



كلية الطب
والصيدلة - مراكش
FACULTÉ DE MÉDECINE
ET DE PHARMACIE - MARRAKECH

Année 2022

Thèse N° 035

**Rein et Myélome Multiple : Expérience du
service d'hématologie de l'hôpital Militaire
Avicenne Marrakech**

THÈSE

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 21 / 01 / 2022

PAR

Mlle. Oumaima BOUARGANE

Née Le 24 Septembre 1996 à Marrakech

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MÉDECINE

MOTS-CLÉS

Myélome Multiple - Pic Monoclonal - IR

JURY

M. A. BOUKHIRA

Professeur de Biochimie-Toxicologie

PRESIDENT

M. H. QACIF

Professeur de Médecine Interne

RAPPORTEUR

M. S. KADDOURI

Professeur de Médecine Interne

JUGE

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

قَالُوا سُبْحَانَكَ لَا عِلْمَ لَنَا إِلَّا مَا عَلَّمْتَنَا إِنَّكَ أَنْتَ الْعَلِيمُ

الْحَكِيمُ ﴿٣٢﴾

صَدَقَ اللَّهُ الْعَظِيمُ

(سورة البقرة)



Serment d'hippocrate

Au moment d'être admis à devenir membre de la profession médicale,

Je m'engage solennellement à consacrer ma vie au service de l'humanité.

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

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

Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.

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

Les médecins seront mes frères.

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

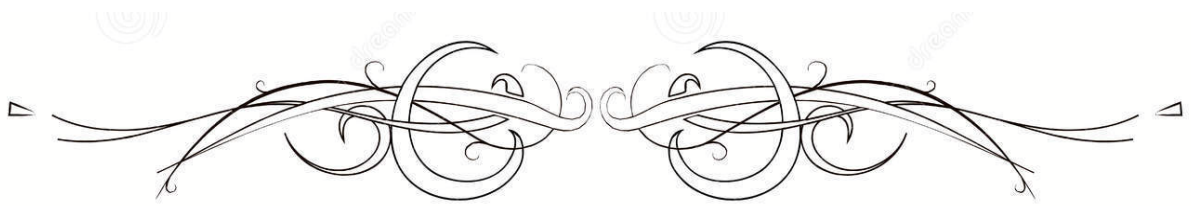
Je maintiendrai strictement le respect de la vie humaine dès sa conception.

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

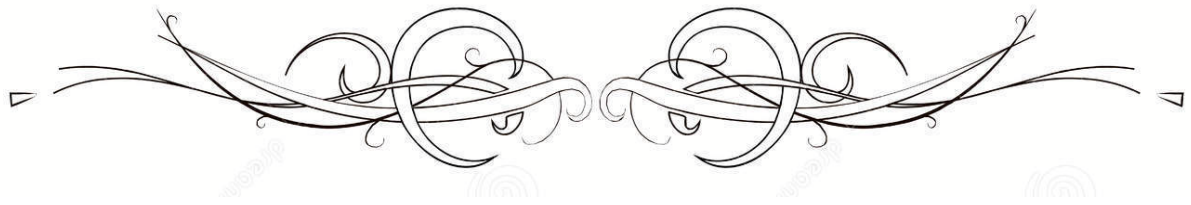
Je m'y engage librement et sur mon honneur.

Déclaration Genève, 1948





LISTE DES PROFESSEURS



UNIVERSITE CADI AYYAD
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE
MARRAKECH

Doyens Honoraires

: Pr. Badie Azzaman MEHADJI

: Pr. Abdelhaq ALAOUI YAZIDI

ADMINISTRATION

Doyen

: Pr. Mohammed BOUSKRAOUI

Vice doyen à la Recherche et la Coopération

: Pr. Mohamed AMINE

Vice doyen aux Affaires Pédagogiques

: Pr. Redouane EL FEZZAZI

Secrétaire Générale

: Mr. Azzeddine EL HOUDAIGUI

Professeurs de l'enseignement supérieur

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
ABKARI Imad	Traumato- orthopédie	ESSAADOUNI Lamiaa	Médecine interne
ABOU EL HASSAN Taoufik	Anesthésie- réanimation	FADILI Wafaa	Néphrologie
ABOUCHADI Abdeljalil	Stomatologie et chir maxillo faciale	FAKHIR Bouchra	Gynécologie- obstétrique
ABOULFALAH Abderrahim	Gynécologie- obstétrique	FOURAIJI Karima	Chirurgie pédiatrique
ABOUSSAIR Nisrine	Génétique	GHANNANE Houssine	Neurochirurgie
ADALI Imane	Psychiatrie	GHOUNDALE Omar	Urologie
ADMOU Brahim	Immunologie	HACHIMI Abdelhamid	Réanimation médicale
AGHOUTANE El Mouhtadi	Chirurgie pédiatrique	HAJJI Ibtissam	Ophtalmologie
AISSAOUI Younes	Anesthésie - réanimation	HAROU Karam	Gynécologie- obstétrique
AIT AMEUR Mustapha	Hématologie Biologique	HOCAR Ouafa	Dermatologie
AIT BENALI Said	Neurochirurgie	JALAL Hicham	Radiologie
AIT BENKADDOUR Yassir	Gynécologie- obstétrique	KAMILI El Ouafi El Aouni	Chirurgie pédiatrique
AIT-SAB Imane	Pédiatrie	KHALLOUKI Mohammed	Anesthésie- réanimation
ALJ Soumaya	Radiologie	KHATOURI Ali	Cardiologie
AMAL Said	Dermatologie	KHOUCHANI Mouna	Radiothérapie
AMINE Mohamed	Epidémiologie- clinique	KISSANI Najib	Neurologie
AMMAR Haddou	Oto-rhino-laryngologie	KRATI Khadija	Gastro- entérologie
AMRO Lamyae	Pneumo- phtisiologie	KRIET Mohamed	Ophtalmologie
ANIBA Khalid	Neurochirurgie	LAGHMARI Mehdi	Neurochirurgie
ARSALANE Lamiaa	Microbiologie -Virologie	LAKMICHY Mohamed Amine	Urologie
ASMOUKI Hamid	Gynécologie- obstétrique	LAOUAD Inass	Néphrologie

ATMANE El Mehdi	Radiologie	LOUHAB Nisrine	Neurologie
BAIZRI Hicham	Endocrinologie et maladies métaboliques	LOUZI Abdelouahed	Chirurgie – générale
BASRAOUI Dounia	Radiologie	MADHAR Si Mohamed	Traumato- orthopédie
BASSIR Ahlam	Gynécologie- obstétrique	MANOUDI Fatiha	Psychiatrie
BELBARAKA Rhizlane	Oncologie médicale	MANSOURI Nadia	Stomatologie et chiru maxillo faciale
BELKHOU Ahlam	Rhumatologie	MAOULAININE Fadl mrabih rabou	Pédiatrie (Neonatalogie)
BEN DRISS Laila	Cardiologie	MATRANE Aboubakr	Médecine nucléaire
BENALI Abdeslam	Psychiatrie	MOUAFFAK Youssef	Anesthésie – réanimation
BENCHAMKHA Yassine	Chirurgie réparatrice et plastique	MOUDOUNI Said Mohammed	Urologie
BENELKHAIAT BENOMAR Ridouan	Chirurgie – générale	MOUFID Kamal	Urologie
BENHIMA Mohamed Amine	Traumatologie – orthopédie	MOUTAJ Redouane	Parasitologie
BENJILALI Laila	Médecine interne	MOUTAOUAKIL Abdeljalil	Ophthalmologie
BENZAROUEL Dounia	Cardiologie	MSOUGGAR Yassine	Chirurgie thoracique
BOUCHENTOUF Rachid	Pneumo- phtisiologie	NAJEB Youssef	Traumato- orthopédie
BOUKHANNI Lahcen	Gynécologie- obstétrique	NARJISS Youssef	Chirurgie générale
BOUKHIRA Abderrahman	Biochimie – chimie	NEJMI Hicham	Anesthésie- réanimation
BOUMZEBRA Drissi	Chirurgie Cardio- Vasculaire	NIAMANE Radouane	Rhumatologie
BOURRAHOUE Aicha	Pédiatrie	OUALI IDRISSE Mariem	Radiologie
BOURROUS Monir	Pédiatrie	OUBAHA Sofia	Physiologie
BOUSKRAOUI Mohammed	Pédiatrie	OULAD SAIAD Mohamed	Chirurgie pédiatrique
CHAFIK Rachid	Traumato- orthopédie	QACIF Hassan	Médecine interne
CHAKOUR Mohamed	Hématologie Biologique	QAMOUSS Youssef	Anesthésie- réanimation
CHELLAK Saliha	Biochimie- chimie	RABBANI Khalid	Chirurgie générale
CHERIF IDRISSE EL GANOUNI Najat	Radiologie	RADA Nouredine	Pédiatrie
CHOULLI Mohamed Khaled	Neuro pharmacologie	RAIS Hanane	Anatomie pathologique
DAHAMI Zakaria	Urologie	RAJI Abdelaziz	Oto-rhino-laryngologie
DRAISS Ghizlane	Pédiatrie	ROCHDI Youssef	Oto-rhino-laryngologie

EL ADIB Ahmed Rhassane	Anesthésie- réanimation	SAMKAOUI Mohamed Abdenasser	Anesthésie- réanimation
EL AMRANI Moulay Driss	Anatomie	SAMLANI Zouhour	Gastro- entérologie
EL ANSARI Nawal	Endocrinologie et maladies métaboliques	SARF Ismail	Urologie
EL BARNI Rachid	Chirurgie- générale	SORAA Nabila	Microbiologie - Virologie
EL BOUCHTI Imane	Rhumatologie	SOUMMANI Abderraouf	Gynécologie- obstétrique
EL BOUIHI Mohamed	Stomatologie et chir maxillo faciale	TASSI Noura	Maladies infectieuses
EL FEZZAZI Redouane	Chirurgie pédiatrique	TAZI Mohamed Illias	Hématologie- clinique
EL HAOURY Hanane	Traumato- orthopédie	YOUNOUS Said	Anesthésie- réanimation
EL HATTAOUI Mustapha	Cardiologie	ZAHLANE Kawtar	Microbiologie - virologie
EL HOUDZI Jamila	Pédiatrie	ZAHLANE Mouna	Médecine interne
EL IDRISSE SLITINE Nadia	Pédiatrie	ZAOUI Sanaa	Pharmacologie
EL KARIMI Saloua	Cardiologie	ZIADI Amra	Anesthésie - réanimation
EL KHAYARI Mina	Réanimation médicale	ZOUHAIR Said	Microbiologie
EL MGHARI TABIB Ghizlane	Endocrinologie et maladies métaboliques	ZYANI Mohammed	Médecine interne
ELFIKRI Abdelghani	Radiologie		

Professeurs Agrégés

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
ABIR Badreddine	Stomatologie et Chirurgie maxillo faciale	GHAZI Mirieme	Rhumatologie
ADARMOUCH Latifa	Médecine Communautaire (médecine préventive, santé publique et hygiène)	HAZMIRI Fatima Ezzahra	Histologie-embryologie cytogénétique
AIT BATAHAR Salma	Pneumo- phtisiologie	IHBIBANE fatima	Maladies Infectieuses
ARABI Hafid	Médecine physique et réadaptation fonctionnelle	KADDOURI Said	Médecine interne
ARSALANE Adil	Chirurgie Thoracique	LAHKIM Mohammed	Chirurgie générale
BELBACHIR Anass	Anatomie- pathologique	LAKOUICHMI Mohammed	Stomatologie et Chirurgie maxillo faciale
BELHADJ Ayoub	Anesthésie -Réanimation	MARGAD Omar	Traumatologie - orthopédie
BENJELLOUN HARZIMI Amine	Pneumo- phtisiologie	MLIHA TOUATI Mohammed	Oto-Rhino - Laryngologie
BOUZERDA Abdelmajid	Cardiologie	MOUHSINE Abdelilah	Radiologie

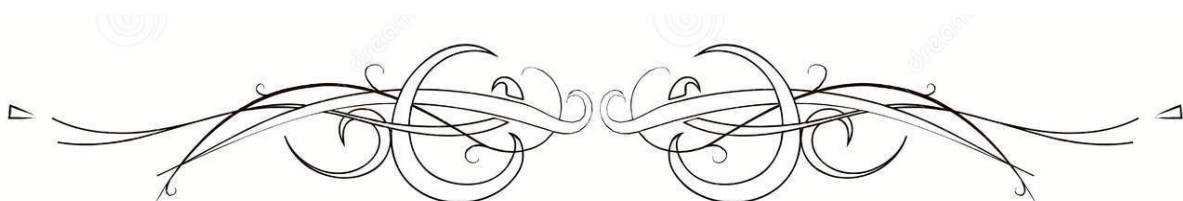
BSISS Mohamed Aziz	Biophysique	NADER Youssef	Traumatologie - orthopédie
CHRAA Mohamed	Physiologie	SALAMA Tarik	Chirurgie pédiatrique
DAROUASSI Youssef	Oto-Rhino - Laryngologie	SEDDIKI Rachid	Anesthésie - Réanimation
EL HAOUATI Rachid	Chirurgie Cardio-vasculaire	SERGHINI Issam	Anesthésie - Réanimation
EL KAMOUNI Youssef	Microbiologie Virologie	TOURABI Khalid	Chirurgie réparatrice et plastique
EL KHADER Ahmed	Chirurgie générale	ZARROUKI Youssef	Anesthésie - Réanimation
EL MEZOUARI El Moustafa	Parasitologie Mycologie	ZEMRAOUI Nadir	Néphrologie
EL OMRANI Abdelhamid	Radiothérapie	ZIDANE Moulay Abdelfettah	Chirurgie thoracique
FAKHRI Anass	Histologie- embryologie cytogénétique		

Professeurs Assistants

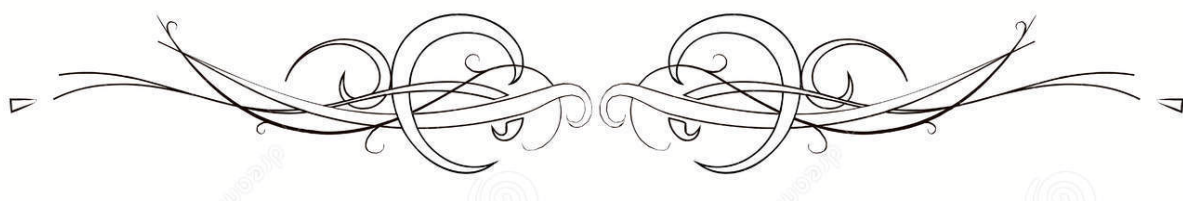
Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
AABBASSI Bouchra	Pédopsychiatrie	ESSADI Ismail	Oncologie Médicale
ABALLA Najoua	Chirurgie pédiatrique	FASSI Fihri Mohamed jawad	Chirurgie générale
ABDELFETTAH Youness	Rééducation et Réhabilitation Fonctionnelle	FDIL Naima	Chimie de Coordination Bio- organique
ABDOU Abdessamad	Chiru Cardio vasculaire	FENNANE Hicham	Chirurgie Thoracique
ABOULMAKARIM Siham	Biochimie	HAJHOUI Farouk	Neurochirurgie
ACHKOUN Abdessalam	Anatomie	HAJJI Fouad	Urologie
AIT ERRAMI Adil	Gastro-entérologie	HAMMI Salah Eddine	Médecine interne
AKKA Rachid	Gastro - entérologie	Hammoune Nabil	Radiologie
ALAOUI Hassan	Anesthésie - Réanimation	HAMRI Asma	Chirurgie Générale
ALJALIL Abdelfattah	Oto-rhino-laryngologie	HAZIME Raja	Immunologie
AMINE Abdellah	Cardiologie	JALLAL Hamid	Cardiologie
ARROB Adil	Chirurgie réparatrice et plastique	JANAH Hicham	Pneumo- phtisiologie
ASSERRAJI Mohammed	Néphrologie	LAFFINTI Mahmoud Amine	Psychiatrie
AZAMI Mohamed Amine	Anatomie pathologique	LAHLIMI Fatima Ezzahra	Hématologie clinique
AZIZ Zakaria	Stomatologie et chirurgie maxillo faciale	LAHMINI Widad	Pédiatrie
BAALLAL Hassan	Neurochirurgie	LALYA Issam	Radiothérapie
BABA Hicham	Chirurgie générale	LAMRANI HANCH Asmae	Microbiologie-virologie

BELARBI Marouane	Néphrologie	LOQMAN Souad	Microbiologie et toxicologie environnementale
BELFQUIH Hatim	Neurochirurgie	MAOUJOURD Omar	Néphrologie
BELGHMAIDI Sarah	Ophtalmologie	MEFTAH Azzelarab	Endocrinologie et maladies métaboliques
BELLASRI Salah	Radiologie	MESSAOUDI Redouane	Ophtalmologie
BENANTAR Lamia	Neurochirurgie	MILOUDI Mohcine	Microbiologie - Virologie
BENCHAFAI Ilias	Oto-rhino-laryngologie	MOUGUI Ahmed	Rhumatologie
BENNAOUI Fatiha	Pédiatrie	NASSIH Houda	Pédiatrie
BENZALIM Meriam	Radiologie	NASSIM SABAH Taoufik	Chirurgie Réparatrice et Plastique
BOUTAKIOUTE Badr	Radiologie	OUEIAGLI NABIH Fadoua	Psychiatrie
CHAHBI Zakaria	Maladies infectieuses	OUMERZOUK Jawad	Neurologie
CHEGGOUR Mouna	Biochimie	RAGGABI Amine	Neurologie
CHETOUI Abdelkhalek	Cardiologie	RAISSI Abderrahim	Hématologie clinique
CHETTATI Mariam	Néphrologie	REBAHI Houssam	Anesthésie - Réanimation
DAMI Abdallah	Médecine Légale	RHARRASSI Isam	Anatomie-patologique
DARFAOUI Mouna	Radiothérapie	RHEZALI Manal	Anesthésie-réanimation
DOUIREK Fouzia	Anesthésie- réanimation	ROUKHSI Redouane	Radiologie
EL- AKHIRI Mohammed	Oto- rhino- laryngologie	SAHRAOUI Houssam Eddine	Anesthésie-réanimation
EL AMIRI My Ahmed	Chimie de Coordination bio-organnique	SALLAHI Hicham	Traumatologie- orthopédie
EL FADLI Mohammed	Oncologie médicale	SAYAGH Sanae	Hématologie
EL FAKIRI Karima	Pédiatrie	SBAAI Mohammed	Parasitologie-mycologie
EL GAMRANI Younes	Gastro-entérologie	SBAI Asma	Informatique
EL HAKKOUNI Awatif	Parasitologie mycologie	SEBBANI Majda	Médecine Communautaire (médecine préventive, santé publique et hygiène)
EL JADI Hamza	Endocrinologie et maladies métaboliques	SIRBOU Rachid	Médecine d'urgence et de catastrophe
EL KHASSOUI Amine	Chirurgie pédiatrique	SLIOUI Badr	Radiologie
ELATIQUI Oumkeltoum	Chirurgie réparatrice et plastique	WARDA Karima	Microbiologie
ELBAZ Meriem	Pédiatrie	YAHYAOUI Hicham	Hématologie
ELJAMILI Mohammed	Cardiologie	ZBITOU Mohamed Anas	Cardiologie
ELOUARDI Youssef	Anesthésie réanimation	ZOUIA Btissam	Radiologie
EL-QADIRY Raby	Pédiatrie	ZOUIZRA Zahira	Chirurgie Cardio- vasculaire

LISTE ARRÊTÉE LE 23/06/2021



DÉDICACES



*Ce moment est l'occasion d'adresser mes remerciements et
ma reconnaissance et de dédier cette thèse*



Je dédie cette thèse

À la mémoire de mes grands-parents,

Khadija BOULHARJANE, Ahmed BOUARGANE, Taieb GOUNDAFI

Que Dieu le tout puissant vous accueille dans son paradis et vous couvre de sa miséricorde. Vous ferez toujours partie de ma vie et j'espère vous honorer.

Aujourd'hui, je vous dédie cette thèse car vous êtes partis avant de me voir réaliser mon rêve. Que vos âmes reposent en paix.

À mes très chers parents

Abdellilah BOUARGANE et Mouna GOUNDAFI :

C'est grâce à vous que je suis ce que je suis aujourd'hui, grâce à vous que j'arrive à affronter le lendemain avec autant d'assurance et sans hésitation.

Je me suis toujours sentie comblée, chouchoutée, aimée, respectée et épaulée.

Papa j'ai toujours apprécié tes valeurs, ta persévérance, ton sang-froid, comment tu banalises les plus grands problèmes et surtout comment tu m'aides à gérer mon stress et à dépasser des obstacles qui me paraissaient énormes.

Maman tu as toujours su lire en moi tel un livre ouvert, tu as toujours su anticiper et trouver les bon mots pour m'apaiser.

Tu as été ma source de motivation et la personne qui me pousse à ressortir le meilleur de moi-même.

Merci d'avoir cru en moi et d'avoir fait autant de sacrifices pour m'aider à réaliser mon rêve.

Je me vois toujours chanceuse de vous avoir et j'espère vous rendre encore plus fiers.

Je vous dédie ce travail pour vous exprimer tout l'amour et l'estime que j'ai pour vous, que Dieu vous protège et vous garde pour moi Si Abdou et Lalla Mouna.

À ma très chère grand-mère Fatema ISKRANE :

À l'être le plus doux, merveilleusement aimant et à jamais présent pour m'apaiser et me rassurer. À une personne qui m'a tout donné sans compter. Aucun hommage ne saurait transmettre à sa juste valeur; tout l'amour, le dévouement et le respect que je te porte .

Tes prières m'ont été d'un grand soutien tout au long de mes études. Puisse Dieu tout puissant te protéger, te procurer longue vie, santé et bonheur afin que je puisse te rendre un minimum de ce que je te dois.

À mes très chers frères Ayoub et Adam BOUARGANE :

On se dispute des fois, on ne s'entend pas d'autres mais l'amour que je vous porte est inconditionnel.

Ayoub tu as été mon premier ami, frère, confident et partenaire de bêtises.

Je crois en tes capacités et je t'espère un avenir plein de succès et d'ambitions.

Mon doudou tu es notre cadeau du ciel, une bénédiction.

Je t'ai vu grandir, t'épanouir et je suis fière de l'homme que tu deviens mon grand. Hâte de te voir prendre ton propre envol vers un avenir meilleur.

Tu as beaucoup de potentiel et je suis sûre que tu finiras par réaliser tous tes rêves.

À ma sœur Karima :

C'est rassurant de savoir que quoi qu'il arrive je te trouverai toujours là pour moi, pour m'encourager, m'aider, me soutenir et m'aimer.

Tu es la grande sœur que je n'ai jamais ressenti le besoin d'avoir.

Quoi que je te dise, les mots ne sauront te décrire tout l'amour que je te porte ma Kiki.

À ma très chère Chaymaa :

Tu as assisté à toutes les transitions de ma vie, tu as été l'élément déclencheur de mon plus grand changement. Tu m'as toujours motivée, soutenue, et tu as été là durant les moments les plus difficiles pour me rappeler de lâcher prise et respirer un bon coup.

T'avoir connu est le plus beau cadeau de ma vie.

Tu n'es pas que ma copine, tu es ma sœur, mon psy, mon anxiolytique et ma confidente.

Merci d'exister, je t'aime Benny.

À ma très chère Yassamine :

Ça a commencé par une haine puis ça s'est transformé en énormément d'amour.

Tu m'as beaucoup inspirée et tu as su me secouer quand il le fallait . J'ai appris à connaître ta vraie personne, et à admirer la femme forte, déterminée et obstinée que tu es.

Merci de m'avoir aidée sur tous les plans, merci pour ton temps, ton amour et ton soutien.

Tu es un vrai trésors ma Yass.

À ma très chère cousine Asmaa :

Une relation spéciale, indescriptible.

Pleine d'inattendues, d'amour , de motivation de hauts et de bas , et qui n'arrête pas de se renforcer avec le temps.

Je n'ai jamais été facile à gérer mais tu m'as toujours acceptée et soutenue dans tous mes états et quelques soit les circonstances .

Merci d'avoir été compréhensive et de m'avoir facilité autant de choses .

Je ne le dis pas souvent mais je t'aime Assoum.

À mon très chère Mustapha :

T'avoir connu est le plus beau des cadeaux que la vie m'ait faite .

