



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

Année 2021

Thèse N° 073

# Profil biochimique des gammopathies monoclonales au niveau de la region de souss–massa :

## Etude retrospective

---

### THÈSE

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 04/06/2021

PAR

**Mr. Aadil TAOUFIQ**

Né le 12 Septembre 1994 à Chtouka Ait Baha

**Médecin Interne au CHU d'Agadir**

**POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MÉDECINE**

---

### MOTS-CLÉS

Gammopathies monoclonales - Myélome - Gammopathie monoclonale de signification indéterminée - Waldenström - Plasmocytome - lymphomes - Maroc

---

### JURY

**Mme. S. CHELLAK**

Professeur de Chimie- Biochimie

**PRESIDENT**

**M. A. EL MAATAOUI**

Professeur agrégé de Biochimie Clinique

**RAPPORTEUR**

**M. M. LMEJJATI**

Professeur de Neurochirurgie

**Mme. S. ABBAOUI**

Professeur d'Anatomie Pathologique

} **JUGES**



بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

"رب أوزعني أن أشكر نعمتك  
التي أنعمت عليّ وعلى والديّ  
وأن أعمل صالحاً ترضاه  
وأصلح لي في ذريّتي  
إنّي تبّيت إليك و إنّي من المسلمين"  
صدق الله العظيم





# 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
BENELKHAÏAT BENOMAR Ridouan	Chirurgie – générale	MOUFID Kamal	Urologie
BENHIMA Mohamed Amine	Traumatologie – orthopédie	MOUTAJ Redouane	Parasitologie
BENJILALI Laila	Médecine interne	MOUTAOUAKIL Abdeljalil	Ophthalmologie
BENZAROUËL 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
BOURRAHOÛAT Aïcha	Pédiatrie	OUALI IDRÏSSI Mariem	Radiologie
BOURROUS Monir	Pédiatrie	OUBAHA Sofia	Physiologie
BOUSKRAOÛI Mohammed	Pédiatrie	OULAD SAIAD Mohamed	Chirurgie pédiatrique
CHAFIK Rachid	Traumato- orthopédie	QACIF Hassan	Médecine interne
CHAKOUR Mohamed	Hématologie Biologique	QAMOÛSS Youssef	Anesthésie- réanimation
CHELLAK Saliha	Biochimie- chimie	RABBANI Khalid	Chirurgie générale
CHERIF IDRÏSSI EL GANOUNI Najat	Radiologie	RADA Nouredine	Pédiatrie
CHOULLI Mohamed Khaled	Neuro pharmacologie	RAIS Hanane	Anatomie pathologique
DAHAMI Zakaria	Urologie	RAJI Abdelaziz	Oto-rhino-laryngologie
DRAÏSS 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*



*Toutes les lettres ne sauraient trouver les mots qu'il faut...  
Tous les mots ne sauraient exprimer ma gratitude,  
Mon amour, mon respect, et ma reconnaissance...  
Aussi, c'est tout simplement que...*



*Je dédie cette thèse à...*

*A la lumière de mes jours ; A MON ADORABLE Maman*

*Fatima BENAÏM*

*Je ne trouverai jamais des mots Pour t'exprimer mon profond  
attachement et ma reconnaissance pour L'amour, la tendresse et surtout  
pour ta présence dans les moments les plus difficiles.*

*Si j'en suis arrivé là, ce n'est que grâce à toi ma maman adorée. Une vie  
entière ne suffirait à te rendre cet amour et dévotion. Tu es mon exemple  
dans la vie. Tu es la lanterne qui éclaire ma voie.*

*Ce modeste travail paraît bien dérisoire pour traduire une  
reconnaissance infinie envers une mère aussi merveilleuse dont j'ai la  
fierté d'être ton fils.*

*Longue vie à toi maman. Je t'aime très fort.*

*A MON CHER PAPA*

*Abdellah TAOUFIQ*

*Depuis tout petit, tu as été pour moi un exemple à suivre, un confident et  
un papa sans égal.*

*Tu as toujours cru en moi et m'as toujours poussé à m'avancer.*

*Merci d'avoir toujours été là pour moi à me guider et à m'inculquer les  
vraies valeurs de la vie*

*Aujourd'hui je deviens médecin et c'est grâce à toi. Ce travail est ton  
œuvre, toi qui m'as donné tant de choses et continue à le faire. Que dieu te  
protège et te prête une longue vie.*

*Je t'aime infiniment mon papa.*

*A ma chère sœur, Ibtissam*

*A tous les moments agréables passés ensemble, à tous nos éclats de rire,  
nos disputes, nos bêtises.*

*Tout est gravé dans le plus profond de ma mémoire, témoin de notre  
amour et complicité ...*

*Je te remercie de m'avoir soutenue. Puissions-nous rester unis et fidèles à  
l'éducation que nous avons reçue. Je te souhaite une vie pleine de santé,  
de bonheur et de réussite.*

*Je t'aime très fort*

*A la mémoire de mon grand-père MOHAMED*

*Je n'ai pas pu vous croiser, la mort était plus rapide que ma naissance  
mais j'ai reçu de très bons échos sur votre vie, puisse votre âme repose en  
paix. Que Dieu, le tout puissant, vous couvre de sa sainte miséricorde et  
vous accueille dans son éternel paradis.*

*A la mémoire de mes très chers ; grand-père ARAFA, grands-mères*

*Fadma et Meryem et ma cousine Fadoua*

*Puissent vos âmes reposent en paix. Que Dieu, le tout puissant, vous  
couvre de sa sainte miséricorde et vous accueille dans son éternel paradis.*

*A tous mes oncles et tantes*

*Ahmed, Lahoucine, Brahim, Ali, Mohamed, EL Bachir, fatima, Oumelaïd,  
Khadija, aïcha, malika, keltouma, latifa.*

*Je vous dédie ce travail en témoignage du soutien que vous m'aviez  
accordé et en reconnaissance des encouragements durant toutes ces  
années.*

*Tous mes vœux de bonheur et de santé à vous, ainsi qu'à vos petites et  
grandes familles.*

*A mes chers cousins et cousines*

*Mohamed, Yassine, Reda, Rachid, Youssef, Hassan, Hamid, Mustapha,  
Hiba, mariam, Zahra, Hafida, Hanane, Soukaina, Mouna, Nouhaïla,  
Hiba, Chems, Basma, chaïmaa Kaoutar, Jalila, meryem, saadia, Naïma,  
hasna,*

*Tout homme ne se sent réellement entier qu'auprès de sa famille. Aucune  
dédicace ne saurait vous témoigner l'affection et la gratitude que je vous  
porte. Puisse Dieu vous procurer le bonheur et la prospérité.*

*A toute la famille TAOUFIQ et BENAÏM*

*Vous m'avez soutenu et comblé tout au long de mon parcours. Que ce  
travail soit témoignage de mes sentiments les plus sincères et les plus  
affectueux. Puisse dieu vous procurer le bonheur et la prospérité.*

*A mes très chers(es) amis(es) d'enfance*

*Ali Azedoud, Brahim cherkaoui, Ahmed El ferkouss, Abdelbasset  
AMZAL, Yassine Ahtak, Nour eddine Bougrine, Saïd Ahchouch, Ahmed  
El bouchouari, lahcen Jebbar, lehcen Ait Zyan, Azeddine Daoudi, Saïd  
Jebli*

*Je partage avec vous un peu de mon âme, un peu de ma vie. Merci pour  
les bons moments qu'on a passés ensemble, de votre soutien et de votre  
serviabilité*

*A tous mes très chers(es) amis(es)*

*Hassan azziz, Amine Belmekia, Khalid Asra, Adil Asra, Ahmed Talibi,  
Brahim Baidar, Abderrahim El Houary, Yassine kherchitto, Yassine  
Joundi, Aboubaker Aourir, Saïd Moustaid, amine Boughmi, Hassan  
Taouti, houssain Zim, Ismail Margoul, Abdelghafour Jaifi, belaabid  
mustapha, Amine Badiy, Mohamed Tebaa, Rachid Ait salem, Youssef  
Hadzine, Moncef El mghari, Abdessalam Riad, Abderrahmane El Hijazy,  
Lahcen Tabount, Sofia, Ghizlane, khadija, Nour elhouda, Meryem,  
Soukaina, Dalila*

*Vous êtes pour moi plus que des amis ! Je ne saurais trouver une  
expression témoignant de ma reconnaissance et des sentiments de  
fraternité que je vous porte. Je vous dédie ce travail en témoignage de ma  
grande affection et en souvenir des agréables moments passés ensemble.  
Vous êtes les meilleurs Je vous souhaite une vie pleine de réussite, de santé  
et de bonheur.*

*A mes chers ; Brahim outelkicha et Dr Azeroual Aboubaker*

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

*A toute l'équipe d'urologie*

*A Mon Maître Professeur Imad Ziouziou*

*A Dr benatia, Dr Kiassi, Dr Telmsani,*

*Aux futures urologues et mes collègues ; Dr Guedaouni, Dr Mouhiss, Dr  
Jalal*

*C'est une grande fierté pour moi d'être parmi vous. Et je vous remercie  
pour la confiance dont vous m'avez fait part.*

*A Mes maîtres de l'école primaire AMAL puis ESSAFA*

*A mes maîtres du Collège HMADI-MBAREK*

*A mes maîtres du Lycée ALMORABITINE*

*A mes maîtres de LA FACULTÉ DE MEDECINE ET DE PHARMACIE  
DE MARRAKECH*

*A mes maîtres de LA FACULTÉ DE MEDECINE ET DE PHARMACIE  
D'AGADIR*

ومن علمني حرفا صرت له محبا، فما عساي أقول عمن علمني أن أزن الأرقام وأشيد الأشكال الهندسية، من علمني أن حل العضلات يبدأ بتجزئتها وينتهي برسم مبياناتها هذا العمل هو ترجمة لوافر محبتي وعميق امتناني لأساتذتي الاجلاء

*A la famille AMIAGIENNE, Au comité de l'AMIAG particulièrement  
aux merveilleux Dr LAG et Dr RZAIZI*

*En souvenir des moments merveilleux que nous avons passés et aux liens solides qui nous unissent. Un grand merci pour votre soutien, vos encouragements et votre aide*

*Avec toute mon affection et estime, je vous souhaite beaucoup de réussite et de bonheur, autant dans votre vie professionnelle que privée. Je prie Dieu pour que notre amitié et fraternité soient éternelles*

*A L'honneur De La 1ère promotion historique des Internes du CHU  
d'AGADIR*

*Je ne peux trouver les mots justes et sincères pour vous exprimer mon affection et mes pensées, vous êtes pour moi des frères, sœurs et des amis sur qui je peux compter. En témoignage de l'amitié qui nous unit et des souvenirs de tous les moments que nous avons passés ensemble, je vous dédie ce travail et je vous souhaite une vie pleine de santé et de bonheur  
Que notre fraternité reste éternelle.*

*A toute l'équipe de Neurochirurgie de l'hôpital Hassan 2 AGADIR, en particulier à Pr LMEJJATI*

*A toute l'équipe de gastro-entérologie de l'hôpital Hassan 2 AGADIR en Particulier à Pr AQODAD,*

*A toute l'équipe de Gynécologie- Obstétrique de la maternité de l'hôpital Hassan 2 AGADIR, en particulier à Pr FAROUQI et à Dr AMMOURI*

*A toute l'équipe d'hématologie clinique au centre hospitalier régional d'oncologie d'AGADIR en particulier à Professeur Salma FARESS*

*Qui font un travail magnifique et exceptionnel tant pour les patients que pour nous, leurs étudiants, en nous inculquant l'amour de la spécialité et la discipline ; je vous dis un grand merci.*

*A tous ceux ou celles qui me sont cher(e)s*

*A Tous ceux qui ont contribué de près ou de loin à l'élaboration de ce travail*

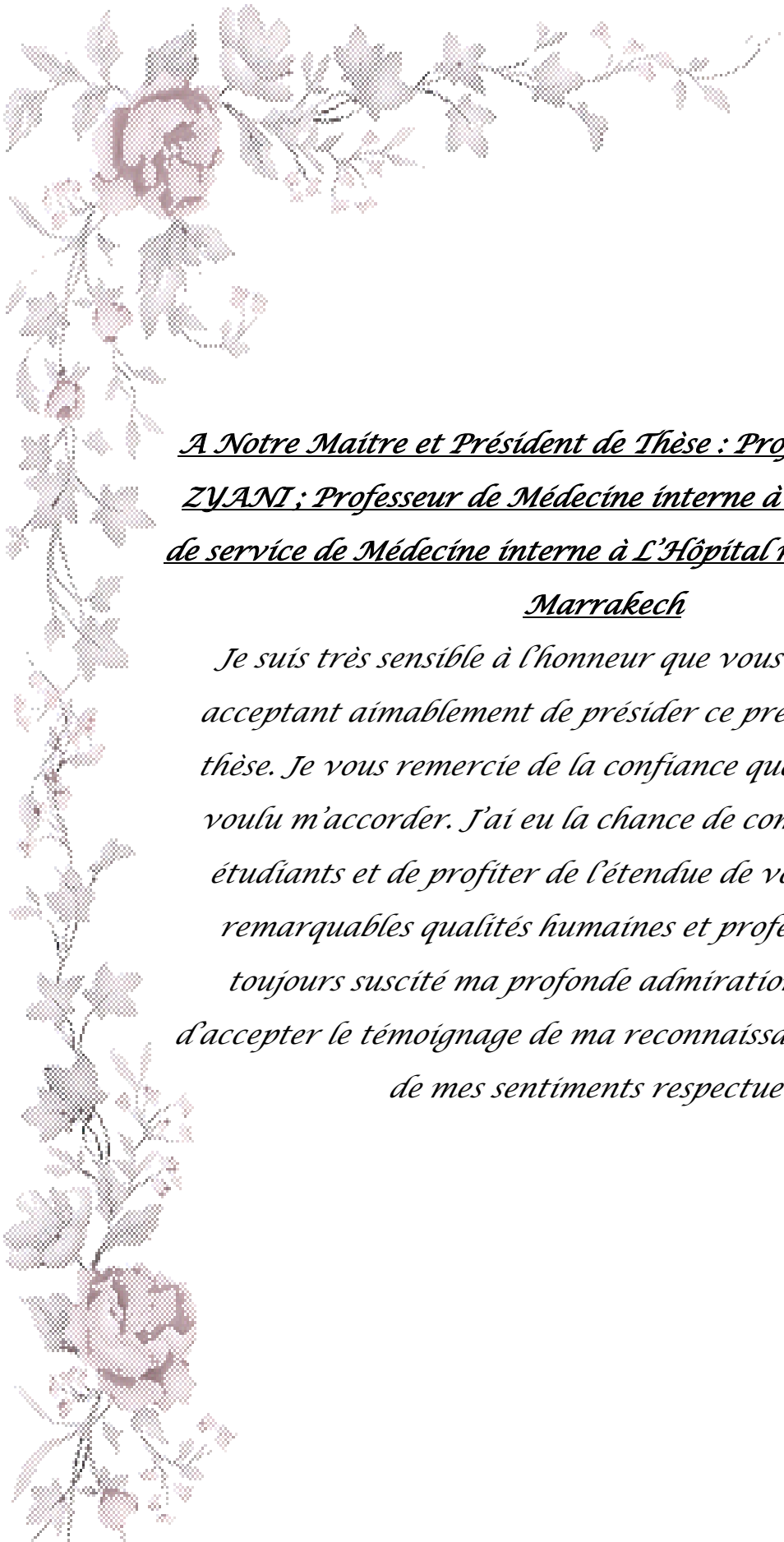
*A Tous ceux dont l'oubli de la plume n'est pas celui du cœur !*

*A Vous tous je vous dis merci, et je vous dédie ce modeste travail*



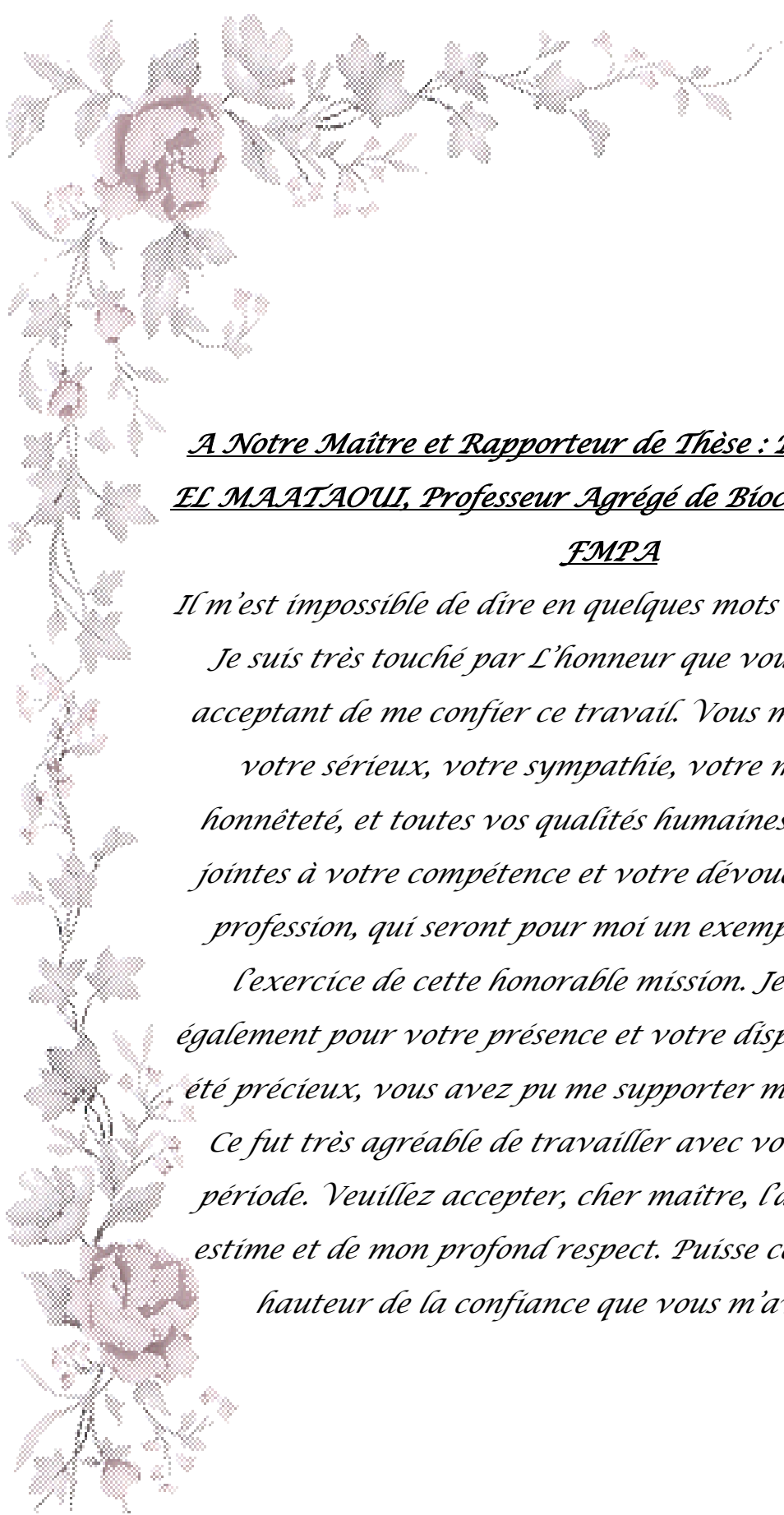
*REMERCIEMENTS*





*A Notre Maître et Président de Thèse : Professeur Mohamed  
ZYANI ; Professeur de Médecine interne à la FMPM et chef  
de service de Médecine interne à L'Hôpital militaire Avicenne  
Marrakech*

*Je suis très sensible à l'honneur que vous m'avez fait en acceptant aimablement de présider ce prestigieux jury de thèse. Je vous remercie de la confiance que vous avez bien voulu m'accorder. J'ai eu la chance de compter parmi vos étudiants et de profiter de l'étendue de votre savoir. Vos remarquables qualités humaines et professionnelles ont toujours suscité ma profonde admiration. Je vous prie d'accepter le témoignage de ma reconnaissance et l'assurance de mes sentiments respectueux*

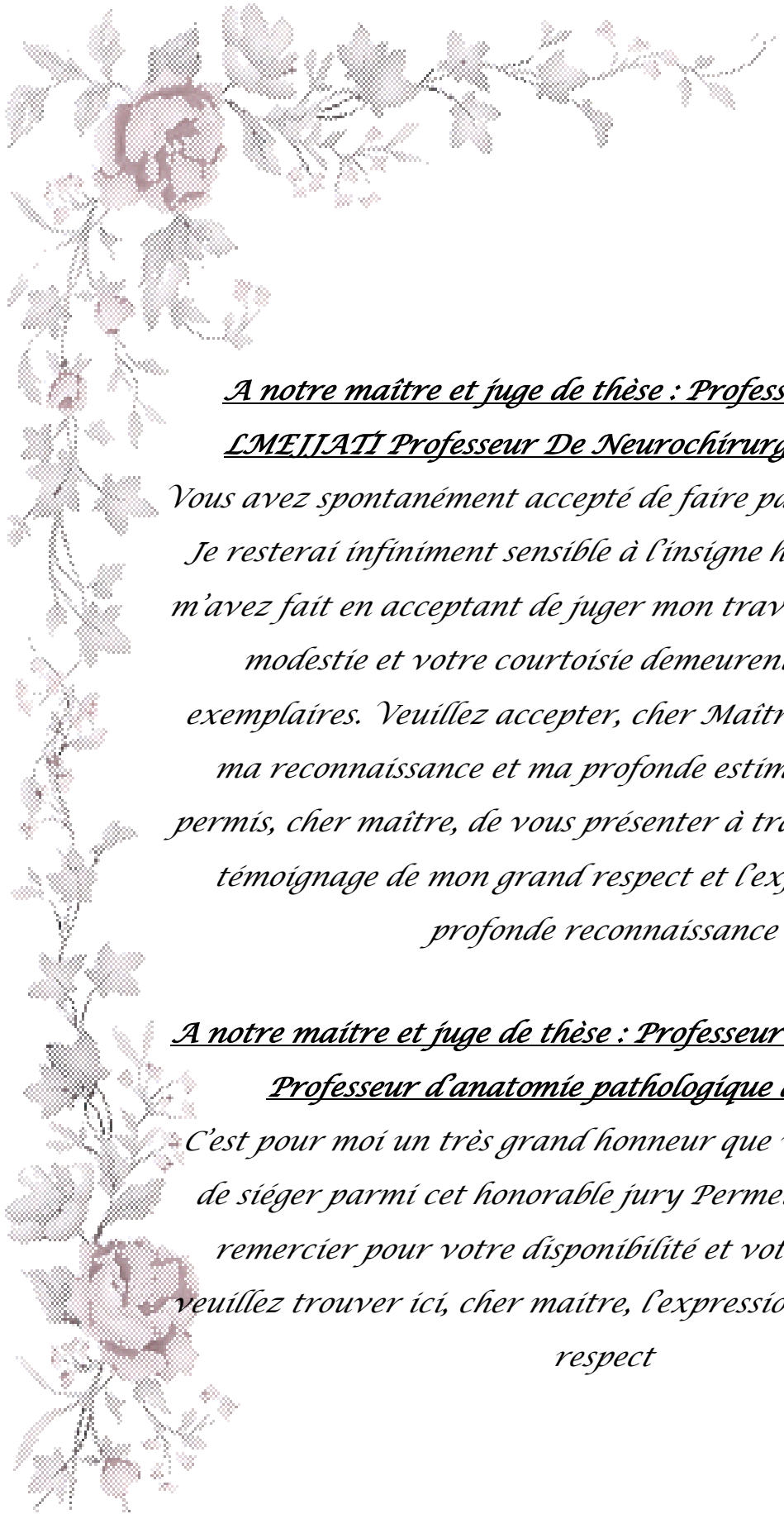


*A Notre Maître et Rapporteur de Thèse : Professeur Aïssam  
EL MAATAOUI, Professeur Agrégé de Biochimie Clinique à la  
FMPA*

*Il m'est impossible de dire en quelques mots ce que je vous dois.*

*Je suis très touché par L'honneur que vous m'avez fait en acceptant de me confier ce travail. Vous m'avez éblouie par votre sérieux, votre sympathie, votre modestie, votre honnêteté, et toutes vos qualités humaines, professionnelles jointes à votre compétence et votre dévouement pour votre profession, qui seront pour moi un exemple à suivre dans l'exercice de cette honorable mission. Je vous remercie également pour votre présence et votre disponibilité qui m'ont été précieux, vous avez pu me supporter malgré mes défauts.*

*Ce fut très agréable de travailler avec vous pendant cette période. Veuillez accepter, cher maître, l'assurance de mon estime et de mon profond respect. Puisse ce travail être à la hauteur de la confiance que vous m'avez accordée.*



*A notre maître et juge de thèse : Professeur Mohamed  
LMEJJATI Professeur De Neurochirurgie à la FMPA*

*Vous avez spontanément accepté de faire partie de notre jury.  
Je resterai infiniment sensible à l'insigne honneur que vous  
m'avez fait en acceptant de juger mon travail de thèse. Votre  
modestie et votre courtoisie demeurent des qualités  
exemplaires. Veuillez accepter, cher Maître, l'expression de  
ma reconnaissance et ma profonde estime. Qu'il me soit  
permis, cher maître, de vous présenter à travers ce travail le  
témoignage de mon grand respect et l'expression de ma  
profonde reconnaissance*

*A notre maître et juge de thèse : Professeur Sanae ABBAOUI  
Professeur d'anatomie pathologique à la FMPA*

*C'est pour moi un très grand honneur que vous ayez accepté  
de siéger parmi cet honorable jury Permettez-moi de vous  
remercier pour votre disponibilité et votre amabilité et  
veuillez trouver ici, cher maître, l'expression de mon profond  
respect*



*TABLEAUX & FIGURES*



## Liste des tableaux

- Tableau I** : Répartition des patients selon l'origine (n=116)
- Tableau II** : Circonstances de découverte d'une gammopathie monoclonale dans notre cohorte
- Tableau III** : Répartition des gammopathies monoclonales selon l'isotype (n :83 Patients)
- Tableau IV** : Caractéristiques de la numération formule sanguine de notre population
- Tableau V** : Caractéristiques des différents paramètres biochimiques de notre population
- Tableau VI** : Diagnostics retenus dans notre série d'étude de 117 patients
- Tableau VII** : Moyenne de l'hémoglobine selon les différents isotypes retrouvés chez nos patients
- Tableau VIII** : Moyenne de la  $\beta_2$ -Microglobuline selon les différents isotypes retrouvés chez nos patients
- Tableau IX** : Comparaison des résultats de notre travail aux études internationales
- Tableau X** : Comparaison des différents isotypes en pourcentage de notre cohorte par rapport aux autres études internationales

# Liste des figures

- Figure 1** : Automate de type Sysmex XE- 2100D®
- Figure 2** : Système pour la détermination de la vitesse de sédimentation
- Figure 3** : Sang étalé sur la lame coloré au Giemsa
- Figure 4** : Globules Rouges en pseudo-agglutination formant des rouleaux
- Figure 5** : Plasmocytes circulants sur un frottis sanguin
- Figure 6** : Myélogramme
- Figure 7** : Principe d'un système de l'électrophorèse capillaire
- Figure 8** : Principe de la séparation des molécules en électrophorèse capillaire
- Figure 9** : Électrophorèse capillaire de type CAPILLARYS 2 FLEX PIERCING
- Figure 10** : Mode opératoire de la migration des protéines sériques (EDVOTEK®)
- Figure 11** : Hydrasys 2 SCAN de chez SEBIA
- Figure 12** : Gel d'électrophorèse par la technique semi-automatique
- Figure 13** : Électrophorèse des protéines sériques montrant un pic monoclonal migrant au niveau de la zone Gamma.
- Figure 14** : Électrophorèse des protéines sériques avec intégration du pic monoclonal
- Figure 15** : Électrophorèse des protéines urinaires sur gel d'agarose sur Paragon® – Beckman
- Figure 16** : Immunofixation sérique
- Figure 17** : Immunofixation urinaire ou Bence-Jones
- Figure 18** : Immunosoustraction
- Figure 19** : Chaines légères avec les épitopes cibles pour le dosage des chaines légères libres (hidden surface and anti-body target)
- Figure 20** : Démarche diagnostique à la recherche d'une gammopathie monoclonale au niveau du sérum
- Figure 21** : Démarche diagnostique d'une gammopathie monoclonale au niveau des urines de 24h.
- Figure 22** : Répartition selon le sexe des gammopathies monoclonales

