

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

ANNEE: 2017

THESE N°: 76

LES GAMMAPATHIES MONOCLONALES
AVEC ATTEINTE RENALE :
DE LA PHYSIOPATHOLOGIE AU DIAGNOSTIC
(EXPERIENCE AU CHU IBN SINA-RABAT)

THÈSE

Présentée et soutenue publiquement le :

PAR

Mr. Jean-Luc MUHANUKA
Né le 12 Novembre 1983 à Bujumbura

Pour l'Obtention du Doctorat en Pharmacie

MOTS CLES : Immunoglobuline monoclonale – Atteinte rénale – Myélome multiple –
Gammopathie monoclonale de signification rénale (MGRS)

JURY

Mme. N. OUZEDDOUN	PRESIDENTE
Professeur de Néphrologie	
Mme. M. BOUABDELLAH	RAPPORTEUR
Professeur de Biochimie	
Mme. S. TELLAL	JUGES
Professeur de Biochimie	
Mr. A. MASRAR	
Professeur d'Hématologie	
Mr. L. BALOUCH	
Professeur de Biochimie	



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

DOYENS HONORAIRES :

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



ADMINISTRATION :

- Doyen** : Professeur Mohamed ADNAOUI
Vice Doyen chargé des Affaires Académiques et étudiantes
Professeur Mohammed AHALLAT
Vice Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération
Professeur Taoufiq DAKKA
Vice Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie
Professeur Jamal TAOUFIK
Secrétaire Général : Mr. Mohamed KARRA

1- ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS

**ET
PHARMACIENS**

PROFESSEURS :

Décembre 1984

Pr. MAAOUNI Abdelaziz

Médecine Interne – Clinique Royale

Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi
Pr. SETTAF Abdellatif

Anesthésie -Réanimation
pathologie Chirurgicale

Novembre et Décembre 1985

Pr. BENSAID Younes

Pathologie Chirurgicale

Janvier, Février et Décembre 1987

Pr. CHAHED OUZZANI Houria
Pr. LACHKAR Hassan
Pr. YAHYAOUI Mohamed

Gastro-Entérologie
Médecine Interne
Neurologie

Décembre 1988

Pr. BENHAMAMOUCH Mohamed Najib
Pr. DAFIRI Rachida

Chirurgie Pédiatrique
Radiologie

Décembre 1989

Pr. ADNAOUI Mohamed
Pr. CHAD Bouziane
Pr. OUZZANI Taïbi Mohamed Réda

Médecine Interne –**Doyen de la FMPR**
Pathologie Chirurgicale
Neurologie

Janvier et Novembre 1990

Pr. CHKOFF Rachid
Pr. HACHIM Mohammed*
Pr. KHARBACH Aïcha
Pr. MANSOURI Fatima
Pr. TAZI Saoud Anas

Pathologie Chirurgicale
Médecine-Interne
Gynécologie -Obstétrique
Anatomie-Pathologique
Anesthésie Réanimation

Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AL HAMANY Zaïtounia
Pr. AZZOUZI Abderrahim
Pr. BAYAHIA Rabéa
Pr. BELKOUCHI Abdelkader
Pr. BENCHEKROUN Belabbes Abdellatif
Pr. BENSOUDA Yahia
Pr. BERRAHO Amina
Pr. BEZZAD Rachid
Pr. CHABRAOUI Layachi
Pr. CHERRAH Yahia

Anatomie-Pathologique
Anesthésie Réanimation –**Doyen de la FMPO**
Néphrologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pharmacie galénique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Biochimie et Chimie
Pharmacologie

Pr. CHOKAIRI Omar
Pr. KHATTAB Mohamed
Pr. SOULAYMANI Rachida
Pr. TAOUFIK Jamal

Histologie Embryologie
Pédiatrie
Pharmacologie – Dir. du Centre National PV
Chimie thérapeutique V.D à la pharmacie+Dir du
CEDOC

Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed
Pr. BENSOUADA Adil
Pr. BOUJIDA Mohamed Najib
Pr. CHAHED OUZZANI Laaziza
Pr. CHRAIBI Chafiq
Pr. DEHAYNI Mohamed*
Pr. EL OUAHABI Abdessamad
Pr. FELLAT Rokaya
Pr. GHAFIR Driss*
Pr. JIDDANE Mohamed
Pr. TAGHY Ahmed
Pr. ZOUHDI Mimoun

Chirurgie Générale V.D Aff. Acad. et Estud
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Gastro-Entérologie
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Neurochirurgie
Cardiologie
Médecine Interne
Anatomie
Chirurgie Générale
Microbiologie



Mars 1994

Pr. BENJAAFAR Noureddine
Pr. BEN RAIS Nozha
Pr. CAOUI Malika
Pr. CHRAIBI Abdelmjid

Radiothérapie
Biophysique
Biophysique
Endocrinologie et Maladies Métaboliques Doyen de la
FMPA

Pr. EL AMRANI Sabah
Pr. EL BARDOUNI Ahmed
Pr. EL HASSANI My Rachid
Pr. ERROUGANI Abdelkader
Pr. ESSAKALI Malika
Pr. ETTAYEBI Fouad
Pr. HADRI Larbi*
Pr. HASSAM Badredine
Pr. IFRINE Lahssan
Pr. JELTHI Ahmed
Pr. MAHFOUD Mustapha
Pr. RHRAB Brahim
Pr. SENOUCI Karima

Gynécologie Obstétrique
Traumato-Orthopédie
Radiologie
Chirurgie Générale- Directeur CHIS
Immunologie
Chirurgie Pédiatrique
Médecine Interne
Dermatologie
Chirurgie Générale
Anatomie Pathologique
Traumatologie – Orthopédie
Gynécologie – Obstétrique
Dermatologie

Mars 1994

Pr. ABBAR Mohamed*
Pr. ABDELHAK M'barek
Pr. BELAIDI Halima

Urologie
Chirurgie – Pédiatrique
Neurologie

Pr. BENTAHILA Abdelali
Pr. BENYAHIA Mohammed Ali
Pr. BERRADA Mohamed Saleh
Pr. CHAMI Ilham
Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae
Pr. JALIL Abdelouahed
Pr. LAKHDAR Amina
Pr. MOUANE Nezha

Mars 1995

Pr. ABOUQUAL Redouane
Pr. AMRAOUI Mohamed
Pr. BAIDADA Abdelaziz
Pr. BARGACH Samir
Pr. CHAARI Jilali*
Pr. DIMOU M'barek*
Pr. DRISSI KAMILI Med Nordine*
Pr. EL MESNAOUI Abbes
Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila
Pr. HDA Abdelhamid*
Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed
Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia
Pr. SEFIANI Abdelaziz
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Décembre 1996

Pr. AMIL Touriya*
Pr. BELKACEM Rachid
Pr. BOULANOUAR Abdelkrim
Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan
Pr. GAOUZI Ahmed
Pr. MAHFOUDI M'barek*
Pr. OUADGHIRI Mohamed
Pr. OUZEDDOUN Naima
Pr. ZBIR EL Mehdi*

Novembre 1997

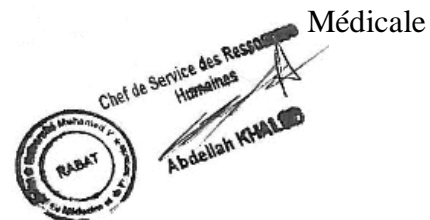
Pr. ALAMI Mohamed Hassan
Pr. BEN SLIMANE Lounis
Pr. BIROUK Nazha
Pr. ERREIMI Naima
Pr. FELLAT Nadia
Pr. HAIMEUR Charki*
Pr. KADDOURI Nouredine
Pr. KOUTANI Abdellatif
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
Pr. MAHRAOUI CHAFIQ

Pédiatrie
Gynécologie – Obstétrique
Traumatologie – Orthopédie
Radiologie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie

Réanimation Médicale
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Médecine Interne
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Oto-Rhino-Laryngologie
Cardiologie - **Directeur HMI Med V**
Urologie
Ophtalmologie
Génétique
Réanimation

Radiologie
Chirurgie Pédiatrie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Radiologie
Traumatologie-Orthopédie
Néphrologie
Cardiologie

Gynécologie-Obstétrique
Urologie
Neurologie
Pédiatrie
Cardiologie
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Pédiatrique
Urologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie



Pr. TAOUFIQ Jallal
Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Psychiatrie
Gynécologie

Obstétrique

Novembre 1998

Pr. AFIFI RAJAA
Pr. BENOMAR ALI
Pr. BOUGTAB Abdesslam
Pr. ER RIHANI Hassan
Pr. BENKIRANE Majid*
Pr. KHATOURI ALI*

Gastro-Entérologie
Neurologie – **Doyen de la FMP Abulcassis**
Chirurgie Générale
Oncologie Médicale
Hématologie
Cardiologie

Janvier 2000

Pr. ABID Ahmed*
Pr. AIT OUMAR Hassan
Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr.Sououd
Pr. BOURKADI Jamal-Eddine
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer
Pr. ECHARRAB El Mahjoub
Pr. EL FTOUH Mustapha
Pr. EL MOSTARCHID Brahim*
Pr. ISMAILI Hassane*
Pr. MAHMOUDI Abdelkrim*
Pr. TACHINANTE Rajae

Pneumophtisiologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Pneumo-phtisiologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pneumo-phtisiologie
Neurochirurgie
Traumatologie Orthopédie- **Dir. Hop. Av. Marr.**
Anesthésie-Réanimation **Inspecteur du SSM**
Anesthésie-Réanimation



Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Médecine Interne

Novembre 2000

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

Neurologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Générale
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Pédiatrie **Directeur Hop. Chekikh Zaied**
Urologie
Rhumatologie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Anatomie Pathologique
Pédiatrie
Neurologie

Décembre 2000

Pr. ZOHAIR ABDELAH*

ORL

Décembre 2001

Pr. BALKHI Hicham*
Pr. BENABDELJILIL Maria
Pr. BENAMAR Loubna
Pr. BENAMOR Jouda
Pr. BENELBARHDADI Imane
Pr. BENNANI Rajae
Pr. BENOACHANE Thami
Pr. BEZZA Ahmed*
Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi
Pr. BOUMDIN El Hassane*
Pr. CHAT Latifa
Pr. DAALI Mustapha*
Pr. DRISSE Sidi Mourad*
Pr. EL HIJRI Ahmed
Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid
Pr. EL MADHI Tarik
Pr. EL OUNANI Mohamed
Pr. ETTAIR Said
Pr. GAZZAZ Miloudi*
Pr. HRORA Abdelmalek
Pr. KABBAJ Saad
Pr. KABIRI EL Hassane*
Pr. LAMRANI Moulay Omar
Pr. LEKEHAL Brahim
Pr. MAHASSIN Fattouma*
Pr. MEDARHRI Jalil
Pr. MIKDAME Mohammed*
Pr. MOHSINE Raouf
Pr. NOUINI Yassine
Pr. SABBABH Farid
Pr. SEFIANI Yasser
Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

Anesthésie-Réanimation
Neurologie
Néphrologie
Pneumo-phtisiologie
Gastro-Entérologie
Cardiologie
Pédiatrie
Rhumatologie
Anatomie
Radiologie
Radiologie
Chirurgie Générale
Radiologie
Anesthésie-Réanimation
Neuro-Chirurgie
Chirurgie-Pédiatrique
Chirurgie Générale
Pédiatrie **Directeur. Hop.d'Enfants**
Neuro-Chirurgie
Chirurgie Générale
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Thoracique
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Médecine Interne
Chirurgie Générale
Hématologie Clinique
Chirurgie Générale
Urologie **Directeur Hôpital Ibn Sina**
Chirurgie Générale
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Pédiatrie



Décembre 2002

Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane*
Pr. AMEUR Ahmed *
Pr. AMRI Rachida
Pr. AOURARH Aziz*
Pr. BAMOU Youssef *
Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*

Anatomie Pathologique
Urologie
Cardiologie
Gastro-Entérologie
Biochimie-Chimie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques

Pr. BENZEKRI Laila
Pr. BENZZOUBEIR Nadia
Pr. BERNOUSSI Zakiya
Pr. BICHRA Mohamed Zakariya*
Pr. CHOHO Abdelkrim *
Pr. CHKIRATE Bouchra
Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair
Pr. EL HAOURI Mohamed *
Pr. FILALI ADIB Abdelhai
Pr. HAJJI Zakia
Pr. IKEN Ali
Pr. JAAFAR Abdeloihab*
Pr. KRIOUILE Yamina
Pr. LAGHMARI Mina
Pr. MABROUK Hfid*
Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss*
Pr. OUJILAL Abdelilah
Pr. RACHID Khalid *
Pr. RAISS Mohamed
Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha*
Pr. RHOU Hakima
Pr. SIAH Samir *
Pr. THIMOU Amal
Pr. ZENTAR Aziz*

Dermatologie
Gastro-Entérologie
Anatomie Pathologique
Psychiatrie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Chirurgie Pédiatrique
Dermatologie
Gynécologie Obstétrique
Ophtalmologie
Urologie
Traumatologie Orthopédie
Pédiatrie
Ophtalmologie
Traumatologie Orthopédie
Gynécologie Obstétrique
Oto-Rhino-Laryngologie
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Générale
Pneumophtisiologie
Néphrologie
Anesthésie Réanimation
Pédiatrie
Chirurgie Générale

Janvier 2004

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

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

Pr. TIJAMI Fouad
Pr. ZARZUR Jamila

Janvier 2005

Pr. ABBASSI Abdellah
Pr. AL KANDRY Sif Eddine*
Pr. ALLALI Fadoua
Pr. AMAZOUZI Abdellah
Pr. AZIZ Nouredine*
Pr. BAHIRI Rachid
Pr. BARKAT Amina
Pr. BENYASS Aatif
Pr. BERNOUSSI Abdelghani
Pr. DOUDOUH Abderrahim*
Pr. EL HAMZAOUI Sakina*
Pr. HAJJI Leila
Pr. HESSISSEN Leila
Pr. JIDAL Mohamed*
Pr. LAAROUSSI Mohamed
Pr. LYAGOUBI Mohammed
Pr. NIAMANE Radouane*
Pr. RAGALA Abdelhak
Pr. SBIHI Souad
Pr. ZERAIDI Najia

Décembre 2005

Pr. CHANI Mohamed

Avril 2006

Pr. ACHEMLAL Lahsen*
Pr. AKJOUJ Said*
Pr. BELMEKKI Abdelkader*
Pr. BENCHEIKH Razika
Pr. BIYI Abdelhamid*
Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine
Pr. BOULAHYA Abdellatif*
Pr. CHENGUETI ANSARI Anas
Pr. DOGHMI Nawal
Pr. FELLAT Ibtiassam
Pr. FAROUDY Mamoun
Pr. HARMOUCHE Hicham
Pr. HANAFI Sidi Mohamed*
Pr. IDRIS LAHLOU Amine*
Pr. JROUNDI Laila
Pr. KARMOUNI Tariq
Pr. KILI Amina

Chirurgie Générale
Cardiologie

Chirurgie Réparatrice et Plastique
Chirurgie Générale
Rhumatologie
Ophtalmologie
Radiologie
Rhumatologie
Pédiatrie
Cardiologie
Ophtalmologie
Biophysique
Microbiologie
Cardiologie
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie Cardio-vasculaire
Parasitologie
Rhumatologie
Gynécologie Obstétrique
Histo-Embryologie Cytogénétique
Gynécologie Obstétrique



(mise en disponibilité)

Anesthésie Réanimation

Rhumatologie
Radiologie
Hématologie
O.R.L
Biophysique
Chirurgie - Pédiatrique
Chirurgie Cardio - Vasculaire
Gynécologie Obstétrique
Cardiologie
Cardiologie
Anesthésie Réanimation
Médecine Interne
Anesthésie Réanimation
Microbiologie
Radiologie
Urologie
Pédiatrie



Pr. KISRA Hassan
Pr. KISRA Mounir
Pr. LAATIRIS Abdelkader*
Pr. LMIMOUNI Badreddine*
Pr. MANSOURI Hamid*
Pr. OUANASS Abderrazzak
Pr. SAFI Soumaya*
Pr. SEKKAT Fatima Zahra
Pr. SOUALHI Mouna
Pr. TELLAL Saida*
Pr. ZAHRAOUI Rachida

Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid
Pr. ACHACHI Leila
Pr. ACHOUR Abdessamad*
Pr. AIT HOUSSA Mahdi*
Pr. AMHAJJI Larbi*
Pr. AOUI Sarra
Pr. BAITE Abdelouahed*
Pr. BALOUCH Lhousaine*
Pr. BENZIANE Hamid*
Pr. BOUTIMZINE Nourdine
Pr. CHARKAOUI Naoual*
Pr. EHIRCHIOU Abdelkader*
Pr. ELABSI Mohamed
Pr. EL MOUSSAOUI Rachid
Pr. EL OMARI Fatima
Pr. GHARIB Nouredine
Pr. HADADI Khalid*
Pr. ICHOU Mohamed*
Pr. ISMAILI Nadia
Pr. KEBDANI Tayeb
Pr. LALAOUI SALIM Jaafar*
Pr. LOUZI Lhoussain*
Pr. MADANI Naoufel
Pr. MAHI Mohamed*
Pr. MARC Karima
Pr. MASRAR Azlarab
Pr. MRABET Mustapha*
Pr. MRANI Saad*
Pr. OUZZIF Ez zohra*

Psychiatrie
Chirurgie – Pédiatrique
Pharmacie Galénique
Parasitologie
Radiothérapie
Psychiatrie
Endocrinologie
Psychiatrie
Pneumo – Phtisiologie
Biochimie
Pneumo – Phtisiologie

Réanimation médicale
Pneumo phtisiologie
Chirurgie générale
Chirurgie cardio vasculaire
Traumatologie orthopédie
Parasitologie
Anesthésie réanimation **Directeur ERSM**
Biochimie-chimie
Pharmacie clinique
Ophtalmologie
Pharmacie galénique
Chirurgie générale
Chirurgie générale
Anesthésie réanimation
Psychiatrie
Chirurgie plastique et réparatrice
Radiothérapie
Oncologie médicale
Dermatologie
Radiothérapie
Anesthésie réanimation
Microbiologie
Réanimation médicale
Radiologie
Pneumo phtisiologie
Hématologique
Médecine préventive santé publique et hygiène
Virologie
Biochimie-chimie



Pr. RABHI Monsef*
Pr. RADOUANE Bouchaib*
Pr. SEFFAR Myriame
Pr. SEKHSOKH Yessine*
Pr. SIFAT Hassan*
Pr. TABERKANET Mustafa*
Pr. TACHFOUTI Samira
Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*
Pr. TANANE Mansour*
Pr. TLIGUI Houssain
Pr. TOUATI Zakia

Médecine interne
Radiologie
Microbiologie
Microbiologie
Radiothérapie
Chirurgie vasculaire périphérique
Ophtalmologie
Chirurgie générale
Traumatologie orthopédie
Parasitologie
Cardiologie

Décembre 2007

Pr. DOUHAL ABDERRAHMAN

Ophtalmologie

Décembre 2008

Pr ZOUBIR Mohamed*
Pr TAHIRI My El Hassan*

Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale

Mars 2009

Pr. ABOUZAHIR Ali*
Pr. AGDR Aomar*
Pr. AIT ALI Abdelmounaim*
Pr. AIT BENHADDOU El hachmia
Pr. AKHADDAR Ali*
Pr. ALLALI Nazik
Pr. AMINE Bouchra
Pr. ARKHA Yassir
Pr. BELYAMANI Lahcen*
Pr. BJIJOU Younes
Pr. BOUHSAIN Sanae*
Pr. BOUI Mohammed*
Pr. BOUNAIM Ahmed*
Pr. BOUSSOUGA Mostapha*
Pr. CHAKOUR Mohammed *
Pr. CHTATA Hassan Toufik*
Pr. DOGHMI Kamal*
Pr. EL MALKI Hadj Omar
Pr. EL OUENNASS Mostapha*
Pr. ENNIBI Khalid*
Pr. FATHI Khalid
Pr. HASSIKOU Hasna *
Pr. KABBAJ Nawal
Pr. KABIRI Meryem

Médecine interne
Pédiatre
Chirurgie Générale
Neurologie
Neuro-chirurgie
Radiologie
Rhumatologie
Neuro-chirurgie
Anesthésie Réanimation
Anatomie
Biochimie-chimie
Dermatologie
Chirurgie Générale
Traumatologie orthopédique
Hématologie biologique
Chirurgie vasculaire périphérique
Hématologie clinique
Chirurgie Générale
Microbiologie
Médecine interne
Gynécologie obstétrique
Rhumatologie
Gastro-entérologie
Pédiatrie

Pr. KARBOUBI Lamyia
Pr. L'KASSIMI Hachemi*
Pr. LAMSAOURI Jamal*
Pr. MARMADE Lahcen
Pr. MESKINI Toufik
Pr. MESSAOUDI Nezha *
Pr. MSSROURI Rahal
Pr. NASSAR Ittimade
Pr. OUKERRAJ Latifa
Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani *

PROFESSEURS AGREGES :

Octobre 2010

Pr. ALILOU Mustapha
Pr. AMEZIANE Taoufiq*
Pr. BELAGUID Abdelaziz
Pr. BOUAITY Brahim*
Pr. CHADLI Mariama*
Pr. CHEMSI Mohamed*
Pr. DAMI Abdellah*
Pr. DARBI Abdellatif*
Pr. DENDANE Mohammed Anouar
Pr. EL HAFIDI Naima
Pr. EL KHARRAS Abdennasser*
Pr. EL MAZOUZ Samir
Pr. EL SAYEGH Hachem
Pr. ERRABIH Ikram
Pr. LAMALMI Najat
Pr. MOSADIK Ahlam
Pr. MOUJAHID Mountassir*
Pr. NAZIH Mouna*
Pr. ZOUAIDIA Fouad

Mai 2012

Pr. AMRANI Abdelouahed
Pr. ABOUELALAA Khalil*
Pr. BELAIZI Mohamed*
Pr. BENCHEBBA Driss*
Pr. DRISSI Mohamed*
Pr. EL ALAOUI MHAMDI Mouna
Pr. EL KHATTABI Abdessadek*
Pr. EL OUAZZANI Hanane*
Pr. ER-RAJI Mounir

Pédiatrie
Microbiologie Directeur Hôpital My Ismail
Chimie Thérapeutique
Chirurgie Cardio-vasculaire
Pédiatrie
Hématologie biologique
Chirurgie Générale
Radiologie
Cardiologie
Pneumo-ptisiologie



Anesthésie réanimation
Médecine interne
Physiologie
ORL
Microbiologie
Médecine aéronautique
Biochimie chimie
Radiologie
Chirurgie pédiatrique
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie plastique et réparatrice
Urologie
Gastro entérologie
Anatomie pathologique
Anesthésie Réanimation
Chirurgie générale
Hématologie
Anatomie pathologique

Chirurgie Pédiatrique
Anesthésie Réanimation
Psychiatrie
Traumatologie Orthopédique
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Médecine Interne
Pneumophtisiologie
Chirurgie Pédiatrique

Pr. JAHID Ahmed
Pr. MEHSSANI Jamal*
Pr. RAISSOUNI Maha*

Anatomie pathologique
Psychiatrie
Cardiologie

Février 2013

Pr. AHID Samir
Pr. AIT EL CADI Mina
Pr. AMRANI HANCHI Laila
Pr. AMOUR Mourad
Pr. AWAB Almahdi
Pr. BELAYACHI Jihane
Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain
Pr. BENCHEKROUN Laila
Pr. BENKIRANE Souad
Pr. BENNANA Ahmed*
0.
Pr. BENSGHIR Mustapha*
Pr. BENYAHIA Mohammed*
Pr. BOUATIA Mustapha
Pr. BOUABID Ahmed Salim*
Pr. BOUTARBOUCH Mahjouba
Pr. CHAIB Ali*
Pr. DENDANE Tarek
Pr. DINI Nouzha*
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa
Pr. ELFATEMI Nizare
Pr. EL GUERROUJ Hasnae
Pr. EL HARTI Jaouad
Pr. EL JOUDI Rachid*
Pr. EL KABABRI Maria
Pr. EL KHANNOUSSI Basma
Pr. EL KHLOUFI Samir
Pr. EL KORAICHI Alae
Pr. EN-NOUALI Hassane*
Pr. ERRGUIG Laila
Pr. FIKRI Meryim
Pr. GHFIR Imade
Pr. IMANE Zineb
Pr. IRAQI Hind
Pr. KABBAJ Hakima
Pr. KADIRI Mohamed*

Pharmacologie – Chimie
Toxicologie
Gastro-Entérologie
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Réanimation Médicale
Anesthésie Réanimation
Biochimie-Chimie
Hématologie
Informatique Pharmaceutique

Anesthésie Réanimation
Néphrologie
Chimie Analytique
Traumatologie Orthopédie
Anatomie
Cardiologie
Réanimation Médicale
Pédiatrie
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Neuro-Chirurgie
Médecine Nucléaire
Chimie Thérapeutique
Toxicologie
Pédiatrie
Anatomie Pathologie
Anatomie
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Physiologie
Radiologie
Médecine Nucléaire
Pédiatrie
Endocrinologie et maladies métaboliques
Microbiologie
Psychiatrie



Pr. LATIB Rachida
Pr. MAAMAR Mouna Fatima Zahra
Pr. MEDDAH Bouchra
Pr. MELHAOUI Adyl
Pr. MRABTI Hind
Pr. NEJJARI Rachid
Pr. OUBEJJA Houda
Pr. OUKABLI Mohamed*
Pr. RAHALI Younes
Pr. RATBI Ilham
Pr. RAHMANI Mounia
Pr. REDA Karim*
Pr. REGRAGUI Wafa
Pr. RKAIN Hanan
Pr. ROSTOM Samira
Pr. ROUAS Lamiaa
Pr. ROUIBAA Fedoua*
Pr. SALIHOUN Mouna
Pr. SAYAH Rochde
Pr. SEDDIK Hassan*
Pr. ZERHOUNI Hicham
Pr. ZINE Ali*

Radiologie
Médecine Interne
Pharmacologie
Neuro-chirurgie
Oncologie Médicale
Pharmacognosie
Chirurgie Pédiatrique
Anatomie Pathologique
Pharmacie Galénique
Génétique
Neurologie
Ophtalmologie
Neurologie
Physiologie
Rhumatologie
Anatomie Pathologique
Gastro-Entérologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Gastro-Entérologie
Chirurgie Pédiatrique
Traumatologie Orthopédie

Avril 2013

Pr. EL KHATIB Mohamed Karim*
Pr. GHOUNDALE Omar*
Pr. ZYANI Mohammad*

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Urologie
Médecine Interne

**Enseignants Militaires*



MARS 2014

ACHIR ABDELLAH
BENCHAKROUN MOHAMMED
BOUCHIKH MOHAMMED
EL KABBAJ DRISS
EL MACHTANI IDRISSE SAMIRA
HARDIZI HOUYAM
HASSANI AMALE
HERRAK LAILA
JANANE ABDELLA TIF
JEAIDI ANASS
KOUACH JAOUAD
LEMNOUER ABDELHAY
MAKRAM SANAA
OULAHYANE RACHID
RHISSASSI MOHAMED JMFAR
SABRY MOHAMED
SEKKACH YOUSSEF
TAZL MOUKBA. :LA.KLA.

***Enseignants Militaires**

DECEMBRE 2014

ABILKACEM RACHID'
AIT BOUGHIMA FADILA
BEKKALI HICHAM
BENAZZOU SALMA
BOUABDELLAH MOUNYA
BOUCHRIK MOURAD
DERRAJI SOUFIANE
DOBLALI TAOUFIK
EL AYOUBI EL IDRISSE ALI
EL GHADBANE ABDEDAIM HATIM
EL MARJANY MOHAMMED
FEJJAL NAWFAL
JAHIDI MOHAMED
LAKHAL ZOUHAIR
OUDGHIRI NEZHA
Rami Mohamed

Chirurgie Thoracique
Traumatologie- Orthopédie
Chirurgie Thoracique
Néphrologie
Biochimie-Chimie
Histologie- Embryologie-Cytogénétique
Pédiatrie
Pneumologie
Urologie
Hématologie Biologique
Génécologie-Obstétrique
Microbiologie
Pharmacologie
Chirurgie Pédiatrique
CCV
Cardiologie
Médecine Interne
Génécologie-Obstétrique

Pédiatrie
Médecine Légale
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Maxillo-Faciale
Biochimie-Chimie
Parasitologie
Pharmacie Clinique
Microbiologie
Anatomie
Anesthésie-Réanimation
Radiothérapie
Chirurgie Réparatrice et Plastique
O.R.L
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Pédiatrique

SABIR MARIA
SBAI IDRISSE KARIM

*Enseignants *Militaires*

Psychiatrie

Médecine préventive, santé publique et Hyg.



Chef de Service des Ressources
Humaines

Abdelilah KHALIL

AOUT 2015

Meziane meryem
Tahri latifa

Dermatologie
Rhumatologie

JANVIER 2016

BENKABBOU AMINE
EL ASRI FOUAD
ERRAMI NOUREDDINE
NITASSI SOPHIA

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

2- ENSEIGNANTS – CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

PROFESSEURS / PRs. HABILITES

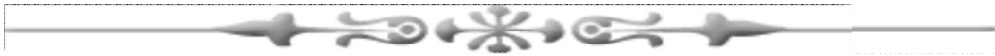
Pr. ABOUDRAR Saadia	Physiologie
Pr. ALAMI OUHABI Naima	Biochimie – chimie
Pr. ALAOUI KATIM	Pharmacologie
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma	Histologie-Embryologie
Pr. ANSAR M'hammed	Chimie Organique et Pharmacie Chimique
Pr. BOUHOUCHE Ahmed	Génétique Humaine
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz	Applications Pharmaceutiques
Pr. BOURJOUANE Mohamed	Microbiologie
Pr. CHAHED OUZZANI Lalla Chadia	Biochimie – chimie
Pr. DAKKA Taoufiq	Physiologie
Pr. DRAOUI Mustapha	Chimie Analytique
Pr. EL GUESSABI Lahcen	Pharmacognosie
Pr. ETTAIB Abdelkader	Zootéchnie
Pr. FAOUZI Moulay El Abbas	Pharmacologie
Pr. HAMZAOUI Laila	Biophysique
Pr. HMAMOUCHE Mohamed	Chimie Organique
Pr. IBRAHIMI Azeddine	Biologie moléculaire
Pr. KHANFRI Jamal Eddine	Biologie
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med	Chimie Organique
Pr. REDHA Ahlam	Chimie
Pr. TOUATI Driss	Pharmacognosie
Pr. ZAHIDI Ahmed	Pharmacologie
Pr. ZELLOU Amina	Chimie Organique

Mise à jour le 14/12/2016 par le

Service des Ressources Humaines



Dédicaces



Je dédie ce travail :

A Toi « El Shadaï », A Toi « Elohim » : Dieu Tout Puissant, le Seigneur et Créateur de l'Univers entier, l'invisible et le visible ; en qui j'ai placé toute ma confiance et tout mon espoir!!!

A toute ma famille ;

A mon très cher Père, l'Honorable NIZEYIMANA Deogratias.

Merci pour tout ! Merci pour l'éducation et les valeurs que tu m'as inculquées et les conseils pour affronter la vie. Aucune dédicace ne pourrait exprimer l'amour, l'estime que j'ai eue toujours pour vous ; Je te dédie ce travail. Puisse Dieu le Tout Puissant t'accorder bénédiction, longue vie, santé et bonheur !

A ma très chère Mère, MPAWENIMANA Georgette.

Merci pour m'avoir donné la vie ! Merci pour avoir accompagné mes petits pas, pour tes prières, tes sacrifices et ton soutien exceptionnels tout au long de ce long parcours ! Aucune expression ne pourrait exprimer ma reconnaissance envers toi, je te dédie ce travail. Puisse Dieu le Tout Puissant t'accorder bénédiction, longue vie, santé et bonheur !

A mon très cher petit frère, NIZEYIMANA Fabrice.

Je te souhaite un avenir plein de joie, de bonheur, d'amour et de réussite socioprofessionnelle. Je t'exprime à travers ce travail l'expression de mes sentiments de fraternité et d'amour. Que Dieu le Tout Puissant te bénisse et te protège !

***A ma très chère petite sœur, Dr NIZEYIMANA Honorine, mon beau-frère
NTAKARUTIMANA Eric et leur famille.***

Vous m'avez toujours soutenu, accompagné et cru en moi. Vos prières m'ont aidé pour affronter la vie loin de vous. Je tiens à vous dédier ce travail en guise de remerciements. Puisse le Dieu Tout Puissant vous accorder longue vie, bonheur et santé !

A tous mes grands parents, oncles, tantes, cousins et amis d'enfance

A ma chère bien aimée NIJIMBERE Justine.

A toi la perle de ma vie, signe de rareté, de l'authenticité et de l'unicité. T'avoir à mes côtés a été une bénédiction du Seigneur, source de bonheur et de sérénité. Veuillez trouver à travers ce travail, mes sentiments les plus profonds de respect et d'amour !

A ma chère petite fille MUGISHA G.D. Happiness.

Cher petit ange, ta venue au monde a été un don du ciel : Tu nous combles beaucoup de joie. Je te souhaite de grandir pleine de vie, de sagesse et d'allégresse. Sache que nous t'aimons beaucoup ! Et que le Dieu Tout Puissant te protège et te garde !

***A tous mes chers amis et collègues : Dr Alexis NIYOMWUNGERE,
Dr Sérvilien MPAWENIMANA, Dr Benjamin NDAYIRAGIJE, Dr Nabil
HALEM, Dr Aboubacar TIETIE, Dr Théodore KEREGUE, Dr Jean
UWINGABIYE, Dr Rida ELYAMINI, Dr Hatim ROULOU, Dr Achraf
ALFA-BOUKARI.***

A la famille de Dr KAMURAGIYE Aloys

A tous ceux qui ont contribué à ma formation et à mon éducation.

Au Corps Professoral de la Faculté de Médecine et Pharmacie.

A l'Agence Marocaine de la Coopération Internationale (AMCI).

Au Bureau de Bourses, Etudes et Stages (BBES) du Burundi.

A l'ambassade de la République du Burundi au Royaume du Maroc (Rabat).

***A tout le personnel des Services de Biochimie et de Néphrologie-Dialyse du
Centre Hospitalier Ibn Sina RABAT.***

A toute la Communauté Burundaise et Rwandaise au Maroc.

A tous mes camarades de la Faculté de Médecine et Pharmacie de Rabat.

A ma très chère Patrie le Burundi. Que le Dieu Tout Puissant te protège !

Au Royaume du Maroc, mon pays d'accueil et de résidence.

A la société marocaine pour son hospitalité exceptionnelle.

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

Remerciements



J'adresse mes sincères remerciements

A notre Maître et Président du Jury

Mme Naïma OUZEDDOUN

***Professeur de Néphrologie au laboratoire de Néphrologie – Hémodialyse du
CHU Ibn Sina de Rabat***

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

*Nous avons pour vous l'estime et le respect qu'imposent vos compétences,
votre sérieux et votre richesse pédagogique.*

*Merci pour la simplicité avec laquelle vous nous avez témoigné en nous
permettant de réaliser une partie de ce travail dans votre service.*

*Veillez trouver, cher Maître, dans ce modeste travail, l'Expression de notre
haute très haute considération et notre profonde gratitude.*

A

Notre Maître et Rapporteur de thèse

Mme Mounya BOUABDELLAH

***Professeur de Biochimie au laboratoire central de Biochimie du CHU Ibn
Sina de Rabat***

*Je vous remercie pour la confiance que vous m'avez témoignée en me confiant
ce sujet de thèse, pour votre disponibilité et surtout pour votre patience.*

Nuls mots ne pourraient exprimer vos valeurs humaines et pédagogiques.

*Je suis heureux de pouvoir exprimer ma gratitude pour tous les efforts que
vous avez déployés afin que ce travail puisse aboutir.*

Cher Maître, Veuillez accepter nos sincères remerciements.

A

Notre Maître et juge de thèse

Mme Saida TELLAL

Professeur de Biochimie

C'est un grand honneur pour nous de vous avoir dans notre jury de thèse.

*Merci pour la simplicité que vous avez témoigné en acceptant de siéger dans
notre jury de thèse.*

Permettez-nous cher Maître, de vous adresser nos sincères remerciements.

A

Notre Maître et juge de thèse

M. Azlarab MASRAR

Professeur d'Hématologie

La spontanéité avec laquelle vous avez accepté de siéger dans le jury de cette thèse nous est allée droit au cœur.

C'est un grand honneur pour nous de vous avoir comme juge de thèse.

Cher Maître, soyez rassuré de notre profonde gratitude.

A

Notre Maître et Juge de thèse

M. Louhsaine BALOUCH

Professeur de Biochimie

La spontanéité avec laquelle vous avez accepté de siéger dans le jury de cette thèse nous est allée droit au cœur.

C'est un grand honneur pour nous de vous avoir comme juge de thèse.

