



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

Année 2017

Thèse N°144

Atteintes rénales au cours des gammopathies monoclonales

THÈSE

PRESENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 19/06/2017

PAR

Mlle. Sara BOUAOUCHE

Née le 22/06/1991 à Marrakech

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE

MOTS-CLES :

Atteintes rénales-Gammopathies monoclonales-Myélome multiple.

JURY

Mme I. LAOUAD

Professeur de Néphrologie

PRESIDENT

Mme W. FADILI

Professeur agrégé de Néphrologie

RAPPORTEUR

Mme L. BENJILALI

Professeur agrégé de Médecine Interne

Mr I. TAZI

Professeur agrégé d'Hématologie Clinique

JUGES



بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

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





Serment d'hippocrate

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

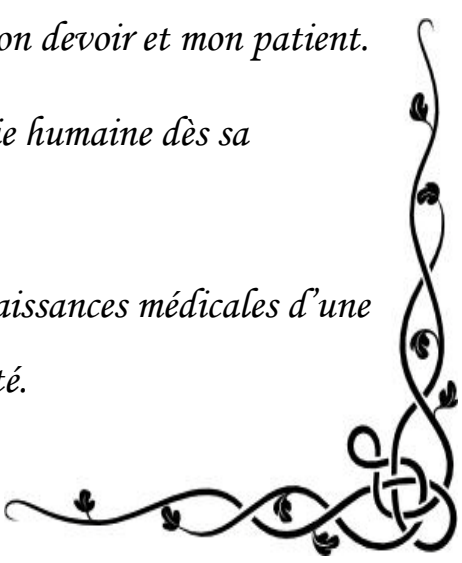
Je maintiendrai par tous les moyens en mon pouvoir l'honneur et les nobles traditions de la profession médicale.

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.





LISTE DES PROFESSEURS



UNIVERSITE CADI AYYAD
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE
MARRAKECH

Doyens Honoraires : Pr. Badie Azzaman MEHADJI

: Pr. Abdelhaq ALAOUI YAZIDI

ADMINISTRATION

Doyen : Pr. Mohammed BOUSKRAOUI

Vice doyen à la Recherche et la Coopération : Pr. Mohamed AMINE

Vice doyen aux Affaires Pédagogiques : Pr. Redouane EL FEZZAZI

Secrétaire Générale : Mr. Azzeddine EL HOUDAIGUI

Professeurs de l'enseignement supérieur

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
ABOULFALAH Abderrahim	Gynécologie- obstétrique	ETTALBI Saloua	Chirurgie réparatrice et plastique
ADERDOUR Lahcen	Oto- rhino- laryngologie	FINECH Benasser	Chirurgie - générale
ADMOU Brahim	Immunologie	FOURAIJI Karima	Chirurgie pédiatrique B
AIT BENALI Said	Neurochirurgie	GHANNANE Houssine	Neurochirurgie
AIT-SAB Imane	Pédiatrie	KHATOURI Ali	Cardiologie
AKHDARI Nadia	Dermatologie	KISSANI Najib	Neurologie

AMAL Said	Dermatologie	KOULALI IDRISSE Khalid	Traumato- orthopédie
AMINE Mohamed	Epidémiologie- clinique	KRATI Khadija	Gastro- entérologie
AMMAR Haddou	Oto-rhino- laryngologie	LAOUAD Inass	Néphrologie
ARSALANE Lamiae	Microbiologie - Virologie	LMEJJATI Mohamed	Neurochirurgie
ASMOUKI Hamid	Gynécologie- obstétrique B	LOUZI Abdelouahed	Chirurgie - générale
ASRI Fatima	Psychiatrie	MAHMAL Lahoucine	Hématologie - clinique
BENELKHAÏAT BENOMAR Ridouan	Chirurgie - générale	MANOUDI Fatiha	Psychiatrie
BOUAÏTY Brahim	Oto-rhino- laryngologie	MANSOURI Nadia	Stomatologie et chiru maxillo faciale
BOUGHALEM Mohamed	Anesthésie - réanimation	MOUDOUNI Said Mohammed	Urologie
BOUKHIRA Abderrahman	Biochimie - chimie	MOUÏTAJ Redouane	Parasitologie
BOUMZEBRA Drissi	Chirurgie Cardio- Vasculaire	MOUÏTAOUAKIL Abdeljalil	Ophtalmologie
BOURROUS Monir	Pédiatrie A	NAJEB Youssef	Traumato- orthopédie
BOUSKRAOUI Mohammed	Pédiatrie A	NEJMI Hicham	Anesthésie- réanimation
CHABAA Laila	Biochimie	NIAMANE Radouane	Rhumatologie
CHAKOUR Mohamed	Hématologie	OULAD SAIAD Mohamed	Chirurgie pédiatrique
CHELLAK Saliha	Biochimie- chimie	RAJI Abdelaziz	Oto-rhino-laryngologie
CHERIF IDRISSE EL GANOUNI Najat	Radiologie	SAIDI Halim	Traumato- orthopédie

CHOULLI Mohamed Khaled	Neuro pharmacologie	SAMKAOUI Mohamed Abdenasser	Anesthésie- réanimation
DAHAMI Zakaria	Urologie	SARF Ismail	Urologie
EL ADIB Ahmed Rhassane	Anesthésie- réanimation	SBIHI Mohamed	Pédiatrie B
EL FEZZAZI Redouane	Chirurgie pédiatrique	SOUMMANI Abderraouf	Gynécologie- obstétrique A/B
EL HATTAOUI Mustapha	Cardiologie	TASSI Noura	Maladies infectieuses
EL HOUDZI Jamila	Pédiatrie B	YOUNOUS Said	Anesthésie- réanimation
ELFIKRI Abdelghani	Radiologie	ZOUHAIR Said	Microbiologie
ESSAADOUNI Lamiaa	Médecine interne		

Professeurs Agrégés

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
ABKARI Imad	Traumato- orthopédie B	FADILI Wafaa	Néphrologie
ABOU EL HASSAN Taoufik	Anesthésie- réanimation	FAKHIR Bouchra	Gynécologie- obstétrique A
ABOUCHADI Abdeljalil	Stomatologie et chir maxillo faciale	GHOUNDALE Omar	Urologie
ABOUSSAIR Nisrine	Génétique	HACHIMI Abdelhamid	Réanimation médicale
ADALI Imane	Psychiatrie	HADEF Rachid	Immunologie
ADALI Nawal	Neurologie	HAJJI Ibtissam	Ophtalmologie
AGHOUTANE El Mouhtadi	Chirurgie pédiatrique A	HAOUACH Khalil	Hématologie biologique

AISSAOUI Younes	Anesthésie – réanimation	HAROU Karam	Gynécologie– obstétrique B
AIT AMEUR Mustapha	Hématologie Biologique	HOCAR Ouafa	Dermatologie
AIT BENKADDOUR Yassir	Gynécologie– obstétrique A	JALAL Hicham	Radiologie
ALAOUI Mustapha	Chirurgie– vasculaire périphérique	KAMILI El Ouafi El Aouni	Chirurgie pédiatrique B
ALJ Soumaya	Radiologie	KHALLOUKI Mohammed	Anesthésie– réanimation
AMRO Lamyae	Pneumo– phtisiologie	KHOUCHANI Mouna	Radiothérapie
ANIBA Khalid	Neurochirurgie	KRIET Mohamed	Ophtalmologie
ATMANE El Mehdi	Radiologie	LAGHMARI Mehdi	Neurochirurgie
BAHA ALI Tarik	Ophtalmologie	LAKMICHI Mohamed Amine	Urologie
BAIZRI Hicham	Endocrinologie et maladies métaboliques	LOUHAB Nisrine	Neurologie
BASRAOUI Dounia	Radiologie	MADHAR Si Mohamed	Traumato– orthopédie A
BASSIR Ahlam	Gynécologie– obstétrique A	MAOULAININE Fadl mrabih rabou	Pédiatrie (Neonatalogie)
BELBARAKA Rhizlane	Oncologie médicale	MATRANE Aboubakr	Médecine nucléaire
BELKHOU Ahlam	Rhumatologie	MEJDANE Abdelhadi	Chirurgie Générale
BEN DRISS Laila	Cardiologie	MOUAFFAK Youssef	Anesthésie – réanimation
BENCHAMKHA Yassine	Chirurgie réparatrice et plastique	MOUFID Kamal	Urologie
BENHIMA Mohamed Amine	Traumatologie – orthopédie B	MSOUGGAR Yassine	Chirurgie thoracique
BENJILALI Laila	Médecine interne	NARJISS Youssef	Chirurgie générale

BENLAI Abdeslam	Psychiatrie	NOURI Hassan	Oto rhino laryngologie
BENZAROUEL Dounia	Cardiologie	OUALI IDRISSE Mariem	Radiologie
BOUCHENTOUF Rachid	Pneumo- phtisiologie	OUBAHA Sofia	Physiologie
BOUKHANNI Lahcen	Gynécologie- obstétrique B	QACIF Hassan	Médecine interne
BOURRAHOUEAT Aicha	Pédiatrie B	QAMOUSS Youssef	Anesthésie- réanimation
BSISS Mohamed Aziz	Biophysique	RABBANI Khalid	Chirurgie générale
CHAFIK Rachid	Traumato- orthopédie A	RADA Noureddine	Pédiatrie A
DRAISS Ghizlane	Pédiatrie	RAIS Hanane	Anatomie pathologique
EL AMRANI Moulay Driss	Anatomie	RBAIBI Aziz	Cardiologie
EL ANSARI Nawal	Endocrinologie et maladies métaboliques	ROCHDI Youssef	Oto-rhino- laryngologie
EL BARNI Rachid	Chirurgie- générale	SAMLANI Zouhour	Gastro- entérologie
EL BOUCHTI Imane	Rhumatologie	SORAA Nabila	Microbiologie - virologie
EL BOUIHI Mohamed	Stomatologie et chir maxillo faciale	TAZI Mohamed Illias	Hématologie- clinique
EL HAOUATI Rachid	Chiru Cardio vasculaire	ZAHLANE Kawtar	Microbiologie - virologie
EL HAOURY Hanane	Traumato- orthopédie A	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	ZYANI Mohammed	Médecine interne

EL MGHARI TABIB Ghizlane	Endocrinologie et maladies métaboliques	RAFIK Redda	Neurologie
-----------------------------	---	-------------	------------

Professeurs Assistants

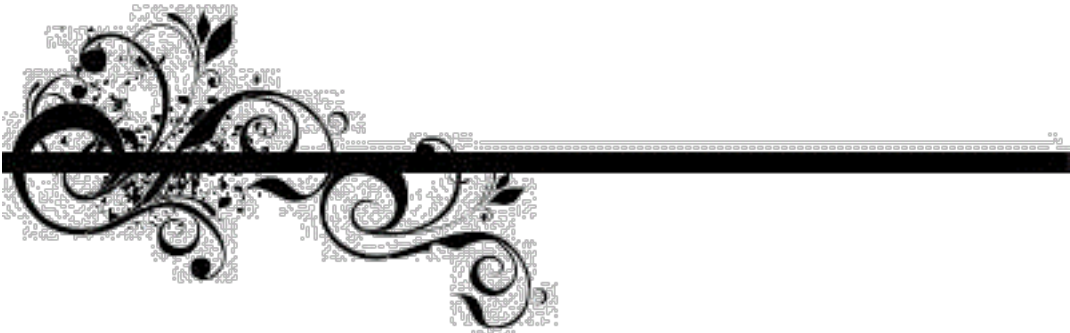
Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
ABDELFETTAH Youness	Rééducation et Réhabilitation Fonctionnelle	HAZMIRI Fatima Ezzahra	Histologie - Embryologie - Cytogénétique
ABDOU Abdessamad	Chiru Cardio vasculaire	IHBIBANE fatima	Maladies Infectieuses
ABIR Badreddine	Stomatologie et Chirurgie maxillo faciale	JANAH Hicham	Pneumo- phtisiologie
ADARMOUCH Latifa	Médecine Communautaire (médecine préventive, santé publique et hygiène)	KADDOURI Said	Médecine interne
AIT BATAHAR Salma	Pneumo- phtisiologie	LAFFINTI Mahmoud Amine	Psychiatrie
ALAOUI Hassan	Anesthésie - Réanimation	LAHKIM Mohammed	Chirurgie générale
AMINE Abdellah	Cardiologie	LAKOUICHMI Mohammed	Stomatologie et Chirurgie maxillo faciale
ARABI Hafid	Médecine physique et réadaptation fonctionnelle	LALYA Issam	Radiothérapie
ARSALANE Adil	Chirurgie Thoracique	LOQMAN Souad	Microbiologie et toxicologie environnementale
ASSERRAJI Mohammed	Néphrologie	MAHFOUD Tarik	Oncologie médicale

BELBACHIR Anass	Anatomie- pathologique	MARGAD Omar	Traumatologie - orthopédie
BELHADJ Ayoub	Anesthésie - Réanimation	MLIHA TOUATI Mohammed	Oto-Rhino - Laryngologie
BENHADDOU Rajaa	Ophtalmologie	MOUHADI Khalid	Psychiatrie
BENJELLOUN HARZIMI Amine	Pneumo- phtisiologie	MOUHSINE Abdelilah	Radiologie
BENNAOUI Fatiha	Pédiatrie (Neonatalogie)	MOUNACH Aziza	Rhumatologie
BOUCHAMA Rachid	Chirurgie générale	MOUZARI Yassine	Ophtalmologie
BOUCHENTOUF Sidi Mohammed	Chirurgie générale	NADER Youssef	Traumatologie - orthopédie
BOUKHRIS Jalal	Traumatologie - orthopédie	NADOUR Karim	Oto-Rhino - Laryngologie
BOUZERDA Abdelmajid	Cardiologie	NAOUI Hafida	Parasitologie Mycologie
CHETOUI Abdelkhalek	Cardiologie	NASSIM SABAH Taoufik	Chirurgie Réparatrice et Plastique
CHRAA Mohamed	Physiologie	OUEIAGLI NABIH Fadoua	Psychiatrie
DAROUASSI Youssef	Oto-Rhino - Laryngologie	REBAHI Houssam	Anesthésie - Réanimation
DIFFAA Azeddine	Gastro- entérologie	RHARRASSI Isam	Anatomie-patologique
EL HARRECH Youness	Urologie	SAJIAI Hafsa	Pneumo- phtisiologie
EL KAMOUNI Youssef	Microbiologie Virologie	SALAMA Tarik	Chirurgie pédiatrique
EL KHADER Ahmed	Chirurgie générale	SAOUAB Rachida	Radiologie
EL MEZOUARI EI Moustafa	Parasitologie Mycologie	SEBBANI Majda	Médecine Communautaire (médecine préventive, santé publique et hygiène)

EL OMRANI Abdelhamid	Radiothérapie	SEDDIKI Rachid	Anesthésie – Réanimation
ELQATNI Mohamed	Médecine interne	SERGHINI Issam	Anesthésie – Réanimation
ESSADI Ismail	Oncologie Médicale	SERHANE Hind	Pneumo- phtisiologie
FAKHRI Anass	Histologie- embyologie cytogénétique	TOURABI Khalid	Chirurgie réparatrice et plastique
FDIL Naima	Chimie de Coordination Bio-organique	YASSIR Zakaria	Pneumo- phtisiologie
FENNANE Hicham	Chirurgie Thoracique	ZARROUKI Youssef	Anesthésie – Réanimation
GHAZI Mirieme	Rhumatologie	ZEMRAOUI Nadir	Néphrologie
GHOZLANI Imad	Rhumatologie	ZIDANE Moulay Abdelfettah	Chirurgie Thoracique
Hammoune Nabil	Radiologie	ZOUIZRA Zahira	Chirurgie Cardio- Vasculaire



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 Allah le tout puissant
Qui m'a guidé dans le bon chemin
Je lui dois ce que je suis devenu
Louange et remerciements
Pour sa clémence et sa miséricorde*

A ma très adorable mère

Pour qui aucune dédicace ne saurait exprimer mon profond amour, ma gratitude, ni ma profonde reconnaissance. Je te remercie pour tous les sacrifices que tu as fait pour mon éducation et mon bien être. J'espère que tu trouveras dans ce modeste travail, le fruit de ton amour, ta tendresse et ta patience. Puisse Allah le tout puissant, te préserver du mal, te combler de bonheur et t'accorder longue et heureuse vie, pour que je puisse te combler à mon tour. J'espère que tu seras toujours fière de moi.

A mon cher père

Je ne saurai exprimer à travers ces lignes mon amour et mon respect envers toi. Tes encouragements et tes prières ont été pour moi d'un grand soutien morale tout au long de mes études. Qu'Allah te garde, te procure bonheur, santé et longue vie. J'espère être à la hauteur de tes attentes et que tu seras toujours fière de moi.

A ma très chère sœur Bahija, son mari Youssef et à mon adorable nièce Yacout

Je vous dédie ce travail en témoignage de mon grand respect et attachement. Vos encouragements et vos conseils m'ont été d'une grande aide. Je remercie spécialement ma sœur Bahija d'avoir été toujours là pour me soutenir. Je vous souhaite la réussite dans votre vie, avec tout le bonheur qu'il faut pour vous combler.

A la mémoire de ma défunte grand-mère

Qui n'a pas pu voir ce que je suis devenue, je sais que si tu étais encore parmi nous, tu aurais été fière et très satisfaite. Qu'Allah le tout puissant, t'accorde de sa clémence et de miséricorde et t'accueille dans son saint paradis.

A mon grand-père

Avec toute mon affection, je te remercie pour tes encouragements et ta grande confiance en moi qui m'ont été d'un grand soutien. Qu'Allah le tout puissant te procure santé, bonheur et te garde auprès de nous.

A ma cousine Soukaina

Merci d'avoir cru en moi, tes encouragements insécables tout au long de mes études m'ont toujours marqué. Je te souhaite une vie pleine de bonheur, de santé et de réussite.

A mes tantes, oncles et à tous mes cousins et cousines

Je vous remercie pour votre soutien tout au long de mon parcours. Je vous dédie ce travail, en témoignage de mes sentiments les plus s'insère et affectueux. Puisse Allah vous procurer réussite, bonheur et prospérité

A tous mes amis (es) et collègues

A tous les moments qu'on a passé ensemble, à tous nos souvenirs. Je vous souhaite à tous longue vie pleine de bonheur et de prospérité. Je vous dédie ce travail en témoignage de ma reconnaissance et de mon respect. Merci pour tous les moments formidables qu'on a partagés.

A tous ceux qui me sont chers et que j'ai omis de citer



REMERCIEMENTS



A notre cher maître et Présidente de thèse : le Professeur LAOUAD Inass

Professeur de néphrologie

Nous vous remercions d'avoir aimablement accepté de présider notre jury de thèse. Nous avons eu le privilège au cours de notre parcours médical, de bénéficier de votre enseignement clair et judicieux qui nous a été d'une grande aide. Veuillez trouver ici cher maître, l'expression de notre respect et de notre admiration pour vos compétences professionnelles et vos qualités humaines. Nous vous témoignons à travers ce modeste travail, notre profonde gratitude.

A notre cher maître et Rapporteur de thèse : le professeur FADILI Wafaa

Professeur agrégé de néphrologie

Aucun mot ne saurait exprimer ce que nous vous devons, vous nous avez honoré en nous confiant ce travail de thèse. Vous nous avez toujours réservé le meilleur accueil en dépit de vos obligations professionnelles. Merci de nous avoir guidé tout au long de ce travail. Votre bonté, votre modestie et votre dévouement pour votre profession ne peuvent que susciter en nous un grand respect ainsi qu'une grande admiration, et seront pour nous un exemple à suivre dans l'exercice de notre métier. Veuillez trouver ici cher maître, l'assurance de notre estime et de notre profonde reconnaissance.

A notre cher maître et juge : le professeur BENJILALI Laïla

Professeur agrégé de médecine interne

Nous sommes très touchés par la gentillesse avec laquelle vous avez accepté de juger ce travail. Votre sérieux, votre droiture, vos qualités humaines et votre savoir scientifique n'ont d'égalé que votre sagesse, et ont toujours suscité en nous une grande admiration. Veuillez cher maître, trouver dans ce travail l'expression de notre profond respect et de notre très haute considération.

A notre cher maître et juge : le professeur TAZI Mohamed Illias

Professeur agrégé d'hématologie clinique

Nous vous remercions du grand honneur que vous nous faite en acceptant de juger notre modeste travail. Nous portant une grande admiration pour votre dynamisme, votre dévouement pour votre profession ainsi que vos qualités humaines et vos compétences scientifiques. Que ce travail soit pour nous l'occasion d'exprimer notre respect et notre profonde gratitude.

A tous nos enseignants de la faculté de médecine et de pharmacie de Marrakech

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



ABBREVIATIONS



Liste des abréviations

GM	: Gammopathie monoclonale
MM	: Myélome multiple
MGUS	: Gammopathie monoclonale de signification indéterminée
LLC	: Leucémie lymphoïde chronique
MW	: Maladie de Waldenström
LMNH	: Lymphome malin non hodgkinien
EPS	: Electrophorèse des protéines sériques
EPU	: Electrophorèse des protéines urinaires
CLL	: Chaîne légère libre
Ig	: Immunoglobuline
CKD-EPI	: Chronic Kidney Disease – Epidemiology Collaboration
IFS	: Immunofixation des protéines sériques
ECBU	: Examen cytobactériologique des urines
PBR	: Ponction biopsie rénale
TDM	: Tomodensitométrie
IRM	: Imagerie par résonance magnétique
PET scan	: Tomographie par émission de position
HTA	: Hypertension artérielle
CMH	: Cardiomyopathie hypertensive
CMR	: Cardiomyopathie restrictive
BPCO	: Bronchopneumopathie chronique obstructive
OAP	: Œdème aigu du poumon
AEG	: Altération de l'état général
AINS	: Anti-inflammatoire non stéroïdien
IEC	: Inhibiteur de l'enzyme de conversion
ARA II	: Antagoniste du récepteur de l'angiotensine II
CTD	: Cyclophosphamide–thalidomide–dexaméthasone

VMP	: Bortézomib–mélphalan–prednisone
M–DEX	: Mélphalan–dexaméthasone
MP–Thal	: Mélphalan–prednisone–thalidomide
VHC	: Virus de l'hépatite C
EBV	: Epstein Barr virus
CMV	: Cytomégalovirus
Ca²⁺	: Calcium
Ph	: Phosphore
HCO₃⁻	: Bicarbonate
GNMP	: Glomérulonéphrite membrano–proliférative
PAS	: Periodic Acid Schiff
H–E	: Hématoxyline–éosine
ATP	: Adénosine triphosphate
ADN	: Acide désoxyribonucléique
NF–KB	: Nuclear factor–kappa B
MAPK	: Mitogen–activated protein kinases
IL	: Interleukine
MIP 1–α	: Macrophage inflammatory protein 1–alpha
FGFR3	: Fibroblast growth factor receptor 3
MMSET	: Multiple myeloma SET domain
IGF–1	: Insulin–like growth factor–1
HIF–1 α	: Hypoxia Inducible Factor 1–alpha
VEGF	: Vascular endothelial growth factor
DKK–1	: Dickkopf–related protein 1
RANK	: RANK nuclear factor kappa–B
RANKL	: RANK nuclear factor kappa–B ligand
TRAIL	: Tumor–necrosis–factor related apoptosis inducing ligand
CMH	: Complexe majeur d'histocompatibilité
ECOG	: Eastern Cooperative Oncology Group
G–CSF	: Colony–stimulating factor



PLAN



INTRODUCTION	1
PATIENTS ET MÉTHODES	3
I. Type d'étude	4
II. Population cible	4
1. Critères d'inclusion	4
2. Critères d'exclusion	4
III. Recueil des données	4
IV. Paramètres étudiés	4
V. Définitions utilisées	6
VI. Classification pronostique	8
VII. Critères de réponse au traitement	9
VIII. Analyse statistique	11
IX. Considération éthiques	11
RÉSULTATS	12
I. Données générales	13
II. Population étudiée	13
III. Paramètres anamnestiques	13
1. Age	13
2. Sexe	14
3. Antécédents pathologiques	14
4. Habitudes toxiques	15
IV. Paramètres cliniques	16
1. Service de recrutement	16
2. Circonstances de découverte du MM	16
3. Moment de découverte de l'atteinte rénale	17
4. Tableau clinique rénal	18
5. Tableau clinique extrarénal	18
V. Paramètres biologiques	20
1. EPS	20
2. IFS	22
3. Profil biologique de l'atteinte rénale	23
4. Autres paramètres biologiques	24
VI. Paramètres hématologiques	26
1. Hémogramme	26
2. Myélogramme	28
VII. Paramètres radiologiques	28
VIII. Paramètres histologiques	30
1. Biopsie ostéomédullaire	30
2. Biopsie du processus tumoral	30
3. Biopsie des glandes salivaires	30
4. PBR	31

IX. Classification pronostic.....	31
X. Modalités thérapeutiques.....	33
1. Traitement symptomatique.....	33
2. Traitement de suppléance rénale.....	33
3. Chimiothérapie.....	33
4. Autogreffe de moelle osseuse.....	35
XI. Évolution.....	35
1.Évolution de l'atteinte rénale.....	35
2.Évolution hématologique.....	36
3.Complications.....	37
DISCUSSION.....	38
I. Généralités sur les GM.....	39
II. Rappel sur les immunoglobulines.....	40
III. Atteintes rénales au cours des GM.....	43
1. Généralités.....	43
2. Classification.....	43
3. Physiopathologie.....	50
4. Présentations cliniques.....	54
5. Aspects histologiques.....	58
IV. Atteintes rénales au cours du MM.....	72
1. Généralités.....	72
2. Profil épidémiologique.....	76
3. Données cliniques.....	78
4. Données biologiques.....	82
5. Données hématologiques.....	86
6. Données radiologiques.....	89
7. Données de la PBR.....	94
8. Classifications pronostiques.....	96
9. Modalités thérapeutiques.....	100
10. Profil évolutif et pronostic.....	107
CONCLUSION.....	110
ANNEXE.....	112
RÉSUMÉS.....	119
BIBLIOGRAPHIE.....	123



INTRODUCTION

Les GM constituent un groupe très hétérogène de pathologies [1,2,3]. Plusieurs termes ont été utilisés pour les désigner notamment paraprotéinémies, dysprotéinémies ou immunoglobulinopathies [1]. Ces désordres sont caractérisés par une expansion anormale et incontrôlée d'un clone unique de lymphocytes B, de lymphoplasmodocytes ou de plasmocytes sécrétant des immunoglobulines identiques dites monoclonales entières ou seulement un de leurs fragments[3,4].

Ces immunoglobulines présentes dans le sang et/ou les urines, se traduisent à l'électrophorèse des protéines par un pic étroit au niveau de la zone des γ -globulines, β_2 -globulines, ou plus rarement α_2 -globulines [5].

L'atteinte rénale est fréquente au cours des GM en particulier le MM, celle-ci est le plus souvent liée à la présence des immunoglobulines monoclonales. Le rein apparait préférentiellement ciblé par ces immunoglobulines, leurs propriétés intrinsèques physico-chimiques notamment du domaine variable ont été incriminées dans leur tropisme rénal, leur potentiel néphrotoxique et la diversité des lésions observées [11,12].

Plusieurs manifestations cliniques et lésions histologiques rénales impliquant différents mécanismes pathologiques ont été décrites dans la littérature. En vue d'apprécier les particularités de ces atteintes dans notre contexte, nous avons mené une étude retrospective au sein des services de néphrologie, d'hématologie et de médecine interne du centre hospitalier universitaire Mohammed VI de Marrakech.

Notre principal objectif, consiste à décrire le profil épidémiologique, clinique, biologique, histologique, thérapeutique et évolutif de ces atteintes.



PATIENS
ET
MÉTHODES



I. Type d'étude

Notre travail est une étude retrospective à visée descriptive, étalée sur une période de 22 mois allant de janvier 2015 à octobre 2016, colligée au service de néphrologie, d'hématologie et de médecine interne du centre hospitalier universitaire Mohammed VI de Marrakech.

II. Population cible

Nous avons procédé au recrutement de nos patients selon des critères d'inclusion et d'exclusion :

1. Critères d'inclusion

Ont été inclus dans notre étude tous les patients présentant une GM, répondant aux critères d'une atteinte rénale, notamment une insuffisance rénale, et/ou une protéinurie persistante $\geq 0,5\text{g}/24\text{h}$ associée ou non à une hématurie, et/ou une lésion histologique évocatrice objectivée par une PBR.

2. Critères d'exclusion

Ont été systématiquement exclus de notre étude : les patients présentant une GM ne répondant pas aux critères d'une atteinte rénale, ceux dont l'atteinte rénale était en rapport avec une pathologie non liée à la GM, et les patients dont les dossiers ont été perdus ou inexploitable.

III. Recueil des données

La collecte des données a été effectuée à partir des dossiers médicaux à l'aide d'une fiche d'exploitation préétablie (Annexe).

IV. Paramètres étudiés

Pour chaque patient répondant aux critères d'inclusion, plusieurs paramètres ont été étudiés:

1. Les paramètres anamnestiques :

Les données sociodémographiques : l'âge et le sexe.

Les comorbidités particulièrement celles à risque de décompensation ou pouvant avoir une répercussion sur le cours évolutif de l'atteinte rénale, les antécédents médicaux, chirurgicaux et familiaux, ainsi que les habitudes toxiques et les expositions professionnelles.

2. Les paramètres cliniques :

Les circonstances de découverte de la GM, le moment de découverte de l'atteinte rénale, le tableau clinique rénal et extrarénal.

3. Les paramètres biologiques :

Ces paramètres incluent ceux à visée diagnostic hématologique et de l'atteinte rénale comportant la protidémie, l'électrophorèse et l'immunofixation des protéines sériques, la protéinurie de 24h, l'immunofixation des protéines urinaires (IFU), la créatinine sérique, l'urée, l'ECBU, l'ionogramme sanguin, la vitesse de sédimentation (VS), et ceux à visée pronostic hématologique notamment la $\beta 2$ microglobuline, la protéine C réactive (CRP), les lactates déshydrogénase (LDH), et l'albuminémie.

4. Les paramètres hématologiques et radiologiques

Ces paramètres sont à but diagnostic et pour évaluer le pronostic hématologique, incluant les données de l'hémogramme et du myélogramme ainsi que les lésions osseuses objectivées aux radiographies standards du crâne, rachis, bassin et des membres complétées dans certaines situations par une TDM ou une IRM pour mieux apprécier l'atteinte osseuse.

5. Les paramètres anatomopathologiques :

Ont été pris en considération les examens anatomopathologiques réalisés chez certains patients : la biopsie ostéomédullaire (BOM), la biopsie d'un éventuel processus tumoral, la biopsie des glandes salivaires accessoires et la PBR.

6. Les modalités thérapeutiques :

Nous avons relevé chez nos patients les différentes modalités thérapeutiques notamment le traitement symptomatique, le traitement des complications, le recours à un traitement de

suppléance rénale, la chimiothérapie de 1^{ère} lignée et en cas d'échec la chimiothérapie de 2^{ème} lignée, ainsi qu'une éventuelle autogreffe de cellules souches hématopoétiques.

7. Evolution :

Nos patients ont bénéficié d'un suivi régulier à chaque consultation ou hospitalisation, permettant d'apprécier l'évolution sur le plan rénal et hématologique, la tolérance de la chimiothérapie, et de déceler d'éventuelles complications.

V. Définitions utilisées :

1. Gammopathies monoclonales

Selon la définition du MM établie par l'IMWG (international myeloma working group) et révisée en 2014, le diagnostic du MM est retenu devant :

- ❖ Présence d'une plasmocytose médullaire $\geq 10\%$
- ❖ Et au moins un élément caractéristique du MM :

Présence d'au moins un critère CRAB :

- **Hypercalcémie** : calcémie $> 0.25\text{mmol}$ (10mg/l) de la valeur de référence ou calcémie $> 2.75\text{ mmol/l}$ (110mg/l)
- **Insuffisance rénale** : créatinine $> 177\ \mu\text{mol/L}$ ($> 20\text{ mg/l}$), ou un débit de filtration glomérulaire (DFG) mesuré ou estimé (MDRD, CKD-EPI) $< 40\text{ ml/min}$
- **Anémie** : Hb $< 10\text{ g/dl}$ ou baisse de l'hémoglobine de plus de 2 g/dl de la limite inférieure des valeurs de référence
- **Lésions osseuses** : \geq une lésion ostéolytique mise en évidence par radiographie standard, TDM, IRM, ou PET-scan.

Et/ou présence d'au moins un marqueur de malignité :

- Plasmocytose médullaire $\geq 60\%$
- Ratio CLL monoclonales / CLL non monoclonales ≥ 100
- Plus d'une lésion focale à l'IRM

2. Atteinte rénale

Nous avons eu recours à plusieurs définitions pour apprécier l'atteinte rénale chez nos patients :

- ❖ Le débit de filtration glomérulaire (DFG) a été estimé par la formule MDRD (Modification of Diet in Renal Disease) : $186 \times (\text{créatinine } (\mu\text{mol/l}) \times 0,0113)^{-1,154} \times \text{âge}^{-0,203}$ chez l'homme et $\times 0,742$ pour les femmes
- ❖ L'insuffisance rénale aiguë (IRA) a été définie selon la classification de l'Acute Kidney Injury Network (AKIN) (tableau I).

Tableau I : Stades de l'IRA selon classification de l'AKIN

Niveaux	Critères de la filtration glomérulaire	Débit urinaire
Stade 1	Créatininémie 1,5 à 2 fois supérieure à la valeur de référence, ou augmentation $\geq 0,3$ mg/dl dans un délai < 48 h	$< 0,5$ ml/kg/h pendant 6h
Stade 2	Créatininémie > 2 fois la valeur de référence	$< 0,5$ ml/kg/h pendant 12 h
Stade 3	Créatininémie > 3 fois la valeur de référence, ou créatininémie ≥ 4 mg/dl ou épuration extrarénale	$< 0,3$ ml/kg/h pendant 24h ou anurie de 12 h

- ❖ L'insuffisance rénale chronique (IRC) a été définie par un DFG < 60 ml/min/1.73m² pendant au moins 3 mois, elle est modérée si DFG entre 30 et 59 ml/min/1.73m², sévère si DFG entre 15 et 29 ml/min/1.73m² et terminale si DFG < 15 ml/min/1.73m².
- ❖ Le syndrome néphrotique a été défini par une protéinurie de 24h ≥ 3 g, une hypoprotidémie ≤ 60 g/l et une hypoalbuminémie ≤ 30 g/l. Une rémission complète a été définie par une albuminémie > 35 g/l et une albuminurie < 0.3 g/24h. Une rémission partielle a été définie par une diminution de l'albuminurie $\geq 50\%$ par rapport à la valeur initiale avec une albuminurie entre 0.3 et 3 g/24h.

- ❖ La protéinurie de Bence Jones (PBJ) correspond à la présence dans les urines de CLL d'immunoglobulines (Ig) pouvant être de type κ ou λ , elle témoigne d'une production excessive de chaînes légères (CL).
- ❖ L'hématurie correspond à la mise en évidence de plus de 10 hématies/mm³ à l'examen cytologique quantitatif des urines

VI. Classification pronostique

Nous avons essentiellement utilisé la classification de Durie et Salmon (tableau II) pour apprécier la masse tumorale chez nos patients.

Tableaux II : classification de Durie et Salmon

Stades	Critères	Masse tumorale (x10 ¹² /m ²)
I	Tous les critères suivants doivent être présents : Hémoglobine > 10g/dl Calcémie normale Os normal ou plasmocytome solitaire Faible taux d'Ig monoclonales : IgG sériques < 50g/l, IgA sériques < 30g/L, PBJ < 4g/24h	<0.6 Faible
II	Patients ne répondant ni aux critères du stade I ni aux critères du stade III	0.6–1.2 Intermédiaire
III	Présence d'un ou plusieurs critères suivants : Hémoglobine < 8.5g/l Calcémie > 120 mg/l Multiples lésions ostéolytiques Taux élevé d'Ig monoclonales : IgG sériques > 70g/l, IgA sériques > 50g/l, PBJ > 12g/l	>1.2 Elevée
Sous classification : A : Fonction rénale normale créatinine < 20 mg/l B : fonction rénale altérée créatinine ≥ 20 mg/l		

VII. Critères de réponse au traitement

L'évaluation de la réponse rénale chez les patients présentant une insuffisance rénale et de la réponse hématologique après chimiothérapie anti-myéломateuse, a été réalisée en se basant sur les critères établis par l'IMWG.