Tu es ma boussole , mon repère .

*Merci de m'avoir toujours épaulé , encouragé et de m'avoir prêté toute
ton attention et ton temps .*

À mes chères cousines Fatí AIT BOUNSSYAL, Imane et Aya

GOUNDAFI :

*Vous êtes synonyme d'une douce brise de bonheur qui me rappelle à quel
point la famille est sacré.*

*Je suis ravie qu'on ait développé ce lien aussi fort, spontané et spécial qui
nous unira où que l'on soit.*

*Merci d'avoir cru en moi, de m'avoir toujours motivée et comblée
d'amour.*

À mes deux grand-mères , Fatema et Khadija

À mes très chers oncles Rachid et Samir Goundafi

À mes chères tantes Fadela , Atika et Naïma

À Tous mes oncles et toutes mes tantes

À mes très chers cousins et cousines,

À toute la famille BOUARGANE et GOUNDAFI

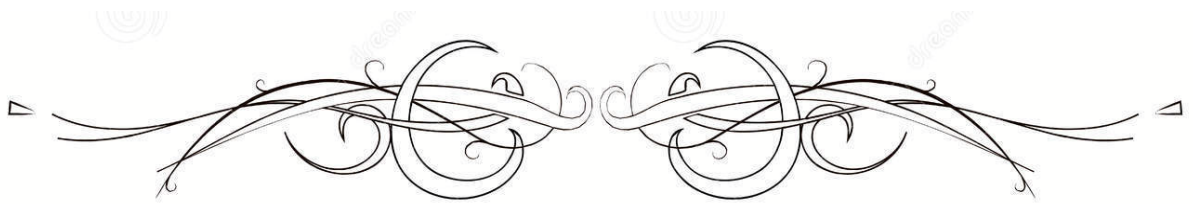
*À mes très chers amis Ghita, Saad, Marouane ,
Ilyas , Amine, Oumkaltoum ...*

À MON MAÎTRE :

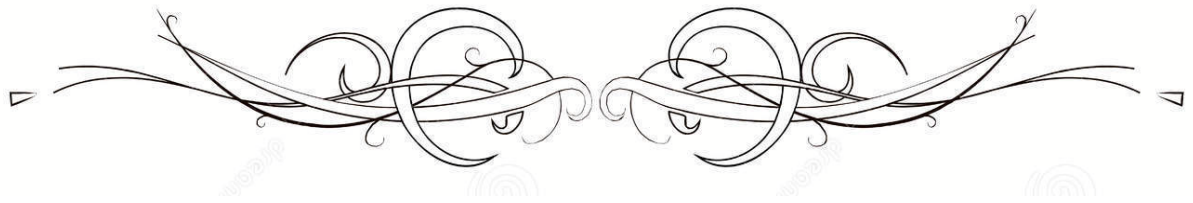
*MONSIEUR LE PROFESSEUR ASSISTANT Abderrahim RAISSI
Professeur assistant d'Hématologie Clinique à l'Hôpital Militaire
Avicenne de Marrakech*

*Votre bureau m'était toujours ouvert avec toute la gentillesse et la
modestie qui vous caractérisent.*

*Permettez-moi de vous exprimer mes remerciements les plus sincères et
mon respect le plus profond pour tous les efforts que vous avez déployer
pour l'aboutissement de ce travail.*



REMERCIEMENTS



À MON MAÎTRE ET DIRECTEUR DE THÈSE :

MONSIEUR LE PROFESSEUR HASSAN QACIF

*Professeur de Médecine Interne à l'Hôpital Militaire Avicenne de
Marrakech*

Vous m'avez accordé un immense honneur et un grand privilège en acceptant de diriger mon travail. Votre disponibilité et vos précieuses recommandations ont été pour moi d'une grande aide.

Je suis très touchée par votre votre sympathie, votre modestie et vos qualités humaines.

Votre compétence, votre sérieux et votre grand savoir m'ont guidée pendant la réalisation de ce travail, dont vous m'avez confié la responsabilité.

Veillez cher maître, trouver dans ce travail, l'expression de ma gratitude, mon profond respect et mes sentiments les plus distingués.

À MON MAÎTRE ET PRÉSIDENT DE THÈSE :

MONSIEUR LE PROFESSEUR Abderrahmane BOUKHIRA

*Professeur et chef de service de Biochimie-Toxicologie à l'Hôpital
Militaire Avicenne de Marrakech*

Je suis très sensible à l'honneur que vous m'avez fait en acceptant de présider mon jury de thèse.

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

Votre compétence, votre savoir scientifique, pédagogique et surtout humain sont pour nous tous un exemple à suivre dans l'exercice de notre profession.

À travers cette dédicace, j'espère vivement pouvoir exprimer mon respect le plus profond, ainsi que ma vive reconnaissance.

À MON MAÎTRE ET JUGE DE THÈSE :

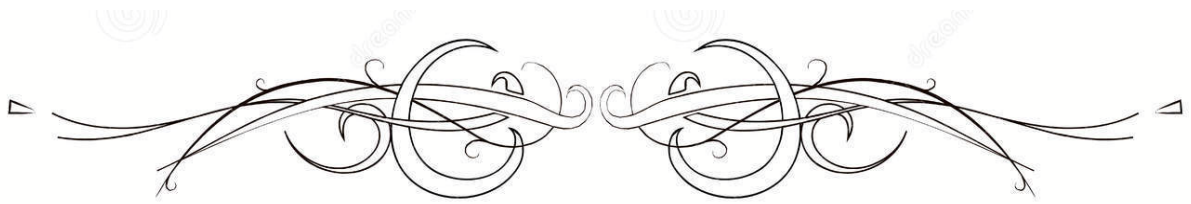
MONSIEUR LE PROFESSEUR SAÏD KADDOURI

*Professeur agrégé de Médecine Interne à l'Hôpital Militaire Avicenne de
Marrakech*

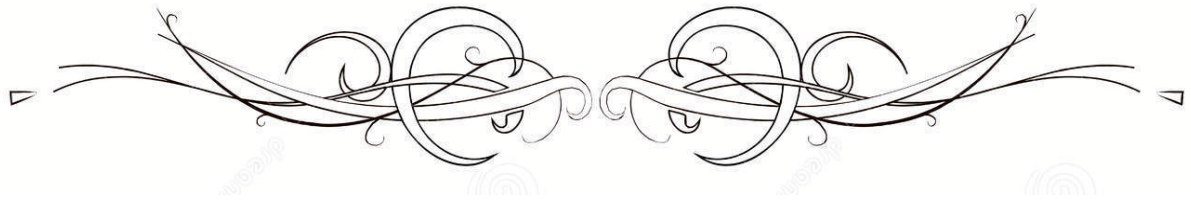
*Je vous remercie pour la spontanéité et la gentillesse avec lesquelles vous
avez bien voulu accepter de juger mon travail.*

*Permettez-moi, cher maître, de vous exprimer mes sentiments les plus
sincères de considération et d'admiration.*

*Puisse ce travail être pour moi l'occasion de vous exprimer mon plus
grand respect et estime.*



TABLEAUX & FIGURES



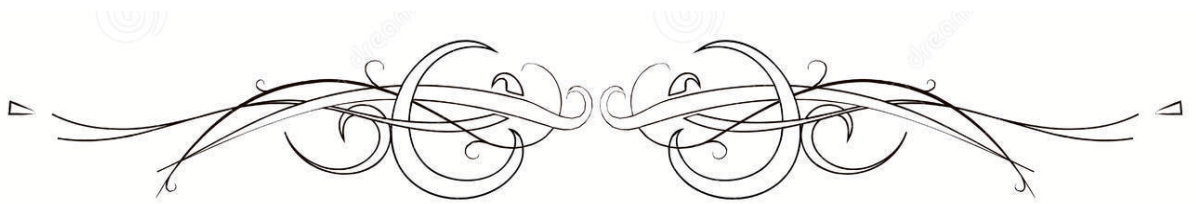
Liste des tableaux :

Tableau I	: Critères diagnostiques (IMWG) du Myélome Multiple
Tableau II	: Index Pronostique International (ISS, International Staging System)
Tableau III	: Index Pronostique International Révisé (R-ISS, Revised International Staging System)
Tableau IV	: Répartition des différentes atteintes osseuses
Tableau V	: La numération formule sanguine
Tableau VI	: Répartition en fonction du taux de plasmocytes dystrophiques
Tableau VII	: Répartition selon l'aspect électrophorétique
Tableau VIII	: Répartition des différentes classes de gammopathie monoclonale
Tableau IX	: Répartition des types de chaînes légères
Tableau X	: Répartition des patients selon la calcémie
Tableau XI	: Paramètres biologiques d'atteinte rénale
Tableau XII	: Répartition des différentes lésions radiologiques selon le siège
Tableau XIII	: Répartition des stades selon la classification pronostique de Salmon et Durie
Tableau XIV	: Le profil biologique rénal au cours du myélome multiple
Tableau XV	: Les paramètres d'atteinte hématologique
Tableau XVI	: Répartition de la migration du pic monoclonal en EPP
Tableau XVII	: Répartition des différentes classes de gammopathie monoclonale dans le groupe avec atteinte rénale.
Tableau XVIII	: Répartition des types de chaînes légères dans le groupe avec atteinte rénale.
Tableau XIX	: Répartition des types de protocoles d'induction de chimiothérapie
Tableau XX	: Évolution des patients après chimiothérapie
Tableau XXI	: Facteurs d'activation ostéoclastique
Tableau XXII	: Néphropathies avec dépôts d'immunoglobulines monoclonales : classification immunopathologique (adapté d'après Preud'homme <i>et al.</i>)
Tableau XXIII	: Critères de réponse rénale au traitement selon l'IMWG.
Tableau XXIV	: Définition des principales dysglobulinémies monoclonales selon l'IMWG
Tableau XXV	: Index Pronostique International (ISS, International Staging System)

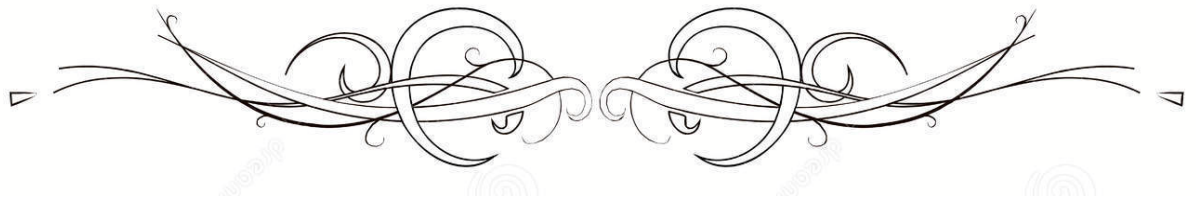
Tableau XXVI	: Index Pronostique International Révisé (R-ISS, Revised International Staging System)
Tableau XXVII	: Anomalies cytogénétiques pronostiques pondérées du myélome multiple
Tableau XXVIII	: Les résultats de l'âge et le sexe selon les différentes séries.
Tableau XXIX	: La fréquence des douleurs osseuses selon les différentes séries.
Tableau XXX	: Profil électrophorétique selon les différentes séries.
Tableau XXXI	: Répartition des différentes classes de gammopathie monoclonale selon les différentes séries.
Tableau XXXII	: Comparaison des sous classes (Kappa et Lambda) aux différentes séries.
Tableau XXXIII	: Résultats du myélogramme dans différentes séries
Tableau XXXIV	: Fréquence de l'hypercalcémie selon les différentes études.
Tableau XXXV	: Étude comparative de l' anémie et la thrombopénie par rapport aux différentes séries.
Tableau XXXVI	: Étude comparative de Beta-2 microglobuline par rapport aux différentes séries.
Tableau XXXVII	: Stades de Salmon et Durie par rapport aux différentes séries.
Tableau XXXVIII	: Score pronostique ISS par rapport aux différentes séries.
Tableau XXXIX	: Fréquence de l'insuffisance rénale selon les différentes séries.
Tableau XL	: Les protocoles utilisés selon les différentes séries.
Tableau XLI	: Principaux effets secondaires des nouveaux traitements du myélome multiple.
Tableau XLII	: Classification du myélome multiple selon Salmon et Durie
Tableau XLIII	: Facteurs pré-thérapeutiques de mauvais pronostic (analyse à une seule, variable)
Tableau XLIV	: Système international de classification du myélome multiple .

Liste des Figures :

- Figure 1** : Répartition selon les tranches d'âge
- Figure 2** : Répartition selon le sexe
- Figure 3** : Répartition en fonction du sexe et des tranches d'âge
- Figure 4** : Antécédents médicaux et toxiques
- Figure 5** : Répartition des différentes circonstances de découverte de la maladie
- Figure 6** : Répartition de l'hémogramme
- Figure 7** : Présence d'un pic monoclonal à l'EPP
- Figure 8** : Répartition selon l'aspect électrophorétique
- Figure 9** : Absence de composante monoclonale
- Figure 10** : Lésions ostéolytiques à l'emporte-pièce au niveau de la voûte crânienne
- Figure 11** : Lésions ostéolytiques à l'emporte-pièce des Os longs
- Figure 12** : Fracture pathologique du MM
- Figure 13** : Répartition des patients selon la classification de Salmon & Durie
- Figure 14** : Répartition des stades selon la classification pronostique ISS.
- Figure 15** : Répartition selon les tranches d'âge
- Figure 16** : Répartition selon le sexe.
- Figure 17** : Moment de découverte de l'atteinte rénale par rapport au myélome.
- Figure 18** : Traitements de première ligne chez les patients jeunes
- Figure 19** : Approche schématique des thérapies initiales
- Figure 20** : Protocole d'induction de chimiothérapie
- Figure 21** : Plasmocytes
- Figure 22** : Mécanismes de l'ostéolyse du myélome
- Figure 23** : Voie de signalisation Wnt
- Figure 24** : Néphropathie à cylindres myélomateux, Biopsie rénale
- Figure 25** : Glomérulopathie à dépôts organisés d'Ig monoclonale. Biopsie rénale
- Figure 26** : Stadification de la maladie rénale
- Figure 27** : Protocole VTD

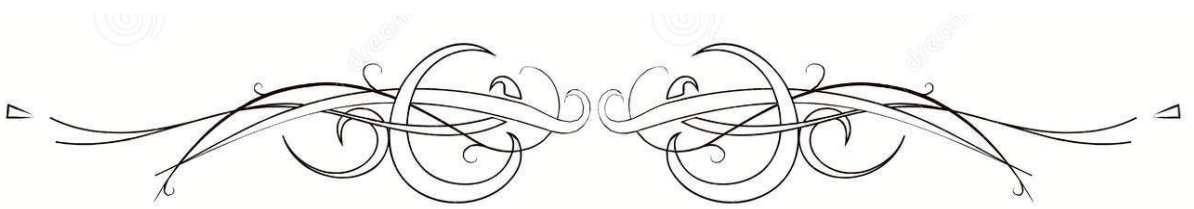


ABRÉVIATIONS

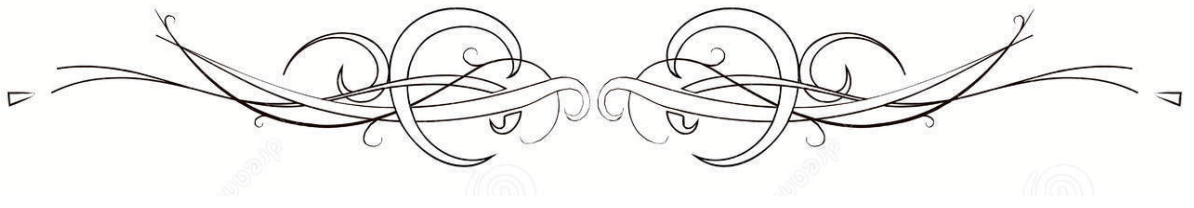


Liste des abréviations :

ACSH	: Autogreffe de cellules souches hématopoïétiques
ATB	: Antibiotique
BOM	: Biopsie ostéo médullaire
Clcr	: Clairance de la créatinine.
CLL	: Chaines légères libres
CRP	: Protéine C réactive
CTC	: Corticoïdes
Dex	: Dexaméthasone.
DFG	: débit de filtration glomérulaire
EPP	: Électrophorèse des protéines plasmatiques.
ETP	: Éducation thérapeutique du patient.
GMSI	: Gammopathie monoclonal de signification indéterminée
IFS	: Immunofixation des protéines plasmatiques.
IFU	: Immunofixation des protéines urinaires.
IMiD	: Lenalidomide ou thalidomide.
IMWG	: International Myeloma Working group
IR	: Insuffisance rénale.
ISS	: International staging system
MM	: Myélome multiple.
MO	: Moelle osseuse
NCM	: Néphropathie à cellules myélomateuses
PBR	: Ponction biopsie rénale.
R-ISS	: Revised international staging system
RC	: Réponse complète
RP	: Réponse partielle.
Sd	: Syndrome.
SWOG	: South-west oncology group
TBRP	: Très bonne réponse partielle
TCM	: Tubulopathie à cylindre myelomateux
TTT	: Traitement
VS	: Vitesse de sédimentation

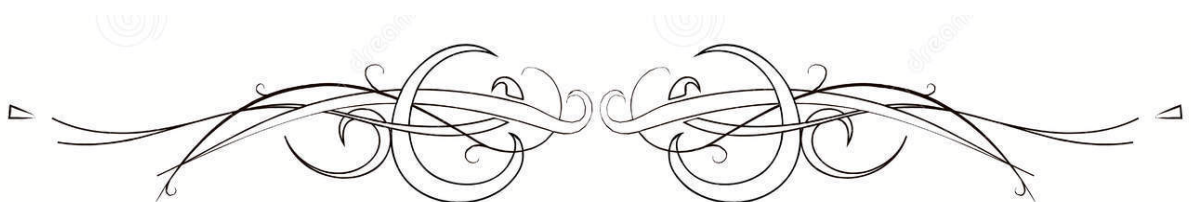


PLAN

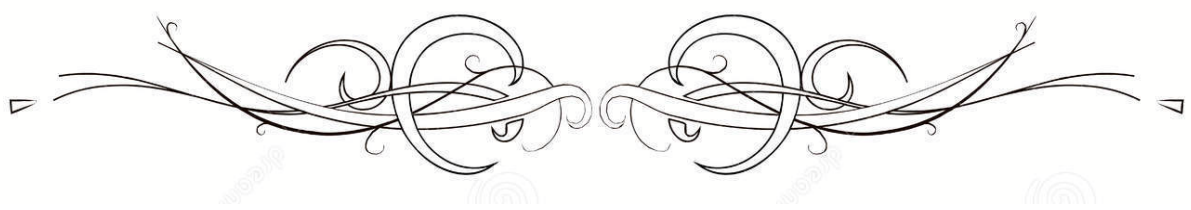


INTRODUCTION	1
PATIENTS ET MÉTHODES	3
I. Patients	4
1. Critères d'inclusion	4
2. Critères d'exclusion	5
II. Méthodes	5
1. Recueil des données.....	5
2. Paramètres étudiés.....	5
3. Évolution et Pronostic	6
4. Analyse des données	7
RÉSULTATS	8
I. Groupe de Patients avec MM	9
1. Profil épidémiologique	9
2. Profil Clinique	11
3. Profil hématologique et anatomopathologique	14
4. Profil biochimiques	16
5. Profil radiologiques	19
6. Classification pronostique	20
II. Groupe des patients présentant un myélome multiple avec atteinte rénale	22
1. Profil démographique	22
2. Profil clinico-biologique	23
3. Données de la ponction biopsie rénale	25
III. Prise en charge thérapeutique	26
IV. Profil évolutif	29
1. Sur le plan hématologique	29
2. Sur le plan Rénal	30
DISCUSSION	31
I. L'incidence du Myélome multiple.....	32
1. Physiopathologie	32
II. Conséquences physiopathologie du myélome multiple	34
1. Remodelage osseux.....	34
2. Les cytopénies.....	39
3. Atteinte rénale.....	39
4. Facteur diagnostique et pronostique de l'atteinte rénale	49
III. Discussion des résultats	49
1. Profil épidémiologique	49
2. Profil clinique du Myélome	50
3. Profil biologique du Myélome	51
4. Profil pronostique	53
5. Atteinte rénale	55
6. Profil Thérapeutique	56

7. Surveillance et suivi	59
RECOMMANDATIONS	61
CONCLUSION	64
ANNEXES	66
RÉSUMÉS	71
BIBLIOGRAPHIE	75



INTRODUCTION



Le Myélome Multiple (MM) ou maladie de Kahler est une hémopathie maligne caractérisée par le développement d'un clone de plasmocytes tumoraux envahissant la moelle hématopoïétique et sécrétant des immunoglobuline monoclonales dans le sérum et/ou les urines (1).

Il représente 1 % de l'ensemble des cancers et 10 % des hémopathies malignes. En France, le nombre de nouveaux cas par an se situe entre 3 000 et 3 500. L'incidence s'accroît avec l'âge et l'âge moyen au diagnostic est d'environ 65 ans.

Le myélome n'existe pas chez l'enfant.

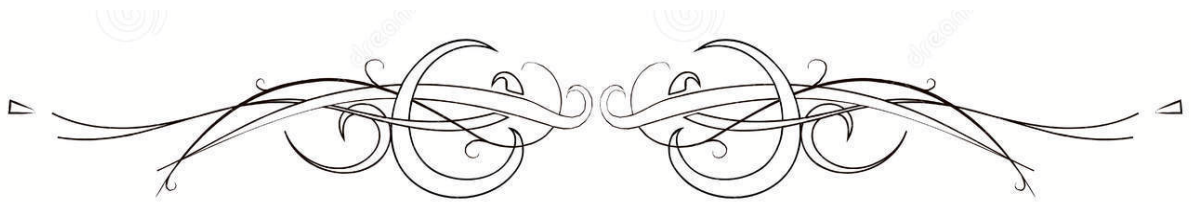
Il peut être précédé d'un état « prémyélomateux » nommé dysglobulinémie (ou gammopathie monoclonale de signification indéterminée (ou d'apparence bénigne) ou GMSI.

Les causes du MM sont inconnues.

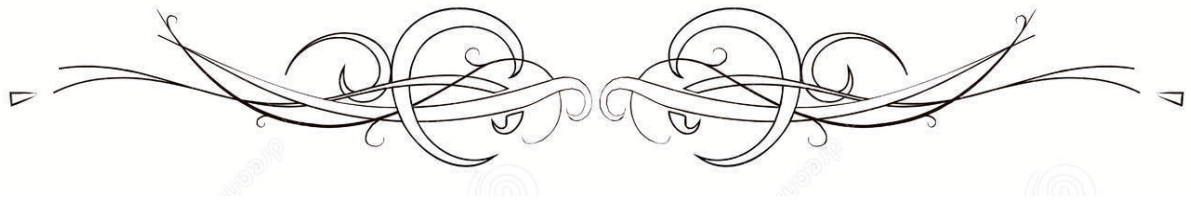
Les gammopathies monoclonales se compliquent fréquemment de lésions rénales, et peuvent être séparées en deux grands groupes selon le caractère prolifératif ou non du clone B sous-jacent. Le premier groupe de maladies rénales est secondaire à une forte production d'Ig monoclonale, l'exemple typique étant la tubulopathie à cylindres myélomateux (TCM), cause la plus fréquente d'insuffisance rénale aiguë (IRA) au cours du MM et dont le pronostic rénal et vital est mauvais .(2)

La seconde catégorie est représentée par des atteintes rénales satellites d'une prolifération plasmocytaire B de faible masse, longtemps considérée comme indolente et sans indication thérapeutique spécifique.

L'objectif de notre travail était de décrire les caractéristiques épidémiologiques , cliniques, biologiques, thérapeutiques et évolutifs de l'atteinte rénale au cours du myélome multiple au sein du service d'Hématologie de l'Hôpital Militaire Avicenne de Marrakech et de préciser ses circonstances de découverte, ainsi que les moyens de confirmations du diagnostic.



***PATIENS
ET
MÉTODES***



I. Patients :

Il s'agit d'une étude descriptive rétrospective et unicentrique , portant sur 18 cas de MM dont 8 atteintes rénales.

Elle a été réalisée au sein du service d'Hématologie à l'Hôpital Militaire Avicenne Marrakech.

Et s'étale sur une période de 5 ans , de janvier 2015 à décembre 2020.

