

Année: 2021

Thèse N°: 46

LES ATTEINTES RENALES AU COURS DU MYELOME MULTIPLE

THESE

Présentée et soutenue publiquement le : / /2021

PAR

Monsieur Mehdi BENMOUSSA

Né le 18 Février 1994 à Rabat

De L'Ecole Royale du Service de Santé Militaire - Rabat

Pour l'Obtention du Diplôme de

Docteur en Médecine

Mots Clés : Myélome multiple; Atteinte rénale; Tubulopathie; Survie

Membres du Jury :

Monsieur Kamal DOGHMI

Professeur d'Hématologie Clinique

Monsieur Driss KABBAJ

Professeur de Néphrologie

Madame Loubna BENAMAR

Professeur de Néphrologie

Monsieur Toufiq AATIF

Professeur de Néphrologie

Madame Kawtar HASSANI

Professeur Assistant de Néphrologie

Président

Rapporteur

Juge

Juge

Co-rapporteur

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ



سبحانك لا علم لنا إلا ما علمتنا
إنك أنت العليم الحكيم

سورة البقرة: الآية: 31

ω



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

DOYENS HONORAIRES :

1962 – 1969: Professeur Abdelmalek FARAJ
1969 – 1974: Professeur Abdellatif BERBICH
1974 – 1981: Professeur Bachir LAZRAK
1981 – 1989: Professeur Taieb CHKILI
1989 – 1997: Professeur Mohamed Tahar ALAOUI
1997 – 2003: Professeur Abdelmajid BELMAHI
2003 - 2013: Professeur Najja HAJJAJ – HASSOUNI

ADMINISTRATION :

<i>Doyen</i>	Professeur Mohamed ADNAOUI
<i>Vice-Doyen chargé des Affaires Académiques et Estudiantines</i>	Professeur Brahim LEKEHAL
<i>Vice-Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération</i>	Professeur Toufiq DAKKA
<i>Vice-Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie</i>	Professeur Younes RAHALI
<i>Secrétaire Général</i>	Mr. Mohamed KARRA

**** Enseignants Militaires***

1 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS ET PHARMACIENS

PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR :

Décembre 1984

Pr. MAAOUNI Abdelaziz	Médecine Interne – <i>Clinique Royale</i>
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi	Anesthésie -Réanimation
Pr. SETTAF Abdellatif	Pathologie Chirurgicale

Décembre 1989

Pr. ADNAOUI Mohamed	Médecine Interne – <i>Doyen de la FMPR</i>
Pr. OUZZANI Taïbi Mohamed Réda	Neurologie

Janvier et Novembre 1990

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

Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AZZOUZI Abderrahim	Anesthésie Réanimation- <i>Doyen de FMPO</i>
Pr. BAYAHIA Rabéa	Néphrologie
Pr. BELKOUCHI Abdelkader	Chirurgie Générale
Pr. BENCHEKROUN Belabbes Abdellatif	Chirurgie Générale
Pr. BENSOUDA Yahia	Pharmacie galénique
Pr. BERRAHO Amina	Ophthalmologie
Pr. BEZAD Rachid	Gynécologie Obstétrique <i>Méd. Chef Maternité des étrangers</i>
Pr. CHERRAH Yahia	Pharmacologie
Pr. CHOKAIRI Omar	Histologie Embryologie
Pr. KHATTAB Mohamed	Pédiatrie
Pr. SOULAYMANI Rachida	Pharmacologie- <i>Dir. du Centre National PV Rabat</i>
Pr. TAOUFIK Jamal	Chimie thérapeutique

Décembre 1992

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

** Enseignants Militaires*

Mars 1994

Pr. BENJAAFAR Noureddine
Pr. BEN RAIS Nozha
Pr. CAOUI Malika
Pr. CHRAIBI Abdelmjid
Pr. EL AMRANI Sabah
Pr. ERROUGANI Abdelkader
Pr. ESSAKALI Malika
Pr. ETTAYEBI Fouad
Pr. IFRINE Lahssan
Pr. RHRAB Brahim
Pr. SENOUCI Karima

Radiothérapie
Biophysique
Biophysique
Endocrinologie et Maladies Métaboliques *Doyen de la FMPA*
Gynécologie Obstétrique
Chirurgie Générale – *Directeur du CHIS*
Immunologie
Chirurgie Pédiatrique
Chirurgie Générale
Gynécologie – Obstétrique
Dermatologie

Mars 1994

Pr. ABBAR Mohamed*
Pr. BENTAHILA Abdelali
Pr. BERRADA Mohamed Saleh
Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae
Pr. LAKHDAR Amina
Pr. MOUANE Nezha

Urologie *Inspecteur du SSM*
Pédiatrie
Traumatologie – Orthopédie
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie

Mars 1995

Pr. ABOUQUAL Redouane
Pr. AMRAOUI Mohamed
Pr. BAIDADA Abdelaziz
Pr. BARGACH Samir
Pr. EL MESNAOUI Abbes
Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila
Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed
Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia
Pr. SEFIANI Abdelaziz
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Réanimation Médicale
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Chirurgie Générale
Oto-Rhino-Laryngologie
Urologie
Ophtalmologie
Génétique
Réanimation Médicale

Décembre 1996

Pr. BELKACEM Rachid
Pr. BOULANOUAR Abdelkrim
Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan
Pr. GAOUZI Ahmed
Pr. OUZEDDOUN Naima
Pr. ZBIR EL Mehdi*

Chirurgie Pédiatrie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Néphrologie
Cardiologie *Directeur HMI Mohammed V*

*** Enseignants Militaires**

Novembre 1997

Pr. ALAMI Mohamed Hassan
Pr. BIROUK Nazha
Pr. FELLAT Nadia
Pr. KADDOURI Noureddine
Pr. KOUTANI Abdellatif
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
Pr. MAHRAOUI CHAFIQ
Pr. TOUFIQ Jallal
Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Gynécologie-Obstétrique
Neurologie
Cardiologie
Chirurgie Pédiatrique
Urologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Psychiatrie *Directeur Hôp.Ar-razi Salé*
Gynécologie Obstétrique

Novembre 1998

Pr. BENOMAR ALI
Pr. BOUGTAB
Pr. ER RIHANI Hassan
Pr. BENKIRANE Majid*

Neurologie *Doyen de la FMP Abulcassis*
Abdesslam Chirurgie Générale
Oncologie Médicale
Hématologie

Janvier 2000

Pr. ABID Ahmed*
Pr. AIT OUAMAR Hassan
Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr.Sououd
Pr. BOURKADI Jamal-Eddine
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer
Pr. ECHARRAB El Mahjoub
Pr. EL FTOUH Mustapha
Pr. EL MOSTARCHID Brahim*
Pr. TACHINANTE Rajae
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Pneumo-ptisiologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Pneumo-ptisiologie *Directeur Hôp. My Youssef*
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pneumo-ptisiologie
Neurochirurgie
Anesthésie-Réanimation
Médecine Interne

Novembre 2000

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

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

*** Enseignants Militaires**

Décembre 2001

Pr. BALKHI Hicham*	Anesthésie-Réanimation
Pr. BENABDELJLIL Maria	Neurologie
Pr. BENAMAR Loubna	Néphrologie
Pr. BENAMOR Jouda	Pneumo-phtisiologie
Pr. BENELBARHDADI Imane	Gastro-Entérologie
Pr. BENNANI Rajae	Cardiologie
Pr. BENOUACHANE Thami	Pédiatrie
Pr. BEZZA Ahmed*	Rhumatologie
Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi	Anatomie
Pr. BOUMDIN El Hassane*	Radiologie
Pr. CHAT Latifa	Radiologie
Pr. DAALI Mustapha*	Chirurgie Générale
Pr. EL HIJRI Ahmed	Anesthésie-Réanimation
Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid	Neuro-Chirurgie
Pr. EL MADHI Tarik	Chirurgie-Pédiatrique
Pr. EL OUNANI Mohamed	Chirurgie Générale
Pr. ETTAIR Said	Pédiatrie - <i>Directeur Hôp. Univ. Cheikh Khalifa</i>
Pr. GAZZAZ Miloudi*	Neuro-Chirurgie
Pr. HRORA Abdelmalek	Chirurgie Générale <i>Directeur Hôpital Ibn Sina</i>
Pr. KABIRI EL Hassane*	Chirurgie Thoracique
Pr. LAMRANI Moulay Omar	Traumatologie Orthopédie
Pr. LEKEHAL Brahim	Chirurgie Vasculaire Périphérique <i>V-D chargé Aff Acad. Est.</i>
Pr. MEDARHRI Jalil	Chirurgie Générale
Pr. MIKDAME Mohammed*	Hématologie Clinique
Pr. MOHSINE Raouf	Chirurgie Générale
Pr. NOUINI Yassine	Urologie
Pr. SABBAH Farid	Chirurgie Générale
Pr. SEFIANI Yasser	Chirurgie Vasculaire Périphérique
Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia	Pédiatrie

Décembre 2002

Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane*	Anatomie Pathologique
Pr. AMEUR Ahmed *	Urologie
Pr. AMRI Rachida	Cardiologie
Pr. AOURARH Aziz*	Gastro-Entérologie <i>Dir.-Adj. HMI Mohammed V</i>
Pr. BAMOU Youssef *	Biochimie-Chimie
Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*	Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Pr. BENZEKRI Laila	Dermatologie
Pr. BENZZOUBEIR Nadia	Gastro-Entérologie
Pr. BERNOUSSI Zakiya	Anatomie Pathologique

*** Enseignants Militaires**

Pr. CHOHO Abdelkrim *
Pr. CHKIRATE Bouchra
Pr. EL ALAMI EL Fellous Sidi Zouhair
Pr. EL HAOURI Mohamed *
Pr. FILALI ADIB Abdelhai
Pr. HAJJI Zakia
Pr. JAAFAR Abdeloiba b*
Pr. KRIOUILE Yamina
Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss*
Pr. OUJILAL Abdelilah
Pr. RAISS Mohamed
Pr. SIAH Samir *
Pr. THIMOU Amal
Pr. ZENTAR Aziz*

Chirurgie Générale
Pédiatrie
Chirurgie Pédiatrique
Dermatologie
Gynécologie Obstétrique
Ophtalmologie
Traumatologie Orthopédie
Pédiatrie
Gynécologie Obstétrique
Oto-Rhino-Laryngologie
Chirurgie Générale
Anesthésie Réanimation
Pédiatrie
Chirurgie Générale

Janvier 2004

Pr. ABDELLAH El Hassan
Pr. AMRANI Mariam
Pr. BENBOUZID Mohammed Anas
Pr. BENKIRANE Ahmed*
Pr. BOULAADAS Malik
Pr. BOURAZZA Ahmed*
Pr. CHAGAR Belkacem*
Pr. CHERRADI Nadia
Pr. EL FENNI Jamal*
Pr. EL HANCHI ZAKI
Pr. EL KHORASSANI Mohamed
Pr. HACHI Hafid
Pr. JABOUIRIK Fatima
Pr. KHARMAZ Mohamed
Pr. MOUGHIL Said
Pr. OUBAAZ Abdelbarre *
Pr. TARIB Abdelilah*
Pr. TIJAMI Fouad
Pr. ZARZUR Jamila

Ophtalmologie
Anatomie Pathologique
Oto-Rhino-Laryngologie
Gastro-Entérologie
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Neurologie
Traumatologie Orthopédie
Anatomie Pathologique
Radiologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Ophtalmologie
Pharmacie Clinique
Chirurgie Générale
Cardiologie

Janvier 2005

Pr. ABBASSI Abdellah
Pr. ALLALI Fadoua
Pr. AMAZOUZI Abdellah
Pr. BAHIRI Rachid
Pr. BARKAT Amina

Chirurgie Réparatrice et Plastique
Rhumatologie
Ophtalmologie
Rhumatologie
Pédiatrie

Directeur Hôp. Al Ayachi Salé

*** Enseignants Militaires**

Pr. BENYASS Aatif
Pr. DOUDOUH Abderrahim*
Pr. HAJJI Leila
Pr. HESSISSEN Leila
Pr. JIDAL Mohamed*
Pr. LAAROUSSI Mohamed
Pr. LYAGOUBI Mohammed
Pr. SBIHI Souad
Pr. ZERAIDI Najja

Cardiologie
Biophysique
Cardiologie *(mise en disponibilité)*
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie Cardio-vasculaire
Parasitologie
Histo-Embryologie Cytogénétique
Gynécologie Obstétrique

AVRIL 2006

Pr. ACHEMLAL Lahsen*
Pr. BELMEKKI Abdelkader*
Pr. BENCHEIKH Razika
Pr. BIYI Abdelhamid*
Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine
Pr. BOULAHYA Abdellatif*
Pr. CHENGUETI ANSARI Anas
Pr. DOGHMI Nawal
Pr. FELLAT Ibtissam
Pr. FAROUDY Mamoun
Pr. HARMOUCHE Hicham
Pr. IDRIS LAHLOU Amine*
Pr. JROUNDI Laila
Pr. KARMOUNI Tariq
Pr. KILI Amina
Pr. KISRA Hassan
Pr. KISRA Mounir
Pr. LAATIRIS Abdelkader*
Pr. LMIMOUNI Badreddine*
Pr. MANSOURI Hamid*
Pr. OUANASS Abderrazzak
Pr. SAFI Soumaya*
Pr. SOUALHI Mouna
Pr. TELLAL Saida*
Pr. ZAHRAOUI Rachida

Rhumatologie
Hématologie
O.R.L
Biophysique
Chirurgie - Pédiatrique
Chirurgie Cardio – Vasculaire. *Directeur Hôpital Ibn Sina Marr.*
Gynécologie Obstétrique
Cardiologie
Cardiologie
Anesthésie Réanimation
Médecine Interne
Microbiologie
Radiologie
Urologie
Pédiatrie
Psychiatrie
Chirurgie – Pédiatrique
Pharmacie Galénique
Parasitologie
Radiothérapie
Psychiatrie
Endocrinologie
Pneumo – Phtisiologie
Biochimie
Pneumo – Phtisiologie

Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid
Pr. ACHACHI Leila
Pr. ACHOUR Abdessamad*

Réanimation médicale
Pneumo phtisiologie
Chirurgie générale

*** Enseignants Militaires**

Pr. AIT HOUSSA Mahdi *
 Pr. AMHAJJI Larbi *
 Pr. AOUI Sarra
 Pr. BAITE Abdelouahed *
 Pr. BALOUCH Lhousaine *
 Pr. BENZIANE Hamid *
 Pr. BOUTIMZINE Nouridine
 Pr. CHERKAOUI Naoual *
 Pr. EHIRCHIOU Abdelkader *
 Pr. EL BEKKALI Youssef *
 Pr. EL ABSI Mohamed
 Pr. EL MOUSSAOUI Rachid
 Pr. EL OMARI Fatima
 Pr. GHARIB Noureddine
 Pr. HADADI Khalid *
 Pr. ICHOU Mohamed *
 Pr. ISMAILI Nadia
 Pr. KEBDANI Tayeb
 Pr. LOUZI Lhoussain *
 Pr. MADANI Naoufel
 Pr. MAHI Mohamed *
 Pr. MARC Karima
 Pr. MASRAR Azlarab
 Pr. MRANI Saad *
 Pr. OUZZIF Ez zohra *
 Pr. RABHI Monsef *
 Pr. RADOUANE Bouchaib*
 Pr. SEFFAR Myriame
 Pr. SEKHSOKH Yessine *
 Pr. SIFAT Hassan *
 Pr. TABERKANET Mustafa *
 Pr. TACHFOUTI Samira
 Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*
 Pr. TANANE Mansour *
 Pr. TLIGUI Houssain
 Pr. TOUATI Zakia

Chirurgie cardio vasculaire
 Traumatologie orthopédie
 Parasitologie
 Anesthésie réanimation
 Biochimie-chimie
 Pharmacie clinique
 Ophtalmologie
 Pharmacie galénique
 Chirurgie générale
 Chirurgie cardio-vasculaire
 Chirurgie générale
 Anesthésie réanimation
 Psychiatrie
 Chirurgie plastique et réparatrice
 Radiothérapie
 Oncologie médicale
 Dermatologie
 Radiothérapie
 Microbiologie
 Réanimation médicale
 Radiologie
 Pneumo phtisiologie
 Hématologie biologique
 Virologie
 Biochimie-chimie
 Médecine interne
 Radiologie
 Microbiologie
 Microbiologie
 Radiothérapie
 Chirurgie vasculaire périphérique
 Ophtalmologie
 Chirurgie générale
 Traumatologie-orthopédie
 Parasitologie
 Cardiologie

Mars 2009

Pr. ABOUZAHIR Ali *
 Pr. AGADR Aomar *
 Pr. AIT ALI Abdelmounaim *
 Pr. AKHADDAR Ali *

Médecine interne
 Pédiatrie
 Chirurgie Générale
 Neuro-chirurgie

*** Enseignants Militaires**

Pr. ALLALI Nazik
Pr. AMINE Bouchra
Pr. ARKHA Yassir
Pr. BELYAMANI Lahcen *
Pr. BJIJOU Younes
Pr. BOUHSAIN Sanae *
Pr. BOUI Mohammed *
Pr. BOUNAIM Ahmed *
Pr. BOUSSOUGA Mostapha *
Pr. CHTATA Hassan Toufik *
Pr. DOGHMI Kamal *
Pr. EL MALKI Hadj Omar
Pr. EL OUENNASS Mostapha*
Pr. ENNIBI Khalid *
Pr. FATHI Khalid
Pr. HASSIKOU Hasna *
Pr. KABBAJ Nawal
Pr. KABIRI Meryem
Pr. KARBOUBI Lamya
Pr. LAMSAOURI Jamal *
Pr. MARMADE Lahcen
Pr. MESKINI Toufik
Pr. MESSAOUDI Nezha *
Pr. MSSROURI Rahal
Pr. NASSAR Ittimade
Pr. OUKERRAJ Latifa
Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani *

Octobre 2010

Pr. ALILOU Mustapha
Pr. AMEZIANE Taoufiq*
Pr. BELAGUID Abdelaziz
Pr. CHADLI Mariama*
Pr. CHEMSI Mohamed*
Pr. DAMI Abdellah*
Pr. DARBI Abdellatif*
Pr. DENDANE Mohammed Anouar
Pr. EL HAFIDI Naima
Pr. EL KHARRAS Abdennasser*
Pr. EL MAZOUZ Samir

Radiologie
Rhumatologie
Neuro-chirurgie *Directeur Hôp.des Spécialités*
Anesthésie Réanimation
Anatomie
Biochimie-chimie
Dermatologie
Chirurgie Générale
Traumatologie-orthopédie
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Hématologie clinique
Chirurgie Générale
Microbiologie
Médecine interne
Gynécologie obstétrique
Rhumatologie
Gastro-entérologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Chimie Thérapeutique
Chirurgie Cardio-vasculaire
Pédiatrie
Hématologie biologique
Chirurgie Générale
Radiologie
Cardiologie
Pneumo-Phtisiologie

Anesthésie réanimation
Médecine Interne *Directeur ERSSM*
Physiologie
Microbiologie
Médecine Aéronautique
Biochimie- Chimie
Radiologie
Chirurgie Pédiatrique
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie Plastique et Réparatrice

*** Enseignants Militaires**

Pr. EL SAYEGH Hachem
Pr. ERRABIH Ikram
Pr. LAMALMI Najat
Pr. MOSADIK Ahlam
Pr. MOUJAHID Mountassir*
Pr. NAZIH Mouna*
Pr. ZOUAIDIA Fouad

Urologie
Gastro-Entérologie
Anatomie Pathologique
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Hématologie
Anatomie Pathologique

Decembre 2010

Pr. ZNATI Kaoutar

Anatomie Pathologique

Mai 2012

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

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

Février 2013

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

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

*** Enseignants Militaires**

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

* Enseignants Militaires

AVRIL 2013

Pr. EL KHATIB MOHAMED KARIM *

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale

MARS 2014

Pr. ACHIR Abdellah

Chirurgie Thoracique

Pr. BENCHAKROUN Mohammed *

Traumatologie- Orthopédie

Pr. BOUCHIKH Mohammed

Chirurgie Thoracique

Pr. EL KABBAJ Driss *

Néphrologie

Pr. EL MACHTANI IDRISSE Samira *

Biochimie-Chimie

Pr. HARDIZI Houyam

Histologie- Embryologie-Cytogénétique

Pr. HASSANI Amale *

Pédiatrie

Pr. HERRAK Laila

Pneumologie

Pr. JANANE Abdellah *

Urologie

Pr. JEAIDI Anass *

Hématologie Biologique

Pr. KOUACH Jaouad*

Génécologie-Obstétrique

Pr. LEMNOUER Abdelhay*

Microbiologie

Pr. MAKRAM Sanaa *

Pharmacologie

Pr. OULAHYANE Rachid*

Chirurgie Pédiatrique

Pr. RHISSASSI Mohamed Jaafar

CCV

Pr. SEKKACH Youssef*

Médecine Interne

Pr. TAZI MOUKHA Zakia

Génécologie-Obstétrique

DECEMBRE 2014

Pr. ABILKACEM Rachid*

Pédiatrie

Pr. AIT BOUGHIMA Fadila

Médecine Légale

Pr. BEKKALI Hicham *

Anesthésie-Réanimation

Pr. BENZAOU Salma

Chirurgie Maxillo-Faciale

Pr. BOUABDELLAH Mounya

Biochimie-Chimie

Pr. BOUCHRIK Mourad*

Parasitologie

Pr. DERRAJI Soufiane*

Pharmacie Clinique

Pr. DOBLALI Taoufik

Microbiologie

Pr. EL AYOUBI EL IDRISSE Ali

Anatomie

Pr. EL GHADBANE Abdedaim Hatim*

Anesthésie-Réanimation

Pr. EL MARJANY Mohammed*

Radiothérapie

Pr. FEJJAL Nawfal

Chirurgie Réparatrice et Plastique

Pr. JAHIDI Mohamed*

O.R.L

Pr. LAKHAL Zouhair*

Cardiologie

Pr. OUDGHIRI NEZHA

Anesthésie-Réanimation

Pr. RAMI Mohamed

Chirurgie Pédiatrique

Pr. SABIR Maria

Psychiatrie

Pr. SBAI IDRISSE Karim*

Médecine préventive, santé publique et Hyg.