1. Critères de la réponse rénale

Tableau III: Critères de la réponse rénale

Type de réponse rénale	DFG initial (ml/min/1.73)	Meilleure réponse (DFG ml/min/1.73)
Réponse complète	< 50	≥ 60
Réponse partielle	<15	30-59
Réponse mineure	<15	12-29
	15-29	30-59

2. Critères de la réponse hématologique

La réponse hématologique a été évaluée après 6 mois de traitement, en utilisant les critères suivants :

2.1. Réponse complète (RC) :

- ❖ Immunofixation des protéines sériques et urinaires normales
- ❖ Disparition de tout plasmocytome des tissus mous
- ❖ Plasmocytose médullaire < 5%

2.2. Réponse complète stricte (RCs) :

- ❖ Critères de la réponse complète
- ❖ Ratio des CLL normal
- ❖ Absence de cellules clonales médullaire en immunohistochimie ou en immunofluorescence.

2.3. Très bonne réponse partielle (TBRP) :

- ❖ Composant monoclonal détectable à l'IFS et IFU mais non détectable à l'électrophorèse

- ❖ **Ou** réduction d'au moins 90% du taux sérique des composants monoclonaux, et un taux urinaire des protéines monoclonales < 100mg/24h.
- ❖ Réduction de plus de 90 % de la différence entre la CLL monoclonale, et la CLL non monoclonale en cas de maladie uniquement mesurable par le taux sérique des CLL.

2.4. Réponse partielle (RP) :

- ❖ Réduction d'au moins 50% du taux sérique des composants monoclonaux
- ❖ **Et** réduction d'au moins 90% du taux urinaire des protéines monoclonales
- ❖ **Ou** taux urinaire des protéines monoclonales < 200mg/l.
- ❖ Réduction d'au moins 50% de la différence entre la CLL monoclonale et la CLL non monoclonale, en cas de maladie uniquement mesurable par le taux sérique des CLL.

Si la protéine monoclonale n'est pas mesurable dans le sang et les urines et si les CLL sériques ne sont pas aussi mesurables :

- ❖ Diminution d'au moins 50% de la plasmocytose médullaire à condition qu'elle soit initialement $\geq 30\%$
- ❖ Réduction d'au moins 50% de la taille des plasmocytomes des tissus mous si présents au moment du diagnostic

2.5. Maladie stable (MS) :

- ❖ Absence des critères d'une RC, RCs, TBRP, RP et d'une maladie en progression

2.6. Maladie en progression (MP) :

❖ Augmentation de 25% par rapport à la meilleure réponse obtenue d'un ou de plusieurs des marqueurs suivants :

- ✓ Composant monoclonal sérique (augmentation d'au moins 5g/l en valeur absolue)
- ✓ **Et/ou** composant monoclonal urinaire (augmentation d'au moins 200mg/24h en valeur absolue)

- ✓ **Et/ou** de la différence entre la CLL monoclonale et la CLL non monoclonale (augmentation > 10mg/l en valeur absolue), uniquement chez les patients dont la protéine monoclonale n'est pas mesurable dans le sang ou les urines
- ✓ Plasmocytose médullaire (augmentation d'au moins en valeur absolue).
- ❖ Apparition de nouvelles lésions osseuses **ou** de plasmocytomes des tissus mous **ou** extension des lésions osseuses **ou** augmentation de la taille des plasmocytomes existants
- ❖ Apparition d'une hypercalcémie > 115 mg/l en rapport avec la prolifération plasmocytaire sous-jacente.

VIII. Analyse statistique

L'analyse des données recueillies a été effectuée en utilisant le logiciel IBM SPSS Statistics version 20. Lors de l'analyse descriptive nous avons calculé les pourcentages pour les variables qualitatives, et les mesures des tendances centrales (moyenne et médiane) ainsi que la dispersion (écart type) pour les variables quantitatives.

IX. Considérations éthiques

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



RÉSULTATS



I. Données générales

Nous avons recensé 88 pics monoclonaux pendant notre période d'étude. Soixante-dix-sept cas étaient en rapport avec un MM (tableau IV), faisant ainsi de cette pathologie la principale étiologie des pics monoclonaux retrouvés, et dont la fréquence a atteint 87.5%.

Tableau IV: Principales étiologies des pics monoclonaux retrouvés

Etiologies	Nombre de cas	Pourcentage (%)
MM	77	87.5
MGUS	6	6.8
MW	2	2.3
LMNH	2	2.3
Plasmocytome solitaire	1	1.1

L'atteinte rénale a été uniquement observée au cours du MM, avec une fréquence de 44.2% (n=34)

II. Population étudiée

Nous avons inclus dans notre étude les 34 patients présentant un MM répondant aux critères d'une atteinte rénale.

III. Paramètres anamnestiques

1. Âge

L'âge moyen de nos patients était de 61,3 +/- 9,4 ans, avec des extrêmes de 43 et 81 ans. Nous avons réparti nos patients en tranches d'âge et un maximum de fréquence a été observé dans la tranche de 60 à 69 ans (figure 1).

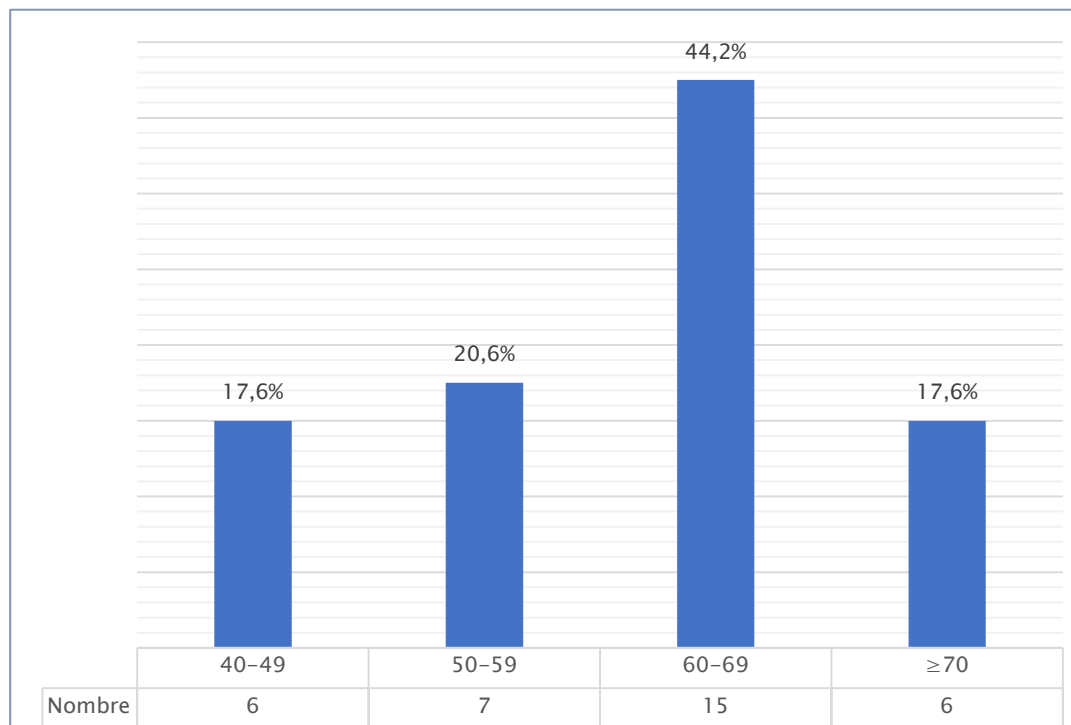


Figure1: Répartition des patients selon l'âge

2. Sexe

Notre série était constituée de 23 hommes et 11 femmes soit respectivement 67,6% et 32,4% avec un sexe ratio H/F de 2,09. On note ainsi une nette prédominance masculine.

3. Antécédents pathologiques

- ❖ L'HTA était présente chez 10 de nos patients, avec une durée d'évolution ente 2 et 19 ans, elle était mal suivie chez un patient et compliquée de CMH chez deux patients
- ❖ Le diabète de type 2 a été retrouvé chez 7 patients, avec une durée d'évolution entre 5 et 10 ans, il était mal suivi chez un seul patient et les principales complications dégénératives retrouvées, ont été la rétinopathie diabétique et la neuropathie périphérique chez 2 de nos patients.
- ❖ Les autres antécédents pathologiques retrouvés ont été :
 - Un cas de néphrectomie

- Un cas de cardiomyopathie dilatée
- Un cas de BPCO
- Un cas d'hypothyroïdie
- 2 cas de goitre euthyroïdien
- 2 cas de tuberculose pulmonaire traitée

4. Les habitudes toxiques

Le tabagisme a été objectivé chez 6 de nos patients et a été actif chez 3. La notion de prise de plantes médicinales et d'AINS a été rapportée par 2 patients (figure 2). Par ailleurs aucune exposition à des produits toxiques n'a été notée.

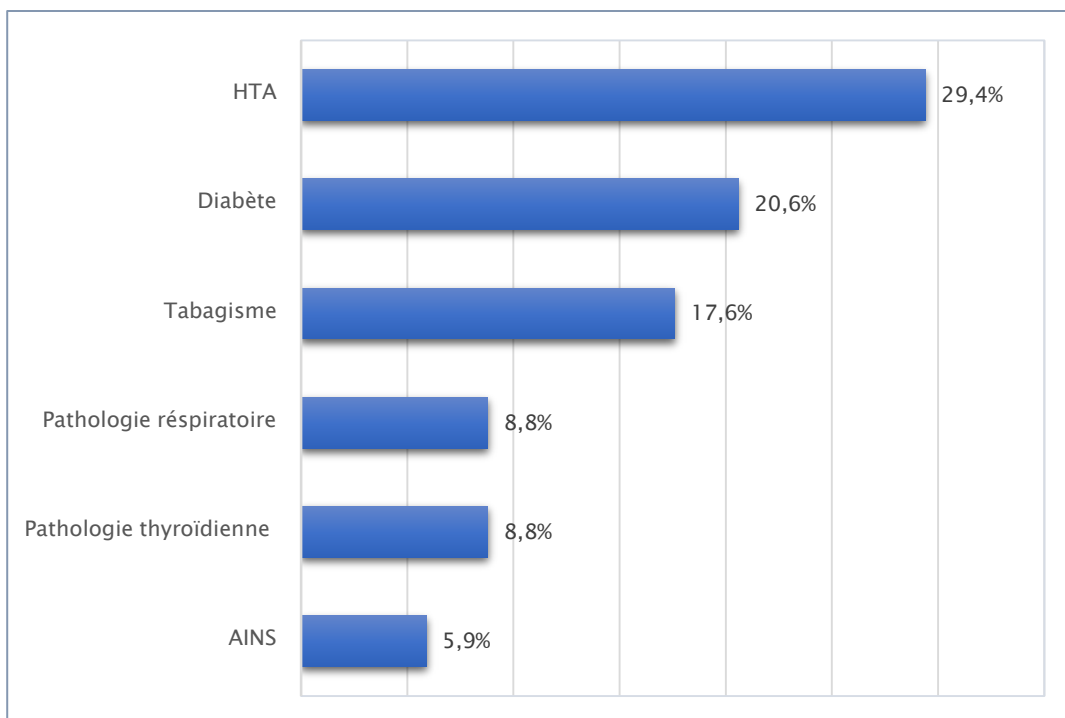


Figure 2: Antécédents pathologiques et habitudes toxiques

IV. Paramètres cliniques

1. Service de recrutement

Nous avons recruté 18 patients à partir du service d'hématologie, 11 patients du service de néphrologie et 5 patients du service de médecine interne (figure 3).

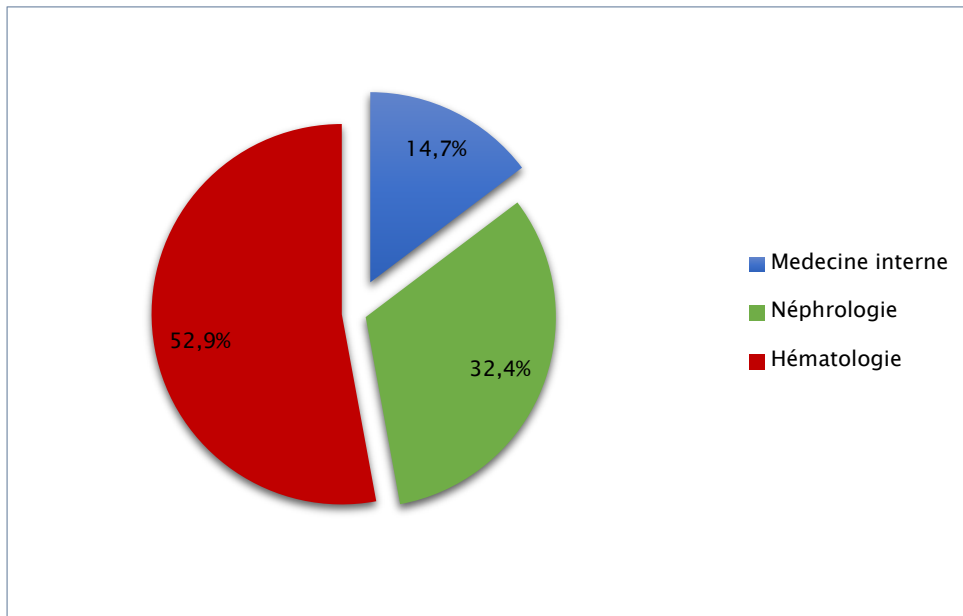


Figure 3: Répartition selon les services de recrutement

2. Circonstances de découverte du MM

L'insuffisance rénale et les douleurs osseuses, ont constitué chez nos patients les principales circonstances de découverte du MM (tableau VI) avec des fréquences atteignant respectivement 38.2% et 29.4%.

Tableau VI: Circonstances de découverte du MM

Circonstances	Nombre de cas	Pourcentage (%)
Insuffisance rénale	13	38.2
Douleurs osseuses	10	29.4
Syndrome anémique	3	8.8
Syndrome œdémateux	3	8.8
Pic monoclonal à L'EPS	2	5.9
Fracture	1	2.9
Protéinurie	1	2.9
Insuffisance cardiaque	1	2.9

3. Moment de découverte de l'atteinte rénale

La découverte de l'atteinte rénale a été concomitante au diagnostic du MM chez 16 de nos patients, révélatrice chez 16 patients et découverte ultérieurement chez 2 de nos patients (figure 4).

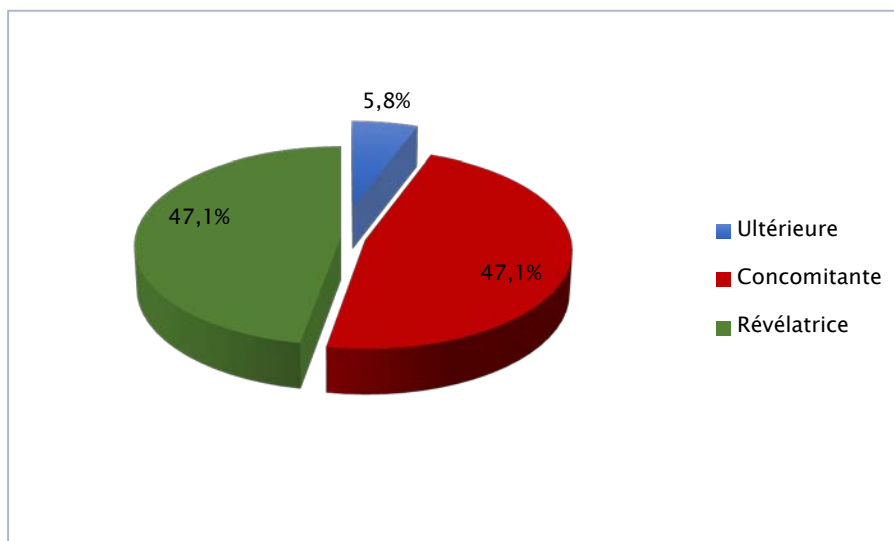


Figure 4: Moment de découverte de l'atteinte rénale

4. Tableau clinique rénal

Dix-huit de nos patients soit 52.9% des cas ont présenté à l'examen clinique des signes d'atteinte rénale, tandis qu'aucun signe d'appel n'a été retrouvé chez 16 patients soit 47.1% des cas. Le tableau clinique rénal dans notre série de cas, a été dominé par la détection d'une protéinurie à la bandelette urinaire (tableau VII)

Tableau VII: Manifestations cliniques rénale

Signes cliniques	Nombre de cas	Pourcentage (%)
Protéinurie	12	35.3
Signes d'urémie	5	14.7
Hématurie macroscopique	3	8.8
Syndrome œdémateux	3	8.8
Oligurie	2	5.9
Anurie	1	2.9
OAP	1	2.9

5. Tableau clinique extrarénal

5.1. Manifestations générales

Les signes généraux ont été représentés principalement par l'altération de l'état général (AEG) rapportée par 23 de nos patients soit 67.6% des cas, et la déshydratation objectivée chez 4 patients.

5.2. Manifestations osseuses

La douleur osseuse a constitué le signe majoritairement retrouvé, présente chez 17 de nos patients soit 50%, elle a été diffuse dans 47,1% des cas. Par ailleurs, une fracture pathologique fémorale bilatérale a été objectivée chez seulement une patiente, et aucune tuméfaction osseuse n'a été cliniquement décelée dans notre série de cas (tableau VII).

Tableau VII: Principales localisations des douleurs osseuses

Localisations	Nombre de cas	Pourcentage (%)
Diffuse	8	47.1
Costale	4	23.5
Rachis lombaire	3	17.6
Rachis cervical	1	5.9
Membre	1	5.9

5.3. Manifestations hématologiques

Le syndrome anémique a représenté la seule manifestation clinique hématologique observée, présent chez 23 de nos patients avec une fréquence atteignant 67.6%, et comme manifestations cliniques la pâleur cutanéomuqueuse, l'asthénie et la tachycardie.

5.4. Manifestations infectieuses

Les signes infectieux ont été notés chez 4 de nos patients soit 11.8 % des cas, faits de fièvre associée à une symptomatologie urinaire (brulures mictionnelles) chez 2 patients, et associée à des signes pulmonaires (toux productive) chez 2 patients.

Tableau IX: Principales manifestations extrarénales dans notre série

Signes cliniques	Nombre de cas	Pourcentage (%)
AEG	23	67.6
Syndrome anémique	23	67.6
Douleurs osseuses	17	50
Signes infectieux	4	11.8
Fracture pathologique	1	2.9

V. Paramètres biologiques

1. Électrophorèse des protéines sériques

Le taux moyen des protéines sériques dans notre série de cas a été de 81.9 ± 29.4 g/l avec des extrêmes de 39 et 153 g/l. L'hyperprotidémie a été retrouvée chez 13 patients soit 38.2% des cas, et l'hypoprotidémie chez 5 patients soit 14.7% des cas. Le taux moyen d'albuminémie chez nos patients a été de 30.4 ± 9.5 g/l avec des extrêmes de 14 et 47 g/l, l'hypoalbuminémie a été objectivée chez 21 patients avec une fréquence atteignant 61.8% des cas (tableau X).

Tableau X: Résultats de l'électrophorèse des protéines sériques chez nos patients

Résultat	Nombre de cas	Pourcentage (%)
Hypoalbuminémie	21	61.8
Pic γ -globulines	20	58.8
Hypogammaglobulinémie isolée	7	20.6
Pic β_2 -globulines	6	17.6
Normale	1	2.9

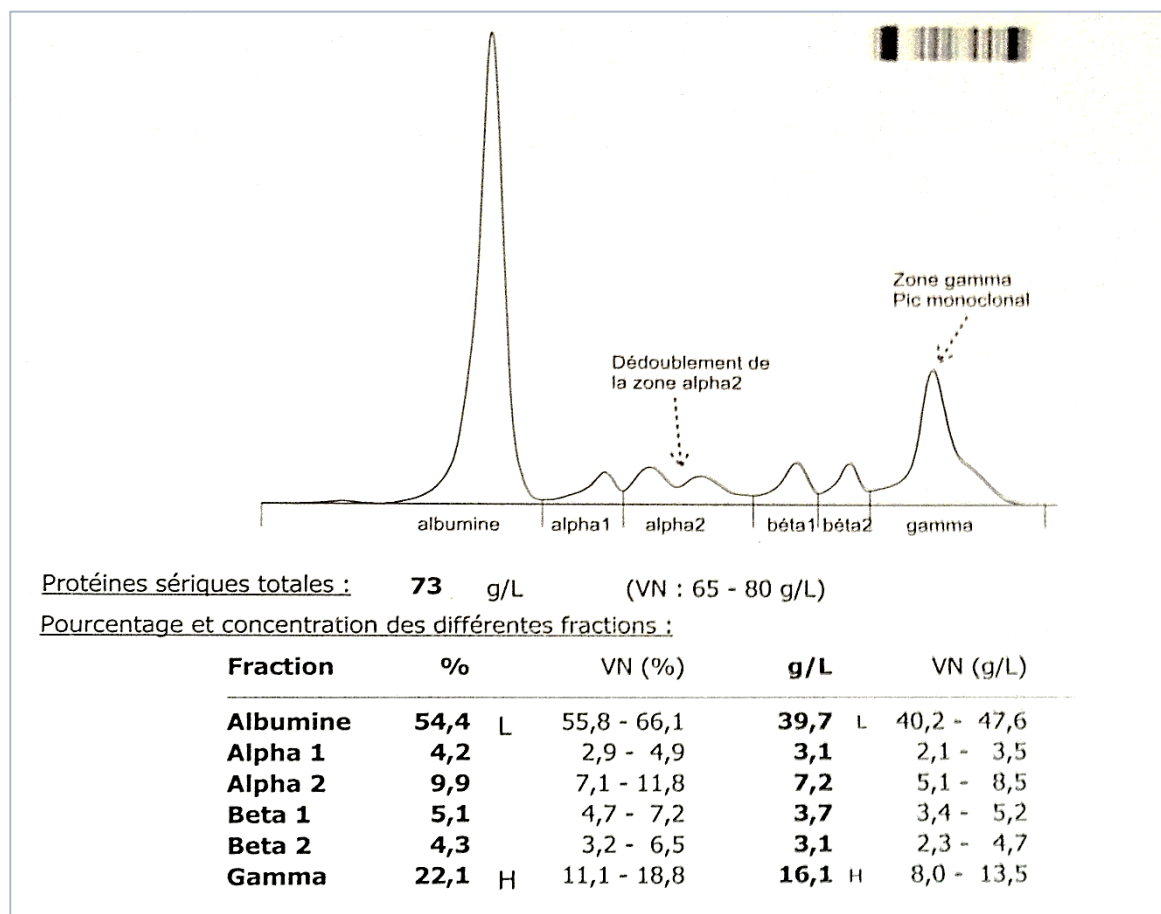


Figure 5: Résultats de l'EPS chez l'un de nos patients

Un pic monoclonal a été noté chez 26 patients de notre série soit 76.5% des cas, le pic a été essentiellement observé dans la zone de migration des γ -globulines chez 20 patients avec une fréquence de 76.9% (figure 5), et dans la zone de migration des β_2 -globulines chez 6 patients soit 23.1% (tableau XI), une hypogammaglobulinémie isolée a été retrouvée chez 7 de nos patients. Un tracé électrophorétique normal a été noté chez un seul patient.

Tableau XI: Zones de migration des pics monoclonaux

Zone de migration	Nombre de cas	Pourcentage (%)
γ -globulines	20	76.9
β_2 -globulines	6	23.1

2. Immunofixation des protéines sériques

L'IMF a pu être réalisée chez 30 de nos patients (88.7%), l'immunoglobuline monoclonale objectivée a été complète chez 23 patients soit 76.7% des cas, et a été représentée uniquement par sa chaîne légère chez 7 patients soit 23.3% des cas. L'IgG a constitué le principal isotype identifié, retrouvé chez 18 patients avec une fréquence atteignant 60.1% suivi de l'isotype IgA chez 4 patients soit 13.3% des cas (tableau XII).

Tableau XII: Immunoglobulines monoclonales de notre série d'étude

Type d'immunoglobuline	Nombre de cas	Pourcentage (%)
IgG	18	60.1
CLL	7	23.3
IgA	4	13.3
IgD	1	3.3
Non faite	4	-

L'isotype de chaîne légère majoritairement objectivé chez nos patients correspondait à la chaîne légère κ présente chez 16 patients avec une fréquence de 53.3%, l'isotype λ a été identifié chez 14 de nos patients soit 46.7% des cas (tableau XII).

Tableau XIII: Répartition des immunoglobulines selon le type de chaîne légère

Type		Nombre de cas	Pourcentage (%)
Kappa	IgG	13	43.3
	CLL	2	6.7
	IgA	2	6.7
Lambda	IgG	5	16.7
	CLL	5	16.7
	IgA	2	6.7
	IgD	1	3.3

3. Profil biologique de l'atteinte rénale

3.1. Fonction rénale

Le taux moyen de créatinine sérique dans notre série de cas a été de 39.5 ± 39.1 mg/l. Le DFG médian chez nos patients a été de 27 ml/min/1.73m², avec des extrêmes de 3 et 154 ml/min/1.73m² (tableau XIV). Vingt-neuf patients ont présenté une insuffisance rénale, dont la fréquence a été estimée à 85.3%.

Tableau XIV: Paramètres de la fonction rénale

Paramètres	Médiane	Minimum	Maximum
Créatinine	26.8	5.7	202.2
DFG	27	3	154

L'insuffisance rénale était aigue chez 25 patients parmi les 29 avec une fonction rénale altérée, sa fréquence a été estimée à 86.2%. D'autre part, l'insuffisance rénale était chronique et sévère chez 4 patients soit 13.8% des cas.

3.2. Protéinurie

Vingt-sept de nos patients (79.4%), ont bénéficié d'un dosage de la protéinurie de 24h, revenue positive chez 24 patients avec une fréquence de 88.9% (tableau XV). Son taux médian a été de 1.22g/24h, la protéinurie a été ≥ 1 g/24h chez 19 patients soit 70.4% des cas, avec un taux maximal de 9.6g/24h. Le syndrome néphrotique a été objectivé chez 3 patients soit 8.8% des cas.

3.3. Immunofixation des protéines urinaires

L'immunofixation a été réalisée chez 23 de nos patients (67.6%). La PBJ a été présente dans les urines chez 18 patients avec une fréquence de 78.3% (tableau XV), elle a été de type κ dans 55.6% des cas et de type λ dans 44,4% des cas.

Tableau XV: Profil biologique de l'atteinte rénale

Paramètres		Nombre de cas	Pourcentage (%)
Créatinine	< 20	11	32.4
	> 20	23	67.6
DFG	> 60	5	14.7
	< 60	29	85.3
Urée	< 0.4	5	14.7
	> 0.4	29	85.3
Protéinurie de 24h	Positive	24	88.9
	Négative	3	11.1
	Non faite	7	-
Protéine de Bence Jones	Positive	18	78.3
	Négative	5	21.7
	Non recherchée	11	-

3.4. Hématurie

Quatre patients ont présenté une hématurie détectée à la bandelette urinaire, et confirmée sur l'ECBU, elle a été macroscopique chez 3 patients et microscopique dans un seul cas.

4. Autres paramètres biologiques

4.1. Calcémie et acide urique

La calcémie moyenne chez nos patients a été de 106.3 ± 20.3 mg/l avec des valeurs extrêmes de 74 et 161 mg/l. L'hypercalcémie a été sévère chez 7 patients soit 20.6% des cas.

L'acide urique a été dosé chez 14 patients (41.2%), son taux moyen a été de 100.4 ± 35.8 mg/l avec de extrêmes de 60 et 173 mg/l. Sa valeur a été > 70 mg chez 11 patients soit 78.6% des cas (tableau XVI).

Tableau XVI: Calcémie et acide urique dans notre série

Paramètres	Nombre de cas	Pourcentage (%)	
Calcémie	Ca ²⁺ ≤ 85	4	11.8
	85 < Ca ²⁺ < 105	15	47.1
	105 ≤ Ca ²⁺ < 115	6	17.6
	Ca ²⁺ ≥ 115	9	26.5
Acide urique	> 70	11	78.6
	≤ 70	3	21.4
	Non fait	20	-

4.2. Bilan inflammatoire : VS et CRP

La vitesse de sédimentation a été mesurée chez 23 patients de notre série (67.6%), sa valeur moyenne a été de 93.2 ± 40 mm, elle a été accélérée chez 20 patients soit 87% des cas avec une valeur maximale de 140 mm.

Vingt-quatre de nos patients ont bénéficié d'un dosage de la CRP (70.6%), son taux moyen était de 27.8 ± 50.4 mg/l avec une valeur maximale de 245 mg/l, elle a été élevée chez 16 patients soit 66.7% des cas (tableau XVII).

Tableau XVII: VS et CRP chez nos patients

Paramètre	Nombre de cas	Pourcentage (%)	
VS	Accélérée	20	87
	Normale	3	13
	Non faite	11	-
CRP	> 5	16	66.7
	< 5	8	33.3
	Non faite	10	-

4.3. LDH et β2-microglobuline

Le dosage des LDH a été réalisé chez 16 de nos patients (47.1%), aucune augmentation de leur taux sérique n'a été notée. Le dosage des β2-microglobulines a été effectué chez 14 patients

(41.2%), leur taux moyen était de 11.6 ± 9.2 mg/l avec une valeur maximale de 38 mg/l. les $\beta 2$ -microglobulines ont été élevées chez 9 patients soit 64.3% des cas (tableau XVII).

Tableau XVIII : $\beta 2$ -microglobulines dans notre série

Paramètre		Nombre de cas	Pourcentage (%)
$\beta 2$ -microglobulines	>6	9	64.3
	<6	5	35.5
	Non faite	20	-

VI. Paramètres hématologiques

1. Hémogramme

1.1. Hémoglobine

Le taux moyen d'hémoglobine (Hb) chez nos patients a été de 9.3 ± 2.7 g/dl, avec une valeur minimale de 4.4 g/dl, l'anémie a été objectivée chez 27 patients avec une fréquence estimée à 79.4%, elle a été normochrome normocytaire chez 24 patients soit 88.9% des cas, et hypochrome microcytaire chez 3 patients soit 11.1% des cas (tableau XIX).

1.2. Leucocytes

Le taux moyen des leucocytes (GB) dans notre série, a été de 8577 ± 4664 elements/mm³ avec des extrêmes de 2930 et 25 490 elements/ mm³. L'hyperleucocytose a été observée chez 9 patients soit 26.5% des cas, la leucopénie a été présente chez un seul patient (2.9%).

La moyenne des polynucléaires neutrophiles (PNN) chez nos patients, a été de 4675 ± 3854 el/mm³ avec des extrêmes de 150 et 21 770 element/mm³. L'augmentation de leur taux a été notée chez 6 patients soit 17.6% des cas, la neutropénie était présente chez 5 patients (14.7%).

Le taux moyen des lymphocytes (ly) chez nos patients, était de 2617 ± 3854 elements/mm³ avec des extrêmes de 500 et 8656 elements/mm³, la lymphopénie a été observée

chez 7 de nos patients soit 20.6% des cas, et l'hyper lymphocytose a été notée chez 5 patients soit 14.7% des cas.

La moyenne des monocytes (mono) dans notre série, a été de 961 ± 945 éléments/mm³ avec une valeur maximale de 5700 éléments/mm³, et la monocytose a été objectivée chez 8 patients soit 23.5% des cas (tableau XIX).

1.3. Plaquettes

La moyenne des plaquettes (Pq) chez nos patients, était de $230\,529 \pm 99\,324$ éléments/mm³ avec des extrêmes de 56 000 et 508 000 éléments/mm³, et la thrombopénie a été observée chez 6 patients soit 17.6% des cas (tableau XIX).

Tableau XIX: Résultats de l'hémogramme chez nos patients

Paramètres	Taux	Nombre de cas	Pourcentage (%)
Hémoglobine	Normale	7	20.6
	$10 \leq \text{Hb} < \text{Normale}$	5	14.7
	$8,5 \leq \text{Hb} < 10$	10	29.4
	<8	12	35.3
Leucocytes	$4\,000 \leq \text{GB} \leq 10\,000$	22	64.7
	>10 000	11	32.4
	<4 000	1	2.9
PNN	$1\,800 \leq \text{PNN} \leq 7\,000$	23	67.6
	>7 000	6	17.6
	<4 000	5	14.7
Lymphocytes	$1\,500 \leq \text{Ly} \leq 4\,000$	22	64.7
	>4 000	5	14.7
	<1 500	7	20.6
Monocytes	$100 \leq \text{Mono} \leq 1\,000$	26	76.5
	>1000	8	23.5
Plaquettes	$150.000 \leq \text{Pq} \leq 400.000$	25	73.6
	<150 000	6	17.6
	>400 000	3	8.8

2. Myélogramme

La ponction sternale avec myélogramme a été réalisée chez 32 patients de notre série (94.1%). Parmi ces patients, 17 soit 54.1% des cas avaient une plasmocytose médullaire > 30%, l'infiltration plasmocytaire moyenne était de 40% avec des extrêmes de 5 et 80%, la moelle était pauvre chez 2 patients soit 6.2% des cas (tableau XX).

Tableau XX: Résultats du myélogramme dans notre série

Plasmocytose médullaire	Nombre de cas	Pourcentage (%)
≤10%	2	6.2
10<P≤30%	11	34.5
30<P≤60%	10	31.2
>60%	7	21.9
MO pauvre	2	6.2
Non faite	2	-

VII. Paramètres radiologiques

La présence de lésions ostéolytiques au bilan radiologique a été objectivée chez 14 de nos patients soit 42.9% des cas (tableau XXI, figures 6 et 7), ces lésions ont été le plus souvent diffuses à l'emporte-pièce et localisées préférentiellement au niveau du crâne, bassin et rachis.

Tableau XXI: Localisations des lésions ostéolytiques

Siège	Nombre de cas	Pourcentage (%)
Crâne	6	17.6
Rachis	6	17.6
Bassin	6	17.6
Thorax	5	14.7
Os long	4	11.8

La déminéralisation osseuse diffuse a été observée chez 3 de nos patients soit 8.8% des cas, elle a été associée à des tassements vertébraux chez une patiente.

Une masse ostéolytique agressive identifiée à la TDM a été objectivée chez 2 patients l'une localisée au niveau du sternum, l'autre au niveau du gril costal, celle-ci était associée à une infiltration de la plèvre et du parenchyme pulmonaire avoisinant.

Une atteinte vertébrale diffuse sans compression médullaire a été objectivée à l'IRM chez 3 de nos patients. Deux patients ont présenté des fractures pathologiques de localisation fémorale bilatérale et sacro-iliaque.

Par ailleurs les autres lésions osseuses observées dans notre série de cas, correspondaient le plus souvent à des remaniements arthrosiques.

Le syndrome interstitiel a été observé à la radiographie du thorax chez 3 de nos patients, il a été associé à une pleurésie chez un seul patient.



Figure 6: Radiographie du crâne de profil montrant plusieurs lésions ostéolytiques à l'emporte-pièce (flèches blanches) (service de Néphrologie)



Figure 7: Lésions micro lytiques vertébrales (flèche blanche) objectivées à la TDM (service de Néphrologie)

VIII. Paramètres histologiques

1. Biopsie ostéoméduillaire

La biopsie ostéoméduillaire a été réalisée chez deux de nos patients dont les résultats du myélogramme ont été non concluants, elle a permis de mettre en évidence une infiltration médullaire plasmocytaire confirmant ainsi le diagnostic de MM

2. Biopsie du processus tumoral

La biopsie d'une masse thoracique pariétale identifiée à la TDM, a été effectuée chez l'un de nos patients, elle a permis d'objectiver une prolifération tumorale maligne en faveur d'un plasmocytome.