- Figure 23** : Effectif de notre population en fonction de l'âge
- Figure 24** : Répartition selon les groupes d'âge des gammopathies monoclonales
- Figure 25** : Répartition selon la classe d'âge des différentes pathologies liées à la gammopathie monoclonale
- Figure 26** : Pourcentage des différents pics monoclonaux trouvés dans notre cohorte
- Figure 27** : Répartition des différents isotypes selon les différentes pathologies liées à la gammopathie monoclonale
- Figure 28** : Moyenne du taux de pic monoclonal selon les différentes pathologies liées à la GM
- Figure 29** : Moyenne de DFG selon les différents isotypes présents chez les patients de cette étude
- Figure 30** : Moyenne de l'hémoglobine selon les différents diagnostics retenus devant la GM dans cette étude
- Figure 31** : Moyenne de la calcémie selon les différents diagnostics retenus
- Figure 32** : Classification des patients ayant le myélome multiple selon le score ISS (n: 61 patients)
- Figure 33** : Modèle d'oncogenèse du Myélome multiple
- Figure 34** : Physiopathologie du myélome multiple
- Figure 35** : Taux d'incidence ajusté à l'âge /100 000



*ABBREVIATIONS*



## Liste des abréviations

<b>β2M</b>	: Beta-2-microglobuline
<b>CRP</b>	: Protéine C réactive
<b>DFG</b>	: Débit De Filtration Glomérulaire
<b>EP</b>	: Électrophorèse Des Protéines
<b>EPS</b>	: Électrophorèse Des Protéines Sériques
<b>ET</b>	: Écart-Type
<b>FEO</b>	: Flux Electro-osmotique
<b>FISH</b>	: Fluorescence In Situ Hybridization
<b>FLC</b>	: Free Light Chains
<b>FS</b>	: Frottis Sanguin
<b>GM</b>	: Gammapathie Monoclonale
<b>GMSI</b>	: Gammapathie Monoclonale de Signification Indéterminée
<b>Hb</b>	: Hémoglobine
<b>HPT</b>	: Haptoglobine
<b>IF</b>	: Immunofixation
<b>IL</b>	: Interleukine
<b>IgH</b>	: Chaîne lourde de l'immunoglobuline
<b>IM</b>	: Immunoglobuline Monoclonale
<b>IRM</b>	: Imagerie par Résonance Magnétique
<b>ISS</b>	: International Scoring System
<b>LAP</b>	: Leucémie A Plasmocytes
<b>LDH</b>	: Lactates Déshydrogénase
<b>LLC</b>	: Leucémie Lymphoïde Chronique
<b>LYM</b>	: Lymphome
<b>MGRS</b>	: Monoclonal Gammopathy of Renal Significance
<b>GMSI</b>	: Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance
<b>MIP-1α</b>	: Protéine Inflammatoire de Macrophage 1α

<b>MM</b>	: Myélome Multiple
<b>MW</b>	: Maladie de Waldenström
<b>N</b>	: Nombre
<b>NFS</b>	: Numération Formule Sanguine
<b>OPG</b>	: Ostéoprotégérine
<b>PAMPS</b>	: Pathogen-Associated Molecular Patterns
<b>PBJ</b>	: Protéinurie de Bence-Jones
<b>PLA</b>	: Plasmocytome
<b>RANKL</b>	: Récepteur activateur du facteur nucléaire- $\kappa$ B ligand
<b>SDF-1<math>\alpha</math></b>	: Facteur 1 $\alpha$ dérivé des cellules stromales
<b>SM</b>	: Myélome indolent
<b>TLR</b>	: Toll Like Receptors
<b>UV</b>	: Ultraviolet
<b>VEGF</b>	: Vascular Endothelial Growth Factor
<b>VIH</b>	: Virus De l'Immunodéficience Humaine
<b>VR</b>	: Valeur de Référence
<b>VS</b>	: Vitesse de Sédimentation



*PLAN*



<b>INTRODUCTION</b> .....	<b>1</b>
<b>MATERIEL ET METHODE</b> .....	<b>4</b>
I. MATERIEL.....	<b>5</b>
1. Type de l'étude.....	<b>5</b>
2. Durée de l'étude et lieu de l'étude.....	<b>5</b>
3. Critères d'inclusion et d'exclusion.....	<b>5</b>
II. MÉTHODES.....	<b>5</b>
1. Méthode de recueil de données.....	<b>5</b>
2. Les techniques d'analyses biologiques.....	<b>6</b>
3. Analyses statistiques.....	<b>23</b>
<b>RESULTATS</b> .....	<b>24</b>
I. Répartition des GM selon le sexe.....	<b>25</b>
II. Répartition de notre population selon des groupes d'âge.....	<b>25</b>
III. Association gammopathie monoclonale et classes d'âges.....	<b>27</b>
IV. Répartition des GM selon l'origine.....	<b>27</b>
V. Signes révélateurs des GM dans notre cohorte.....	<b>28</b>
VI. Les électrophorèses des protéines sériques avec la répartition selon la zone de migration.....	<b>29</b>
VII. Répartition selon l'isotype.....	<b>30</b>
VIII. Les paramètres hématologiques.....	<b>31</b>
IX. Les paramètres biochimiques.....	<b>31</b>
X. Les diagnostics retenus.....	<b>32</b>
XI. Association GM et isotype.....	<b>33</b>
XII. Association entre le taux de pic monoclonal et le type de GM.....	<b>33</b>
XIII. Association entre isotype et débit de filtration glomérulaire.....	<b>34</b>
XIV. Association entre GM et taux d'hémoglobine.....	<b>35</b>
XV. Association entre isotype et taux d'hémoglobine.....	<b>35</b>
XVI. Association GM et calcémie.....	<b>36</b>
XVII. Association entre isotype et $\beta 2$ -Microglobuline.....	<b>37</b>
XVIII. Stadification pronostique de myélome multiple selon le score : International Scoring System.....	<b>37</b>
<b>DISCUSSION</b> .....	<b>39</b>
I. RAPPEL BIBLIOGRAPHIQUE.....	<b>40</b>
1. Définition des gammopathies monoclonales.....	<b>40</b>
2. Epidémiologie des gammopathies monoclonales.....	<b>40</b>
3. Physiopathologie des gammopathies monoclonales.....	<b>42</b>
4. Classification des gammopathies monoclonales.....	<b>48</b>
II. Discussion des résultats.....	<b>52</b>
1. Répartition des GM selon le sexe.....	<b>52</b>
2. Répartition des GM selon le groupe d'âge.....	<b>54</b>
3. Répartition des GM selon l'origine.....	<b>54</b>

4. Signes révélateurs des GM dans notre cohorte.....	54
5. Les électrophorèses des protéines sériques avec la répartition selon la zone de migration.....	55
6. Les paramètres hématologiques.....	56
7. Les paramètres biochimiques.....	56
8. Les diagnostics retenus.....	57
9. Association GM et isotype.....	59
10. Association entre le taux de pic monoclonal et le type de GM.....	60
11. Association entre isotype et $\beta$ 2-Microglobuline ( $\beta$ 2M).....	60
12. Stadification pronostique de myélome multiple selon le score : International Scoring System (ISS).....	61
13. Forces et limites de l'étude.....	61
<b>CONCLUSION</b> .....	<b>63</b>
<b>ANNEXE</b> .....	<b>65</b>
<b>RÉSUMÉ</b> .....	<b>69</b>
<b>BIBLIOGRAPHIE</b> .....	<b>75</b>



*INTRODUCTION*



Les gammopathies monoclonales (GM) sont des proliférations clonales des plasmocytes ou des lymphoplasmocytes, responsables de la sécrétion d'une protéine monoclonale ou paraprotéine. La généralisation de la demande de recherche de GM, l'amélioration de la connaissance des GM qui représentent un groupe hétérogène de maladies et surtout l'évolution des techniques radiologiques et biochimiques ont permis de diagnostiquer les GM à des stades précoces. Les facteurs de risque les plus importants sont l'âge, le sexe et la race noire. En effet, des études ont montré que l'âge moyen des patients au moment du diagnostic a été de 68 ans, et que 99 % de tous les patients diagnostiqués avaient plus de 40 ans (1,2). Concernant le sexe, les gammopathies monoclonales touchent plus les hommes que les femmes. Dans une étude rétrospective entre 1976 et 1997 d'Ogmundsdottir et al, l'incidence des gammopathies monoclonales ajustée à l'âge a été de 10,3 et 8,6 pour 100 000 habitants chez les hommes et les femmes respectivement (3). En fin, pour la race noire, une étude a trouvé que la prévalence des gammopathies de signification indéterminée (GMSI) chez les hommes originaires du Ghana (5.84 % (95% CI, 4.27–7.40)) a été significativement supérieure à la prévalence chez les hommes blancs originaires d'Olmsted aux états unies (2.97 %, (95% CI, 2.59–3.34)) (4,5).

Les GMSI représentent 3% des GM chez les patients de plus de 50 ans (6). En générale, les GMSI vont se transformer en pathologies hématologiques malignes dont le myélome multiple (MM), cette progression vers ces pathologies est de 1% par an (8). Concernant le MM, on estime que l'âge médian au moment du diagnostic est de 70 ans, et il touche plus d'hommes (7 pour 100 000) que de femmes (4,5 pour 100 000), et plus de noirs que de blancs, ainsi, le taux de prévalence le plus élevé est observé chez les Afro–Américains, en particulier chez les personnes âgées de 80 à 84 ans et plus. (7).

Ce travail est une étude rétrospective des cas de gammopathies monoclonales au niveau de la région de Souss–Massa, qui est une région agricole, et qui représente un pôle d'exportation des fruits et des légumes au Maroc, avec une forte population d'ouvriers qui travaillent dans ce secteur. Les cultures dans la plupart se font dans les serres, et les plantes dans les serres sont plus susceptibles aux différentes atteintes parasitaires, mycologiques ou

autres. D'où une forte utilisation des pesticides pour leurs traitements. Par ailleurs, nous avons remarqué un nombre important de jeunes patients qui développent des formes malignes des GM, ce qui a motivé la réalisation de ce travail.

L'objectif de notre travail est de décrire les profils épidémiologiques, cliniques et surtout biochimiques des gammopathies monoclonales au niveau de la région de Souss–Massa au sud du Maroc sur une période de plus de 10 ans.



*MATÉRIEL ET MÉTHODE*



## **I. MATERIEL**

### **1. Type de l'étude**

A travers une étude rétrospective, nous avons exploité les dossiers des patients chez qui on a diagnostiqué une gammopathie monoclonale au niveau du centre d'oncologie d'Agadir.

### **2. Durée de l'étude et lieu de l'étude**

L'étude s'est déroulée entre juin 2020 et janvier 2021, nous avons exploité les dossiers entre la période de Janvier 2010 et Juin 2021 au niveau du service d'hématologie, qui fait partie du centre d'oncologie d'Agadir. Ce centre d'oncologie reçoit les patients de la région de Souss–massa et du Sud marocain.

### **3. Critères d'inclusion et d'exclusion**

Les dossiers qui ont été inclus dans l'étude sont les dossiers des patients diagnostiqués avec une gammopathie monoclonale durant la période de l'étude. Tout dossier-patient incomplet a été rejeté.

## **II. MÉTHODES**

### **1. Méthode de recueil de données**

Le recueil des données a été réalisé à l'aide d'une fiche d'exploitation (voir annexe n° 1), visant à préciser les aspects sociodémographiques, cliniques et paracliniques des patients. Chaque dossier de patient porte un numéro, et la procédure d'anonymat a été respectée.

## 2. Les techniques d'analyses biologiques

### 2.1. La phase pré-analytique

Les prélèvements de sang veineux ont été réalisés en respectant les conditions de la phase pré-analytique nécessaires pour effectuer les prélèvements. Les échantillons de sang veineux ont été prélevés à jeun, au service du laboratoire de l'hôpital régional Hassan 2 d'Agadir et au niveau des différents laboratoires d'analyses médicales privés au sein de la même ville.

### 2.2. La numération formule sanguine (NFS)

Pour la numération formule sanguine (NFS) les prélèvements ont été réalisés sur un tube EDTA (éthylène diamine tétraacétique) et l'analyse a été réalisée sur un automate comme celui de type **Sysmex XE- 2100D**. Les contrôles de qualité journaliers de l'appareil ont été effectués le matin.



**Figure 1** : Automate de type Sysmex XE- 2100D®

### 2.3. La vitesse de la sédimentation (VS)

Le prélèvement de sang veineux pour la réalisation de la vitesse de sédimentation est fait sur un tube avec citrate de sodium tamponné, la lecture est faite à la première heure.



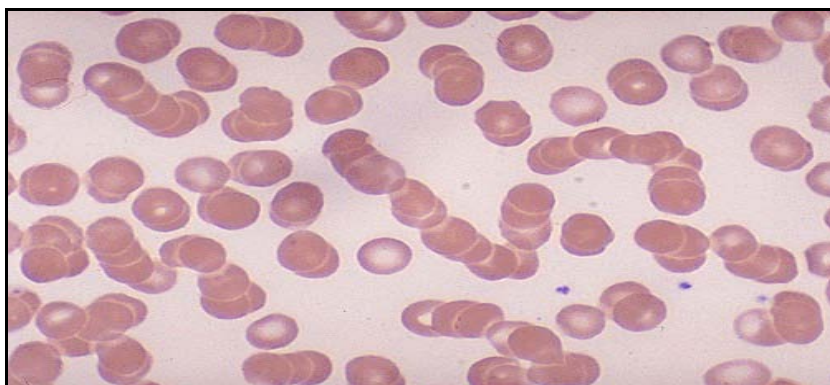
**Figure 2** : Système pour la détermination de la vitesse de sédimentation

#### 2.4. Le frottis sanguin (FS)

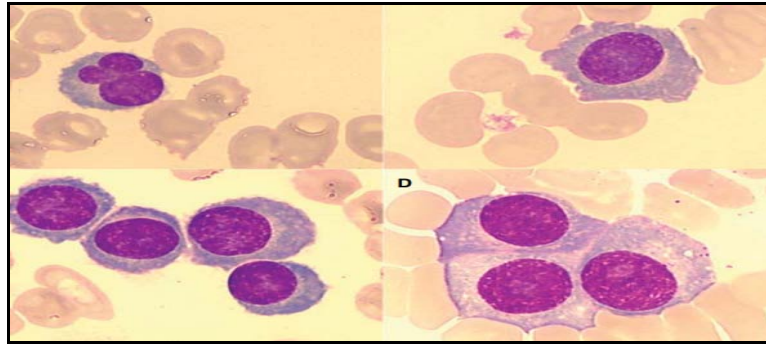
Une goutte de sang totale sur tube EDTA, est étalée sur une lame de verre, fixée puis colorée au Giemsa. Sur le frottis sanguin le biologiste recherche des hématies en rouleaux ou des plasmocytes circulants.



**Figure 3** : Sang étalé sur la lame coloré au Giemsa



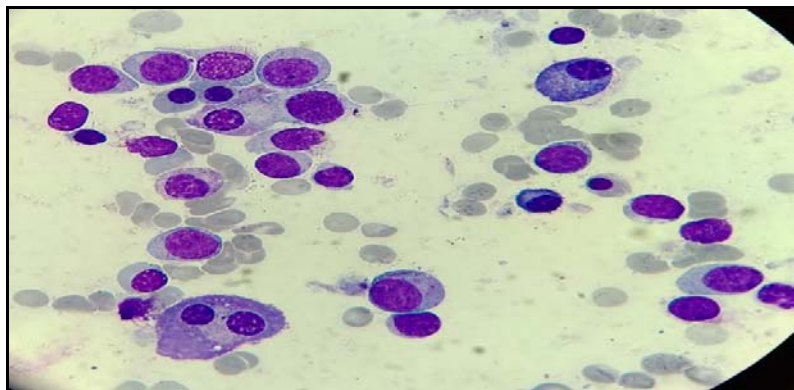
**Figure 4** : Globules Rouges en pseudo-agglutination formant des rouleaux



**Figure 5 :** Plasmocytes circulants sur un frottis sanguin  
*Ann Biol Clin, vol. 63, n° 5, septembre-octobre 2005*

### 2.5. Le myélogramme

La ponction de la moelle osseuse se fait au niveau du sternum ou de la crête iliaque le plus souvent sous anesthésie locale puis le sang est étalé sur la lame, fixée, colorée puis lue par le biologiste.



**Figure 6 :** Myélogramme

### 2.6. L'électrophorèse

#### a. L'électrophorèse des protéines sérique (EPS)

##### *a.1. Phase pré analytique*

L'électrophorèse des protéines sériques et urinaires est une technique importante pour le diagnostic et le suivi des GM, elle est réalisée sur du sérum. Le prélèvement de sang veineux est effectué sur un tube sec, il est obtenu par ponction veineuse au pli de coude, puis centrifugé à

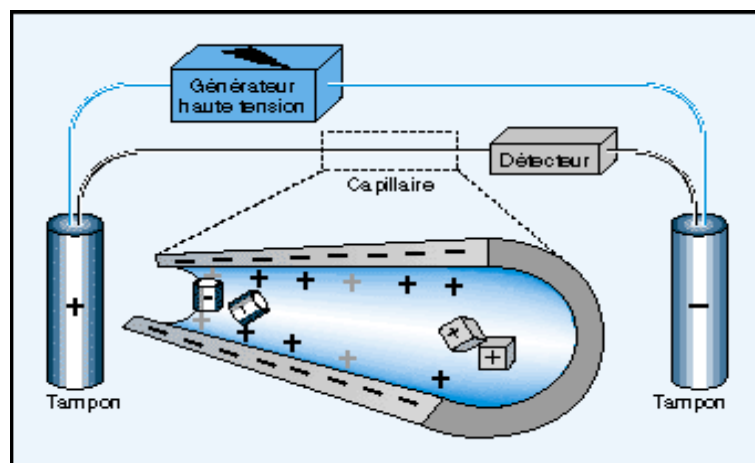
3000 tours/min pendant 10min. Les prélèvements sur anticoagulants sont à bannir, pour éviter l'interférence due au fibrinogène. En outre, il est important de noter l'aspect du sérum après le prélèvement. L'électrophorèse des protéines urinaires est réalisée sur les urines de 24h, qui représentent le gold standard pour cette technique.

#### *a.2. Phase analytique*

Deux techniques électrophorétiques sont à la disposition des biologistes médicaux dans le contexte du diagnostic et du suivi des GM. Ces deux techniques sont, l'électrophorèse sur gel d'agarose et l'électrophorèse capillaire.

#### ❖ L'électrophorèse capillaire

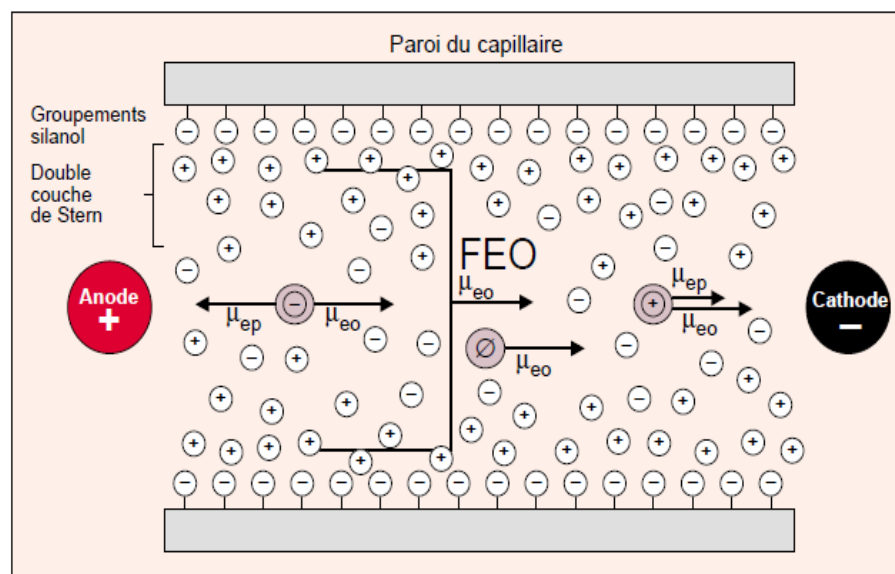
Il s'agit d'une électrophorèse de zone en veine liquide, elle est réalisée dans un tampon basique sous un voltage de 7000 volts, la migration est contrôlée par effet Peltier à 35.5, la migration s'effectue en parallèle dans huit tubes capillaires de silice fondue (diamètre : 25 µm, longueur : 18 cm) protégés par une gaine d'aluminium. Le système optique est constitué d'une lampe en deutérium, la cellule de détection comporte un filtre UV à 200 nm.



**Figure 7** : Principe d'un système de l'électrophorèse capillaire (8)

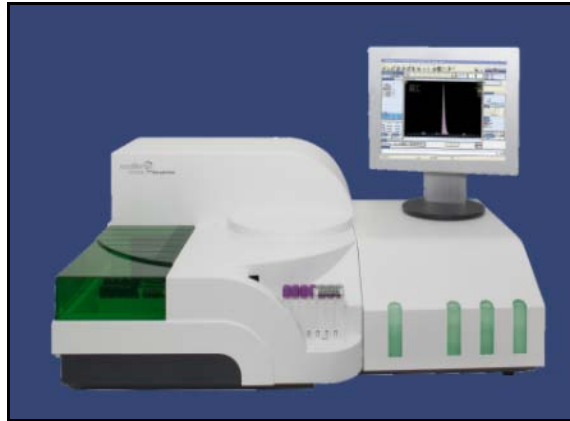
Dans un capillaire de silice et en présence d'un tampon à un pH basique, les groupements silanol de la paroi capillaire ont une charge négative qui attire les cations du

tampon créant une double couche électrique. Sous l'effet du champ électrique, les cations excédentaires de la double couche se mettent en mouvement en direction de la cathode et, entraînant l'ensemble des molécules du solvant, donnent naissance à un flux électro-osmotique (FEO) caractérisé par une mobilité électrophorétique  $\mu_{eo}$ . D'autres part, les molécules chargées présentes dans l'échantillon ont une mobilité électrophorétique propre  $\mu_{ep}$  déterminée par leur charge/taille. Une molécule chargée positivement aura une mobilité apparente égale à la somme de  $\mu_{ep} + \mu_{eo}$ . Une molécule chargée négativement  $\mu_{ep}$  tendra à s'opposer à  $\mu_{eo}$ .



**Figure 8** : Principe de la séparation des molécules en électrophorèse capillaire (9)

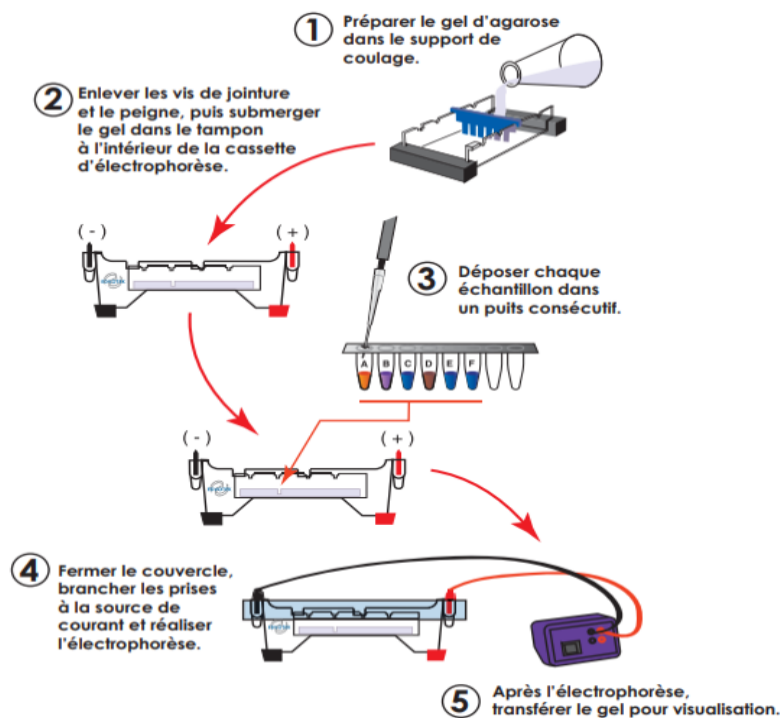
Il s'agit d'une technique complètement automatisée, elle se caractérise également par sa rapidité permettant d'effectuer 100 tests à l'heure. Le système de lecture par code-barre permet de diminuer les erreurs d'identification des tubes. Enfin, la résolution des pics est améliorée, ce qui affine nettement la détection des composés monoclonaux.



**Figure 9 :** Électrophorèse capillaire de type CAPILLARYS 2 FLEX PIERCING

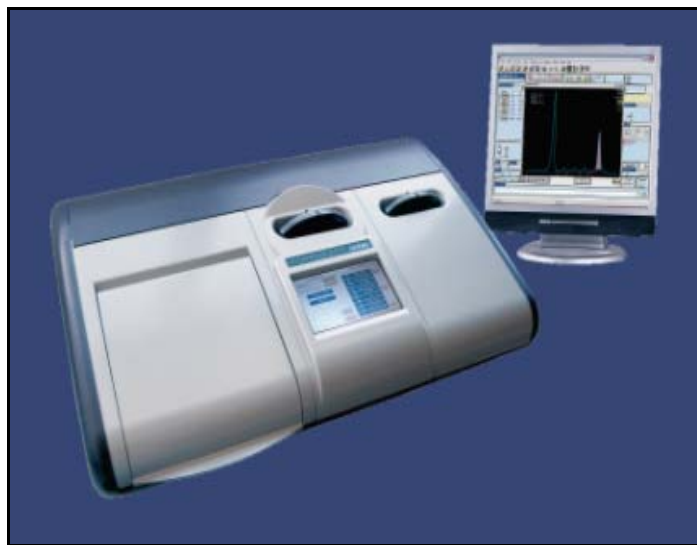
❖ **L'électrophorèse sur gel d'agarose :**

Le gel d'agarose offre une meilleure sensibilité et une meilleure résolution des fractions protéiques. L'électrophorèse sur gel d'agarose est basée sur la séparation des molécules chargées en fonction de leurs charges, leurs tailles et de leurs formes. Les paramètres comme la charge, la taille et la forme des molécules, ainsi que les conditions de tamponnage, la concentration du gel et la tension électrique, ont un impact sur la mobilité des molécules dans le gel.

