

Profil biochimique du myélome multiple à propos de 50 cas.

THESE

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 29/05/2018

PAR

M. CAMARA Tibou

Né Le 06 Octobre 1991 à Dalaba en Guinée

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE

MOTS-CLES

Myélome – Profil biochimique – Immunofixation – Gammopathie monoclonale

JURY

M.	A. ELFIKRI Professeur de Radiologie	PRESIDENT
M.	A. BOUKHIRA Professeur de Biochimie Toxicologie	RAPPORTEUR
Mme	L. ARSALANE Professeur de Microbiologie Virologie	} JUGES
M.	N. ZEMRAOUI Professeur agrégé de Néphrologie	

Serment d'hippocrate

Au moment d'être admis à devenir membre de la profession médicale, je m'engage solennellement à consacrer ma vie au service de l'humanité.

Je traiterai mes maîtres avec le respect et la reconnaissance qui leur sont dus.

Je pratiquerai ma profession avec conscience et dignité. La santé de mes malades sera mon premier but.

Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.

Je maintiendrai par tous les moyens en mon pouvoir l'honneur et les nobles traditions de la profession médicale.

Les médecins seront mes frères.

Aucune considération de religion, de nationalité, de race, aucune considération politique et sociale, ne s'interposera entre mon devoir et mon patient.

Je maintiendrai strictement le respect de la vie humaine dès sa conception.

Même sous la menace, je n'userai pas mes connaissances médicales d'une façon contraire aux lois de l'humanité.

Je m'y engage librement et sur mon honneur.



LISTE
DES PROFESSEURS

UNIVERSITE CADI AYYAD
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE
MARRAKECH

Doyens Honoraires : Pr. Badie Azzaman MEHADJI
: Pr. Abdelhaq ALAOUI YAZIDI

ADMINISTRATION

Doyen : Pr. Mohammed BOUSKRAOUI
Vice doyen à la Recherche et la Coopération : Pr. Mohamed AMINE
Vice doyen aux Affaires Pédagogiques : Pr. Redouane EL FEZZAZI
Secrétaire Générale : Mr. Azzeddine EL HOUDAIGUI

Professeurs de l'enseignement supérieur

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
ABOULFALAH Abderrahim	Gynécologie- obstétrique	FINECH Benasser	Chirurgie - générale
ADERDOUR Lahcen	Oto- rhino- laryngologie	FOURAIJI Karima	Chirurgie pédiatrique B
ADMOU Brahim	Immunologie	GHANNANE Houssine	Neurochirurgie
AIT BENALI Said	Neurochirurgie	KHALLOUKI Mohammed	Anesthésie- réanimation
AIT-SAB Imane	Pédiatrie	KHATOURI Ali	Cardiologie
AKHDARI Nadia	Dermatologie	KISSANI Najib	Neurologie
AMAL Said	Dermatologie	KOULALI IDRISSI Khalid	Traumato- orthopédie

AMINE Mohamed	Epidémiologie- clinique	KRATI Khadija	Gastro- entérologie
AMMAR Haddou	Oto-rhino-laryngologie	LAOUAD Inass	Néphrologie
ARSALANE Lamiae	Microbiologie -Virologie	LMEJJATI Mohamed	Neurochirurgie
ASMOUKI Hamid	Gynécologie- obstétrique B	LOUZI Abdelouahed	Chirurgie - générale
ASRI Fatima	Psychiatrie	MAHMAL Lahoucine	Hématologie - clinique
BENELKHAÏAT Ridouan	Chirurgie - générale	MANOUDI Fatiha	Psychiatrie
BOUAÏTY Brahim	Oto-rhino- laryngologie	MANSOURI Nadia	Stomatologie et chiru maxillo faciale
BOUGHALEM Mohamed	Anesthésie - réanimation	MOUDOUNI Said Mohammed	Urologie
BOUKHIRA Abderrahman	Biochimie - chimie	MOUTAJ Redouane	Parasitologie
BOUMZEBRA Drissi	Chirurgie Cardio- Vasculaire	MOUTAOUAKIL Abdeljalil	Ophtalmologie
BOURROUS Monir	Pédiatrie A	NAJEB Youssef	Traumato- orthopédie
BOUSKRAOUI Mohammed	Pédiatrie A	NEJMI Hicham	Anesthésie- réanimation
CHAKOUR Mohamed	Hématologie	NIAMANE Radouane	Rhumatologie
CHELLAK Saliha	Biochimie- chimie	OULAD SAIAD Mohamed	Chirurgie pédiatrique
CHERIF IDRISSE EL GANOUNI Najat	Radiologie	RAJI Abdelaziz	Oto-rhino-laryngologie
CHOULLI Mohamed Khaled	Neuro pharmacologie	SAIDI Halim	Traumato- orthopédie
DAHAMI Zakaria	Urologie	SAMKAOUI Mohamed Abdenasser	Anesthésie- réanimation
EL ADIB Ahmed Rhassane	Anesthésie- réanimation	SARF Ismail	Urologie
EL FEZZAZI Redouane	Chirurgie pédiatrique	SBIHI Mohamed	Pédiatrie B

EL HATTAOUI Mustapha	Cardiologie	SOUMMANI Abderraouf	Gynécologie- obstétrique A/B
EL HOUDZI Jamila	Pédiatrie B	TASSI Noura	Maladies infectieuses
ELFIKRI Abdelghani	Radiologie	YOUNOUS Said	Anesthésie- réanimation
ESSAADOUNI Lamiaa	Médecine interne	ZOUHAIR Said	Microbiologie
ETTALBI Saloua	Chirurgie réparatrice et plastique		

Professeurs Agrégés

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
ABKARI Imad	Traumato- orthopédie B	FADILI Wafaa	Néphrologie
ABOU EL HASSAN Taoufik	Anesthésie- réanimation	FAKHIR Bouchra	Gynécologie- obstétrique A
ABOUCHADI Abdeljalil	Stomatologie et chir maxillo faciale	FAKHRI Anass	Histologie- embyologie cytogénétique
ABOUSSAIR Nisrine	Génétique	GHOUNDALE Omar	Urologie
ADALI Imane	Psychiatrie	HACHIMI Abdelhamid	Réanimation médicale
ADALI Nawal	Neurologie	HAJJI Ibtissam	Ophtalmologie
AGHOUTANE El Mouhtadi	Chirurgie pédiatrique A	HAOUACH Khalil	Hématologie biologique
AISSAOUI Younes	Anesthésie réanimation	HAROU Karam	Gynécologie- obstétrique B
AIT AMEUR Mustapha	Hématologie Biologique	HOCAR Ouafa	Dermatologie
AIT BENKADDOUR Yassir	Gynécologie- obstétrique A	JALAL Hicham	Radiologie

ALAOUI Mustapha	Chirurgie- vasculaire péripherique	KAMILI El Ouafi El Aouni	Chirurgie pédiatrique B
ALJ Soumaya	Radiologie	KHOUCHANI Mouna	Radiothérapie
AMRO Lamyae	Pneumo- phtisiologie	KRIET Mohamed	Ophtalmologie
ANIBA Khalid	Neurochirurgie	LAGHMARI Mehdi	Neurochirurgie
ATMANE El Mehdi	Radiologie	LAKMICHY Mohamed Amine	Urologie
BAIZRI Hicham	Endocrinologie et maladies métaboliques	LAKOUICHMI Mohammed	Stomatologie et Chirurgie maxillo faciale
BASRAOUI Dounia	Radiologie	LOUHAB Nisrine	Neurologie
BASSIR Ahlam	Gynécologie- obstétrique A	MADHAR Si Mohamed	Traumato- orthopédie A
BELBARAKA Rhizlane	Oncologie médicale	MAOULAININE Fadl mrabih rabou	Pédiatrie (Neonatalogie)
BELKHOUE Ahlam	Rhumatologie	MATRANE Aboubakr	Médecine nucléaire
BEN DRISS Laila	Cardiologie	MEJDANE Abdelhadi	Chirurgie Générale
BENCHAMKHA Yassine	Chirurgie réparatrice et plastique	MOUAFFAK Youssef	Anesthésie - réanimation
BENHIMA Mohamed Amine	Traumatologie - orthopédie B	MOUFID Kamal	Urologie
BENJELLOUN HARZIMI Amine	Pneumo- phtisiologie	MSOUGGAR Yassine	Chirurgie thoracique
BENJILALI Laila	Médecine interne	NARJISS Youssef	Chirurgie générale
BENLAI Abdeslam	Psychiatrie	NOURI Hassan	Oto rhino laryngologie
BENZAROUEL Dounia	Cardiologie	OUALI IDRISSE Mariem	Radiologie
BOUCHENTOUF Rachid	Pneumo- phtisiologie	OUBAHA Sofia	Physiologie

BOUKHANNI Lahcen	Gynécologie- obstétrique B	QACIF Hassan	Médecine interne
BOURRAHOUEAT Aicha	Pédiatrie B	QAMOUISS Youssef	Anesthésie- réanimation
BSISS Mohamed Aziz	Biophysique	RABBANI Khalid	Chirurgie générale
CHAFIK Rachid	Traumato- orthopédie A	RADA Noureddine	Pédiatrie A
DAROUASSI Youssef	Oto-Rhino Laryngologie	RAFIK Redda	Neurologie
DRAISS Ghizlane	Pédiatrie	RAIS Hanane	Anatomie pathologique
EL AMRANI Moulay Driss	Anatomie	RBAIBI Aziz	Cardiologie
EL ANSARI Nawal	Endocrinologie et maladies métaboliques	ROCHDI Youssef	Oto-rhino- laryngologie
EL BARNI Rachid	Chirurgie- générale	SAJIAI Hafsa	Pneumo- phtisiologie
EL BOUCHTI Imane	Rhumatologie	SAMLANI Zouhour	Gastro- entérologie
EL BOUIHI Mohamed	Stomatologie et chir maxillo faciale	SEDDIKI Rachid	Anesthésie – Réanimation
EL HAOUATI Rachid	Chiru Cardio vasculaire	SORAA Nabila	Microbiologie - virologie
EL HAOURY Hanane	Traumato- orthopédie A	TAZI Mohamed Illias	Hématologie- clinique
EL IDRISSE SLITINE Nadia	Pédiatrie	ZAHLANE Kawtar	Microbiologie - virologie
EL KARIMI Saloua	Cardiologie	ZAHLANE Mouna	Médecine interne
EL KHADER Ahmed	Chirurgie générale	ZAOUI Sanaa	Pharmacologie
EL KHAYARI Mina	Réanimation médicale	ZEMRAOUI Nadir	Néphrologie

EL MGHARI TABIB Ghizlane	Endocrinologie et maladies métaboliques	ZIADI Amra	Anesthésie – réanimation
EL OMRANI Abdelhamid	Radiothérapie	ZYANI Mohammed	Médecine interne

Professeurs Assistants

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
ABDELFETTAH Youness	Rééducation et Réhabilitation Fonctionnelle	Hammoune Nabil	Radiologie
ABDOU Abdessamad	Chiru Cardio vasculaire	HAZMIRI Fatima Ezzahra	Histologie – Embryologie – Cytogénétique
ABIR Badreddine	Stomatologie et Chirurgie maxillo faciale	IHBIBANE fatima	Maladies Infectieuses
ADARMOUCH Latifa	Médecine Communautaire (médecine préventive, santé publique et hygiène)	JALLAL Hamid	Cardiologie
AIT BATAHAR Salma	Pneumo- phtisiologie	JANAH Hicham	Pneumo- phtisiologie
AKKA Rachid	Gastro – entérologie	KADDOURI Said	Médecine interne
ALAOUI Hassan	Anesthésie – Réanimation	LAFFINTI Mahmoud Amine	Psychiatrie
AMINE Abdellah	Cardiologie	LAHKIM Mohammed	Chirurgie générale
ARABI Hafid	Médecine physique et réadaptation fonctionnelle	LALYA Issam	Radiothérapie

ARSALANE Adil	Chirurgie Thoracique	LOQMAN Souad	Microbiologie et toxicologie environnementale
ASSERRAJI Mohammed	Néphrologie	MAHFOUD Tarik	Oncologie médicale
BAALLAL Hassan	Neurochirurgie	MARGAD Omar	Traumatologie - orthopédie
BABA Hicham	Chirurgie générale	MILOUDI Mohcine	Microbiologie - Virologie
BELARBI Marouane	Néphrologie	MLIHA TOUATI Mohammed	Oto-Rhino - Laryngologie
BELBACHIR Anass	Anatomie-pathologique	MOUHSINE Abdelilah	Radiologie
BELFQUIH Hatim	Neurochirurgie	MOUNACH Aziza	Rhumatologie
BELHADJ Ayoub	Anesthésie - Réanimation	MOUZARI Yassine	Ophthalmologie
BENNAOUI Fatiha	Pédiatrie (Neonatalogie)	NADER Youssef	Traumatologie - orthopédie
BOUCHAMA Rachid	Chirurgie générale	NADOUR Karim	Oto-Rhino - Laryngologie
BOUCHENTOUF Mohammed	Sidi Chirurgie générale	NAOUI Hafida	Parasitologie Mycologie
BOUKHRIS Jalal	Traumatologie - orthopédie	NASSIM SABAH Taoufik	Chirurgie Réparatrice et Plastique
BOUZERDA Abdelmajid	Cardiologie	NYA Fouad	Chirurgie Cardio - Vasculaire
CHETOUI Abdelkhalek	Cardiologie	OUEIAGLI NABIH Fadoua	Psychiatrie
CHRAA Mohamed	Physiologie	REBAHI Houssam	Anesthésie - Réanimation
EL HARRECH Youness	Urologie	RHARRASSI Isam	Anatomie-pathologique

EL KAMOUNI Youssef	Microbiologie Virologie	SALAMA Tarik	Chirurgie pédiatrique
EL MEZOUARI El Moustafa	Parasitologie Mycologie	SAOUAB Rachida	Radiologie
ELBAZ Meriem	Pédiatrie	SEBBANI Majda	Médecine Communautaire (médecine préventive, santé publique et hygiène)
ELQATNI Mohamed	Médecine interne	SERGHINI Issam	Anesthésie - Réanimation
ESSADI Ismail	Oncologie Médicale	TAMZAOURTE Mouna	Gastro - entérologie
FDIL Naima	Chimie de Coordination Bio- organique	TOURABI Khalid	Chirurgie réparatrice et plastique
FENNANE Hicham	Chirurgie Thoracique	YASSIR Zakaria	Pneumo- phtisiologie
GHAZI Mirieme	Rhumatologie	ZARROUKI Youssef	Anesthésie - Réanimation
GHOZLANI Imad	Rhumatologie	ZIDANE Moulay Abdelfettah	Chirurgie Thoracique
HAMMI Salah Eddine	Médecine interne	ZOUIZRA Zahira	Chirurgie Cardio- Vasculaire



DEDICACES

« Seule la médiation d'autrui peut constituer un individu comme un Autre » *Simone de BEAUVOIR.*



Je dédie cette thèse....

À MES CHERS PARENTS Rouguiatou Barry et Alpha Ousmane

Aucune dédicace ne saurait exprimer ma reconnaissance pour toutes ces années de sacrifices que vous avez consenti pour mon instruction et mon bien être.

Je vous remercie pour tout le soutien et l'amour que vous me portez depuis mon enfance et j'espère que votre bénédiction m'accompagne toujours.

Que ce modeste travail soit l'exaucement de vos vœux tant formulés, le fruit de vos innombrables sacrifices, bien que je ne vous en acquitterai jamais assez.

Puisse le destin, vous accorder santé, bonheur et longue vie et faire en sorte que jamais je ne vous déçoive.

A MON CHER ONCLE ET HOMONYME CAMARA T.

Grace a toi tout ceci est devenu possible tu n'es pas seulement un second père mais aussi et surtout un modèle qui ne cesse de m'inspirer et me guider malgré la distance, tes conseils raisonnent encore dans ma mémoire et avec le temps se sont érigés en principes qui m'ont permis de me décider et m'orienter en toutes circonstances. Tu m'as dit de toujours "faire recours a la sagesse" j'ai compris maintenant....

A MES TANTES Lamarana BAH ET Hourai DIARRISSO

En témoignage de mon affection, de ma profonde tendresse et reconnaissance, je vous souhaite une vie pleine de bonheur.

A MES FRÈRES, SŒURS, COUSINS ET COUSINES Mamoudou, Alpha ousmane, Saliou, Boubacar, Hawa, Aissata, Binta seck, Fatou,

Pour l'affection qui nous lie, pour l'intérêt que vous porter à ma vie pour votre soutien, votre compréhension et vos encouragement, Ces quelques lignes ne sauront exprimer toute l'affection et l'amour que je vous porte.

A MA CHÈRE AMIE BOUZIDA Mounia

*Très souvent il y'a du tragique dans la destinée, mais il arrive que le ciel vous offre le plus beau des cadeaux et vous accorde suffisamment de lucidité pour ne pas le laisser vous échapper...
merci pour toutes ces années où nous avons ensemble affronté les défis et obstacles de la vie étudiante. Tu n'as pas seulement facilité mon intégration mais tu l'as rendu aussi agréable, A présent je ne saurais imaginer une vie sans ton amitié.*

A LA FAMILLE BOUCHEHBOUN

Vous avez été mes parents au Maroc, grâce à votre accueil et votre soutien je me suis senti chez moi durant toutes ces années, les liens qui se sont établis entre nos familles seront à jamais éternel dans mon cœur. C'est avec une joie immense que je vous dédie ce travail.

A MES MEILLEURS AMI Namar Amado, Ayoub Bouchehboun, Sidibé Aboubacar

Votre présence à mes côtés tout long de ces années est d'un grand soutien, aucun mot ne saurait exprimer ma gratitude pour tous ces moments. Que ce modeste travail soit un gage de nos liens les plus solidaires.

A MES AMIS(ES) ET COLLEQUES : SECK Mamadou Alpha, Cherif AIDARA, Baco DJAMALDINE, Oumou BA, Salma ALIOUNE, Ilham CHERKAOUI, Samuel OPOKU, Sékou CISSE.

En souvenir de notre sincère et profonde amitié et des moments agréables que nous avons passés ensemble.

À TOUTES LES PERSONNES QUI ONT PARTICIPÉ À L'ÉLABORATION DE CE TRAVAIL, À TOUS CEUX QUE J'AI OMIS DE CITER,



REMERCIEMENTS

À notre maître et président de thèse

Monsieur le professeur Abdelghani ELFKRI

Professeur de Radiologie à l'Hôpital Militaire Avicenne de Marrakech

Nous sommes très sensibles à l'honneur que vous nous avez fait en acceptant de présider le jury de cette thèse.

Nous avons eu le grand privilège de bénéficier de votre enseignement lumineux durant nos années d'études.

Nous vous prions de bien vouloir, cher Maître, accepter le témoignage de notre profonde reconnaissance pour le grand honneur que vous nous faites en présidant notre thèse.