3. Biopsie des glandes salivaires

La biopsie des glandes salivaires accessoires a été réalisée chez un patient devant la suspicion échographique d'une amylose cardiaque (CMR avec aspect scintillant du myocarde), l'étude anatomopathologique a identifié la présence de dépôts amyloïdes péri vasculaires. Devant

la découverte d'une atteinte rénale associée, le diagnostic d'amylose AL multi systémique compliquant un MM a été retenu.

4. Ponction biopsie rénale

Six patients de notre série ont bénéficié d'une PBR dont l'indication principale a été la présence d'un tableau en faveur d'une atteinte glomérulaire. En outre, elle a permis le diagnostic d'autres atteintes principalement tubulaires.

Les principales lésions histologiques observées, étaient la néphropathie à cylindre myélomateux (NCM) identifiée chez 3 de nos patients, et l'amylose présente chez 2 patients. La glomérulonéphrite extra-membraneuse (GEM) de stade 2 avec dépôts granuleux d'IgG et IgM, a été objectivée chez une seule patiente.

D'autre part le diagnostic de la NCM a été retenu devant un contexte clinique évocateur chez 23 patients (tableau XXII).

Tableau XXII: Principales lésions rénales retrouvées dans notre série

Type	Nombre de cas	Pourcentage (%)
NCM	26	76.4
Amylose AL	3	8.8
GEM	1	2.9

IX. Classification pronostique

Nous avons réparti nos patients selon les 3 stades pronostics de la classification de Durie, et Salmon et nous avons constaté que 22 patients (64.7%) étaient classés stade 3, ce qui correspond à un MM de forte masse (tableau XXIII, figure 8).

Tableau XXIII: Répartition de nos patients selon la classification de Durie et Salmon

Stade pronostic		Nombre de cas	Pourcentage (%)	Total
Stade 1	A	5	14.7	9
	B	4	11.8	
Stade 2	A	3	8.8	3
	B	0	0	
Stade 3	A	5	14.7	22
	B	17	50	

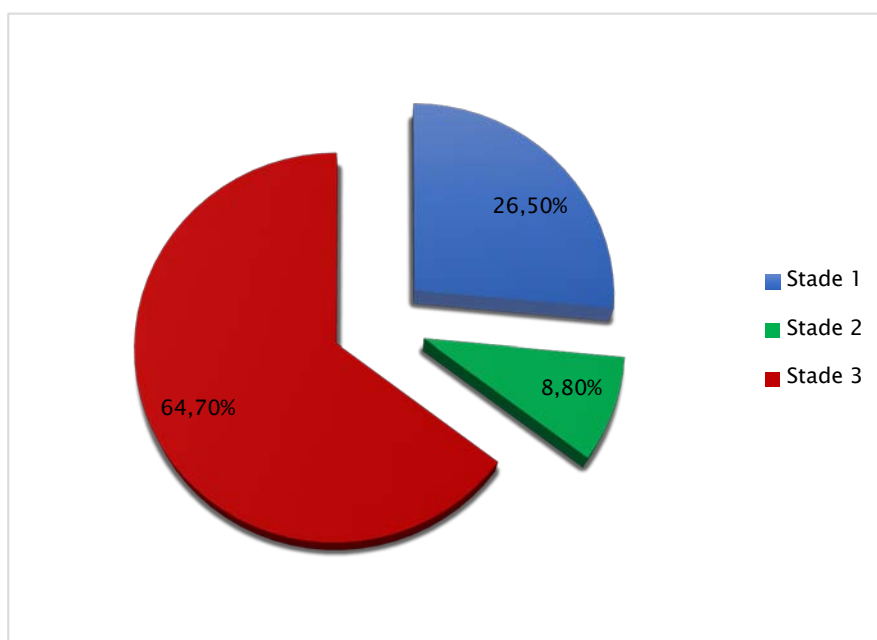


Figure 8: Répartition selon le stade pronostic

X. Modalités thérapeutiques

1. Traitement symptomatique et des complications

La réhydratation \pm alcalinisation des urines a été nécessaire chez la majorité de nos patients, devant la suspicion clinique d'une NCM et/ou devant la présence d'une hypercalcémie ou d'une hyperuricémie.

La transfusion de culots globulaires dont les indications étaient une anémie profonde ou mal tolérée, a été effectuée chez 10 patients de notre série soit 29.4% des cas.

Une antibiothérapie probabiliste \pm adaptée à l'antibiogramme a été nécessaire chez 7 de nos patients soit 20.5% des cas. Un traitement antiviral à base d'acyclovir a été administré chez un seul patient.

Les biphosphonates en particulier l'acide zolédronique ont été utilisés en complément de la chimiothérapie chez 11 de nos patients soit 32.4% des cas, dans le but d'améliorer la symptomatologie fonctionnelle osseuse, ils ont été administrés chez l'un de nos patients devant la présence d'une hypercalcémie maligne. L'acide ibandronique n'a été utilisé que chez 2 de nos patients.

2. Traitement de suppléance rénale

Six de nos patients (17.6%) ont nécessité le recours à une épuration extrarénale, ses indications étaient essentiellement l'urémie majeure, les troubles électrolytiques et l'OAP.

3. Chimiothérapie

Un traitement par chimiothérapie a été initié chez 23 de nos patients soit 67.6% des cas, deux patients sont décédés avant de démarrer leur traitement de fond, tandis que neuf patients (26.5%) ont été perdus de vue avant de commencer la chimiothérapie.

Le choix des protocoles de chimiothérapie utilisés a été conditionné principalement par l'âge, les comorbidités et l'état général du patient. Ce choix a été également influencé par la disponibilité ou non de certaines molécules. Chaque patient a bénéficié en fonction des molécules

utilisées, d'un bilan pré thérapeutique avant de débiter son traitement. Les doses administrées du mélfalan ont été préalablement adaptées à la fonction rénale.

Les principaux protocoles choisis dans notre série à la phase d'induction (figure 9) étaient :

- ❖ Le protocole CTD administré chez 16 de nos patients soit 69.6% des cas
- ❖ Le protocole VTD utilisé chez 3 patients
- ❖ le protocole VMP administré chez 2 patients
- ❖ Le protocole M-Dex utilisé chez un seul patient
- ❖ Le protocole MP-THAL administré chez une seule patiente

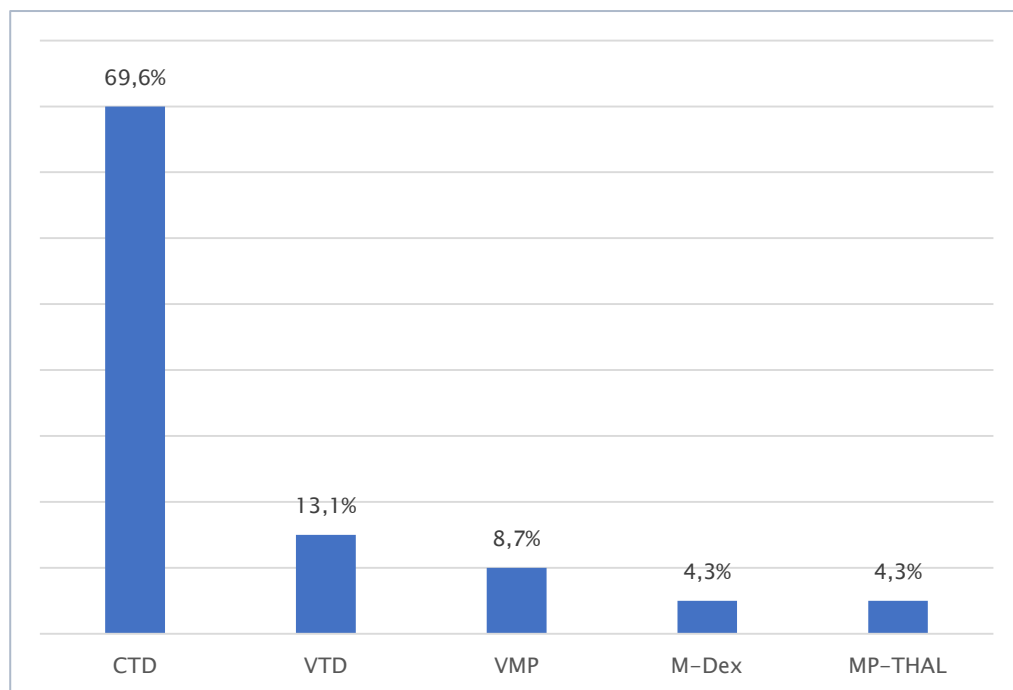


Figure 9: Principaux protocoles thérapeutiques utilisés

Devant la réponse incomplète ou l'inefficacité de certains protocoles thérapeutiques utilisés en 1^{ère} intention, des protocoles de 2^{ème} lignée ont été administrés chez 6 de nos patients soit 26.1% des cas (tableau XXIV) : le protocole VTD a été le plus utilisé, administré chez 3 patients, le protocole CTD a été choisi en 2^{ème} lignée chez 2 patients, et le protocole MP-THAL a été utilisé chez un seul patient.

Tableau XXIV: Répartition selon les protocoles de 1^{ère} et 2^{ème} lignée utilisés

Protocoles thérapeutiques		Nombre de cas	Pourcentage (%)
1 ^{ère} lignée	CTD	16	69.6
	VTD	3	13.1
	VMP	2	8.7
	M-Dex	1	4.3
	MP-THAL	1	4.3
2 ^{ème} lignée	VTD	3	13.1
	CTD	2	8.7
	MP-THAL	1	4.3

4. Autogreffe de moelle osseuse

Deux de nos patients ont bénéficié d'une autogreffe de cellules souches hématopoïétiques, et une patiente est actuellement candidate à l'autogreffe.

XI. Évolution

1. Évolution de l'atteinte rénale

Au terme du traitement d'induction, 14 patients (60.9%) ont pu être évalués sur le plan rénal, tandis que 6 patients ont été perdus de vue, 2 sont décédés et un patient a refusé de continuer son traitement.

Parmi ces 14 patients, cinq (35.7%) avaient récupéré leur fonction rénale après traitement symptomatique (correction d'une hypercalcémie et/ou hyperuricémie) avec un DFG > 60 ml/min/1.73 m², tandis que 8 patients (64.2%) ont préservé une fonction rénale altérée malgré les mesures symptomatiques.

Une réponse rénale à la chimiothérapie chez ces 8 patients, a été obtenue dans 87.5% des cas (n=7) dans un délai moyen de 2.7 mois. La réponse rénale a été complète chez 2 patients, partielle chez 3 patients et mineure chez 2 patients. Le DFG moyen est passé de 23.1 à 44.1 ml/min/1.73. La réponse rénale à la chimiothérapie n'a pas été obtenue chez une seule patiente.

Par ailleurs un patient présentant une amylose AL rénale a préservé une fonction rénale normale tout au long de l'évolution de sa maladie. Nous avons également noté une rémission partielle du syndrome néphrotique chez ce patient.

La protéinurie de 24 h s'est nettement améliorée chez nos patients, passant de 2.07 à 0.6 g/24h.

2. Évolution hématologique

Parmi nos 14 patients qui ont pu être évalués au terme du traitement d'induction, une TBRP a été obtenue dans 42.9% des cas (n=6), la maladie était stable chez 35.7% des patients (n=5), une réponse partielle a été observée dans 14.3% (n=2) des cas, tandis qu'une réponse complète n'a été obtenue que chez un seul patient (figure 10).

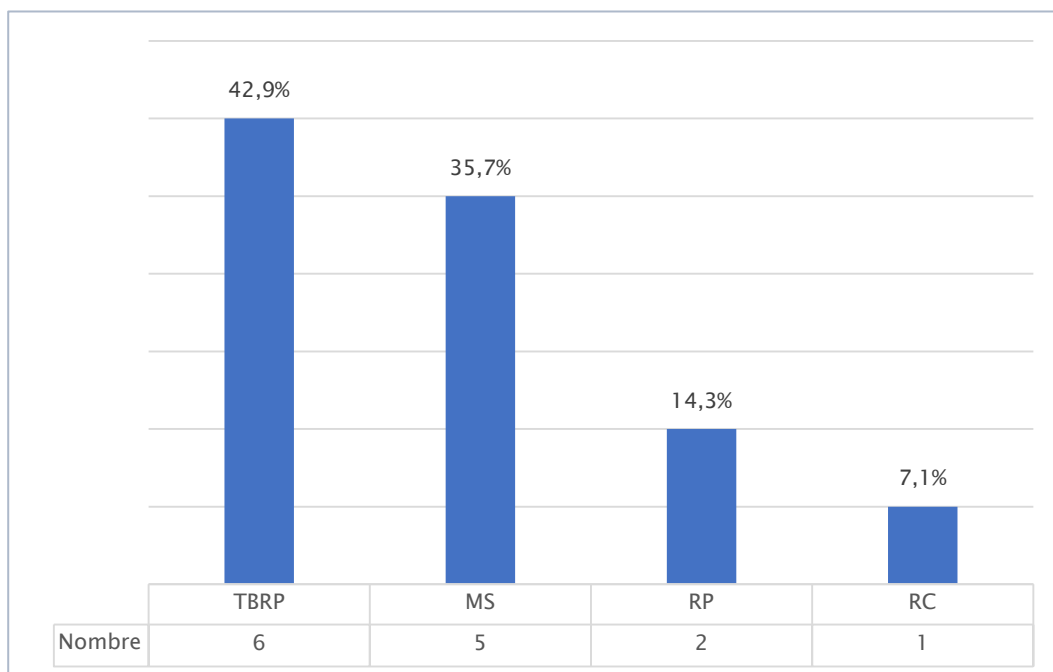


Figure 10 : Évolution hématologique chez nos patients

3. Complications

Les complications qui ont été relevées lors du suivi des patients, étaient essentiellement infectieuses de localisation surtout pulmonaire, un zona ophtalmique a été objectivé chez un patient, une fracture pathologique fémorale qui a été marquée par la survenue d'une thrombose veineuse profonde nécessitant la mise en route d'un traitement anticoagulant, a été notée chez un patient et l'aggravation d'une neuropathie périphérique préexistante était survenue chez un patient sous schéma VMP, ce qui a nécessité une fenêtre thérapeutique jusqu'à amélioration.

Les principales causes de décès des patients dans notre série étaient :

- ❖ La décompensation cardiaque aigue en rapport avec une amylose multi systémique (n=1)
- ❖ L'OAP (n=2)
- ❖ Les complications infectieuses notamment le sepsis (n=1)



DISCUSSION

I. Généralités sur les gammopathies monoclonales

Les GM regroupent tous les désordres caractérisés par la prolifération anormale et incontrôlée d'un clone de plasmocytes, de lymphoplasmocytes ou de lymphocytes B, associés à la production d'immunoglobulines homogènes dites monoclonales complètes ou représentées par seulement un fragment en particulier la chaîne légère [1,2,3].

Les GM sont le plus souvent associées aux dyscrasies plasmocytaires caractérisées par l'expansion d'un clone de plasmocytes localisée le plus souvent au niveau de la moelle osseuse, ces désordres incluent la MGUS, le MM, les plasmocytomes et la MW. Le syndrome de POEMS (polyneuropathie, organomégalie, endocrinopathie, protéine monoclonale et signes cutanés) qui reflète une prolifération plasmocytaire atypique ainsi que la maladie des chaînes lourdes sont beaucoup plus rarement rencontrés [1,2,3,13].

La MGUS constitue la principale dyscrasie plasmocytaire présente chez 3% des sujets de plus de 50 ans, et elle est caractérisée par l'absence de lésions d'organe d'où son caractère asymptomatique, elle présente un risque de progression maligne principalement vers MM estimé à 1%/an. L'augmentation progressive de la concentration sérique du composant monoclonal pendant la première année du suivi représente un important facteur de risque de cette progression [6,7,13].

Le MM ou maladie de Kahler correspond à une prolifération plasmocytaire maligne envahissant la moelle osseuse hématopoïétique entraînant ainsi sa destruction [14], et constitue l'hémopathie maligne la plus fréquemment associée à la production d'immunoglobulines monoclonales. La MW beaucoup moins fréquente, se distingue par la présence d'un clone à phénotype plus hétérogène [15], dont les lymphocytes B ont préservé la capacité de se différencier en plasmocytes producteurs d'un composant monoclonal la classant ainsi dans le rang des dyscrasies plasmocytaires [13]. Les GM peuvent également être en rapport avec les autres proliférations lymphocytaires B en particulier la LLC et les LMNH [1,2,3,13].

Plusieurs autres pathologies associées à la présence d'immunoglobulines monoclonales ont été rapportées dans la littérature, notamment la cirrhose hépatique, les infections à VHC, à VIH, à CMV et EBV, les infections à pneumocystis et la tuberculose pulmonaire, les néoplasies tel que les

leucémies aiguës, les leucémies à tricholeucocytes, les tumeurs du colon, et le thymome, les maladies endocriniennes et métaboliques incluant la thyroïdite d'Hashimoto, l'hémossidérine, et l'hyperparathyroïdie, les maladies auto-immunes notamment le lupus érythémateux systémique, la spondylarthrite ankylosante, les connectivites, le syndrome de Gougerot-Sjögren, la polymyosite, et la sclérodermie. Cependant, la plupart de ces associations restent anecdotiques [16].

Par ailleurs des pics monoclonaux ont été également observés après autogreffe de cellules souches hématopoïétiques ou transplantation d'organes solides notamment hépatique et rénale, ces pics sont le plus souvent transitoires et spontanément régressifs [2,16].

II. Rappel sur les immunoglobulines [17,18]

Les immunoglobulines sont des glycoprotéines douées d'une fonction anticorps qui forme l'identité de la lignée lymphocytaire B. Leurs formes membranaires constituent avec leurs corécepteurs le BCR dont la signalisation est nécessaire à la survie et à la sélection des lymphocytes B, leurs formes sécrétées par les plasmocytes, en réponse à une stimulation antigénique, dans le sang ainsi que dans de nombreuses sécrétions constituent les effecteurs de l'immunité humorale.

Les immunoglobulines sont caractérisées à l'état physiologique par leur hétérogénéité biologique et fonctionnelle nécessaire pour la diversité de reconnaissance des multiples antigènes auxquels l'organisme peut être exposé. Il existe 5 classes d'immunoglobulines déterminées par le type de chaîne lourde : IgG, IgA, IgM, IgE et IgD par ordre de concentration décroissante dans le sérum.

La structure de base de chaque immunoglobuline est constituée de 4 chaînes polypeptidiques : 2 chaînes lourdes (H) identiques et 2 chaînes légères (L) identiques reliées entre elles par des ponts disulfures (figure 11). Il existe deux types de chaîne légère κ et λ et cinq types de chaînes lourdes γ , α , μ , δ , et ϵ définissant respectivement les classes et sous classes

d'immunoglobulines : IgG subdivisée en 4 sous classes (IgG1, IgG2, IgG3, IgG4), IgA subdivisée en 2 sous classes (IgA1, IgA2), IgM, IgD, et IgE.

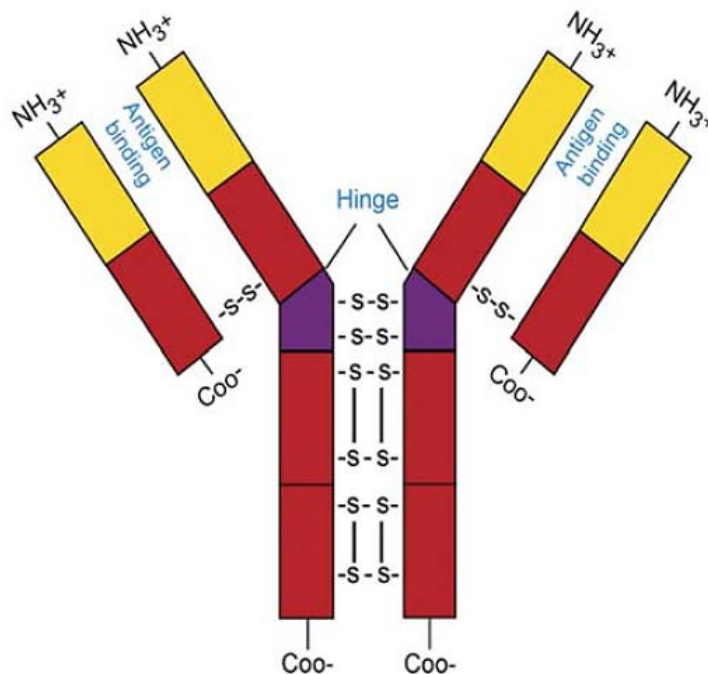


Figure 12: Structure d'une immunoglobuline [5]

Les immunoglobulines sont formées de domaines, les domaines N terminaux de chaque chaîne présentent une zone de variabilité des séquences d'acides aminés constituant la région variable V, cette région est composée de trois segments hypervariables correspondant aux régions qui déterminent la complémentarité CDR (CDR1, CDR2 et CDR3), et qui constituent le site fixation de l'antigène et elles sont séparées par des segments relativement conservés correspondant à la région charpente (Framework).

Les autres domaines des immunoglobulines sont invariants au sein d'une classe donnée et forment les régions constantes C. Les chaînes légères sont composées de 2 domaines : un domaine VL et un domaine CL (figure 13), les chaînes lourdes sont formées de 4 ou 5 domaines : un domaine VH et 3 (IgG, IgA, et IgD) ou 4 (IgM, et IgE) CH.

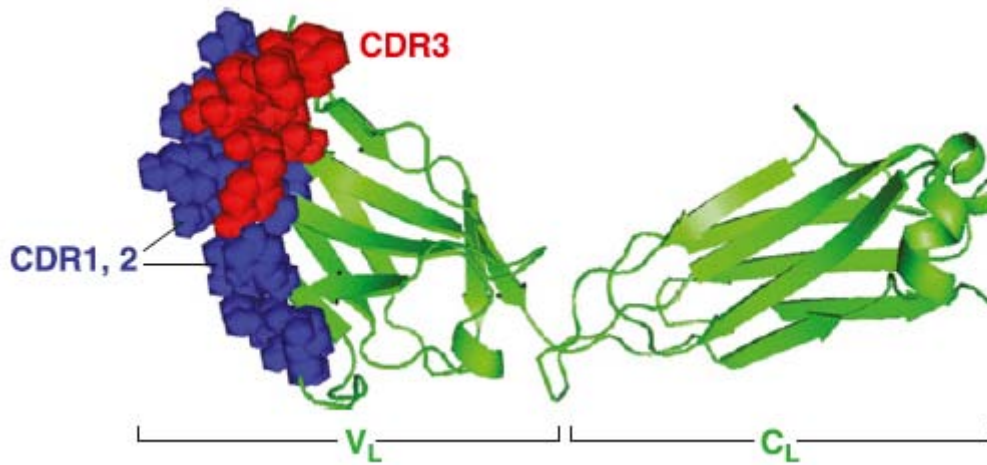


Figure 13: Structure d'une chaîne légère d'immunoglobuline [30]

Les fragments composant les immunoglobulines sont nommés sur la base de leurs propriétés protéolytiques, le fragment Fab (fragment antigen binding) est formé de la chaîne légère entière (VL+ CL) et d'une partie de la chaîne lourde (VH + CH1), il renferme la portion de l'immunoglobuline nécessaire à la reconnaissance de l'antigène. Le fragment FC (fragment cristallin) est constitué des segments constants des chaînes lourdes (CH2), il est le support des propriétés biologiques de l'immunoglobuline, en particulier sa capacité à être reconnu par les effecteurs de l'immunité ou à activer le complément.

Entre les régions Fab et Fc de la plupart des immunoglobulines, il existe une région charnière qui confère une flexibilité à l'immunoglobuline, lui permettant de se lier simultanément à des antigènes séparés.

III. Atteintes rénales au cours des gammopathies monoclonales

1. Généralités

L'atteinte rénale au cours des GM est fréquente et variée, elle est le plus souvent liée à la présence des immunoglobulines monoclonales [11,19]. En effet le rein est la principale cible de ces immunoglobulines ceci peut être expliqué par le flux plasmatique rénal élevé, mais aussi par la perméabilité des capillaires glomérulaires aux CLL circulantes ainsi que le rôle important que joue les tubules rénaux dans leur catabolisme [20].

Les propriétés intrinsèques de ces immunoglobulines ont aussi été incriminées dans leur potentiel néphrotoxique, leur tropisme rénal ainsi que dans l'organisation de leurs dépôts se traduisant par des lésions caractéristiques. Ces atteintes impliquent la plus souvent la précipitation ou le dépôt des composants monoclonaux particulièrement les chaînes légères dans les différentes structures du rein (tubules, interstitium, et glomérules) [11,12,20,21].

Le diagnostic des néphropathies associées aux GM peut être porté sur un contexte clinique évocateur comme dans le cas de la NCM, ou par la réalisation d'une biopsie non invasive en cas de suspicion d'une amylose AL, l'indication de la PBR reste nécessaire dans les autres situations afin d'apprécier la nature de la lésion et évaluer le pronostic rénal. L'étude histologique repose sur l'examen de la biopsie en microscopie optique (MO), en immunofluorescence (IF) utilisant des anticorps spécifiques des chaînes légères et lourdes, ainsi que l'étude en microscopie électronique (ME). La confrontation des données cliniques, immunologiques et hématologiques aux résultats de l'étude histologique reste nécessaire pour porter un diagnostic final. [11]

2. Classification

2.1. Les atteintes tubulaires

L'atteinte tubulaire au cours des GM est directement liée à l'effet toxique direct des CLL sur les tubules rénaux [21,22]. La NCM anciennement appelée « Rein myélomateux » représente la principale atteinte tubulaire liée aux GM [22], elle est définie par la présence de cylindres de CLL

dans la lumière des tubules distaux du rein, elle complique typiquement un MM de forte masse sécrétant une grande quantité de chaînes légères et constitue la principale cause d'insuffisance rénale au cours du myélome [25,26,27]. La présence de cylindres au niveau des tubules rénaux est beaucoup plus rarement observée au cours des autres syndromes immunoprolifératifs notamment la MW et la LLC [20,23,24].

Le syndrome de Fanconi correspond à un trouble global de la réabsorption proximale dépendante du sodium, il est lié à la précipitation souvent sous forme de cristaux de chaînes légères presque toujours d'isotype κ dans les endolysosomes du tube contourné proximal (TCP) [5,20,21,28], sa forme acquise révèle le plus souvent une MGUS ou un myélome de faible masse [11]. Il est relativement rare et sous diagnostiqué, sa prévalence est non connue mais à peu près 100 cas ont été rapportés dans la littérature [19]. Des cas associés à une MW, une LLC et aux LMNH ont été plus rarement rapportés [20,24].

2.2. Les atteintes glomérulaires

Les capillaires glomérulaires et le mésangium constituent des sites fréquents de dépôts des immunoglobulines monoclonales [29], en particulier les CLL conduisant à leur désorganisation architecturale et à une altération du filtre glomérulaire.

Contrairement aux néphropathies tubulaires restreintes au rein, les néphropathies glomérulaires peuvent s'intégrer dans le cadre d'une atteinte multi systémique et elles peuvent être classées sur la base de critères ultra structuraux notamment le type de dépôts observés micro tubulaires ou fibrillaires et le caractère organisée ou non en MO (Tableau XXV) [11,31,32].

2.2.1. Néphropathies glomérulaires à dépôts organisés

a. L'amylose AL

L'amylose AL est l'une des principales formes d'amylose, on considère qu'elle est 5 à 10 fois moins fréquente que le MM, son incidence est estimée à 0.8 cas/100 000 habitants par an, elle est caractérisée par le dépôt tissulaire extracellulaire de fibrilles amyloïdes constituées de

CLL monoclonales le plus souvent d'isotype λ [33,34], l'amylose est plus rarement secondaire au dépôt de chaînes lourdes [5,28,29].

L'amylose AL est une pathologie systémique progressive et tous les organes à l'exception du système nerveux central peuvent être le siège de dépôts amyloïdes, ils touchent préférentiellement le rein, le cœur, le foie, le tube digestif, le système nerveux périphérique et autonome [10], l'atteinte rénale reste toutefois fréquente rencontrée dans 50 à 80% des cas [11,34].

L'amylose AL survient généralement dans un contexte de MGUS et peut compliquer un MM de faible masse ou plus rarement une MW, les LMNH ou MM de forte masse [11,20].

Tableau XXV: Classification immunopathologique des néphropathies glomérulaires [11]

Type de dépôts	Néphropathie	Ig monoclonale
Néphropathies à dépôts organisés		
Micro tubulaire	Cryoglobulinémie type 1	IgG (IgG3 ++), IgA, IgM (k > λ)
	Cryoglobulinémie type 2	IgM anti-IgG, IgA anti-IgG IgG anti-IgG (k > λ)
	GOMMID ou GN immunotactoïdes	IgG1, IgG2, IgG3 (k > λ)
Fibrillaire	Amylose	CL (λ > k)
Néphropathies à dépôts non organisés		
Dépôts amorphes type Randal	LCDD	CL (k > λ)
	HCDD	HC (γ > α) Délétion CH1 ou CH1 + CH2
	LHCDD	CL et HC tronquée
Dépôts amorphes de type non Randal	Maladie de Waldenstroëm	IgM
	Dépôts d'Ig monoclonales de type non Randall (immune complex-like)	IgG (IgG3 ++ ; k > λ) IgM, CL isolée

b. Glomérulonéphrites des cryoglobulinémies de type 1 et 2

Les cryoglobulinémies sont définies par la présence de cryoglobulines circulantes qui correspondent à des immunoglobulines ayant la capacité de précipiter de façon réversible à une température < 37°C [21,35,36].

Les atteintes glomérulaires sont fréquentes au cours des cryoglobulinémies, particulièrement de type 2 qui impliquent le plus souvent des immunoglobulines monoclonales d'isotype IgM k, capables de fixer spécifiquement le fragment Fc des IgG polyclonales formant ainsi des complexes immuns (figure 14), ce type de cryoglobulinémie est le plus souvent associé aux infections à HVC++ [10,21,36], aux maladies auto-immunes tel que le lupus érythémateux systémique, la polyarthrite rhumatoïde et le syndrome de Gougerot-Sjögren ainsi qu'aux hémopathie lymphoïde B notamment la MW, le MM, les LMNHB et la LLC [5,11,35].

Une atteinte glomérulaire peut également compliquer une cryoglobulinémie de type 1, constituée le plus souvent d'immunoglobulines monoclonales d'isotype IgG, parfois d'isotype IgM ou IgA et elle est associée essentiellement aux hémopathies lymphoïdes B précédemment citées ou à la MGUS [31,35].

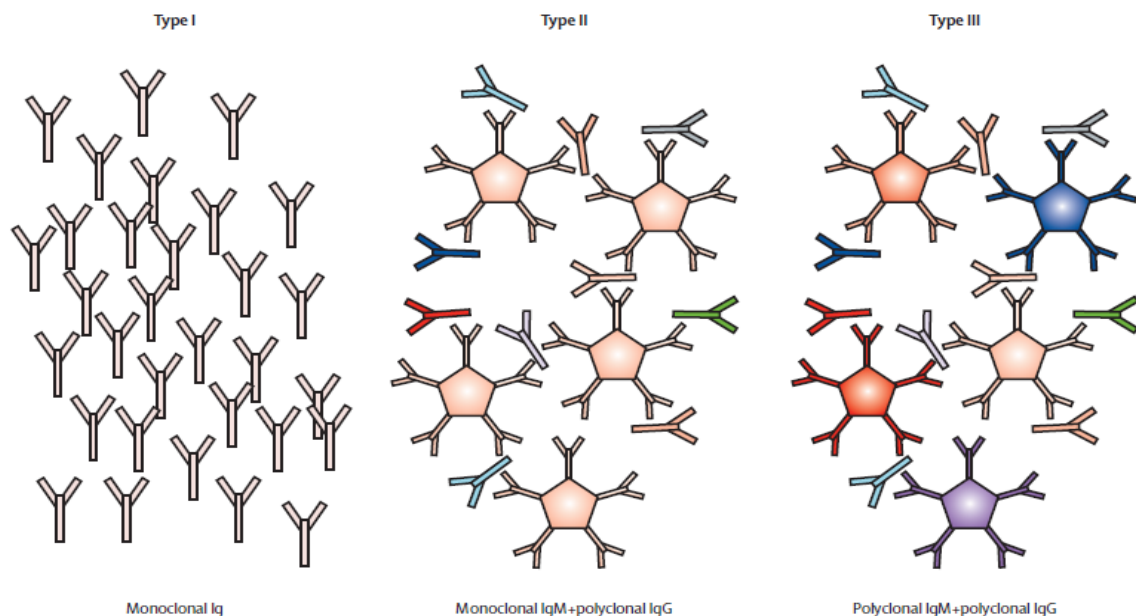


Figure 14: les différents types de cryoglobulines [32]

c. Glomérulonéphrites à dépôts organisés non amyloïdes

La glomérulonéphrite fibrillaire et la glomérulonéphrite à dépôts organisés microtubulaires des immunoglobulines monoclonales (GOMMID) ou glomérulopathies immunotactoides, sont relativement rares, depuis plusieurs années seulement quelques cas isolés ou de courtes séries de patients présentant une glomérulonéphrite à dépôts organisés non amyloïdes ont été rapportés dans la littérature [20], leur diagnostic repose sur l'étude de la biopsie rénale en ME, et elles se caractérisent par la présence de dépôts organisés microtubulaires ou fibrillaires non colorés par le rouge Congo [11,20,28,29].

Ces glomérulopathies ont fait l'objet d'une grande confusion dans les études publiées, mais, il est clairement établi que la GOMMID est le plus souvent associée à des dépôts monoclonaux en rapport avec un syndrome lymphoprolifératif B particulièrement la LCC, les LMNH, la MGUS ou plus rarement un MM, tandis que la glomérulonéphrite fibrillaire est plus fréquemment associée à des dépôts polyclonaux et beaucoup plus rarement monoclonaux [20].

2.2.2 Néphropathies glomérulaires à dépôts non organisés

a. Maladie des dépôts d'immunoglobulines type Randall

La maladie des dépôts d'immunoglobulines (MIDD) est une complication rare des proliférations plasmocytaires. Comme l'amylose AL, elle correspond à une pathologie multi systémique à expression rénale prédominante. L'atteinte rénale est définie histologiquement par la présence de dépôts d'immunoglobulines monoclonales non colorés par le rouge Congo linéaires, diffus, continus et non organisés le long des membranes basales glomérulaires, tubulaires et vasculaires, les autres atteintes essentiellement cardiaques, du système nerveux périphérique ou hépatiques sans moins fréquentes et souvent asymptomatiques [11,21,37].

La maladie des dépôts des chaînes légères (LCDD) ou maladie de Randall est la forme la plus courante de la MIDD. Des dépôts de chaînes lourdes associés ou non à ceux de chaînes légères sont plus rarement observés correspondants à la maladie de dépôts de chaînes lourdes (HCDD) et la Maladie de dépôts de chaînes lourdes et légères (LHCDD) [10,21,37]. La LCDD

complicque un MM dans à peu près 65% des cas, elle est plus rarement associée à une MGUS, une MW, une LLC ou un LMNH [11,20].

La HCDD est moins fréquente, seuls une vingtaine de cas ont été rapportés dans la littérature, elle est le plus souvent en rapport avec un dépôt des chaînes lourdes γ , et sa présentation clinique est identique à celle de la LCDD [37].

b. Glomérulonéphrites à dépôts non organisés et non Randall d'Immunoglobulines monoclonales

De découverte récente, ces néphropathies semblent relativement fréquentes et probablement sous diagnostiquées, elles surviennent après l'âge de 50 ans et sont le plus souvent secondaires aux dépôts d'IgG monoclonales [11,20]. Il a été démontré qu'en l'absence de cryoglobulines détectables, ces dépôts pouvaient engendrer une glomérulonéphrite proliférative qui mime en MO et en ME une glomérulonéphrite à complexes immuns [20].

Le diagnostic nécessite une confirmation de la monoclonalité des dépôts par l'identification des sous classes de la chaîne lourde γ ainsi que l'isotype de chaîne légère [20], par ailleurs il existe également une activation de la voie classique ou alterne du complément [39]. Ces entités pathologiques diffèrent de la MIDD par l'absence de dépôts péritubulaires ou vasculaires ainsi que la distribution non linéaire discontinue des dépôts.