Cher Maître, soyez rassuré de notre profonde gratitude



LISTE DESABREVIATIONS



LISTE DES ABREVIATIONS

AAL	amylose AL, à chaînes légères (L pour <i>light</i> en anglais)
ABC	<i>activated B cells</i> (cellules B activées)
Ac	Anticorps
Ag	Antigène
AH	Amylose à chaînes lourdes (H pour <i>high</i> en anglais)
AHL	Amylose à chaînes lourdes et légères (H pour <i>high</i> , L pour <i>light</i>)
ALK	<i>Anaplastic lymphoma kinase</i> (kinase du lymphome anaplasique)
ASCT	<i>autologous stem cell transplantation</i> (autogreffe des cellules souches hématopoïétiques)
β2M	beta 2 microglobuline
BCL	<i>B-cell lymphoma</i> (lymphome à cellule B)
BCR	<i>B-cell receptor</i> (récepteur des cellules B)
CD	cluster de différenciation
CH	chaîne lourde (H pour <i>high</i> en anglais)
CHIS	Centre Hospitalier Ibn Sina (de Rabat)
CLL	chaîne légère libre
CRAB	acronyme de <i>calcemia</i> , de <i>Renal insufficiency</i> , d' <i>anemia</i> et de <i>bone lesions</i> (hypercalcémie, insuffisance rénale, anémie ou atteinte osseuse)
CRP	<i>C reactive protein</i> (protéine C réactive)

CRS	cellule de Reed-Sternberg
CSP	cellule souche pluripotente
del	Délétion
DLP	dyscrasie lymphoplasmocytaire
EBV	<i>Epstein-Barr virus</i> (virus d'Epstein-Barr)
EORTC	<i>European Organization for Research and Treatment of Cancer</i> (Organisation européenne pour la recherche et le traitement du cancer)
EPS	électrophorèse des protéines sériques
Fab	Fragment <i>antigen binding</i>
Fc	Fragment cristallisable
FLIPI	<i>Follicular Lymphoma International Prognostic Index</i> (Index pronostique international du lymphome folliculaire)
Flt 3	<i>Fms-like tyrosine kinase 3</i>
GCB	<i>germinal center B cell</i> (cellule B du centre germinal)
GM	gammopathie monoclonale
GMAR	gammopathie monoclonale avec atteinte rénale
GN	glomérulonéphrite
GOMMID	<i>glomerulonephritis with organized microtubular monoclonal immunoglobuline deposits</i> (glomérulonéphrite à dépôts d'immunoglobulines monoclonales organisés)
Hb	hémoglobine
HCDD	<i>heavy chain deposition disease</i> (maladie de dépôt des chaînes lourdes)

IFPS	immunofixation des protéines sériques
IFPU	immunofixation des protéines urinaires
Ig	immunoglobuline
Igm	immunoglobuline monoclonale
IL	Interleukine
IL-1Ra	<i>IL-1 Receptor antagonist</i> (antagoniste du récepteur IL1)
IMiDs	immunomodulateurs
IMWG	<i>International Myeloma Working Group</i> (Groupe international de travail sur le myélome)
INF	Interféron
IPI	<i>International Prognostic Index</i> (indice pronostic international)
IPS	<i>International Prognostic Score</i> (Score pronostic international)
IRM	imagerie par résonance magnétique
ISS	<i>International Staging System</i> (score pronostic international)
ISSWM	<i>International Prognostic Scoring System for Waldenström Macroglobulinemia</i> (score pronostic international de la Macroglobulinémie de Waldenström)
LAI	lymphome angio-immunoblastique
LBGCD	lymphomes B à grandes cellules diffus
LCDD	<i>light chain deposition disease</i> (maladie de dépôts des chaînes légères ou maladie de Randall)
LDH	lactate déshydrogénase

LH	lymphome de Hodgkin
LHCDD	<i>light and heavy chain deposition disease</i> (maladie de dépôt des chaînes légères et lourdes)
LLC	leucémie lymphoïde chronique
LLP	lymphome lymphoplasmocytaire
LNH	lymphome non-hodgkinien
LT	lymphocyte T
MALT	<i>Mucosa associated lymphoid tissue</i> (tissu lymphoïde associé aux muqueuses)
MGRS	<i>Monoclonal Gammopathy of Renal Significance</i> (gammopathie monoclonale de signification rénale)
MGUS	<i>Monoclonal gammopathy of undetermined significance</i> (gammopathie monoclonale de signification indéterminée)
MIDD	<i>Monoclonal immunoglobuline deposition disease</i> (maladie de dépôt d'immunoglobuline monoclonale)
MM	myélome multiple
MMCL	myélome multiple à chaîne légère
MS	mutation somatique
MW	maladie de Waldenström
NK	<i>Natural Killer</i> (cellules tueuses naturelles)

PGNMID	<i>Proliferative Glomerulonephritis with Monoclonal IgG Deposits</i> (Glomérulonéphrite proliférative avec des dépôts d'immunoglobuline G monoclonaux)
PLC	Progéniteur lymphoïde commun
PLP	progéniteur lymphocytaire très précoce
PMP	progéniteur multipotent
POEMS (syndrome de)	Acronyme de polyneuropathie, d'organomégalie, d'endocrinopathie, <i>monoclonal protein</i> (protéine monoclonale), et de <i>skin changes</i> (modifications cutanées).
protéine-M	protéine monoclonale
RAG	<i>recombination – activating gene</i> (gène activant la recombinaison)
R-CHOP	cyclophosphamide, adriamycine, vincristine, prednisone
RIA	<i>Radioimmunoassay</i> (radio-immunologie)
RKL	ratio κ/λ
SEER	<i>US Surveillance Epidemiology and End Results Program</i> (programme américain de surveillance épidémiologique)
sIL -1R	<i>Soluble IL-1 Receptor</i> (récepteur soluble d'interleukine 1)
SLC	<i>surrogate light chain</i> (chaîne légère de substitution)
SMM	<i>smouldering multiple myeloma</i> (Myélome indolent)
SPSS	<i>Statistical Package for the Social Sciences</i>
t	translocation
TCP	tube contourné proximal

TGF- β	<i>transforming growth factor beta</i> (facteur de croissance transformant bêta)
TH	lymphocyte T helper
TNF	<i>tumor necrosis factor</i> (facteur de nécrose tumorale)
TP53	<i>Tumor protein p53</i> (protéine facteur de transcription)
VS	vitesse de sédimentation
vWF	Facteur de Von Willebrand



INDEX DES FIGURES ET TABLEAUX



INDEX DES FIGURES ET TABLEAUX

FIGURES

Figure 1 : Représentation d'une structure complète d'une immunoglobuline	5
Figure 2 : Synthèse des chaînes lourdes : schéma explicatif des différentes voies génétiques possibles pour produire la diversité des chaînes lourdes	7
Figure 3 : Synthèse des chaînes légères	8
Figure 4 : Lymphopoïèse B ; Les différentes stades de maturation des cellules B en fonction du réarrangement génétique, de la production d'Ig et de leur milieu de maturation.	11
Figure 5: Les cytokines de type TH1 ou TH2	15
Figure 6: Intervention des cytokines dans la commutation des lymphocytes B lors de la réponse humorale.....	17
Figure 7 : Protéinogramme illustrant un profil de gammopathie monoclonale avec une Igm migrant en position gamma	18
Figure 8: Stade de maturation lymphopoïétique et localisation de la cellule B dont est issu le clone tumoral : le myélome provient d'un clone de plasmocytes proliférant au niveau médullaire.....	21
Figure 9 : Evolution de l'incidence du myélome multiple avec l'âge : répartition selon le sexe et l'origine ethnique (Etats-Unis, 1975-2003)	23
Figure 10: Images radiologiques montrant l'ostéocondensation diffuse de hanche et les plages multiples d'ostéolyse sur crâne.....	28

Figure 11: Stade de maturation lymphopoïétique et localisation de la cellule B auxquels est rattaché le clone tumoral : l’Amylose AL systémique provient d’un clone de plasmocytes proliférant au niveau médullaire.....	32
Figure 12 : Stade de maturation lymphopoïétique et localisation de la cellule B dont est issu le clone tumoral : la maladie de Waldenström provient d’un clone des cellules B sécrétrices d’IgM en périphérie (au niveau ganglionnaire)	46
Figure 13: Stade de maturation lymphopoïétique et localisation de la cellule B dont est issu le clone tumoral : les lymphomes et les leucémies proviennent d’un clone des cellules B sécrétrices d’Igm en périphérie	53
Figure 14 : Etapes de différenciation des lymphocytes B matures.....	57
Figure 15: Stade de maturation lymphopoïétique et localisation de la cellule B dont est issu le clone tumoral : les lymphomes et les leucémies proviennent d’un clone des cellules B sécrétrices d’Igm en périphérie.....	62
Figure 16 : Mécanisme général de synthèse d’une Ig monoclonale	69
Figure 17 : Stade de maturation lymphopoïétique et localisation de la cellule B dont est issu le clone tumoral : le MGUS provient d’un clone de plasmocytes proliférant au niveau médullaire	71
Figure 18 : Stade de maturation lymphopoïétique et localisation de la cellule B dont est issu le clone tumoral : le myélome provient d’un clone de plasmocytes proliférant au niveau médullaire	74
Figure 19 : Chronologie d'évolution vers le myélome multiple.	76
Figure 20 : Chronologie d'évolution de la maladie de Waldenström	78
Figure 21 : Schéma illustrant les principaux types de néphropathies associées aux gammopathies monoclonales malignes	83
Figure 22 : Logigramme de la procédure de sélection des dossiers-patients avec gammopathies monoclonales et atteinte rénale.....	96
Figure 23 : Capture d’image illustrant une partie de notre base des données (Excel).	98

Figure 24 : Automate Hydrasys, Sebia®	100
Figure 25 : Protéinogramme ou profil électrophorétique avec quantification des fractions protéiques en pourcentage et en valeur absolue(g/L).....	101
Figure 26 : Images illustrant des résultats positifs d'immunofixation des protéines sériques sur gel d'agarose (Laboratoire central de biochimie, CHIS-Rabat).....	103
Figure 27 : gel d'immunofixation des protéines urinaires montrant la présence d'une CLL λ au niveau urinaire (Laboratoire central de biochimie,CHIS-Rabat).....	104
Figure 28 : Logigramme du protocole d'exploration d'une gammopathie monoclonale au laboratoire de biochimie.	116
Figure 29 : Logigramme de la procédure de sélection des dossiers-patients avec gammopathies monoclonales et atteinte rénale sur EPS	119
Figure 30 : Logigramme de la procédure de sélection des dossiers-patients avec gammopathies monoclonales et atteinte rénale.....	120
Figure 31 : Logigramme de la procédure de sélection des dossiers-patients avec gammopathies monoclonales et atteinte rénale sur IFPU.....	121
Figure 32 : Répartition des gammopathies monoclonales avec atteinte rénale selon les analyses effectuées.....	126
Figure 33 : Nombre d'analyses effectuées par patient pour diagnostiquer une gammopathie monoclonale.	127
Figure 34 : Répartition des gammopathies monoclonales avec atteinte rénale selon le sexe.	128
Figure 35 : Répartition des motifs de prescriptions chez les gammopathies monoclonales avec atteinte rénale.....	129
Figure 36 : Répartition des résultats d'électrophorèse des protéines sériques chez les patients de gammopathies monoclonales avec atteinte rénale.	132

Figure 37: Répartition des gammopathies monoclonales selon l'isotypie d'Ig monoclonale	133
Figure 38: Répartition des chaînes légères libres détectées par immunofixation des protéines urinaires.....	134
Figure 39: Images radiologiques montrant l'ostéocondensation diffuse de hanche et les plages multiples d'ostéolyse sur crâne	135
Figure 40 : Diagramme des lésions rénales associées à MGRS	149

TABLEAUX

Tableau 1: Taux d'incidence du myélome multiple en fonction de la race et du sexe (Etats-Unis, en 1998-2003)	24
Tableau 2: Tableau récapitulatif d'approches thérapeutiques dans le myélome multiple	31
Tableau 3: Tableau récapitulatif d'approches thérapeutiques dans l'Amylose AL	37
Tableau 4: Tableau récapitulatif de certaines approches thérapeutiques de la maladie de Randall	41
Tableau 5: Ionogramme sanguin au cours du plasmocytome solitaire	43
Tableau 6: Importance du site et de la taille tumorale au cours du contrôle local.....	45
Tableau 7: Critères diagnostiques pour classer les macroglobulinémies essentielles et la maladie de Waldenström	49
Tableau 8: L'index pronostique international de la maladie de Waldenström symptomatique (ISSWM).....	50
Tableau 9: Tableau récapitulatif des principales approches thérapeutiques de la maladie de Waldenström.....	52
Tableau 10: Tableau récapitulatif de principaux critères de diagnostic des lymphomes.....	58
Tableau 11: Tableau récapitulatif des principales approches thérapeutiques dans les lymphomes.....	61
Tableau 12: Classifications de Rai (1975) et Binet (1986)	65
Tableau 13: Tableau récapitulatif des principales approches thérapeutiques dans les leucémies lymphoïdes chroniques	68

Tableau 14 : Tableau récapitulatif des taux de calcémie, de créatinémie et d'hémoglobine au cours de la gammopathie monoclonale de signification indéterminée [59,132].....	70
Tableau 15: Prévalence des gammopathies monoclonales à la Mayo clinic.	79
Tableau 16: Tableau récapitulatif de la prise en charge des gammopathies monoclonales de signification rénale	88
Tableau 17: Valeurs de référence des immunoglobulines polyclonales chez l'adulte.....	106
Tableau 18: Techniques analytiques et valeurs de référence de la β 2M [164].....	112
Tableau 19 : Répartition des dossiers-patients selon les résultats d'électrophorèse des protéines sériques	123
Tableau 20: Description des résultats des EPS et IFPS réalisées : Répartition de l'isotypie des gammopathies monoclonales diagnostiquées	124
Tableau 21: Description des résultats d'électrophorèse sérique et d'immunofixation des protéines urinaires : Répartition selon le type de chaînes légères des gammopathies monoclonales diagnostiquées.....	125
Tableau 22 : Résultats d'analyses biologiques.	131
Tableau 23: Comparaison de l'âge moyen de diagnostic des GMAR selon différentes études	138
Tableau 24: Comparaison de la répartition des isotypes avec d'autres études de la littérature.....	140
Tableau 25: Survie en fonction du taux de β 2-microglobuline et de CRP	146
Tableau 26: Nouveau système international pronostique établi par Mayo Clinic et al.....	147
Tableau 27 : Critères de diagnostic des dyscrasies plasmocytaires	151



TABLE DES MATIERES



TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION GENERALE	2
PARTIE THEORIQUE	5
1. PHYSIOLOGIE DES IMMUNOGLOBULINES	5
1.1. Biologie des immunoglobulines.....	5
1.1.1. Structure.....	5
1.1.2. Synthèse : du réarrangement génétique à la production protéique	6
1.1.3. Production : Etapes de maturation des lymphocytes (lymphopoïèse), expression membranaire des lymphocytes B, production des plasmocytes	8
1.1.4. Clairance,métabolisme et élimination urinaire	12
1.2. Protéine fonctionnelle du système immunitaire.....	12
1.2.1. Réponse humorale	12
1.2.2. Régulation de la synthèse des Ig par les lymphocytes B.....	14
1.2.3. Commutation isotypique ou switch	16
2. GAMMAPATHIES MONOCLONALES	18
2.1. Immunoglobuline monoclonale	19
2.1.1. Immunoglobuline monoclonale : paramètre constant	19
2.1.2. Immunoglobuline monoclonale « d'accompagnement »	19
2.1.3. Myélome sans Igm ou protéine monoclonale.....	19
2.2. Entités nosologiques générant des Igm	20
2.2.1. Myélome	20
2.2.1.1. Définition	20
2.2.1.2. Circonstances de découverte	22
2.2.1.3. Epidémiologie	23
2.2.1.4. Manifestations cliniques	25
2.2.1.5. Signes biologiques.....	26
2.2.1.6. Critères de diagnostic	27
2.2.1.8. Traitement	29
2.2.2. Amylose AL	32
2.2.2.1. Définition	32

2.2.2.2. Epidémiologie	33
2.2.2.3. Manifestations cliniques	34
2.2.2.4. Signes biologiques.....	34
2.2.2.5. Critères de diagnostic	35
2.2.2.6. Pronostic	35
2.2.2.7. Traitement	36
2.2.3. Maladie de Randall	38
2.2.3.1. Définition	38
2.2.3.2. Epidémiologie	38
2.2.3.3. Manifestations cliniques	38
2.2.3.4. Signes biologiques.....	39
2.2.3.5. Critères de diagnostic	39
2.2.3.6. Pronostic	40
2.2.3.7. Traitement	40
2.2.4. Plasmocytome solitaire	42
2.2.4.1. Définition	42
2.2.4.2. Epidémiologie	42
2.2.4.3. Manifestations cliniques	42
2.2.4.4. Signes biologiques.....	43
2.2.4.5. Critères de diagnostic	43
2.2.4.6. Pronostic	44
2.2.4.7. Traitement	44
2.2.5. Maladie de Waldenström	46
2.2.5.1. Définition	46
2.2.5.2. Epidémiologie	47
2.2.5.3. Manifestations cliniques	47
2.2.5.4. Signes biologiques.....	48
2.2.5.5. Critères de diagnostic	48
2.2.5.6. Pronostic	49
2.2.5.7. Traitement	50
2.2.6. Autres syndromes lymphoprolifératifss'accompagnant d'Ig monoclonales	53

2.2.6.1. Les lymphomes	53
2.2.6.2. La leucémie lymphoïde chronique	62
2.3. Différents niveaux d'expression des gammopathies	69
2.3.1. De la gammopathie monoclonale de signification indéterminée au myélome multiple....	70
2.3.1.2. Gammopathies monoclonales de signification indéterminée	70
2.3.1.3. Myélome indolent.....	73
2.3.2. De la macroglobulinémie essentielle à la macroglobulinémie de Waldenström	77
3. ATTEINTE RENALE DANS LES GAMMAPATHIES MONOCLONALES	80
3.1. Mécanisme physiopathologique de l'atteinte rénale	80
3.1.1. Clairance des chaînes légères libres (Filtration glomérulaire).....	80
3.1.2. Dépôts des complexes immuns au niveau rénal: toxicité des chaînes légères libres	80
3.1.2.1. Atteinte glomérulaire.....	80
3.1.2.2. Atteinte tubulaire.....	81
3.2. Atteinte rénale dans le myélome multiple	83
3.3. Notion de gammopathie monoclonale de signification rénale et tendances actuelles	84
3.3.1. Définition	84
3.3.2. Epidémiologie.....	85
3.3.3. Manifestations cliniques.....	85
3.3.4. Signes biologiques	85
3.3.5. Critères de diagnostic.....	86
3.3.6. Pronostic.....	86
3.3.7. Traitement	87
PARTIE PRATIQUE	92
INTRODUCTION	92
PATIENTS ET METHODES.....	94
1. Patients	94
1.1. Schéma d'étude	94
1.2. Sujets.....	94
1.3. Méthode de sélection	94
1.3.1. Les critères d'inclusion.....	94

1.3.2. Les critères d'exclusion	95
1.4. Recueil des données	97
1.5. Analyse des données	98
2. Techniques d'analyses biochimiques utilisées	98
2.1. Electrophorèse	98
2.1.1. Electrophorèse des protéines sériques	98
2.1.2. Immunofixation des protéines sériques	102
2.1.3. Immunofixation des protéines urinaires	103
2.2. Dosage chimique et immunochimique	105
2.2.1. Protidémie	105
2.2.2. Dosage pondéral des immunoglobulines	106
2.2.3. Dosage pondéral des chaînes légères	106
2.2.4. Créatininémie-clairance de la créatinine	108
2.2.5. Taux d'hémoglobine	109
2.2.6. Calcémie	110
2.2.7. Protéine C - réactive	111
2.2.8. Albuminémie	111
2.2.9. β 2-microglobuline	112
2.2.10. Protéinurie	113
2.2.11. Microalbuminurie	113
3. Protocole d'exploration d'une gammopathie monoclonale au laboratoire central de biochimie (CHIS)	114
RESULTATS	118
1. Description de l'effectif des cas sélectionnés.	118
2. Description des cas atteints de gammopathies monoclonales avec atteinte rénale	128
2.1. Caractéristiques principales	128
2.1.1. Caractéristique anthropométriques	128
2.1.2. Caractéristiques cliniques et paracliniques	129
2.1.3. Caractéristiques biologiques	130
3. Résultats radiologiques	135
4. Prise en charge thérapeutique des gammopathies monoclonales avec atteinte rénale	135

DISCUSSION	137
1. Caracteristiques épidémiologiques et cliniques des gammopathies monoclonales avec atteinte rénale.....	137
1.1. Répartition de gammopathies monoclonales avec atteinte rénale selon le sexe et l'âge....	137
1.1.1. Sex ratio.....	137
1.1.2. Age.....	137
1.2. Signes révélateurs.....	138
2. Exploration biologique.....	139
2.1. Paramètres biochimiques et hématologiques.....	139
2.1.1. Répartition des gammopathies monoclonales avec atteinte rénale selon l'isotype.....	139
2.1.2. Répartition des gammopathies monoclonales avec atteinte rénale selon le type des chaînes légères sériques.....	141
2.1.3. Présence des chaînes légères urinaires dans les gammopathies monoclonales avec atteinte rénale.....	141
2.1.4. Observation et discussion particulières.....	142
2.2. Autres paramètres biologiques.....	143
2.2.1. Paramètres diagnostiques.....	143
2.2.2. Paramètres pronostiques.....	145
3. Discussion sur des gammopathies monoclonales et atteinte rénale.....	148
4. Prise en charge thérapeutique des gammopathies monoclonales avec atteinte rénale au sein du service de néphrologie -hémodialyse du centre hospitalier Ibn Sina de Rabat.....	152
LIMITES DE L'ETUDE	155
CONCLUSION	157
ANNEXES	160
RESUME	163
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	167



INTRODUCTION GENERALE



INTRODUCTION GENERALE

Les gammopathies monoclonales appartiennent au groupe des hémopathies malignes. Il s'agit de désordres caractérisés par une prolifération incontrôlée et une accumulation de plasmocytes avec une surproduction d'immunoglobulines (Ig) monoclonales [1].

Selon la Mayo Clinic, ces pathologies touchant différentes étapes de la lignée lymphoplasmocytaire B, comprennent divers sous-groupes comme les MGUS, le myélome indolent soit « *smouldering multiple myeloma* » (SMM), le MM, la maladie de Waldenström (MW), l'amylose AL (AAL), les dyscrasies lymphoplasmocytaires, le plasmocytome solitaire [2,3]. Leur diagnostic est possible grâce à des signes cliniques ainsi qu'à l'apport de la biologie tant au niveau qualitatif que quantitatif.

Les gammopathies monoclonales touchent fréquemment des personnes d'âge avancé [4,5]. Dans certaines dysglobulinémies comme le MM, l'atteinte rénale d'une grande fréquence est secondaire à la production d'Ig monoclonales (Igm), avec dépôt intra-rénal des chaînes légères. Elle susceptible d'aggraver le pronostic vital des patients, déjà engagé par la progression tumorale [6].

Le choix de notre étude a été motivé par le vieillissement de la population et l'augmentation de l'incidence des maladies chroniques incurables comme le MM dont l'un des critères du pronostic vital est l'insuffisance rénale [7].

Au Maroc, selon le Haut Commissariat au Plan, l'espérance de vie approche 75 ans en 2010 [8]. La proportion des personnes âgées de plus 60 ans est passée de moins de 1 million en 1960 à 2,4 millions en 2004. Les projections révèlent qu'elle passera à 5,8 millions en 2030 [8]. D'où la nécessité d'études épidémiologiques pour optimiser le futur de la prise en charge sanitaire.

Les gammopathies monoclonales évoluent à partir d'état non malin, appelé communément gammopathies monoclonales de signification indéterminée soit « *monoclonal gammopathy of undetermined significance* » (MGUS), vers la malignité. Ainsi, les patients atteints de MGUS peuvent évoluer en myélome multiple (MM) qui est la plus grave et la plus répandue des dyscrasies plasmocytaires représentant 10% des cancers hématologiques. Le risque annuel de progression des MGUS en MM est de 1 % par an [9–11].

Nous avons pris soin de subdiviser ce travail en deux grandes parties : une partie théorique et une partie pratique.

Dans la partie théorique, nous nous proposons de faire un rappel des différents concepts scientifiques nécessaires pour une bonne compréhension des physiopathologies (la physiologie des Ig, leur rôle dans la réponse humorale, la régulation de leur production par les lymphocytes B, le métabolisme et l'élimination des chaînes légères libres ou des Ig), la description des différentes entités de gammopathies monoclonales, la physiopathologie et l'implication pronostique de l'atteinte rénale associée aux chaînes légères libres (CLL) d'origine lymphoplasmocytaire B). Par ailleurs, cette dernière notion donne lieu à une entité récemment individualisée appelée gammopathie monoclonale de signification rénale.

Au niveau de la partie pratique, il s'est agi de partager l'expérience du laboratoire de biochimie du Centre hospitalier Ibn Sina (CHIS) de Rabat dans le diagnostic et le suivi de ces pathologies. A travers une étude rétrospective, nous avons pu exploiter des données disponibles et étudier les caractéristiques épidémiologiques et biologiques d'une série de **48** cas de gammopathies monoclonales avec atteinte rénale (GMAR) colligés sur une période de **5 ans (2008-2012)**. Nous avons tenté de discuter les résultats par rapport à une littérature récente dans le but d'apporter des voies d'amélioration possibles dans la prise en charge quotidienne des patients.



PARTIE THEORIQUE



PARTIE THEORIQUE

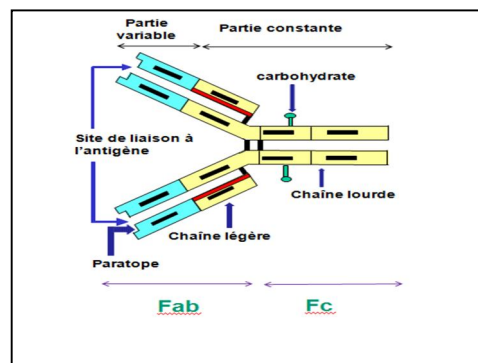
Les Ig secrétées physiologiquement par les plasmocytes jouent le rôle d'anticorps (Ac) dans le système immunitaire.

1. PHYSIOLOGIE DES IMMUNOGLOBULINES

1.1. Biologie des immunoglobulines

1.1.1. Structure

Il s'agit des protéines à structure quaternaire rassemblant deux chaînes lourdes (CH, H pour *heavy*) identiques (γ , μ , α , ϵ ou δ) et deux chaînes légères identiques (κ ou λ), reliées entre elles par des ponts disulfures. Chacune de ces chaînes est composée d'un domaine variable et d'un domaine constant. Les domaines variables de chaque paire de chaîne légère et de chaîne lourde se combinent pour donner le paratope, site de liaison à l'antigène (Ag), de telle sorte que les deux paires de chaînes contribuent à la spécificité antigénique épitopique de l'Ac (*figure1*) [12,13].



Abréviations : Fab : fragment antigen binding, Fc: fragment cristallisable

Figure 1 : Représentation d'une structure complète d'une immunoglobuline [12,14].

1.1.2. Synthèse : du réarrangement génétique à la production protéique

Les gènes codant les chaînes lourdes CH sont localisés sur le chromosome 14 (14q32) alors que les gènes codant les chaînes légères κ et λ sont localisés respectivement sur les chromosomes 2 et 22 [15].

Les différents segments de gènes codant les régions variables des CH sont V_H , D_H et J_H tandis que le C_H code leur région constante. Par contre, les segments génétiques codant les régions variables des chaînes légères sont V_L et J_L , le gène codant pour la région constante est le C_L . Les gènes des Ig sont réarrangés dans leur ensemble au cours de la différenciation des cellules B productrices d'Ac [15].

La synthèse des chaînes lourdes est plus complexe avec deux étapes différentes. Elle commence par le réarrangement de l'ADN de la lignée germinale par la jonction primaire de D-J suivie par un second réarrangement V-D-J aboutissant ainsi à un ADN réarrangé. Au cours de la transcription, le segment V-D-J réarrangé va s'associer à différentes régions constantes de CH ($C\mu$, $C\delta$, $C\gamma1$, $C\gamma2a$, $C\gamma2b$, $C\gamma3$, $C\epsilon$, $C\alpha1$, $C\alpha2$) donnant *in fine* différents isotypes avec un même paratope. Les introns de l'ARN transcrit issu de l'ADN réarrangé sont éliminés par épissage et l'ARNm qui en résulte est traduit en protéines (*figure 2*) [16]. De la même façon, la synthèse des chaînes légères commence par le réarrangement de l'ADN de la lignée germinale par la jonction V-J générant ainsi un ADN réarrangé. Les gènes κ et λ réarrangés contiennent, dans l'ordre, les régions suivantes, de l'extrémité 5' à l'extrémité 3' : un court exon leader (L), une séquence non codante (intron), un segment V-J joint, un second intron et la région constante. En amont de chaque segment génétique leader, il y a une séquence promotrice. La séquence de la chaîne légère réarrangée est transcrite par l'ARN polymérase depuis l'exon L, via le segment C, jusqu'au signal stop ; générant un ARN transcrit. Les introns du transcrit primaire sont éliminés par les enzymes de maturation de

l'ARN (épissage de l'ARN) et l'ARNm qui en résulte sort alors du noyau. L'ARNm de la chaîne légère se lie aux ribosomes puis il est traduit en protéines (*figure 3*) [16].

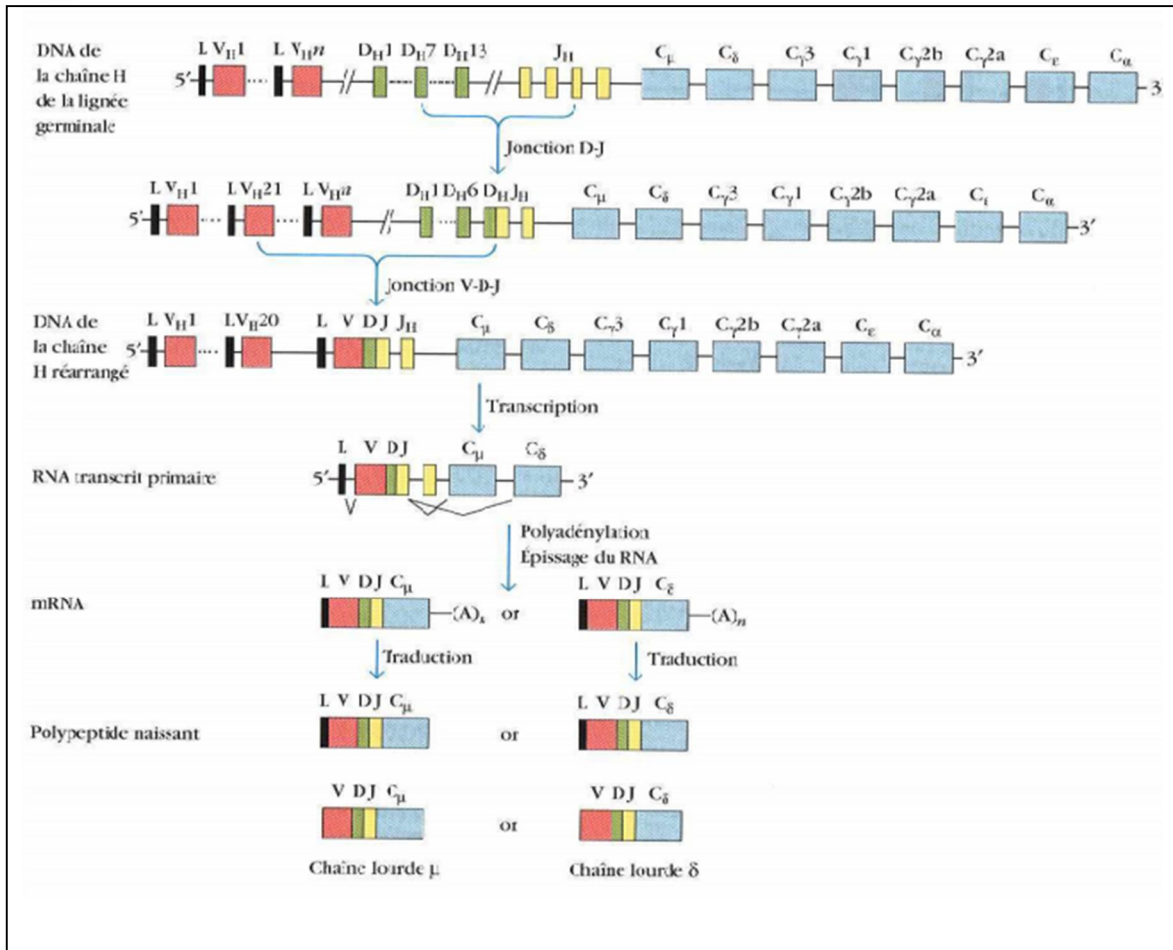


Figure 2 : Synthèse des chaînes lourdes : schéma explicatif des différentes voies génétiques possibles pour produire la diversité des chaînes lourdes [16]

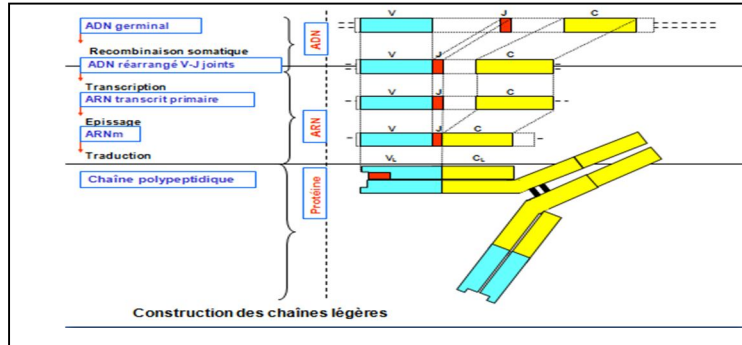


Figure 3 : Synthèse des chaînes légères [12].

1.1.3. Production : Etapes de maturation des lymphocytes (lymphopoïèse), expression membranaire des lymphocytes B, production des plasmocytes

La *figure 4* donne une vue d'ensemble du développement physiologique des cellules B. Elle montre les différentes étapes séquentielles du développement des cellules B, dont la plupart résultent des réarrangements critiques [16].

Par des réarrangements génétiques, une cellule souche hématopoïétique multipotente est engagée dans la lignée B. Ces cellules, par des réactions de maturation et réarrangement, vont donner chronologiquement naissance à différents types de cellules, dont la cellule la plus évoluée est le plasmocyte sécréteur d'Ig. Les événements qui se produisent lors de la maturation dans la moelle osseuse ne requièrent pas de contact avec l'Ag tandis que l'activation et la différenciation des cellules B dans les organes lymphoïdes périphériques nécessitent la présence d'Ag [16].

La lymphopoïèse B se développe à partir des cellules souches hématopoïétiques multipotentes initiales qui sont non différenciées et caractérisées par leur grande capacité d'autorenouvellement [17].

Ensuite, par la perte de capacité d'autorenouvellement due à l'expression du récepteur Flt3, la cellule souche hématopoïétique devient alors un progéniteur multipotent plus différencié. A ce stade multipotent, commence l'expression des protéines B-MI1 et la PRC-1 pour préserver le potentiel de différenciation dans la voie lymphoïde et réprimer le programme de différenciation myéloïde. Quant à la protéine PU.1, elle compose le « paysage » épigénétique facilitant l'action des facteurs de transcription qui interviendront plus tard [17].

Les progéniteurs multipotents deviennent des progéniteurs multipotents « marqués lymphoïdes » qui à leur tour, progressent dans la voie lymphoïde en se différenciant en progéniteurs lymphocytaires très précoces. C'est au stade des progéniteurs lymphocytaires que le réarrangement génétique des chaînes lourdes (D_H-J_H joints) commence sous l'action des enzymes RAG. Le processus graduel de différenciation et répressif de toute autre voie (lymphocyte T, *Natural Killer* ou cellule dendritique) continue jusqu'à l'expression de CD19 [17].

Au stade suivant des cellules pro-B précoces, la molécule CD19 s'exprime et les segments variables V_H-D-J_H se réarrangent. Lorsque le réarrangement est productif c'est-à-dire le réarrangement activé de $V_H-D-J_H-C_H$, la chaîne lourde complète μ peut être synthétisée dans la cellule pro-B tardive. Les chaînes légères sont au stade ADN germinale, c'est-à-dire non-réarrangées, et l'expression de la chaîne μ est accompagnée par l'expression de VpreB et de $\lambda 5$, protéines formant la SLC (*surrogate light chain*) qui comme l'indique son nom remplacera au stade suivant les chaînes légères. Ces deux protéines VpreB et $\lambda 5$ font partie du complexe multimoléculaire appelé le récepteur pré-B, dont l'expression en surface caractérise le passage au stade pré-B [17].

Le stade pré-B précoce est caractérisé par l'enclenchement de la prolifération cellulaire et l'exclusion allélique qui est un mécanisme de maturation génétique des lymphocytes B évitant la production des Ig à double spécificité antigénique [15,17]. C'est un stade où la cellule commence le réarrangement des segments de gène de la chaîne légère. Lorsque ce réarrangement est également productif, émerge une cellule B immature, exprimant en surface une IgM complète, chaînes lourde et légère. C'est un stade critique pour le développement ultérieur de la cellule [17].

En effet, même si l'expression en surface de BCR est nécessaire, elle n'est pas suffisante. C'est à ce stade B immature que toute cellule exprimant un BCR potentiellement auto-réactif est automatiquement éliminée suite à une sélection négative. Dans le même temps, la transcription des gènes des Ig est étendue jusqu'au segment C δ codant la partie constante de la chaîne lourde δ . Ainsi, l'épissage alternatif permettra la co-expression en surface de l'IgM et de l'IgD qui caractérise le stade B mature (naïf), qui sort de la moelle et circule dans le sang, la lymphe et les organes lymphoïdes périphériques [17].

Une fois que le lymphocyte B naïf rentre en contact avec l'Ag au niveau du ganglion, il le fixe sur son BCR, il s'arrête de maturer et se met à proliférer grâce aux signaux positifs envoyés par les lymphocytes T helper (TH) ayant été en contact avec le même Ag, et forme alors un foyer primaire de prolifération B. En migrant dans la médullaire du ganglion, la pulpe rouge de la rate ou rejoignant un follicule suite à l'interaction avec les TH, ces cellules peuvent se différencier en cellules productrices d'Ig : les plasmocytes [17].

Milieu de maturation	Différentes étapes chronologiques des cellules B	Maturation génétique et production protéique d'Ig
Sang & Moelle osseuse	CSP	} ADN ↓ Initiation de réarrangement D_H - D_H - J_H réarrangé Réarrangement V_H - D - J_H Production de chaîne μ intracytoplasmique <div style="border: 1px solid green; padding: 2px; display: inline-block;">Complexe pré-BCR en surface</div> Exclusion allélique et prolifération cellulaire Réarrangement V_L - J_L Production d'IgM complète en surface : BCR
	↓	
	PMP	
	↓	
	PLP	
	↓	
	PLC	
	↓	
	ProB précoce	
	↓	
ProB tardif		
↓		
PréB proliférative		
↓		
PréB petite		
↓		
B immature		
Périphérie	↓	Production d'IgM et IgD de surface
	B mature sanguine naïve	
	↓	Production d'Ig solubles
	Plasmocytes	

Abréviations : BCR : récepteur des cellules B (*B-cell Receptor*), CSP : cellule souche pluripotente, Ig : immunoglobuline, PLC : progéniteur lymphoïde commun, PLP : progéniteur lymphoïde très précoce, PMP : progéniteur multipotent.

Figure 4 : Lymphopoïèse B : Les différents stades de maturation des cellules B en fonction du réarrangement génétique, de la production d'Ig et de leur milieu de maturation.

1.1.4. Clairance, métabolisme et élimination urinaire

Chez les individus normaux, les molécules d'Ig intactes ne passent pas à travers les pores glomérulaires, mais les chaînes légères sont assez petites (25 KDa) pour passer à travers ces pores [18]. Les CLL κ monomères, rarement dimères, sont rapidement éliminées du sang en 2-4 heures alors que les CLL λ dimères voire polymères, le sont en 3-6 heures [12,14,19]. Ainsi, en fonction de leur taille, les CLL sériques sont librement filtrées par le glomérule, puis réabsorbées par un mécanisme d'endocytose médiée par le tandem de récepteurs cubiline-mégaline et dégradées dans le compartiment endo-lysosomal de la cellule tubulaire proximale [20].

C'est un mécanisme essentiel qui permet d'empêcher la perte de grandes quantités de protéines et de peptides dans les urines. La capacité de réabsorption tubulaire proximale est estimée entre 10 et 30 g/j. Finalement seuls 1 à 10 mg de CLL sont excrétés quotidiennement dans les urines [12,14,19]. Quant aux Ig complètes intactes, elles ne sont pas retrouvées dans les urines dans les conditions physiologiques.

1.2. Protéine fonctionnelle du système immunitaire

Comme cité précédemment, les Ig complètes ont pour fonction d'être des Ac, effecteur de la réponse immunitaire humorale.

1.2.1. Réponse humorale

Le système immunitaire est un ensemble des mécanismes de défense de l'organisme vivant. Sur le plan physiologique, ce système immunitaire joue un rôle important contre les infections (virus, bactéries, champignons...) et la prolifération tumorale.

La réponse immunitaire de ses différentes composantes (cellules et cytokines) est subdivisée en deux catégories :

- ❖ **Réponse immunitaire non spécifique** : elle est innée et rapide, faisant intervenir soit les barrières mécaniques (peau, muqueuse) soit une réponse humorale (complément, cytokines, les protéines de la phase aigüe d'inflammation...) soit une réponse cellulaire (cellules NK, macrophages, polynucléaires...).
- ❖ **Réponse immunitaire spécifique**: elle est dite adaptative et est tardive, faisant intervenir les lymphocytes B (réponse humorale) qui sécrètent des Ig suite à une stimulation antigénique spécifique et les lymphocytes T (réponse cellulaire) [17].

C'est donc, dans la réponse immunitaire spécifique humorale qu'intervient la fonction Ac des Ig physiologiques.