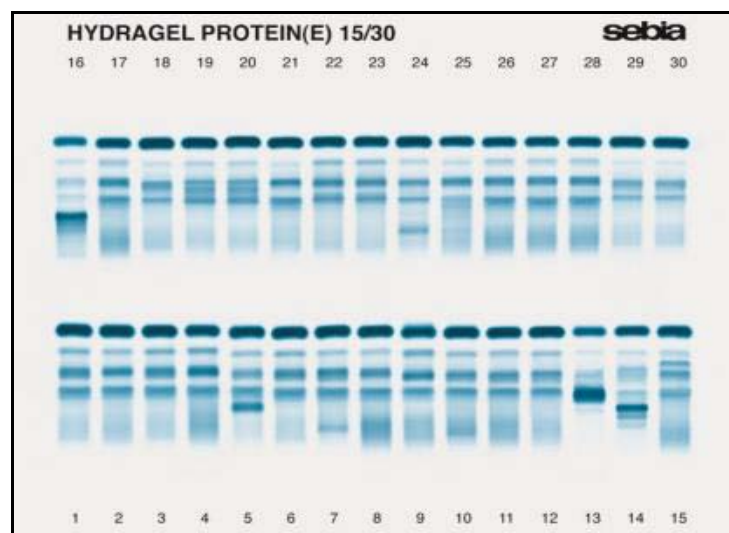


**Figure 10 :** Mode opératoire de la migration des protéines sériques (EDVOTEK®)

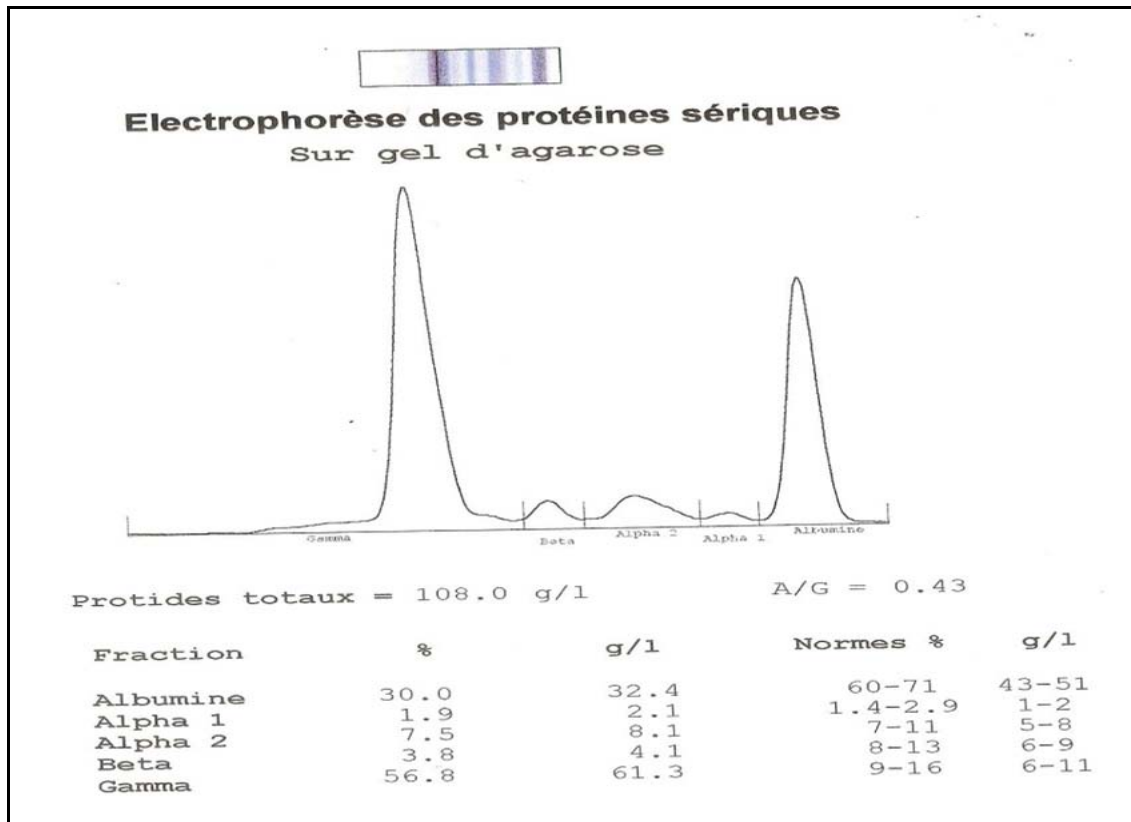
Après la migration sur gel d'agarose, la révélation se fait par la coloration des protéines par l'Amidoswartz et le séchage. La lecture de l'électrophorèse permet de mettre en évidence les protéines sériques regroupées en six fractions, l'albumine et les 05 fractions des globines ( $\alpha_1$ ,  $\alpha_2$ ,  $\beta_1$ ,  $\beta_2$  et  $\gamma$ ). Les différentes fractions des protéines séparés ont une intensité de coloration qui dépend de leur quantité (Figure 12). Le gel d'agarose est incolore et l'intégration densitométrique du gel d'agarose conduit à un profil électrophorétique avec les pourcentages des différentes fractions.



**Figure 11** : Hydrasys 2 SCAN de chez SEBIA



**Figure 12** : Gel d'électrophorèse par la technique semi-automatique

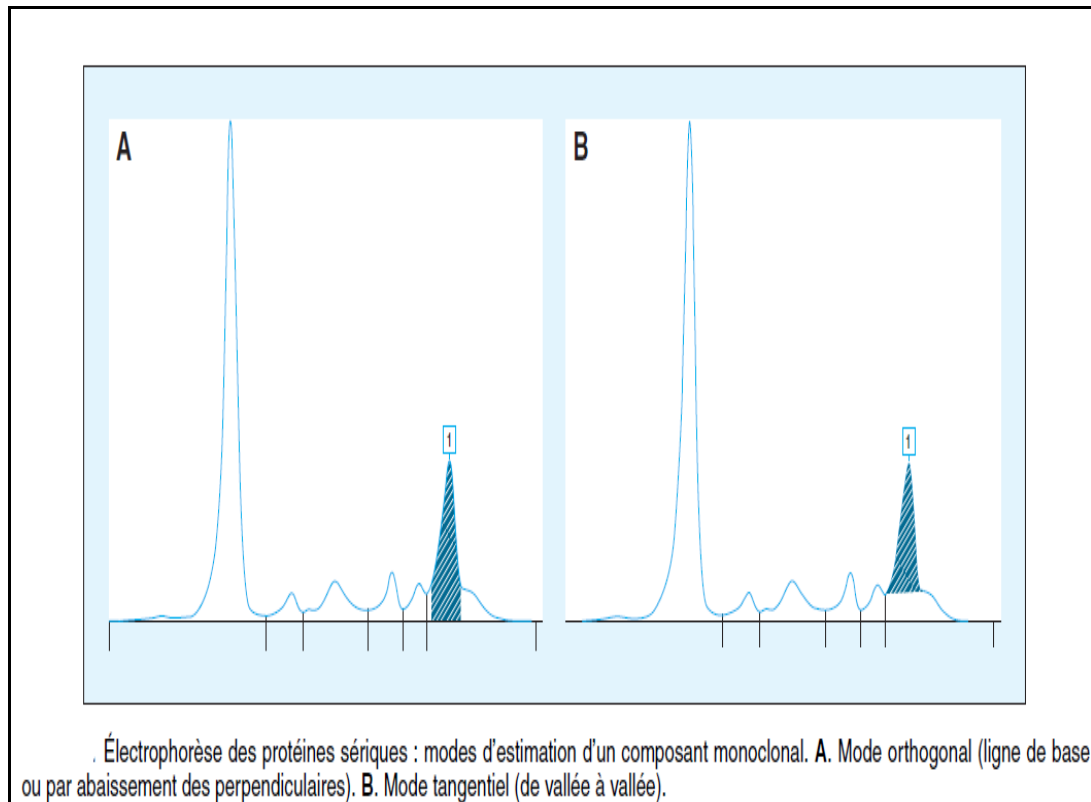


**Figure 13 :** Électrophorèse des protéines sériques montrant un pic monoclonal migrant au niveau de la zone Gamma.

#### ✓ Intégration du pic monoclonal

Une estimation de la concentration du composant monoclonal par intégration du pic électrophorétique. Cette quantification n'a pas d'intérêt pronostic, mais elle est fondamentale pour l'évaluation de la réponse basée sur le pourcentage de la variation du pic monoclonal.

Deux modes d'estimation du composant monoclonale sont disponibles : le mode orthogonal et le mode tangentiel. Plusieurs sociétés savantes recommandant d'intégrer le pic monoclonal selon le mode orthogonal (10).



**Figure 14 :** Électrophorèse des protéines sériques avec intégration du pic monoclonal

#### ❖ Interférences et facteurs confondants (11)

L'interprétation de l'électrophorèse des protéines peut être biaisée par des interférences et des facteurs confondants en rapport soit avec un événement pré-analytique ou avec des substances issues d'une perturbation du métabolisme endogène du patient, ou avec des substances exogènes diagnostiques ou thérapeutiques :

- **Hémoglobine** : Une hémolyse in vivo se traduit par la disparition dans la fraction alpha 2 de l'haptoglobine (HPT).
- **Fibrinogène** : Même si le prélèvement est sur un tube sec, et suite à un trouble de l'hémostase, un traitement à l'héparine ou une centrifugation trop précoce par rapport à l'heure de prélèvement. Une augmentation de fibrinogène peut causer l'augmentation de la concentration des protéines totales et un pic monoclonal dans la zone de convergence  $\beta 2-\gamma$ .

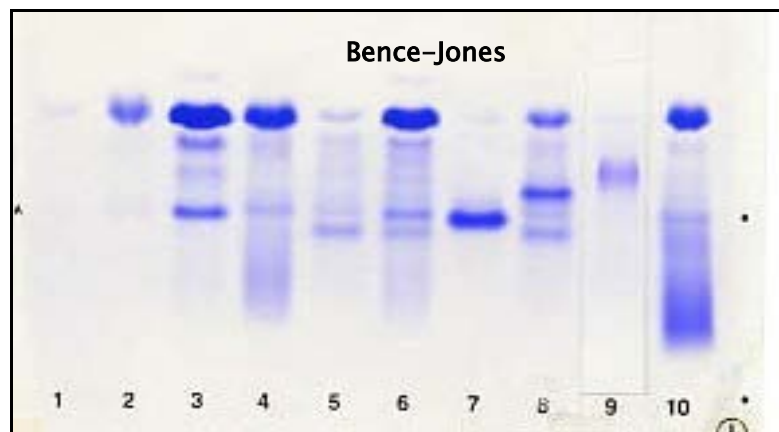
- **Protéine C réactive (CRP)** : Au cours d'une inflammation aiguë, la concentration de la CRP peut augmenter, jusqu'à plus de cent fois sa concentration de base. Sa migration électrophorétique se situe à la jonction  $\beta_2$ - $\gamma$  rapide, elle peut simuler un pic monoclonal.
- **Anticorps monoclonaux exogènes** : Ils sont utilisés à but thérapeutique, ces anticorps peuvent migrer au niveau de la région Gamma sur l'électrophorèse des protéines sériques et simuler un pic monoclonal.
- **Antibiotiques** : Une administration prolongée à doses élevées des  $\beta$ -lactamines, et surtout chez les patients avec une insuffisance rénale, peut donner un aspect électrophorétique caractéristique d'une bis-albuminémie dite acquise.
- **Interférences d'origine endogène** : Parmi ces substances endogènes, nous retrouvons :
  - La bilirubine : l'augmentation de la concentration de la bilirubine libre peut donner un épaississement de la base du pic d'albumine et donner un aspect de bisalbuminémie acquise.
  - L'hyperlipémie : la cause la plus fréquente est le non-respect de la phase préanalytique (durée entre le prélèvement et la dernière prise alimentaire ou perfusion d'émulsions lipidiques)
- **Interférences d'origine exogène** :
  - Produits de contraste : constituent une source de confusion avec une immunoglobuline monoclonale.
  - Produits de remplissage : les gélatines sont à l'origine d'interférences avec un aspect d'élargissement de la bande polyclonale Gamma avec le plasmion® et un aspect de pic monoclonal avec le geloplasma®
- **Immunoglobulines polyvalentes humaines** : administrées par voie intraveineuse (IV) ou sous-cutanée dans les déficits immunitaires ou dans les maladies auto-immunes ou inflammatoires.

### **b. Électrophorèse des protéines urinaires**

Cet examen doit être réalisé en parallèle de l'électrophorèse des protéines sériques, essentiellement dans le but de détecter une protéinurie de Bence-jones (PBJ). Le support de cette technique est le gel d'agarose Paragon (Beckman). Le gel comporte alors 10 pistes de migration.

Cette technique permet un typage assez précis de la protéinurie et une recherche de la protéinurie de bence jones (PBJ) avec un seuil de détection de l'ordre de 15 mg/L (11)

Néanmoins, l'interprétation n'est pas toujours aisée et nécessite une certaine expérience, ce qui rend une immunofixation (IF) de contrôle nécessaire. Cette méthode, avec une coloration au violet acide, est toujours utilisée au laboratoire.



**Figure 15** : Électrophorèse des protéines urinaires sur gel d'agarose sur Paragon® – Beckman

## **2.7. Les techniques de caractérisation de l'isotype**

### **a. L'immunofixation**

L'immunofixation est la technique de référence pour l'identification du composant monoclonal. C'est une technique qualitative utilisée pour la caractérisation isotypique des immunoglobulines dans le sérum, les urines et le liquide céphalorachidien. Le typage des immunoglobulines monoclonales peut être réalisé par immunofixation sérique sur du sérum prélevé initialement sur tube sec puis centrifugé, ou par une immunofixation urinaire qu'on appelle Bence Jones, sur les urines de 24 h, et sur des appareils de type Hydrasys de chez SEBIA®.

Cette technique est plus sensible que l'électrophorèse des protéines sériques (EPS), dont elle est souvent associée pour le dépistage des GM. Son principe est la séparation des protéines par électrophorèse, puis précipitation des différentes immunoglobulines à l'aide des anticorps monoclonaux anti chaînes lourdes et anti-chaînes légères. Les immunoglobulines précipitées sont colorées. Le gel d'immunofixation est composé de plusieurs pistes, la première piste sert de référence grâce à la précipitation de toutes les protéines, les cinq autres pistes permettent de caractériser la ou les bandes monoclonales (figure 16). L'immunofixation urinaire permet la recherche de chaînes légères libres et de chaînes légères totales ou la présence d'immunoglobulines complètes dans les urines. Et elle repose sur le même principe que l'immunofixation sérique (Figure 17).

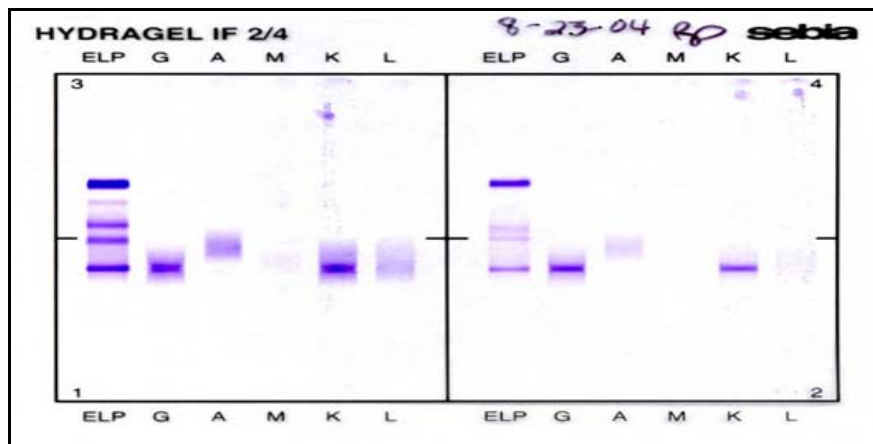


Figure 16 : Immunofixation sérique

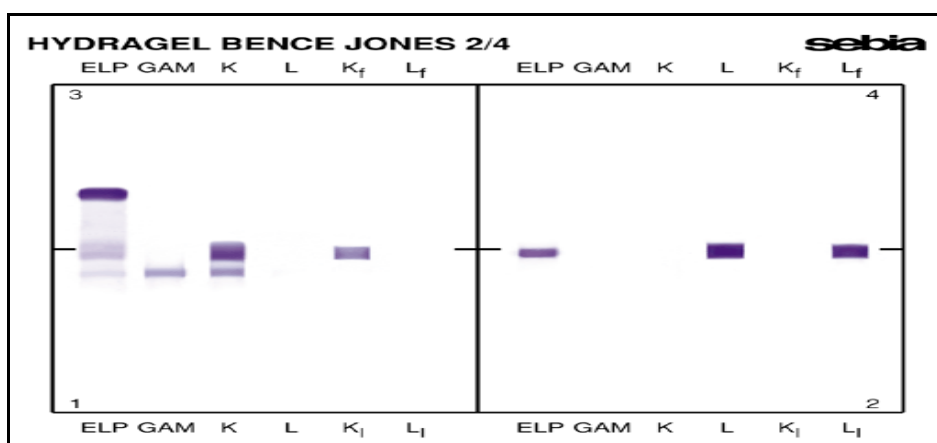
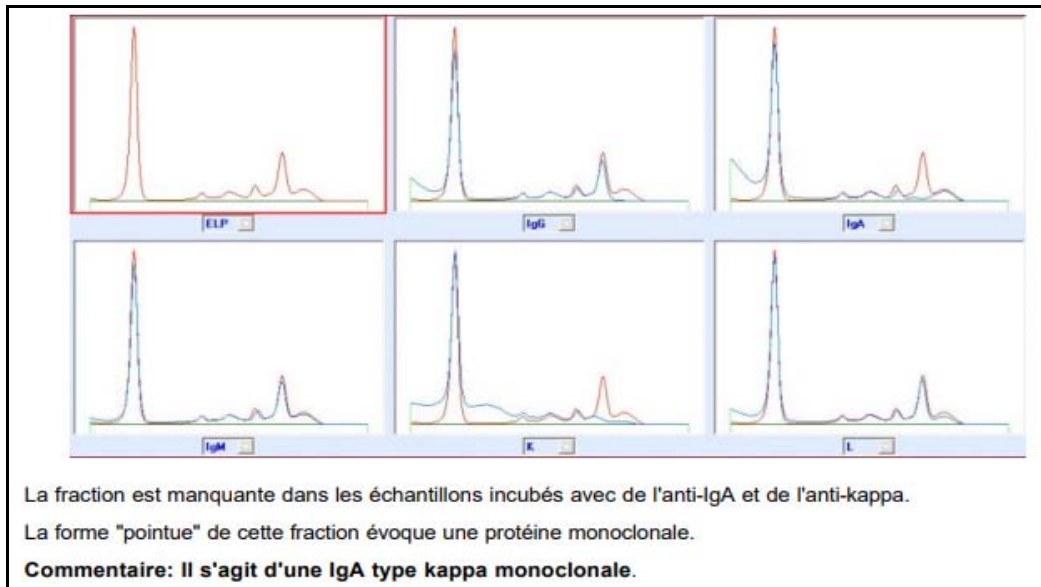


Figure 17 : Immunofixation urinaire ou Bence-Jones

**b. L'immuno-soustraction**

C'est une nouvelle technique pour la caractérisation isotypique des immunoglobulines, mais qui ne remplace pas l'immunofixation. Cette technique est réservée au cas où le pic sur l'EPS est bien visible sur l'appareil de type Capillarys®.



**Figure 18 : Immunosoustraction**

(Source: [HTTP://admed.ne.ch/files/flhn/flhn-info/028\\_2007\\_02\\_Capillarys\\_IT\\_info.pdf](http://admed.ne.ch/files/flhn/flhn-info/028_2007_02_Capillarys_IT_info.pdf))

**2.8. Autres dosages**

**a. Dosage des protéines totales dans le sérum par la technique de Biuret et la technique de rouge de pyrogallol pour le dosage des protéines dans les urines**

Le but de ce dosage est d'ajouter la protéinémie totale aux pourcentages des différentes fractions des protéines plasmatiques sur l'électrophorèse des protéines sériques pour avoir des données quantitatives de chaque fraction. Le dosage a été réalisé par la méthode de Biuret (Architect® de chez Abbott®). En effet, des polypeptides contenant au moins deux liaisons peptidiques réagissent avec le réactif du Biuret. Dans une solution alcaline, un ion cuivrique forme un complexe de coordination avec l'azote protéique, d'où l'apparition d'une coloration violette. Les mesures sont effectuées par spectrophotométrie à des longueurs d'onde entre 530 et 550 nm. Les résultats obtenus avec l'albumine diffèrent très peu de ceux obtenus avec des globulines.

Dans les urines, les dosages ont été effectués en utilisant le rouge de pyrogallol. Le complexe rouge de pyrogallol combiné au molybdate de sodium forme un complexe coloré rouge qui absorbe à 406 nm. La fixation de ce complexe sur les groupements aminés des protéines en milieu acide absorbe à 600 nm.

**b. Dosage de l'albumine**

Le dosage de l'albumine est effectué par la technique au vert de Bromocrésol. En milieu tamponné à pH de 4,2. le vert de Bromocrésol se combine à l'albumine pour former un complexe coloré dont l'absorbance mesurée à 630 nm est proportionnelle à la concentration en albumine dans le spécimen.

**c. Dosage des protéines spécifiques**

*c.1. Dosage de la  $\beta$ 2-microglobuline dans le sérum*

Le dosage a été réalisé par immuno-néphélométrie, cette technique utilise des particules recouvertes de polystyrène recouvertes d'anticorps anti- $\beta$ 2 microglobuline humaine spécifiques qui s'agglutinent lorsqu'elles sont mélangées à un échantillon contenant de la  $\beta$ 2 microglobuline. L'hémolyse et l'hyperlipémie interfèrent avec dans ce dosage.

*c.2. Dosage pondéral des immunoglobulines*

Le dosage pondéral des immunoglobulines polyclonales par immunoprécipitation, soit immunonéphélométrie ou immunoturbidimétrie. Les immunoglobulines les plus fréquemment dosées sont les IgG, IgA, IgM. Des difficultés techniques sont liées à ces dosages liés aux problèmes de spécificité des immuns sérums, au risque d'excès d'antigène lié essentiellement à la présence d'un composant monoclonal en quantité très importante, et l'existence de réactions non spécifiques. Pour cela, la meilleure méthode de quantifications des protéines monoclonales est l'électrophorèse des protéines par intégration du Pic monoclonal.

*c.3. Dosage des chaînes légères libres*

Le dosage des chaînes légères libres a été réalisé par néphélométrie. Cette technique est basée sur l'utilisation des anticorps polyclonaux monospécifiques anti-chaînes légères de type kappa et anti-chaînes légères de type lambda. Ces anticorps vont reconnaître un épitope qui n'est accessible que si les chaînes légères sont libres et qui est masqué si les chaînes légères sont liées à des chaînes lourdes.

Les valeurs de références des chaînes légères libres dans le sérum :

**Tableau**

<b>Kappa libre</b>	<b>3.3 – 19.4 mg/L</b>
<b>Lambda libre</b>	<b>5.7 – 26.3 mg/L</b>
<b>Ratio <math>\kappa/\lambda</math></b>	<b>0.26 &lt; <math>\kappa/\lambda</math> &lt; 1.65</b>
<b>Insuffisant rénal</b>	<b>0.37 &lt; <math>\kappa/\lambda</math> &lt; 3.1</b>

Chez les patients avec une insuffisance rénale, l'augmentation de la chaîne légère libre kappa est plus importante par rapport à la chaîne gamma car leur élimination est moindre, de ce fait le ratio kappa/lambda augmente.