Elles sont le plus souvent associées à une MGUS, des cas en rapport avec la LCC, les LMNH, la MW ou un MM ont été également rapportés, cependant chez la plupart des patients aucun syndrome lymphoprolifératif n'est retrouvé [11,20,39].

2.2.3 Autres néphropathies glomérulaires

Récemment, quelques rares observations de la maladie des dépôts denses ou GMNP de type 2 et des glomérulonéphrites à dépôt de C3 isolés associées aux GM, ont été rapportées dans la littérature. Ce type d'atteinte est inhabituel au cours des dyscrasies plasmocytaires, et survient le plus souvent dans le cadre d'une MGUS, un seul cas de glomérulonéphrite à dépôts de C3 isolés associée à une LLC a été rapporté dans la série de Zand et al [40].

Ces néphropathies glomérulaires résultent d'une activation locale ou systémique de la voie alterne du complément, probablement en rapport avec une activité anticorps des immunoglobulines monoclonales dirigée contre les protéines régulatrices notamment le facteur H [20,39].

Le pronostic apparait sombre avec une évolution quasi inéluctable vers l'insuffisance rénale terminale en dépit d'une chimiothérapie [11].

3. Physiopathologie

Nous aborderons particulièrement la physiopathologie des principales atteintes tubulaires et glomérulaires rencontrées au cours des GM.

3.1. Atteintes tubulaires

À l'état physiologique, à peu près 500 mg de CLL polyclonales sont produites quotidiennement par les plasmocytes et sont librement filtrées par le glomérule. Plus de 90% de ces chaînes sont réabsorbées au niveau TCP et seulement une faible fraction (1-10mg) apparait chaque jour dans les urines. En se liant au complexe megaline-cubiline situé entre les microvillosités de la bordure en brosse des cellules épithéliales, les chaînes légères subissent un mécanisme d'endocytose et sont dégradées par les protéases essentiellement la cathepsine B dans les endolysosomes des cellules du TCP [20,41].

La prolifération d'un clone de plasmocytes producteurs d'immunoglobulines monoclonales comme observé au cours du MM peut augmenter considérablement la concentration des CLL circulantes dépassant ainsi les capacités de réabsorption et de catabolisme tubulaire, par conséquent celles-ci atteignent les tubules distaux puis sont excrétées dans les urines définitives. Ces chaînes légères en excès peuvent entraîner des altérations morphologiques et fonctionnelles des cellules épithéliales du TPC notamment l'apparition d'une protéinurie de faible poids moléculaire et l'inhibition de l'absorption des acides aminées et du glucose Na⁺ dépendante, elles peuvent aussi former des dépôts intracellulaires tubulaires proximales ou s'agglutiner et précipiter au niveau des tubules distaux entraînant leur obstruction [20,22].

L'endocytose des chaînes légères par les cellules tubulaires proximales entraîne l'activation des voies d'oxydoréduction, du NF- κ B et des MAPK à l'origine de la production de cytokines notamment l'IL-6, IL8, le facteur de croissance transformant TGF β ainsi que la CCL2 ou MCP 1 (figure 15). Une production excessive de ces cytokines, joue un rôle important dans la survenue des lésions tubulo-interstitielles et de fibrose, ainsi que dans la progression de l'atteinte rénale chez certains patients. Les CLL peuvent avoir un effet toxique direct sur les cellules épithéliales du TCP en engendrant des lésions de l'ADN et ainsi leur apoptose [20,41,42]

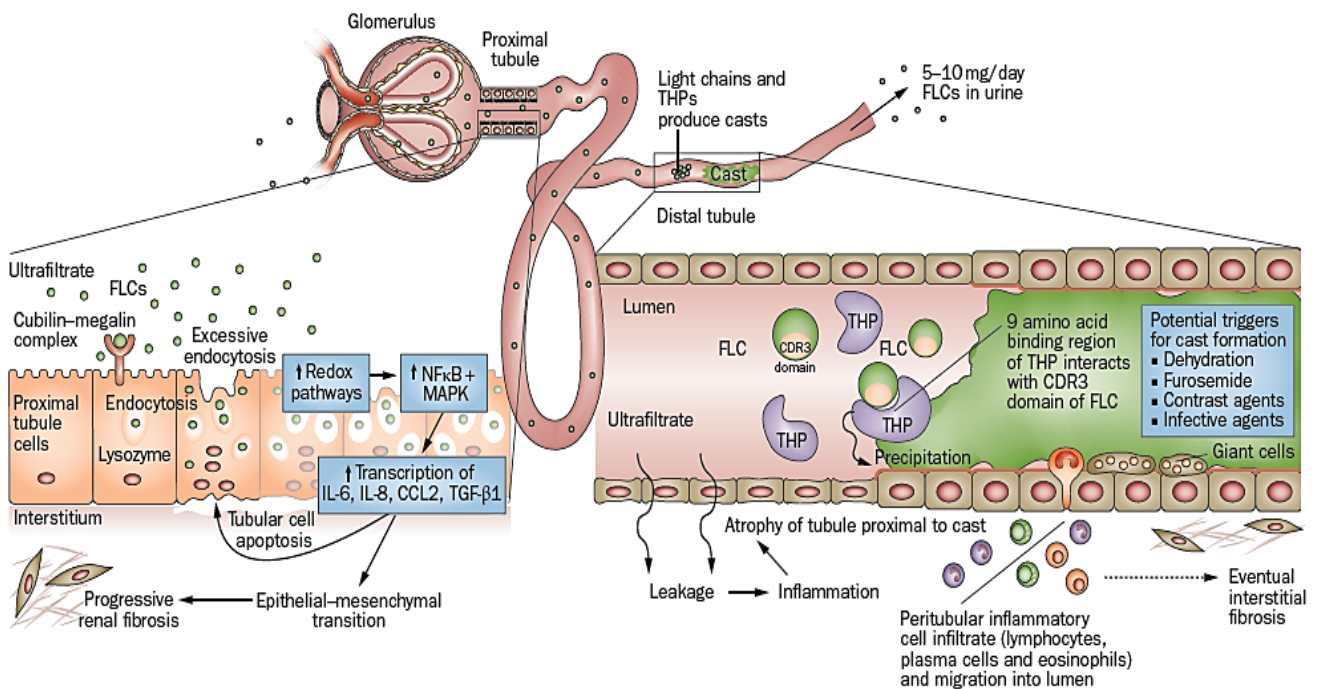


Figure 15: Mécanismes des lésions tubulaires engendrées par les immunoglobulines monoclonales [41]

3.1.1. Néphropathie à cylindres myélomateux

Les lésions des TCP permettent aux chaînes légères produites en excès d'atteindre la partie distale du néphron. La protéine de Tamm-Horsfall (THP) synthétisée par les cellules de la branche ascendante large de l'anse de Henlé, fortement glycolysée et acide, a la capacité de se lier aux CLL et leur agrégation implique une séquence peptidique de 9 acides aminés de la protéine de Tamm-

Horsfall et la région hypervariable des chaînes légères correspondant à la 3^{ème} région déterminant la complémentarité CDR3. Leur précipitation induit la formation de cylindres entraînant une obstruction des tubules distaux ainsi que la branche ascendante large de l'anse de Henlé (figure 16).

L'insuffisance rénale qui en résulte est multifactorielle, liée d'une part à l'obstruction tubulaire et d'autre part à la réaction inflammatoire secondaire à la réabsorption massive des chaînes légères [19,21,42].

3.1.2. Atteintes tubulaires proximales : syndrome de Fanconi

Le syndrome de Fanconi est caractérisé par l'accumulation au niveau des endolysosomes des cellules épithéliales du TCP de chaînes légères le plus souvent d'isotype k appartenant essentiellement à la sous classe K1, ces chaînes présentent une localisation inhabituelle d'acides aminés non polaires ou hydrophobes en position 30 au niveau de la région déterminant la complémentarité CDR1, elles sont principalement encodées par les gènes O2/O12 et O8/O18 et elles sont caractérisées par une région variable Vkl qui présente une résistance à l'activité protéolytique notamment celle de la cathepsine B [19,21,22].

L'accumulation des domaines variables résistants aux protéases peut aboutir à la formation de cristaux qui peuvent être observés au sein des plasmocytes sécréteurs. Des altérations de la membrane apicale et celle de la production de l'ATP peuvent entraîner un dysfonctionnement des transporteurs apicaux Na⁺ dépendants des cellules épithéliales du TCP, responsable d'une perte des solutés normalement absorbés par cette partie du tubule notamment les ions Ph, Ca⁺⁺, HCO₃ et le glucose ainsi que les acides aminés et les protéines de faible poids moléculaire [20].

3.2. Atteintes glomérulaires

3.2.1. Amylose AL

Au cours de l'amylose AL, les CLL monoclonales se replient pour former des protofilaments β plissés qui s'organisent en fibrilles insolubles. Ces fibrilles sont formées de fragments N-terminaux constitués du domaine V et d'une partie de la région C des chaînes légères. Les caractéristiques structurelles de ces chaînes influencent la formation des dépôts amyloïdes, l'isotype λ est le plus souvent identifié, une surexpression du gène $V\lambda VI$ déterminant un plus grand tropisme rénal et du gène $V\lambda III$ ainsi que des mutations par substitution dans les régions variables ont été également observées, suggérant ainsi leur rôle possible dans la capacité de changement de conformation de certaines CLL [19,21,33,34].

L'atteinte rénale implique le plus souvent des dépôts glomérulaires associés à des degrés variables à une atteinte vasculaire, tubulaire et interstitielle. Au niveau du rein, les CLL ont la capacité d'interagir avec un récepteur non encore identifié présent à la surface des cellules mésangiales qui subissent une transformation phénotypique en macrophages. Après endocytose, les chaînes légères sont transportées au niveau des lysosomes aboutissant à la formation de fibrilles secrétées dans la matrice extracellulaire qui est remplacée progressivement par les dépôts amyloïdes entraînant une désorganisation architecturale des glomérules atteints [19,21,43].

3.2.2. LCDD

La structure primaire des chaînes légères est le principal facteur déterminant leurs dépôts, elles sont le plus souvent d'isotype κ dans 80% des cas avec une surexpression des sous-groupes de variabilité $V\kappa I$ et $V\kappa IV$, l'étude de la structure primaire des chaînes légères κ impliquées dans la LCDD, a permis d'identifier la présence de substitutions inhabituelles par des résidus hydrophobes dans la séquence peptidique de la région déterminant la complémentarité CDR 1 ou CDR3. L'étude des séquences géniques $V\kappa I$ et $V\kappa IV$ a révélé la présence de résidus hydrophobes leucine et isoleucine ou tyrosine en position 27 et/ou 31 chez tous les patients présentant une LCDD [19,21].

Au niveau du rein, les CLL interagissent avec un récepteur à la surface des cellules mésangiales. Elles subissent alors un mécanisme d'endocytose et sont dégradées au niveau des

endosomes. Les cellules mésangiales subissent une transformation phénotypique en myofibroblastes avec une synthèse active de la matrice extracellulaire médiée par l'augmentation de la production du facteur TGF- β . Il existe alors une accumulation des protéines de la matrice extracellulaire notamment la ténascine, ces protéines se déposent au niveau du mésangium aboutissant à la formation de lésions nodulaires mésangiales.

La ténascine a été identifiée au centre de ces nodules chez les patients présentant une LCDD avec glomérulosclérose mésangiale [43].

3.2.3. Cryoglobulinémies type 1 et 2

La précipitation des cryoglobulines peut entraîner des lésions d'organes par deux principaux mécanismes : l'obstruction de la micro vascularisation par des thrombi d'immunoglobulines survenant particulièrement au cours des cryoglobulinémies de type 1 qui sont monoclonales, le plus souvent associées à de fortes concentrations de cryoglobulines voire à un syndrome d'hyperviscosité, et se traduisant par des phénomènes nécrotiques notamment cutanés, ou par le dépôt de complexes immuns formés d'IgM monoclonales, d'IgG polyclonales et de fractions du complément essentiellement le C1q qui a la capacité de se lier aux récepteurs des cellules endothéliales facilitant ainsi leurs dépôts, et entraînant une inflammation de la paroi vasculaire parfois associée à une nécrose fibrinoïde, ces lésions de vascularite sont plus fréquemment rencontrées au cours des cryoglobulinémies de type 2 ou mixtes. Cependant, ces 2 mécanismes peuvent coexister [35,36].

4. Présentations cliniques

4.1. Néphropathie à cylindres myélomateux

Le tableau clinique typique de la NCM, est une IRA souvent sévère ou rapidement progressive associée à une protéinurie faite essentiellement de chaînes légères dépassant les 2g/24h, néanmoins elle peut être observée à des taux plus faibles et le tableau clinique est d'autant plus évocateur qu'il existe des facteurs favorisant la précipitation et la formation de cylindres notamment: la déshydratation, l'hypercalcémie avec hypercalciurie, l'infection, l'acidose, l'injection

de produits de contraste iodé ainsi que l'utilisation de médicaments influençant l'hémodynamique rénale tel que les AINS, le furosémide, les ARA2 et IEC [11,20,27].

4.2. Syndrome de Fanconi

Le tableau clinique regroupe les signes en rapport avec les anomalies de réabsorption au niveau du TCP notamment une glycosurie normo glycémique, une aminoacidurie, une hypophosphatémie par fuite urinaire, une hypo uricémie, une hypokaliémie, une protéinurie de faible débit et fréquemment une acidose tubulaire proximale de type 2.

Le diagnostic du syndrome de Fanconi précède typiquement celui de la prolifération plasmocytaire en cause. Les douleurs osseuses secondaires à une ostéomalacie compliquant l'hypophosphatémie et une IRC lentement progressive sont les principales circonstances de découverte [11,20].

4.3. Amylose AL

L'amylose AL peut s'accompagner de manifestations cliniques très variées en particulier s'il existe une atteinte multi systémique. Dans les formes localisées, la symptomatologie dépend essentiellement de l'organe atteint. Les signes fréquemment retrouvés sont l'asthénie, l'anorexie et l'amaigrissement, la dyspnée, l'hypotension orthostatique et l'œdème périphérique qui restent toutefois peu spécifiques pouvant retarder le diagnostic. Certaines manifestations cliniques sont évocatrices d'une amylose notamment une macroglossie, des hématomes périorbitaires, et une pseudo hypertrophie musculaire mais celles-ci sont rarement rencontrées [10,21,33,34].

Les manifestations rénales sont les plus fréquentes, présentes chez deux tiers des patients au moment du diagnostic, l'atteinte rénale se manifeste le plus souvent par un syndrome glomérulaire avec une protéinurie importante supérieure à 1g/24h faite essentiellement d'albumine. Un syndrome néphrotique pur est présent dans un tiers des cas et une IRA est objectivée chez 20 à 45% des patients souvent en rapport avec une protéinurie massive. Dans 5 à 10% des cas l'insuffisance rénale n'est pas associée à une protéinurie ce qui reflète une atteinte vasculaire prédominante [11,21,33].

La présence d'une hématurie ou d'une HTA est inhabituelle. Le tableau clinique de l'atteinte rénale est parfois celui d'une néphrite interstitielle chronique avec polyurie par trouble de la concentration des urines et une IRC lentement progressive, ce tableau est observé lorsque les dépôts sont essentiellement tubulo interstitiels. L'augmentation de la taille des reins objectivée à l'échographie est souvent considérée comme caractéristique d'une atteinte rénale mais elle reste inconstante [11,33].

4.4. Cryoglobulinémies type 1 et 2

L'atteinte glomérulaire est plus fréquente au cours des cryoglobulinémies de type 2, surtout celle en rapport avec une infection VHC et peut être observée dans 20 à 30% des cryoglobulinémies monoclonales, elle est généralement précédée par les signes de vascularite cryoglobulinémique : purpura cutané, arthralgies, syndrome de Raynaud ou neuropathie périphérique.

Elle se manifeste par une hématurie microscopique associée à une protéinurie non néphrotique dans 35% des cas, par un syndrome néphritique dans 20-30% des cas, par une glomérulonéphrite chronique progressive dans 20% des cas ou par un syndrome néphrétique associé à une protéinurie massive avec insuffisance rénale rapidement progressive dans 10% des cas. L'HTA est fréquente présente dans 50-80% des cas et peut parfois être sévère prenant un tableau d'HTA maligne [11,21,35].

Une diminution des concentrations sériques des fractions C3, C4 et CH50 du complément est souvent retrouvée et doit faire rechercher la présence d'une cryoglobuline. Les principales causes de décès chez les patients présentant une cryoglobulinémie sont les infections, l'insuffisance hépatocellulaire, et les complications cardiovasculaires et vasculaires cérébrales favorisées par l'HTA sévère [21,35].

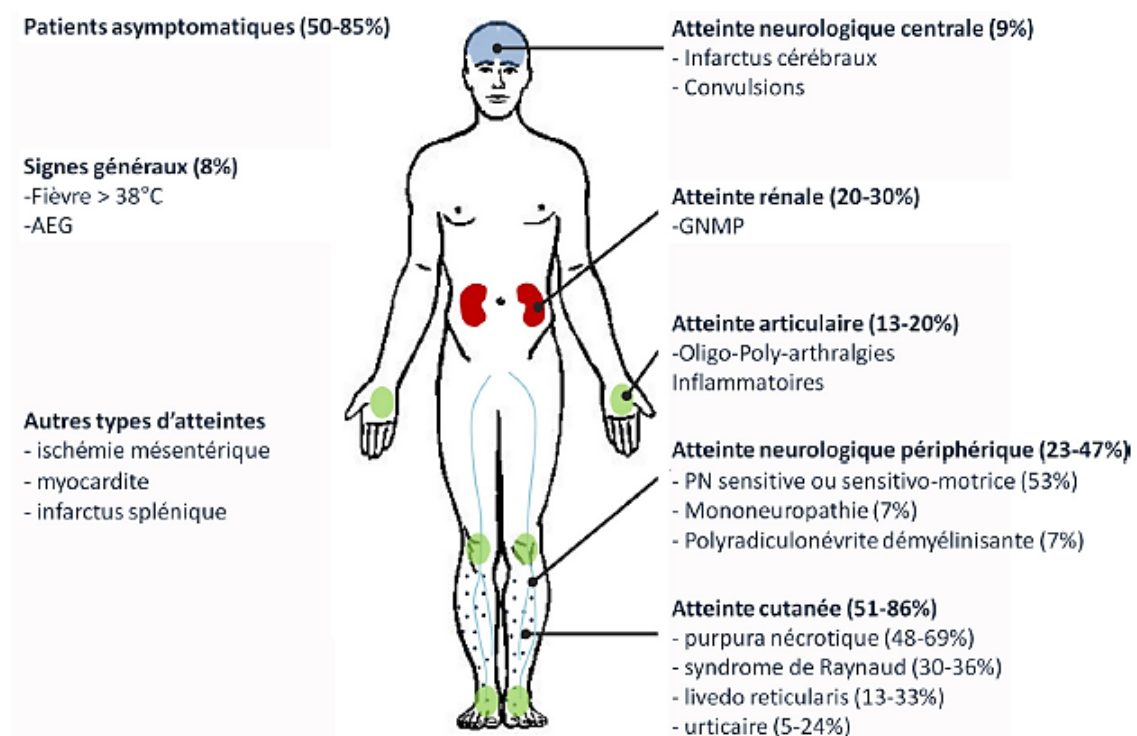


Figure 16: Différentes manifestations cliniques des cryoglobulinémies monoclonales [35] PN : polyneuropathies.

4.5. La LCDD

L'atteinte rénale est la plus fréquente des manifestations cliniques, objectivée chez 96% des patients présentant une LCDD. La fonction rénale est plus sévèrement et plus rapidement altérée comparée à l'amylose AL et l'insuffisance rénale est quasi constante présente chez plus de 90% des patients au moment du diagnostic et associée à une protéinurie glomérulaire faite essentiellement d'albumine. Un syndrome néphrotique est présent dans 17 à 53% des cas. Contrairement à l'amylose AL, l'hématurie et l'HTA sont présentes chez 70% des patients au moment du diagnostic [21,37].

Chez certains patients présentant une LCDD associée à une atteinte vasculaire prédominante, le tableau clinique rénal est fait d'une insuffisance rénale le plus souvent sévère, associée à une HTA et une protéinurie ne dépassant pas 0.5g/24h.

En cas de MM de forte masse, une LCDD associée à un NCM peut être observée, la présentation clinique est alors celle d'une IRA sévère [20,37].

4.6. Autres

La glomérulonéphrite fibrillaire et la GOMMID sont le plus souvent diagnostiquées entre l'âge de 53 ans et 60 ans. Le tableau clinique est celui d'une atteinte glomérulaire avec protéinurie massive souvent néphrotique associée à une hématurie microscopique, une HTA et une insuffisance rénale légère à sévère [20,38].

Au cours des glomérulonéphrites à dépôts non organisés et non Randall d'immunoglobuline monoclonale, la protéinurie est présente chez tous les patients au moment du diagnostic, le syndrome néphrotique est observé dans 44–49% des cas, une hématurie microscopique, une insuffisance rénale et une HTA sont retrouvées dans plus de 50% des cas, aucun signe extrarénal n'est généralement rencontré, et une IgG monoclonale sérique est identifiée dans 50% des cas [20,21,39].

Le tableau clinique rénal au cours des glomérulopathies à dépôts isolées de C3 est dominé par la présence d'une protéinurie et une hématurie microscopique associée ou non à une insuffisance rénale le plus souvent sévère, chez certains patients un syndrome néphrotique peut être observé. La concentration sérique de la fraction C3 rarement C4 peut être diminuée [11,39].

5. Aspects histologiques

5.1. Néphropathie à cylindres myélomateux

L'étude histologique montre la présence de cylindres obstruant les lumières des tubules distaux pouvant aussi être localisé au niveau du TCP ou même dans la chambre urinaire. Les cylindres myélomateux sont le plus souvent nombreux, éosinophiles, polychromatophiles, avec un aspect fracturé, parfois stratifié ou laminé, entourés de cellules mononuclées et de cellules épithéliales tubulaires desquamées et le plus souvent associés à une réaction gigantomégaocytaire.

Des lésions sévères de l'épithélium tubulaire sont aussi observées à type de nécrose et d'atrophie épithéliales pouvant aller jusqu'à la rupture tubulaire avec néphrite interstitielle, des plages

de pyélonéphrite ou des dépôts calciques peuvent être parfois objectivés, les glomérules sont le plus souvent d'aspect normal contrastant avec la sévérité de l'atteinte tubulo-interstitielle [20,28,44].

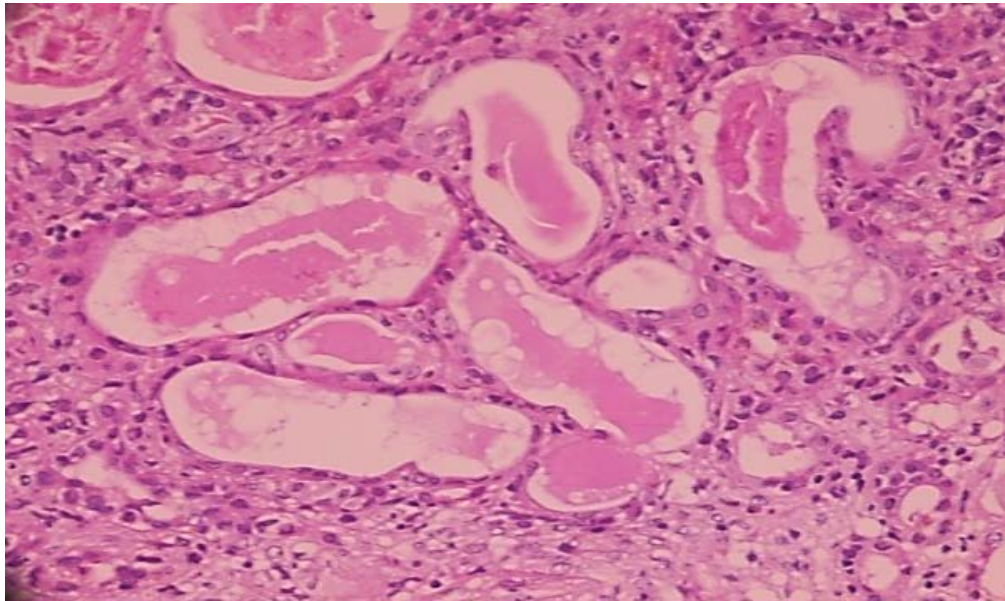


Figure 17 : Coloration HE, tubes rénaux atrophiques avec cylindres fragmentés (service de Néphrologie CHU Mohamed VI, Marrakech)

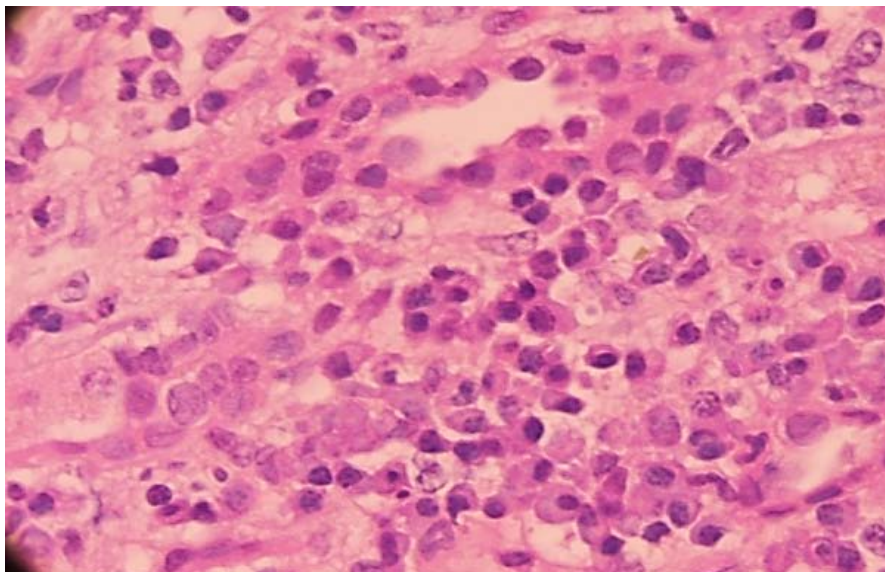


Figure 18: HEx40 infiltrat cellulaire à prédominance plasmocytaire cellules de taille moyenne en raquette refoulé vers la périphérie des tubes rénaux (service de Néphrologie CHU Mohamed VI, Marrakech)

En IF, il existe une interaction des antisérums spécifiques des chaînes légères λ ou κ avec les cylindres myélomateux (figure 19). En ME, ces cylindres ont une organisation cristalline dans 50% des cas [11].

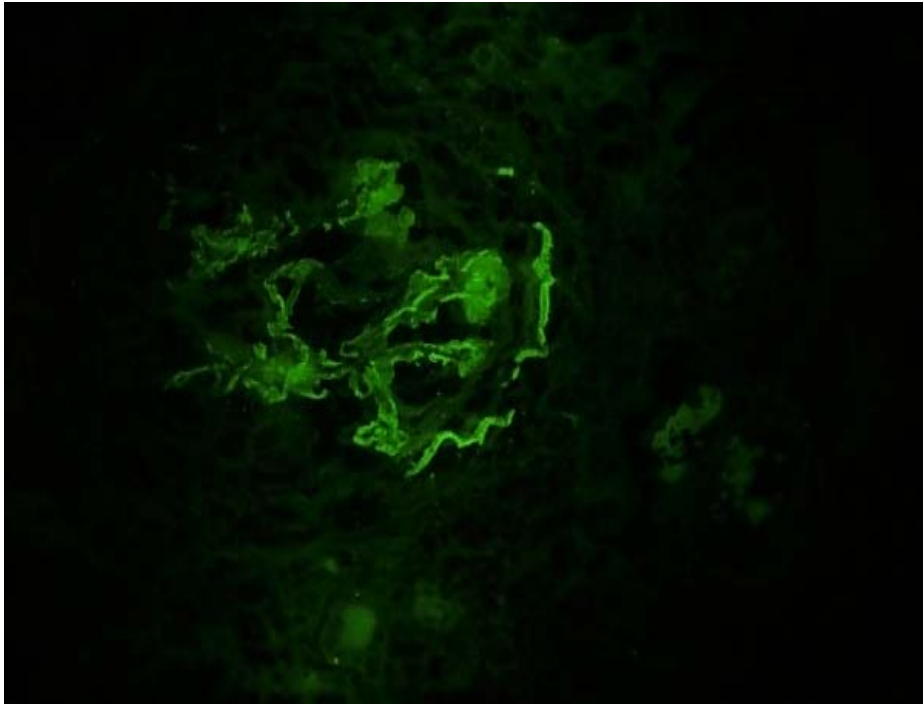


Figure19 : IF, fixation marquée des AC anti kappa (service de Néphrologie CHU Mohammed VI, Marrakech)

5.2. Syndrome de Fanconi

En MO, il existe typiquement des inclusions intra cytoplasmiques au niveau des cellules épithéliales du TCP, les microcristaux prennent un aspect rouge ou vert à la coloration trichrome de Masson (figure 20). Des lésions tubulaires sévères peuvent être observées notamment : les vacuolisations, la perte de la bordure en brosse épithéliale, la présence de cellules épithéliales au niveau de la lumière tubulaire. Une fibrose interstitielle focale ainsi qu'une atrophie tubulaire sont souvent objectivées.

En IF, les cristaux sont fortement marqués par les antisérums spécifiques des chaîne légères particulièrement celui de la chaîne légère κ .

En ME, les chaînes légères sont organisées en cristaux de différentes tailles et formes : rectangulaire, ovale, en forme d'aiguille ou rhomboïde, visibles dans les vésicules endolysosomales des cellules épithéliales du TCP [5,11,20,21].

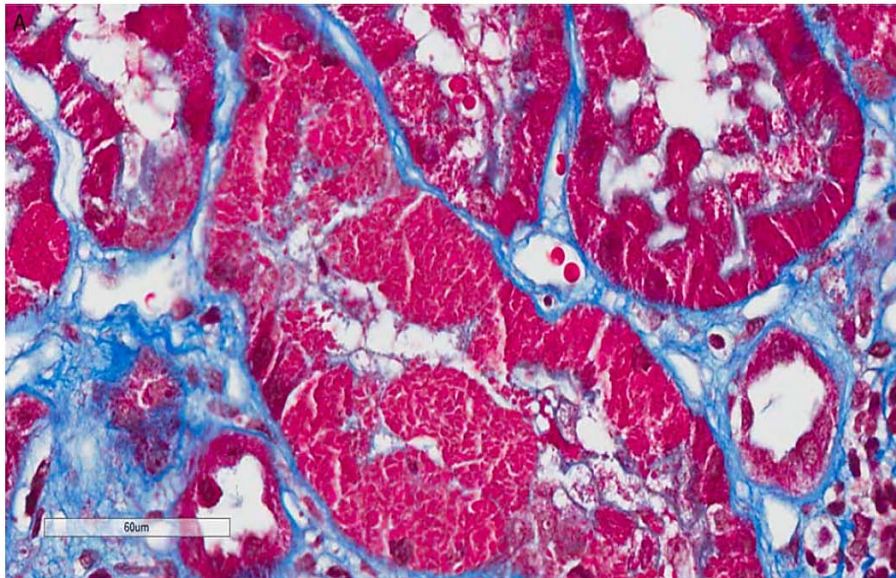


Figure 20: Cette image en MO montre de nombreux cristaux intra cytoplasmique au niveau du TCP après coloration trichome de Masson [5]

5.3. Amylose AL

Au niveau du rein, les dépôts amyloïdes siègent préférentiellement au niveau des glomérules. En MO, ils apparaissent sous forme d'une substance, pâle, amorphe et éosinophile (figure 21) siégeant au niveau du mesangium et localisée principalement au niveau de la matrice mésangiale glomérulaire où elle forme des nodules de tailles variables, ces dépôts sont également présents au niveau de l'espace inter capillaire et les parois capillaires.

La coloration rouge Congo permet une meilleure identification des dépôts amyloïdes qui prennent un aspect rose à orange et l'étude en lumière polarisée après coloration permet de mettre en évidence une biréfringence jaune-vert caractéristique de ces dépôts (figure 22). Les dépôts amyloïdes peuvent être observés au niveau des autres structures rénales notamment les artères, artérioles et le compartiment tubulo-interstitiel.

Dans les formes les plus sévères les dépôts constituent de larges spicules identifiés au niveau de l'épithélium de la paroi capillaire glomérulaire, la présence de plusieurs de ces spicules est corrélée à une progression rapide de l'atteinte [20,29,33,44].

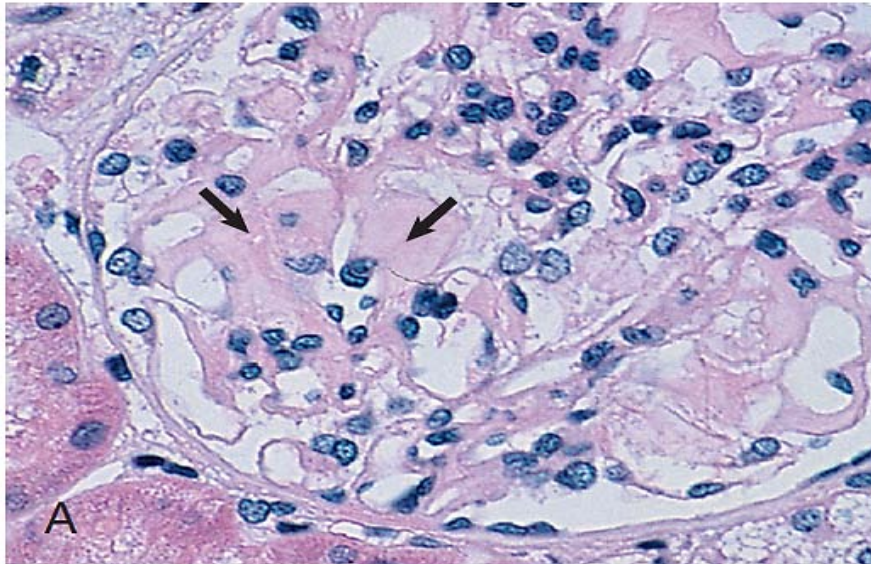


Figure 21: Cette image en MO (coloration H-E, $\times 312$) montre la présence de dépôts amyloïdes glomérulaires (flèches) [45]

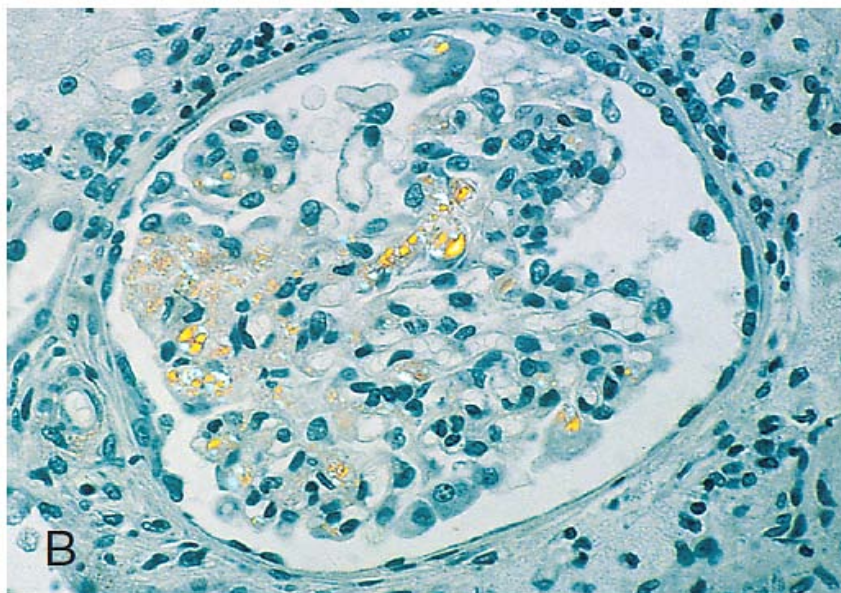


Figure 22: les dépôts amyloïdes prennent un aspect rose après coloration au rouge Congo, et il existe une biréfringence jaune-vert en lumière polarisée ($\times 312$) [45]

En IF, les dépôts sont fortement marqués par les conjugués anti chaîne légère λ . En ME, dépôts ont typiquement une organisation en fines fibrilles de 7 à 10 nm disposées en tous sens (figure 23) [11,38].