1. Critères d'inclusion :

L'étude à inclus des patients :

- Hospitalisés au service d'Hématologie à l'Hôpital Militaire Avicenne Marrakech.
- Entre janvier 2015 et décembre 2020.
- Ayant un dossier médical complet.
- Diagnostique retenu sur les critères : (IMWG) L'International Myeloma Working Group(1)(Tableau I), qui reposent sur :

Tableau I :Critères diagnostiques(IMWG) du Myélome Multiple

Myélome multiple	Les critère CRAB
<ul style="list-style-type: none"> ○ Plasmocytose médullaire clonale $\geq 10\%$, ○ ET présence d'au moins un critère CRAB. ○ ET/OU au moins un des critères suivants : Plasmocytose médullaire $\geq 60\%$ Rapport chaîne légère libre affectée/ non affectée > 100 Plus d'une lésion osseuse focale à IIRM 	<ul style="list-style-type: none"> ○ Hypercalcémie : calcium sérique $> 0,25$ mmol/L (> 1 mg/ dL) au-dessus de la limite supérieure de la normale ou $> 2,75$ mmol/L (> 11 mg/dL), ○ Insuffisance rénale : clairance de la créatinine < 40 mL/min ou créatinine sérique > 177 mmol/L (> 2 mg/dL), ○ Anémie : hémoglobine < 10 g/dL ou > 2 g/dL sous la limite inférieure de la normale, ○ Lésions osseuses : au moins une lésion ostéolytique présente sur les radiographies du squelette, le Scanner ou TEP (tomographie à émission de positons)

2. Critères d'exclusion :

- Les autres types des hémopathies malignes ont été exclus de notre étude.
- Les autres dossiers de myélome multiple incomplets ou inexploitable ont été systématiquement exclus de l'étude.

II. Méthodes :

1. Recueil des données

Le recueil des données a été effectué par une analyse des registres du service d'hématologie à l'Hôpital Militaire Avicenne Marrakech, à la recherche de patients suivis pour myélome multiple .

Les données des dossiers ont été regroupées sur une fiche d'exploitation (Annexe2) et intégrés dans une base de données informatique.

2. Paramètres étudiés

Pour chaque dossier exploitable nous avons étudié:

- a-Données démographiques:
- b-ATCD médicaux et chirurgicaux :
- c- Données cliniques :
- d-Données biologiques :
- e-Données radiologiques :
- f- Données anatomo-pathologiques :
- g-Modalités Thérapeutiques :

3. Évolution et Pronostic :

- Nous avons retenu le Diagnostic du myélome multiple sur les critères de IMWG.
- Nous avons retenu une atteinte rénale au cours du MM sur une élévation de la créatininémie au-dessus de 177 μ mol/L (2mg/dL) et/ou d'une altération du DFG inférieure à 40mL/min/1,73m² selon la formule MDRD .

3.1. Évolution :

L'évaluation de l'efficacité thérapeutique a été assurée par un examen clinique régulier, ainsi qu'un bilan paraclinique comprenant un hémogramme, une électrophorèse ou immunoélectrophorèse des protides, un bilan rénal et les examens initialement pathologiques afin de déterminer :

- La réponse rénale et hématologique au traitement .
- Les complications de la maladie.
- Les perdus de vue.
- Les décès.

3.2. Pronostic :

L'évaluation biologique pronostique comprend :

- Les dosages de l'albumine et de la b2-microglobuline sériques qui déterminent le score pronostique international dit ISS (International Staging System)(Tableau II) (5).

Tableau II : Index Pronostique International (ISS, International Staging System)

Stade	Définition	Survie médiane
I	b2m < 3,5 mg/L et Albumine \geq 35 g/L	62 mois
II	Ni stade I, ni stade III	44 mois
III	b2 m \geq 5,5 mg/L	29 mois

- Le taux de Lactate Deshydrogénase (LDH) et une analyse cytogénétique par FISH (Fluorescence In Situ Hybridization) des plasmocytes tumoraux triés pour rechercher une translocation (4 ;14), une délétion (17p), ou une translocation (14 ;16) (même si la recherche de cette dernière anomalie est discutable) qui permettent l'évaluation dans le score appelé Revised International Staging System (R-ISS) (Tableau III) (5).

Tableau III : Index Pronostique International Révisé(R-ISS, Revised International Staging System)

Stade	Critères	Fréquence (%)	Suivie à 5ans (%)
I	ISS I Absence d'anomalie cytogénétique de haut risque LDH normale	28	82
II	Aucun critère du stade I ou III	62	62
III	ISS III Anomalie cytogénétique de haut risque LDH augmentée	10	40

Après recueil de l'ensemble des données, nous avons défini deux groupes :

1er groupe : patients atteints de myélome multiple.

2ème groupe : patients atteints de myélome avec atteinte rénale.

4. Analyse des données :

L'analyse des données est effectuée en utilisant le logiciel Excel . Nous avons effectué une analyse descriptive des caractéristiques sociodémographiques, cliniques, biologiques, thérapeutiques et évolutives des patients. Pour les variables quantitatives, nous avons calculé les moyennes et les écarts types.



RÉSULTATS



I. Groupe de Patients avec MM :

1. Profil épidémiologique :

1.1. L'âge :

L'âge moyen de nos patients est de 63,4ans avec des extrêmes allant de 49 à 79 ans. Un maximum de fréquence est observé dans la tranche d'âge comprise entre 60 et 69 ans(Figure 1).

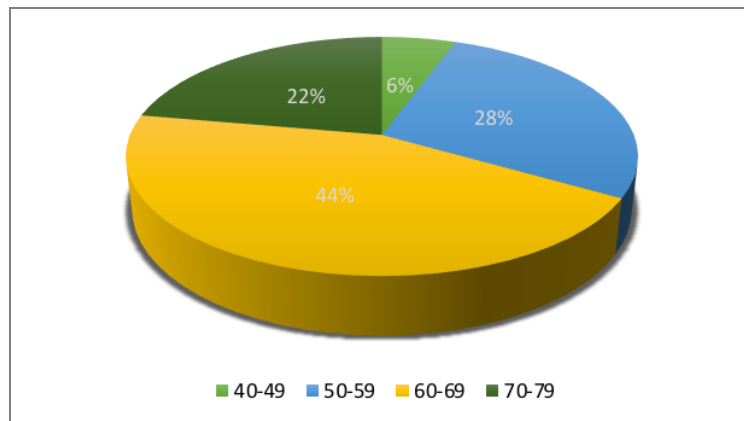


Figure 1: Répartition selon les tranches d'âge

1.2. Sexe :

On a enregistré une nette prédominance masculine avec 12 hommes soit 67% contre 6 femmes soit 33%. Le sexe ratio H/F était de 2 (Figure 2).

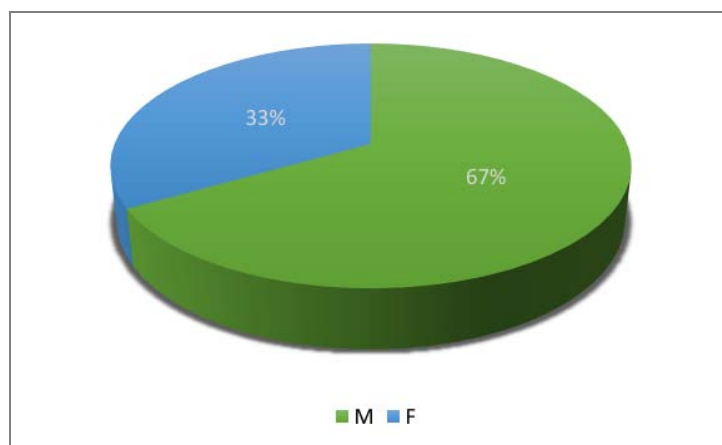


Figure 2: Répartition selon le sexe

1.3. Distribution en fonction du sexe et des tranches d'âges :

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

- Un pic de fréquence entre 60-69 ans, avec une prédominance masculine chez les autres tranches (Figure3).

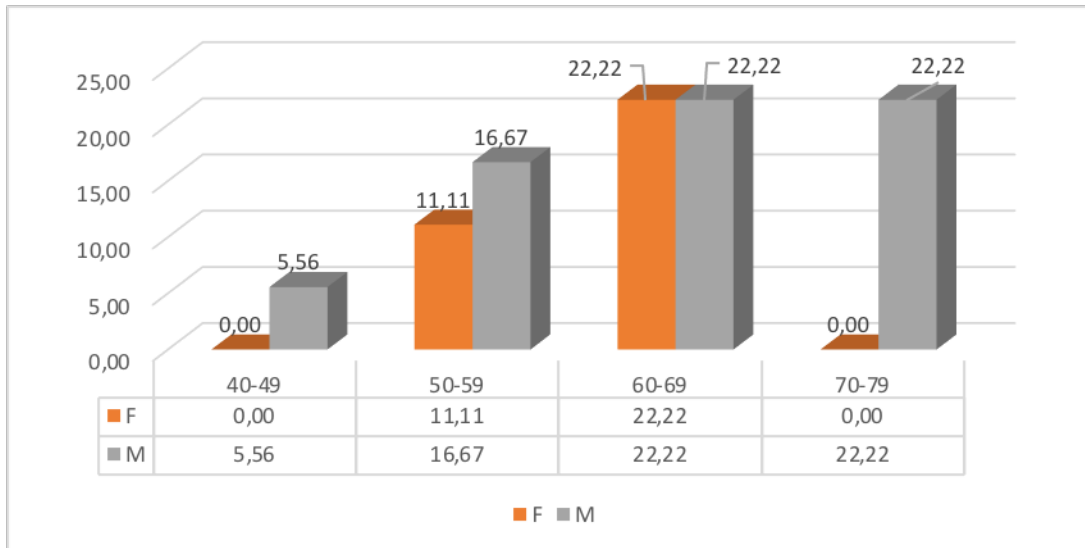


Figure 3 : Répartition en fonction du sexe et des tranches d'âge

1.4. Comorbidités :

Un antécédent de Tabagisme a été trouvé chez 6 patients soit 33%.

5 patients n'ont aucun antécédent soit 28%.

Un antécédent d'HTA a été trouvée chez 4 patient soit 22 %.

Un antécédent de prise d'AINS a été objectivé chez 3 patients soit 22%.

Un antécédent de de HBP a été objectivé chez 2 patient soit 11%.

Un antécédent de diabète a été objectivé chez 2 patient soit 11%.

Un antécédent de dyslipidémie a été trouvée chez 2 patient soit 11 %.

Un antécédent de d'AVCI a été objectivé chez 1 patiente soit 5,5%.

Un antécédent d'HIV a été trouvé chez 1 patient soit 5,5%.

Un antécédent de LLC a été trouvé chez 1 patient soit 5,5%.

Un antécédent de dépression a été trouvé chez 1 patient soit 5,5%.

Un antécédent de polype colique a été trouvé chez 1 patient soit 5,5%.

Un antécédent d'IRC a été trouvé chez 1 patient soit 5,5%.

Un antécédent de néo du sein a été trouvé chez 1 patiente soit 5,5%. (Figure4)

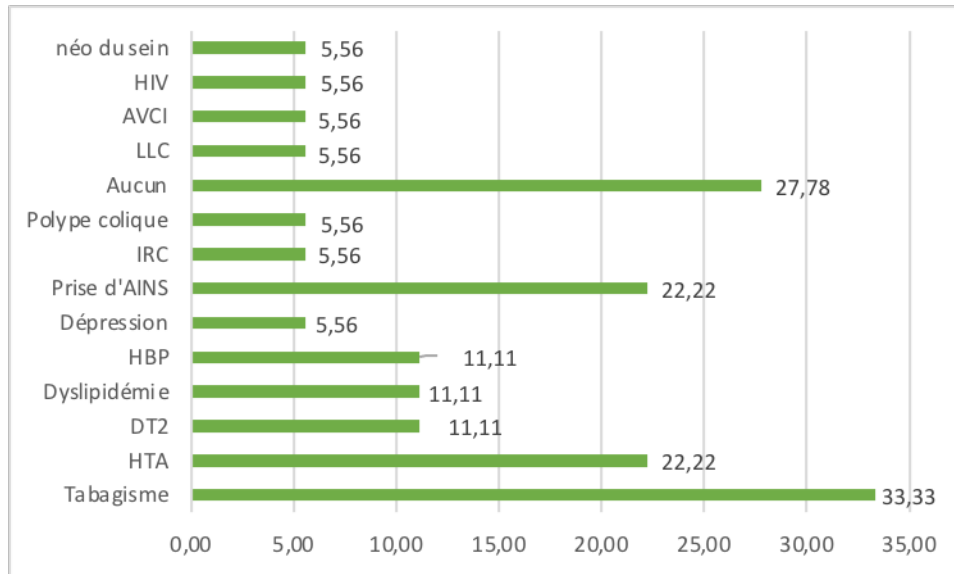


Figure 4 : Antécédents médicaux et toxiques

2. Profil Clinique :

1.1. Circonstances de découverte :

Les douleurs osseuses représentaient le principal motif de consultation, inauguraux dans 50% des cas.

D'autres signes isolés ou associés aux douleurs osseuses ont également été révélateurs de la maladie:

- Sd anémique dans 44%.
- Altération de l'état général dans 33%.
- Troubles neurologiques dans 28%.
- Fractures osseuses pathologiques dans 17%.
- Sd infectieux dans 11%.

- Sd hémorragique dans 11%.
- Bicytopénie dans 5,5%.
- Pancytopénie dans 5,5%.
- Thrombopénie dans 5,5%.
- IRA dans 5,5%.
- ICD dans 5,5% (Figure 5).

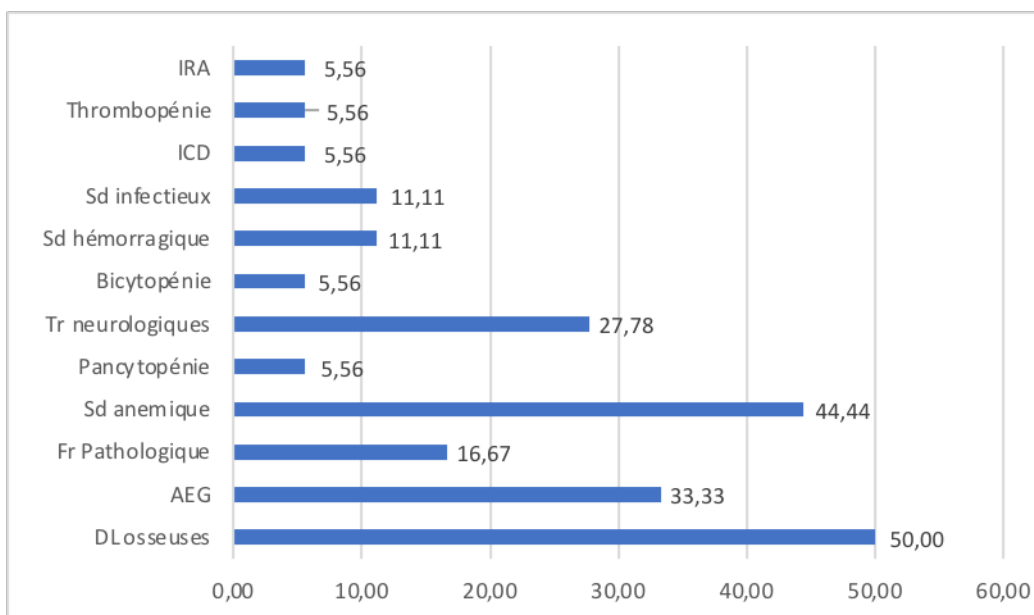


Figure 5 : Répartition des différentes circonstances de découverte de la maladie

1.2. Manifestations cliniques :

a. Les manifestations générales

Les signes généraux sont fréquents, retrouvés dans 9 cas soit 50%. Ils sont représentés par l'amaigrissement dans 100% , la déshydratation dans 1 cas soit 5,5%.

b. Les manifestations ostéo-articulaires

Les douleurs osseuses étaient présentes chez 9 patients, soit 50% des cas. Ces douleurs étaient d'intensité et d'horaire variables, localisées ou diffuses, intéressant surtout le rachis, les côtes, les os longs et le bassin . (Tableau IV)

Tableau IV : Répartition des différentes atteintes osseuses

Siège	Os long (fémur, Humérus, Tibias)	Bassin	Rachis	Diffuse	Total
Nombre de patients(N=18)	3	1	3	2	9
Pourcentage (%)	33	11	33	23	100

c. Fractures pathologiques :

Des fractures pathologiques étaient retrouvées chez 3 patients soit 17% des cas. L'une de survenue spontanée touchant les vertèbres (L2)à type de tassement corporéal . Tandis que les autres ont intéressées les os long : une fracture per-trochantérienne et une autre de la diaphyse humérale .

d. Les manifestations hématologiques

Les manifestations hématologiques sont objectivées chez 12 patients soit 67%, dominées par le syndrome anémique, constaté chez 8 cas soit 44%, fait d'une pâleur cutanéomuqueuse et d'asthénie.

Le syndrome hémorragique a été observé chez 2 patients soit 11,11% .Ce dernier a comporté deux cas d'épistaxis.

Une pancytopénie , Bicytopenie et Thrombopénie chez chacun des patients soit 5,55%.

e. Les manifestations infectieuses.

Elles ont été observées chez 2 patients soit 11,11% à type d'infection respiratoire (pneumopathie basi-thoracique droite) et un choc septique à point de départ urinaire .

f. Les manifestations neurologiques :

Les complications neurologiques ont été constatées chez 5 cas soit 28%, sous forme de paresthésies, radiculalgies, perte progressive de l'autonomie avec , amyotrophie des membres inférieurs et abolition des réflexes ostéotendineux.

3. Profil hématologique et anatomopathologique :

3.1. Données de l'hémogramme :

Le taux moyen d'hémoglobine est de $9,41 \pm 3$ g/dl, l'anémie a été observée dans 11 cas soit 61,1%. Cette anémie est :

Normochrome normocytaire dans 5 cas soit 45 %.

Hypochrome microcytaire dans 6 cas aussi soit 55 %.

Le taux moyen des globules blancs est de $7474,8 \pm 3540$ el/mm³.

l'hyperleucocytose a été retrouvée dans 3 cas soit 17%

La thrombopénie a été trouvée dans 7 cas soit 39% (Tableau V).

Tableau V : La numération formule sanguine

NFS	TAUX	N	%
<i>Hb</i>	Hb < 7	6	33
	7 < Hb < 10	5	28
	Hb > 10	7	39
	GB < 4000	1	5
<i>GB</i>	4000 < GB < 10000	12	78
	GB > 10000	3	17
	PLQ < 150000	7	39
<i>PLQ</i>	150000 < PLQ < 400000	11	61
	PLQ > 400000	0	0

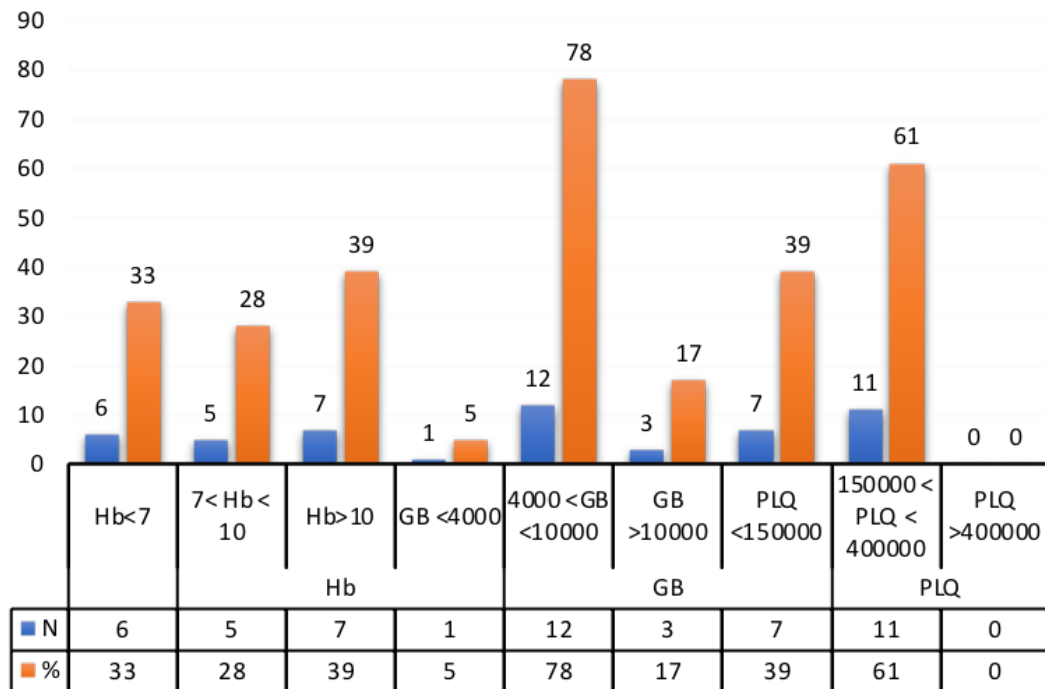


Figure 6 : Répartition de l'hémogramme

3.2. Vitesse de sédimentation :

Elle a été réalisée chez tous les patients, revenue accélérée, avec une moyenne de 91,73 mm à la première heure. Ainsi, elle était supérieure à 50 mm à la première heure dans 67% des cas, soit 12 cas.

3.3. Myélogramme :

La ponction médullaire a été réalisée chez tous nos malades, le médullogramme a mis en évidence une plasmocytose médullaire franche $\geq 30\%$ dans 50% des cas, une plasmocytose modérée de 10 à 29% dans 39% des cas, une moelle très pauvre ou hémodiluée dans 11% des cas. (Tableau VI)

Tableau VI : Répartition en fonction du taux de plasmocytes dystrophiques

Taux de plasmocytes	10-29%	30-59%	>60%	Diluée
Nombres de cas(N=18)	7	9	0	2
Pourcentage (%)	39%	50%	0	11%

3.4. Biopsie ostéo-médullaire (BOM) :

En dehors d'un myélogramme pathologique, la BOM a été réalisée chez les 2 patients ayant une moelle pauvre au myélogramme. L'étude histologique de la première carotte a mis en évidence un profil tumorale plasmocytaire tandis que la deuxième a objectivée une infiltration plasmocytaire diffuse .

4. Profil biochimique :

4.1. Protidémie

La protidémie est revenue $\geq 80\text{g/l}$ dans 67 % des cas, avec des extrêmes de 48 à 142 g/l.

