopathies, une anémie, une fibropénie et une hypergammaglobulinémie [13].

1.1.2.2.2 Étiologie et pathogenèse

Au cours de MGW, le clone lymphocytaire B prolifère et mûrit de manière le plus souvent parallèle. Le lymphocyte B tumoral conserve sa capacité de maturation en plasmocytes. Ce qui explique l'infiltration lymphoïde polymorphe (lymphocyte, lymphoplasmocyte, plasmocyte) [105].

L'IgM monoclonale donne une dimension unique à cette pathologie, du fait de ses propriétés physico-chimiques (haut poids moléculaire et capacité à polymériser en pentamère) et antigéniques [106].

Le séquençage du génome complet des cellules tumorales de 30 patients avec une MGW a permis d'identifier une mutation **L265P du gène MYD88** (Myeloid Differentiation primary response 88) [107].

Les études de validation ont montré la présence de la mutation MYD88 dans environ 90% des cas de MGW et dans la moitié des cas de MGUS à IgM, ce qui confirme son importance en tant qu'évènement oncologique primordial [108, 109,110].

Un autre gène muté, le **CXCR4** (chemokine receptor type 4), a aussi été découvert dans 30% des cas de MGW. Ces découvertes pathogénétiques ont servi de base à l'exploration d'un vaste spectre de cibles pour de nouveaux agents thérapeutiques [111,112].

La stimulation antigénique chronique peut être également considérée comme un des facteurs étiologiques de la MGW. En effet, le risque de MGW est trois fois plus important, chez les porteurs du virus de l'hépatite C chronique [113].

En fin, les aberrations chromosomiques récurrentes incluent les délétions 6q et 11q ainsi que la trisomie 4 [114].

1.1.2.2.3 Manifestations cliniques

La MGW a des manifestations cliniques hétérogènes. Sa découverte peut être fortuite ou en présence de symptômes liés à l'infiltration tumorale ou à l'activité anticorps de l'IgM (**Tableau XXX**) [115,116].

Il existe deux types majeurs de symptômes [15,116]:

- Ceux liés à l'infiltration des organes par les lymphocytes tumoraux, à savoir les adénopathies, l'organomégalie (hépatosplénomégalie) et l'infiltration médullaire entraînant des cytopénies, l'anémie et la thrombopénie étant les plus fréquentes;
- Ceux liés à la production de l'IgM, notamment le syndrome d'hyperviscosité et ses conséquences, la neuropathie périphérique (NP), l'anémie hémolytique à agglutinines froides, la cryoglobulinémie de type II et l'amyloïde de type AL.

Tableau XXX: Manifestations cliniques observées au cours de la MGW [116].

Cause	Symptômes
Infiltration tumorale	Cytopénies Fièvre Sueurs nocturnes Amaigrissement Adénopathies Organomégalie
IgM sérique : propriétés physicochimiques	Hyperviscosité Cryoglobuline de type I Interaction protéines-protéines Dépôts amyloïdes ou IgM
IgM sérique : propriétés anttigéniques	Cryoglobuline de type II Neuropathies Agglutinines froides

1.1.2.2.4 Critères diagnostiques

D'après les critères révisés par l'IMWG en 2014, le diagnostic de la MGW associe un taux de paraprotéine supérieur à 30 g/L, une infiltration médullaire par des lymphoplasmocytes clonaux supérieure à 10% et la présence de symptômes cliniques liés à la paraprotéïnémie IgM (syndrome d'hyperviscosité, anémie hémolytique à agglutinines froides, neuropathie périphérique et amyloïdose AL) [15].

Il est à noter que, les cas de MGW remplissant les critères biologiques, mais asymptomatiques sont considérés comme ayant une MGW indolente (ou «Smoldering Waldenström Macroglobulinemia») [15].

Les lymphocytes clonaux portent un phénotype des B-lymphocytes mûrs, se dirigeant vers une maturation plasmocytaire. Ils expriment CD20, CD19, CD22 et CD79a et plus rarement CD38 et CD25. Ils sont généralement négatifs pour les marqueurs CD5, CD23,

CD103. La clonalité se confirme par l'expression uniforme de chaînes légères Kappa ou lambda [15]. La recherche de la mutation MYD88 fait partie récemment du diagnostic [107,116].

1.1.2.2.5 Diagnostic différentiel

L'existence d'une IgM monoclonale n'est pas synonyme de MGW car une IgM monoclonale peut être observée dans de nombreux syndromes lymphoprolifératifs B (LLC, lymphomes de la zone marginale...) et dans les MGUS à IgM [13].

En pratique, la question se pose le plus souvent entre les MGUS à IgM cliniquement pathogènes (neuropathie avec anticorps anti-MAG, cryoglobulinémie) et les MGW symptomatiques. Le bilan médullaire permet de poser le diagnostic [116].

La différence avec un myélome à IgM est souvent facile, les cellules étant MYD88 négatives, l'infiltration médullaire est purement plasmocytaire (CD38+, CD138+, CD45-, CD19-, CD20-, CD56+) et la présence d'une translocation t (11 ; 14) (q12 ; q32) [116].

Le diagnostic différentiel et ses critères sont présentés dans le **tableau XXXI**. Les autres syndromes lymphoprolifératifs (LLC, lymphomes du manteau, lymphome de type folliculaire ou lymphomes de la zone marginale) sont exclus de notre propos.

Tableau XXXI: Les principaux diagnostics différentiels de la MGW (modifié d'après [15]).

Entité	Composante cellulaire	Taux d'IgM	Mutation L265P du gène MYD88	Symptômes - cliniques	Infiltration médullaire (pattern histologique)	Symptômes cliniques associés à la paraprotéine IgM
MGUS	Lymphocytes clonaux	< 30 g/L	50-60%	Absents	< 10%	Absents
MGW indolente	Lymphocytes clonaux	> 30 g/L	90 -100%	Absents	> 10%	Absents
MGW	Lymphoplasmocytes - clonaux	> 30 g/L	90 -100%	- Symptômes B ± Symptômes associés à la paraprotéinémie IgM	> 10%, pattern interstitiel - diffuse/nodulaire	Présents
MM à IgM	Plasmocytes clonaux	> 30 g/L	Absente	Critères CRAB	>10% plasmocytes - clonaux	Absents/présents

1.1.2.2.6 Pronostic

La médiane de survie varie de 5 à 10 ans, selon les études à partir de la 1ère ligne de traitement [117].

L'index pronostic international (International Prognostic Staging System IPSS) est validé pour les patients symptomatiques et inclut cinq facteurs affectant la survie : âge > 65 ans, Hb ≤ 11,5 g/dL, plaquettes ≤ 100 G/L, β_2 -microglobuline > 3 mg/L et taux IgM monoclonale > 70 g/L. Il détermine trois groupes pronostiques avec des taux de survie différents (**Tableau XXXII**) [117].

Tableau XXXII: Index pronostic international
(International Prognostic Staging System IPSS) [117].

Stade	Score	Survie médiane (mois)
Bas	0 ou 1 (en dehors de l'âge)	142,5
Intermédiaire	Âge ou 2	98,6
Élevé	≥3	43,5

II. DISCUSSION DES RESULTATS DE LA PRESENTE ETUDE

II.1 Gammopathies monoclonales

Le concept de GM apparaît en 1937 avec la mise au point par Tiselius de l'électrophorèse des protides sériques. Les GM sont fréquentes (1% dans la population générale) [118].

Les GM représentent un problème fréquent en pratique clinique quotidienne. Lors de l'exploitation des dossiers médicaux, nous avons constaté une augmentation des cas au fil des années. Une des explications possibles est le vieillissement de la population puisque la prévalence des GM augmente avec l'âge. D'autre part, l'augmentation de la détection de GM peut être liée, au développement et l'amélioration de la sensibilité des méthodes de diagnostic biologique.

II.1.1 Répartition et fréquence des GM en fonction du diagnostic étiologique

Les GM constituent un groupe très hétérogène de pathologies et relèvent d'étiologies diverses [119].

La répartition des patients en fonction du diagnostic étiologique, dans la série étudiée, montre une prédominance des hémopathies malignes (59%) par rapport aux deux autres cadres nosologiques, les MGUS (37%) et les GM associées à une affection non lymphoïde (4%).

Dans le présent travail, 22 cas (soit 4%) de GM sont associées à des pathologies non lymphoïdes telles que les infections virales (VIH, CMV, EBV), les pathologies auto-immunes (la polyarthrite rhumatoïde, lupus systémique, le Syndrome de Sjögren, purpura thrombopénique Immunologique, Sclérodémie), les hépatopathies chroniques (cirrhose cryptogénétique, hépatite C chronique), et les maladies inflammatoires (pyoderma gangrenosum...). Ces associations restent, pour la majorité, anecdotiques puisqu'elles ne rendent compte que d'un faible pourcentage de GM (moins de 5 % à 15%). Elles ne doivent

pas faire oublier que devant la détection d'une GM, la priorité est d'éliminer une hémopathie lymphoïde maligne [119].

Il ressort de notre série que les hémopathies malignes sont beaucoup plus fréquentes que les MGUS. Ce résultat s'accorde avec celui retrouvé dans d'autres études, deux études marocaines [120,121], une série tunisienne [122], une étude française [123] et une étude algérienne [124]. En revanche, d'autres séries [125, 126, 127,128] montrent que les MGUS représentent le cadre nosologique le plus fréquent, comme le montre le **tableau XXXIII**.

La place occupée par les MGUS dans les grandes séries internationales, l'est dans la nôtre par les hémopathies malignes particulièrement le MM qui représente à lui seul 43% des cas.

Plusieurs paramètres peuvent influencer ces résultats, notamment le mode de recrutement des patients. En effet, le nombre restreint des MGUS dans notre étude s'explique par un recrutement exclusif de malades symptomatiques hospitalisés, par comparaison avec les autres séries internationales (européennes et américaines) où la plupart des patients recrutés ont été asymptomatiques et dépistés dans le cadre d'un bilan de santé systématique.

D'autre part, les résultats peuvent être impactés par les techniques d'analyses. Entre les plus anciennes études qui utilisaient des méthodes moins sensibles (EPS sur acétate de cellulose), et les plus récentes qui font appel à l'électrophorèse capillaire ou à l'IF, il existe une grande différence technologique, en termes de résolution et de facilité de détection du composant monoclonal.

Tableau XXXIII: Répartition étiologique des GM selon notre étude et les séries de la littérature.

Etiologies (%) / Séries [Réf]	MGUS (%)	MM (%)	MGW (%)	Autres hémopathies malignes (%)
Fine [123] (1985/ France, Paris) (n=1182)	20,1	56,3	21,7	2
Kyle [125] (1997/ USA, Mayo Clinic) (n=21 ,079)	62	21	2	13
Ong [126] (1997/ Pays Bas, Hollande) (n=1275)	56	18	–	11
Mseddi-hadjji [122] (2003/Tunisie, Sfax) (n=288)	27	58,2	4,81	10
Decaux [127] (2007/France, Blois) (n=1282)	77,6	12,1	4,4	5,5
Decaux [127] (2007/France, Rennes) (n=1051)	64,1	14,1	8,7	7,5
Etude [120] (2008/Maroc, Rabat) (n=214)	37,8	49,5	3,7	9
Mayo clinic [128] (2009/USA) (n=39,929)	58	21,4	2	14,5
Étude [121] (2019/Maroc, Fès) (n=184)	29,35	59,24	2,71	8,69
Belouni et al [124] (2020/Algérie) (n=2121)	34,13	55,20	1,32	3,71
Notre étude (2020/Maroc, Rabat) (n=516)	37	43	5	12

II.1.2 Caractéristiques épidémiologiques

II.1.2.1 Répartition des cas de GM selon le sexe et l'âge

La présente étude montre une forte prédominance masculine (69% chez l'homme contre 31% chez la femme) avec un sexe ratio de 2,20 en faveur de l'homme. Ce résultat est cohérent avec les données des différentes séries de la littérature (Decaux /Blois [127], Makni [129], Mseddi-hadji [122], études marocaines [120,121]), contrairement aux deux séries (Decaux / Rennes [127], Belouni [124]), qui ont montré une prédominance féminine.

La valeur élevée du sex-ratio dans notre série pourrait s'expliquer par le fait que la majorité des patients recrutés sont des militaires, donc de sexe masculin.

L'âge moyen du diagnostic est de $61,96 \pm 13,15$ ans et une médiane à 63 ans, dans la série étudiée. Ce résultat semble concorder avec les études marocaines ([120], [121], [130]), tunisienne [122] et algérienne [124]). En revanche, Il est intéressant de noter que d'autres séries affichent une médiane d'âge plus élevée, 71 ans pour la série Decaux/Rennes et 79 ans pour la série de Blois.

Le pic de fréquence, selon la tranche d'âge, se situe entre 60 et 69 ans comme l'attestent également les données de la littérature [120, 121, 122,130]. Tout cela permet de conclure que les GM sont généralement des pathologies du sujet âgé. En effet, 60% de nos patients ont plus de 60 ans.

D'un autre côté, la compilation des résultats de plusieurs études épidémiologiques européennes montre que la fréquence des GM chez les sujets âgés en bonne santé augmente avec l'âge [122].

Selon les données de la littérature, la prévalence des GM augmente avec l'âge, passant de 1 % à 50 ans à 3 % au-delà de 70 ans, puis 10 % au-delà de 80 ans [131].

Finalement, si l'on s'intéresse aux patients les plus jeunes, on constate que la part représentée par les moins de 40 ans reste assez faible puisque l'on dénombre près de 22 patients, soit 5% des cas.

Néanmoins, ce chiffre n'est pas négligeable au vu des résultats présentés par Saleun et al en 1982 qui n'a décrit aucune GM en dessous de 30 ans [127].

II.1.2.2 Répartition des cas de GM selon l'origine géographique

Dans le travail que nous présentons, la majorité des cas sont originaires de Rabat et ses environs, Fès-Meknès, Casa et ses environs. Ces résultats sont similaires à ceux rapportés dans l'étude [120].

II.1.3 Distribution isotypique des gammopathies monoclonales

Concernant la distribution isotypique des GM dans notre série, l'isotype IgG est prédominant et représente plus de la moitié des cas, suivi par l'isotype IgA, IgM et les CLL.

La place prépondérante qu'occupent les IgG dans notre série est retrouvée aussi dans les grandes séries internationales où leur proportion varie de 42,8% à 60,91% (**Tableau XXXIV**).

Les GM à Ig A occupent la seconde place dans le présent travail, avec près de 15% des cas, ce résultat est retrouvé dans d'autres travaux [120, 122, 124,132].

Alors que dans d'autres études publiées, ce sont les IgM qui occupent la deuxième place avec une proportion allant de 18,5% à 31,9% (**Tableau XXXIV**). Ces différences peuvent en partie être expliquées par la plus forte prévalence de la MGW en Europe de l'ouest par rapport au bassin méditerranéen [122].

Les gammopathies de type IgM doivent faire évoquer en priorité la MGW. Néanmoins, elles peuvent se voir dans pratiquement toutes les hémopathies malignes lymphoïdes et lymphoproliférations de phénotype B [50].

La dernière particularité que l'on peut relever dans notre distribution par type d'Igm, concerne le pourcentage de CLL qui s'élève à 9%. Ce pourcentage est proche de celui rapporté dans d'autres études [120, 122, 124,132]. Alors que dans les séries internationales (Decaux Blois et Rennes [127], Mayo clinic [128]), la fréquence de ce type de GM est retrouvée relativement diminuée par rapport à la nôtre. Ce qui témoigne de la forte prévalence du myélome à chaînes légères dans notre série et les séries de la littérature [120, 122, 124,132].

Cette constatation est peut être due en partie au terme utilisé, mais aussi probablement à la démarche diagnostique adoptée au laboratoire. En effet, la démarche diagnostique adoptée devant une hypoprotidémie associée ou non à une hypogammaglobulinémie, consiste à réaliser un immunotypage, ce qui augmente la probabilité de détecter des CLL surtout en l'absence de renseignements cliniques.

En ce qui concerne le type de chaînes légères, la répartition des patients en fonction du type de chaînes légères montre une prédominance de la chaîne légère de type Kappa (55% des cas contre 45% de cas de chaînes légères de type lambda). Cette prédominance est également retrouvée dans d'autres travaux de la littérature [120, 121, 124,130].

D'ailleurs, physiologiquement les chaînes légères K sont produites en excès par rapport aux chaînes légères λ , le ratio K/λ étant proche de 2 [133]. Il paraît donc tout à fait cohérent de retrouver une telle proportion au sein des GM.

Tableau XXXIV: Comparaison de la répartition des isotypes avec d'autres études de la littérature.

Type d'Ig(%) / Séries [Réf]	IgG (%)	IgA (%)	IgM (%)	CLL (%)	Biclonaux (%)	IgD (%)	Chaines lourdes (%)
Mseddi-hadji [122] (2003/Tunisie, Sfax) (n=288)	51,7	20,8	8,7	13,6	2,1	1	2,1
Decaux [127] (2007/France, Rennes) (n=1051)	42,8	8,9	31,9	6,6	9,8	0	0
Decaux [127] (2007/France, Blois) (n=1282)	59,7	11,8	25,7	2,7	0	0,2	0
Etude [128] (2008/USA, Mayo clinc) (n=1485)	56	11	18,5	6	8	0,5	0
Etude [120] (2008/Maroc, Rabat) (n=214)	56	14	12	14	2	0	0
Etude [132] (2016/Algérie) (n=109)	57	20	8	15	0	0	0
Belouni et al [124] (2020/Algérie) (n=2121)	60,91	17,91	6,6	10,46		1,03	
Notre étude (2020/Maroc, Rabat) (n=516)	60	15	11	9	2	1	0

II.2 Myélome multiple

II.2.1 Etude épidémiologique

Le MM représente environ 1 % de l'ensemble des cancers et 10-15 % des hémopathies malignes, ce qui en fait la seconde hémopathie maligne en fréquence après les lymphomes [50,134].