Cette réponse humorale des Ig est possible grâce à deux caractéristiques :

- ❖ **La liaison spécifique des Ig aux Ag** : C'est la fonction première des Ig, participant ainsi à la protection de l'organisme. Les Ig se lient de façon spécifique à un ou plusieurs Ag apparentés. La liaison à ces Ag se fait par la reconnaissance d'un déterminant antigénique spécifique ou épitope.
- ❖ **Les fonctions effectrices des Ig** : Pour qu'elles soient mises en œuvre il faut d'abord que l'Ag soit reconnu par l'Ac.

Les fonctions effectrices incluent :

- l'opsonisation de l'Ag, par l'activation et la fixation du complément sur l'agent pathogène afin de faciliter sa destruction.

- la liaison à des phagocytes capables de se fixer sur les récepteurs Fc de l'Ig. Ceci conduit les phagocytes à s'activer et éliminer l'agent pathogène toujours de manière spécifique.
- la traversée de la barrière placentaire. Par conséquent, les Ac maternels transférés assurent l'immunité du fœtus jusqu'au stade du nouveau-né.

1.2.2. Régulation de la synthèse des Ig par les lymphocytes B

L'activation des lymphocytes B et la production d'Ac contre les antigènes ne peuvent se faire qu'après l'intervention des TH. Il n'en est pas de même en cas d'Ag thymo-indépendants puisque, dans cette éventualité, il y a production directe d'Ig [21].

Il existe une prédestination des LT CD8 naïfs à devenir cytotoxiques ou suppresseurs et les LT CD4 à se transformer en TH. Il existe une prédestination des TH à évoluer soit vers un profil TH₁ soit vers un profil TH₂. La production des cellules TH₁ conduit à une immunité à médiation cellulaire : activation des macrophages, induction de la production par les cellules B d'Ac opsonisants ; alors que la production préférentielle des cellules TH₂ conduit à une immunité de type humorale : active la production par les cellules B d'Ac neutralisants, a des effets variés sur les macrophages [22]. Cette classification des TH est basée sur le type de cytokines qu'ils produisent. Les TH₂ produisent notamment l'interleukine (IL)- 4, l'IL-5, l'IL-6 et l'IL-10. Quant aux TH₁, ils produisent notamment de l'interféron (INF)- γ , TNF- α , IL-2 et TNF- β (*figure 5*) [21–23].

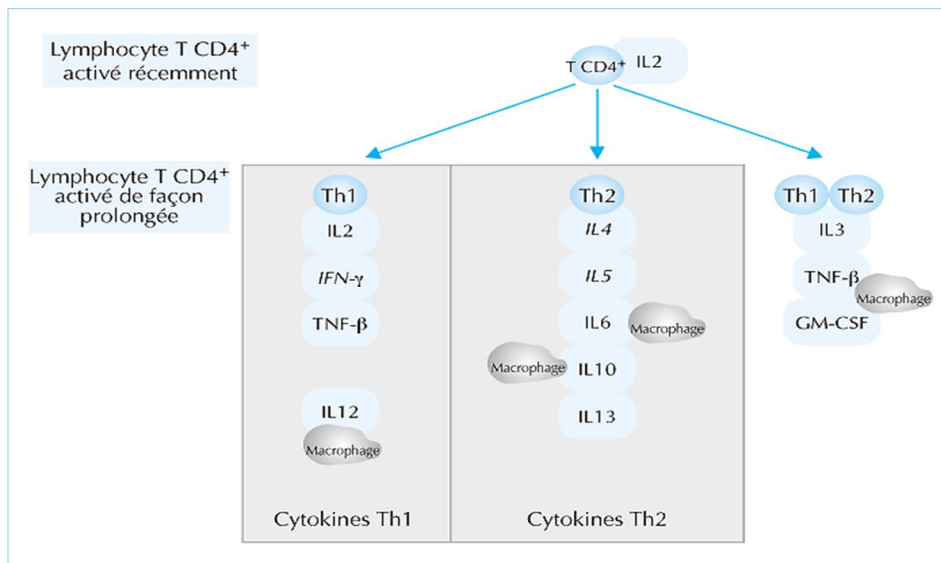


Figure 5: Les cytokines de type TH1 ou TH2 [24]

La production et l'activité des cytokines sont physiologiquement contrôlées par un certain nombre de mécanismes [25]:

- action opposée mutuelle entre les cytokines produites respectivement par TH₁ et TH₂. Par exemple, l'IL-4 produite par TH₂ inhibe la présentation des Ag à TH₁ et s'oppose ainsi à l'activation de ces cellules et la production d'IFN- γ . Il en est de même pour l'IL-10. A l'inverse, l'INF- γ produit par TH₁, s'oppose à l'activation de TH₂ ;
- intervention des antagonistes compétitifs, tels l'IL-1Ra (*IL-1 Receptor antagonist*) ;
- intervention des fragments des récepteurs circulants, sous forme soluble tels que le récepteur soluble d'IL-1 soit « *solubleIL-1 Receptor* » (sIL-1R), etc : il s'agit des domaines extracellulaires des récepteurs pour les cytokines, libérés par protéolyse après que les cellules aient été activées par la cytokine correspondante. La plupart des auteurs s'accordent sur le fait que, en se combinant avec la cytokine dont ils sont

spécifiques, ces récepteurs solubles l'empêchent de se fixer sur les récepteurs cellulaires, et par là-même, modulent son action en l'inhibant;

- intervention des auto-Ac anti-cytokines (Anti-IL1, anti-IL-2, anti-IL-8, anti-TFN, etc.) détectables dans le sérum de la plupart des sujets sains ou atteints de maladies inflammatoires ou auto-immunes diverses où ils pourraient jouer un rôle anti-inflammatoire et d'hypersensibilité en neutralisant les cytokines correspondantes.

1.2.3. Commutation isotypique ou switch

La commutation isotypique est un mécanisme génétique par lequel les lymphocytes B $IgM^+ IgD^+$ naïfs vont cesser de produire des IgM ou des IgD pour se mettre à sécréter des IgA, IgE ou IgG suite à une stimulation antigénique [26].

Selon Dessaint et al., la commutation isotypique ou *switch* des Ig au sein des lymphocytes B est initiée par le contact entre le CD40 membranaire des lymphocytes B naïfs et son ligand CD40L des LT. En cas d'allergie, cela peut conduire à la synthèse d'IgE par l'activation de gène $C\epsilon$ sous l'effet stimulateur de l'IL-4 ou IL-13 à un moindre degré, contrebalançant l'effet opposé de l' $IFN\gamma$ [27]. D'autres effets importants des cytokines sont possibles, Tangye et al. ont ainsi souligné l'importance joué par le CD40L et les IL-4, IL-10 ou l'IL-13 dans l'induction de la prolifération des lymphocytes B et de la commutation vers les lymphocytes B IgG^+ avec une prédominance de production de sous-classe IgG4 (**Figure 6**) [26].

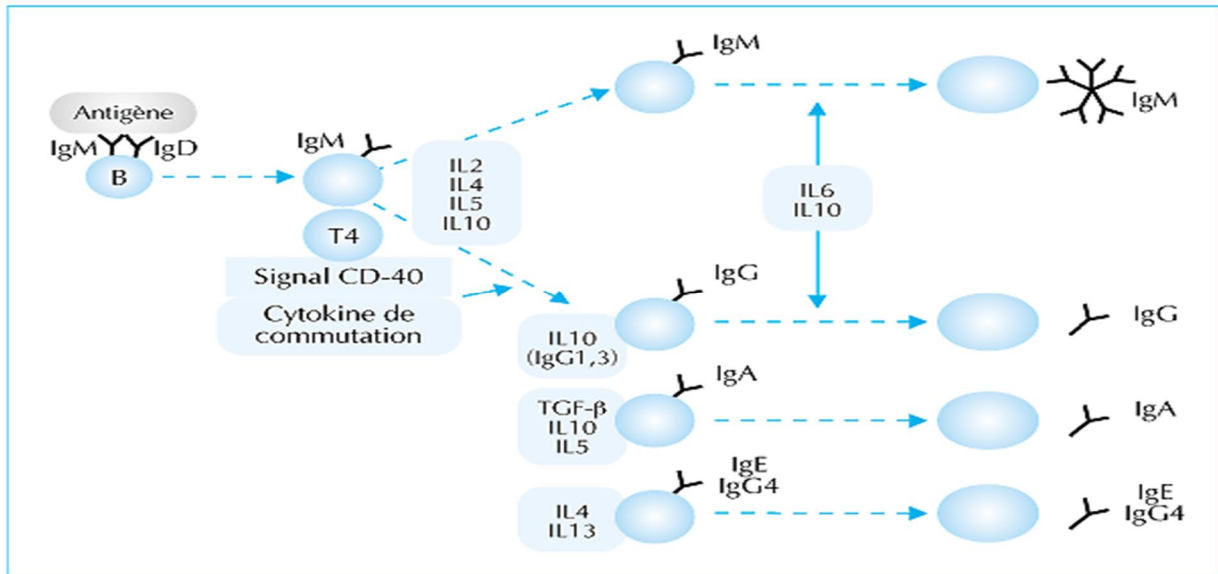


Figure 6: Intervention des cytokines dans la commutation des lymphocytes B lors de la réponse humorale [24].

La sécrétion des Ig par les lymphocytes B humains activés peut être modulée par d'autres cytokines et prostaglandines. Par exemple l'IL-5, IL-6, IL-7, IL-9 et TNF- α améliorent la production d'Ig tandis que l'IFN- α , IFN- γ , TGF- β , IL-12 et prostaglandine E2 l'inhibent [26].

Par ailleurs, un autre événement différent du *switch* permet aux cellules B de produire au cours d'une réponse immunitaire une hypermutation somatique afin d'éliminer les agents pathogènes infectieux avec la même spécificité antigénique c'est-à-dire le même motif du paratope mais avec une affinité augmentée par rapport à l'Ag.

2. GAMMAPATHIES MONOCLONALES

Les immunoglobulinopathies monoclonales sont de façon générale improprement nommées gammopathies monoclonales [28], en raison de la migration sélective de la majorité des Ig en zone γ (*figure 7*). En effet, certaines Ig peuvent migrer en zone β ou α_2 , etc. Par ailleurs dans la zone γ , on peut retrouver des protéines qui ne sont pas des Ig comme la protéine C-réactive (CRP) par exemple.

Il s'agit des pathologies pouvant être bénignes ou malignes. Leur dénominateur commun est la présence d'une protéine dite M pour monoclonale dans le sang ou dans l'urine.

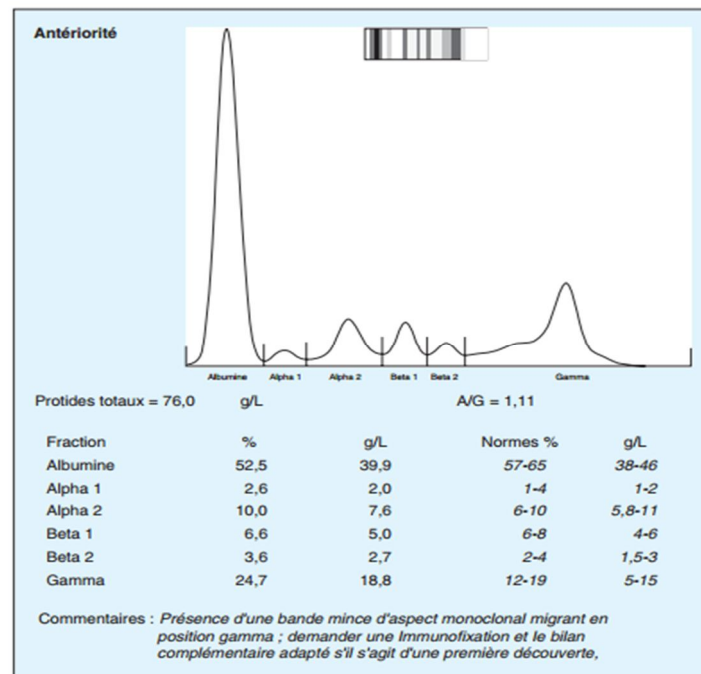


Figure 7 : Protéinogramme illustrant un profil de gammopathie monoclonale avec une Igm migrant en position gamma [29].

2.1. Immunoglobuline monoclonale

2.1.1. Immunoglobuline monoclonale : paramètre constant

Etant donné que les Ig sont des protéines produites par les cellules B, la notion de monoclonalité découle de l'existence d'un clone plasmocytaire qui s'individualise révélant un processus tumoral. La découverte ou la présence de cette Ig dite « monoclonale » est un paramètre constant pour certains syndromes lymphoprolifératifs tels que les dysglobulinémies bénignes (MGUS) ou malignes (le MM, le myélome multiple à chaînes légères, l'amylose AL et la MW). Le processus tumoral ayant touché une cellule provenant d'un stade avancé dans la différenciation lymphoplasmocytaire, le caractère sécrétoire étant normalement acquis à ce stade, la présence d'IgM est quasi-constante dans ces affections. Elles sont détectées par électrophorèse des protéines sériques (EPS) et immunofixation des protéines sériques (IFPS) ou urinaires (IFPU) [2].

2.1.2. Immunoglobuline monoclonale « d'accompagnement »

Dans d'autres syndromes lymphoprolifératifs tels que la leucémie lymphoïde chronique (LLC), les lymphomes, la découverte d'une IgM est un paramètre facultatif suite, le plus souvent, à l'étape encore précoce de différenciation de la lignée lymphoplasmocytaire pour la LLC et les lymphomes [30]. Pour déterminer le caractère malin de ces maladies on est appelé à utiliser d'autres méthodes de détection telle que l'immunohistochimie en anatomopathologie [31].

2.1.3. Myélome sans IgM ou protéine monoclonale

Dans certains cas et suite à différents mécanismes pathologiques, il arrive que le processus tumoral existe et touche un stade avancé dans la différenciation lymphoplasmocytaire, en absence du caractère sécrétoire : la protéine monoclonale est absente ou quasi absente. Il s'agit des myélome non sécrétant, myélome non excréteur et myélome paucisécrétant (taux d'IgM non détectables) [14].

2.2. Entités nosologiques générant des Igm

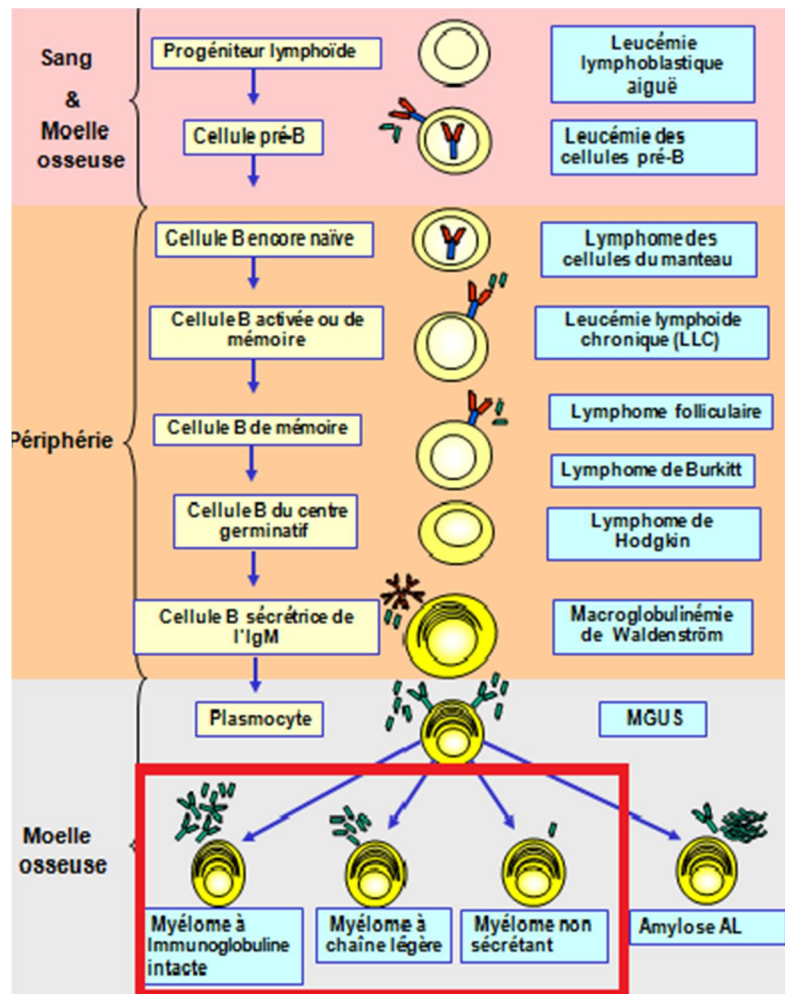
Les entités nosologiques générant des Igm sont multiples et très diverses. L'objectif de ce chapitre n'est pas de présenter une liste exhaustive mais d'en décrire les principales entités.

2.2.1. Myélome

2.2.1.1. Définition

Selon la Mayo Clinic, le myélome multiple (MM) ou maladie de Kahler représente la prolifération monoclonale de cellules B bloquées à un stade de différenciation plasmocytaire au niveau de la moelle osseuse. Lors de la transformation maligne, le plasmocyte conserve la majeure partie des marqueurs de différenciation détectables par cytométrie en flux ainsi que sa capacité à sécréter des Ig qui, dans cette situation sont dites « monoclonales » car, sous entendues, issues du même clone plasmocytaire malin [32,33].

La définition actuelle exige la présence d'au moins 10% de plasmocytes sur le myélogramme ou d'un plasmocytome retrouvé dans la biopsie, une protéine-M sérique et/ou urinaire sauf pour les patients atteints de MM non sécrétant et la preuve de lésions d'organes cibles avec : hypercalcémie, insuffisance rénale, anémie ou lésions osseuses susceptibles d'être secondaires au désordre plasmocytaire (*figure 8*) [34].



Abréviations : MGUS : gammopathie monoclonale de signification indéterminée.

Figure 8: Stade de maturation lymphopoïétique et localisation de la cellule B dont est issu le clone tumoral : le myélome provient d'un clone de plasmocytes proliférant au niveau médullaire [12].

En fonction de la présence ou de l'absence d'une protéine M complète ou incomplète, on distingue plusieurs formes de myélome multiple :

- ❖ **Le MM à Ig complète :** Cette forme est définie par la présence d'une Ig intacte. C'est la forme la plus fréquente de tous les cas : 80 % des cas [35]. L'isotype d'IgM le plus courant est l'IgG (60%), suivi d'IgA (20%), IgD (2%) et rarement IgE ou IgM [18].

- ❖ **Le MM à CLL :** Le myélome multiple à chaînes légères (MMCL) se définit par la sécrétion plasmocytaire d'une chaîne légère libre « monoclonale ». Cette CLL monoclonale, souvent produite en faible quantité, n'est détectable par électrophorèse des protéines sériques que chez environ 50 % des patients. Il est fréquemment associé à une hypogammaglobulinémie [14]. La fréquence des MMCL est de 15 à 20 % de tous les cas de MM [35].

- ❖ **Le MM non excréteur :** Dans 2% des cas myélomateux, l'Ig synthétisée n'est pas excrétée. Ce myélome non excréteur se caractérise par l'absence de syndrome protidique, sérique et urinaire. Le diagnostic repose sur la mise en évidence de l'IgM dans le cytoplasme des plasmocytes médullaires par immunofluorescence [36].

- ❖ **Le MM non sécrétant :** Beaucoup plus rare est le myélome non sécrétant où il n'y a pas de production d'Ig ni d'anomalie protidique. Le diagnostic repose sur l'infiltration plasmocytaire médullaire [36].

2.2.1.2. Circonstances de découverte

Le MM est découvert de manière fortuite lors des examens de laboratoires de routine :

- Vitesse de sédimentation (VS),
- Hémogramme,
- Electrophorèse des protéines sériques,
- Electrophorèse des protéines urinaires,
- Clairance de la créatinine prouvant l'insuffisance rénale, etc.

Cette découverte de MM est faite le plus souvent suite aux manifestations cliniques osseuses (douleurs osseuses, fractures), à un syndrome anémique, à une atteinte rénale ou l'altération de l'état général, etc.

2.2.1.3. Epidémiologie

La prévalence du MM représente environ 1% des cancers et aux alentours de 10 à 15% des hémopathies malignes, ce qui en fait la deuxième hémopathie maligne après les lymphomes [37–41]. Dans l'Union Européenne, l'incidence est de 5,72 pour 100.000 habitants [42]. En France, son incidence annuelle est de 5 à 6 pour 100.000 habitants, soit environ 3000 nouveaux cas diagnostiqués chaque année [43].

Le MM est une pathologie des personnes âgées dont les taux d'incidence augmentent avec l'âge à partir de 50 ans [11,33,44–47]. D'après les données du programme américain *Surveillance, Epidemiology and End Results* (SEER) pour une période 1975-2003, l'incidence à la tranche d'âge 40-44 ans était de 1,4 pour 100.000 habitants. Elle a culminé à 37,1 pour 100.000 habitants pour la tranche d'âge de 80-84 ans (**figure 9**) [33].

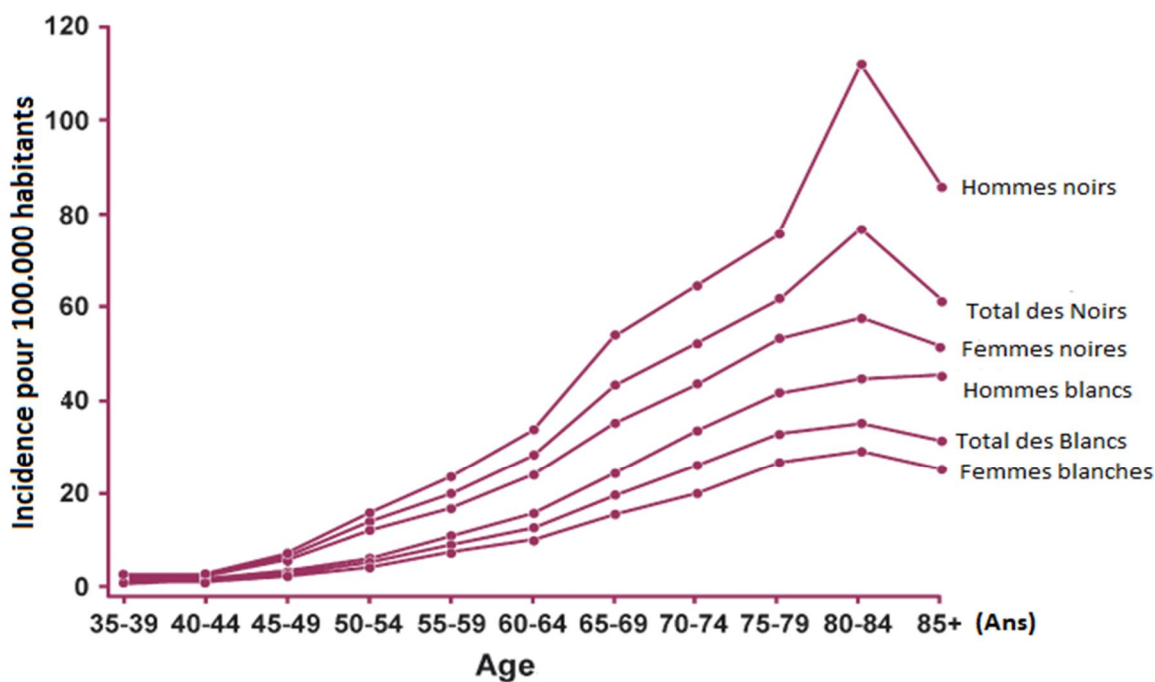


Figure 9 : Evolution de l'incidence du myélome multiple avec l'âge : répartition selon le sexe et l'origine ethnique (Etats-Unis, 1975-2003) [33].

Selon des diverses publications, la fréquence des MM est plus fréquente dans la population négroïde que caucasoïde et est plus faible chez la population asiatique et les insulaires de l’Océan Pacifique [32,33,43,47–49]. Le SEER a fourni, pour la période de 2000-2003, les taux d’incidence ajustés à l’âge pour les Caucasiens de 5,1 ; les Afro-Américains de 10,9 ; les Asiatiques et les insulaires du Pacifique de 3,3 ; les indiens d’Amérique et les autochtones de l’Alaska de 6,1 ; et les hispaniques de 5,5 pour 100.000 habitants [33].

Ils touchent plus souvent l’homme que la femme (**Tableau 1**) [33,42,44,50–52]. En effet, selon une étude effectuée par Kyle et Rajkumar en 2007, dans la contrée d’Olmsted (Minnesota), le sex-ratio trouvé était de 1,4 en faveur des hommes, et l’âge médian au diagnostic était de 69 ans [33].

Tableau 1: Taux d’incidence du myélome multiple en fonction de la race et du sexe (Etats-Unis, en 1998-2003) [42]

Race/Ethnie	Hommes	Femmes
Toutes les races	6,9 pour 100.000 hommes	4,5 pour 100.000 femmes
Caucasiens	6,7 pour 100.000 hommes	4,1 pour 100.000 femmes
Afro-américains	13,1 pour 100.000 hommes	9,5 pour 100.000 femmes
Asiatiques / Insulaires du Pacifique	3,9 pour 100.000 hommes	2,9 pour 100,000 femmes
Amérindiens/ natifs d’Alaska	3,7 pour 100.000 hommes	4,3 pour 100.000 femmes
Hispaniques	6,2 pour 100,000 hommes	4,4 pour 100.000 femmes

Plusieurs études suggèrent qu’il existe une interaction entre les facteurs environnementaux tels que l’irradiation, la radiation thérapeutique, les teintures capillaires ou cosmétiques, etc. ; et des facteurs génétiques sous-jacents tels que les MM familiaux accentuant ainsi le risque de développer le myélome. Cependant, les résultats de ces études sont souvent contradictoires [33,42].

2.2.1.4. Manifestations cliniques

Cette gammopathie se caractérise par des manifestations cliniques particulières. Les plus fréquentes étant les douleurs osseuses, l'anémie, la dysfonction rénale, l'hypercalcémie, les infections récurrentes et la neuropathie périphérique [53].

L'altération de l'état général représente un des signes les plus retrouvés au moment du diagnostic avec asthénie, amaigrissement, anorexie ou fièvre [43].

La douleur osseuse due à des lésions ostéolytiques et des fractures pathologiques est fréquente. La plupart des patients ont des lésions lytiques et 60% ont une perte osseuse diffuse [18]. Dans certains cas rares, ces lésions sont ostéocondensantes avec une ostéosclérose dans un tableau de compression médullaire pouvant s'exprimer par une polyneuropathie à prédominance motrice, progressive et chronique tels que le syndrome de POEMS [18]. Cet acronyme regroupe des signes biologiques et cliniques comme la polyneuropathie périphérique, « P » ; une organomégalie (hépatosplénomégalie), « O » ; une endocrinopathie, « E » ; *monoclonal protein* pour un composant monoclonal IgG, IgA ou CLL λ , « M » ; et *skin changes* pour des anomalies cutanées, « S » [43,54]. Les manifestations neurologiques peuvent toucher le système nerveux central ou périphérique [55], et occasionner des douleurs et paralysie [56].

Les infections des voies urinaires et respiratoires récurrentes sont des principales causes de morbidité et de décès chez les patients atteints du MM. Cela est dû à une réduction de la production des Ig polyclonales normales et fonctionnelles suite à la plasmocytose médullaire et à un effet iatrogène d'un traitement immunosuppresseur pouvant accentuer cette tendance [43,57,58].

L'atteinte rénale se manifeste dans 30 à 50% des patients au moment du diagnostic et son origine est multifactorielle. La cause la plus fréquente reste la tubulopathie myélomateuse caractérisée par la précipitation de CLL et de protéines de Tamm-Horsfall, dans les tubules distaux [18,43].

L'anémie se manifeste dans 80% des cas au moment du diagnostic. Elle se manifeste cliniquement par une fatigue et une dyspnée [53]. Dans quelques cas rares, le taux de protéine monoclonale est tellement élevé qu'il provoque une hyperviscosité sérique [53].

2.2.1.5. Signes biologiques

Les manifestations biologiques au cours du myélome sont les suivants :

- Au niveau de l'hémogramme, le frottis sanguin montre une pseudo-agglutination des globules rouges formant des rouleaux. Les globules blancs sont normaux et les plasmocytes circulants sont rares. Une leucopénie par insuffisance médullaire peut se voir au cours de l'évolution, aggravée par le traitement, ainsi qu'une thrombopénie [36] ;
- Au niveau du myélogramme, une infiltration plasmocytaire habituellement supérieure à 10%. Lorsque le pourcentage de plasmocytes est faible ou que la moelle osseuse est pauvre, une biopsie médullaire doit être faite [36] ;
- Au niveau de la biopsie médullaire, on confirme l'infiltration plasmocytaire, partielle ou diffuse, et l'hypoplasie myéloïde associée [36] ;
- Les anomalies protidiques : elles sont à rechercher dans le sérum et dans les urines. La VS est très élevée, pouvant dépasser 100 mm à la première heure. L'hyperprotidémie est habituelle, pouvant être supérieure à 100g/L. L'électrophorèse des protéines montre un pic étroit monoclonal qui migre souvent dans la région des γ -globulines, et l'albuminémie diminuée. L'immunofixation des protéines sériques met en évidence une Igm détectée par l'électrophorèse des protéines. Le dosage pondéral des Ig permet de quantifier chaque isotype au niveau sérique à savoir IgG, IgM et IgA.
- l'hypercalcémie doit être corrigée par rapport au taux d'albumine. Elle peut être responsable de nausées, de confusion, de polyurie et de constipation [36] ;
- L'anémie est typiquement normochrome normocytaire. Son origine est multifactorielle : infiltration médullaire des plasmocytes, diminution de sécrétion de

l'érythropoïétine en cas d'insuffisance rénale et inflammation chronique avec séquestration du fer [18] ;

- L'atteinte rénale est caractérisée par une créatinémie élevée. Cependant, seule la clairance rénale de la créatinine permet de suivre la progression d'insuffisance rénale. Selon une classification internationale KDIGO (2009), au cours de [59]:
 - l'insuffisance rénale modérée, elle est de 30 à 59 ml/min/1,73 m² ;
 - l'insuffisance rénale sévère, elle est de 15 à 29 ml/min/1,73 m² ;
 - l'insuffisance rénale terminale, elle est inférieure à 15 ml/min/1,73 m².

2.2.1.6. Critères de diagnostic

Selon le groupe international de travail sur le myélome (*International Myeloma Working Group*, IMWG) tenu en 2009, les critères diagnostiques du MM actualisés sont [60]:

- 1) la présence d'une protéine monoclonale dans le sérum ou les urines, quelle que soit sa concentration. En l'absence de composant monoclonal détectable, un ratio κ/λ (RKL) anormal sur le dosage des CLL peut satisfaire ce critère car plus sensible;
- 2) la présence d'une plasmocytose médullaire > 10 %,
 - ❖ la présence d'un plasmocytome prouvée par biopsie,
 - ❖ en cas de myélome non sécrétant (pas de composant monoclonal et RKL normal), la plasmocytose médullaire doit être supérieure à 10% ;
- 3) la présence d'une atteinte d'organe cible portant l'acronyme « CRAB » : C, hypercalcémie ; R, insuffisance rénale ; A, atteinte rénale ; B, pour *bone lesions* ou atteinte osseuse.
 - ❖ Hypercalcémie corrigée : taux supérieur à 115 mg/L soit 2,65 mmol/L ;
 - ❖ Insuffisance rénale : le critère dans la clairance de la créatinine est une créatininémie supérieure à 20 mg/L (177 μ mol/L);
 - ❖ Anémie : hémoglobine inférieure à 10 g/dl ou inférieure à 2 g/dl en dessous de la normale ;
 - ❖ Atteinte osseuse (ostéolyse ou ostéopénie) : image à l'emporte pièce (crâne), tassements ou fractures vertébrales (*figure 10*).

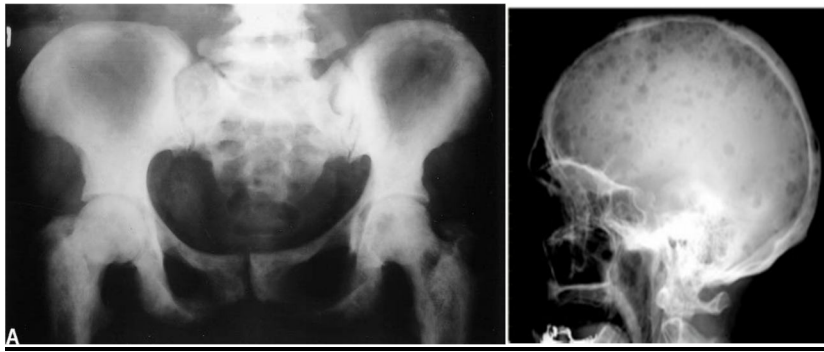


Figure 10: Images radiologiques montrant l’ostéocondensation diffuse de hanche et les plages multiples d’ostéolyse sur crâne [15,54].

2.2.1.7. Pronostic

Le consensus IMWG sur la stratification du myélome multiple distingue les marqueurs prédictifs des marqueurs pronostiques. Ces derniers fournissent des informations sur les résultats d’un régime thérapeutique alors que les marqueurs prédictifs informent sur le bénéfice qu’apportera un traitement [61]. Un marqueur peut être prédictif, pronostique ou les deux [61].

Les marqueurs prédictifs sont ainsi utiles pour personnaliser le traitement tandis que les marqueurs pronostiques sont utiles pour stratifier le risque [61].

Selon Chng et al. , ces facteurs pronostiques peuvent refléter des facteurs liés à l’hôte et donc l’aptitude à recevoir une thérapie, des facteurs liés à la tumeur que reflètent la biologie, la masse tumorale et la réponse tumorale au traitement [61]. Ils distinguent ainsi :

- ❖ **les facteurs de l’hôte :** le facteur le plus important est celui de l’âge. Il y a raccourcissement progressif de survie dans chaque tranche d’âge ;
- ❖ **les facteurs de la tumeur :** ils indiquent l’ampleur de la prolifération déterminée par l’indice de marquage des plasmocytes, les plasmocytes circulants, ... Les facteurs les plus importants sont des aberrations génétiques et les profils d’expression génétique

qui sont des cartographies génétiques de patients. En effet, l'absence de chevauchement des gènes constituant les différentes signatures pronostiques est fonction de différentes manières dont ces signatures sont générées. Cela peut ainsi signifier les différents aspects de la biologie du MM. Dans ce contexte, une combinaison de signatures peut être meilleure que les signatures isolées. Un certain nombre d'aberrations se sont révélées être associées à un faible taux de survie comme t(4 ;14) et la délétion 17p13.

- ❖ **la charge tumorale/stade** : le système de stratification de Durie-Salmon a été le premier système de stratification reflétant en grande partie la charge tumorale. Il a été remplacé par le système international de stratification (ISS) qui repose sur les taux sériques d'albumine et de bêta 2-microglobuline (β 2M). Néanmoins, ce dernier a montré ses limites et a été remplacé par l'ISS associé à la cytogénétique ;
- ❖ **le modèle combiné d'ISS –cytogénétique** : Ce modèle peut séparer les patients en 3 groupes à risque. Les patients à haut risque avec soit ISS II ou III et la présence à la fois de t(4 ;14) et/ou la délétion de 17p13 détectées par hybridation *in situ* en fluorescence ont une survie médiane d'environ 2 ans tandis que les patients à faible risque avec ISS I ou II et l'absence de ces aberrations génétiques à haut risque ont à 5 et 10 ans un taux de survie global de 70 % et 51 % respectivement.

2.2.1.8. Traitement

Le MM est une maladie incurable et chronique qui nécessite un traitement à long terme. Il bénéficie actuellement de familles thérapeutiques suivantes [62]:

- 1) les alkylants tels que le melphalan et le cyclophosphamide,
- 2) les anticancéreux anthracyclines tels que le doxorubicine,
- 3) les corticoïdes tels que le dexaméthasone et le prednisone,
- 4) les immunomodulateurs (IMiDs) : thalidomide, lenalidomide,
- 5) l'inhibiteur de protéasome : bortézomib.

La démarche thérapeutique du MM s'appuie tout d'abord sur la distinction de deux groupes de patients en fonction de leur âge et des comorbidités [63,64]:

- ❖ ceux qui sont éligibles à un traitement intensif avec autogreffe, moins de 65 ans, voire 70 ans en absence de comorbidité ;
- ❖ ceux qui sont non éligibles à un traitement intensif suivi des autogreffes des cellules souches hématopoïétiques (ASCT), généralement de plus de 65 ans.

Outre cette distinction, l'étape de traitement et la polychimiothérapie sont à prendre en compte. Les cliniciens sont appelés à distinguer le traitement curatif (ou symptomatique) de première ligne de celui du MM réfractaire ou en rechute.

A côté du traitement antitumoral, il y a le traitement symptomatique dont l'objectif est d'améliorer la qualité de vie du patient (*Tableau 2*) [43,60,64].

Tableau 2 : Tableau récapitulatif d'approches thérapeutiques dans le myélome multiple

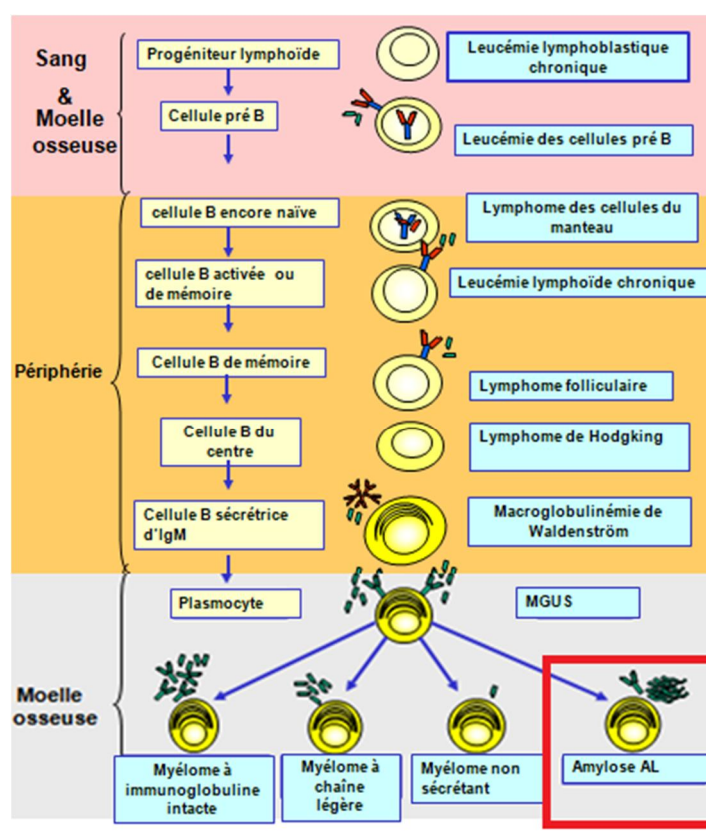
Traitements		Régimes thérapeutiques	Indications	Références
Traitements de fond	Chimiothérapie de 1 ^{ère} ligne	<ul style="list-style-type: none"> • Melphalan-Prednisone, • Mélphalan-Prédnisone- Thalidomide, • Melphalan-Prednisone-Bortézomib, • Bendamustine- Prednisone 	Patients > 65 ans, avec comorbidité	Geffray et al. [65] Azais et al. [66]
	Traitement intensif de 1 ^{ère} ligne (ASCT+ Chimiothérapie)	<ul style="list-style-type: none"> • [Vincristine – Adriamycine – Dexaméthasone] • [Bortézomib – Dexaméthasone] • [Bortézomib – Cyclophosphomide – Lénalidomide] • [Vincristine – Lénalidomide – Dexaméthasone] + ASCT associé au Melphalan 200 mg/m² et enfin addition de Bortésomib - Thalidomide-Dexaméthasone ou Thalidomide 200 mg/ m² 	Patients < 65 ans, sans comorbidité	Geffray et al. [65] Azais et al. [66] Manier et Leleu [43]
	Chimiothérapie de rechute	<ul style="list-style-type: none"> • Bortézomib - Doxorubicine liposomiale • Bortézomib - Thalidomide- Dexaméthasone, etc. 	Patients réfractaires ou en rechute	Geffray et al. [65]
Traitements symptomatiques		Erythropoïétine de synthèse	Anémie	Decaux et Karras [60]
		Antalgiques	Douleurs osseuses	Manier et Leleu [43]
		Dialyse, hydratation	Insuffisance rénale	
		Plasmaphérèse, ...	Hyperviscosité, ...	Orlowski [53]

Abréviations : ASCT : autogreffe des cellules souches hématopoïétiques.