4.2. Électrophorèse des protéides sériques :

Réalisée chez tous les patients , l'EPP a mis en évidence un pic monoclonal chez 15 patients, soit 83,34%. Ce pic était au niveau des gammaglobulines dans 55,56% des cas et au niveau des béta globulines dans 27,78% des cas. (Tableau VII) (Figure 7)(figure 8)

Tableau VII : Répartition selon l'aspect électrophorétique

Pic monoclonal	γ	β	α	Hypo γ	N
Nombre de patients (n=18)	10	5	0	1	2
Pourcentage (%)	55,56	27,78	0	5,55	11,11

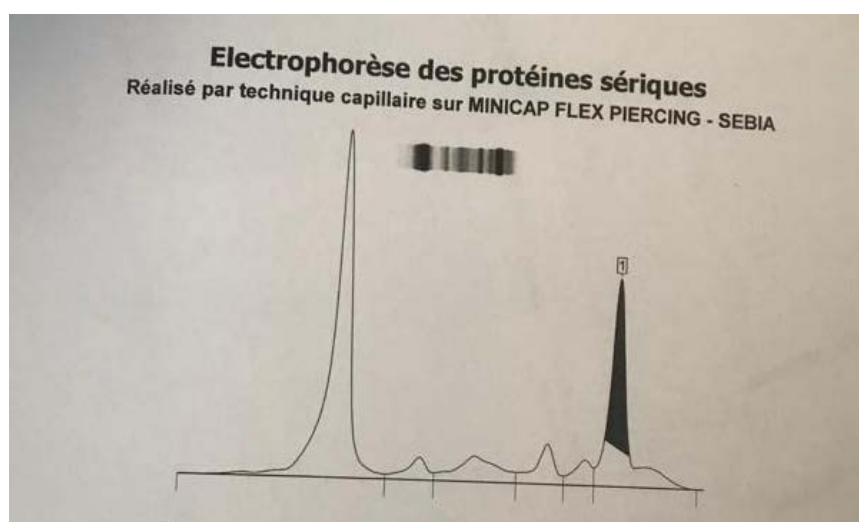


Figure 7 :Présence d'un pic monoclonal à l'EPP

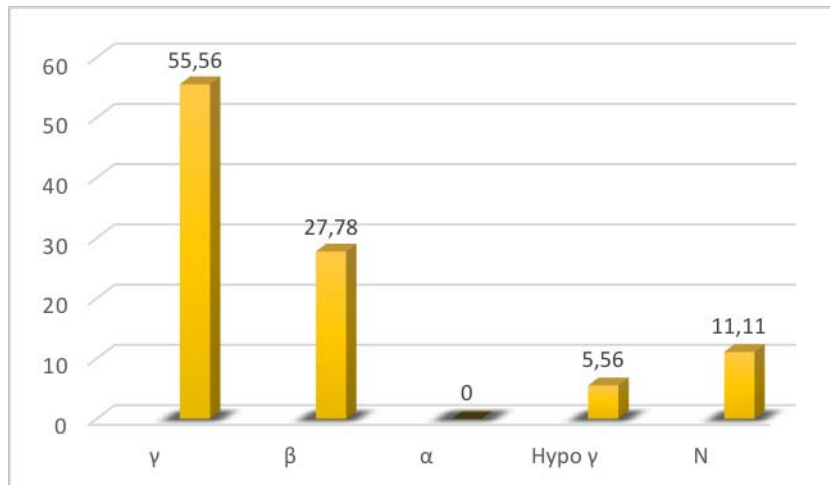


Figure 8: Répartition selon l'aspect électrophorétique

4.3. Immunofixation des paraprotéines sériques :

Elle a été réalisée chez tous les patients de notre série, l'IgG était l'immunoglobuline monoclonale la plus dominante chez 9 cas, soit 50% des cas, avec prédominance de l'IgG Lambda. (Tableau VIII)

Tableau VIII: Répartition des différentes classes de gammopathie monoclonale

Type de l'immunoglobuline	IgG	IgA	Ig M	IgD	Chaînes légères	Non excréteur
Nombre de cas (n=18)	9	4	0	0	4	1
Pourcentage (%)	50	22,22	0	0	22,22	5,55

Le type de chaînes légères a été recherché dans 17 cas. Nous avons trouvé dans notre série 47% Kappa et 53% lambda (Tableau IX).

Tableau IX : Répartition des types de chaînes légères

Type de la chaîne légère	Type kappa	Type lambda
Nombre de cas (n=18)	8	9
Pourcentage du total (%)	47,05	52,94

4.4. Protéinurie de Bence-Jones (PBJ) :

On a pu détecter une PBJ chez 3 cas, soit 17% des patients . La recherche d'une protéine de Bence-Jones s'est révélée négative chez 15 cas.

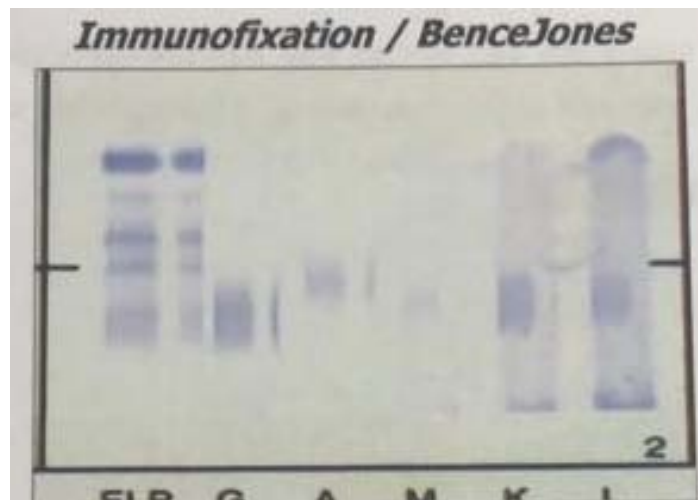


Figure 9 :Absence de composante monoclonale

4.5. Calcémie :

L'hypercalcémie a été notée chez 6 patients, soit 33,3% des cas, avec une calcémie moyenne de 99 ± 23 mg/l (Tableau X).

Tableau X : Répartition des patients selon la calcémie

Calcémie (mg/l)	Ca < 105	Ca > 105
Nombre de cas (N=18)	12	6
Pourcentage (%)	66,66	33,33

4.6. Bilan rénal :

Le taux moyen de créatinine est de 25 ± 27 mg /l. L'insuffisance rénale a été observée chez 8 patients soit 44% (Tableau XI).

Tableau XI : Paramètres biologiques d'atteinte rénale

	Créatinine mg/l		Urée g/l	
	≤ 20	> 20	< 0.40	> 0.40
Nombre de cas (N=18)	13	5	12	6
Pourcentage (%)	72,22	27,77	66,66	33,33

4.7. B2 -microglobuline :

Le taux moyen de la b2 microglobuline est de $5 \pm 4,12$. Elle était augmentée dans 5 cas soit 42% .

4.8. La LDH :

La LDH était augmentée dans 3 cas soit 37,5% .

5. Profil radiologique :

Les anomalies radiologiques ont été retrouvés dans 7 cas soit 44%. La lésion radiologique typique du MM est ostéolytique de siège différent surtout au niveau de la voûte crânienne, le bassin, les os longs et le rachis. (Tableau XII)

L'atteinte du crâne a été constatée dans 3 cas soit 18,75% sous forme de lésions lytiques à l'emporte-pièce de nombre variable.(Figure 10)

L'atteinte du rachis a été retrouvée dans 8 cas soit 50%, le signe radiologique le plus fréquent est l'infiltration du corps vertébral avec tassement .

L'atteinte du bassin a été observée dans 4 cas sous forme de déminéralisation osseuse diffuse avec remaniement dégénératif des articulations coxo-fémorales .

L'atteinte des os longs a été notée dans 6 cas sous forme de lacunes et fractures pathologiques chez 3 patients (Figure 11)(Figure 12).

Tableau XII :Répartition des différentes lésions radiologiques selon le siège

Siège	Lésions radiologiques	N	Pourcentage (%)
Crâne	Lésions lytiques	3	18,75
	Absence de lésions	8	50
	Non faite	4	25
Rachis	Tassement vertébral	2	12,5
	Déminéralisation osseuse	3	18,75
	Remaniement arthrosique	3	18,75
	Absence de lésions radiologiques	6	37,5
	Non faite	7	43,75
Bassin	Déminéralisation osseuse	4	25
	Absence de lésions	13	81,25
	Non faite	4	25
Os longs	Lacunes avec soufflure	6	37,5
	Absence de lésions	5	31,25



Figure 10 : Lésions ostéolytiques à l'emporte-pièce au niveau de la voûte crânienne



Figure 11 : Lésions ostéolytiques à l'emporte-pièce des Os longs



Figure 12 :Fracture pathologique du MM

6. Classification pronostique :

6.1. Classification de Salmon et Durie : (Annexe 2)

Au terme du bilan clinique, biologique et radiologique, les malades ont été classés selon la classification de Salmon et Durie en 3 stades. Ces stades se répartissaient comme suite: stades I, II et III avec leur sous classe A et B en fonction de l'atteinte rénale .

Près de 44% des patients avait une insuffisance rénale appartenant ainsi à la sous classe B (Figure 13) (Tableau XIII).

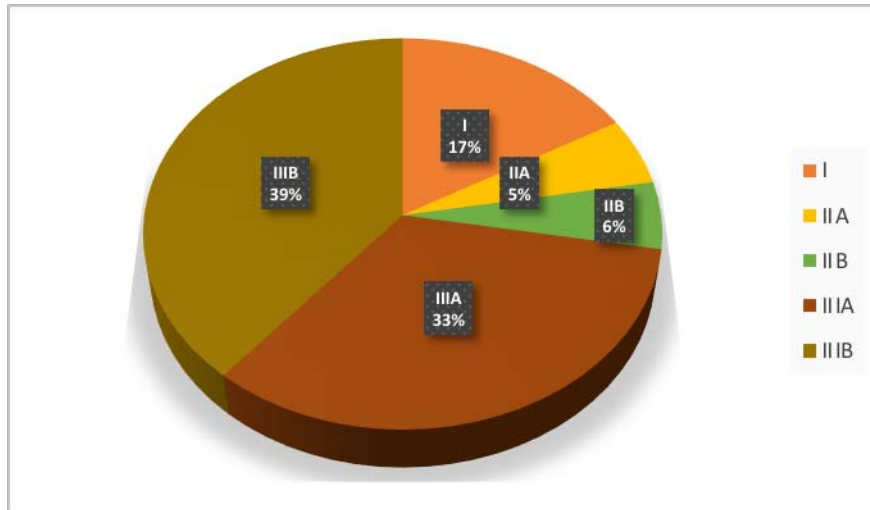


Figure 13 : Répartition des patients selon la classification de Salmon & Durie

Tableau XIII : Répartition des stades selon la classification pronostique de Salmon et Durie

Stade	I		II		III	
	A	B	A	B	A	B
Nombre de cas(N=18)	3	1	1	1	6	7
Pourcentage (%)	17	5,5	5,5	5,5	33	39

6.2. Score ISS :

Les dosages de l'albumine et de la b2-microglobuline sériques déterminent le score pronostique international , qui est de 14% pour les patients du stade 1 et de 57% et 29% pour respectivement chacun des patients du 2eme et 3eme stade .

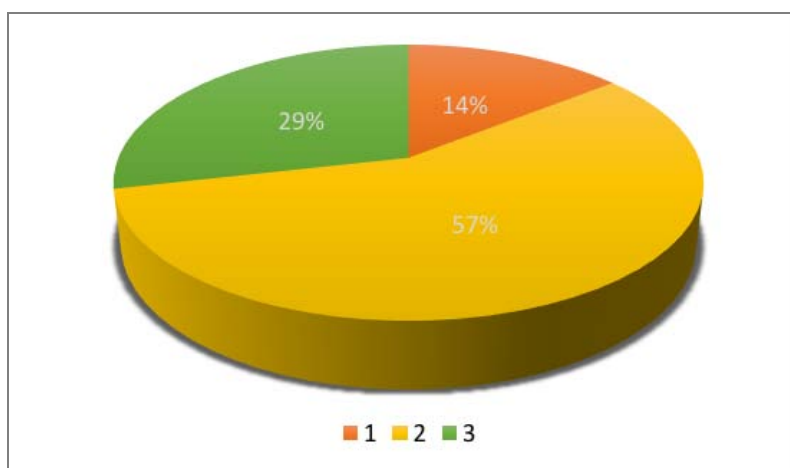


Figure 14: Répartition des stades selon la classification pronostique ISS.

II. Groupe des patients présentant un myélome multiple avec atteinte rénale :

1. Profil démographique :

1.1. L'âge :

L'âge moyen est de 66 ± 7 ans avec des valeurs extrêmes allant de 56 ans à 79 ans. Un maximum de fréquence est observé dans la tranche d'âge comprise entre 60 et 69 ans (Figure 15).

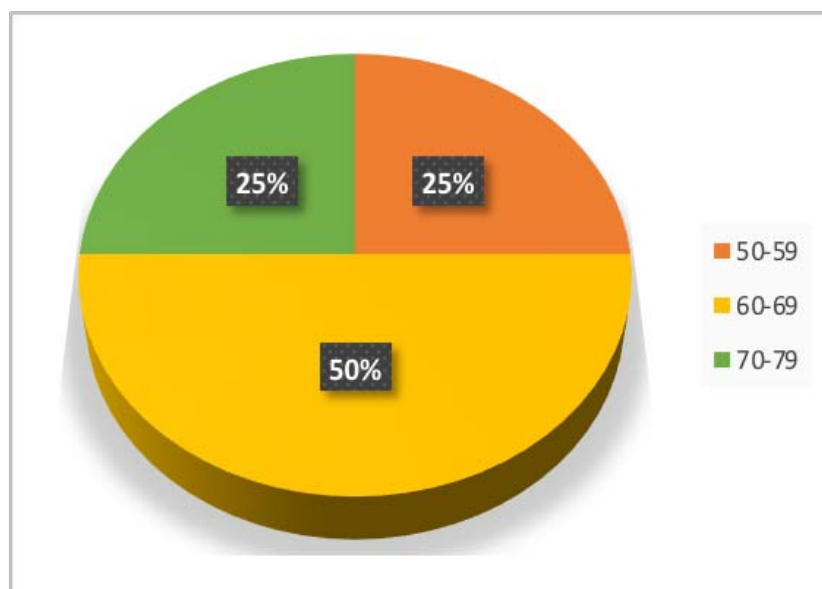


Figure 15 : Répartition selon les tranches d'âge

1.2. Le sexe :

Notre groupe avec atteinte rénale a compris 5 hommes et 3 femmes soit respectivement 63% et 37%. Le sexe ratio H/F est de 1,6. (Figure 16)

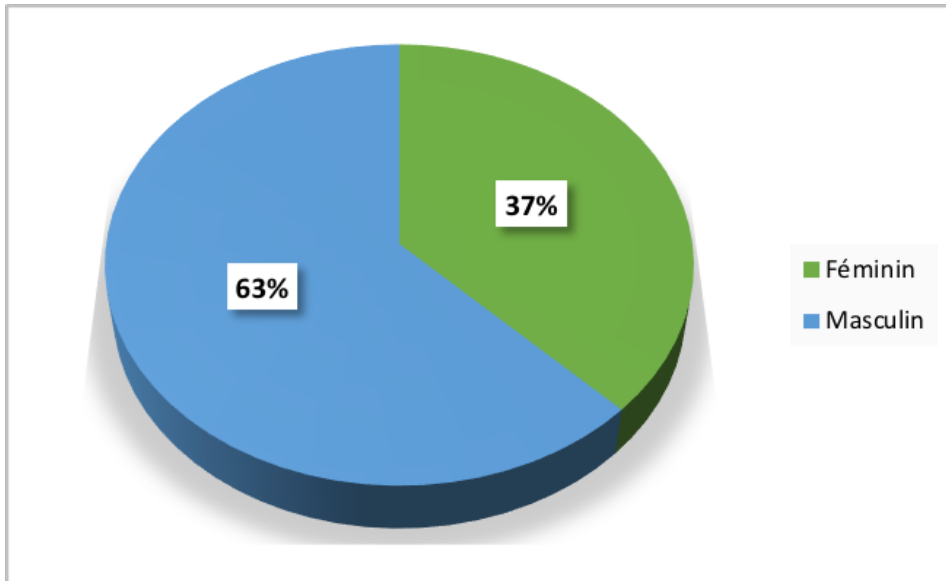


Figure 16 : Répartition selon le sexe.

2. Profil clinico-biologique :

L'atteinte rénale a été objectivée chez 8 patients soit 44 %. Elle a été :

- Révélatrice du myélome multiple dans 2 cas (25 %).
- Découverte au moment du diagnostic du myélome multiple dans 4 cas (50%).
- Compliquant secondairement le myélome dans 2 cas (25 %) (Figure 17).

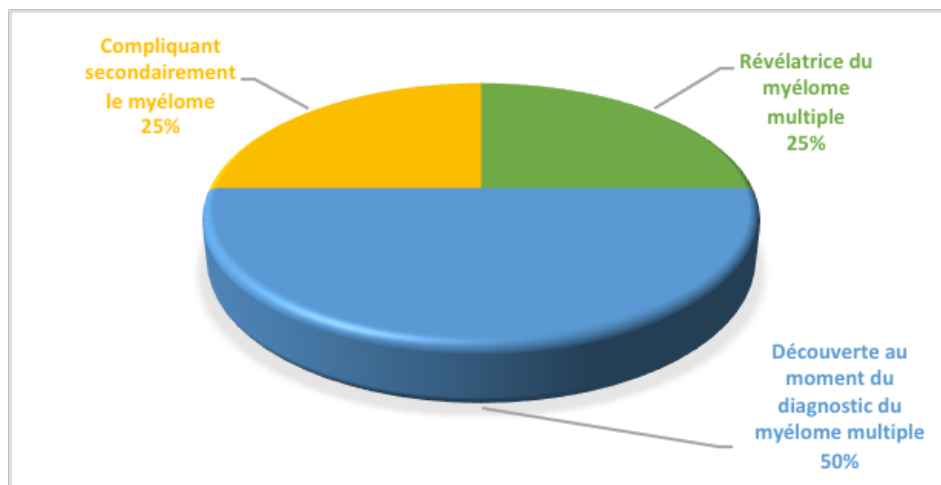


Figure 17 : Moment de découverte de l'atteinte rénale par rapport au myélome.

2.1. Tableau Biologique Rénal :

La créatininémie moyenne des patients atteints de myélome a été de $42,7 \pm 35$ avec un débit de filtration glomérulaire moyen $25,5 \pm 21$ ml/min/1.73 m², 8 d'entre eux soit 44% présentaient une insuffisance rénale.

Un syndrome néphrotique a été noté chez 4 patients, avec un taux d'albuminémie et de protidémie moyen estimé respectivement à $87,5 \pm 7$ g/l et 44 ± 33 g/ (Tableau XIV).

Tableau XIV :Le profil biologique rénal au cours du myélome multiple

Paramètres étudiés	Moyenne \pm écart-type	N (%)
Créatininémie (mg/l)	$42,7 \pm 35$	
Urée (g/l)	$0,71 \pm 0,43$	
Débit de filtration glomérulaire	$25,5 \pm 21$	
Insuffisance rénale		8 (44%)
Taux de protides (g/l)	$87,5 \pm 7$	
Taux d'albumine (g/l)	44 ± 33	

Pour ce qui est de l'atteinte hématologique : l'anémie a été retrouvée chez 7 patients soit 87,5%, l'hyperleucocytose a été noté chez 1 patient soit 12,5% et la thrombopénie chez 4 patients soit 50% .(Tableau XV).

Tableau XV :Les paramètres d'atteinte hématologique

Paramètres biologiques	Anémie	Hyperleucocytose	Thrombopénie
Nombre de cas(N=8)	7	1	4
Pourcentage (%)	87,5	12,5	50

2.2. EPP et IEPP :

Dans ce groupe avec atteinte rénale , un Pic monoclonal d'importance variable a été retrouvé dans les 8 cas des tracés analysés (Tableau XVI).

Un pic gamma a été objectivé dans 62,5% des cas.

Un pic Beta dans 37,5%.

Et Aucun pic alpha.

Tableau XVI : Répartition de la migration du pic monoclonal en EPP

Pic monoclonal	γ	β	α
Nombre de patients (n=8)	5	3	0
Pourcentage(%)	62,5	37,5	0

Tableau XVII: Répartition des différentes classes de gammopathie monoclonale dans le groupe avec atteinte rénale.

Type de l'immunoglobuline	IgG	IgA	Ig M	IgD	Chaînes légères	Non excréteur
Nombre de cas (n=8)	4	2	0	0	2	0
Pourcentage (%)	50	25	0	0	25	0

Le type de chaînes légères a été recherché chez tous nos patients. Nous avons trouvé 37,5% Kappa et 62,5% lambda .

Tableau XVIII : Répartition des types de chaînes légères dans le groupe avec atteinte rénale.

Type de la chaîne légère	Type kappa	Type lambda
Nombre de cas (n=8)	3	5
Pourcentage du total (%)	37,5	62,5

3. Données de la ponction biopsie rénale :

La PBR n'a pas été réalisée chez nos patients ce qui a constitué certes une limite pour notre étude mais c'était également dans le but de prévenir ses complications hémorragiques à type d'hématome , atteinte de la DFG et pour protéger le capital glomérulaire restant .

L'urgence n'est pas de déterminer le type d'atteinte rénale mais de traiter le myélome afin d'obtenir une réponse rénale parallèle à la réponse hématologique.

Sans oublier que toute atteinte rénale chez les Myélome multiples est majoritairement une tubulopathie myélomateuse secondaires à la précipitation intra-cytoplasmique (syndrome de Fanconi [SF]) ou intra -tubulaire (néphropathie à cylindres myélomateux [NCM]) des CL monoclonales, souvent organisées en cristaux et la PBR n'est indispensable qu'en cas de néphropathie à cylindre myélomateux et de l'amylose AL (6) (voir discussion) .

III. Prise en charge thérapeutique :

Dans notre étude les différents bras thérapeutiques selon le traitement de première intention sont les suivants :

- **le traitement symptomatique** comme la réhydratation ; le traitement de l'hypercalcémie et le traitement des infections, qui a été administré chez tous les patients.
- **Traitement Spécifique** dont l'objectif était d'obtenir une réponse complète (RC) chez tous nos patients dans le but de prolonger leur survie.

Nos patients ont été divisés en deux groupes:

- **Les patients éligibles à l'ACSH** (Autogreffe de cellules souches hématopoïétiques dont 15 patients.

L'absence de comorbidités et un état général conservé sont les critères de sélection clés pour l'ASCT qui, en général, est réalisée chez des patients jeunes <65 – 70 ans (7) (Figure 19)(8).

une chimiothérapie d'induction (de réduction tumorale) est généralement basée sur une association d'un corticoïde, d'un alkylant et/ou de thalidomide, de Bortezomib, administré selon des séquences jusqu'à obtention d'une réponse maximale, généralement durant 2 à 4 mois(Figure18)(8) .

Puis un prélèvement de cellules souches hématopoïétiques autologues dans le sang en vue d'une autogreffe .

Puis une intensification thérapeutique (Melphalan forte dose) suivie d'une réinjection de cellules souches hématopoïétiques autologues (autogreffe)(9).

La durée de l'ensemble de ce traitement est d'environ 6 mois suivi d'un traitement de consolidation et/ou d'entretien(10).

- 15 patients (83,3%) étaient éligibles à la greffe de cellules souches hématopoïétiques mais n'a été faite que chez 10 patients (55,5%)

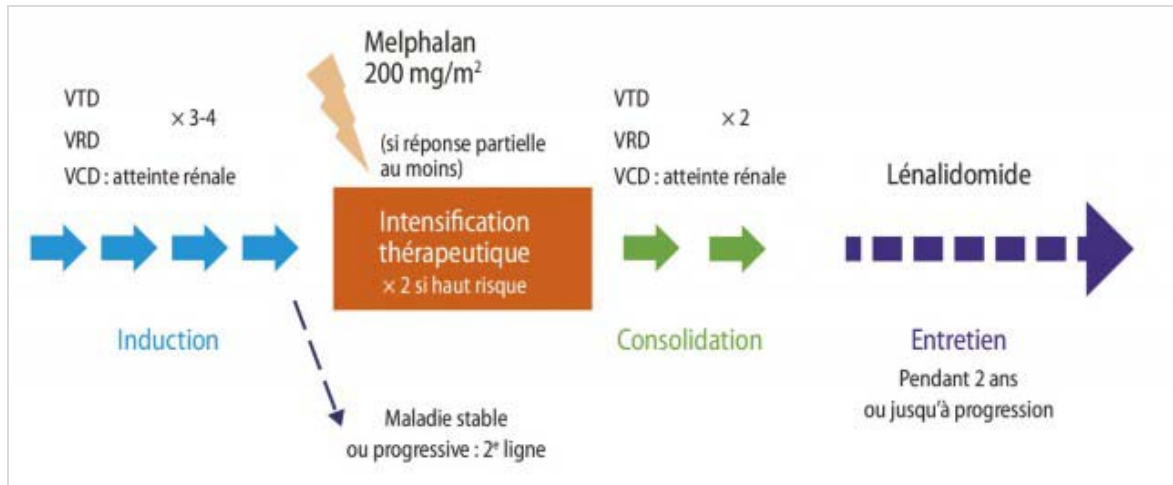


Figure 18 : Traitements de première ligne chez les patients jeunes

- Les patients non éligibles à l'ACSH (Autogreffe de cellules souches hématopoïétiques)étaient au nombre de 3 patients .

Le schéma de référence comporte une chimiothérapie sans intensification par autogreffe.

Ces traitements sont administrés selon des cycles tous les 28 à 42 jours. Ils sont poursuivis jusqu'à obtention d'une réponse maximale (généralement après plusieurs cycles) et peuvent durer entre 12 et 18 mois.

La réponse au traitement est évaluée sur la diminution du pic monoclonal dès les premiers cycles et en fin de traitement. En l'absence de réponse, un protocole de deuxième ligne sera proposé (9).