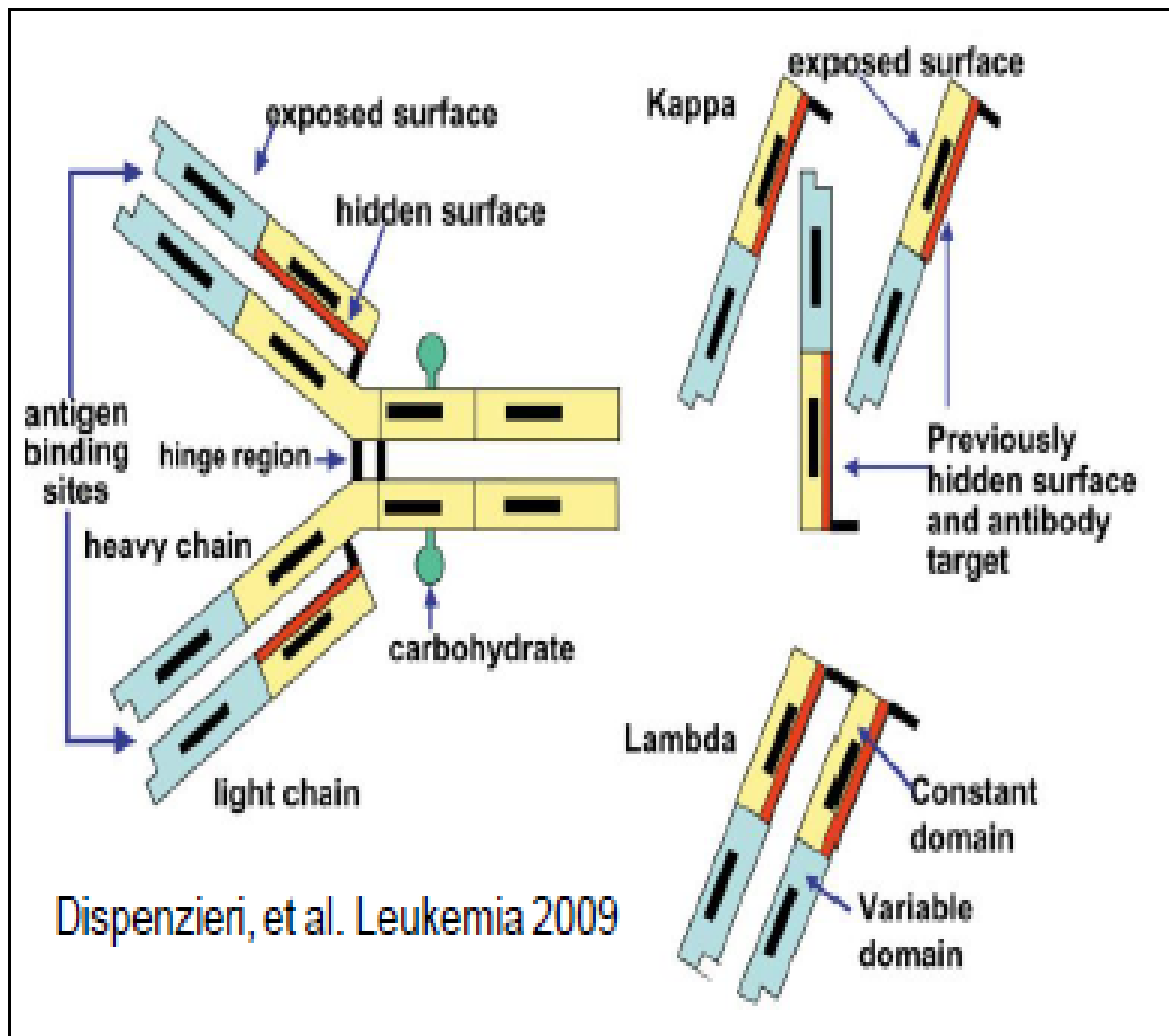
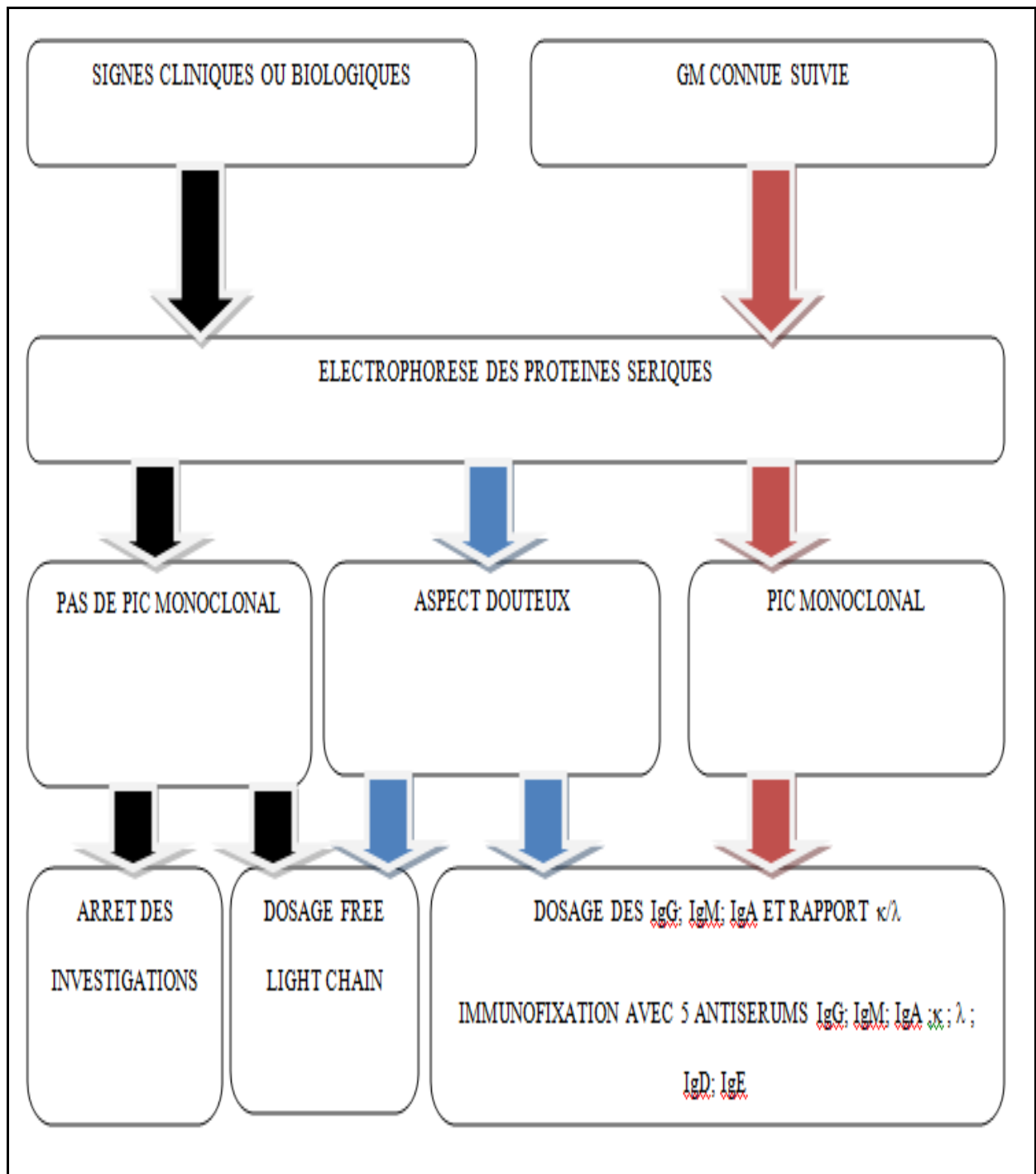
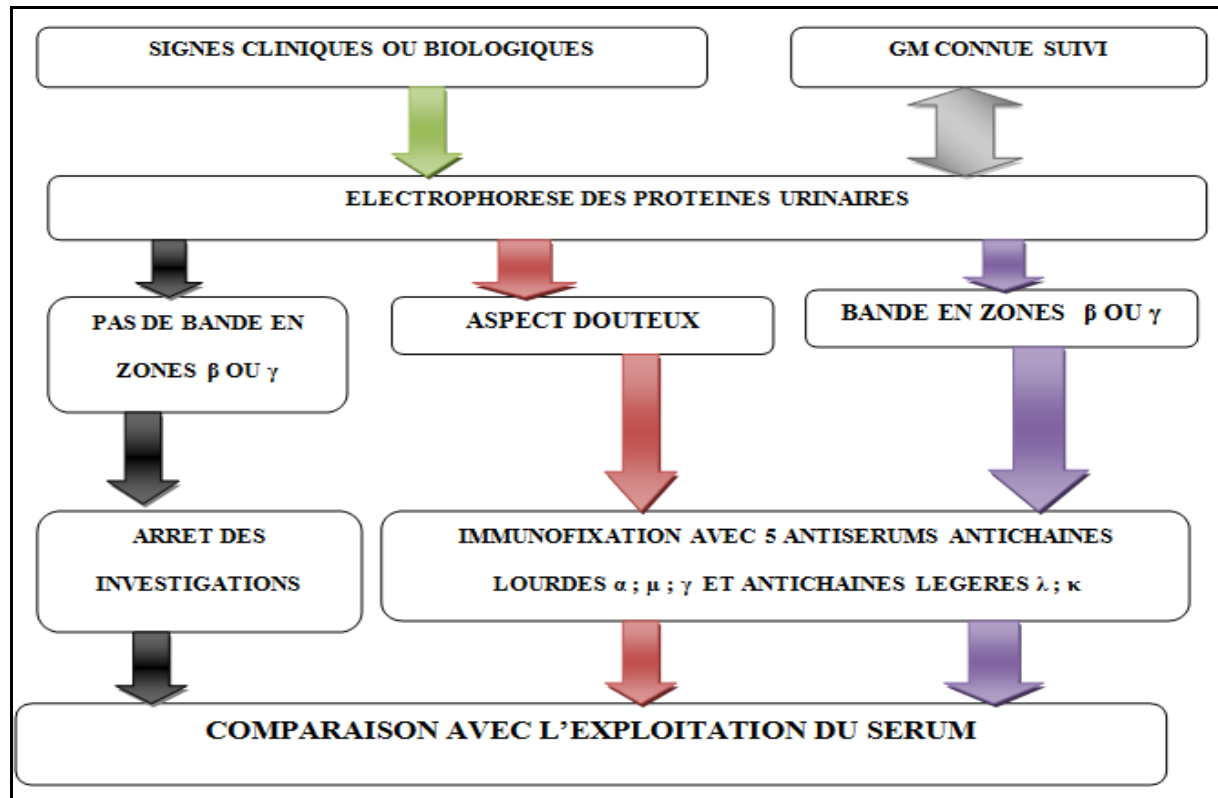


Figure 19 : Chaines légères avec les épitopes cibles pour le dosage des chaines légères libres (hidden surface and anti-body target)

2.9. Conduite à tenir devant une gammopathie monoclonale au laboratoire de biochimie



**Figure 20 :** Démarche diagnostique à la recherche d'une gammopathie monoclonale au niveau du sérum



**Figure 21** : Démarche diagnostique d'une gammopathie monoclonale au niveau des urines de 24h.

### 3. Analyses statistiques

Les logiciels suivants ont été utilisés pour le traitement statistique des données, Excel 2007 (Microsoft Corp., Redmond, WA) et SPSS 15.0 (SPSS Inc., Chicago, IL). L'analyse statistique décrit et présente les fréquences pour les variables qualitatives. Les résultats variables quantitatifs sont présentés sous forme de moyenne  $\pm$ écart-type (ET) pour les variables continues et par le pourcentage et l'effectif pour les variables discontinues. La distribution normale des variables continues a été vérifiée par le test de Kolmogorov Smirnov. L'analyse de la variance (ANOVA) et le test de Student ont été utilisés pour la comparaison des variables continues entre les groupes. Les résultats sont considérés statistiquement significatifs à partir d'une valeur de  $p < 0.05$ .

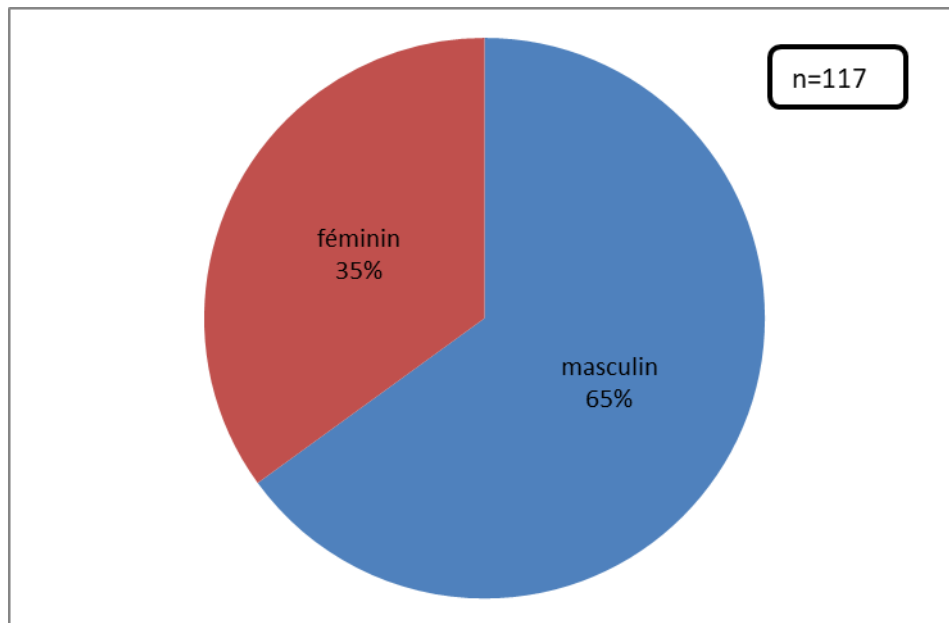


*RESULTATS*



## I. Répartition des GM selon le sexe

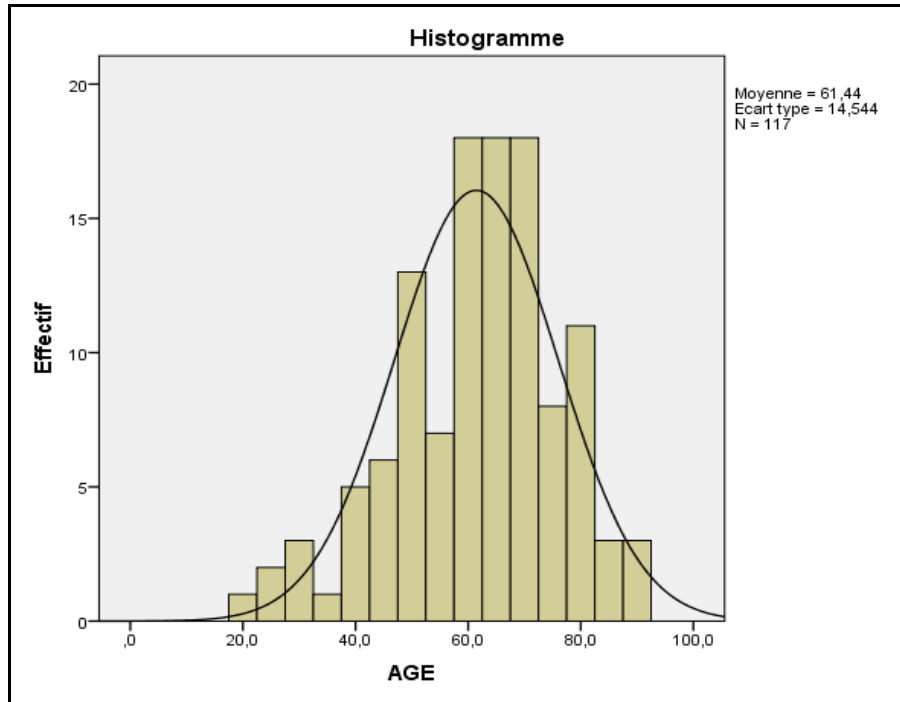
117 patients ont été inclus dans l'étude avec une forte prédominance masculine, 76 (65%) patients sont de sexe masculin et 41 (35%) patients de sexe féminin, avec un sexe-ratio de 1.85.



**Figure 22** : Répartition selon le sexe des gammopathies monoclonales

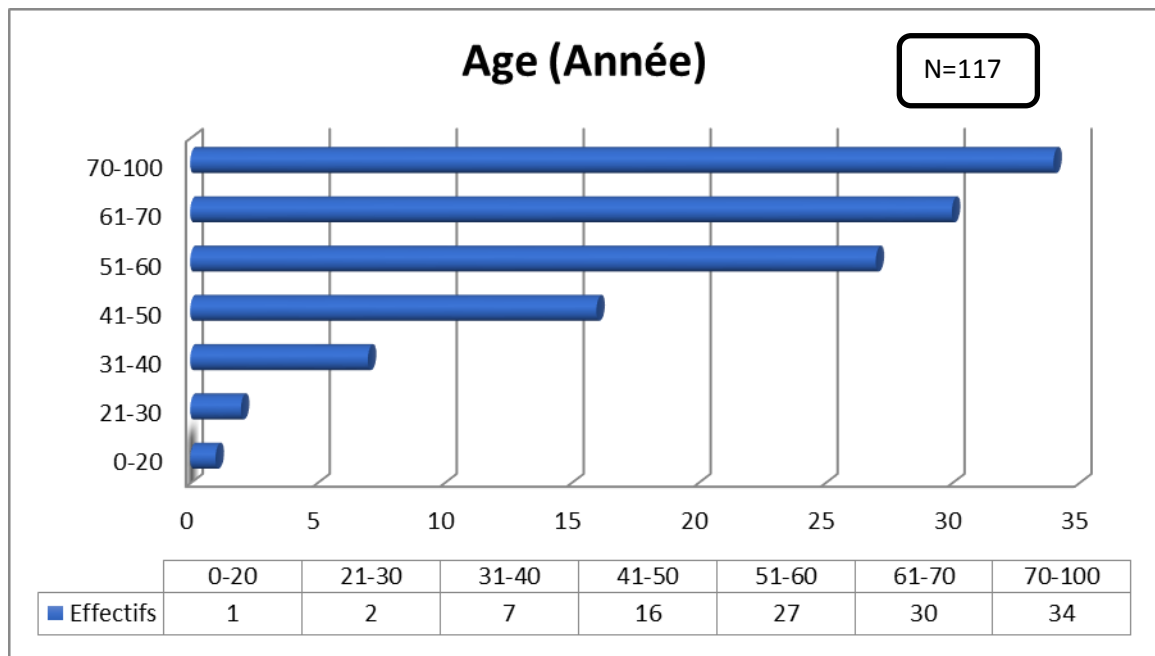
## II. Répartition de notre population selon des groupes d'âge

La moyenne d'âge  $\pm$  ET de notre population a été de 61.44 ans  $\pm$  14.54 (Figure 23), l'âge moyen de découverte de la gammopathie monoclonale chez les hommes était 59 ans  $\pm$  15ans contre un âge moyen chez les femmes de 64 ans  $\pm$  12ans.



**Figure 23 :** Effectif de notre population en fonction de l'âge

Par ailleurs, nous avons colligé dans notre série 3 patients avec un âge inférieur à 30 ans, 7 patients avec un âge entre 30 et 40 ans (figure 24).



**Figure 24 :** Répartition selon les groupes d'âge des gammopathies monoclonales

### III. Association gammopathie monoclonale et classes d'âges

La répartition selon la classe d'âge des différentes pathologies associées aux gammopathies monoclonales a été caractérisée par 8 cas de MM, 1 cas de lymphome et un cas de plasmocytome chez les moins de 40 ans, ce qui représente un pourcentage de 6.8% de toutes les gammopathies. Nous avons remarqué que le nombre de cas de MM augmente avec l'âge. Il est important de signaler le nombre faible de cas de GMSI diagnostiqués dans notre étude.

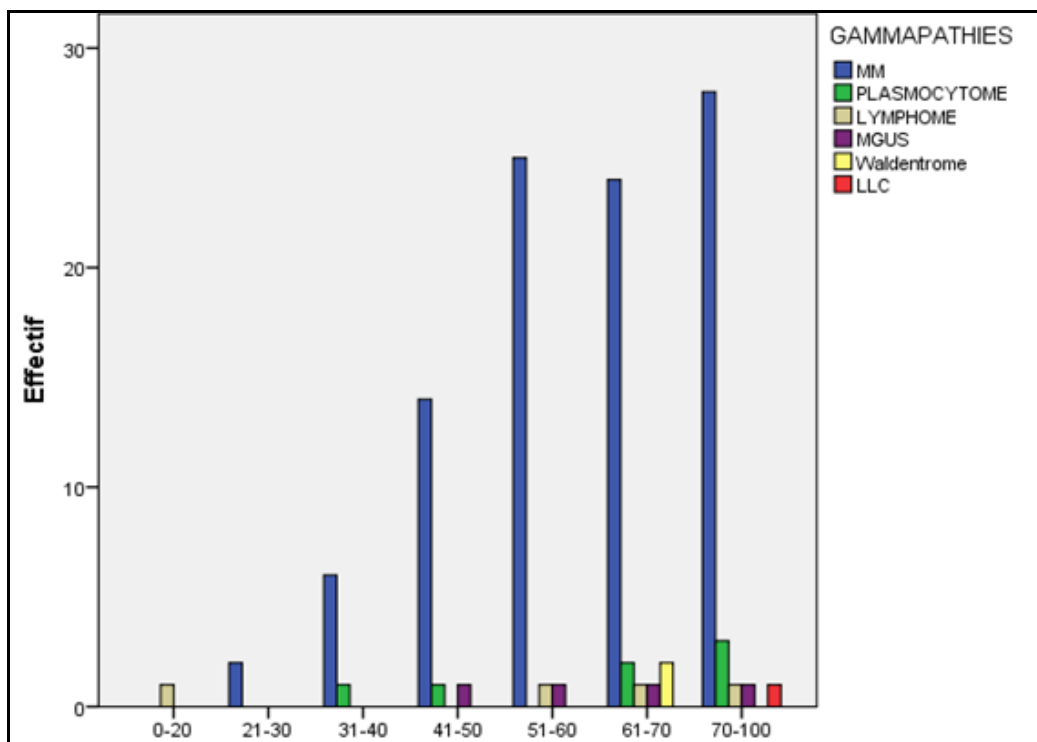


Figure 25 : Répartition selon la classe d'âge des différentes pathologies liées à la gammopathie monoclonale

### IV. Répartition des GM selon l'origine

Tous les patients qui ont été recrutés dans cette étude sont originaires du sud du Maroc, dont 78.42% sont originaires de la région de Souss–Massa (Tableau 1). Il est intéressant de noter que la région de Taroudant a enregistré le plus grand nombre de patients dans notre population.

**Tableau I : Répartition des patients selon l'origine (n=116)**

	Effectif	Pourcentage %
Taroudant	32	27,58
Agadir	26	22,41
Inzegane-Ait-Melloul	12	10,34
Tiznit	10	8,62
Essaouira	8	6,89
Chtouka-Ait-Baha	8	6,89
Guelmim	5	4,31
Zagora	3	2,58
Tata	3	2,58
Laayoune	2	1,72
Rabat	1	0,86
Chichaoua	1	0,86
Kelaa des sraghna	1	0,86
Tantan	1	0,86
Assa-zag	1	0,86
Boujdour	1	0,86
Tarfaya	1	0,86

## V. Signes révélateurs des GM dans notre cohorte

Chez nos patients de la région de sous massa au Maroc, d'abord, les circonstances de découverte d'une gammopathie monoclonale la plus fréquente ont été comme suit, les douleurs osseuses dans 66,6% (n=78), l'altération de l'état général avec un taux de 47.8% (n=56), syndrome de compression médullaire 12.8% (n= 15).

Les anomalies biologiques les plus fréquentes associées aux gammopathies monoclonales dans notre série ont été: l'anémie présente chez 83 patients (70.94%), l'insuffisance rénale trouvée chez 47 patients (soit 40.17 %) et l'hypercalcémie colligée chez 28 patients (soit 23.9%).

**Tableau II : Circonstances de découverte d'une gammopathie monoclonale dans notre cohorte (n : 117)**

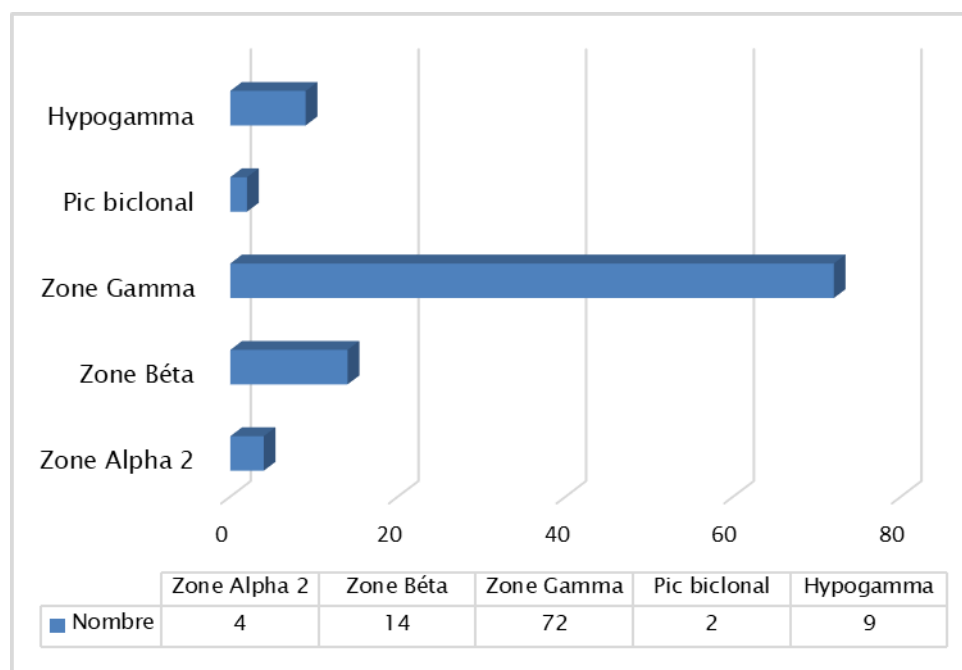
	Nombre	Pourcentage (%)
Anémie	83	70.9
Douleurs osseuses	78	66.6
Altération de l'état général	56	47.8
Insuffisance rénale	47	40.17
Hypercalcémie	28	23.9
Tassement	16	13.6
Compression médullaire	15	12.8
Neuropathie	13	11.1
Fracture	6	5.1
Tumeur solide	4	3.4

## **VI. Les électrophorèses des protéines sériques avec la répartition selon la zone de migration**

Un pic monoclonal a été retrouvé dans les électrophorèses de 90 patients (76.92 %) dont 4 migrent au niveau de l'alpha, 14 migrent au niveau du bêta et 72 migrent au niveau du Gamma. Deux patients ont présenté dans leurs électrophorèses un pic biclonal (1.7%),

9 patients (7.69%) ont présenté dans leurs électrophorèses des protéines sériques une hypogammaglobulinémie.

L'intégration du pic monoclonal a été réalisée chez 75 patients, et la concentration moyenne de la protéine monoclonale a été de 42.83 g/l  $\pm$ 14.66.



**Figure 26 :** Pourcentage des différents pics monoclonaux trouvés dans notre cohorte

## VII. Répartition selon l'isotype

Les immunofixations sériques ont été réalisées chez 83 patients. Les pourcentages des isotypes ont été comme suit selon leurs ordres de fréquence, ainsi, Les IgG kappa 33.73% (n=28), Les IgG Lambda 21.68% (n=18), Les IgA Kappa 12.05% (n=10), les IgA Lambda 7.22% (n=6) les IgM kappa 3.61% (n=3) et les IgD Lambda 2.41% (n=2).

**Tableau III : Répartition des gammopathies monoclonales selon l'isotype (n :83 Patients)**

Isotypes	Nombre	Pourcentage (%)
IgG Kappa	28	33.73
IgG Lambda	18	21.68
IgA Kappa	10	12.05
IgA Lambda	6	7.22
IgM Kappa	3	3.61
IgM Lambda	-	-
IgD Lambda	2	2.41
Chaines légères libres isolées	14	16.86

## VIII. Les paramètres hématologiques

### 3.1. L'hémogramme

Les anomalies hématologiques associées aux gammopathies monoclonales dans notre étude ont été caractérisées par une anémie dans 73.45% (n=83) des cas, il s'agit d'une anémie normochrome normocytaire. Un frottis sanguin a été demandé chez 7 patients, et qui a objectivé la présence d'hématies en rouleaux chez 4 patients, et des plasmocytes circulants chez deux patients.

**Tableau IV : Caractéristiques de la numération formule sanguine de notre population**

	Moyenne ± ET	Minimum	Maximum	n
Hémoglobine en g/dl (VR : 12-17)	9.32±2.80	1.30	17.30	113
Neutrophiles en cellules /mm <sup>3</sup> (VR : 90-105)	3966.74±2096.61	205	12120	103
Lymphocytes en cellules/mm <sup>3</sup> (VR : 90-105)	2517.15±4787.39	60	48330	100
Plaquettes 10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup> (VR : 150-400)	235.74±108.37	7.800	648	111

ET : écart type VR : valeurs de référence n : nombre

### 3.2. Le myélogramme

Le comptage cellulaire de la moelle osseuse ou myélogramme a été réalisé chez 69 patients sur 117, la numération cellulaire en pourcentage a objectivé un taux des plasmocytes supérieur à 10% dans 79.79% des cas, dont la présence de cellules dystrophiques (plasmocytes binucléés, trinucléés, flammés...) chez 44.77% des patients.

## IX. Les paramètres biochimiques

Certains paramètres biochimiques ont été perturbés dès le diagnostic. 40.17% des patients sont diagnostiqués au stade de maladie rénale chronique avec un débit de filtration glomérulaire (DFG) inférieur à 60 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>. La valeur moyenne du DFG a été de 66.87 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> ±46.68. 23.9% (n=28) des patients ont présenté une hypercalcémie au moment du diagnostic, avec une calcémie moyenne de 99.58 mg/l ±15.30. Les valeurs moyennes des taux des protides et de l'albumine chez 99 patients ont été respectivement de 89.61 g/l ± 23,40 et 32.68 g/l ±7.47.

**Tableau V : Caractéristiques des différents paramètres biochimiques de notre population**

	Moyenne $\pm$ ET	Minimum	Maximum	n
Taux des protéines (g/l) (VR :60–80 g/L)	89.61 $\pm$ 23.40	54.00	157.00	99
Taux de pic en g/l	42.83 $\pm$ 14.66	12.05	75.79	75
Albuminémie (g/l) (VR :35–50)	32.68 $\pm$ 7.47	11.60	52.10	99
Protéine C réactive mg/l (VR : 0–6)	22.95 $\pm$ 33.13	0.9	134.0	42
Lactate déshydrogénase (UI/l)	305.65 $\pm$ 203.80	78	979	23
Urée en g/l (VR : 0.1–0.55)	0.6 $\pm$ 0.47	0.1	2.35	105
Créatinine mg/l (VR : 6.4–12.7)	25.9 $\pm$ 3.16	4	226	109
Débit de filtration glomérulaire : MDRD (ml/min/1,73 m2)	66.87 $\pm$ 46.68	4.00	293.00	109
Vitesse de la sédimentation (mm/h)	93.15 $\pm$ 39.20	4	160	66
$\beta$ 2 microglobuline (mg/l) (VR : 1,1 à 2,4)	6.80 $\pm$ 8.17	1.75	38.90	41

ET : écart type VR : Valeur de référence n : nombre

## X. Les diagnostics retenus

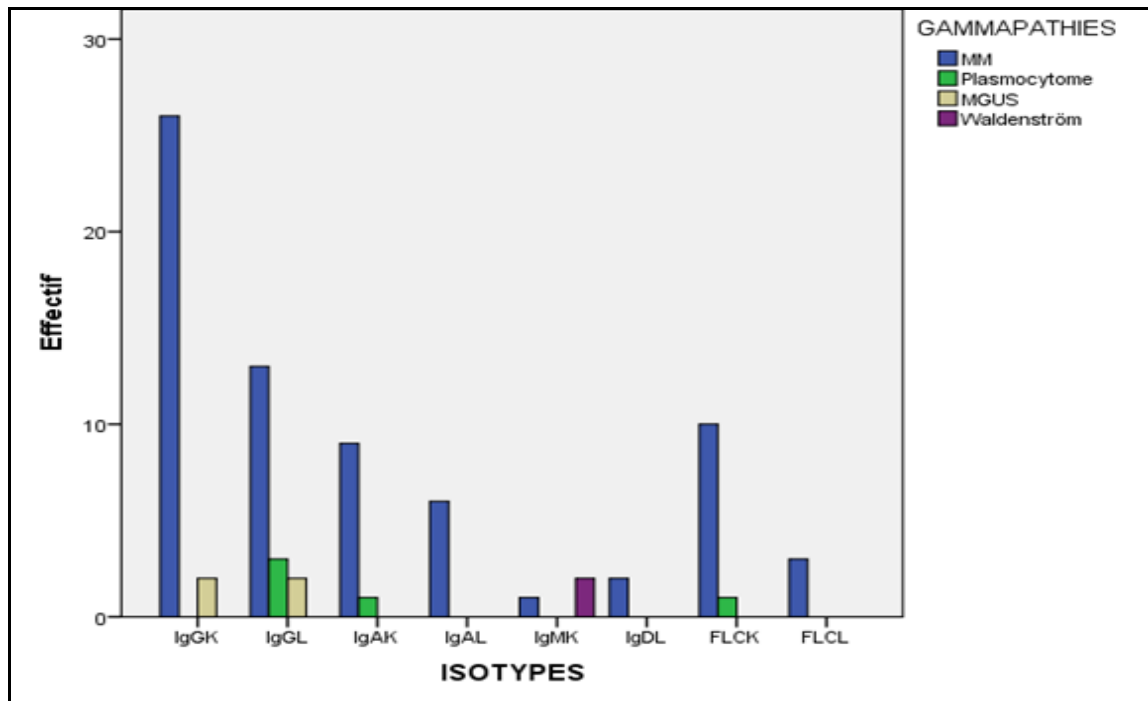
Dans cette étude rétrospective, nous avons enregistré les diagnostics suivants et par ordre de fréquence, le myélome multiple 82.05% (n=96) et un âge moyen de 61 ans, le plasmocytome solitaire 8.5% (n=10) dont un plasmocytome ovarien avec un âge moyen de 60 ans , les gammopathies monoclonales de signification indéterminé 2.60 % (n=3) avec un âge moyen de 61 ans, trois cas de lymphome 2.56% (n=3) avec un âge moyen de 54 ans, deux cas de leucémie à plasmocytes 1.7% (n=2) avec un âge moyen de 64 ans, deux cas de maladie de Waldenström 1.7% (n=2) avec un âge moyen de 68 ans et un cas leucémie lymphoïde chronique.