A notre maître et rapporteur de thèse

Monsieur le professeur Abderrahmane BOUKHRA

Professeur de Biochimie Toxicologie à l'Hôpital Militaire Marrakech

Vous nous avez accordé un immense honneur et un grand privilège en acceptant de diriger notre travail.

Que votre sérieux, vos précieuses recommandations, votre compétence et votre rigueur de travail soient pour nous un exemple à suivre.

Veillez trouver ici, cher Maître, le témoignage de notre grande estime, de notre profonde reconnaissance et de notre sincère respect.

À notre maître et juge de thèse

Madame le professeur Lamiae ARSALANE

Professeur de Microbiologie Virologie à l'Hôpital Militaire Marrakech

Nous vous remercions pour la gentillesse avec laquelle vous avez bien voulu accepter de juger ce travail.

Veillez trouver ici, chère Maître, le témoignage de notre profonde reconnaissance et de notre grand respect.

À notre maître et juge de thèse

Monsieur le professeur Nadir ZEMRAOUI

Professeur agrégé d'Hématologie à l'Hôpital Militaire Marrakech

Vous nous faites un grand honneur de siéger au sein de notre respectable jury.

Nous sommes très reconnaissants de la simplicité avec laquelle vous avez accepté de juger notre travail.

Que ce travail soit pour nous l'occasion de vous exprimer notre gratitude et notre profond respect.

À tous les enseignants de la FMPPM

Mes chers professeurs, Je vous remercie infiniment chers maîtres, pour votre gentillesse extrême, votre compétence pratique, vos qualités humaines et professionnelles, ainsi que votre compréhension à l'égard des étudiants nous inspirent une grande admiration et un profond respect. Veillez trouver ici, chers maîtres, le témoignage de ma grande gratitude avec ma reconnaissance et ma haute considération. Ces quelques lignes ne sauront exprimer toute l'affection et l'amour que je vous porte.

ET à toute personne qui de près ou de loin ayant contribué à notre formation.



*LISTE DES TABLEAUX
& DES FIGURES*

Liste des tableaux

- Tableau I** : Distribution des patients en fonction du sexe et des tranches d'âge.
- Tableau II** : Répartition des patients en fonction de la protidémie.
- Tableau III** : Répartition des patients en fonction de l'aspect électrophorétique.
- Tableau IV** : Répartition des patients selon les résultats de l'Immunofixation des protéines sériques et urinaires Répartition.
- Tableau V** : Répartition des patients selon le type de chaîne légère.
- Tableau VI** : Répartition selon le dosage pondéral.
- Tableau VII** : Répartition des patients en fonction de la calcémie.
- Tableau VIII** : Répartition des patients en fonction de l'albuminémie.
- Tableau IX** : Répartition des patients en fonction de la Bêta-2 microglobuline
- Tableau X** : Répartition des patients en fonction de la protéinurie.
- Tableau XI** : Répartition des patients en fonction de la LDH.
- Tableau XII** : Répartition des patients en fonction de la créatinémie.
- Tableau XIII** : Répartition des patients en fonction de la CRP.
- Tableau XIV** : Répartition des patients en fonction de la VS
- Tableau XV** : Répartition des patients en fonction de l'hémoglobine.
- Tableau XVI** : Répartition des patients en fonction des globules blancs.
- Tableau XVII** : Répartition des patients en fonction du taux de plaquettes.

- Tableau XVIII** : Répartition des patients en fonction des plasmocytes
- Tableau XIX** : Répartition des patients en fonction de la morphologie des plasmocytes.
- Tableau XX** : Résultats de différentes séries concernant l'âge.
- Tableau XXI** : Distribution selon le sexe dans différentes séries de MM.
- Tableau XXII** : Fréquence des douleurs osseuses selon les auteurs
- Tableau XXIII** : Fréquence de l'insuffisance rénale selon les auteurs
- Tableau XXIV** : Etude comparative des résultats de l'EPS dans les différentes séries de la littérature.
- Tableau XXV** : Répartition isotypique des cas de MM selon la présente étude et les séries de littérature.
- Tableau XXVI** : Répartition des types de chaînes légères K et L au cours du MM dans différentes séries et la notre.
- Tableau XXVII** : Fréquence de la protéinurie de Bence Jones selon les auteurs.
- Tableau XXVIII** : Fréquence de l'hypercalcémie dans différentes séries de la littérature
- Tableau XXIX** : Fréquence de l'insuffisance rénale rapportée par différentes études
- Tableau XXX** : Etude comparative de la VS par rapport aux différentes séries.
- Tableau XXXI** : Résultats du myélogramme dans différentes séries

Liste des figures

- Figure N° 1** : Automate MINICAP–SEBIA du laboratoire de l'HMA
- Figure N° 2** : Exemple de tracé électrophorétique normal obtenu par technique capillaire (Laboratoire de Biochimie HMA)
- Figure N° 3** : Exemple de tracé électrophorétique montrant un pic monoclonal obtenu par technique capillaire (Laboratoire de Biochimie, HMA).
- Figure N° 4** : Résultat de l'immunotypage par IF des protéines sériques (Laboratoire Biochimie HMA)
- Figure N° 5** : Auto–analyseur COBAS Interga 400(Laboratoire de biochimie HMA).
- Figure N° 6** : Répartition des patients par tranche d'âge.
- Figure N° 7** : Répartition des patients selon le sexe
- Figure N° 8** : Distribution en fonction du sexe et des tranches d'âge.
- Figure N° 9** : Répartition selon les principales manifestations cliniques.
- Figure N° 10** : Répartition des patient en fonction de la forme clinique
- Figure N° 11** : Modèle de progression des différentes hémopathies plasmocytaires à partir du plasmoblaste normal.
- Figure N° 12** : Physiopathologie de la résorption ostéoclastique au cour du MM
- Figure N° 12** : Radio du crane de profil multiples géodes à l'emporte–pièce d'un patient atteint de MM



ABBREVIATIONS

Liste des abréviations

Ac	:	Anticorps
AEG	:	Altération de l'Etat Général
Ag	:	Antigène
Bcl-2	:	Cell Lymphoma
BOM	:	Biopsie Ostéomédullaire
CLL	:	Chaînes légères libres
CLLm	:	Chaînes légères libres monoclonales
CRP	:	C-Réactive Protéine
EC	:	Electrophorèse capillaire
EPS	:	Electrophorèse des Protéines Sériques
FGFR3	:	Fibroblast Growth Factor Receptor 3
FISH	:	Fluorescence in situ hybridization
G	:	Giga
Hb	:	Hémoglobine
HMCL	:	Human Myeloma Cell Line
HDR	:	Hyperdiploïde
Ig	:	Immunoglobuline
Igm	:	Immunoglobuline Monoclonale
IF	:	Immunofixation
IL-6	:	Interleukine 6
IMWG	:	International Myeloma Working Group
IS	:	Immunosoustraction
ISS	:	International Staging System
IR	:	Insuffisance Rénale
IRA	:	Insuffisance Rénale Aigue
IRC	:	Insuffisance Rénal Chronique
LCMM	:	Lignée Cellulaire du Myélome Multiple

MGUS	:	Monoclonal Gammopathy of Unknown Signification
LDH	:	Lactate déshydrogénase
MCL	:	Myélome à Chaines Légères
MM	:	Myélome Multiple
MMC	:	Myeloma Multiple Cell
MMSET	:	Multiple Myeloma Set Domain
MNE	:	Myélome Non Excrétant
MNS	:	Myélome Non Sécrétant
MO	:	Moelle osseuse
NHDR	:	Non Hyperdiploïde
NFS	:	Numération Formule Sanguine
OB	:	Ostéoblaste
OC	:	Ostéoclaste
PCL	:	Plasma Cell Leukaemia
PBJ	:	Protéinurie de Bence Jonse
RKL	:	Rapport Kappa sur Lambda
SWOG	:	Southwest Oncology Group
VAD	:	Vincristine–Adriamycine–Dexaméthasone
VCD	:	Bortezomib –Cyclophosphamide–Dexaméthasone
VD	:	Bortezomib – Dexaméthasone
VGM	:	Volume globulaire moyen
VS	:	Vitesse de Sédimentation
VTD	:	Bortezomib – Thalidomide–Dexaméthasone



PLAN

INTRODUCTION	01
MATERIELS ET METHODES	04
I. Matériels	05
1. Patients inclus	05
2. Caractéristiques étudiées	05
3. Démarche diagnostique au laboratoire	06
II. Méthodes	08
1. Paramètres biochimiques analysés	08
2. Techniques analytiques	08
3. Analyse et traitement des données	09
RÉSULTATS	20
I. Profil démographique	21
1. Age	21
2. Sexe	21
3. Distribution en fonction du sexe et des tranches d'âge	22
II. Circonstances de découverte	23
III. Formes clinique du myélome multiple	25
IV. Données biochimiques	25
V. Données hématologique	30

DISCUSSION	33
I. Rappels sur le myélome multiple	34
1. Définition et épidémiologie	34
2. Physiopathologie	35
3. Diagnostic	40
4. Traitement et perspectives	47
II. Discussion des résultats	52
1. Aspects épidémiologiques et cliniques	52
2. Circonstances de découverte	53
3. Données biochimiques	55
4. Données hématologiques	61
RECOMMANDATIONS	65
CONCLUSION	68
ANNEXES	70
RÉSUMÉS	74
BIBLIOGRAPHIE	78



INTRODUCTION

Le myélome multiple (MM) est une maladie néoplasique rare d'étiologie inconnue caractérisée par une prolifération plasmocytaire siégeant classiquement dans la moëlle osseuse et induisant une surproduction d'immunoglobulines monoclonales [1].

Cette affection est aussi appelée maladie de Kahler du nom du médecin autrichien, Otto Kahler (1849-1893), qui le premier en publia la description en 1889.

Le diagnostic du myélome multiple se base principalement sur :

- Une infiltration médullaire par des plasmocytes supérieurs à 10 % des cellules nucléées ;
- Des lésions osseuses caractéristiques visibles à la radiographie;
- La présence d'une protéine monoclonale dans le sérum et/ou les urines.

Le MM est la seconde hémopathie maligne la plus fréquente après le lymphome non Hodgkinien. Il représente 1 % de l'ensemble des cancers et 10 % des hémopathies malignes [2].

L'âge médian des patients au moment du diagnostic est compris entre 63 et 70 ans, moins de 2 % des patients étant touchés avant l'âge de 40 ans [3]. Le myélome multiple reste une pathologie incurable malgré les traitements.

Son incidence a connu une croissance ces dernières années et l'implication de facteurs environnementaux, notamment chimiques, a été fortement évoquée dans sa genèse [4].

Les connaissances sur l'épidémiologie descriptive du MM au Maroc sont rares, Plusieurs études ont été faites à l'échelon de certaines villes mais restent éparpillées. La survie médiane n'excède pas cinq à sept ans, mais le pronostic varie selon les patients : certains décèdent en quelques mois, d'autres, au contraire, ont une survie se prolongeant au-delà de dix ans [5].

Profil biochimique du myélome multiple à propos de 50 cas.

Dans le but de partager l'expérience du laboratoire de biochimie de l'Hôpital Militaire Avicenne de Marrakech dans la prise en charge diagnostique de cette affection, nous nous proposons donc d'exploiter, dans ce contexte, l'ensemble des données biochimiques disponibles afin d'établir des profils de répartition d'une cohorte de 50 cas de MM colligés sur une période de 5 années (2013–2017) et d'étudier leur caractéristiques épidémiologiques et biochimiques.



*MATERIELS
& METHODES*

I. Matériels

Il s'agit d'une étude rétrospective, sur une période de 5 ans (Janvier 2013 à Décembre 2017) portant sur 50 cas de MM répertoriés au laboratoire de Biochimie de l'Hôpital Militaire Avicenne de Marrakech et pour lesquels un dossier médical était exploitable.

1. Patients inclus

Nous avons procédé au recrutement des malades à partir des registres de l'immunotypage : immunofixation (IF) du laboratoire de biochimie de l'HMA, utilisé pour identifier les cas de MM dans l'ensemble des services durant la période de l'étude.

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

Notre étude a inclus les patients chez qui la confrontation des critères cliniques, biochimiques, cytologiques et radiologiques a permis de conclure au diagnostic de MM, selon les critères de l'IMWG (Annexe II)

2. Caractéristiques étudiées

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

Elle permet d'identifier :

- a) Les caractéristiques épidémiologiques : nom, âge, sexe, origine
- b) Les renseignements cliniques : motifs d'hospitalisation, antécédents pathologiques.
- c) Les résultats des analyses biologiques (objet de notre étude), réalisées dans le cadre du diagnostic, mais également pour l'évaluation pronostique : Bilan protidique, notamment la protidémie, l'électrophorèse des protéines sériques (EPS) (zone de migration, taux du

composant monoclonal), l'immunotypage sérique, le dosage pondéral des immunoglobulines (Ig) et la recherche et l'identification de la Protéinurie de Bence Jones (PBJ). La créatininémie et la protéinurie des 24h. Bilan hématologique : Numération formule sanguine (NFS), vitesse de sédimentation (VS). Le Myélogramme, la β 2 microglobuline, la C-Réactive protéine (CRP) et la lactico-déshydrogénase (LDH).

3. Démarche diagnostique au laboratoire

L'identification du composant monoclonal est un des critères nécessaires au diagnostic du MM. Plusieurs explorations immuno-chimiques sont disponibles pour effectuer ce diagnostic, ainsi que l'évaluation du retentissement et le pronostic.

Il semble intéressant de rappeler ici les étapes d'investigation du MM suivant la démarche adoptée au laboratoire de biochimie de l'HMA. Cela constitue la base analytique de notre travail.

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

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

3.1. Prélèvement sanguin

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

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

Les prélèvements sont à conserver, à +4° c lorsque l'analyse est différée pour une durée maximum d'une semaine

3.2. Recueil urinaire

L'envoi au laboratoire d'un échantillon d'urine issue d'une miction ou de préférence d'un recueil de 24h (impérativement accompagné de valeur de la diurèse) devrait être systématique.

Les urines sont collectées de préférence sur un antiseptique afin d'éviter l'altération des protéines par prolifération bactérienne .

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

Une détermination de la protidémie, de même qu'une électrophorèse des protéines, est réalisée.

L'interprétation du protéinogramme obtenu après validation analytique, est ensuite effectuée par le biologiste. Celui ci décidera alors s'il serait nécessaire ou non d'ajouter une exploration complémentaire

En cas d'anomalie évoquant un MM, le jour suivant seront effectués, le dosage pondéral des Ig concomitamment au typage de l'IgM par IF sur le même échantillon de sérum conservé à +4°C.

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

II. Méthodes

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

1. Paramètres biochimiques analysés

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

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

2. Techniques analytiques

2.1. Dosage des protéines sériques et urinaires

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

a. Principe des techniques [6, 7,8]

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

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

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

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

b. Résultats

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

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

2.2. L'électrophorèse du sérum et des urines

a. Principe

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

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

Elle vise à séparer en différentes fractions, sous l'influence d'un champ électrique et sur un support judicieusement choisi selon le contexte de la mise en œuvre de la technique, l'ensemble des protéines circulantes. De ce fait les protéines sériques ou urinaires sont séparées en fonction de leur mobilité électrophorétique dans un tampon alcalin de faible molarité, donc elles se déplacent dans un sens déterminé, qui dépend du pH de la solution étudiée et du pH isoélectrique des protéines.

b. Electrophorèse sérique [9, 10,11,12]

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

b.1. Technique sur acétate de cellulose

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

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

b.2. Technique sur gel d'agarose

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

Cette technique est réalisée sur l'automate Hydrasys® de chez Sébia, où la densitométrie (à 570 nm) donne une quantification relative précise de chaque zone individualisée et fournit un tracé caractérisé par une individualisation des fractions $\beta 1$ et $\beta 2$.

b.3. Electrophorèse capillaire (EC)

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

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

Dans le laboratoire de biochimie de l'Hôpital Militaire Avicenne de Marrakech, l'EC est réalisée sur le MINICAP-SEBIA®.



Figure N° 1: Automate MINICAP-SEBIA du laboratoire de l'HMA

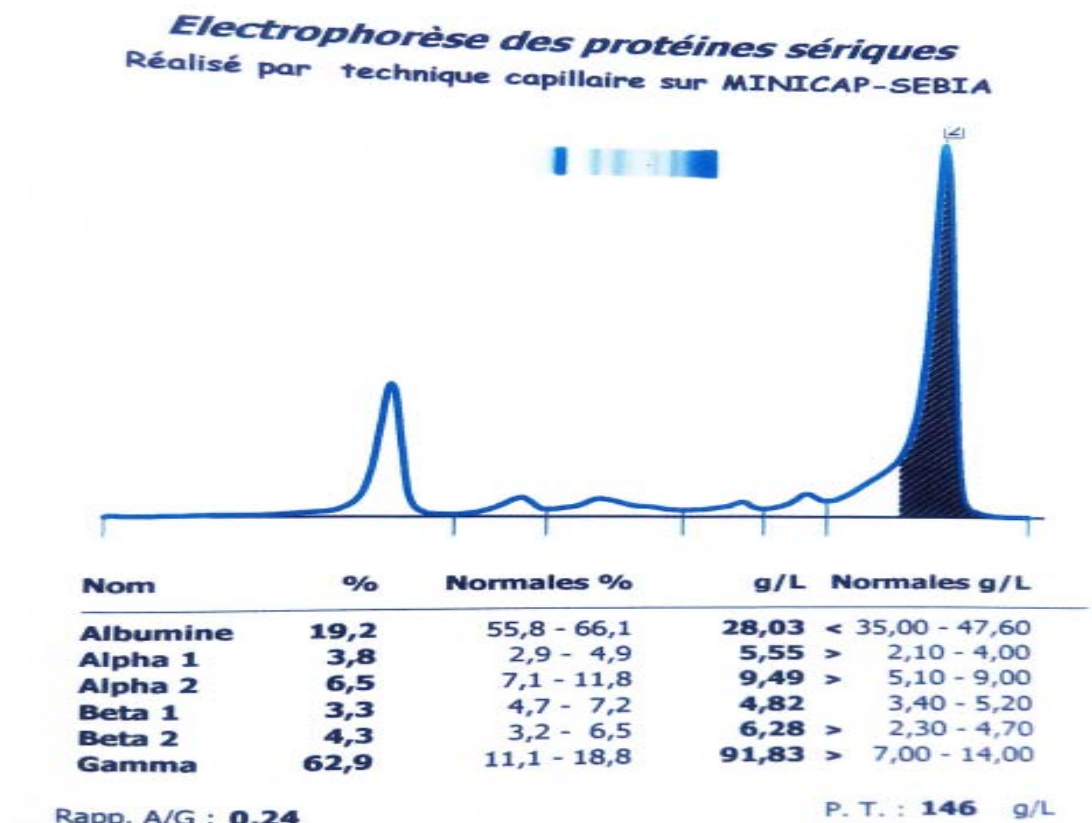


Figure N° 3: Exemple de tracé électrophorétique montrant un pic monoclonal obtenu par technique capillaire (Laboratoire de Biochimie, HMA).

c. Electrophorèse des urines [13, 14,15]

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

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

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

2.3. Caractérisation isotypique [13, 16, 17, 18,19]

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

Le typage des Igm, a connu aussi comme l'électrophorèse- une évolution durant la période d'étude. Initialement effectué par immunoélectrophorèse, il a été ensuite réalisé par IF sur l'Hydrasys. En Juin 2008, la technique d'IS adaptée sur le Capillarys® a été introduite. Elle est pratiquée particulièrement dans les cas typiques, ne posant pas de problème d'interprétation.

a. Immunoélectrophorèse

Méthode de référence, il s'agit d'une réaction d'immunoprécipitation en milieu gélifié.