*** Enseignants Militaires**

AOUT 2015

Pr. MEZIANE Meryem
Pr. TAHIRI Latifa

Dermatologie
Rhumatologie

PROFESSEURS AGREGES :**JANVIER 2016**

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

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

JUIN 2017

Pr. ABBI Rachid*
Pr. ASFALOU Ilyasse*
Pr. BOUAYTI El Arbi*
Pr. BOUTAYEB Saber
Pr. EL GHISSASSI Ibrahim
Pr. HAFIDI Jawad
Pr. OURAINI Saloua*
Pr. RAZINE Rachid
Pr. ZRARA Abdelhamid*

Microbiologie
Cardiologie
Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Oncologie Médicale
Oncologie Médicale
Anatomie
O.R.L
Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Immunologie

NOVEMBRE 2018

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

Anatomie
Microbiologie
Histologie-Embryologie-Cytogénétique

NOVEMBRE 2019

Pr. AATIF Taoufiq *
Pr. ACHBOUK Abdelhafid *
Pr. ANDALOUSSI SAGHIR Khalid *
Pr. BABA HABIB Moulay Abdellah *
Pr. BASSIR RIDA ALLAH
Pr. BOUATTAR TARIK
Pr. BOUFETTAL MONSEF
Pr. BOUCHENTOUF Sidi Mohammed *
Pr. BOUZELMAT Hicham *
Pr. BOUKHRIS Jalal *

Néphrologie
Chirurgie Réparatrice et Plastique
Radiothérapie
Gynécologie-obstétrique
Anatomie
Néphrologie
Anatomie
Chirurgie Générale
Cardiologie
Traumatologie-orthopédie

* Enseignants Militaires

Pr. CHAFRY Bouchaib *	Traumatologie-orthopédie
Pr. CHAHDI Hafsa *	Anatomie Pathologique
Pr. CHERIF EL ASRI Abad *	Neurochirurgie
Pr. DAMIRI Amal *	Anatomie Pathologique
Pr. DOGHMI Nawfal *	Anesthésie-réanimation
Pr. ELALAOUI Sidi-Yassir	Pharmacie Galénique
Pr. EL ANNAZ Hicham *	Virologie
Pr. EL HASSANI Moulay EL Mehdi *	Gynécologie-obstétrique
Pr. EL HJOUJI Abderrahman *	Chirurgie Générale
Pr. EL KAOUI Hakim *	Chirurgie Générale
Pr. EL WALI Abderrahman *	Anesthésie-réanimation
Pr. EN-NAFAA Issam *	Radiologie
Pr. HAMAMA Jalal *	Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Pr. HEMMAOUI Bouchaib *	O.R.L
Pr. HJIRA Naoufal *	Dermatologie
Pr. JIRA Mohamed *	Médecine Interne
Pr. JNIENE Asmaa	Physiologie
Pr. LARAQUI Hicham *	Chirurgie Générale
Pr. MAHFOUD Tarik *	Oncologie Médicale
Pr. MEZIANE Mohammed *	Anesthésie-réanimation
Pr. MOUTAKI ALLAH Younes *	Chirurgie Cardio-vasculaire
Pr. MOUZARI Yassine *	Ophthalmologie
Pr. NAOUI Hafida *	Parasitologie-Mycologie
Pr. OBTEL Majdoline	Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Pr. OURRAI Abdelhakim *	Pédiatrie
Pr. SAOUAB Rachida *	Radiologie
Pr. SBITTI Yassir *	Oncologie Médicale
Pr. ZADDOUG Omar *	Traumatologie Orthopédie
Pr. ZIDOUH Saad *	Anesthésie-réanimation

*** Enseignants Militaires**

2 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

PROFESSEURS/Prs. HABILITES

Pr. ABOUDRAR Saadia	Physiologie
Pr. ALAMI OUHABI Naima	Biochimie-chimie
Pr. ALAOUI KATIM	Pharmacologie
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma	Histologie-Embryologie
Pr. ANSAR M'hammed	Chimie Organique et Pharmacie Chimique
Pr. BARKIYOU Malika	Histologie-Embryologie
Pr. BOUHOUCHE Ahmed	Génétique Humaine
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz	Applications Pharmaceutiques
Pr. CHAHED OUZZANI Lalla Chadia	Biochimie-chimie
Pr. DAKKA Taoufiq	Physiologie
Pr. FAOUZI Moulay El Abbes	Pharmacologie
Pr. IBRAHIMI Azeddine	Biologie moléculaire/Biotechnologie
Pr. KHANFRI Jamal Eddine	Biologie
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med	Chimie Organique
Pr. REDHA Ahlam	Chimie
Pr. TOUATI Driss	Pharmacognosie
Pr. YAGOUBI Maamar	Environnement, Eau et Hygiène
Pr. ZAHIDI Ahmed	Pharmacologie

Mise à jour le 11/06/2020

KHALED Abdellah

*Chef du Service des Ressources Humaines
FMPR*

*** Enseignants Militaires**

A Notre Maître et président de thèse

Monsieur DOGHMI KAMAL

Professeur d'Hématologie clinique

*Nous sommes très sensibles à l'honneur que vous nous faites en acceptant
de présider notre jury de thèse.*

*Nous gardons de vous un souvenir d'un enseignant remarquable par sa
rigueur, et son sérieux dans l'exercice de sa profession.*

*A travers cette dédicace, nous espérons vivement pouvoir exprimer nos
respects les plus profonds, ainsi que notre vive reconnaissance.*

A Notre Maître et rapporteur de thèse Monsieur

Monsieur KABBAJ DRISS

Professeur de Néphrologie

Vous m'aviez fait l'honneur de me confier ce travail, qui n'aurait pu se faire sans vos précieuses directives et vos judicieux conseils.

Veillez accepter, l'assurance de ma profonde estime et ma vive reconnaissance.

A Notre Maître et rapporteur de thèse

Madame HASSANI KAWTAR

Professeur de Néphrologie

Permettez-moi de vous exprimer nos remerciements les plus sincères pour tous les efforts que vous avez déployer pour l'aboutissement de ce travail. Votre bienveillance, disponibilité et flexibilité ont été les qualités les plus marquantes au cours de cette réalisation.

A Notre Maître et juge de thèse Monsieur

Madame BENAMAR LOUBNA

Professeur de Néphrologie

*Nous sommes très sensibles à l'honneur que vous nous accordez en
acceptant de juger notre thèse.*

*Permettez-nous, Madame, de vous présenter dans ce travail le témoignage
de notre grand respect*

A Notre Maître et Juge de Thèse

Monsieur AATIF TAOUFIQ

Professeur de Néphrologie

*Vous avez accepté de juger ce travail et c'est pour nous une fierté de vous
voir siéger parmi notre jury de these.*

*Veillez accepter, l'expression de notre profond respect et notre
reconnaissance.*



LISTE DES ABREVIATIONS



Liste des abréviations

CKD-Epi	: Chronic Kidney Disease Epidemiology
CRP	: Protéine C réactive
DFG	: Débit de filtration glomérulaire
EPP	: L'électrophorèse des protéines plasmatiques
FISH	: L'hybridation in situ par fluorescence
FLC	: Chaines légères libres
GEM	: Glomérulonéphrite extra-membraneuse
GNMP	: Glomérulonéphrite membrano-proliférative
HB	: Hémoglobine
HD	: Hémodialyse
IDMS	: Isotope dilution mass spectromètre
IF	: Immunofixation urinaire
IG	: Immunoglobuline
LLC	: Leucémie lymphoïde chronique
MDRD	: Modification of Diet in Renal Disease
MGUS	: Gammopathie monoclonale de signification indéterminée
MM	: Myélome multiple
PBR	: Ponction biopsie rénale
PET-SCAN	: La tomographie par émission de positrons
Pro-BNP	: NT-proB-type Natriuretic Peptide
SWOG	: South West Oncology group
TCP	: Tube contourné proximal
β-2m	: Beta-2 microglobuline



LISTE DES ILLUSTRATIONS



Liste des figures

Figure 1: Répartition selon le sexe	15
Figure 2: Mode de recrutement initial des patients.	17
Figure 3: Profils de la gammopathie à l'EPP sérique.	19
Figure 4: Profils urinaires de la gammopathie.	20
Figure 5: Données de l'histologie rénale	22
Figure 6: Score pronostique ISS des patients	24
Figure 7: Protocole de chimiothérapie de première ligne	26
Figure 8: Survie globale de « Kaplan Meier »	31
Figure 9: Survie globale selon le niveau de créatinine initiale	32
Figure 10: Survie globale selon les différents facteurs	33
Figure 11: Epidémiologie du Myélome Multiple selon l'ethnie et l'âge	38
Figure 12: Néphropathie à cylindres myélomateux.....	47
Figure 13: Coupe histologique d'un glomérule montrant un aspect de glomerulosclérose nodulaire.....	48
Figure 14: l'Amylose AL rénale	50

Liste des tableaux

Tableau I: Critères de réponse thérapeutique (IMWG)	11
Tableau II: Critères de réponse rénale selon l'IMWG	12
Tableau III: Stades de l'IRC	12
Tableau IV: Caractéristiques socio démographiques des patients	16
Tableau V: Circonstances de découverte du myélome multiple dans notre série	18
Tableau VI: Données des chaînes légères libres sériques	20
Tableau VII: Description de l'atteinte rénale des patients au diagnostic du myélome	21
Tableau VIII: Marqueurs pronostiques des patients de l'étude	24
Tableau IX: Recours à l'hémodialyse au diagnostic	25
Tableau X: Paramètres de la réponse hématologique :	27
Tableau XI: Paramètres de la réponse rénale	28
Tableau XII: Comparaison des patients en fonction de l'obtention ou non d'une réponse rénale	29
Tableau XIII: Facteurs influençant la réponse rénale favorable	30
Tableau XIV: Facteurs de risque associés au décès selon le modèle de Cox	34
Tableau XV: Critères diagnostiques des gammopathies monoclonales selon IMWG 2014	38
Tableau XVI: Différents stades de du score pronostique	40
Tableau XVII: score pronostique révisé	40
Tableau XVIII: Stratification du risque du myélome	41

Tableau XIX: Distribution selon âge et sexe dans différentes séries	60
Tableau XX: Profil sanguin de la gammopathie selon les différentes études.....	61
Tableau XXI: Fréquence de l'hypercalcémie dans les différentes études	61
Tableau XXII: Comparaison des parametres hematologiques entre les différentes séries.....	62
Tableau XXIII: Fréquence de l'insuffisance rénale selon les auteurs.....	65



SOMMAIRE



INTRODUCTION	1
MATERIELS ET METHODES	4
1. Type de l'étude	5
2. Paramètres étudiés	6
a. Données cliniques	6
b. Données biologiques	6
c. Modalités thérapeutiques	9
d. Définition des réponses	10
3. Analyse statistique	13
RESULTATS	14
A. Etude descriptive	15
I. Profil démographique	15
II. Profil clinique	17
1. Mode de recrutement	17
2. Circonstances de découverte	17
3. Profil biologique du myélome multiple	18
4. Profil de l'atteinte rénale des patients	21
5. Données des autres atteintes	22
6. Eléments pronostiques	23
7. Prise en charge thérapeutique	25
8. Evolution	26

a. Sur le plan hématologique	26
b. Sur le plan rénal	27
B. Analyse des résultats	28
I. Analyse des facteurs associés à la réponse rénale	28
II. Analyse de survie des patients	31
DISCUSSION	35
I. Introduction	36
II. Epidémiologie	36
III. Critères diagnostique du Myélome Multiple	38
IV. Critères pronostique du Myélome Multiple	40
a. International Staging système (ISS)	40
b. International Staging système (ISS) révisée	40
c. Classifications cytogénétiques et moléculaires	40
V. Diagnostic de l'atteinte rénale	42
VI. Pathogénie des atteintes rénales au cours du MM	44
VII. Profil et classification des atteintes rénales au cours du MM	46
a. Tubulopathie myélomateuse	46
b. Maladie de dépôts des immunoglobulines monoclonales ou Randall	47
c. Amylose AL	48
d. Atteintes tubulaires	50
e. Autres	50
VIII. Prise en charge	53

IX. Discussion des résultats	60
1. Aspect Epidémiologique	60
2. Profil biologique du Myélome	60
3. Aspect pronostique	64
4. Atteinte rénale	65
5. La prise en charge thérapeutique	66
CONCLUSION	69
RESUMES	71
ANNEXE	75
REFERENCES	81



INTRODUCTION



Le Myélome Multiple (MM) est une hémopathie maligne qui touche principalement le sujet âgé qui représente le second cancer hématologique après le lymphome. Il est responsable de 15 à 20% de décès dus aux cancers hématologiques, et de 2% de décès tous cancers confondus. [1]

Le MM est dû à une prolifération tumorale monoclonale, faite de plasmocytes anormaux essentiellement au niveau de la moelle osseuse et sécrétant souvent une immunoglobuline monoclonale (paraprotéine), véritable marqueur tumoral, habituellement décelée dans le sang et/ou dans les urines. [2]

Le diagnostic de l'hémopathie se base sur la confrontations des données biologiques, radiologiques et biochimiques.

Les critères diagnostiques établis initialement par le South West oncology group en 1977 sont universellement admis pour le diagnostic de la maladie [3]. Cependant, depuis 2014 il existe de nouveaux critères diagnostiques, leur reconnaissance permet un bénéfice dans le diagnostic et la prise en charge [4].

L'atteinte rénale est fréquente au cours du MM où elle représente un facteur pronostique majeur. Elle est présente dans 20-50% selon les études, elle est due à une production/dépôt excessifs de l'Immunoglobuline monoclonale plus ou moins complète au niveau rénal. [5]

12 à 20% des patients ont une insuffisance rénale aiguë au diagnostic de la maladie, sévère dans 10% des cas avec recours à la dialyse. La tubulopathie myélomateuse représente l'atteinte histologique la plus prédominante de cette atteinte rénale suivie des maladies à dépôts d'immunoglobulines (amylose, Randall...).

Beaucoup de classifications des atteintes rénales au cours du myélome multiple ont été rapportées ces dernières années, selon le site du néphron concerné et l'aspect des dépôts en microscopie électronique, permettant un diagnostic précis de cette atteinte, une orientation du protocole thérapeutique ainsi que le pronostic. [6]

Aussi de nouveaux protocoles thérapeutiques ont vu le jour notamment les agents anti myéломateux (Inhibiteurs du protéasome, anticorps monoclonaux...) mais aussi des techniques d'épurations des chaînes légères qui sont encore à l'étude et qui permettraient une meilleure réponse rénale chez les patients avec accès à la greffe de cellules souches hématopoïétiques ce qui améliore la survie de ces malades. [7]

L'objectif du travail est de caractériser l'atteinte rénale des patients atteints de myélome multiple colligés au sein du service de Néphrologie, dialyse et transplantation rénale de l'hôpital militaire d'instruction Mohammed V, ceci s'est fait en deux temps :

- Décrire dans un premier temps les caractéristiques cliniques, biologiques, histologiques, thérapeutiques et évolutifs de l'atteinte rénale au cours du myélome multiple.
- Analyser dans un second temps les facteurs prédictifs de la réponse rénale et de la survie des patients.



MATERIELS ET METHODES



1. Type de l'étude :

Il s'agit d'une étude rétrospective, descriptive et analytique, ayant inclus tous les patients avec une atteinte rénale au cours du myélome multiple, pris en charge au sein du service de néphrologie de l'Hôpital militaire d'Instruction Mohammed V de Rabat, de Janvier 2007 à Novembre 2020.

○ Critères d'inclusion :

- Tous les patients pris en charge pour myélome multiple avec atteinte rénale quel que soit le milieu de recrutement initial, que l'atteinte rénale était révélatrice ou diagnostiquée au cours du suivi du MM.

- L'atteinte rénale a été définie par un Débit de filtration glomérulaire (DFG) < 60 ml/min/1,73 m² ou créatinine > 20 mg/l ou une créatinine supérieure à la normale avec ou sans protéinurie $> 0,5$ g/g [3].

- Le diagnostic myélome multiple était retenu selon les critères de l'International Myeloma Working group IMWG de 2014 [4] :

-Taux de Plasmocytes médullaires supérieur à 10 %, en association avec l'un des éléments suivants :

-Critères **CRAB** :

- ❖ Hypercalcémie ($> 0,25$ mmol/L) par rapport à la normale ou $> 2,75$ mmol/L (110 mg/l)
- ❖ IR (créatinine > 177 mmol/L ou Clairance de la créatinine < 40 ml/min)
- ❖ Anémie, baisse du taux de l'Hémoglobine de plus de 2 g/dl par rapport à la normale ou un taux moins de 10 g/dl)
- ❖ ≥ 1 lésion ostéolytique (radiographies standard, scanner corps entier, TEP scanner)

○ **Critères d'exclusion :**

- Ont été exclus tous les dossiers incomplets ou inexploitable
- Toute atteinte rénale non attribuable au MM (néphropathie diabétique, toxique, vasculaire ou autre)
- Les patients présentant une gammopathie monoclonale de signification rénale.