D'après un récent rapport, le nombre de cas du MM enregistrés dans le monde durant une période de 29 ans (allant de 1990 jusqu'à 2019) est de 155 688 cas [135].

L'incidence du MM est inégalement distribuée dans le monde, elle est généralement plus élevée dans les pays développés, notamment ceux de l'Amérique du Nord et de l'Europe occidentale [56].

Dans la majorité des pays industrialisés de l'Ouest, l'incidence annuelle du MM est comprise entre 4 et 7 personnes par 100 000 habitants, tandis qu'elle est moins d'une personne par 100 000 habitants en Chine [136].

Aux États-Unis, il a été rapporté qu'environ 20 000 nouveaux cas de MM sont diagnostiqués chaque année [136]. Cependant, le nombre de nouveaux cas par an est d'environ 5 000 en France [137] et 6500 en Allemagne [138].

Au Maroc, il n'existe pas de chiffre précis concernant le MM vu l'absence d'un registre national des hémopathies malignes. On dispose d'une seule étude menée dans la région de Rabat en 2005 et qui montre une incidence à 2,12 nouveaux cas par 100 000 hommes, et de 0,94 par 100 000 femmes [139]. Plusieurs études ont été menées à l'échelon de certaines villes mais restent éparpillées.

Dans le présent travail, nous constatons que les patients sont originaires pour la grande majorité d'entre eux de Rabat et ses environs, Fès-Meknès et Casablanca-Settat. La prévalence de MM est de 43%, se rapprochant de celle des deux études marocaine et algérienne [120,124] dont les prévalences sont respectivement 49,5%, et 55,20%.

Le MM est deux à trois fois plus fréquent chez la population noire que chez la population blanche. L'incidence du MM est variable dans les différentes ethnies [140,141].

Elle est la plus élevée chez les Afro-Américains et les sujets originaires des îles du pacifique, alors qu'elle est intermédiaire chez les Caucasiens d'Europe et d'Amérique du Nord. Au contraire, les Asiatiques ont une incidence de MM faible [54,141].

Une exposition à certains pesticides employés en milieu agricole est associée à une augmentation du risque de MM [142].

Cette hémopathie demeure une maladie incurable à l'heure actuelle, malgré les progrès thérapeutiques de ces dernières années. Tous les patients décèdent à plus ou moins long terme en raison d'une résistance à tous les traitements existants. Il est responsable d'environ 2% de tous les décès par cancer au sens large et de 20% des décès par des hémopathies malignes [50].

II.2.2 Comparaison des caractéristiques épidémiologiques et cliniques du MM

II.2.2.1 Selon l'âge

L'âge médian au diagnostic est de 70 ans [134]. Au diagnostic, deux tiers des patients sont âgés de 65 ans ou plus, et plus de 30% des patients sont âgés de plus de 75 ans [50].

Le MM a une forte corrélation avec l'âge. L'âge moyen des patients de notre série est de $60,90 \pm 11,74$ ans, avec des extrêmes allant de 28 à 86 ans. Cela semble être en accord avec les résultats d'autres travaux [28, 143,144] (**Tableau XXXV**).

Le pic de fréquence selon les tranches d'âge est différent d'une étude à l'autre (**Tableau XXXV**). Dans la série étudiée, un maximum de fréquence est observé dans la tranche d'âge comprise entre 60-69ans (30%), ce qui concorde avec le résultat d'autres études [28, 145].

Le myélome est plutôt rare avant l'âge de 40 ans, il ne touche jamais l'enfant [149]. La survenue de cette affection chez des adolescents et de jeunes adultes reste exceptionnelle [50]. Dans notre série, un seul cas était très jeune, il a moins de 30 ans (28 ans) et seulement huit patients avaient un âge inférieur à 40 ans.

L'étude de Bladé et al, menée sur 3278 patients (Mayo clinique, USA), a montré que la fréquence du MM chez les patients de moins de 40 et 30 ans est de 2,2% et 0,3% respectivement [150].

D'autres études se sont intéressées au MM chez le sujet jeune comme celle de l'institut national de cancer (NCI) qui a montré que sur 3815 patients atteints de MM, seulement sept patients ont moins de 30 ans, d'où une fréquence de 0,18% [149].

Tout cela permet de conforter les données de la littérature selon lesquelles le MM est une pathologie du sujet âgé.

Tableau XXXV: Résultats des différentes séries concernant l'âge de survenue du MM

Auteurs	Pays	Âge moyen (ans)	Max de fréquence	Moins de 40 ans
El mezouar I 2010 [143] (58 cas)	Maroc (Fès)	61	50-59 ans : 29%	2%
Filali Mouhim S 2011 [28] (144cas)	Maroc (Rabat)	60,3	60-69 ans:28,7%	4,20%
N. Gaougaou et al 2014 [144] (51 cas)	Maroc (Casablanca)	59,5 ± 9	59-68 ans:33,4%	-
Kakpovi K et al 2014 [145] (59 cas)	Togo (Lomé)	56	60-69 ans: 28,8%	6,8%
Mohammadi L et al 2017 [146] (147 cas)	l'Algérie	53	49-59 ans: 46,25%	-
Engelhardt et al 2017 [147] (801 cas)	Allemagne	63	-	-
Ben Nessira S et al 2018 [148] (211 cas)	Tunisie	63	-	-
Notre Série (232 cas)	Maroc (Rabat)	60,90	60-69 ans: 30%	4%

II.2.2.2 Selon le Sexe

Les hommes sont plus souvent atteints que les femmes, le sex-ratio H/F varie entre 1,1 et 1,5 comme pour la plupart des hémopathies malignes [50].

Notre étude est en faveur d'une prédominance masculine, soit 73% contre 27% avec un sexe ratio (H/F) supérieur à 2. Ce résultat est globalement cohérent avec les données des différentes séries de la littérature [28,146, 151, 152, 154,155], qui montrent une prédominance masculine nette, alors qu'une prédominance féminine a été enregistrée dans la série [124,153] (**tableau XXXVI**).

La valeur élevée du sex- ratio H/F dans notre série, comparée aux études de la littérature [146, 151, 152, 154], pourrait s'expliquer par le fait que les patients recrutés sont majoritairement militaires, donc de sexe masculin.

Tableau XXXVI: Distribution selon le sexe dans différentes séries de la littérature.

Auteurs	Pays	Hommes (%)	Femmes (%)	sex-ratio (H/F)
Filali Mouhim S 2011 [28] (n=144)	Maroc	74	26	2,9
El Hussein NM et al 2014 [151] (n=217)	Égypte	59	41	1,44
Mohammadi L et al 2017 [146] (n=147)	Algérie	60,54	39,46	1,53
Fall S et al 2017 [152] (n=136)	Sénégal	69	67	1,09
Sack FFN et al [153] (n=67)	Cameroun	37,3	62,7	0,59
Dumontet C et al 2017 [154] (n=6 282)	France	51,48	48,52	1,06
Tsang et al 2019 [155] (n=31,895)	Canada	53,7	46,3	-
Belouni et al 2020 [124] (n=1171)	Algérie	48,59	51,4	0,94
Notre série	Maroc	73	27	2,68

II.2.2.3 Selon le service prescripteur

Nous rappelons que la majorité (près de 71 %) des cas de MM étaient colligés au niveau de trois services cliniques ; hématologie clinique (30%), médecine interne (28%) et néphrologie (13%).

Nous signalons que le pôle de médecine interne regroupait les quatre services de médecine (A1, A2, B1 et B2) et que jusqu'à octobre 2006, le service d'hématologie clinique n'existait pas. Cela explique la différence de fréquence de recrutement faible entre les deux services (médecine interne et hématologie clinique).

Le service de néphrologie représente environ 13% des demandes enregistrées au laboratoire. Cela s'explique par la fréquence des anomalies de la fonction rénale dans le MM.

Le nombre des cas adressés par le CRRF n'est pas négligeable et se justifie par la fréquence élevée des manifestations osseuses au cours du MM. Les conséquences cliniques directes du MM justifient ces prescriptions.

II.2.2.4 Circonstances de découverte

Les symptômes du MM sont très polymorphes, toutes les disciplines médicales peuvent être confrontées aux manifestations d'un MM non connu.

Au moment du diagnostic, un tiers des patients ne présentent pas de symptômes cliniques et la maladie est alors découverte de manière fortuite, le plus souvent lors de la détection d'un pic monoclonal à l'EPS réalisée pour un autre motif [50,67]. Un MM peut aussi être diagnostiqué lors de la surveillance d'une MGUS [50].

Lorsque la maladie est symptomatique, les signes cliniques peuvent constituer des circonstances de découverte : douleurs osseuses, fatigue, AEG... Parfois, le MM est révélé au stade de complications (infections récidivantes, IR, complications neurologiques et osseuses, amylose,...) [50,67].

Sur le plan clinique, les douleurs osseuses représentent la symptomatologie la plus fréquente dans notre étude. Ce résultat est retrouvé dans plusieurs autres études [28, 146, 152, 156, 157,158], la fréquence de douleurs osseuses est variable d'un auteur à l'autre (**Tableau XXXVII**).

Tableau XXXVII: Fréquence des douleurs osseuses révélatrices du MM dans différentes séries de la littérature.

Auteurs	Pays	Douleurs osseuses (%)
Filali Mouhim S 2011 [28] (n=144)	Maroc	47,90%
Brahem M et al 2015 [156] (n=94)	Tunisie	69%
NGOLET et al 2017 [157] (n=40)	Congo	55,62%
Mohammadi L et al 2017 [146] (n=147)	Algérie	75,51%
Fall S et al 2017 [152] (n=136)	Sénégal	96,30%
Mrabet R et al 2017 [158] (n=175)	Algérie	85%
Notre série	Maroc	42%

Selon les données de la littérature, l'atteinte osseuse est très fréquemment révélatrice du MM. Elle est présente au diagnostic chez 80% des patients et intéresse surtout le squelette axial (rachis, côtes, bassin) [50,159].

L'atteinte osseuse est liée à une résorption osseuse majeure et une profonde dépression de la formation osseuse. Des facteurs d'activation ostéoclastique tels l'Interleukine 6 (IL-6) ou certains membres de la superfamille du TNF (Tumor Necrosis Factor) tels que RANKL produits par les plasmocytes tumoraux ou par le microenvironnement osseux, sont impliqués dans cette symptomatologie [160].

Les anomalies biologiques (anomalie de la NFS, hypercalcémie, VS accélérée...) représentent dans notre série une circonstance de découverte dans 14 % des cas de MM.

La VS est évocatrice si elle est très élevée en l'absence de contexte inflammatoire ou infectieux avéré [161]. Cet élément doit faire évoquer chez un sujet âgé le diagnostic du MM et faire compléter l'exploration biologique dans ce sens.

L'hémogramme peut également être révélateur, le plus souvent une anémie normochrome, normocytaire ou macrocytaire, arégénérative [50].

Selon la littérature, l'hypercalcémie est présente lors du diagnostic de MM dans près de 20% des cas [50].

Quant à l'IR, elle représente dans notre série une circonstance de découverte dans 13% des cas du MM. Selon les données de la littérature, une IR est présente chez environ 50% des patients au diagnostic, à des degrés divers [50,67].

Le **tableau XXXVIII** présente la fréquence de l'IR comme signe révélateur du MM dans les différentes séries de la littérature.

Tableau XXXVIII: Fréquence de l'IR dans différentes séries de la littérature

Auteurs	Pays	IR (%)
Filali Mouhim S 2011 [28] (n=144)	Maroc	9,9%
Mrabet R et al 2017 [158] (n=175)	Algérie	30,50%
Zarrouk M et al 2017 [162] (n=61)	Tunisie	27%
Notre série	Maroc	13%

II.2.3 Données biologiques

II.2.3.1 Exploration biochimique

II.2.3.1.1 Protidémie

Dans la présente série, le taux moyen des protides sériques totaux est de $80,91 \pm 24,02$ g/L, variant entre 37 et 155 g/L. Une hyperprotidémie est notée chez 46 % des patients. Dans la littérature, on retrouve un pourcentage élevée d'hyperprotidémie atteignant jusqu'à 71% dans la série [145] (**Tableau XXXIX**).

L'hyperprotidémie retrouvée, est en rapport avec l'augmentation de la masse protéique totale circulante due à l'Ig monoclonale [163]. Cependant, la protidémie peut être normale voire abaissée n'excluant pas le diagnostic de MM. Cette hypoprotidémie paradoxale décrite dans les MCL, les MNS ou MNE est liée à la diminution de la synthèse des Ig polyclonales et de l'albumine [28,75]. Cela permet de souligner l'intérêt voire la nécessité de compléter l'exploration biochimique par une électrophorèse et un immunotypage dans tous les cas de figures.

La comparaison statistique de la protidémie moyenne entre les deux groupes (MM à Ig complète et MCL), montre une différence très significative. Dans le groupe de MM à Ig complète, la protidémie moyenne est retrouvée significativement ($p < 0,001$) plus augmentée que dans le groupe du MCL ($87,34 \text{ g/L} \pm 23,31$ versus $60,7 \text{ g/L} \pm 12,37$).

Tableau XXXIX: Taux d'hyperprotidémie dans différentes séries de la littérature.

Auteurs	Hyperprotidémie (%)
N. Gaougaou et al [144]	63%
Mohammadi L et al [146]	59,86%
Filali Mouhim S [28]	48,60%
Kakpovi K et al [145]	71%
Ndiaye et al [163]	48,3%
Notre série	46%

II.2.3.1.2 Caractéristiques électrophorétiques et immunochimiques

II.2.3.1.2.1 *Electrophorèse des protéines sériques*

L'EPS permet de mettre en évidence un pic étroit migrant le plus souvent dans la zone des γ -globulines parfois dans la zone des β -globulines et plus rarement dans la zone des α_2 -globulines [4].

Dans notre série, l'EPS s'est révélée positive (présence d'un pic monoclonal évocateur) dans 83% des cas avec une nette prédilection pour la zone des γ -globulines (71%), moins souvent dans la zone des β -globulines (29%). En conformité avec la littérature, notre série montre la prédominance des paraprotéines migrant dans la zone des gammaglobulines (**tableau XL**).

Tableau XL: Comparaison des résultats de l'EPS dans les différentes séries de la littérature.

Auteurs	γ globulines (%)	β -globulines (%)
Filali Mouhim S 2011 [28] (144 cas)	71,4	28,6
N. Gaougaou et al 2014 [144] (51 cas)	69	28
Mohammadi L et al 2017 [146] (147 cas)	70	28,33
Fall S et al 2017 [152] (136 cas)	68,9	18
Belouni et al 2020 [124] (1171 cas)	73,1	26,5
Notre série	72	28

Dans la série étudiée, le taux moyen du composant monoclonal est retrouvé significativement ($p < 0,001$) plus augmentée dans le groupe de MM à Ig complète que dans le groupe du MCL.

L'EPS peut être normale en cas de MCL ou MNS [144]. Dans notre série, L'EPS n'a pas montré de pic monoclonal dans 40 cas de MM (17%) dont 33 étaient associés à une hypogammaglobulinémie. Toutefois, l'EPS est retrouvée normale dans 3% des cas. Ces résultats témoignent du manque de sensibilité de l'EPS dans la détection d'une GM. Cela souligne l'intérêt de compléter l'EPS par une IF sérique qui permet de déterminer l'isotype de la protéine monoclonale [164], et par le dosage des CLLm sériques qui a une bonne spécificité et sensibilité pour la détection des Ig monoclonales à faibles concentrations, en particulier dans le cas des MCL [144,146].

Les rares MM d'isotype IgD, IgM ou IgE peuvent ne pas montrer de pic visible à l'EPS. Selon des études plus récentes, ces MM devront être suivis par le dosage des CLL sériques. En l'absence de pic étroit à l'EPS, une hypogammaglobulinémie est le plus souvent constatée, notamment dans le MCL, où elle est habituelle et souvent profonde [50,75]. Rarement, l'absence de pic étroit est en rapport avec un MM non excréteur ou non sécrétant [50]. Pour conclure, une EPS normale n'élimine pas le diagnostic de MM.

L'EPS et le dosage des CLL sériques sont, par ailleurs, très importants pour le suivi, puisqu'ils permettent de déterminer la réponse au traitement [50].

II.2.3.1.2.2 Résultats de l'immunotypage

II.2.3.1.2.2.1 Distribution isotypique des cas de MM

Dans notre série, on a noté une répartition presque égale entre l'isotype IgA et le MCL (21,12% et 20,26%), et une prédominance de l'isotype IgG (53,45%). Cette prédominance des IgG était également rapportée par d'autres auteurs où leur proportion varie de 51% à 73% (**tableau XLI**). Les 5 % restants sont constitués de variants rares (NS ou NE, IgD). Nous n'avons pas noté de cas de myélome à IgM ou Ig E ni de cas de biclonalité. Cette dernière est un caractère rare chez les patients atteints de MM [144]. De même, le myélome à IgD est exceptionnel, ne représentant que 1 à 2 % de l'ensemble des myélomes [77].

Dans le **tableau XLI**, nous avons regroupé les résultats obtenus par d'autres séries afin de les confronter aux nôtres.

Tableau XLI: Comparaison de la répartition isotypique des cas de MM selon notre étude et les diverses séries de littérature.