2.2.2. Amylose AL

2.2.2.1. Définition

L'amylose AL (AAL), A pour amylose et L pour chaîne légère d'Ig, représente une prolifération monoclonale touchant des cellules B bloquées à un stade de différenciation plasmocytaire avec sécrétion d'IgM au niveau médullaire. Il s'agit de toute ou partie de la structure d'IgM capable de précipiter au niveau extracellulaire dans différents organes sous forme fibrillaire insoluble : on parle de substances amyloïdes. Cette dernière, une fois déposée, engendre une toxicité des tissus (*figure 11*) [12,67].



Abréviation : MGUS : gammopathies monoclonales de signification indéterminée.

Figure 11: Stade de maturation lymphopoïétique et localisation de la cellule B auxquels est rattaché le clone tumoral : l'Amylose AL systémique provient d'un clone de plasmocytes proliférant au niveau médullaire [12].

L'extension des dépôts permet également de distinguer deux formes de l'AAL. L'AAL localisée résulte du dépôt pathologique des protéines fibrillaires à chaînes légères produites par une prolifération lymphoplasmocytaire monoclonale. En revanche, l'AAL systémique du type AL résulte de la production intramédullaire d'immunoglobulines pathologiques qui sont déposées dans différents tissus [68].

L'AAL est principalement causée par l'accumulation des CLL λ qui sont : 2 à 4 fois plus fréquente que celle des CLL κ demeurant l'apanage de la maladie de Randall [69].

2.2.2.2. Epidémiologie

L'AAL est une maladie rare dont l'incidence ajusté à l'âge a été estimée en 1992 entre 5,1 et 12,8 nouveaux cas par an et par million de personnes (Etat du Minnesota, Etats-Unis) [42]. Dans ce même Etat, l'incidence a été estimée à 8,9 nouveaux cas par an et par million d'habitants [70]. En 2003, elle était de l'ordre de 11,3 nouveaux cas par an et par million d'habitants dans la région de Rennes en France [70]. Il existe une prédominance masculine modérée de l'AAL, avec une sex-ratio de 1,68 en faveur des hommes [70]. L'âge moyen au moment du diagnostic est situé entre 60 et 65 ans selon les séries, mais l'AAL peut s'observer aussi chez des adultes jeunes [69]. Cette affection peut se décliner cliniquement en MM avec atteinte organique type: CRAB, acronyme d'hypercalcémie, d'insuffisance rénale, d'anémie ou d'atteinte osseuse. La découverte est soit séquentielle : AAL puis MM (0,4% des AAL), soit concomitante avec le MM (10 à 36% des MM) ou avec la MW (5% des MW) [42,69].

2.2.2.3. Manifestations cliniques

Les signes cliniques sont nombreux et variés. Loin d'en faire un rapport exhaustif, tous les organes peuvent être atteints. Les atteintes cardiaques et rénales sont au premier rang de l'AAL. Leurs taux respectifs sont de 67% et de 60 % des patients avec AAL au diagnostic [71]. D'autres manifestations typiques telles que la macroglossie, l'hématome périorbitaire et la pseudo-hypertrophie musculaire sont relativement rares. Une atteinte des nerfs périphériques ou du système nerveux est présente chez environ 20 % des patients [71]. Les atteintes cutanées (purpura, ecchymoses...), gastro-intestinales (motilité digestive, malabsorption...), spléniques et hépatiques sont également observées [69,71]. Les dépôts pulmonaires sont souvent associés à une Igm d'isotype IgM [71].

2.2.2.4. Signes biologiques

Au point de vue biologique, l'AAL avec insuffisance rénale est caractérisée par une protéinurie glomérulaire quasi-constante, avec un syndrome néphrotique dans plus de la moitié des cas, habituellement sans hématurie microscopique. Il existe une protéinurie de Bence-Jones chez 70 % des patients, le plus souvent de type λ [72]. Au cours de l'absence d'atteinte cardiaque, les taux de marqueurs cardiaques doivent être normaux : le BNP inférieur à 5 pg/ml et la troponine T inférieure à 0,03 ng/ml [68].

Si l' AAL est associée au MM, on peut observer une hyperprotidémie accompagnée d' une VS élevée, d' une hypo- γ -globulinémie et d' un pic monoclonal à l' électrophorèse [73]. Elle peut aussi s' accompagner d' un déficit en facteur X et parfois aussi en facteurs V, IX ou d'une fibrinolyse accrue pouvant causer une hémorragie [74].

L'étude anatomo-pathologique est basée sur la biopsie non invasive de glandes salivaires accessoires ou de la graisse abdominale positives à la coloration du Rouge-Congo [75]. La biopsie rénale démontre des dépôts amyloïdes prédominant dans le glomérule, au niveau du mésangium, le long de la membrane basale glomérulaire et des vaisseaux [72].

2.2.2.5. Critères de diagnostic

L'AAL est définie par les critères de diagnostic suivants [12,76,77]:

- 1) la preuve de l'existence d'une prolifération monoclonale des plasmocytes par :
 - ❖ la présence d'une protéine-M au niveau sérique ou urinaire. Elle est cependant indétectable dans 5-20 % des patients ;
 - ❖ un ratio des CLL κ/λ anormal ;
 - ❖ la présence d'une plasmocytose médullaire ;
- 2) la présence d'un syndrome systémique liée au dépôt de substances amyloïdes avec une atteinte pouvant être multiviscérale : atteinte rénale, atteinte cardiaque, atteinte cutanée, atteinte hépatique, atteinte gastro-intestinale ou des nerfs périphériques ;
- 3) la coloration de la substance amyloïde positive au rouge-Congo sur des pièces biopsiques ou biopsie ostéo-médullaire dans n'importe quel tissu ;
- 4) la preuve que la substance amyloïde déposée correspond à la chaîne légère établie grâce à l'analyse directe soit après coloration à l'immunoperoxydase soit à l'aide du séquençage direct ou d'examen protéomique basé sur la spectrométrie de masse, etc.

2.2.2.6. Pronostic

Le pronostic de l'AAL varie considérablement en fonction du type d'organe atteint, avec un résultat péjoratif de l'AAL cardiaque ainsi que le nombre des organes majeurs atteints [78].

Les taux élevés des marqueurs cardiaques à savoir les troponines T et Ic ainsi que les peptides natriuretiques NT-proBNP et BNP, sont des facteurs pronostiques biologiques défavorables chez les patients atteints de l'AAL cardiaque [78]. Ils ont des effets pronostiques additionnels impliquant la diminution de la médiane de survie [71,78]. Ils doivent être mesurés au moment du diagnostic puis de façon régulière tout au long du suivi chez les patients ayant une AAL systémique [71].

2.2.2.7. Traitement

Le but du traitement anti-tumoral de l'AAL est proche de celui du MM par l'abaissement rapide de production des CLL amyloïdogènes sériques, en supprimant la prolifération monoclonale sous-jacente [71].

Les familles thérapeutiques utilisées dans le traitement de fond de l'AAL sont [71,78,79]:

- ❖ les alkylants tels que melphalan,... ;
- ❖ les corticoïdes tels que prédnisone et dexaméthasone ;
- ❖ les immunomodulateurs tels que lénalidomide, ... ;
- ❖ les inhibiteurs de protéasome tel que bortézomib, ... ;

Le traitement spécifique de l'AAL doit tenir compte de l'âge et des comorbidités. En effet, l'introduction du traitement intensif avec autogreffe des cellules souches a montré ses limites d'utilisation liées à une mortalité élevée chez les patients au stade avancé : atteinte de plus de deux organes, en particulier cardiaque. Le taux de mortalité liée à la procédure thérapeutique pouvant atteindre ainsi plus de 10 % [71]. De plus, au cours de ce traitement, il faut distinguer les patients naïfs des patients en rechute (**Tableau 3**).

Le traitement symptomatique de l'AAL est nécessaire pour diminuer les complications organiques [67,69]. L'indication de la transplantation d'organes a été très longtemps controversée, suite à un risque de récurrence des dépôts amyloïdes sur les greffons (rein, cœur) au cours de l'AAL. L'efficacité des nouveaux traitements a permis à reconsidérer la place de la transplantation d'organes dans cette maladie. Cependant, les indications de la transplantation d'organes et les modalités de la chimiothérapie restent à définir [71]. Il importe de souligner qu'au cours de l'AAL, la place de la plasmaphérèse est très limitée car le taux de chaînes légères circulantes est faible (**Tableau 3**) [80].

Tableau 3: Tableau récapitulatif d'approches thérapeutiques dans l'Amylose AL

Traitements		Régimes thérapeutiques	Indications	Références
Traitements de fond	Chimiothérapie de 1 ^{ère} ligne	<ul style="list-style-type: none"> • Mélphalan-Prednisone, • Mélphalan-Déxaméthasone, • Bortézomib-Dexaméthasone 	Patients avec comorbidités	Rajkumar et al. [78] Huang et al. [79]
	Chimiothérapie de 1 ^{ère} ligne avec ASCT	<ul style="list-style-type: none"> • Bortézomib-Dexaméthasone (+ ASCT) suivi de : • Melphalan 200 mg/m² puis de : • Bortésomib - Thalidomide- Dexaméthasone ou Thalidomide 200 mg/ m² 	Patients sans comorbidités	Rajkumar et al. [78]
	Chimiothérapie de rechute ou réfraction	Mélphalan-Dexaméthasone-Bortézomib	Patients en rechute	Desport et al. [71]
Traitements symptomatiques		Diurétiques	Syndrome néphrotique	Jaccard et al. [67,69]
		Dialyse, etc.	Insuffisance rénale terminale	

Abréviations : ASCT : autogreffe des cellules souches hématopoïétiques.

2.2.3. Maladie de Randall

2.2.3.1. Définition

La maladie de Randall appelée aussi maladie de dépôts des chaînes légères soit « *light chain deposition disease* » (LCDD), est définie histologiquement par les dépôts non amyloïdes des chaînes légères immunoglobuliniques ou de leurs constituants, préférentiellement de chaînes légères d'isotypie κ . Leur précipitation au sein des différents tissus de l'organisme provoque des toxicités [81].

Cette affection fait partie d'un groupe des maladies de dépôts d'Igm de type Randall ou syndrome de Randall soit « *monoclonal immunoglobulin deposition diseases* »(MIDD) qui, en fonction de la composition des dépôts, se subdivise en trois sous-groupes [80] :

- ❖ la maladie des chaînes légères soit « *light chain deposition disease* » (LCDD);
- ❖ la maladie des chaînes lourdes soit « *heavy chain deposition disease* » (HCDD);
- ❖ la maladie des chaînes légères et lourdes soit « *light and heavy chain deposition disease* » (LHCDD).

2.2.3.2. Epidémiologie

La maladie de Randall est une maladie de l'adulte avec des âges extrêmes de 28 et 94 ans. Il existe une petite prédominance masculine (1,7 hommes pour une femme). La maladie de Randall est associée dans 50 % des cas à un myélome ; la maladie de Randall étant souvent découverte avant le diagnostic de myélome. Elle est ainsi détectée à l'autopsie chez environ 5 % des patients atteints de myélome, tandis que la prévalence de l'amylose AL est de 11 % [82].

2.2.3.3. Manifestations cliniques

La maladie de dépôts des chaînes légères est une affection systémique (foie, cœur, poumon, rate, nerfs), mais les dépôts extra-rénaux sont souvent asymptomatiques. Habituellement, ce sont les manifestations rénales qui dominent dans le tableau clinique et conduisent au diagnostic de la maladie de Randall suite à une protéinurie souvent de

débit néphrotique, une hématurie ou une insuffisance rénale fréquente, précoce et sévère [83].

2.2.3.4. Signes biologiques

A la différence de l'AAL, la maladie de Randall avec insuffisance rénale est caractérisée par une protéinurie constituée d'albumine et d'une hématurie microscopique [80]. La protéinurie de Bence-Jones est de type κ dans 80% des cas [75].

Le diagnostic de l'atteinte rénale est affirmé par biopsie du rein. En microscopie optique, un épaissement des membranes basales tubulaires, surtout distales, prenant un aspect rubané, avec des dépôts PAS positifs, est évocateur [75]. Les dépôts linéaires non organisés, rouge Congo négatifs, sont habituellement visibles au contact des membranes basales des artères, artérioles et capillaires péri-tubulaires [75,80].

2.2.3.5. Critères de diagnostic

Au point de vue diagnostique, la maladie de Randall est caractérisée par des dépôts systémiques des chaînes légères de caractère amorphe non fibrillaire contrairement à l'AAL et l'absence de coloration par le rouge Congo. Ces dépôts pourraient se former par la liaison des polypeptides cationiques aux protéoglycanes anioniques des membranes basales [81]. Histologiquement, les lésions caractéristiques de la maladie de Randall sont l'épaississement des membranes basales tubulaires et la formation de nodules scléreux mésangiaux [83]. En microscopie électronique, les dépôts sont granuleux [81]. L'immunohistochimie est nécessaire pour caractériser la nature immunoglobulinique en utilisant des Ac dirigés contre les isotypes des chaînes légères (κ , λ) et des chaînes lourdes (γ , α , μ) [81]. En immunofluorescence, les maladies de Randall se caractérisent par la fixation linéaire d'une chaîne légère monoclonale (κ dans 80 % des cas, avec une surreprésentation du sous-groupe V κ 4) le long des basales tubulaires, glomérulaires, de la capsule de Bowman, au sein des nodules mésangiaux, autour des myocytes de la média des artérioles et artères interlobulaires [84].

2.2.3.6. Pronostic

Le pronostic rénal de cette affection dépend de l'âge des patients et de la créatinémie initiale [72]. Malgré la présence constante des dépôts d'Igm, environ un tiers des patients n'ont ni présence d'une Igm au niveau sérique ni protéinurie [72].

Le pronostic vital dépend de la présence des dépôts extrarénaux des chaînes légères en particulier cardiaques, comme dans l'amylose AL. La survie des patients n'est pas influencée par l'insuffisance rénale chronique terminale [72].

2.2.3.7. Traitement

Le traitement de la maladie de Randall repose sur la suppression de la sécrétion de l'Igm néphrotoxique, et donc sur une chimiothérapie adaptée à la nature du clone sous-jacent. Cependant, peu d'études ont été consacrées à leur prise en charge thérapeutique [80]. En effet, dans une étude publiée en 2004 par Royer et al. , le traitement d'une série de 11 patients par le melphalan à haute dose suivi d'une ASCT a été toléré, sans décès imputable au traitement avec un taux de réponse hématologique de 50 % et un taux de réponse rénale de 30 %, accompagné d'une disparition des dépôts d'Igm chez certains patients [80].

L'efficacité des nouveaux agents thérapeutiques du myélome, en particulier l'inhibiteur du protéasome, le bortézomib a été suggérée en 2015 par Cohen et al. [85]. Les résultats ont montré une amélioration franche de pronostic rénal et global dans le traitement à base de bortézomib, avec plus de 80% des patients vivants à 120 mois de suivi [80].

Au cours de la chimiothérapie à base de bortézomib, il est recommandé d'instaurer une prophylaxie systématique des complications infectieuses et virales en raison d'une diminution d'immunité induite [80]. Les résultats de la transplantation rénale dans les maladies de Randall sont encore méconnus. Selon Leung et al. , au cours de la transplantation rénale de sept patients, il y a eu risque de récurrence de 5 cas, avec une médiane de 33 mois (**Tableau 4**) [80].

Tableau 4 : Tableau récapitulatif de certaines approches thérapeutiques de la maladie de Randall

Traitements		Régimes thérapeutiques	Indications	Références
Traitements de fond (En cours d'études)	Chimiothérapie de 1 ^{ère} ligne	<ul style="list-style-type: none"> • Bortézomib-Dexaméthasone • Cyclophosphamide- Bortezomib -Dexaméthasone, • Bortézomib-Thalidomide- Dexaméthasone • Bortézomib-Lénalidomide- Dexaméthasone 	Patients avec comorbidités	Cohen et al. [85]
	Chimiothérapie de 1 ^{ère} ligne avec ASCT	<ul style="list-style-type: none"> • Bortézomib-Dexaméthasone (+ ASCT) suivi de : • Melphalan 200 mg/m² puis, de : • Bortézomib - Thalidomide- Dexaméthasone ou Thalidomide 200 mg/ m² 	Patients sans comorbidités	Cohen et al. [80]
	Chimiothérapie de rechute ou réfraction	/	/	/
Traitements symptomatiques (En cours d'études)	Dialyse		Insuffisance rénale terminale	Cohen at al. [80]
	Transplantation rénale, etc.			

Abréviations : ASCT : autogreffe des cellules souches hématopoïétiques

2.2.4. Plasmocytome solitaire

2.2.4.1. Définition

Le plasmocytome solitaire est une prolifération plasmocytaire isolée dérivant d'un clone unique des lymphocytes B plus ou moins différenciées.

C'est une tumeur maligne rare, dont on distingue deux entités cliniques en fonction de la localisation: le plasmocytome osseux et le plasmocytome extraosseux localisé au niveau des tissus mous [86,87].

2.2.4.2. Epidémiologie

Le plasmocytome solitaire est une des formes cliniques des néoplasies plasmocytaires représentant moins de 10% des proliférations plasmocytaires [88]. Il est typiquement observé chez les hommes avec un sex-ratio de 2:1. C'est une maladie d'âge avancé au-delà de 50 ans [89–91]. Selon l'étude effectuée en 2011 au Texas (Etats-Unis), Reed et al. ont trouvé une prédominance de la population caucasienne par rapport aux autres ethnies à un taux de 65 pour 83 patients soit 78,31 %. Toutefois, cette dernière notion est mitigée suite à la rareté de cette pathologie [90].

Les plasmocytomes solitaires extraosseux sont beaucoup plus rares que les plasmocytomes osseux : ils représentent 3 à 5 % de la totalité des plasmocytomes et se localisent dans 80% des cas au niveau des voies respiratoires supérieures [92].

2.2.4.3. Manifestations cliniques

Le plasmocytome solitaire est polymorphe, soit osseux soit extraosseux. Il est caractérisé par la présence d'une masse tumorale dans la région impliquée.

Pour les plasmocytomes solitaires osseux, le siège principal des lésions est vertébral. Ils peuvent aussi toucher le bassin, les côtes, le nasosinus, les extrémités, les mandibules,... Les signes révélateurs sont, de façon fréquente, la douleur et les troubles neurologiques liés à la compression médullaire [93–95].

Bien que les plasmocytomes solitaires extraosseux puissent toucher toutes les régions, ils intéressent, dans 80 à 90 % des cas, la tête et le cou. Ils atteignent préférentiellement la sous-muqueuse des voies aériennes supérieures et représentent 0,4% des tumeurs malignes de la tête et du cou [95,96]. D'autres régions susceptibles d'être touchées sont le tractus gastro-intestinal en second lieu ; puis les seins, la peau, les testicules, l'urètre, la vessie, le poumon, la plèvre, le foie... [92,97].

2.2.4.4. Signes biologiques

Le plasmocytome solitaire est caractérisé en général par la normalité de la biopsie médullaire (plasmocytose médullaire de moins de 10%), du bilan biologique (numération de la formule sanguine, ionogramme sanguin, calcémie, créatinémie, électrophorèse des protéines du sang et des urines) et radiologique (radiographies du squelette) (**Tableau 5**) [92]. L'étude anatomopathologique est en faveur d'un plasmocytome, grâce à l'immunohistochimie, un marquage intracytoplasmique des cellules tumorales [96].

Tableau 5: Ionogramme sanguin au cours du plasmocytome solitaire [59,92]

Calcium (mg/L)	Magnésium (mg/L)	Sodium (mmol/L)	Potassium (mmol/L)	Chlore (mmol/L)	Bicarbonates (mmol/L)
80-120	18-22	138-142	3,5- 4,5	100-105	22-26

2.2.4.5. Critères de diagnostic

Le plasmocytome solitaire est caractérisé par les critères suivants [76]:

- 1) une biopsie prouvant une lésion solitaire de l'os ou des tissus mous avec une mise en évidence des plasmocytes monoclonaux ;
- 2) les plasmocytes monoclonaux au niveau médullaire < 10% ;
- 3) un examen du squelette et l'imagerie par résonance magnétique (IRM) de la colonne vertébrale et du bassin normaux (sauf la lésion solitaire primaire) ;

- 4) l'absence d'atteinte d'organes cibles retrouvée dans le MM : l'hypercalcémie, l'insuffisance rénale, l'anémie ou les lésions osseuses.

2.2.4.6. Pronostic

Le pronostic du plasmocytome solitaire osseux reste dominé par le risque de survenue d'un myélome multiple. En effet, Reed et al. ont rapporté que les patients avec le plasmocytome solitaire osseux avaient une probabilité de progression en MM à 5 ans de 56% alors qu'elle est de 30% pour les patients avec le plasmocytome extraosseux (p non significatif de 0,21) [90].

Les facteurs pronostiques péjoratifs de cette transformation myélomateuse sont multiples [78,91,95,98] :

- ❖ la présence d'une protéine-M au niveau sérique au cours du diagnostic et sa persistance un an ou plus après la radiothérapie sont associées à une probabilité élevée de progression au MM ;
- ❖ β 2-microglobuline > 3,5 mg/L ;
- ❖ l'âge avancé (> 52 ans) ;
- ❖ l'atteinte des vertèbres et l'invasion des os ;
- ❖ les CLL urinaires et la cytométrie en flux multiparamétrique positive.

2.2.4.7. Traitement

Les plasmocytomes solitaires sont des tumeurs radiosensibles avec un meilleur contrôle local et la place de la chimiothérapie reste controversée [87,94]. Certains auteurs concluent même à son inutilité [94].

La radiothérapie constitue donc le traitement de référence du plasmocytome solitaire osseux et du plasmocytome solitaire extraosseux des voies aérodigestives supérieures exclusivement, après une chirurgie à visée diagnostique [96]. Par ailleurs, le traitement consiste en une irradiation de la gamme de 40 à 50 Gray au site impliqué [78]. La notion de dose recommandée est associée à la taille de la tumeur [89].

Les facteurs de risque sont regroupés en deux groupes : facteurs associés à la progression en MM et facteurs associés au contrôle du traitement local.

En effet, pour la maîtrise du contrôle local de la tumeur, deux études différentes ont rapporté que la taille tumorale (supérieure à 5cm) et le site osseux prédisent un échec local de la radiothérapie [89,98]. Tsang et al. ont trouvé un taux de réponse locale de 100% si la taille tumorale était de moins 5 cm et de 38% dans le cas contraire [89]. Ce taux était de 93 % dans les tissus mous contre 78% pour les tissus osseux (**Tableau 6**) [89].

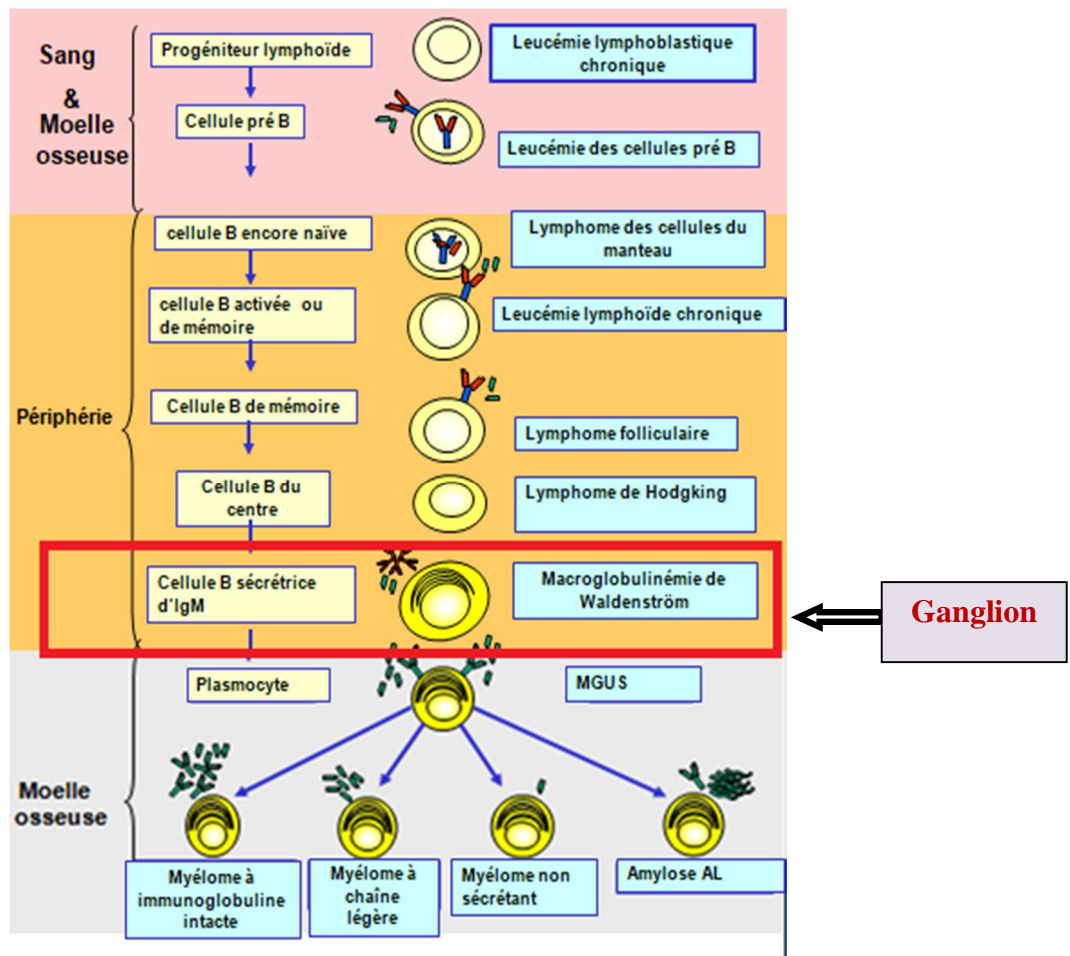
Tableau 6 : Importance du site et de la taille tumorale au cours du contrôle local [89]

	Tissu		Masse tumorale	
	Osseux	Mous	< 5cm	≥ 5cm
Contrôle locale	78%	93%	100%	38%
Valeur de <i>p</i>	0,31		0,00	

2.2.5. Maladie de Waldenström

2.2.5.1. Définition

La maladie de Waldenström est un syndrome lymphoprolifératif chronique caractérisé par une infiltration médullaire par des lymphocytes, lymphoplasmocytes et plasmocytes qui sécrètent une IgM monoclonale [99]. La MW est considérée comme un lymphome lymphoplasmocytaire dans la classification de l’OMS (*Figure12*) [99,100].



Abréviation : MGUS : gammopathie monoclonale de signification indéterminée.

Figure 12 : Stade de maturation lymphopoïétique et localisation de la cellule B dont est issu le clone tumoral : la maladie de Waldenström provient d’un clone des cellules B sécrétrices d’IgM en périphérie (au niveau ganglionnaire) [12].

2.2.5.2. Epidémiologie

La maladie de Waldenström représente 1 à 2 % des hémopathies malignes et 6 % des syndromes lymphoprolifératifs B. L'âge moyen des patients au diagnostic est compris entre 63 et 68 ans. Selon une étude américaine de 1998, l'incidence de MW est estimée à 3,4 par million d'habitants chez l'homme et à 1,7 chez la femme. Cette incidence augmente à 36,4 chez l'homme et à 16,4 chez la femme après 75 ans [99,100]. Sa fréquence de MW est plus élevée dans la population caucasöide, seuls 5% sont négroïdes [101]. Il existe 20% de patients atteints d'une forme de MW familiale. De plus, la prévalence d'une IgM monoclonale est augmentée dans les familles de patients ayant une MW : 3,2-6,3 % *versus* 0,25-0,64 % dans la population normale [99,100].

2.2.5.3. Manifestations cliniques

La MW a des manifestations cliniques hétérogènes. Les signes généraux de MW sont l'asthénie de façon fréquente, les sueurs nocturnes, la fièvre et l'amaigrissement. Parmi les signes liés à l'infiltration tumorale, on peut citer : les cytopénies dont l'anémie est fréquente suite à l'atteinte médullaire, l'hémodilution liée à l'hypergammaglobulinémie, l'hépatosplénomégalie et plus rarement les infiltrats pulmonaires, digestifs, rénaux ou atteinte oculaire [99–101].

Les signes liés aux propriétés physiques des IgM tels que le syndrome d'hyperviscosité (céphalées, épistaxis, troubles visuels...), le syndrome de Bing-Neel (céphalées, vertiges, hypoacousie, diplopie pouvant conduire au coma) et la cryoglobulinémie de type I ou de type II [99–101].

Les signes liés à des dépôts tissulaires avec l'association rare d'amylose AL, aboutissant à l'atteinte rénale sont rares : ils sont retrouvés dans 10% des cas [101,102].

Les signes attribuables à l'activité auto-anticorps de l'IgM monoclonale tels que les anémies hémolytiques auto-immunes sont observés dans 10 % à 15 % des cas au diagnostic ou au cours de l'évolution [101]. La polyneuropathie chronique est la forme la plus fréquente,

symétrique et démyélinisante avec anticorps anti-*myelin associated glycoprotein* (MAG) se soldant par l'atteinte des nerfs crâniens [101].

2.2.5.4. Signes biologiques

Certaines des complications cliniques de la MW sont les hémorragies, des infections fréquentes dans les formes évoluées et les manifestations viscérales [102]. Les signes biologiques de ces hémorragies peuvent être :

- une thrombopénie, par insuffisance médullaire ou auto-immunité ;
- une thrombopathie induite par interaction de l'IgM circulante avec la membrane plaquettaire ;
- une diminution des facteurs I, II, VII et X par formation des complexes entre eux et l'IgM ;
- des inhibiteurs de la coagulation, par activité Ac de l'IgM antifacteur VIII, V ou VII ;
- un déficit en facteur X.

2.2.5.5. Critères de diagnostic

D'après le second *International Workshop on Waldenström macroglobulinemia*, tenu en 2002 [101], les critères diagnostiques de la maladie de Waldenström sont la présence de :

- 1) un composant monoclonal sérique d'isotype IgM quelle que soit la concentration sérique (**Tableau 7**);
- 2) l'infiltration de la moelle osseuse par une population monoclonale de lymphoplasmocytes constituée de lymphocytes, de lymphoplasmocytes à différenciation plasmocytaires ou plasmocytoïdes et de plasmocytes ;
- 3) l'infiltration intratrabéculaire sur biopsie de la moelle osseuse ;
- 4) l'expression des marqueurs de surface membranaire : IgM +, CD19 +, CD20 +, CD22 +, FMC7+, CD38+, CD25+, CD27+, CD5 ±, CD23±, CD10-, CD103-, CD138-.

Tableau 7 : Critères diagnostiques pour classer les macroglobulinémies essentielles et la maladie de Waldenström [100].

	MW symptomatique	MW asymptomatique	IgM monoclonale bénigne symptomatique	IgM monoclonale bénigne asymptomatique
IgM sérique	+	+	+	+
Infiltration médullaire en morphologie	+	+	-□	-□
Symptômes liés à l'infiltration tumorale	+	-	-	-
Symptômes liés à l'IgM	+	-	+	-

□ Chez certains patients, l'infiltration médullaire peut être authentifiée par des techniques plus sensibles comme la cytométrie en flux ou la PCR en l'absence d'infiltration morphologique de la moelle.

2.2.5.6. Pronostic

La médiane de survie de la MW se situe entre 5 et 10 ans selon des études différentes. Plusieurs études ont évalué des variables cliniques et les résultats de laboratoire chez des patients. Les facteurs associés au mauvais pronostic de MW sont les suivants : l'âge avancé, la cytopénie, l'hypoalbuminémie, la β 2M élevée et l'organomégalie. Les taux d'IgM n'ont pas de valeur pronostique de la MW [103,104]. Selon Leblond et al. , l'âge avancé, l'anémie qui reflète l'infiltration tumorale et l'hémodilution liée à l'IgM constituent les principaux mauvais facteurs pronostiques [100].

L'index pronostique international de MW symptomatique (ISSWM) est le mieux côté. Les facteurs de risque sont l'âge supérieur à 65 ans, le taux de β 2-microglobuline supérieur à 3mg/L, le taux de protéine-M supérieur à 70g/L, le taux d'hémoglobine inférieur à 11,5g/dl et le taux de plaquettes inférieur à $100 \times 10^9/L$ (**Tableau 8**) [104].

Tableau 8 : L'index pronostique international de la maladie de Waldenström symptomatique (ISSWM) [104].

	Risque faible	Risque intermédiaire	Risque élevé
Age > 65 ans	-	+ ou	} > 2 facteurs
Hb ≤ 11,5 g/dL, Plaquettes ≤ 100×10 ⁹ /L, β2M > 3 mg/L	} ≤ 1 facteur	} 2 facteurs	
N (%)	158 (27%)	223	206 (35%)
Survie à 5 ans	87%	68%	36 % p<0,001

Abréviations : Hb : Hémoglobine, β2M : β2-microglobuline.

Le faible risque est associé à l'apparition ou pas d'une des caractéristiques indésirables à l'exception de l'âge ; le risque intermédiaire, à la présence de deux paramètres défavorables ou seulement un âge > 65 ans ; le haut risque, à la présence de plus de deux paramètres défavorables [103–105].

2.2.5.7. Traitement

Le but du traitement est d'améliorer la qualité et la durée de vie avec peu d'effets indésirables [103].

Trois grandes familles de médicaments sont utilisées dans la thérapie de MW, les alkylants (clorambucil, melphalan, cyclophosphamide), les analogues nucléosidiques (cladribine, fludarabine), et l'Ac monoclonal anti-CD20 (rituximab) [104].

D'autres nouveaux agents thérapeutiques, en cours d'études cliniques phase II pour les patients en rechute ou réfractaires, sont les suivants : les IMiDs, légalidomide ; l'inhibiteur de protéasome, bortézomib ; les Ac monoclonaux anti-CD 52, almetuzumab ; les inhibiteurs de la voie Akt/mTOR, perfosine ; les inhibiteurs de la voie PI3K/mTOR, RAD001 ; les inhibiteurs de BCL-2, G3139 ; et l'imatinib [104].

Actuellement, il n'y a pas de traitement standard de la MW. Les options thérapeutiques s'inspirent de celles d'autres syndromes lymphoprolifératifs comme le MM ou LLC [101].

De la même manière que le MM, la démarche thérapeutique de fond de MW s'appuie tout d'abord sur la distinction de deux groupes de patients en fonction de leur âge et des comorbidités. De plus, il faut distinguer d'une part le traitement de première ligne de celui du MW réfractaire ou en rechute, d'autre part le traitement de fond du traitement symptomatique (*Tableau 9*).

Tableau 9: Tableau récapitulatif des principales approches thérapeutiques de la maladie de Waldenström

Traitements		Régimes thérapeutiques	Indications	Références
Traitements de fond	Immunochimiothérapie de 1 ^{ère} ligne	<ul style="list-style-type: none"> • Fludarabine – Cladribine – Rituximab, • Cladribine – Rituximab – Cyclophosphamide, • Rituximab–Bortézomib, ... 	Patients avec comorbidités	Poulain [101]
	Immunochimiothérapie de 1 ^{ère} ligne+ ASCT	<ul style="list-style-type: none"> • Rituximab-Cyclophosphamide, • Rituximab-Bortézomib, ... 	Patients sans comorbidités	Leblond [99]
	Chimiothérapie de rechute	Traitement alternatif de 1 ^{ère} ligne en monothérapie ou associé	Patients réfractaires ou en rechute	Leleu et al. [104]
Traitements symptomatiques		Plasmaphérèse	Hyperviscosité	Poulain [101]
		Splénectomie	Splénomégalie douloureuse	Poulain [101]
		Corticoïdes (prednisone)	Cytopénie auto-immune	Sebahoun [102]
		Erythropoïétine	Anémie	Sebahoun [102]

Abréviations : ASCT: autogreffe des cellules souches hématopoïétiques.

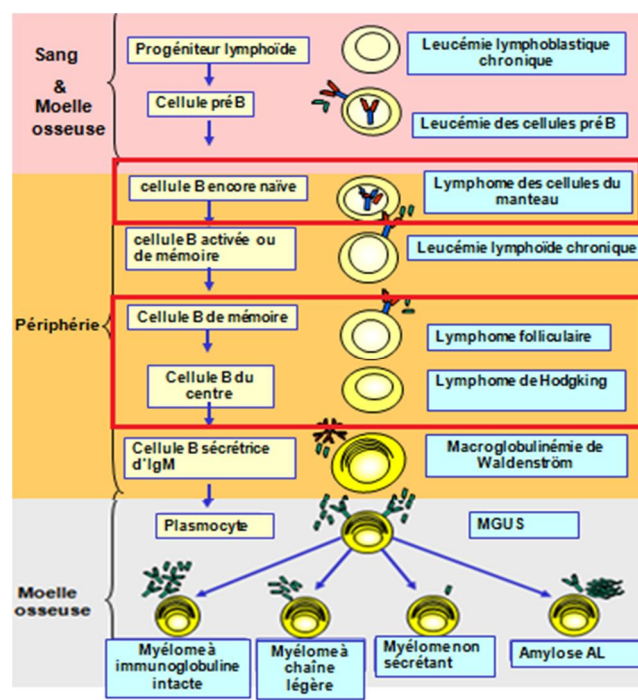
2.2.6. Autres syndromes lymphoprolifératifs accompagnant d'Ig monoclonales

2.2.6.1. Les lymphomes

a) Définition

Les lymphomes forment un groupe hétérogène de pathologies malignes caractérisées par l'existence d'une prolifération des lymphocytes malins dans les organes lymphoïdes : ganglions, rate ou thymus, et plus rarement dans les tissus tels que les tissus lymphoïdes associés aux muqueuses (MALT) [106], se situant dans le carrefour aérodigestif, dans les bronches et dans l'intestin [102].

Les lymphomes issus de la prolifération monoclonale des cellules lymphoïdes B sont susceptibles de s'accompagner d'une sécrétion d'IgM (*Figure 13*).



Abréviation : MGUS : gammopathie monoclonale de signification indéterminée.

Figure 13 : Stade de maturation lymphopoïétique et localisation de la cellule B dont est issu le clone tumoral : les lymphomes et les leucémies proviennent d'un clone des cellules B sécrétrices d'IgM en périphérie [12].