2. Paramètres étudiés :

Pour chaque dossier nous avons étudié :

a. Données cliniques :

- l'âge
- le sexe
- Antécédents personnels : Comorbidités qui peuvent se compliquer d'atteinte rénale : Hypertension artérielle, diabète, maladies inflammatoires chroniques...
- Circonstances de découverte de la maladie et le service de recrutement initial
- Le délai d'apparition de l'atteinte rénale par rapport au myélome

b. Données biologiques :

Ont été recueillis les critères pour le diagnostic du myélome multiple, de l'atteinte rénale et les éléments pronostiques de la maladie hématologique

➤ **Pour le diagnostic :**

- L'électrophorèse des protéines plasmatiques (EPP) avec l'immunofixation sanguine
- Chaines légères libres sériques (FLC) kappa, lambda et le rapport K/L
- Données du Medullogramme avec pourcentage des plasmocytes dysmorphiques

➤ **Pour le retentissement du myélome multiple :**

- L'hémoglobine
- La calcémie corrigée par l'albuminémie
- Atteinte osseuse sur radiographies standard du crâne, rachis et bassin avec les données de l'IRM rachidienne et pet scan
- Atteinte rénale :

❖ Diurèse

❖ Urée, créatininémie et le débit de filtration glomérulaire calculé par la formule MDRD

Le DFG est calculé par la formule MDRD = Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) Study equation Version simplifiée comme suit : (chez l'homme) = $186 \times (\text{créatinine } (\mu\text{mol/l}) \times 0,0113)^{-1,154} \times \text{âge}^{-0,203}$

x 1,21 pour les sujets d'origine africaine (African American)

x 0.742 pour les femmes

❖ La protéinurie de 24h et/ou protéinurie sur creatinurie ratio

- ❖ Albuminurie 24h et/ou albuminurie sur créatinurie ratio
- ❖ Sédiment urinaire
- ❖ L'immunofixation urinaire (IF)
- ❖ Echographie rénale avec la taille des reins
- ❖ Type histologique pour les patients ayant bénéficié d'une biopsie rénale avec étude en microscopie optique et immunofluorescence (comprenant les fractions des Immunoglobulines Ig G, A et M, complément et chaînes légères Kappa et Lambda)

➤ **Pour le pronostic :**

- Protéine C réactive, LDH, taux des plaquettes
- Albumine plasmatique, la Beta-2 microglobuline avec réalisation du score ISS (International Scoring System) :
 - ❖ Stade ISS 1 : taux de $\beta 2M < 3,5$ mg/L et une albuminémie > 35 g/L
 - ❖ Stade ISS 2 : taux de $\beta 2M < 3,5$ mg/L et une albuminémie < 35 g/L ou par un taux de $\beta 2M$ compris entre 3,5 et 5,5 mg/L sans tenir compte de l'albuminémie
 - ❖ Stade ISS 3 : taux de $\beta 2M > 5,5$ mg/L
- Anomalies chromosomiques retrouvées au caryotype médullaire conventionnel ou réalisé par technique d'hybridation in situ à la recherche de la délétion 17p et la translocation (4,14)

c. Modalités thérapeutiques :

- Traitement anti tumoraux : chimiothérapie de première lignée, deuxième et de rattrapage
- Recours au traitement symptomatique de l'insuffisance rénale et la suppléance rénale type hémodialyse au diagnostic et/ou durant l'évolution
- Greffe de cellules souches hématopoïétiques

➤ Schémas des protocoles de chimiothérapie cités dans notre travail :

1. Protocole RD :

Molécule	Voie	Posologie	Rythme	Cycles de 21 ou 28 jours
Dexaméthasone	PO	40mg/j	J1-J4 Et J9-J12 (durant les 2 premiers cycles)	
Revlimid	PO	10mg/j	J1-J21	

2. Protocole VTD :

Molécule	Voie	Posologie	Rythme	Cycles de 21 ou 28 jours
Velcade	SC	1,3mg/m ² /J	J1, J4, J8, J11	
Thalidomide	PO	100mg /j	En continu	
Dexamethasone	PO	40mg/j	J1à J4 J1à J11	

3. Protocole MPT :

Molécule	Voie	Posologie	Rythme	Cycles de 21 ou 28 jours
Melphalan	PO	9mg/m ² /j	J1 a J4	
Prednisone	PO	2mg/Kg/j	J1 a J4	
Thalidomide	PO	100mg/j	En continu	

4. Protocole MP :



Molécule	Voie	Posologie	Rythme	Cycles de 21 ou 28 jours
Melphalan	PO	9mg/m ² /j	J1 à J4	
Prednisone	PO	60mg/m ² /j	J1 à J4	

5. Protocole CDT :

Molécule	Voie	Posologie	Rythme	Cycles de 21 ou 28 jours
Cyclophosphamide	VO	500 mg/sem	J1 à J15	
Dexaméthasone	PO	400mg/j	J1 à J4 J1 à J11	
Thalidomide	PO	200mg/j	En continu	

6. Protocole VD :

Molécule	Voie	Posologie	Rythme	Cycles de 21 ou 28 jours
Velcade	SC	1,3mg/m ² /j	J1, J4, J8, J11	
Dexaméthasone	PO	40mg/j	J1, J4, J8, J11	

7. Protocole VAD :

Molécule	Posologie	Rythme	Cycles de 21 ou 28 jours
Vincristine	0,4mg/ j	J1 à J4	
Adriamycine	9mg/m ² /j	J1 à J4	
Dexaméthasone	40 mg/j	J1 à J4	

8. Protocole VCD :

Molécule	Voie	Posologie	Rythme	Cycles de 21 ou 28 jours
Velcade	SC	1,3 mg/m ²	J1, J4 ; J8, J11	
Cyclophosphamide	VO	500mg/sem	J 1, J8, J15	
Dexaméthasone	PO	40mg/j	J 1, 2, 3, 4 ; 9, 10, 11, 12	

d. Définition des réponses :

Le suivi des paramètres sous traitement, a classé les réponses

hématologique et rénale selon les définitions suivantes :

- La **réponse hématologique** qui a été classée selon les définitions de l'IMWG [4]

Tableau I: Critères de réponse thérapeutique (IMWG)

Réponse Complete (RC)	-IF du sérum et des urines négative ou ratio CLL <u>normal</u> si absence de composant <u>monoclonal</u> détectable -Une absence de tout <u>plasmocytome</u> des tissus mous - <u>Plasmocytose médullaire</u> <5%
Réponse Complete strict	-Critères de RC -Ratio CLL <u>normal</u> -Absence de <u>plasmocytes clonaux</u> au <u>myélogramme</u> par immunohistochimie ou <u>immunofluorescence</u>
Très bonne Réponse Partielle (TBRP)	- <u>Ig monoclonal</u> détectable dans le sang et dans les urines en immunofixation mais non <u>détectable</u> par électrophorèse -Réduire de >90% de l' <u>Ig monoclonal</u> sérique (ou de la CL sérique) et l' <u>Ig monoclonale</u> dans les urines <100mg/j
Réponse Partielle (RP)	-Réduction de >50% de l' <u>Ig monoclonal</u> sérique -Réduction de >90% de l' <u>Ig monoclonal</u> dans les urines ou <200mg/j -Si l' <u>Ig monoclonal</u> n'est pas mesurable, une réduction de >50% de CLL sériques -Si l' <u>Ig monoclonale</u> et les CLL ne sont pas mesurables, une réduction >50% de <u>plasmocytose médullaire</u> , si <u>initialement</u> 30% -En plus des critères ci-dessus, une réduction de la <u>taille des plasmocytomes</u> des tissus mous de >50% est nécessaire, si présent avant traitement.
Maladie Stable	Ne répond pas aux critères des RCS, RC, TBRP, RP ou MP
Maladie en Progression	-Augmentation de 25%, par rapport à la <u>meilleure réponse</u> obtenue : <u>De l'Ig monoclonale sérique</u> (l'augmentation doit être >0.5g/dl) et/ou <u>De l'Ig monoclonal</u> dans les urines (l'augmentation absolue doit être >200mg/j) <u>De CLL</u> si l' <u>Ig monoclonal</u> n'est pas <u>mesurable</u> (l'augmentation absolue doit être >100mg/l) et/ou <u>De plasmocytose médullaire</u> (le pourcentage doit être de >10%) -Apparition de <u>plasmocytomes</u> ou de <u>nouvelles lésions osseuses</u> ou augmentation de <u>taille des lésions osseuses</u> ou des <u>plasmocytomes</u> préexistants. -Apparition d'une <u>hypercalcémie</u> >115mg/l attribuable à la <u>prolifération plasmocytaire</u> .

- La **réponse rénale** a été classée selon les définitions suivantes :

Tableau II: Critères de réponse rénale selon l'IMWG

Réponse rénale	eDFG initial (mL/min/1,73 m ²)	Meilleure réponse eDFG
Réponse complète (CR)	< 50 mL/min/1,73 m ²	≤ 60 mL/min/1,73 m ²
Réponse partielle (PR)	< 15 mL/min/1,73 m ²	30-59 mL/min/1,73 m ²
Réponse mineure (MR)	< 15 mL/min/1,73 m ² 15-29 mL/min/1,73 m ²	15-29 mL/min/1,73 m ² 30-59 mL/min/1,73 m ²

- Pour les patients en dialyse, la réponse a été définie en sortie de dialyse si un sevrage de l'EER est obtenu ou en dépendance de la dialyse.
- Pour l'Insuffisance rénale chronique (IRC) nous avons classé l'IR en fonction du DFG selon la classification de l'IRC KDIGO : [8]

Tableau III: Stades de l'IRC

Stade	DFG (ml/min/1,73 m ²)	Définition
1	≥ 90	Maladie rénale chronique* avec DFG normal ou augmenté
2	entre 60 et 89	Maladie rénale chronique* avec DFG légèrement diminué
3	Stade 3A : entre 45 et 59	Insuffisance rénale chronique modérée
	Stade 3B : entre 30 et 44	
4	entre 15 et 29	Insuffisance rénale chronique sévère
5	< 15	Insuffisance rénale chronique terminale

7. Analyse statistique :

L'analyse statistique a été effectuée par le logiciel SPSS version 20.

Nous avons procédé à une description des caractéristiques de nos patients sur le plan : clinico-biologique, anatomo pathologique et thérapeutiques.

Pour les variables quantitatives, nous avons calculé les moyennes et écarts-type pour les variables à distribution normale et la médiane et intervalles inter quartiles pour les variables de distribution asymétrique.

Concernant les variables qualitatives, elles ont été exprimées en effectif et pourcentage.

Nous avons ensuite scindé les patients en deux groupes selon l'obtention ou non d'une réponse rénale et nous les avons comparés en utilisant les tests de Fischer, de Mann Withney.

Nous avons réalisé une analyse des facteurs associés à la réponse rénale en utilisant la régression logistique en uni varié et les variables ayant un $p < 0,3$ ont été introduites dans le modèle multivarié.

L'analyse de la survie globale a été réalisée par la méthode de Kaplan Meier, la comparaison entre les deux groupes de réponse rénale s'est faite par le test de Log Rank et le modèle de Cox a permis d'étudier les paramètres qui y sont associés.

Le degré de significativité est retenu à partir d'un p inférieur à 0.05.



RESULTATS



A. Etude descriptive :

I. Profil démographique :

- Nous avons colligé **55** patients au total

1. Age :

- L'âge médian de nos patients est de **60 ans** [56-66] avec une fréquence de **70,4%** de la tranche d'âge de moins de 65 ans (38 patients) et des extrêmes de 42 et 86 ans.

2. Sexe :

- Notre population est répartie en 40 Hommes et 15 femmes soit un sex-ratio de 2,6.

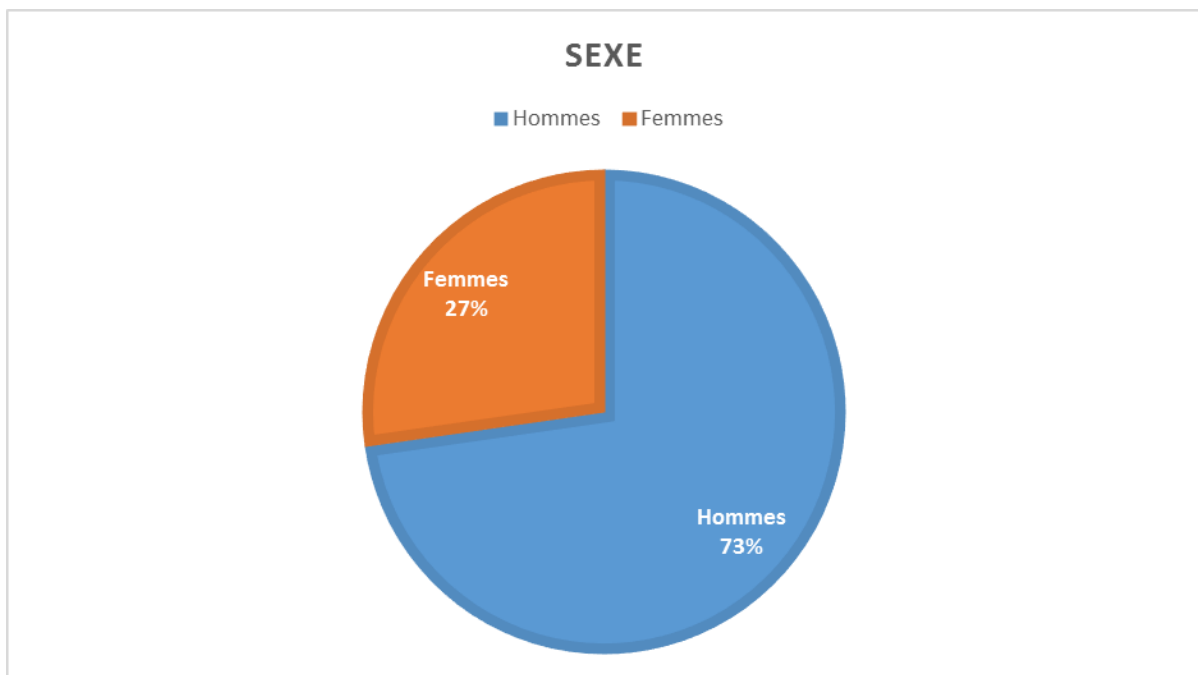


Figure 1: distribution des patients

3. Pathologies associées :

- 18,4 % des patients étaient diabétiques
- Un antécédent d'hypertension artérielle a été retrouvée chez 15,8% des patients
- Un antécédent de tabagisme a été retrouvé chez deux patients uniquement (5,3%) des cas
- 52,6 % des patients n'avaient pas d'antécédents pathologiques notables

Tableau IV: Caractéristiques socio démographiques des patients

Variables	n=55
Age*(ans)	60[56-66]
Age^	
≤65 ans	38(70,4)
>65 ans	16(29,6)
Sexe^	
Masculin	40(72,7)
Féminin	15(27,3)
Antécédents^	
HTA	6 (15,8)
Diabète	7 (18,4)
Tabagisme	2 (5,4)
Sans ATCD	20 (52,6)

*Exprimé en médiane et intervalles inter quartiles

^Exprimé en effectif et pourcentage

II. Profil clinique :

1. Mode de recrutement :

- Le mode de recrutement a été fait principalement au niveau du service de néphrologie chez 33 patients (69% des patients), d'hématologie chez 10 patients (21%), ou par le biais des urgences ou d'autres services.

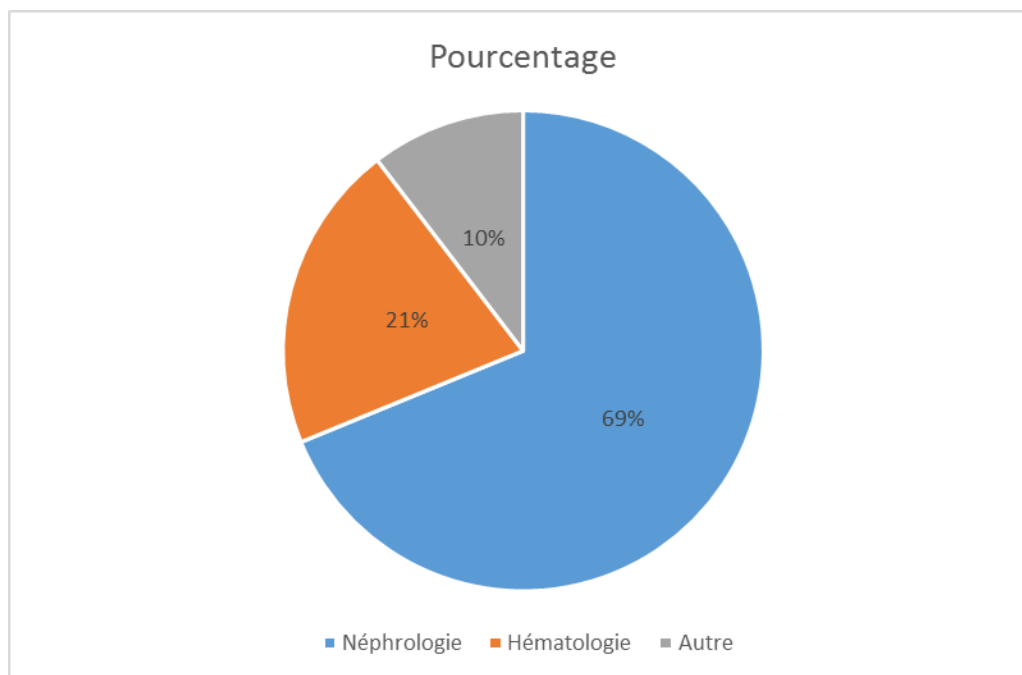


Figure 2: Mode de recrutement initial des patients.

2. Circonstances de découverte :

- Concernant les circonstances de découverte de la maladie, l'insuffisance rénale reste le mode de découverte principal retrouvé dans notre série avec une fréquence de 56,3%.

- Elle est suivie par les douleurs osseuses que l'on retrouve chez 20,8%.

Tableau V: Circonstances de découverte du myélome multiple dans notre série

Variables	n=48
Insuffisance rénale*	27 (56,3)
Douleurs Osseuses*	10 (20,8)
Gammapathie*	4 (8,3)
Syndrome Néphrotique*	4 (8,3)
Anémie*	2 (4,2)
Protéinurie*	1 (2,1)

*Exprimés en effectif et pourcentage

3. Profil biologique du myélome multiple :

- Electrophorèse des protéines sériques et urinaires :
 - Sur l'EPP sérique le pic médian des gammaglobulines était à 24[10-42].
 - 16 patients (29,1 %) avaient un myélome à chaînes légères Lambda isolée.
 - L'immunoglobuline Ig G est l'immunoglobuline la plus retrouvée, d'isotypie Kappa chez 15 patients (27,3%), Lambda chez 7 cas (12,7%) suivie de l'Ig A (7 cas) et Ig M kappa dans un cas.

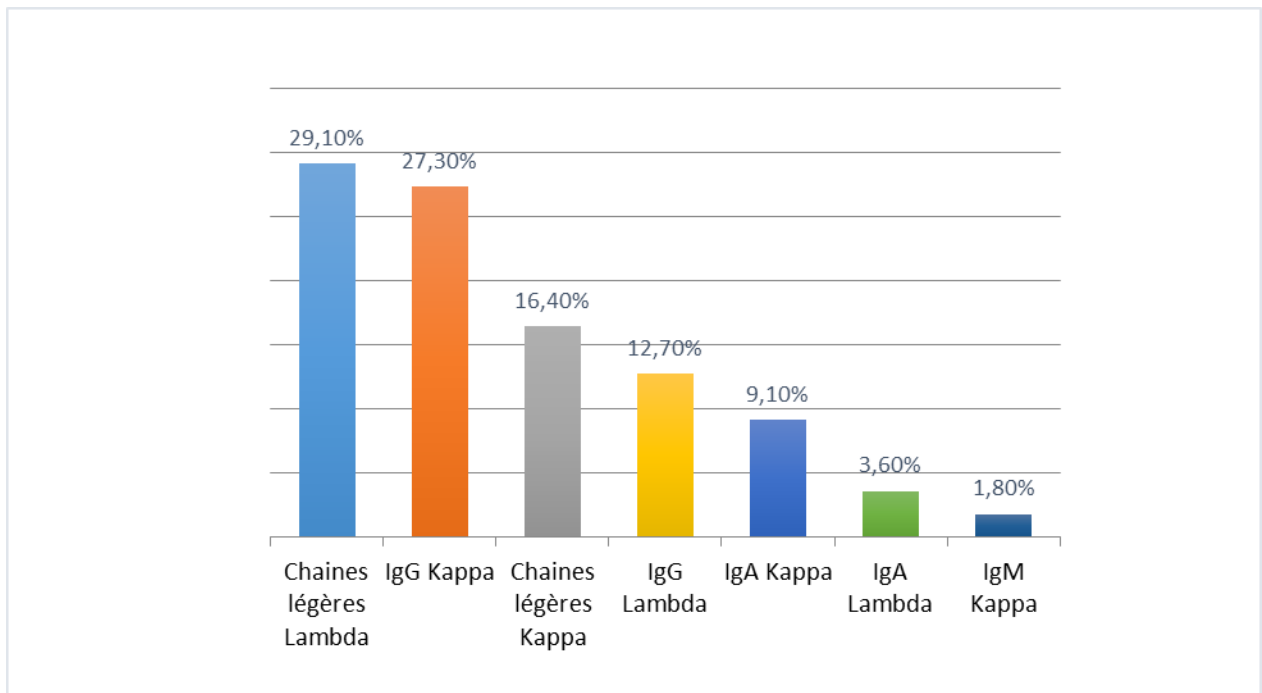


Figure 3: Profils de la gammopathie à l'EPP sérique.

- Au niveau urinaire, nous avons noté la présence de la protéinurie Bence-Jones chez 32 patients dans notre étude (78%).
- Le profil urinaire de la gammopathie était le suivant: une prédominance des chaînes légères isolées avec 17 cas (44,7%) de CL Lambda suivies des CL Kappa dans 13 cas (34,2%) puis de l'IgG Kappa dans 5 cas (13,2%), IgG Lambda dans 2 cas et IgA kappa dans un cas.