Figure 23: Amylose AL lambda rénale, ME x 16 000. Fibrilles rectilignes, non branchées, disposées au hasard, de 8 à 10 nm de diamètre externe, envahissant et élargissant l'espace sous-épithélial de la paroi capillaire glomérulaire [38].

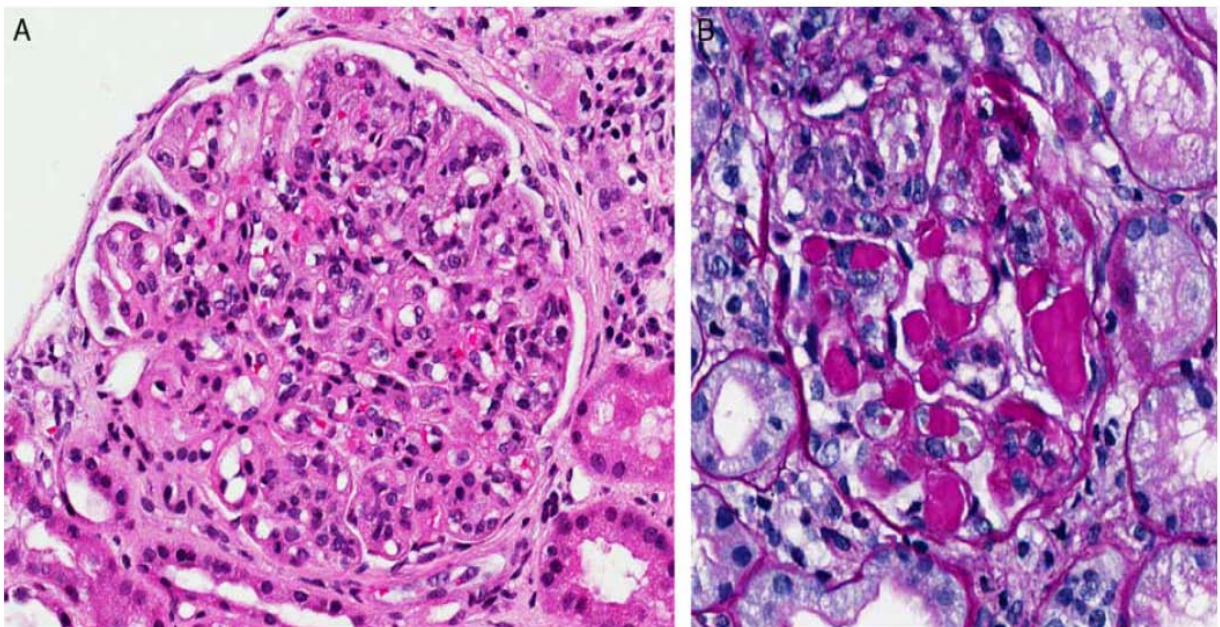
5.4. Cryoglobulinémies type 1 et 2

En MO, l'aspect histologique typique de l'atteinte glomérulaire au cours des cryoglobulinémies est celui d'une GNMP (figure 24-A) caractérisée par une hypercellularité endocapillaire secondaire à un afflux de leucocytes principalement les monocytes et les macrophages, une prolifération des cellules mésangiales entraînant une accentuation de la lobulation glomérulaire, un aspect en doubles contours de la membrane basale glomérulaire visible sur les colorations argentiques et la présence de volumineux dépôts éosinophiles PAS positifs sous endothéliaux le long de la paroi capillaire entraînant fréquemment une réduction de

la lumière des capillaires glomérulaires. Des thrombi fibrinoïdes obstruant les lumières glomérulaires (figure 24-B) et des lésions de vascularite intra rénale sont observés dans les formes sévères.

L'étude en IF permet d'objectiver la présence de dépôts immuns mésangiaux et pariétaux le plus souvent sous endothéliaux associés à des dépôts des fractions du complément C3 et C4, ces dépôts sont constitués des mêmes immunoglobulines que les cryoglobulines circulantes.

En ME, ils prennent un aspect en microtubules ou en cristaux comme observé dans la Crystal-cryoglobulinémie, qui constitue une forme particulière de cryoglobulinémie de type 1 [5,11,21,35].



Figures 24: Dans l'image A il existe un aspect de GMNP type 1 (coloration H-E) entrant dans le cadre d'une cryoglobulinémie, dans l'image B on note la présence de plusieurs thrombi intracapillaires (coloration PAS) [5]

5.5. La LCDD

En MO, l'aspect le plus fréquent est celui d'un épaissement diffus des membranes basales tubulaires prenant un aspect rubané chromophile, PAS positif parfois associé à des dépôts

interstitiels extracellulaires, l'aspect le plus caractéristique est celui de glomérulosclérose nodulaire présente dans 60% des cas (figure 25).

Les nodules mésangiaux chromophiles PAS positifs et non colorés par le rouge Congo, diffèrent des nodules de Kimmelstiel–Wilson observés au cours de la néphropathie diabétique par leur caractère régulier peu argyrophilie et leur aspect bitonal traduisant la coexistence de dépôts d'immunoglobulines monoclonales et de protéines de la matrice extracellulaire.

Parfois les lésions observées au niveau des glomérules se limitent à un épaissement de la membrane basale glomérulaire donnant un aspect de GMNP de type 2. Un épaissement de la capsule de Bowman ou une hypertrophie mésangiale peuvent aussi être objectivées [28,29,37,38].

Les dépôts sont également observés au contact des artères, artérioles et capillaires péri-tubulaires. En cas de MM, des dépôts non organisés et amyloïdes constitués de la même chaîne légère coexistent dans 3 à 33% des cas, une NCM est associée à une LCDD dans 16 à 32% de ces [37].

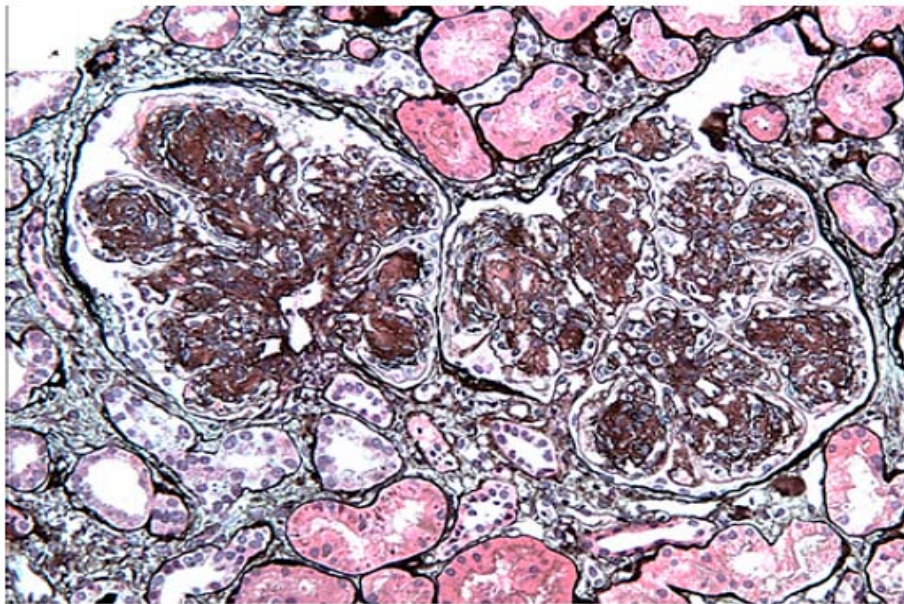


Figure 25: Cette image en MO (x200) montre 2 glomérules marqués par la présence de nodules mésangiaux, la matrice mésangiale prend un aspect argenté après coloration MPAS, on note également la présence de dépôts non argentés ayant un aspect rose [29]

L'IF met en évidence des dépôts linéaires monotypiques périrubulaires présents dans 90 à 95% des cas, et indispensables au diagnostic, ils fixent l'antisérum spécifique de la chaîne légère en cause, celle-ci est dans 80% d'isotype k.

Ces dépôts peuvent être également observés le long de la membrane basale glomérulaire, au sein des nodules mésangiaux ainsi que la capsule de Bowman, l'interstitium et autour des myocytes de la media des artérioles et des artères lobulaires.

Dans presque 10% des cas, les dépôts de chaînes légères sont associés à des dépôts monotypiques de chaînes lourdes correspondant à la LHCDD.

La ME met en évidence des dépôts non organisés, linéaires, finement granulaires et denses aux électrons (figure 26) prenant un aspect poudreux de même localisation que celles objectivées par l'IF [5,11,29,37].

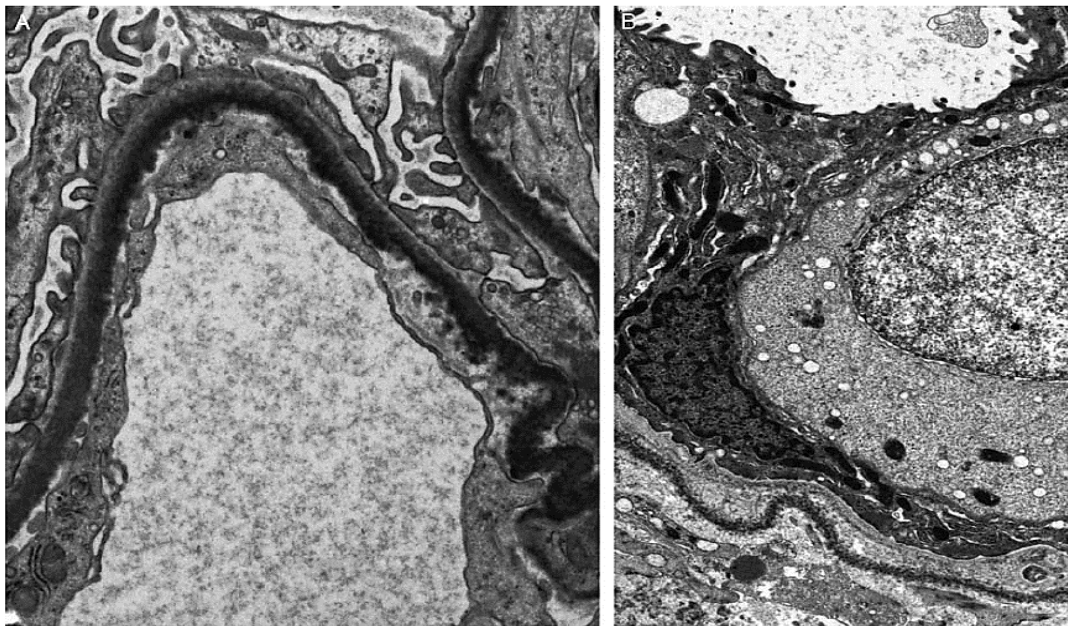


Figure 26 : Ces 2 images en ME montrent des dépôts granulaires denses à l'électron localisé au niveau du versant interne de la membrane basale glomérulaire (figure A) et au niveau du versant externe de la membrane basale tubulaire (figure B) [5]

5.6. Glomérulonéphrites à dépôts non organisés et non Randall d'Immunoglobulines monoclonales

En MO, il existe le plus souvent un aspect de GNMP (figure 27) associée à une hypercellularité endocapillaire avec infiltration focale par des macrophages, des aspects de glomérulonéphrite endocapillaire, de GEM atypique, ou plus rarement de GMNP pure peuvent être également observés.

En IF, les dépôts sont uniquement glomérulaires, le plus souvent granulaires et localisés au niveau des parois des capillaires glomérulaires et le mésangium, ces dépôts sont constitués dans la majorité des cas d'IgG particulièrement les sous classe IgG1, IgG2 ou IgG3++ dont la chaîne légère est le plus souvent d'isotype k. Il s'agit plus rarement d'une chaîne légère isolée ou d'une IgM k dont certaines sont en rapport avec une MW, des cas de glomérulonéphrite à dépôts d'IgA associées à un myélome multiple ont été plus rarement rapportée.

En MO, les dépôts glomérulaires denses aux électrons sont confinés aux glomérules contrairement à la LHCDD. Ces dépôts sont principalement sous endothéliaux et mésangiaux, ou sous épithéliaux [5,11,21,39].

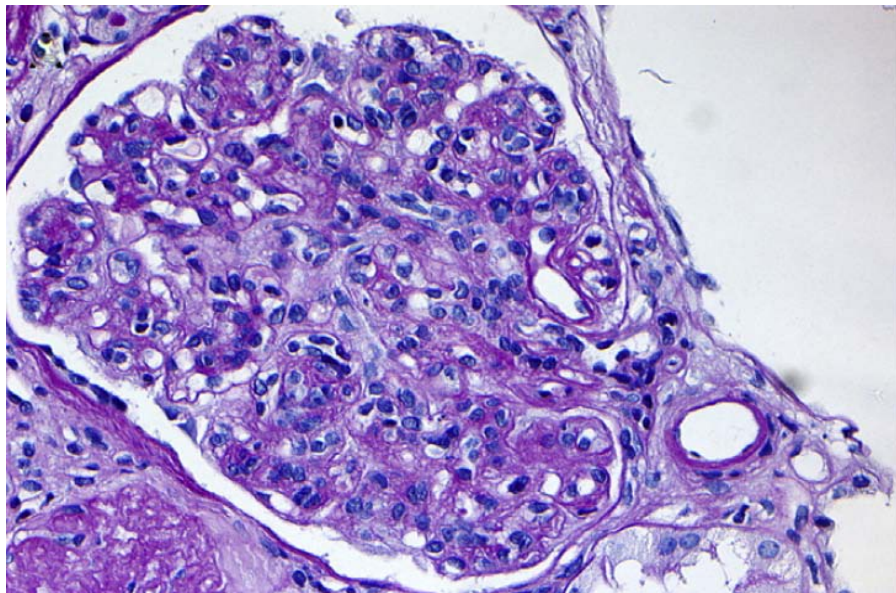


Figure 27: Image en MO (coloration PAS, x40) montrant un aspect de GNMP en rapport avec des dépôts d'immunoglobulines monoclonales [39]

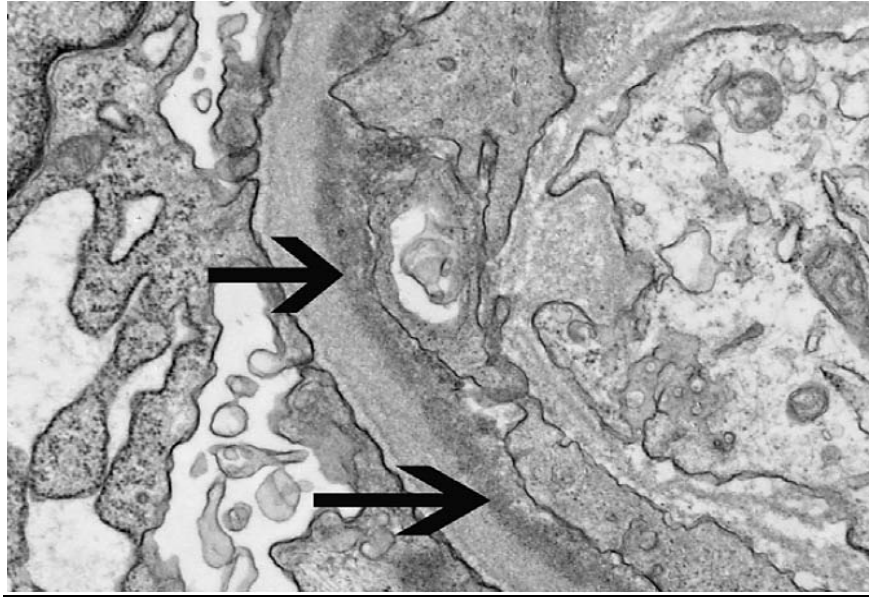


Figure 28: Cette image en ME (x23 000) montre la présence de dépôts sous endothéliaux (flèches) [39]

5.7. Glomérulonéphrites à dépôts organisés non amyloïdes

La GOMMID est caractérisée par l'existence en MO d'aspects non spécifiques de GEM et de GMNP atypique.

L'IF met en évidence des dépôts glomérulaires de type IgG, particulièrement les IgG1, IgG2 ou IgG3 le plus souvent à chaîne légère ket de la fraction C3 du complément le long de la membrane basale des capillaires et au niveau du mésangium.

En ME, les dépôts ont une organisation en microtubules de 30 à 60 nm de diamètre disposés parallèlement les uns aux autres (figure 29) [5,11,20,38].

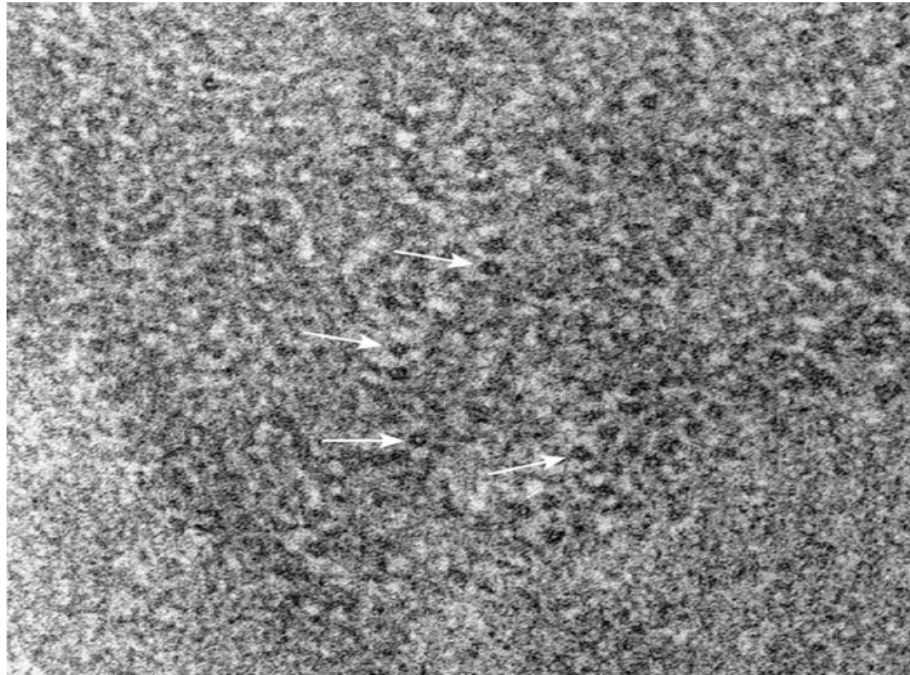


Figure 29 : GOMMID au cours d'une LLC, ME x 50 000 Dépôts éosinophiles extramembraneux organisés, constitués de petits microtubules de 12 nm de diamètre externe avec lumière centrale bien visible (flèches) [38].

La glomérulonéphrite fibrillaire se caractérise par la présence d'une prolifération mésangiale et des aspects de GNMP, des croissants glomérulaires sont observés dans 17 à 30% des cas.

À l'étude en IF, il existe des dépôts d'IgG essentiellement de la sous classe IgG4. Ces dépôts prédominent au niveau du mésangium et le long de la membrane basale glomérulaire, des dépôts monotypiques particulièrement d'IgG k ne sont objectivés que dans 15% des cas.

En ME, les dépôts ont une organisation en fibrilles disposés aléatoirement avec un diamètre de 9 à 26 nm. Cependant, même si les dépôts fibrillaires sont le plus souvent confinés en rein, des dépôts similaires au niveau de la membrane alvéolo-capillaire ont été rapportés chez des patients présentant un syndrome pneumo-rénal ainsi qu'une localisation cutanée chez des patients avec vascularite leucocytoclastique [20,38].

5.8. Glomérulopathies à dépôts de C3 isolés

L'aspect histologique le plus souvent observé est celui d'une GNMP (figure 30) et moins fréquemment celui d'une glomérulonéphrite proliférative mésangiale, une glomérulonéphrite proliférative diffuse, une glomérulonéphrite extracapillaire nécrosante, ou celui d'une glomérulonéphrite sclérosante.

L'IF met en évidence des dépôts de C3 au niveau du mésangium et des parois capillaires avec absence de dépôts d'immunoglobulines associés.

En ME, la maladie de dépôts denses se caractérise par la présence de dépôts denses intramembraneux tandis qu'en cas de glomérulonéphrite à C3 il existe des dépôts mésangiaux, intra-membraneux, sous endothéliaux (figure 31) et occasionnellement sous épithéliaux [28,39,40].

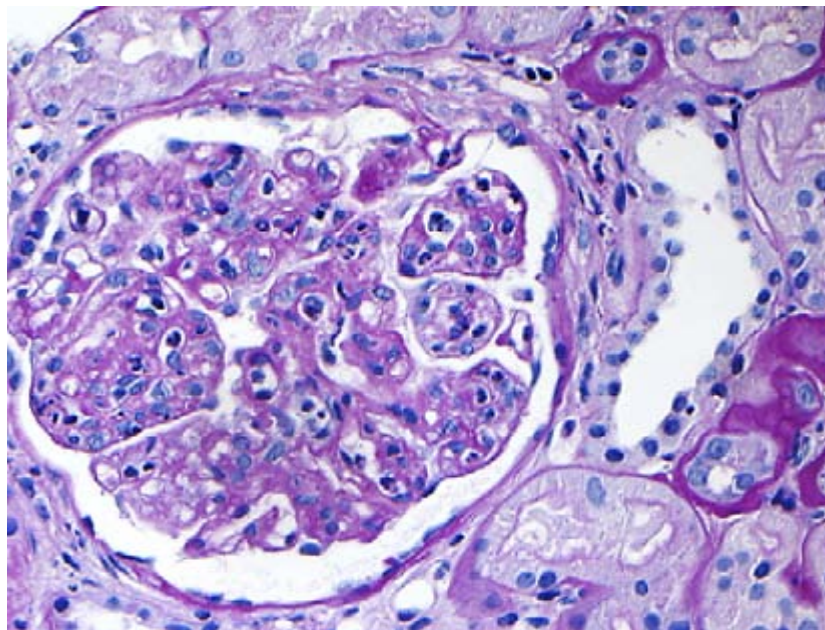


Figure 30: Cette image en MO (coloration PAS, x40) montre un aspect de GNMP liée aux dépôts des fractions C3 du complément [40]

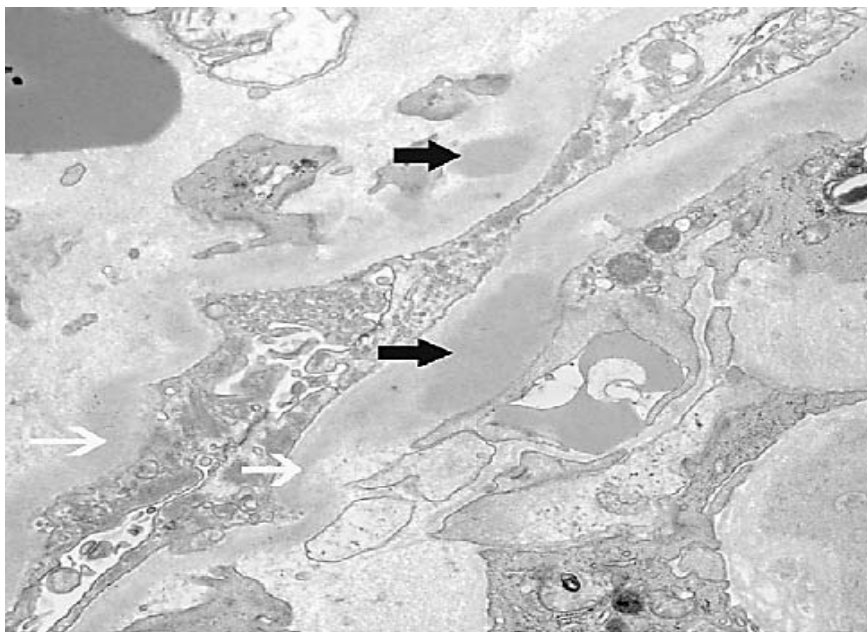


Figure 31: Cette image en ME (x17 900) montre la présence de dépôts sous endothéliaux (flèches noires) et intramembraneux (flèches blanches) des fractions C3 du complément [40]

IV. Atteinte rénale au cours du myélome multiple

1. Généralités

1.1. Myélome multiple

1.1.1. Définition et historique

Le MM ou maladie de Kahler correspond à une prolifération plasmocytaire maligne localisée essentiellement au niveau de la moelle osseuse. Le premier cas bien documenté attribué à cette pathologie fut rapporté en 1844 par le docteur Samuel Solly (figure 32), il s'agissait d'une femme âgée de 39 ans qui présentait une asthénie et des douleurs osseuses associées à de multiples fractures.

Le terme de MM a été utilisé pour la première fois en 1873 par le docteur J. Von Rustizky. Une description clinique détaillée a été réalisée en 1889 par le docteur Otto Kahler qui fut le premier à établir un lien entre le myélome et la PBJ, cette dernière après sa première description en 1847 par le Dr Henry Bence Jones, était considérée comme non toxique pour le rein. Vers les années 1960 son caractère néphrotoxique a été clairement établi [46,47].



Figure 32: Premier cas rapporté de MM. La première image (A) montre une destruction osseuse du sternum, dans l'image B on observe la patiente présentant des fractures du fémur et de l'humérus droit, la dernière image (C) montre une destruction osseuse impliquant le fémur [46]

1.1.2. Epidémiologie

Le MM constitue 10% des hémopathies malignes et 0.8% des cancers, le classant ainsi au 2^{ème} rang après les LMNH. Son incidence dans le monde, varie entre 0.4 et 5 cas par 100 000 habitants.

En 2012, 80 000 décès ont été imputables au myélome, ce qui correspond à 1% de la mortalité par cancers. Son incidence est plus élevée dans les pays développés notamment l'Amérique du nord, l'Australie, la Nouvelle-Zélande et l'Europe et il apparaît 3 à 4 fois plus fréquent chez les afro-américains et semble moins fréquent en Asie (sauf l'Asie occidentale) où une incidence de moins de 1 cas par 100 000 habitants a été notée [48,49].

Quelques cas familiaux de myélome ont été rapportés dans la littérature suggérant ainsi la possibilité d'une influence génétique dans sa survenue. Une exposition à certains facteurs comme les radiations ionisantes et les produits chimiques (benzène, herbicides et insecticides), pourraient prédisposer au myélome [74].

1.1.3. Physiopathologie et oncogénèse

Il est estimé que la plupart des cas de MM sont précédés par une MGUS, et chez certains patients par un stade intermédiaire correspondant au myélome asymptomatique ou indolent, dont le risque de progression vers un myélome symptomatique est estimé à 10% au cours des 5 premières années suivants le diagnostic [6,8].

L'analyse des séquences de la région variable des immunoglobulines monoclonales, a démontré que les cellules myélomateuses ont un progéniteur commun ayant subi les processus d'hyper mutation somatique et de commutation isotypique au niveau du centre germinatif, expliquant la fréquence de la production des isotypes non IgM, ces cellules gagnent la moelle osseuse et se différencient en plasmocytes à longue durée de vie, qui accumulent d'autres anomalies génétiques en passant du stade de MGUS et du myélome asymptomatique à celui de myélome symptomatique [53,54].

les remaniements chromosomiques primaires sont à la base de la survenue de la prolifération plasmocytaire monoclonale observée au cours du myélome, ces anomalies primaires peuvent correspondre à des translocations t (4 ;14), t (11;14), et t (14;16) dues à des erreurs de switch survenant au cours de la maturation des chaînes lourdes des immunoglobulines (~43%), ainsi qu'à des hyper diploïdies (~57%) le plus souvent par trisomie des chromosomes impaires, ces remaniements aboutissent à l'expression inappropriée des oncogènes FGFR3/ MMSET, Cycline D1 et MAF.

La survenue d'évènements secondaires augmentant l'instabilité génomique doit avoir lieu pour engendrer un processus malin, notamment des mutations des proto-oncogènes NRAS, KRAS, BRAF et de la protéine TP53, des dérégulations du proto-oncogène MYC et de la voie NF-KB. [54,56,57].

Les principales manifestations cliniques du MM résultent de l'accumulation des plasmocytes tumoraux au niveau de la moelle osseuse hématopoïétique [14]. En effet, les cellules myélomateuses préservent un faible potentiel prolifératif, et leurs interactions stimulatrices ou inhibitrices avec les cellules du microenvironnement de la moelle osseuse notamment les ostéoclastes, les ostéoblastes, les cellules stromales et les cellules endothéliales, sont associée à une production de plusieurs facteurs paracrines impliqués dans la survie et la prolifération des plasmocytes tumoraux notamment l'IL6, et l'IGF-1. Des stimuli supplémentaires tels que l'hypoxie et la dérégulation du MYC engendrent une activation du HIF-1 α ainsi que la production du VEGF impliqué dans l'angiogenèse [53,57].

1.2. Atteinte rénale

L'atteinte rénale est fréquente au cours du myélome et constitue une cause importante de morbidité et mortalité. Au moment du diagnostic, 20 à 50% des patients présentent une insuffisance rénale aigue ou chronique dont 1 à 13% nécessitent le recours à l'hémodialyse. Elle reflète le plus souvent une forte masse tumorale et elle est associée à un pronostic plus réservé avec une survie médiane plus réduite. La réversibilité de l'insuffisance rénale constitue un important facteur pronostic, et l'avènement des nouveaux agents thérapeutiques notamment le

bortézomib a significativement contribué à l'augmentation du taux de réponse rénale, et ainsi l'amélioration de la survie médiane chez ces patients [25,27].

L'atteinte rénale au cours du MM est multifactorielle, elle est liée principalement à l'effet toxique direct des CLL monoclonales sécrétées par le clone plasmocytaire sur les structures rénales particulièrement les tubules rénaux, la NCM représente la complication typique du MM surtout de forte masse, et constitue la principale cause d'insuffisance rénale chez les patients atteints de myélome [25,26,27]. Dans la série de Rota et al incluant 34 patients avec insuffisance rénale sévère, la NCM a été objectivée chez 86.6% des 30 patients ayant bénéficié d'une biopsie rénale [63].

L'hypercalcémie, la déshydratation, l'utilisation de médicaments néphrotoxiques (AINS, aminosides) et l'injection de produits de contraste, contribuent grandement à la survenue et l'aggravation de l'insuffisance rénale, et potentialisent l'effet toxique des CLL [27,62]. Bien que les lésions du TCP soient souvent présentes, son dysfonctionnement se manifestant cliniquement par un syndrome de Fanconi est rarement observées [20]. Les atteintes glomérulaires sont représentées essentiellement par l'amylose AL et la MIDD.

L'atteinte rénale est plus rarement secondaire à l'infiltration directe du parenchyme rénal par le clone plasmocytaire, cette dernière reflète un myélome agressif ou à un stade avancé [19,64].

Tenant compte de la fréquence des complications rénales rencontrées au cours du MM, tous les patients atteints de cette hémopathie, doivent bénéficier d'un dosage de la créatinine sérique avec estimation du DFG, et la réalisation d'un ionogramme sanguin incluant l'urée, le calcium, le potassium et le sodium. Le dosage de la protéinurie complétée si elle est positive d'une électrophorèse des protéines réalisée sur un échantillon d'urine collecté sur 24h ou d'une immunofixation urinaire reste indispensable.

En cas de protéinurie non sélective ou faite essentiellement d'albumine, ou en cas de concentration sérique des CLL <500 mg/l, une PBR doit être réalisée pour rechercher la cause de l'atteinte rénale, sauf si une amylose AL est suspectée, une biopsie non invasive (glandes salivaires accessoires, graisse abdominale) peut être alors contributive [64].

2. Profil épidémiologique

2.1. Fréquence

Il est estimé que 50% des patients atteints de myélome présentent une insuffisance rénale aiguë ou chronique à un certain moment de l'évolution de leur maladie. Parmi les patients nouvellement diagnostiqués, 20 à 50% ont une insuffisance rénale au moment du diagnostic cette fréquence varie selon les séries en fonction de la définition utilisée qui est le plus souvent une créatinine > 20mg/l ou un DFG < 60 ml/min/1.73m² [27,64,65].

Nous avons colligé au cours de notre étude 34 cas de MM compliqués d'une atteinte rénale, ce qui correspond à une fréquence de 44.2% de l'ensemble des 77 patients pris en charge pour MM nouvellement diagnostiqué au cours de cette période.

L'insuffisance rénale qui représente la principale manifestation de l'atteinte rénale a été retrouvée chez 29 patients soit 37.6% des cas, nos résultats sont comparables à ceux de Park et al et Liu et al (tableau XXVI) qui adoptent la même définition, tandis que la plupart des autres auteurs définissent l'insuffisance rénale par une créatinine \geq 20 mg/l.

Tableau XXVI: Fréquence de l'insuffisance rénale au cours du MM

Auteurs	Pays	Fréquence (%)
Gonsalves et al [65]	Etats unis	11
Laanani et al [66]	Tunisie	18
Bouatay et al [67]	Tunisie	19
Eleutherakis et al [68]	Grèce	21
Bladé et al [69]	Espagne	22.2
Knudsen et al (70)	Suède	29
Park et al [71]	Corée du sud	30.8
Liu et al [72]	Chine	35.5
Gaougaou et al [73]	Maroc	52
Notre série	Maroc	37.6

2.2. Âge et sexe

Le MM est essentiellement une pathologie de l'adulte, le pic d'incidence se situe dans la 6^{ème} décennie avec une médiane d'âge de 66 ans [62,74], toutefois cette pathologie peut toucher l'adulte plus jeune avec une fréquence estimée à 2% chez les sujets de moins de 40 ans, et seulement 0.3% chez les patients âgés de moins de 30 ans [74]. Par ailleurs une légère prédominance masculine a été également rapportée.

Dans notre série, l'âge moyen de nos patients présentant un MM compliqué d'une atteinte rénale était de 61,3 ans, ce qui rejoint la plupart des études incluant des patients atteints de myélome présentant une complication rénale (tableau XXVII).

Nous avons noté par ailleurs une nette prédominance masculine avec un sexe ratio de 2.09. Certains auteurs rapportent une fréquence encore plus élevée de l'atteinte rénale chez les hommes. Dans la série de Liu et al et de Bouterfas, le sexe ration H/F était respectivement de 3.55 et 3.6 (tableau XXVIII).

Tableau XXVII : Âge moyen chez les patients atteints de MM avec complications rénales

Auteurs	Pays	Âge moyen (ans)
Bouterfas [75]	Algérie	58
Soleymanian et al [76]	Iran	58.3
Sakhuja et al [77]	Inde	58.4
Al-Mueilo [78]	Arabie saoudite	62.2
Mayara et al [79]	Tunisie	63
Notre série	Maroc	61.3

Tableau XXVIII: Fréquence des hommes et sexe ratio H/F rapportés dans des études incluant des patients atteints de MM avec complications rénales

Auteurs	Pays	Hommes (%)	Sexe ratio H/F
Bladé et al	Espagne	42.5	0.7
Bahamida et al [80]	Algérie	41.3	0.7
Park et al	Corée du sud	53.8	1.16
Mayara et al	Tunisie	55.5	1.25
Eleutherakis et al	Grèce	63.1	1.7
Soleymanian et al	Iran	65	1.8
Knudsen et al	Suède	68	2.16
Liu et al	Chine	78	3.55
Bouterfas	Algérie	78	3.6
Notre série	Maroc	67.6	2.09

3. Données cliniques

3.1. Circonstances de découverte du MM

Dans notre étude, l'atteinte rénale était révélatrice du MM dans 47.1% des cas. L'insuffisance rénale a constitué chez nos patients la principale circonstance de découverte de leur maladie, avec une fréquence de 38.2%, en effet elle représente l'une des principales complications du myélome et il n'est pas rare qu'elle soit révélatrice de cette pathologie.