Séries [Réf]/ Isotypes	IgG(%)	IgA(%)	CLL(%)	Biclonale(%)	IgD(%)	IgM(%)	IgE(%)	NS ou NE(%)
Filali Mouhim S 2011 [28]	51,40%	22,2%	22,2%	1,40%	0%	0%	0%	2,80%
El Husseiny NM et al 2014 [151]	73 %	10 %	12 %	0%	0%	5%	0%	0%
Gaougaou N et al 2014 [144]	56%	20%	20%	2%	0%	0%	0%	0%
Mohammadi L et al 2017 [146]	61,91%	19,73%	16,32%	0%	0%	0%	0%	0%
Fall S et al 2017 [152]	61,3%	13,8%	15%	5%	0%	0%	1,30%	0%
Belouni et al 2020 [124]	56,7%	22,63%	14,9%	2,56%	1,11%	1,79%	0,17%	0%
Notre série	53,45%	21,12%	20,26%	0%	1,29%	0%	0%	3,88%

II.2.3.1.2.2.2 Répartition selon le type de chaînes légères

La répartition des patients en fonction du type de chaînes légères montre une prédominance de la chaîne légère de type Kappa. Cette prédominance est également retrouvée dans d'autres séries [28, 151,152]. Cela concerne les différents isotypes de chaînes lourdes, à l'exception des IgD. Selon les données de la littérature, les MM à IgD sont le plus fréquemment de sous-type lambda [77].

II.2.3.1.2.2.3 Répartition isotypique selon la zone de migration à l'EPS

Dans notre étude, la zone γ est le secteur de migration privilégiée des IgG (93%), des IgD (100%), alors que les IgA migrent le plus souvent dans la zone β (84% des cas).

Les résultats de cette répartition concordent avec les données de la littérature qui confirment la migration privilégiée des IgG dans la zone des γ -globulines et des IgA dans la zone des β -globulines [151].

II.2.3.1.3 Exploration du dosage pondéral des Igs

II.2.3.1.3.1 Taux d'Ig polyclonales

La technique de dosage des Ig ne distingue pas l'IgM des Ig polyclonales de même classe [120]. De ce fait, il est recommandé de ne pas utiliser ce dosage pour quantifier une Ig monoclonale mais seulement pour doser les immunoglobulines polyclonales résiduelles afin d'évaluer le risque infectieux [27].

Dans le MM, il existe une répression de la synthèse des Ig polyclonales résiduelles. Leur diminution est responsable des infections fréquentes observées au cours du MM [52].

Dans notre série, il existe une baisse d'au moins une classe des Ig polyclonales résiduelles. Un résultat similaire est objectivé dans une autre étude [28].

II.2.3.1.4 Autres paramètres biochimiques

II.2.3.1.4.1 Fonction rénale

L'atteinte rénale est une complication fréquente du myélome, survenant chez environ 50% des patients au cours de l'évolution de la maladie [165,166]. Elle est considérée comme un facteur pronostique péjoratif [50,148].

Dans la présente étude, l'IR est objectivée dans 53% des cas de MM. Le résultat de notre série est proche de celui rapporté dans la littérature [28, 144, 165,166]. Alors qu'une étude réalisée à Abidjan [167] a montré une fréquence plus élevée (**Tableau XLII**).

Tableau XLII: Fréquence de l'atteinte rénale dans le MM selon les auteurs.

Séries	pays	% de l'IR
El Mezouar I 2010 [143]	Maroc (Fès)	32,75%
Filali Mouhim S 2011 [28]	Maroc (Rabat)	47,10%
Bouterfas B 2014 [166]	Algérie	50%
N. Gaougaou et al 2014 [144]	Maroc (Casablanca)	52%
Abdoulkarim Omar et al 2017 [165]	Sénégal	53,60%
Mélanie et al 2018 [167]	Abidjan	70%
Notre étude	Maroc (Rabat)	53%

L'incidence de l'IR dépend du type de l'Ig monoclonale. Ainsi, dans une série de 1353 patients, une IR était observée dans 24% des cas de MM à IgG, 31% des MM à IgA, 52% des MM à chaînes légères et 100% des MM à IgD [50].

Dans le cadre de MCL, une IR est retrouvée dans 70 à 100% des cas et peut être un signe d'appel. Dans les MCL évolués, les capacités de réabsorption tubulaire sont saturées par les concentrations trop importantes de chaînes légères. Celles-ci précipitent dans la lumière tubulaire [75]. La tubulopathie à cylindres myélomateux ou tubulopathie myélomateuse est la cause la plus fréquente d'IR chez les patients atteints de MM, elle représente 63 à 87% des atteintes rénales. Elle est liée à la précipitation intratubulaire de cylindres formés de chaînes légères d'immunoglobulines monoclonales et de protéines de Tamm-Horsfall [50,168]. Elle s'observe plus souvent au cours des myélomes à chaînes légères libres [168]. Les atteintes glomérulaires associées au MM sont, cependant, rares [169].

D'autres facteurs peuvent contribuer à une IR au cours du MM, il s'agit de l'hypercalcémie, la déshydratation, l'infection et la prescription de médicaments néphrotoxiques tels que les bisphosphonates, les produits de contraste iodés, les aminosides, les AINS et certains antihypertenseurs...Ce sont ces facteurs favorisants associés qui sont presque constamment l'élément déclenchant de l'IR aiguë tubulaire préterminale ou terminale [50,170].

Les nouveaux agents thérapeutiques ont ouvert la perspective d'une réversibilité de l'atteinte rénale, même en cas d'IR aiguë nécessitant un recours à la dialyse [171].

11.2.3.1.4.2 Calcémie

Le dosage de la calcémie fait partie des examens systématiques dans le cadre du bilan initial et sera régulièrement réévalué dans le suivi des patients [145]. L'hypercalcémie maligne est présente lors du diagnostic de MM chez environ 20% des cas [50,67]. Elle ne revêt pas de valeur pronostique [50,144,146]. L'hypercalcémie peut induire une déshydratation et précipiter l'apparition d'une IR de profil tubulaire. Elle est considérée comme la cause principale de l'IR au cours du MM [50,153].

Les symptômes de l'hypercalcémie sont : nausées, vomissements, douleurs abdominales, déshydratation, polyurie, polydipsie, troubles du rythme cardiaque de type fibrillation ventriculaire et dans de rares cas somnolence, confusion, voire coma [50]. Lorsque l'hypercalcémie est symptomatique, elle représente une urgence médicale.

L'hypercalcémie reflète l'importance de la résorption ostéoclastique induite localement par les cellules myélomateuses [50,146].

Dans la présente série, l'hypercalcémie a été reportée dans 32% des cas. Ce résultat est similaire à celui de l'étude de Kakpovi et al [145] et Younes et al [172] qui ont retrouvé respectivement 31% et 30%.

Le traitement du MM doit être immédiatement initié si le patient présente une hypercalcémie, avec un traitement actif de l'hypercalcémie (hydratation et bisphosphonates) pour minimiser les lésions rénales à long terme [170].

Le **tableau XLIII**, montre la fréquence de l'hypercalcémie maligne dans différentes séries de la littérature.

Tableau XLIII: Fréquence de l'hypercalcémie selon la littérature.

Auteurs	Hypercalcémie
El Husseiny NM et al [151]	40%
Gaougaou N et al [144]	20%
Kakpovi K et al [145]	31%
Sack FFN et al [153]	26,90%
Filali Mouhim S [28]	56,40%
Younes et al [172]	30%
Notre série	32%

II.2.3.1.4.3 Protéinurie

La protéinurie se définit comme une majoration de la quantité de protéines dans les urines (> 150 mg/g de créatinine ou 150 mg/24h) [173].

La protéinurie a été recherchée chez 122 patients et revenue positive dans 87% des cas. Alors qu'une étude marocaine a montré une fréquence plus élevée (90,6%) [144].

Lors de la synthèse des Ig par les lymphocytes B, il existe normalement une synthèse excessive de chaînes légères. Celles-ci, filtrées par le glomérule du fait de leur faible poids moléculaire sont réabsorbées par les cellules tubulaires proximales et catabolisées à ce niveau par les lysosomes [75]. Seule une faible quantité, environ 10mg de CLL polyclonales, est normalement excrétée dans les urines quotidiennement. Cette excrétion s'accroît lors d'une réponse immunitaire par une production excessive ou lors d'une diminution de la réabsorption tubulaire [75]. La Protéinurie de Bence Jones (PBJ) est formée de CLL à différents états de polymérisation. La recherche de cette Protéinurie est un examen fondamental dans le MCL, car elle est généralement positive et sa quantification met en évidence des concentrations élevées [75].

La PBJ est mal détectée par les bandelettes réactives. Les techniques colorimétriques (au bleu de Coomassie ou au rouge de pyrrogalol) sont plus sensibles à la PBJ. Il est à noter que toute différence entre les résultats de la bandelette et des résultats quantitatifs devra faire évoquer la présence de PBJ dans les urines [75].

Dans notre série, la PBJ détectée par technique d'IF s'est révélée positive dans 67% des cas de MM. D'autres auteurs, Belouni et al [124] et Gaougaou et al [144] ont retrouvé respectivement 56,9% et 65,6%. Le pourcentage retrouvé dans la présente série est supérieur à celui rapporté dans une autre étude marocaine [28].

Selon les données de la littérature, la PBJ est présente dans deux tiers des cas de MM, ce qui explique la fréquence de l'atteinte rénale au cours de cette pathologie [28]. La PBJ est presque constante dans le MM à IgD, traduisant l'excès de production des chaînes légères par les plasmocytes. Dans le MM à IgG, la PBJ n'est présente que dans 35% des cas, 20 % des cas dans le MM à IgA [78].

11.2.3.1.4.4 β 2-microglobuline sérique

Protéine exprimée à la surface des plasmocytes malins au cours du MM, elle est relarguée dans le sérum par clivage protéolytique puis éliminée essentiellement par voie rénale. Son taux sérique reflète la masse tumorale, mais il est influencé par l'existence d'une IR. L'augmentation de ce paramètre devra toujours être interprétée en fonction de l'état rénal [67,174].

Le taux sérique de la β ₂-microglobuline permet la classification pronostique de la maladie [78]. Son dosage associé à celui de l'albumine sérique a conduit à l'établissement d'une classification pronostique internationale (ISS) qui est la classification la plus largement acceptée [78,87]. Cette classification permet de séparer les patients en trois groupes de pronostic différents comme cela a déjà été souligné dans la partie « pronostic ».

Dans le présent travail, ce paramètre a été dosé chez 98 patients. Son taux était retrouvé supérieur à 3,5 mg/L dans 28 cas (39 %) dont la fonction rénale était normale.

II.2.3.2 Données hématologiques

II.2.3.2.1 Hémogramme

L'anémie constitue la manifestation hématologique la plus fréquente au cours du MM : elle est retrouvée dans 55 à 86 % des cas [144]. La leucopénie et la thrombopénie sont rares (8 à 10 %) mais aggravent le pronostic, reflétant une importante masse tumorale [50, 144,164].

Une anémie (taux d'hémoglobine [Hb] < 12 g/dL chez la femme et Hb < 13 g/dL chez l'homme) est notée chez 84% de nos patients, chez 87% des malades de Bouatay et al [164] et chez 84,3% des patients de Gaougaou et al [144].

Dans le présent travail, l'anémie est de nature normochrome normocytaire arégénérative dans 75% des cas. Selon d'autres séries, la fréquence de l'anémie normochrome normocytaire arégénérative est estimée à 75,9% dans l'étude tunisienne [164] et 60% dans l'étude marocaine [28].

De nombreux mécanismes peuvent expliquer l'anémie, notamment l'insuffisance médullaire due à l'infiltration de la moelle osseuse par des cellules plasmocytaires malignes, ou un phénomène d'hémodilution lié à l'hyperprotéïnémie, ou encore la diminution de la sécrétion de l'érythropoïétine (EPO) secondaire à une IR [67, 146,164].

La présence « d'hématies en rouleaux » au niveau du frottis sanguin, est évocatrice d'une dysglobulinémie [4].

II.2.3.2.2 Vitesse de sédimentation

La VS est souvent élevée (> 50 mm à la 1ère heure), ce phénomène est directement lié à la présence de la protéine monoclonale. La VS peut être normale, dans les cas de MCL, ou MNS, ou quand la protéine monoclonale se comporte comme une cryoglobuline et précipite à basse température [144, 146,164].

Dans notre série, 96% de nos patients ont une VS accélérée dont 21 % des cas supérieure à 100 mm/h. D'autres auteurs [28,144] ont retrouvé respectivement 96% et 94%.

II.2.3.2.3 Le myélogramme

Le myélogramme constitue une étape décisive dans la démarche diagnostique du MM. Il permet de mettre en évidence, quantitativement et qualitativement, une infiltration plasmocytaire anormale [146]. Le diagnostic de MM repose sur la présence d'une plasmocytose médullaire supérieure à 10 % selon les critères de diagnostic de l'IMWG.

II.2.3.3 Pronostic

La classification de Durie et Salmon a été la méthode utilisée pour l'évaluation du pronostic. Selon cette classification, 53% des patients de notre série étaient classés au stade III. Cette prédominance du stade III a été notée dans d'autres séries (**Tableau XLIV**).

Dans notre étude, cette prédominance du stade III pourrait s'expliquer par le retard de consultation ou de diagnostic pour la majeure partie de nos patients.

Les résultats de la classification pronostique selon Durie et Salmon des cas de MM de notre série comparés aux données de différentes séries de la littérature sont reportés dans le **tableau XLIV**.

Tableau XLIV: Comparaison des résultats de la classification de Durie et Salmon des cas de la présente série et d'autres travaux.

Auteurs	Stades (%)		
	I	II	III
Filali Mouhim S [28]	4%	17%	79%
Kakpovi K et al [145]	0%	13,6%	86,4%
Engelhardt et al [147]	25,50%	14,60%	59,90%
N. Gaougaou et al [144]	8%	16%	76%
Notre série	11%	36%	53%

II.3 Macroglobulinémie de Waldenström

II.3.1 Aspects épidémiologiques et cliniques

II.3.1.1 Etude épidémiologique

La maladie de Waldenström est une affection rare, représentant 1 à 2 % de toutes les hémopathies malignes et 6 % des syndromes lymphoprolifératifs (SLP) [175]. Son incidence est estimée à 3 nouveaux cas par million d'habitants [175,106].

L'incidence annuelle de MGW est estimée à 1 nouveaux cas par 260 000 habitants aux États-Unis. Tandis qu'en Europe, la prévalence de la MGW est de l'ordre d'un cas par 102 220 personnes [176].

La survie médiane globale rapportée dans une récente analyse épidémiologique est de 8 ans [175], cependant la médiane de survie liée à la MGW serait plus longue [177].

La faible fréquence de la MGW dans notre série (5%) est retrouvée dans la plupart des séries de la littérature où elle représente 1,32 à 8,70% (**Tableau XLV**).

Nous soulignons, à travers cette série (n=27), la prédominance des cas originaires de Rabat et ses environ (60%) et Fès-Meknès (20%). Ce résultat concorde avec celui rapporté dans une étude marocaine [178].

En raison de sa rareté, la MGW n'a pas fait l'objet d'études épidémiologiques au Maroc et seulement quelques études ont été menées sur de petites cohortes de patients.

Tableau XLV: Prévalence de MGW dans différentes séries de la littérature

Les séries	pays	prévalence de MGW
Mseddi-hadjji [122] (2003/ N=288)	Tunisie	4,81%
Bergon et al [179] (2007/ N=537)	Espagne	2%
Decaux Blois [127] (2007/N=1282)	France	4,40%
Decaux Renne [127] (2007/N=1051)	France	8,70%
Mayo clinic [128] (2009/N=39,929)	USA	2%
Boubacar MS [121] (2019/N=184)	Maroc (Fès)	2,71%
Belouni et al [124] (2020/N=2121)	Algérie	1,32%
Notre série	Maroc (Rabat)	5%

Des facteurs de risque de développer une MGW ont été identifiés, le principal étant la présence d'une gammopathie monoclonale de signification indéterminée d'isotype IgM [106]. Un risque de progression vers une MGW est de 1,1 évènement/personne-années a été mis en évidence dans une large cohorte de patient avec MGUS à IgM [177].

Il existe une prédisposition familiale puisque 20 % des patients atteints ont un parent du premier degré avec un désordre lymphocytaire B [106]. Toutefois, le dépistage systématique des membres de la famille n'est pas recommandé. Un risque accru de MGW a également été décrit en cas de pathologies auto-immunes (la polyarthrite rhumatoïde, la sarcoïdose, la maladie cœliaque, syndrome de Sjögren) et d'infections chroniques notamment l'hépatite C chronique [106,180].

II.3.1.2 Répartition des cas de la MGW selon le sexe et l'âge

II.3.1.2.1 Selon le sex

L'incidence de la MGW est deux fois plus élevée chez les hommes que chez les femmes [106]. La forte prédominance masculine notée dans cette étude (sex-ratio H/F : 1,70) est un résultat cohérent avec les données des différentes séries de la littérature présentées dans le **tableau XLVI**.

Tableau XLVI: Distribution des cas de MGW selon le sexe dans différentes séries de la littérature.

Auteurs	Pays	Hommes (%)	Femmes (%)	sex-ratio (H/F)
Andriko et al 1997 [181] (n=22)	États-Unis (Washington)	63,64	36,36	1,75
Djouadi-Lahlou et al 2016 [182] (n=91)	Algérie	70,33	29,67	2,3
Braiek et al 2016 [183] (n=7)	Tunisie	71,43	28,57	2,5
HADJ BARAKA N 2019 [178] (n=14)	Maroc	85,71	14,29	6
Belouni et al 2020 [124] (n=28)	Algérie	75	25	3
Merli et al 2020 [184] (n=63)	Italie	66,67	33,33	2
Jeong et al 2020 [185] (n=427)	Corée	76,35	23,65	3,22
Notre série (n=27)	Maroc	63	37	1,7

II.3.1.2.2 Selon l'âge

Dans la présente étude, l'âge moyen au diagnostic était de 63 ans témoignant que la MGW est une maladie du sujet âgé. Ceci concorde avec les résultats rapportés dans la littérature [124, 178, 181, 183,184] (**tableau XLVII**).

Tableau XLVII: Résultats des différentes séries concernant l'âge de diagnostic de MGW.