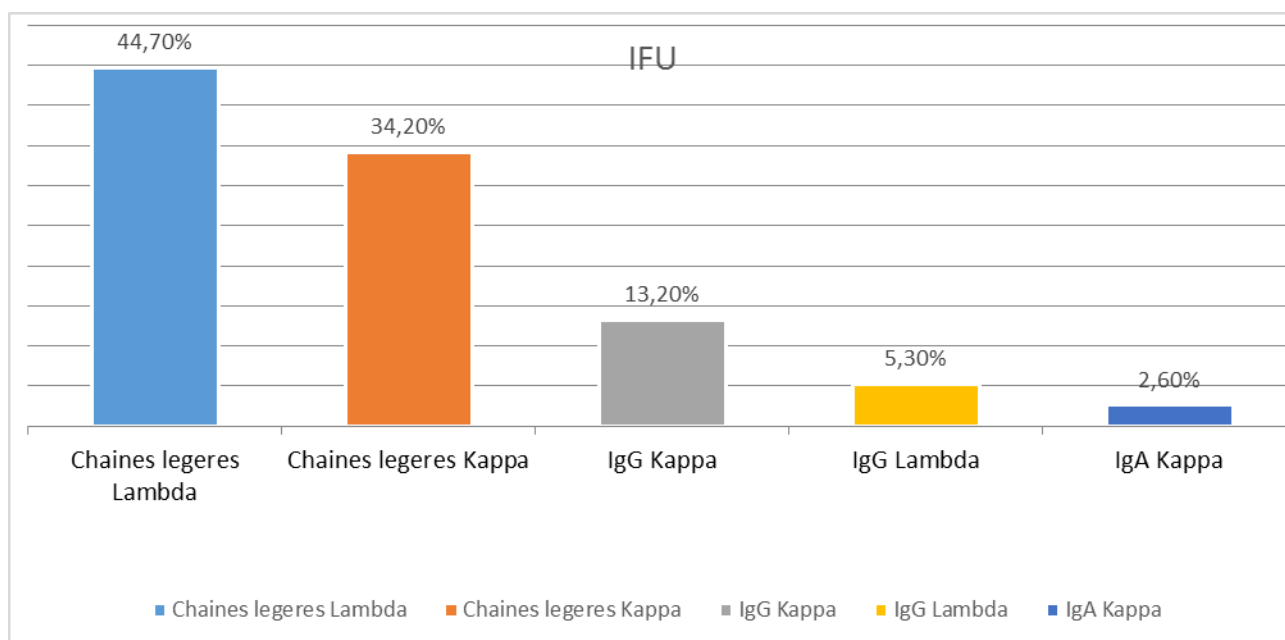


Figure 4: Profils urinaires de la gammopathie.

- Le dosage des chaines légères libres sérique a été retrouvé chez 25 patients, le résultat est présenté ci-dessous.
- Quatorze patients (56 %) avaient un taux supérieur à 500 mg/l.

Tableau VI: Données des chaines légères libres sériques

Variables	n=25
FLC mg/l*	1050 [113-6865]
FLC^	
<500 mg/l	11(44)
≥500 mg/l	14(56)
Rapport FLC K/L*	9,52 [10-42]

*Exprimé en médiane et intervalles interquartiles

^Exprimé en effectif et pourcentage

*Sur le medullogramme, la médiane de la Plasmocytose était à 24 [10-42] avec six patients (11,5%) avaient une plasmocytose à plus de 60 %.

4. Profil de l'atteinte rénale des patients :

- La médiane de créatinine de nos patients était à 58 [24-89] et celle du DFG à 13 [6-34] au moment du diagnostic du myélome.
- 54,4% des patients avaient un DFG à moins de 15 ml/min contre 10,9% seulement avec un DFG normal selon la définition KDIGO
- La médiane de la protéinurie des 24 heures était à 2950 mg/24 heures alors que celle de l'albuminurie était à 117mg/g.
- Une hématurie a été retrouvée chez 41,9 % des cas.
- L'Echographie rénale a mis en évidence que 88,9% de nos patients avait des reins de taille normale, et que 11% seulement avait des reins de taille diminuée.

Tableau VII: Description de l'atteinte rénale des patients au diagnostic du myélome

Variables	n=55
Créatinine[^]	
<20 mg/l	11 (20)
≥20 mg/l	44 (80)
DFG[^] ml/min	
≥60	6 (10,9)
30-60	9 (16,4)
15-30	10 (18,2)
<15	30 (54,4)
Albuminurie mg/g*	117 [42-300]
Protéinurie mg/24h*	2950 [1142-7250]
Syndrome néphrotique[^]	14 (25)
Présence d'hématurie[^]	18 (41,9)

*Exprimé en médiane et intervalles interquartiles

[^]Exprimé en effectif et pourcentage

-La biopsie rénale a été réalisée chez 27 patients et a objectivé une prédominance de la tubulopathie myélomateuse chez 15 patients (54 %) suivie par le syndrome de Randall chez 7 patients (25 %) et l'amylose AL chez 5 patients (21 %).

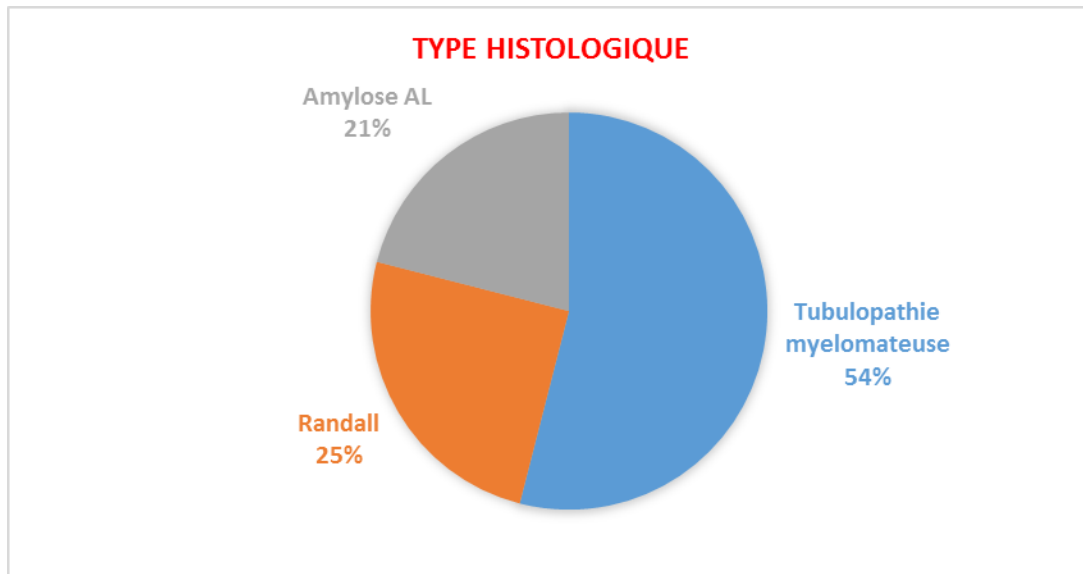


Figure 5: Données de l'histologie rénale

5. Données des autres atteintes :

- **L'anémie :**

Le taux moyen de l'hémoglobine chez notre population d'études est de 8 g/dl (± 2) avec une fréquence de l'anémie ($Hb < 10$ g/dl) de 75,5 % soit 40 patients.

- **Atteinte Osseuse :**

L'atteinte osseuse a été retrouvée chez 31 patients (57,4%) sur des radiographies standards et 25 (83,3%) sur l'IRM rachidienne.

- **La calcémie :**

Le taux de calcium moyen de nos patients était à 106 ± 18 dont 28% des patients avec une hyper calcémie (calcémie >110 mg/l).

6. Eléments pronostiques :

- Une thrombopénie, définie par un taux de plaquettes inférieur à 100000 éléments/mm³, a été retrouvée chez 13 patients soit 25,5 %
- 28 patients (59,6%) avaient un taux normal de LDH
- Le taux médian de la CRP était à 12 mg/l et 29 patients (76,3%) avaient un taux de CRP supérieur à 6 mg/l.
- Le taux médian de beta 2 microglobuline était à 16 mg/l [7-28].
- La moyenne de l'albuminémie était à 28 g/l et 39 patients avaient un score ISS à III ce qui correspond à 85% des patients de l'étude.
- L'étude par hybridation in Situ a été réalisée chez 4 patients et a révélé un cas d'hyper ploïdie et l'absence de del 17p ou de la translocation (4,14) chez les autres patients.

Tableau VIII: Marqueurs pronostiques des patients de l'étude

Variables	n= 55
CRP mg/l *	12 [6-33]
CRP (n=38)^	
≤6	9 (23)
>6	29 (76,3)
β2-microglobuline mg/l*	16 [7-28]
Albumine g/l §	28 ± 8
LDH U/l^ (n=47)	
Normale	28 (59,6)
Elevée	19 (40,4)
Thrombopénie^ (n=51)	13 (25,5)

*Exprimé en médiane et intervalles interquartiles

§Exprimé en moyenne et écart type

^Exprimé en effectif et pourcentage

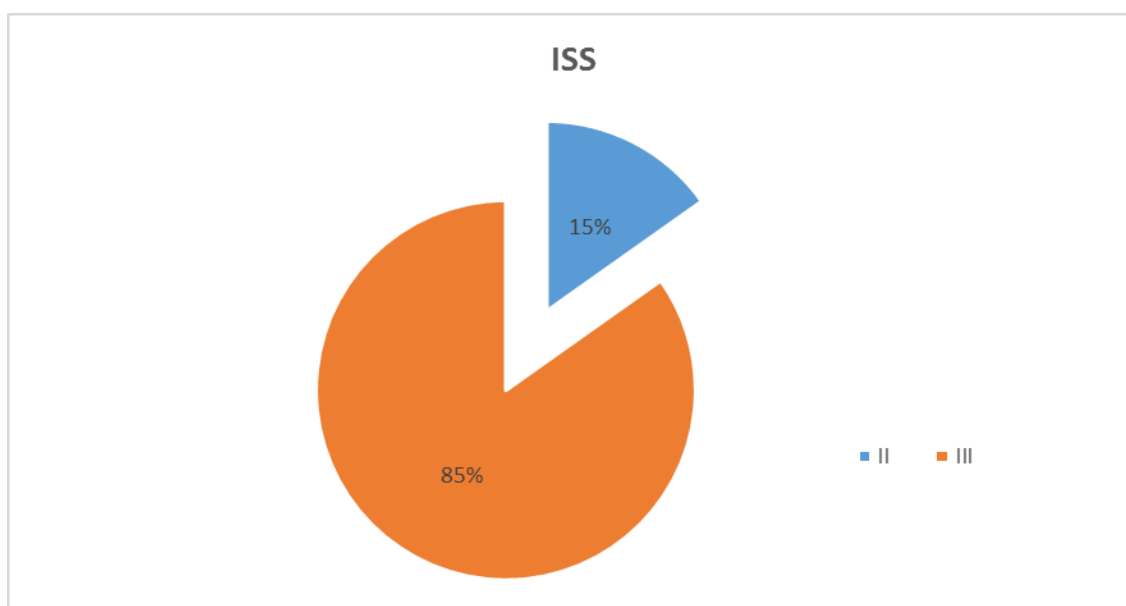


Figure 6: Score pronostique ISS des patients

7. Prise en charge thérapeutique :

- Tous les patients ont bénéficié de traitement symptomatique de l'insuffisance rénale :
- Arrêt des médicaments néphrotoxiques, réhydratation saline et alcaline
- Un recours à l'hémodialyse a été observé chez 17 patients (35,4%) au diagnostic de la maladie hématologique.

Tableau IX: Recours à l'hémodialyse au diagnostic

Mise en HD*	n=48
Oui	17 (35,4)
Non	31 (64,6)

*Exprimé en effectif et pourcentage

- Le traitement de fond de première ligne était à base d'une combinaison de chimiothérapie faite de :
 - Cyclophosphamide-Dexaméthasone-Thalidomide CDT chez 19 (35,8%) patients suivi du Vincristine-Adriamycine-Dexaméthasone VAD chez 12 (22,5%) patients, Velcade-Thalidomide-Dexaméthasone VTD chez 8 patients puis Velcade-Cyclophosphamide-Dexaméthasone VCD chez 5 (9,4%) patients.
 - 31 patients (57,4%) étaient éligibles à la greffe de cellules souches hématopoïétiques mais n'a été faite que chez 7 patients (28%).

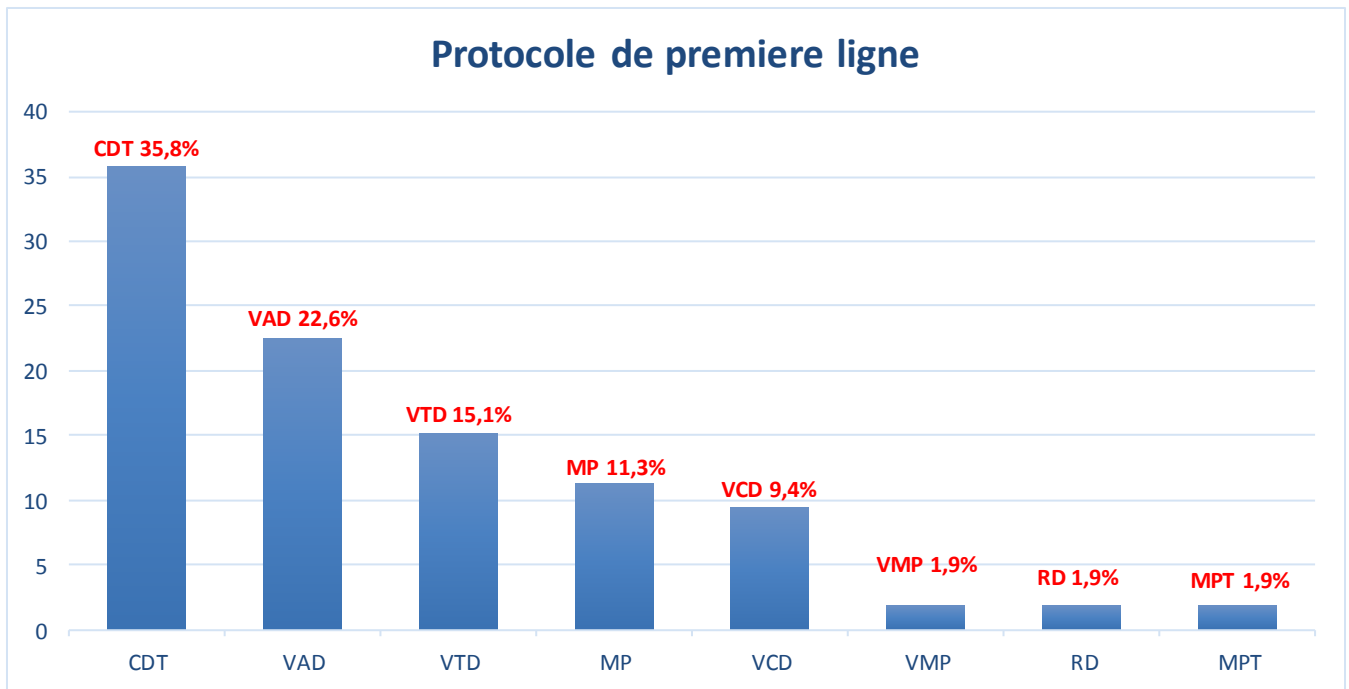


Figure 7: Protocole de chimiothérapie de première ligne

8. Evolution :

a. Sur le plan hématologique :

- Une réponse hématologique a été obtenue chez 31 patients (76,5 %), avec 23,1 % de réponse complète et 35,9 % de très bonne réponse partielle.
- 12 patients ont eu une première rechute à l'issue du protocole de première ligne ce qui correspond à 92,3% des cas, le rattrapage a été fait par Thalidomide-Dexamethasone chez 41 patients (74,5%), protocole à base de Velcade chez 6 patients (2 par VTD et 4 par VD)
- Le décès est survenu chez 25 malades (48,1%)

Tableau X: Paramètres de la réponse hématologique :

Réponse hématologique* n=39	
RC	9 (23,1)
VGPR	14(35,9)
RP	8(20,5)
MS	4(10,3)
Progression	4 (10,3)
Rechute du myélome* n=13	
Oui	12 (92,3)
Non	1 (7,7)
Décès* n=52	
Oui	25(48,1)
Non	27(51,9)

* Exprimé en effectif et pourcentage

RC : réponse complète, VGPR : très bonne réponse partielle, RP : réponse partielle, MS : maladie stable

b. Sur le plan rénal :

- Une réponse rénale favorable a été obtenue chez 34 patients ce qui correspond à 60,7%, elle était complète dans 10,5 % des cas et mineure dans 52,6% des cas.
- Sur les 17 patients mis en dialyse, un seul patient est sorti de dialyse et deux ont été perdus de vue.
- Le suivi à long terme des patients, a retrouvé une évolution en insuffisance rénale chronique chez 14 patients (25,5%) avec une médiane de créatinine à 45 mg/l [22,5-73,7] et celle du DFG à 14 ml/min [9,5-36,5].

Tableau XI: Paramètres de la réponse rénale

Réponse rénale* n=50	
Oui	34 (68)
Non	16 (32)
Type de réponse rénale* n=19	
RC	2 (10,5)
RP	7 (36,8)
RM	10 (52,6)
Insuffisance rénale chronique *n= 55	
Oui	14 (25,5)
Non	41 (74,5)
Sortie de dialyse* n=15	
Oui	1 (6,7)
Non	14 (93,3)

*Exprimé en effectif et pourcentage

RC réponse complète, RP réponse partielle, RM réponse mineure

B. Analyse des résultats :

I. Analyse des facteurs associés à la réponse rénale :

- Nous avons comparé les deux groupes de patients selon l'obtention ou non de la réponse rénale, en ce qui concerne les facteurs suivants :

L'âge (avec les deux tranches de plus et moins de 65 ans), le sexe, le taux des LDH, la présence ou non d'une thrombopénie, la créatinine et DFG au diagnostic, le type histologique et enfin selon un protocole de chimiothérapie initial basé sur le Bortezomib ou non.

- Concernant la réponse rénale sous traitement, nous avons trouvé une différence statistiquement significative en faveur des patients ayant une créatinine inférieure à 20 mg/l au diagnostic du myélome (une fréquence plus importante de créatinine élevée au diagnostic chez le groupe n'ayant pas obtenu de réponse rénale).

- Aussi, la réponse rénale favorable était plus importante chez le groupe ayant reçu une chimiothérapie à base de Bortezomib par rapport à l'autre groupe mais cela n'était pas significatif ($p=0,07$)

Tableau XII: Comparaison des patients en fonction de l'obtention ou non d'une réponse rénale

Variables	Obtention de réponse rénale n=34	Pas de réponse rénale n=16	p
Age*	60 [55-65]	62 [56-66]	0,53
Age^			
<65 ans	25 (71,4)	10 (28,6)	0,5
>65 ans	8 (57,1)	6 (42,9)	
Sexe ^			
Féminin	7 (50)	7 (50)	0,10
Masculin	27 (75)	9 (25)	
LDH élevée^	9 (52,9)	8 (47,1)	0,20
Présence d'une Thrombopénie^	2 (16,7)	10 (83,3)	0,28
Créatinine initiale ≥ 20 mg/l^	16 (40)	24 (60)	0,02
Protocole à base de Bortezomib^	11 (91,7)	1 (8,3)	0,07
Type histologique^			
Tubulopathie	8 (53,3%)	7 (46,7)	1
Autre	6 (60%)	4 (40)	

*Exprimé en médiane et intervalles interquartiles

^Exprimé en effectif et pourcentage

- Nous avons procédé ensuite à une analyse en régression en logistique afin de ressortir les facteurs associés à la réponse rénale pour cela nous avons réalisé une analyse uni variée, ensuite les variables ayant un $p < 0,3$ ont été introduites dans le modèle multivarié, les résultats sont présentés dans le tableau ci-dessous.

Tableau XIII: Facteurs influençant la réponse rénale favorable

Variables	Analyse univariée			Analyse multivariée		
	OR	IC 95 %	p	OR	IC 95 %	p
Age >65 ans	1,8	[0,51-6,7]	0,3	0,76	[0,35-1,64]	0,48
Sexe						
Masculin	1			1		
Féminin	0,33	[0,09-1,21]	0,095	9,98	[1,02-97,19]	0,048
Créatinine initiale mg/l	0,97	[0,95-0,99]	0,002	0,98	[0,79-1,06]	0,24
DFG initial ml/min	1,173	[1,03-1,32]	0,01	1,10	[0,23-5,12]	0,9
LDH						
Elevée	1			1		
Normale	0,414	[0,11-1,50]	0,18	0,57	[0,09-3,44]	0,54
Protocole à base de Bortezomib	7,17	[0,83-61,46]	0,07	26,64	[1,48-478,58]	0,026
Oui	1					
Non						
Thrombopénie						
Non	1			1		
Oui	0,323	[0,06-1,73]	0,18	0,59	[0,09-3,61]	0,57
Type histologique						
Tubulopathie	1,31	[0,25-6,64]	0,74			
Autres	1					

- Les facteurs prédictifs de la réponse rénale ont été :

En analyse univariée : la créatinine, DFG initial, le taux des LDH, la thrombopénie et le protocole à base de Bortezomib.

Après ajustement sur les différents facteurs seuls le sexe féminin et l'utilisation du Bortezomib semblent associés à l'obtention d'une réponse rénale chez nos patients ayant un myélome multiple avec atteinte rénale.

II. Analyse de survie des patients :

- Le suivi médian était de 17 mois avec des extrêmes de 0 à 80 mois.
- Le décès est survenu chez 25 patients soit 51,9% de notre population.
- La médiane de survie globale était à 35 mois [14,9-55,09], la courbe de survie est représentée ci-dessous.