Le premier temps consiste en la migration électrophorétique en gel d'agarose après un dépôt de l'échantillon à analyser dans un puits. Cette migration est effectuée en tampon alcalin. A la fin de migration une rigole transversale est creusée dans la gélose et un antisérum y est déposé. Ce deuxième temps immunologique consiste donc en une double diffusion dans un plan perpendiculaire à l'axe de migration électrophorétique.

A la zone d'équivalence respective, il se forme autant d'arcs de précipitation qu'il y a de systèmes antigène-anticorps (Ag-Ac).

Cette analyse est toujours effectuée en comparaison avec un sérum humain normal eu égard à la position, la forme et l'intensité des arcs.

L'immunoélectrophorèse reste la méthode de référence malgré un délai de réponse long, une limite de détection élevée, la nécessité de personnel formé, vu la richesse des renseignements qu'elle apporte.

b. Immunofixation (IF)

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

La technique se déroule en deux étapes :

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

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

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

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

Cette technique est également applicable pour la recherche et le typage d'une PBJ avec ou sans concentration préalable. Les immuns complexes utilisés sont alors : anti G A M, anti κ -totales, anti λ -totales, anti κ -libre, anti λ -libre Simple, résolutive, plus rapide (délai de réponse en 3h), un peu plus sensible (seuil de 0,5 à 1g/l) spécifique et

d'interprétation facile, l'IF n'est cependant pas dénuée de pièges et donc de problèmes pour son interprétation.

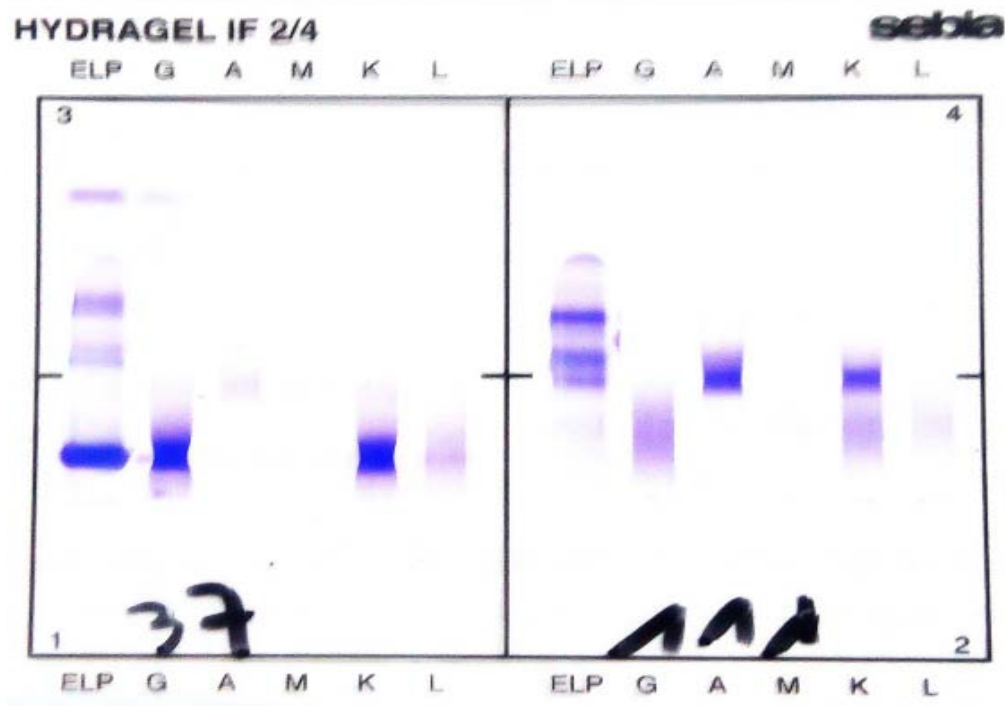


Figure N° 4 : Résultat de l'immunotypage par IF des protéines sériques

(Laboratoire Biochimie HMA)

c. Immunosoustraction

Cette technique s'est développée grâce à l'émergence de l'EC qui est son support direct.

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

L'analyse des résultats se fait en comparant les six tracés électrophorétique de l'échantillon testé. La présence d'une Igm se traduit par l'absence ou la diminution du pic observé avec un antiserum anti-chaînes Lourdes, et l'absence ou la diminution d'un pic observé avec un anticorps anti-chaîne légère, en superposition avec l'électrophorégramme de référence.

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

Au laboratoire de l'HMA, l'IS utilisée pendant un certain temps a été supplantée par IF.

2.4. Dosage pondéral des Ig, des CLL et rapport κ/λ [13, 20,21]

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

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

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

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

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

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

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

2.5. Dosage de la β 2-microglobuline [22]

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

Son dosage peut être déterminé par technique immuno-chimique : immunoturbidimétrique, immunonéphélométrique ou immunoenzymatique.

Ces techniques répondent le mieux à des exigences de rapidité, de sensibilité et de spécificité.

2.6. Dosage de la CRP [23]

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

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



Figure N° 5 : Auto-analyseur COBAS Integra 400

(Laboratoire de biochimie HMA).

3. Analyse et traitement des données

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



RESULTATS

I. Profil démographique :

1. Age

L'âge moyen au moment du diagnostic de nos patients est de 60,6 ans avec des extrêmes allant de 44 à 87 ans. Un maximum de fréquence est observé dans la tranche d'âge comprise entre 60 et 69 ans.

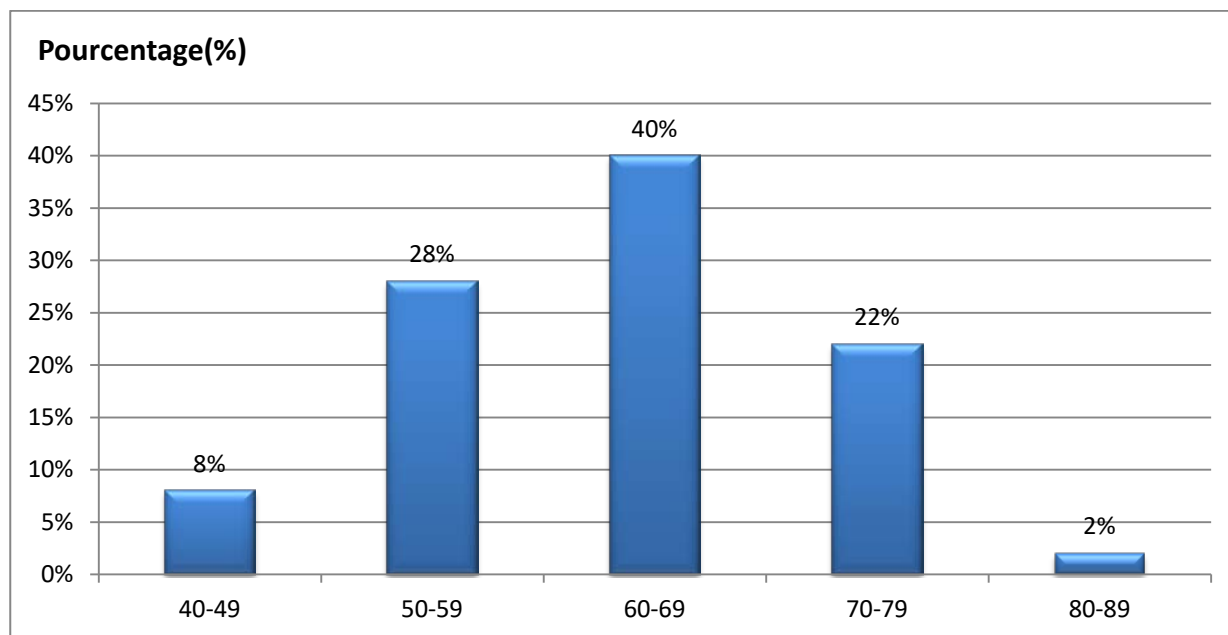


Figure N° 6: Répartition des patient par tranche d'âge.

2. Sexe

Notre série comprend 32 sujets de sexe masculin et 18 de sexe féminin, soit respectivement 64% et 36 % de l'ensemble des cas. Le sex-ratio global (H/F) est de 1,77 au profit d'hommes.

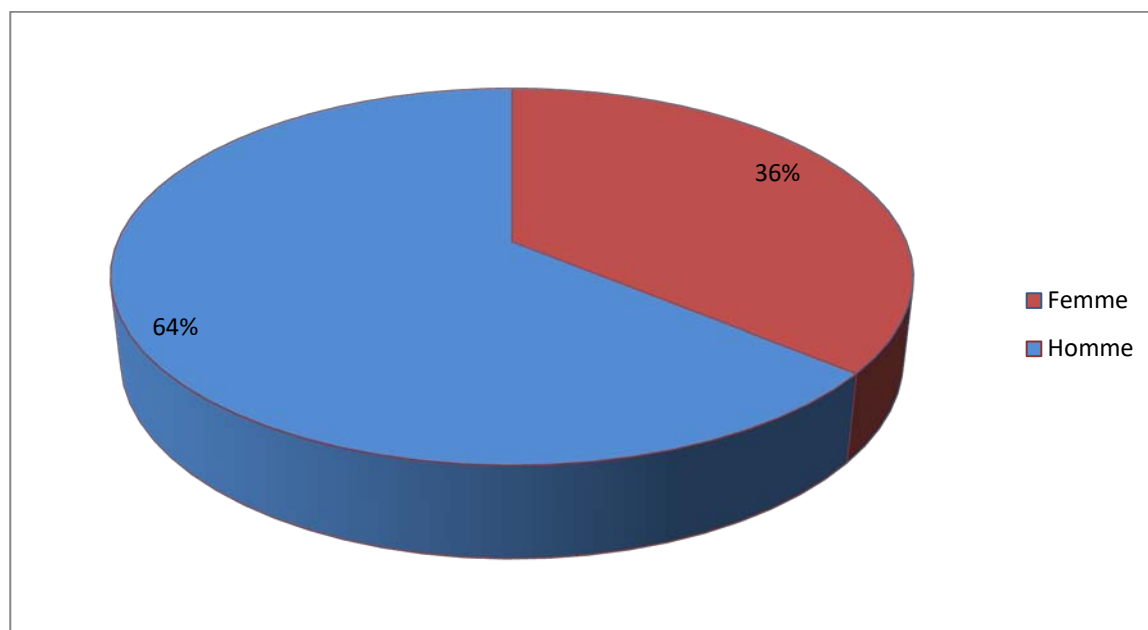


Figure N° 7: Répartition des patients selon le sexe

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

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

- Un pic de fréquence entre 60-69ans.
- Une prédominance masculine dans toutes les tranches.

Tableau I : Répartition en fonction du sexe et des tranches d'âge.

Tranche d'âge/ans	Hommes (Pourcentage(%))	Femmes (pourcentage(%))
40-49	6	2
50-59	18	10
60-69	24	16
70-79	14	8
80-89	2	0

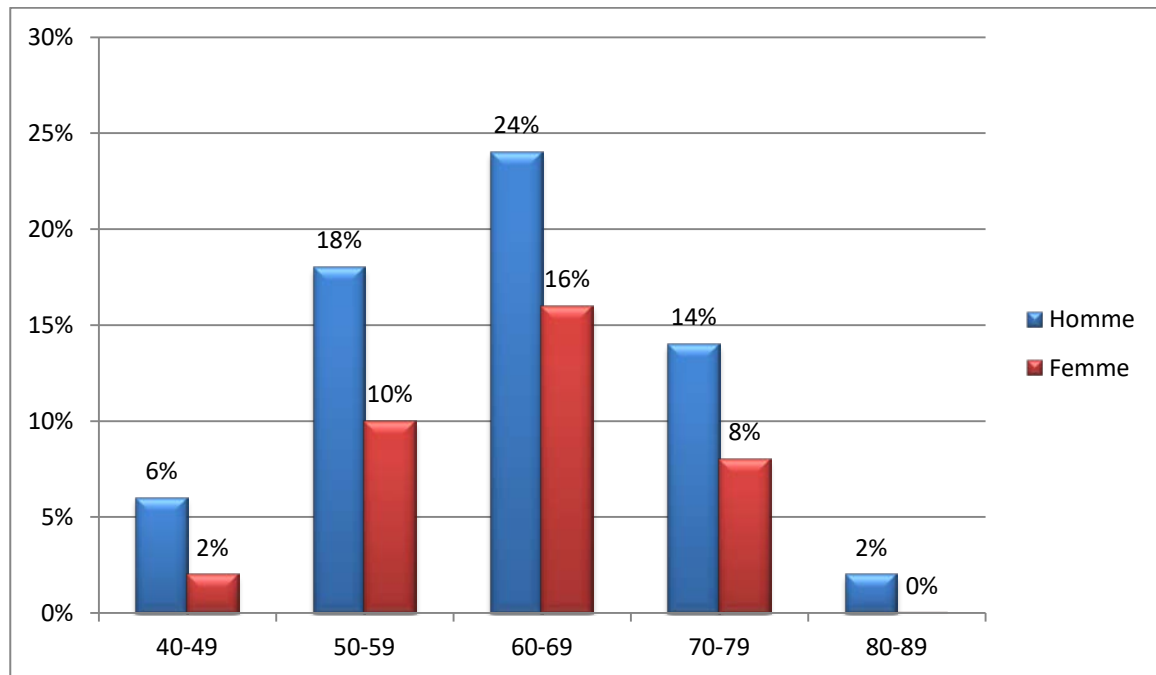


Figure N° 8: Distribution en fonction du sexe et des tranches d'âge.

II. Circonstances de découverte :

1. Douleurs osseuses

Les douleurs osseuses étaient le principal motif de consultation dans notre étude, elles ont été retrouvées chez 20 cas, soit 40% avec des localisations variables (sciatalgies, lombosciatalgies).

2. Les manifestations générales

L'altération de l'état général et la fièvre ont été retrouvées dans 14 cas de notre série, soit 28%.

3. Manifestations hématologiques

Les manifestations hématologiques étaient révélatrices chez 19 patients, soit 38%, dominées par le syndrome anémique.

4. Les manifestations infectieuses.

Le syndrome infectieux a été observé dans 19 cas soit 38%, de localisation différente, représenté essentiellement par les pneumopathies et les infections urinaires.

5. Les manifestations rénales

Les manifestations rénales étaient révélatrices chez 7 cas, soit 14% dominées par l'insuffisance rénale.

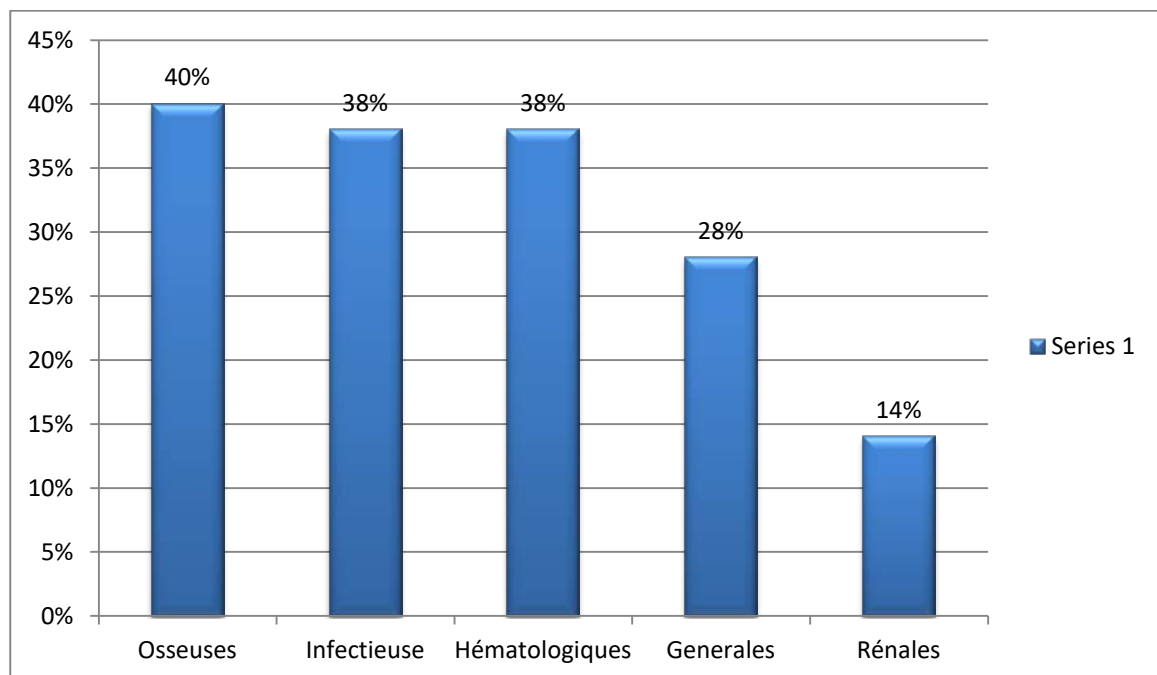


Figure N° 9 : Répartition selon les principales manifestations cliniques.

III. Formes cliniques du MM:

Les sujets de notre étude étaient repartis selon la forme clinique du MM en 3 catégories : 41 cas de MM à Ig complète soit 82%, 7 cas de MM à chaîne légère soit 14% et deux cas de MM non excréteur soit 4%.