Séries	Pays	Age moyen (ans)
Andriko et al 1997 [181] (n=22)	États-Unis (Washington)	60
Braiek et al 2016 [183] (n=7)	Tunisie	63
HADJ BARAKA N 2019 [178] (n=14)	Maroc	63,78
Belouni et al 2020 [124] (n=28)	Algérie	67,22
Merli et al 2020 [184] (n=63)	Italie	68
Notre série	Maroc	63

II.3.1.3 Circonstances de découverte

La MGW est une maladie hétérogène et les symptômes à l'origine de la découverte de la maladie sont divers et variés [105].

Les patients sont fréquemment diagnostiqués avec une forme asymptomatique (30 à 50%) en lien avec la réalisation d'une EPS de routine ou dans le bilan d'une VS élevée [105,116].

Dans d'autres cas, ce sont des signes cliniques qui peuvent constituer des circonstances de découverte: syndrome anémique, syndrome tumoral ...Parfois la pathologie est révélée au stade de complications (hyperviscosité, amylose, infections...).

Les circonstances de découverte les plus fréquemment enregistrés, dans cette étude, sont représentées par le syndrome anémique (23%), le syndrome tumoral (18%) et le syndrome hémorragique (16%). Ce résultat est proche de celui retrouvé dans les deux études [178,182].

Selon les données de la littérature, le syndrome tumoral avec des adénopathies et/ou une splénomégalie est moins fréquent que pour d'autres types de lymphomes (15-20 % lors du diagnostic) [106,186].

Le syndrome tumoral représente dans notre série une circonstance de découverte dans 18% des cas. Ce résultat est différent de celui rapporté dans les études algérienne et marocaine [178,182], qui ont retrouvé respectivement 83% et 50%.

Le syndrome d'hyperviscosité représente dans notre série une circonstance de découverte dans 7% des cas. Selon les données de la littérature, il est observé chez 15% des patients au moment du diagnostic [13]. Un syndrome d'hyperviscosité peut se manifester par des céphalées, des troubles visuels, des épistaxis, des vertiges et des acouphènes. Généralement, ces symptômes sont observés pour des taux d'IgM supérieurs à 30 g/L, mais il existe une grande variabilité individuelle [105,186].

L'hyperviscosité est liée aux propriétés physicochimiques de l'IgM. L'IgM est métamérique et contient des carbohydrates qui peuvent fixer les molécules d'eau, augmentant

la pression osmotique et la résistance à l'écoulement du sang, ce qui diminue le flux sanguin dans la microcirculation. L'IgM peut aussi interagir avec les globules rouges en augmentant la viscosité et en diminuant leur déformabilité avec la formation de rouleaux [116].

D'autres complications de MGW, non rapportées dans la série étudiée, ont été décrites dans la littérature. Il s'agit notamment du syndrome Schnitzler, maladie de Willebrand acquise, polyneuropathie périphérique (Syndrome de Bing-Neel), amylose (2% de cas), anémie hémolytique chronique, Cryoglobulinémie... [116, 187,188].

II.3.2 Paramètres biologiques

II.3.2.1 Exploration biochimique

II.3.2.1.1 Protidémie

Dans la présente série, le taux moyen des protides sériques varie entre 53 et 130 g/L. Une hyperprotidémie est objectivée dans 40% des cas. L'hyperprotidémie retrouvée, est en rapport avec l'augmentation de la masse protéique totale circulante due à l'IgM.

II.3.2.1.2 Electrophorèse des protéines sériques

L'EPS donne un pic étroit dans la zone des γ -globulines ou β_2 -globulines [4]. Dans 100 % des cas de la série étudiée, l'EPS a mis en évidence un pic étroit correspondant à une Ig monoclonale migrant dans la zone des γ ou β -globulines.

Le pic objectivé était principalement situé au niveau de la zone des γ -globulines (85% cas), moins souvent dans la zone des β - globulines (15% des cas). Dans la série étudiée, le taux du composant monoclonal évalué par électrophorèse oscillait entre 25 et 73,5 g/L et le taux moyen du CM était de $31,95 \pm 20,45$ g/L.

Le **tableau XLVIII** montre la comparaison des résultats de l'EPS dans différentes séries de la littérature.

Tableau XLVIII: Comparaison des résultats de l'EPS dans différentes séries

Séries	pays	Pic γ -globulines (%)	Pic β -globulines (%)
Djouadi-Lahlou et al 2016 [182] (n=91)	Algérie	69	23
HADJ BARAKA N 2019 [178] (n=14)	Maroc	78,57	14,29
Belouni et al 2020 [124] (n=28)	Algérie	92,85	7,14
Notre série	Maroc	85	15

Le taux d'IgM n'est pas un critère diagnostique mais un taux élevé est le plus souvent associé à une MGW. Il est supérieur à 30 g/L au diagnostic chez un tiers des patients [13].

Le taux d'IgM doit être impérativement mesuré à l'électrophorèse des protéines sériques [13,116].

Un fond d'œil est indiqué chez tout patient présentant un taux d'IgM > 30 g/L ou suspect de syndrome d'hyperviscosité [116].

II.3.2.1.3 Immunofixation

L'IF permet de caractériser le type de chaîne lourde et de chaîne légère. Tous nos patients présentent l'isotype IgM. En ce qui concerne le type de chaînes légères, la chaîne légère Kappa est beaucoup plus représentée que la chaîne légère Lambda (κ/λ de 2,85). Ceci concorde avec les données de la littérature [124,182].

II.3.2.1.4 Exploration du dosage pondéral des Igs

Dans la présente série, le dosage des Ig polyclonales a montré une répression de synthèse dans 23% des cas.

II.3.2.1.5 Protéinurie

La protéinurie de 24h est retrouvée pathologique (> 1g / 24H) chez un seul cas.

Dans notre série, elle est détectée par la technique d'IF et s'est révélée positive dans 33% des cas. Ce résultat est similaire à celui rapporté dans l'étude Algérienne [182] qui a montré une PBJ positive dans 38% des cas.

Selon les données de la littérature, la PBJ est présente chez 60% des patients mais à des taux le plus souvent inférieurs à 1g/24h [13,116].

II.3.2.1.6 β 2-microglobuline sérique

Dans notre série, le taux de la β -2-microglobuline sérique était retrouvé élevé (>3,5 mg/L) dans 75% des cas dont la fonction rénale était normale. Selon les données de la littérature, le taux de la β -2-microglobuline sérique est élevé chez la moitié des patients [116]. Son dosage au diagnostic est un facteur pronostique important [116]. Il est associé à quatre autres facteurs de risque, conduisant à l'établissement d'une classification pronostique internationale [117], qui permet de déterminer trois groupes de pronostics différents comme cela a déjà été précisé dans le **tableau XXXII**.

II.3.2.1.7 Fonction rénale

Dans notre série, une IR est objectivée chez trois patients. L'atteinte rénale au cours de cette pathologie est très rare et correspond le plus souvent à une néphropathie glomérulaire liée au dépôt non organisé d'immunoglobuline monoclonale IgM. Une cryoglobulinémie types I et II peut se voir ainsi qu'une amylose AL. L'atteinte tubulo-interstitielle est beaucoup plus rare [183].

L'atteinte rénale est généralement de mauvais pronostic puisqu'elle évolue le plus souvent vers le stade d'hémodialyse [230].

II.3.2.2 Autres paramètres biologiques

II.3.2.2.1 Hémogramme

Dans la série étudiée, une anémie est retrouvée dans 81% des cas. Elle était normochrome normocytaire chez 50% des patients.

L'infiltration médullaire tumorale est responsable de cytopénie, le plus souvent une anémie, parfois plus rarement une neutropénie ou une thrombopénie [13,116].

L'hémogramme montre une anémie dans 60 % des cas, le plus souvent normochrome normocytaire [13]. L'examen du frottis sanguin peut montrer des hématies en rouleaux et dans certains cas plus rares des cellules lymphoplasmocytaires circulantes [116,188].

De nombreux mécanismes peuvent expliquer l'anémie : une insuffisance médullaire, un phénomène d'hémodilution en cas de taux élevé d'IgM (supérieur à 30 g/L) ou encore un syndrome inflammatoire (lié à la sécrétion de cytokines qui bloquent l'érythropoïèse) [13,105].

II.3.2.2.2 vitesse de sédimentation

La VS était accélérée chez dix patients, supérieure à 100 mm à la 1ère heure chez 70% des patients. L'accélération de la VS est liée à l'IgM et ne traduit pas nécessairement un syndrome inflammatoire [106].

Conclusion

Le présent travail a été l'occasion d'étudier les caractéristiques épidémiologiques, cliniques et biologiques notamment biochimiques des 516 cas de GM malignes, en l'occurrence le MM et la MGW, colligés pendant une période de 19 ans au laboratoire de biochimie-toxicologie de l'HMIMV de Rabat, et de comparer les résultats obtenus avec les données de la littérature, nationale et internationale.

Cette étude a permis de confirmer certaines données :

- La forte prévalence des GM chez le sujet âgé avec une prédominance masculine remarquable,
- La prédominance de l'isotype IgG et de la chaîne légère K par rapport à λ ,
- La place indéniable des examens biologiques, en particulier, biochimiques dans le diagnostic et le suivi des gammopathies monoclonales.
- La prédominance de l'isotype IgG/K dans les MM, pathologie la plus fréquente dans le groupe des GM malignes,
- La fréquence des manifestations osseuses, comme signe révélateur du MM,
- La présence d'un pic monoclonal à l'EPS n'est pas synonyme de malignité certaine,
- L'absence de pic monoclonal à l'EPS ne doit pas forcément faire écarter le diagnostic d'une GM maligne : une chaîne légère libre en petite quantité peut n'être détectée que dans les urines.
- L'agressivité du MM chez la majeure partie de nos patients, agressivité qui est corrélée au retard de consultation ou de diagnostic.
- La faible fréquence de la macroglobulinémie de Waldenström.

Les résultats de la présente étude concordent globalement avec les données de la littérature, mais s'en distinguent par le taux élevé des GM malignes par rapport aux MGUS. Cette particularité a été également notée dans d'autres études marocaines, tunisiennes et algériennes, elle serait liée au mode de recrutement des malades et surtout au retard de consultation.

L'approche multidisciplinaire est essentielle, dans ce contexte de prise en charge des GM. Elle associe la clinique, la biologie et l'imagerie. Il paraît important d'établir une démarche diagnostique et de surveillance en éliminant en priorité une hémopathie maligne.

A la lumière de nos résultats, une étude prospective à plus grande échelle serait souhaitable, en vue de suivre en temps réel la progression de ces affections dans le contexte marocain.

Recommandations

Une collaboration étroite entre cliniciens et biologistes est nécessaire à toutes les étapes de la prise en charge des patients atteints de GM, particulièrement en cas de malignité, notamment au moment du diagnostic, de l'évaluation pronostique, de la surveillance de l'efficacité et de la tolérance du traitement prescrit

La réalisation des examens biochimiques nécessaires et l'interprétation des résultats seront optimisées par un dialogue régulier entre les acteurs susmentionnés.

Il serait souhaitable que les recommandations ci-après soient observées par le clinicien pour garantir la fiabilité des résultats obtenus au laboratoire ainsi que la pertinence de leur interprétation :

➤ **Fournir les renseignements cliniques nécessaires :**

- ✓ Au diagnostic (Renseignement de la fiche d'exploitation, annexe 1)
- ✓ Au suivi : Renseigner le biologiste sur la nature du traitement, ses étapes, une éventuelle rechute à travers une symptomatologie évocatrice (douleurs osseuses, altération de la fonction rénale, ...).

➤ **Conseiller le patient d'être suivi dans le même laboratoire** lors de sa prise en charge, pour les raisons précisées dans le volet « Matériels et Méthodes ». Si, pour des raisons pratiques, le suivi ne peut être assuré dans un laboratoire unique, il est nécessaire de limiter le suivi à deux laboratoires au maximum.

➤ Adopter la stratégie de la pertinence de la prescription des examens biologiques pour limiter les explorations inutiles, dans le cadre de l'économie de santé.

➤ Prescrire l'EPS chez tout sujet âgé présentant une douleur osseuse. Cela permettra un diagnostic plus précoce du MM et limitera par conséquent ses complications.

Limites de l'étude

L'absence d'un logiciel d'exploitation des données au niveau du poste de travail EP-IT du laboratoire a rendu difficile le recueil des datas des cas colligés. En effet, un important travail de leur regroupement était nécessaire afin d'obtenir un seul tableau Excel qui constitue notre base de données devenue facilement exploitable.

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 série.

Pour toutes ces raisons, le nombre de patients répertoriés durant la période d'étude nous semble sous-estimé.

La recherche de certains paramètres cliniques et paracliniques n'a pas abouti aux résultats escomptés. Suite aux conditions suivantes :

- Les renseignements cliniques non précisés sur la feuille de prescription.
- Les patients ne possédaient pas tous un dossier médical complet (examens non prescrits ou non effectués). En effet, certains paramètres biochimiques sanguins (LDH, β_2 -microglobuline, CRP, albumine...) n'ont pas été explorés de façon uniforme chez tous les patients de notre série.

Finalement, Il faut rappeler la différence en termes 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). L'amélioration analytique des techniques au fil du temps contribue sans doute au meilleur dépistage et suivi des GM.

Annexes

Annexe 1- Fiche d'exploitation des données
« Gammopathies monoclonales »

I .Identité du patient :

Nom : Prénom :

Age : Sexe : H F

Origine géographique :

Service prescripteur.....

II .Renseignements cliniques :

Motif d'hospitalisation / consultation :

Antécédents pathologiques/ Familiaux :

- Maladies auto-immunes
- Maladies infectieuses
- Maladies inflammatoires
- Douleurs osseuses / fracture pathologique
- Atteinte rénale
- Syndrome anémique
- Découverte fortuite (EPS, VS accélérée.....).....
- Autres.....

III . Résultats des analyses biologiques :

1- Bilan protidique :

- Protidémie (PT) g/L :

- EPS (protidogramme) :

Pic monoclonal : Oui Zone de migration :

Non Taux du CM (g/L) :

Fractions	Albumine	Alpha-1 globuline	Alpha-2	Béta-1	Béta-2	Gamma
Taux (%)						
Concentrations (g/L)						

- Immunotypage sérique : IF..... / IS.....

- Dosage pondéral des Igs (g/L) :

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

-Recherche et identification de la protéinurie de Bence Jones (PBJ) :

+ EPU :..... Type de protéinurie :.....

+ IFU : Oui Non

+ Protéinurie : Positive Négative

Type de PBJ

2- Fonction rénale :

-Insuffisance rénale (IR) : Oui Non

-Créatinine (mg/L) :..... DFG ; MDRD(ml/min/1,73m²) :.....

-Urée (g/L) :..... Azotémie :.....

-Protéinurie de 24h : Positive Négative Taux (mg/24h) :.....

3- Autres :

- Calcémie Total (mg/L) Ou Ca corrigée (mg/L)/Alb.....

- CRP (mg/L).....

- β2microglobuline sérique (mg/L) :.....

- LDH (UI/L) :.....

- Cryoglobulinémie : Positive Négative Type :.....

4- Bilan hématologique :

- Hémogramme : GB....., GR....., Pq.....

Hb (g/dl)....., VGM....., CCMH.....

Taux de réticulocytes :.....

- VS (mm/h) :.....

- Myélogramme : Fait Non fait

Taux de plasmocytes :..... Dystrophie : Oui Non

5 - Données radiologiques :

- Radiographie standard : Oui Type de lésion..... / Non
- IRM : Faite : Oui Type de lésion..... / Non
- TDM : Faite : Oui Type de lésion..... / Non
- Autres :

6 - Bilan anatomopathologique :

- BOM :

7 - Données cytogénétiques :

- Faite Non faite
- Anomalie chromosomique (FISH) : Oui Non

IV .Diagnostic étiologique:

-Gammopathie monoclonale maligne (GMM)

➤ Myélome multiple.....

Stade : ISS..... / Classification de Durie.....

➤ Maladie de *Waldenström*

➤ Maladie des chaînes lourdes

➤ Amylose AL

➤ Lymphomes

➤ Autres.....

- GM de signification indéterminée (MGUS) :

Pathologie associée :/ Maligne Bénigne

-GM associée à une pathologie non lymphoïde :

Quand prescrire une électrophorèse des protéines sériques (EPS) et conduite à tenir en cas d'une immunoglobuline monoclonale

Janvier 2017

L'EPS est un examen de biologie médicale qui a pour but la séparation et l'analyse des protéines sériques.

Une EPS peut conduire à détecter une immunoglobuline monoclonale, une hypergammaglobulinémie et plus rarement une hypogammaglobulinémie. La prévalence des immunoglobulines monoclonales dans la population augmente avec l'âge et leur détection est facilitée par les techniques actuellement utilisées.

Cette fiche a pour objectif de préciser les indications de prescription de l'EPS et les conduites à tenir en cas de découverte d'un « pic étroit » sur le tracé d'électrophorèse, et d'illustrer l'importance d'une bonne interaction entre cliniciens, principalement médecins généralistes, et biologistes.

Dans quelles situations la primo-prescription d'une électrophorèse des protéines sériques est-elle justifiée pour la recherche d'une immunoglobuline monoclonale ?

- Infections à répétition des voies aériennes supérieures et pulmonaires.
- Douleurs osseuses non traumatiques sans anomalies à l'examen radiologique standard.
- Polyarthrite inexpliquée.
- Adénopathies, splénomégalie.
- Neuropathie périphérique inexpliquée.
- Purpura vasculaire.
- Anomalies de l'hémogramme **sans cause évidente** (principalement anémie, lymphopénie isolée ou hyperlymphocytose).
- Vitesse de sédimentation élevée avec CRP normale (en dehors de la grossesse et en tenant compte de l'âge).
- Hypercalcémie (corrigée en fonction de l'albuminémie/protidémie).
- Insuffisance rénale récente (sans obstacle).
- Protéinurie significative (> 0,5 g/L).
- Certaines anomalies osseuses radiologiques : fracture vertébrale suspecte, fracture pathologique, géodes.