Selon la classification de l'OMS de 2001, des hémopathies malignes [107], les lymphomes sont classés en deux groupes : les lymphomes ou maladies de Hodgkin (LH) et les lymphomes non-hodgkiniens (LNH). Ils se développent à partir des cellules souches des lignées lymphocytaires B, T ou NK.

b) Epidémiologie

Dans une étude marocaine (Fès, 2009) sur un échantillon de 223 cas, les lymphomes représentaient 8,1% de tous les cancers colligés avec une prédominance masculine d'un sexe ratio de 1,26 et de 1,4 respectivement pour les LH et LNH. Les LNH majoritaires représentaient 70 % des lymphomes [108]. Cette tendance a été confirmée dans une étude algérienne sur 1544 cas, avec une prédominance en faveur des hommes, les sex-ratios représentaient respectivement 1,07 et 1,48 pour LH et LNH. Les LNH étaient plus fréquents que les LH avec un taux de 65,9% contre 34,1% [109].

Dans les pays occidentaux, les LNH périphériques à cellules B sont très fréquents (85% des lymphomes) [107]. Parmi les LH, les LH classiques sont les plus fréquents de tous les LH : 90–95% [107]. En France, le taux de l'incidence du LH était d'ordre de 2,4 pour 100 000 habitants par an en 2000 [110]. Le LH est 1,5 à 2 fois plus fréquent chez l'homme que chez la femme. Son incidence augmente à partir de la puberté avec un pic entre 20 et 30 ans puis un second pic, entre 70 et 80 ans. Dans les pays en voie de développement l'incidence est plus faible et touche davantage les jeunes [110].

c) Manifestations cliniques

La symptomatologie est très hétérogène. Pour les LH, la propagation de la maladie est lymphatique par rapport aux LNH où elle se fait par voie hématogène et touchent souvent les régions supra-diaphragmatiques (cou, aisselle, etc.) [111]. Dans le lymphome de Burkitt, un type de LNH, la localisation privilégiée est sous-diaphragmatique avec atteinte de la jonction iléo-caecale [112]. Le médiastin est à la fois touché dans les LNH et les LH de façon fréquente s'exprimant sous forme de douleurs thoraciques, toux, dyspnées [111].

L'état général est altéré à la fois dans les LNH et LH avec : amaigrissement, fièvre, sueurs nocturnes, douleur, etc. Le LNH de bas degré est défini par des adénopathies fluctuantes. Par contre, s'il est de grade intermédiaire ou élevé, les manifestations deviennent extranodales et systémiques avec expression gastro-intestinale, atteinte médullaire ou celle du système nerveux central. Les conséquences de l'atteinte du système nerveux central sont des maux de tête, des troubles psychiques, la compression médullaire, les neuropathies crâniennes etc. D'autres signes cliniques peuvent être les anomalies hématologiques consécutives de l'atteinte médullaire : anémie, thrombopénie,... suite à l'atteinte médullaire [111,112].

Pour les LH (35 à 40% de tous les lymphomes), c'est une maladie des jeunes dont on distingue deux grands groupes :

- 1) Le LH classique se caractérise par la présence de cellule de Red-Sternberg dont l'origine serait une cellule lymphoïde B centrofolliculaire [102]. C'est le LH le plus fréquent : 90 à 95% des LH.
- 2) Le LH à prédominance lymphocytaire nodulaire. C'est une variété rare : 5 à 10 % de tous les LH, et qui s'observe chez les enfants et les sujets jeunes.

Pour les LNH, on distingue trois grands groupes en fonction de la morphologie des cellules néoplasiques:

- 1) Les lymphomes de type précurseur à évolution rapide, responsables des leucémies ou des tumeurs lymphoblastiques pouvant toucher à la fois les jeunes et les personnes âgées. Le phénotype peut ressembler à des éléments précurseurs soit présents lors de la maturation des cellules B ou des cellules T [107];
- 2) Les lymphomes périphériques à cellules B qui sont subdivisés en 3 sous-entités différentes :
 - ❖ des lymphomes à petites cellules B d'évolution lente qui sont incurables : lymphomes folliculaires, lymphomes du manteau, leucémie lymphoïde chronique, lymphomes du type MALT [107],

- ❖ des lymphomes à grandes cellules B plus agressifs qui sont guérissables si le traitement est effectué au stade d'extension limitée [107],
 - ❖ des lymphomes à cellules B moyennes. Ces derniers sont liés au virus d'Epstein Barr et responsables de néoplasie agressive : lymphome ou leucémie de Burkitt [107];
- 3) Les lymphomes périphériques à cellules NK ou T. Ce sont des lymphomes dont les cellules néoplasiques possèdent un phénotype ressemblant plus ou moins à celui des lymphocytes T périphériques ou cellules NK. Ils sont habituellement agressifs.

La classification de l'OMS a été réactualisée en 2008 [113]. De nouvelles entités ont vu le jour telles que le lymphome à grandes cellules associé à une inflammation chronique, le lymphome à grandes cellules ALK+ ou le lymphome B riche en cellules T/ histiocytes.

d) Signes biologiques

Les examens biologiques déterminent des anomalies qui ne sont ni constantes ni spécifiques [102] :

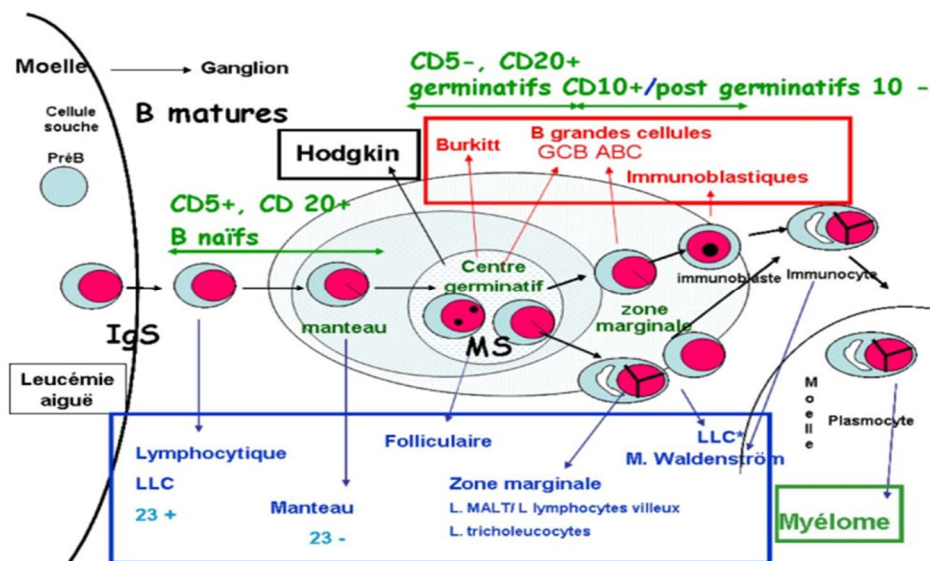
- un syndrome inflammatoire avec augmentation de la VS, hyperfibrinémie, hypoalbuminémie, hyper- α_2 -globulinémie et hyper- γ -globulinémie, hyposidérémie, hyperleucocytose avec polynucléose neutrophile, anémie ;
- une hyperéosinophilie et lymphopénie ;
- l'existence d'une tricytopenie sanguine, qui doit faire rechercher l'envahissement médullaire ;
- une fréquente anergie à la tuberculine.

e) Critères de diagnostic

Une gammopathie monoclonale est souvent présente au cours des lymphomes malins non hodgkiniens de type B [30]. Cependant, sa recherche dans le diagnostic n'est pas systématique car c'est un paramètre non constant dans les lymphomes.

En effet, la sécrétion d'une gammopathie monoclonale par les lymphomes est fortement liée à la présence d'une différenciation plasmocytaire. Cette différenciation est un processus

médié par la stimulation antigénique qui se déroule dans le centre germinatif : les lymphomes dérivant des lymphocytes des centres germinatifs présentent plus souvent une différenciation plasmocytaire que les lymphomes dérivant des cellules B naïves. Ainsi, le lymphome du manteau qui dérive des cellules B naïves présente très rarement de gammopathies monoclonales (*figure 14*) [30].



Abréviations : ABC: cellules B activées (*activated B cells*), CD: cluster de différenciation, Ig: immunoglobuline, GCB: cellule B du centre germinal (*germinalcenter B cell*), LLC: leucémies lymphoïdes chroniques, MALT : tissu lymphoïde associé aux muqueuses, MS: mutations somatiques.

Figure 14 : Etapes de différenciation des lymphocytes B matures[31].

D'après de différentes publications, le diagnostic de lymphomes se base sur la morphologie, l'immunohistochimie, la biologie moléculaire, la génétique et la clinique (*Tableau 10*) [31,101,110,114–116].

Tableau 10 : Tableau récapitulatif de principaux critères de diagnostic des lymphomes

	Morphologie	Autres critères de diagnostic	Cytogénétique
LNH B	Lymphocytiques	CD5+, CD23+	trisomie 12 ; del(14)(q23;q32)
	Du manteau	Biopsie ganglionnaire ou extranodale, ou tout matériel tumoral ; CD5+, CD43+, BCL1 ↑	t(11;14)(q13;q32)
	Folliculaire	Biopsie médullaire ou tout autre matériel tumoral ; CD10+, BCL2 ↑	t(14;18)(q32;q21)
	Des zones marginales (MALT)	CD20+, CD79a et recherche d'H. pylori si MALT gastrique ; CD20+, CD 43+ si LPP	t(11;18)(q21;q21) trisomie 3
	Burkitt	Localisations sous-diaphragmatiques ; CD10+↑	t(8;14) (q24;q32)
	A grandes cellules centroblastiques ou immunoblastiques	Biopsie de matériel tumoral extra-nodale et BCL6	Cassure 3q27 ; t(14;18)
LNH T	LAI	CD10+	t(8;14) ,trisomie X ou 13.
	Anaplasiques	CD5+, CD4+, CD30+ ALK+ ou ALK-	t(2;5)(q23;q35)
LH	Classique	Analyse histologique Recherche de CRS (CD30+), CD15+ ou CD20+, EBV latent	—
	Nodulaires à prédominance lymphocytaire	CD20+ et BCL6	—

Abréviations : ALK : kinase du lymphome anaplasique, BCL : lymphome des cellules B, CD : cluster de différenciation, CRS : Cellule de Reed-Stenberg, del : délétion, LAI : lymphadenopathies angioimmunoblastiques, LH : lymphome de Hodgkin, LLP : lymphome lymphoplasmocytaire, LNH : lymphome non Hodgkinien, MALT : lymphome associé au tissu muqueux, t : translocation.

f) Pronostic

Une fois le diagnostic de la maladie établi, après un examen clinique minutieux, des investigations biologiques doivent être réalisées au plus vite. Il faut déterminer le pronostic de la maladie. Le but est la prise en charge spécifique, adaptée à chaque patient. Cela consiste à prédire l'évolution de la maladie : extension, agressivité,...[117,118].

Pour cela, il existe différentes classifications, groupes ou scores pronostiques en fonction du type de lymphome impliqué (LH ou LNH) [117,118].

En général, on détermine d'abord l'extension de la maladie. Les formes dites localisées (stade I et II) *versus* les formes dites disséminées ou étendues (stade III et IV). Ensuite, on affine le pronostic de chaque sous-groupe [117,118].

En effet pour les LH, au sein des formes localisées, le score de l'EORTC (*European Organization for Research and Treatment of Cancer*) permet de définir deux sous-groupes pronostiques : favorable et défavorable, en se basant sur ces cinq critères : âge, nombre de territoires ganglionnaires atteints, index médiastino-thoracique, présence d'un syndrome inflammatoire, présence de signe clinique d'évolutivité [118].

Parallèlement, au sein des formes étendues, l'IPS (*International Prognostic Score*) permet de définir également deux sous-groupes pronostiques favorable *versus* défavorable en fonction de 7 critères : sexe, âge, stade, albuminémie, concentration d'hémoglobine, leucocytose et lymphopénie [118].

Pour les LNH, la classification d'Ann Harbor est primordiale pour définir l'extension par confrontation bioclinique. Sur le plan pratique, on distingue [117]:

- 1) Les lymphomes B (85%) contre les lymphomes T (15%);
- 2) Les lymphomes agressifs contre les lymphomes indolents ;
- 3) Les lymphomes localisés (de stades I et II) et les lymphomes disséminés (de stades III et IV).

En vue d'affiner le pronostic individuel des LNH et leur prise en charge pour deux lymphomes malins non hodgkiniens les plus fréquents, le lymphome B diffus à grandes cellules et le lymphome folliculaire, deux indices pronostiques ont été validés, respectivement l'IPI (*International Prognostic Index*) et le FLIPI (*Follicular Lymphoma International Prognostic Index*) [117].

g) Traitement

La prise en charge des lymphomes est vaste et hétérogène. En général, il peut s'agir soit de la chimiothérapie, en traitement d'induction ; soit de la chimiothérapie associée à la radiothérapie en traitement de conditionnement. Il peut également s'agir de la radiothérapie exclusive ou de la chimiothérapie exclusive en fonction de la forme clinique [111,117–119].

A titre d'exemples, le traitement standard des lymphomes B à grandes cellules diffus (LBGCD) ou localisés, est une chimiothérapie de type CHOP cyclophosphamide, adriamycine, vincristine, prednisone – rituximab (R-CHOP). Cette chimiothérapie peut être suivie d'une radiothérapie au cours d'une LBGCD localisée. Pour les individus âgés en comorbidités avec LBGCD, la recommandation est la dose réduite de R-CHOP (R-mini-CHOP) (*Tableau 11*) [111,119].

Tableau 11 : Tableau récapitulatif des principales approches thérapeutiques dans les lymphomes

Traitements		Régimes thérapeutiques	Indications	Références
Traitements de fond	Chimiothérapie suivie par la radiothérapie de consolidation limitée aux aires atteintes	• Adriamycine-Bléomycine-Vinblastine-Dacarbazine : 2 à 3 cycles + 30 Gray	LH localisé (groupe favorable)	Drouet et al. [117]
		• Adriamycine-Bléomycine-Vinblastine-Dacarbazine: 4 cycles (option : 6 cycles si masse initiale Bulky), + 30 Gray	LH localisé (groupe défavorable)	Drouet et al. [118]
		• [Cyclophosphamide - Adriamycine- Vincristine], • [Prednisone – Rituximab]+ 30 Gray	LBGCD localisé non ganglionnaire	
		• [Cyclophosphamide - Adriamycine – Vincristine], • [Prednisone – Rituximab] + 30 Gray	LBGCD localisé ganglionnaire	
	Chimiothérapie plus ou moins intensifiée.	• Adriamycine-Bléomycine-Vinblastine-Dacarbazine : 8 cycles	LH étendu (groupe favorable)	Drouet et al. [117]
		• Bléomycine – Etoposide – Doxorubicine – Cyclophosphamide-Vincristine-Procarbazine - Prednisone	LH étendu (groupe défavorable)	Drouet et al. [118]
		• [Cyclophosphamide – Adriamycine - Vincristine - Prednisone – Rituximab]+ Méthotrexate	LBGCD étendu	
	Radiothérapie exclusive	30 Gray	Lymphome de MALT localisé	Drouet et al. [117]
		30 Gray	Lymphome folliculaire localisé	
	Surveillance continue	/	Lymphome folliculaire étendu	Drouet et al. [117]

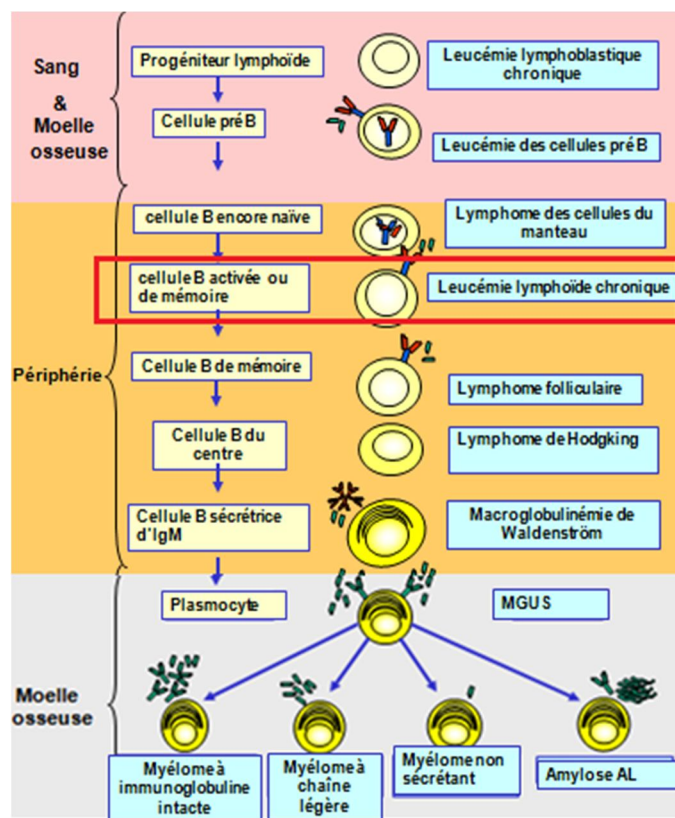
Abréviations : ASCT: autogreffe des cellules souches hématopoïétiques, LBGCD : lymphomes B à grandes cellules diffus, LH : lymphome de Hodgkin, MALT : lymphome associé au tissu muqueux.

2.2.6.2. La leucémie lymphoïde chronique

a) Définition

La leucémie lymphoïde chronique (LLC) est une hémopathie chronique caractérisée par la prolifération clonale et l'accumulation, dans le sang, la moelle, les ganglions et la rate, de cellules lymphocytaires B exprimant le déterminant antigénique CD5 et qui sont bloquées en phase G0 du cycle cellulaire (*figure 15*) [102].

Selon la classification de l'OMS de 2008, la LLC est classée parmi les hémopathies lymphoïdes matures B [120].



Abréviations : MGUS : gammopathies monoclonales de signification indéterminée.

Figure 15: Stade de maturation lymphopoiétique et localisation de la cellule B dont est issu le clone tumoral : les lymphomes et les leucémies proviennent d'un clone des cellules B sécrétrices d'IgM en périphérie [12].

b) Epidémiologie

La LLC est la plus commune des leucémies en Europe et aux Etats-Unis : 18 960 nouveaux cas en 2016 [121]. C'est une maladie généralement des personnes âgées. L'âge médian de survenue de la LLC est de 72 ans, 43% des patients ayant plus de 75 ans [122]. La LLC est plus fréquente chez les hommes que chez les femmes avec un sex ratio 2:1, l'incidence est plus fréquente chez les personnes de race caucasienne à un taux de 6,7 pour 100 000 habitants contre les taux respectifs de 4,7 pour 100 000 habitants chez les Afro-Américains, de 1,7 pour 100 000 habitants chez les Asiatiques [123]. Avec 3224 nouveaux cas en 2005 en France, son incidence est estimée à 2,4 pour 100 000 habitants chez l'homme et de 1,6 pour 100 000 habitants chez la femme. Son étiologie reste peu connue. Des facteurs environnementaux peuvent être impliqués : une relation inverse a été observée entre le risque de LLC et le nombre d'injections vaccinales antigrippales. Des facteurs génétiques sont aussi probables. Les LLC sont détectées dans 13,5 % des cas chez les membres de familles atteints de formes familiales de LLC [121,124].

c) Manifestations cliniques

Contrairement aux hémopathies aiguës, la LLC est une maladie indolente, dont le retentissement sur l'autonomie et l'état général (anorexie, perte de poids, troubles cognitifs) n'évolue pas rapidement avec le temps. Les patients âgés sont des patients complexes qui, au-delà de leur âge et de leur vieillissement physiologique, peuvent présenter des comorbidités, des troubles fonctionnels, un syndrome gériatrique, une dénutrition et/ou une absence d'environnement social adapté [122]. La LLC est caractérisée par des polyadénopathies, un syndrome tumoral avec une splénomégalie retrouvée dans 10 % des cas, généralement de taille modérée. Une hépatomégalie, une atteinte amygdalienne, une infiltration cutanée ou l'atteinte d'autres organes sont plus rares dans la maladie [125].

d) Signes biologiques

Des signes clinico-biologiques de LLC sont la lymphocytose qui est un signe constant de la maladie, et parfois une neutropénie difficile à apprécier en cas de grande lymphocytose. Une anémie (avec un taux d'hémoglobine inférieur à 10g/dl) est observée dans 5 à 10% des

cas. Cette anémie peut relever de plusieurs mécanismes tels que l'insuffisance médullaire, l'anémie hémolytique auto-immune, l'hypersplénisme ou l'érythroblastopénie. Une thrombopénie (taux de plaquettes inférieur à $100 \times 10^9/L$) dont le mécanisme est encore difficile à préciser, est également présente dans environ 5 à 10 % des cas [125].

Une profonde hypogammaglobulinémie et des phénomènes auto-immuns sont fréquents : l'anémie auto-immune est la plus prépondérante [125].

e) Critères de diagnostic

Par ses critères de diagnostic, la LLC est définie par les paramètres suivants [120]:

- 1) une lymphocytose sanguine B supérieure à $5 \times 10^9/L$,
- 2) la persistance de la lymphocytose plus de trois mois,
- 3) la présence de cellules lymphoïdes d'aspect mature de petite taille avec une chromatine mottée à l'examen du frottis sanguin coloré au May-Grünwald Giemsa

f) Pronostic

L'hétérogénéité clinique a justifié la détermination des marqueurs pronostiques des LLC. On distingue ainsi les marqueurs « classiques » historiques d'usage clinique variable et les facteurs « modernes », de découverte récente, mais d'utilisation en routine encore mal établie [126].

Les classifications de Rai et Binet d'usage clinique quotidien comprennent des marqueurs classiques (*Tableau 12*).

Tableau 12 : Classifications de Rai (1975) et Binet (1986) [126].

Rai	Rai modifié	Caractéristiques : lymphocytose ^a	Binet	Caractéristiques : lymphocytose ^a	Médiane de survie (ans) Rai/Binet
0	Bas risque	Seule			
I	Risque intermédiaire	+ Adénopathies	A	+ Adénopathies < 3 aires ganglionnaires ^d	13+/10+
II		+ Splénomégalie ou hépatomégalie	B	+ Adénopathies ≥ 3 aires ganglionnaires	8/5
III	Haut risque	+ Anémie ^b	C	+ Anémie ^e et/ou thrombopénie ^c	2/2
IV		+ Thrombopénie			

^a Lymphocytose supérieure à 5G/l présentant les caractéristiques phénotypes de la LLC.

^b Hémoglobine inférieure à 110 g/l.

^c Plaquettes inférieures à 100 G/l.

^d Une aire : cervicale, axillaire, inguinale uni ou bilatérale, rate, foie.

^e Hémoglobine inférieure à 100 g/l.

Elles évaluent la masse tumorale mais sont incapables de prédire la progression de la maladie [126]. D'autres facteurs biologiques plus pronostiquement efficaces sont le temps de dédoublement lymphocytaire qui reflète mieux l'évolution de la maladie : inférieur à une année, il représente un facteur de mauvais pronostic, une élévation du taux sérique de CD23 soluble, de la β 2-microglobulinémie, de la thymidine kinase sérique, ou des lactates déshydrogénases (LDH) qui est corrélée à une forte masse tumorale avec un risque accru de progression associée à une diminution de survie [126].

Parmi les facteurs récemment introduits, on distingue :

- ❖ les facteurs pronostiques cytogénétiques : la délétion 13(q14.1), détectée dans 55% des cas est associée à un bon pronostic quand elle est isolée. La délétion (11q), détectée dans 18% de LLC, est associée à la présence d'un syndrome tumoral marqué, la délétion (17p), détectée dans 7% des cas de LLC, est associée à un mauvais pronostic et à une résistance au traitement par fludarabine ... [120] ;
- ❖ les facteurs pronostiques moléculaires qui sont les suivants: des mutations somatiques au sein de régions variables des gènes IgVH, codant la région variable des chaînes lourdes, permettent de distinguer deux groupes : en présence des mutations le pronostic est favorable et en absence des mutations, il est défavorable [126]. Certains gènes, comme le *VH3-21* sont associés à une évolution défavorable, que le profil soit muté ou non [120]. *ZAP-70* est une protéine tyrosine kinase associée à la chaîne zêta du récepteur des lymphocytes T (TCR). Elle est fortement exprimée dans les lymphocytes T et les cellules NK, et dans les cellules B de certaines LLC. Comme le statut IgVH, *ZAP-70* est un marqueur stable au cours de la LLC. Le marqueur *ZAP-70* est utilisé pour substituer la recherche des mutations somatiques. En effet, une concordance relativement forte, bien qu'imparfaite (75 à 92 % selon les études) a été mise en évidence entre le statut IgVH et *ZAP-70* (*ZAP-70* négatif correspondant au statut muté et inversement [127]).

Il importe de souligner que l'immunofixation des protéines sériques est cruciale dans les hémopathies malignes autres que le MM et la MW. Selon Ramont et al., il existe une fréquence élevée (70,5 % des cas) des anomalies à l'immunofixation chez les patients atteints d'autres hémopathies malignes avec une prédominance des aspects monoclonaux dans les lymphomes (35,3 % des cas) et des aspects oligoclonaux dans les autres hémopathies (48,2% des cas) [128]. Toutefois, la production d'IgM est inconstante dans ces affections comme si, dans certains cas, les lymphocytes proliférants étaient bloqués au stade de petits lymphocytes non sécrétants. Par contre, l'aspect oligoclonal est plus fréquemment observé dans les cas de la LLC [128].

Le caractère malin de ces proliférations est souvent marqué et leur évolution généralement défavorable. Leur diagnostic précoce est donc très important car il permet de mettre en route sans délai une thérapie efficace. L'immunofixation peut y apporter une contribution non négligeable, ce qui pourrait justifier sa prescription plus large dans les hémopathies malignes, en particulier lorsque le diagnostic est difficile [128].

g) Traitement

Les quelques molécules thérapeutiques actuellement disponibles dans le traitement de la LLC sont les suivantes: les analogues nucléosidiques des purines, fludarabine, cladribine; les Ac monoclonaux anti-CD52, l'almatuzumab; anti-CD20, le rituximab [124]; et les alkylants, cyclophosphamide, bendamustine ou chlorambucil [129].

De la même manière que dans les traitements spécifiques d'autres syndromes lymphoprolifératifs, on doit distinguer les traitements de patients naïfs de ceux de patients réfractaires ou en rechute (*Tableau 13*).

Tableau 13 : Tableau récapitulatif des principales approches thérapeutiques dans les leucémies lymphoïdes chroniques

Traitements		Régimes thérapeutiques	Indications	Références
Traitements de fond	Chimiothérapie de 1 ^{ère} ligne	<ul style="list-style-type: none"> • Cyclophosphamide - Adriamycine – Vincristine - Prednisone, • Fludarabine, • Fludarabine - Cyclophosphamide, • Fludarabine-Cyclophosphamide-Rituximab, • Bendamustine – Rituximab 	Patients aptes, LLC sans del(17p)	Heraly et al. [130]
		<ul style="list-style-type: none"> • Pentostatine – Rituximab, • Pentostatine - Rituximab – Cyclophosphamide, • Chlorambucil-Rituximab, • Abstention recommandée jusqu'à progression 	Patients affaiblis, LLC avec del(17p)	Heraly et al. [130]
		<ul style="list-style-type: none"> • Méthylprednisolone à forte dose - Rituximab. • Traitement à base de Fludarabine est contre-indiqué 	Patients atteints de LLC avec mutations de TP53 associées ou non à del(17p)	Heraly et al. [130]
	Traitement intensif ASCT	/	/	/
	Chimiothérapie de rechute ou réfraction	<ul style="list-style-type: none"> • Bendamustine – Rituximab, • Alectuzumab – Méthylprednisolone à forte dose, • Idélalisib – Rituximab 	Patients réfractaires ou en rechute	Heraly et al. [130]
Traitements symptomatiques		Radiothérapie	masse tumorale ganglionnaire ou splénique	Sebahoun [102]
		Splénectomie	hypersplénisme	Sebahoun [102]

Abréviations : ASCT : autogreffe des cellules souches hématopoïétiques, del : délétion, LLC : leucémie lymphoïde chronique, TP53 : protéine facteur de transcription

2.3. Différents niveaux d'expression des gammopathies

Les termes « gammopathie monoclonale » ou « immunoglobulinopathie monoclonale » font référence à la notion de présence au niveau périphérique d'Ig dites « monoclonales ».

En réalité, il s'agit d'une appellation par déduction d'un mécanisme physiopathologique complexe. A partir de l'apparition d'un clone cellulaire malin, plasmocyte voire lymphocyte B, on observe une conséquence au niveau périphérique qui est la présence d'Ig produits par ce clone malin (*figure 16*).

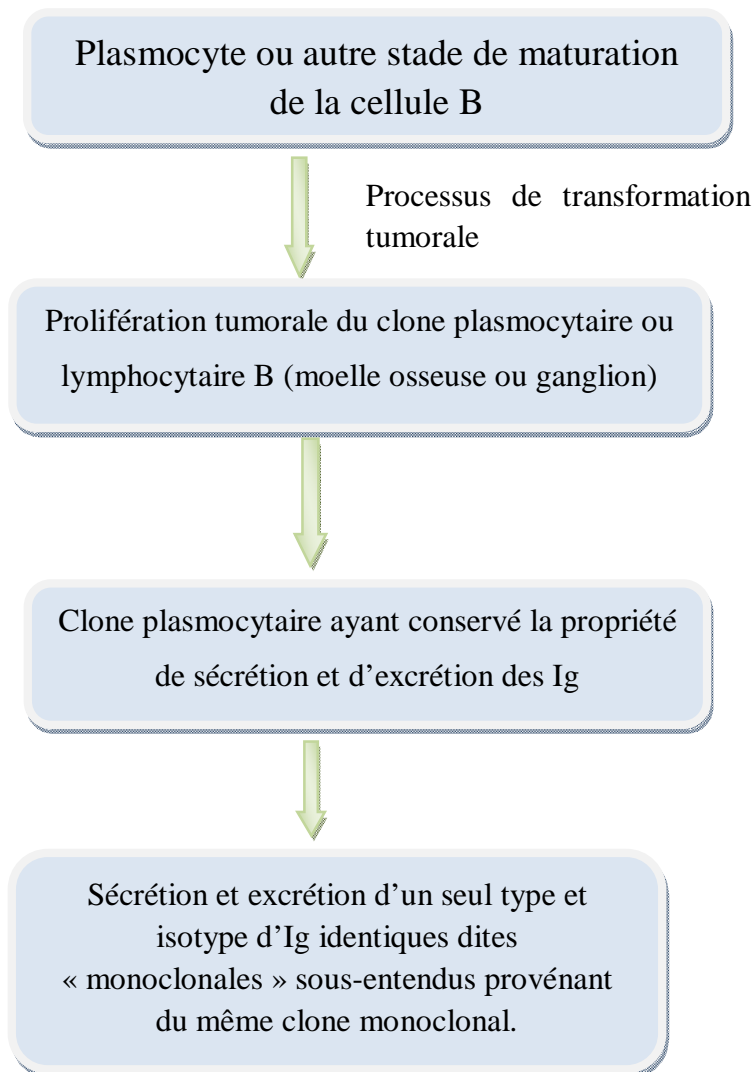


Figure 16 : Mécanisme général de synthèse d'une Ig monoclonale

2.3.1. De la gammopathie monoclonale de signification indéterminée au myélome multiple

2.3.1.1. Gammopathies monoclonales de signification indéterminée

Si une gammopathie monoclonale est caractérisée par les critères biologiques suivants [131] :

- Présence d'une protéine monoclonale sérique < 30 g/L ;
- Plasmocytose médullaire < 10 % ;
- Absence d'atteinte organique pouvant être attribuée au désordre de la prolifération plasmocytaire c'est-à-dire l'absence des critères « CRAB » : hypercalcémie, insuffisance rénale, anémie et les lésions osseuses (*Tableau 14*).

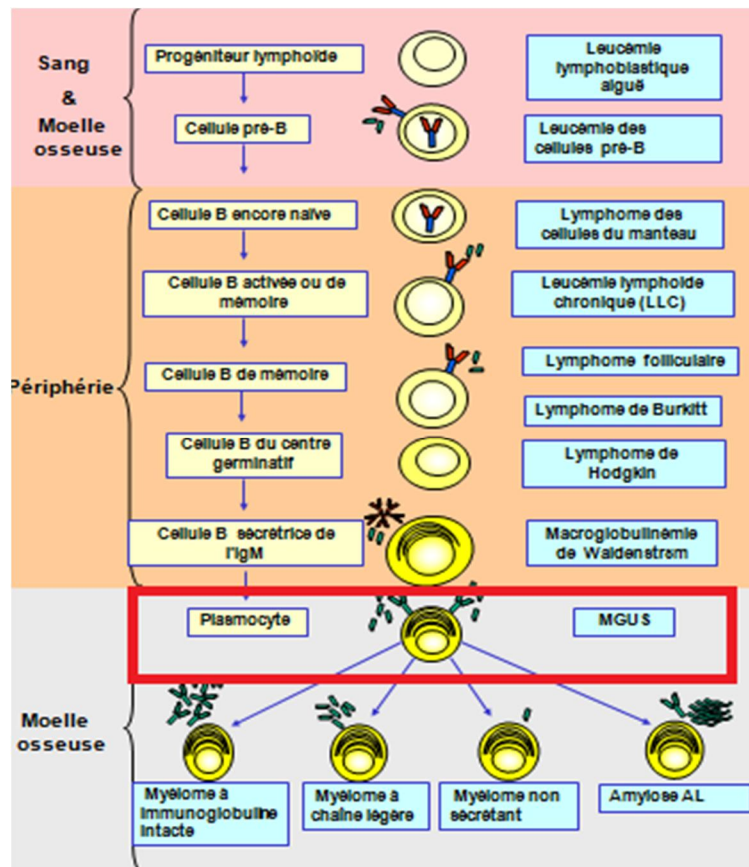
→ Il s'agit d'une gammopathie monoclonale de signification indéterminée ou MGUS.

En pratique les taux de la calcémie, de créatinémie et d'hémoglobine doivent être suivants [59]:

Tableau 14 : Tableau récapitulatif des taux de calcémie, de créatinémie et d'hémoglobine au cours de la gammopathie monoclonale de signification indéterminée [59,132]

	Calcémie (mg/L)	Créatinémie (mg/L)	Hémoglobine (g/dl)
Taux	80-105	Homme : 9-13	Homme : 13-18
		Femme : 7-11	Femme : 12-16

La **figure 17** représente la prolifération monoclonale de cellules B bloquées à un stade de différenciation plasmocytaire au niveau de la moelle osseuse.



Abréviations : MGUS : gammapathie monoclonale de signification indéterminée

Figure 17 : Stade de maturation lymphopoïétique et localisation de la cellule B dont est issu le clone tumoral : le MGUS provient d'un clone de plasmocytes proliférant au niveau médullaire [12].

a) Epidémiologie

Les MGUS correspondent à une affection asymptomatique associée à un pic d'IgM sérique, mises en évidence chez 1 % de la population de 50 ans et près de 10% de la population âgée de plus de 80 ans [4]. A la Mayo clinic, près de 60% des patients avec Igm

sont atteints de MGUS [3]. Selon les résultats de R. Kyle et al. la prévalence de la maladie augmente avec l'âge soit 5,3% parmi les gens de 70 ans ou plus contre 7,5 chez les gens âgés de 85 ans ou plus, et elle est plus importante chez les hommes que les femmes (4,0% *versus* 2,7% ; pourcentages ajustés à l'âge respectivement) [5]. La fréquence des protéines monoclonales est plus élevée chez les Afro-Américains que chez les Caucasiens soit 8,4% *versus* 3,6% [3].

b) Manifestations cliniques

Cliniquement, le caractère principal des MGUS est l'absence des symptômes. Cependant, dans certains cas, des manifestations cliniques telles que les fractures ostéolytiques, des infections récurrentes et des neuropathies périphériques ont été rapportées.

Bien que l'ostéolyse soit caractéristique du MM, l'atteinte osseuse est aussi découverte dans les MGUS. Certains auteurs ont par ailleurs signalé la fréquence significativement élevée chez les patients atteints de MGUS [133–135].

Des infections bactériennes, virales et fongiques sont aussi décrites au cours des MGUS suite à une immunodéficience (syndrome de Good) [136]. D'autres études ont démontré une augmentation de l'infection latente de l'Epstein-Barr Virus (EBV) chez les patients transplantés rénaux avec MGUS par rapport au groupe de contrôle [137]. En plus du syndrome de Good, d'autres affections hématologiques peuvent atteindre les patients avec MGUS tels que le syndrome de Willebrand acquis associé à un mécanisme auto-immun. Le plus souvent il s'agit d'un Ac inhibiteur, dirigé contre un domaine fonctionnel du vWF : *Von Willebrand factor* [138].

c) Pronostic

Le taux des protéines monoclonales, l'isotype de l'Ig, le taux d'infiltration médullaire par les plasmocytes (plasmocytose médullaire) et le ratio des CLL sériques anormal constituent les principaux facteurs prédictifs de risque de progression de MGUS vers le MM

[3,86,139,140]. Selon ces différentes publications, Robert A. Kyle et al. ont rapporté que plus le taux de protéines-M ou de l'infiltration plasmocytaire est élevé plus le risque de progression vers la malignité est élevé. Ce risque de progression est plus élevé chez les patients à ratio anormal des CLL sériques que chez ceux qui n'en ont pas. Leurs effets graves sont additionnels pour un malade.

d) Traitement

Au point de vue thérapeutique, la norme actuelle des soins pour MGUS est seulement l'observation continue, régulière sans traitement. Le principe est dérogé aux cas où l'Igm est responsable par elle-même des manifestations pathologiques: cryoglobulinémie, neuropathie périphérique, etc [141]. Les patients atteints de MGUS peuvent bénéficier d'un suivi guidé en fonction de la stratification des risques. Pour les patients atteints de MGUS à faible risque, le rythme est de 6 mois puis une fois tous les 2 ans sauf en cas des signes de progression de la maladie. Tous les autres sous-ensembles seront suivis au rythme de 6 mois puis une fois tous les ans [78].

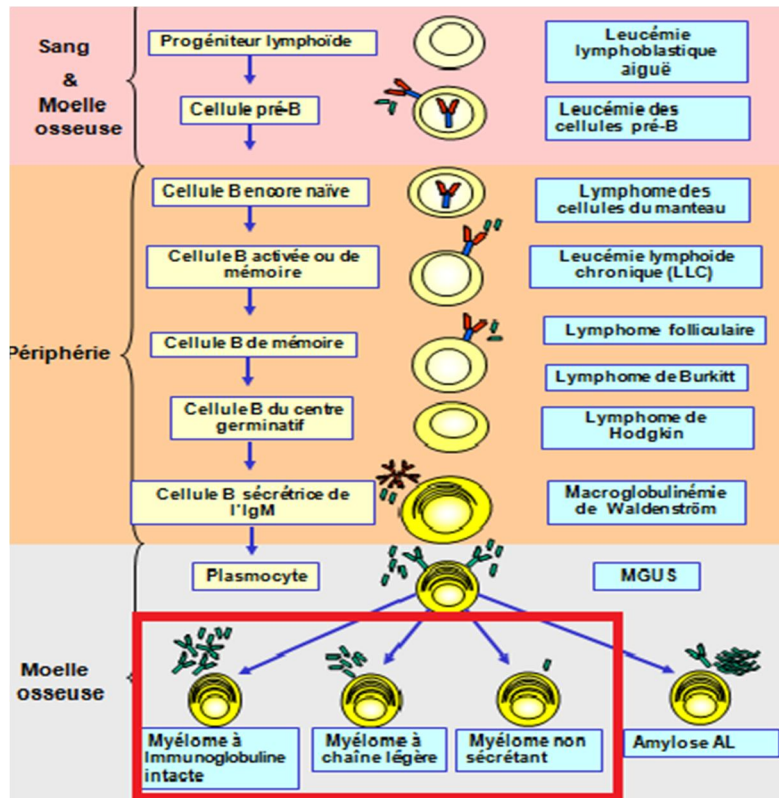
2.3.1.2. Myélome indolent

Si une gammapathie monoclonale est caractérisée par les critères biologiques suivants [131]:

- Présence d'une protéine monoclonale sérique (IgG ou IgA) ≥ 30 g/L et/ou ;
- Plasmocytose médullaire ≥ 10 % ;
- Absence d'atteinte organique telle que l'ostéolyse, anémie, hypercalcémie ou atteinte rénale : absence des critères « CRAB » pouvant être attribuée à la prolifération plasmocytaire.