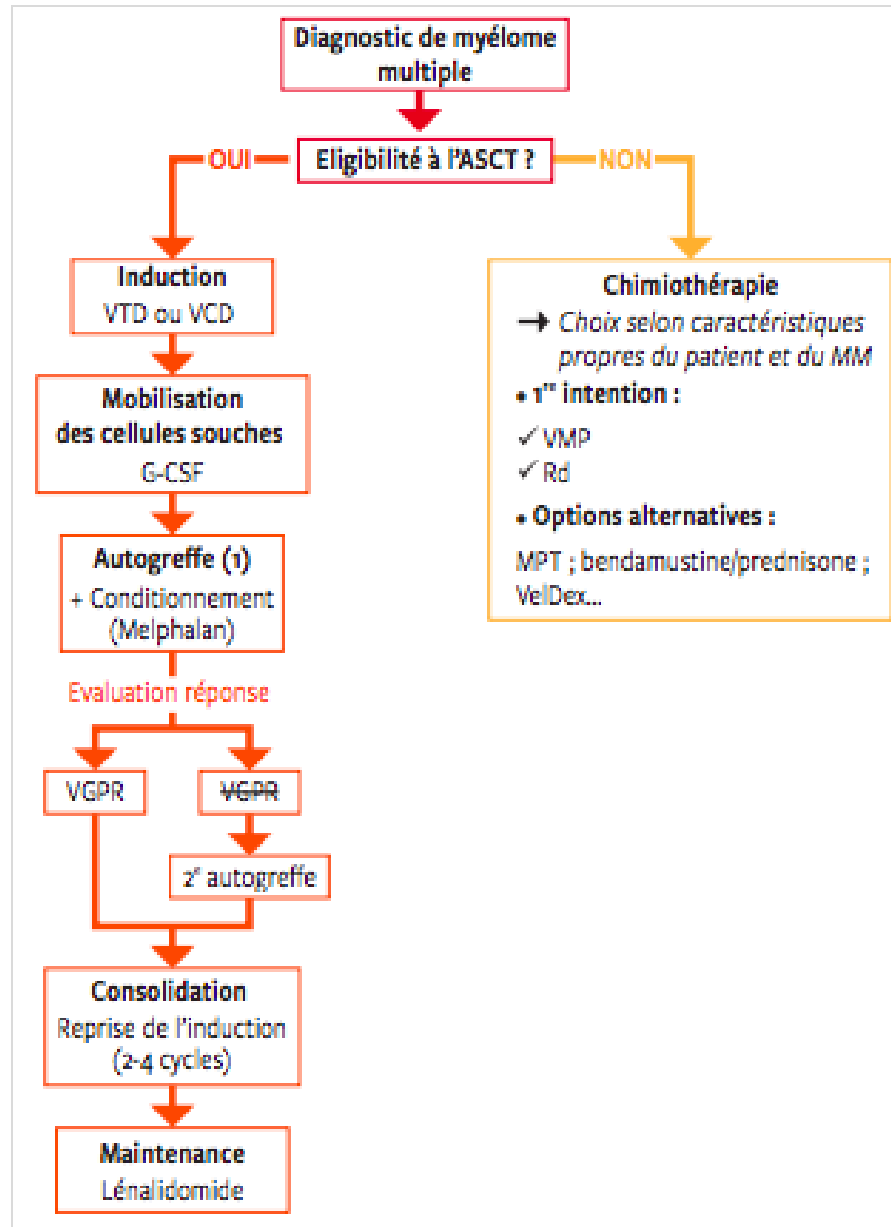


Figure 19 : Approche schématique des thérapies initiales

Le traitement Spécifique de première ligne était à base d'une combinaison de chimiothérapie faite de :

- CTD(Cyclophosphamide–Dexamethasone–Thalidomide) chez 3 patients soit 16,6%.
- VTD (Bortézomib–Thalidomide–Dexamethasone) chez 12 patients soit 66,7%.
- VCD (Bortézomib–Cyclophosphamide–Dexamethasone) chez 2patients soit 11,11%.
- VMP(Melphalan–bortézomib–prednisolone) chez 1 patient soit 5,5%.

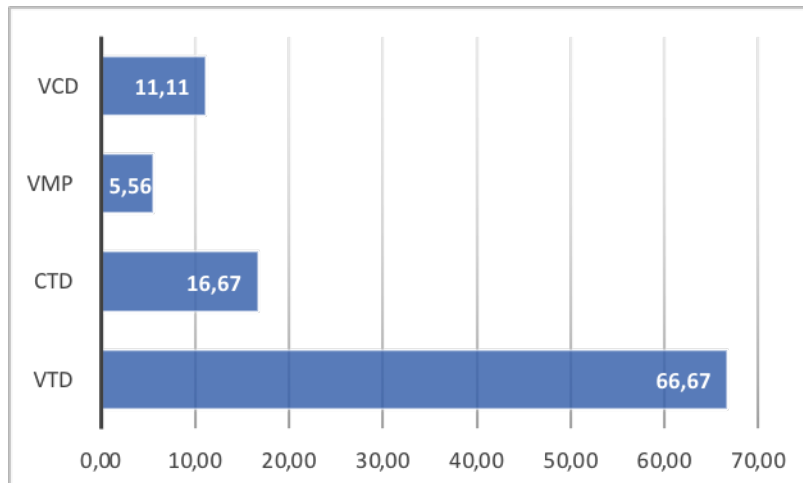


Figure 20 : Protocole d'induction de chimiothérapie

Tableau XIX : Répartition des types de protocoles d'induction de chimiothérapie

Protocole d'induction	VTD	CTD	VCD	VMP
Nombre de cas (n= 18)	12	3	2	1
Pourcentage du total (%)	66,7	16,6	11,11	5,5

IV. Profil évolutif :

1. Sur le plan hématologique :

Une réponse hématologique a été obtenue chez 16 patients (89 %) tandis que les 2 autres patients (11%) sont encore en cours de traitement .

Parmi nos 16 patients ,on a trouvé :

- 22,22 % de réponse complète
- 16,6 % de très bonne réponse partielle.
- 22,22% de réponse partielle.
- 5 patients ont eu une première rechute à l'issu du protocole de première ligne ce qui correspond à 27,7% des cas.

Le décès est survenu chez 4 de nos patients soit 22,22%.

Tableau XX : Évolution des patients après chimiothérapie

Évolution	RC (réponse complète)	VGPR (Très bonne réponse partielle)	RP (réponse partielle)	MS (maladie stable)	MP (maladie progressive)
Nombre de cas (n=18)	4	3	4	0	5
Pourcentage du total (%)	22,22	16,6	22,22	0	27,7

2. Sur le plan Rénal :

Une réponse rénale favorable a été obtenue chez 16 patients ce qui correspond à 89% tandis qu'elle était mineure dans 11% des cas.

- Sur les 3 patients mis sous dialyse, un seul patient s'en est sorti.
- Le suivi à long terme des patients, a retrouvé une évolution en insuffisance rénale chronique chez 2 patients (11%) avec une médiane de créatinine à 42 mg/l et celle du DFG à 21,6 ml/min .



DISCUSSION



I. L'incidence du Myélome multiple:

Le myélome multiple (MM) représente environ 1% de l'ensemble des cancers et 13% des hémopathies malignes. Dans les pays occidentaux, l'incidence annuelle ajustée à l'âge est de 5.6 cas pour 100000 habitants.(11)

Au Maroc, Les taux standardisés d'incidence étaient de 1,1 pour 100.000 Hommes avec un pic chez les plus de 75ans . Et de 0,7 pour 100.000 femmes avec un pic entre 70 et 74 ans selon le Registre des Cancers de la Région Grand Casablanca de 2008 à 2012.(12)

Les taux d'incidence standardisés sur la population mondiale sont de 4,2 cas pour 100.000 habitants chez l'homme, et 2,9 chez les femmes, soit un sex-ratio de 1,4. La médiane d'âge au diagnostic est de 72 ans chez l'homme et 75 ans chez la femme. Avec plus de 75% des diagnostics portés après l'âge de 65 ans, le MM est principalement considéré comme une pathologie du sujet âgé, le diagnostic étant exceptionnellement posé avant 40 ans .(13)

1. Physiopathologie :

L'affection fut décrite en 1889 par Otto Kahler qui relata l'histoire clinique d'un médecin suivi pendant plusieurs années et complétée par les découvertes d'autopsie. Cette pathologie représente 1 % des tumeurs malignes ; le myélome est la deuxième hémopathie la plus répandue (10 %) après le lymphome non-hodgkinien ; elle atteint les personnes âgées(14).

Anciennement appelé maladie de Kahler, le Myélome multiple est une hémopathie maligne caractérisée par la prolifération d'un clone tumoral plasmocytaire, produisant une immunoglobuline monoclonale le plus souvent IgG ou IgA, plus rarement IgD voire IgE et/ou de chaînes légères kappa ou lambda ; il existe des formes dépourvues de sécrétion d'immunoglobuline.

Ces derniers sont détectables dans le sang et/ou les urines.

Le MM symptomatique représente le stade final d'un continuum physiopathologique reliant différentes entités nosologiques, rassemblées au sein du spectre des gammopathies monoclonales. La prolifération du clone plasmocytaire malin induit un envahissement de la moelle hématopoïétique, engendrant différentes manifestations clinico biologiques faisant toute la gravité de la maladie. Malgré le développement de nouvelles molécules thérapeutiques, le MM reste à ce jour une pathologie de mauvais pronostic, toujours considérée comme incurable(15).

Comme dans beaucoup de maladies malignes, la cancérogenèse du MM est multifactorielle. Les facteurs environnementaux comme une exposition à des toxiques (pesticides, herbicides, engrais, colorants, pétrole et dérivés du pétrole) ou à des radiations ionisantes constituent des facteurs de risque. Un lien avec l'herpès virus HHV-8 est possible. Il est objectivé très souvent dans les cellules dendritiques des myélomes. Il existe de rares cas familiaux et conjugaux, et une fréquence plus élevée chez les afro-américains(16).

Les connaissances concernant l'étiopathogénie du MM sont en pleine évolution grâce à l'utilisation des techniques de culture cellulaire et de la biologie moléculaire. Phénotype tumoral-nature de la cellule souche tumorale. La cellule reconnue cytologiquement comme tumorale dans le MM est le plasmocyte qui s'accumule dans la moelle osseuse (Figure 21).

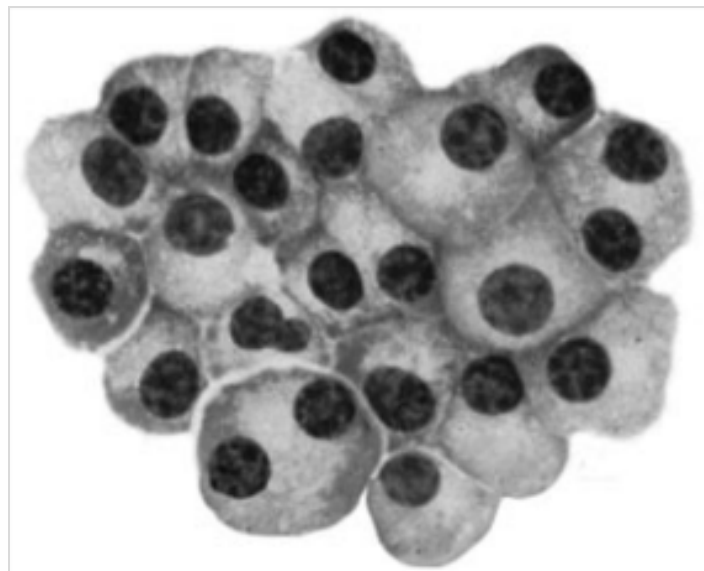


Figure21 : PLASMOCYTES

II. Conséquences physiopathologie du myélome multiple :

1. Remodelage osseux

1.1. Mécanismes de la perte osseuse au cours du MM

La destruction osseuse observée au cours du MM se fait par l'intermédiaire d'ostéoclastes de morphologie normale, mais nombreux et très actifs. L'augmentation de l'activité de résorption osseuse est mise en évidence au contact des cellules myélomateuses dans tous les cas de maladie active, indépendamment de la présence ou non d'images lytiques radiologiques. L'hyperrésorption ostéoclastique est précoce au cours du MM et initialement couplée à la formation osseuse. Un découplage apparaît lors de l'évolution, marqué par une diminution de la formation osseuse qui accompagne l'apparition des lésions ostéolytiques. L'hyperrésorption osseuse est associée à l'infiltration tumorale et corrèle avec la masse tumorale. C'est un processus local, adjacent aux foyers tumoraux(17).

Les facteurs d'activation ostéoclastique peuvent être produits par les plasmocytes tumoraux eux-mêmes, ou par les cellules du microenvironnement osseux sous l'influence des cellules myélomateuses. Les cellules myélomateuses sont ainsi responsables de l'augmentation du nombre des ostéoclastes et de leur activité. À l'inverse, la prolifération des cellules MM et leur survie dépendent de l'activité ostéoclastique(18).

Parmi les principaux facteurs d'activation ostéoclastique produits au cours du MM, l'IL-6 et la voie Receptor Activator of NFB ligand (RANKL) diminution de celle de son inhibiteur physiologique l'ostéoprotégérine (OPG) par les cellules stromales médullaires, de nombreux autres facteurs d'activation ostéoclastique pourraient contribuer à l'ostéolyse du MM (TableauXXI)(18).

Tableau XXI :Facteurs d'activation ostéoclastique

Symbole	Nom	
IL-1 β	Interleukine 1 β	
IL-6	Interleukine 6	
IL-11	Interleukine 11	
IL-17	Interleukine 17	
M-CSF	Macrophage-Colony Stimulating Factor	
HGF	Hepatocyte Growth Factor	
PTHrP	PTH Related-Protein	
IGF1	Insulin-like Growth Factor	
IGF-BP4	IGF Binding Protein 4	
MMPs	Métalloprotéases matricielles	
Membres de la superfamille du TNF		
TNF- α	TNFSF2	Tumor Necrosis Factor α
Lymphotoxin α	TNFSF1	Tumor Necrosis Factor β
RANKL	TNFSF11	Receptor Activator of NF κ B Ligand
APRIL	TNFSF13	A Proliferation-inducing Ligand
BAFF	TNFSF13B	Ligand
LIGHT	TNFSF14	B-cell Activating Factor
Membres de la famille du TGF- β		
TGF- β	Transforming Growth Factor β	
Activine A	Growth Differentiation Factor 15	
GDF15		Macrophage Inflammatory Protein 1- α
Chimiokines	MIP-1 α	
CCL3	MIP-3 α	Macrophage Inflammatory Protein 3- α
CCL20	IL8	
CXCL8	SDF1	Interleukine 8
CXCL12		Stromal-derived factor-1
Protéine de signalisation p62	Séquestosome	

L'ostéopathie du MM comporte une augmentation de la résorption osseuse et une diminution de la formation osseuse.(Figure 22)

L'ostéolyse maligne observée à proximité des cellules tumorales est liée à une augmentation de la formation, de l'activation et de la survie des ostéoclastes, stimulées par les facteurs locaux produits par les cellules tumorales. Les mécanismes principaux impliqués dans la résorption osseuse excessive au cours du MM comprennent une dysrégulation de l'axe RANKL-OPG, et une production excessive de MIP-1 et d'IL-6. MIP-1 renforce les interactions entre cellules myélomateuses et cellules stromales en modulant l'expression de molécules d'adhésion, entraînant une stimulation accrue de la production d'IL-6 et de RANKL. Enfin, les signaux de formation osseuse sont bloqués, avec une inhibition de Runx2/cbfa1 et une production excessive de Dkk1 par les cellules myélomateuses, conduisant à une inhibition des ostéoblastes, et un échec de la réparation osseuse (18).

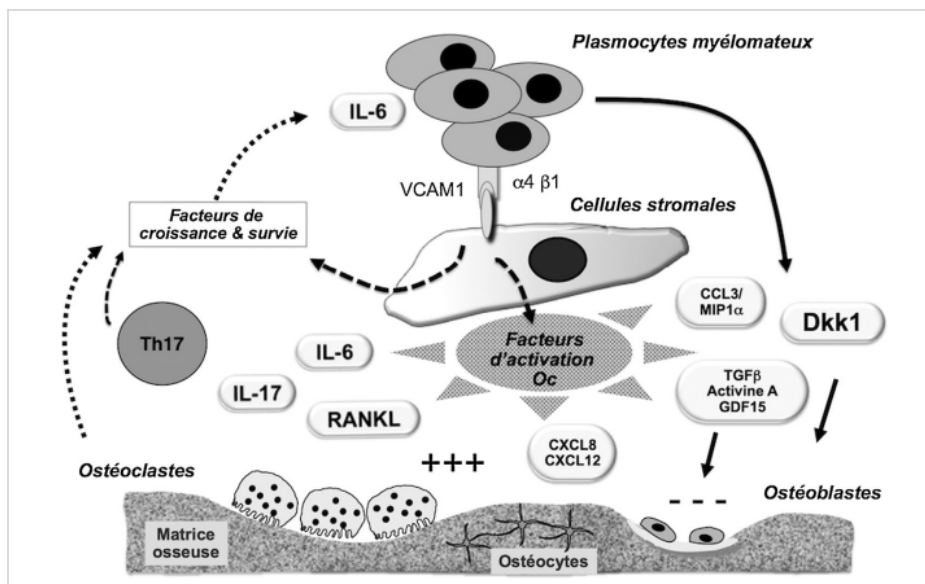


Figure 22 : Mécanismes de l'ostéolyse du myélome

1.2. Dysfonction ostéoblastique dans le myélome

Les lésions osseuses du MM sont de manière très caractéristique purement lytiques, sans réponse ostéoblastique associée, et la formation osseuse est de fait fortement inhibée au cours du MM.

Si les cellules myélomateuses affectent la formation osseuse, les ostéoblastes joueraient un rôle central dans la croissance tumorale qu'ils inhibent, en interagissant directement avec les cellules myélomateuses, ou indirectement avec les autres cellules du microenvironnement médullaire.(19)

La voie de signalisation Wnt intervient dans la formation osseuse, Les protéines Wnt se fixent au récepteur Frizzled et à la protéine LRP5/6, qui agit comme un co-récepteur essentiel, et induisent l'activation de la signalisation intracellulaire, impliquant la voie de la β -caténine, et conduisant à la modulation de l'expression de gènes impliqués dans la différenciation et l'activité des ostéoblastes. Les molécules de la famille Dkk, tout comme la sclérostine ou les protéines sFRP, sont des antagonistes naturels de cette voie Wnt (Figure23) (20).

L'IL-3 est un facteur de croissance pour les cellules MM, c'est également un facteur de découplage, stimulant la résorption osseuse et inhibant indirectement la formation osseuse. L'IL-7 est un autre facteur possible impliqué dans l'inhibition de la formation osseuse ; il inhibe la différenciation ostéoblastique, et inhibe l'activité du facteur de transcription Runx2/Cbfa1 (principal facteur de transcription ostéogénique) . Ces deux facteurs ont été retrouvés en quantité élevée dans la moelle osseuse de patients atteints de MM(20).

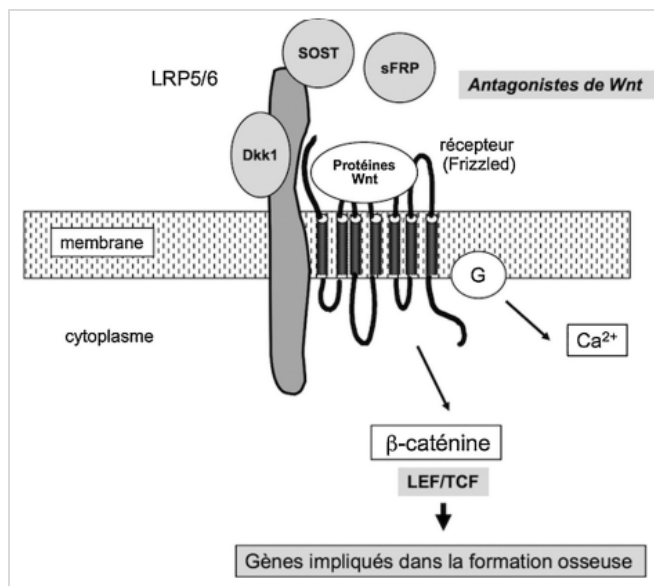


Figure 23:Voie de signalisation Wnt

1.3. Rôle des ostéocytes dans l'ostéopathie du myélome

Les ostéocytes représentent les cellules osseuses les plus abondantes, et la principale source de RANKL. Ils sont également responsables de la production de sclérostine.

L'apoptose de ces cellules est un signal pour le recrutement des ostéoclastes. Au cours du MM, le nombre d'ostéocytes viables serait diminué, principalement par augmentation de leur apoptose, et inversement corrélé au nombre d'ostéoclastes dans les lésions osseuses(21).

Dans un modèle murin de MM, l'interaction des ostéocytes avec les cellules myélomateuses augmentait leur apoptose, la production de RANKL et de sclérostine, et également la prolifération des cellules tumorales.

1.4. Profil des microARNs dans l'ostéopathie du MM

Les microARNs (miRs) sont de petits ARNs qui régulent la dégradation d'ARNm cibles ou inhibent leur traduction. Un rôle régulateur des miRs a été identifié dans la différenciation cellulaire, la prolifération et l'apoptose, ainsi que dans la transformation tumorale. Ils sont devenues des cibles thérapeutiques potentielles en oncologie.

L'inhibition de miR-21 in vitro restaurait la production d'OPG et réduisait celle de RANKL, affectant la capacité de résorption des ostéoclastes(22).

1.5. Cibles thérapeutiques : agents anti-cataboliques

La résorption osseuse prédominante de l'ostéopathie du MM a conduit de longue date à l'utilisation des bisphosphonates dans cette indication, leur efficacité ayant été largement démontrée. Une meilleure connaissance des mécanismes moléculaires sous-tendant l'ostéopathie du MM a ouvert de nouvelles perspectives thérapeutiques tel que : les Anticorps anti-RANKL , les Inhibition de p38 MAPK, les Anticorps anti-BAFF, les Inhibiteurs de SRC(24).

Mais Les agents anti-résorptifs inhibent la résorption osseuse et préviennent l'aggravation de l'ostéolyse, toutefois ils n'ont pas d'effet sur la formation osseuse, et n'améliorent pas la réparation de lésions préexistantes.

1.6. Agents aux effets anti-cataboliques et anaboliques

Compte tenu de la profonde dépression de la formation osseuse associée à l'hyperrésorption osseuse de l'ostéopathie du MM, les stratégies thérapeutiques tendent à cibler la formation osseuse avec (25) :

- Anticorps anti-Dkk1 : stimulent l'activité ostéoblastique, réduisent la formation ostéoclastique, et donc favorisent la formation osseuse
- Bortézomib (VELCADE®) : un inhibiteur du protéasome, a des propriétés anti-tumorales dans le MM et représente une nouvelle arme thérapeutique dans le MM. Il agit également sur les cellules osseuses en augmentant la formation osseuse par inhibition de l'expression de Dkk1 par les cellules stromales.
- Récepteur type IIA de l'activine : L'inhibition de l'activine A pourrait stimuler la formation osseuse ostéoblastique et diminuer la résorption osseuse ostéoclastique.

2. Les cytopénies

L'anémie, la neutropénie et la thrombopénie résultent d'une insuffisance de production secondaire à l'infiltration plasmocytaire de la moelle hématopoïétique. L'anémie est souvent en relation avec le degré d'insuffisance rénale (défaut d'érythropoïétine). Elle est rarement d'origine immune. En revanche, on note fréquemment la présence d'une fausse anémie par expansion du volume plasmatique dont l'intensité est en rapport direct avec des taux élevés d'immunoglobulines circulantes (26).

3. Atteinte rénale

La prévalence de l'atteinte rénale au cours de l'évolution du myélome est de 30 à 50 % selon les séries et la définition utilisée. Environ 30 % des patients atteints de myélome multiple présentent une insuffisance rénale au moment du diagnostic. Elle est le plus souvent réversible mais 10 % des patients vont nécessiter la dialyse. L'insuffisance rénale est associée à une mortalité et à une morbidité plus élevées(27).

L'atteinte rénale est fréquente au cours des proliférations plasmocytaires et lympho-plasmocytaires. Elles résulte le plus souvent de la précipitation ou du dépôt tissulaire d'une immunoglobuline (Ig) monoclonale complète ou d'une chaîne monoclonale isolée, légère (CL) ou lourde. On distingue deux catégories d'atteinte, en fonction des données de la biopsie rénale , et notamment de la nature , de la localisation et du caractère organisé ou non des dépôts ou inclusions d'Ig en microscopie électronique (ME) (Tableau XXII)(28).