Et dans une situation d'urgence rare : le syndrome d'hyperviscosité.

Le motif de la prescription est une aide à l'interprétation pour le biologiste médical.

Quelle est la conduite à tenir en cas d'anomalie de l'électrophorèse des protéines sériques évoquant une immunoglobuline monoclonale ?

Ne sont abordées dans cette fiche que les anomalies évoquant une immunoglobuline monoclonale. La « restriction d'hétérogénéité des gammaglobulines », anomalie mineure, ne doit pas amener à réaliser un immunotypage. La protéinurie de Bence-Jones n'a pas à être demandée.

Conduite à tenir par le biologiste médical

- La caractérisation d'une anomalie de l'électrophorèse suspecte d'être une immunoglobuline monoclonale est réalisée à l'initiative du biologiste médical. Actuellement elle est réalisée par immunofixation ou immunotypage. Elle ne doit pas être répétée quand l'immunoglobuline monoclonale est connue.
- La quantification de l'immunoglobuline monoclonale est directement réalisée sur l'électrophorèse des protéines par la mesure de l'aire sous la courbe.

Remarque : le dosage des immunoglobulines (anciennement appelé « dosage pondéral des immunoglobulines ») ne doit pas être utilisé pour quantifier une immunoglobuline monoclonale. Il permet seulement de doser des immunoglobulines polyclonales résiduelles.

Quel commentaire joindre aux résultats biologiques ?

Le biologiste doit noter sans autre commentaire :

- la présence d'un pic étroit ;
- sa quantification quand elle est réalisée ;
- son éventuelle caractérisation comme une immunoglobuline monoclonale.

Conduite à tenir par le prescripteur

La question centrale est de savoir si l'immunoglobuline monoclonale est ou non le témoin d'une hémopathie maligne (risque d'évolution vers un myélome en cas d'IgG ou d'IgA, risque principal d'évolution vers une maladie de Waldenström en cas d'IgM). Il s'agit le plus souvent d'une immunoglobuline monoclonale dite « de signification indéterminée » dont la prévalence augmente avec l'âge.

La conduite à tenir par le prescripteur est fondée sur la situation clinique du patient, le type de l'immunoglobuline monoclonale et sa concentration. Les examens biologiques de première intention comportent au minimum :

- un hémogramme ;
- une calcémie (corrigée en fonction de l'albuminémie/protidémie) si IgA ou IgG, dosage des LDH si IgM ;
- une créatininémie.

La prescription du dosage des chaînes légères libres est du domaine du spécialiste de deuxième ligne (technique non remboursée en ville car non inscrite à la nomenclature des actes de biologie médicale).

L'indication de l'imagerie n'est pas systématique. Elle doit être discutée au cas par cas.

Quand demander un avis complémentaire ?

Il est recommandé d'adresser le patient pour avis complémentaire dans les situations suivantes :

- le patient dont la présentation clinique évoque une hémopathie maligne (douleurs osseuses, altération de l'état général, adénopathies, syndrome tumoral) ;
- en cas d'anomalie biologique (anémie, hypercalcémie, insuffisance rénale) ou à l'imagerie (lésions osseuses) faisant suspecter une atteinte d'organe ;
- en l'absence de tels symptômes, le patient dont au moins un des examens de première intention est anormal, ou dont l'immunoglobuline monoclonale sérique est une IgG > 15 g/L, une IgA ou une IgM > 10 g/L ;
- le patient de moins de 60 ans.

Chez le patient ne justifiant pas d'avis complémentaire, quelle surveillance exercer ?

En cas d'Ig monoclonale asymptomatique sans signes biologiques, la surveillance de l'EPS, avec la même technique, dans le même laboratoire, de l'hémogramme, de la créatininémie, de la calcémie corrigée (si IgG ou A) ou des LDH (si IgM) doit être régulière. L'examen clinique doit être réalisé en parallèle du bilan biologique. La première surveillance est à 6 mois puis annuelle, éventuellement plus tôt en cas de signes cliniques d'appel. La répétition de la caractérisation de l'immunoglobuline monoclonale est inutile au cours du suivi.

En cas de progression de plus de 25 % de la concentration du pic en g/L ou d'apparition de signes cliniques d'appel ou d'anomalie des examens biologiques de suivi, adresser le patient pour avis complémentaire.

L'absence de pic étroit à l'électrophorèse ne permet pas d'écarter le diagnostic de myélome à chaînes légères [10 % des myélomes] ou non sécrétant.



Toutes les publications de la HAS sont téléchargeables
sur www.has-sante.fr

Annexe 3-

Critères de l'IMWG relatifs à la réponse au traitement du MM [50].

Catégorie de réponse	Critères
Réponse complète	Immunofixation sérique et urinaire négative et disparition des plasmocytomes des tissus mous et plasmocytose médullaire < 5 % En cas de maladie uniquement mesurable par le taux des CLL circulantes : ratio κ/λ normal (0,26–1,65) en complément des autres critères
Réponse complète stricte	Réponse complète et ratio κ/λ normal Absence de cellules clonales dans la moelle osseuse par cytométrie en flux
Réponse complète immunophénotypique	Réponse complète stricte et maladie résiduelle $\leq 10^{-4}$ en cytométrie de flux
Réponse complète moléculaire	Réponse complète et maladie résiduelle indétectable par PCR
Très bonne réponse partielle	Protéine monoclonale détectable dans le sang et dans les urines en immunofixation mais pas à l'électrophorèse Ou réduction d'au moins 90 % de la protéine monoclonale sérique et protéine monoclonale urinaire < 100 mg/24 h En cas de maladie uniquement mesurable par le taux sérique de CLL, réduction de plus de 90 % de la différence entre la CLL clonale et la CLL non clonale (dCLL)
Réponse partielle	Réduction d'au moins 50 % de la protéine monoclonale sérique et d'au moins 90 % de la protéine urinaire ou < 200 mg/24 h Si la protéine monoclonale n'est pas mesurable dans le sang ou dans les urines : réduction d'au moins 50 % de la différence entre le taux de la CLL clonale et celui de la CLL non clonale (dCLL) Si la protéine monoclonale n'est pas mesurable dans le sang ou dans les urines et si les CLL ne sont pas non plus mesurables : diminution d'au moins 50 % de la plasmocytose médullaire (à condition d'un pourcentage initial de plasmocytes ≥ 30 %) Si plasmocytomes des tissus mous : réduction d'au moins 50 % de leur taille, en plus des critères précédents
Réponse mineure	Réduction d'au moins 25 % de la protéine monoclonale sérique
Maladie stable	Absence des critères de réponse mineure et de maladie progressive
Maladie progressive	Augmentation de 25 % par rapport à la valeur la plus basse d'un ou de plusieurs des marqueurs suivants : - Composant monoclonal sérique (l'augmentation en valeur absolue doit être ≥ 5 g/l) - Composant monoclonal urinaire (l'augmentation en valeur absolue doit être ≥ 200 mg/24 h) - Chez les patients dont la protéine monoclonale n'est pas mesurable dans le sang ou dans les urines (et uniquement chez ces patients), augmentation de la dCLL qui est la différence entre la concentration de la CLL monoclonale et celle de la CLL polyclonale (l'augmentation en valeur absolue doit être > 100 mg/l) - Plasmocytose médullaire (le pourcentage doit être ≥ 10 %) - Apparition manifeste de lésions osseuses ou de plasmocytomes des tissus mous ou augmentation manifeste de taille des lésions osseuses ou des plasmocytomes existants - Apparition d'une hypercalcémie (calcémie sérique corrigée > 2,65 mmol/l)
Rechute	Nouvelle progression chez un patient ayant déjà obtenu au moins une réponse partielle lors d'un traitement préalable, et qui ne remplit pas les critères du MM en rechute réfractaire, ou réfractaire primaire
Réfractaire primaire	Patient n'ayant jamais obtenu de réponse, même mineure, au cours d'un traitement
Rechute réfractaire	Patient ayant obtenu une réponse au moins mineure, avec progression secondaire sous traitement ou dans les 60 j après la fin du traitement

Annexe 4-: Révision 2016/2017 de la classification OMS des hémopathies

Tableau I – Classification OMS révisée 2016 des tumeurs du tissu lymphoïde.

Néoplasies lymphoïdes B matures	Néoplasies lymphoïdes T et NK matures
Leucémie lymphoïde chronique / Lymphome lymphocytaire	Leucémie polylmphocytaire T
Lymphocytose B monoclonale *	Leucémie T à grands lymphocytes à grains (LGL)
Leucémie pro-lymphocytaire B	<i>Syndrome lymphoprolifératif chronique à cellules NK</i>
Lymphome de la zone marginale splénique	Leucémie agressive à cellules NK
Leucémie à tricholeucocytes	Lymphome T EBV+ systémique de l'enfance*
<i>Lymphome / Leucémie B splénique, non classable</i>	Syndrome lymphoprolifératif de type hydroa vacciniforme-like*
<i>Lymphome B diffus à petites cellules de la pulpe rouge splénique</i>	Leucémie/Lymphome T de l'adulte
<i>Leucémie à tricholeucocytes - variant</i>	Lymphome NK/T extraganglionnaire, de type nasal
Lymphome lymphoplasmocytaire	Lymphome T associé à une entéropathie
Macroglobulinémie de Waldenström	Lymphome T monomorphe épithéliotrope intestinal*
Gammopathie monoclonale de signification indéterminée (MGUS) IgM*	<i>Syndrome lymphoprolifératif T indolent du tube digestif*</i>
Maladie des chaînes lourdes Mu	Lymphome T hépatosplénique
Maladie des chaînes lourdes gamma	Lymphome T sous cutané de type panniculite
Maladie des chaînes lourdes alpha	Mycosis fungoïdes
Gammopathie monoclonale de signification indéterminée (MGUS) IgG/IgA*	Syndrome de Sézary
Myélome multiple	Syndromes lymphoprolifératifs T CD30+ primitifs cutanés
Plasmocytome solitaire osseux	Papulose lymphomatoïde
Plasmocytome extra-osseux	Lymphome à grandes cellules anaplasiques primitif cutané
Maladie des dépôts d'immunoglobuline monoclonaux*	Lymphome T gamma delta primitif cutané
Lymphome de la zone marginale extra-ganglionnaire du tissu lymphoïde associé aux muqueuses (MALT)	<i>Lymphome T CD8+ cytotoxique agressif épidermotrope, primitif cutané</i>
Lymphome de la zone marginale ganglionnaire	<i>Lymphome T CD8+ acral primitif cutané*</i>
<i>Lymphome de la zone marginale ganglionnaire de type pédiatrique</i>	<i>Syndrome lymphoprolifératif T CD4+ à cellules petites et moyennes primitif cutané*</i>
Lymphome folliculaire	Lymphome T périphérique, NOS
Néoplasie folliculaire <i>in situ</i> *	Lymphome T angioimmunoblastique
Lymphome folliculaire de type duodénal*	<i>Lymphome T folliculaire*</i>
Lymphome folliculaire de type pédiatrique*	<i>Lymphome T périphérique ganglionnaire de phénotype TFH*</i>
<i>Lymphome à grandes cellules B avec réarrangement de IRF4*</i>	Lymphome à grandes cellules anaplasiques, ALK+
Lymphome centro-folliculaire cutané primitif	Lymphome à grandes cellules anaplasiques, ALK-*
Lymphome à cellules du manteau	<i>Lymphome à grandes cellules anaplasique, associé à un implant mammaire*</i>
Néoplasie à cellules du manteau <i>in situ</i> *	
Lymphome diffus à grandes cellules B (DLBCL), sans autre spécificité (NOS)	
de type B du Centre germinatif*	
de type Activé B*	
Lymphome à grandes cellules B riche en lymphocytes T/histiocytes	
DLBCL primitif du système nerveux central	
DLBCL primitif cutané, de type jambe	
DLBCL EBV+, NOS*	
<i>Ulcère cutanéomuqueux EBV+*</i>	
DLBCL associé à une inflammation chronique	
Granulomatose lymphomatoïde	
Lymphome à grandes cellules B primitif du médiastin (thymique)	
Lymphome à grandes cellules B intravasculaire	
Lymphome à grandes cellules B ALK positif	
Lymphome plasmablastique	
Lymphome des séreuses	
<i>DLBCL HHV8+, sans autre spécificité*</i>	
Lymphome de Burkitt	
<i>Lymphome Burkitt-like avec aberration 11q</i>	
Lymphome B de haut grade avec réarrangement de MYC et BCL2 et/ou BCL6*	
Lymphome B de haut grade, NOS*	
Lymphome B inclassable, avec des aspects intermédiaires entre un DLBCL et un lymphome de Hodgkin classique	
	Lymphomes de Hodgkin
	Lymphome de Hodgkin nodulaire à prédominance lymphocytaire
	Lymphome de Hodgkin classique
	Lymphome de Hodgkin classique scléro-nodulaire
	Lymphome de Hodgkin classique riche en lymphocytes
	Lymphome de Hodgkin classique à cellularité mixte
	Lymphome de Hodgkin classique en déplétion lymphoïde
	Syndromes lymphoprolifératifs post transplantation (PTLD)
	PTLD de type hyperplasie plasmocytaire
	PTLD de type mononucléose infectieuse
	PTLD de type hyperplasie lymphoïde folliculaire floride*
	PTLD de type polymorphe
	PTLD de type monomorphe (de type lymphoïde B, T ou NK)
	PTLD de type lymphome de Hodgkin classique
	Les Entités provisoires sont en italique; les modifications par rapport à la classification OMS 2008 comportent un astérisque (*).

lymphoïdes matures [104].

Annexe 5- Principales caractéristiques générales de la population d'étude

Récapitulatif des résultats : Données diagnostiques des patients myélomateux (Laboratoire de Biochimie-Toxicologie de l'HMIMV de 2000 à 2019, N=232).

Paramètres	Nombre (n) / (Pourcentage %)
Démographie (N=232)	
Sexe : H / F	169 (73%) / 63 (27%)
Age (ans): (Médiane-extrêmes) (n=219)	61 ans (28-86)
Signes révélateurs (N=229)	
Douleurs osseuses	95 (42%)
Anomalies biologiques	32 (14%)
Altération de la fonction rénale	30 (13%)
AEG	14 (6%)
Maladies rhumatismales	8 (3%)
Suivi du MM	29 (13%)
Autres	21 (9%)
Explorations biochimiques (N=232)	
Electrophorèse protéines sériques	
Taux du composant monoclonal (g/L) (Moyenne-extrêmes)	36,92 (4,36-114)
pic γ	137 (59%)
pic β	55 (24%)
Hypo γ	33 (14%)
Normale	7 (3%)
Immunofixation protéines sériques	
IgG	124 (53,45%)
IgA	49 (21,12%)
IgD	3 (1,29%)
Chaines légères	47 (20,26%)
Non sécrétant	9 (3,88%)
Kappa	117 (52%)
Lambda	106 (48%)
Rapport kappa/Lambda	1,10
Paramètres biologiques	
Calcémie >105 mg/l (N=183)	59 (32%)
Anémie	195 (84%)
La fonction rénale (N=205)	
IR	108 (53%)
Créatininémie > 20 mg/l	83 (77%)
Aspect pronostique "Salmon Durie" (N=187)	
Stade I	21 (11%)
Stade II	67 (36%)
Stade III	99 (53%)

N: Effectif total, n: effectif atteint, AEG: altération de l'état général, IR:Insuffisance rénale

Annexe 6- Données diagnostiques des patients atteints de la MGW : Laboratoire de Biochimie-Toxicologie de l'HMIMV de 2000 à 2019, n=27.

Age (ans): (Médiane-extrêmes)	64 (39-82)
Signes révélateurs (N=27)	
Syndrome anémique	6 (23%)
Syndrome hémorragique	4 (16%)
Syndrome tumoral	3 (11%)
Manifestations générales (AEG, Asthénie...)	3 (11%)
VS accélérée	2 (7%)
SMG	2 (7%)
Autres	7 (25%)
Explorations biochimiques (N=27)	
Electrophorèse protéines sériques	
Taux du composant monoclonal (g/l) (Moyenne-extrêmes)	31,95 (25-73,5)
pic γ	23 (85%)
pic β	4 (15%)
Immunofixation protéines sériques	
IgM	27 (100%)
Kappa	20 (74%)
Lambda	7 (26%)
Rapport kappa/Lambda	2,85
Paramètres biologiques	
Calcémie >105 mg/l (N=15)	3(20%)
Béta-2 microglobuline >3,5 (mg/l) (N=8)	6(75%)
La fonction rénale (N=27)	
IR	3 (11%)
Créatininémie > 20 mg/l	1 (33%)
VS accélérée (N=10)	10 (100%)
N: Effectif total, n: effectif atteint, AEG: altération de l'état général, IR: Insuffisance rénale, SMG : Splénomégalie	

Résumés

RESUME

Titre : Gammopathies Monoclonales Malignes (Myélome Multiple et Macroglobulinémie de Waldenström) : Aspects épidémiologiques, cliniques et biologiques des cas colligés, sur une période de **19 ans**, au laboratoire de Biochimie-Toxicologie de l'HMIMV de Rabat.

Auteur : Asma BELLOUCH

Rapporteur : Pr. Zohra OUZZIF

Mots clés : immunoglobuline monoclonale, gammopathies monoclonales malignes, Myélome Multiple, Macroglobulinémie de Waldenström, électrophorèse des protéines.

Introduction : Les gammopathies monoclonales constituent un groupe très hétérogène de maladies d'étiologies différentes. Dans 30% des cas, elles sont associées à une hémopathie lymphoïde B : Myélome Multiple (MM), Macroglobulinémie de Waldenström (MGW), maladie lymphoproliférative, amylose. Le MM est l'étiologie de loin la fréquente dans ce cadre nosologique.