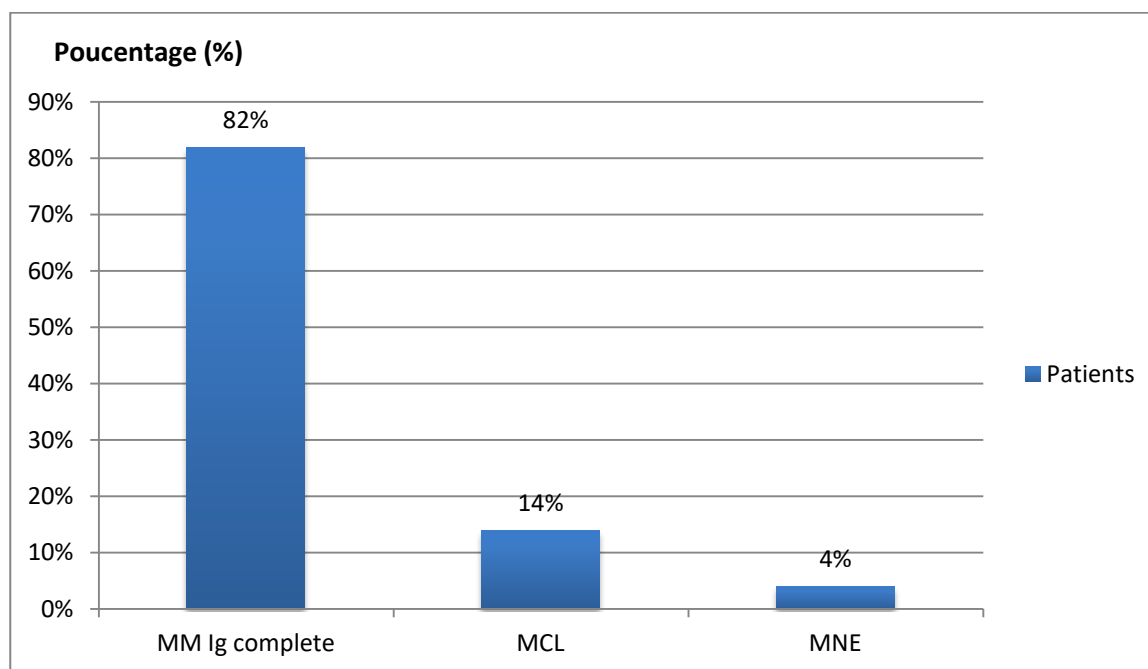


Figure N° 10: Répartition des patient en fonction de la forme clinique

IV. Données biochimiques :

1. Protidémie

La protidémie est retrouvée augmentée dans 24 cas, soit 48%.

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

Protidémie (g/l)	<80	80-100	>100
Nombre de cas	26	15	9
Pourcentage (%)	52	30	18

2. Électrophorèse des protéines sériques

Un pic, d'importance variable est objectivé chez 43 patients soit 86% des cas, d'allure monoclonale et principalement situé au niveau de la zone γ avec une migration dans l'ordre de fréquence décroissante : 64% γ globulines, 16% β globulines, 6% α_2 globulines. L'électrophorèse des protéines sériques était normale dans 2 cas de MM soit 4%.

L'hypogammaglobulinémie a été rencontrée chez 5 patients soit 10%.

Tableau III : Répartition des patients selon l'aspect électrophorétique.

EPS	Pic γ	Pic β	Pic α_2	Hypo γ	Normale
Nombre de cas	32	8	3	5	2
Pourcentage(%)	64	16	6	10	4

3. Immunofixation des protéines sériques et urinaires

La répartition isotypique des cas de MM de la série étudiée selon la classe et le type du composant monoclonal a objectivé la prédominance de l'isotype IgG qui représente à lui 64%, l'isotype IgA 18% et les Chaînes légère 14%. (Tableau IV a)

Par ailleurs la zone γ est le secteur de migration privilégiée des IgG 90,6 % des cas, alors que les IgA migrent très souvent dans la zone β 55,5% des cas (Tableau IV b)

Dans notre série la chaîne légère kappa 30 cas (60%) est plus représentée que la chaîne légère lambda 18 cas (36%) avec un rapport κ/λ de 1.6. (Tableau V)

Tableau IVa : Répartition des patients selon les résultats de l'Immunofixation des protéines sériques

Type_d'immunoglobuline	IgG	IgA	Chaînes_légère	Non excréant
Nombre de cas	32	9	7	2
Pourcentage(%)	64	18	14	4

Tableau IV b : Répartition isotypique selon la zone de migration

	Zone γ		Zone β	
	IgG	IgA	IgG	IgA
Nombre de cas	29	3	3	5
Pourcentage(%)	90,6	33,3	9,3	55,5

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

Type de la chaîne légère	Type kappa			Type lambda			Rapport kappa/Lambda
	IgG	IgA	CL	IgG	IgA	CL	
Nombre de cas	20	5	5	12	4	2	1,66
Total	30			18			
Pourcentage(%)	60			36			1,66

4. Exploration du dosage pondéral des Ig

La masse des Immunoglobuline a été quantifiée chez 35 patients de notre série, et a objectivée une augmentation importante (>30g/l) du taux de l'IgG (40%) avec des extrêmes allant de 2,31g/l a 146g/l et celui de l'IgA (>20g/l) dans 10% avec des valeurs extrêmes de 0,35g/l a 68g/l, respectivement dans le myélome à IgG et IgA.

Tableau VI : Répartition selon le dosage pondéral.

Dosage pondéral	IgG>30g/l	IgA>20g/l
Nombre de cas	20	5
Pourcentage (%)	40	10

5. Calcémie

L'hypercalcémie a été notée dans 11 cas, soit 22%, dont 4 avaient une calcémie supérieure à 120mg/l

Tableau VII : Répartition des patients en fonction de la calcémie.

Calcémie (mg/l)	< 105	105-120	>120
Nombre de cas	39	7	4
Pourcentage(%)	78	14	8

6. Albuminémie

L'hypoalbuminémie a été trouvée chez 22 patients, soit 44%.

Tableau VIII : Répartition des patients en fonction de l'albuminémie.

Albuminémie (g/l)	<35	>35
Nombre de cas	22	28
Pourcentage(%)	44	56

7. Bêta-2 microglobuline

Tous les sujets inclus dans notre étude ont reçu un dosage de la bêta-2 microglobuline, une augmentation significative a été trouvée chez 9 patients, soit 18%.

Tableau IX : Répartition des patients en fonction de la Bêta-2 microglobuline

β -2 microglobuline (mg/l)	<3,5	>3,5
Nombre de cas	41	9
Pourcentage(%)	82	18

8. Protéinurie

La protéinurie des 24h ainsi que la protéinurie de Bence Jones (PBJ) urinaire ont été recherchées chez nos patients. La protéinurie était pathologique chez 17 cas soit 34%

La PBJ était positive dans 7 cas soit 14 % des cas, négative dans 43 cas soit 86 %.

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

Protéinurie	PU de 24 h (mg/24h)		PU de Bence Jones	
	<150	>150	+	-
Nombre de cas	33	17	7	43
Pourcentage(%)	66	34	14	86

9. LDH

La LDH était supérieur à 200 chez 25 patients soit 50% dont 5 cas avaient une LDH supérieur a 460

Tableau XI : Répartition des patients en fonction de la LDH.

LDH (UI/l)	<200	200-460	>460
Nombre de cas	25	20	5
Pourcentage (%)	50	40	10

10. Créatinémie

Chez 12 cas soit 24% des patients la créatinine était supérieure à 20mg/l

Tableau XII : Répartition des patients en fonction de la créatinémie.

Créatinémie (mg/l)	<20	>20
Nombre de cas	38	12
Pourcentage(%)	76	24

11. CRP

La CRP était supérieure à 10mg chez 10 patients en dehors de toute infection soit 20%.

Tableau XIII : Répartition des patients en fonction de la CRP.

CRP (mg/l)	<6	>6
Nombre de cas	21	29
Pourcentage(%)	42	58

12. L'acide urique.

L'hyperuricémie a été constatée dans 4 cas soit 8%.

V. Données hématologiques

1. Vitesse de sédimentation (VS)

La VS à la 1 ère heure était accélérée chez 43 patients, soit 86% des cas.

Tableau XIV : Répartition des patients en fonction de la VS

VS (mm a la 1 ^{ère} heure)	10-50	50-100	>100
Nombre de cas	11	18	14
Pourcentage(%)	22	36	28

2. Hémogramme (NFS, Frottis)

2.1. NFS

a. Hémoglobine

L'anémie a été observée dans 33 cas soit 66 %. Cette anémie était normochrome normocytaire arégénérative chez 28 cas, soit 56 %, normochrome macrocytaire dans 1 cas soit 2%, et hypochrome microcytaire dans 4 cas aussi soit 8%.

Tableau XV : Répartition des patients en fonction de l'hémoglobine

Hémoglobine (g/dl)	<8,5	8,5-12	>12
Nombre de cas	13	20	17
Pourcentage (%)	26	40	34

b. Globules blancs

L'hyperleucocytose a été notée chez 10 patients, soit 20% des cas, la leucopénie a été notée chez 1 cas, soit 2%.

Tableau XVI : Répartition des patients en fonction des globules blancs.

Globules blancs (G/l)	<4	4-10	>10
Nombre de cas	1	39	10
Pourcentage (%)	2	78	20

c. Plaquettes

La thrombopénie a été retrouvée chez 13 patients, soit 26% des cas.

Tableau XVII : Répartition des patients en fonction du taux de plaquettes.

Taux des PQ (G/l)	<150	150-400	>400
Nombre de cas	13	33	4
Pourcentage (%)	26	66	8

2.2. Frottis sanguin

Le frottis sanguin a été réalisé chez 30 patients soit 60%, il a montré des hématies en rouleaux.

3. Myélogramme

Le myélogramme a été réalisé chez tous nos patients. Il était concluant avec des plasmocytes supérieurs à 10% chez 45 patients soit 90% des cas.

Tableau XVIII : Répartition des patients en fonction des plasmocytes

Plasmocytes	10-30%	30-60%	>60%	Diluée
Nombre de cas	18	20	7	5
Pourcentage (%)	36	40	14	10

Tableau XIX : Répartition des patients en fonction de la morphologie des plasmocytes.

	Plasmocytes dystrophiques	Plasmocytes d'allure normale
Nombre de cas	42	8
Pourcentage (%)	84	10



DISCUSSION

I. Rappel sur le myélome multiple

1. Définition et épidémiologie

Les connaissances sur l'épidémiologie descriptive du myélome multiple (MM) en France sont rares. Elles donnent une incidence annuelle entre 2 et 5 pour 100 000 habitants [66]. Aux États-Unis d'Amérique, les données du programme SEER (Surveillance, Epidemiology and End Results) pour la période fournissent des incidences de 4,7/100 000 et 3,2/100 000 chez les hommes et les femmes blancs caucasiens respectivement, et environ du double chez les sujets noirs (10,2 chez les hommes et 6,7 chez les femmes) [92].

Les incidences les plus élevées sont observées chez les Noirs américains et les sujets des îles du Pacifique. Les Caucasiens d'Europe et d'Amérique du Nord ont des incidences de MM intermédiaires, et les Asiatiques (d'Asie ou d'Amérique du Nord) des incidences faibles [91].

D'une façon générale, l'incidence augmente rapidement avec l'âge, et les hommes sont plus souvent atteints que les femmes. Le MM représente aux États-Unis d'Amérique 1 % des cancers chez les Blancs caucasiens et 13 % des hémopathies lymphoïdes (2 % et 31 % chez les sujets noirs, respectivement) [59, 92].

Dans les pays très médicalisés, il n'existe pas d'augmentation récente de l'incidence, mais l'impact du MM en termes de santé publique augmentera dans les années à venir, du fait du vieillissement de la population [80, 96].

La médiane d'âge est de 72 ans, mais se réduit à 65 ans dans les séries hospitalières [83, 110]. Les patients hospitalisés appartiennent surtout à la tranche d'âge 60–75 ans, moins de 2 % ont un âge inférieur à 40 ans, et 3 % ont plus de 80 ans au diagnostic [79]. La survenue chez des adolescents et de jeunes adultes reste exceptionnelle, et le sex-ratio homme/femme varie entre 1,1 et 1,5 pour 1 [83].

De multiples publications ont été consacrées aux facteurs de risque du MM, avec des conclusions souvent incertaines et controversées [91]. Le seul facteur de risque clairement

identifié est l'exposition aux radiations ionisantes. Les professions agricoles et les expositions correspondantes ont été incriminées, sans que l'on puisse aboutir à des conclusions définitives, notamment sur les produits en cause. Les candidats les plus probables restent les pesticides et les solvants organiques. Il existe des cas familiaux, faisant discuter des facteurs génétiques.

2. Physiopathologie

Depuis une dizaine d'années, plusieurs aspects de la physiopathologie du MM sont mieux connus, en particulier l'oncogenèse, le rôle des cytokines et de l'environnement médullaire dans la survie et la prolifération des cellules myélomateuses, et la compréhension des mécanismes de l'ostéopathie.

2.1. Oncogenèse du MM

L'existence d'anomalies cytogénétiques nombreuses et complexes, numériques et structurales, est une des caractéristiques du MM, et concourent sans doute à sa résistance au traitement [62].

Parmi ces anomalies, les translocations chromosomiques impliquant le locus des chaînes lourdes d'immunoglobulines (IgH), localisé sur le chromosome 14 (14q32) sont fréquentes, avec pour conséquence la dérégulation de l'expression normale de gènes situés dans la région de cassure du chromosome partenaire [56].

Il existe une grande variabilité des chromosomes partenaires, ce qui témoigne en soi de l'hétérogénéité des tumeurs, mais deux translocations sont majoritaires, la t (11 ; 14) (q13 ; q32) (15 % des patients, avec dysrégulation de la cycline D1) et la t (4 ; 14) (p16 ; q32) (10 % des patients, avec surexpression du récepteur 3 pour fibroblast growth factor (FGFR3) et de MMSET) [62].

Rarement, il existe aussi des translocations t (14 ; 16) (q32 ; q23) impliquant le locus c-maf et t (6 ; 14) (p21 ; q32) avec surexpression de la cycline D3. Les anomalies de c-myc sont fréquentes, mais rarement issues de la classique t (8 ; 14) (q24 ; q32) qui est un événement tardif dans la progression du MM [62].

Des anomalies de nombre peuvent occasionner la perte de gènes suppresseurs de tumeurs, comme c'est le cas dans une autre aberration chromosomique essentielle, la délétion totale ou partielle (à la bande 13q14) du chromosome 13 (-13/13q-). Certaines associations entre réarrangements 14q32 et anomalie -13/13q- sont notables. Ainsi, 85 % des patients avec une translocation t (4 ; 14) (p16 ; q32) présentent -13/13q- et ces patients sont souvent d'isotype A, avec une b2-microglobuline (b2m) sérique élevée. À l'inverse, les patients sans réarrangement 14q32 sont majoritairement sans -13/13q-, d'isotype G avec une b2m sérique basse [56].

D'autres altérations moléculaires ont été rapportées, telles des mutations (ras, p53), des méthylations de promoteur de gènes suppresseurs de tumeur (p15, p16) ou la phosphorylation d'un oncogène (STAT3). Des mutations activatrices dans les codons 12, 13 ou 61 des gènes K-ras et N-ras sont présentes chez 10 à 40 % des patients au diagnostic et 70 % des patients en rechute [63].

Elles sont associées à une forte masse tumorale, et constituent un facteur pronostique péjoratif de survie [81]. Elles ont longtemps été considérées comme un événement moléculaire tardif, mais une étude récente a retrouvé la mutation du codon 61 de N-ras dans une sous-population de cellules (12 à 100 %) chez tous les patients testés avec une technique sensible [78].

Les gènes p16 et p15 sont fréquemment inactivés par hyperméthylation de leur promoteur, et il s'agirait d'un événement précoce [76]. Les mutations sur le gène de la p53 sont retrouvées chez 2 à 20 % des patients, et sont associées à la phase terminale de la maladie [85].

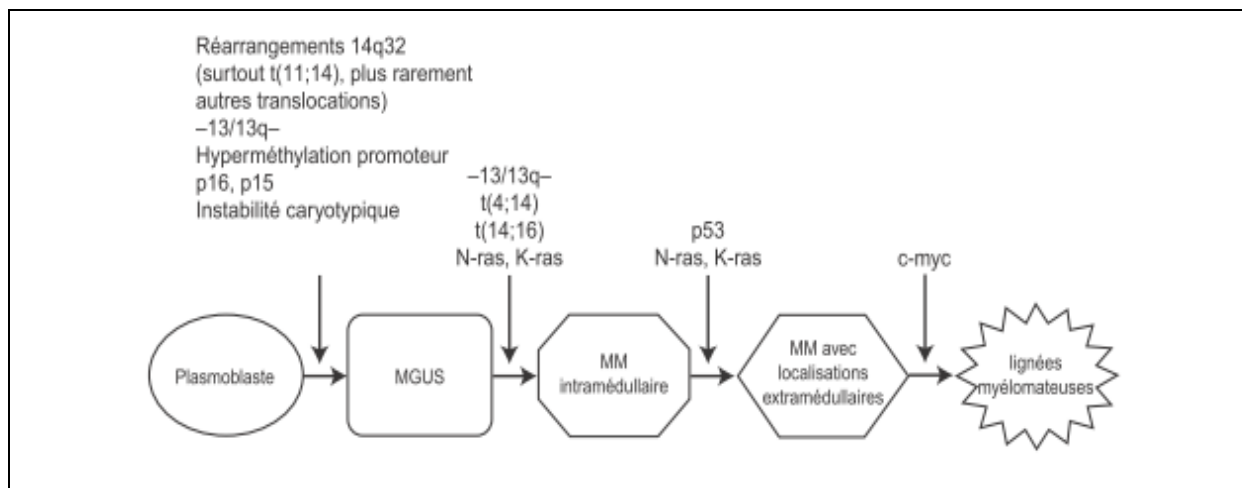


Figure N° 11: Modèle de progression des différentes hémopathies plasmocytaires à partir du plasmoblaste normal.

2.2. Rôle des cytokines et de l'environnement médullaire

L'interleukine 6 (IL 6) tient un rôle essentiel dans la physiopathologie du MM. L'IL 6 est un facteur de croissance et de survie des plasmocytes malins, et sa production est augmentée chez les patients atteints de MM [61].

L'IL 6, issue de l'environnement médullaire, agit par l'intermédiaire d'un récepteur constitué de deux sous-unités : une chaîne alpha ou gp80, et une chaîne bêta ou gp130, responsable de la transduction du signal. Le clivage de la chaîne alpha par épissage alternatif ou par l'action de métalloprotéinases génère une forme soluble agoniste du récepteur de l'IL 6 [95].

Lors de la liaison de l'IL 6 à la gp80, la gp130 est recentrée et l'agrégation du récepteur conduit à l'activation de plusieurs voies de transduction, notamment JAK/STAT et Ras/MAPK. L'insulin growth factor 1 (IGF-1) constitue un autre facteur majeur de prolifération des cellules myélomateuses et les protège de l'apoptose induite par la dexaméthasone [73].

Les cellules myélomateuses ont un tropisme important pour le compartiment médullaire, environnement indispensable au développement de la tumeur. Les cellules stromales médullaires sont capables d'induire in vitro la maturation des précurseurs tumoraux, et les cellules malignes peuvent stimuler la production d'IL 6 par les cellules stromales [65, 82].