→ Il s'agit du myélome indolent ou SMM c'est-à-dire myélome multiple asymptomatique.

Au cours de cette pathologie, on observe une prolifération monoclonale de cellules B bloquées à un stade de différenciation plasmocytaire au niveau de la moelle osseuse (**Figure 18**).



Abréviation : MGUS : gammopathie monoclonale de signification indéterminée.

Figure 18 : Stade de maturation lymphopoïétique et localisation de la cellule B dont est issu le clone tumoral : le myélome provient d'un clone de plasmocytes proliférant au niveau médullaire [12].

a) Epidémiologie

Environ 15% de tous les cas de MM nouvellement diagnostiqués étaient des SMM au départ [139,140,142]. L'âge médian des patients au moment de diagnostic varie de 65 à 70 ans [143]. Dans une étude suédoise, le taux d'incidence ajusté à l'âge était 0,44 cas pour

100.000 personnes [144]. Cette entité atteinte d'ostéolyses a un risque plus élevé de progression vers le MM ou autre malignité associée que dans le MGUS : 10 à 20% par an *versus* 1% par an, respectivement [139].

b) Pronostic

Les divers paramètres tels que la taille de la protéine-M et l'ampleur de l'implication médullaire, le ratio des CLL sériques, les plasmocytes circulants, immuno-paresie, immunophénotype, résultats de l'IRM ou certaines anomalies cytogénétiques sont prédictifs de risque de progression du SMM vers le MM symptomatique [143]. Par exemple un RKL anormal des CLL sériques $< 0,125$ ou > 8 est associé avec un risque significativement élevé de progression (25% par an dans les 2 premières années) [43,143]. L'augmentation des plasmocytes circulants (taux $> 5 \times 10^6 / L$ et/ou plasmocytes $> 5\%$ pour 100 cellules mononucléaires à Ig cytoplasmiques positives) est un facteur de risque pour la progression de SMM associé à un court temps de progression médian à un taux de 71% à 2 ans [143].

Dans le but de stratifier le risque de SMM, Weber et al. ont montré que comme les MGUS, la taille et la classe d'Ig sont des prédicteurs importants dans la progression de SMM. Les patients avec une protéine-M sérique $\leq 30g/L$ et de classe IgG (environ 45 % de patients avec SMM) avaient un temps de progression supérieur à quatre ans. En revanche, les patients avec une protéine -M sérique $> 30g/L$ ou de classe IgA (environ 45 % de patients) avaient un temps de progression d'environ 2 ans tandis qu'un petit sous-ensemble de SMM IgA avait un temps de progression médian de 9 mois [140].

c) Traitement

Au point de vue thérapeutique, la norme actuelle des soins est la surveillance et l'abstention thérapeutique jusqu'à la preuve d'une progression vers le MM symptomatique [43,139,140,143]. R. Kyle et al. préconisent qu'après avoir effectué le bilan initial excluant les critères « CRAB » d'un patient suspecté avec SMM, le dosage sérique des CLL et l'IRM

de la colonne vertébrale et du bassin sont également recommandés. Une surveillance de la protéine monoclonale, l'hémoglobine, le calcium et de la créatinine doit être faite de 2 à 3 mois pour vérifier leur stabilité théoriquement normale. En fonction du risque de progression, elle se fait tous les 3 à 4 mois chez les patients à haut risque, tous les 6 mois en cas de risque intermédiaire, et tous les 12 mois chez les patients à faible risque [143].

Toutefois, certains patients à risque de progression ultra-élevé à environ 2 ans c'est-à-dire avec la présence de plus d'une lésion focale sur IRM, plus de 60% de plasmocytes médullaires et RKL des CLL ≥ 100 devraient être considérés comme myélomateux et traités [144].

2.3.1.3. Myélome multiple

Si une gammopathie monoclonale est caractérisée par les stigmates biologiques sus-définis (*cfr chapitre 2.2.1 p20*).

→ Il s'agit d'un myélome multiple symptomatique.

L'évolution chronologique du myélome commence par une forme asymptomatique MGUS pouvant évoluer en myélome indolent qui peut lui-même se transformer en MM symptomatique avec le temps (*Figure 19*).

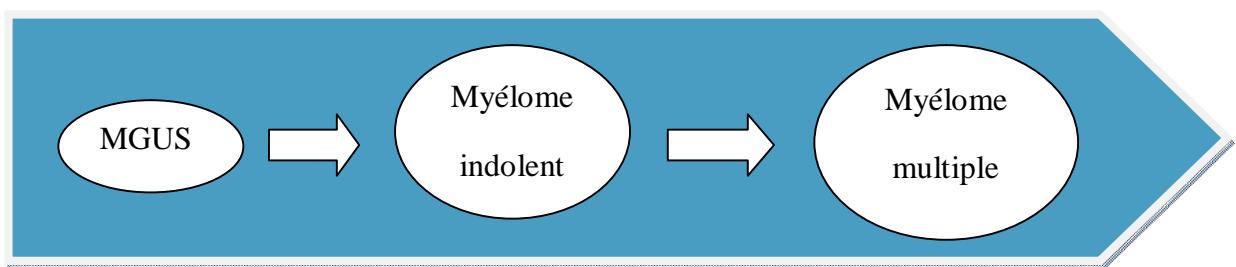


Figure 19 : Chronologie d'évolution vers le myélome multiple.

2.3.2. De la macroglobulinémie essentielle à la macroglobulinémie de Waldenström

1) Si une gammapathie monoclonale est définie par les critères biologiques suivants [131]:

- Présence d'une protéine monoclonale sérique IgM < 30 g /L et la moelle osseuse et ;
- Infiltration lymphoplasmocytaire médullaire $< 10\%$ et;
- Aucune preuve de l'anémie, des symptômes constitutionnels, hyperviscosité, lymphadénopathie ou hépatosplénomégalie.

→ Il s'agit de macroglobulinémie essentielle.

2) Si une gammapathie monoclonale est définie par les critères biologiques suivants [131]:

- Protéine monoclonale sérique IgM ≥ 30 g /L et/ou ;
- Infiltration lymphoplasmocytaire médullaire $\geq 10\%$;
- Aucune preuve de lésions organiques tels que l'anémie, les symptômes constitutionnels, l'hyperviscosité, la lymphadénopathie ou hépatosplénomégalie qui peut être attribuée un trouble de la prolifération lymphoplasmocytaire.

→ Il s'agit d'une macroglobulinémie de Waldenström latente aussi appelée indolente ou macroglobulinémie de Waldenström asymptomatique.

3) Si une gammapathie monoclonale est caractérisée par tous les critères biologiques prédécrits (*Cfr chapitre 2.2.5 p 46*).

→ Il s'agit d'une macroglobulinémie de Waldenström

La macroglobulinémie est une pathologie pouvant évoluer à partir d'une forme symptomatique dite « essentielle » vers la Maladie de Waldenström indolente qui, à son tour, peut évoluer en maladie de Waldenström (*Figure 20*)

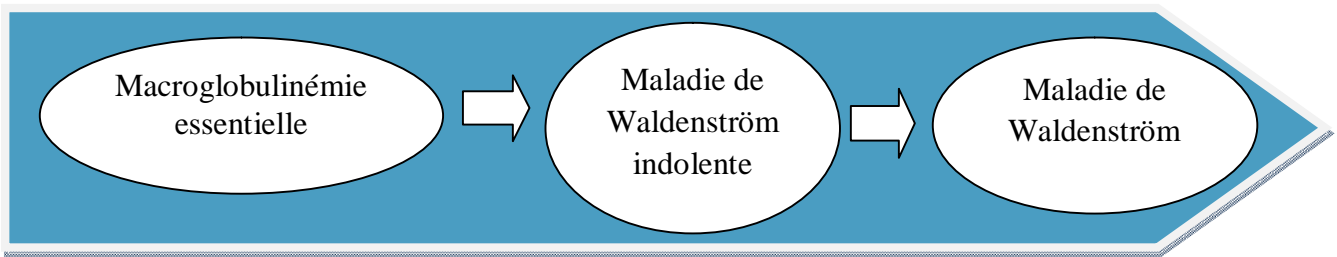


Figure 20 : Chronologie d'évolution de la maladie de Waldenström

Le **tableau 15** démontre la répartition des gammopathies monoclonales à la Mayo Clinic. Dans différentes études réalisées, les MGUS restent toujours prépondérants de **55** à **58%**.

Tableau 15 : Prévalence des gammopathies monoclonales à la Mayo clinic.

Etudes	Année de publication	Période d'études	MGUS	MM	AAL	SMM	DLP	Plasmocytome solitaire ou extraosseux	MW	Autres
Kyle et al. [2]	2007	2006	921 (55%)	276 (16,5%)	194 (11,5%)	57 (3%)	62 (4%)	35 (2%)	36 (2%)	103 (6%)
Kyle et al. [3]	2005	2003	728 (57%)	193 (15%)	166 (13%)	54 (4%)	33 (2%)	23 (2%)	42 (3%)	59 (4%)
Kyle et al. [139]	2007	1960-2006	21.256 (58,5%)	6.408 (18%)	3.389 (9%)	1.359 (4%)	1.157 (3%)	740 (2%)	824 (2%)	1.259 (3,5%)
Bradwell et al. [12]	2006	1992	578 (56%)	185 (18%)	106 (10%)	39 (4%)	50 (5%)	27 (3%)	20 (2%)	21 (2%)

Abréviations : AAL : Amylose AL, DLP : Dyscrasie lymphoplasmoctaire, MGUS : Gammopathie monoclonale de signification indéterminée, MM : Myélome multiple, MW : Maladie de Waldenström, SMM : Myélome indolent.

3. ATTEINTE RENALE DANS LES GAMMAPATHIES MONOCLONALES

3.1. Mécanisme physiopathologique de l'atteinte rénale

3.1.1. Clairance des chaînes légères libres (Filtration glomérulaire)

Chez les individus normaux, les molécules d'Ig intactes ne passent pas à travers les pores glomérulaires, mais les chaînes légères sont assez petites (25 KDa) pour passer à travers ces pores [18]. Les CLL κ monomères rarement dimériques sont plus rapidement éliminées du sang (2 à 4 heures) que les CLL λ souvent dimériques (3 à 6 heures) [12,14,19]. Ainsi, en fonction de leur taille, les CLL sériques sont filtrées par le glomérule, puis réabsorbées et métabolisées par les reins au niveau du tube contourné proximal (TCP).

C'est un mécanisme essentiel qui permet d'empêcher la perte de grandes quantités de protéines et de peptides dans les urines. La capacité de réabsorption tubulaire proximale est estimée entre 10 et 30 g/j et finalement 1 à 10 mg de CLL sont excrétées quotidiennement dans les urines [12,14,19].

3.1.2. Dépôts des complexes immuns au niveau rénal: toxicité des chaînes légères libres

3.1.2.1. Atteinte glomérulaire

L'atteinte glomérulaire représente 15 à 20 % des atteintes rénales. Au cours de cette atteinte glomérulaire associée aux gammopathies monoclonales, la protéinurie est constituée à plus de 70 % d'albumine. Ces atteintes résultent surtout de dépôts glomérulaires d'un composant monoclonal (chaînes légères, chaînes lourdes ou Ig entières) [60,72].

Mode de dépôts des chaînes légères libres

Selon leur modèle de dépôt, on distingue deux groupes :

❖ Les dépôts organisés :

- l'amylose AL : généralement liée à des dépôts de CLL λ , avec une surreprésentation du groupe de variabilité lambda VI [72]. Les dépôts sont organisés en feuillets β - plissés, rouge Congo positifs. Ils se localisent initialement au niveau du mésangium, le long de la membrane glomérulaire et des vaisseaux [72].

- les glomérulonéphrites à dépôts organisés microtubulaires d'IgM soit *glomerulonephritis with organized microtubular monoclonal immunoglobuline deposits* (GOMMID) caractérisées par des dépôts d'immunoglobulines entières avec un aspect de glomérulonéphrite membranoproliférative [60].

❖ Les dépôts non-organisés

Ces glomérulopathies sont désignées par les anglo-saxons sous le terme « *monoclonal immunoglobulin deposition diseases* » (MIDD). Elles sont caractérisées par les dépôts glomérulaires non organisés (granuleux) des chaînes légères et/ou des chaînes lourdes d'Ig.

- la maladie de Randall soit « *light chain deposition disease* » (LCDD): caractérisée par une glomérulosclérose nodulaire liée à des dépôts non amyloïdes de CLL. Contrairement à l'amylose, l'isotype κ prédomine dans 70% à 90 % des cas. Il s'y associe une atteinte tubulaire caractéristique. Elle représente 70 % des MIDD [60,72].

- la maladie par dépôts de chaînes lourdes d'Ig soit « *heavy chain deposition disease* » (HCDD): caractérisée par une glomérulosclérose nodulaire liée à des dépôts de chaînes lourdes tronquées. Elle représente 20% des MIDD [60,72].

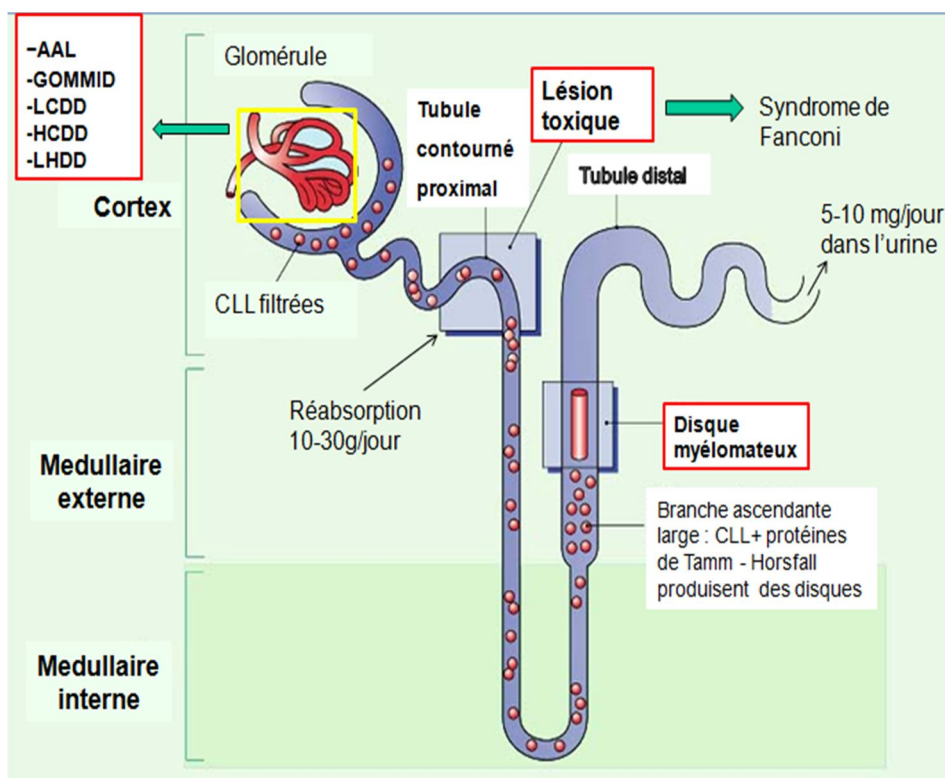
- la maladie des chaînes légères et lourdes, soit « *light and heavy chain deposition disease* » (LHCDD), représente 10 % des MIDD [72].

3.1.2.2. Atteinte tubulaire

L'atteinte tubulaire est la plus fréquente puisqu'elle représente plus de 80% des atteintes rénales. Elle est directement liée à la présence de CLL dans les urines [60]. Au cours des dysglobulinémies monoclonales malignes, la capacité de réabsorption proximale peut être dépassée suite à l'augmentation des taux de concentration sérique des CLL. Par ailleurs, suite à la diminution du débit de filtration de l'un des glomérules, l'hyperconcentration sérique des CLL provoque l'hyperactivité des glomérules restants qui laissent passer l'albumine et d'autres protéines. Ces dernières entrent en concurrence avec les CLL au niveau de la réabsorption proximale, provoquant leur entrée au niveau du tube contourné distale où ils précipitent avec les protéines de Tamm-Horsfall en disques myélomateux. La précipitation

obstrue l'écoulement du fluide tubulaire, ce qui conduit à la perturbation de la membrane basale et les dommages interstitiels. Ce phénomène se répète en cercle vicieux conduisant à l'insuffisance rénale avec des nouvelles augmentations des CLL sériques [12]. Les CLL peuvent aussi agir par d'autres mécanismes tels que les dépôts des CLL au niveau du TCP avec le syndrome de Fanconi [72]. Le syndrome de Fanconi regroupe les signes en rapport avec des anomalies de transport au niveau du TCP : glycosurie normoglycémique ; protéinurie de faible débit ; acidose métabolique tubulaire ; hypo-uricémie ; hypokaliémie ; hypophosphatémie et douleurs osseuses faisant découvrir une ostéomalacie. Ces signes sont rarement tous présents. La CLL plus impliquée est de type κ avec une insuffisance rénale souvent présente [6].

Les néphropathies sont principalement associées à la précipitation et au dépôt des chaînes légères d'Ig dans différentes structures du rein (tubes distaux ou proximaux, glomérules). Ce sont les propriétés intrinsèques des immunoglobulines qui sont responsables de la diversité des lésions rénales observées au cours des dysglobulinémies monoclonales malignes (*Figure 21*) [72].



Abréviations : AAL : l'amylose AL, CLL : chaîne légère libre, GOMMID: glomérulonéphrites à dépôts organisés microtubulaires d'Ig monoclonale, HCDD: maladie de dépôts de chaînes lourdes, LCDD: maladie de Randall, LHCCD: maladie de dépôts des chaînes lourdes et légères.

Figure 21 : Schéma illustrant les principaux types de néphropathies associées aux gammopathies monoclonales malignes [12].

3.2. Atteinte rénale dans le myélome multiple

L'atteinte rénale se retrouve dans diverses gammopathies monoclonales mais est fréquente dans les MM puisqu'elle atteint une prévalence de 30 à 50 % selon les séries et la définition utilisée. Elle fait d'ailleurs partie des critères « CRAB » qui définissent le MM. Environ 30% des patients atteints du MM présentent une insuffisance rénale au moment du diagnostic. Elle est associée à une mortalité et une morbidité plus élevée [60]. Au cours du MM, l'atteinte rénale aggrave le pronostic du myélome sauf lorsqu'elle est réversible. Environ 50 % des patients ayant un taux de créatinine sérique < 40 mg/ L parviennent à une récupération. En revanche, chez les patients présentant un taux sérique > 40 mg/ L, le taux

de récupération est inférieur à 10% [57]. En fait, cette insuffisance de la fonction rénale est aussi associée à une incidence plus élevée de complications infectieuses dues à l'immunodépression [57].

❖ **Influence du stade de dialyse sur la survie**

L'incidence des patients atteints de MM et d'insuffisance rénale sévère nécessitant la dialyse varie de 2 à 13% de ces patients. De plus, ce groupe de patients possède un taux de réversibilité habituellement inférieur à 10% et le taux de récupération est rarement observé après 4 mois de dialyse. Le taux de mortalité chez les patients atteints de MM et d'insuffisance rénale sévère au cours de 2 premiers mois du diagnostic est d'environ 30%. Lorsque les patients considérés ne meurent pas dans les deux premiers mois de dialyse, la médiane de survie est d'environ 2 ans, avec un tiers des patients survivants pendant plus de 3 ans [57].

Quoiqu'il n'y ait pas de différence notable de réponse à la chimiothérapie entre les patients en dialyse et les patients non mis en dialyse [57], diverses études confirment le pronostic sombre des patients sous dialyse avec toutefois une nette amélioration de survie après l'avènement des nouveaux agents thérapeutiques [145–147].

3.3. Notion de gammopathie monoclonale de signification rénale et tendances actuelles

3.3.1. Définition

Leung a défini la gammopathie monoclonale de signification rénale soit « Monoclonal Gammopathy of Renal Significance » (MGRS), par le lien de causalité entre un petit clone des cellules B de nature bénigne et une atteinte rénale, généralement par dépôt de l'IgM sécrétée ou le fragment de cette dernière. Cette notion de petit clone cellulaire, dangereux de type B suggère que les conséquences néfastes et délétères conduisant à l'altération de l'état de santé d'un individu voire son décès ne sont pas directement liées à la prolifération cellulaire mais à l'atteinte rénale provoquée par des mécanismes tels que le dépôt d'IgM ou de CLL [148,149].

3.3.2. Epidémiologie

Etant donné que cette entité gammopathique est récente, concept affiné et introduit en 2012, il n'existe pas encore de publications épidémiologiques suffisantes [150].

3.3.3. Manifestations cliniques

Au point de vue clinique, les MGRS sont caractérisées par un nombre croissant d'affections pathologiques rénales liées à un trouble de plasmocytes monoclonaux semblable au MGUS en terme de charge et de taux de prolifération. Les MGRS n'ayant pas les caractéristiques du MM ou du myélome indolent, les patients atteints de celles-ci sont à tort diagnostiqués MGUS [151].

Malgré leur nature bénigne, elles sont associées à une grande partie de morbidité et de mortalité due à la gravité des lésions rénales parfois systématiques induites par une Igm [150,151]. D'où la nécessité d'utiliser le terme « gammopathie monoclonale de signification rénale » ou MGRS afin de différencier la nature pathologique du MGUS qui est encore considéré comme bénin. En outre, l'insuffisance rénale terminale et la persistance d'Igm sont associées à des taux de récurrence élevés, sur une transplantation rénale atteignant un taux de 71,4 % des cas de MGRS liée au MIDD. Le temps médian de récurrence était de 33 mois, aboutissant presque toujours à la perte du greffon après la transplantation [151]. Cette récurrence dans les MGRS est l'une des caractéristiques cliniques les plus menaçantes, elle est associée à une grande morbidité [151].

3.3.4. Signes biologiques

Il est difficile de déterminer les signes biologiques de MGRS car ils peuvent être considérés soit comme MGUS avec un taux de protéines-M sériques inférieur à 30 g / L et une plasmocytose médullaire inférieure à 10 %, soit comme SMM avec un taux de protéine-M sériques supérieur à 30g/L et une plasmocytose médullaire supérieure à 10 % [152]. Cependant, l'anémie et la calcémie restent normales.

Il convient de noter le diagnostic de MGRS s'appuie sur la biopsie rénale faisant appel à l'immunofluorescence ou à la microscopie électronique. Il permet de distinguer les modèles de dépôts d'Igm [152].

3.3.5. Critères de diagnostic

L'atteinte rénale avec MGRS est diagnostiquée par la démonstration des dépôts monoclonaux dans le rein. La biopsie du rein est souvent indiquée pour une protéinurie significative et/ou insuffisance rénale mais elle est encore plus importante lorsque la gammopathie monoclonale est présente. Ces dépôts monoclonaux peuvent être constitués de chaînes légères, de chaînes lourdes ou d'Ig intactes complètes [151].

Le diagnostic des MGRS repose sur l'immuno-microscopie, l'analyse protéomique en tandem de la spectrophotométrie de masse [151]. L'étude de la protéine-M doit être effectuée pour faire correspondre la protéine-M en circulation dans le sang et/ou dans les urines à celle retrouvée dans les dépôts monoclonaux du rein. Comme les MGRS peuvent présenter des faibles taux de protéines-M circulantes, l'immunofixation doit être faite en même temps que l'électrophorèse des protéines sériques, ainsi que le dosage des CLL sériques pour augmenter la sensibilité [149,151]. L'origine de la protéine-M doit être identifiée. Dans la moelle osseuse, l'établissement de la clonalité des plasmocytes ou des lymphocytes est essentiel. Le clone doit présenter la même restriction que la protéine monoclonale circulante et de dépôts rénaux [149,151].

3.3.6. Pronostic

Dans la majorité des cas, la survie globale des patients avec MGRS est meilleure que celle du MM, sauf pour les patients atteints de MGRS associée à l'amylose AL cardiaque, chez qui la mort peut survenir rapidement [149]. La médiane de survie est d'environ 6 mois chez les patients atteints d'amylose AL de signification cardiaque [150].

3.3.7. Traitement

Le traitement des atteintes rénales liées aux MGRS est souvent obligatoire voire urgent [149,151]. Le but du traitement est de prévenir la détérioration rénale. Il doit être considéré différemment car beaucoup de ces patients sont contraints à une vie sous dialyse et toutes ses complications. L'objectif du traitement ne devrait pas être limité à la préservation de la vie, il devrait inclure la conservation du greffon éventuel en diminuant les taux d'Igm circulantes [151]. La dose du traitement doit être réajustée afin d'en minimiser les effets secondaires [148]. Le but du traitement est une réponse complète élevée, d'autant plus qu'elle prévient les récurrences après transplantation [151].

Le traitement actuel des MGRS est basé sur des thérapies ciblant les clones des cellules B sous-jacents. Les choix de traitements sont fondés sur l'extrapolation des traitements utilisés pour malignité manifeste équivalente. Par conséquent, on utilise les mêmes familles thérapeutiques tels que les alkylants, les immunomodulateurs, les inhibiteurs de protéasome, etc. Nous nous proposons ainsi de présenter sous forme tableau quelques modalités thérapeutiques des MGRS (*Tableau 16*) [148].

Tableau 16 : Tableau récapitulatif de la prise en charge des gammopathies monoclonales de signification rénale

Traitements		Régimes thérapeutiques	Indications	Références
Traitements de fond	Chimiothérapie de 1 ^{ère} ligne	<ul style="list-style-type: none"> • Melphalan – Dexaméthasone • Melphalan – Dexaméthasone – Bortézomib • Cyclophosphamide – Bortézomib – Dexaméthasone • Cyclophosphamide – Thalidomide - Dexaméthasone 	MGRS avec amylose AL	Ferland et al. [148]
		<ul style="list-style-type: none"> • Cyclophosphamide – Bortézomib – Dexaméthasone 	MGRS avec maladies des dépôts d'Igm	Ferland et al. [148]
		<ul style="list-style-type: none"> • Cyclophosphamide-Bortézomib- Dexaméthasone • Cyclophosphamide – Thalidomide – Dexaméthasone 	MGRS avec cryoglobulinémie de type I : IgA ou IgG	Ferland et al. [148]
		Traitements type de MW : <ul style="list-style-type: none"> • Fludarabine - Cladribine –Rituximab, • Cladribine - Rituximab – Cyclophosphamide, • Rituximab-Bortézomib 	MGRS avec cryoglobulinémie de type I : IgM	Ferland et al. [148]
	Radiothérapie locale	<ul style="list-style-type: none"> • Dose de 40 à 50 Gray 	MGRS avec plasmocytome solitaire	Ferland et al. [148]
	Traitement intensif ASCT	<ul style="list-style-type: none"> • Bortezomib-Dexaméthasone (+ ASCT) suivi de : • Melphalan 200 mg/m², puis de : • Bortézomib – Thalidomide - Dexaméthasone ou Thalidomide 200 mg/ m² 	Certains patients avec MGRS	Ferland et al. [148]
Traitements symptomatiques		Grefte rénale, plasmaphérèse, etc.	MGRS avec Insuffisance rénale chronique ou aigüe	Ferland et al.[148]

Abréviations : ASCT : autogreffe des cellules souches hématopoïétiques, Ig : immunoglobuline, MGRS : gammopathie monoclonale de signification rénale, MW : maladie de Waldenström

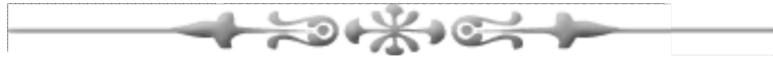
Dans les MGRS, l'évaluation de la réponse hématologique est cruciale. Elle passe par l'évaluation de la protéine-M responsable des lésions rénales [148]. Par exemple chez des patients sélectionnés, la transplantation des cellules souches autologues (ASCT) en cas d'amylose AL a amélioré leur survie, pour certains, d'environ 18 mois à plus de 5ans [151]. L'association de mélpalhan et dexaméthasone a eu des effets similaires : parmi 19 patients, le taux de récidence reporté a été réduit à 10,5% lorsque la transplantation rénale a été réalisée conjointement avec ASCT ou melphalan et dexaméthasone [151]. D'autres protocoles thérapeutiques contenant des nouveaux agents, tels que les [Cyclophosphamide – Thalidomide – Dexaméthasone], les [Bortézomib – Dexaméthasone], les [Cyclophosphamide - Bortézomib – Dexaméthasone] sont en cours d'étude [151].



PARTIE PRATIQUE



Introduction



PARTIE PRATIQUE

INTRODUCTION

Les gammopathies monoclonales sont des pathologies incurables qui touchent des personnes âgées. Elles ont un pronostic péjoratif lorsqu'elles sont associées à une insuffisance rénale.

Au Maroc, il n'existe pas de données épidémiologiques nationales qui permettent de connaître la prévalence de gammopathies monoclonales avec insuffisance rénale. Par conséquent, cela rend difficile la prise en charge et le suivi médicaux. Cette étude trouve sa pertinence dans les gammopathies monoclonales de signification rénale qui sont probablement sous-diagnostiquées au niveau national et international.

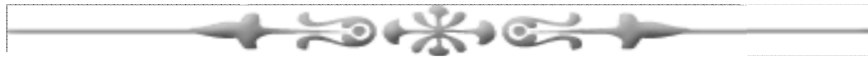
Nous avons réalisé une étude rétrospective avec exploitation des données disponibles afin d'étudier les caractéristiques épidémiologiques et biologiques d'une série de **48** cas de gammopathies monoclonales avec insuffisance rénale nommées aussi gammopathies monoclonales avec atteinte rénale (ou GMAR) colligées sur une période de **5 ans (2008-2012)**.

Dans un premier temps, nous avons réalisé une brève description des méthodes utilisées pour faire le recrutement des dossiers-patients. Puis, nous avons décrit les techniques d'analyses biochimiques utilisées au laboratoire central de biochimie de CHIS de Rabat.

Dans un deuxième temps, nous avons procédé à l'analyse des résultats épidémiologiques de notre étude : cette partie vise à dégager certaines dimensions qualitatives et quantitatives caractéristiques des gammopathies monoclonales.

Enfin, nous discutons les résultats par rapport à ceux rapportés dans la littérature, la prise en charge et le suivi de ces affections avec une visée préventive pour sauvegarder la fonction rénale malgré l'avancée tumorale.

Patients et Méthodes



PATIENTS ET METHODES

1. Patients

1.1. Schéma d'étude

Il s'agit d'une étude descriptive sous forme d'une enquête rétrospective qui s'est déroulée entre Janvier 2008 et Janvier 2013 sur une période de 5 ans. Elle a porté sur les patients atteints des gammopathies monoclonales avec insuffisance rénale tous répertoriés au laboratoire central de biochimie du centre hospitalier Ibn Sina de Rabat. Ces patients étaient adressés par le service de néphrologie à la recherche de l'étiologie de l'atteinte rénale.

1.2. Sujets

Durant cette période, des patients provenant des différents services cliniques ont bénéficié d'une électrophorèse des protéines sériques. Parmi ces patients, n'ont été recrutés que ceux provenant du service de néphrologie-hémodialyse. Les sujets cibles de cette enquête sont les cas de gammopathies monoclonales diagnostiqués au laboratoire central de biochimie du CHIS de Rabat avec présence d'atteinte rénale.

1.3. Méthode de sélection

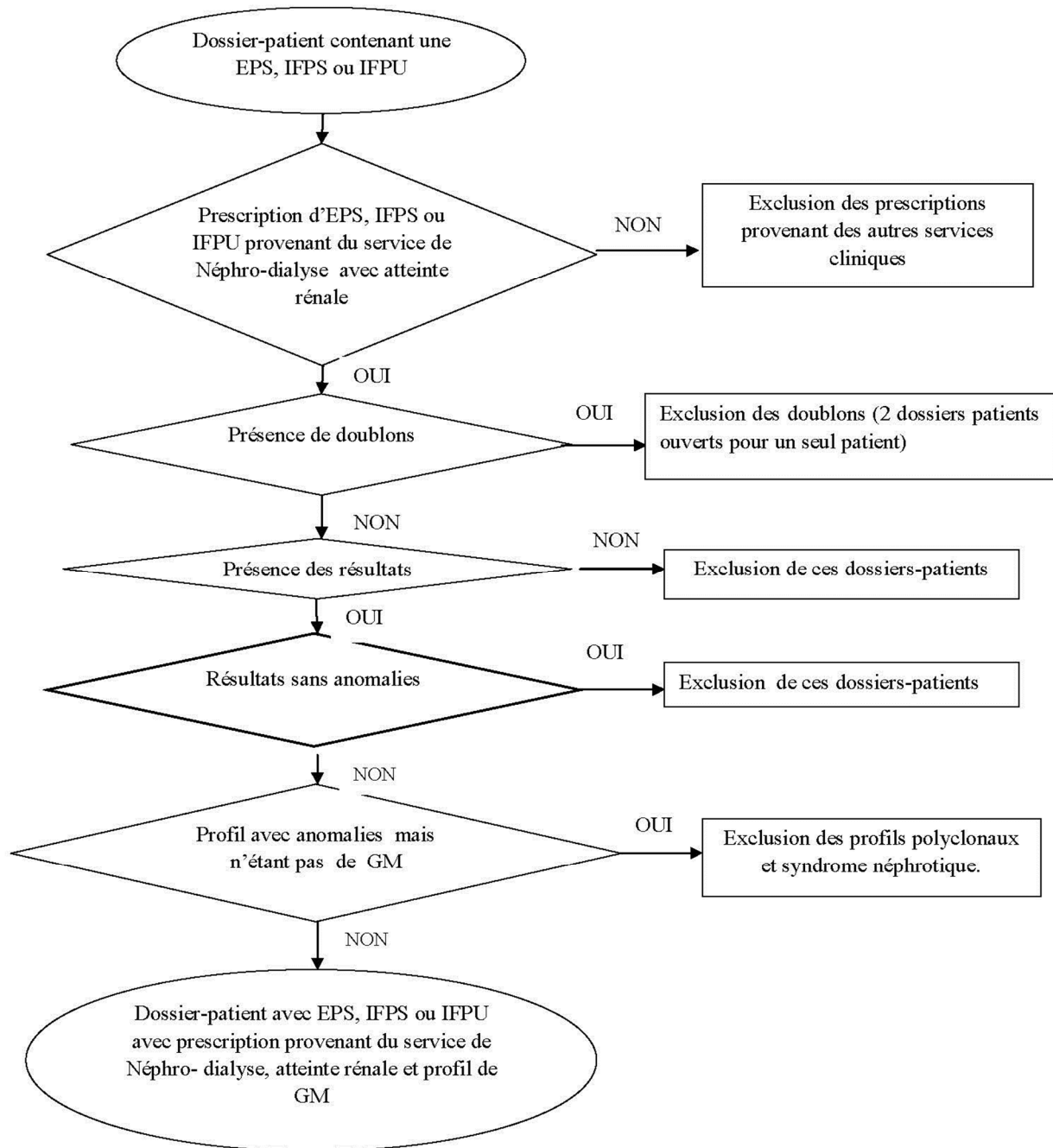
A partir du registre du laboratoire et des dossiers-patients archivés, nous avons sélectionné les dossiers-patients ayant bénéficié d'un bilan biochimique à la recherche d'une gammopathie monoclonale.

1.3.1. Les critères d'inclusion

Tout dossier-patient, chez qui, ont été prescrites par le service de néphrologie-hémodialyse une électrophorèse de protéines sériques, une immunofixation des protéines sériques et / ou une immunofixation des protéines urinaires, a été inclus. Ils présentaient une atteinte rénale et une gammopathie monoclonale.

1.3.2. Les critères d'exclusion

Tout dossier-patient avec prescription provenant des autres services cliniques, résultats sans anomalies, résultats des profils pathologiques sans relation avec les gammopathies monoclonales (profil polyclonal, oligoclonal, ...) ou doublon a été exclu (***Figure 22***).



Abréviations : EPS : Electrophorèse des protéines sériques, GM : gammopathie monoclonale, IFPS : Immunofixation des protéines sériques, IFPU : Immunofixation des protéines urinaires

Figure 22 : Logigramme de la procédure de sélection des dossiers-patients avec gammopathies monoclonales et atteinte rénale

1.4. Recueil des données

Les dossiers-patients archivés au laboratoire central de biochimie et au service de Néphrologie-hémodialyse ont été consultés. Le recueil a concerné les données disponibles au niveau des dossiers. Ils pouvaient inclure:

- Les renseignements sociodémographiques (nom, prénom, âge, sexe, profession, ...),
- Les antécédents personnels et familiaux,
- Les renseignements cliniques,
- Les renseignements anatomopathologiques et radiologiques,
- Le bilan biologiques avec :
 - le profil électrophorétique et son interprétation validée,
 - l'immunofixation des protéines sériques (IFPS) avec son interprétation validée,
 - l'immunofixation des protéines urinaires(IFPU) avec son interprétation validée,
 - le reste du bilan biologique :
 - Protidémie,
 - Créatinine (clairance),
 - Calcémie,
 - CRP,
 - β 2 microglobuline,
 - albuminémie (non recherchée voir annexe),
 - protéinurie et microalbuminurie (dans les urines)
- le médullogramme si disponible.

La consultation des dossiers a été suivie du remplissage d'une fiche d'exploitation par dossier (*voir modèle en annexe*) et enfin d'un report sur tableau Excel qui constitue notre base de données (*Figure 23*). La procédure d'anonymat a été respectée.

dossiers retenus de service Néphrologie –Dialyse					Hb (g/dl)	Globules rouges	Globules blancs / mm3	Plaquettes / mm3	
Sexe	Age	EPS	IFPS	IFPU					
1	M	45 ans	Pic en γ	IgG λ	Non faite	Non fait	Non fait	Non fait	
2	F	inconnu	Pic en γ	CLL λ	CLL λ	Non fait	Non fait	Non fait	
3	F	inconnu	Pic en γ	IgG Kappa	Négatif	12,2	Non fait	7000	373000
4	F	inconnu	Non fait	Oligoclonal	Non faite	Non fait	Non fait	Non fait	
5	F	51 ans	Pic en γ	IgG Kappa	Non faite	4,9	Non fait	Non fait	509000
6	M	63 ans	Sd néphrotique	IgA Kappa	Négatif	8	Non fait	5800	285000
7	M	46 ans	Sd néphrotique	IgG λ	Non faite	9,9	Non fait	Non fait	608000
8	M	57 ans	Sd néphrotique	IgG Kappa	Non faite	9,1	Non fait	16300	690000
9	M	59 ans	Pic en γ	IgG λ	Non faite	7,5	Non fait	1500	163000
10	M	inconnu	Non fait	IgM Kappa	Non faite	Non fait	Non fait	Non fait	
11	F	45 ans	Non fait	IgM Kappa	Non faite	Non fait	Non fait	Non fait	
12	F	60 ans	Pic en γ	IgG λ	Non faite	6,7	2,29 * 1000 000	2,29 *1000	53* 1000
13	M	inconnu	Pic en γ	IgG Kappa	CLL Kappa	10,7	Non fait	5,53	338* 1000
14	M	54 ans	Pic en γ	IgG λ	Non faite	8,2	Non fait	5,3* 1000	8,2*1000
15	F	62 ans	Non faite	IgG λ	CLL λ	Non fait	Non fait	Non fait	Non fait
16	M	inconnu	Pic en γ	Non faite	Non faite	Non fait	Non fait	Non fait	Non fait

Abréviations : EPS : Electrophorèse des protéines sériques, Hb: hémoglobine, IFPS : Immunofixation des protéines sériques, IFPU : Immunofixation des protéines urinaires.