Dans la série de Bouterfas, celle-ci a constitué une circonstance de découverte chez 48% des patients présentant un myélome compliqué d'une atteinte rénale, tandis que dans les séries rapportées par Bahamida et al et Mayara et al cette fréquence atteignait respectivement 69 et 75% (tableau XIX). Ceci peut être expliqué par le nombre plus important de patients inclus dans ces 2 études, ainsi que la définition de l'insuffisance rénale utilisée par ces deux auteurs.

Tableau XIX: Fréquence de l'insuffisance rénale comme circonstance de découverte du myélome chez les patients présentant une atteinte rénale

Auteurs	Pays	Nombre de cas	Fréquence de l'IR (%)
Mayara et al	Tunisie	140	75
Bahamida et al	Algérie	92	69
Bouterfas	Algérie	23	48
Notre série	Maroc	34	38.2

3.2. Signes extra-rénaux

Le MM est caractérisé par son polymorphisme clinique, et plusieurs manifestations extrarénales peuvent être observées au cours de cette pathologie.

3.2.1. Manifestations osseuses

Les manifestations osseuses en particulier les douleurs osseuses sont fréquentes au cours du MM, elles traduisent la destruction de l'os environnant la cavité de la moelle hématopoïétique liée à une inhibition de l'activité ostéoblastique médiée par la protéine DKK-1 et l'IL3, et une augmentation de la résorption ostéoclastique en rapport avec les interactions RANKL/RANK, la diminution du récepteur ostéoprotégérine et l'augmentation du MIP-1 α [57].

Les douleurs osseuses sont quasi constantes au cours du myélome et souvent révélatrices, leur fréquence varie selon les séries mais elle se situe généralement aux alentours de 80%. Dans la série rapportée par Kyle et al [81], celles-ci été retrouvées dans 58% des cas et Zappasodi et al [82] rapportent une fréquence encore plus diminuée de 26.5%. Les douleurs osseuses intéressent surtout le rachis lombaire et les côtes, ces douleurs sont à horaire mixte et peuvent être intenses retentissant sur les capacités fonctionnelles des patients [14].

Dans notre étude elles étaient présentes dans 50% des cas, diffuses dans 47.1% des cas, costales dans 23.5% des cas et lombaires dans 17,6% des cas. Les autres manifestations osseuses notamment les fractures pathologiques qui compliquent un tiers des myélomes, n'ont été observées que chez une seule patiente de notre série, tandis qu'aucune tuméfaction osseuse n'a été retrouvée. En effet les tuméfactions osseuses sont peu fréquentes au cours du myélome, dans

l'étude de Koffi et al [83] elles n'ont été cliniquement décelées que dans seulement 2% des cas, tandis que Kyle et al ne rapportent aucune tuméfaction osseuse à l'examen clinique.

3.2.2. Manifestations hématologiques

Le syndrome anémique constitue la principale manifestation hématologique du MM [84,86]. Dans notre série il était présent dans 67.6% des cas, associé le plus souvent à une altération de l'état général. Il a été révélateur du myélome chez 3 patients soit 8.8% des cas, et il a représenté la seule manifestation hématologique dans notre étude.

Le syndrome hémorragique est présent chez à peu près 13% des patients atteints de myélome, et peut être lié à la thrombopénie, l'hyperurémie, l'hyperviscosité ainsi qu'à l'interaction des composants monoclonaux avec les facteurs de coagulation [84,87].

Le syndrome d'hyperviscosité est rare, présent chez moins de 7% des patients ce qui s'explique par le fait que les IgG et les IgA qui représentent les isotypes les plus souvent rencontrés au cours du myélome ont un poids moléculaire plus diminué comparé aux IgM. Ses signes cliniques sont neurologiques (céphalées, vertiges, coma, convulsions), neurosensoriels (troubles visuels et auditifs), et hémorragiques (hémorragies rétinienne, épistaxis) [14,84].

L'hépatosplénomégalie est peu fréquente, l'hépatomégalie est présente dans moins de 5% des cas, tandis que la splénomégalie est retrouvée dans à peu près 1% des cas. Les adénopathies ne sont pas habituellement observées [74,81], en effet le MM est une hémopathie à tropisme essentiellement médullaire.

3.2.3. Manifestations infectieuses

La prédisposition aux infections est l'une des caractéristiques cliniques du myélome, 10% des patients présentent un syndrome infectieux au moment du diagnostic [14]. La fièvre liée à la prolifération tumorale n'est présente que dans moins de 1% des cas.

Le MM en dehors de sa phase terminale n'est pas une pathologie fébrile, toute fièvre chez les patients atteints de myélome témoigne d'un état infectieux [14,81]. Les infections surtout à germes encapsulés tel que le streptocoque pneumoniae ainsi que les bactéries gram négatives sont fréquentes [74,86], et leur cause est multifactorielle liée d'une part à l'inhibition de la

lymphopoïèse B normale avec comme conséquence une hypogammaglobulinémie polyclonale, et d'une autre part à l'immunosuppression induite par la chimiothérapie et la corticothérapie [14,74]. Les localisations les plus fréquentes sont pulmonaires favorisées par les fractures costales et les tassements vertébraux et également urinaires, parfois même associées à une septicémie [14,86,87].

Dans notre série, les signes infectieux ont été présents chez 11.8% de nos patients, et la symptomatologie était essentiellement urinaire et pulmonaire.

3.2.4. Manifestations neurologiques

Les radiculalgies constituent les principales manifestations neurologiques du MM, le plus souvent en rapport avec la compression de la racine nerveuse par une tumeur plasmocytaire paravertébrale ou plus rarement par un tassement vertébral. L'atteinte médullaire centrale observée chez moins de 5% des patients atteints de myélome, survient lorsqu'un plasmocytome développé à partir de la cavité médullaire d'une vertèbre, s'étend vers l'espace extradurale entraînant ainsi une compression de la moelle épinière le plus souvent au niveau thoracique [74,85].

Selon Talamo et al [88], les manifestations neurologiques sont les plus fréquentes après les manifestations CRAB chez les patients atteints de myélome, dans leur étude elles étaient présentes dans 12% des cas et il s'agissait le plus souvent de compression médullaire et d'atteintes radiculaires. Dans notre série, aucun signe neurologique n'a été retrouvé, ceci peut être en rapport avec le nombre plus réduit de nos patients ainsi que l'inclusion de seulement ceux présentant un myélome compliqué d'une atteinte rénale.

La neuropathie périphérique est inhabituelle au cours du myélome, présente dans 1 à 8% des cas, elle est le plus souvent secondaire à une amylose AL, la présence de cryoglobulines ou à une activité autoanticorps de l'immunoglobuline monoclonale dirigée contre les composants du nerf périphérique [10,74,85]. Le diagnostic de syndrome de POEMS doit aussi être considéré en cas de neuropathie périphérique d'autant plus qu'il existe des lésions d'ostéosclérose [74].

4. Données biologiques

4.1. Biologie de l'atteinte rénale

Au cours du MM, l'insuffisance rénale et la protéinurie représentent les principales présentations de l'atteinte rénale, l'insuffisance rénale était présente chez 85.3% de nos patients, avec un DFG moyen de 32.4 ml/min/1.73m² et une créatinine moyenne de 39.5 mg/l, la créatinine était ≥ 20 mg/l chez 67.6% des patients. Nos résultats sont proches de 2 études rapportées dans la littérature [76,79].

Dans la série de Mayara et al, l'insuffisance rénale a été objectivée dans 90.9% des cas avec une altération plus importante de la fonction rénale, la clairance de la créatinine moyenne étant estimée à 13,76 ml/min.

Dans la série de Soleymanian et al, la créatinine moyenne était de 30.5 mg/l, dans cette étude une valeur de créatinine ≥ 20 mg/l a été observée dans 86% des cas. Chez nos patients, l'insuffisance rénale était essentiellement aiguë avec une fréquence de 86.2% contrastant avec la série de Bahamida et al qui ont rapporté une prédominance de l'IRC, ce qui peut refléter un retard de consultation et de diagnostic chez ces patients.

Bien que la protéinurie soit présente chez plus de 80% des patients atteints de MM, elle est le plus souvent constituée de CLL monoclonales, et le syndrome néphrotique est présent chez moins de 15 à 25% des patients [26].

La protéinurie était positive chez 70.5% de nos patients, son taux moyen était de 2.4 g/24h avec une valeur maximale de 9.6 g/24h, le syndrome néphrotique était présent dans 8.8% des cas.

Nos résultats sont comparables à ceux de Mayara et al qui ont rapporté une protéinurie moyenne de 2.39g/24h et la présence d'un syndrome néphrotique dans 9% des cas. Un taux plus diminué de 1.5 g/24h a été rapporté par Soleymanian et al. La PBJ a été identifiée dans les urines chez nos patients ayant bénéficié d'une immunofixation dans 78.3% des cas (tableau XXX).

Tableau XXX: Fréquence de la PBJ chez les patients présentant une atteinte rénale

Auteurs	Protéinurie de BJ
Liu et al	47%
Mayara et al	50.6%
Al-Mueilo	58.8%
Sakhuja et al	76.4%
Notre série	78.3%

4.2. Électrophorèse et immunofixation des protéines sériques

La présence d'immunoglobulines monoclonales est l'une des principales caractéristiques du myélome, celles-ci sont détectées par l'EPS chez 82% des patients, cette fréquence augmente à 93% si elle est complétée par une immunofixation et atteint 97% dans le cas où un dosage des CLL sériques ou une exploration des urines de 24h est réalisée, ce qui prouve une plus faible sensibilité de l'électrophorèse seule pour la détection d'un composant monoclonal, et l'intérêt de la compléter par une immunofixation et par un dosage des CLL dans le sérum ou par la réalisation d'une électrophorèse et immunofixation des protéines urinaires.

Le dosage des CLL sériques présente une plus grande sensibilité pour la détection d'immunoglobulines monoclonales à faible concentration en particulier en cas MM à chaînes légères. Le myélome non sécrétant n'est observé que dans à peu près 2 à 3% des cas et il est moins fréquemment associé à une atteinte rénale [74,50,51,52].

À l'EPS, le pic monoclonal est essentiellement situé au niveau de la zone de migration des gammaglobulines. Dans la série de Kyle et al, cette zone de migration a été observée dans 54% des cas. Bouatay et al et Gaougaou et al rapportent des fréquences atteignant respectivement 65.8% et 69%. L'immunoglobuline monoclonale dans la série de Kyle et al était de type IgG dans à peu près 50% des cas, IgA dans 20% des cas, chaînes légères isolées dans 16% des cas, IgD dans 2% des cas et IgM dans 0.5% des cas, ils rapportent par ailleurs une plus grande fréquence de l'isotype

retrouvé dans 57.3% des cas. Des résultats assez proches ont été retrouvés par Bouatay et al et Gaougaou et al.

Le MM à IgE est extrêmement rare et seulement une quarantaine de cas ont été rapportés dans la littérature [84].

Dans notre étude, un pic monoclonal a été identifié à l'EPS chez 76.5% des patients, une hyperprotidémie était présente dans 38.8% des cas, le pic a été observé essentiellement dans la zone de migration des gammaglobulines avec une fréquence de 76.6%, une hypogammaglobulinémie a été observée chez 20.6% des patients et un tracé électrophorétique normale a été noté chez un seul patient présentant un MM à chaînes légères.

À l'immunofixation, l'IgG était l'isotype le plus fréquemment retrouvé avec une fréquence de 60.1% et la chaîne légère était principalement de type k dans 53.3% des cas. Plusieurs auteurs rapportent une plus grande fréquence de l'isotype IgD chez les patients présentant une insuffisance rénale comparés aux patients sans complications rénales [68,70] (tableau XXXI)

Tableau XXXI : Principales immunoglobulines monoclonales retrouvées chez les patients présentant une complication rénale

Série	IgG	IgA	CL isolée	IgD	IgM
Bladé et al	38%	24%	32%	-	-
Knudsen et al	46.6%	23.5%	25.7%	3.5%	0%
Eleutherakis et al	48.1%	19.1%	-	3.2%	-
Mayara et al	52.3%	23.3%	20.9%	2.4%	0.6%
Notre étude	60.1%	13.3%	23.3%	3.3%	0%

4.3. Calcémie

L'hypercalcémie constitue l'une des causes d'IRA au cours du MM le plus souvent par déshydratation, et la néphrocalcinose est une cause plus rare d'insuffisance rénale [27,59,61].

L'hypercalcémie est présente au moment du diagnostic chez 18 à 30% des patients atteints de myélome, et ≥ 110 mg/dl dans 10 à 15% des cas [74,97]. Elle est principalement en rapport

avec l'augmentation de la résorption osseuse et peut se traduire cliniquement par une asthénie, une anorexie, un syndrome polyuropolydipsique entraînant une déshydratation, des troubles digestifs notamment une constipation, des nausées et vomissements ainsi que des troubles neurologiques à type confusion stupeur voire coma dans les cas les plus graves surtout si elle n'est pas diagnostiquée précocement.

L'hypercalcémie n'est pas en soit un facteur de mauvais pronostic car elle engage très rarement le pronostic vital des patients [14].

Dans notre série, la calcémie moyenne était de 106.3 mg/l proche de celles rapportées par Mayara et al et Soleymanian et al qui étaient respectivement de 100 mg/l et 103 mg/l (tableau XXXII), une hypercalcémie dans notre étude a été observée chez 44.1% de nos patients, et était \geq 115mg/l chez 26.5%, elle a été la cause de l'insuffisance rénale chez 4 patients de notre série.

La fréquence de l'hypercalcémie chez les patients présentant une insuffisance rénale dans la série de Knudsen et al a été de 46%, et Bladé et al et Eleutherakis et al ont rapporté une hypercalcémie \geq 115 mg/l dans respectivement 53% et 67.7% des cas (tableau XXXII).

Tableau XXXII : Fréquence de l'hypercalcémie chez les patients présentant un MM avec complication rénale

Auteurs	Pays	Nombre de cas	Ca ²⁺ >105 mg/l	Ca ²⁺ \geq 115 mg/l
Sakhuja et al	Inde	55	32.7%	-
Soleymanian et al	Iran	57	35%	-
Liu et al	Chine	91	44%	-
Knudsen et al	Suède	225	46%	-
Park et al	Corée du sud	117	-	22.2%
Bladé et al	Espagne	94	-	53%
Eleutherakis et al	Grèce	160	-	67.7%
Notre série	Maroc	34	44.1%	26.5%

4.4. Vitesse de sédimentation

La vitesse de sédimentation est typiquement accélérée au cours du MM, celle-ci est directement liée à la présence des immunoglobulines monoclonales et peut être normale en cas de myélome à chaînes légères ou myélome non sécrétant ou lorsqu'il existe des cryoglobulines [67]. Dans les séries de Bouatay et al et Kyle et al, la VS était accélérée chez respectivement 77.6% et 84% des patients. Chkir et al [60] et Gaougaou et al, rapportent des fréquences encore plus élevées de 92% et 94,6%.

Dans notre série, elle était accélérée chez 87% de nos patients ayant bénéficié d'une mesure de la VS avec une valeur moyenne de 93.2 mm, tandis que Mayara et al rapportent une moyenne de 130 mm.

5. Données hématologiques

5.1. Hémogramme

L'anémie comme précédemment citée, est l'une des principales manifestations hématologiques du MM, elle est observée chez 40 à 72% des patients au moment du diagnostic [50,51,74], des fréquences plus augmentées dépassant 80% ont été rapportés par plusieurs auteurs [67,73]. L'anémie est le plus souvent normochrome normocytaire mais une macrocytose [74] peut être également observée.

Plusieurs mécanismes jouent un rôle important dans la survenue d'une anémie au cours du myélome notamment l'infiltration directe et le remplacement de la moelle osseuse par les cellules myélomateuses, l'inhibition de l'érythropoïèse induite par les cytokines tel que IL-1 et le TNF- α , l'expression à la surface des plasmocytes tumoraux des récepteurs Fas-ligand et TRAIL qui interviennent dans l'apoptose des progéniteurs érythroïdes, mais aussi le déficit en érythropoïétine observé chez les patients présentant une insuffisance rénale [14,84,86], ce qui pourra expliquer une fréquence plus élevée de l'anémie chez ces patients. Dans plusieurs séries l'anémie constitue un facteur de mauvais pronostic et sa sévérité diffère d'une étude à l'autre mais généralement une $Hb \leq 8$ g/dl est observée dans à peu près 10% des cas.

Dans notre série, l'anémie était présente chez 79.4% des patients essentiellement normochrome normocytaire, le taux moyen de l'Hb était de 9.3g/dl. Nos résultats sont proches de ceux de Mayara et al qui ont rapporté une fréquence de 80.6%, tandis que dans la série de Soleymanian et al cette fréquence atteignait 88% avec un taux moyen de 9.1 g/dl.

Dans notre étude l'anémie était < 10 g/dl dans 67.4% des cas et dans la série d'Eleutherakis et al la fréquence retrouvée était de 72.5% (tableau XXXIII).

Dans notre étude l'anémie était sévère avec une Hb < 8.5g/dl dans 35.3% des cas. Liu et al rapportent une Hb < 8.5g/dl chez 68% des patients présentant un MM compliqué d'une insuffisance rénale.

Tableau XXXIII: Fréquence de l'anémie chez les patients présentant une complication rénale

Auteurs	Anémie (Hb<10 g/dl)
Eleutherakis et al	72.5%
Al-Mueilo	70.6%
Park et al	69.2%
Notre série	67.4%

Le taux des leucocytes et des plaquettes est le plus souvent normal au moment du diagnostic du MM. La leucopénie, la neutropénie et la thrombopénie le plus souvent modérées n'ont été rapportées que chez moins de 10% des patients atteints de myélome [74,84,86].

Dans les séries de Bouatay et al et Gaougaou et al, la fréquence de la leucopénie était plus élevée, elle a été retrouvée dans respectivement 14.8% et 18% des cas. Ces 2 auteurs ont rapporté également une plus grande fréquence de la thrombopénie qui a été observée chez 33.3% et 22% des patients. Dans la série de Bouatay et al la présence d'une leucopénie et une thrombopénie était associée à un pronostic plus réservé. En effet, celles-ci ne surviennent qu'à un stade avancé de la maladie et reflètent une forte masse tumorale.

Dans notre série, la neutropénie était présente dans 14.7% des cas, une thrombopénie a été observée chez 6 patients soit 17.6% des cas, Mayara et al ont rapporté une fréquence plus élevée de la thrombopénie objectivée dans 25.9% des cas.

5.2. Myélogramme

La réalisation d'une ponction sternale avec myélogramme \pm complétée par une biopsie ostéomédullaire est une étape essentielle pour le diagnostic du MM. Elle permet d'apprécier quantitativement et qualitativement l'infiltration plasmocytaire tumorale qui est le plus souvent diffuse mais pouvant aussi être nodulaire.

Les cellules myélomateuses ressemblent le plus souvent aux plasmocytes normaux, la présence d'anomalies morphologiques, de plasmocytes dystrophiques ou immatures contribue grandement au diagnostic du myélome. Les cellules immatures ou plasmoblastes observées dans à peu près 15% des cas sont associées à un pronostic plus péjoratif [74,84,89].

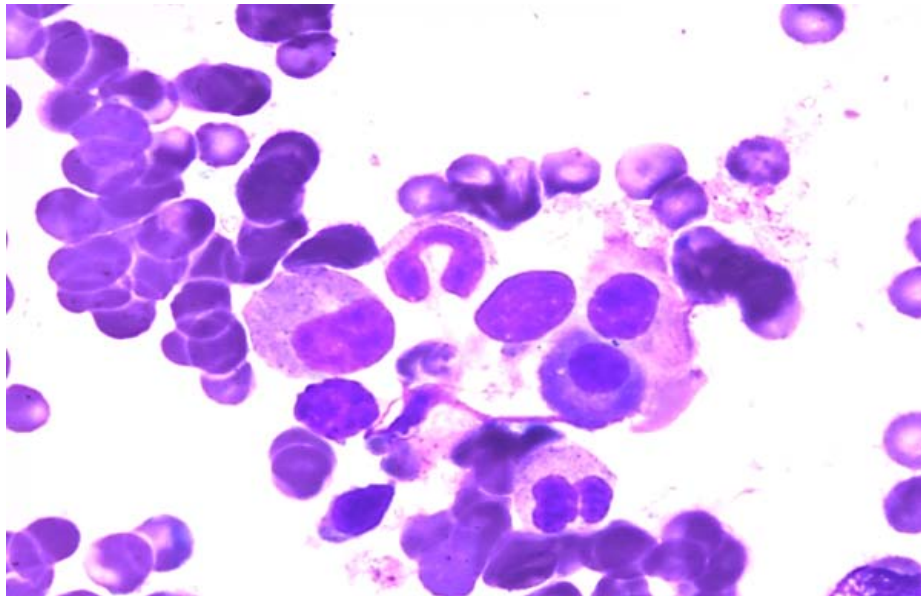


Figure 33 : Myélogramme montrant une plasmocytose avec atypies profondes cytonucléaires (service de Néphrologie CHU Mohammed VI, Marrakech)

À l'immunophénotypage, les plasmocytes tumoraux sont généralement CD45 négatives, CD38 et CD138 positives, le CD56 est présent dans 55 à 78% des cas, tandis que la CD19 est exprimée chez 10 à 15% des patients [74,84].

Dans la série de Kyle et al, une infiltration plasmocytaire médullaire $\geq 10\%$ était présente chez plus de 96% des patients, elle était $>30\%$ dans 70% des cas, tandis que Bouatay et al ont

rapporté des fréquences plus réduites de 76% et 50%. L'importance de l'infiltration plasmocytaire médullaire constitue pour certains auteurs un important facteur prédictif de la survie et de la réponse au traitement.

Dans notre série, une plasmocytose médullaire $\geq 10\%$ était présente chez 90.6% de nos patients, elle était $> 30\%$ chez 17 patients soit 54.1% des cas. La plasmocytose moyenne dans notre série était de 40%, celle-ci est proche de celle rapportée par Mayara et al qui était de 49%.

6. Données radiologiques

Les atteintes osseuses constituent également l'une des principales caractéristiques du MM particulièrement les lésions ostéolytiques qui en plus d'être l'un des critères CRAB sont corrélées à l'importance de la masse tumorale dans la classification de Durie et Salmon [90].

Les radiographies standards du squelette restent encore dans plusieurs formations les techniques de référence pour détecter les atteintes osseuses au cours du myélome fait de leur disponibilité et leur faible coût [91].

Il est estimé qu'à peu près 80% des patients présentent au moment du diagnostic de leur maladie des lésions osseuses aux radiographies standards [74,81] à type d'ostéolyses, de déminéralisation osseuse diffuse ou de fractures pathologiques. Ces lésions concernent essentiellement le squelette axial notamment les vertèbres, le crâne, la cage thoracique, le bassin mais aussi les extrémités proximales des os longs (fémur et humérus) [91,92,93].

L'aspect caractéristique des lésions ostéolytiques au cours du myélome visibles essentiellement au niveau du crâne de profil et du bassin est celui de lacunes arrondies ou ovalaires à l'emporte-pièce de contours réguliers sans réaction périostée et sans condensation péri lacunaire. Cet aspect permet de les différencier des lacunes en rapport avec des métastases osseuses, et au niveau des os longs la présence d'une érosion endostéale de la corticale est très évocatrice [91,93].

Les lésions qui seraient responsables d'ostéosclérose sont rarement objectivées au cours du myélome, elles sont observées chez certains patients après traitement et peuvent servir comme marqueurs de guérison [84].

Dans 10 à 20% des cas, aucune lésion osseuse n'est identifiée du fait que les lésions ostéolytiques n'apparaissent sur les radiographies standards que lorsque plus de 30% de la trame osseuse est détruite, de même elles sont également observateur-dépendants.

Dans l'étude rapportée par Singh et al [95], une deuxième analyse des clichés radiologiques standards de 83 patients atteints de myélome a permis de mettre en évidence des anomalies supplémentaires dans 23% des cas.

Les nouvelles techniques d'imagerie notamment la TDM, l'IRM, PET FDG et le PET scan FDG trouvent de plus en plus leurs indications pour l'exploration des lésions osseuses au cours du myélome [91,92,93]. Regelink et al [94], ont conclu après une revue systématique de la littérature incluant toutes les études comparant les radiographies standards aux nouvelles techniques d'imagerie que ces dernières étaient plus sensibles pour détecter les atteintes osseuses au cours du myélome, sauf pour les lésions localisées au niveau du crâne et les côtes pour lesquelles les radiographies standards ont montré une plus grande sensibilité.



Figure 34: TDM en coupe sagittale montrant une lésion ostéolytique au niveau de L4 associée à une fracture pathologique [92]

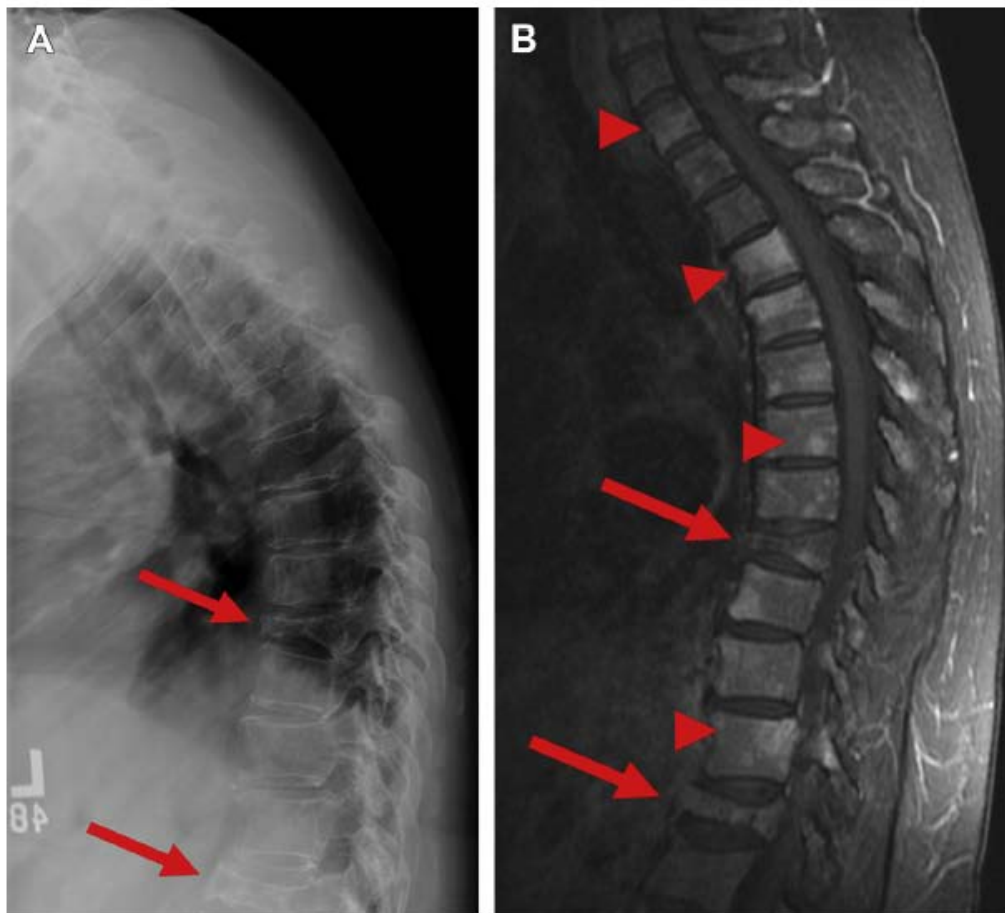
L'IRM apparaît plus avantageuse. Dans l'étude Baur et al [97], elle a prouvé sa supériorité par rapport à la TDM, l'IRM permet d'identifier les lésions focales et diffuses de la moelle avant l'apparition d'une destruction osseuse [91].

En cas de suspicion d'une compression médullaire, elle reste la technique de référence et elle permet d'apprécier le niveau et l'importance de la compression, la taille de la masse tumorale et le degré de son extension vers l'espace épidurale, elle permet aussi de distinguer entre une fracture compressive d'origine maligne et celle en rapport avec une ostéoporose [91,92,93].

L'IRM présente également une valeur pronostique démontrée dans plusieurs études [96,98], le nombre de lésions observées est corrélé à la réponse au traitement et la survie des patients.

Dans la série de Kumamoto et al [96], la survie médiane à 5 ans était plus réduite (30%) chez les patients présentant des anomalies à l'IRM comparés à ceux sans anomalies (80%), cette valeur pronostic a mené Durie et al à intégrer les lésions observées à l'IRM dans la classification Durie et Salomon plus afin de mieux évaluer le pronostic du myélome.

Toutefois les plus grands désavantages de cette technique d'imagerie, restent son coût élevé et son manque de disponibilité [91].



Figures 35 : Figure A : radiographie du thorax de profil montrant 2 tassements vertébraux l'un thoracique et l'autre lombaire (flèches rouges), Figure B : IRM séquence T1 avec injection de produit de contraste objectivant en dehors des tassements vertébraux plusieurs autres lésions osseuses (triangles rouges) [99]

La TDM multi-détecteur constitue une bonne alternative, elle demeure sensible pour identifier les lésions ostéolytiques de petite taille < 5mm [91,97].

Le PET scan FDG a également démontré une plus grande sensibilité pour détecter les lésions osseuses au cours du myélome comparé aux radiographies standards [99]. Son plus grand avantage est sa capacité de distinguer entre un myélome actif (FDG positif) et une MGUS ou un myélome indolent, la MGUS étant le plus souvent FDG négative. Il a prouvé également son

avantage pour le suivi des patients, en effet la persistance de la fixation du FDG après traitement est corrélée à la survenue de rechutes précoces [92,99].

La fréquence des anomalies radiologiques au cours du MM notamment les lésions ostéolytiques diffèrent d'une étude à l'autre. Ces dernières ont été observées au moment du diagnostic dans la série de Kyle et al chez 66% des patients, et dans la série de Bouatay et al et Gaougaou et al ces lésions étaient présentes dans respectivement 50 et 55% des cas, tandis que dans l'étude de Laanani et al [66] cette fréquence a atteint 70%.

Les fractures pathologiques, les tassements vertébraux et l'ostéoporose étaient retrouvés dans la série de Kyle et al dans respectivement 26%, 22% et 23% des cas. Par ailleurs ces auteurs ont rapporté que 25% des patients n'ayant pas présentés une atteinte osseuse au moment du diagnostic l'ont développé secondairement à un certain moment de l'évolution de leur maladie.

Dans notre série, les lésions ostéolytiques ont été observées dans 42.8% des cas, localisées essentiellement au niveau du crâne, du bassin et du rachis. La déminéralisation osseuse diffuse était présente dans 8.8% des cas, les fractures pathologiques ont été objectivées chez 2 patients soit 5.8% tandis qu'un tassement vertébral n'a été retrouvé que chez une seule patiente. L'IRM a contribué à détecter les lésions osseuses chez 3 de nos patients chez qui elle a mis en évidence une atteinte vertébrale diffuse.

Soleymanian et al ont rapporté une fréquence des lésions ostéolytiques de 48.5% proche de nos résultats, les fractures pathologiques touchant essentiellement le fémur ont été notées chez 3% des patients, par contre l'atteinte vertébrale était plus fréquente dans cette série objectivée dans 27.5% des cas. Almueilo et Liu et al ont rapporté une fréquence plus réduite des lésions ostéolytiques présentes chez respectivement 20.3% et 36% des patients présentant un MM compliqué d'une insuffisance rénale (tableau XXXIV).

Tableau XXXIV: Fréquence des lésions ostéolytiques chez les patients présentant un MM avec complications rénales

Auteurs	Fréquences (%)
Al-Mueilo	20.3
Sakhuja et al	23.6
Liu et al	36
Soleymanian et al	48.5
Notre série	42.8

7. Données de la PBR

La réalisation d'une PBR n'est pas systématique chez les patients présentant un MM compliqué d'une atteinte rénale, surtout lorsqu'il existe un tableau clinique typique d'une NCM. Cependant celle-ci reste indispensable devant un doute diagnostique ou la suspicion d'une atteinte glomérulaire en l'absence d'identification de dépôts amyloïdes sur une biopsie non invasive. Elle permet ainsi d'apprécier le type de lésion, les structures rénales impliquées et d'évaluer le pronostic

Indication de la PBR [20]

- ❖ Devant la Suspicion d'une atteinte glomérulaire avec présence d'une albuminurie significative supérieure à 1g/24h et en l'absence de la mise en évidence de dépôts amyloïdes sur une biopsie non invasive
- ❖ Chez les patients présentant une insuffisance rénale anurique chez qui une immunoglobuline monoclonale n'a pas été identifiée à l'EPS
- ❖ Chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère nécessitant une hémodialyse
- ❖ En l'absence de circonstance déclenchante

Dans les 2 plus grandes études portant sur les biopsies rénales de patients atteints de myélome [100,101], la NCM, l'amylose AL et la LCDD ont constitué les principales lésions rencontrées. Dans la série de Montseny et al [100], ces lésions ont été observées chez

respectivement 48%, 35% et 22% des patients, Nasr et al [101] ont rapporté une fréquence plus diminuée de la NCM et l'amylose AL retrouvées dans 33% et 21% des cas.

Dans cette dernière série contrairement à celle de Montseny et al, les patients présentant une atteinte rénale non directement liée à la présence d'immunoglobulines monoclonales ou non liée au MM ont été également incluses qui pourrait expliquer la différence des résultats entre ces deux études (tableau XXXV).

Dans la série de Nasr et al, la nécrose tubulaire aigüe a représenté la principale lésion rénale non dépendante du composant monoclonal et elle a été objectivée chez 9% des patients, elle était liée dans la plupart des cas à une prise d'AINS, une déshydratation, une hypercalcémie ou la prise de zolédronate. Il est à noter que certains patients peuvent présenter une association de plusieurs lésions rénales.

Tableau XXXV : Fréquences des lésions histologiques rénales dans la série de Nasr et al et Montseny et al

Auteurs	NCM	Amylose AL	LCDD	HCDD	LHCDD	Tubulopathie proximale	Autres
Nasr et al	33%	21%	19.4%	1%	1%	0.5%	21.5%
Montseny et al	48%	35%	22%	0%	0%	0%	13%

Dans notre série, la PBR a été réalisée chez 6 patients essentiellement devant l'existence d'un tableau d'atteinte glomérulaire, la NCM était présente dans 76.4% des cas et a été objectivée sur la PBR chez 3 patients. L'amylose AL a été retrouvée dans 8.8% des cas, la biopsie des glandes salivaires accessoire a contribué au diagnostic chez un seul de nos patients, la LCDD et l'atteinte tubulaire proximale (syndrome de Fanconi) n'ont été observées chez aucun patient.

Mayara et al ont rapporté des résultats proches de ceux retrouvés dans notre étude, la NCM et l'amylose AL ont été objectivées dans cette série dans respectivement 78.5% et 11.4% des cas, la LCDD n'a été identifiée que dans seulement 3.5% des cas tandis qu'aucun cas d'atteinte tubulaire proximale n'a été noté.

Par ailleurs l'une de nos patientes a présenté une GEM révélée par un syndrome néphrotique massif. Dans l'étude rapportée par Guiard et al [102], portant sur 26 patients présentant une atteinte glomérulaire avec dépôts d'IgG, la GEM a été observée chez 14 patients dont un présentant un MM, toutefois même si ce type d'atteinte est possible au cours du myélome il reste rarement rencontré.

8. Classifications pronostiques

Le MM est caractérisé par une grande disparité pronostique comme en témoigne les survies allant de quelques semaines à plus de 10 ans. De très nombreux facteurs pronostics ont été décrits, leur association permet de potentialiser le pouvoir prédictif de la survie chez les patients atteints de myélome [103].

La masse tumorale est l'un des premiers facteurs pronostics identifiés [104], dès son introduction en 1975 la classification de Durie et Salmon a constitué la méthode de référence pour apprécier la masse tumorale [103,104,110], en se basant sur certains paramètres biologiques notamment le taux d'hémoglobine, la calcémie, le taux sérique et urinaire des immunoglobulines monoclonales, ainsi que les lésions osseuses observées sur les radiographies standards. Les patients sont répartis en 3 stades selon l'importance de la masse tumorale déterminée, chaque stade est sous classé A ou B en fonction de la concentration sérique de la créatinine <20 mg/l ou ≥ 20 mg/l [93].