Les interactions entre les cellules myélomateuses et l'environnement médullaire font intervenir le contact cellulaire, en particulier la fibronectine des cellules stromales et l'intégrine VLA-4 des cellules myélomateuses, et des cytokines. L'accumulation dans la moelle osseuse des cellules plasmocytaires est plus liée à un défaut d'apoptose qu'à une prolifération élevée, et implique l'expression des protéines antiapoptotiques de la famille Bcl-2, en particulier Mcl-1, facteur de survie essentiel des cellules myélomateuses [70].

Le vascular endothelial growth factor (VEGF) est aussi sécrété par les cellules tumorales et stromales. Il participe à l'accroissement de l'angiogenèse au sein de la moelle osseuse, et est un facteur de croissance et de migration des cellules myélomateuses [89].

2.3. Remodelage osseux au cours du myélome multiple

L'envahissement et la destruction de l'os sont des événements caractéristiques du MM. L'ostéolyse est la conséquence d'une augmentation de l'activité de résorption ostéoclastique, dans la proximité des plasmocytes tumoraux, associée à une inhibition de la formation osseuse [60].

Le phénomène est précoce, absent dans les MGUS et présent dans les MM débutants, parfois plusieurs années avant les premiers symptômes [58, 59]. La résorption osseuse excessive recouvre en fait l'augmentation du recrutement des ostéoclastes, leur différenciation, et une augmentation de leur activité résorptive. La découverte du système ostéoprotégérine (OPG)/RANK/RANKL (cette dernière molécule aussi appelée TRANCE ou OPGL) est un progrès majeur dans la compréhension de l'ostéopathie du MM [88].

Au laboratoire, l'implication du système OPG/RANKL dans l'ostéolyse a été démontrée. La molécule RANKL, exprimée par les cellules préostéoblastiques, se lie à son récepteur RANK présent sur les ostéoclastes, et cette liaison augmente fortement l'activité ostéoclastique. Dans des systèmes de coculture, les plasmocytes tumoraux induisent une augmentation de RANKL et une diminution de la production d'OPG par les préostéoblastes et les cellules stromales. Des contacts intercellulaires sont mis en jeu dans ces phénomènes, impliquant notamment

3. Diagnostic

3.1. Diagnostic clinique

a. État général

L'altération de l'état général représente un des signes les plus fréquents au diagnostic.

b. Atteinte osseuse

Les douleurs osseuses sont présentes au diagnostic chez 70 % des patients, et intéressent surtout le squelette axial (rachis, côtes, bassin). Elles nécessitent volontiers le recours aux antalgiques majeurs, et retentissent sur les capacités fonctionnelles des patients. Les fractures pathologiques (dites aussi spontanées) sont notées chez un tiers des patients, et les tumeurs osseuses (plasmocytomes) sont possibles.

c. Atteinte neurologique

La complication neurologique majeure dans le myélome reste l'atteinte médullaire centrale, le plus souvent par compression liée à une fracture vertébrale mais aussi par épидурite tumorale.

La symptomatologie, d'apparition brutale, se manifeste par un syndrome rachidien, un syndrome lésionnel avec radiculalgies et un syndrome sous-lésionnel. L'IRM médullaire constitue l'examen de choix pour confirmer le diagnostic, établir l'étiologie et servir de base à la décision thérapeutique (radiothérapie ou neurochirurgie). Les atteintes du nerf périphérique ne sont pas à négliger, du fait de leur fréquence élevée, de la morbidité qu'elles impliquent et de leur caractère parfois irréversible. Il s'agit le plus souvent d'une polyneuropathie sensitive plus ou moins associée à des douleurs de type neuropathique, en rapport avec l'immunoglobuline monoclonale. Dans l'évolution de la maladie, les polyneuropathies iatrogènes sont les plus fréquentes, liées aux différents traitements spécifiques utilisés. D'autres causes de neuropathies périphériques, liées à la dysglobulinémie, doivent être évoquées, notamment une amylose AL et une activité cryoglobulinémique de l'immunoglobuline monoclonale.

d. Infections

Le MM n'est pas, en dehors de sa phase terminale, une maladie fébrile. ~~fièvre~~ fièvre témoigne a priori d'un état infectieux, dont le traitement est urgent. L'infection est présente au diagnostic chez environ 10 % des patients, les infections récidivantes à pneumocoques, notamment les pneumonies, restant une circonstance de découverte classique [90]. Elle demeure la première cause de décès, en cause dans 20 à 50 % des cas, et est favorisée par ~~le fait~~ l'état des immunoglobulines polyclonales qui obéit à différents mécanismes : blocage de maturation des lymphocytes B, présence de lymphocytes B suppresseurs, coopération anormale entre lymphocytes T et B, rôle inhibiteur des macrophages et de cytokines [77, 84].

Le risque infectieux est majoré par la chimiothérapie quand elle induit des phases neutropéniques, et il varie dans le temps, étant particulièrement élevé à la période initiale du traitement et lors des rechutes [93]. Durant les deux premiers mois du traitement, on estime que presque la moitié des patients présentera une infection, et ces infections précoces sont souvent sévères puisque des taux de décès jusqu'à 30 % ont été rapportés [86, 87].

Les localisations les plus fréquentes sont pulmonaires (également favorisées par les fractures costales et les tassements vertébraux, responsables d'une insuffisance respiratoire restrictive) et urinaires, ces infections pouvant être septicémiques. Les infections sont surtout bactériennes, beaucoup moins souvent à levures, virus Herpès, mycobactéries, et à *Pneumocystis carinii* [87].

e. Cytopénies

Le syndrome anémique est le plus fréquent. Il s'agit d'une anémie normochrome normocytaire arégénérative. Les causes en sont multiples, parmi lesquels la prolifération plasmocytaire médullaire, une suppression de l'érythropoïèse induite par les cytokines, un phénomène d'hémodilution lié à l'hyperprotidémie et la diminution de sécrétion d'érythropoïétine (EPO) en cas d'insuffisance rénale. L'expression à la surface des cellules myélomateuses des récepteurs Fas–ligand et tumor necrosis factor–related apoptosis–inducing

ligand (TRAIL) intervient dans l'apoptose des progéniteurs érythroïdes. Il existe aussi, à moindre degré, des thrombopénies et des neutropénies.

f. Insuffisance rénale

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

g. Syndrome d'hyperviscosité

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

h. Signes d'hypercalcémie

L'hypercalcémie est une circonstance de diagnostic de MM dans près de 20 % des cas. Elle n'est pas un critère de mauvais pronostic en soit car seulement de très rares patients ont un pronostic vital réellement mis en jeu par cette complication mais elle induit une déshydratation par syndrome polyuropolydipsique et l'apparition d'une ~~insuffisance~~ insuffisance rénale. Plusieurs mécanismes en expliquent la survenue. Le principal est l'hyperostéoclastose induite localement par les cellules myélomateuses, via une production cytokinique telle que RANKL, TNF, MIP-1, DKK1. À moindre mesure, la baisse du débit ~~de~~ filtration glomérulaire et l'augmentation de la résorption tubulaire du calcium ainsi que la diminution de l'activité ostéoblastique participent aussi à la survenue d'une hypercalcémie.

3.2. Diagnostic radiologique

a. Moyens radiologiques

La radiologie conventionnelle reste la référence. Le bilan comprend des clichés du crâne, rachis complet, bassin, thorax et grils costaux, humérus et fémurs. Ce bilan sera répété lors du suivi, généralement à un rythme annuel. Une douleur osseuse brutale justifie à tout moment la réalisation d'une nouvelle radiographie sur le site douloureux. Il n'est pas indiqué d'effectuer de scintigraphie osseuse.

En revanche, l'imagerie en résonance magnétique nucléaire (IRM) peut être utile. La plupart des équipes la réservent à deux situations : l'expertise des MM à faible masse tumorale où il n'existe pas de lésions osseuses en radiologie conventionnelle, et le diagnostic des complications ostéoneurologiques, compressions médullaires ou radiculaires. L'IRM précise au mieux l'état du mur postérieur de la vertèbre, l'existence d'une épидурite, l'état du cordon médullaire...

En général, l'IRM est réalisée au niveau du rachis dorsolombaire et du bassin. Moins fréquemment, il peut exister une indication d'examen tomodensitométrie osseux.

b. Aspect des lésions

Les signes radiologiques essentiels sont l'ostéoporose (ostéopénie), les lésions ostéolytiques (géodes ou lacunes) et les fractures. Ces anomalies sont souvent associées, mais il est des cas où l'ostéoporose seule existe, difficile à différencier d'une ostéoporose commune (6 à 9 % des patients).

L'ostéolyse peut toucher tout le squelette mais prédomine là où l'hématopoïèse est plus active : rachis, côtes, sternum, crâne et extrémités proximales des fémurs et humérus. Sur le rachis, l'aspect est volontiers celui d'un tassement en galette. Sur les os longs, courts et plats, on retrouve, avec ou sans fracture, les géodes dites « à l'emporte-pièce » (c'est-à-dire sans liseré de condensation périphérique).

Certains patients (10 à 20 %) n'ont pas de lésions osseuses en radiologie standard. Dans ces cas, l'IRM met en évidence des lésions myélomateuses dans 50 % des cas, désignant un groupe de patients dont la progression se fera plus rapidement vers un stade plus avancé. L'étendue des lésions osseuses est un facteur pronostique, pris en compte dans la classique classification en trois stades de Durie et Salmon [71]. La reminéralisation sous traitement des lésions osseuses spécifiques est très rare, y compris chez les patients répondeurs au traitement.

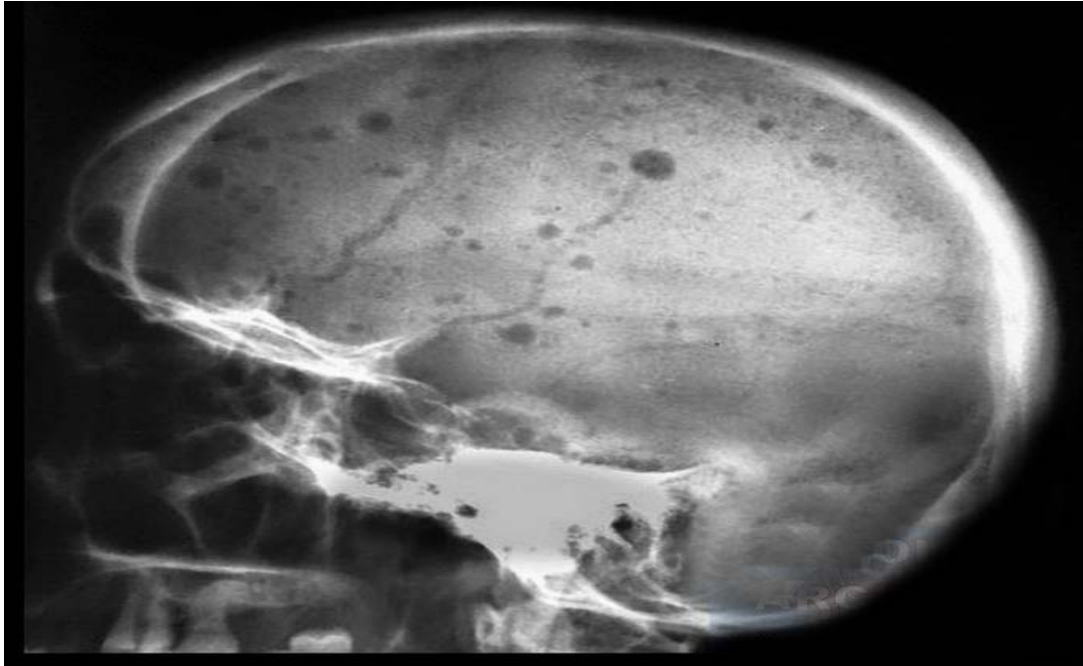


Figure N° 13 Radio du crâne de profil multiples géodes à l'emporte-pièce d'un patient atteint de MM

3.3. Diagnostic biologique

a. Hématologie

a.1. Vitesses de sédimentation

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

a.2. Hémogramme (NFS, frottis sanguin)

L'anomalie la plus fréquente de l'hémogramme est l'anémie normochrome, normocytaire ou macrocytaire, arégénérative. Dans la série historique de la clinique Mayo, 62 % des patients avaient un taux d'hémoglobine inférieur à 12 g/dL (et 8 % inférieur à 8 g/dL) mais dans une série plus récente, seuls 39 % des patients étaient dans cette situation du fait d'un diagnostic plus précoce [79, 90].

Des rouleaux érythrocytaires sont observés sur le frottis. De multiples mécanismes expliquent l'anémie, parmi lesquels la prolifération plasmocytaire médullaire, un déficit relatif en érythropoïétine, une suppression de l'érythropoïèse induite par les cytokines, un phénomène d'hémodilution, l'effet de l'insuffisance rénale et des traitements administrés [72]. L'expression à la surface des cellules myélomateuses des récepteurs Fas–ligand et TRAIL (tumor necrosis factor–related apoptosis–inducing ligand) intervient dans l'apoptose des progéniteurs érythroïdes [94].

La leucopénie et la thrombopénie sont rares et de mauvais pronostic étant une importante masse tumorale.

a.3. Myélogramme

Le myélogramme est nécessaire pour établir le diagnostic. Il met en évidence une infiltration plasmocytaire qui représente plus de 10 % des éléments nucléés. Des anomalies morphologiques des plasmocytes peuvent être observées (cytoplasme inclus, inclusions cristallines, modification de l'archoplasme, anomalies nucléaires) mais elles ne sont pas indispensables au diagnostic. Le prélèvement de moelle osseuse permet l'analyse cytogénétique de la moelle osseuse, par cytogénétique conventionnelle ou surtout hybridation in situ fluorescente (FISH), qui fournit d'importantes informations pronostiques. Il permet aussi, dans des laboratoires spécialisés, la détermination de l'index cinétique de phase S.

Parfois, un premier myélogramme peut s'avérer normal témoignant d'une infiltration tumorale focale, et il est alors nécessaire de le renouveler dans un autre territoire. Plus rarement,

la biopsie ostéomédullaire est nécessaire, pour mettre en évidence la filtration tumorale.
L'existence d'une myélofibrose est possible mais rare.

b. Biochimie

b.1. Caractéristiques électrophorétiques et immunochimiques

La réalisation d'une électrophorèse et d'une immunofixation (ou d'une immunoélectrophorèse) des protéines sériques (EPS) et urinaires est indispensable. Dans 80 % des cas, l'EPS met en évidence un pic étroit correspondant à une protéine monoclonale de type IgG ou IgA migrant dans la zone des gammaglobulines, des bêta-globulines, plus rarement des alpha-2-globulines. La présence d'une protéine monoclonale sérique est responsable d'une hyperprotidémie.

Parfois, il n'existe pas d'aspect de pic étroit à l'EPS. Cette situation correspond surtout au MM à chaînes légères où l'anomalie sérique usuelle est une hypogammaglobulinémie, souvent sévère. Rarement, l'absence de pic étroit sur l'EPS est en rapport avec un MM non excréteur ou non sécrétant. L'EPS doit être complétée par le dosage pondéral des immunoglobulines, qui retrouve l'augmentation de l'immunoglobuline monoclonale et surtout l'effondrement des autres classes d'immunoglobulines.

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

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

b.2. Autres paramètres biochimiques

Le bilan biologique initial précise l'état de la fonction rénale par dosage de la créatinine sérique et comprend un dosage de la calcémie, ces paramètres étant très régulièrement réévalués dans le suivi des patients. Il permet d'apprécier le pronostic, en pratique courante par les dosages sériques de la b2m, de l'albumine, de la protéine C-réactive (CRP) et de la lactico-déshydrogénase (LDH).

De façon rare sont observés des troubles d'hémostase avec manifestations hémorragiques, en rapport avec un syndrome d'hyperviscosité générant une thrombopathie fonctionnelle (inhibition de l'agrégation et des fonctions plaquettaires par l'immunoglobuline monoclonale). Exceptionnellement, des hémorragies sont liées à l'interaction de l'immunoglobuline monoclonale avec des facteurs de coagulation.

4. Traitement et perspectives

Bien que le MM reste, de nos jours, une maladie incurable, l'avènement, ces dix dernières années, de nouveaux agents thérapeutiques (inhibiteurs du protéasome et des IMiDs) à significativement amélioré le pronostic des patients.

4.1. Cas particulier du myélome asymptomatique

En l'état des connaissances, aucun traitement n'est recommandé pour les myélomes asymptomatiques et seule une surveillance est préconisée. Le MM asymptomatique représente 10 à 15% des myélomes [97].

4.2. Myélome symptomatique

La considération thérapeutique dans le myélome nécessite de distinguer deux groupes de patients, ceux éligibles à un traitement intensif (moins de 65 ans, voire 70 ans pour certains et absence de comorbidité importante) de ceux non éligibles à une autogreffe de cellules souches hématopoïétiques (ASCT) (de façon générale, les patients de plus de 65 ans).

a. Traitement de première ligne des patients éligibles à une intensification thérapeutique

L'avènement de l'ASCT dans les années 1980 et des nouveaux agents dans les années 2000 a permis des progrès importants dans le traitement des myélomes du sujet jeune. L'autogreffe reste le traitement standard en première ligne du sujet jeune, associée aux nouveaux agents en induction, en consolidation et en maintenance. Toutefois la place de l'autogreffe, en première ligne ou en rechute, est actuellement débattue, étant donné les survies sans progression comparables entre ASCT première ligne et ASCT rechute [98].

a.1. Induction

Le traitement d'induction a longtemps été l'association VAD (vincristine, adriamycine et dexaméthasone). L'utilisation des nouveaux agents (bortézomib, thalidomide et lénalidomide) a permis d'améliorer les réponses et notamment le taux de RC avant la procédure d'intensification. De nombreux schémas ont été étudiés [99]. Actuellement, en France, le traitement d'induction de référence est l'association VTD (bortézomib, thalidomide et dexaméthasone). Ce traitement permet le meilleur rapport efficacité/tolérance à ce jour.

Le recueil de cellules souches est effectué après le traitement d'induction. Il existe deux possibilités pour mobiliser les cellules souches hématopoïétiques par aphérèse cellulaire soit en « steady state » avec des facteurs de croissance granulocytaire, soit par une cure d'Endoxan haute dose suivie d'injections granulocytaire. Depuis l'utilisation du bortézomib associé à un IMiD pour le traitement d'induction, il semblerait que le risque d'échec de la procédure soit supérieur en « steady state ».

a.2. Intensification

Pour l'ASCT, le conditionnement de référence reste le melphalan haute dose [100]. La double autogreffe a montré une augmentation de la survie sans progression chez les patients n'ayant pas obtenu une très bonne réponse partielle à l'issue d'une simple autogreffe mais n'est pas recommandée avec l'utilisation des nouveaux agents en consolidation [101].

a.3. Consolidation et entretien

Depuis plusieurs années, de nombreuses équipes ont cherché à consolider et entretenir l'impact du traitement de première ligne des sujets jeunes après autogreffe. Le schéma VTD a montré un bénéfice en consolidation, même chez les patients en RC hématologique, s'expliquant par une amélioration de la réponse moléculaire (maladie résiduelle) [102].