Tableau XXII :Né phropathies avec dépôts d'immunoglobulines monoclonales classification immunopathologique(adapté d'après Preud'homme et al

Classification	Type de dépôts	Néphropathie	Type d'IgMo
Néphropathies à dépôts organisés d'Ig monoclonales	Dépôts microtubulaires	Cryoglobuline type I	IgG (IgG3 ++) IgA IgM ($\kappa > \lambda$)
		Cryoglobuline type II	IgM anti-IgG IgA anti-IgG IgG anti-IgG ($\kappa > \lambda$)
		GOMMID ou GN immunotactôide	IgG1 IgG2 IgG3 ($\kappa > \lambda$)
	Dépôts fibrillaires rouge Congo +	Amylose	CL ($\lambda > \kappa$)
			HC tronquée ($\gamma 1, \gamma 4, \alpha$)
	Cristaux	Syndrome de Fanconi	CL ($\kappa > \lambda$)
NCM		CL ($\kappa = \lambda$)	
Néphropathies à dépôts non organisés d'Ig monoclonales	Dépôts amorphes de type Randall	LCDD	CL ($\kappa > \lambda$)
		HCDD	HC ($\gamma > \alpha$) Délétion CH1 ou CH1 + CH2
		LHCDD	CL et HC tronquée
	Dépôts amorphes de type non Randall	Maladie de Waldenström	IgM
		Dépôts d'Ig monoclonales de type non Randall (immune complexes-like)	IgG (IgG3 ++ ; $\kappa > \lambda$) IgM CL isolée

3.1. Néphropathies tubulaires

La tubulopathie myé lomateuse est la plus fréquente (plus de 80 %) des atteintes rénales . Elle est directement liée à la présence de CLL dans les urines . Elle se manifeste par une insuffisance rénale aiguë de profil tubulo -interstitiel (sans albuminurie significative). Dans le myélome, lorsque les quantités de CLL deviennent très importantes, la capacité de réabsorption du tube contourné proximal est dépassée. Les CLL parviennent ainsi en grande quantité dans le tube contourné distal , où elles précipitent avec la protéine de Tamm Horsfall , formant les cylindres myé lomateux. L'insuffisance rénale aiguë, souvent rapidement progressive , résulte à la fois de l'obstruction des tubules par les cylindres mais aussi de la toxicité directe des CLL sur les cellules tubulaires conduisant à l'apparition de lésions fibreuses interstitielles (Figure 24)(29).

a. **Traitement de la tubulopathie myé lomateuse :**

L'objectif est de réduire rapidement et durablement la précipitation tubulaire des CLL. Pour atteindre cet objectif, il est impératif de corriger les facteurs locaux favorisant la précipitation des CLL urinaires. Par ailleurs, il est important de stopper la production de CLL, voire si possible d'épurer les CLL préformées.

a.1. Il s'agit de mesures simples qui doivent impérativement être débutées le plus rapidement possible afin de limiter la précipitation des CLL dans les tubes contournés distaux:

- hydratation saline par voie veineuse ;
- alcalinisation des urines par apport de bicarbonates intraveineux ou par voie orale (eau de Vichy) ;
- correction d' une hypercalcémie (bisphosphonates) ;
- limiter tous les médicaments diminuant le débit de filtration glomérulaire (AINS, IEC/ARA2) ainsi que les produits né phrotoxiques (injection d'iode) ;
- le furosémide doit être évité (il semble faciliter la précipitation des CLL in vitro).

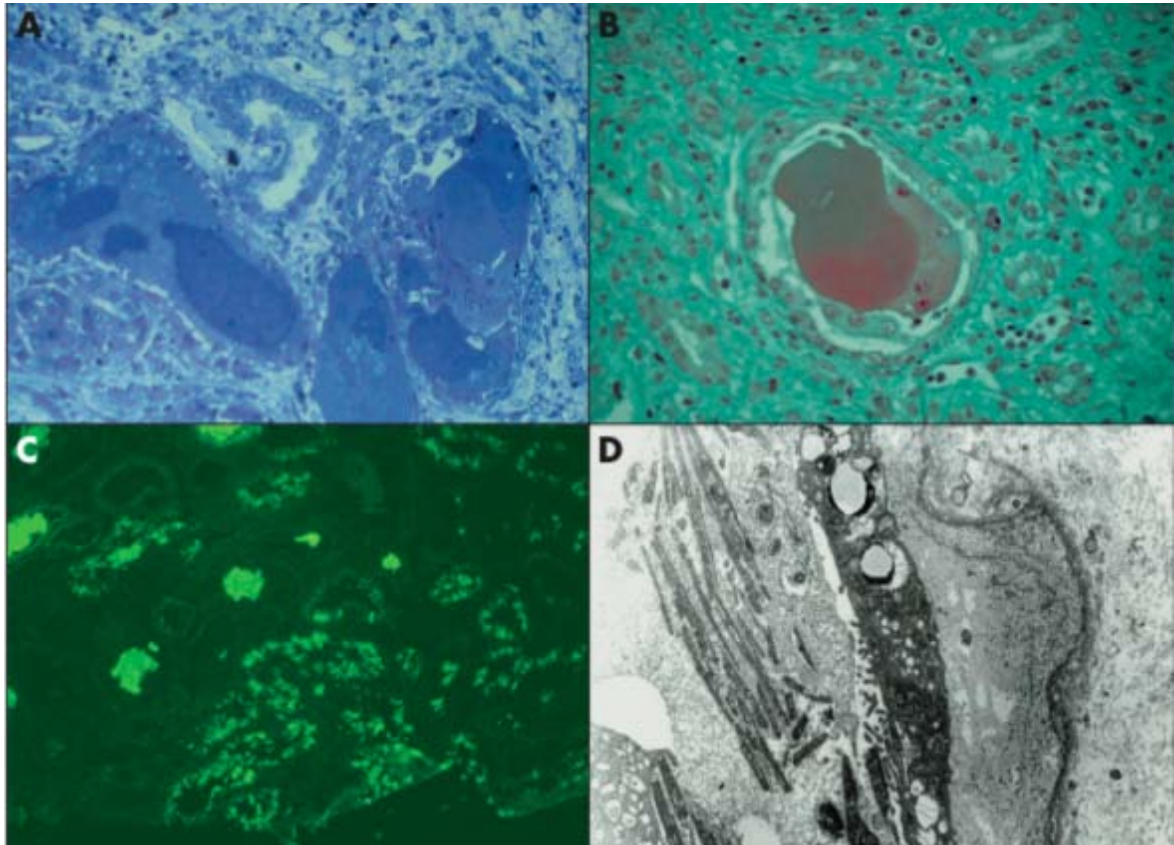


Figure 24 : Néphropathie à cylindres myélomateux, Biopsie rénale

- (A) Microscopie optique (MO) , Nombreux cylindres myé lomateux d'aspect fracturé obstruant les lumières tubulaires et accompagné d'un infiltrat inflammatoire interstitiel
- (B) Cylindre myé lomateux polychromatophile au sein d'une lumière tubulaire Infiltrat inflammatoire et fibrose interstitielle avec réaction granulomateuse (cellule géante multinuclé) au contact du cylindre.
- (C) immunofluorescence directe, Cylindres myé lomateux et gouttelettes de réabsorption tubulaires proximale.
- (D) Microscopie électronique (ME) , Organisation cristalline des chaînes légères monoclonales au sein d'un cylindre myé lomateux Épaississement de la membrane basale tubulaire et dépôts linéaires sur le versant externe, caractéristiques d'une light chain deposition disease de type Randall.

a.2. Épurer les CLL circulantes préformées

Une élimination rapide des CLL plasmatiques par une épuration extrarénale pourrait permettre une meilleure récupération de la fonction rénale en attendant l'efficacité de la chimiothérapie . Les membranes de dialyse habituelles ne permettent pas une épuration suffisante des CLL. Une nouvelle génération de membrane de dialyse dite « *protein-leaking* » avec de larges pores a été développée (Tableau XXIII)(17).

a.3. Stopper la production des CLL par une chimiothérapie

Sans chimiothérapie efficace , l'épuration extrarénale est insuffisante . La chimiothérapie doit être rapidement efficace et bien tolérée malgré l'insuffisance rénale . Dans l'idéal , le métabolisme de la molécule utilisée ne doit pas être modifié par l'insuffisance rénale , évitant ainsi des adaptations complexes des doses et les risques de surdosage.

Depuis 1998, trois nouveaux médicaments ont participé au net allongement de l'espérance de vie des patients : le thalidomide , le borté zomib (Velcade®) et le lé naldomide (Revlimid®).

Plusieurs publications plaident pour une toxicité accrue et incitent à diminuer les doses du thalidomide et du lé naldomide, en revanche , le borté zomib est parfaitement utilisable sans changement de dose en cas d'insuffisance rénale sévère ou de dialyse, avec des taux de réponse et une toxicité équivalente aux situations de fonction rénale normale. Par ailleurs, ce traitement s'accompagne d'une reprise hématologique rapide , nécessaire dans la prise en charge de la néphropathie myé lomateuse

Un protocole national multicentrique (PHRC 2009) mené conjointement par la Société française de néphrologie et l'Intergroupe francophone du myélome (IFM) dont les objectifs sont de définir le meilleur schéma de chimiothérapie chez les patients ayant une insuffisance rénale aiguë (créatininémie supérieure à 200 µmol/L) et d'étudier le bénéfice des membranes de dialyse de haute perméabilité(Gambro HCO1100).

a.4. Intérêt du dosage des CLL sériques dans la prise en charge de la néphropathie associée à une gammopathie monoclonale

Le dosage des CLL apporte une aide importante dans la gestion des patients avec atteinte rénale pour le diagnostic des myélomes à chaînes légères , notamment chez les patients aigus, il est parfois le seul témoin d'une pathologie plasmocytaire de faible masse tumorale (amylose AL, Randall. . .).

Ainsi que le suivi car c'est le seul moyen d'évaluer la réponse d'un myélome à chaînes légères ayant une insuffisance rénale, il reflète également la quantité de CLL parvenant au tubule, représentant ainsi un facteur prédictif de l'atteinte rénale.

Tableau XXIII : Critères de réponse rénale au traitement selon l'IMWG.

Réponse	DFG estimé au moment du diagnostic (mL/min/1,73m ²)	Meilleure clairance de la créatinine obtenue après traitement (mL/min/1,73m ²)
Complète (CR)	<50	≥60
Partielle (PR)	<15	30-59
Mineure (MR)	<15 15-29	15-29 30-59

3.2. Atteinte glomérulaire

L'atteinte est glomérulaire dans 15 à 20% des cas. La protéinurie est alors constituée principalement (plus de 70 %) d'albumine. Ces atteintes résultent surtout de dépôts glomérulaires de fragments d'immunoglobuline (chaînes légères ou lourdes), voire d'immunoglobulines entières. Les principales atteintes glomérulaires peuvent être classées en fonction des caractéristiques des dépôts :

a. Dépôts organisés :

- Amylose AL (principalement liée à des dépôts de CLL lambda),
- Glomérulonéphrites à dépôts organisés microtubulaires d'immunoglobuline monoclonale ou *glomerulonephritis with organized microtubular monoclonal immunoglobulin deposits* (GOMMID) caractérisées par des dépôts d'immunoglobulines entières avec un aspect de glomérulonéphrite membranoproliférative (Figure 25)(18).

b. Dépôts non organisés :

- Maladie de Randall ou *light chain deposition disease* (LCDD) : caractérisée par une glomérulosclérose nodulaire liée à des dépôts non amyloïdes de CLL. Contrairement à l'amylose, l'isotope kappa prédomine. Il s'y associe une atteinte tubulaire caractéristique.

- Maladie par dépôts de chaînes lourdes d'immunoglobuline (HCDD) : caractérisée par une glomérulosclérose nodulaire liée à des dépôts de chaînes lourdes tronquées.

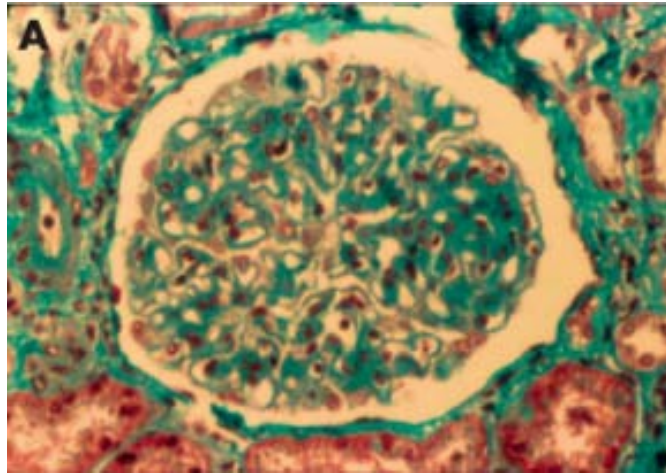


Figure 25 : Glomérulopathie à dépôts organisés d'Ig monoclonale. Biopsie rénale.

3.3. Indications de la ponction biopsie rénale dans le myélome

La réalisation de ce geste à un potentiel risque hémorragique ne fait pas partie des critères obligatoires pour porter le diagnostic de MM , et n'est pas indispensable au diagnostic de tubulopathie myé lomateuse typique . Il s'agit cependant de la seule méthode fiable permettant de prouver le diagnostic, notamment dans le cadre d'essais cliniques, et d'apporter des informations pronostiques sur le potentiel de récupération rénale après traitement. La réalisation d'une biopsie reste indiscutable en cas de suspicion de MGRS ou d'une albuminurie supérieure à 500 mg/24 h, un rapport albuminurie-cré atininurie supérieur à 50 mg/mmol ou un pourcentage d'albumine supérieur à 30 % à l'EPU afin de rechercher une pathologie glomérulaire à tropisme potentiellement extrarénal (27).

Les facteurs diagnostique et Pronostique :

a. Facteurs diagnostique du MM :

Les critères diagnostiques ont fait l'objet d'une révision récente (2014) autorisant le traitement de certains patients asymptomatiques, sur des critères biologiques et radiologiques. Parallèlement, un nouveau score pronostique s'est mis en place (2015), incluant notamment des

anomalies chromosomiques des plasmocytes tumoraux , et participant à la distinction entre des myélomes dits à « risque standard » et à « haut risque ».

Selon les critères de l'International Myeloma Working Group (IMWG), la définition du MM, ce terme renvoyant à des patients éligibles au traitement , repose sur la présence d'une plasmocytose médullaire clonale $\geq 10\%$ (ou plasmocytome osseux ou extramédullaire prouvé histologiquement) et au moins un des critères suivants :

Atteinte pouvant être attribuée à la prolifération plasmocytaire (critères dits CRAB , acronyme pour Calcemia-Renal-Anemia- Bone) :

- hypercalcémie: calcium sérique $> 0,25$ mmol/L (> 1 mg/dL) au dessus de la limite supérieure de la normale ou $> 2,75$ mmol/L (> 11 mg/dL),
- insuffisance rénale: clairance de la créatinine < 40 mL/min ou créatinine sérique > 177 mmol/L (> 2 mg/dL),
- anémie : hé moglobine < 10 g/dL ou > 2 g/dL sous la limite inférieure de la normale,
- lésions osseuses au moins une lésion ostéolytique présente sur les radiographies du squelette, le Scanner ou TEP (tomographie à émission de positons)-Scanner ;

Auxquels ont été ajoutés depuis 2014 trois nouveaux critères :

- Pourcentage de plasmocytes médullaires $\geq 60\%$,
- ratio de chaînes légères libres du sérum ≥ 100 (défini par le test Binding Site, la chaîne légère libre affectée devant être ≥ 100 mg/L),
- > 1 lésion focale à l'Imagerie par Résonance Magnétique (IRM) (d'une taille d'au moins 5 mm).

On distingue cette entité des MM indolents ou asymptomatiques et des dysglobulinémies monoclonales de signification indéterminée - GMSI - communément appelées bénignes ou d'apparence bénigne) (Tableau XXIV)(19).

Tableau XXIV: Définition des principales dysglobulinémies monoclonales selon l'IMWG

Myélome multiple	<p>Plasmocytose médullaire clonale $\geq 10\%$, ET présence d'au moins un critère CRAB. ET/OU au moins un des critères suivants : Plasmocytose médullaire $\geq 60\%$ Rapport chaîne légère libre affectée/ non affectée > 100 Plus d'une lésion osseuse focale à l'IRM</p>
Myélome multiple Asymptomatique	<p>Prolifération plasmocytaire $\geq 10\%$ et $< 60\%$ ET/OU Présence d'une protéine sérique monoclonale (IgG ou IgA) ≥ 30 g/L ET/OU protéinurie de Bence Jones ≥ 500 mg/24 h ET absence de critères CRAB ou de signe d'amylose</p>
GMSI (Gammapathie Monoclonale de Signification Indéterminée)	<p>Plasmocytose médullaire $< 10\%$ ET protéine monoclonale < 30 g/L ET absence de critères CRAB</p>

b. Facteurs Pronostique du MM :

L'évaluation biologique pronostique comprend : (5)

- Les dosages de l'albumine et de la b₂-microglobuline sériques qui déterminent le score pronostique international dit ISS (International Staging System)(Tableau XXV)
- Le taux de Lactate Déshydrogénase (LDH) ;
- une analyse cytogénétique par FISH (Fluorescence In Situ Hybridization) des plasmocytes tumoraux triés pour rechercher une translocation (4 ;14), une délétion (17p), ou une translocation (14 ;16) (même si la recherche de cette dernière anomalie est discutable).

Ces deux derniers paramètres permettent l'évaluation dans le score appelé Revised International Staging System (R-ISS)(Tableau XXVI).

Tableau XXV :Index Pronostique International (ISS, International Staging System)

Stade	Définition	Survie médiane
I	b ₂ m $< 3,5$ mg/L et Albumine ≥ 35 g/L	62 mois
II	Ni stade I, ni stade III	44 mois
III	b ₂ m $\geq 5,5$ mg/L	29 mois

**Tableau XXVI :Index Pronostique International Révisé
(R-ISS, Revised International Staging System)**

Stade	Critères	Fréquence (%)	Suivie à 5ans (%)
I	ISS I Absence d'anomalie cytogénétique de haut risque LDH normale	28	82
II	Aucun critère du stade I ou III	62	62
III	ISS III Anomalie cytogénétique de haut risque LDH augmentée	10	40

Actuellement, l'International Myeloma Working Group recommande la détection de la translocation t(4;14), la délétion 17p et la translocation t(14;16) pour définir les MM de haut risque .

Une analyse multivariée faite d'une grande cohorte de patients (> 1 200) à l'aide de deux méthodes, le SNP-array et la FISH , a identifié cinq anomalies associées à une survie globale plus courte : **del(17p)**, **del(1p32)**, gain **1q**, **t(4;14)** et **trisomie 21**, et une seule anomalie protectrice, la **trisomie 5**.

Une algorithmme pronostique a été développée incluant ces six variables, chacune étant associée à une valeur pronostique spécifique (Tableau XXVII)(30).

Tableau XXVII :Anomalies cytogénétiques pronostiques pondérées du myélome multiple

Anomalies cytogénétiques	Coefficient de pondération	Fréquence
Trisomie 5	0,3	36-40 %
Trisomie 21	0,3	23-25 %
Translocation (4;14)	0,4	12-14 %
Gain 1q	0,5	30-35 %
Del1p32	0,8	7-8 %
Del17p*	1,2	7-8 %

Le coefficient de chaque anomalie s'additionne est le score obtenu peut être compris entre -0,3 et 3,2. Les patients dont le score est compris entre -0,3 et 0 sont de risque favorable (environ 55 %), ceux dont le score est compris entre 0,1 et 0,9 sont de risque intermédiaire (environ 30 %) et ceux dont le score est supérieur ou égal à 1 sont de haut risque (environ 15 %).

* Présente dans plus de 55-60 % des plasmocytes (Tableau6)(31).

4. Facteur diagnostique et pronostique 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.

L'évaluation de la fonction rénale par l'estimation du DFG calculé selon l'équation de MDRD (Modification of diet in renal disease)(31), a permis de classer l'atteinte selon les cinq stades de la maladie rénale.

$$\text{DFGe MDRD} = 30850 \times (\text{créatininémie } [\mu\text{mol/L}])^{-1,154} \times \text{âge}^{-0,203} \times 0,742$$

(si sexe féminin) x 1.210 (si suiet Afro-américain).

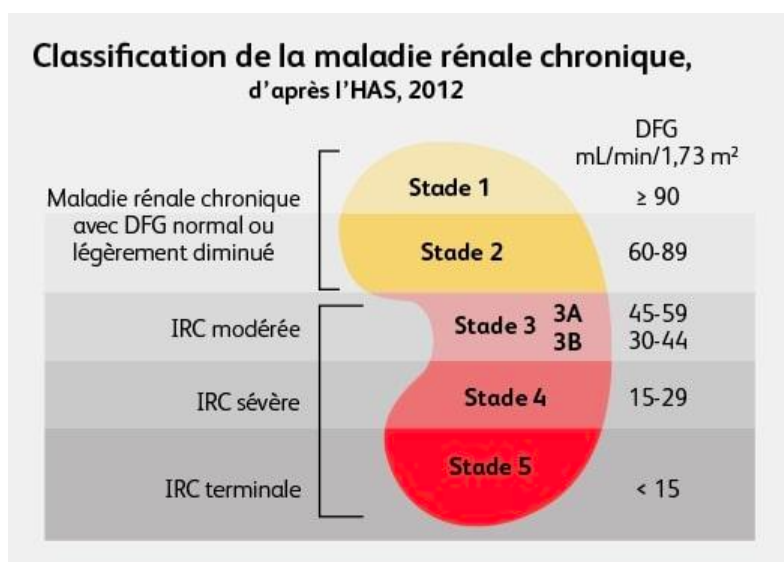


Figure 26 : Stadification de la maladie rénale

III. Discussion des résultats :

1. Profil épidémiologique :

Dans notre série les patients avaient un âge moyen de 63,4 ans, avec des extrêmes 49 à 79 ans et un pic de fréquence entre 60-69 ans.

Pour Le sexe des malades, les données de notre étude vérifient ceux de la littérature, qui note une prédominance Masculine pour toutes les études sauf celle menée en Corée par Sung-Hoon-Jung .

Tableau XXVIII: Les résultats de l'âge et le sexe selon les différentes séries.

Auteurs	Pays	Age	Sexe
Sung-Hoon Jung(32)	Korea	64 ANS	H :49.0% F :51.0%
Seynabou Fall(33)	Sénégal	58,8	F : 48% H : 52%
A. Bouatay(34)	Tunisie	67 ans	H : 63% F :37%
Latifa Mohammadi (35)	Algérie	53 ans	H : 60,54% F : 39,46%
S. Elherrar(36)	Maroc	54,54 ans	H : 62,6 % F : 37,4%
Notre série	Maroc (Marrakech)	63,4 ans	H : 67% F :33%

2. Profil clinique du Myélome :

Les douleurs osseuses sont fréquentes et très souvent inaugurales. Ce sont des douleurs profondes, permanentes, à recrudescence nocturne, non soulagées par le repos qui siègent préférentiellement au niveau du rachis, du bassin et du thorax, voire diffuses. Elles apparaissent et s'aggravent progressivement devenant résistantes aux antalgiques simples et entraînant une impotence fonctionnelle douloureuse.

- Le pourcentage des Douleurs osseuses trouvé dans l'étude de Safae Regragui est de 71%, celui de A.Bouatay est de 74,1% , celui de Latifa Mohammadi est de 75,51% tandis que notre étude a relevé 50% de patients souffrants de douleurs osseuses .

Tableau XXIX : La fréquence des douleurs osseuses selon les différentes séries.

Auteurs	Douleurs Osseuses
Safae Regragui(37)	71%
A. Bouatay(34)	74,1%
Latifa Mohammadi (35)	75.51%
Notre série	50%

3. Profil biologique du Myélome :

Conformément à la littérature, notre série montre la prédominance des paraprotéines migrant en gamma .

La paraprotéine la plus fréquemment retrouvée est une IgG (50%) puis IgA (22,2%), ainsi que les CLL (22,2%).

Tableau XXX : Profil électrophorétique selon les différentes séries.