La masse tumorale est corrélée à la survie chez les patients atteint de MM, dans l'étude de Durie et al [93], la survie médiane chez les patients stade IA était de presque 5 ans tandis que les patients stade IIIB avaient une survie médiane plus réduite de 14.7 mois.

Toutefois cette classification présente quelques désavantages notamment pour la cotation des lésions osseuses, mais aussi l'absence de prise en considération de certains paramètres importants tels que l'index de prolifération des cellules myélomateuses.

En 1989, Cavo et al [108] ont suggéré d'ajouter le taux des plaquettes à cette classification, ils ont constaté dans leur étude que les patients classées stade II et III présentant une

thrombopénie ($Pq < 150000$) avaient un pronostic plus péjoratif avec une survie médiane de 9 mois.

Bataille et al et Norfolk et al ont été les premiers à révéler la forte valeur pronostique de la $\beta 2$ microglobuline [109], cette dernière constitue la chaîne légère du CMH de classe 1 présente à la surface de toutes les cellules nucléées, elle est relarguée dans le sérum par clivage protéolytique, puis éliminée essentiellement par le rein dont elle reflète la fonction [14]. L'augmentation de son taux sérique est fortement corrélée à l'importance de la masse tumorale au cours du MM, mais sa concentration augmente aussi en cas d'insuffisance rénale qui elle-même est un facteur pronostic négatif [14,104].

En 2005, l'IMWG a établi le score ISS (tableau XXXVI) basé sur la concentration sérique de la $\beta 2$ microglobuline et celle de l'albumine, cette association est considérée comme une méthode plus simple et plus puissante pour évaluer le pronostic des patients, incluant deux paramètres biologiques ayant prouvé leur valeur pronostique et dont le dosage est facile et reproductible.

Tableau XXXVI: Score ISS (international staging system) établi par l'IMWG

Stades	Critères	Suive médiane
I	$\beta 2$ microglobuline < 3.5 mg/l et albumine sérique ≥ 35 g/l	62 mois
II	Ni critères du stade I ni critères du stade III	44 mois
III	$\beta 2$ microglobuline ≥ 5.5 mg/l	29 mois

La CRP constitue également un marqueur pronostic, elle reflète l'activité de l'IL6 qui est nécessaire pour la survie et la prolifération des cellules myélomateuses [104].

Bataille et al [106] ont proposé d'associer la CRP et la $\beta 2$ microglobuline pour apprécier le pronostic des patients atteints de myélome, et ont pu identifier 3 groupes de patients ceux à faible risque, risque intermédiaire ou haut risque avec respectivement des survies médianes de 54 mois, 27 mois et 6 mois. Toutefois, la valeur pronostique de la CRP n'est utile qu'en cas d'absence d'infection ou d'inflammation [104].

L'étude des anomalies chromosomiques est probablement la principale avancée de ces dernières années dans la détermination du pronostic au cours du MM [103]. L'analyse cytogénétique effectuée par la technique FISH a pu déceler la présence d'anomalies chromosomiques chez plus de 90% des patients [110]. Dans une étude menée par l'ECOG portant sur 351 patients atteints de myélome, la présence d'une délétion 17p, d'une translocation t(4;14) ou t(14;16) étaient associées à un pronostic plus péjoratif avec une survie médiane de 24.7 mois [111].

Le score R-ISS (tableau XXXVII) prend en considération la présence ou non des anomalies cytogénétiques de haut grade (t(4 ;14), t(14 ;16), délétion 17p) et la concentration sérique des LDH. Ces dernières constituent un important marqueur pronostic au cours de plusieurs hémopathies malignes notamment les leucémies et les lymphomes. Certains auteurs [107] ont démontré que le taux sérique élevé des LDH même s'il n'est observé que dans 15 à 20% des cas de myélome, reflète un stade avancé de la maladie et a un important impact sur la survie des patients qui est plus réduite. Le score R-ISS permet ainsi une meilleure évaluation du pronostic chez les patients atteint de MM.

Tableau XXXVII: Score ISS révisé (R-ISS: revised international staging system) [112]

Stades	Critères
I	Tous les critères suivants doivent être présents : Taux sérique d'albumine \geq 35 g/l β 2 microglobuline $<$ 3.5 mg/l Absence d'anomalie cytogénétiques de haut grade Absence d'élévation des LDH sériques
II	Patients ne répondant ni aux critères du stade I ni à ceux du stade III
III	Les 2 critères suivants doivent être présents β 2 microglobuline \geq 5.5 mg/l Présence d'anomalies cytogénétiques de haut grade ou une élévation des LDH sériques

L'importance de la masse tumorale chez nos patients n'a pu être évaluée que par la classification de Durie et Salmon, les autres paramètres biologiques notamment la β 2 microglobuline, n'ont pas pu être appréciés chez tous nos patients, et l'étude cytogénétique n'était pas systématiquement demandée.

Selon la classification de Durie et Salmon, 22 de nos patients (64.7%) ont été classés stade III, ce qui correspond à une forte masse tumorale, les autres patients ont été classés stades I ou II dans respectivement 26.5% et 8.8%. La plupart des études incluant des patients atteints de MM présentant une complication rénale, ont rapporté une prédominance du stade III de la classification de Durie et Salmon (tableau XXXVIII), en effet la survenue d'une atteinte rénale au cours du myélome reflète le plus souvent une forte masse tumorale ce qui peut être lié au retard de consultation et de diagnostic chez ces patients.

Tableau XXXVIII: Importance de la masse tumorale évaluée par la classification de Durie et Salmon chez les patients présentant un MM avec complications rénales

Séries	Stadel	Stade II	Stade III
Mayara et al	2%	14.5%	83.3%
Bladé et al	1%	11%	82%
Knudsen et al	4.4%	17.7%	77.7%
Al-Mueilo	11.8%	5.8%	82.4%
Notre série	26.5%	8.8%	64.7%

9. Modalités thérapeutiques

❖ Traitement de l'insuffisance rénale

Au cours du MM, l'insuffisance rénale constitue une urgence diagnostique et thérapeutique. Une chimiothérapie anti myélomateuse doit être rapidement initiée après confirmation du diagnostic. Le traitement symptomatique reste toutefois nécessaire, et vise à lutter contre les facteurs favorisant la précipitation des chaînes légères au niveau des tubules rénaux ou directement impliqués dans la survenue de l'insuffisance rénale, il repose sur une réhydratation adéquate afin d'obtenir une diurèse optimale, le traitement d'une hypercalcémie et des infections ainsi que l'arrêt de tout agent néphrotoxique (aminosides, furosémide, AINS, produits de contraste). L'alcalinisation des urines bien qu'utilisée dans plusieurs formations n'a pas prouvée son rôle dans la réversibilité de l'insuffisance rénale au cours du myélome [59,62].

9.1. Epuration extrarénale des CLL

L'épuration rapide des CLL circulantes soit par échanges plasmatiques, soit à l'aide de membranes de dialyse de très haute perméabilité, est proposée comme modalité de prise en charge chez les patients atteints de MM compliqué d'une IRA [11], d'autant plus qu'il existe une forte production de CLL monoclonales.

Dans une étude menée à la Mayo clinic par Burnette et al [113] et incluant 14 patients chez qui une NCM a été fortement suspectée ou prouvée histologiquement, une chimiothérapie à base de Bortézomib renforcée par des échanges plasmatiques dans les 7 jours suivant le diagnostic, a permis une réduction importante du niveau des CLL circulantes, ainsi qu'une amélioration de la fonction rénale dans plus de 80% des cas.

Une méta-analyse menée par Yu et al [114] portant sur 3 études randomisées de patients atteints de MM compliqué d'une IRA et traités par une chimiothérapie seule ou une association d'une chimiothérapie aux échanges plasmatiques, a permis de démontrer que le nombre de patients demeurant dépendants de l'hémodialyse à 6 mois, était significativement plus réduit dans le groupe ayant bénéficié d'une association chimiothérapie-plasmaphérèse, mais aucun impact sur la survie médiane de ces patients n'a été observé. Toutefois, malgré ces résultats, les bénéfices des échanges plasmatiques dans la prise en charge de l'IRA compliquant un MM restent controversés.

D'autres données indiquent que l'utilisation d'une membrane de dialyse de très haute perméabilité aux protéines réduit de façon efficace la concentration des CLL circulantes chez les patients présentant un myélome compliqué d'une IRA nécessitant le recours à une hémodialyse [11].

Dans l'étude de Hutchison et al [115], l'utilisation de ces membranes en association à une chimiothérapie chez 19 patients présentant une NCM prouvée histologiquement a permis chez 13 patients une réduction rapide et prolongée de la concentration sérique des CLL ainsi qu'un sevrage de la dialyse à une médiane de 27 jours. Cette association a permis une amélioration de la fonction rénale dans 74% des cas avec un impact positif sur la survie médiane de ces patients qui était significativement plus améliorée.

Dans une autre étude menée par Hutchison et al [116] incluant 67 patients avec une IRA compliquant un MM, le recours à une hémodialyse avec une membrane de très haute perméabilité en association à une chimiothérapie, a permis une réduction des concentrations sériques des CLL chez 67% des patients à j12 du traitement mais aussi un sevrage de

l'hémodialyse dans 63% des cas. Les principaux facteurs prédictifs du sevrage étaient le degré de réduction de la concentration sérique des CLL à j12 et à j21 du traitement ainsi que le moment de début de l'hémodialyse.

Cependant, même si cette technique apparaît prometteuse son efficacité réelle doit être confirmée par de plus grandes études. Deux essais randomisés EuLITE et MYRE sont actuellement menés dans ce but [11,62].

9.2. Chimiothérapie

Une chimiothérapie systémique doit être rapidement instaurée chez les patients présentant un MM avec insuffisance rénale, afin de diminuer la production des CLL toxiques. La chimiothérapie conventionnelle à base d'agents alkylants notamment l'association mélfalhan-prednisone ne permet qu'une amélioration modérée de la fonction rénale chez ces patients [61], et l'ajustement des doses du mélfalhan qui est essentiellement éliminé par le rein est nécessaire. En effet, le mélfalhan administré à une posologie standard de 0.25 mg/kg/j est associé à une toxicité hématologique plus élevée chez ces patients [61,62,117].

Les schémas incluant une forte dose de dexaméthasone notamment le protocole VAD, ont longtemps été les plus utilisés et donnent une meilleure réponse rénale comparé aux schémas à base d'agents alkylants avec une dose standard de corticoïdes. L'utilisation de la dexaméthasone [61] à forte dose reste indiscutable [62], en effet celle-ci permet une réduction rapide de la concentration des chaînes légères grâce à son action pro-apoptotique sur les plasmocytes et par ses effets d'hypercatabolisme protéique, en plus elle possède une action anti-inflammatoire sur les lésions tubulo-interstitielles observées au cours de la NCM [118,117].

L'avènement des nouveaux agents thérapeutiques notamment les immunomodulateurs (thalidomide et lénalidomide) et les inhibiteurs du protéasome (bortézomib) a significativement modifié le traitement initial chez les patients présentant un MM avec insuffisance rénale [11,59]. Plusieurs études ont démontré que l'association de ces nouvelles molécules à la dexaméthasone entraînait une récupération rénale chez la plupart des patients. Dans l'étude menée par Roussou et

al [119], ces agents thérapeutiques ont prouvé une plus grande efficacité comparée à la chimiothérapie conventionnelle.

Les schémas à base de Bortézomib sont actuellement considérés comme les traitements de choix [62]. Ce dernier est doué d'une action inhibitrice sur la voie Nf-kB et la MAPK impliquée dans la réaction inflammatoire tubulo-interstitielle observée au cours de la NCM et réduit ainsi le risque d'apparition d'une fibrose interstitielle [117].

Sa clairance est indépendante de la fonction rénale et ne nécessite aucune adaptation de sa posologie.

Dans l'étude rapportée par Dimopoulos et al [120] évaluant l'efficacité du thalidomide, du bortézomib et du lénalidomide chez 133 patients présentant un MM nouvellement diagnostiqué compliqué d'une insuffisance rénale, 77% des patients traités par les schémas à base de bortézomib ont significativement amélioré leurs fonctions rénales, comparés aux protocoles incluant le thalidomide (55% des patients) ou le lénalidomide (43% des patients). L'association du Bortézomib à la dexaméthasone ou au mélfalhan et prednisone chez les sujets âgés reste le traitement de référence des patients présentant un MM avec insuffisance rénale [62].

Le thalidomide a également prouvé son efficacité chez ces patients, cette molécule n'est pas excrétée par le rein et ne nécessite pas une modification de sa posologie. La récupération rénale chez les patients traités par des schémas à base de thalidomide le plus souvent incluant une forte dose de corticoïdes, varie de 55 à 70% chez les patients nouvellement diagnostiqués, et elle est proche de 60% en cas de myélome en rechute ou réfractaire [62], le thalidomide apparaît sans risque chez les patients présentant un MM avec insuffisance rénale sous réserve de ne pas dépasser une dose de 200mg/j [117]. Cependant, certains auteurs rapportent la survenue d'hyperkaliémies non expliquées chez les patients sous hémodialyse [121].

Son analogue le lénalidomide éliminé essentiellement par le rein et dont la toxicité hématologique est étroitement liée à la fonction rénale, nécessite une adaptation de sa posologie chez les patients présentant une insuffisance rénale [61,62,117]. Dans l'essai clinique phase 3 mené par Dimopoulos et al [121] dans le but d'évaluer l'association lénalidomide dexaméthasone

chez 353 patients atteints de MM en rechute et/ou réfractaire dont 98 patients avaient une insuffisance (modérée chez 82 patients et sévère chez 16 patients), une amélioration de la fonction rénale a été observée dans 71% des cas, mais ces patients ont présenté plus fréquemment une thrombopénie, et avaient une survie médiane plus réduite comparés aux patients avec fonction rénale normale.

Tableau XXXIX: Doses des principaux agents thérapeutiques utilisés au cours de MM chez les patients présentant ou non une insuffisance rénale [62] [117]. **Clcr** : clairance de la créatinine, **PO** : voie orale, **M** : IR modérée, **S** : IR sévère

Agent thérapeutique	Clcr \geq 60 ml/ min	Clcr 30–59 ml/min (M) Clcr 15–29 ml/min (S)	Clcr < 15 ml/min Hémodialyse (HD)
Déxaméthasone	40 mg de j1–j4 et j8 à j11 ou à j1–j8–j15–j22 chaque 28 jours 20mg si Age \geq 75 ans	Pas de modification de la dose	Pas de modification de la dose
Mélphalan	PO : 0,15–0,25 mg/kg/j pendant 4 à 7j Haute dose : 200mg/m ²	PO : dose réduite de 25% (0,11–0,19mg/kg/j) pendant 4 à 7 j Haute dose : 140mg/m ²	PO : dose réduite de 50% (0,0175–0,125 mg/kg/j) pendant 4 à 7j Haute dose : 140 mg/m ²
Bortézomib	1.3 mg/m ² en perfusion IV ou en SC à j1–j4–j8–j11 Ou à j1–j8–j15–j22 chaque 28 j	Pas de modification de la dose	Pas de modification de la dose HD : à administrer après la séance
Thalidomide	50–200 mg/j de j1 à j28 chaque 4 semaines Ne pas dépasser 200mg/J Surveillance de la kaliémie	Pas de modification de la dose	Pas de modification de la dose
Lénalidomide	25 mg/j de j1 à j21 chaque 28 j	M : 10 mg/j augmenté à 15mg/J si absence d'effets secondaires S : 15 mg/48h pouvant être réduite à 10mg/j	5mg/j HD : à administrer après la séance

Le cyclophosphamide est un agent alkylant qui présente une pharmacocinétique moins dépendante de la fonction rénale comparée au mélfalan dont il constitue une alternative, et ne nécessite pas une adaptation de sa posologie si la clairance de la créatinine est > 10 ml/min. Sa toxicité est essentiellement hématologique et viscérale [117].

Chez nos patients, le schéma CTD à base de cyclophosphamide thalidomide et dexaméthasone a été le plus utilisé (69.6% des cas), ce schéma semble démontrer un bon rapport efficacité/tolérance dans le MM du sujet âgé.

Dans l'essai randomisé de phase III MRC IX, le schéma CDT a permis d'obtenir un taux de réponse globale atteignant 82.5%, incluant un taux de TBRP et complète dans respectivement 47,5 et 22,5 % des cas [14].

Dans l'étude prospective menée par Kyriakou et al, ce schéma a prouvé son efficacité chez les patients présentant un myélome réfractaire ou en rechute, le taux de réponse était de 90% incluant une réponse partielle dans 62% des cas et une réponse complète dans 17% des cas. Dans cette même série, 12 patients avec insuffisance rénale (Cl Cr > 30 ml/min) ont été inclus, 4 patients ont récupéré une fonction rénale normale et une amélioration significative a été obtenue chez 5 patients. La tolérance et l'efficacité du traitement étaient comparables aux patients avec une fonction rénale normale [123].

9.3. Traitement intensif et autogreffe de cellules souches hématopoïétiques

Le traitement intensif suivi d'une autogreffe de cellules souches hématopoïétiques, reste le traitement de référence chez les patients atteints de myélome nouvellement diagnostiqués éligibles (âge < 65 ans, absence de comorbidités majeurs) à l'autogreffe, même en cas d'insuffisance rénale nécessitant le recours à une hémodialyse. Cette procédure est habituellement précédée de quelques cures de chimiothérapie le plus souvent à base de bortézomib associé à une chimiothérapie conventionnelle (doxorubicine, cyclophosphamide), ou à la thalidomide et la dexaméthasone afin d'induire une réponse hématologique [62].

La mobilisation des cellules souches hématopoétiques est réalisée soit par l'intermédiaire du facteur de croissance granulocytaire G-CSF soit par une cure de cyclophosphamide suivie d'une injection de G-CSF [14,51], le traitement intensif proprement dit repose sur une administration de mélfalan à forte dose 200 mg/m² ajustée chez les patients présentant une insuffisance rénale à une dose de 140 mg/m² qui s'avère aussi efficace [62].

Certains auteurs rapportent une amélioration de la fonction rénale \geq 25% après autogreffe chez un tiers des patients et une survie médiane à 5 ans de presque 35% [124].

10. Profil évolutif et pronostic

L'insuffisance rénale constitue un facteur de mauvais pronostic au cours du MM. En effet elle est associée à une survie médiane plus réduite estimée à presque 2 ans [62] en comparaison à celle des patients avec fonction normale qui est située entre 5 et 7ans [5].

Dans les anciennes séries rapportées dans la littérature, l'amélioration de la fonction rénale après chimiothérapie conventionnelle était obtenue dans 20.5 à 55% des cas [61]. L'avènement des nouveaux agents thérapeutiques notamment le bortézomib a significativement amélioré le taux de réponse rénale pouvant atteindre 70%, la persistance d'une insuffisance rénale en dépit d'un traitement bien conduit a un impact pronostic négatif sur la survie de ces patients.

Dans la série de Bladé et al, la survie médiane chez les patients avec insuffisance rénale persistante, était de seulement 3.8 mois comparés aux patients ayant récupéré leurs fonctions rénales dont la survie médiane était de 28.3 mois (figure 36). Cette dernière était assez proche de celle observée chez les patients sans insuffisance rénale (figure 37)

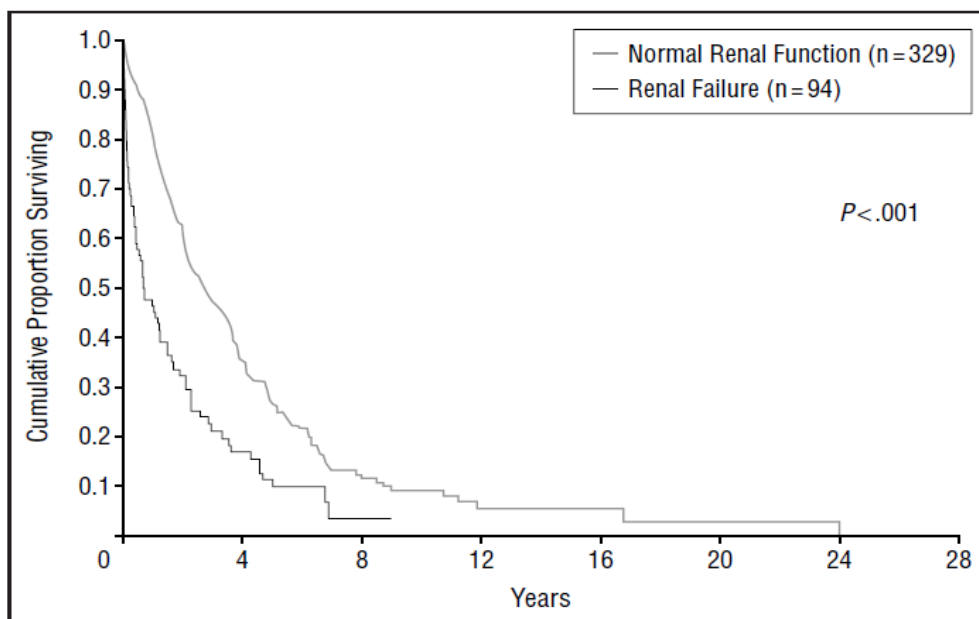


Figure 36: Courbe de survie de 94 patients présentant une insuffisance rénale (2^{ème} courbe) comparés à 329 patients avec fonction rénale normale (survies médianes de respectivement 8.6 et 34.5 mois) [69]

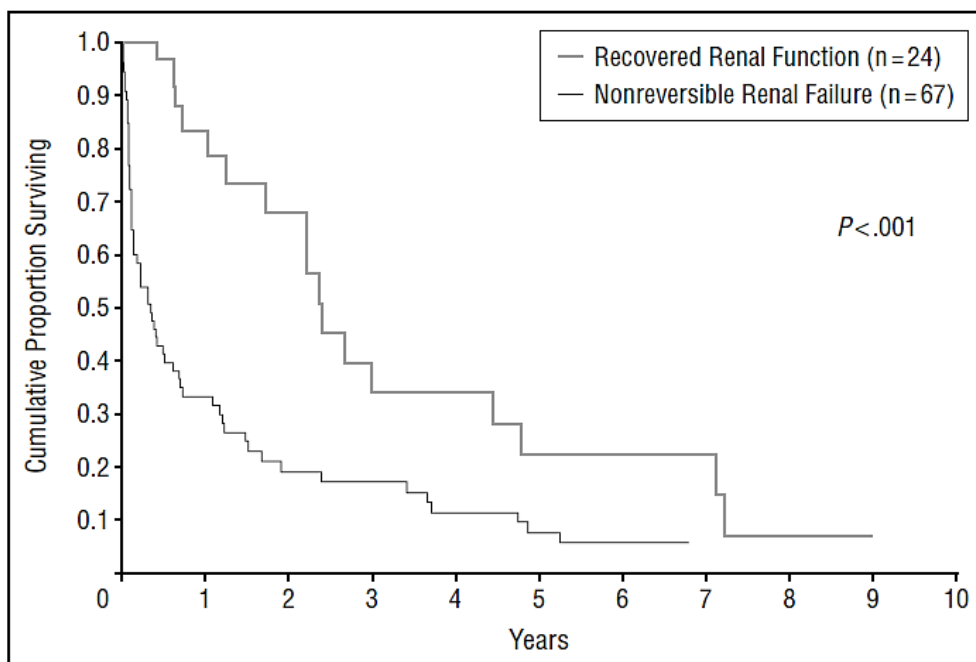


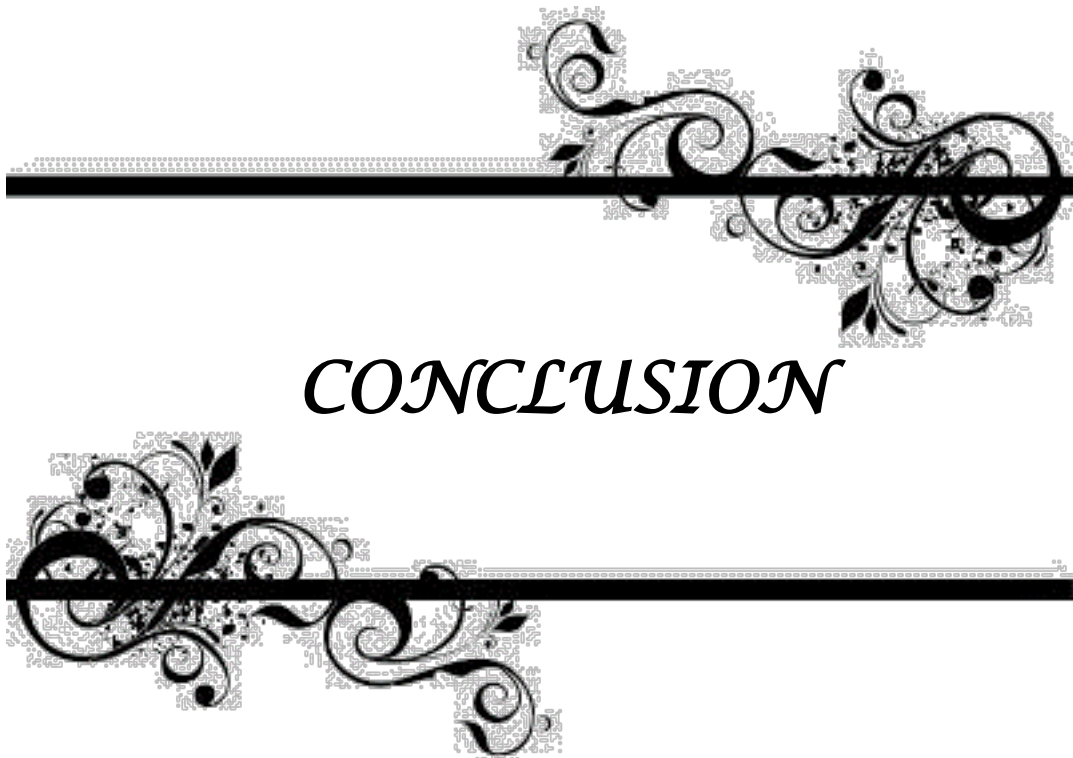
Figure 37 : Courbe de survie de 24 patients ayant récupérés une fonction rénale normale (1^{ère} courbe) comparés 67 patients avec insuffisance rénale irréversible (survie médiane de respectivement 28.3 et 3.8 mois) [69]

La sévérité de l'insuffisance rénale constitue également un important facteur pronostic au cours du MM. Dans la série de Winearls [125] où la fonction rénale a été évaluée par la créatinine sérique, un taux < 15 mg était associé à un pourcentage de survie à 1 an de 80% comparé à 50% si la créatinine est > 23 mg/l. Ceci est probablement lié au fait qu'elle est moins réversible en cas d'insuffisance rénale sévère.

Dans la série de Knudsen et al, une insuffisance rénale sévère (créatinine > 23 mg/l) n'était réversible que dans 40% des cas, tandis qu'une insuffisance rénale modérée (15-23mg/l) était réversible dans 80% des cas. Dans cette même étude, la mortalité à 12 mois était de 50% en cas de créatinine > 23 mg/l comparée à 38% si créatinine était entre 15 et 23 mg/l.

Dans la série de Bladé et al, une créatinine < 40 mg/l constituait le principal facteur prédictif d'une amélioration de la fonction rénale. Dans cette série seulement 8% des patients qui avaient une créatinine ≥ 40 mg/l ont récupéré leur fonction rénale.

Dans notre série, une amélioration de la fonction rénale après chimiothérapie a été obtenue chez 87.5% des patients ayant préservé une fonction rénale altérée après mesures symptomatiques.



CONCLUSION



L'atteinte rénale est fréquente au cours des GM, en particulier le MM. En effet, l'insuffisance rénale est présente chez 20 à 50% des patients atteints de myélome, elle est dans la plupart des cas secondaire à une NCM qui reflète le plus souvent une forte masse tumorale et une production massive de CLL monoclonales directement toxiques pour les tubules rénaux. Il est important de souligner que l'insuffisance rénale aggrave le pronostic du myélome, et augmente la morbi-mortalité.

La prise en charge et le pronostic du MM se sont considérablement améliorés au cours de ces dernières années, avec l'avènement des nouveaux agents thérapeutiques notamment le bortézomib, lethalidomide et le lénalidomide ainsi que la pratique plus courante de l'autogreffe des cellules souches hématopoïétiques, mais la plupart des études qui ont apprécié les progrès thérapeutiques du myélome ont exclus les patients présentant une insuffisance rénale sévère ou même simplement avérée. La prise en charge du MM compliqué d'une atteinte rénale reste ainsi mal codifiée.

Cependant, les nouveaux agents thérapeutiques essentiellement le bortézomib, ont prouvé une grande efficacité dans l'amélioration de la réponse rénale, comme rapporté dans la majorité des études menées chez des patients présentant un MM compliqué d'une insuffisance rénale et qui ont été traités par ces molécules, et deviennent de plus en plus les agents thérapeutiques de premier choix chez ces patients.

L'apport des techniques d'hémodialyse intensive utilisant une membrane de très haute perméabilité en cas de NCM avec IR sévère reste à confirmer.



ANNEXES

Fiche d'exploitation

❖ Identité du patient

- Nom : Prénom :
- Service : IP :
- Sexe : F H Age :
- Origine : Profession :

❖ Renseignements cliniques

1. Motif de consultation :

2. Délai de consultation :

3. Antécédents

➤ Personnels :

▪ Médicaux

- Diabète : Non Oui
- Hypertension artérielle : Non Oui
- Maladie rénale chronique : Non Oui Type :
- Pathologie néoplasique : Non Oui Type :
- Pathologie infectieuse : Non Oui Type :
- Pathologie auto-immune : Non Oui Type :
- Pathologie hépatique : Non Oui
- Autres :

✓ Habitudes toxiques :

- Tabagisme : Non Oui
- Alcoolisme : Non Oui
- Prise médicamenteuse : Non Oui Type :
- Prise de plantes médicinales : Non Oui Type :

✓ Expositions professionnelles :

- Pesticides : Non Oui
- Radiations ionisantes : Non Oui

• Autres :

▪ **Antécédents chirurgicaux :**

.....
.....

➤ **Antécédents familiaux :**.....

4. **Circonstances de découverte de la gammopathie monoclonale :**

.....
.....

5. **Moment de découverte de l'atteinte rénale :**

Révélatrice Concomitante Secondaire

6. **Manifestations cliniques :**

✓ **Signes généraux :**

• TA : FC : FR : T :
..... BU : Diurèse :
Poids : AEG : Non Oui
Déshydratation : Non Oui Syndrome œdémateux : Non Oui

✓ **Signes hématologiques :**

• Syndrome anémique : Non Oui Syndrome hémorragique : Non Oui
Syndrome tumorale : ADP HPM SPM
Syndrome infectieux : Non Oui Foyers infectieux : Non Oui

✓ **Signes osseux :**

• Douleurs osseuses : Non Oui localisation :
Tuméfaction osseuse : Non Oui localisation :
Fractures pathologiques : Non Oui localisation :

✓ **Signes rénaux :**

• Protéinurie : Non Oui Hématurie : Non Oui
Signes d'urémie : Non Oui

✓ **Signes neurologiques :**

- Compression médullaire : Non Oui
- Neuropathie périphérique : Non Oui
- Autres :

✓ **Autres manifestations :**

.....
.....
.....

❖ **Renseignements para cliniques :**

1. **Bilan biologique**

- **EPS :**
Protidémie : Albuminémie :
Pic monoclonal : Non Oui
Zone de migration : Taux :
- **IMFP:**
IgG IgA IgM IgE IgD
Chaîne légère : lambda kappa
- **Dosage pondéral :**
IgG : IgA : IgM :
IgE : IgD :
Chaîne Légère : lambda : Kappa :
- **Fonction rénale :**
Créatinine : Urée :
DFG :
IR : Non Oui
- **Protéinurie de 24h :**
- **EPU :**
Pic monoclonal : Non Oui Zone de migration :
Taux :
- **IFPU :**
IgG IgA IgM IgE IgD
Chaîne légère : lambda kappa

- **Bilan inflammatoire :**

CRP : VS :

- **Ionogramme :**

Ca²⁺+c : Ph: Acu :

Autres :

- **Fonction hépatique :**

ASAT/ALAT : GGT : PAL : BT :

BD :

BI :

- **Béta 2 micro globuline :** **LDH :**

- **Autres :**

2. Bilan hématologique

- **Hémogramme :**

Hb : VGM : CCMH :

GB : PNN : Ly : Mono :

Pq :

- **Frottis sanguin :**

Plasmocytose sanguine : Non Oui

Hématies en rouleau : Non Oui

Autres :

- **Myélogramme :**

Richesse MO : Mégacaryocytes : Plasmocytose :

3. Bilan anatomopathologique :

- **BOM :** Richesse MO: Plasmocytose : Autres :

- **Biopsie d'un processus tumoral :** Plasmocytome : Non Oui Autre :

- **BGSA :** Dépôts amyloïdes périvasculaires : Non Oui Autre :

- **PBR :** Type de lésion : NCM Amylose AL MIDD

Autre:

4. Bilan radiologique :

- **RX du crâne :** Normale : Oui Non Type de lésion :

- **RX du thorax :** Normale : Oui Non Type de lésion :

- **RX du rachis** : Normale : Oui Non Type de lésion :
- **RX du bassin** : Normale : Oui Non Type de lésion :
- **RX des membres** : Normale : Oui Non Type de lésion :
- **TDM** : Faite : Non Oui : Normale : Oui Non : Type de lésion :
.....
- **IRM** : Faite : Non Oui : Normale : Oui Non : Type de lésion :
.....

❖ **Etiologiques** :

- MGUS
- Gammopathie monoclonale maligne:
Type : Myélomes multiple Maladie de Waldenstroëm LLC
Autre:
- Amylose AL
- Autre :

❖ **Pronostic** :

Myélome multiple :

- **Classification de Durie** : Stade 1: Stade A Stade B
Stade 2: Stade A Stade B
Stade 3: Stade A Stade B
- **ISS** : Stade 1 Stade 2 Stade 3

❖ **Traitement** :

- **Traitement symptomatique** : Réhydratation Alcalisation des urines Antalgiques
Autre :
- **Hémodialyse** : Non Oui Nombre de séances :
- **Protocole chimiothérapie** :
- **Autogreffe de moelle** : Non Oui

❖ **Suivi :**

- **Rénal :** Créatinine : DFG : Protéinurie de 24h :
EPU : IFPU :
- **Hématologique :**
Hémogramme :
EPS :
IEPS :
Myélogramme :
BOM :

❖ **Evolution :**

- **Réponse rénale après chimiothérapie : MM**
 Complète Partielle Mineure
- **Réponse hématologique après chimiothérapie : MM**
 RC RCs TBRP RP
 MS MP
- Patient(e) décédé(e): Cause du décès:
- Patient(e) perdu(e) de vue



RÉSUMÉS

Résumé

Le myélome multiple (MM) représente la gammopathie monoclonale (GM) la plus fréquemment associée à une atteinte rénale. L'insuffisance rénale (IR) constitue un tournant évolutif majeur au cours du myélome et elle en aggrave souvent le pronostic. Nous avons mené une étude rétrospective allant de janvier 2015 à octobre 2016, colligée aux services de néphrologie, d'hématologie et de médecine interne du CHU Mohammed VI de Marrakech. Notre principal objectif était d'apprécier le profil épidémiologique, clinique, biologique, histologique, thérapeutique et évolutif de ces atteintes. Nous avons recensé au cours de notre étude 34 cas de MM compliqué d'une atteinte rénale, et qui ont représenté 44.2% de l'ensemble des patients avec myélome nouvellement diagnostiqué. Nous avons noté une nette prédominance masculine (67.6%) dans notre série, l'atteinte rénale a été révélatrice de la maladie dans 47.1% des cas, l'IR a constitué chez nos patients la principale circonstance de découverte du myélome (38.2%) et la principale manifestation de l'atteinte rénale, elle était présente chez 86.2% des patients et il s'agissait le plus souvent d'une IR aiguë. La protéinurie était positive dans 70.5% des cas, elle était faite essentiellement de chaînes légères, et le syndrome néphrotique a été observé chez 8.8% des patients. La NCM a été la principale lésion rénale retrouvée (76.4%), l'amylose AL a été objectivée dans 8.8% des cas, et la GEM a été notée chez une seule patiente. Le recours à une hémodialyse a été nécessaire chez 17.6% des patients. Vingt-trois patients ont commencé une chimiothérapie, le protocole CTD était le plus administré chez nos patients (69.6%). Au terme du traitement, 14 patients ont pu être évalués sur le plan rénal, parmi les huit patients ayant préservé une fonction rénale altérée après traitement symptomatique, une amélioration rénale après chimiothérapie a été obtenue dans 87.5% des cas.