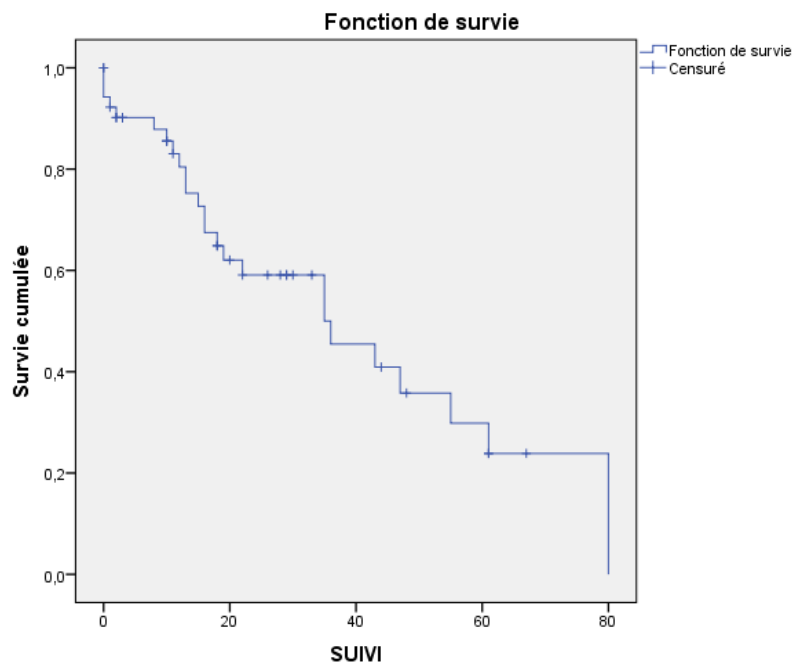


Figure 8: Survie globale de « Kaplan Meier »

- En tenant compte des facteurs rapportés dans les différentes études ,une études des facteurs de risque de mortalité a été faite
- En analyse uni-variée, seule la créatinine au diagnostic ≥ 20 mg/l était associée statistiquement à une mauvaise survie globale (p=0,02), alors que l'âge, le sexe, taux des LDH, plaquettes, et la réponse rénale n'étaient pas significatifs.

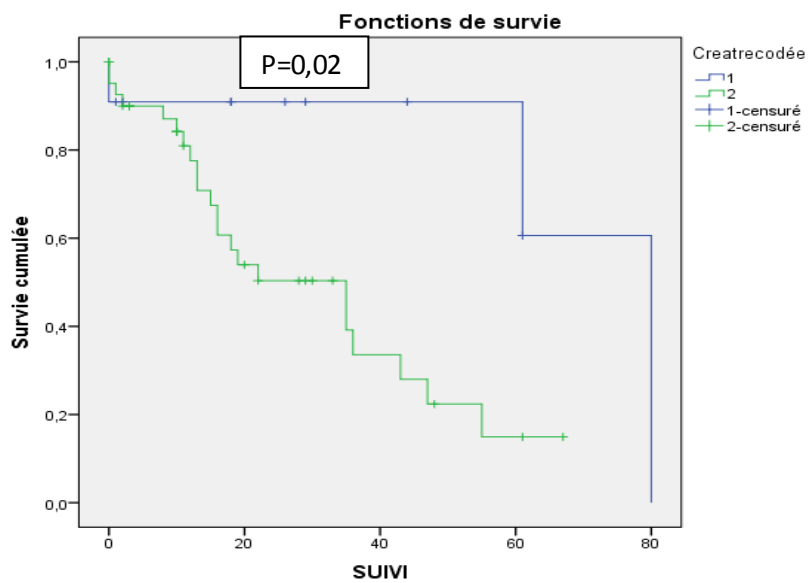


Figure 9: Survie globale selon le niveau de créatinine initiale

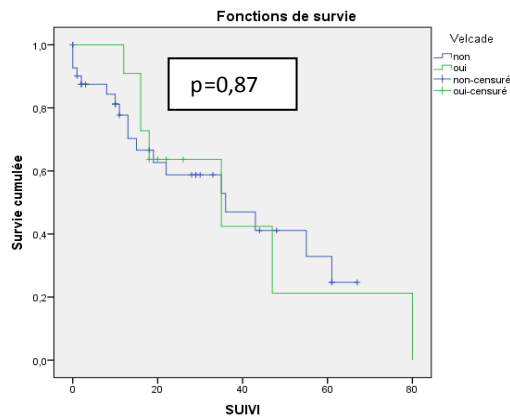
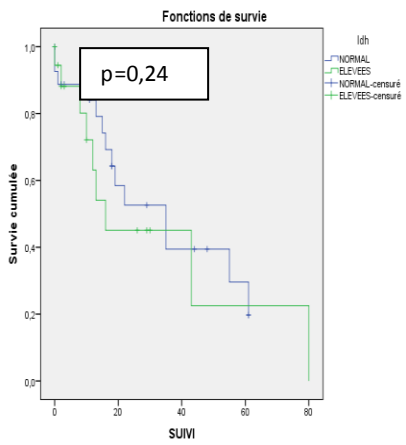
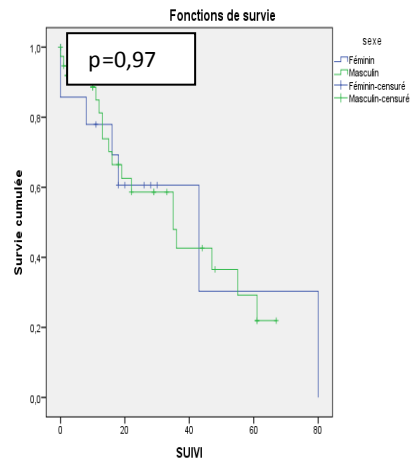
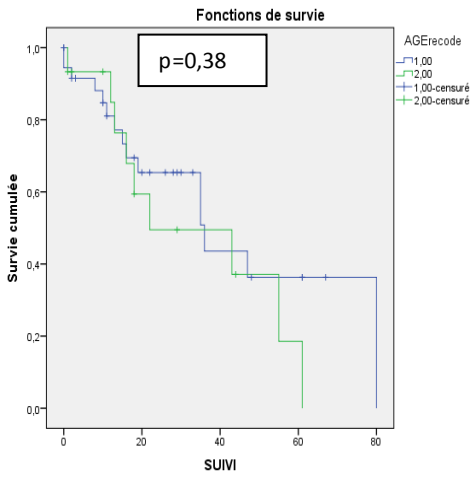
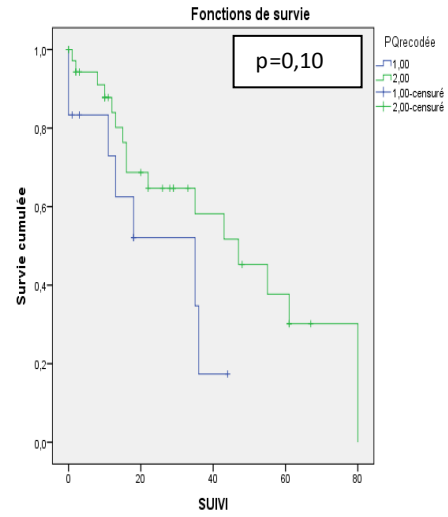
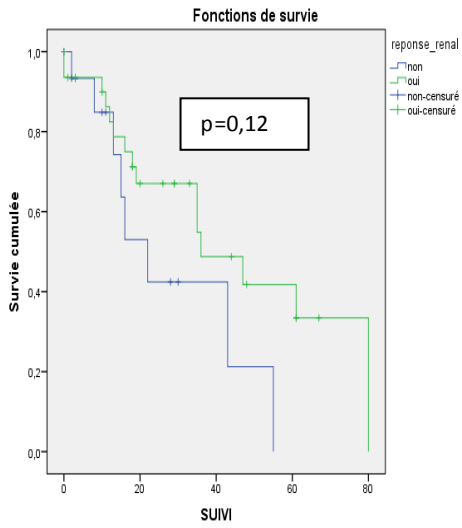


Figure 10: Survie globale selon les différents facteurs

- L'analyse des facteurs associés à la survie des patients selon le modèle de Cox a permis de ressortir les facteurs de risque de décès à savoir la créatinine élevée après ajustement sur les facteurs confondants.
- Ainsi les patients ayant une créatinine à moins de 20 mg/l au diagnostic ont une meilleure survie que les autres.

Tableau XIV: Facteurs de risque associés au décès selon le modèle de Cox

Variables	RR	IC (95%)	p
Age >65 ans	0,69	[0,15-3,22]	0,64
LDH élevée	2,83	[0,86-9,29]	0,08
Obtention de la réponse rénale	0,453	[0,09-2,25]	0,33
Créatinine \geq 20 mg/l	14,75	[1,14-190,28]	0,03
Thrombopénie	0,30	[0,07-1,21]	0,30



DISCUSSION



I. Introduction :

- Le myélome multiple, hémopathie incurable malgré d'importants progrès dans la prise en charge des patients. L'atteinte rénale est associée à une morbi-mortalité forte.
- Dans cette série, nous avons étudié le profil de cette atteinte chez 55 patients colligés au service de néphrologie de l'hôpital militaire d'Instruction Mohammed V de Rabat.

II. Epidémiologie :

- L'âge médian au diagnostic est compris entre 63 et 70 ans. L'occurrence de la maladie est beaucoup plus fréquente chez les hommes que chez les femmes, et deux fois plus élevée au sein de la population afro-américaine par rapport à la population caucasienne américaine. En revanche, l'incidence est moins élevée chez les individus asiatiques et hispaniques. L'origine de cette distribution inégale, selon le sexe et le groupe ethnique, n'est pas connue. Bien que plusieurs études aient proposé l'existence de facteurs de risque environnementaux, le rapport de cause à effet n'a pas été démontré [9].
- Plusieurs facteurs de risque de développement du myélome multiple ont été rapportés, tels que l'âge, le sexe, le groupe ethnique, des facteurs environnementaux et des facteurs génétiques.

- En outre, le risque de développer une gammopathie monoclonale de signification indéterminée (MGUS), forme asymptomatique du MM, pour les membres de la famille proche d'un patient atteint d'un MM est augmenté de deux fois, suggérant l'existence d'un facteur de risque génétique [9].
- Cependant, malgré sa relative rareté, le MM est rapporté comme la maladie néoplasique la plus pourvoyeuse d'une Insuffisance rénale chronique [10] et de celles en dialyse [11].
- L'incidence de l'atteinte rénale au cours du MM est assez élevée et variable allant de 20 % à 50 % au diagnostic. Cette variabilité est expliquée par l'hétérogénéité de sa définition [12].
- La définition la plus commune est une créatinine supérieure à 20 mg/l ou un DFG estimé inférieur à 60 ml/min/1,73 m².
- L'insuffisance rénale est présente chez un patient sur deux durant l'évolution de la maladie hématologique, elle est inaugurale dans 30 à 40% des cas et est dialyse dépendante dans environ 10 % des cas [13].
- La tubulopathie myélomateuse est la forme histologique la plus fréquente, qui complique essentiellement les myélomes à chaînes légères isolées et ceux à forte masse tumorale [14].
- La récupération de la fonction rénale était à moins de 50 % avant les nouveaux agent anti myélomateux et à moins de 20 % quand les patients sont dépendants de la dialyse. La persistance de l'insuffisance rénale impacte fortement la survie. Le pronostic de ces atteintes s'est nettement amélioré durant les deux dernières décennies permettant une survie prolongée des malades [15].

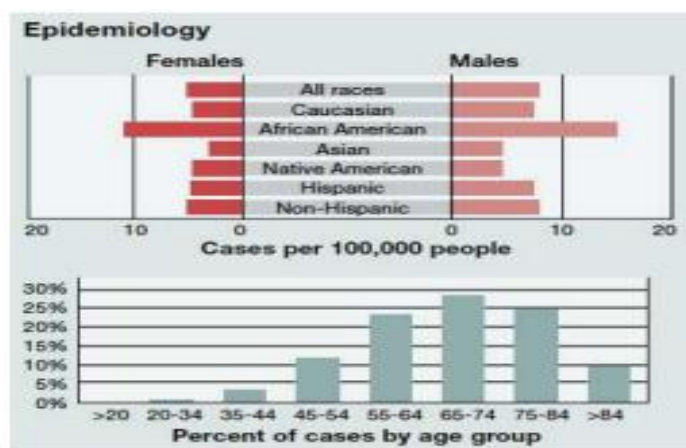


Figure 11: Epidémiologie du Myélome Multiple selon l'ethnie et l'âge [9]

III. Critères diagnostique du Myélome Multiple :

- Le diagnosti du MM repose sur un faisceau d'arguments clinique et biologiques. Il peut se présenter sous différents entités, un myelome indolent ou symptomatique qui peuvent se succéder dans le temps.
- En 2014, le IMWG a mis à jour les critères de diagnostic pour MM [4].

Tableau XV: Critères diagnostiques des gammopathies monoclonales selon IMWG 2014

Gammopathie monoclonale	Atteinte organique	Signes biologiques
MGUS	Absence de critères CRAB	Ig monoclonale < 30 g/L Et plasmocytose médullaire < 10%
Myélome asymptotique	Absence de critères CRAB	Ig monoclonale sérique \geq 30 g/L ou urinaire \geq 500 mg/24h et/ou plasmocytose médullaire : 10%–60% et Absence des biomarqueurs suivants de malignité: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Plasmocytose \geq 60% ▪ Ratio des CLL \geq 100 ▪ > 1 lésions focales sur IRM
MM symptomatique	Présence d'au moins 1 des critères CRAB	Plasmocytose médullaire \geq 10% et/ou présence d'un plasmocytome sur biopsie osseuse ou extra-médullaire. Et Présence d'une ou plusieurs des biomarqueurs suivants de malignité: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Plasmocytose \geq 60% ▪ Ratio des CLL \geq 100 ▪ > 1 lésions focales sur IRM

- Comme on le voit sur le tableau, le diagnostic de MM repose sur une

présence d'un taux de plasmocytes dystrophiques de plus de 10 %, avec un des paramètres rapportés ci-dessus, ce qui différencie le myélome des gammopathies indéterminées.

- La nouveauté dans le diagnostic est l'ajout de biomarqueurs très spécifiques (Taux de plasmocytes de plus de 60%, rapport des chaînes légères sériques de plus de 100, la présence de plus d'une lésion osseuse) à une (ou plusieurs) atteinte(s) organique(s) dits **CRAB** », à savoir [4] :

- **C** : calcémie de plus de 2,75 mmol/l ou 0,25 mmol/L au-dessus de la limite supérieure
- **R** : une atteinte Rénale, avec une créatininémie plus de 175 μ mol/L (soit 20 mg/l)
- **A** : hémoglobine de moins de 10 g/dl ou perte de 2 g/dl sous la limite inf.
- **B** : des lésions osseuses lésions lytiques ou ostéopénie sévère ou fractures pathologiques.

IV. Critères pronostique du Myélome Multiple :

a. International Stage système (ISS) :

Il s'agit d'un indice pronostique qui combine deux éléments importants dans la prédiction de la survie des patients myélomateux [17] :

- La β 2microglobuline et le taux d'albumine.
- Ainsi trois stades sont rapportés[18] :

Tableau XVI: Différents stades de l'ISS

Stade	Critères	Survie médiane
I	β 2m < 3,5 mg/l et albumine \geq 35 g/l	62 mois
II	Ni stade I ni stade III	44 mois
III	β 2m \geq 5,5 mg/L	29 mois

b. International Staging système (ISS) révisée : [18]

Tableau XVII: ISS révisée

Stade	Caractéristiques	Survie à 5ans
I	-Albuminémie \geq 35g/l - + β 2microglobuline < 3,5 mg/l - + absence d'anomalies cytogénétiques de haut risque - + taux normal des LDH	82%
II	Ni stade I ni stade II	62%
III	- β 2microglobuline > 5,5mg/l + présence d'anomalies cytogénétiques de haut risque [t(4;14), t(14;16), ou del (17p)] OU élévation des LDH	40%

c. Classifications cytogénétiques et moléculaires :

- Comme dans d'autres tumeurs malignes hématopoïétiques, et en

particulier les leucémies aiguës, les anomalies chromosomiques se sont avérées être de très bons prédicteurs de l'évolution du myélome multiple. Cependant, et contrairement aux leucémies aiguës, l'utilisation de la génétique pour prédire l'évolution des patients, et donc adapter le traitement à ce risque, n'en est qu'à ses débuts. Cet écart entre myélome et leucémies est surtout lié à des difficultés techniques, technologies et la systématisation des analyses génétiques dans l'évaluation diagnostique des patients, il ne fait aucun doute que la génétique jouera un rôle majeur dans la prise en charge des patients atteints de myélome [19].

- En effet, la cytogénétique devient un paramètre pronostique majeur du myélome. Le myélome diffère des autres hémopathies notamment par des aspects techniques liés à la faible prolifération et aux infiltrats partiels. Ainsi, l'hybridation in situ par fluorescence (FISH) est probablement la meilleure méthode d'évaluation cytogénétique dans le myélome, mais elle nécessite l'identification des cellules malignes (morphologiquement, immunologiquement ou par tri).

- Plusieurs anomalies chromosomiques ont été identifiées. Parmi eux, les translocations t (4; 14) et t (14; 16) et del (17p) sont les plus importantes pour la prédiction des résultats, toutes prédisant une courte survie globale [20].

- Cependant, même dans ces sous-groupes génétiquement définis, une hétérogénéité des résultats est observée, suggérant le rôle d'autres facteurs (génétiques ou non) dans l'évolution de la maladie.

Tableau XVIII: Stratification du risque du MM selon la Mayo Clinic : [20]

Risque du MM	Anomalies cytogénétiques
Risque standard	Trisomies t (11;14) t (6;14)
Risque intermédiaire	t (4;14) gain (1q)
Risque élevé	t (14;16) t (14;20) del (17p)

V. Diagnostic de l'atteinte rénale :

- La définition de l'atteinte rénale au cours du MM symptomatique selon les nouveaux critères du IMWG est basée sur l'élévation de la créatinine plasmatique 20 mg/l ou la baisse du DFG 40 ml/min. [4]
- L'évaluation de la fonction rénale par l'estimation du DFG est validée aussi bien par la formule MDRD [21] que CKD Epi qui semblent apporter un résultat proche de celui du DFG mesuré par inuline quand la valeur de la créatinine est relativement stable (hors situation d'insuffisance rénale aigüe) [22].
- Pour ces patients la valeur du DFG par ces formules permet de classer l'atteinte selon les cinq stades de la maladie rénale comme cela a été rapporté par les recommandations KDIGO [23].
- La formule CKD Epi semble plus performante pour apprécier le DFG dans ses valeurs élevées mais exige un dosage enzymatique de la créatinine et qui soit standardisé IDMS (Isotope Dilution Mass Spectrometry) [24].
- Ces deux équations ont été validées chez des patients avec MM dans une large étude qui a inclut 1937 patients nouvellement diagnostiqués, où les résultats semblaient superposables sauf chez 9,7 % des cas qui ont été classés

dans des stades différents selon que le DFG soit estimé par MDRD ou CKD Epi car cette dernière a donné un résultat de DFG plus bas [25].

- Certains auteurs suggèrent l'utilisation du DFG estimé par CKD Epi et par un dosage de la Cystatine C mais ceci n'étant pas disponible dans tous les centres ne peut être généralisé ni recommandé [26].

- A côté de cela, l'analyse des urines a un intérêt capital dans l'orientation diagnostique à travers l'interprétation du taux de la protéinurie et surtout sa composition. Pour cela, il faut se baser sur les données de la bandelette urinaire, le dosage pondéral des protéines urinaires et l'électrophorèse des protéines urinaire (EPP urinaire) [27].

- Ainsi quand la protéinurie est faite majoritairement d'albumine (Albuminurie supérieure à 500 mg/g et/ou $> 30\%$ de la protéinurie totale) une atteinte glomérulaire est fortement suspectée et la biopsie rénale est indiquée afin de connaître le type histologique (sauf dans le cas de l'amylose AL où la PBR peut ne pas être réalisée si le diagnostic est posé par la biopsie d'un autre site plus accessible notamment les glandes salivaires accessoires ou la graisse péri-ombilicale).

- Quand la protéinurie est faite majoritairement de chaînes légères, attestée par une dissociation du résultat de la BU qui est négative ou faiblement positive alors que le dosage pondéral de la protéinurie montre un taux élevé et de surplus le profil à l'EPP urinaire révèle un faible taux d'albumine face à un taux élevé de chaînes légères, ceci est en faveur d'une atteinte tubulaire notamment la tubulopathie myélomateuse [28].

- Le dosage des FLC est aussi suggestif de la tubulopathie myélomateuse quand il varie de 500 à 1500 mg/l [29].