Type et objectif de l'étude : il s'agit d'une étude rétrospective descriptive, portant sur **les cas de gammopathies monoclonales** colligés, sur une période de 19 ans, au laboratoire de Biochimie-Toxicologie de l'HMIMV. L'objectif est de décrire les caractéristiques épidémiologiques, cliniques et biologiques des cas de MM et de MGW.

Résultats : **516 cas** de gammopathies monoclonales, pour lesquels un diagnostic a été établi, ont fait l'objet de notre étude. Les gammopathies monoclonales malignes prédominaient, avec 59% des patients contre 37% pour les MGUS. En ce qui concerne le MM; l'âge moyen était de 60,90 ans avec un sex-ratio (H/F) de 2,68. Les douleurs osseuses étaient les signes révélateurs les plus fréquents (42%). Le pic monoclonal était évocateur dans 83% des cas avec une nette prédilection pour la zone gammaglobuline (71%). Une prédominance des Myélomes à IgG a été observée (53,45%).

La MGW ne représente que 5% des cas. L'âge moyen était de 63 ans, avec un sexe ratio (H/F) de 1,70. La symptomatologie clinique est dominée par le syndrome anémique (23%). Une prédominance des IgMK a été objectivée (74%).

Conclusion : Les gammopathies monoclonales malignes représentent plus de 50 % des cas. Compte tenu de leur fréquence croissante, il paraît important de définir une stratégie diagnostique et de surveillance adaptée.

ABSTRACT

Title: Malignant monoclonal gammopathies (Multiple Myeloma and Waldenström's Macroglobulinemia): Epidemiological, clinical and biological aspects of the cases collected, over a period of **19 years**, at the Biochemistry-Toxicology laboratory of Military Instruction Hospital in Rabat, Morocco.

Author: Asma BELLOUCH

Rapporteur: Pr. Zohra OUZZIF

Keywords: monoclonal immunoglobulin, malignant monoclonal gammopathies, Multiple Myeloma, Waldenström's Macroglobulinemia, protein electrophoresis.

Introduction: Monoclonal gammopathies constitute a very heterogeneous group of diseases of different etiologies. In 30% of cases, they are associated with B lymphoid hemopathy: Multiple Myeloma (MM), Waldenström Macroglobulinemia (MGW), lymphoproliferative disease, amyloidosis. MM is by far the most frequent etiology in this nosological setting.

Type and objective of the study: this is a descriptive retrospective study, on the cases of monoclonal gammopathies collected, over a period of 19 years, in the Biochemistry-Toxicology laboratory of the HMIMV. The objective is to describe the epidemiological, clinical and laboratory characteristics of MM and MGW cases.

Results: 516 cases of monoclonal gammopathies, for which a diagnosis was made, were the subject of our study. Malignant monoclonal gammopathies predominated, with 59% of patients versus 37% for MGUS. With regard to the MM; the mean age was 60.90 years with a sex ratio (M/F) of 2.68. Bone pain was the most common telltale sign (42%). The monoclonal peak was suggestive in 83% of cases with a clear predilection for the gammaglobulin zone (71%). A predominance of IgG myelomas was observed (53.45%).

MGW only represents 5% of cases. The average age was 63, with a sex ratio (M/ F) of 1.70. The clinical symptomatology is dominated by the anemic syndrome (23%). A predominance of IgMK was objectified (74%).

Conclusion: Malignant monoclonal gammopathies represent more than 50% of cases. Given their increasing frequency, it seems important to define an appropriate diagnostic and monitoring strategy.

ملخص

العنوان: الاعتلالات الغامائية وحيدة النسيلة الخبيثة (الورم النقوي المتعدد، مرض فالدنشتروم) : الجوانب الوبائية، السريرية والبيولوجية للحالات التي تم رصدها على مدى 19 عاماً في مختبر الكيمياء الحيوية و علم السموم في المستشفى العسكري الدراسي محمد الخامس بالرباط .

المؤلف : أسماء بلوش

المقرر: الأستاذة زهرة أوزيف

الكلمات الأساسية: البروتين وحيد النسيلة ، الاعتلالات الغامائية وحيدة النسيلة الخبيثة ، الورم النقوي المتعدد، مرض فالدنشتروم، الترحيل الكهربائي لبروتينات.

مقدمة تشكل الاعتلالات الغامائية وحيدة النسيلة مجموعة غير متجانسة من الأمراض من مسببات مختلفة. في 30% من الحالات، ترتبط باعتلال الدم اللمفاوي B: الورم النقوي المتعدد، ومرض فالدنشتروم، ومرض التكاثر اللمفاوي، و الداء النشواني، و يعتبر الورم النقوي المتعدد من المسببات الأكثر شيوعاً في هذا الوضع التصنيفي.

نوع الدراسة وهدفها : دراسة وصفية بأثر زمني رجعي للحالات المصابة بالاعتلالات الغامائية وحيدة النسيلة التي تم تشخيصها على مدى تسعة عشر عاماً في مختبر الكيمياء الحيوية و علم السموم في المستشفى العسكري الدراسي محمد الخامس بالرباط. الهدف من هذا العمل هو وصف الخصائص الوبائية والسريرية والبيولوجية لحالات الاعتلالات الغامائية وحيدة النسيلة الخبيثة (الورم النقوي المتعدد، مرض فالدنشتروم).

النتائج: خلال دراستنا ، تم تحديد 516 حالة من حالات الإعتلال الغامائي أحادي النسيلة و الاعتلالات الغامائية وحيدة النسيلة الخبيثة هي الأكثر شيوعاً (59%) مقارنة بالاعتلالات الغامائية الأحادية النسيلة ذي الخطورة غير المحددة (37%) و في فيما يتعلق بالورم النقوي المتعدد كان متوسط عمر المرضى 60,90 سنة مع نسبة الجنس (ذكر/ أنثى) 2,68. كان ألم العظام هي أكثر العلامات المنذرة شيوعاً (42%). كانت ذروة وحيدة النسيلة موحية في 83% من الحالات مع ميل واضح لمنطقة الغاما غلوبولين (71%). لوحظ انتشار الورم النقوي (53,45%) IgG .

لا يمثل مرض فالدنشتروم سوى 5% من الحالات. كان متوسط العمر 63 سنة ، مع نسبة الجنس (ذكر/ أنثى) 1,70. الأعراض السريرية تهيمن عليها متلازمة فقر الدم (23%) تم لوحظ هيمنة IgMK (74%) .

الخلاصة: تمثل الاعتلالات الغامائية وحيدة النسيلة الخبيثة أكثر من 50% من الحالات. بالنظر إلى تواترها المتزايد ، يبدو من المهم تحديد استراتيجيات مناسبة للتشخيص والرصد.

Références bibliographiques

- [1] **Grandjean A-P, Dettwiler S, Saudan P.** [Paraproteinemia and renal diseases]. *Rev Med Suisse.* 2010;6(238):460-6.
- [2] **.Beauvillain C, Jeannin P, Renier G, Chevaller A.** Immunoglobulines monoclonales : méthodes diagnostiques en 2011. *Revue Francophone des Laboratoires.* 2011;2011(433):55-62.
- [3] **Decaux o.** Gammopathies monoclonales de signification indéterminée. *La Revue de Médecine Interne.* 2013;34:A2-3.
- [4] **Bouataya A. Braham-jmilia N. Hassineb M. Kortasa M.** Gammopathies monoclonales. *Revue Tunisienne de Biologie Clinique.* 2015; 21(01):5-15
- [5] **Oudart J-B, Maquart F-X, Ramont L.** Recommendations for the management of monoclonal gammopathies in biochemistry. *Annales de biologie clinique.* 2012;70(3):251-61.
- [6] **Carrère F, Plasse F, Pasini S, Vignon G, Mottaz P, Bonnin A, et al.** Monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS): interpretative shades of analysis and sometimes serious clinical consequences. *Annales de Biologie Clinique.* 2019;77(3):245-54.
- [7] **Ermak N, Nguyen-Khoa T, Alyanakian M-A.** Benefits of new immunoglobulin-derived biomarkers for the diagnosis and follow-up of patients with dysglobulinemia. *Annales de biologie clinique.* 2016; 74(5):597-605.
- [8] **Ouzzif Z, Doghmi K, Messaoudi N, Mahassin F, Tellal S, Derouiche M, et al.** Etude épidémiologique, étiologique et biochimique des immunoglobulinopathies monoclonales malignes. A propos de 76 cas. *Revue Tunisienne de Biologie Clinique.* 2008;(21):11-16
- [9] **Presle A, Bertok J, Schneider N, Maquart F-X, Ramont L, Oudart J-B.** An acute monoclonal gammopathy? *Annales de biologie clinique.* 2015;73(2):185-9.
- [10] **Facon T, Yacoub-Agha I, Leleu X.** Myélome multiple. *EMC hématologie,* 2003; 13-014-E-10:15

- [11] **Vrancken L, Muller J, Lejeune M, Grégoire C, Delens L, Jaspers A, et al.** Nouveautés dans la prise en charge du myélome. *Rev Med Suisse*. 2018;14:1438–42.
- [12] **Kazandjian D.** Multiple myeloma epidemiology and survival: A unique malignancy. *Seminars in Oncology*. 2016;43(6):676-81.
- [13] **Leblond V, Maloum K, Garff-Tavernier ML, Davi F, Nguyen-Khac F.** La maladie de Waldenström ou macroglobulinémie. *Revue Francophone des Laboratoires*. 2013;2013(452):73-82.
- [14] **Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A, Blade J, Merlini G, Mateos M-V, et al.** International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *The Lancet Oncology*. 2014;15(12):e538-48.
- [15] **Chigrinova E, Andres M, Schmitt Kurrer AM, Bacher U, Rovó A, Angelillo-Scherrer A.** La maladie de Waldenström. *Forum Médical Suisse*. 2018;18(48): 1006-13.
- [16] **Duchassaing D.** Phase préanalytique en biochimie : processus de maîtrise de la qualité. *EMC - Biologie Médicale*. 2006; 1(1):1-8.
- [17] **Touitou Y.** Pharmacologie: diplôme d'état d'infirmière, professionnels. Issy-les-Moulineaux: Elsevier Masson; 2007.
- [18] **Delacrétaz F, Baur AS, Schmidt P-M.** L'analyse de la moelle osseuse en pratique clinique : intérêt de l'examen combiné, aspiration et biopsie. *Rev Med Suisse*. 2001;3:21732.
- [19] **Sébahoun G, Troussard X.** Cytologie et histologie médullaires. *EMC - Hématologie*. 2010; 5(4):1-8.
- [20] **Estepa L.** Protéines totales. *EMC - Biologie médicale*. 2007;2(2):1-3.
- [21] **Raidelet L, Bricon TL.** Exploration de la protéinurie au laboratoire. *Revue Francophone des Laboratoires*. 2013;2013(451):75-82.

- [22] **Hay-Lombardie A, Pallet N, Bigot-Corbel E.** Quantitative measurement of urinary proteins in 2018: advantages, disadvantages, limits. *Annales de biologie clinique.* 2018;76(6):627-31.
- [23] **Bricon TL.** Identification et dosage des protéines urinaires au laboratoire d'analyses. *Annales de Biologie Clinique.* 2002; 60(5):525-40.
- [24] **Roubille M, Albinet H, Baudin B, Fellahi S, Gaillard O, Lombard C, et al.** Examples of accreditation of serum and urinary proteins electrophoresis. *Annales de Biologie Clinique.* 2020;78(1):87-92.
- [25] **Szymanowicz A, Cartier B, Couaillac J-P, Gibaud C, Poulin G, Rivière H, et al.** Proposition de commentaires interprétatifs prêts à l'emploi pour l'électrophorèse des protéines sériques. *Annales de Biologie Clinique.* 2006; 64(4):367-80.
- [26] **Bouayadi O, Bensalah M, Rahmani N, Assoufi S, Choukri M.** Electrophorèse des protéines sériques: étude de 410 profils électrophorétiques. *Pan Afr Med J.* 2019;32.doi : 10.11604/pamj.2019.32.161.11455
- [27] **Haute Autorité de Santé.** Quand prescrire une électrophorèse des protéines sériques (EPS) et conduite à tenir en cas d'une immunoglobuline monoclonale. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2017. Disponible sur :https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2017-01/dir1/quand_prescrire_une_electrophorese_des_proteines_seriques_eps_et_conduit_e_a_tenir_en_cas_dune_immunoglobuline_monoclonale.pdf
- [28] **Filali Mouhim S.** Myélome multiple des Os: analyse épidémiologique et biochimique d'une cohorte de 144 cas (étude rétrospective, HMIMV Rabat) [Thèse de pharmacie]. Rabat: Faculté de Médecine et de Pharmacie de Rabat; 2011
- [29] **Maréchal V.** Électrophorèse des protéines. *EMC - Biologie médicale.* 2007;2(3):1-4.

- [30] **Sebia** [En ligne] HYDRAGEL PROTEIN(E) [cité le 15 octobre 2020]. Disponible sur: <https://www.sebia.com/en-EN/produits/hydragel-proteine?fbclid=IwAR3RA-nO-OnGJ53VWgU1atwlgpdgqnoxNt8dyCaOKjc2ajgMmohSfemAbghttps://www.sebia.com/en-EN/produits/hydragel-proteine?fbclid=IwAR3RA-nO-OnGJ53VWgU1atwlgpdgqnoxNt8dyCaOKjc2ajgMmohSfemAbg>
- [31] **Sebia** [En ligne] HYDRAGEL B1-B2 [cité le 20 octobre 2020]. Disponible sur:<https://www.sebia.com/en-EN/produits/hydragel-b1-b2>
- [32] **LISSE 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(5) :557-562.
- [33] **Sebia** [En ligne].CAPILLARYS PROTEIN(E) 6 [cité le 15 octobre 2020]. Disponible sur:<https://www.sebia.com/en-EN/produits/capillarys-proteine-6>
- [34] **Nel I, Thiolières J-M, Ghillani-Dalbin P, Jacquiaud C, Piéroni L.** Migrations inattendues des chaînes légères libres d'immunoglobulines à l'électrophorèse des protéines urinaires. Annales de biologie clinique.2017;75(1):75-82.
- [35] **Dejoie T, Lakomy D, Caillon H, Pegourié B, Decaux O.** Recommandations de l'IFM (Intergroupe francophone du myélome) pour l'harmonisation de l'analyse des électrophorèses des protéines sériques et urinaires dans le diagnostic et le suivi du myélome multiple. Annales de biologie clinique.2016; 74(4):429-41.
- [36] **Szymanowicz A, Neyron M, Denis I.** Proposition de textes interprétatifs prêts à l'emploi pour l'électrophorèse des protéines urinaires. Spectra biologie. 2006;155:41.
- [37] HYDRAGEL 7HR Réf. 4102 & HYDRAGEL 15 HR Réf.4122& HYDRAGEL 7 HR Réf.4105& HYDRAGEL 15 HR Réf.4125. Notice d'utilisation Sebia 2005;8.

- [38] **Obiols J, Dupuy A-M, Bargnoux A-S, Boularan A-M, Kuster N, Cognot C, et al.** Interprétation des pics en gamma < 5 g/L en électrophorèse capillaire : intérêt du ratio « tangentiel/orthogonal ». *Annales de biologie clinique*.2016; 74(3):286-92.
- [39] **Dimopoulos M, Kyle R, Fermand J-P, Rajkumar SV, San Miguel J, Chanan-Khan A, et al.** Consensus recommendations for standard investigative workup: report of the International Myeloma Workshop Consensus Panel 3. *Blood*. 2011; 117(18):4701-5.
- [40] **Karfo R, Kabré E, Safir N, Bouabdellah M, Bencheikroun L, Sakandé J, et al.** Interprétation délicate de l'immunofixation des protéines sériques. *Pan Afr Med J*. 2018;30. doi: [10.11604/pamj.2018.30.130.13662](https://doi.org/10.11604/pamj.2018.30.130.13662)
- [41] **Sebia** [En ligne].HYDRAGEL IF [cité le 25 octobre 2020]. Disponible sur:<https://www.sebia.com/en-EN/produits/hydragel-if>
- [42] **Guis L, Chaumier A, Le Gall V, Havrez, S.** Intégration du Capillarys 2 Flex Piercing (Sebia) dans un laboratoire de biologie médicale spécialisée. *Revue Francophone des Laboratoires*. 2013 ; 2013(449):47-56.
- [43] HYDRAGEL 1 BENCE JONES Réf.4321 & HYDRAGEL 2 BENCE JONES Réf.4322& HYDRAGEL 4 BENCE JONES Réf.4324 & HYDRAGEL 9 BENCE JONES Réf.4329 Réf.4383*. Notice d'utilisation Sebia 2005;1.
- [44] **Lapalus E, Chevailler A.** Diagnostic biologique d'une immunoglobuline monoclonale. *Revue Française des Laboratoires*. 2000;2000(327):67-74.
- [45] **Retornaz F, Potard I, Franqui C, Benezech L, Halfon P, Rousseau F, et al.** Conduite à tenir devant la découverte d'un pic monoclonal à l'électrophorèse des protéines. *Annales de Gériatriologie*. 2010;3(1):15–21.
- [46] **Desbois AC, Cacoub P, Saadoun D.** Les cryoglobulinémies. *Revue du Rhumatisme*.2019;86(3):241-8.
- [47] **Cacoub P, Sène D, Saadoun D.** Les cryoglobulinémies. *La Revue de Médecine Interne*. 2008;29(3):200-8.