Le protocole IFM 99-02 a démontré que l'utilisation du thalidomide pendant un an après une double autogreffe permettait d'augmenter les taux de réponse (RC + TBRP passant de 50 à 67 % post-greffe), de prolonger la durée de réponse et d'améliorer la survie (87 % à quatre ans) [103]. Plusieurs essais ont confirmés ces résultats mais en raison de la toxicité neurologique périphérique du thalidomide administré au long cours, le lénalidomide est apparu comme le meilleur candidat pour l'entretien de par sa toxicité moindre. Actuellement, une consolidation par deux cures de type VTD peut être recommandée.

a.4. Perspectives

Le développement de nouveaux agents est une étape clé dans l'amélioration de la survie des patients avec un MM. Cette amélioration de la survie est démontrée depuis l'avènement des trois agents thérapeutiques que sont le thalidomide, puis le bortézomib et le lénalidomide (44,8 mois de médiane de survie dans la période 1996—2006 comparée à 29,9 mois de 1971 à 1996). Cependant, tous les patients rechutent et deviennent réfractaires ou intolérants au bortézomib et au lénalidomide.

La recherche de nouveaux agents thérapeutiques peut se faire sur la base d'un mécanisme antitumoral connu mais optimisable. C'est l'exemple des nouveaux inhibiteurs du

protéasome tels que le carfilzomib (essai 003-A1), du nouvel IMiD, le pomalidomide (essai IFM 2009-02), ou des inhibiteurs d'histones désacétylases (HDAC). Elle peut aussi développer des combinaisons potentiellement synergiques telles que l'association bortézomib et inhibiteur des HDAC (protocoles PANORAMA et VANTAGE 88 et 95, en cours) ou lénalidomide/dexaméthasone et l'anticorps monoclonal anti-CS1 (protocole HULUC, en cours).

b. Traitement de première ligne des patients non éligibles à une intensification thérapeutique

Les patients âgés de plus de 65 ans représentent plus de 60 % des nouveaux patients diagnostiqués avec un MM. L'intensification thérapeutique par autogreffe de cellules souches périphériques n'est pas accessible aux patients âgés en raison de morbidités associées trop importantes ou un état général trop altéré.

Le traitement de référence des sujets âgés n'a que peu évolué depuis 1960, à savoir le protocole oral melphalan-prednisone (MP). L'arrivée des nouveaux agents, le bortézomib et les IMiDs (thalidomide et lénalidomide), a permis d'envisager de nouvelles stratégies de traitement accessibles à cette population.

Les nouveaux standards de traitements chez les patients les plus âgés sont les associations MPT et MPV, et bientôt la combinaison CTD. Le lénalidomide fait actuellement l'objet d'une étude de phase 3 de l'IFM (protocole FIRST) comportant deux bras, un bras lénalidomide + dexaméthasone comparé à un bras de référence MPT.

Ces options permettront de réaliser des traitements plus personnalisés, en fonction des comorbidités de ces patients pondérés aux profils de toxicité du bortézomib, du thalidomide et du lénalidomide. Dans un futur proche, plusieurs essais de maintenance/entretien vont permettre de mieux définir la place de cette modalité thérapeutique chez les sujets âgés.

4.3. Traitements de rechute

Les traitements de rechute sont moins consensuels et nécessitent des discussions au cas par cas en réunion de concertation pluridisciplinaire. On peut citer l'autorisation de mise sur le marché du lénalidomide en deuxième ligne thérapeutique [104,105].

4.4. Traitements symptomatiques

Les bisphosphonates représentent l'un des piliers du traitement du myélome, maladie dans laquelle les manifestations osseuses sont au premier plan. Leur prescription nécessite un bilan et, éventuellement, des soins stomatologiques afin de limiter le risque de survenue d'ostéonécrose aseptique de la mâchoire. De plus, il a été démontré que l'acide zolédronique avait un effet antitumoral dans d'autres pathologies cancéreuses, notamment dans le cancer du sein et pourrait avoir un bénéfice en termes de SG et survie sans progression [106].

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

Les antalgiques de palier 2, voire 3, sont souvent requis en cas de atteinte osseuse. La radiothérapie peut être utilisée à visée antalgique dans des cas spécifiques de douleurs osseuses résistantes aux morphiniques.

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

La prévention des complications néphrologiques nécessite une éducation du patient. Les médicaments néphrotoxiques et l'injection d'iode sont à proscrire sauf en cas de nécessité absolue.

Une hydratation abondante (2 L par jour), au mieux alcaline (eau de Vichy ou Célestin) doit être recommandée, surtout lorsqu'une protéine de Bence-Jones est détectée dans les urines.

Les vaccinations contre le pneumocoque et H. influenzae peuvent être recommandées, ainsi que la vaccination antigrippale.

4.5. Évaluation de la réponse au traitement

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

Chez les patients ayant un composant monoclonal mesurable à la fois dans le sang et les urines, il est nécessaire d'évaluer la réponse à la fois sur les protéines sériques et sur les

protéines urinaires. Le dosage des chaînes légères libres sériques est réservé aux patients dont la maladie n'est pas mesurable sur l'un des deux critères suivants : immunoglobuline monoclonale sérique supérieure ou égale à 5 g/L pour les isotypes IgG et IgA ou protéine monoclonale urinaire supérieure ou égale à 200 mg/L par 24 heures [1]. Pour qu'il soit applicable, il faut également que la valeur basale du taux des sFLC (mesurée au moment du diagnostic initial) soit au moins de 100 mg/L [107].

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

II. Discussion des résultats

1. Aspects épidémiologiques et cliniques

1.1. Age

L'âge moyen des patients au moment du diagnostic était de 60,6 ans dans notre série , avec des extrêmes de 44 à 87 ans et un pic de fréquence entre 60-69 ans, ce qui concorde avec les résultats des autres études.

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

Auteurs	Pays	Age moyen (ans)
Kyle. RA et al [24]	USA	61 ,5
Koffi K.G [25]	Cote d'Ivoire	58
EL Mezouar.I [26]	Maroc(Fès)	61
Bataille.R [29]	France	65
Notre étude	Maroc(Marrakech)	60,6

1.2. Sexe

Dans notre série, la distribution de la population en fonction du sexe a fait apparaitre une nette prédominance masculine , avec un sexe ratio (H/F) de 1,77, rejoignant ainsi la plupart des séries de la littérature.

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

Auteurs	Hommes %	Femmes%	Sexe ratio
Kyle. RA et al [24]	61	39	1,5
Koffi K.G [25]	56	44	1,3
EL Mezouar.I [26]	55	45	1,23
Bataille.R [29]	51	49	1
Notre étude	64	36	1,77

2. Circonstances de découverte

Les circonstances de découverte au cours du MM sont diverses.

Le plus souvent, il s'agit de signes osseux: douleurs, tumeur osseuse, fracture pathologique...

Ailleurs, le MM peut se révéler par une complication : IR, infection, troubles neurologiques, manifestations hématologiques, amylose.

Parfois, le MM est de découverte fortuite, à l'issu d'un bilan biologique ou radiologique demandé pour une altération de l'état général : VS accélérée, anémie ou pancytopenie, protéinurie, hyper calcémie, pic monoclonal à l'EPS, déminéralisation osseuse, tassement vertébral...

Dans la présente étude, les douleurs osseuses étaient le principales motif de consultation et sont présentes dans 40% des cas, ces données rejoignent celle de la littérature . (voir Tableau XXII)

Tableau XXII : Fréquence des douleurs osseuses selon les auteurs

Auteurs et pays	Douleurs osseuses %
Kyle. RA et al [24]	68
Bouterfas.B [28]	40
EL Mezouar.I [26]	63,7
Ndomocrah.A et al [29]	39,7
Notre étude	40

La seconde caractéristique clinique principale du myélome, après les lésions osseuses est la prédisposition aux infections. Tout type d'infections peut être observé dans le myélome, incluant les infections virales, bactériennes et fongiques [34]. La fréquence des infections dans notre série étaient de 38%.

Dans l'étude de Kyle [24], elles sont présentes dans 15% des cas. Les localisations les plus fréquents sont pulmonaires puis urinaires. Les germes les plus souvent en cause sont les Gram + et les Gram-, plus rarement Candida Albicans, herpès et Zona. La tuberculose est fréquente au cours du MM [35].

Selon Koffi K.G [25], les complications infectieuses étaient dominées par une tuberculose pulmonaire qui représente 67% des complications infectieuses.

Une asthénie, un amaigrissement inexpliqué, une fièvre en dehors de toute infection, doivent faire rechercher systématiquement devant un myélome au même titre qu'une autre néoplasie [35]. D'après notre étude, ces manifestations générales sont présentes dans 14 cas, soit 28%.

Quant à l'atteinte rénale, elle est fréquente au cours du MM. Au diagnostic, l'IR est présente chez 20 à 56% des patients [36]. Dans notre étude les manifestations rénales sont représentées surtout par l'insuffisance rénale qui a été notée dans 4 cas soit 8%.

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

Tableau XIII: Fréquence de l'insuffisance rénale selon les auteurs.

Auteurs	L'insuffisance rénale %
Benyaich.I [25]	6,2
El Mezouar.I [26]	5,2
Koffi k.G [24]	17
Notre série	8

3. Données biochimiques

3.1. Protidémie

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

On retrouve un pourcentage élevée d'hyperprotidémie atteignant jusqu'à 77,5% dans la série de Bouaouad.M [33], dont 35% avaient une protidémie supérieure à 100 g/l.

Dans l'étude de Bouataya.A [32], l'hyperprotidémie était de 44,4%, avec Ndomocrah.A et al [29], elle était de 60%

Dans la présente cohorte L'hyperprotidémie a été notée dans 24 cas, soit 48%.

3.2. Électrophorèse des protéines sériques (EPS)

Il s'agit d'un examen d'indication large recommandé comme préalable à toute autre exploration des protéines sériques. L'Igm s'objective par une bande (pic) étroite d'allure monoclonale [37,38].

Dans la série étudiée, l'EPS s'est révélée positive (montrant un pic monoclonal) dans 88% des cas.

Le pic objectivé était principalement situé au niveau de la zone des γ -globulines (64% des cas), moins souvent dans la zone des β -globulines (16% des cas).

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

Auteurs	Gammaglobulines (%)	Béta globulines (%)
El Mezouar.I [26]	31	6,7
Benyaich.I [30]	51,02	11,22
Ngoné.G [31]	53,84	15,28
Notre étude	64	16

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

3.3. Immunofixation des protéines sériques

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

Le caractère monoclonal est précisé par l'existence au niveau de l'Igm d'un seul type de chaîne légère Kappa ou Lambda.

Le dosage pondéral des immunoglobulines sert à apprécier la diminution de synthèse des immunoglobulines normales polyclonales et le déficit immunitaire résultant éventuellement.

La place prépondérante qu'occupent les IgG dans notre série (64%) est retrouvée également dans toutes les séries nationales internationales sauf dans l'étude de El Mezouar, où le myélome à chaînes légère était prédominant. La proportion des IgG varie de 34% à 72% (tableau XXV).

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

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

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

Auteurs	Ig G (%)	Ig A (%)	κ ou λ (%)	Non excréteur (%)
El Mezouar.I [26]	34,2	13,2	42,1	5,3
Benyaich.I [30]	54	18,5	25,67	1,3
Koffi K.G [25]	72	16	8	16
Notre série	64	18	14	4

La répartition des patients en fonction du type de chaînes légères montre une prédominance de la chaîne légère de type Kappa (60 % des cas contre 36% de cas de chaînes légères de type lambda). Cette prédominance est également retrouvée dans les autres travaux.

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

Auteurs	Kappa (%)	Lambda (%)	Ratio κ / λ
El Mezouar.I [26]	56,2	43,7	1,28
Benyaich.I [30]	57,44	42,55	1,35
Kyle et al [24]	60	30	2
Koffi K. G [25]	75	25	3
Notre série	60	36	1,6

3.4. Protéinurie

L'excès de CLLm constitue la PBJ. De par leur faible masse moléculaire, il est plus souvent possible de les détecter dans les urines que dans le sang [19].

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

Le dépistage de la protéinurie par bandelette urinaire est insuffisant car il ne permet pas d'identifier les CLL d'Ig. La discordance entre une protéinurie significative au laboratoire et une bandelette urinaire négative est évocatrice de gammopathie monoclonale [39].

Dans notre cohorte, la PBJ s'est révélée positive dans 14% des cas de MM. La fréquence de la PBJ urinaire est variable selon les auteurs.

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

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

Auteurs	Protéinurie De Bence Jones(%)
Kyle. RA et al [24]	46
El Mezouar.I [26]	34,3
Notre série	14

3.5. Calcémie

L'hypercalcémie est due à résorption ostéoclastique et représente une urgence médicale. Elle est considérée comme la cause essentielle de l'insuffisance rénale au cours du MM. [40]

Le dosage de la calcémie fait partie des examens systématiques dans le bilan initial et la surveillance du MM.

Dans notre étude l'hypercalcémie a été trouvée chez 11 patients, soit 22%, dont 4 cas avaient une hypercalcémie majeure (supérieure à 120mg/l).

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

Auteurs	Hypercalcémie(%)
Kyle.RA et Al [24]	30
El Mezouar.I [26]	14,8
Bataille.R [27]	40
Ngoné.G [31]	50
Notre série	22

3.6. Albuminémie

Une hypoalbuminémie inférieure à 30g/L témoigne d'une maladie avancée. Ce paramètre est corrélé avec le taux de l'hémoglobine et l'immunoglobuline monoclonale, donc avec la masse tumorale [41].

Le taux d'albumine et de la β 2-microglobuline permettent d'établir l'ISS qui tend à remplacer la classification de Durie et Salmon.

L'hypoalbuminémie a été trouvée chez 22 patients, dans notre série soit 44%.

3.7. Béta-2 microglobuline

La β 2 microglobuline fait partie des facteurs pronostiques lié à la masse tumorale. Cette protéine formée par une chaîne légère du système d'histocompatibilité de classe I présente dans toutes les cellules malades, est sécrétée par les cellules tumorales [42].

Au cours du MM, le taux de β 2 microglobuline est le reflet à la fois de la masse tumorale et de la fonction rénale [43]. Une corrélation entre le taux sérique de β 2 microglobuline et la survie des patients est confirmée par de nombreux auteurs [44].

Dans la présente étude, ce paramètre a été dosé chez nos patients. Son taux était retrouvé supérieur à 6 mg/l dans 9 cas soit 18 %.

3.8. LDH

Elaborées par les cellules en prolifération, leur taux a une valeur pronostique dans le MM [45]. La médiane de survie est de 45 mois si le taux de LDH est normal ou bas alors qu'elle n'est plus que de 14 mois s'il est élevé. L'intérêt du dosage de LDH paraît surtout important lors de certains MM évoluant rapidement sans élévation du composant monoclonal [41].

3.9. Créatinémie

La prévalence de l'atteinte rénale au cours de l'évolution du myélome est de 30 à 50% selon les séries et la définition utilisée. Elle est le plus souvent réversible mais 10% des patients vont nécessiter la dialyse. L'IR aggrave le pronostic du myélome, elle est associée à une mortalité et à une morbidité plus élevées [46,47].

Les néphropathies sont principalement liées à la précipitation ou aux dépôts de chaînes légères d'Ig dans les différentes structures du rein (tubes distaux ou proximaux, glomérules). Ce sont les propriétés intrinsèques des Ig qui sont responsables de la diversité des lésions rénales observées. La symptomatologie est variable en fonction de la structure lésée. Un diagnostic précis de l'atteinte rénale est nécessaire pour adopter le traitement, surtout en cas d'insuffisance rénale aigue (IRA) [47].

Une insuffisance rénale (IR), attestée par une créatininémie > 20 mg/l est objectivée chez 12 patients atteints de MM soit 24%.

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

Auteurs	Insuffisance rénale (%)
El Mezouar.I [26]	32,7
Koffi K. G [25]	17
Ngoné.G [31]	27
Benyaich.I [30]	57,8
Notre série	24

3.10. CRP

Cette protéine de l'inflammation aigue dont la synthèse est contrôlée par l'IL6, appartient aux facteurs pronostiques liés à la malignité intrinsèque du clone. Sa concentration sérique est corrélée à la survie et à l'activité proliférative des cellules myélomateuses [48].

Dans notre étude, la CRP a été retrouvée augmentée dans 10 cas en dehors de toutes infection soit 20 % des cas.

4. Données hématologie

4.1. Vitesse de sédimentation (VS)

L'Ig est responsable de l'accélération de La VS, Elle est souvent > 50mm la première heure.

Certains MCL, à activité cryoglobulinique ou non excréant ont des VS peu augmentées (<50mm) [49,50].

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

Dans la présente étude, la Vs est augmentée dans 84 % des cas. Ce résultat concorde avec celui rapporté dans les autres études.

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

Auteurs	10 mm<VS<50 mm	50<VS<100 mm	VS >100 mm
Kyle.RA et Al [24]	34	38	38
Benyaiche.I [30]	13,6	21	65,1
EL Mezouar.I [26]	63,5	7,7	28,8
Ngoné.G [31]	13,6	31,8	36,3
Notre série	22	36	28

4.2. Hémogramme (NFS, Frottis)

a. NFS

a.1. Hémoglobine

L'anémie est une caractéristique du MM. Bien que l'envahissement médullaire par les plasmocytes malins joue probablement un rôle direct, une inhibition spécifique de l'érythropoïèse par des cytokines du microenvironnement et par des phénomènes d'interactions cellulaires directes représente une explication certainement plus fonctionnelle [51].

Une anémie normochrome normocytaire arégénérative est observée dans 60% des cas. Elle peut être très importante (Hb<8g/dl). Parfois la numération des GR peut poser certains problèmes techniques secondaires à leur agglutination par l'Igm, entraînant le classique phénomène de rouleaux des GR visualisé sur le frottis sanguin [52,53].

La fréquence de l'anémie est estimée à 62% pour Kyle [24], 29.6%, 25% pour la Cote d'Ivoire [25] et 53.56 % pour Fès [26].

Dans notre série l'anémie a été observée dans 33 cas soit 66 %. Cette anémie était normochrome Normocytaire arégénérative chez 28 cas, soit 56 %, et hypochrome microcytaire dans 4 cas aussi soit 8%.

a.2. Globules blancs

La leucopénie est rarement observée d'emblée, elle est plutôt présente à la phase avancée de la maladie ou chez les patients sous chimiothérapie [53]. La leucopénie aux dépens des polynucléaires neutrophiles (par envahissement médullaire) exceptionnellement profonde, est diversement appréciée par les auteurs de 8.5% à 25% [54].