- Dans ce cas de tubulopathie, et quand le contexte est clair, la PBR n'est pas indiquée sauf si l'IR est sévère d'emblée avec recours à la dialyse. L'histologie dans ce cas, a un intérêt diagnostique et pronostique. En effet, il existe des associations de différentes atteintes rénales du MM et dans certains cas la PBR montre que l'atteinte rénale n'est pas liée à la gammopathie monoclonale mais à d'autres pathologies. Ceci a été rapporté dans un travail ayant porté sur l'ensemble de biopsies réalisées chez des patients avec atteintes rénales et myélome et qui a retrouvé une autre cause dans 15 % des cas à savoir une artériosclérose (6 %), glomérulosclérose diabétique (5 %) et une glomérulonéphrite post infectieuse (2 %) [30].

VI. Pathogénie des atteintes rénales au cours du MM :

- La pathogénie de l'atteinte rénale est assez complexe, elle est causée le plus souvent par la précipitation ou le dépôt tissulaire de l'Ig monoclonale sécrétée.

- Dans les conditions physiologiques, 500 mg de CL produites chaque jour par le tissu lymphoïde, sont librement filtrées au niveau glomérulaire puis réabsorbées par le tube contourné proximal (TCP) grâce à un mécanisme d'endocytose et dégradées dans le compartiment lysosomal des cellules du TCP [31].

- Les caractéristiques physico chimiques des Ig monoclonales, notamment de leur domaine variable jouent probablement un rôle majeur dans leurs propriétés néphrotoxiques influençant le tropisme et le mode d'organisation des dépôts tissulaires [32].

- La forme la plus fréquente est la tubulopathie myélomateuse, qui est typiquement révélée par une insuffisance rénale aigue isolée déclenchée par des facteurs favorisants tels que : la déshydratation, hypercalcémie, prise de médicaments néphrotoxiques type ains, produits de contrat iodés, diurétiques, bloqueurs du système rénine angiotensine... qui entraînent une précipitation des chaines légères au niveau du tube distal en s'agréant avec l'Uromoduline avec formation de cylindres myelomateux.

- L'IR est multifactorielle, due à l'obstruction tubulaire par les cylindres et la réaction inflammatoire qui est causée par la réabsorption massive des CL dans le TCP ce qui provoque un stress oxydatif stimulant la production de cytokines et des modifications morphologiques au niveau du compartiment tubulo-interstitiel [33].

- Un autre mode de toxicité rénale est celui de dépôts des Ig au niveau glomérulaire et ou tubulaire de façon organisée ou non, ces dépôts sont soit fibrillaires ou microtubulaires ou non organisés.

VII. Profil et classification des atteintes rénales au cours du MM:

a. Tubulopathie myélomateuse :

○ Présentation clinique :

- La présentation la plus fréquente est faite d'IR severe le plus souvent précédée de facteurs déclenchants tels qu'une hyper calcémie, deshydratation, prise d'anti inflammatoires, une infection. De meme, toute exploration radiologique avec usage d'iode, diurétiques de l'anse peuvent provoquer ou aggraver cette IR. Une eprotéinurie est retrouvée frequemment souvent élevée, faite de chaines legeres avec un syndrome néphrotique chez 10% des patients seulement. Le taux de chaines legeres est corrélé au degré de l'atteinte rénale sans surexpression d'un isotype. Le recours à l'histologie rénale n'est pas necessaire pour confirmer cette atteinte.
- L'IRA est souvent révélatrice du MM surtout celui à chaines légères, révélée par une dissociation de la protéinurie au dosage pondéral et à la bandelette urinaire, le débit de la protéinurie est assez variable mais l'albuminurie ne dépasse jamais 10 % à l'EPP urinaire, et le dosage des FLC dépasse les 500 mg/l [34].

○ Biopsie :

- Le diagnostik repose sur la mee de matériel éosinophile dans les néphrons distaux constitués de rouleaux tubulaires constitués de chaînes légères d'immunoglobulines et de prot. de Tam-Horsfall.

- Ceux-ci sont entourés de macrophages et de cellules géantes et sont associés à des ruptures tubulaires causant une néphrite interstitielle. Les faceturs histologiques predictifs de la severité de l'atteinte rénale sont le retentissement tubulo interstitiel à type d'atrophie des tubes et la fibrose dans le secteur interstiel. [35].

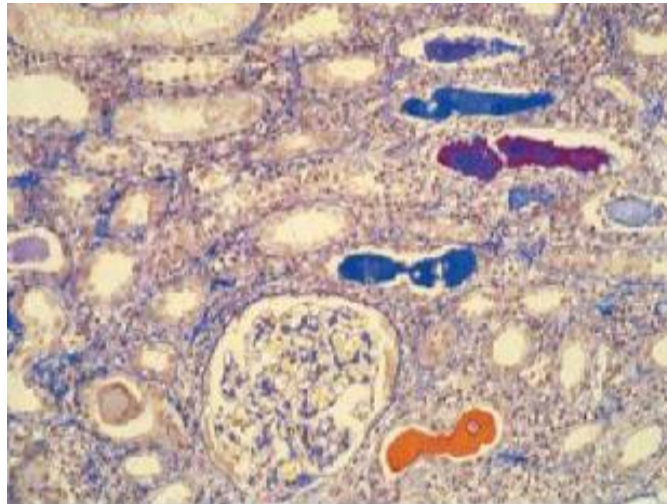


Figure 12: Néphropathie à cylindres myéломateux

b. Maladie de dépôts des immunoglobulines monoclonales ou Randall :

○ Présentation clinique :

- Le tableau initial est fait d'une IR souvent severe chez presque la moitié des patients, avec au niveau urinaire une protéinurie variable avec un syndrome nephrotique chez presque le tiers des malades.
- L'evolution peut etre défavorable avec association fréquentes de localisations extrarénales : cardiaques, digestives ou hépatiques. Ces atteintes peuvent aggraver le pronostic de ces malades. [34].

○ **Biopsie :**

- En microscopie optique, le type le plus fréquent est une glomerulosclérose nodulaire, sinon des dépôts mésangiaux peuvent se voir avec épaississement des membranes basales glomérulaires mais surtout tubulaires. Ce qui constitue une spécificité de cette entité. En effet l'atteinte tubulaire est constante dans le Sd de Randall.
- En immuno fluorescence, il existe un marquage quasi constant des membranes basales tubulaires par la chaîne légère impliquées. D'autres secteurs peuvent être concernés tels que membrane basale, le mésangium, la capsule de Bowman, les structures vasculaires. Le composante monoclonal le plus retrouvé est une chaîne kappa [35].

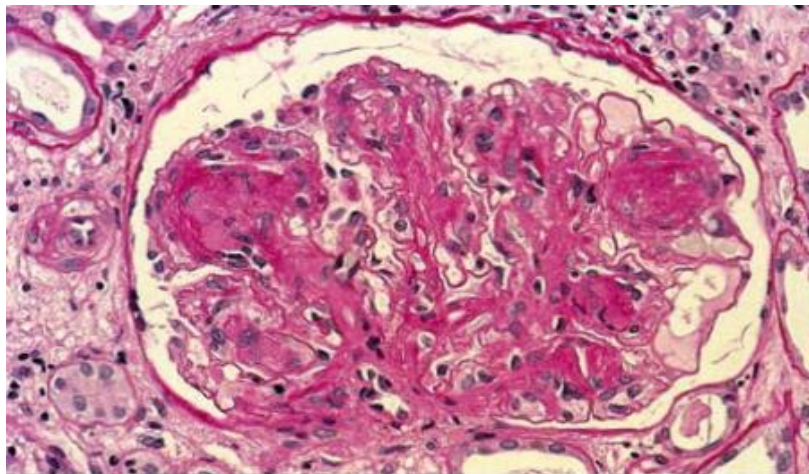


Figure 13: Coupe histologique d'un glomérule montrant un aspect de glomerulosclérose nodulaire

c. Amylose AL :

- **Manifestations cliniques :**

- En plus des reins, l'amylose entraîne une atteinte cardiaque, neurologique et digestive.
- Le tableau est fait d'un syndrome néphrique le plus souvent (80% des cas) associé à une insuffisance rénale chronique.
- Cette atteinte rénale impacte la survie des patients qui peut ne pas dépasser seize mois dans certains cas.
- Le composant monoclonal le plus retrouvé est une chaîne Lambda
- Le diagnostic passe par une biopsie d'organe, glandes salivaires, graisse sous ombilicale ou rénale [4].
- **Biopsie :**
 - On retrouve des dépôts colorés par le rouge congo aussi bien au niveau des glomerules que les autres compartiments
 - Dans certains cas, on peut assister à une atteinte vasculaire isolée
 - L'immunofluorescence retrouve un marquage par des anti kappa ou anti lambda. Un résultat négatif n'exclut donc pas une amylose AL. [36]

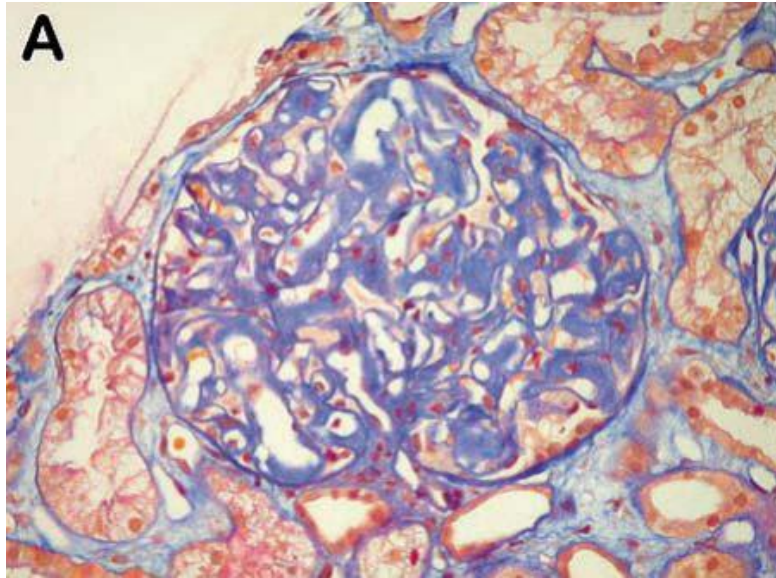


Figure 14: l'Amylose AL rénale

d. Atteintes tubulaires :

○ Manifestation clinique :

- Le syndrome de Fanconi, est une tubulopathie proximale due à une anomalie de la réabsorption dans le tube contourné proximal
- Le tableau est faite d'une présence de glucose dans les urines avec taux de sucres normal dans le sang, amino-acidurie, un taux bas d'acide urique. Souvent iml n'existe pas de symptomatologie bruyante avace ceratins cas une atteinte osseuse révélée par des douleurs osseuses [37]

e. Autres :

➤ **Glomérulonéphrite à dépôts organisé microtubulaires d'Ig monoclonales (GOMMID) :**

- C'est une forme rare qui est diagnostiquée généralement entre 40 et 60 ans devant le tableau d'une néphropathie glomérulaire avec protéinurie abondante, souvent néphrotique, hématurie, IRC et HTA. Elle

accompagne souvent une prolifération lymphoplasmocytaire (LLC, lymphome B non Hodgkinien) ou une gammopathie monoclonale isolée.

- La PBR montre au microscope optique des aspects non spécifiques de glomérulonéphrite extra-membraneuse (GEM) ou de glomérulonéphrite membrano-proliférative atypique.
 - En IF, les dépôts glomérulaires sont monotypiques dans la quasi-totalité des cas, constitué d'IgG1, d'IgG2 ou d'IgG3 le plus souvent en Kappa [38].
- **Glomérulonéphrites des cryoglobulinémies de type I et de type II :**
- Les atteintes glomérulaires sont fréquentes au cours des cryo de type II. L'immunoglobuline la plus retrouvée est une immunoglobuline M de type kappa et G polyclonale.
 - Elles s'observent principalement au cours des hépatite C, de certaines maladies auto-immunes ou lors de proliférations lymphocytaires mais peut aussi survenir de façons isolées [39].
 - Une atteinte glomérulaire peut également compliquer les cryoglobulinémies de type I constituées d'une Ig monoclonale entière isolée, souvent dans le contexte d'une prolifération plasmocytaire ou lympho plasmocytaire.
 - L'atteinte rénale est en général précédée par d'autres signes de vascularite cryoglobulinémique : arthralgies, Syndrome de Raynaud, purpura cutané ou neuropathie périphérique.
 - Elle prend souvent la forme d'une glomérulonéphrite Chronique, avec hématurie, protéinurie et HTA. Son association a une consommation du

complément (CH50 bas et effondrement de la fraction du C4) doit faire évoquer le diagnostic.

- L'aspect histologique typique des GN cryoglobulinémique est celui d'une glomérulonéphrite membrano-proliférative (GNMP), avec une hypercellularité endocapillaire par afflux de cellules mononucléées, volumineux dépôts sous-endothéliaux et aspect en double contour des parois capillaires.
- En IF, les dépôts glomérulaires sont constitués des mêmes Ig que la cryoglobuline circulante : IgM et IgG polyclonales (type II) et IgG (surtout IgG3) ou IgA ou IgM monoclonale le plus souvent type Kappa [39].

➤ **Glomérulonéphrites à dépôts non organisés d'Immunoglobulines :**

- Elles sont de découverte récente, ce type semble relativement fréquent et probablement sous diagnostiqué. Elles apparaissent après 50ans et se manifestent par une hématurie microscopique, un syndrome néphrotique, hypertension artérielle avec IR chez 50 % des cas. L'absence de manifestations extra-rénale est typique.

- Une activation du complément par la voie classique ou alterne est présente dans $\frac{1}{4}$ des cas, sans cryoglobulinémie détectable.
 - La PBR en microscopie optique montre souvent un aspect de Glomérulonéphrite endocapillaire, de glomérulonéphrite membrano-proliférative (GNMP), ou de glomérulonéphrite extra membraneuse (GEM) atypique.
 - En IF les dépôts sont granulaires, constitués le plus souvent d'IgG3 ou d'IgG1, souvent kappa, rarement d'une IgM monoclonale ou de CL isolées [40].
- **Glomérulopathies à dépôts de C3 isolés :**
- Dernièrement, il a été rapporté quelques observations remarquables par l'association d'une gammopathie monoclonale (le plus souvent IgGk) à une GNMP avec dépôts glomérulaires isolés de C3 sans dépôt d'Ig monoclonale associée, avec ou sans hypocomplémentémie sérique.
 - Les manifestations rénales sont dominées par une hématurie microscopique, avec une insuffisance rénale sévère, une protéinurie abondante et syndrome néphrotique dans la $\frac{1}{2}$ des cas. Une activité anti-facteur H est parfois détectée. Ces néphropathies, non liées au dépôt de l'IG monoclonale, mais probablement secondaires à une anomalie de la voie alterne du complément due à l'Ig monoclonale, représentent une complication vraisemblablement sous-estimée des gammopathies monoclonales. L'évolution vers l'IR severe est certaine malgré la chimiothérapie.

VIII. Prise en charge :

L'objectif est de faire diminuer rapidement et durablement la précipitation tubulaire des chaînes légères libres. Ceci passe par la correction des facteurs favorisant le dépôt des chaînes légères au niveau rénal. À côté, il est nécessaire d'y ajouter une chimiothérapie pour arrêter la production tumorale et dans certains cas l'épuration des chaînes légères circulantes [42].

➤ **Mesures préventives : limiter la précipitation des CLL dans les tubes contournés distaux :**

Il est urgent d'instaurer ces mesures chez tous les patients.

Rétablir une volémie normale ;

- Une diurèse adéquate avec alcalinisation des urines avec comme cible un taux de pH au niveau des urines à plus de 7 .

Cette diurèse a pour but une dilution des CLL au niveau urinaire et la solubilité de la protéine de Tamm-Horsfall par l'alcalinisation [43].

- Cure de biphosphonates en cas de taux élevé de calcium.
- Bannir toute médication qui interfère avec l'hémodynamique rénal (bloqueurs du système rénine-angiotensine) et tout produit néphrotoxique.
- Les diurétiques sont à éviter car précipitent le dépôt des CLL [43]

➤ **Épurer les CLL circulantes préformées :**

- L'épuration extra rénale permet dans certains cas une baisse rapide des Cll plasmatiques avec comme finalité une récupération rénale en [44].
- L'utilisation des échanges plasmatiques (EP) et surtout des membranes de dialyse de très haute perméabilité, constitue méthode thérapeutique prometteuse.
- Dans une étude randomisée de 107 patients avec une IR aiguë contemporaine du diagnostic de MM, l'utilisation de cinq à sept EP, couplée à une chimiothérapie par Vincristine-Adriamycine Dexaméthasone (VAD) ou Melphalan plus Prednisone (MP), n'a pas eu d'influence significative sur un critère composite défini par la survenue du décès, d'une IR nécessitant la dialyse, ou d'une IR sévère (débit de filtration glomérulaire inférieur à 30 mL/min/1,73 m²) [45]. Récemment, il a cependant été suggéré que chez des patients avec une tubulopathie myélomateuse prouvée, une chimiothérapie à base de Bortézomib, renforcée par huit Echanges Plasmatiques permettrait d'obtenir une amélioration de la fonction rénale dans plus de 80 % des cas [46].
- D'autres études ont indiqué que l'utilisation d'une membrane de dialyse de nouvelle génération de très large perméabilité aux protéines (Gambro HCO) réduit de manière drastique la concentration des CL libres circulantes chez des patients avec MM et Insuffisance rénale nécessitant la dialyse : de 35% à 70% en 2 heures.

Dans une étude incluant 19 patients, un schéma d'hémodialyse intensive

(cinq séances quotidiennes) avec cette membrane en association avec une chimiothérapie à base de Dexaméthasone et Thalidomide, a permis à 14 patients le sevrage de la dialyse après seulement 4 semaines, parallèlement à la réduction de 75% de la concentration des CL circulantes.

- La réduction supérieure ou égale de 60% des concentrations en CL libres à j 21 est un facteur prédictif de réponse rénale pour les patients atteints de Néphropathie à cylindres myélomateux mis en dialyse [47].

➤ **Stopper la production des CLL par une chimiothérapie :**

- L'épuration des CL n'est pas garante à elle seule de la réponse rénale, il faut y adjoindre une Chimiothérapie efficace. Une adaptation aussi bien de la molécule que de la posologie est nécessaire en présence d'une IR.
- Le choix de la chimiothérapie initiale chez le malade dont le MM a été révélé par une Insuffisance rénale reste mal défini. L'utilisation de la Dexaméthasone apparaît indiscutable du fait de son pouvoir anti-inflammatoire. Les schémas de type VAD ont longtemps été les plus utilisés malgré la toxicité cardiaque de l'Adriamycine et neurologique de la Vincristine [48].
- L'introduction récente des nouveaux agents, Thalidomide puis l'inhibiteur du protéasome, le Bortézomib a profondément modifié le traitement initial du MM avec insuffisance rénale.

- Une étude de la Mayo clinique basée sur l'utilisation du Bortezomib associé à l'épuration extra rénale offre une réduction exceptionnelle des FLC : de 75% à 96% [48].
- Le Bortezomib peut être prescrit chez l'insuffisant rénale en toute sécurité et sans adaptation des doses avec comme effets secondaires une similitude par rapport aux patients ayant une fonction rénale normale.
- L'association Borézomib-Dexamethasone s'est imposée comme le traitement de référence des MM avec insuffisance rénale. De nombreuses études rétrospectives indiquent que les protocoles à bases de Bortézomib permettent une réponse hématologique rapide chez environ 70% des patients et une réponse rénale dans 60% des cas, dont 30% de réponses complètes. Toutefois, un sevrage de l'épuration n'est possible que chez 20% des patients dialysés, ce qui suggère le renforcement de la chimiothérapie par une hémodialyse intensive utilisant une membrane de très haute perméabilité [49].
- Concernant les immunomodulateurs, peu d'études sont publiées sur l'efficacité par contre il a été rapporté une toxicité plus élevée en cas d'IR notamment le thalidomide [50].
- En raison d'un risque d'hyperkaliémie et de toxicité neurologique centrale avec des crises convulsives, la dose utilisée pour la Thalidomide ne doit pas dépasser 200mg/j. Le Revlimid quant à lui nécessite une adaptation de dose en fonction du degré de l'insuffisance rénale et ne peut être proposé en 1^{er} intention. Le Bortézomib est

utilisable sans adaptation de posologie chez l'Insuffisant rénale, y compris l'hémodialysé, avec une efficacité et une tolérance comparable à celle des sujets à fonction rénale conservée. Sa toxicité est essentiellement hématologique, digestive et neurologique périphérique [48].