Figure 23 : Capture d'image illustrant une partie de notre base des données (Excel).

1.5. Analyse des données

Les données des patients saisies sur *Excel 2007*, ont été analysées statistiquement par le logiciel *IBM SPSS statics*. Les variables qualitatives ont été exprimées sous forme de fréquence et de pourcentage, et les variables quantitatives sous forme de moyenne \pm écart-type ou médiane \pm interquartile.

2. Techniques d'analyses biochimiques utilisées

2.1. Electrophorèse

2.1.1. Electrophorèse des protéines sériques

2.1.1.1. Intérêt

Cette technique est recommandée pour la détection des anomalies qualitatives ou quantitatives de protéines dans le sérum. C'est une étape de dépistage pour détecter tout désordre monoclonal. Elle sert aussi au dépistage d'autres états pathologiques tels la cirrhose,

les inflammations, ... Elle est fréquemment utilisée pour le diagnostic, le suivi des patients sous traitement ou pas, afin d'améliorer leur prise en charge.

2.1.1.2. Principe

La séparation électrophorétique dépend du point isoélectrique (pHi) de la protéine, par rapport au pH du tampon de migration. A pH alcalin, la protéine est chargée négativement, elle migre vers l'anode (+). Si l'on travaille, à pH acide, la protéine chargée (+), migre vers la cathode (-) [153]. Les protéines soumises ainsi à une différence de potentiel électrique se retrouvent séparées en fractions distinctes visualisées sur le gel après coloration à l'amidoschwartz [153].

2.1.1.3. Méthode

Au laboratoire de biochimie du CHIS, les EPS ont été effectués sur l'automate HYDRASYS (SEBIA®) (*Figure 24*).

Après avoir effectué le dosage de la protéinémie totale par la méthode de biuret sur l'ARCHITECT ci8200 (ABBOTT®), on démarre l'EPS sur automate HYDRASYS qui fractionne les protéines en 6 bandes : albumine, alpha-1, alpha-2, bêta-1, bêta-2 et gammaglobulines. Le processus d'analyse est constitué de deux étapes importantes :

Etape 1: migration et séparation électrophorétique des protéines sériques.

- Application de 10 µl de sérum sur le gel de migration (gel d'agarose prêt à l'emploi Hydragel β1-β2 15/30 (SEBIA®),
- Migration en milieu tampon (barbital, pH 8,6) sous l'effet d'une différence de potentiel électrique,
- Séchage après migration électrophorétique.

Etape 2: coloration et révélation

- Coloration- révélation à l'Amidoschwarz : 3 séries de coloration-décoloration
- Dernier séchage.



Figure 24 : Automate Hydrasys, Sebia®

(Laboratoire central de biochimie, CHIS- Rabat)

2.1.1.4. Interprétation du profil électrophorétique

La lecture et l'interprétation des résultats sont faites après intégration des bandes colorées par densitométrie (570 nm) grâce à l'intégrateur HYRYS2 (SEBIA®). Ce densitomètre donne des taux de concentration de chaque fraction protéique.

Les résultats sont exprimés en pourcentage de fractions et en valeur absolue (g/L) (*Figure 25*).

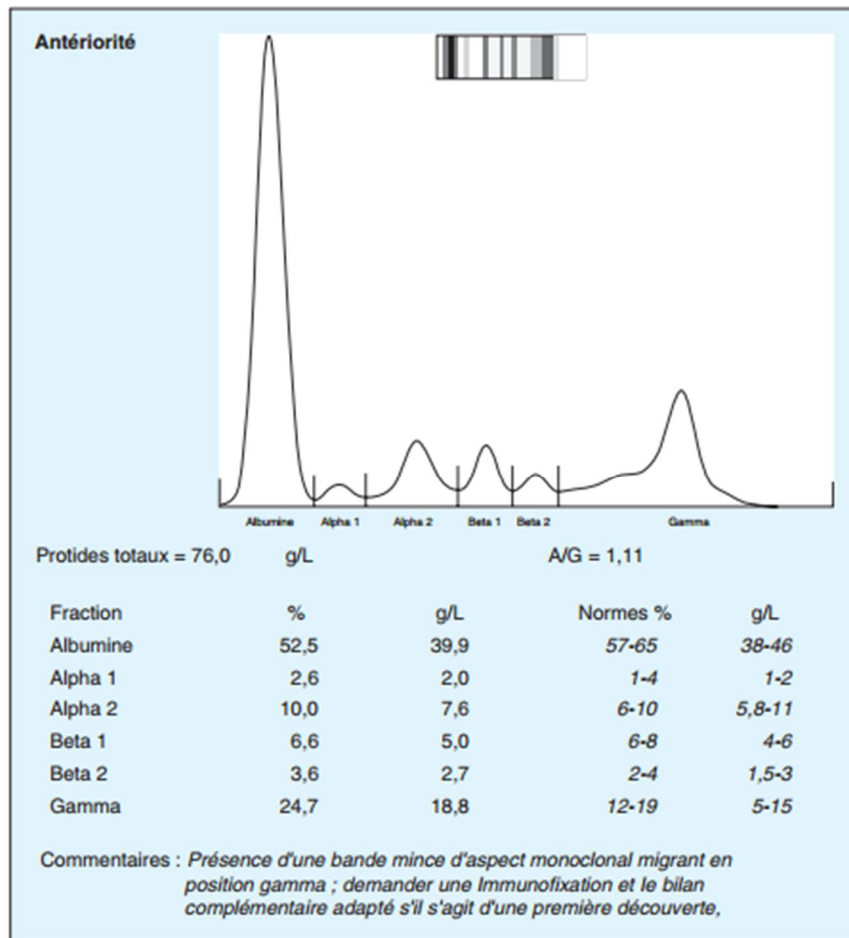


Figure 25 : Protéinogramme ou profil électrophorétique avec quantification des fractions protéiques en pourcentage et en valeur absolue(g/L) [29].

Si un pic monoclonal au niveau des gammaglobulines est détecté, une IFPS et une IFPU sont demandées pour confirmer et identifier la présence monoclonale d'une Ig.

2.1.2. Immunofixation des protéines sériques

2.1.2.1. Intérêt

Cette technique permet de caractériser des Igm détectées sous forme de pics au cours d'une électrophorèse classique des protéines sériques [154]. C'est une étape de confirmation et d'identification de la présence monoclonale d'une Ig. Associée ou non à l'EPS, elle contribue au diagnostic des gammopathies monoclonales.

2.1.2.2. Principe

Elle permet d'identifier l'isotype d'Igm repérée au niveau de l'EPS. Le principe de l'IFPS est basé sur une migration électrophorétique des protéines suivie d'une précipitation du complexe formé par les Ig et les anti-sérums anti-chaînes lourdes (G, A, M, D, E) et anti-chaînes légères κ et λ .

La migration des protéines sériques est faite à pH alcalin de 9,1 sous un champ électrique suivie d'une coloration à l'acide violet. L'Igm est déterminée généralement par une bande étroite migrant sur une piste de chaîne lourde et par une bande étroite migrant au même niveau sur une piste de chaînes légères.

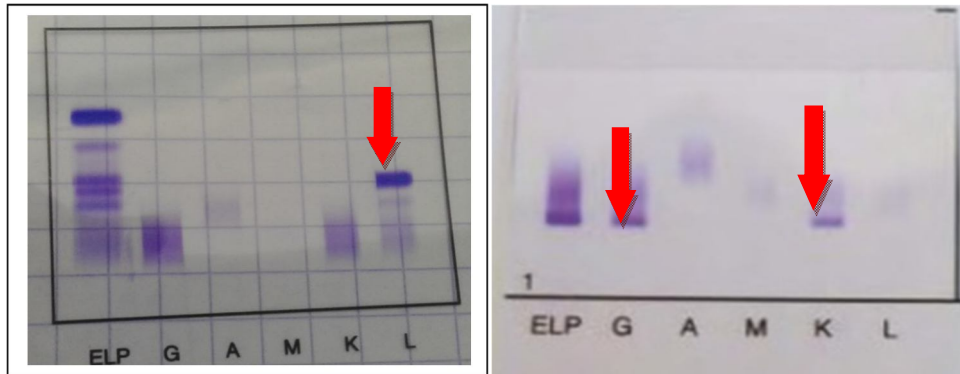
2.1.2.3. Méthode

En pratique, après des dilutions respectives des sérums à 1/3 destinées aux Ac monovalents du témoin, anti-IgA, anti-IgM, anti- κ et anti- λ et à 1/6 aux anti-G, on dépose sur chaque piste 10 μ l des sérums dilués. La migration est effectuée sur un gel d'agarose hydragel 9 IF (SEBIA[®]) sur automate HYDRASYS (SEBIA[®]) en solution tampon (pH 9,1) sous un champ électrique, suivie par une immunofixation définie par une précipitation des complexes Ac-Ag, après incubation des antisérums spécifiques pour chaque Ag sérique. La révélation est faite par la coloration à l'acide-violet.

2.1.2.4. Interprétation du profil de l'immunofixation des protéines sériques

Lors de la dysglobulinémie monoclonale, les résultats se manifestent de plusieurs manières. Le MM à Ig intacte est caractérisé par une double précipitation de chaîne lourde

(μ , α , γ , δ ou ϵ) et de chaînes légères (κ ou λ) au même niveau. Le myélome multiple à CLL est défini par précipitation de CLL seules. D'une façon particulière, l'immunofixation des MM non-sécrétants et non-excrétants est de profil normal avec une possible hypogammaglobulinémie (**Figure 26**).



A : MM à chaînes légères de type λ

B : MM à isotype IgG λ

Abréviations : Ig : Immunoglobuline, MM : myélome multiple

Figure 26 : Images illustrant des résultats positifs d'immunofixation des protéines sériques sur gel d'agarose (Laboratoire central de biochimie, CHIS-Rabat).

2.1.3. Immunofixation des protéines urinaires

2.1.3.1. Intérêt

L'IFPU permet de détecter la présence des CLL monoclonales dans les urines (protéines de Bence-Jones) ainsi que des Ig monoclonales complètes.

2.1.3.2. Principe

Le principe de l'IFPU est similaire à celui de l'immunofixation des protéines sériques. Seul l'échantillon change : il s'agit d'urines recueillies sur 24 heures. Après avoir effectué la

migration électrophorétique des protéines urinaires, on fait le typage du composant monoclonal par immunofixation.

La migration des protéines urinaires est faite à pH alcalin de 9,1 sous un champ électrique suivie d'une coloration à l'acide violet. La CLL est déterminée généralement par une bande étroite migrant sur une piste de chaînes légères totales et par une bande étroite migrant au même niveau sur une piste de CLL.

2.1.3.3. Méthode

En pratique, on dépose sur chaque piste 10 μ l des urines concentrées de 24 heures. La migration est effectuée sur un gel d'agarose hydragel 9 IF (SEBIA[®]) sur l'automate HYDRASYS (SEBIA[®]) en solution tampon (pH 9,1) sous un champ électrique, suivie par une immunofixation définie par une précipitation des complexes Ac-Ag. La révélation est faite par la coloration à l'acide-violet.

2.1.3.4. Interprétation du profil de l'immunofixation des protéines urinaires

Au cours d'une IFPU, les résultats sont positifs à CLL si on observe une précipitation au niveau des pistes de chaînes légères (protéines de Bence Jones) (*Figure 27*).

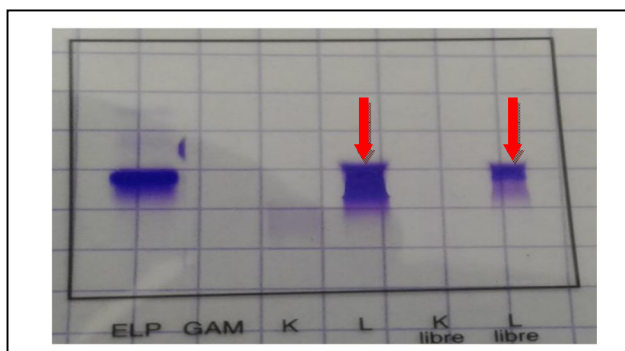


Figure 27 : gel d'immunofixation des protéines urinaires montrant la présence d'une CLL λ au niveau urinaire (Laboratoire central de biochimie, CHIS-Rabat).

2.2. Dosage chimique et immunochimique

2.2.1. Protidémie

2.2.1.1. Intérêt

Elle permet d'orienter le diagnostic en cas d'anomalies quantitatives des protéines sériques. L'hypoprotidémie peut révéler des différentes affections telles que la cirrhose, l'atteinte rénale ou une malabsorption intestinale. L'hyperprotidémie peut orienter vers une déshydratation importante, le MM, ...

Son dosage dans le cadre de l'exploration d'une gammapathie monoclonale permet de transformer le pourcentage des fractions en valeur absolue (g/L).

2.2.1.2. Méthode

Les protéines sériques totales sont dosées par la méthode du biuret. Cette réaction se base sur la présence des protéines et utilise le réactif de Gornall dont les ions Cu^{2+} , en milieu alcalin, donnent un complexe de rouge-violet caractéristique. L'intensité de la coloration et le maximum d'absorption (530-550 nm) dépendent de la concentration et de la nature protéique respectivement [28,155].

2.2.1.3. Interprétation et valeurs de référence

Les normes physiologiques de la protidémie sont comprises entre 65 et 80 g/L chez l'adulte.

Dans les gammapathies monoclonales, il y a souvent une hyperprotidémie quand le pic monoclonal est massif. On peut dans certains cas trouver une hypoprotidémie accompagnant une gammapathie monoclonale. Mais une protidémie dans l'intervalle de référence ne doit pas laisser ignorer une gammapathie monoclonale.

2.2.2. Dosage pondéral des immunoglobulines

2.2.2.1. Intérêt

Ce dosage concerne trois isotypes principaux des Ig, à savoir IgG, IgA et IgM. De manière moins fréquente, on peut doser l'IgD par immunonéphélométrie [154]. Il permet de mettre en évidence une diminution ou non des Ig polyclonales qui représente un élément d'orientation vers le caractère plutôt malin d'Igm [28]. Il renseigne sur les risques infectieux potentiels en cas de déficit sévère des Ig polyclonales normales [154].

2.2.2.2. Méthode

Le dosage pondéral des Ig se fait soit par immunonéphélométrie [59], soit par immunoturbidimétrie.

2.2.2.3. Interprétation et valeur de référence

Les valeurs usuelles des Ig sont suivantes (*Tableau 17*) [59]:

Tableau 17 : Valeurs de référence des immunoglobulines polyclonales chez l'adulte

	IgG	IgA	IgM	IgE	IgD
Taux (g/L)	8-16 g/L	1- 4 g/L	0,5-2 g/L	< 0,001 g/L	< 0,001 g/L

Abréviations : Ig : immunoglobuline

2.2.3. Dosage pondéral des chaînes légères

2.2.3.1. Intérêt

Il apporte un bénéfice indiscutable dans la prise en charge diagnostique et thérapeutique des myélomes à chaînes légères, des myélomes peu ou non sécrétants et de l'amylose AL. En effet, il permet de diagnostiquer, d'évaluer l'efficacité du traitement et dépister l'existence d'une maladie résiduelle [14].

Il permet le diagnostic d'un myélome face à un tableau clinique et/ou biologique évocateur de celui-ci au moment où l'électrophorèse des protides et l'immunofixation des protides sont normaux [14]. Le dosage des CLL sériques est un facteur prédictif de la transformation maligne des MGUS. En effet, à cause de son coût élevé, il faut réserver ce dosage aux MGUS avec facteurs de mauvais pronostic (isotype non IgG, taux de composant monoclonal supérieur à 15g/L, plasmocytose médullaire supérieure à 5%) ou en cas de MGUS diagnostiqués chez des sujets de moins de 65 ans [14].

2.2.3.2. Méthode

Les dosages quantitatifs des CLL, des CLL et liées, ainsi que des Ig sont réalisables par immunonéphélométrie ou turbidimétrie. Quoique ces méthodes soient très sensibles, elles ne peuvent pas déterminer la nature monoclonale ou polyclonale des CLL. Seul le calcul du ratio κ/λ peut trancher. De plus, l'hypersensibilité de ces méthodes est limitée par des erreurs par excès dans 75% des cas (réactif Freelite). En pratique, ces dosages sont réservés aux échantillons sériques où leur intérêt a été démontré, notamment dans le MM [156].

2.2.3.3. Interprétation et valeurs de référence

Les intervalles de référence sont, pour les concentrations sériques des CLL κ de 3,3 à 19,4 mg/L, des CLL λ de 5,7 à 26,3 mg/L et pour le rapport Kappa/Lambda de 0,26 à 1,65 [14].

2.2.4. Créatininémie-clairance de la créatinine

2.2.4.1. Intérêt

La créatinine est un produit de déshydratation spontanée de la créatine musculaire qui s'élimine au niveau rénal. La créatininémie, reflet de la masse musculaire, augmente en cas d'insuffisance rénale indépendamment de l'alimentation, de l'état d'hydratation ou la maturité hépatique [157].

La clairance de la créatinine est la capacité de l'organisme à épurer de la créatinine. Elle trouve son intérêt dans la détermination et la caractérisation de l'insuffisance rénale. La formule de Cockcroft et Gault proposée dès 1976 était la plus utilisée pour calculer le débit de filtration glomérulaire [157]. Actuellement, ce sont les formules de MDRD et CKD-EPI qui sont les plus utilisées.

2.2.4.2. Méthode

Il existe deux méthodes de dosage de la créatinine: la méthode de Jaffé et la méthode enzymatique. La méthode de Jaffé est la plus utilisée bien que le dosage de la créatinine fasse l'objet d'interférence avec des chromogènes (protéines, corps cétoniques, bilirubine...). La méthode enzymatique, plus spécifique car non soumise à des interférences donne des résultats sensiblement bas [158].

2.2.4.3. Interprétation et valeurs de référence

La créatininémie est normalement comprise entre 9 et 13 mg/L chez l'homme et entre 7 et 11 mg/L chez la femme [59]. La créatininurie est comprise entre 1200 et 2000 mg/24 heures chez l'homme et entre 900 et 1 800 mg / 24 heures chez la femme [59].

Au cours du MM, la clairance rénale de la créatinine est un paramètre qui permet de reconnaître et évaluer une insuffisance rénale. Cette dernière est intégrée dans les critères « CRAB » du myélome multiple.

Il est actuellement préconisé dans les KDIGO de disposer du dosage par méthode enzymatique raccordée IDMS pour pouvoir calculer la clairance de la créatinine selon les formules MDRD et CKD epi.

2.2.5. Taux d'hémoglobine

2.2.5.1. Intérêt

Le dosage d'hémoglobine est un facteur qui indique la gravité d'atteinte médullaire au cours du MM. Au cours de la MW, le taux inférieur à 11,5g/dL est un facteur pronostique et l'anémie est la raison la plus commune pour démarrer le traitement [101,104].

2.2.5.2. Méthode

L'hémoglobine totale est dosée par la méthode de Drabkin, en traitant les hématies lysées par du ferricyanure de potassium (FeCNK) et lecture à 540 nm [159].

En pratique, après avoir homogénéisé un tube de sang veineux, on aspire 20 µl qu'on dépose dans un tube de 5 ml de réactif de Drabkin. Puis, on fait le rinçage du cône de la micropipette par aspiration - refoulement du réactif de Dabkin suivi par homogénéisation du mélange par retournement. Enfin, on transverse ce mélange dans une cuve de spectrophotomètre et on effectue la lecture à 540 nm. Actuellement, les techniques de mesure d'Hb sont automatisées.

2.2.5.3. Interprétations et valeurs de référence

Le taux d'hémoglobine est normalement compris entre 13 et 18 g/dL chez l'homme et entre 12 et 16 g/dL chez la femme [59]. Au cours d'une gammopathie monoclonale, un taux d'hémoglobine inférieur à 10g/dl (anémie) est un facteur pronostique renseignant sur la gravité d'atteinte médullaire et elle constitue un des critères « CRAB » du MM.

2.2.6. Calcémie

2.2.6.1. Intérêt

Elle constitue un paramètre de bilan du métabolisme phosphocalcique. Elle permet de déterminer les états physiologiques de patients atteints à la fois d'insuffisance rénale et d'ostéolyse chez qui la calcémie augmente exponentiellement en raison d'une faible élimination rénale comme dans le cas du myélome multiple. Elle peut aussi déterminer une hyperparathyroïdie secondaire.

2.2.6.2. Méthode

Le prélèvement est effectué sur tube sec ou hépariné à jeun. Les tubes contenant ou antérieurement utilisés avec les agents chélateurs (EDTA, citrate, oxalate) ne doivent pas être utilisés au cours de l'analyse de la calcémie [160].

Les techniques de dosage de calcémie totale sont complexo-colorimétriques ou potentiométriques avec libération totale de calcium après acidification [160].

Pour le calcium ionisé, le dosage est effectué soit sur plasma hépariné ou sur sérum [160]. La mesure non automatisée s'effectue par potentiométrie directe à l'aide d'électrodes spécifiques et elle est simultanée à celle des gaz du sang et de pH [160].

2.2.6.3. Interprétation et valeurs de référence

Les valeurs de référence chez l'adulte sont de 90 à 105 mg/L [59]. L'interprétation d'une calcémie totale doit tenir compte de l'albuminémie (plus particulièrement en cas de l'hypoalbuminémie dont on doit corriger la calcémie) [160]. L'hypercalcémie est souvent présente dans les MM dont elle constitue un de ces critères « CRAB ».

2.2.7. Protéine C - réactive

2.2.7.1. Intérêt

La CRP est la protéine classique « de la phase aiguë de l'inflammation » trouvée en réponse à une réaction inflammatoire [161]. C'est l'une des protéines les plus sensibles de la phase aiguë de l'inflammation ; sa concentration augmente très rapidement dans les processus inflammatoires [161]. Par ailleurs, la demande de son analyse est souvent associée à celle de la vitesse de sédimentation.

2.2.7.2. Méthode

Son dosage est effectué par immunoturbidimétrie ou immunonéphélométrie sur sérum ou plasma [161].

2.2.7.3. Interprétation et valeurs de référence

La valeur seuil de la CRP est de 4mg/L. Toute valeur supérieure à celle-ci est révélatrice d'une inflammation sous-jacente. La CRP est l'un des facteurs pronostiques du MM.

2.2.8. Albuminémie

2.2.8.1. Intérêt

Son intérêt de dosage est utile pour corriger la calcémie. Elle sert aussi à évaluer le risque de complications liées à la dénutrition des patients [160,162].

2.2.8.2. Méthode

L'albumine sérique est dosée soit par immunonéphélométrie, soit par immunoturbidimétrie et soit par des méthodes colorimétriques (le vert de bromocrésol) [162].

2.2.8.3. Interprétation et valeurs de référence

Les valeurs usuelles sont de 40 à 50 g/L et la valeur seuil de l'albumine est de 35g/L [59]. L'albumine sérique est l'un des facteurs pronostiques du myélome multiple.

2.2.9. β 2-microglobuline

2.2.9.1. Intérêt

Il existe une corrélation entre le taux de β 2-microglobuline et la survie dans le myélome multiple [163]. La β 2M sérique est une chaîne légère des molécules HLA de classe I et un marqueur pronostique de première intention dans le myélome multiple et les lymphopathies B malignes [157].

2.2.9.2. Méthode

La β 2-microglobuline peut être dosée par radio-immunologie, immunochimiluminescence, immunoturbidimétrie ou néphélométrie (*Tableau 18*).

Tableau 18 : Techniques analytiques et valeurs de référence de la β 2M [164].

	Technique de dosage	Valeur de référence
Sérum /Plasma	- RIA : technique référence - Immunochimiluminescence - Immunoturbidimétrie - Néphélométrie	- Si âge < 60 ans : 1,1 à 2,4 mg/l ; - Si âge \geq 60 ans : 1,1 à 2,8 mg/l
Urines	-RIA : technique référence - Immunochimiluminescence - Immunoturbidimétrie	< 0,3 mg/24 h ou < 0,28 mg/g de créatinine.

Abréviations : RIA : radio-immunologie(*Radioimmunoassay*)

2.2.9.3. Interprétation et valeurs de référence

Son seuil de signification pronostique varie selon les publications, soit 3,5 mg/L. La valeur initiale reste valide pendant deux ans, puis perd de son pouvoir pronostique [163].

2.2.10. Protéinurie

2.2.10.1. Intérêt

La protéinurie est mesurée pour caractériser une fuite protéique lors d'une atteinte rénale [156].

2.2.10.2. Méthode

Les protéines urinaires sont dosées couramment par technique colorimétrique au rouge de pyrogallol. Le dosage est fait en milieu acide (pH 2,5) et le maximum d'absorption du colorant associé au molybdate se déplace de 460 nm à 598 nm après association avec les groupements aminés des acides aminés des protéines [156,165]. La protéinurie peut être également dosée par turbidimétrie au chlorure de benzéthonium [166].

2.2.10.3. Interprétation et valeurs de référence

La protéinurie « quantitativement normale » ou physiologique est classiquement définie comme étant inférieure à 150mg/24 heures. Dans des circonstances particulières, comme en cas de grossesse le seuil est augmenté à 300mg/24 heures [166].

2.2.11. Microalbuminurie

2.2.11.1. Intérêt

Par son coefficient de filtration glomérulaire très faible (CF=0,6%), l'albumine constitue l'élément majeur de la fuite protéique glomérulaire et s'est imposée comme son

marqueur biologique de référence [156]. Son dosage permet ainsi d'explorer l'intégrité physique des glomérules.

2.2.11.2. Méthode

L'immunoturbidimétrie et l'immunonéphélométrie sont les méthodes de référence pour le dosage de microalbuminurie du fait de leurs excellentes performances notamment en termes de sensibilité [156].

2.2.11.3. Interprétation et valeurs de référence

L'albuminurie du sujet sain varie de 10 à 30 mg/24 h ; les valeurs admises sont un peu plus basses sur une miction (< 20 mg/L). La « microalbuminurie » est définie par une excrétion comprise entre 30 et 300 mg/24 h. Au dessus, il s'agit d'une « macroalbuminurie » (ou atteinte glomérulaire) qui est alors évaluée par la mesure de la protéinurie totale [156].

Pour éviter les écarts de mesure en rapport avec le recueil des urines de 24 heures, il est préconisé d'évaluer ce paramètre avec le rapport albuminurie/créatininurie.

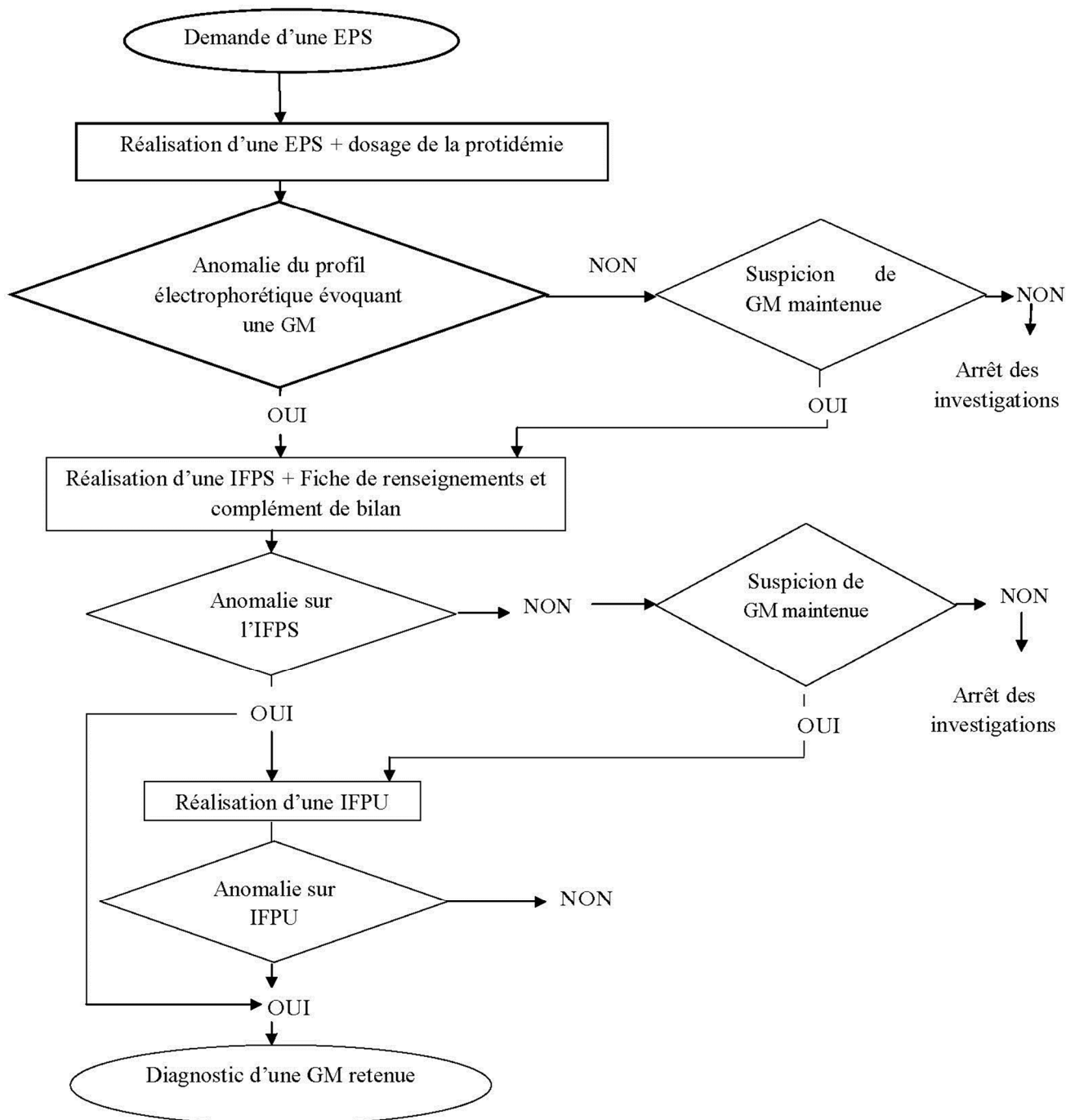
3. Protocole d'exploration d'une gammopathie monoclonale au laboratoire central de biochimie (CHIS)

Il importe de rappeler ici les étapes d'investigation d'une Igm suivant la démarche adoptée au laboratoire de biochimie de CHIS.

L'exploration biochimique a été réalisée aussi bien dans le sang que dans les urines avec une démarche similaire. Pour chaque patient, sont réalisés un prélèvement de sang sur tube sec (sans anticoagulant) et/ou un recueil des urines de 24 heures. Ces échantillons sont acheminés au laboratoire puis centrifugés (quand il s'agit de sang) avant d'être techniqués.

Une détermination de protidémie et une EPS sont réalisées. Après validation technique, une interprétation du protéinogramme est réalisée par le biologiste. Il décide alors s'il serait nécessaire de réaliser ou non une investigation complémentaire.

En cas d'anomalie évoquant une Igm, le dosage pondéral des Ig et une IFPS sont réalisés sur le même échantillon de sérum afin de faire l'isotypage du composant monoclonal. Dans une démarche similaire, une IFPU est faite sur les urines. Le diagnostic d'Igm est retenu en cas d'anomalies sur bilan complémentaire (*figure 28*).



Abréviations : EPS : Electrophorèse des protéines sériques, GM : gammopathie monoclonale, IFPS : Immunofixation des protéines sériques, IFPU : Immunofixation des protéines urinaires.

Figure 28 : Logigramme du protocole d'exploration d'une gammopathie monoclonale au laboratoire de biochimie.

Résultats

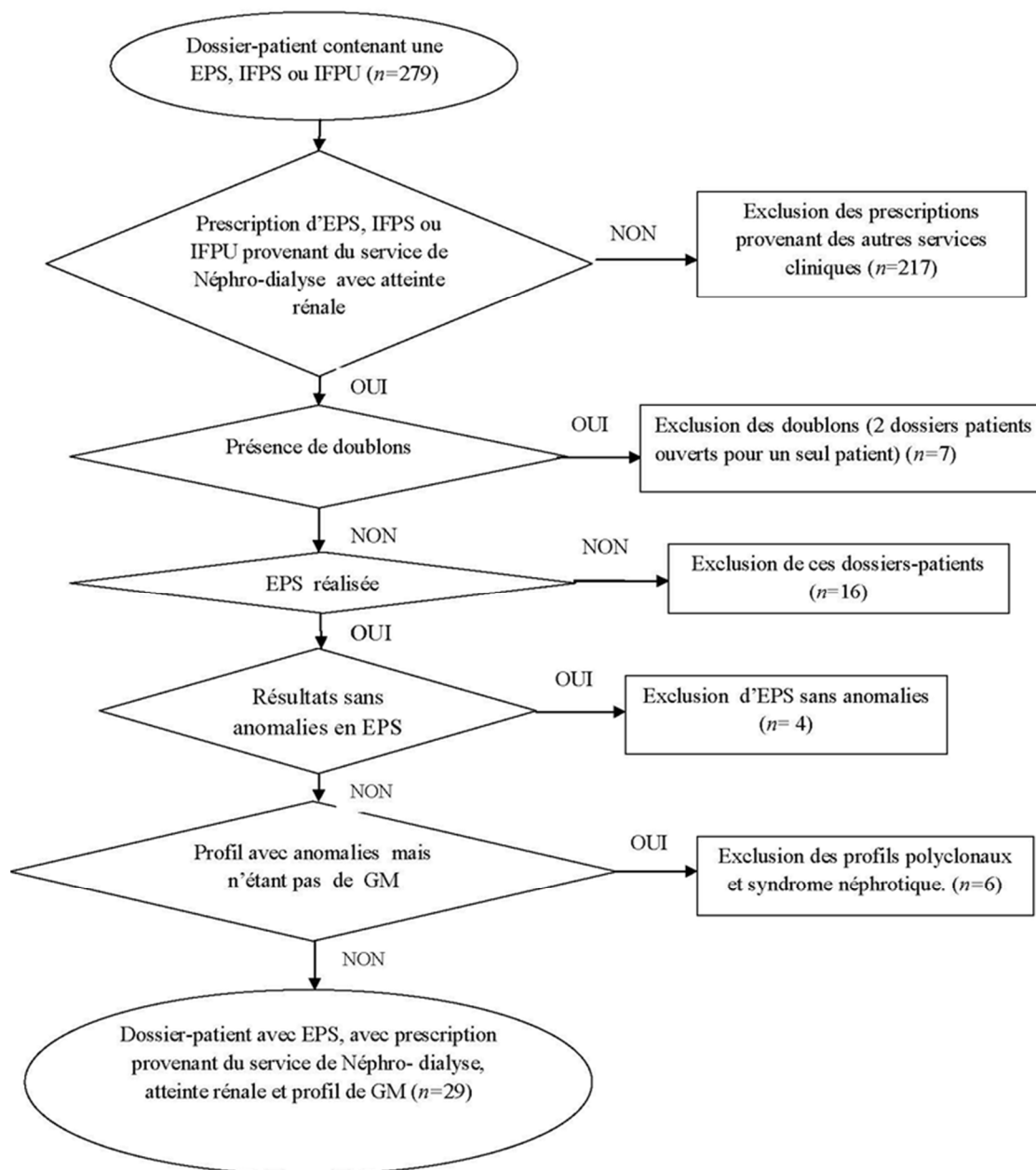


RESULTATS

1. Description de l'effectif des cas sélectionnés.

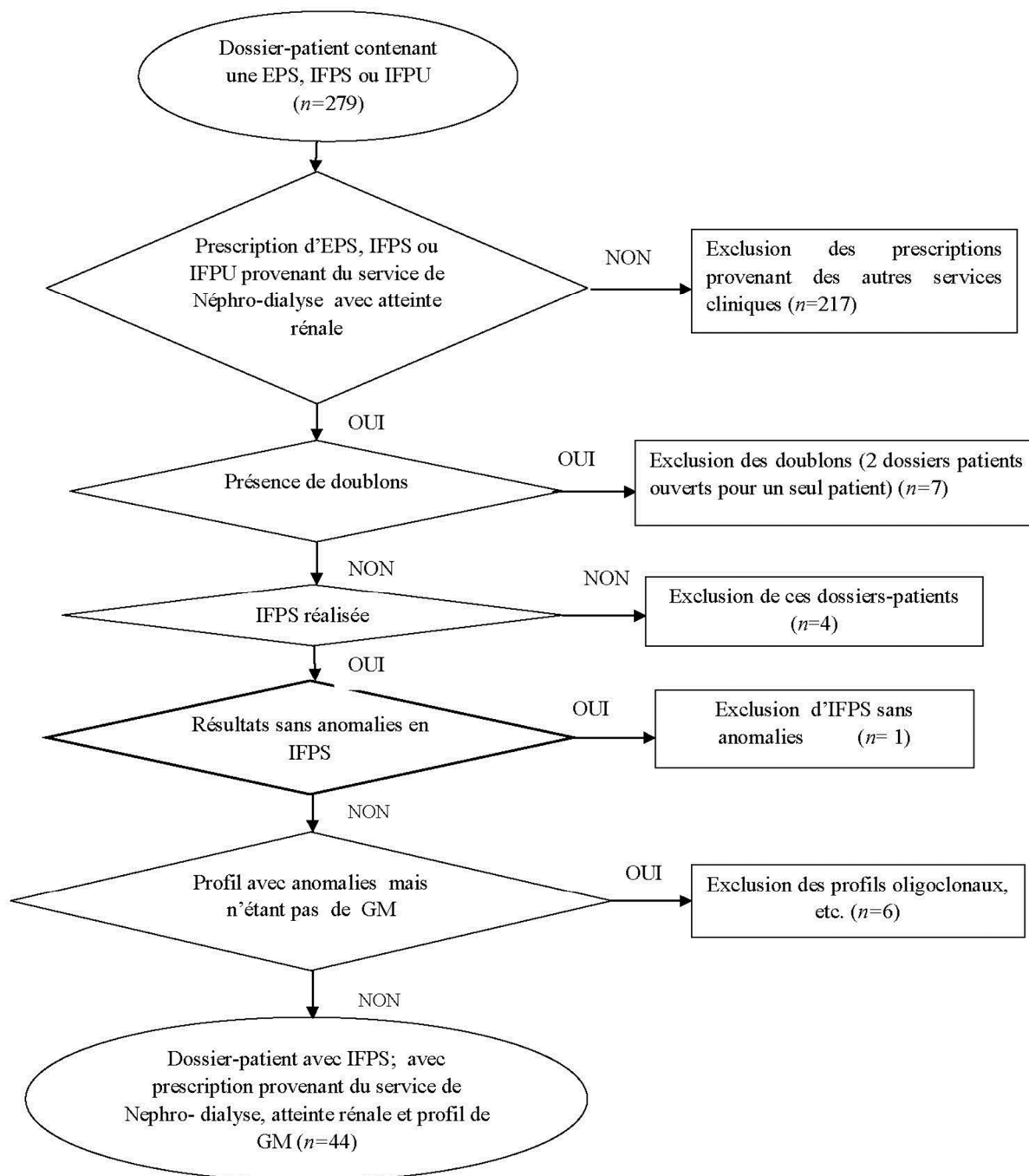
Parmi les **279** dossiers-patients de notre série d'étude, nous en avons trouvé soixante-deux ($n=62$) adressés par le service de néphrologie-hémodialyse et deux cent dix-sept ($n=217$) adressés par des services externes. De la part des résultats en EPS, de ces dossiers-patients provenant du service de Néphro-hémodialyse, nous avons exclu des doublons ($n=7$), ceux sans anomalies et sans résultats ($n=20$) et des profils électrophorétiques non-monoclonaux ($n=6$). Ainsi, l'effectif des gammopathies monoclonales détectées par EPS était de vingt-neuf ($n=29$) (*figure 29*).