L'hyperleucocytose aux dépens des PNN (en rapport avec l'infection) n'est pas rare:

22,7% selon Ngoné.G [31], 9,4% selon EL Mezouar.I [26], 40% selon Ndomocrah.A et al [29], et 9.5% selon Kyle [24].

Dans notre étude, la leucopénie était retrouvée dans un cas soit 2%, alors que l'hyperleucocytose a été mentionnée dans 20%.

a.3. Plaquettes

Le chiffre des plaquettes est souvent normal. La thrombopénie est comme la leucopénie, observée à la phase avancée de la maladie. Elle résulte d'une insuffisance de production médullaire [53].

La thrombopénie était présente chez 6,7% des patients dans l'étude de Ndomocrah.A et al [29], chez 33,3% des cas dans l'étude de Bouataya.A et al [32] et chez 22,7% des cas dans l'étude de Ngoné.G [31].

Dans notre série 26% des patients présentaient une thrombopénie au moment du diagnostic, ce qui est relativement similaire aux résultats de la littérature.

4.3. Myélogramme

L'évaluation quantitative et qualitative de la plasmocytose médullaire représente une étape décisive de la démarche diagnostique d'un myélome multiple [55].

Il est toutefois indispensable de confronter les résultats de l'examen médullaire avec les données des autres investigations cliniques et paracliniques.

Une plasmocytose comprise entre 10 et 30% de la cellularité médullaire correspond à un critère mineur de diagnostic de myélome multiple, supérieure à 30% à un critère majeur.

Dans notre série, le myélogramme a montré une moelle riche, envahie à plus de 10% des plasmocytes chez 90% des patients, parmi lesquels 84% avaient des plasmocytes dystrophiques.

Tableau XXXI: Résultats du myélogramme dans différentes séries

Auteurs	Taux de plasmocyte (%)			
	<10	10-30	30-60	>60
EL Mezouar.I [26]	11,62	18,6	34,9	13,95
Benyaiche.I [30]	13,97	27,29	17,20	16,20
Koffi K.G [25]	8	50	42	
Notre série		36	40	14



RECOMMANDATIONS

Une collaboration étroite entre cliniciens et biologistes est nécessaire à toutes les étapes de la prise en charge des patients atteints de MM, du diagnostic au suivi avec l'évaluation de la réponse, jusqu'à la détection de la rechute. La réalisation des examens biochimiques nécessaires et l'interprétation des résultats seront optimisés par un dialogue régulier entre cliniciens et biologistes.

A l'issue de cette étude nous recommandons à l'égard du clinicien pour une meilleure prise en charge au laboratoire de :

- Fournir les renseignements cliniques nécessaires au diagnostic (forte suspicion clinique et/ou radiologique de MM) au cours du suivi (nature et étape du traitement, suspicion de rechute)
- Préciser si le patient est inclus dans un protocole de recherche clinique avec l'obligation éventuelle de réaliser certains examens ne relevant pas d'une prise en charge standard.
- À l'attention des biologistes pour une meilleure interprétation des résultats, il est recommandé de :
 - Joindre les examens biochimiques à l'ensemble du bilan.
 - Définir une prise en charge technique constante (électrophorèse, identification immunologique, dosages et technique d'estimation) et une interprétation homogène au cours de la prise en charge du patient
 - Définir avec les cliniciens la durée de conservation des échantillons sériques et urinaires en vue d'éventuelles explorations complémentaires.
 - Il apparaît indispensable qu'un patient soit suivi dans un même laboratoire lors de sa prise en charge au long cours. Pour les biologistes d'un même laboratoire, un travail d'harmonisation peut être envisagé afin de renforcer l'homogénéité de l'interprétation des résultats.

- Si, pour des raisons pratiques, le suivi ne peut être assuré dans un laboratoire unique, il est indispensable de limiter le suivi à deux laboratoires au maximum (par exemple, un laboratoire hospitalier et un laboratoire situé à proximité du domicile du patient). Une méthode homogène d'interprétation doit alors être utilisée qui peut nécessiter une concertation entre les biologistes concernés.



CONCLUSION

Le myélome multiple est une hémopathie maligne caractérisée par une prolifération plasmocytaire monoclonale envahissant la moelle osseuse. C'est la 2^{ème} hémopathie maligne en termes de prévalence, son incidence augmente de manière importante avec l'âge.

Malgré les progrès significatifs réalisés depuis plus de 20 ans, le myélome reste une pathologie de mauvais pronostic.

Cette étude a été l'occasion d'exploiter des données épidémiologiques et biologiques notamment biochimiques des cas de MM colligés pendant une période de 3 ans écoulée, par le laboratoire de biochimie de l'HMA, et de les comparer avec les résultats de nombreuses autres études nationales et internationales.

Ainsi ce travail, mené sur une cohorte de 50 cas de MM, nous a permis de confirmer certaines particularités :

- La forte prévalence du MM chez le sujet âgé avec une prédominance masculine remarquable,
- La prédominance de l'isotype IgG/ κ ,
- L'absence de pic monoclonal à l'électrophorèse des protéines qui ne doit nullement faire écarter le diagnostic du MM,
- La fréquence des manifestations osseuses, comme signe révélateur.

A l'issue de notre étude, nous pensons que la diversité des manifestations cliniques et biologiques fait du MM une affection multidisciplinaire, ce qui implique une collaboration étroite entre biologistes et cliniciens pour une meilleure prise en charge.

Des études multicentriques permettraient donc une meilleure analyse de cette pathologie.



ANNEXES

Annexe I

FICHE D'EXPLOITATION

Identification du patient

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

Motif d'hospitalisation :

ATCD : ATCD familiaux :

Produit toxique type

Profession :

Date de début des symptômes :

Signes cliniques :

Sd osseux : douleurs osseuses, siège

Fracture pathologique Tuméfactions osseuses, siège

Sd hématologique

Sd anémique Sd hémorragique Sd gg SPMG HPMG

Sd infectieux siège urinaire pulmonaire

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

Sx renaux colique nephretique syndrome oedemato-ascitique

Sx neurologiques sciatalgies Compression médullaire complète incomplète siège Neuropathies périphériques

Sx cliniques de l'hypercalcémie nausées état de déshydratation

Complications révélatrices : insuffisance médullaire complications osseuses infections récidivantes atteinte rénale

BILAN BIOLOGIQUE :

VS CRP NFS :HB= GB= Lym= PN= PLQ=

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

IONOGRAMME• Na= K=

Fonction rénale : Urée= créatine= acide urique =

• Protides= Albumine PU de 24h= PU de BJ : + - pas faite

• Calcémie = Phosphorémie =

• EPP sanguine(pic) : Alpha 1 Alpha 2 Beta 2 Gamma Bloc beta-gama Normale

• IEPP sanguine: Ig G= Ig A= Ig M=

chaînes légères : Kappa Lambda Non secretante Non faite

B2 micro globuline= LDH=

Annexe II

Critères de l'IMWG

Myélome multiple

- Plasmocytose médullaire $\geq 10\%$ ou plasmocytome extramédullaire affirmé par biopsie
- ET au moins UN des événements suivants définissant le myélome :
 - Atteinte organique pouvant être attribuée à la prolifération plasmocytaire (critères CRAB)
 - Hypercalcémie ($> 2,75$ mmol/L ou $0,25$ mmol/L au-dessus de la normale supérieure)
 - Insuffisance rénale (clairance de la créatinine < 40 mL/min ou créatininémie > 177 mol/L)
 - Anémie (hémoglobine < 10 g/dL ou plus de 2 g/dL en-dessous de la normale inférieure)
 - Lésions osseuses (au moins une lésion lytique sur les radiographies du squelette, le scanner ou le PET-scanner)
 - Au moins un des biomarqueurs suivants de malignité :
 - Pourcentage de plasmocytes médullaires clonaux $\geq 60\%$ (par cytométrie en flux, immunohistochimie ou immunofluorescence)
 - Ratio de CLL (CLL impliquée/CLL non impliquée) ≥ 100
 - Au moins une lésion focale à l'IRM

Myélome multiple indolent

Ces 2 critères doivent être réunis :

Profil biochimique du myélome multiple à propos de 50 cas.

- Présence d'un composant monoclonal sérique (IgG ou IgA) ≥ 30 g/L OU composant monoclonal urinaire ≥ 500 mg/24h ET/OU 10-60 % de plasmocytes médullaires clonaux
- ET absence d'événements définissant le myélome ou l'amylose

Gammopathie monoclonale de signification indéterminée- GMSI

Ces 3 critères doivent être réunis :

- Plasmocytose médullaire < 10 %
- ET composant monoclonal sérique < 30 g/L
- ET absence d'atteinte organique pouvant être attribuée à la prolifération plasmocytaire

(critères CRAB : hypercalcémie, insuffisance rénale, anémie, lésions osseuses).



RESUMES

Résumé

En vue d'étudier les caractéristiques épidémiologiques, biologiques notamment biochimiques du MM, nous avons mené un travail rétrospectif portant sur une cohorte de 50 cas colligés à l'HMA de Marrakech, durant une période de 5 ans (de Janvier 2013 à Décembre 2017).

Notre série inclut 32 hommes (64%) et 18 femmes (36%), d'âge moyen de 60,6 ans, avec des extrêmes à 44 et 87 ans.

Les circonstances de découvertes étaient dominées par les douleurs osseuses et l'altération de l'état générale, qui sont révélatrices dans plus de 65% des cas.

Sur le plan biologique : La VS était accélérée chez 86% des cas ;

Un pic d'allure monoclonal est révélé à l'électrophorèse des protéines sériques dans 88%, situé le plus souvent dans la zone γ (64%) ;

Une prédominance de l'isotype Ig G (64%), et des chaînes légères kappa dans 60% des cas.

Une PBJ retrouvée chez 7 patients, soit 14% des cas.

Une plasmocytose à plus de 10% a été retrouvée au myélogramme dans 90% des cas.

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

Abstract

In order to study the epidemiological, biological and particularly, the biochemical characteristics of MM, we conducted a retrospective study on a cohort of 50 patients treated at the Military Hospital of Marrakech, over a period of 5 years (from January 2013 to December 2017).

Our study included 32 men (64%) and 18 women (36%), with a mean age of 60.6 years, with the extremes being 44 and 87 years respectively

The key primary onset symptoms were dominated by bone pain and deterioration of the general state, which were encountered in more than 65% of cases.

Biologically: ESR was accelerated in 86% of cases;

A monoclonal peak was detected by serum protein electrophoresis in 88% of cases, located most often in the γ zone (64%);

A dominance of IgG isotype (64%), and kappa light chains was observed in 72% of cases.

BJP was detected in 7 patients, representing 14% of cases.

Plasmocytosis greater than 10% was found in the myelogram in 90% of cases.

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

ملخص

من أجل دراسة الخصائص الوبائية والبيولوجية والكيميائية الحيوية للمايلوما المتعددة، أجرينا دراسة استيعابية على مجموعة تتكون من 50 حالة تم جمعها في المستشفى العسكري في مراكش لمدة 5 سنوات. (من يناير 2013 إلى دجنبر 2017) تضم سلسلة أعمالنا 32 رجلاً (64%) و 18 امرأة (36%) ، متوسط عمرهم 60.6 عامًا، ويبلغ الحد الأقصى 44 عامًا و 87 عامًا. ظروف الاكتشاف هي ألم العظام وتدهور الحالة العامة، التي تكشف في أكثر من 65 % من الحالات.

بيولوجيا: تم تسريع VS في 86 % من الحالات

تم الكشف عن ذروة وحيدة النسيلة بواسطة الكهربائي من البروتينات المصلية في 88 % . في معظم الأحيان في المنطقة Y (64 %)، غلبة IgG isotype (64%)، وسلاسل الكابا الخفيفة في 60 % من الحالات.

وجد PBJ في 7 مرضى بنسبة 14 % . والبلازما التي تتشكل أكثر من 10 % ب 90 % في المييلوغرام.

بالمقارنة مع معظم الأبحاث الوطنية والدولية، كشفت دراستنا عن نتائج متطابقة.



BIBLIOGRAPHIE

- 1. Terriou L, Leleu X, Yakoub-Agha I.**
Mise au point sur le traitement du myélome multiple.
Bull Cancer 2006 ; 93 : 101-6.
- 2. Kumar S.**
Multiple myeloma - current issues and controversies.
Cancer Treatment Reviews 2010; 36S2: S3-S11.
- 3. Harrouseau JL, Greil R, Kloke O.**
ESMO Guidelines Task Force. ESMO minimum clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up of multiple myeloma.
Ann Oncol 2005 ; 16 (Suppl. 1) :145-7.
- 4. Gùeye N, Mourtalla M.**
Myélome multiple aspects cliniques et évolutifs (A propos de 22 observations colligées à la Clinique Médicale 1 CHU Aristide Le Dantec).
Thèse de Médecine. Faculté de Médecine et de pharmacie et d'Onto-stomatologie,
Universite Cheikh Anta Diop de Dakar 2001; N°16 :101p.
- 5. Avet-Loiseau H, Attal M, Moreau P et al.**
Genetic abnormalities and survival myeloma: the experience of the Intergroupe Francophone du Myélome.
Blood 2007;109:3489-95
- 6. Gavrilovic M, Magnot M. J, Wallach J.**
Manipulation d'analyse biochimique.
Bioscience et techniques collection dirigée 1996.
- 7. LE Bricon T, Erlich D, Dussaucy M, Garnier JP, Bousquet B.**
Dosage des protéines urinaires totales : étude comparative des techniques automatisées à l'acide trichloracétique et au rouge de pyrogallol pour les échantillons contenant des chaînes légères monoclonales.
Annales de Biologie Clinique 1998; 56 (6).

- 8. Fiorina JC, Aimone-Gastin I, Pitiot V, Guéant JL.**
Dosages des protéines urinaires totales par une technique automatisée au rouge de pyrogallol.
Annales de Biologie Clinique 2001 ; 59 (2) : 187-92.
- 9. Albarède S et al.**
Immunoglobuline monoclonale : contrôle national de qualité et démarche diagnostique.
Annales de Biologie Clinique 2005 ; 63 : 107-12.
- 10. Estepa L.**
Protéines totales.
Encyclopédie Médico-Chirurgicale, Biologie clinique, Elsevier Masson SAS, 2006, [90-10-0790].
- 11. Skoog DA, Holler J, Nieman TA, Buess-Herman C, Dumont F.**
Principes d'analyses instrumentales.
Traduction et révision de la 5ième édition américaine par Claudine Buess-Freddy Dumont 2003 :786.
- 12. Dovet D, Voet JG.**
Biochimie 2eme édition, traduction de la 3eme édition américaine par Guy Rousseau et Lionel Damenjoud 2005 : 1600
- 13. Lapalus E, chevaller A.**
Diagnostic d'une immunoglobuline monoclonale.
Revue française des laboratoires 2000 ; n°327.
- 14. Blessum C, Jeppsson JO, Aguzzi F.**
L'électrophorèse capillaire : principe et applications au laboratoire de biologie clinique.
Annales de biologie Clinique 1999; 57 (6) :643-57.
- 15. Le Bricon T.**
Identification et dosage des protéines urinaires au laboratoire d'analyses.
Annales de biologie Clinique 2002; 60 (5) : 525-40

16. **Musser L, Choquet S.**
Dosage sérique des chaînes légères libres (CLL) d'immunoglobulines : de la biologie à la clinique.
Immuno-analyse et biologie spécialisée 2006; 21 : 270-278.
17. **Guyard A, Albarede S, Phamb B, Elisabeth Burg E, Preud'homme JL, Maisonneuve P.**
Contrôle national de qualité en immunopathologie : Immunoglobuline monoclonale.
Revue Française des Laboratoires 2002 ; 347.
18. **Ghrai N , Bouakkez H, Dahmouni A, Nahdi I, Mechmeche L, Boughnim L, Yalaoui S.**
Difficultés au cours de l'immunofixation sérique.
Immuno-analyse et biologie spécialisée 2009 ; 24: 100-103
19. **Fernand JP, Daunizeau A, Pham BN, Intrator L, Bienvenu J, Preud'homme J.L.**
Immunoglobulines monoclonales. Cahier de formation.
Biologie Médicale 2003 ; 28:119p.
20. **Burattim V.**
Dépistage d'une immunoglobuline monoclonale à l'occasion d'un don de sang. (à propos de 127 dossiers pour la période de 1992-2002).
Thèse de Médecine, faculté de Médecine de Nancy, Université Henri Poincaré Nancy 1 2005 ; N°15 : 91p.
21. **Bossuyt X, Bogaerts A, Schiettekatte G, and Blanckaert N.**
Detection and classification of paraproteins by capillary immunofixation/substraction.
Clin Chem 1998, 44 (4): 760-764.
22. **North ML.**
Détection et caractérisation d'une immunoglobuline monoclonale.
Revue française des laboratoires 1990 ; 203 : 54-58.

- 23. Bataille R, Boccadoro M, Klein B, Durie B, Pileri A.**
C-reactive protein and $\beta 2$ Microglobulin produce a simple and powerful myeloma staging system.
Blood 1992 ; 80, 3:733- 737.
- 24. Kyle.R.A, M.D.**
Multiple myeloma: Review of 869 cases
Mayo Clin Proc, jan 1975, vol 50: 29-40.
- 25. Koffi K.G, Sanogo I., Trazo D.,Toure A H , Tolo A., N'Guessan K, Danho NC, Kouakou N. , Sangare A.**
Caractéristiques du myélome multiple du noir Africain Expérience de la Cote d'Ivoire
Analyse rétrospective de 50 dossiers Médecine d'Afrique Noire : 2000, 47 (10)
- 26. Mezouar.**
Myélome multiple (à propos de 58 cas).
Thèse de Médecine N°060/2010 : 199 p.
- 27. Bataille R, Donadio D, Morlock G.**
Myélomes multiples des os : Etude rétrospective des facteurs pronostiques à partir d'une série de 243 malades.
La Revue de rhumatisme, 1979 ; 46 (2) : 77-83.
- 28. Bouterfas.B.**
Atteinte rénale au cours du myélome multiple : résultat d'une étude monocentrique au CHU de Sidi Bel Abbé, Algérie.
Communications affichées / Néphrologie & Thérapeutique 10 (2014) 331-378.
- 29. Ndomocrah.A et al.**
Aspects épidémiologiques-cliniques-radiologiques, thérapeutiques et évolutifs du myélome multiple à l'hôpital de l'amitié de de BANGUI.
J Afr Imag Méd 2013; (5), 3: 159-163.