**Tableau VI : Diagnostics retenus dans notre série d'étude de 117 patients**

Diagnostic	Nombre	Taux %
Myélome multiple (MM)	96	82.05
Plasmocytome (PLA)	10	8.5
GMSI	3	2.56
Lymphome (LYM)	3	2.56
Leucémie a plasmocytes (LAP)	2	1.7
Maladie de waldenstrom (MW)	2	1.7
Leucémie lymphoïde chronique (LLC)	1	0.9

## XI. Association GM et isotype

La répartition en fonction de L'isotype au MM par ordre de fréquence est comme suit, IgG Kappa, IgG Lambda, IgA Kappa, IgG Lambda, chaines légères libres kappa, chaines légères libres lambda, IgM Kappa et IgD Lambda. Pour les cas de GMSI, on a colligé deux isotypes IgG Kappa et IgG Lambda. En fin, deux cas de Waldenström ont été retrouvés avec un isotype IgM Kappa.



**Figure 27 :** Répartition des différents isotypes selon les différentes pathologies liées à la gammopathie monoclonale

## XII. Association entre le taux de pic monoclonal et le type de GM

La moyenne du taux de pic monoclonal la plus élevée a été colligée chez les patients avec un MM ou une GMSI. Alors que le taux de pic monoclonal le plus bas a été constaté chez les patients avec un MM à chaines légères libres.

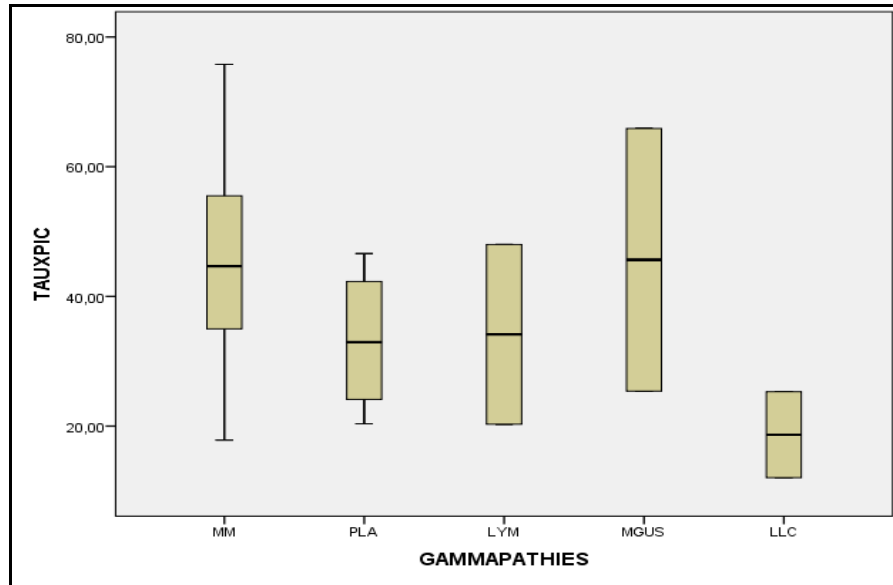


Figure 28 : Moyenne du taux de pic monoclonal selon les différentes pathologies liées à la GM

### XIII. Association entre isotype et débit de filtration glomérulaire

Les DFG les plus bas ont été remarqués chez les patients par ordre de fréquence, chez les patients avec un MM à chaînes légères Lambda, un MM à chaînes légères Kappa et les patients avec un MM à isotype IgG Kappa.

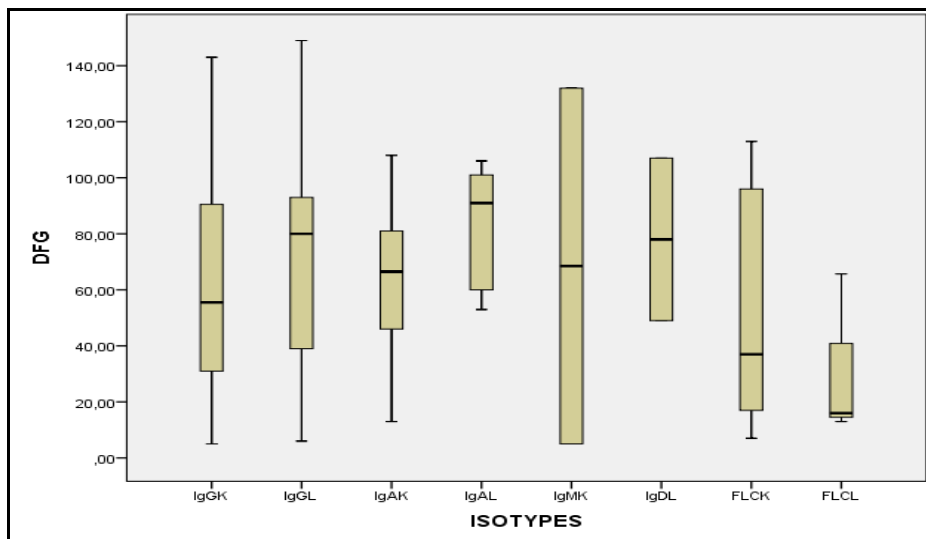
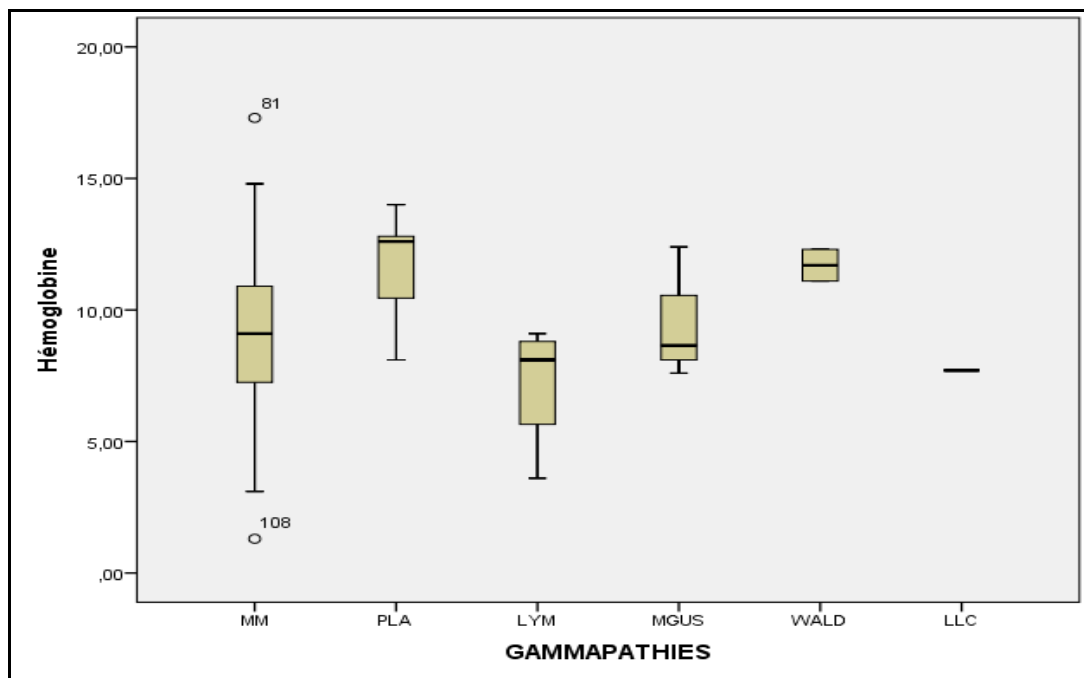


Figure 29 : Moyenne de DFG selon les différents isotypes présents chez les patients de cette étude

#### **XIV. Association entre GM et taux d'hémoglobine**

L'anémie a été plus fréquemment associée aux lymphomes et aux MM. Les valeurs d'hémoglobine les plus effondrées sont notées chez les patients avec un lymphome avec une valeur moyenne de 7.23 g/dl  $\pm$ 2.48 suivis des patients diagnostiqués avec un MM (n=94) avec une valeur moyenne 9.23 g/dl  $\pm$ 2.83.



**Figure 30 :** Moyenne de l'hémoglobine selon les différents diagnostics retenus devant la GM dans cette étude

#### **XV. Association entre isotype et taux d'hémoglobine**

L'anémie a été fréquemment associée dans ce travail aux chaînes légères lambda et kappa, et l'isotype IgG Kappa.

Tableau VII : Moyenne de l'hémoglobine selon les différents isotypes retrouvés chez nos patients

		n	Moyenne	Maximum	Minimum
Hémoglobine	IgGK	28	8,8900	1,30	14,10
	IgGL	18	9,3944	5,60	14,00
	IgAK	10	10,5500	7,20	13,60
	IgAL	3	11,1333	7,90	14,80
	IgMK	2	11,7000	11,10	12,30
	IgDL	2	6,9850	6,67	7,30
	FLCK	11	10,2545	5,20	12,80
	FLCL	3	8,4000	5,20	14,60
	Total	77	9,5103	1,30	14,80

## XVI. Association GM et calcémie

L'hypercalcémie est associée au MM et avec des taux très élevés par rapport aux autres gammopathies monoclonales.

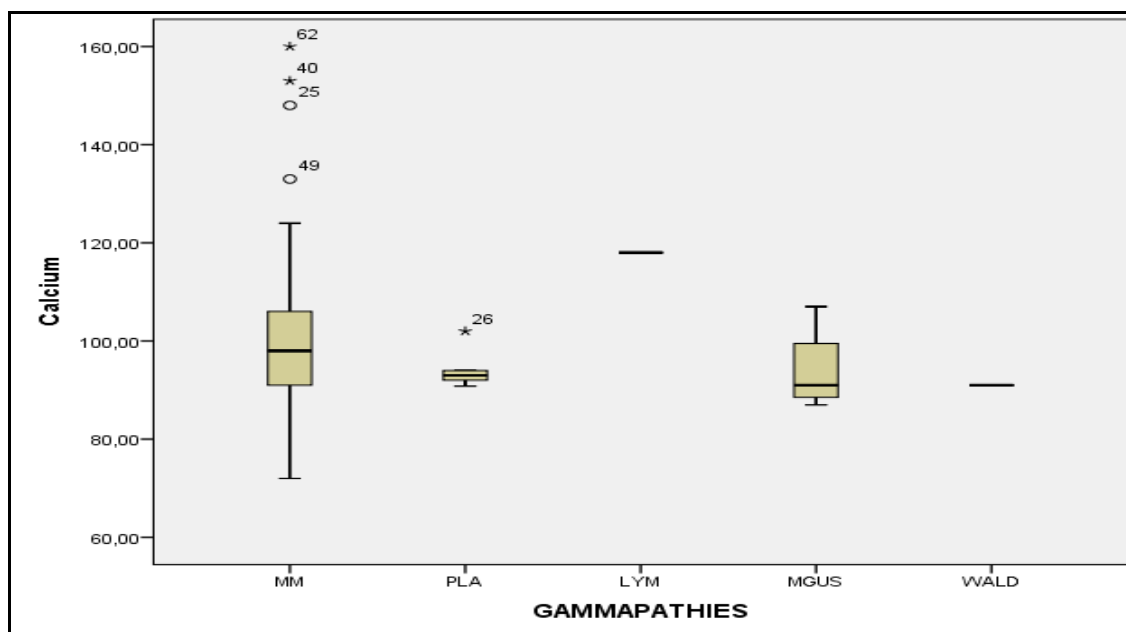


Figure 31 : Moyenne de la calcémie selon les différents diagnostics retenus

## **XVII. Association entre isotype et $\beta$ 2–Microglobuline**

Les valeurs de la  $\beta$ 2–Microglobuline ont été élevées chez les patients avec des chaînes légères lambda, des IgA Kappa, des IgG Lambda, des IgG Kappa et des chaînes légères lambda.

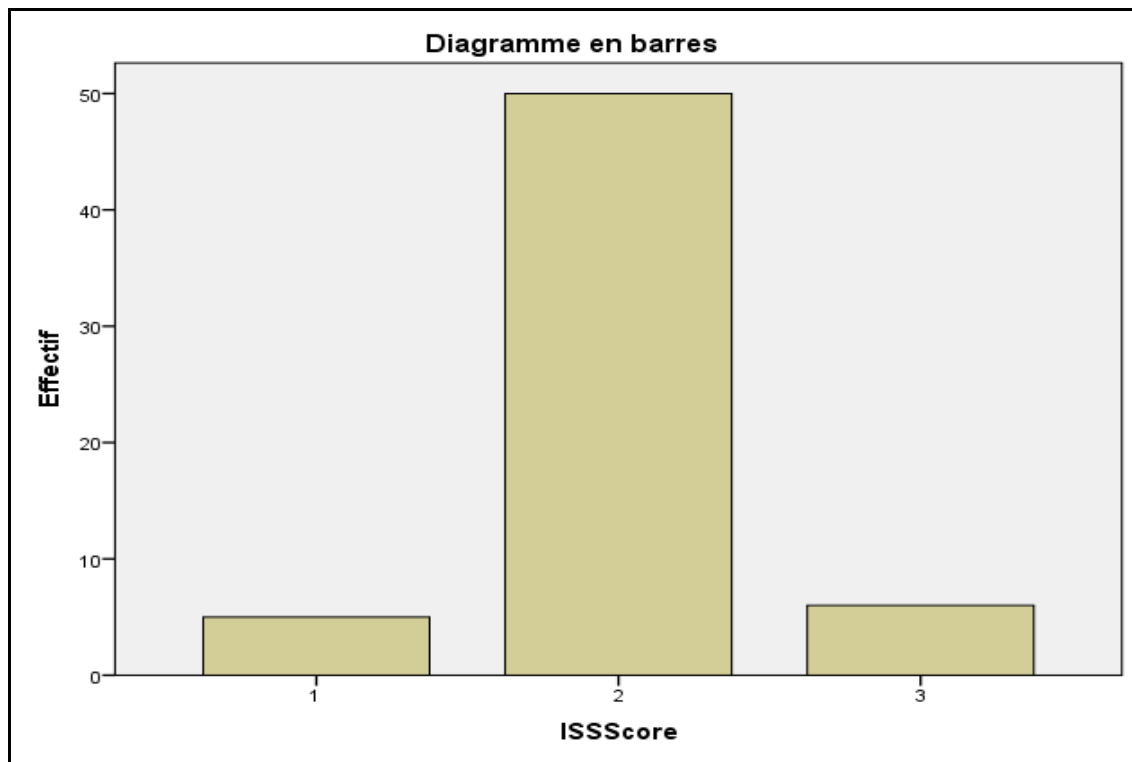
**Tableau VIII : Moyenne de la  $\beta$ 2–Microglobuline selon les différents isotypes retrouvés chez nos patients**

	<b>N</b>	<b>Moyenne</b>	<b>Maximum</b>	<b>Minimum</b>
<b>IgGK</b>	13	5,4231	1,78	17,27
<b>IgGL</b>	7	9,2214	1,75	38,90
<b>IgAK</b>	4	10,2950	4,18	26,20
<b>IgAL</b>	3	2,3333	2,05	2,90
<b>IgMK</b>	0	.	.	.
<b>IgDL</b>	1	2,8800	2,88	2,88
<b>FLCK</b>	5	4,1100	2,67	7,90
<b>FLCL</b>	1	21,2200	21,22	21,22

## **XVIII. Stadification pronostique de myélome multiple selon le score :**

### **International Scoring System**

Les patients ayant le myélome multiple sont classés selon le score pronostic international ISS établi en 2005 et révisé en 2016, Il se base sur le taux de la  $\beta$ 2–microglobuline sérique et l’albuminémie. Les patients ayant une créatinine sanguine supérieure à 20 mg/l ont été exclus. La classification ISS a été comme suit, 50 patients ont été classés stade 2 soit 81.96%, 6 patients ont été classés stade 3 soit 9.83% et 5 patients ont été classés stade 1 soit 8.19%.



**Figure 32** : Classification des patients ayant le myélome multiple selon le score ISS  
(n: 61 patients)



*DISCUSSION*



## **I. RAPPEL BIBLIOGRAPHIQUE**

### **1. Définition des gammopathies monoclonales**

Une immunoglobuline monoclonale (IM) qui représente le produit de sécrétion résultant de l'expansion d'un seul clone de lymphocytes B ou des lymphocytes B matures (plasmocyte). Cette IM peut être complète avec deux chaînes légères et des deux chaînes lourdes, ou incomplète avec des chaînes légères libres seulement et plus rarement des myélomes non sécrétants ou non excréteurs. Les pathologies hématologiques malignes associées à la détection d'une protéine monoclonale dans le sérum ou dans les urines, sont les gammopathies de signification indéterminées (GMSI), le Myélome indolent (SM), le Myélome multiple (MM), l'Amylose AL, POEMS (Polyneuropathie, organomégalie, endocrinopathie, dysglobulinémie monoclonale, anomalies cutanées) Syndrome, Maladies de déposition des chaînes légères et lourdes, maladie de Waldenström, leucémie lymphoïde chronique et le lymphome de la zone marginale.

### **2. Epidémiologie des gammopathies monoclonales**

#### **2.1. GMSI et Myélome multiple**

Le MM représente en France 1 à 2% des cancers et 10 à 12% des pathologies malignes, avec environ 5400 nouveaux cas par an en France(12). En grande Bretagne, il représente la seconde hémopathie maligne et le 18<sup>e</sup> cancer parmi tous les types de cancer(13). Il représente 2% de tous les nouveaux cas de cancer en Grande–Bretagne avec une incidence de 7–10 par 100 000 habitants, avec 5000 patients diagnostiqués au stade MM (14). La moyenne d'âge au diagnostic est de 70 ans avec une grande incidence chez les hommes et les noirs par rapport aux blancs(13). L'incidence des gammopathies monoclonales de signification indéterminé ou GMSI au Royaume–Uni augmente avec l'âge, avec une prévalence de 3.2 % chez les moins de 50 ans et une multiplication de risque de 4 fois chez les patients de plus de 80 ans(15). Aux états

unies le MM représente 1.6% de tous les cas de cancers enregistrés et approximativement 10% des hémopathies malignes(16). En 2015, 28850 nouveaux cas de MM ont été enregistrés aux états unis et plus de 11000 morts suite à cette pathologie(16). Les noirs américains avaient une incidence double par rapport au blanc, avec une présentation à un âge plus jeune(17).

Le stade GMSI est représenté par la forme asymptomatique, c'est le stade de pré malignité. La prévalence de la forme GMSI dans la population générale est de 0.7%, elle est présente chez 3–4% de la population de plus de 50 ans et 5.3% de la population de plus de 70 ans(18). Presque 80% des MM sont des non-IgM GMSI et 20% sont des GMSI à chaînes légères libres. Rarement, le MM provient d'une progression d'un GMSI IgM(6) . Le risque de progression des GMSI vers un MM est variable, il dépend étroitement des facteurs de risque (18).

### **2.2. La macroglobulinémie de Waldenström**

La macroglobulinémie de Waldenström (MW) est un lymphome non hodgkinien de bas grade, caractérisée par la production d'une immunoglobuline monoclonale de type IgM. C'est une pathologie maligne rare, avec une incidence de 3.4 pour un million de la population masculine et 1.7 pour un million de la population féminine aux états unies. En Europe l'incidence est 7.3 et 4.2 pour un million chez les hommes et les femmes respectivement(19,20). Son taux d'incidence ajusté à l'âge pour les hommes est de 0.92 par 100 000 personne–année et chez les femmes est de 0.3 par 100 000 personne–année (21). 4.3% des patients avec une MW avaient une atteinte familiale par cette pathologie, et ces malades ont un pronostic sombre par rapport aux malades avec une MW sans aucune histoire d'atteinte familiale (22).

### **2.3. L'amylose**

Les données sur l'épidémiologie des amyloses sont rares, même dans les pays occidentaux. Le taux d'incidence ajusté à l'âge est de 0.8 par 100 000 personne–année. L'incidence est plus importante chez les blancs (4.1 par million par an) par rapport aux noirs (1.8 par million par an)(22). Une étude Suédoise rapporte une incidence estimée de l'amylose AL de 3.2 par million par an et de l'amylose AA de 2.0 par million par an(23). L'âge moyen des

amyloses AL et AA se situe en moyenne entre 55 et 60 ans(24). Le pronostic vital des patients non traités est très sombre, avec une médiane de survie qui se situe entre 6 et 12 ans pour l'amylose AL et 3 à 4 ans pour l'amylose AA. La médiane de survie chez un patient avec une amylose à la transthyrétine ou amylose ATTR, sans traitement est de 10 ans. Concernant la mortalité, 0.5 à 1 pour 1000 personnes meurent en Grande Bretagne aux suites de l'amylose AL(25). Dans les études sur l'amylose AL, la proportion des hommes est supérieure aux femmes avec un ratio de 1.1 à 1.3. Le contraire est observé dans l'amylose AA, dont la proportion la plus importante est représentée par les femmes(26).

### **3. Physiopathologie des gammopathies monoclonales**

#### **3.1. Le passage de plasmocytes normaux aux plasmocytes du stade GMSI**

A la différence des plasmocytes normaux, les plasmocytes du myélome multiple expriment un grand nombre de Toll like receptors (TLRs). Les TLRs sont normalement exprimés par les lymphocytes B et sont essentiels à la reconnaissance de l'agent pathogène et la pathogen-associated molecular patterns (PAMPS), ce qui va provoquer la réponse immunitaire non spécifique. L'expression aberrante des TLRs sur les plasmocytes va les empêcher de répondre aux ligands spécifiques des TLRs provoquant une réponse anormale au processus infectieux (27,28). Il a été démontré que les ligands spécifiques aux TLRs provoquent une augmentation de la prolifération des cellules myélomateuses, une augmentation de leurs survies et leurs résistances aux apoptoses induites par la dexaméthasone. Ces effets sont médiés par la production autocrine de l'interleukine- 6 (39). L'IL-6 est le facteur de croissance le plus importante pour les plasmocytes(28), et il y' a une surexpression du CD126 (le récepteur de la chaîne alpha de l'IL-6) dans les plasmocytes des patients GMSI par rapport aux plasmocytes des patients normaux (30).

La surexpression du récepteur de l'IL-6 sur les plasmocytes pourrait être un événement déclencheur précoce qui provoque une réponse anormale au processus infectieux et va agir comme stimulation autocrine dépendante de l'IL-6 des cellules myélomateuses.

L'immunosuppression joue un rôle dans la pathogenèse des gammopathies monoclonales soit en favorisant l'évasion à la surveillance des tumeurs, soit en favorisant la stimulation antigénique. La présence d'une immunoglobuline monoclonale a été signalée quand le malade est sous immunosuppresseurs dans le contexte de transplantation de moelle osseuse et d'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH). Les patients subissant une transplantation rénale développent des protéines monoclonales en fonction du niveau d'immunosuppression auquel ils sont soumis (31).

### **3.2. Les anomalies cytogénétiques et moléculaires**

#### **a. Oncogenèse**

Au stade GMSI (Stade pré-tumoral), l'analyse cytogénétique et moléculaire des plasmocytes montre la présence de certaines anomalies cytogénétiques comme les translocations impliquant le locus de la chaîne lourde de l'immunoglobuline (IgH) en 14q32 ou la présence de multiples trisomies des chromosomes impairs. Les translocations impliquant le locus IgH en 14q32 peuvent être notées dans 50 % des cas de GMSI (32). Les locis des chromosomes et les gènes associés à ces translocations sont 11q13 (CCND1 [gène de la cycline D1]), 4p16.3 (FGFR-3 et MMSET), 6p21 (CCND3 [gène de la cycline D3]), 16q23 (C-MAF) et 20q11 (MAF-B)(33,34). Il est probable que ces translocations jouent un rôle pathogénique important dans la prolifération clonale limitée qui en résulte et qui se manifeste cliniquement par une GMSI.

Environ 45% des cas GMSI sont associés à des trisomies, généralement des chromosomes impairs, à l'exception du 13. Une étude sur le myélome multiple a montré qu'il existe un petit chevauchement dans lequel un sous-ensemble de patients présente à la fois des translocations d'IgH et des trisomies, cette combinaison est probablement présente au stade de la GMS (35).