Auteur	IgG	IgA	Ig M	IgD	Chaînes légères
S. Elherrar(36)	50%	17,6 %	-	0,7 %	25 %
Seynabou Fall(37)	61,8 %	29,4 %	-	-	5,9 %
Safae Regragui(37)	50%	16,7%	-	-	21,4%
N. Gaougaou(38)	56 %	20 %	-	-	20 %
A. Bouatay(34)	61,8 %	29,4 %)	2,9%	-	5,9 %
Latifa Mohammadi (35)	61.04%	19.17%	-	-	16,11%
Notre série	50%	22,22%	-	-	22,22%

Tableau XXXI: Répartition des différentes classes de gammopathie monoclonale selon les différentes séries.

Auteurs	α	β	γ	N	Hypo γ
Seynabou Fall(37)		8,41 %	58,87%	-	-
N. Gaougaou(38)	3 %	28 %	69 %	-	-
A. Bouatay(34)	14,6	19,5	65,8 %	-	-
Notre série	0	28%	55,5%	11,11	5,5

La répartition des patients en fonction de type de chaînes légères dans notre série a montré une prédominance des chaînes légères de type Lambda chez 53% des cas, en parallèle à 47% des cas de chaînes légères type kappa .

Tableau XXXII : Comparaison des sous classes (Kappa et Lambda) aux différentes séries.

Auteurs	Kappa	Lambda
Seynabou Fall(37)	69,84 %	28,57 %
I.BENTEBBAA(39)	51.7%	41.3%
N. Gaougaou(38)	56 %	42 %
Notre série	47 %	53 %

3.1. Myélogramme :

Le myélogramme est indispensable en cas de suspicion de myélome. Il permet de mettre en évidence et de quantifier l'infiltrat plasmocytaire de la moelle osseuse (40).

Notre série rejoint les résultats de la littérature en objectivant un taux élevé de plasmocytes supérieur à 10% dans 88% des cas pour le Myélogramme.

Tableau XXXIII : Résultats du myélogramme dans différentes séries

Auteurs	Supérieur à 10%
Seynabou Fall(37)	64,48%
N. Gaougaou(38)	87%
A. Bouatay(34)	76 %
Latifa Mohammadi (35)	89,79%
Notre série	88%

3.2. L'hypercalcémie :

L'hypercalcémie a été retrouvée chez 33,3% de nos patients. C'est une complication fréquente (2/3 des cas) du MM . Elle est le plus souvent latente cliniquement mais parfois elle peut être à l'origine de signes évocateurs :

- Signes généraux : déshydratation.
- Signes digestifs: douleurs abdominales, constipation, anorexie et vomissement.
- Signes neurologiques et psychiques : troubles confusionnels, obnubilation voir coma.
- Syndrome polyuro polydipsique.
- Insuffisance rénale.

L'incidence de l'hypercalcémie au cours du MM est très diversement appréciée selon les auteurs.

Tableau XXXIV : Fréquence de l'hypercalcémie selon les différentes études.

Auteurs	%
Seynabou Fall(37)	20,56 %
Safae Regragui(37)	28%
N. Gaougaou(38)	20 %
Hicham Rafik (37)	37,5 %
Notre série	33,3%

3.3. La numérotation formule sanguine :

La NFS est également un examen capital dans le bilan diagnostique d'un myélome. Elle permet d'apprécier le retentissement de l'infiltration plasmocytaire de la moelle osseuse.

Elle met fréquemment en évidence une anémie, plus rarement une thrombopénie et, de manière exceptionnelle, une neutropénie (38).

Notre série présente des cas élevés d'anémie et de thrombopénie avec respectivement un taux de 61% et de 39% , ce qui concorde avec les résultats de la littérature .

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

Auteurs	Anémie	Thrombopénie
Sung-Hoon Jung(33)	68.4%	-
Latifa Mohammadi (36)	78.52%	11.56%
A. Bouatay(35)	37 %	33,3 %
N. Gaougaou(39)	84,3 %	22 %
Notre série	61%.	39%

4. Profil pronostique :

4.1. La β 2-microglobuline :

Au cours du myélome multiple, la concentration sérique de la β 2-M est d'autant plus élevée que la masse tumorale est importante. Cependant, son élimination étant rénale, la valeur

sérique est augmentée en cas d'insuffisance rénale, étant elle-même un facteur pronostique péjoratif.

La β 2-M est donc un facteur pronostique primordial, même si sa signification n'est pas univoque. Il est communément admis que la valeur pronostique de la β 2-M est linéairement corrélée à sa concentration sérique.

En pratique, plusieurs seuils ont été proposés, en fonction des études ; ils varient de 3 à 6 mg/L.(43)

Dans l'étude réalisée par A. Bouatay(35) à propos de 54 cas, la β 2-microglobuline (\geq 6 mg/L) était augmentée chez 28,6 % des patients.

Selon l'étude faite par N. Gaougaou(39), 86 % des patients avaient la β 2- microglobuline \geq 2,5 mg/l.

Dans notre présente étude, la β 2-microglobuline était retrouvée supérieur à 4 mg/l dans 4 cas soit 33 %.

Tableau XXXVI : Étude comparative de Beta-2 microglobuline par rapport aux différentes séries.

Auteurs	% de la β 2-microglobuline élevé
A. Bouatay(35)	28,6
N. Gaougaou(39)	86
Notre série	42

4.2. Classification de Salmon et Durie : (Annexe 2)

Nous avons effectué une étude comparative de la classification de Salmon et Durie entre notre série et celles de la littérature.

Selon la classification de Salmon et Durie, 72% de nos patients sont découverts au stade III contre 11% et 17% pour les stades II et I. Nous avons constaté que la majorité de nos malades sont à un stade déjà avancé, ce qui est en concordance avec les données de la littérature.

Tableau XXXVII : Stades de Salmon et Durie par rapport aux différentes séries.

Auteurs	Stades					
	I		II		III	
	A	B	A	B	A	B
Seynabou Fall(38)	1,87%		10,28%	5,61%	53,27%	28,97%
N. Gaougaou(39)	8 %		76 %		69 %	31 %
Latifa Mohammadi (36)	-		-		100%	
S. Elherrar(37)	-		-		60,2%	32,8 %
KOFFI K.G(44)	22%		18%		60%	
Notre série	17%		5,5%	5,5%	33%	39%

4.3. ISS :

Nous avons comparé les taux des patients selon les différents stades de la classifications ISS . Ces derniers s'avèrent être élevés dans le 2eme et 3eme stade . Résultats qui s'alignent avec les données de la littérature .

Tableau XXXVIII : Score pronostique ISS par rapport aux différentes séries.

Auteurs	ISS		
	I	II	III
Safae Regragui (38)	30%	23 %	47 %
N. Gaougaou(39)	22 %	43%	35%
Sung-Hoon Jung(33)	6.1%	27.6%	66.3%
Notre série	14%	57%	29%

5. Atteinte rénale :

La prévalence de l'atteinte rénale au cours de l'évolution du myélome est de 30 à 50 % selon les séries et la définition utilisée.

Environ 30 % des patients atteints de myélome multiple présentent une insuffisance rénale au moment du diagnostic. Elle est le plus souvent réversible mais 10 % des patients vont nécessiter la dialyse. L'insuffisance rénale est associée à une mortalité et à une morbidité plus élevée (45).

Selon l'étude faite par Safae Regragui (38), l'insuffisance rénale était présente chez 41,5%.

Dans l'étude de Hicham Rafik(38) et de N. Gaougaou(39), l'insuffisance rénale était trouvée respectivement chez 50% et 52 % des patients. D'après l'étude faite par A. Bouatay(35), 19 % des patients avaient une insuffisance rénale.

L'insuffisance rénale était présente chez 43,75% de nos patients. Ce résultat est conforme à ceux obtenus dans la littérature.

L'insuffisance rénal était constante chez 44% de nos malades avec 5 cas ayant une créatinine supérieure à 20 mg/l (28%) témoin d'une atteinte rénale sévère au diagnostic de l'hémopathie.

2 patients avaient déjà un DFG à moins de 15 ml/min au diagnostic .

Tableau XXXIX : Fréquence de l'insuffisance rénale selon les différentes séries.

Auteurs	IR
Safae Regragui(38)	41,5 %
Hicham Rafik(38)	50%
N. Gaougaou(39)	52 %
I.BENTEBBAA(40)	42%
A. Bouatay(35)	19 %
Notre série	44%

6. Profil Thérapeutique :

Le myélome reste, à ce jour, une maladie incurable, qui rechute même en cas de réponse prolongée après une thérapie initiale.

Le but de la thérapie initiale est de contrôler rapidement le processus néoplasique et d'empêcher la survenue de complications. Elle n'est entamée que chez les patients qui ont des symptômes imputables au myélome ou des biomarqueurs de malignité.

Les stratégies employées varient selon que le patient soit éligible à l'autogreffe de cellules souches hématopoïétiques ou non (7).

En ce qui concerne les protocoles utilisés nous remarquons une discordance entre les nôtres ceux présent dans la littérature.

Cet écart peut être justifié par le cout, la couverture sociale et la disponibilité de certains traitements plus que d'autre au sein de l'hôpital.

Tableau XL : Les protocoles utilisés selon les différentes séries.

Auteurs	VTD	CTD	VCD	VMP
Hicham Rafik(34)	15,4 %	41%	-	-
Latifa Mohammadi(35)	34 %	-	14,3%	-
Notre série	66,7	16,6	11,11	5,5

6.1. Traitement du myélome multiple pour les patients éligibles à une greffe :

Le traitement du patient jeune (≤ 65 ans) répond à une logique qui vise à obtenir la meilleure réponse possible après un court traitement «d'induction» pour pouvoir ensuite procéder à un traitement intensif «de consolidation» afin de prolonger le plus longtemps possible la survie sans progression (46).

Le traitement de référence actuel en première ligne repose sur la combinaison de 3 agents.

L'association synergique d'un IMiD (Thalidomide ou Lénalidomide) aux inhibiteurs du protéasome, comme le Bortézomib, et à la Dexaméthasone (triplets VTD et VRD) a prouvé qu'elle permet de potentialiser l'effet antitumoral, en permettant l'obtention d'un meilleur taux de RC ou de très bonne réponse partielle, ce qui se traduit par une survie sans progression (SSP) plus longue qu'avec le VD ou le TD seuls ou avec les régimes anciens à base d'Alkylants/anthracyclines (47)(48).

La combinaison optimale semble être actuellement le VTD, supérieur au VCD concernant le taux de RC et de réponses partielles, bien que plus toxique (Figure 27)(48).

Dans notre série , l'évolution des patients éligibles à l'ASCT (13 patients) par la suite ont été classé en post induction 23,1% RC ,15,4% TBRP , 23,1% RP , 38,4% MP . Tandis que 2 de nos patients étaient toujours en induction .

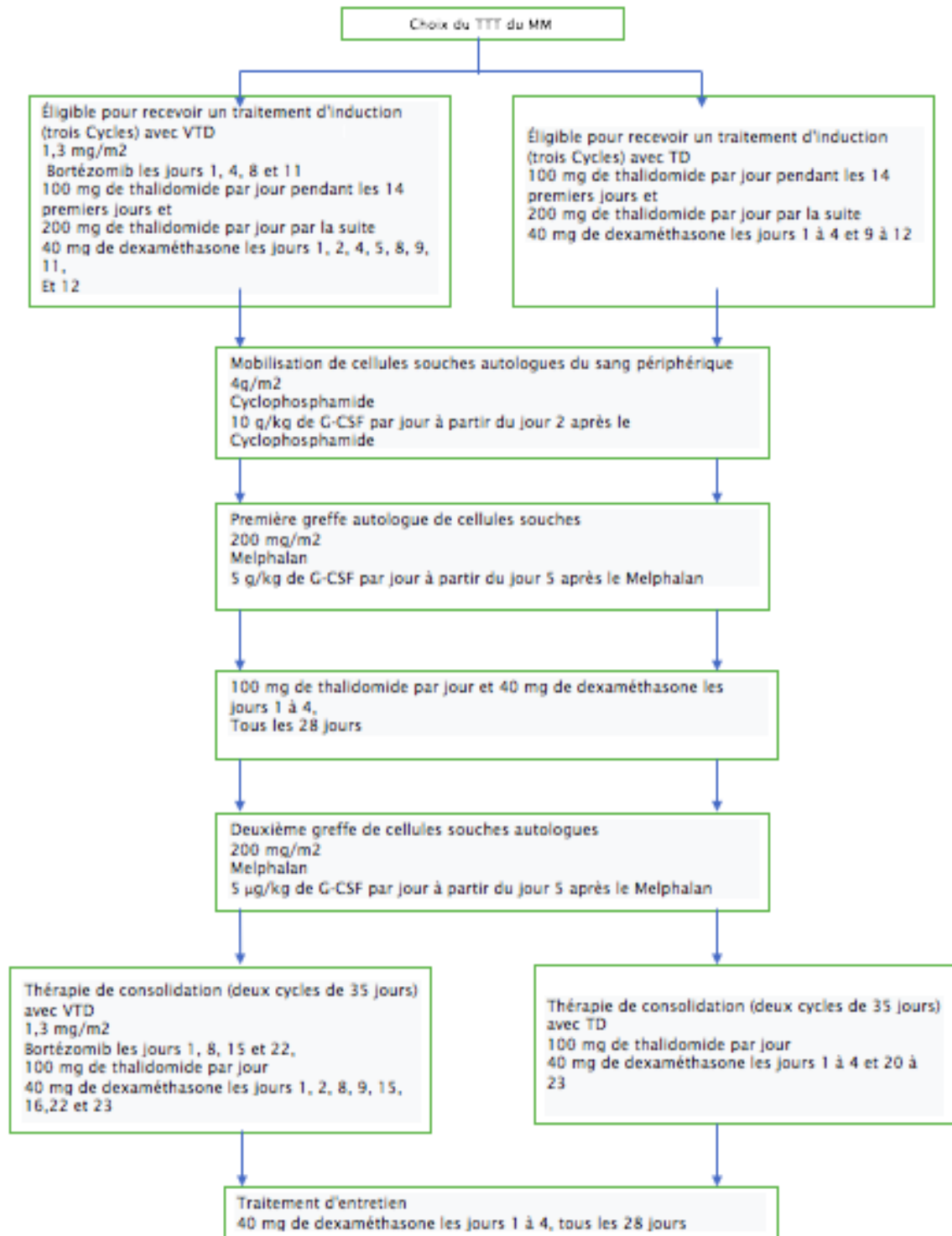


Figure 27 : Protocole VTD

VTD=Bortezomibe avec thalidomide plus Dexamethasone.

TD=thalidomide plus Dexamethasone.

G-CSF=granulocyte colony-stimulating factor.

6.2. Traitement du myélome multiple en première intention pour les patients non éligibles à une greffe :

Pour les patients inéligibles à l'ASCT, le traitement standard consiste en plusieurs cycles d'une association incluant un agent immunomodulateur (Lénalidomide) ou un inhibiteur du protéasome (Bortézomib), en combinaison avec un glucocorticoïde (Prednisone) et avec un agent alkylant (melphalan). Deux combinaisons validées par l'Agence européenne des médicaments (l'EMA) ont démontré une efficacité équivalente: Bortézomib–Melphalan–prednisone (VMP) ou lénalidomide–Dexaméthasone(49).

L'association VMP (Melphalan–Prednisone–Borté zomib) est, en 2015, un des grands standards du traitement de 1ere ligne du myé lome du sujet âgé . Cependant, son profil de tolérance reste difficile, malgré le passage à la voie sous–cutané et l'utilisatbn hebdomadaire du borté zomib– ce qui limite par ailleurs la dose d'intensité . Certaines études discutent même le recours au Carfilzomib qui est un inhibiteur du proté asome de nouvelle génération dont le profil de tolérance est différent du borté zomi b avec absence de neuropathie , mais nécessité d'une surveillance cardiaque et rénale (38).

Dans notre série, nos 3 patients ont bénéficié de chacun des Protocoles VMP (Melphalan–Bortézomib–Prednisolone), VCD (Bortézomib–Cyclophosphamide–Dexamethasone)et VTD (Bortézomib–Thalidomide–Dexamethasone).

Et leur évolution était marquée par une réponse classée RC, VGRP et RP selon les critères des réponses IMWG .

7. Surveillance et suivi :

Le myélome multiple est une maladie qui tend à devenir chronique, nécessitant un suivi à vie, celui-ci est fondé sur l'examen clinique et sur des examens complémentaires sanguins, urinaires et radiologiques. Le rythme du suivi diffère selon le stade de la maladie .

Le suivi du myélome s'intègre donc dans une prise en charge médicale globale qui prend en compte notamment les principales complications du myélome (la douleur, l'insuffisance

rénale, les troubles hématologiques, les événements thromboemboliques) et leur interaction avec les autres comorbidités du patient et ses traitements(9).

En cas d'administration de thalidomide, une surveillance des patients est particulièrement recommandée dans les domaines suivants : risques thromboemboliques veineux ; neuropathies périphériques ; érythème/réactions cutanées ; bradycardie, syncope et somnolence (Tableau XLI)(49).

Tableau XLI : Principaux effets secondaires des nouveaux traitements du myélome multiple.

Molé cule	Effets secondaires
Thalidomide (T)	Dépendants de la dose et de la durée du traitement Neuropathie périphérique induite par le thalidomide Somnolence Constipation Réactions cutanées Bradycardie, syncope Thromboembolie, nécessitant une prophylaxie Neutropénie et thrombocytopénie
Lénalidomide Revlimid (R)	Complications hématologiques(cytopénies) Thromboses veineuses et artérielles Infections Réactions cutanées sévères Sur le long cours : diarrhée chronique Adaptation des doses en cas d'insuffisance rénale
Pomalidomide Imnovid	Cytopénies(anémie neutropénie et thrombopénie) Infections Confusion, altération de l'humeur Œdèmes périphériques Réactions cutanées
Bortézomib Velcade (V)	Cytopénies(thrombopénies menaçantes) Neuropathie périphérique induite par le bortézomib Réactivation virale(HSV) (qui justifie l'introduction d'un traitement par valaciclovir) Troubles digestifs Asthénie céphalées Eruption cutanée
Carfilzomib Kyprolis	Anémie thrombocytopénie Toxicité cardiaque avec surcharge pulmonaire Hypertension artérielle Insuffisance rénale aiguë sur syndrome de lyse
Ixazomib Ninlaro	Rash cutané Thrombocytopénie Troubles gastro-intestinaux Polyneuropathie
Daratumumab (anti- CD38)	Réactions liées à l'infusion(pyrexie, allergie) Bronchospasme (attention aux patients avec BPCO) Cytopénies(3 lignées) Infection des voies aériennes supérieures Asthénie
Elotuzumab (anti-CS-1)	Réactions liées à l'infusion Pyrexie Troubles digestifs Infections



RECOMMANDATIONS



L'éducation thérapeutique du patient (ETP) vise à l'aider ainsi que ses proches à comprendre la maladie et le traitement, coopérer avec les soignants, vivre le plus sainement possible et maintenir ou améliorer sa qualité de vie.

L'ETP devrait rendre le patient capable d'acquérir et garder les ressources nécessaires pour gérer de façon optimale sa vie avec la maladie et prévenir les complications évitables.

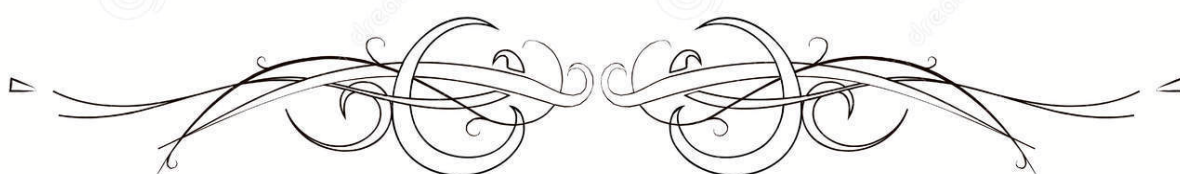
Celle-ci permet au patient de(1) :

- Comprendre sa maladie, les traitements et leurs effets indésirables éventuels ainsi que la possibilité de participer à un essai thérapeutique.
- S'informer sur les précautions à prendre notamment :
 - Éviter la déshydratation,
 - Signaler sa maladie systématiquement avant toute investigation de radio diagnostic si celle-ci nécessite l'injection de produit hydrosoluble iodé,
 - Ne pas recourir à des thérapeutiques manuelles sans avis médical,
 - Prévenir les thromboses veineuses notamment en cas de déplacement en avion,
 - Assurer une bonne hygiène dentaire,
 - adapter son régime alimentaire (si corticothérapie),
 - Éviter les anti-inflammatoires non stéroïdiens,
- Pour les patients sous Imids : Thromboprophylaxie continue , connaître le risque tératogène (risque de phocomélie).
- L'importance de la vaccination contre le pneumocoque avant de débiter le traitement spécifique et après l'auto-greffe.
- La vaccination annuelle du patient et de son entourage contre la grippe ainsi que le COVID.
- Améliorer l'adhésion au traitement ambulatoire pour mieux soulager les symptômes.
- Participer à la planification du suivi après le traitement
- D'être sensibilisé aux signes de reprise évolutive

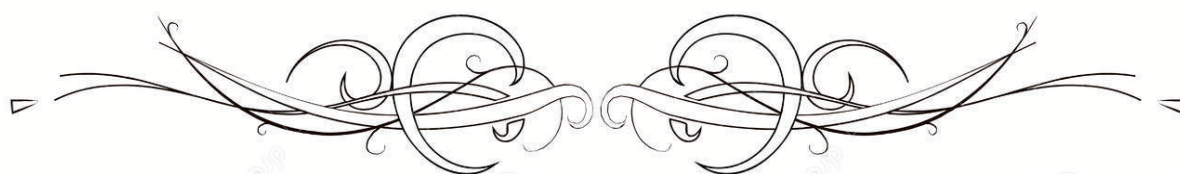
- Chez les patients en âge de procréer: connaître la possibilité de consultation spécialisée en fertilité.
- Faire face à des changements de son mode de vie (activité physique, activité professionnelle, équilibre diététique, etc.).
- Impliquer son entourage dans la gestion de la maladie, des traitements et des répercussions qui en découlent.

« Un patient mieux informé, plus compétent et proactif en tire un bénéfice important quel que soit son pronostic »(49).

B.Delcour, président AF3M.



CONCLUSION



L'insuffisance rénale représente une complication évolutive majeure de la maladie myélomateuse et un facteur pronostic péjoratif bien établi.

L'augmentation de l'incidence du Myélome Multiple qui va avec le vieillissement de la population font que cette maladie constitue un challenge diagnostique et thérapeutique .

C'est une maladie qui reste incurable ,malgré le développement de nouvelles thérapies hautement efficaces.

Peu d'études récentes se sont penchées vers l'analyse épidémiologique de l'évolution de l'atteinte rénale du myélome ainsi que son impact sur la survie des patients à l'ère de l'emploi des molécules de nouvelle génération.



ANNEXES



ANNEXE 1 :

Fiche d'exploitation

I. Données démographiques :

- Nom et prénom : Sexe : F M
- Âge :
- Origine : Urbain Semi Urbain Rural Non connu
- Le délai d'apparition de l'atteinte rénale par rapport au myélome :

II. ATCDs médicaux et chirurgicaux :

HTA, Diabète, Tabac, AINS, Plantes médicinales ...