- 30. Benyaich I**
Myélome multiple à propos de 98 cas,
Thèse de Médecine, N°151, 2001 Rabat.
- 31. Ngoné.G.**
Myélome multiple: Aspects cliniques et évolutifs (à propos de 22 observations colligées à la clinique Médicale I CHU Aristide le Dantec)
Thèse de médecine Dakar 2001, N° 39p101.
- 32. Bouataya.A et al .**
Myélome multiple : aspect clinique, diagnostic biologique et pronostic
Immuno-analyse et biologie spécialisée (2013) 28, p 30—35.
- 33. Bouaouad.M.**
Myélome multiple (à propos de 40 cas).
Thèse de Médecine N°: 113 /2011 p145.
- 34. M. Offidani, L. Corvatta, C. Polloni, S. Gentili, A. Brioni, G. Visani, P. Galieni, M. Brunori, F. Alesiani, M. Catarini, R. Centurioni, A. Samori, N. Blasi, M. Ferranti, P. Fraticelli, A. Mele, R. Rizzi, F. Larocca, et P. Leoni,**
« Infectious complications in patients with multiple myeloma treated with new drug combinations containing thalidomide »
Leuk.Lymphoma, vol. 52, no 5, p. 776-785, mai 2011.
- 35. Le Loet X.**
Myélome multiple : physiopathologie, diagnostic, évolution et pronostic, principes du traitement.
La Revue du Praticien (Paris), 1989; 39 (15):1353-1360.
- 36. Jourde-Chiche N, et al.**
Les atteintes rénales au cours des hémopathies malignes . Stratégie diagnostique. Rev
Med Interne 2010, doi : 10.1016/j. rev med.2009.08.013

37. Musset L, Le Graff- Tavernier M.

Dosage sériques des chaînes légères libres (CLL) d'immunoglobuline dans la recherche d'une immunoglobuline monoclonale. Etude à partir d'un recrutement hospitalier de 135 patients.

Immuno-analyse et biologie spécialisée 2009 ; 24 : 149-154.

38. Jahn I, Diez G, Goetz J.

Apport de l'électrophorèse capillaire et du dosage des chaînes légères libres dans l'exploration des immunoglobulines : le point de vue de l'immunologiste.

Immuno-analyse et biologie spécialisée 2008 ; 23 : 231-239.

39. Pr. Facon T.

Myélome multiple des os.

La revue du praticien 2002, 52: 63-70.

40. Jourde-Chiche N, et al.

Les atteintes rénales au cours des hémopathies malignes . Stratégie diagnostique.

Rev Med Interne 2010, doi : 10.1016/j. rev med.2009.08.013

41. Bauduer F, Troussard X, Delmer A.

Facteurs pronostiques du myélome multiple. Revue de la littérature.

Bulletin de Cancer, 1993, 80 : 1035-1042.

42. Kaltwasser Ph, Sauger F.

Intérêt du dosage de la beta-2-microglobuline dans la surveillance des myélomes.

La Revue du Rhumatisme, 1982 ; 49 (5) : 359-363.

43. Paule B.

Facteurs pronostiques de myélome multiple.

Annal de Médecine Interne, 1997 ; 148 (8) : 534-541.

44. Cuzick J, Cooper E.H.

Long-term prognostic value of serum β 2 microglobuline in myelomatosis.

British Journal of Hematology, 1990; 75: 5506-510.

45. **Alexanian R, Barlogie B, Smith T.L.**
High Serum Lactate Dehydrogenase Level as a Marker for Drug Resistance and short Survival in multiple myeloma.
Annals of Internal Medicine, 1991; 115: 931-935.
46. **Decaux O, Karras A.**
Actualités dans le myélome multiple : critères de réponse internationaux et complications rénale.
La Revue de médecine interne 2009 ; 30 : 1080-1083.
47. **Jourde-Chiche N, et al.**
Les atteintes rénales au cours des hémopathies malignes . Stratégie diagnostique.
Rev Med Interne 2010, doi : 10.1016/j.rev.med.2009.08.013
48. **Chombart B, Gagneyx-Lamoussu L, Eschard JP, Achah-Miezan S, Novella JL, Brochlo P.**
Facteurs pronostiques du myélome multiple utilisable en pratique courante : suivi sur dix ans de 148 malades âgés de plus de 55 ans.
Revue du Rhumatisme 2005 ; 72 : 1299-1305.
49. **Bataille R**
Plasmocytomes humains.
Diagnostic et pronostic EMC : Hématologie, 13-014-C-10, 1994.
50. **Harousseau J.L**
Myélomes : physiopathologie, diagnostic, principes du traitement.
La Revue du Praticien (Paris), 1992 ; 42 (7) : 907-911.
51. **Brian GM.**
Revue de la maladie et des options thérapeutiques Myélome multiple cancer de la moelle osseuse.
International Myeloma Foundation, édition 2008/2009.

52. **Arrar L.**
Myélome multiple à propos de 121 cas.
Thèse de Médecine, N°201, 1999 Casablanca.
53. **A. Madani, A. Quessar, S. Benchekroun.**
Le myélome multiple service d'hématologie et d'oncologie pédiatrique, hôpital du 20 aout 1953, Casablanca.
Mise à jour 2009.
54. **Ben Abdeladhim A, Aissaoui B.**
Le Myélome multiple. Manifestations hématologiques cliniques et anomalies de l'hémogramme. Etude rétrospective à partir de 113 cas.
La Tunisie médicale, juin/juillet 1988 ; 66(6/7) : 521-526.
55. **Grogan TM.**
Plasma cell myeloma marrow diagnosis including Morphologic and phenotypic features.
Seminars in diagnostic Pathology 2003;20:211-25.
56. **Avet-Loiseau H, Facon T, Grosbois B, Magrangeas F, Rapp MJ, Harousseau JL et al.**
Oncogenesis of multiple myeloma: 14q32 and 13q chromosomal abnormalities are not randomly distributed, but correlate with natural history, immunological features, and clinical presentation.
Blood 2002 ; 99 : 2185-2191
57. **Barillé S, Akhoundi C, Collette M, Mellerin MP, Rapp MJ, Harousseau JL et al.**
Metalloproteinases in multiple myeloma: production of matrix metalloproteinase-9(MMP-9), activation of proMMP-2, and induction of MMP-1 by myeloma cells.
Blood 1997 ; 90 : 1649-1655.
58. **Bataille R, Chappard D, Basle MF.**
Quantifiable excess of bone resorption in monoclonal gammopathy is an early symptom of malignancy: a prospective study of 87 bone biopsies.
Blood 1996 ; 87 : 4762-4769

59. **Bataille R, Chappard D, Marcelli C, Dessauw P, Baldet P, SanyJet al.**
Recruitment of new osteoblasts and osteoclasts is the earliest critical event in the pathogenesis of human multiple myeloma.
J Clin Invest 1991 ; 88 : 62-66.
60. **Bataille R, Chappard D, Marcelli C, Dessauw P, Sany J, Baldet P et al.**
Mechanisms of bone destruction in multiple myeloma: the importance of an unbalanced process in determining the severity of lytic bone disease.
J Clin Oncol 1989 ; 7 : 1909-1914.
61. **Bataille R, Jourdan M, Zhang XG, Klein B.**
Serum levels of interleukin 6, a potent myeloma cell growth factor, as a reflect of disease severity in plasma cell dyscrasias.
J Clin Invest 1989 ; 84 : 2008-2011.
62. **Bergsagel PL, Kuehl WM.**
Chromosome translocations in multiple myeloma.
Oncogene 2001 ; 20 : 5611-5622.
63. **Bezieau S, Devilder MC, Avet-Loiseau H, Mellerin MP, Puthier D, Pennarun E et al.**
High incidence of N and K-Ras activating mutations in multiple myeloma and primary plasma cell leukemia at diagnosis.
Hum Mutat 2001 ; 18 : 212-224.
64. **Blade J, Fernandez-Llama P, Bosch F, Montoliu J, Lens XM, Montoto S et al.**
Renal failure in multiple myeloma: presenting features and predictors of outcome in 94 patients from a single institution.
Arch Intern Med 1998 ; 158 : 1889-1893.
65. **Caligaris-Cappio F, Bergui L, Gregoret MG, Gaidano G, Gaboli M, Schena M et al.**
Role of bone marrow stromal cells in the growth of human multiple myeloma.
Blood 1991 ; 77 : 2688-2693.

66. **Carli PM, Bailly F, Tavernier C, Milan C, Heudes D, Lavault JF.**
Multiple myeloma: epidemiological features in a well defined population in Burgundy, France.
Int J Epidemiol 1989 ; 18 : 330-333.
67. **Choi SJ, Cruz JC, Craig F, Chung H, Devlin RD, Roodman GD et al.**
Macrophage inflammatory protein 1- α is a potential osteoclast stimulatory factor in multiple myeloma.
Blood 2000 ; 96 : 671-675.
68. **Choi SJ, Oba Y, Gazitt Y, Alsina M, Cruz J, Anderson J et al.**
Antisense inhibition of macrophage inflammatory protein 1- α blocks bone destruction in a model of myeloma bone disease.
J Clin Invest 2001 ; 108 : 1833-1841.
69. **Croucher PI, Shipman CM, Lippitt J, Perry M, Asosingh K, Hijzen A et al.**
Osteoprotegerin inhibits the development of osteolytic bone disease in multiple myeloma.
Blood 2001 ; 98 : 3534-3540.
70. **Derenne S, Monia B, Dean NM, Taylor JK, Rapp MJ, Housseau JL et al.**
Antisense strategy shows that Mcl-1 rather than Bcl-2 or Bcl-x (L) is an essential survival protein of human myeloma cells.
Blood 2002 ; 100 : 194-199.
71. **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 : 842-854.
72. **Facon T, Yakoub-Aghal, Leleu X.**
Anémie du myélome multiple. Incidence, mécanismes et prise en charge thérapeutique.
Oncologie 2002 ; 4 : 106-110.

73. **Georgii-Hemming P, Wiklund HJ, Ljunggren O, Nilsson K.**
Insulin-like growth factor I is a growth and survival factor in human multiple myeloma cell lines.
Blood 1996 ; 88 : 2250-2258.
74. **Giuliani N, Bataille R, Mancini C, Lazzaretti M, Barille S.**
Myeloma cells induce imbalance in the osteoprotegerin/osteoprotegerin ligand system in the human bone marrow environment. *Blood 2001 ; 98 : 3527-3533*
75. **Greenlee RT, Murray T, Bolden S, Wingo PA.**
Cancer statistics, 2000.
CA Cancer J Clin 2000 ; 50 : 7-33
76. **Guillerm G, Gyan E, Wolowiec D, Facon T, Avet-Loiseau H, Kuliczowski K et al.**
p16 (INK4a) and p15 (INK4b) gene methylations in plasma cells from monoclonal gammopathy of undetermined significance.
Blood 2001 ; 98 : 244-246
77. **Jacobson DR, Zolla-Pazner S.**
Immunosuppression and infection in multiple myeloma.
Semin Oncol 1986 ; 13 : 282-290
78. **Kalakonda N, Rothwell DG, Scarffe JH, Norton JD.**
Detection of N-Ras codon 61 mutations in subpopulations of tumor cells in multiple myeloma at presentation.
Blood 2001 ; 98 : 1555-1560
79. **Kyle RA.**
Multiple myeloma: review of 869 cases.
Mayo Clin Proc 1975 ; 50 : 29-40
80. **Kyle RA, Beard CM, O'Fallon WM, Kurland LT.**
Incidence of multiple myeloma in Olmsted County, Minnesota: 1978 through 1990, with a review of the trend since 1945.
J Clin Oncol 1994 ; 12 : 1577-1583

- 81. Liu P, Leong T, Quam L, Billadeau D, Kay NE, Greipp P et al.**
Activating mutations of N- and K-ras in multiple myeloma show different clinical associations: analysis of the eastern cooperative oncology group phase III trial.
Blood 1996 ; 88 : 2699-2706
- 82. Lokhorst HM, Lamme T, De Smet M, Klein S, De Weger RA, Van Oers R et al.**
Primary tumor cells of myeloma patients induce interleukin-6 secretion in long-term bone marrow cultures.
Blood 1994 ; 84 : 2269-2277
- 83. Malpas JS, Bergsagel DE, Kyle RA eds.**
Clinical presentation and diagnosis. In : Myeloma. Biology and management. Oxford :
Oxford University press, 1995 :169-190
- 84. Munshi NC.**
Immunoregulatory mechanisms in multiple myeloma.
Hematol Oncol Clin North Am 1997 ; 11 : 51-69
- 85. Neri A, Baldini L, Trecca D, Cro L, Polli E, Maiolo AT.**
p53 gene mutations in multiple myeloma are associated with advanced forms of malignancy.
Blood 1993 ; 81 : 128-135
- 86. Oken MM, Pomeroy C, Weisdorf D, Bennett JM.**
Prophylactic antibiotics for the prevention of early infection in multiple myeloma.
Am J Med 1996 ; 100 :624-628
- 87. Paradisi F, Corti G, Cinelli R.**
Infections in multiple myeloma.
Infect Dis Clin North Am 2001 ; 15 : 373-384
- 88. Pearse RN, Sordillo EM, Yaccoby S, Wong BR, Liau DF, Colman N et al.**
Multiple myeloma disrupts the TRANCE/osteoprotegerin cytokine axis to trigger bone destruction and promote tumor progression.
Proc Natl Acad Sci USA 2001 ; 98 : 11581-11586

89. **Podar K, Tai YT, Davies FE, Lentzsch S, Sattler M, Hideshima T et al.**
Vascular endothelial growth factor triggers signaling cascades mediating multiple myeloma cell growth and migration.
Blood 2001 ; 98 : 428-435
90. **Riccardi A, Gobbi PG, Ucci G, Bertoloni D, Luoni R, Rutigliano L et al.**
Changing clinical presentation of multiple myeloma.
Eur J Cancer 1991 ; 27 : 1401-1405
91. **Riedel DA, Pottern LM.**
The epidemiology of multiple myeloma.
Hematol Oncol Clin North Am 1992 ; 6 : 225-247
92. **Ries LAG, Hankey BF, Miller BA et al.**
Cancer statistic review 1973-1988.
DHHS publications, 1991
93. **Savage DG, Lindenbaum J, Garrett TJ.**
Biphasic pattern of bacterial infection in multiple myeloma.
Ann Intern Med 1982 ; 96 : 47-50
94. **Silvestris F, Cafforio P, Tucci M, Dammacco F.**
Negative regulation of erythroblast maturation by Fas-L (+)/TRAIL(+) highly malignant plasma cells: a major pathogenetic mechanism of anemia in multiple myeloma.
Blood 2002 ; 99 : 1305-1313
95. **Thabard W, Barille S, Collette M, Harousseau JL, Rapp MJ, Bataille R et al.**
Myeloma cells release soluble interleukin-6 α in relation to disease progression by two distinct mechanisms: alternative splicing and proteolytic cleavage.
Clin Cancer Res 1999 ; 5 : 2693-2697.
96. **Wisloff F, Andersen P, Andersson TR, Brandt E, Eika C, Fjaestad K et al.**
Has the incidence of multiple myeloma in old age been underestimated? The myeloma project of health region I in Norway.
Eur J Haematol 1991 ; 47 : 333-337

97. **Blade J, Dimopoulos M, Rosinol L, Rajkumar SV, Kyle RA.**
Smoldering (asymptomatic) multiple myeloma: current diagnostic criteria, new predictors of outcome, and follow-up recommendations.
J Clin Oncol 2010;28:690–7.
98. **Ferland JP, Ravaud P, Chevret S, et al.**
High-dose therapy and autologous peripheral blood stem cell transplantation in multiple myeloma: up-front or rescue treatment? Results of a multicenter sequential randomized clinical trial.
Blood 1998;92:3131–6.
99. **Stewart AK, Richardson PG, San-Miguel JF.**
How I treat multiple myeloma in younger patients.
Blood 2009;114:5436–43.136 S
100. **Moreau P, Facon T, Attal M, et al.**
Comparison of 200 mg/m² melphalan and 8 Gy total body irradiation plus 140 mg/m² melphalan as conditioning regimens for peripheral blood stem cell transplantation in patients with newly diagnosed multiple myeloma: final analysis of the Intergroupe francophone du myélome 9502 randomized trial.
Blood 2002;99:731–5.
101. **Attal M, Harousseau JL, Facon T, et al.**
Single versus double autologous stem-cell transplantation for multiple myeloma.
N Engl J Med 2003;349:2495–502.
102. **Ladetto M, Pagliano G, Ferrero S, et al.**
Major tumor shrinking and persistent molecular remissions after consolidation with bortezomib, thalidomide, and dexamethasone in patients with autografted myeloma.
J Clin Oncol 2010;28:2077–84.
103. **Attal M, Harousseau JL, Leyvraz S, et al.**
Maintenance therapy with thalidomide improves survival in patients with multiple myeloma.
Blood 2006;108:3289–94.

104. **Weber DM, Chen C, Niesvizky R, et al.**
Lenalidomide plus dexaméthasone for relapsed multiple myeloma in North America.
N Engl J Med 2007;357:2133—42.
105. **Dimopoulos M, Spencer A, Attal M, et al.**
Lenalidomide plus dexaméthasone for relapsed or refractory multiple myeloma.
N Engl J Med 2007;357:2123—32.
106. **Rajkumar SV.**
Zoledronic acid in myeloma: MRC Myeloma IX.
Lancet 2010;376:1965—6.
107. **Durie BG, Harousseau JL, Miguel JS, et al.**
International uniform response criteria for multiple myeloma.
Leukemia 2006;20:1467—73.

قسم الطبيب

أقسم بالله العظيم

أن أراقب الله في مهنتي.

وأن أصون حياة الإنسان في كافة أطوارها في كل الظروف والأحوال

بأدب وسعي في إنقاذها من الهلاك والمرض والألم والقلق.

وأن أحفظ للناس كراماتهم، وأستر عورتهم، وأكتم سرهم.

وأن أكون على الدوام من وسائل رحمة الله، مسخرة كل رعايتي الطبية للقريب والبعيد،

للصالح والطالح، والصديق والعدو.

وأن أثابر على طلب العلم المسخر لنفع الإنسان .. لا لأذاه.

وأن أوقر من علمني، وأعلم من يصغرنى، وأكون أخاً لكل زميل

في المهنة الطبية متعاونين على البر والتقوى.

وأن تكون حياتي مصداق إيماني في سري وعلايتي ،

نقية مما يشينها تجاه الله ورسوله والمؤمنين.

والله على ما أقول شهيد.

الملف الكيميائي الحيوي للمايلوما المتعددة بصدد 50 حالة

الأطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم 2018/05/29

من طرف

السيد تيبو كمارا

المزداد في 06 أكتوبر 1991 بدلابا غينيا

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية :

مايلوما - ملف كيميائي حيوي - تثبيت مناعي - اعتلال غامائي أحادي النسيلة

اللجنة

الرئيس	السيد	ع. الفكري
		أستاذ في الفحص بالأشعة
المشرف	السيد	ع. بوخيرة
		أستاذ في الكيمياء السمية
الحكام	السيدة	ل. أرسلان
		أستاذة في علم الميكروبات والفيروسات
	السيد	ن. زمروي
		أستاذ مبرز في طب أمراض الكلى