- [48] **Terrier B, Sène D, Saadoun D, Cacoub P.** Cryoglobulinémies. EMC - Hématologie.2012; 7(2):1-8.
- [49] **Berthélémy S.** L'hémogramme ou numération-formule sanguine. Actualités Pharmaceutiques. 2014;53(538):53-5.
- [50] **Fouquet G, Guidez S, Richez V, Systchenko T, Gruchet C, Moya N, et al.** Myélome multiple. EMC - Hématologie. 2017;12(4):1-26.
- [51] **Ramont L, Ngoc PT, Pignon B et al.** Immunofixation des protéines sériques dans les hémopathies malignes autre que le myélome multiple et la maladie de Waldenström. Ann Biol Clin. 2002; 60(5): 565-70.
- [52] **Macro M.** Immunoglobuline monoclonale. La Revue du praticien (Paris). 2008;58(18):2071–2077.
- [53] **Bachir H, Maamar M, Harmouch H, Tazi Z, Adnaoui M.** Conduite à tenir devant la découverte d'une gammopathie monoclonale à l'électrophorèse des protéines. Journal Marocain des Sciences Médicales. 2014;19(2).
- [54] **Kyle RA, Rajkumar SV.** Multiple Myeloma. New England Journal of Medicine. 2004;351(18):1860-73.
- [55] **CAULIER A.** MYELOME MULTIPLE DIAGNOSTIQUE A L'AGE DE 40 ANS ET MOINS, ETUDE RETROSPECTIVE MULTICENTRIQUE AU SEIN DE L'INTERGROUPE FRANCOPHONE DU MYELOME (IFM). [THESE D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE Mention Spécialité]. France; 2018.
- [56] **Kumar SK, Rajkumar V, Kyle RA, van Duin M, Sonneveld P, Mateos M-V, et al.** Multiple myeloma. Nat Rev Dis Primers. 2017;3(17046):1-20.
- [57] **Emile C.** Le myélome multiple : actualités biologiques. Option/Bio.2015;26(531):20-1
- [58] **Sinisalo M, Laine O.** Myélome multiple. Forum Médical Suisse. 2019;19(3940):659-60.

- [59] **Rajkumar SV.** Updated Diagnostic Criteria and Staging System for Multiple Myeloma. American Society of Clinical Oncology Educational Book.2016;(36):e418-23.
- [60] **Decaux O.** Nouveaux critères du myélome multiple et imagerie. Horizons Hémato. 2016;6(1):20-1.
- [61] **Thouvenin L, Lang N.** Gammopathies monoclonales : de la MGUS au myélome multiple. Rev Med Suisse.2019;15:1022-6.
- [62] **Rajkumar SV, Landgren O, Mateos M-V.** Smoldering multiple myeloma. Blood. 2015;125(20):3069-75.
- [63] **Fouquet G, Guidez S, Herbaux C, Demarquette H, Leleu X.** Myélome multiple indolent. La Revue de Médecine Interne.2014;35(4):243-9.
- [64] **Kyle RA, Durie BGM, Rajkumar SV, Landgren O, Blade J, Merlini G, et al.** Monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) and smoldering (asymptomatic) multiple myeloma: IMWG consensus perspectives risk factors for progression and guidelines for monitoring and management. Leukemia. 2010;24(6):1121-7.
- [65] **Toumi A, Litaiem N, Gara S, Slouma M, Bacha T, Jones M, et al.** Atteinte unguéale au cours de l'amylose systémique type AL. La Revue de Médecine Interne. 2019;40:A166 7.
- [66] **Salvador B, Cypierre A, Allenbach Y, Liozon E, Fauchais AL, Ly KH, et al.** Amylose AL : une autre grande simulatrice. La Revue de Médecine Interne.2019;40:A167.
- [67] **Manier S, Leleu X.** Myélome multiple : diagnostic clinique et perspective de traitement. Recommandations de l'International Myeloma Working Group (IMWG). Immuno-analyse & Biologie Spécialisée.2011;26(3):125-36.
- [68] **Gertz MA.** Immunoglobulin light chain amyloidosis: 2014 update on diagnosis, prognosis, and treatment. Am J Hematol 2014;89: 1132–40.

- [69] **Ben Dhia R, Harzallah A, Kaaroud H, Goucha R, Ben Hamida F, Gorsane I, et al.** Pronostic de l'amylose AL concomitante au myélome multiple. *Néphrologie & Thérapeutique*. 2017;13(5):359.
- [70] **Javaugue V, Bouteau I, Sirac C, Quellard N, Diolez J, Colombo A, et al.** Classification et prise en charge thérapeutique des gammopathies monoclonales de signification rénale. *La Revue de Médecine Interne*. 2018;39(3):161-70.
- [71] **Ferland J-P, Bridoux F, Kyle RA, Kastritis E, Weiss BM, Cook MA, et al.** How I treat monoclonal gammopathy of renal significance (MGRS). *Blood*. 2013;122(22):3583-90.
- [72] **Perrot A, Filliatre-Clement L.** Dyscrasies plasmocytaires: formes rares et atypiques. *Revue Francophone des Laboratoires*. avr 2019;2019(511):41-9.
- [73] **Bridoux F, Leung N, Hutchison CA, Touchard G, Sethi S, Fermand J-P, et al.** Diagnosis of monoclonal gammopathy of renal significance. *Kidney International*. avr 2015;87(4):698-711.
- [74] **Benkirane B, Jabri H, ElKhattabi W, Afif H.** Atteinte thoracique d'un myélome multiple (MM) à chaînes légères: entité rare (à propos d'un cas). *Revue de Pneumologie Clinique*. juin 2017;73(3):151-2.
- [75] **Burnat P, Payen C, Vest P.** Le myélome à chaîne légère: diagnostic biologique. *Eurobiologiste*. 1993;208(208):361-8.
- [76] **Tokunaga T, Hashimoto H, Yoshida Y, Sugimoto T, Mokuda S, Kosaka Y, et al.** Immunoglobulin D-kappa multiple myeloma in a patient with rheumatoid arthritis: a case report and review of the literature. *Modern Rheumatology Case Reports*. 2021;5(1):22-8.
- [77] **Chakri I, Benchekroun L.** Myélome à IgD révélé par une insuffisance rénale: À Propos d'un cas. *Journal Marocain des Sciences Médicales*. 2018;22(1):32-5.

- [78] **Malam-Abdou B, Djibrilla A, Jamai I, Ech-Chouiyakh N, Squaili T, Brah S, et al.** Un Cas de Myélome Multiple à IgD Lambda Révélé par une Insuffisance Rénale. HEALTH SCIENCES AND DISEASE. 2018;19(3):92-4.
- [79] **Mingant F, Kerspern H, Meskar A, Le Clech L, Guillerm G, Carré J-L.** Diagnosis of a non-excretory myeloma. Annales de biologie clinique. 2013;71(5):625-6.
- [80] **Masri W, Cosson C, Blonde Cynober F, Thérond P.** Difficulté et démarche de diagnostic du myélome pauci-sécrétant. Revue Francophone des Laboratoires. 2019;2019(513):67-70.
- [81] **Jaccard A.** Le syndrome POEMS. Horizons Hémato.2016;6(1):29-31
- [82] **Dispenzieri A.** How I treat POEMS syndrome. Blood. 2012;119(24):5650-8.
- [83] **Cornet É.** Classification OMS 2017 des tumeurs plasmocytaires. Revue Francophone des Laboratoires. 2019;2019(511):34-40.
- [84] **Galieni P, Cavo M, Avvisati G, Pulsoni A, Falbo R, Bonelli MA, et al.** Solitary plasmacytoma of bone and extramedullary plasmacytoma: two different entities? Ann Oncol.1995;6(7):687-91.
- [85] **Kilciksiz S, Karakoyun-Celik O, Agaoglu FY, Haydaroglu A.** A Review for Solitary Plasmacytoma of Bone and Extramedullary Plasmacytoma. The Scientific World Journal. 2012;2012:1-6.
- [86] **Masmoudi K, Elleuch E, Akrouf R, Mnejja MA, Feki A, Ezzeddine M, et al.** Le plasmocytome solitaire osseux: à propos de 3 cas et revue de la littérature. Pan Afr Med J.2016;25.doi: [10.11604/pamj.2016.25.219.10933](https://doi.org/10.11604/pamj.2016.25.219.10933)
- [87] **Ravinet A, Bay JO, Tournilhac O.** La leucémie à plasmocytes. Bulletin du Cancer.2014;101(11):1048-58.

- [88] **Sadki I, Bennesser Alaoui H, Hamaz S, El Attar N, Fakhreddine N, Serraj K.** La leucémie plasmocytaire : à propos de 2 cas. *La Revue de Médecine Interne*.2015;36:A147-8.
- [89] **Fernández de Larrea C, Kyle RA, Durie BGM, Ludwig H, Usmani S, Vesole DH, et al.** Plasma cell leukemia: consensus statement on diagnostic requirements, response criteria and treatment recommendations by the International Myeloma Working Group. *Leukemia*. 2013;27(4):780-91.
- [90] **Avet-Loiseau H.** Biologie du myélome multiple : utilité clinique. *Bulletin de l'Académie Nationale de Médecine*. 2018;202(5□6):923-34.
- [91] **Rajkumar SV, Kumar S.** Multiple Myeloma: Diagnosis and Treatment. *Mayo Clinic Proceedings*. 2016; 91(1):101-19
- [92] **Rajkumar SV.** Multiple myeloma: 2018 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *American journal of hematology*. 2018;93(8):1091-110.
- [93] **Durie BG, Salmon SE.** A clinical staging system for multiple myeloma. Correlation of measured myeloma cell mass with presenting clinical features, response to treatment, and survival. *Cancer*. 1975;36(3):842-54.
- [94] **Durie BGM, Kyle RA, Belch A, Bensinger W, Blade J, Boccadoro M, et al.** Myeloma management guidelines: a consensus report from the Scientific Advisors of the International Myeloma Foundation. *Hematol J*. 2003;4(6):379-98.
- [95] **Mihailovic J, Goldsmith SJ.** Multiple Myeloma: 18F-FDG-PET/CT and Diagnostic Imaging. *Seminars in Nuclear Medicine*. 2015;45(1):16-31.
- [96] **Durie BGM.** The role of anatomic and functional staging in myeloma: Description of Durie/Salmon plus staging system. *European Journal of Cancer*. 2006;42(11):1539-43.
- [97] **Greipp PR, Miguel JS, Durie BGM, Crowley JJ, Barlogie B, Bladé J, et al.** International Staging System for Multiple Myeloma. *J Clin Oncol*.2005;23(15):3412-20.

- [98] **Palumbo A, Avet-Loiseau H, Oliva S, Lokhorst HM, Goldschmidt H, Rosinol L, et al.** Revised International Staging System for Multiple Myeloma: A Report From International Myeloma Working Group. *JCO*. 2015;33(26):2863-9.
- [99] **Hebraud B, Magrangeas F, Cleynen A, Lauwers-Cances V, Chretien M-L, Hulin C, et al.** Role of additional chromosomal changes in the prognostic value of t(4;14) and del(17p) in multiple myeloma: the IFM experience. *Blood*.2015;125(13):2095-100.
- [100] **Mayo A, Reeder C.** Risk Stratification in Multiple Myeloma: Putting the Pieces Together. *J Adv Pract Oncol*. 2016;7(3):318-21.
- [101] **Chretien M-L, Corre J, Lauwers-Cances V, Magrangeas F, Cleynen A, Yon E, et al.** Understanding the role of hyperdiploidy in myeloma prognosis: which trisomies really matter? .*Blood*.2015;126(25):2713-9.
- [102] **Hanbali A, Hassanein M, Rasheed W, Aljurf M, Alsharif F.** The Evolution of Prognostic Factors in Multiple Myeloma. *Advances in Hematology*. 2017;2017:1-11.
- [103] **Mazzucchelli M, Frustaci AM, Deodato M, Cairoli R, Tedeschi A.** Waldenstrom's macroglobulinemia: an update. *Mediterranean Journal of Hematology and Infectious Diseases*. 2018;10(1). doi: 10.4084/MJHID.2018.004
- [104] **Bruneau J, Canioni D, Jo Molina T.** Révision 2016/2017 de la classification OMS des hémopathies lymphoïdes matures : ce qui va changer dans la pratique quotidienne. *Revue Francophone des Laboratoires*. 2017; 2017(488):39-48.
- [105] **Poulain S, Wemeau M, Balkaran S, Hivert B, Hautecoeur A, Rossignol J, et al.** Macroglobulinémie de Waldenström. *La Revue de Médecine Interne*.2010;31(5):385-94.
- [106] **Simon L, Leblond V.** [Waldenström macroglobulinaemia]. *Rev Prat*. 2018; 68(7):797-802.

- [107] **Treon SP, Xu L, Yang G, Zhou Y, Liu X, Cao Y, et al.** MYD88 L265P somatic mutation in Waldenström's macroglobulinemia. *New England Journal of Medicine*. 2012;367(9):826–833.
- [108] **Xu L, Hunter ZR, Yang G, Cao Y, Liu X, Manning R, et al.** Detection of MYD88 L265P in peripheral blood of patients with Waldenström's Macroglobulinemia and IgM monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Leukemia*. 2014;28(8):1698–1704.
- [109] **Landgren O, Tajeja N.** MYD88 and beyond: novel opportunities for diagnosis, prognosis and treatment in Waldenström's Macroglobulinemia. *Leukemia*. 2014;28(9):1799–1803.
- [110] **Varettoni M, Arcaini L, Zibellini S, Boveri E, Rattotti S, Riboni R, et al.** Prevalence and clinical significance of the MYD88 (L265P) somatic mutation in Waldenström's macroglobulinemia and related lymphoid neoplasms. *Blood*. 2013;121(13):2522-8.
- [111] **Hunter ZR, Xu L, Yang G, Zhou Y, Liu X, Cao Y, et al.** The genomic landscape of Waldenström macroglobulinemia is characterized by highly recurring MYD88 and WHIM-like CXCR4 mutations, and small somatic deletions associated with B-cell lymphomagenesis. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*. 2014;123(11):1637–1646.
- [112] **Kapoor P, Paludo J, Ansell SM.** Waldenstrom Macroglobulinemia: Familial Predisposition and the Role of Genomics in Prognosis and Treatment Selection. *Curr Treat Options in Oncol*. 2016;17(3):16.
- [113] **Giordano TP, Henderson L, Landgren O, Chiao EY, Kramer JR, El-Serag H, et al.** Risk of non-Hodgkin lymphoma and lymphoproliferative precursor diseases in US veterans with hepatitis C virus. *Jama*. 2007;297(18):2010–2017.

- [114] **Nguyen-Khac F, Lambert J, Chapiro E, Grelier A, Mould S, Barin C, et al.** Chromosomal aberrations and their prognostic value in a series of 174 untreated patients with Waldenström's macroglobulinemia. *Haematologica*.2013;98(4):649-54.
- [115] **Leblond V.** News on Waldenstrom's macroglobulinemia. *REVUE DE MEDECINE INTERNE*. 2013;34:A6–A10.
- [116] **Tomowiak C, Poulain S, Debiais C, Guidez S, Leleu X.** Maladie de Waldenström. *La Presse Médicale*. 2019;48(7-8):832-41.
- [117] **Morel P, Duhamel A, Gobbi P, Dimopoulos MA, Dhodapkar MV, McCoy J, et al.** International prognostic scoring system for Waldenström macroglobulinemia. *Blood*. 2009;113(18):4163-70.
- [118] **Grosbois B.** Gammopathie monoclonale et myélome multiple: quelles nouveautés? quelles perspectives?. *La Revue de Médecine Interne*. 2007;28(10):667-9.
- [119] **Chaïbi P, Merlin L, Thomas C, Piette F.** Les gammopathies monoclonales de signification indéterminée. *Ann. Med. Interne*.2002; 153(7):459-66.
- [120] **SADOUKE Khadija.** Les immunoglobulinopathies monoclonales : Etude épidémiologique, biochimique et étiologique d'une cohorte de 214 cas [Thèse de pharmacie]. Rabat: Faculté de Médecine et de Pharmacie de Rabat; 2009
- [121] **Boubacar MS.** Gammopathies monoclonales : Aspects épidémiologiques et biologiques au CHU Hassan II de Fès [mémoire de fin d'étude spécialité]. Fès: faculté de medecine et de pharmacie de Fès; 2019.
- [122] **Mseddi-Hdiji S, Haddouk S, Ben Ayed M, Tahri N, Elloumi M, Baklouti S, et al.** Gammopathies monoclonales en Tunisie : analyse épidémiologique, immunochimique et étiologique d'une série de 288 cas. *Pathologie Biologie*. 2005;53(1):19-25.
- [123] **Fine J, Marneux M.** Données récentes sur les Gammopathies monoclonales. *Revue Francaise de Transfusion et Immuno-hématologie*. 1985;28(6):591-600.

- [124] **Belouni R, Allam I, Cherguelaine K, Berkani L, Belaid B, Berkouk Y, et al.** Epidemiological and immunochemical parameters of monoclonal plasma cell dyscrasias of 2121 cases in Algeria. *Current Research in Translational Medicine*.2020;68(2):67-70.
- [125] **Kyle RA.** MONOCLONAL GAMMOPATHY OF UNDETERMINED SIGNIFICANCE AND SOLITARY PLASMACYTOMA. *Hematology/Oncology Clinics of North America*. 1997;11(1):71-87.
- [126] **Ong F, Hermans J, Noordijk EM, Wijermans PW, Seelen PJ, De Kieviet W, et al.** A population-based registry on paraproteinaemia in the Netherlands. *British Journal of Haematology*. 1997;99(4):914-20.
- [127] **Decaux O, Rodon P, Ruelland A, Estepa L, Leblay R, Grosbois B.** Épidémiologie 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(10):670-6
- [128] **Madan S, Greipp PR.** The incidental monoclonal protein: Current approach to management of monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS). *Blood Reviews*. 2009;23(6):257-65.
- [129] **Makni S, Zouari R, Barbouch MR, Ayed Kh, Moalla M, Zakraoui L.** Gammopathies monoclonales en Tunisie. *Revue Française de Transfusion et d'Hémodiologie*. 1990;33(1):31-8.
- [130] **ELFOUNINI SIHAM.** Expérience du laboratoire de Biochimie de l'HMIMV dans l'isotypage des immunoglobulines monoclonales [Thèse de pharmacie]. Rabat: Faculté de Médecine et de Pharmacie de Rabat; 2017
- [131] **Janvier M.** Immunoglobuline monoclonale et myélome. Devenir et suivi des immunoglobulines monoclonales, nouveaux aspects diagnostiques et thérapeutiques du myélome. *Revue du Rhumatisme*. 2008;75(4):358-61.