III. Données cliniques :

- Les signes généraux : Asthénie amaigrissement fièvre anorexie
- Sd osseux
(Douleurs osseuses, tuméfaction ,fractures pathologique)
- Sd anémique
(Asthénie, Pâleur, Dyspnée d'effort puis de repos, Vertiges, Céphalées, Tachycardie, Souffle cardiaque anorganique)
- Sd d'hyperviscosité
(Acouphènes, vertiges, hypoacousie, baisse de l'acuité visuelle)
- Signes Neurologiques
- Autres:

IV. Données biologiques :

- NFS:
- VS:
- Calcémie Corrigée:
- L'Urée
- La Créatinine:
- Le DFG:
- L'albuminémie:
- La Protidémie:
- EPPS:

- IFPS:
- IFPU:
- La Protéinurie de Bence Jones:
- Dosage des chaînes légères:
- Le calcul du rapport kappa/lambda (k/l)
- Le dosage de la β 2-microglobuline

V. Données radiologiques :

- Rx Standard
- TDM
- IRM
- Fond d'œil

VI. Données anatomo-pathologiques :

- Myélogramme
- BOM
- PBR
- Autres Biopsie (cutanée, un processus Tumoral)

VII. Traitement :

- TTT symptomatique:
(Antalgiques, CTC, Bisphosphonates, ATBprophylaxie, Thromboprophylaxie, Erythropoïétine)
- TTT Spécifique:: (Hémodialyse , greffe de MO , Chimiothérapie)

VIII. Pronostic :

- Fc de mauvais pronostic :
- Comorbidités
- Age

IX. Evolution :

- La réponse au ttt :
- Les complications:
- Décès:

ANNEXE 2 :

Tableau XLII : Classification du myélome multiple selon Salmon et Durie

	Critères
Stade I	<p>Myélome de faible masse tumorale</p> <p>Présence de tous les critères suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hémoglobine > 10 g/dl • Calcémie < ou = 3 mmol/l • Os normal ou un seul plasmocytome osseux • Faible taux d'immunoglobuline monoclonale : IgG sérique < 50 g/l IgA sérique < 30 g/l • Protéïnurie monoclonale < 4 g/24 h
Stade II	<p>Myélome de masse tumorale intermédiaire</p> <p>Regroupe les myélomes multiples ne répondant ni aux critères de stade I, ni aux critères de stade III</p>
Stade III	<p>Myélome de forte masse tumorale</p> <p>Présence d'un ou plusieurs des critères suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hémoglobine < 8,5 g/dl • Calcémie > 3 mmol/l • Atteinte ostéolytique multiple • Taux élevé d'immunoglobuline monoclonale : IgG sérique > 70 g/l IgA sérique > 50 g/l • protéïnurie monoclonale > 12 g/24 h
	Sous-classification selon la fonction rénale
Stade A	<ul style="list-style-type: none"> • Créatinine < 20 mg/l
Stade B	<ul style="list-style-type: none"> • Créatinine > ou = 20 mg/l

**Tableau XLIII : Facteurs pré-thérapeutiques de mauvais pronostic
(analyse à une seule variable)**

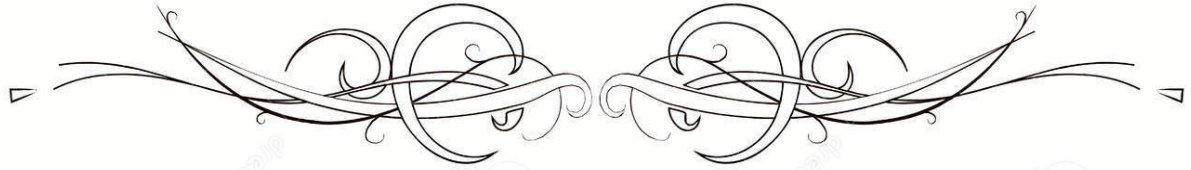
Facteur pronostique de la survie
<ul style="list-style-type: none">• Age \geq ou = 70 ans• Beta2-microglobuline sérique \geq ou = 4 ou 6 mg/l• Anomalies cytogénétiques• Index de prolifération plasmocytaire \geq ou = 1 %• Hypoalbuminémie \leq ou = 30 g/l• Anémie• Insuffisance rénale• Thrombopénie• Augmentation des LDH• Elévation de la CRP• Plasmocytes circulants• Plasmocytose médullaire \geq ou = 50 %• Morphologie plasmoblastique (moëlle osseuse)

**Tableau XLIV : Système international de classification
du myélome multiple .**

Stade	Critères	Survie (médiane)
I	Bêta2-m $<$ 3,5 mg/l + albuminémie \geq ou = 35 g/l	62 mois
II	Ni stade I, ni stade III	44 mois
III	Bêta2-m \geq ou = 5,5 mg/l	29 mois



RÉSUMÉS



Résumé :

L'atteinte rénale au cours du myélome multiple est fréquente, elle complique la prise en charge des patients et aggrave souvent le pronostic.

L'objectif de ce travail est d'évaluer la fréquence, le profil clinico-biologique et évolutif de l'atteinte rénale et de sa sévérité chez les patients atteints de myélome multiple au sein du service d'hématologie de l'hôpital Avicenne Marrakech .

Une étude rétrospective unicentrique a été menée portant sur tous les patients atteints de myélome sur une période de 5 ans entre 2015 et 2020.

Elle a analysé les paramètres épidémiologiques, la présentation clinique ainsi que le tableau biologique à l'admission et au cours de l'évolution et a classé nos patients en deux groupes : Le Groupe 1 comportant tous les patients atteints de myélome, et le Groupe 2 composé de ceux présentant un myélome multiple avec atteinte rénale.

Notre étude a comporté 18 patients. L'âge médian était de 63,4ans (extrêmes de 49 à 79 ans). 44% de nos patients avaient une atteinte rénale dont 25% était inaugurale.

50% avaient un myélome à IgG et 25% à IgA. Une plasmocytose > 10% avait été objectivée chez 89% des patients .

La créatinine médiane était à $42,7 \pm 35$ mg/l.

57% étaient classés ISS II.

39% stade IIIB de Durie et Salmon.

La ponction biopsie rénale n'a pas été réalisée chez nos patients en raison de ses complications.

Nos malades ont tous reçu un traitement symptomatique et ceux qui ont reçu le protocole VTD (Bortézomib, thalidomide et dexaméthasone) comme traitement de première intention sont les plus nombreux (66,7%).

Une réponse hématologique globale a été obtenue dans 89% des cas dont (22,22%) de RC, (16,6%) de VGPR, (22,22%) de RP .

La prise d'AINS, l'anémie, l'hypercalcémie, l'infection, un pic monoclonal des immunoglobulines gamma, étaient corrélés à l'existence d'une atteinte rénale.

Abstract :

Kidney damage in multiple myeloma is common.

It complicates patient management and often worsens the prognosis.

The objective of this work is to assess the frequency, the clinical-biological and evolutionary profile of renal impairment and its severity in patients with multiple myeloma in the hematology department in Avicenna military hospital of Marrakech.

A single-centre retrospective study was conducted including admitted myeloma patients over a 5-year period, between 2015 and 2020.

We analyzed the epidemiological parameters, the clinical status as well as the biological findings, on admission and during their evolution. We then classified our patients into two groups: Group 1 with patients with myeloma, and Group 2 involving those with multiple myeloma suffering from kidney damage.

Our study involved 18 patients. The median age was 63.4 years (range 49 to 79 years). 44% of our patients had renal impairment, 25% of which was initial.

50% had IgG myeloma and 25% IgA. Plasmocytosis > 10% was found in 89% of patients.

The median creatinine was 42.7 ± 35 mg / L.

57% were classified ISS II.

39% stage IIIB of Durie and salmon.

A kidney puncture biopsy was not performed in our patients due to its complications.

Our patients all received symptomatic treatment and those who received the VTD protocol (bortezomib, thalidomide and dexamethasone) as first-line treatment are the most numerous (66.7%).

The overall haematological response was obtained in 89% of cases including (22.22%) CR, (16.6%) VGPR, (22.22%) RP.

AINS use, anaemia, hypercalcemia, infection, monoclonal gamma immunoglobulin peak, were correlated with the existence of kidney damage.

ملخص

يعد تلف كللي في الورم النخاعي المتعدد أمراً شائعاً، مما يصعب من مهمة الاهتمام بالمريض وغالباً ما يؤدي إلى تفاقم التكهن الطبي.

الهدف من هذا العمل هو تقييم وتيرة المرض، والمنهاج السريري البيولوجي والتطوري للضعف الكلوي وشدته لدى المرضى الذين يعانون من الورم النخاعي المتعدد في قسم أمراض الدم بالمستشفى العسكري ابن سينا بمراكش.

تم إجراء دراسة استيعادية في مركز واحد شملت جميع مرضى الورم النخاعي المتعدد على مدى 5 سنوات بين 2015 و2020.

قامت بتحليل العوامل الباثية السريرية والبيولوجية عند أول معاينة وأثناء تطور الحالة. وصنف مرضانا إلى مجموعتين: المجموعة 1 التي تضم جميع المرضى الذين يعانون من الورم النخاعي المتعدد، والمجموعة 2 تتكون من أولئك الذين يعانون من الورم النخاعي المتعدد مع تلف كللي.

شملت دراستنا 18 مريضاً، متوسط أعمارهم هو 63,4 سنة (من 49 إلى 79 سنة). كان 44% من مرضانا يعانون من قصور كلوي، 25% منها أولية. تم العثور على داء البلازما (10% لدى 89% من المرضى). كان متوسط الكرياتينين 42.7 ± 35 ملجم/ لتر.

ISS II 57% تم تصنيفهم

39%. المرحلة الثالثة ب من الدوري والسلمون

لم يتم إجراء خزعة ثقب كللي لدى مرضانا بسبب مضاعفاته.

تلقى جميع مرضانا علاجاً للأعراض وكان أولئك الذين تلقوا بروتوكول (بورتيزوميب، ثاليدومايد

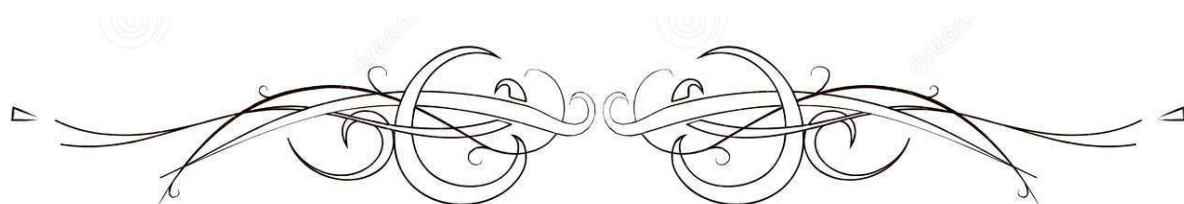
وديكساميثازون) كخط علاج أول هم الأكثر عدداً 66%.

ذلك تم الحصول على استجابة دموية شاملة في 89% من الحالات بما في ذلك (22.22% CR :

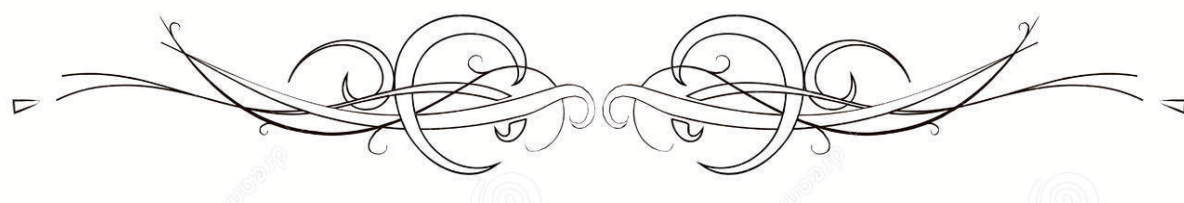
VGPR (16.6%)، RP. (22.22%)

ارتبط استخدام مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية، وفقر الدم، وفرط كالسيوم في الدم والعدوى، والذروة

وحيدة النسيلة في الغلوبولين المناعي غاما، بوجود تلف في الكللي.



BIBLIOGRAPHIE



1. **Horn, F., & Lamarche, T. (2005).**
L'Université Médicale Virtuelle Francophone (UMVF).Item 166 Myélome multiple des os.
2. **Courant, M. (2018).**
Incidence et impact de l'atteinte rénale sur le devenir des patients suivis pour un Myélome Multiple de 2002 à 2017 dans le département de la Gironde.
3. **Rajkumar, S. V., Dimopoulos, M. A., Palumbo, A., Blade, J., Merlini, G., Mateos, M. V., ... & San Miguel, J. F. (2014).**
International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *The lancet oncology*, 15(12), e538–e548.
4. **R. DE LA FAILLE ,**
Estimation de la fonction rénale MDRD mieux que Cockcroft et Gault
5. **Manier, S., de la Contrie, M. D. C., Hieulle, J., Daniel, A., & Facon, T. (2019).**
Myélome multiple: des critères diagnostiques et pronostiques renouvelés et de forts espoirs thérapeutiques. *La Presse Médicale*, 48(7–8), 825–831.
6. **Moumas, E., Sirac, C., Delbès, S., Desport, E., Plaisier, E., Jaccard, A., ... & Touchard, G. (2011).**
Atteintes rénales au cours du myélome multiple et des gammopathies monoclonales. *Hématologie*, 17(5), 342–356.
7. **Vrancken, L., Muller, J., Lejeune, M., Grégoire, C., Delens, L., Jaspers, A., ... & Beguin, Y. (2018).**
Nouveautés dans la prise en charge du myélome. *Rev Med Suisse*, 14, 1438–42.
8. **Caulier, A.**
Traitements de première ligne chez les patients jeunes: recommandations.
9. **Le Collège de la Haute Autorité de Santé en décembre 2010.**
Guide affection de longue durée: Tumeur maligne, affection maligne du tissu lymphatique ou hématopoïétique, Myelome multiple.
10. **Attal, M., Harousseau, J. L., Stoppa, A. M., Sotto, J. J., Fuzibet, J. G., Rossi, J. F., ... & Bataille, R. (1996).**
A prospective, randomized trial of autologous bone marrow transplantation and chemotherapy in multiple myeloma. *New England Journal of Medicine*, 335(2), 91–97.
11. **Fares, S., Hadri, H., Rachid, M., Moutiqui, T., Oukkache, B., & Quessar, A. (2021).**
Myélome multiple et autogreffe des cellules souches hématopoïétiques sans cryoconservation: expérience du Service d' Hématologie Clinique de Casablanca au Maroc. *The Pan African Medical Journal*, 39.

12. **Benider, A., Bendahhou, K., Afghar, S., Charrat, B., & Ahmadaye, I. K. (2016).**
Registre des cancers de la région du grand Casablanca pour la période 2008–2012. *Foundation Lalla Salma*.
13. **Cowan, A. J., Allen, C., Barac, A., Basaleem, H., Bensenor, I., Curado, M. P., ... & Fitzmaurice, C. (2018).**
Global burden of multiple myeloma: a systematic analysis for the global burden of disease study 2016. *JAMA oncology*, 4(9), 1221–1227.
14. **Michaux, J. L. (2018).**
Myélome multiple: introduction. *Bulletin de l'Académie Nationale de Médecine*, 202(5–6), 919–922.
15. **Courant, M. (2018).**
Incidence et impact de l'atteinte rénale sur le devenir des patients suivis pour un Myélome Multiple de 2002 à 2017 dans le département de la Gironde.
16. **Chaubert, A. B., Delacrétaz, F., & Schmidt, P. M. (2005).**
Myélome multiple. In *Schweizerische Medical Forum* (Vol. 5, pp. 309–316).
17. **Bataille, R., Chappard, D., & Basle, M. (1995).**
Excessive bone resorption in human plasmacytomas: direct induction by tumour cells in vivo. *British journal of haematology*, 90(3), 721–724.
18. **Mitsiades, C. S., McMillin, D. W., Klippel, S., Hideshima, T., Chauhan, D., Richardson, P. G., ... & Anderson, K. C. (2007).**
The role of the bone marrow microenvironment in the pathophysiology of myeloma and its significance in the development of more effective therapies. *Hematology/oncology clinics of North America*, 21(6), 1007–1034.
19. **Roux, S. (2017).**
L'os du myélome multiple: physiopathologie. *Revue du Rhumatisme Monographies*, 84(2), 181–186.
20. **Reagan, M. R., Liaw, L., Rosen, C. J., & Ghobrial, I. M. (2015).**
Dynamic interplay between bone and multiple myeloma: emerging roles of the osteoblast. *Bone*, 75, 161–169.
21. **Giuliani, N., Rizzoli, V., & Roodman, G. D. (2006).**
Multiple myeloma bone disease: pathophysiology of osteoblast inhibition. *Blood*, 108(13), 3992–3996.

22. **Giuliani, N., Ferretti, M., Bolzoni, M., Storti, P., Lazzaretti, M., Dalla Palma, B., ... & Palumbo, C. (2012).**
Increased osteocyte death in multiple myeloma patients: role in myeloma-induced osteoclast formation. *Leukemia*, 26(6), 1391–1401.
23. **Pitari, M. R., Rossi, M., Amodio, N., Botta, C., Morelli, E., Federico, C., ... & Tassone, P. (2015).**
Inhibition of miR-21 restores RANKL/OPG ratio in multiple myeloma-derived bone marrow stromal cells and impairs the resorbing activity of mature osteoclasts. *Oncotarget*, 6(29), 27343.
24. **Longo, V., Brunetti, O., D'Oronzo, S., Dammacco, F., & Silvestris, F. (2012).**
Therapeutic approaches to myeloma bone disease: an evolving story. *Cancer treatment reviews*, 38(6), 787–797.
25. **Yaccoby, S., Ling, W., Zhan, F., Walker, R., Barlogie, B., & Shaughnessy Jr, J. D. (2007).**
Antibody-based inhibition of DKK1 suppresses tumor-induced bone resorption and multiple myeloma growth in vivo. *Blood*, 109(5), 2106–2111.
26. **Chaubert, A. B., Delacrétaz, F., & Schmidt, P. M. (2005).**
Myélome multiple. In *Schweizerische Medical Forum* (Vol. 5, pp. 309–316).
27. **Decaux, O., & Karras, A. (2009).**
Actualités dans le myélome multiple: critères de réponse internationaux et complications rénales. *La Revue de médecine interne*, 12(30), 1080–1083.
28. **Preud'homme, J. L. (1994).**
Monoclonal immunoglobulin deposition disease (Randall type). Relationship with structural abnormalities of immunoglobulin chains. *Kidney Int.*, 46, 965–972.
29. **Moumas, E., Sirac, C., Delbès, S., Desport, E., Plaisier, E., Jaccard, A., ... & Touchard, G. (2011).**
Atteintes rénales au cours du myélome multiple et des gammopathies monoclonales. *Hématologie*, 17(5), 342–356.
30. **Hutchison, C. A., Cockwell, P., Stringer, S., Bradwell, A., Cook, M., Gertz, M. A., ... & Leung, N. (2011).**
Early reduction of serum-free light chains associates with renal recovery in myeloma kidney. *Journal of the American Society of Nephrology*, 22(6), 1129–1136.
31. **Avet-Loiseau, H., & Corre, J. (2019).**
Cytogénétique et génétique moléculaire du myélome multiple. *Revue Francophone des Laboratoires*, 2019(511), 50–57.

32. **Avet-Loiseau, H., & Corre, J. (2019).**
Cytogénétique et génétique moléculaire du myélome multiple. *Revue Francophone des Laboratoires*, 2019(511), 50-57.
33. **Jung, S. H., Ahn, J. S., Yang, D. H., Cho, M. S., Kim, J. Y., Ahn, S. Y., ... & Lee, J. J. (2015).**
Oliguria as an early indicator of mortality risk in patients with multiple myeloma and renal impairment. *Blood research*, 50(3), 167-172.
34. **Mrabet, A., & Souhila, A. (2016).**
16-01 Traitement initial du myélome multiple chez le patient âgé. *Hématologie*, 22, 1.
35. **Bouatay, A., Hizem, S., Youssef, Y. B., Sayari, F., Braham, N., Khélif, A., & Kortas, M. (2013).**
Myélome multiple: aspect clinique, diagnostic biologique et pronostic. *Immuno-analyse & Biologie Spécialisée*, 28(1), 30-35.
36. **MOHAMMADI, L. (2017).**
Autogreffe de cellules souches hématopoïétiques après intensification thérapeutique chez des patients atteints de myélome multiple dans l'Ouest Algérien: Etat des lieux et facteurs pronostiques de la survie (Doctoral dissertation).
37. **Elherrar, S., Benzakour, M., Bouziane, H., Echchilali, K., Moudatir, M., Alaoui, F. Z., & Elkabli, H. (2013).**
Myélome multiple: profil clinique et paraclinique en médecine interne. *La Revue de médecine interne*, (34), A96-A97.
38. **Gaougaou, N., Bahri, L., Quessar, A., Benchekroun, S., El Bakkouri, J., Riyad, M., & Fellah, H. (2014).**
Présentation épidémiologique, clinique, biologique et pronostique du myélome multiple à Casablanca (Maroc). *Journal Africain du Cancer/African Journal of Cancer*, 6(3), 159-165.
39. **BEN-TEBBA, I. (2013).**
Rein et myélome multiple: Prévalence, facteurs de risque et pronostic (Doctoral dissertation, thèse de médecine, Marrakech).
40. **Lavet-Loiseau, H. (2008).**
Bilan d'une gammopathie monoclonale. *La lettre du Rhumatologue*, 343.
41. **Avet-Loiseau H.**
Bilan d'une gammopathie monoclonale - Diagnostic assessment for monoclonal gammopathies. 2008;4.

42. **Anouar, M. R., Idmoussa, A., El Jahiri, Y., Boukhira, A., Beraou, A., & Chellak, S. (2011).** Intérêt du dosage de la bêta-2-microglobuline dans différents milieux biologiques. *Revue Francophone des Laboratoires*, 2011(436), 77–82.
43. **Koffi, K. G., Sanogo, I., Trazo, D., Toure, A. H., Tolo, A., N'guessan, K., ... & Sangare, A. (2000).** Caractéristiques du myelome multiple du noir Africain, experience de la Cote D'ivoire. *Medecined'Afrique noire*, 47(10)
44. **Decaux, O., & Karras, A. (2009).** Actualités dans le myélome multiple: critères de réponse internationaux et complications rénales. *La Revue de médecine interne*, 12(30), 1080–1083.
45. **Cairolì, A., & Duchosal, M. A. (2013, September).** Myélome multiple: diagnostic et perspectives thérapeutiques. In *Forum Med Suisse* (Vol. 13, No. 38, pp. 746–51).
46. **Rosiñol, L., Oriol, A., Teruel, A. I., Hernández, D., López-Jiménez, J., de la Rubia, J., ... & Bladé, J. (2012).** Superiority of bortezomib, thalidomide, and dexamethasone (VTD) as induction pretransplantation therapy in multiple myeloma: a randomized phase 3 PETHEMA/GEM study. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*, 120(8), 1589–1596.
47. **Cavo, M., Tacchetti, P., Patriarca, F., Petrucci, M. T., Pantani, L., Galli, M., ... & Baccarani, M. (2010).** Bortezomib with thalidomide plus dexamethasone compared with thalidomide plus dexamethasone as induction therapy before, and consolidation therapy after, double autologous stem-cell transplantation in newly diagnosed multiple myeloma: a randomised phase 3 study. *The Lancet*, 376(9758), 2075–2085.
48. **Vrancken, L., Muller, J., Lejeune, M., Grégoire, C., Delens, L., Jaspers, A., ... & Beguin, Y. (2018).** Nouveautés dans la prise en charge du myélome. *Rev Med Suisse*, 14, 1438–42.
49. **D. Feldman , F.Quinio.** Besoins éducatifs des malades du myélome multiple : définition d'un référentiel de compétences du patient.

قسم الطبيب

أقسم بالله العظيم

أن أراقب الله في مهنتي.

وأن أصون حياة الإنسان في كافة أطوارها في كل الظروف
والأحوال باذلة وسعي في إنقاذها من الهلاك والمرض
والألم والقلق.

وأن أحفظ للناس كرامتهم، وأستر عورتهم، وأكتم سرهم.
وأن أكون على الدوام من وسائل رحمة الله، باذلة رعايتي الطبية للقريب والبعيد،
للصالح والطالح، والصديق والعدو.

وأن أثابر على طلب العلم، وأسخره لنفع الإنسان لا لأذاه.
وأن أوقر من علمني، وأعلم من يصغرنني، وأكون أخا لكل زميل في المهنة
الطبية متعاونين على البر والتقوى.

وأن تكون حياتي مصداق إيماني في سرّي وعلانيتي،

نقية مما يشينها تجاه الله ورسوله والمؤمنين.

والله على ما أقول شهيدا

الكلية والورم النخاعي المتعدد: تجربة مصلحة طب أمراض الدم بالمستشفى العسكري ابن سينا

الأطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم 2022/01/21

من طرف

السيدة أميمة بوارغان

المزودة في 24 شتنبر 1996 بمراكش

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية:

الورم النخاعي المتعدد - الضعف الكلوي - اعتلال غاماني.

اللجنة

الرئيس

ع. بوخيري

السيد

أستاذ في مصلحة الكيمياء الحيوية وعلم السموم

المشرف

ح. قاصف

السيد

أستاذ في مصلحة الطب الباطني

الحكام

س. قدوري

السيد

أستاذ في مصلحة الطب الباطني