➤ **Traitement et avancées dans l'Amylose AL :**

- La mise en évidence d'une corrélation étroite entre pronostic de l'amylose AL et l'obtention d'une réponse hématologique par la diminution de la concentration des CL libres sériques et l'établissement de critères internationaux définissant les principales atteintes d'organe, les réponses cliniques et hématologique ont transformé la prise en charge de la maladie [49].
- L'introduction en pratique du dosage néphélométrique des FLCs, a permis une modification de l'évaluation de la réponse au traitement. Il permet de statuer sur l'efficacité d'un traitement avant l'amélioration clinique et le modifier si besoin.
- Par ailleurs plusieurs études ont noté l'importance de la troponine T et du NT-pro BNP dans leur rôle pronostique de l'atteinte cardiaque. Le suivi de ces marqueurs et de celui des CL libres sériques est capital [50].
- Jusqu'au début des années 2000, le pronostic de l'Amylose Al était sombre. Depuis le pronostic de la maladie a été transformé avec le développement de nouvelles stratégies qui permettent le contrôle de manière efficace des sécrétions des CL amyloïdogènes [51].

- La première étape a consisté à démontrer l'efficacité de la faisabilité du traitement intensif par Melphan suivi de l'autogreffe de cellules souches. Au niveau des centres de références, le traitement intensif permet d'obtenir un taux de réponse hématologique de plus de 60%, dont 40% de réponses complètes et une médiane de survie de plus de 13 ans chez les patients en rémission complète et de 5,9ans chez les patients en rémission hématologique partielle [52].
- Cependant, du fait de sa toxicité, cette approche est accompagnée d'une mortalité élevée qui atteint les 10%. Malgré que de nombreuses études aient confirmé son efficacité, son indication reste très limitée aux patients sélectionnés d'avance : âgés de moins de 65ans avec atteinte d'organe limitée et sans cardiopathie évoluée [53].
- La place de ce traitement intensif a été remise en question depuis l'efficacité des protocoles à bases de Dexaméthasone et de Velcade ou Melphan-Dex qui donnent des réponses hématologiques prolongées et prolongent la survie de façon comparable au traitement intensif [54].

IX. Discussion des résultats :

1. Aspect Epidémiologique :

Un âge médian de 60 ans, des extrêmes allant de 42 et 86 ans et avec une prédominance masculine ce qui est retrouvé dans d'autres études.

Tableau XIX: Distribution selon âge et sexe dans différentes séries

Auteurs	Nombre	Age	Sexe	Pays
Saudi J Kidney Transpl, 2015 [55]	64	62.2 (\pm 12.1)	49 H (76,6%)	Arabie Saoudite
IDRISSIA AZROUF, Fès, 2016 [56]	95	59,8	49H (58,6%)	Maroc (Fès)
Sung-Hoon Jung, et al.2015 [57]	98	64	50 F (51%)	Corée
Kyle et Al, January 2003 [58]	1027	66	M 59%	USA
Notre série	55	61 (\pm 8)	40 H (73%)	Maroc (Rabat)

2. Profil biologique du Myélome :

- Electrophorèse des protéines sériques :
 - Au niveau de l'EPP sérique notre série a retrouvé une prédominance de Cl libres à hauteur de 45,5% avec une prédominance pour les Cl λ isolée à 29,10% c qui rejoint le profil des MM avec atteinte rénale.
 - Pour les Immunoglobulines on retrouve une prédominance des IgG à 40% chez nos patients suivis de l'IgA à 12,7%.

Tableau XX: Profil sanguin de la gammopathie selon les différentes études

Auteurs	CL	IgG	IgA	IgM
Gaougaou [59] 2014	17%	59%	23%	0%
IDRISSIA AZROUF, Fès, 2016 [56]	37,8%	36,7%	22,2%	1,1%
Harrousseau [60] 2010	10%	59%	33%	0%
Kyle et al, January 2003 [58]	16%	52%	21%	0,3%
Notre série	45,5%	40%	12,7%	1,8%

- Plasmocytose :

Dans notre série la médiane de la Plasmocytose était de 24%, avec six patients qui avaient une forte plasmocytose à plus de 60%.

Ces résultats vont dans le sens de la série de *Makni* [61] et *Bouanani* [62] dans lesquelles on trouve respectivement 15 et 16 % des patients ayant une plasmocytose supérieur à 60%.

- L'hypercalcémie :

L'hypercalcémie a été retrouvée chez 28% de nos patients. Plusieurs mécanismes sont incriminées dont une activité ostéoclastique accrue. Des niveaux élevés de calcium peuvent être vus chez ces patients avec comme conséquence une déshydratation, atteinte neurologique, cardiaque et même rénale.

Tableau XXI: Fréquence de l'hypercalcémie dans les différentes études

Auteurs	%
Kyle et al [58]	30%
IDRISSIA AZROUF, Fès, 2016 [56]	53,7%

Gaougaou [59] 2014	20%
Notre série	28%

- Numération formule sanguine :

- Le taux moyen de l'hémoglobine chez notre population d'études est de 8 g/dl (± 2) avec une fréquence de l'anémie (Hb < 10 g/dl) de 75,5 % soit 40 patients. Les résultats objectivés dans les différentes études se rapprochent des nôtres : chez Kyle on retrouve un résultat de 62% et un taux de 57% sur la série saoudienne.

- La thrombopénie est le résultat d'une insuffisance de production médullaire ou d'un envahissement médullaire et constitue un facteur pronostique majeur dans le MM. Elle est généralement observée dans la phase avancée de la maladie ou chez les patients sous chimiothérapie. Dans notre série, une thrombopénie a été retrouvée chez 25,5% des cas au début de la maladie hématologique. Une comparaison avec les autres études nous montre que ce taux n'est pas différent des résultats trouvés ailleurs : Chez Kyle et al on retrouve 18%, sur l'étude Sung-Hoon Jung et al on retrouve un taux de 12% et sur la série de Fès on retrouve un taux de 38%.

Tableau XXII: Etude comparative de l'anémie et la thrombopénie par rapport aux différentes séries.

Auteurs	Thrombopénie	Anémie
Kyle et al [58]	18%	62%
Sung-Hoon Jung, et al.2015 [57]	12%	68,4%
IDRISSIA AZROUF, Fès, 2016 [56]	38%	83%
Saudi J Kidney Transpl, 2015 [55]	-	57,8%
Notre série	25%	75%

3. Aspect pronostique :

○ ISS :

Dans notre série 85% des patients avait un ISS stade III, et 15% seulement avait un ISS stade II. Aucun patient ne figure au stade I.

Ceci pourrait être expliqué par la fréquence élevée de patients avec insuffisance rénale sévère ce qui est responsable en partie de la rétention de la beta 2 micro globuline et l'augmentation de son taux plasmatique.

En comparaison avec les autres séries on retrouve des résultats proches des nôtres : Dans l'étude coréenne on retrouve un score ISS stade III à 67% et de stade II à 28% [57].

Dans l'étude de Fès on retrouve un ISS stade III à 93%, et seulement 7% pour le stade II [56].

○ CRP :

Au cours du myélome, des taux élevés de CRP sont retrouvés. l'interleukine 6 est responsable de cette augmentation [63].

Dans notre série, on retrouve un taux élevé de CRP au diagnostic dans 76,3% des cas avec une médiane de 12 mg/l.

4. Atteinte rénale :

- Dans notre étude nous avons trouvé que l'insuffisance rénale reste le principal mode de découverte de la maladie hématologique, avec une fréquence de 56,3%. Dans la série du CHU de Fès elle a été retrouvée à 90% ce qui représente le plus haut résultat rapporté. On retrouve une IR à hauteur de 37.5% dans la série saoudienne et de 43% dans la série coréenne.

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

Auteurs	IR
Saudi J Kidney Transpl, 2015 [55]	37.5%
IDRISSIA AZROUF, Fès, 2016 [56]	90 %
Sung-Hoon Jung, et al.2015 [57]	43,3%
Kyle et al, January 2003 [58]	25,6%
Suyani, 2010 [64]	76%
Notre série	56,3%

- L'insuffisance rénale était constante chez nos malades avec une proportion élevée de patients ayant une créatinine supérieure à 20 mg/l (80%) témoin d'une atteinte rénale sévère au diagnostic de l'hémopathie.
- 54,5% avaient déjà un DFG à moins de 15 ml/min au diagnostic et 17 patients ont nécessité l'épuration extra rénale.
- Nous avons opté pour le calcul du DFG par MDRD, en se basant sur les recommandations de la définition de l'atteinte rénale du MM et surtout parce que nous ne disposions pas de dosage enzymatique standardisé de la créatinine chez tous les malades.

- La protéinurie de Bence-jones était positive chez 78% de nos patients. Ce résultat est comparable aux différentes études qui retrouvent un total de 93% à Fès [56], de 59% sur la série saoudienne [55].

- La biopsie rénale a été réalisée chez seulement 27 sur les 55 patients de l'étude. L'indication était guidée par les données urinaires. En effet elle était réalisée chez les patients qui avaient une albuminurie significative dépassant les 500 mg/g ou qui dépassait 30 % de l'ensemble de la protéinurie et chez ceux qui avaient une IR sévère en dialyse afin d'étiqueter l'atteinte et d'approcher le pronostic de ces patients.

- L'atteinte histologique la plus prédominante était la tubulopathie myélomateuse suivie par le syndrome de Randall puis de l'amylose AL, ceci rejoint parfaitement les données de la littérature [30-38]. En effet ce résultat concorde bien avec le profil de nos patients, qui avaient essentiellement un myélome à chaînes légères, forte masse tumorale, protéinurie tubulaire avec peu de cas de syndrome néphrotique.

5. La prise en charge thérapeutique :

- Différents protocoles ont été utilisés chez nos malades avec une disparité entre les patients traités avant et après l'année 2010, date à laquelle les nouveaux médicaments ont été largement introduits dans notre pays.

- En effet, le protocole largement utilisé avant 2010 était à base de Vincristine, adriamycine et dexaméthasone, ceci a été retrouvé chez 12 (22,5%) patients. Alors que les autres ont été mis sous les nouveaux protocoles thérapeutiques, CTD (19 patients) et VCD (5 patients) qui sont les protocoles les plus prescrits dans cette pathologie notamment avec atteinte rénale

- Les cas traités avec M-Dex étaient surtout les patients avec amylose AL.
- L'éligibilité à la greffe de cellules souches hématopoïétiques était guidée par l'âge ; l'état général et les comorbidités des patients mais n'a été réalisée que chez sept (7 sur les 30 éligibles) patients. Les causes de la non réalisation n'ont pas été retrouvées dans les dossiers.
- La réponse hématologique était favorable chez la majorité des patients (76,5%) avec une réponse rénale parallèle de 68%.
- La médiane de créatinine aux dernières nouvelles était à 45 mg/l avec 14 patients (25,5%) qui ont gardé une IR chronique.
- Pour les 17 patients dialysés initialement, deux ont été perdus de vue et un seulement a pu être sevré de la dialyse ce qui correspond aux données de la littérature. En effet les patients avec MM et IR sévère avec recours à la dialyse ne récupèrent que dans 20 à 40 % des cas [5].
- Les facteurs prédictifs de la réponse rénale rapportés dans la littérature sont essentiellement représentés par la sévérité de l'IR initiale et le débit de la protéinurie. Un travail a rapporté que le principal élément prédictif de la réponse rénale était un myélome à chaînes légères [33].
- Dans un autre travail, les patients de moins de 65 ans, un débit de filtration glomérulaire supérieur à 30ml/min, une bonne réponse hématologique ainsi que l'usage de l'inhibiteur du protéasome ont été rapportés comme principaux éléments associés à la réponse rénale[25].

- Dans notre étude nous n'avons retrouvé en analyse uni et multivariée que le sexe féminin et l'utilisation d'un protocole à base du Bortezomib.

- La survie globale aussi est variable mais reste étroitement dépendante de la réponse hématologique, rénale et du protocole thérapeutique. En effet, des publications récentes, ont démontré que l'atteinte rénale et surtout la réponse rénale, étaient associées à un mauvais pronostic avec une survie globale inférieure à 2 ans [64].

- La sévérité de la maladie hématologique a été aussi décrite comme facteur prédictif de la survie, attestée par le taux de la bêta2 microglobuline, le stade ISS, le taux de la CRP et LDH mais aussi la dépendance à la dialyse [57-64].

- L'unique facteur prédictif de la survie globale retrouvé dans notre travail était la sévérité de l'IR au diagnostic. Ainsi les patients ayant une créatinine à moins de 20 mg/l au diagnostic ont une meilleure survie que les autres.

- La survie sans rechute n'a pu être étudiée faute de données manquantes du suivi de certains patients.



CONCLUSION



L'atteinte rénale au cours du myélome est fréquente et aggrave la prise en charge et le devenir des patients.

Nous retenons de ce travail que myélome multiple avec atteinte rénale est fréquente et qu'il touche plus des sujets de sexe masculin.

La présentation initiale est caractérisée par une insuffisance rénale sévère attestée par la grande prévalence de créatinine de plus de 20 mg/l. Le profil biologique du myélome est fait essentiellement de chaînes légères isolées avec une maladie hématologique sévère et au niveau histologique rénal, une prédominance de la tubulopathie myélomateuse.

Une réponse rénale est obtenue chez 68 % des patients après une chimiothérapie adaptée avec une rémission complète chez 10% des patients seulement. La réponse a été partielle chez 36% des patients et 52% ont eu une réponse mineure.

25% des patients de notre série ont évolué vers une insuffisance rénale chronique nécessitant l'hémodialyse.



RESUMES



Résumé

Titre : Les atteintes rénales au cours du Myélome Multiple.

Auteur : BENMOUSSA Mehdi

Mots clés : Myélome Multiple, Atteinte rénale, tubulopathie, survie

Introduction :

L'atteinte rénale est fréquente dans le myélome multiple (MM) et représente un facteur pronostic majeur. Le but de ce travail est de décrire les caractéristiques de l'atteinte rénale dans le MM et d'analyser les facteurs prédictifs de la réponse rénale.

Patients et méthodes :

Etude rétrospective incluant les MM avec atteinte rénale de 2007 à 2020 au service de néphrologie de l'HMIMV de Rabat.

Résultats :

55 patients colligés. L'âge médian était de 60 ans (extrêmes de 42 à 86 ans). Le sexe ratio de 2,9. 56,3% des MM révélés par l'insuffisance rénale. 29,1% avaient un myélome à chaînes légères Lambda et 27,3% MM à Ig G d'isotypie Kappa. L'immunofixation urinaire a retrouvé des chaînes légères lambda dans 44,7% des cas suivies des CL Kappa (34,2%). Le taux médian de la plasmocytose était de 24% [10-42]. 28% des patients avaient une hypercalcémie au diagnostic. 83,3% avaient une atteinte osseuse à l'IRM. La créatinine médiane était à 58mg/l [24-89]. 54,4% des patients avaient un DFG < 15ml/min. 40,4% des patients avaient un taux élevé des LDH, 25,5% une thrombopénie et 85% étaient classés ISS III. La tubulopathie myélomateuse était la forme histologique la plus fréquente (54%).

19 (35,8%) ont été mis sous CTD, 8 patients (15,1%) VTD et 5 (9,4%) par VCD. 17 patients ont été mis en dialyse. Une réponse hématologique globale a été obtenue dans 76,5% des cas, rénale chez 34 patients (68%) dont une seule sortie de dialyse. 12 patients ont rechuté et 25 décédés (48%). La médiane de survie était à 35 mois [15-55]. En analyse multivariée, le sexe féminin et l'utilisation du bortezomib étaient les facteurs prédictifs de la réponse rénale. L'analyse de survie, a retrouvé une meilleure survie chez les cas avec créatinine < 20 mg/l au diagnostic.

Abstract

Title : Kidney injury in multiple myeloma

Author : BENMOUSSA Mehdi

Keywords : Kidney impairment, Multiple Myeloma, cast nephropathy, survival

Introduction and Aims: Renal impairment occurs frequently at diagnosis of multiple myeloma or in the course of the disease. Our aim was to study the characteristics of patients with multiple myeloma associated with renal impairment and their survival factors in nephrology department at military hospital.

Methods: We reviewed the cases of patients admitted in our department and having multiple myeloma with renal impairment between 2007 and 2020.

Results: We exploited data from the medical records of 55 patients. The sex-ratio was 2,9. The mean age is 60 years-old [56- 66]. 29,1% cases are light-chains myeloma and 27,3% cases are IgG myeloma. The mean of Plasmocytosis proliferation was 24 % [10-42]. 28 % of patients had high serum calcium level, and 25,5% had low platelet count. Anemia was found in the majority of our patients (75,5%), bone involvement was found in 31 patients (57,4%) on standard radiographies and 25 (83,3%) on the spinal MRI.

The mean serum creatinine level is 58 mg/l [24- 89], and glomerular filtration rate was 13 ml/min at the diagnosis. 54,4% cases had a GFR less than 15ml/min. 27 patients undertook a kidney biopsy and 54% had cast nephropathy, a monoclonal immunoglobulin deposition disease (Randall type) in 25 % cases and AL amyloidosis in 21% cases. The majority of patients were treated with a combination of cyclophosphamide-thalidomide-dexamethasone, VAD and bortezomib-thalidomide-dexamethasone. 17 patients required dialysis at the diagnosis. Hematological response was obtained in 76,5% of patients, with 23,1% complete response and 35,9% with very good partial response. A good renal response was obtained in 34 (60,7%) patients, 74,5% cases had chronic kidney disease. 25 patients (48%) died during the follow-up.

Multivariate analysis identified the range of creatinine at the diagnosis as the most risk factor for renal impairment and use of bortezomib as survival factors.

ملخص

العنوان: تلف كلوي في المايلوما المتعددة

المؤلف: مهدي بنموسى

الكلمات الأساسية: المايلوما المتعددة ، القصور الكلوي

أجرينا دراسة بأثر رجعي على 55 مريضاً يعانون من ضعف كلوي خلال الورم النقوي المتعدد ، موزعة على فترة من يناير 2007 إلى نوفمبر 2020 في قسم أمراض الكلى في مستشفى محمد الخامس للتدريب العسكري في الرباط

شملت الدراسة 40 رجلاً و 15 امرأة بنسبة جنس 2.6 مع متوسط عمر 60 عامًا وتتراوح التطرف من 42 إلى 86 عامًا

في 56.3% من المرضى كان الفشل الكلوي هو الأسلوب الأساسي للاكتشاف بالنسبة للملف البيولوجي للورم النخاعي المتعدد ، كان 29.1% من المرضى قد عزلوا المايلوما الخفيفة السلسلة Lambda ويظل الغلوبين المناعي Ig G المتماثل الأكثر شيوعًا عند 27.3%.

تم إجراء خزعة البزل الكلوي في 27 مريضاً وأظهر غلبة اعتلال الأنثوب النخاعي في 15 مريضاً. تم العثور على فقر الدم في الغالبية العظمى من مرضانا (75.5%) مصحوبًا بتورط العظام في 31 مريضاً (57.4%) في الصور الشعاعية القياسية و 25 (83.3%) في التصوير بالرنين المغناطيسي للعمود الفقري.

كان متوسط الكرياتينين لمرضانا 58 وكان معدل الترشيح الكبيبي 13 عند تشخيص المايلوما. 54.4% من مرضانا كان معدل الترشيح الكبيبي لديهم أقل من 15 مل / دقيقة.

وجد فحص الكلى بالموجات فوق الصوتية أن 88% من مرضانا لديهم أحجام كلية طبيعية.

فيما يتعلق بدرجة ISS تم تصنيف 85% من مرضانا من ISS في المرحلة الثالثة، وهو ما يتوافق مع 39 مريضاً

اعتمد علاج الخط الأول المعدّل للمرض على العلاج الكيميائي، وهو بروتوكول CDT الأكثر استخدامًا بنسبة 35.8% من المرضى. تم الحصول على استجابة دموية في 76.5% من المرضى، مع 23.1% استجابة كاملة و 35.9% استجابة جزئية جيدة جدًا. تم الحصول على استجابة كلوية مواتية في 34 مريضاً، أي ما يعادل 60.7%.