Abstract

Multiple myeloma is the most common monoclonal gammopathy that involves the kidney, in fact renal failure is a major complication of multiple myeloma, which is usually associated with a poor prognosis. We conducted a retrospective study between January 2015 and October 2016 at the departments of nephrology, hematology and internal medicine of the Mohammed VI university hospital in Marrakesh. The purpose of the study was to assess the epidemiological profile, the clinical, laboratory and histological features, the treatment and outcome of kidney injury associated to monoclonal gammopathies. During our study, we identified 34 cases of multiple myeloma with kidney injury and they accounted for 44.2% of all patients newly diagnosed with multiple myeloma at that period. We observed a large predominance of male (67.6%) in our series, the kidney injury was the initial presentation in 47.1% of cases. Renal failure was the finding that led to the diagnosis of multiple myeloma in 38.2% of cases and it was the most common feature of kidney injury found in 86.2% of patients especially acute kidney failure. Proteinuria was observed in 70.5% of cases and it was mostly consisted of light chains, nephrotic syndrome was found in 8.8% of patients. Myeloma cast nephropathy was identified in 70.5% of cases, AL amyloidosis was a histological finding in 8.8% of patients and membranous glomerulonephritis was observed in one case. Hemodialysis was necessary in 17.6% of patients. Initial therapy was started in 23 cases, these patients were mostly treated by the CTD regimen (69.6%). Fourteen patients were evaluated after chemotherapy. Among the eight patients who didn't achieve normal renal function after supportive care, a renal response after chemotherapy was observed in 87.5% of cases.

ملخص

تعتبر الإصابة الكلوية شائعة أثناء الاعتلالات الغامائية الوحيدة النسيلة خاصة الورم النقوي المتعدد او المايلوما المتعددة فهذا الأخير كثيرا ما يكون مصحوبا بالقصور الكلوي الذي غالبا ما يزيد من سوء حال المرضى. قمنا بإجراء دراسة رجعية امتدت من يناير 2015 إلى أكتوبر 2016 في كل من مصلحة امراض الكلي، امراض الدم والطب الباطني بالمركز الاستشفائي الجامعي محمد السادس بمراكش. الهدف الأساسي من دراستنا تمثل في وصف المعطيات الوبائية، السريرية، والبيولوجية، معطيات التشريح المرضي النسيجي، أنواع العلاج وتطور الحالة لدى المرضى المصابين باعتلالات غامائية وحيدة النسيلة والذين يعانون من إصابة كلوية. قمنا برصد 34 حالة ورم نقوي متعدد مع مضاعفة كلوية، والذين شكّلوا 44.2% من مجموع مرضى المايلوما المتعددة الذي تم الكشف عنهم خلال فترة دراستنا. لا حضا أن نسبة الإصابة كانت مرتفعة عند الرجال (67.6%) وأن الإصابة الكلوية قد سبقت مرض المايلوما لدى 47.1% من المرضى وشكّل القصور الكلوي أكثر ظاهرة سريرية أدّت إلى الكشف عن المايلوما (38.2%) وأهم إصابة كلوية إذ ارتفعت نسبته إلى 86.2% من المرضى خاصة القصور الكلوي الحاد، لوحظت البيلة البروتينية عند 70.5% من المرضى والمتلازمة الكلوية في 8.8% من الحالات، وجدنا اعتلال الكلية متعددة المايلوما عند 70.5% من المرضى والداء النشواني خفيف السلسلة في 8.8% من الحالات ورصدنا حالة واحدة لالتهاب كبيبات الكلى الغشائي. تم اللجوء لتصفية الدم عند 17.6% من المرضى وقد تمكنا من بدء العلاج الكيماوي عند 23 مريض معظمهم تلقوا البروتوكول CTD (69.6%) استطعنا معاينة 14 مريض بعد انتهاء العلاج الكيماوي وقد تبين لنا أن من بين المرضى الثمانية الذين لم يستطيعوا تحسين وظائفهم الكلوية بعد علاج الأعراض 87.5% قد استجابوا للعلاج الكيماوي.



BIBLIOGRAPHIE

1. The International Myeloma Working Group

Criteria for the classification of monoclonal gammopathies, multiple myeloma and related disorders.

British Journal of Hematology, 2003, 121, 749–757

2. Raymond Alexanian, Donna Weber, Frank Liu

Differential Diagnosis of Monoclonal Gammopathies.

Archives of Pathology and Laboratory Medicine 1999, 123: 108–113

3. Mohammed Attaelmannan¹, Stanley S. Levinson

Understanding and Identifying Monoclonal Gammopathies.

Clinical Chemistry 46, No.8(B), August 2000: 1230–1238.

4. Glavey SV, Leung N

Monoclonal gammopathy: The good, the bad and the ugly.

Blood Rev may 2016, vol 30, No 3, pages: 223–231.

5. Turki Al-Hussain, Maged H. Hussein, Hadeel Al Mana, Mohammed Akhtar.

Renal Involvement in Monoclonal Gammopathy

Advances in Anatomic Pathology (Journal) 2015, 22: 121–134

6. Robert A. Kyle, Jesus F. San-Miguel, Maria-Victoria Mateos, S. Vincent Rajkumar

Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance and Smoldering Multiple Myeloma.

Hematology/Oncology Clinics of North America, volume 28, issue 5, 2014 Pages: 775–790.

Robert A. Kyle, Terry M. Therneau, S. Vincent Rajkumar et al

Prevalence of Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance.

The New England Journal of Medicine March 2006, vol 354, No 13, pages: 1362–1369.

7. S Vincent Rajkumar, Meletios A Dimopoulos, Antonio Palumbo, Joan Blade et al

International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma.

The Lancet Oncology, vol 15, No 12, pages: 538–548, November 2014

8. J-P Feraud

Complications des immunoglobulines monoclonales.

La revue de médecine interne, Volume 34 supplément 2, Décembre 2013, pages A4–A5.

9. Giampaolo Merlini, Marvin J. Stone

Dangerous small B-cell clones.

Blood journal, October 2006, volume 108, number 8: 2520–2530.

10. Frank Bridoux, Sébastien Delbes, Christophe Sirac, François Pourreau et al

Atteintes rénales des dysglobulinémies monoclonales : avancées diagnostiques et thérapeutiques.

La presse médicale 2012, 41 : 276-289.

11. N. Jourde-Chiche, B. Dussol, L. Daniel

Atteintes rénales au cours des hémopathies malignes. Stratégie diagnostic.

La revue de médecine interne, Volume 31, Issue 10, Octobre 2010. Pages 685-696

12. Robert A. Kyle, S. Vincent Rajkumar

Epidemiology of the plasma-cell disorders.

Best Practice and Research Clinical Haematology December 2007, Vol 20, No 4, pages:637-664.

13. S. Manier, X. leleu

Myélome multiple : diagnostic clinique et perspective de traitement. Recommandations de l'International Myeloma Working Group (IMWG).

Immuno-analyse et biologie spécialisée. Volume 26, Issue 3, Juin 2011, pages 125- 136.

14. Xavier Leleu, Aldo M. Roccaro, Anne-Sophie Moreau et al

Waldenstrom Macroglobulinemia.

Cancer Letters October 2008, Vol 270, No 1, pages: 95-107

15. John P. Bida, Robert A. Kyle, Terry M. Therneau et al

Disease Associations with Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance: A Population-Based Study of 17,398 Patients.

Mayo clinic proceedings journal August 2009, vol 84, No 8, pages: 685-693

16. David Male, Jonathan Brostoff, David B Roth, Ivan Roitt

Livre immunologie 7^{ème} édition, traduit de la version anglaise par Pierre Masson, paru en septembre 2007.

Collection campus référence, Elsevier-Masson

17. Abul K. Abbas, Andrew H. Lichtman

Les bases de l'immunologie fondamentale et clinique 3^{ème} édition, traduit de la version anglaise par Pierre Masson, paruen aout 2016.

Collection campus référence, Elsevier-Masson.

18. Stergios Kapoulas, Vasileios Raptis, Maria Papaioanou

New aspects on the pathogenesis of renal disorders related to monoclonal gammopathies.

Néphrologie et thérapeutique Volume 11, Issue 3, juin 2015 pages 135-143.

19. Pierre Ronco, Franc Bridoux, Pierre Aucouturier

Monoclonal Gammopathies: Multiple Myeloma, Amyloidosis, and related Disorders. Chapter 60.

20. Guiampaolo Merlini, Claudio Pozzi

Mechanisms of Renal Damage in Plasma Cell Dyscrasias: An Overview

Herrera GA: The Kidney in Plasma Cell Dyscrasias. Contributions to Nephrology. Basel, Karger, 2007, vol 153, pages 66–86.

21. Guillermo A. Herrera, Paul W. Sanders

Paraproteinemic Renal Diseases that Involve the Tubulo–Interstitialium

Herrera GA: The Kidney in Plasma Cell Dyscrasias. Contributions to Nephrology. Basel, Karger, 2007, vol 153, pages 105–115.

22. Viviane Gnemmi, Xavier Leleu et al

Cast Nephropathy and Light–Chain Deposition Disease in Waldenström Macroglobulinemia

American Journal of Kidney Diseases 2012, vol 60, No 3, pages: 487–491.

23. Sophie Chauvet, Frank Bridoux, Laure Ecotièrre et al

Kidney Diseases Associated with Monoclonal Immunoglobulin M–Secreting B–Cell Lymphoproliferative Disorders: A Case Series of 35 Patients.

American Journal of Kidney Diseases 2015.

24. Nelson Leung, Samih H. Nasr

Myeloma–related Kidney Disease.

Advances in Chronic Kidney Disease, Vol 21, No 1 January 2014: pages 36–47

25. Stephen M. Korbet, Melvin M. Schwartz

Multiple myeloma.

Clinical Journal of the American Society of Nephrology 2006 vol 17: 2533–2545.

26. Guray Saydam, Fahri Sahin, Hatice Demet Kiper

Renal Disease in Multiple Myeloma.

Book: Multiple Myeloma – An Overview, Chapter 12. Published: January 20, 2012

27. Sanjeev Sethi, Fernando C. Fervenza, S. Vincent Rajkumar

Spectrum of manifestations of monoclonal gammopathy–associated renal lesions

Current Opinion in Nephrology and Hypertension journal 2016, 25: 127–13

28. Shveta S. Motwani, Leal Herlitz, Divya Monga, Kenar D. Jhaveri, Albert Q. Lam

Glomerular Diseases Associated with paraproteinemias

Clinical Journal of the American Society of Nephrology 2016, vol 11: 2260–2272.

29. Paul W. Sanders

Mechanisms of Light Chain Injury along the Tubular Nephron

Clinical Journal of the American society of nephrology 2012, vol 23: 1777–1781

30. Nelson Leung, Frank Bridoux, Colin A. Hutchison, Samih H. Nasr et al

Monoclonal gammopathy of renal significance: when MGUS is no longer undetermined or insignificant. Blood journal 2012, November 22, Volume 120, Number 22.

31. Mariana Ciocchini, Jorge Arbelbide, Carlos G. Musso

Monoclonal gammopathy of renal significance (MGRS): the characteristics and significance of a new meta-entity. International Urology and Nephrology, April 19, 2017.

32. A. Jaccard, E. Desport, D. Mohty, F. Bridoux

Amylose AL.

La revue de médecine interne février 2015, vol 36, No 2, pages : 89–97.

33. Estelle Desport, Frank Bridoux, Christophe Sirac et al

AL Amyloidosis. Orphanet Journal of Rare Diseases 2012, 7: 54

34. Mohamad Zaidan, Florent Plasse, Marion Rabant et al

Atteinte rénale au cours des cryoglobulinémies de type 1

Néphrologie et thérapeutique, Volume 12, supplément 1, Avril 2016, pages S71–S81

35. Manuel Ramos–Casals, John H Stone, Maria C Cid, Xavier Bosch

The cryoglobulinaemias.

The Lancet January 2012, vol 379, No 9813, pages: 348–360.

36. Camille Cohen, Vincent Javaugue, Florent Joly et al

Maladie de dépôts d'immunoglobulines monoclonales de type Randall : du diagnostic au traitement. Néphrologie et thérapeutique, volume 12, issue 3, juin 2016, pages 131–139.

37. Guy Touchard, Frank Bridoux, Jean–Michel Goujon

Glomérulopathies à dépôts organisés d'immunoglobulines.

Néphrologie et thérapeutique février 2016, vol 12, No 1, pages : 57–65.

38. Sanjeev Sethi, S. Vincent Rajkumar

Monoclonal Gammopathy Associated Proliferative Glomerulonephritis

Mayo clinic proceedings journal November 2013, 88(11): 1284–1293

39. Ladan Zand, Andrea Kattah, Fernando C. Fervenza et al

C3 Glomerulonephritis Associated with Monoclonal Gammopathy: A Case Series

American Journal of Kidney Diseases 2013.

40. Colin A. Hutchison, Vecihi Batuman, Judith Behrens, Frank Bridoux et al

The pathogenesis and diagnosis of acute kidney injury in multiple myeloma.
Natural Reviews Nephrology november 2011, vol 8, No 1, pages: 43–51

41. Marisa Santostefano, Fulvia Zanchelli, Alfonso Zaccaria et al

The ultrastructural basis of renal pathology in monoclonal gammopathies.
Journal of Nephrology 2005, vol 18, No 6, pages: 659–675.

42. Jens Gerth, Anja Sachse, Martin Busch et al

Screening and Differential Diagnosis of Renal Light Chain–Associated Diseases
Kidney and Blood Pressure Research 2012, 35: 120–128.

43. Ashley B. Irish

Myeloma and the kidney.

Chapter 65, Book: Comprehensive Clinical Nephrology, 5th Edition (2014), by Richard J. Johnson, John Feehally, and Jurgen Floege. Elsevier

44. Pierre M. Ronco, Pierre Aucouturier, Bruno Moulin

Renal Amyloidosis and Glomerular Diseases with Monoclonal Immunoglobulin Deposition.

Chapter 27, Book: Comprehensive Clinical Nephrology, 5th Edition (2014), by Richard J. Johnson, John Feehally, and Jurgen Floege. Elsevier

45. Robert A. Kyle, S. Vincent Rajkumar

Multiple myeloma.

Blood journal, March 2008, volume 111, number 6: 2962–2972

46. David P. Steensma, Robert A. Kyle

A History of the Kidney in Plasma Cell Disorders

Herrera GA: The Kidney in Plasma Cell Dyscrasias. Contributions to Nephrology. Basel, Karger, 2007, vol 153, pages: 5–24.

47. J. Ferlay, I. Soerjomataram I, R. Dikshit, S. Eser et al

Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012

International Journal of Cancer March 2015, vol 138, No 5, E 359–386.

48. Junshik Hong, Jae Hoon Lee

Recent advances in multiple myeloma : a Korean perspective.

The Korean Journal of Internal Medicine September 2016, vol 31, No 5, pages: 820–834.

49. Christoph Röllig, Stefan Knop, Martin Bornhäuser

Multiple myeloma.

The Lancet, vol 385, No 9983, pages: 2197–2208, May 2015

50. S. Vincent Rajkumar

Myeloma Today: Disease Definitions and Treatment Advances.

American journal of hematology January 2016, vol: 91, No 1, pages: 90–100.

51. S. Vincent Rajkumar, Shaji Kumar

Multiple Myeloma: Diagnosis and Treatment.

Mayo clinic proceedings journal January 2016, vol 91, No 1, pages: 101–113.

52. Kenneth C. Anderson, Ruben D. Carrasco

Pathogenesis of Myeloma. Annual Review of Pathology:

Mechanisms of Disease volume 6, 2011 pages: 249–274.

53. Giada Bianchi, Kenneth C. Anderson

Understanding Biology to Tackle the Disease: Multiple Myeloma from Bench to Bedside, and Back.

A Cancer Journal for Clinicians 2014, vol 64, No 6: 423–444.

54. Robert A. Kyle, S. Vincent Rajkumar

Multiple Myeloma.

The New England Journal of Medicine October 2004, vol 361, No 18, pages: 1860–1873.

55. Antonio Palumbo, and Kenneth Anderson

Multiple Myeloma.

The New England Journal of Medicine March 2011, vol 364, No 11, pages: 1046–1060

56. W. Michael Kuehl, P. Leif Bergsagel

Molecular pathogenesis of multiple myeloma and its premalignant precursor

Journal of Clinical Investigation 2012, vol 122, No 10, pages 3456–3463

57. Rafael Fonseca, Emily Blood, Montserrat Rue, David Harrington et al

Clinical and biologic implications of recurrent genomic aberrations in myeloma.

Blood Journal June 2003, vol 101, No 11, pages: 4569–4575.

58. Eliot C. Heher, Helmut G. Rennke, Jacob P. Laubach, Paul G. Richardson

Kidney Disease and Multiple Myeloma.

Clinical Journal of the American society of nephrology 2013 Vol 8 pages: 2007–2017

59. Chkir S, Ezzeddine M, Baklouti S

Le myélome multiple : à propos de 25 cas

Annales de g erontologie 2010, vol 3, pages : 41–44

60. MA Dimopoulos, E Kastritis, L Rosinol, J Blade, H Ludwig

Pathogenesis and treatment of renal failure in multiple myeloma.

Leukemia August 2008, vol 22, No 8, pages: 1485–1493.

61. Meletios A, Dimopoulos, Pieter Sonneveld, Nelson Leung et al

International Myeloma Working Group Recommendations for the Diagnosis and Management of Myeloma-Related Renal Impairment

Journal of Clinical Oncology, vol 34, No 3, May 1, 2016

62. Rota S, Mougenot B, Baudouin B, De Meyer-Brasseur M et al

Multiple myeloma and severe renal failure: a clinicopathologic study of outcome and prognosis in 34 patients.

Medicine (Baltimore) journal March 1987, vol 66, No 2, pages: 126-137.

63. Eliot C. Heher, Nelson B. Goes, Thomas R. Spitzer et al

Kidney disease associated with plasma cell Dyscrasias

Blood journal, September 2010, volume 116, number 9: 1397-1404.

64. WI Gonsalves, N Leung, SV Rajkumar, A Dispenzieri et al

Improvement in renal function and its impact on survival in patients with newly diagnosed multiple myeloma.

Blood Cancer Journal March 2015, vol 5, e296,

65. A. Laanani, R. Rakez, H. Ghedira et al

Le myélome multiple : aspects clinicobiologiques et modalités thérapeutiques (à propos de 66 cas).

La revue de médecine interne décembre 2013, vol 34, No S2, page A 96.

66. A. Bouatay, S. Hizem, Y. Ben Youssef et al

Myélome multiple : aspect clinique, diagnostic biologique et pronostic

Immuno-analyse et biologie spécialisée, Volume 28, Issue 1, Février 2013, pages 30-35.

67. V. Eleutherakis-Papaikavou et al on behalf of the greek myelome study group

Renal failure in multiple myeloma: Incidence, correlations, and prognostic significance

Leukemia and Lymphoma February 2007, vol 48, No2, pages: 337-341

68. Joan Bladé, Patricia Fernandez-Llama, Francesc Bosh et al

Renal Failure in Multiple Myelome presenting features and predictors of outcome in 94 patients from a single institution.

Archives of Internal Medicine journal September 1998, vol 158, No 17, 1889-1893

69. Knudsen LM, Hjorth M, Hippe E. For the Nordic Myeloma Study Group

Renal failure in multiple myeloma: reversibility and impact on the prognosis.

European Journal of Haematology September 2000, vol 65, No 3, pages: 175-181

70. Silvia Park, Boram Han, Kihyun Kim et al

Renal Insufficiency in Newly-diagnosed Multiple Myeloma: Analysis According to International Myeloma Working Group Consensus Statement.

Anticancer Research August 2014, vol 34, No 8, pages: 4299–4306.

71. LIU Xuemei, XU Jinlan, GUAN Xuhua, LIU Liqiu

Clinical Features of Renal Insufficiency due to Multiple Myeloma and Related Risk Factors.

The Chinese–German Journal of Clinical Oncology February 2005, vol 4, No 1, pages 47–49.

72. N. Gaougaou, L. Bahri, A. Quessar et al

Présentation épidémiologique, clinique, biologique et pronostique du myélome multiple à Casablanca (Maroc).

Journal africain du cancer aout 2014, vol6, No3, pages : 159–165

73. Robert A. Kyle, S. Vincent Rajkumar

Multiple Myeloma: criteria for diagnostic and response.

Chapter1, Book: Multiple Myeloma: Diagnosis and Treatment by Morie A. Gertz (Editor) and S. Vincent Rajkumar (Editor). Springer Science and Business Media October 2013

74. Bouterfas

Atteinte rénale au cours du myélome multiple : résultat d'une étude monocentrique au CHU de Sidi Bel Abbés.

Néphrologie et thérapeutique septembre 2014, vol 10, No 5, page 349

75. Tayebbeh Soleymanian, Adel Soleimani, Asadollah Musavi et al

Outcome of Patients with Multiple Myeloma and Renal Failure on Novel Regimens.

Saudi Journal of Kidney Diseases and Transplantation 2016, Vol: 27, No 2, pages: 335–340.

76. Vinay Sakhuja, Vivekannand Jha, Subhash Varma et al

Renal Involvement in Multiple Myeloma: a 10-year study.

Renal Failure Journal 2000, vol 22, No 4, pages : 465–477.

77. Samir H. Almueilo

Renal Failure in Patients with Multiple Myeloma.

Saudi Journal of Kidney Diseases and Transplantation 2015, Vol 26, No 3, pages: 482–488.

78. M. Mayara, S. Barbouchb, H. Gaiedb et al

Atteinte rénale au cours du myélome multiple

Néphrologie et thérapeutique septembre 2012, vol 8, No 5, pages 366–367

79. B. Bahamida, M. Saidani, M. Slimani et al

Myélome multiple et atteinte rénale : étude descriptive à propos de 92 cas

Néphrologie et thérapeutique septembre 2015, vol 11, No 5, pages 432–433

80. Robert A. Kyle, Morie A. Gertz, Thomas E. Witzig et al

Review of 1027 Patients with Newly Diagnosed Multiple Myeloma.

Mayo clinic proceedings journal January 2003, vol 79, No 1, pages: 21–33.

81. Patrizia Zappasodi, Alessandro Corso, Catherine Klersy et al

Changes in multiple myeloma epidemiology in the last thirty years: A single center experience.

European Journal of Cancer February 2006, vol 42, No 3, pages: 396–402.

82. Koffi K. G, Sanogo I, Trazo D, Touré A H et al

Caractéristiques du myélome multiple du noir africain : expérience de le côte d’ivoire.

Médecine d’Afrique Noire 2000, vol 47, No 10.

83. Angela Dispenzieri, Robert A. Kyle

Multiple myeloma: Clinical features and indications for therapy.

Best of Practice and Research 2005, vol 18, No 4, pages: 553–568.

84. Angela Dispenzieri, Robert A. Kyle

Neurological aspects of multiple myeloma and related disorders.

Best of Practice and Research 2005, vol 18, No 4, pages: 673–688.

85. Joan Bladé, Laura Rosinol

Renal, hematologic and infectious complications in multiple myeloma.

Best Practice and Research Clinical Haematology 2005, vol 18, No 4, pages: 635–652

86. Joan Bladé, Laura Rosinol

Complications of Multiple Myelome.

Hematology/Oncology Clinics of North America December 2007, vol 21, No 6, pages 1231–1246.

87. Giampaolo Talamo, Umar Farooq, Maurizio Zangari et al

Beyond the CRAB Symptoms: A Study of Presenting Clinical Manifestations of Multiple Myeloma.

Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia 2010, vol 10, No 6, pages: 464–468.

88. B. Ribourtout, M. Zandecki

Plasma cell morphology in multiple myeloma and related disorders.

Morphologie juin 2015, Volume 99, numéro 325, pages 38–62

89. Brian G. M Durie, Sydney Salmon

A clinical staging system for multiple myeloma

Cancer September 1975, vol 36, No 3, pages 842–854.

90. M Dimopoulos, E Terpos, RL Comenzo et on behalf of the IMWG

International myeloma working group consensus statement and guidelines regarding the current role of imaging techniques in the diagnosis and monitoring of multiple Myeloma.
Leukemia September 2009, vol 23, No 9, pages: 1545–1556.

91. C. F. Healy, J. G. Murray, S. J. Eustace et al

Multiple Myeloma: A Review of Imaging Features and Radiological Techniques.
Bone Marrow Research, Volume 2011.

92. Thorsten Derlin, Peter Bannas

Imaging of multiple myeloma: Current concepts.
World Journal of Orthopedics 2014 July 18, 5(3): 272–282.

93. Josien C. Regelink, Monique C. Minnema, Evangelos Terpos et al

Comparison of modern and conventional imaging techniques in establishing multiple myeloma-related bone disease: a systematic review.
British Journal of Hematology July 2013, vol 162, No 1, pages: 50–61.

94. Jas Singh, K. Julia Fairbairn, Catherine Williams et al

Expert radiological review of skeletal surveys identifies additional abnormalities in 23% of cases.
British Journal of Hematology April 2007, vol 137, No 2, pages: 172–173.

95. Shuya Kusumoto, Itsuro Jinnai, Katsuro Itoth, Nobutaka Kawai et al

Magnetic resonance imaging patterns in patients with multiple myeloma.
British journal of hematology December 1997, vol 99, No 3, pages: 649–655

96. Andrea Baur–Melnyk, Sonja Buhmann, Christoph Becker et al

Whole–Body MRI Versus Whole–Body MDCT for Staging of Multiple Myeloma.
American Journal of Roentgenology April 2008, vol 190, No 4, pages: 1097–1104.

97. Andrea Baur, Axel Stabler, Dorothea Nagel et al

Magnetic Resonance Imaging as a Supplement for the Clinical Staging System of Durie and Salmon.
Cancer September 2002, vol 95, No 6, pages: 1334–1345.

98. Behrang Amini, Sarvari Yellapragada et al

State–of–the–Art Imaging and Staging of Plasma Cell Dyscrasias.
Radiologic Clinics of North America, volume 53, issue 3, May 2016, pages 281–596

99. Jean–Jacques Montseny, Dieter Kleinknecht, Alain Meyrier et al

Long–term outcome according to renal histological lesions in 118 patients with monoclonal gammopathies.
Nephrology Dialysis Transplant June 1998, vol 13, No 6: 1438–1445

100. Samih H. Nasr, Anthony M. Valeri, Sanjeev Sethi

Clinicopathologic Correlations in Multiple Myeloma: A Case Series of 190 Patients with Kidney Biopsies.

American Journal of Kidney Diseases June 2012, vol 59, No 6, pages: 786–794

101. Elsa Guiard, Alexandre Karras, Emmanuelle Plaisier et al

Patterns of Noncryoglobulinemic Glomerulonephritis with Monoclonal Ig Deposits: Correlation with IgG Subclass and Response to Rituximab

Clinical journal of the american society of Nephrology July 2011, vol 6, No 7, pages 1609–1616.

102. Laurence Laudé, Soraya Wuillème, Hervé Avet-Loiseau

Facteurs pronostiques biologiques dans le myélome multiple

Revue Hématologie 2005, vol 11, No 5, pages : 346–350

103. Vivek Roy, Philip R. Greipp

Staging of Multiple Myeloma.

Chapter 5, Book: Multiple Myeloma: Diagnosis and Treatment by Morie A. Gertz and S. Vincent Rajkumar (Editor).

Springer Science and Business Media October 2013.

104. Regis Bataille, Brian G.M. Durie, Jean Grenier, Jacques Sany

Prognostic Factors and Staging in Multiple Myeloma: A Reappraisal.

Journal of Clinical Oncology January 1986, vol 4, No 1, pages: 80–87

105. Regis Bataille, Mario Boccadoro, Bernard Klein, Brian Durie, Alessandro Pileri

C-Reactive Protein and β -2 Microglobulin Produce a Simple and Powerful Myeloma Staging System.

Blood journal August 1992, vol 80, No 3, pages: 733–737.

106. B. Simonsson, G. Brenning, C. Kallander, A. Ahre

Prognostic value of serum lactic dehydrogenase (S-LDH) in multiple myeloma.

European Journal of Clinical Investigation August 1987, vol 17, No 4, pages: 336–339.

107. Michele Cavo, Piero Galièni, Maria Grimaldi et al

Improvement of Durie & Salmon staging for multiple myeloma by adding platelet count as a stratifying variable: A multivariate regression analysis of 163 untreated patients.

European Journal of Hematology December 1989, vol 43, No S51, pages 99–104

108. Regis Bataille, Cedric Annweiler, Olivier Beauchet

Multiple Myeloma International Staging System: “Staging” or Simply “Aging” System?

Clinical Lymphoma Myeloma and Leukemia December 2013, vol 13, No 6, pages: 635–636.

109. RA Kyle, SV Rajkumar

Criteria for diagnosis, staging, risk stratification and response assessment of multiple myeloma. Leukemia January 2009, vol 23, No 1, pages 3–9.

110. Rafael Fonseca, Emily Blood, Montserrat Rue, David Harrington et al

Clinical and biologic implications of recurrent genomic aberrations in myeloma. Blood Journal June 2003, vol 101, No 11, pages: 4569–4575.

111. Antonio Palumbo, Hervé Avet-Loiseau, Stefania Oliva, Henk M. Lokhorst et al

Revised International Staging System for Multiple Myeloma: A Report from International Myeloma Working Group.

Journal of Clinical Oncology September 2015, vol 33, No 26, pages: 2863–2869.

112. Brian L. Burnette, Nelson Leung, S. Vincent Rajkumar

Renal Improvement in Myeloma with Bortézomib plus Plasma Exchange.

The New England Journal of Medicine June 2011, vol 364, No 24, pages: 2365–2366.

113. Xiaoyong Yu, Liangying Gan, Zhaohui Wang, Bao Dong, Xiaohong Chen

Chemotherapy with or without plasmapheresis in acute renal failure due to multiple myeloma: a meta-analysis.

International Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics 2015, vol 53, No 5, pages 391–397.

114. Colin A. Hutchison, Arthur R. Bradwell et al

Treatment of Acute Renal Failure Secondary to Multiple Myeloma with Chemotherapy and Extended High Cut-Off Hemodialysis.

Clinical Journal of the American Society of Nephrology April 2009, vol 4, No 4, pages: 745–754.

115. Colin A. Hutchison, Nils Heyne, Parisa Airia et al

Immunoglobulin free light chain levels and recovery from myeloma kidney on treatment with chemotherapy and high cut-off hemodialysis.

Nephrology Dialysis Transplantation October 2012, vol 27, No 10, pages: 3823–3828.

116. Eric Moumas, William Hanf, Estelle Desport, et al

Actualités dans le traitement du myélome avec insuffisance rénale.

Néphrologie et thérapeutique novembre 2011, vol 7, No 6, pages : 457–466.

117. Efstathios Kastiris, Athanasios Anagnostopoulos, Maria Roussou et al

Reversibility of renal failure in newly diagnosed multiple myeloma patients treated with high dose dexamethasone containing regimens and the impact of novel agents.

Haematologica April 2007, vol 92, No 4, pages: 546–549.

118. Maria Roussou, Efstathios Kastritis, Dimitrios Christoulas et al

Reversibility of renal failure in newly diagnosed patients with multiple myeloma and the role of novel agents.

Leukemia Research October 2010, vol 34, No 10, Pages: 1395–1397.

119. MA Dimopoulos, M Roussou, M Gkatzamanidou, N Nikitas et al

The role of novel agents on the reversibility of renal impairment in newly diagnosed symptomatic patients with multiple myeloma.

Leukemia February 2013, vol 27, No 2, pages: 423–429.

120. Harris E, Behrens J, Samson D, Rahemtulla A, Russell NH, Byrne JL.

Use of thalidomide in patients with myeloma and renal failure may be associated with unexplained hyperkalemia.

British Journal of Haematology July 2003, vol 122, No 1, pages: 160–461.

121. Meletios A. Dimopoulos, Evangelos Terpos, Hartmut Goldschmidt et al

Treatment with lenalidomide and dexamethasone in patients with multiple myeloma and renal impairment.

Cancer Treatment Reviews December 2012, vol 38, No 8, pages: 1012–1019.

122. Charalampia Kyriakou, Kirsty Thomson, Shirley D'Sa et al

Low-dose thalidomide in combination with oral weekly cyclophosphamide and pulsed dexamethasone is a well-tolerated and effective regimen in patients with relapsed and refractory multiple myeloma.

British Journal of Hematology June 2005, vol 129, No 6, pages: 763–770.

123. Gaurav C. Parikh, Ali Imran Amjad, Rima M. Saliba et al

Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation May Reverse Renal Failure in Patients with Multiple Myeloma

Biology of Blood and Marrow Transplantation July 2009, vol 15, No 7, pages: 812–816.

124. Christopher G. Winearls

Acute myeloma kidney.

Kidney International October 1995, vol 48, No 4, pages: 1347–1361.

125. Meletios A. Dimopoulos, Maria Roussou, Maria Gavriatopoulou et al

Bortezomib-based triplets are associated with a high probability of dialysis independence and rapid renal recovery in newly diagnosed myeloma patients with severe renal failure or those requiring dialysis.

American journal of hematology May 2016, vol 96, No 5, pages: 499–502.

126. Asher A. Chanan-Khan, Jonathan L. Kaufman, Jayesh Mehta et al

Activity and safety of bortezomib in multiple myeloma patients with advanced renal failure: a multicenter retrospective study.

Blood Journal March 2007, vol 109, No 6, pages: 2604–2606.

127. Christof Scheid, Pieter Sonneveld, Ingo G.H. Schmidt-Wolf et al

Bortezomib before and after autologous stem cell transplantation overcomes the negative prognostic impact of renal impairment in newly diagnosed multiple myeloma: a subgroup analysis from the HOVON-65/GMMG-HD4 trial.

Haematologica January 2014, vol 99, No 1, pages: 148–154.

128. C-K Lee, M Zangari, B Barlogie, A Fassas et al

Dialysis-dependent renal failure in patients with myeloma can be reversed by high-dose myeloablative therapy and autotransplant.

Bone Marrow Transplantation April 2004, vol 33, No 8, pages: 823–828.

قسم الطبيب

أقسم بالله العظيم

أن أراقب الله في مهنتي

وأن أصون حياة الإنسان في كافة أدوارها، في كل الظروف والأحوال،

بإذلاً وسعي في استنقاذها من الموت والمرض والألم والقلق،

وأن أحفظ للناس كرامتهم، وأستر عوراتهم، وأكتم سرّهم.

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

الصالح والطالح، والصديق والعدو.

وأن أثابر على طلب العلم، أسخّره لنفع الإنسان لا لأذاه.

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

البر والتقوى.

وأن تكون حياتي مصداق إيماني في سري وعلانيتي، نقياً مما يشينني أمام الله ورسوله

والمؤمنين.

والله على ما أقول شهيد

الإصابة الكلوية أثناء الاعتلالات الغامائية الوحيدة النسيلة

الأطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم 2017/06/19

من طرف

السيدة سارة بعوش

المزداة في 22 يونيو 1991 بمراكش

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية :

اعتلالات غامائية وحيدة النسيلة-إصابة كلوية-ورم نقوي متعدد.

اللجنة

الرئيس

إ. العواد

السيدة

أستاذة في طب أمراض الكلى

المشرف

و. فاضلي

السيدة

أستاذة مبرزة في طب أمراض الكلى

الحكام

ل. بنجيلالي

السيدة

أستاذة مبرزة في طب الأمراض الباطنية

إ. تازي

السيد

أستاذ مبرز في طب أمراض الدم السريرية