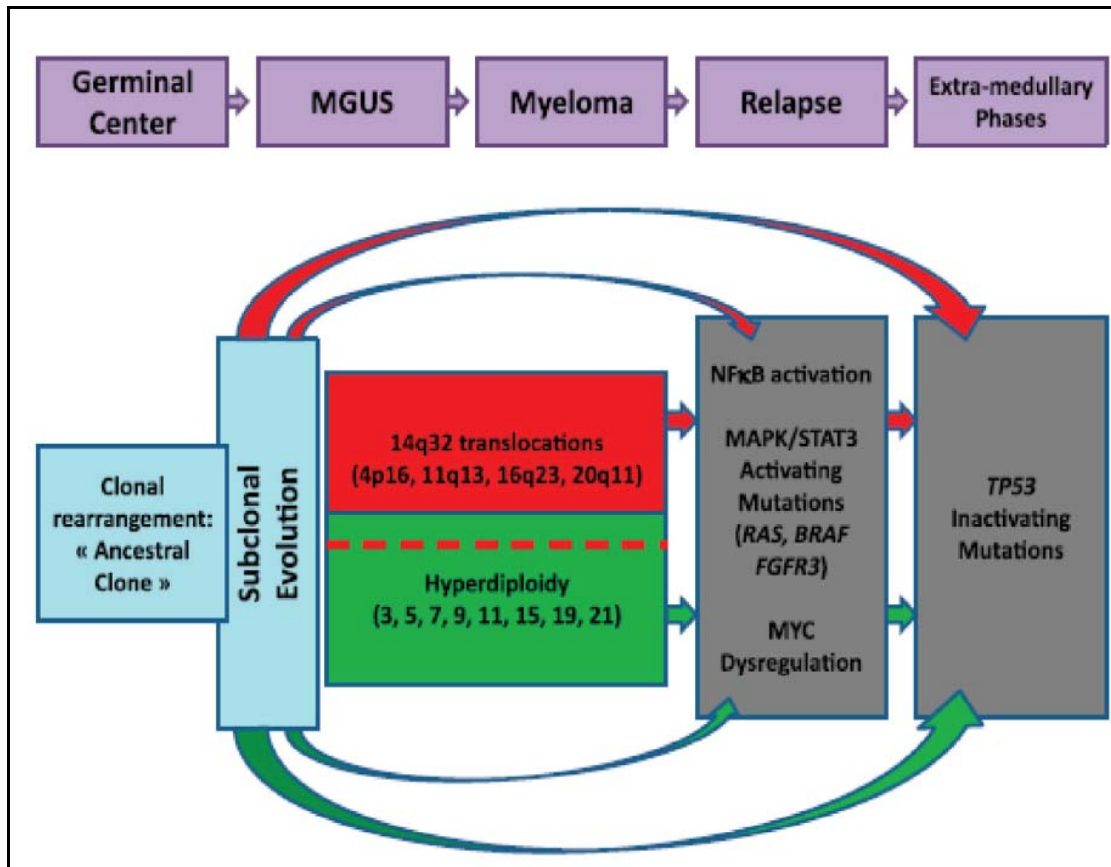


Figure 33 : Modèle d'oncogénèse du Myélome multiple(36)

**b. Les anomalies cytogénétiques les plus fréquentes au cours du Myélome multiple**

Les anomalies cytogénétiques sont les facteurs pronostiques les plus importants en plus des autres facteurs qui sont liés aux patients comme l'âge ou la comorbidité ou ceux qui sont liés à la charge tumorale comme la  $\beta_2$ -microglobuline ou les lactates déshydrogénases.

***b.1. Hyperdiploidies***

L'anomalie cytogénétique la plus fréquente est l'hyperdiploidie, présente chez 55% des patients. Les trisomies touchent d'une manière préférentielle les chromosomes impairs (3, 5, 7, 9, 11, 15, 19 et 21). L'hyperdiploidie est associé à un pronostic favorable, sauf le cas de la trisomie 21 qui est associée à un pronostic défavorable (37).

### *b.2. Translocations 14q32*

Une autre anomalie fréquente et qui touche la région 14q32.3 et qui implique le gène des chaînes lourdes des immunoglobulines (IgH). La t(11;14)(q13;q32) présente un intérêt thérapeutique puisque la majorité des patients ont une sensibilité accrue au venetoclax, inhibiteur spécifique de Bcl-2. La t(4;14) est associée à un pronostic défavorable. En outre certains facteurs comme la délétion 1p32 et la trisomie 21 peuvent aggraver son pronostic, tandis que les trisomies 3 et 5 peuvent la neutraliser.(37)

### *b.3. Les anomalies dites secondaires*

La délétion du bras court du chromosome 17 ou la del(17p), il s'agit du facteur cytogénétique pronostique le plus puissant du MM. Si elle est présente, sa quantification par FISH (fluorescent in situ hybridization) est nécessaire.

### **3.3. La progression vers le stade Cancer**

Plusieurs anomalies génétiques ont été identifiées dans les cellules myéломatoses associée à la progression vers le stade symptomatique, comme les mutations Ras, les méthylations du p16, les anomalies impliquant la famille d'oncogènes myc, les translocations secondaires et les mutations du p53(38). Aussi, l'amplification du chromosome 1q21 (gain1q) a été notée chez plus de 40 % des patients atteints de SMM et de myélome multiple, contre 0 % dans la GMSI(39).

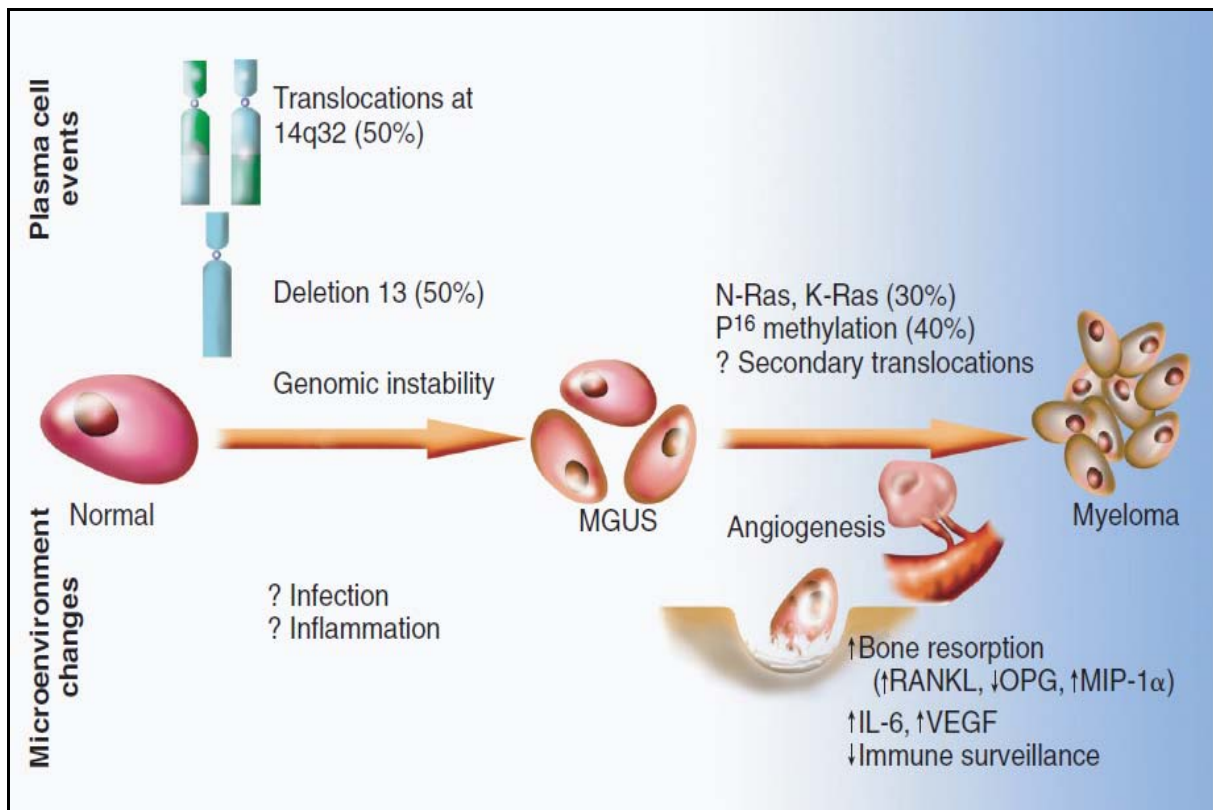
La progression est induite par des changements dans le microenvironnement de la moelle osseuse, comme l'induction de l'angiogenèse(40), la suppression de l'immunité à médiation cellulaire (41) et la sécrétion paracrine des cytokines telles que l'IL-6 et le facteur de croissance endothélial vasculaire (VEGF) (42). Le passage du stade GMSI au myélome multiple peut impliquer un changement angiogénique.

### **3.4. Mécanisme de la genèse des lésions osseuses**

La progression de la GMSI vers le myélome multiple est caractérisée par le développement de lésions osseuses, suite à l'activation des ostéoclastes et l'inhibition des ostéoblastes. Un premier mécanisme de l'activation des ostéoclastes est l'augmentation de l'expression du RANKL (récepteur activateur du facteur nucléaire- $\kappa$ B [NF- $\kappa$ B] ligand) par les ostéoblastes et éventuellement les plasmocytes(43). Cela s'accompagne d'une diminution de la sécrétion par les cellules stromales du récepteur leurre du RANKL, l'ostéoprotégérine (OPG)(44,45). En outre, la liaison de l'OPG au RANKL est également inhibée par le syndécan 1 (CD138) sécrété et/ou excrété par les cellules myélomateuses. Le résultat net de ces faits est une augmentation du rapport RANKL/OPG. Cela entraîne une augmentation de l'activation des ostéoclastes médiée par la voie du NF- $\kappa$ B. Un deuxième mécanisme régissant l'activation des ostéoclastes est la libération de la protéine inflammatoire de macrophage 1 $\alpha$  (MIP-1 $\alpha$ ) et de MIP-1 $\beta$  par les cellules myélomateuses. Ces deux cytokines provoquent l'activation des ostéoclastes principalement en augmentant l'expression de RANKL dans les cellules stromales. Enfin, on observe une augmentation de l'expression du facteur 1 $\alpha$  dérivé des cellules stromales (SDF-1 $\alpha$ ) par les cellules stromales et les cellules de myélome. Le SDF-1 $\alpha$  provoque l'activation des ostéoclastes en se liant à CXCR4 sur les précurseurs des ostéoclastes. En plus de ces trois mécanismes, plusieurs autres cytokines telles que l'IL-1 $\beta$  et l'IL-6 joueraient également un rôle dans l'activation des ostéoclastes et la résorption osseuse.

On pense que l'inhibition des ostéoblastes dans le myélome multiple est principalement liée à l'augmentation de l'expression de Dickkopf 1 (DKK-1) par les cellules de myélome(46). DKK-1 se lie aux récepteurs Wnt et inhibe la voie de signalisation Wnt en empêchant la liaison normale des glycoprotéines Wnt aux récepteurs Wnt(47). L'inhibition de la signalisation Wnt empêche la stabilisation intracellulaire de la  $\beta$ -caténine, ce qui conduit à la phosphorylation à la dégradation de la  $\beta$ -caténine par la voie du protéasome. Normalement, la  $\beta$ -caténine joue un rôle important dans l'activation des ostéoblastes et son absence réduit l'activité des ostéoblastes. Outre son rôle clé dans l'inhibition des ostéoblastes, l'augmentation des niveaux

de DKK-1 peut également contribuer dans une certaine mesure à l'activation des ostéoclastes. Outre le DKK-1, d'autres facteurs tels que l'IL-3 et l'IL-7 peuvent contribuer à l'inhibition des ostéoblastes.



**Figure 34 : Physiopathologie du myélome multiple (48)**

IL-6, Interleukin-6; GMSI, monoclonal gammopathy of undetermined significance; MIP-1α, macrophage inflammatory protein-1α; OPG, osteoprotegerin; RANKL, receptor activator of nuclear factor-κB ligand; VEGF, vascular endothelial growth factor.

### 3.5. La physiopathologie des autres gammopathies monoclonales

Dans la macroglobulinémie de Waldenström le phénotype des cellules clonales de type lymphoplasmocytes suggère qu'elles sont dérivées de cellules B mémoire à IgM et qui ont subi une hypermutation somatique, mais non pas de commutation d'isotype (49). Environ 90 à 95 % des patients atteints de la MW sont porteurs de la mutation MYD88 L265P, tandis que 40% portent des mutations dans CXCR4 (50,51).

## 4. Classification des gammopathies monoclonales

La classification des GM et les critères diagnostiques ont été révisés en 2014, en ajoutant certains patients asymptomatiques aux patients susceptibles d'être traités en se basant sur de nouveaux critères biologiques et radiologiques. L'évaluation de l'atteinte osseuse se base sur les nouvelles techniques radiologiques plus sensibles au dépend de la radiologie conventionnelle, comme TEP–Scanner et l'IRM.

### 4.1. GMSI ou Gammopathie de signification indéterminée

Le taux de progression d'une forme GMSI vers un MM est de 0.5–1% par an(52), mais ce taux dépend de plusieurs paramètres :

- Le type de la protéine monoclonale ;
- La concentration de la protéine monoclonale ;
- Le ratio des chaînes légères libres ;
- Le taux de l'infiltration plasmocytaire ;
- La proportion de plasmocytes à multiplication clonale identifiés par immunophénotypage.

#### a. Les GMSI non IgM (53)

Une gammopathie monoclonale de signification indéterminée (GMSI) est définie par la présence d'un pourcentage de plasmocytose médullaire <10% et d'un taux de la protéine monoclonale non IgM <30 g/l avec absence de critères CRAB associés aux atteintes d'organes associés à la prolifération plasmocytaire.

#### b. Les GMSI IgM (54)

La présence d'une infiltration lymphoplasmocytaire <10% et d'un taux de la protéine monoclonale de type IgM <30 g/l avec une absence d'anémie, neuropathie, syndrome d'hyperviscosité, lymphoadénopathie et une hépatomégalie associée au syndrome lymphoprolifératif.

**c. Les GMSI à chaînes légères libres (53)**

- Un ratio des chaînes légères libres perturbé  $<0.26$  ou  $>1.65$  ;
- L'absence de chaînes lourdes dans l'immunofixation des protéines ;
- L'absence d'atteinte d'organes associés à la prolifération plasmocytaire ;
- Le taux des plasmocytes est  $<10\%$  et une protéinurie de Bence Jonce  $<500$  MG/24h.

**4.2. Le myélome indolent ou Smouldering Myeloma (53)**

Le myélome indolent représente le stade transitoire entre le stade asymptomatique ou GMSI et le MM. Le taux de progression d'un myélome indolent vers un MM est de 10 % par an durant les 5 premières années qui suivent le diagnostic, ce taux va baisser à 3% par an après 5 ans et 1% après 10 ans de la date de diagnostic.(55), il représente la forme pré-myélome.

Il est caractérisé par une prolifération plasmocytaire avec un pourcentage  $\geq 10\%$  et  $<60\%$  ET/OU la présence d'un taux de la protéine monoclonale (IgG OU IgA)  $\geq 30$  g/l ET/OU un taux de la protéinurie de Bence Jonce  $\geq 500$  MG/24h et absence des Critères CRAB ou de signes d'amylose.

**4.3. La macroglobulinémie de Waldenström dans sa forme indolente (54)**

La présence d'une infiltration lymphoplasmocytaire avec un pourcentage des plasmocytes  $\geq 10\%$  et/ou un taux de la protéine monoclonale de type IgM  $\geq 30$  g/l et absence d'anémie, altération de l'état général, syndrome d'hyperviscosité, lymphoadénopathie et d'hépatomégalie associés au syndrome lymphoprolifératif associé.

**4.4. Le myélome multiple(53)**

Le MM correspond à une prolifération clonale de plasmocytes dans la moelle osseuse, responsable de la sécrétion d'une para-protéine qu'on appelle protéine monoclonale, le terme MM renvoie à des patients éligibles au traitement. Selon les critères de l'international myeloma working group, une nouvelle définition du MM a été émise, avec le taux de la protéine

monoclonale n'est plus un critère obligatoire, mais la présence d'un pourcentage de la plasmocytose médullaire  $\geq 10\%$  et au moins un des critères suivants :

- Les critères CRAB (C=Hypercalcémie, R=Insuffisance rénale, A= Anémie, B=Atteinte osseuse)
- Le pourcentage de plasmocytes médullaires  $\geq 60\%$ .
- Le ratio de chaînes légères libres affectées/non affectées  $\geq 100$
- Au moins une lésion focale à l'imagerie par résonance magnétique (IRM) (d'une taille d'au moins 5 mm).

#### **4.5. Le plasmocytome solitaire (53)**

Les quatre critères doivent être présents :

- Une biopsie qui confirme la présence d'une prolifération clonale des plasmocytes isolés au niveau de l'os ou tout autre organe ;
- Un myélogramme normal ;
- Une IRM normale du rachis et du bassin (sauf pour le plasmocytome osseux) ;
- Absence de critères CRAB associés aux atteintes d'organes associés à la prolifération plasmocytaire.

#### **4.6. La macroglobulinémie de Waldenström (54)**

Le diagnostic de la MW est basé sur La présence d'une immunoglobuline monoclonale de type IgM, la présence d'une infiltration lymphoplasmocytaire chiffrée à  $\geq 10\%$  et un immunophénotypage (surface IgM+, CD5+/-, CD10-, CD19+, CD20+, CD23-) qui exclut les autres syndromes lymphoprolifératifs comme la leucémie lymphoïde chronique ou le lymphome du manteau. La présence d'anémie, une altération de l'état général, un syndrome d'hyperviscosité, une lymphoadénopathie et une hépatomégalie associée au syndrome lymphoprolifératif.

#### 4.7. Le syndrome de POEMS (56,57)

Les quatre critères doivent être présents :

- Une polyneuropathie
- Une prolifération monoclonale de plasmocytes
- Un de ces critères majeurs
  - ✓ Une ostéogénèse imparfaite
  - ✓ La maladie de Castelman
  - ✓ L'augmentation du taux du VEGF (vascular endothelial growth factor)
- Un des critères mineurs
  - ✓ Organomégalie (splénomégalie, hépatomégalie, ou lymphoadénopathie)
  - ✓ La perte d'eau extravasculaire (œdème, Ascite..)
  - ✓ L'endocrinopathie
  - ✓ L'atteinte dermatologique
  - ✓ Papilledema
  - ✓ La thrombocytose/polyglubulie essentielle

#### 4.8. L'amylose AL (53)

Les quatre critères doivent être présents :

- La présence d'amylose (rein, foie, cœur,...)
- Une coloration positive au rouge du Congo prouvant la présence de la substance amyloïde dans les tissus
- Confirmation que la substance amyloïde correspond à des chaînes légères
- La présence d'une prolifération clonale (protéines monoclonales au niveau du sérum et des urines, perturbation du ratio des chaînes légères libres ou une prolifération clonale des plasmocytes).

## II. Discussion des résultats

### 1. Répartition des GM selon le sexe

Les gammopathies monoclonales touchent plus les hommes que les femmes. En effet, dans une étude rétrospective entre 1976 et 1997 par Ogmundsdottir et al, l'incidence des gammopathies monoclonales ajustées à l'âge a été de 10,3 et 8,6 pour 100 000 habitants chez les hommes et les femmes respectivement (3). Dans une étude américaine chez 20072 patients résidents à Olmsted, la prévalence des GMSI a été de 3.2% chez les patients de plus de 50 ans(6). La forme GMSI a été diagnostiquée chez 3.7% des hommes et 2.9% des femmes. Pour les deux sexes la prévalence augmente avec l'âge. Chez les personnes de plus de 85 ans, la prévalence des GMSI est de 8.9% chez les hommes et 7% chez la femme.(6) . La prévalence des GMSI chez les hommes originaires du Ghana a été de 5.84 % (95% CI, 4.27–7.40) significativement supérieur aux 7996 hommes blancs originaires d'Olmsted aux états unies et âgés entre 50 et 74 ans qui a été de 2.97 % (95% CI, 2.59–3.34) (4,5) .

Le MM est la gammopathie la plus fréquente, on estime que parmi les 1 437 180 nouveaux cas de cancer prévus en 2008, environ 19 920 personnes recevront un diagnostic de MM. L'âge médian au moment du diagnostic est de 70 ans, et le myélome survient chez les hommes (7 pour 100 000) à un taux (56%) plus élevé que chez les femmes (4,5 pour 100 000). Le taux de prévalence le plus élevé est observé chez les Afro–Américains, en particulier chez les personnes âgées de 80 à 84 ans et plus(7). Le MM est la neuvième cause de mortalité par cancer chez les femmes, et la quatorzième cause chez les hommes aux Etats–Unis. En France, 5000 nouveaux cas de MM sont diagnostiqués, dont 54 % sont des hommes(58). Dans une étude suédoise à Malmo, Turesson et al ont retrouvé des taux d'incidences du MM de 4.9/100 000 chez les hommes et 3.7/100 000 chez les femmes(59). En Suisse, le taux d'incidence du MM chez les hommes a été de 3.6/100 000 et de 1.7/100 000 chez les femmes durant la période de 1978–1982 et de 2,7/100.000 chez les hommes et de 1,7/100.000 chez les femmes durant la période de 1983–1987(60).

En fin, l'incidence des GM est plus élevée chez les hommes, par rapport aux femmes toutes races confondues (Figure 35) (61). Et que cette incidence est plus élevée chez les personnes de races noires et les personnes âgées.

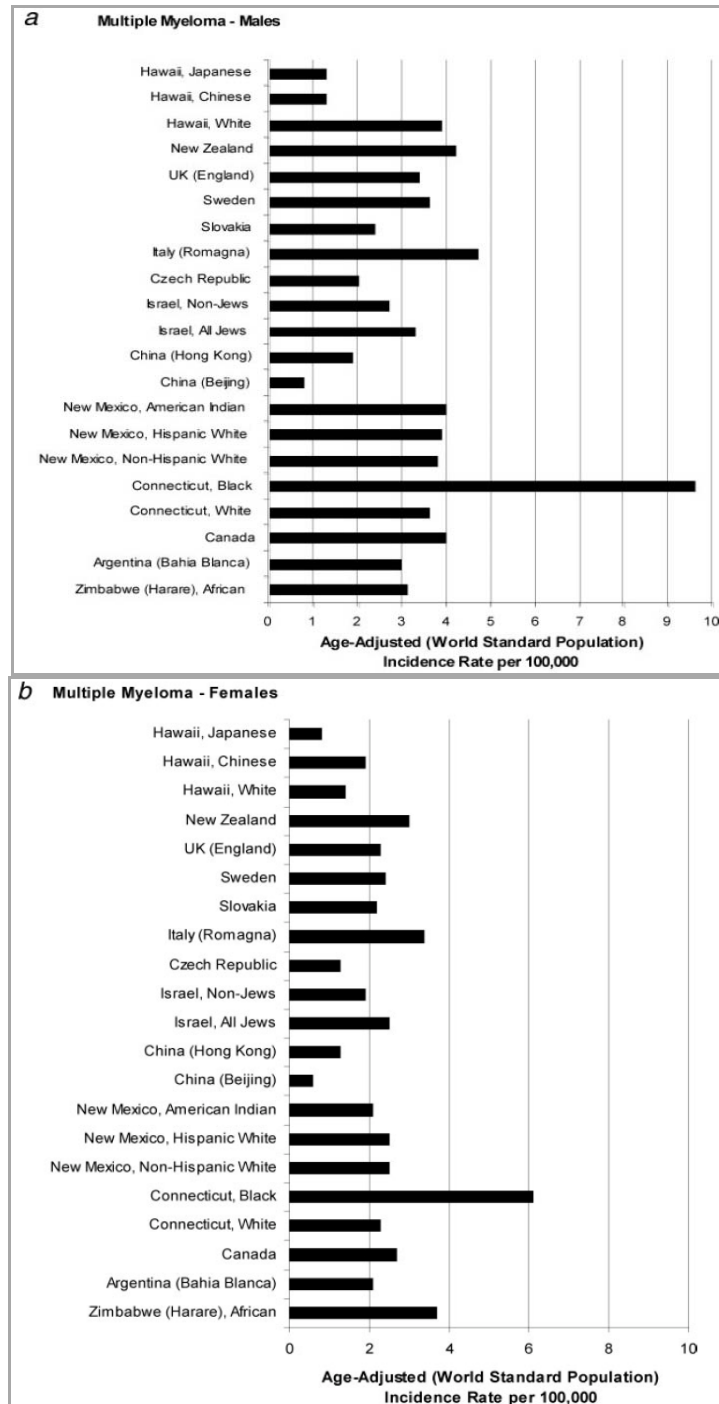


Figure 35: Taux d'incidence ajusté à l'âge / 100 000 (61)

## **2. Répartition des GM selon le groupe d'âge**

Différentes études ont montré que l'âge moyen des patients au moment du diagnostic des GM est de 68 ans, et que 99 % des patients diagnostiqués avaient plus de 40 ans (1,2). Le MM est une pathologie qui a été rarement diagnostiquée à un âge de moins de 40 ans, l'âge après lequel, l'incidence commence à augmenter rapidement jusqu'à 90 ans(62). Il est intéressant de noter que dans notre étude, 8.5% avaient moins de 40 ans. Dans une étude américaine des résidents d'Olmsted aux états unis, les prévalences de la forme GMSI chez les patients du groupe d'âge 50–59 ans, 60–69 ans, 70–79 ans et les plus de 80 ans, sont de 1.7,3.0,4.6 et 6.6% respectivement(63) Dans notre étude l'âge moyen a été de 61.44 ans. L'âge moyen de découverte de la gammopathie monoclonale chez les hommes était 59 ans  $\pm$  15ans contre un âge moyen chez les femmes de 64 ans  $\pm$  12ans.

## **3. Répartition des GM selon l'origine**

Tous les patients qui ont été recrutés dans cette étude sont originaires du sud du Maroc, dont 78.42% sont originaires de la région de Souss–Massa. Il est intéressant de noter que la région de Taroudant a enregistré le plus grand nombre de GM dans notre population, ce pourcentage pourrait être expliqué par l'utilisation excessive des pesticides dans cette région.

## **4. Signes révélateurs des GM dans notre cohorte**

Les circonstances de découverte d'une gammopathie monoclonales ont été dominées dans notre série par les douleurs osseuses, du fait que la plupart des patients présentaient déjà au diagnostic un myélome multiple. Nos résultats concordent avec les données de la littérature, les douleurs osseuses ont été les premiers signes découverts au moment des diagnostics des myélomes multiples dans la littérature internationale (64,65).

## **5. Les électrophorèses des protéines sériques avec la répartition selon la zone de migration**

Un pic monoclonal a été retrouvé dans les électrophorèses de 90 patients (76.92 %) dont 4 migrent au niveau de la zone alpha, 14 migrent au niveau de la zone bêta et 72 migrent au niveau de la zone Gamma. Deux patients ont présenté dans leurs électrophorèses un pic biclonal (1.7%) et 9 patients (7.69%) ont présenté dans leurs électrophorèses des protéines sériques une hypogammaglobulinémie. Ces résultats prouvent la sensibilité insuffisante de l'EPP pour le diagnostic des gammopathies monoclonales, surtout dans le cas des MM à chaînes légères, des cas de MM à IgD et de toutes les gammopathies monoclonales avec des taux faibles du pic, d'où l'intérêt de l'associer à d'autres techniques plus sensibles comme l'immunofixation des protéines sériques et urinaires et le dosage des chaînes légères libres.

Nos résultats concordent avec les résultats retrouvés dans l'étude de Belouni et al en Algérie chez 2121 patients. En effet, un pic monoclonal migrant au niveau de la zone gamma dans 78.79% des électrophorèses des protéines sériques, 20,71 % des EPS ont montré un pic migrant dans la zone des  $\beta$ -globulines et seulement 0,49 % des électrophorèses ont présenté un pic monoclonal migrant dans la zone des Alpha-globulines. En outre, 2,82 % des patients présentaient une gammopathie biclonale (66).

L'intégration du pic monoclonal a été réalisée chez 75 patients, et la concentration moyenne de la protéine monoclonale a été de 42.83 g/l  $\pm$ 14.66. Dans l'étude de Kyle et al, la concentration de la protéine monoclonale était <10 g/L dans 63,5 % des cas, entre 10–14,9 g/L chez 16,6 %, entre 15–19,9 g/L chez 15,4 % et 20,0 g/L chez 4,5 %. Toujours dans la même étude, chez 91 patients (13,1 %), la concentration en protéines M était trop faible pour être mesurée (63). Le taux élevé de la protéine monoclonale dans notre étude, est dû à la prévalence élevée des cas de MM dans notre étude et au diagnostic tardif de nos patients.

## 6. Les paramètres hématologiques

L'anémie normochrome normocytaire a été fréquente 73.45% (n=83), dans notre étude, avec une valeur moyenne de 9.23 g/dl. En effet, la plupart de nos malades ont été diagnostiqués à un stade tardif, qui est le stade de myélome multiple souvent associé à une anémie lors du diagnostic. En revanche, une étude espagnole réalisée par Bergon et al en 2007 chez les patients au stade GMSI (n=290) révèle un taux de moyen d'hémoglobine de 12.3g/dl (6.5–18.7), mais chez les patients avec un MM (n=168), la moyenne a été de 10.9 g/dl (6–15.4)(67). Nous avons noté que l'anémie dans notre étude a été associée aux MM à chaînes légères lambda et kappa, ce qui est expliqué par la forte association de l'anémie et l'atteinte rénale suite au MM à chaînes légères lambda plus que kappa. Le mécanisme de l'anémie est multifactoriel, en effet, elle peut survenir suite à l'infiltration directe de la moelle osseuse par les cellules myélomateuses, à l'inhibition de l'érythropoïèse, ou suite à un déficit en érythropoïétine observé chez les patients présentant une insuffisance rénale, ce qui pourrait expliquer une fréquence plus élevée de l'anémie chez nos patients.