ANNEXE



Annexe 1 : Fiche d'exploitation :

NOM:

AGE:

SEXE: H F

Recrutement Initial: NEPHRO HEMATO AUTRE

Comorbidités : HTA Diabète Maladies Inflammatoires Chroniques

Medicaments : AINS Aminoside PC iodé

Motif d'hospitalisation :

- IR.....: OUI NON
- HEMATURIE.....: OUI NON
- PROTEINURIE.....: OUI NON
- SYNDROME NEPHROTIQUE.....: OUI NON
- ANEMIE.....: OUI NON
- \s CALCEMIE.....: OUI NON
- GAMMAPATHIE.....: OUI NON

BILAN MYELOIDE :

- Statut de performance: 0 1 2 3 4
- PIC: OUI NON GAMMA β 2 Combien:
- FLC: K: L: RAPPORT K/L:
- IF: IgG A M E D K L
- PS:
 - %PLASMOCYTE :
- ANEMIE (Hb < 10g): OUI NON TAUX Hb:
- GB: Plaquettes:
- Présence de plasmocytes circulants: Oui Non si oui:%
- CACEMIE: \s \s NORMALE TAUX:
- ATTEINTE OSSEUSE: OUI NON RX STANDARD IRM

PRONOSTIC :

- $\beta 2$ MICRO : ALBUMINE :
- LDH : CRP :
- Thrombopénie (<100000) : oui non
- ISS : I II III
- Anomalies Chromosomiques : t(4 ;14) del17p hyperdiploïdie
1q 1p Réarrangements 14q32
- R-ISS : I II III

ATTEINTE RENALE :

- DUIRESE : UREE : CREAT : DFG : (MDRD)
- BU : PR SC SUCRE LEU PH NITRITE
- PROTEINURIE 24H/PCR : ALBUMINURIE 24H /ACR:
- IFURINAIRE : G A M E D K
- ECHO-RENALE : TAILLE : NORMA

PBR :

OUI NON

- GLOMERULES : NOMBRES DE PAC :
- GLOMERULOPATHIES A C3 :
- TUBULOPATHIE MYELOMATEUSE :
- RANDALL:
- AMYLOSE AL:
- FANCANI.....:
- CRYOGLOBULINE:
- Autres:

MISE EN HD :

➤ *Date de mise en Dialyse :*

➤ NON

➤ OUI DELAI/DIAGNOSTIC:

TRAITEMENT :

➤ **PROTOCOLE:**

-MP

-CTD

-VTD

-VCD

-VD

-MPT

-RD

-KRD

-VAD

➤ **BIPHOSPHONATES:** OUI NON

ACIDE ZOLEDROLIQUE : ACIDE IBANDRONIQUE

➤ **Greffes de CSH**

Eligible à la greffe (< ou = 65 ans) : OUI Non

Patient Greffé : Oui Non

Patient non greffé (cause): IR Comorbidités Place/accès

REPONSE :

➤ **HEMATOLOGIE:**

⇒ COMPLETE :

⇒ VGPR :

⇒ PARTIELLE :

⇒ Mineure

⇒ Maladie Stable:

⇒ Progression:

• *Traitement de 2eme LIGNE :*

Basé sur Bortezomib :

Basé sur Lenalidomide :

Autre :

➤ **RENALE :**

⇒ OUI : SORTIE DE DIALYSE : OUI NON

⇒ NON :

• IRC : OUI NON

• HD : OUI NON

-Date des dernières nouvelles:

DFG :

Creat:

<i>Reponse Renale</i>	<i>eGFR mL/min/1.73m2</i>	<i>Meilleur Clairance Creat</i>	<i>Clairance trouvée</i>
<i>Reponse Complete</i>	<i><50</i>	<i>>60mL/min</i>	
<i>Reponse Partiel</i>	<i><15</i>	<i>30-59mL/min</i>	
<i>Reponse Mineure</i>	<i><15</i>	<i>15-29mL/min</i>	

-Si Amylose, Randall:

➤ ENTRETIEN : Oui No

R V T

➤ Première Rechute : Date :

Traiter par V : Oui Non

➤ DECES : OUI NON

➤ Date de décès :

➤ Cause de décès :

-Progression du myélome :

-Infection:

-Atteintes Cardiaques:

-Autres (à préciser):

ATTEINTE CARDIAQUE : OUI NON

➤ ETT :

• FE :

• DYSFONCTION DIASTOLIQUE : OUI NON

➤ TROPONINE IC :

➤ NT PRO BNP :

ATTEINTE NEUROLOGIQUE :

➤ CLINIQUE : OUI Non

EMG :



REFERENCES



- [1] Cancer ResearchUK. Myeloma incidence statistics. <https://www.cancerresearchuk.org/health-professional/cancer-statistics/statistics-by-cancer-type/>(20 September 2019, date last accessed)
- [2] Kazandjian D. Survie et epidemiologie du MM: a unique malignancy. *Semin Oncol* 2016; 43: 676–681
- [3] Jacobson JL, Hussein MA, Barlogie B, Durie BG, Crowley JJ; Southwest Group d'Oncology. A new staging system for multiple myeloma patients based on the Southwest Group Oncology (SWOG) experience. *Br J Haematol* 2003; 122: 441-50.
- [4] Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A, et al: Myélome gourpe International updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma/ *Lancet Oncol* 15:e538-e548, 2014
- [5] Tsakiris DJ, Stel VS, Finne P, et al: Incidence and outcome of patients starting rena replacement therapy for. *Nephrol Dial Transplant*, 2010.
- [6] Touchard G, Ultrastructural pattern and classification of renal monoclonal immunoglobulin deposits. *Monoclonal gammopathies and the kidney/ Academic Publishers; 2003.*
- [7] Dimopoulos MA, Roussou M, Gkotsamanidou M. The role of novel agents on the reversibility of renal impairment in newly diagnosed symptomatic patients with multiple myeloma 2013.
- [8] Levey AS, Eckardt Ku, Tsukamoto Y, Levin A, Coresh J, Rossert J, et al. Definition and classification of chronic kidney disease. A position statement from *Kidney Disease* 2009: 89-100.

- [9] Rajkumar SV: Myelomatoday:Disease definitions and treatment advances. Am J Hematol 91(1):90-100, 2016
- [10] Korbet SM, SchwartzMMMultiple myeloma. J AmSocNephrol 2006; 17: 2533–2545 7.
- [11] Chavaz A, Mignon F Kanfer A et al. Treatmentvofvkidney failure in multiple myeloma by chronichemodialysis. Apropos of 4 cases. Nouvl Presse Med 1976
- [12] Riccardi A, Gobbi PG, Ucci G, et al: Changingclinical presentation of multiplemyeloma. EurJ Cancer 27:1401-1405, 1991.
- [13] Tsakiris DJStel VSFinne P, et allncidence and outcome of patients starting renalreplacement therapy for end-stage renal disease due to multiple myeloma: An ERAEDTA Registry study/NephroDial Transplant251200-1206,2010.
- [14] Kastritis E, Terpos E, Dimopoulos MA: Traitement renal pour MM ExpertOpinPharmacother 14:1477-1495, 2013.
- [15] Dimopoulos MA, Delimpasi S, Katodritou E, et al: Amelioration de la surviee atteites de Mylome Mutlple. Ann Oncol 25:195 - 200, 2014.
- [17] GREIPPPR, SANMIGUEL J, DURIEBG, CROWLEY JJ, BARLOGIE B, BLADÉ J, et al. Internanal staging system for mu myelomaJClin.Ocol. 2005; 23 (15): 3412-3420.
- [18] PALUMBO AAVET-LOISEAUHOLIVA S, LOKHORST HM, GOLDSCHMIDT H, ROSINOL L, et al. A report from international myeloma working groupJClinOncol2015;330(26)2863– 2869

- [19] GREENBERG AJRAJKUMAR SVTHERNEAU TMSINGH PP, DISPENZIERIA, et KUMARSK. Relationship between initial clinical presentation and the molecular classification cytogenetic of myeloma. *Leukemia*. 2014;28(2):398–403.
- [20] JIAN YCHEN XZHOU HZHU W, LIU N, GENG C, et al. Prognostic Impact of Cytogenetic abnormalities in multiple myeloma. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95(19):e3521.
- [21] Masson I, Flamant M, Maillard N, et al: MDRD versus CKD-EPI equation to estimate glomerular filtration rate in kidney transplant recipients. *Transplantation* 95:1211-1217, 2013.
- [22] Inker LA Schmid CH Tighiouart H, et al: Estimating glomerular filtration rate from serum creatinine and cystatin C. *N Engl J Med* 367: 20-29, 2012.
- [23] Levey AS, Eckardt KU, Tsukamoto Y, et al: Definition and classification of chronic kidney disease: A position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes. *Kidney Int* 67:2089-2100, 2005.
- [24] Michels WM, Grootendorst DC Verduijn M, et al: Performance of the Cockcroft-Gault, MDRD and new CKD-EPI formulas in relation to GFR, age, and body size. *Clin J Am Soc Nephrol* 1003-1009, 2010.
- [25] Dimopoulos MA, Terpos E, Symeonidis AS, et al: Estimated glomerular filtration rate calculated by the CKD-EPI formula has improved prognostic ability over MDRD formula in patients with newly diagnosed multiple myeloma: Analysis in 1937 patients. *Blood* 122:186, 2013.

- [26] Terpos E, Christoulas D, Kastritis E, et al: Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration cystatin C equation has an independent prognostic value for overall survival in newly diagnosed patients with symptomatic multiple myeloma; is it time to change from MDRD to CKD-EPI CysC equations Eur J Haematol 92:2013
- [27] Leung N; Gertz M; Kyle RA; et al: Urinary albumin excretion patterns of patients with cast nephropathy and other monoclonal gammopathy-related renal disease. Clin J Am Soc Nephrol 7:1964-1968, 2012.
- [28] Leung N, Gertz M, Kyle RA, et al: Urinary albumin excretion patterns of patients with cast nephropathy and other monoclonal gammopathy-related kidney diseases. Clin J Am Soc Nephrol 7: 1964-1968, 2012.
- [29] Hutchison CA, Batuman V, Behrens J, et al: The pathogenesis and diagnosis of acute kidney injury in multiple myeloma/ Nat Rev Nephrol 8:43-51, 2012.
- [30] Nasr SH, Valeri AM, Sethi S, et al: Clinicopathologic correlations in multiple myeloma series of 190 patients with renal biopsy Am J Kidney Dis 57:786-794, 2012.
- [31] Hutchison CA, Batuman V, Behrens J, Bridoux F, Sirac C, Dispenzieri A, et al: The pathogenesis and diagnosis of acute kidney injury in multiple myeloma.
- [32] Hutchison CA, Batuman V, Bridoux F, Sirac C, Dispenzieri A, et al: The pathogenesis and diagnosis of acute kidney injury in multiple myeloma.

- [33] Dimopoulos MA, Terpos E, Chanan Khan A, Leung N, Ludwig H, Jagannath S et al. Renal impairment in patients with multiple myeloma : a consensus statement on behalf of the international Myeloma Working Group. *J Clin Oncol* 2010 ;28 :4976-84.
- [34] « Actualités dans le myélome multiple: critères de réponse internationaux et complications rénales », *Rev. Médecine Interne*, vol.30, no12, p109.
- [35] W. Sanders, « Pathogénie et traitement du Myélome rénal. », *J. Lab. Clin. Med.*, vol.124, no4, p.484-488, 1994.
- [36] J. A. Vrana, J. D. Gamez, B. J. Madden, J. D. Theis, H. R. Bergen, et A. Dogan, « Classification de amyloïde by laser micro dissection and mass spectrometry based proteomic analysis in clinical biopsy specimens », *Blood*, vol.114, no24, p. 4957-4959, 2009

- [37] T. Messiaen, S. Deret, B. Mougenot, F. Bridoux, J.-J. Dion, R. Makdassi, F. Meeus, J. Pourrat, G. Touchard, P. Vanhille, et others, « Adult Faconi Syndrome Secondary to light Chain Gammopathy : Clinicopathologic Heterogeneity and Unusual Features in 11 Patients. », *Medicine (Baltimore)*,
- [38] Frank Bridoux, Sébastien Delbes, Christophe Sirac, Francois Pourreau, Matthieu Puyade, Estelle Desport, Arnaud Jaccard, Jean-Paul Fernand, Guy Touchard « Atteintes rénales des dysglobulinémies : avancées diagnostik et thérapeutiques », janvier 2012.
- [39] Frank Bridoux, Sébastien Delbes, Christophe Sirac, Francois Pourreau, Matthieu Puyade, Estelle Desport, Arnaud Jaccard, Jean-Paul Fernand, Guy Touchard « Atteintes rénales des dysglobulinémies : avancées diagno. Et thérapeutiques », 01/2012.
- [40] Frank Bridoux, Sébastien Delbes, Christophe Sirac, Francois Pourreau, Matthieu Puyade, Estelle Desport, Arnaud Jaccard, Jean-Paul Fernand, Guy Touchard « Atteintes rénales des dysglobulinémies : avancées diagno. Et thérapeutiques », 01/2012.
- [41] Bridoux F, Desport E, Frémeaux Bacchi V, Fen Chong C, Gombert JM, lacombe C et al Glomerulonephritis with isolated C3 deposit and monoclonal gammopathy: *Clin J Am Soc Nephrol* 2011;9:2165-74]
- [42] H. Ludwig et N. Zojer, « Aide lors du MM », *Best Pract. Res Clin. Haematol.*, vol. 20, no 4, p. 817/835, 2007.

- [43] C. A. Hutchison, P. Cockwell, S.Reid, K. Chandler, G. P. Mead, J. Harrison, J. Hattersley, ND. Evans, MJ. Chappell, M. Cook, et al, « Efficient removal of immunoglobulin free light chains by hemodialysis for multiple myeloma : invitro and in vivo », J. Am. Soc. Nephrol., vol. 18, no 3, p.886–895, 2007.
- [44] Clark WF, Stewart AK, Rock GA, Sternbach M, Sutton DM, Barrett BJ et al. Plasma exchange when myeloma presents as acute renal failure: a randomized, controlled trial *Ann Intern Med* 2005;143:777-84
- [45] Burnett LE, Rajkumar SV. Renal improvement in myeloma with bortezomib plus plasma exchange. *N Engl J Med* 2011;364:2365-6.
- [46] Hutchison CA, Bradwell AR, Cook M, Basnayake K, Basu S, Harding S et al. Treatment of acute renal failure secondary to multiple myeloma with chemotherapy and extended high cut-off hemodialysis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009;4:745-54
- [47] Hutchison CA, Cockwell P, Stringer S, Bradwell A, Cook M, Gertz MA et al. Early reduction of serum free light chains associates with renal recovery in myeloma kidney. *J Am Soc Nephrol* 2011;22:1129-36.
- [48] Ludwig H, Adam Z, Hajek R, Greil R, Tóthová E, et al. Light chain-induced acute renal failure can be reversed by bortezomib, doxorubicin, and dexamethasone in multiple myeloma: results of a phase II study. *J Clin Oncol* 2010;28:4635-41

- [49] Pinney JH, Lachmann HJ, Bansal L, Wechalekar AD, Gilberston JA, Rowczenio D et al. Outcome in renal AL amyloidosis after chemotherapy. *J Clin Oncol* 2011 ;29 :674-81.
- [50] Lachmann HJ, Gallimore R, Gillmore JD, Carr-Smith HD, Bradwell AR, Pepys MB et al. Outcome in systemic AL amyloidosis in relation to changes in concentration of circulating free immunoglobulin light chains following chemotherapy. *Br J Haematol* 2003 ;122 :78-84.
- [51] Skinner M, Anderson J, Simms R, Falk R, Wang M, Libbey C et al. Treatment of 100 patients with primary amyloidosis: a randomized trial of melphalan, prednisone and colchicine versus colchicine only. *Am J Med* 1996 ;100 : 290-8.
- [52] Skinner M, Sanchirawala V, Seldin DC, Dember LM, Falk RH, Berk JL et al. High-dose melphalan and autologous stem-cell transplantation in patients with AL amyloidosis: an 8-year study. *Ann Intern Med* 2004 ; 140 : 85-93.
- [53] Palladini G, Perfetti V, Obici L, Caccialanza R, Semino A, Adami F et al. Association du Melphalan et de forte dose de dexaméthasone est efficace et bien tolérée chez les patients atteints d'AL (primaire) amyloïdose qui ne sont pas éligibles pour la greffe de cellules souches. *Blood* 2004 ;103 : 2936-8.
- [54] Sattianayagam PT, Gibbs SD, Pinney JH, Wechalekar AD, Lachmann HJ, Whelan CJ et al. Solid organ transplantation in amyloidosis. *Am J Transplant* 2010; 10 : 2124-31.
- [55] Saudi J Kidney Dis Transplantation 2015;26:482-488 © 2015 Saudi

centre de transplantation d'organes

- [56] Le myélome multiple et son atteinte rénale, 140/16 Fès, 2016.
- [57] S.-H. Jung, J.-S. Ahn, D.-H. Yang, M.-S. Cho, Y. Kim, S.-Y. Ahn, Y.-K. Kim, H.-J. Kim, et J.-J. Lee, « Oligurie as an risk chew les patients avec and renal impairment », *BlooRes.*, vol. 50, no3, p. 167–172, 2015.
- [58] R. A. Kyle, M.A. Gertz, T.E. Witzig, J. A. Lust, M. Q. Lacy, A. Dispenzieri, R. Fonseca, S. V. Rajkumar, J. R. Offord, D. R. Larson, et others, « Review of 1027 patients with newly diagnosed multiple myeloma », in *Mayo Clinic Proceedings*, 2003, vol. 78, p. 21–33.
- [59] N. Gaougaou, L. Bahri, A. Quessar, S. Bencheikroun, J. El Bakkouri, M. Riyad, et H. Fella, « Présentation épidémiologique, clinique, biologique et pronostik du myélome multiple à Casablanca (Maroc) », *J. Afr. Cancer African J Cancer*, vol. 6, no3, p. 159–165, 2014
- [60] J.-L. Harousseau, « 10 ans of improvement dans le management, of multiple myeloma: 2000-2010 », *Clin. Lymphoma Myeloma Leuk.* vol. 10, no 6, p. 424–442, 2010.
- [61] H. Makni, J. Gargouri, M. Frikha, F. Fakhfakh, A. MZIOU, H. AYADI, et T. SOUISSI, « Analyse cytologique et immunochimique de 40 cas de Myélome Multiple », *Tunis Médicale*, vol. 72, no 12, p. 707–712, 1994.
- [62] Bouanani et al. 6ème Congrès National'Hématologie, 6-8 Novembre 2009..

- [63] C. MARCELLI, P. Aboukrat, et I. SIMON, « INTERET DU DOSAGE DE LA PROTEINE C-REACTIVE POUR LA SURVEILLANCE DE L'EVOLUTION DU MYELOME MULTIPLE TRAITÉ », Presse Médicale, vol. 21, no 20, p. 95-952, 1992.
- [64] E. Suyarı, G. T. Sucak, Y. Erten, M. K. Çakar, G. Ulusal, M. Yağcı, et R. Haznedar, « Evaluation of multiple myeloma patients presenting with renal failure in a university hospital in the year 2010 », Ren. Fail., vol. 34, no 2, p. 257-262, 2012.

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.*
- Aucune considération de religion, de nationalité, de race, aucune considération politique et sociale ne s'interposera entre mon devoir et mon patient.*
- Je maintiendrai le respect de la vie humaine dès la conception.*
- Même sous la menace, je n'userai pas de mes connaissances médicales d'une façon contraire aux lois de l'humanité.*
- Je m'y engage librement et sur mon honneur.*

قَسَمُ أَدَاةِ الْإِسَاءِ

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ أَقْسَمُ بِاللَّهِ الْعَظِيمِ

في هذه اللحظة التي يتم فيها قبولي عضوا في المهنة الطبية أتعهد
علانية:

- أبأن أكرس حياتي لخدمة الإنسانية.
- وأبأن أأحترم أساتذتي وأأعترف لهم بالجميل الذي يستحقونه.
- وأبأن أأمارس مهنتي بوازع من ضميري وشرفي جاعلا صحة مريضني هدفي الأول.
- وأبأن لا أفشي الأسرار المعهودة إلي.
- وأبأن أأحافظ بكل ما لدي من وسائل على الشرف والتقاليد النبيلة لمهنة الطب.
- وأبأن أأعتبر سائر الأطباء إخوة لي.
- وأبأن أأقوم بواجبي نحو مرضاي بدون أي اعتبار ديني أو وطني أو عرقي أو سياسي أو اجتماعي.
- وأبأن أأحافظ بكل حزم على احترام الحياة الإنسانية منذ نشأتها.
- وأبأن لا أستعمل معلوماتي الطبية بطريق يضر بحقوق الإنسان مهما لاقيت من تهديد.
- أبأن بكل هذا أتعهد عن كامل اختيار ومقسما بالله.

والله على ما أقول شهيد.



المملكة المغربية
جامعة محمد الخامس بالرباط
كلية الطب والصيدلة
الرباط



أطروحة

سنة : 2021
رقم: 46

تلف الكلي في المايلوما المتعددة

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم : / / 2021

من طرفه

السيد مهدي بنموسى
المزداد في 18 فبراير 1994 بالرباط
من المدرسة الملكية لمصلحة الصحة العسكرية - الرباط

لنيل شهادة

دكتور في الطب

الكلمات الأساسية : المايلوما المتعددة؛ القصور الكلوي؛ Tubulopathie؛
البقاء على قيد الحياة

أعضاء لجنة التحكيم:

رئيس	السيد كمال الدغمي
مشرف	أستاذ في علم الدم السريري السيد دريس قباج
عضو	أستاذ في أمراض الكلي السيدة لبنى بنعمر
عضو	أستاذة في أمراض الكلي السيد توفيق عاطف
مساعدة مشرف	أستاذ في أمراض الكلي السيدة كوثر حسني أستاذة مساعدة في أمراض الكلي