- [132] **BOULAHIA A, FAR S.** Gammopathie monoclonale et myélome multiple :Approches épidémiologique et technique [Mémoire de Master,Sciences Biologiques ,Immunologie et oncologie]. Algérie: Université des Frères Mentouri Constantine Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie; 2016.
- [133] **Verebi C, Talbot A, Gendron N, Hurtado-Nedelec M.** Intérêt du dosage des chaînes légères libres dans le cadre de gammopathies monoclonales, autres hémopathies malignes et maladies auto-immunes. *Annales de Biologie Clinique*.2019;77(4):397-406.
- [134] **Kaur H, Gosavi S, Datarkar A, Gupta V.** Oral Cavity: an Inception to Diagnose Plasma Cell Myeloma. Case Report and Literature Review. *SN Compr Clin Med*. 2020;2(11):2466-75.
- [135] **Zhou L, Yu Q, Wei G, Wang L, Huang Y, Hu K, et al.** Global, Regional, and National Burden of Multiple Myeloma from 1990 to 2019: Estimates from the 2019 Global Burden of Disease study [En ligne]. In Review; 2020 déc [cité 3 janv 2021]. Disponible sur: <https://www.researchsquare.com/article/rs-129181/v1>
- [136] **Raab MS, Podar K, Breitkreutz I, Richardson PG, Anderson KC.** Multiple myeloma. *Lancet*. 2009;374(9686):324-39.
- [137] **Manus J-M.** Le myélome multiple, toujours. *Revue Francophone des Laboratoires*. 2018;2018(504):15.
- [138] **Gerecke C, Fuhrmann S, Striffler S, Schmidt-Hieber M, Einsele H, Knop S.** The Diagnosis and Treatment of Multiple Myeloma. *Dtsch Arztebl Int*. 2016;113(27-28):470-6.
- [139] **Registre des cancers de Rabat .INCIDENCE DES CANCERS A RABAT de l'année 2005.**Dispoible sur :http://biblio.medramo.ac.ma/bib/RECRAB_2005.pdf
- [140] **Barreto PKM, Correia EPE, Piovezani R, Roithmann S, Vilela MAP.** Recurrence of Multiple Myeloma Detected by Fundoscopy – Case Report. *EC Ophthalmology*. 2016;4(3):542-5.

- [141] **Landgren O, Gridley G, Turesson I, Caporaso NE, Goldin LR, Baris D, et al.** Risk of monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) and subsequent multiple myeloma among African American and white veterans in the United States. *Blood*. 2006;107(3):904-6.
- [142] **Regnault-Leuger C, Thoron A, Porro B, Roquelaure Y, Petit A.** Améliorer la prise en charge socioprofessionnelle du myélome multiple : création d'une fiche d'information à destination des patients. *Archives des Maladies Professionnelles et de l'Environnement*.2020;81(5):552.
- [143] **El mezouar I.** MYELOME Multiple (A propos de 58 cas) [Thèse de médecine]. FES: FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE FES; 2010.
- [144] **N. Gaougaou, L. Bahri, Quessar A, Benchekroun S, El Bakkouri J, Riyad M, et al.** Présentation épidémiologique, clinique, biologique et pronostique du myélome multiple à Casablanca (Maroc). *J Afr Cancer*. 2014;6(3):159-65.
- [145] **Kakpovi K, Oniankitan O, Houzou P, Koffi-Tessio VE, Tagbor KC, Fianyo E, et al.** Profil du Myélome Multiple des os en consultation rhumatologique à Lomé (Togo). *Rev Mar Rhum*. 2014;27:48-53.
- [146] **Mohammadi L, Harir N, Brahimi M, Moulessehoul S, Bekadja MA.** Epidemiological, clinical and pronostic aspects of multiple myeloma eligible for therapeutic intensification followed by autologous hematopoietic stem cell in the Algerian West: report of 147 cases. *Tunis Med*. 2017;95(6):415-21.
- [147] **Engelhardt M, Domm A-S, Dold SM, Ihorst G, Reinhardt H, Zober A, et al.** A concise revised Myeloma Comorbidity Index as a valid prognostic instrument in a large cohort of 801 multiple myeloma patients. *Haematologica*.2017;102(5):910-21.
- [148] **Ben Nessira S, Barbouche S, Chargui S, Grati R, Ben Amor S, Hedri H, et al.** Myélome multiple : étude descriptive de 211 cas. *Néphrologie & Thérapeutique*. 2018;14(5):397.

- [149] **Sekkat J, Rachidi W, Janani, S, Mkinsi O.** Myelome multiple du sujet jeune : à propos d'un cas. *Rev Mar Rhum.* 2012;22:68-70.
- [150] **Bladé J, Kyle RA, Greipp PR.** Presenting features and prognosis in 72 patients with multiple myeloma who were younger than 40 years. *Br J Haematol.* 1996;93(2):345-51.
- [151] **El Husseiny NM, Kasem N, El Azeem HA, Mattar MW.** Multiple myeloma: a descriptive study of 217 Egyptian patients. *Ann Hematol.* 2014;93(1):141-5.
- [152] **Fall S, Dieng F, Diouf C, Djiba B, Ndao AC, Ndiaye FSD.** Diagnostic and evolutionary profile of multiple myeloma in Senegal: monocentric study conducted from 2005 to 2016. *Pan Afr Med J.* 2017;27:262.
- [153] **Sack FFN, Ngouadjeu E, Carre J-L.** MYELOME MULTIPLE ASPECTS EPIDEMIOLOGIQUES, CLINIQUES, PARACLINIQUES : A PROPOS DE 67 OBSERVATIONS COLLIGÉES A L'HOPITAL CENTRAL DE YAOUNDE ET A L'HOPITAL GENERAL DE DOUALA. *Rev CAMES SANTE.* 2017;5(2):73-80.
- [154] **Dumontet c, Couray-Targe S, Teisseire M, Karlin L, Maucort-Boulch D.** Prise en charge en vie réelle des patients hospitalisés pour myélome multiple en France. *Hématologie.* 2017;23(2):221
- [155] **Tsang M, Le M, Ghazawi FM, Cyr J, Alakel A, Rahme E, et al.** Multiple myeloma epidemiology and patient geographic distribution in Canada: A population study. *Cancer.* 15 juill 2019;125(14):2435-44.
- [156] **Brahem M, Jguirim M, Klii R, Mhenni A, Laataoui S, Younes M, et al.** Myélome multiple : étude descriptive de 94 cas. *La Revue de Médecine Interne.* 2015;36:A139-40.
- [157] **NGOLET LO, KOCKO I, ATIPO FOG, OVA JDGO, DOKEKIAS AE, NTSIBA H.** Le myélome multiple symptomatique à Brazzaville: A propos de 40 cas. *Annale des Sciences de la Santé.* 2017;16(1):1-7

- [158] **Mrabet R, Taibi K, Rahal Y, Kehal S, Hakiki H, Bousahba M, et al.** Gestion des complications du myélome multiple au CHU Oran, Algérie. *Hématologie*. 2017;23(2):221
- [159] **Manier S, de Charette de la Contrie M, Hieulle J, Daniel A, Facon T.** Myélome multiple : des critères diagnostiques et pronostiques renouvelés et de forts espoirs thérapeutiques. *La Presse Médicale*. 2019;48(7-8):825-31.
- [160] **Roux S.** L'os du myélome multiple : physiopathologie. *Revue du Rhumatisme Monographies*. 2017;84(2):181-6.
- [161] **Haute Autorité de Santé.** Tumeur maligne, affection maligne du tissu lymphatique ou hématopoïétique Myélome multiple. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2010. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2011-02/ald_30_gm_myelome_vf.pdf
- [162] **Zarrouk M, Ben Neji H, Mansouri R, Emna B, Bchir M, Kefi S, et al.** Myélome multiple et insuffisance rénale chez les patients éligibles à la greffe : expérience monocentrique de l'hôpital Aziza Othmana (Tunis). *Hématologie*. 2017;23(2):233
- [163] **Ndiaye FSD, Pouye A, Fall S, Diallo S, Ndongo S, El Kacimi S, et al.** Présentation clinique du myélome multiple à Dakar (Sénégal): à propos de 71 observations. *J Afr Cancer*. 2011;3(1):8-11.
- [164] **Bouatay A, Hizem S, Ben Youssef Y, Sayari F, Braham N, Khélif A, et al.** Myélome multiple : aspect clinique, diagnostic biologique et pronostic. *Immuno-analyse & Biologie Spécialisée*. 2013;28(1):30-5.
- [165] **Abdoulkarim Omar D, Fall S, Lemrabott AT, Cissé MM, Keita N, Fall K, et al.** Atteintes rénales au cours du myélome multiple en contexte subsaharien : profils épidémiologique, diagnostique, pronostique et évolutif. *Néphrologie & Thérapeutique*. 2017;13(5):377-8.

- [166] **Bouterfas B.** Atteinte rénale au cours du myélome multiple : résultat d'une étude monocentrique au CHU de Sidi Bel Abbés. *Néphrologie & Thérapeutique*.2014;10(5):349.
- [167] **Mélanie TW, Cyr GM, Amidou S, Albert CP, Amelie LD, Apollinaire GD.** MANIFESTATIONS RENALES DES GAMMAPATHIES MONOCLONALES AU CHU DE YOPOUGON DE 2000 A 2016: ETUDE RETROSPECTIVE D'UNE SERIE DE 42 CAS. *Mali Médical*. 2018;33(1).
- [168] **Pallet N, Bastard J-P, Claeysens S, Fellahi S, Delanaye P, Piéroni L, et al.** Proteinuria typing: how, why and for whom? *Annales de Biologie Clinique*. 2019;77(1):13-25.
- [169] **Azaiez S, Barbouch S, Aoudia R, Goucha R, Kaaroud H, Hamida FB, et al.** Atteintes glomérulaires au cours du myélome multiple : facteurs prédictifs et étude de survie. *Néphrologie & Thérapeutique*. 2018;14(5):353-4.
- [170] **Bird JM, Owen RG, D'Sa S, Snowden JA, Pratt G, Ashcroft J, et al.** Guidelines for the diagnosis and management of multiple myeloma 2011. *British journal of haematology*. 2011;154(1):32–75.
- [171] **Boesch A, Burnier M, Cairoli A, Kissling S.** Avancées thérapeutiques dans les maladies rénales associéesaux gammopathies monoclonales [Therapeutic advances in monoclonal gammopathy-associated renal diseases]. *Revue medicale suisse*. 2017;13(551):462–467.
- [172] **Younes M, Hachfi H, Hammouda F, Younes K, Ben Hammouda S.** Les facteurs pronostiques de survie au cours du myélome multiple. *Tunis Med*. 2014;92(6):399–405.
- [173] **Résimont G, GADISSEUR R, LUTTERI L, KRZESINSKI J-M, CAVALIER E, DELANAYE P.** Comment j'explore... Une protéinurie. *Revue medicale de Liege*. 2018;73(10):519–525.

- [174] **Baudin B.** Une protéinurie élevée associée à une hypercalcémie. *Revue Francophone des Laboratoires*. 2020;2020(524):76-8.
- [175] **Castillo JJ, Olszewski AJ, Kanan S, Meid K, Hunter ZR, Treon SP.** Overall survival and competing risks of death in patients with Waldenström macroglobulinaemia: an analysis of the Surveillance, Epidemiology and End Results database. *British Journal of Haematology*. 2015;169(1):81-9.
- [176] **Orphanet** [En ligne].Waldenström macroglobulinemia [cité 25 octobre 2020]. Disponible sur : [https://www.orpha.net/consor4.01/www/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=EN&data_id=10313&Maladie\(s\)/groupes%20de%20maladies=Macroglobulinemie-de-Waldenstrom&title=Macroglobulin%20emie%20de%20Waldenstr%20F6m&search=Disease_Search_Simple&ChdId=0](https://www.orpha.net/consor4.01/www/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=EN&data_id=10313&Maladie(s)/groupes%20de%20maladies=Macroglobulinemie-de-Waldenstrom&title=Macroglobulin%20emie%20de%20Waldenstr%20F6m&search=Disease_Search_Simple&ChdId=0)
- [177] **Kyle RA, Larson DR, Therneau TM, Dispenzieri A, Kumar S, Cerhan JR, et al.** Long-term follow-up of monoclonal gammopathy of undetermined significance. *New England Journal of Medicine*. 2018;378(3):241–249.
- [178] **HADJ BARAKA N.** MALADIE DE WALDENSTRÖM: DONNEES EPIDEMIOLOGIQUES, DIAGNOSTIQUES ET THERAPEUTIQUES A PROPOS DE 14 CAS COLLIGES A L'HOPITAL MILITAIRE D'INSTRUCTION MOHAMMED V-RABAT [Thèse de médecine]. Rabat: FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE; 2019.
- [179] **Bergón E, Miravalles E.** Retrospective study of monoclonal gammopathies detected in the clinical laboratory of a Spanish healthcare district: 14-year series. *Clin Chem Lab Med*. 2007;45(2):190-6.
- [180] **Kristinsson SY, Koshiol J, Björkholm M, Goldin LR, McMaster ML, Turesson I, et al.** Immune-related and inflammatory conditions and risk of lymphoplasmacytic lymphoma or Waldenström macroglobulinemia. *Journal of the National Cancer Institute*. 2010;102(8):557–567.

- [181] **Andriko JA, Aguilera NS, Chu WS, Nandedkar MA, Cotelingam JD.** Waldenström's macroglobulinemia: a clinicopathologic study of 22 cases. *Cancer*. 1997;80(10):1926-35.
- [182] **Djouadi-Lahlou K, Belhadri F, Ahmed-Nacer R, Hamladji R.M, Rahali M.C., Ardjoun F.Z, et al.** APPROCHE ÉPIDÉMIOLOGIQUE DE LA MALADIE DE WALDENSTRÖM EN ALGÉRIE. ETUDE NATIONALE, MULTICENTRIQUE A PROPOS DE 91 CAS SUR UNE PÉRIODE DE 05 ANS (2009 -2013). *Revue Algérienne d'Hématologie*.2016 ;(12):38-41
- [183] **Braiek N, Braiek N, Jerbi M, Aoudia R, Gaied H, Chargui S, et al.** L'atteinte rénale au cours de la maladie de Waldenström. *Néphrologie & Thérapeutique*.2016;12(5):355.
- [184] **Merli M, Bianchi B, Bertù L, Ferrario A, Mora B, Furlan D, et al.** Validation and further potentialities of the novel AWM score for progression risk stratification in patients with asymptomatic Waldenström macroglobulinemia. *Leukemia & Lymphoma*. 2020;61(4):987–89.
- [185] **Jeong S, Kong SG, Kim DJ, Lee S, Lee HS.** Incidence, prevalence, mortality, and causes of death in Waldenström macroglobulinemia: a nationwide, population-based cohort study. *BMC Cancer*.2020;20(1):623.
- [186] **Simon L, Baron M, Leblond V.** How we manage patients with Waldenström macroglobulinaemia. *British Journal of Haematology*. 2018;181(6):737–51.
- [187] **.Drouet T, Behin A, Psimaras D, Choquet S, Guillevin R, Hoang Xuan K.** Syndrome de Bing-Neel révélateur d'une maladie de Waldenström : étude d'un cas et revue de la littérature. *Revue Neurologique*.2010; 166(1):66-75.
- [188] **Castillo JJ, Treon SP.** Initial Evaluation of the Patient with Waldenström Macroglobulinemia. *Hematology/Oncology Clinics*.2018;32(5):811-20.



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 publique, 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 méprisée de mes confrères si je manquais à mes engagements.*

جامعة محمد الخامس
كلية الطب والصيدلة
- الرباط -

قسم الصيدلي

بسم الله الرحمن الرحيم
وأحس 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 وبأداب 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.
- ◀ لأحظى بتقدير الناس إن أنا تقيدت بعهودي، أو أحتقر من طرف زملائي إن أنا لم أف بالالتزاماتي.

"والله على ما أقول شهيد"



المملكة المغربية
جامعة محمد الخامس بالرباط
كلية الطب والصيدلة
الرباط



جامعة محمد الخامس بالرباط
Université Mohammed V de Rabat

أطروحة رقم: 50

سنة : 2021

الاعتلالات الغامائية وحيدة النسيلة الخبيثة (الورم النقوي المتعدد، مرض فالدينشتروم): الجوانب الباثية، السريرية والبيولوجية للحالات التي تم رصدها على مدى 19 عاماً في مختبر الكيمياء الحيوية و علم السموم في المستشفى العسكري الدراسي محمد الخامس بالرباط

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم : / / 2021

من طرف

السيدة أسماء بلوش

المزودة في 11 أكتوبر 1994 بأكادير

لنيل شهادة

دكتور في الصيدلة

الكلمات الأساسية : البروتين وحيد النسيلة؛ الاعتلالات الغامائية وحيدة النسيلة الخبيثة؛ الورم النقوي المتعدد؛ مرض فالدينشتروم؛ الترحيل الكهربائي للبروتينات

أعضاء لجنة التحكيم:

رئيس

السيد كمال دغمي

مشرف

أستاذ في علم الدم السريري

السيدة زهرة أوزيف

عضو

أستاذة في الكيمياء الحيوية

السيد خالد النبيبي

عضو

أستاذ في الطب الباطني

السيد عبد الله دامي

عضو

أستاذ في الكيمياء الحيوية

السيدة منية أبو عبد الله

أستاذة في الكيمياء الحيوية