## 7. Les paramètres biochimiques

Un taux élevé d'insuffisance rénale (40.17%) a été diagnostiqué dans notre étude par rapport à l'étude rétrospective menée en Taiwan par Tang et al en 2018 sur 2723 patients présentant un MM (16.4%) (68). Cette différence est due au diagnostic tardif des gammopathies monoclonales de nos patients d'une part, et à la fréquence élevée des GM à chaînes légères libre dans notre cohorte d'autre part. en effet, les complications rénales des GM sont fréquentes, la plupart à la toxicité de l'immunoglobuline monoclonale sécrétée.

Concernant l'association entre la fonction rénale et l'isotype associé à la GM, le DFG le plus bas a été retrouvé chez les patients présentant le MM à chaînes légères libres et le MM à IgG kappa, ce qui concorde avec les données de la littérature. Selon l'étude de Knudsen et al, 46.6% des patients présentant une IR avaient un isotype IgG et 25.7% présentent des CLL(69). Dans

l'étude de Bladé et al, 38% des patients présentant une IR avaient un MM à IgG et 32% avaient un MM à CLL(70), confirmant la fréquence élevée de l'insuffisance rénale chez les patients présentant une GM à chaînes légères.

La calcémie moyenne a été de 99.58 mg/l  $\pm$ 15.30, le pourcentage des patients qui ont présenté une hypercalcémie au diagnostic a été de 23.9%. Cette valeur est proche de celle retrouvée dans une autre étude menée par Bataille et al sur une série de 243 patients avec le pourcentage de patients présentant une hypercalcémie de 27% (71). Une étude tunisienne réalisée par BEN ARIBA et al ont trouvé le pourcentage d'hypercalcémie de 60% avec une calcémie moyenne de 104 mg/l (72).

Le taux moyen des protides et de la CRP dans notre étude ont été de 89.61 g/l  $\pm$ 23,40 et 22.95 mg/l  $\pm$ 33.13 respectivement. Ces résultats concordent avec les résultats retrouvés par Ouzzif et al, avec une valeur moyenne de protides à 77.51 g/l  $\pm$ 19.42 et une moyenne de la CRP de 42.02 mg/l (73), et ceux de Bouatay et al (Tunisie, 2013) qui ont trouvé une moyenne des taux des protides de 81,62 g/l et une moyenne de la CRP de 36,2 mg/l (74).

## **8. Les diagnostics retenus**

Notre population a été caractérisée par un important nombre de myélomes multiples par rapport aux études internationales, ceci est dû au retard des diagnostics, et que les demandes des électrophorèses et des immunofixations ne sont pas systématiques au Maroc. En effet, le pourcentage des myélomes multiples au diagnostic a été de 82.1% contre 12.1% dans l'étude française de Decaux et al à Blois sur 1282 patients (75), 14.6% de l'étude de Tammimi et al sur 468 patients saoudiens(76) . Mais les études marocaines et tunisiennes ont colligés des pourcentages élevés de myélome multiple au diagnostic, ainsi Ouzzif et al (73) ont trouvé un pourcentage de MM de 52.77 %, Messedi et al (77) en Tunisie ont trouvé un pourcentage de 59.26 %. Toutefois, il est important de noter que le pourcentage enregistré dans notre région reste le plus important 82.1% pour le myélome multiple, de même pour le pourcentage des

patients avec un plasmocytome en comparaison aux résultats des études internationales, 3.2% dans la série française (75), contre aucun cas dans la série de l'Arabie saoudite (76).

La prévalence des GMSI dans notre cohorte a été faible (2.6%), suite au manque de techniques de dépistage des gammopathies monoclonales et que nos malades ont été diagnostiqués à des stades tardifs. Dans les études françaises de Decaux à Blois sur 1282 patients (75) , le pourcentage des GMSI a été de 77.6%, et de 64.1% à rennes dans une étude qui inclus 1051 patients. Dans une autre étude de la Mayo Clinic sur 29528 patients, le pourcentage des GMSI est de 61%, une autre étude de l'Arabie saoudite de Tamimi et al le pourcentage des GMSI a été de 68% (76). Une autre étude algérienne sur 2121 cas, le pourcentage des patients avec une GMSI a été de 34.13% (66). Enfin et dans une autre étude marocaine réalisée au niveau de la région de Rabat zemmour Zaërs, le pourcentage des GMSI a été de 34.92% (73).

Nous avons remarqué que le pourcentage des patients dans notre région et qui sont dans l'étape GMSI est très faible par rapport à une autre région du Maroc, cette différence pourrait être dû à la différence des activités économiques entre ces deux régions et que notre région est une région agricole par excellence, où l'utilisation des produits phytosanitaires pour les traitements des cultures est importante. Des études sur l'utilisation des pesticides et gammopathies monoclonales sont en cours dans notre région.

Dans notre étude la MW a représenté un pourcentage de 1.7%. En général, La MW est environ 10 à 20% aussi fréquente que le MM, et il y'a une légère prépondérance masculine. L'âge moyen des patients au moment du diagnostic est d'environ 65 ans et la maladie est significativement plus fréquente chez les Blancs que chez les Noirs. Les taux de MW sont comparables à ceux de la leucémie à tricholeucocytes (78).

Nous avons enregistré 9 cas de plasmocytome solitaire et 1 cas de plasmocytome extra-osseux avec une localisation ovarienne, soit un pourcentage des plasmocytomes de 8.5% des cas des GM de notre étude. Ce même pourcentage a été retrouvé par Decaux et al à Rennes en 2007 (75). En effet, les plasmocytomes représentent 5% des dyscrasies plasmocytaires en général, dans une étude sur un registre des cancers suédoise, l'incidence des plasmocytomes extra

osseuses est de 0.063/100 000 des femmes et 0.078/100 000 des hommes. L'incidence des plasmocytomes est de 0.191/100 000 des femmes et 0.090/100 000 des hommes (79).

**Tableau IX : Comparaison des résultats de notre travail aux études internationales**

	Notre étude (n=117)	Belouni et al (n = 2121)	Mseddi 2003 (n = 288)	Ouzzif 2011 (n = 261)	Decaux 2007 Blois (n = 1282)	Decaux 2007 Rennes (n = 1051)	Bergon 2005 (67) (n = 537)	Mayo clinic (n = 29,528)
<b>GMSI</b>	2.6	34,13	27,04	34,92	77,6	64,1	54,1	61
<b>MM</b>	82.1	55,2	59,26	52,77	12,1	14,1	31,3	18
<b>WM</b>	1.7	1,32	4,81	3,97	4,4	8,7	2	2
<b>Plasmocytoma</b>	8.5	1,46	0	0,79	0,2	0,3	2,2	2
<b>Amylose AL</b>	0	0,66	1,85	0,79	0,3	0,9	0,7	9
<b>Autres</b>	1.7	7,23	7,04	6,76	5,4	11,9	9,7	8

## 9. Association GM et isotype

Les immunofixations sériques ont été réalisées chez 83 patients dans notre étude. La répartition selon l'isotype a été comme suit ; les IgG kappa 33.73% (n=28) , Les IgG Lambda 21.68% (n=18), Les IgA Kappa 12.05% (n=10) , les IgA Lambda 7.22% (n=6), les IgM kappa 3.61% (n=3) et les IgD Lambda 2.41% (n=2). Le pic biclonal a été retrouvé dans deux cas avec un pourcentage de 2.41%. Nos résultats concordent avec les résultats d'Ouzzif et al au Maroc, de Mseddi et al en Tunisie et de Belouni et al en Algérie. (66,73,77). Il est intéressant de noter que dans les cohortes du Maghreb en général, le pourcentage des gammopathies avec des chaînes légères est supérieur au pourcentage des gammopathies associé à l'isotype de type IgM. Cette comparaison a été faite par rapport aux études françaises de Decaux et al à Blois et Rennes (75)et Américaine de la mayo clinic (80), qui ont retrouvé une fréquence élevée de l'isotype IgM par rapport aux chaînes légères. Cette fréquence faible pourrait être expliquée par la faible fréquence des lymphomes dans notre population.

**Tableau X : Comparaison des différents isotypes en pourcentage de notre cohorte par rapport aux autres études internationales**

Isotypes	Notre étude	Ouzzif et al 2011 (Maroc)	Belouni et al 2019 (Algérie)	Mseddi 2003 (Tunisie)	Mayo clinic (ETATS–UNIES)	Wang et al 2008 (China)
	(n=83)	(n=261)	(n=2021)	(n=282)	(n=808)	n=2007(81)
IgG	55,41	54,58	60,91	52,83	60	47.1
IgA	19,27	16,73	17,91	21,27	10,3	23
IgM	3,61	13,54	6,6	8,86	19,6	8.7
IgD	2,41	0	1,03	1,06	0,1	5.3
Chaines légères libres isolées	16,86	12,35	10,46	13,82	7,4	15.9
Pic Biclonal	2,41	2,79	2,82	2,12	2,6	0
Pic Triclonal	0	0	0,14	0	0	0

## 10. Association entre le taux de pic monoclonal et le type de GM

Dans notre étude, la moyenne du taux du pic monoclonal le plus élevé est noté chez les patients ayant le MM et le GMSI, Ces résultats sont similaires aux données de la littérature. En effet, le taux de pic dans notre étude a été de  $45.64 \pm 28.6\%$  très loin de la moyenne notée chez les patients inclus dans l'étude algérienne de Belouni et al ( $16.21 \pm 17.42$  g/l) et dans la majorité des autres séries, ce qui pourrait être due au diagnostic tardif du MM dans notre pays (66).

## 11. Association entre isotype et $\beta 2$ -Microglobuline ( $\beta 2M$ )

Les valeurs de la  $\beta 2M$  demandées chez 41 patients ont été élevées chez les patients avec des chaines légères lambda, des IgA Kappa, des IgG Lambda, des IgG Kappa et des chaines légères lambda respectivement. La valeur moyenne notée chez ces patients est de  $6.80$  mg/l  $\pm 8.17$ . Le taux le plus élevé a été associé aux GM à chaines légères est expliqué par la corrélation entre le taux de la  $\beta 2M$  et la fonction rénale prouvée par une étude menée par Scarffe et al en 1983 sur 65 patients présentant un MM(82). Une autre étude menée par Belleville et al

en 1978 sur 148 patients atteints de MM ayant bénéficiés d'un dosage de la  $\beta$ 2M montre d'une part que le niveau de la  $\beta$ 2M est significativement plus élevé dans le groupe avec une gammopathie monoclonale (4,75 mg/l  $\pm$ 5,62) que chez les sujets normaux (1,38 mg/l  $\pm$  0,38). D'autre part le taux de  $\beta$ 2M est plus élevé dans les gammopathies monoclonales IgA par rapport aux groupes des gammopathies monoclonales de type IgG ou IgM, mais les différences de moyennes entre les trois groupes ne sont pas significatives.(83). Le dosage du  $\beta$ 2M ne permet pas de distinguer le myélome de la gammopathie monoclonale bénigne et n'est pas utile que lorsque le diagnostic est difficile, mais constitue par contre un élément pronostic important.

## **12. Stadification pronostique de myélome multiple selon le score : International Scoring System (ISS)**

La classification de nos patients selon le score ISS a été comme suit, 81.96% des patients sont classés au stade 2, 9.83% patients sont classés au stade 3 et 8.19 % des patients sont classés au stade 1, ces résultats sont différents des résultats de l'étude marocaine de Ouzzif et al qui ont eu 4.06% des patients classés au stade 1, 17.07% des patients classés au stade 2 et 78.86% des patients classés au stade 3(73) . Une autre étude menée au chile en 2018 sur 1103 patients atteints de MM a montré que 21% des patients ont été classés au stade 1, 32% des patients classés au stade 2 et 47% des patients classés au stade 3(84). Les patients présentant une insuffisance rénale au diagnostic ont été exclus de cette classification, vu que le taux de la  $\beta$ 2M est augmenté chez les patients avec une insuffisance rénale.

## **13. Forces et limites de l'étude**

Notre étude a des limites, comme le type de l'étude qui est une étude rétrospective, avec toutes les contraintes dues aux manques de certaines données et aux certaines investigations et le nombre de patients. Notre étude a des forces, il s'agit de la première étude de ce genre menée à la région de Souss Massa, sur 10 ans. Les diagnostics retenus présentent des cas rares, 2 cas

de leucémies à plasmocytes, 2 cas de myélomes à IgD et un cas de plasmocytome extra osseux (localisation ovarienne). Nos résultats concordent avec les données de la littérature pour nos régions du grand Maghreb (Tunisie, Algérie et Maroc), avec quelques différences avec les cohortes internationales, Américaine, Françaises et Suédoises, vu les différences d'origines entre les populations. Notre région aussi est une région agricole, ce qui pourrait expliquer la forte prévalence du myélome multiple. En fin des études prospectives et d'imputabilité des produits phytosanitaires sont nécessaires pour confirmer notre hypothèse. Nous proposons aussi le dépistage des gammopathies monoclonales systématique dans notre population chez les personnes de plus de 50 ans.



*CONCLUSION*



Les gammopathies monoclonales dans notre région se caractérisent par la prédominance masculine et un âge moyen de  $61.44 \pm 14.54$ , inférieur à celui des autres études internationales(1,2). Aussi, nous avons colligé un pourcentage important de gammopathies monoclonales chez les moins de 40 ans, qui représente 6.8% de tous les cas de gammopathies monoclonales, un taux largement supérieur à celui rapporté par les différentes études internationales. Ceci pourrait être expliqué par l'activité économique principale au niveau de notre région qui est l'agriculture. Une étude prospective associée à une étude étiologique des cas des gammopathies monoclonales est nécessaire, surtout que notre région est une région agricole.

Les diagnostics retenus ont été caractérisés par un pourcentage important de myélome multiple au diagnostic en comparaison avec les études nationales et internationales (66,77,85,86). De même, un pourcentage très faible des gammopathies monoclonales de signification indéterminé 2.60 % (n=3), ce qui reflète un retard au diagnostic(6). D'où, la recommandation de la généralisation des demandes des électrophorèses des protéines sériques surtout chez les personnes avec de grands facteurs de risque comme, les hommes âgés de plus de 50 ans et les personnes de race noire.

En fin une étude prospective est en cours pour l'étude de l'étiologie des gammopathies monoclonales au niveau de notre région. Cette étude va mettre l'accent sur l'impact de l'utilisation des pesticides, et elle va mesurer l'impact de l'exposition aux produits phytosanitaires au niveau de notre région.



## Questionnaire n° : Cliquez ici pour taper du texte.

### I. Identité de patients :

Nom Cliquez ici pour taper du texte.

Prénom Cliquez ici pour taper du texte.

Sexe Choisissez un élément.

Date de naissance Cliquez ici pour taper du texte.

Service Cliquez ici pour taper du texte.

Origine Cliquez ici pour taper du texte.

Profession Cliquez ici pour taper du texte.

### II. Renseignements cliniques :

#### 1. ATCD personnels :

Médicaux

Cliquez ici pour taper du texte.

Chirurgicaux

Cliquez ici pour taper du texte.

Toxiques (exposition aux pesticides)

Cliquez ici pour taper du texte.

Familiaux

Cliquez ici pour taper du texte.

#### 2. Données cliniques :

Douleur osseuse

Fracture

Tassement

Neuropathie

Syndrome de compression médullaire

Tumeur

AEG

Syndrome tumoral

Infection

Autres

IR

MRC

### III. Données biologiques :

#### 1. Protéinogramme

PT Cliquez ici pour taper du texte.

ALBUMINE Cliquez ici pour taper du texte.

PIC : Oui  Non

ZONE DE MIGRATION

$\alpha$

$\beta$

$\gamma$

Taux de la protéine monoclonale : Cliquez ici pour taper du texte.

#### 2. Typage de pic

IF sanguine : Cliquez ici pour taper du texte.

IF urinaire(PBJ) : Cliquez ici pour taper du texte.

### 3. Dosage pondéral des immunoglobulines

IgG: Cliquez ici pour taper du texte. Kappa : Cliquez ici pour taper du texte.  
IgA: Cliquez ici pour taper du texte.  
IgM: Cliquez ici pour taper du texte. Lambda : Cliquez ici pour taper du texte.

### 4. FLC

Kappa Cliquez ici pour taper du texte. Lambda Cliquez ici pour taper du texte.  
Rapport K/L : Cliquez ici pour taper du texte.

### 5. Autres dosages biologique

Protéinurie de 24h Cliquez ici pour taper du texte.  
Ca tot Cliquez ici pour taper du texte.  
Albumine Cliquez ici pour taper du texte.  
Phosphore Cliquez ici pour taper du texte.  
CRP Cliquez ici pour taper du texte.  
LDH Cliquez ici pour taper du texte.  
 $\beta$  2 microglobuline Cliquez ici pour taper du texte.  
VS Cliquez ici pour taper du texte.  
Créatinine Cliquez ici pour taper du texte.  
Urée Cliquez ici pour taper du texte.  
DFG Cliquez ici pour taper du texte.

### 6. Données hématologiques

**NFS :** Hb Cliquez ici pour taper du texte.  
Hte Cliquez ici pour taper du texte.  
VGM, Cliquez ici pour taper du texte.  
TCMH, Cliquez ici pour taper du texte.  
Plq, Cliquez ici pour taper du texte.  
GB, Cliquez ici pour taper du texte.  
PNN, Cliquez ici pour taper du texte.  
Lymphocytes Cliquez ici pour taper du texte.  
**Frottis sanguin :** Cliquez ici pour taper du texte.  
**Myélogramme :** Cliquez ici pour taper du texte.  
Richesse Cliquez ici pour taper du texte.  
Mégacaryocytes Cliquez ici pour taper du texte.  
Taux de plasmocytes Cliquez ici pour taper du texte.  
Anomalies morphologiques Cliquez ici pour taper du texte.

**BOM :** Cliquez ici pour taper du texte.

**Cytogénétique :** Cliquez ici pour taper du texte.

#### **IV. Radiographie du squelette :**

Radio standards : Cliquez ici pour taper du texte.

TDM : Cliquez ici pour taper du texte.

IRM : Cliquez ici pour taper du texte.

TEP scan : Cliquez ici pour taper du texte.

#### **V. Diagnostic retenu :**

MM symptomatique

MM indolent ou asymptomatique

GMSI IgM

GMSI non IgM

MGRS

Plasmocytome osseux/extra-osseux/solitaire/multiple

Leucémie à plasmocytes

POEMS syndrom

Maladie de Waldenstrom

Si GMSI : pathologie associée : lymphome

LLC

SLP

SMP

SMD

tumeurs solides

affections auto-immunes

Infections

Neuropathies

Divers



*RÉSUMÉ*



## Résumé

**OBJECTIFS** : L'objectif principal de notre travail est de décrire les profils épidémiologiques, clinique et surtout biochimique des gammopathies monoclonales au niveau de la région de Souss–Massa au sud du Maroc sur une période de plus de 10 ans.

**METHODES** : Il s'agit d'une étude rétrospective, nous avons exploité les dossiers des patients diagnostiqués avec une gammopathie monoclonale au niveau de ce centre sur une période de 10 ans, entre 2010 et 2020.

**RESULTATS** : 117 patients ont été inclus dans l'étude avec une forte prédominance masculine, 76 (65%) patients sont de sexe masculin et 41 (35%) patients de sexe féminin, avec un sexe-ratio Homme/Femme de 1.85. De même, la moyenne d'âge $\pm$  ET de notre population a été de  $61.44\pm 14.54$ . Nous avons colligé un pourcentage important de Gammopathies monoclonales chez les moins de 40 ans, ce qui représente un pourcentage de 6.8% de MM de toutes les gammopathies. Les circonstances de découverte d'une gammopathie monoclonale ont été comme suit, les douleurs osseuses dans 66,6% (n=78), l'altération de l'état général avec un taux de 47.8% (n=56), le syndrome de compression médullaire 12.8% (n= 15). Par ailleurs, les anomalies biologiques les plus fréquentes associées aux gammopathies monoclonales dans notre série ont été comme suit l'anémie présentent chez 83 patients (70.9%), l'insuffisance rénale trouvée chez 47 patients (soit 40.17 %) et l'hypercalcémie colligé chez 28 patients (soit 23.9%). Dans notre étude les diagnostics suivants ont été retenus et par ordre de fréquence, le myélome multiple 82.05% (n=96), le plasmocytome solitaire 8.5% (n=10), les gammopathies monoclonales de signification indéterminé 2.60 % (n=3), trois cas de lymphome 2.56% (n=3), deux cas de leucémie à plasmocytes 1.7% (n=2) avec un âge moyen de 64 ans, deux cas de maladie de Waldenström 1.7% (n=2) et un cas leucémie lymphoïde chronique. Concernant la répartition selon l'isotype ont été comme suit selon leur ordre de fréquence, Les IgG kappa 33.73% (n=28), Les IgG Lambda 21.68% (n=18), Les IgA Kappa 12.05% (n=10), les IgA Lambda

7.22% (n=6) les IgM kappa 3.61% (n=3) et les IgD Lambda 2.41% (n=2). Le pic biclonal a été retrouvé dans deux cas avec un pourcentage de 1.7%.

**CONCLUSION :** -Une étude prospective associée à une étude étiologique des cas des gammopathies monoclonales est nécessaire, surtout que notre région est une région agricole.

## **Abstract**

**OBJECTIVES:** The main objective of our work is to describe the epidemiological, clinical and especially biochemical profiles of monoclonal gammopathies in the Souss–Massa region in southern Morocco over a period of more than 10 years.

**METHODS:** This is a retrospective study, we have exploited the records of patients diagnosed with monoclonal gammopathy at this center over a period of 10 years, between 2010 and 2020.

**RESULTS:** 117 patients were included in the study with a strong male predominance, 76 (65%) patients were male and 41 (35%) were female, with a male/female sex ratio of 1.85. The mean age  $\pm$  SD of our population was  $61.44 \pm 14.54$ . monoclonal gammopathies in patients under 40 years of age represents a 6.8% of all gammopathies. The main symptoms of monoclonal gammopathy were as follows, bone pain in 66.6% (n=78), alteration of the general state with a rate of 47.8% (n=56), bone marrow compression syndrome 12.8% (n= 15). anemia in 70.9% (n=83), renal failure in 40.17% (n=47) and hypercalcemia in 23.9% (n=28). In our study the following diagnoses were retained, multiple myeloma 82.05% (n=96), solitary plasmacytoma 8.5% (n=10), monoclonal gammopathies of undetermined significance 2.60% (n=3), three cases of lymphoma 2.56% (n=3), two cases of plasma cell leukemia 1.7% (n=2) with a mean age of 64 years, two cases of Waldenström disease 1.7% (n=2) and one case of chronic lymphocytic leukemia. Also, the isotype distribution was as follows: IgG kappa 33.73% (n=28), IgG Lambda 21.68% (n=18), IgA Kappa 12.05% (n=10), IgA Lambda 7.22% (n=6), IgM kappa 3.61% (n=3) and IgD Lambda 2.41% (n=2). The biclonal peak was found in two cases with a percentage of 1.7%.

**CONCLUSION:** A prospective study associated with an etiological study of the cases of monoclonal gammopathies is necessary, especially since our region is an agricultural region.

## الملخص

**الهدف:** الهدف الرئيسي لعملنا هو وصف المظاهر الوبائية والسريرية وبشكل خاص المظاهر الكيميائية

الحيوية لاعتلالات الغلوبين المناعي وحيد النسيلة في منطقة سوس ماسة جنوب المغرب على مدى أكثر من 10 سنوات.

**الطرق:** انها دراسة رجعية، استخدمنا فيها سجلات المرضى الذين تم تشخيص إصابتهم باعتلالات الغلوبين

المناعي وحيد النسيلة في هذا المركز على مدى 10 سنوات، بين عامي 2010 و2020.

**النتائج:** شملت الدراسة على 117 مريضاً مع غلبة قوية للذكور، 76 (65%) مريض من الذكور و 41

(35%) من الإناث، مع نسبة ذكر / أنثى 1.85. كان متوسط عمر حوالي  $61.44 \pm 14.54$ . لقد أحصينا

نسبة كبيرة من اعتلالات الغلوبين المناعي وحيد النسيلة عند المرضى أقل من 40 عاماً، والذي يمثل نسبة 6.8%

من الورم النقوي المتعدد. كانت ظروف اكتشاف اعتلالات الغلوبين المناعي وحيد النسيلة كما يلي، آلام العظام في

66.6% (78 مريض)، تدهور الحالة العامة بنسبة 47.8% (56 مريض)، متلازمة ضغط الحبل الشوكي

12.8% (15 مريض). بالإضافة إلى ذلك، كانت التشوهات المختبرية الأكثر شيوعاً المرتبطة باعتلالات الغلوبين

المناعي وحيد النسيلة في سلسلتنا كما يلي: فقر الدم الموجود لدى 83 مريضاً (70.9%)، والفشل الكلوي الموجود

لدى 47 مريضاً (أو 40.17%) وفرط كالسيوم الدم لدى 28 مريضاً (أي 23.9%). في دراستنا، تم الاحتفاظ

بالتشخيصات التالية، وحسب وتيرتها كالتالي، الورم النقوي المتعدد 82.05% (96 مريض)، ورم الخلايا البلازمية

الوحيد 8.5% (10 مريض)، اعتلالات الغلوبين المناعي وحيد النسيلة ذات تعبير غير محدد 2.60% (3 مريض)،

ثلاث حالات من اللمفوما 2.56% (3 مريض)، حالتان من ابيضاض الدم بالخلايا البلازمية 1.7% (مريضين)

بمتوسط عمر 64 سنة، حالتان من مرض فالدينشتروم 1.7% (مريضين) وحالة واحدة من ابيضاض الدم اللمفاوي

المزمن. كان التوزيع وفقاً للنمط المتمائل على النحو التالي وفقاً لترتيب التردد، الغلوبين المناعي G كابا

33.73% (28 مريض)، الغلوبين المناعي G لامدا 21.68% (18 مريض)، الغلوبين المناعي A كابا

12.05% (10 مرضى)، الغلوبين المناعي A لأمدا 7.22% (6 مرضى)، الغلوبين المناعي M كبا 3.61%  
(3 مرضى)، الغلوبين المناعي D لأمدا 2.41% (مريضين). تم العثور على ذروة ثنائية النسيلة في حالتين بنسبة  
1.7%.

**الخلاصة:** من الضروري إجراء دراسة مستقبلية مرتبطة بدراسة المسببات لحالات اعتلالات الغلوبين

المناعي وحيد النسيلة، خاصة وأن منطقتنا منطقة زراعية.



*BIBLIOGRAPHIE*



1. **Mateos MV.**  
How to maintain patients on long-term therapy: Understanding the profile and kinetics of adverse events. *Leukemia Research* [Internet]. 2012 Nov [cited 2021 Apr 8];36(SUPPL.1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23176723/>
2. **Hideshima T, Mitsiades C, ... GT–NR, 2007 undefined.**  
Understanding multiple myeloma pathogenesis in the bone marrow to identify new therapeutic targets. *nature.com* [Internet]. [cited 2021 Apr 8]; Available from: <https://sci-hub.do/https://www.nature.com/articles/nrc2189>
3. **Ögmundsdóttir HM, Haraldsdóttir V, Jóhannesson GM, Ólafsdóttir G, Bjarnadóttir K, Sigvaldason H, et al.**  
Monoclonal gammopathy in Iceland: A population-based registry and follow-up. *British Journal of Haematology* [Internet]. 2002 [cited 2021 Apr 8];118(1):166–73. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12100144/>
4. **Landgren O, Gridley G, Turesson I, Caporaso NE, Goldin LR, Baris D, et al.**  
Risk of monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) and subsequent multiple myeloma among African American and white veterans in the United States. *Blood* [Internet]. 2006 Feb 1 [cited 2021 Apr 8];107(3):904–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16210333/>
5. **Landgren O, Katzmann JA, Hsing AW, Pfeiffer RM, Kyle RA, Yeboah ED, et al.**  
Prevalence of Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance Among Men in Ghana. *Mayo Clinic Proceedings* [Internet]. 2007 Dec 1 [cited 2021 Apr 8];82(12):1468–73. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18053453/>
6. **Kyle RA, Therneau TM, Rajkumar SV, Larson DR, Plevak MF, Offord JR, et al.**  
Prevalence of Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance. *New England Journal of Medicine* [Internet]. 2006 Mar 30 [cited 2021 Feb 27];354(13):1362–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16571879/>
7. **Kyle RA.**  
Sequence of testing for monoclonal gammopathies: Serum and urine assays. In: *Archives of Pathology and Laboratory Medicine* [Internet]. *Arch Pathol Lab Med*; 1999 [cited 2021 Apr 8]. p. 114–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10050783/>
8. **Blessum C, Jeppsson JO, Aguzzi F, Bernon H, Bienvenu J.**  
L'électrophorèse capillaire : principe et applications au laboratoire de biologie clinique. *Annales de Biologie Clinique* [Internet]. 1999 Nov 24 [cited 2021 Mar 24];57(6):643–57. Available from: [http://www.jle.com/fr/revues/abc/e-docs/lelectrophorese\\_capillaire\\_principe\\_et\\_applications\\_au\\_laboratoire\\_de\\_biologie\\_clinique\\_50207/article.phtml?tab=texte](http://www.jle.com/fr/revues/abc/e-docs/lelectrophorese_capillaire_principe_et_applications_au_laboratoire_de_biologie_clinique_50207/article.phtml?tab=texte)

9. **Marc G.J. Feuilloley AMNO.**  
Applications biomédicales de l'électrophorèse capillaire. médecine/sciences . 1999;15:1419–26.
10. **Dejoie T, Lakomy D, Caillon H, Pegourié B, Decaux O.**  
Recommandations de l'Intergroupe francophone du myéLome pour l'harmonisation de l'analyse des électrophorèses des protéines sériques et urinaires dans le diagnostic et le suivi du myéLome multiple. Hematologie. 2017;23(5):312–24.
11. **Cellier C, Lombard C, Dimet I, des MS–R francophone, 2018 undefined.**  
L'électrophorèse des protéines sériques en biologie médicale: interférences et facteurs confondants. Elsevier [Internet]. [cited 2021 Apr 1]; Available from: <https://sci-hub.do/https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1773035X18300546>
12. **Defossez G, le Guyader Peyrou S, Uhry Z, Grosclaude P, Remonet L, Colonna M, et al.**  
Estimation nationale de l'incidence et de la mortalité par cancer en France entre 1990 et 2018. Étude à partir des registres des cancers du réseau Francim. Résultats préliminaires. Synthèse. Saint Maurice : Santé publique France. 2019;20.
13. **Myeloma incidence statistics | Cancer Research UK [Internet]. [cited 2021 Mar 28].**  
Available from: <https://www.cancerresearchuk.org/health-professional/cancer-statistics/statistics-by-cancer-type/myeloma/incidence>
14. **Panopoulou A, Streetly MJ.**  
Myeloma and MGUS [Internet]. Vol. 45, Medicine (United Kingdom). Elsevier Ltd; 2017 [cited 2021 Mar 28]. p. 311–7. Available from: <http://www.medicinejournal.co.uk/article/S1357303917300488/fulltext>
15. **Bird J, Behrens J, Westin J, Turesson I, Drayson M, Beetham R, et al.**  
UK Myeloma Forum (UKMF) and Nordic Myeloma Study Group (NMSG): guidelines for the investigation of newly detected M–proteins and the management of monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS). British Journal of Haematology [Internet]. 2009 Oct 1 [cited 2021 Mar 28];147(1):22–42. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1365-2141.2009.07807.x>
16. **Myeloma — Cancer Stat Facts [Internet]. [cited 2021 Mar 28].**  
Available from: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/mulmy.html>
17. **Waxman AJ, Mink PJ, Devesa SS, Anderson WF, Weiss BM, Kristinsson SY, et al.**  
Racial disparities in incidence and outcome in multiple myeloma: A population–based study. Blood. 2010 Dec 16;116(25):5501–6.

18. **Ciocchini M, Arbelbide J, Musso CG.**  
Monoclonal gammopathy of renal significance (MGRS): the characteristics and significance of a new meta–entity [Internet]. Vol. 49, International Urology and Nephrology. Springer Netherlands; 2017 [cited 2021 Apr 2]. p. 2171–5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28425076/>
19. **Kastritis E, Leblond V, Dimopoulos MA, Kimby E, Staber P, Kersten MJ, et al.**  
Waldenström’s macroglobulinaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow–up. Annals of Oncology [Internet]. 2018 Oct 1 [cited 2021 Mar 29];29(Suppl 4):iv41–50. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29982402/>
20. **Kyle RA, Larson DR, McPhail ED, Therneau TM, Dispenzieri A, Kumar S, et al.**  
Fifty–Year Incidence of Waldenström Macroglobulinemia in Olmsted County, Minnesota, From 1961 Through 2010: A Population–Based Study With Complete Case Capture and Hematopathologic Review. Mayo Clinic Proceedings [Internet]. 2018 Jun 1 [cited 2021 Mar 29];93(6):739–46. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29656787/>
21. **Kyle RA, Larson DR, McPhail ED, Therneau TM, Dispenzieri A, Kumar S, et al.**  
Fifty–Year Incidence of Waldenström Macroglobulinemia in Olmsted County, Minnesota, From 1961 Through 2010: A Population–Based Study With Complete Case Capture and Hematopathologic Review. Mayo Clinic Proceedings [Internet]. 2018 Jun 1 [cited 2021 Apr 2];93(6):739–46. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29656787/>
22. **Wang H, Chen Y, Li F, Delasalle K, Wang J, Alexanian R, et al.**  
Temporal and geographic variations of Waldenström macroglobulinemia incidence: A large population–based study. Cancer [Internet]. 2012 Aug 1 [cited 2021 Apr 2];118(15):3793–800. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22139816/>
23. **Hemminki K, Li X, Försti A, Sundquist J, Sundquist K.**  
Incidence and survival in non–hereditary amyloidosis in Sweden. BMC Public Health [Internet]. 2012 [cited 2021 Apr 3];12(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23148499/>
24. **Janssen S, van Rijswijk MH, Meijer S, Ruinen L, van der Hem GK.**  
Systemic amyloidosis: a clinical survey of 144 cases. Netherlands Journal of Medicine. 1986;29(11):376–85.
25. **Pepys MB.**  
Pathogenesis, diagnosis and treatment of systemic amyloidosis. royalsocietypublishing.org [Internet]. 2001 Feb 28 [cited 2021 Apr 3];356(1406):203–11. Available from: <https://sci-hub.do/https://royalsocietypublishing.org/doi/abs/10.1098/rstb.2000.0766>

26. **Hazenberg BPC.**  
Amyloidosis: A Clinical Overview. *Rheumatic Disease Clinics of NA* [Internet]. 2013 [cited 2021 Apr 3];39:323–45. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.rdc.2013.02.012>
27. **Mantovani A, Garlanda C.**  
Inflammation and multiple myeloma: The Toll connection. Vol. 20, *Leukemia*. Nature Publishing Group; 2006. p. 937–8.
28. **Van de Donk NWCJ, Lokhorst HM, Bloem AC.**  
Growth factors and antiapoptotic signaling pathways in multiple myeloma. Vol. 19, *Leukemia*. Nature Publishing Group; 2005. p. 2177–85.
29. **Jego G, Bataille R, Geffroy–Luseau A, Descamps G, Pellat–Deceunynck C.**  
Pathogen–associated molecular patterns are growth and survival factors for human myeloma cells through Toll–like receptors. *Leukemia* [Internet]. 2006 [cited 2021 Mar 29];20(6):1130–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16628189/>
30. **Salem DAR, Korde N, Venzon DJ, Liewehr DJ, Maric I, Calvo KR, et al.**  
Expression of the IL–6 receptor alpha–chain (CD126) in normal and abnormal plasma cells in monoclonal gammopathy of undetermined significance and smoldering myeloma. *Leukemia and Lymphoma*. 2018 Jan 2;59(1):178–86.
31. **Passweg J, Thiel G, Bock HA.**  
Monoclonal gammopathy after intense induction immunosuppression in renal transplant patients. *Nephrology Dialysis Transplantation* [Internet]. 1996 [cited 2021 Mar 29];11(12):2461–5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9017623/>
32. **Fonseca R, Barlogie B, Bataille R, Bastard C, Bergsagel PL, Chesi M, et al.**  
Genetics and Cytogenetics of Multiple Myeloma: A Workshop Report. In: *Cancer Research* [Internet]. *Cancer Res*; 2004 [cited 2021 Mar 29]. p. 1546–58. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14989251/>
33. **Leif Bergsagel P, Michael Kuehl W.**  
Chromosome translocations in multiple myeloma [Internet]. Vol. 20, *Oncogene*. *Oncogene*; 2001 [cited 2021 Mar 29]. p. 5611–22. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11607813/>
34. **Fonseca R, Bailey RJ, Ahmann GJ, Rajkumar SV, Hoyer JD, Lust JA, et al.**  
Genomic abnormalities in monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Blood* [Internet]. 2002 Aug 15 [cited 2021 Mar 29];100(4):1417–24. Available from: <https://ashpublications.org/blood/article/100/4/1417/106251/Genomic-abnormalities-in-monoclonal-gammopathy-of>

- 35. Kumar S, Fonseca R, Ketterling RP, Dispenzieri A, Lacy MQ, Gertz MA, et al.**  
Trisomies in multiple myeloma: Impact on survival in patients with high-risk cytogenetics. *Blood* [Internet]. 2012 Mar 1 [cited 2021 Mar 29];119(9):2100–5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22234687/>
- 36. Avet–Loiseau H, Laboratoires JC–RF des, 2019 undefined.**  
Cytogénétique et génétique moléculaire du myélome multiple. Elsevier [Internet]. [cited 2021 Apr 2]; Available from: <https://sci-hub.do/https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1773035X19302254>
- 37. Chretien ML, Corre J, Lauwers–Cances V, Magrangeas F, Cleynen A, Yon E, et al.**  
Understanding the role of hyperdiploidy in myeloma prognosis: Which trisomies really matter? *Blood* [Internet]. 2015 Dec 17 [cited 2021 Apr 2];126(25):2713–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26516228/>
- 38. Kuehl WM, Bergsagel PL.**  
Multiple myeloma: Evolving genetic events and host interactions [Internet]. Vol. 2, *Nature Reviews Cancer*. European Association for Cardio–Thoracic Surgery; 2002 [cited 2021 Mar 29]. p. 175–87. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11990854/>
- 39. Hanamura I, Stewart JP, Huang Y, Zhan F, Santra M, Sawyer JR, et al.**  
Frequent gain of chromosome band 1q21 in plasma–cell dyscrasias detected by fluorescence in situ hybridization: Incidence increases from MGUS to relapsed myeloma and is related to prognosis and disease progression following tandem stem–cell transplantation. *Blood* [Internet]. 2006 Sep 1 [cited 2021 Mar 29];108(5):1724–32. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16705089/>
- 40. Rajkumar SV, Mesa RA, Fonseca R, Schroeder G, Plevak MF, Dispenzieri A, et al.**  
Bone Marrow Angiogenesis in 400 Patients with Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance, Multiple Myeloma, and Primary Amyloidosis. *Clinical Cancer Research*. 2002;8(7).
- 41. Galea HR, Cogné M.**  
GM–CSF and IL–12 production by malignant plasma cells promotes cell–mediated immune responses against monoclonal Ig determinants in a light chain myeloma model. *Clinical and Experimental Immunology* [Internet]. 2002 [cited 2021 Mar 29];129(2):247–53. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12165080/>
- 42. Vacca A, Ria R, Ribatti D, Semeraro F, ... VD–, 2003 undefined.**  
A paracrine loop in the vascular endothelial growth factor pathway triggers tumor angiogenesis and growth in multiple myeloma [Internet]. *haematologica.org*. [cited 2021 Mar 29]. Available from: [http://www.haematologica.org/2003\\_02/88176.htm](http://www.haematologica.org/2003_02/88176.htm)

43. **Sezer O.**  
Myeloma Bone Disease: Recent Advances in Biology, Diagnosis, and Treatment; Myeloma Bone Disease: Recent Advances in Biology, Diagnosis, and Treatment. Wiley Online Library [Internet]. 2009 Mar [cited 2021 Mar 29];14(3):276–83. Available from: [www.TheOncologist.com](http://www.TheOncologist.com)
44. **Roodman GD.**  
Mechanisms of Bone Metastasis. *New England Journal of Medicine*. 2004 Apr 15;350(16):1655–64.
45. **Roodman GD.**  
Role of the bone marrow microenvironment in multiple myeloma. Vol. 17, *Journal of Bone and Mineral Research*. American Society for Bone and Mineral Research; 2002. p. 1921–5.
46. **Tian E, Zhan F, Walker R, Rasmussen E, Ma Y, Barlogie B, et al.**  
The Role of the Wnt–Signaling Antagonist DKK1 in the Development of Osteolytic Lesions in Multiple Myeloma. *New England Journal of Medicine*. 2003 Dec 25;349(26):2483–94.
47. **Sezer O.**  
Myeloma Bone Disease: Recent Advances in Biology, Diagnosis, and Treatment. *The Oncologist*. 2009 Mar;14(3):276–83.
48. **Rajkumar S, Oncology AD–AC, 2020 undefined.**  
Multiple myeloma and related disorders. Elsevier [Internet]. [cited 2021 Mar 29]; Available from: <https://sci-hub.do/https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780323476744001018>
49. **Kriangkum J, Taylor BJ, Treon SP, Mant MJ, Belch AR, Pilarski LM.**  
Clonotypic IgM V/D/J sequence analysis in Waldenström macroglobulinemia suggests an unusual B–cell origin and an expansion of polyclonal B cells in peripheral blood. *Blood* [Internet]. 2004 Oct 1 [cited 2021 Mar 29];104(7):2134–42. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14764523/>
50. **Hunter ZR, Xu L, Yang G, Zhou Y, Liu X, Cao Y, et al.**  
The genomic landscape of Waldenström macroglobulinemia is characterized by highly recurring MYD88 and WHIM–like CXCR4 mutations, and small somatic deletions associated with B–cell lymphomagenesis. *Blood* [Internet]. 2014 Mar 13 [cited 2021 Mar 29];123(11):1637–46. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24366360/>
51. **Treon SP, Xu L, Yang G, Zhou Y, Liu X, Cao Y, et al.**  
MYD88 L265P Somatic Mutation in Waldenström’s Macroglobulinemia. *New England Journal of Medicine* [Internet]. 2012 Aug 30 [cited 2021 Mar 29];367(9):826–33. Available from: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJMoa1200710>

52. **Katzmann JA, Clark R, Kyle RA, Larson DR, Therneau TM, Melton LJ, et al.**  
Suppression of uninvolved immunoglobulins defined by heavy/light chain pair suppression is a risk factor for progression of MGUS. *Leukemia* [Internet]. 2013 Jan [cited 2021 Mar 28];27(1):208–12. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22781594/>
53. **Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A, Blade J, Merlini G, Mateos MV, et al.**  
International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. Vol. 15, *The Lancet Oncology*. Lancet Publishing Group; 2014. p. e538–48.
54. **Baldini L, Goldaniga M, Guffanti A, Broglia C, Cortelazzo S, Rossi A, et al.**  
Immunoglobulin M monoclonal gammopathies of undetermined significance and indolent Waldenström’s macroglobulinemia recognize the same determinants of evolution into symptomatic lymphoid disorders: Proposal for a common prognostic scoring system. *Journal of Clinical Oncology* [Internet]. 2005 [cited 2021 Mar 28];23(21):4662–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16034042/>
55. **Kyle RA, Remstein ED, Therneau TM, Dispenzieri A, Kurtin PJ, Hodnefield JM, et al.**  
Clinical Course and Prognosis of Smoldering (Asymptomatic) Multiple Myeloma. *New England Journal of Medicine*. 2007 Jun 21;356(25):2582–90.
56. **Dispenzieri A.**  
POEMS Syndrome: 2019 Update on diagnosis, risk–stratification, and management. *American Journal of Hematology* [Internet]. 2019 Jul 1 [cited 2021 Mar 28];94(7):812–27. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31012139/>
57. **Dispenzieri A, Kyle RA, Lacy MQ, Rajkumar SV, Therneau TM, Larson DR, et al.**  
POEMS syndrome: Definitions and long–term outcome. *Blood*. 2003 Apr 1;101(7):2496–506.
58. **Alexander DD, Mink PJ, Adami H–O, Cole P, Mandel JS, Oken MM, et al.**  
Multiple myeloma: A review of the epidemiologic literature. *Int J Cancer* [Internet]. 2007 [cited 2021 Apr 3];120(SUPPL. 14):40–61. Available from: [www.interscience](http://www.interscience).
59. **Turesson I, Zettervall O, Cuzick J, Waldenstrom JG, Velez R.**  
Comparison of Trends in the Incidence of Multiple Myeloma in Malmö, Sweden, and Other Countries, 1950–1979. *New England Journal of Medicine* [Internet]. 1984 Feb 16 [cited 2021 Apr 3];310(7):421–4. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6694682/>
60. **Levi F, la Vecchia C.**  
Letter to the editor. *International Journal of Cancer* [Internet]. 1990 Oct 15 [cited 2021 Apr 3];46(4):755–6. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/ijc.2910460435>

61. **Alexander DD, Mink PJ, Adami HO, Cole P, Mandel JS, Oken MM, et al.**  
Multiple myeloma: A review of the epidemiologic literature [Internet]. Vol. 120, International Journal of Cancer. Int J Cancer; 2007 [cited 2021 Apr 4]. p. 40–61. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17405120/>
62. **gov/csr/1975\_2002/ LR cancer., 2002 undefined.**  
SEER cancer statistics review, 1975–2002. ci.nii.ac.jp [Internet]. [cited 2021 Apr 4]; Available from: <https://sci-hub.do/https://ci.nii.ac.jp/naid/10018516331/>
63. **Kyle RA, Vincent Rajkumar S.**  
5 Epidemiology of the plasma–cell disorders. Best Practice & Research Clinical Haematology [Internet]. 2007 [cited 2021 Apr 4];20(4):637–64. Available from: <http://www.sciencedirect.com>
64. **Kyle RA, Gertz MA, Witzig TE, Lust JA, Lacy MQ, Dispenzieri A, et al.**  
Review of 1027 patients with newly diagnosed multiple myeloma. Mayo Clinic Proceedings [Internet]. 2003 Jan 1 [cited 2021 Feb 28];78(1):21–33. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12528874/>
65. **Ghorbel I, Dridi K, Ouakad M, ... ML–LR de médecine, 2010 undefined.**  
Profil clinique et paraclinique du myélome multiple survenant chez des sujets de moins de 60 ans. Ré propos d'une série de 105 patients. infona.pl [Internet]. [cited 2021 Apr 3]; Available from: <https://sci-hub.do/https://www.infona.pl/resource/bwmeta1.element.elsevier-9e4c9f1d-607d-3f49-9cff-9072afc797a1>
66. **Belouni R, Allam I, Cherguelaine K, Berkani L, Belaid B, Berkouk Y, et al.**  
Epidemiological and immunochemical parameters of monoclonal plasma cell dyscrasias of 2121 cases in Algeria. Current Research in Translational Medicine [Internet]. 2020;68(2):67–70. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.retram.2019.11.003>
67. **Bergón E, Miravalles E, Bergón E, Miranda I, Bergón M.**  
The predictive power of serum  $\kappa/\lambda$  ratios for discrimination between monoclonal gammopathy of undetermined significance and multiple myeloma. Clinical Chemistry and Laboratory Medicine. 2005;43(1):32–7.
68. **Tang CH, Liu HY, Hou HA, Qiu H, Huang KC, Siggins S, et al.**  
Epidemiology of multiple myeloma in Taiwan, a population based study. Cancer Epidemiology [Internet]. 2018 Aug 1 [cited 2021 Apr 24];55:136–41. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29957398/>

69. **Knudsen L, Hjorth M, ... EH-E journal of, 2000 undefined.**  
Renal failure in multiple myeloma: reversibility and impact on the prognosis. Wiley Online Library [Internet]. [cited 2021 Apr 24]; Available from: <https://sci-hub.do/https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1034/j.1600-0609.2000.90221.x>
70. **Bladé J, Haematology LR-BP& RC, 2005 undefined.**  
Renal, hematologic and infectious complications in multiple myeloma. Elsevier [Internet]. [cited 2021 Apr 24]; Available from: <https://sci-hub.do/https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1521692605000149>
71. **Bataille R, Donadio D, ... GM-R du rhumatisme, 1979 undefined.**  
Multiple myeloma of bones. Retrospective study of prognostic factors based on a series of 243 patients. europepmc.org [Internet]. [cited 2021 Apr 24]; Available from: <https://sci-hub.do/https://europepmc.org/article/med/432517>
72. **ARIBA Y, Bouafif H, Neji M, ... AB-KI, 2020 undefined.**  
CHARACTERISTICS OF RENAL INVOLVEMENT IN MULTIPLE MYELOMA IN A TUNISIAN INTERNAL MEDICINE AND NEPHROLOGY DEPARTMENT? kireports.org [Internet]. [cited 2021 Apr 24]; Available from: [https://sci-hub.do/https://www.kireports.org/article/S2468-0249\(20\)30091-7/abstract](https://sci-hub.do/https://www.kireports.org/article/S2468-0249(20)30091-7/abstract)
73. **Ouzzif Z, Doghmi K, Bouhsain S, Dami A, el MacHtani S, Tellal S, et al.**  
Monoclonal gammopathies in a Moroccan military hospital. Rheumatology International [Internet]. 2012 Oct;32(10):3303-7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21881989/>
74. **Bouatay A, Hizem S, Youssef Y, ... FS-l&, 2013 undefined.**  
Myélome multiple: aspect clinique, diagnostic biologique et pronostic. Elsevier [Internet]. [cited 2021 Apr 24]; Available from: <https://sci-hub.do/https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0923253212001810>
75. **Decaux O, Rodon P, Ruelland A, Estepa L, Leblay R, Grosbois B.**  
Épidémiologie descriptive des gammopathies monoclonales . Expérience d ' un centre hospitalier général et d ' un service de médecine interne de centre hospitalier et universitaire Epidemiology of monoclonal gammopathy in a general Hospital and a Universit. 2007;28:670-6.
76. **Tamimi W, Alaskar A, Alassiri M, Alsaeed W, Alari SA, Alenzi FQ, et al.**  
Monoclonal gammopathy in a tertiary referral hospital. 2010;43:709-13.

77. **Mseddi–hdiji S, Haddouk S, Ayed M ben, Tahri N, Elloumi M, Baklouti S.**  
Gammopathies monoclonales en Tunisie : analyse épidémiologique , immunochimique et étiologique d ' une série de 288 cas Monoclonal gammopathies in Tunisia : epidemiological , immunochemical and etiological analysis of 288 cases. 2005;53:19–25.
78. **Groves FD, Travis LB, Devesa SS, Ries LAG, Fraumeni JF.**  
Waldenstrom's macroglobulinemia: Incidence patterns in the united states, 1988–1994. Cancer. 1998 Mar 15;82(6):1078–81.
79. **Nahi H, Genell A, Wålinder G, Uttervall K, Juliusson G, Karin F, et al.**  
Incidence, characteristics, and outcome of solitary plasmacytoma and plasma cell leukemia. Population–based data from the Swedish Myeloma Register. European Journal of Haematology [Internet]. 2017 Sep 1 [cited 2021 Apr 4];99(3):216–22. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28544116/>
80. **Kyle RA.**  
Monoclonal gammopathy of undetermined significance and smoldering multiple myeloma. European Journal of Haematology [Internet]. 1989 [cited 2021 Mar 4];43(51 S):70–5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2516809/>
81. **Wang H, Gao C, Xu L, Yang Z, Zhao W, Kong X.**  
Laboratory characterizations on 2007 cases of monoclonal gammopathies in East China. Cellular and Molecular Immunology [Internet]. 2008 Aug [cited 2021 Apr 16];5(4):293–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18761817/>
82. **Scarffe J, Anderson H, ... MP–EJ of, 1983 undefined.**  
Prognostic significance of pretreatment serum  $\beta$ 2–microglobulin levels in multiple myeloma. Elsevier [Internet]. [cited 2021 Apr 24]; Available from: <https://sci-hub.do/https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/0277537993900040>
83. **Belleville F, Bertrand F,**  
Pathologie–biologie PN–, 1978 undefined. beta2–Microglobulin and monoclonal gammopathies (author's transl). europepmc.org [Internet]. [cited 2021 Apr 24]; Available from: <https://sci-hub.do/https://europepmc.org/article/med/83581>
84. **Peña C, Schutz NP, Riva E, Valjalo R, Majlis A, López–Vidal H, et al.**  
Epidemiological and clinical characteristics and outcome of monoclonal gammopathy of renal significance–related lesions in Latin America. Nephrology. 2020 Jun 1;25(6):442–9.
85. **Kyle RA, Therneau TM, Rajkumar SV, Offord JR, Larson DR, Plevak MF, et al.**  
A Long–Term Study of Prognosis in Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance. New England Journal of Medicine. 2002 Feb 21;346(8):564–9.

# قسم الطبيب

## أقسم بالله العظيم

أن أراقب الله في مهنتي.

وأن أصون حياة الإنسان في كافة أطوارها في كل الظروف  
والأحوال باذلاً وسعي في استنقاذها من الهلاك والمرض

والألم والقلق.

وأن أحفظ للناس كرامتهم، وأستر عورتهم، وأكتم سرهم.

وأن أكون على الدوام من وسائل رحمة الله، باذلاً رعايتي الطبية للقريب والبعيد،  
للصالح والطالح، والصديق والعدو.

وأن أثار على طلب العلم، أسخره لنفع الإنسان .. لا لأذاه.

وأن أوقر من علمني، وأعلم من يصغرنني، وأكون أخاً لكل زميل في المهنة الطبية

متعاونين على البر والتقوى.

وأن تكون حياتي مصداق إيماني في سري وعلانيتي، نقيّة مما يشينها تجاه

الله ورسوله والمؤمنين.

والله على ما أقول شهيد

أطروحة رقم 073

سنة 2021

# الملاحم البيوكيميائية الحيوية لاعتلالات الغلوبين المناعي وحد النسييلة في جهة سوس ماسة: دراسة رجعية

## الأطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم 2021/06/04

من طرف

**السيد عادل توفيق**

المزداد في 12 شتنبر 1994 باشتوكة ايت باها

**لنيل شهادة الدكتوراه في الطب**

## الكلمات الأساسية:

اعتلالات الغلوبين المناعي وحد النسييلة - الورم النقوي - اعتلالات الغلوبين المناعي وحد  
النسييلة ذات تعبير غير محدد - فالدنشتروم - ورم الخلايا البلازمية الوحيد - اللمفوما - المغرب

## اللجنة

الرئيس

ص. شلاق

السيدة

المشرف

أستاذة في الكيمياء- البيوكيمياء

ع. المعطوي

السيد

أستاذ في الكيمياء السريرية

م. المجاطي

السيد

أستاذ في جراحة الدماغ والأعصاب والعمود الفقري

س. عباوي

السيدة

أستاذة في التشريح المرضي

الحكام