Dans une démarche similaire, nous avons effectué les recrutements des profils monoclonaux détectés par IFPS et /ou IFPU. L'effectif des dossiers-patients avec isotypie monoclonale était de quarante-quatre ($n=44$) en IFPS et de trente-cinq ($n=35$) en IFPU (*figure 30* et *figure 31*).



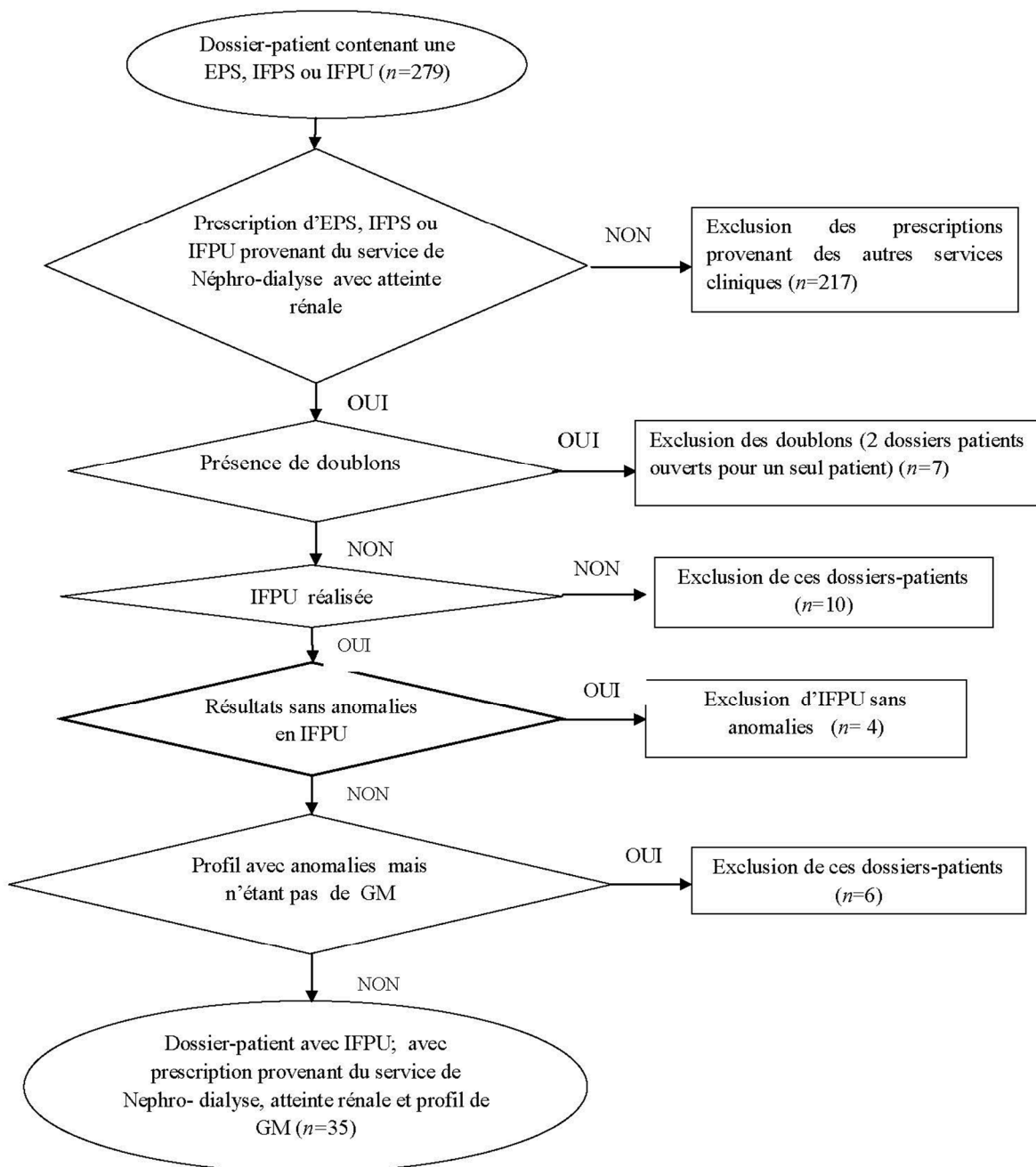
Abréviations : EPS : Electrophorèse des protéines sériques, GM : gammopathie monoclonale, IFPS : Immunofixation des protéines sériques, IFPU : Immunofixation des protéines urinaires.

Figure 29 : Logigramme de la procédure de sélection des dossiers-patients avec gammopathies monoclonales et atteinte rénale sur EPS



Abréviations : EPS : Electrophorèse des protéines sériques, GM : gammopathie monoclonale, IFPS : Immunofixation des protéines sériques, IFPU : Immunofixation des protéines urinaires

Figure 30 : Logigramme de la procédure de sélection des dossiers-patients avec gammopathies monoclonales et atteinte rénale



Abréviations : EPS : Electrophorèse des protéines sériques, GM : gammopathie monoclonale, IFPS : Immunofixation des protéines sériques, IFPU : Immunofixation des protéines urinaires.

Figure 31 : Logigramme de la procédure de sélection des dossiers-patients avec gammopathies monoclonales et atteinte rénale sur IFPU.

Cependant, nous remarquons que les trois opérations d'analyse biologique ne sont pas systématiques pour chaque patient. Les **tableaux 20** et **21** décrivent la répartition des résultats d'EPS en fonction de ceux d'IFPS ou IFPU.

Tableau 19 : Répartition des dossiers-patients selon les résultats d'électrophorèse des protéines sériques

EFFECTIF (n=55)			
EPS réalisées (n=39)			EPS non réalisées (n=16)
EPS monoclonale (n=29)	EPS normal (n=4)	Autres anomalies (n=6)*	/
Pic migrant en position γ (n=25)	/	Syndrome néphrotique (n=5)	
Pic migrant en position β (n=4)		Polyclonal (n=1)	

Abréviations : EPS : électrophorèse des protéines sériques.

Tableau 20 : Description des résultats des EPS et IFPS réalisées : Repartition de l'isotypie des gammopathies monoclonales diagnostiquées

EFFECTIF (n=55)									
EPS réalisées (n=39)							EPS non réalisées (n=16)		
EPS monoclonale (n=29)		IFPS non réalisées (n=2)	EPS normale (n=4)		IFPS non réalisées (n=1)	Autres anomalies (n=6)*	IFPS réalisées (n=15)		IFPS non réalisées (n=1)
IFPS réalisés (n=27)	Sans anomalies (n=0)		Monoclonale (n=3)	Sans anomalies (n=0)			Monoclonale (n=14)	Sans anomalies (n=1)	
IgG λ (n=12)	/	/	CLL λ (n=2)	/	/	Syndrome néphrotique (n=5)	IgG λ (n=3)	/	/
IgG κ (n=10)							IgM κ (n=3)		
CLL λ (n=3)			CLL κ (n=1)				IgA λ (n=4)		
CLL κ (n=2)						Polyclonal (n=1)	IgD λ (n=1)		
							CLL λ (n=2)		
							CLL κ (n=1)		

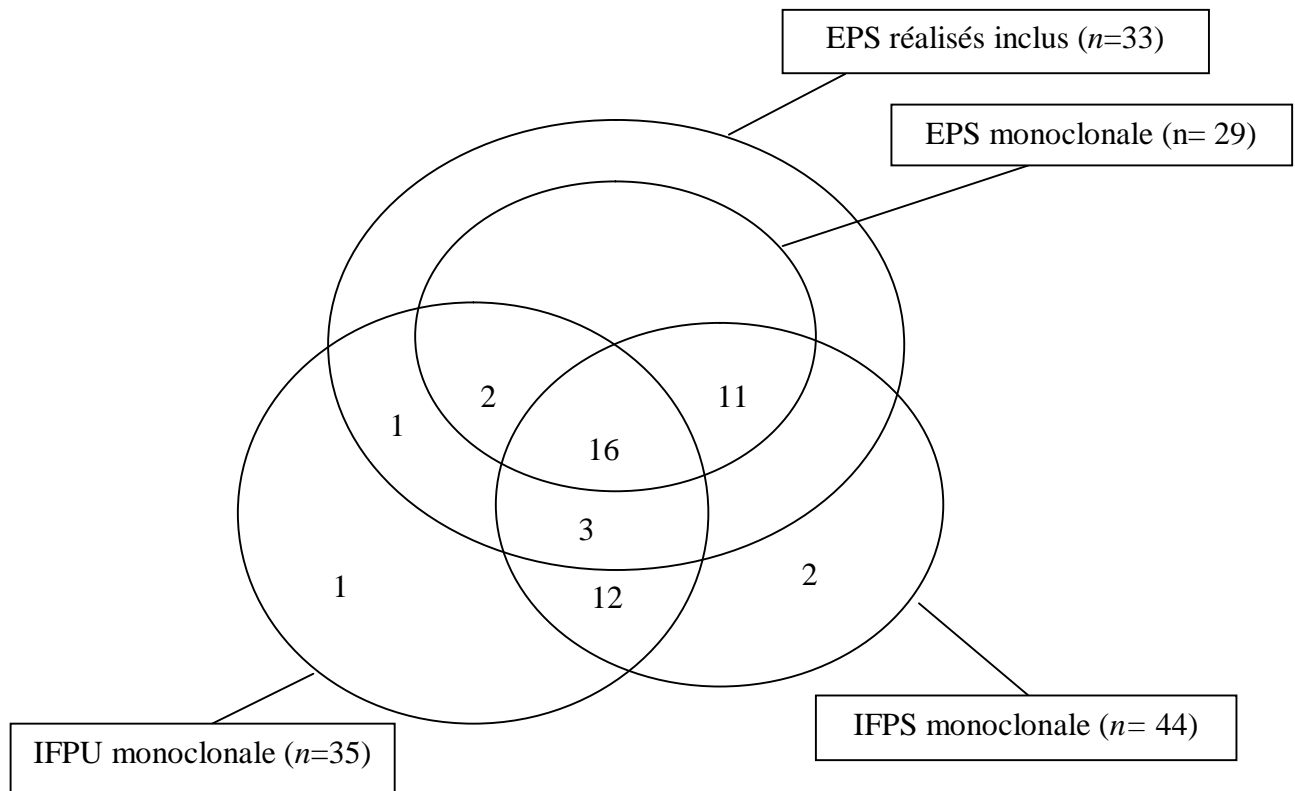
Abréviations :CLL : chaîne légère libre, EPS : électrophorèse des protéines sériques, IFPS : immunofixation des protéines sériques, Ig : immunoglobuline, * : profils éliminés

Tableau 21 : Description des résultats d'électrophorèse sérique et d'immunofixation des protéines urinaires : Repartition selon le type de chaînes légères des gammopathies monoclonales diagnostiquées

EFFECTIF (n=55)										
EPS réalisées (n=39)						EPS non réalisées (n=16)				
EPS monoclonale (n=29)			EPS normale (n=4)			Autres anomalies (n=6)*	IFPU réalisées (n=13)			IFPU non réalisées (n=3)
IFPU réalisées (n=22)		IFPU non réalisées (n=7)	IFPU réalisées (n=4)		IFPU non réalisées (n=0)					
Monoclonale (n=18)	Sans anomalies (n=4)		Monoclonale (n=4)	Sans anomalies (n=0)			Monoclonale (n=13)	Sans anomalies (n=0)		
CLL λ (n=10)	/	/	CLL λ (n=3)	/	/	Syndrome néphrotique (n=5)	CLL λ (n=10)	/	/	
CLL κ (n=8)			CLL κ (n=1)			Polyclonal (n=1)	CLL κ (n=3)			

Abréviations : CLL : chaîne légère libre, EPS : électrophorèse des protéines sériques, IFPU : immunofixation des protéines urinaires, * : profils éliminés

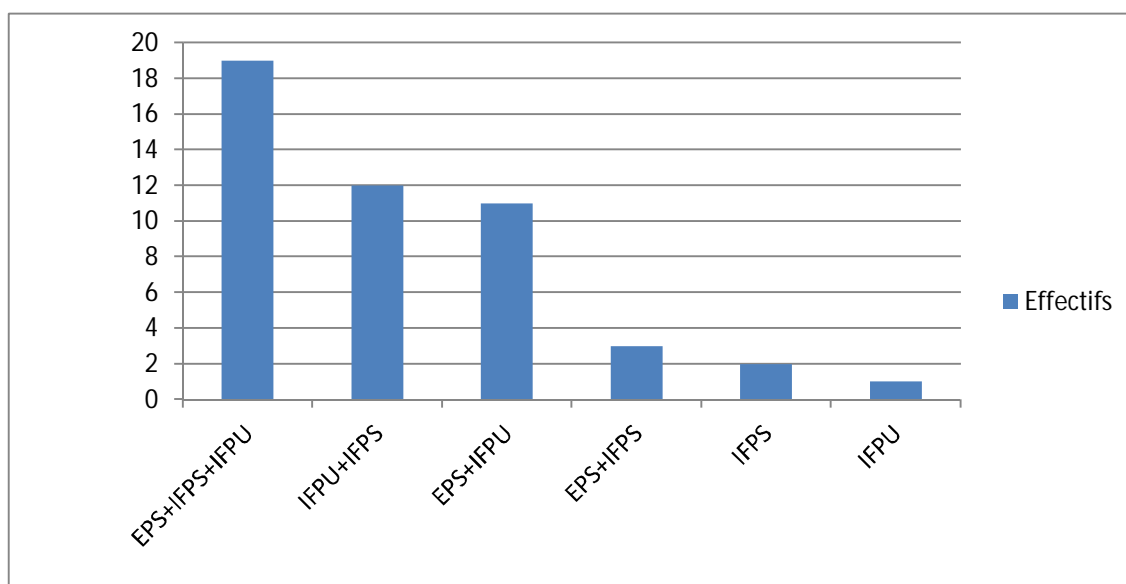
La **figure 32** rapporte la repartition de dossiers-patients avec gammopathie monoclonale qui ont été inclus selon le type d'analyse effectuée et qui permis d'évoquer la gammopathie monoclonale. Sur un effectif total de **48** patients, seuls **16** soit 33% ont bénéficié à la fois des 3 analyses d'EPS, IFPS et IFPU.



Abbréviations : EPS : électrophorèse des protéines sériques, IFPS : immunofixation des protéines sériques, IFPU : immunofixation des protéines urinaires

Figure 32 : Répartition des gammopathies monoclonales avec atteinte rénale selon les analyses effectuées.

A l'observation de la **figure 32**, seuls 19 des 48 patients atteints de GMAR ont bénéficié de 3 analyses électrophorétiques soit **39,58%**, vingt-six (**54,16%**) ont bénéficié de 2 types d'analyses sur 3 et le reste (**6,25%**) a bénéficié d'un seul type d'analyse (**Figure 33**).



Abréviations : EPS : électrophorèse des protéines sériques, IFPS : immunofixation des protéines sériques, IFPU : immunofixation des protéines urinaires.

Figure 33: Nombre d'analyses effectuées par patient pour diagnostiquer une gammopathie monoclonale.

2. Description des cas atteints de gammopathies monoclonales avec atteinte rénale

2.1. Caractéristiques principales

2.1.1. Caractéristique anthropométriques

2.1.1.1. Répartition selon le sexe

Parmi les **48** patients avec GMAR, **33** patients étaient de sexe masculin et **15** patients de sexe féminin, soit un sex-ratio de **2,2** en faveur des hommes.

Le pourcentage respectif des patients est de **68,75%** et **31,25%** de l'ensemble des cas (*figure 34*).

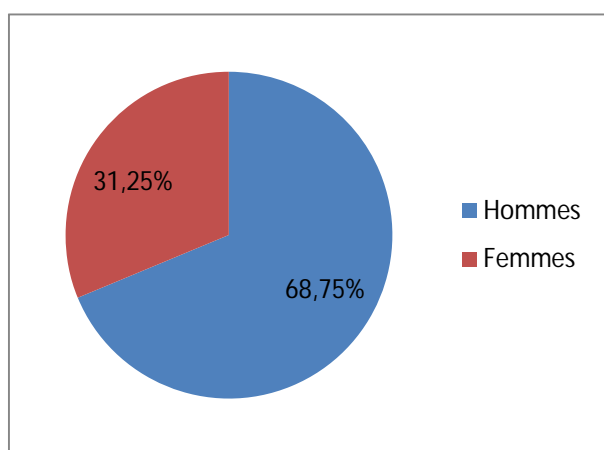


Figure 34 : Répartition des gammopathies monoclonales avec atteinte rénale selon le sexe.

2.1.1.2. Répartition selon l'âge

Les extrêmes d'âge des patients de cette série étudiée sont de 40 et 91 ans. L'âge moyen des patients étudiés est de **58,86±11,67 ans**.

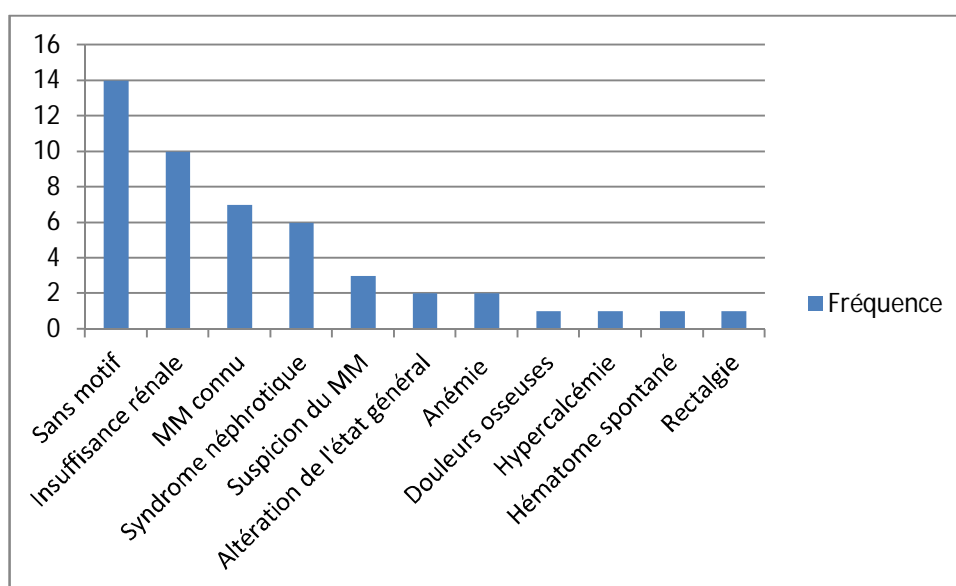
2.1.2. Caractéristiques cliniques et paracliniques

❖ Répartition selon les motifs de prescription du bilan

Les signes cliniques et/ou suspicion diagnostique ayant motivé la prescription d'un bilan biologique sont diversifiés : l'anémie, le syndrome néphrotique, le myélome multiple, l'amylose, les douleurs osseuses, l'altération de l'état général, l'hypercalcémie, l'anémie, réctalgies, les hématomes, etc.

Parmi les 48 GMAR adressés par le service de Néphrologie, 14 dossiers-patients n'avaient pas de motifs de prescription bien précis soit **29,1%** de tous les cas.

Dans cette série, les motifs de prescription prédominants sont l'insuffisance rénale, le MM et le syndrome néphrotique à des taux respectifs de **20,8%**, de **14,6%** et de **12,5%** (*figure 35*).



Abréviations : MM : myélome multiple

Figure 35: Répartition des motifs de prescriptions chez les gammopathies monoclonales avec atteinte rénale.

2.1.3. Caractéristiques biologiques

2.1.3.1. Distribution des paramètres biologiques

- La protidémie a été dosée chez trente-neuf patients ($n=39$) des 48 patients avec GMAR soit **81,25%** des cas. Leur taux moyen était de **71,61 ± 22,95 g/L**. Elle était augmentée et elle était faible respectivement dans **12,5%** et **22,9%** des patients.
- La calcémie a été dosée chez trente-six ($n=36$) des 48 patients avec GMAR soit **75%**, leur taux moyen était de **88,23 ± 24,87 mg/L**. L'hypercalcémie a été notée dans **18,75%** des patients présentant une GMAR.
- L'hémoglobine a été dosée chez trente ($n=30$) des 48 patients avec GMAR soit **62,5%** et la moyenne était de **8,77 ± 2,98 g/dl**. L'anémie (taux < 10 g/dl) a été observée dans **35,4%** des patients présentant une GMAR.
- La créatininémie a été dosée chez trente ($n=30$) des 48 patients avec GMAR soit **62,5%** des cas. Elle était augmentée dans **60,4%** des GMAR et la médiane de la créatininémie se situait à **43,60 mg/L [18,8-56,83]**.
- Les taux d'urée sanguine ont été dosés chez trente-quatre ($n=34$) des 48 patients avec GMAR soit **70%**, leurs résultats avaient présenté une médiane de **0,98 g/L [0,68-1,86]**.
- La β_2 M a été dosée chez quatorze patients ($n=14$) avec GMAR soit dans **29,16%** de la série étudiée, la moyenne était de **13,53 ± 6,10 mg/L**. Elle était élevée dans les **29,16%** patients avec GMAR.
- La CRP a été dosée chez vingt-neuf patients ($n=29$) avec GMAR, soit **60,4%**. Le taux médian était de **22,10 mg/L [4-96]**. Elle était augmentée (taux > 6 mg/L) dans **33,3%** des GMAR.
- La LDH a été dosée chez vingt-six patients ($n=26$) avec GMAR soit **54%**. Elle présentait un taux médian de **215 UI/L [168-427]**. Elle était élevée dans **22,9%** des GMAR.

Le **tableau 22** résume les résultats des dosages biologiques.

Tableau 22 : Résultats d'analyses biologiques.

	Protidémie (g/L)	Calcémie (mg /L)	Hb (g/dL)	Créatinémie (mg/L)	β₂M (mg/L)	Urée sanguine (g/L)	CRP (mg/L)	LDH (UI/L)
Effectifs	<i>n</i> =39	<i>n</i> =26	<i>n</i> = 30	<i>n</i> =30	<i>n</i> =14	<i>n</i> =34	<i>n</i> =29	<i>n</i> =26
Valeur de référence	65-80	95 - 105	Homme: 13-18 Femme:12-16	Homme : 9-13 Femme : 7-11	- Si âge < 60 ans : 1,1 à 2,4 mg/l ; - Si âge ≥ 60 ans : 1,1 à 2,8 mg/l	0,15 - 0,39	< 4	< 240
Moyenne	71,61	88,23	8,77	/	13,53	/	/	/
Ecart-type.	22,95	24,87	2,98	/	6,10	/	/	/
Médiane	/	/	/	43,60	/	0,98	22,10	215
Quartiles	/	/	/	[18,70-56,60]	/	[0,68-1,86]	[4-96]	[168-427]

Abréviations : β₂M : bêta2-microglobuline, CRP : Protéine C-réactive, Hb : hémoglobine, LDH : Lactate déshydrogénase

2.1.3.2. Profil électrophorétique

Parmi les 48 GMAR adressés par le service de Néphrologie, on a réalisé l'EPS chez 33 d'entre eux soit **68,75%** des cas.

Parmi ces 33 patients, 29 présentaient une anomalie de type « monoclonale » soit **88%** des cas analysés. Les pics monoclonaux migrant en position γ et en position β ont été détectés à des taux respectifs de **76%** ($n=25$) et **12%** ($n=4$). Un profil d'allure normale a été détecté chez 4 patients soit un taux de **12%** (*Figure 36*).

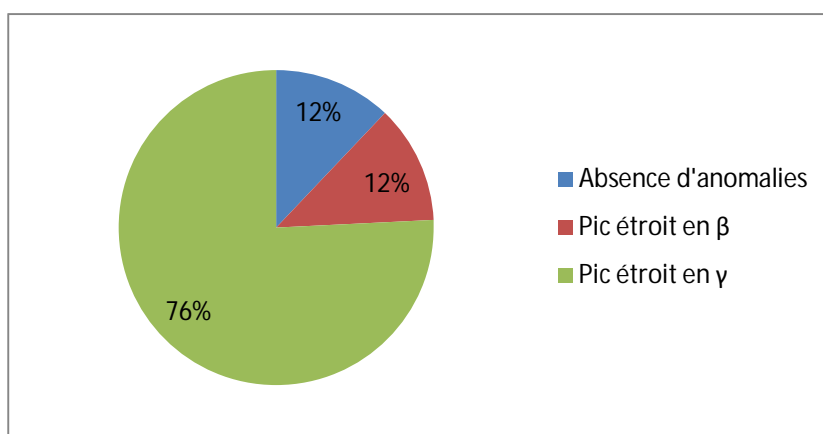


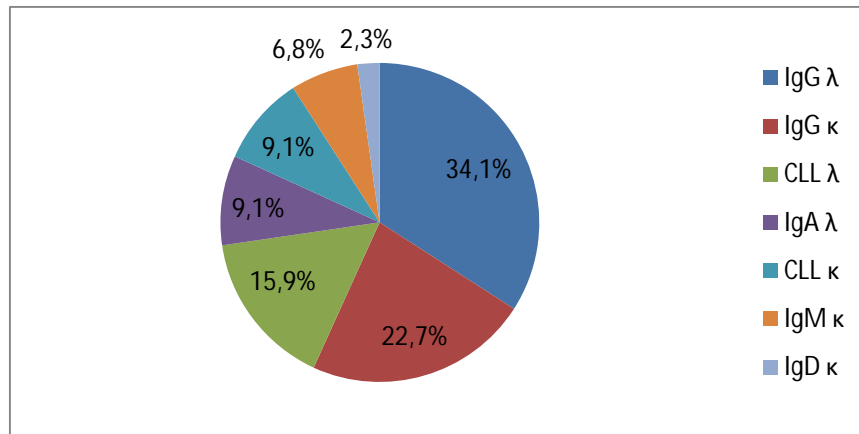
Figure 36: Répartition des résultats d'électrophorèse des protéines sériques chez les patients de gammopathies monoclonales avec atteinte rénale.

2.1.3.3. Répartition des gammopathies monoclonales selon l'isotypie de l'IgM en immunofixation des protéines sériques

Parmi les 48 patients avec GMAR, l'IFPS a été réalisée chez 44 patients soit **92%** des cas inclus.

Parmi ces 44 patients, les résultats ont montré une prédominance de la gammopathie monoclonale à IgG λ ($n=15$) à un taux de **34,1%**. Les IgG λ sont suivis respectivement par

IgG κ ($n=10$), CLL λ ($n=7$), IgA λ ($n=4$), CLL κ ($n=4$), IgM κ ($n=3$) et IgD λ ($n=1$). Leurs taux respectifs sont : **22,7%**, **15,9%**, **9,1%**, **9,1%**, **6,8%** et **2,3%** (*figure 37*).



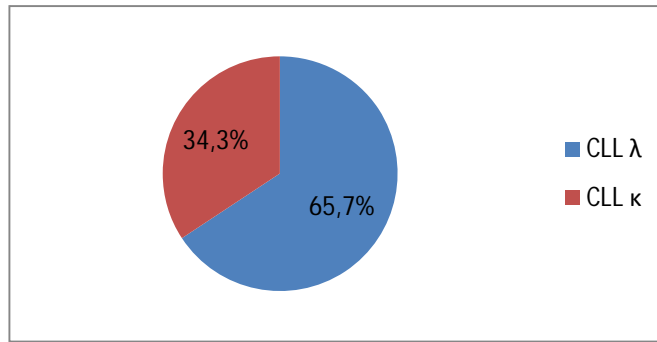
Abréviations : CLL : chaîne légère libre, Ig : immunoglobuline

Figure 37 : Répartition des gammopathies monoclonales selon l'isotype d'Ig monoclonale

2.1.3.4. Répartition des gammopathies monoclonales avec atteinte rénale selon les chaînes légères retrouvées en immunofixation des protéines urinaires

Dans une série de 48 dossiers-patients, les IFPU ont été réalisées dans 35 cas.

Nous avons trouvé que les CLL λ ($n=23$) sont prédominantes à un taux de **65,7%** contre **34,3%** des CLL κ ($n=12$) (*figure 38*).



Abréviations : CLL : chaîne légère libre

Figure 38 : Répartition des chaînes légères libres détectées par immunofixation des protéines urinaires.

3. Résultats radiologiques

Les résultats de la radiologie ont contribué à assoir le diagnostic du MM dans la série des patients étudiés. La présence des images des lacunes osseuses, les déminéralisations osseuses diffuses au niveau du bassin, des fémurs, du thorax, du crâne, des fractures vertébrales, des fractures des hanches... (*Figure 39*).

Parmi les 48 cas du service de néphrologie, dix avaient bénéficié d'un examen radiologique. Six d'entre eux présentaient des images anormales en faveur du MM soit **60 %**.

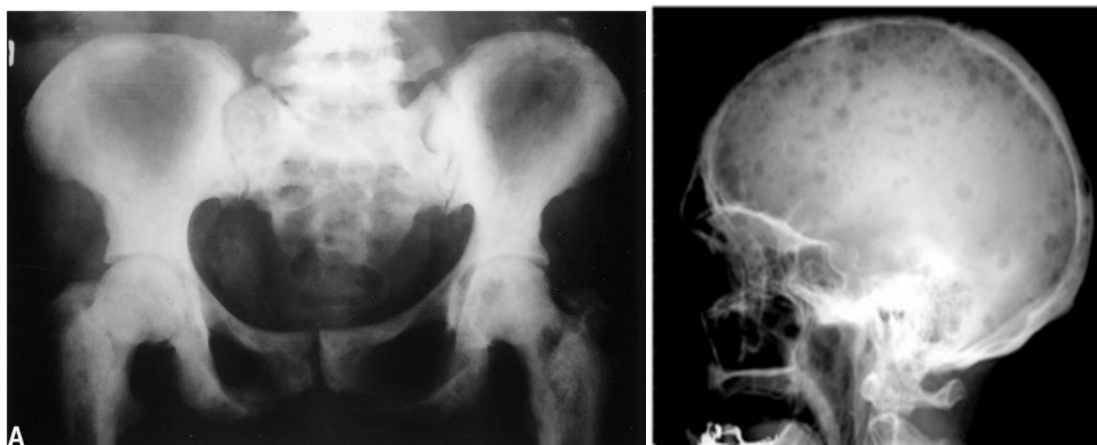


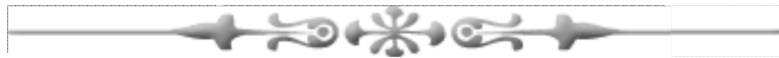
Figure 39 : Images radiologiques montrant l'ostéocondensation diffuse de hanche et les plages multiples d'ostéolyse sur crâne [15,54].

4. Prise en charge thérapeutique des gammopathies monoclonales avec atteinte rénale

Dans la prise en charge thérapeutique des GMAR, nous avons noté 4 cas de traitement de fond de type melphalan-dexaméthasone à dose élevée : Oradexon[®]-Alkeran[®] soit **8,3%** des GMAR.

Les autres modalités thérapeutiques sont des anti-hypertenseurs, des médicaments du système cardiovasculaire, des antalgiques, les antibiotiques, les anti-ulcéreux, les antiémétiques, les antidiarrhéiques, les antianémiques, les antiulcéreux, les anti-hyperuricémies, les bisphosphonates, les bicarbonates et l'adjonction de calcium.

Discussion



DISCUSSION

1. Caractéristiques épidémiologiques et cliniques des gammopathies monoclonales avec atteinte rénale

1.1. Répartition de gammopathies monoclonales avec atteinte rénale selon le sexe et l'âge

1.1.1. Sex ratio

La prédominance masculine enregistrée dans les différentes séries de la littérature [50–52] est vérifiée dans notre étude (**sex-ratio: 2,2** en faveur des hommes).

Dans les GMAR, le sex-ratio de notre série est plus élevé que ceux de Piero Stratta et al (Italie, 2011) et du groupe de Bouatay (Tunisie, 2013) à des taux respectifs de **1,625** (91/56) et de **1,7**[50,52].

1.1.2. Age

Dans la présente étude, l'âge moyen au diagnostic était de **58,8** ans. Les résultats de notre série sont proches de ceux rapportés dans la littérature [51,52]. Ainsi, diverses publications décrivent les GMAR comme maladies des personnes âgées [50,167,168].

Toutefois, certaines études ont affiché des résultats plus élevés ou plus faibles que ceux de notre travail suite à l'ajout d'un autre paramètre limitant lié l'âge [168,169]. En effet, l'étude de Ben Ghorbel s'est intéressée seulement aux patients de moins de 60 ans, ce qui influence l'âge moyen de la série [168] (*Tableau 23*).

Tableau 23 : Comparaison de l'âge moyen de diagnostic des GMAR selon différentes études

Auteurs	Pays	Année	Effectif (N)	Age moyen (ans)
Bouatay et al.[50]	Tunisie	2013	54	67
Stratta et al.[52]	Italie	2011	289	65
Mayara et al.[169]	Tunisie	2012	144	63,08
Kassem et al.[11]	Egypte	2013	217	58,5
Elharrar et al.[170]	Maroc	2013	131	54,54
Notre étude	Maroc	2012	48	58,8

1.2. Signes révélateurs

La découverte des GMAR est souvent fortuite. Les circonstances sont liées aux signes cliniques, des analyses médicales biologiques et/ou radiologiques de routine. Dans notre série d'étude, les circonstances de découverte étaient dominées par l'atteinte rénale à un taux de **33,3%** : l'insuffisance rénale et le syndrome néphrotique à des taux respectifs de **20,8%** et **12,5%**. Ces résultats sont à l'encontre de ceux trouvés dans une étude marocaine menée en 2013 par Elharrar et al. et ceux d'une étude tunisienne menée en 2013 par Laanani et al. où les signes osseux sont prépondérants [170,171]. En effet, dans l'étude de Laanani et al. , les douleurs osseuses sont prédominantes à **53%** des cas. Il importe de souligner que dans le présent travail, il existe un biais de sélection de l'étude lié à l'atteinte rénale et que les cas inclus provenaient du service de néphrologie.

Par ailleurs, dans une étude menée par Mayara et al. (Tunisie,2012) sur l'atteinte rénale au cours du MM, l'insuffisance rénale représente **34%** des circonstances de découverte[169], contre **20,8%** dans notre étude.

2. Exploration biologique

2.1. Paramètres biochimiques et hématologiques

2.1.1. Répartition des gammopathies monoclonales avec atteinte rénale selon l'isotype

Concernant la distribution d'isotypes, la fréquence de la classe des IgG est prépondérante à **56,8%** des cas étudiés. En comparant nos résultats à ceux rapportés dans la littérature, il existe une similitude de prédominance à un taux de 50 à 80% [50,168,169,172].

Dans notre étude, les GMAR à CLL sont présentes à un taux de **25%**. Ces taux sont proches de ceux retrouvés par l'équipe de Mayara (Tunisie, 2012) et de Ben Ghorbel (Tunisie, 2010) mais sont plus élevés que ceux trouvés par Bouatay et al. (Tunisie, 2012) [50,168,169]. Les résultats de l'équipe d'Elherrar (Maroc, 2012) sont moins élevés que ceux de notre étude à un taux de **15%**. A l'instar de cette observation, Bouziane et al. (Maroc, 2012) ont trouvé des résultats plus élevés (**55%**) par rapport à notre étude [173], cela peut s'expliquer par le choix de leur terrain d'étude où ils étudiaient seulement les cas de MM associé à l'amylose : situation où il y a une prépondérance de sécrétion des CLL.

Dans le présent travail, les IgA, IgM et IgD sont à des taux respectifs de **9,1%**, **6,8%** et **2,3%**. Dans l'étude de Mayara (Tunisie, 2012), les IgA et les IgD sont à des taux respectifs de **23,3%** et de **2,4%** [169]. Cette prévalence tunisienne d'IgA est proche de celles de Ben Ghorbel (Tunisie, 2010) et d'Elherrar (Maroc, 2012) à des taux respectifs de **23,8%** et **20%** (*Tableau 24*) [168,170]. Par contre, elle est plus élevée que celle trouvée dans notre étude.

Les taux de prévalence d'IgD observés par Mayara (Tunisie, 2012) sont proches de ceux de notre étude [169].

Tableau 24 : Comparaison de la répartition des isotypes avec d'autres études de la littérature

Auteurs	Pays	Année	Effectif	IgG (%)	IgA (%)	IgM(%)	IgD(%)	CLL(%)
Bouatay et al.	Tunisie [50]	2013	54	61,8	29,4	2,9	/	5,9
Mayara et al.	Tunisie [169]	2010	144	≈ 50	23,8	/	/	18,8
Bouziane et al.	Maroc [173]	2012	15	33,3	13,3	/	/	53,3
Zhang et al.	Chine [46]	2010	595	47,9	23,3	/	3	21
Laanani et al.	Tunisie [171]	2013	66	52,3	23,3	0,7	2,4	20,9
Elharrar et al.	Maroc [170]	2013	131	51	17,6	/	0,7	25
Notre étude	Maroc	2012	<u>48*</u>	<u>56,8</u>	<u>9,1</u>	<u>6,8</u>	<u>2,3</u>	<u>25</u>

Abrévi * Il existe **6,25%** des patients ($n=3$) chez qui l'IFPS n'a pas été réalisée.

2.1.2. Répartition des gammopathies monoclonales avec atteinte rénale selon le type des chaînes légères sériques

Dans le présent travail, les chaînes légères sériques λ sont prédominantes avec **59,1%** *versus* **40,9%** des chaînes légères κ .

La répartition des chaînes légères en fonction d'isotypie d'Ig est différente de celle rapportée dans la littérature. En effet, dans notre étude, les chaînes légères λ sont prédominantes que les chaînes légères κ pour l'IgG (**34,1%** *versus* **22,7%**). Par contre, les chaînes légères κ prédominent dans les études de Zhang et al. (Chine, 2010) et de Ruiz-Argüelles et al. (Mexique, 2004). Dans l' étude chinoise, ces taux sont de **25,9%** contre **22,0%**(κ *versus* λ) et dans l' étude mexicaine, ils sont de **36%** contre **24%** (κ *versus* λ) [46,174]. Dans notre étude, la prédominance des chaînes légères λ (**59,1%**) est plus faible que celle découverte par Ajili et al. (**71 %**) [167].

Pour les CLL, la tendance prédominante des CLL λ par rapport aux CLL κ est similaire à celle de la revue de littérature [46,174]. Nos résultats des CLL λ (**22,7%**) sont plus élevés que ceux de Zhang (**14,6%**) et Ruiz-Argüelles (**11%**) [46,174].

2.1.3. Présence des chaînes légères urinaires dans les gammopathies monoclonales avec atteinte rénale

Dans ce présent travail, les résultats d'IFPU dans les GMAR concordent avec ceux rapportés dans la littérature. Nous avons trouvé les CLL urinaires d'allure monoclonale à un taux de **72,9%** contre **60 %** de S. Makni et al. (Tunisie, 1990) et **77%** de Ruiz-Argüelles et al. (Mexique, 2004) [174,175].

Les résultats démontrent l'importance de réaliser l'IFPS et l'IFPU où nous avons pu rattraper des GMAR à CLL non détectées en EPS ($n= 4$).

2.1.4. Observation et discussion particulières

Au niveau du laboratoire central de biochimie un accord avec le service de néphrologie, une procédure a été instaurée. Elle vise à hiérarchiser les analyses électrophorétiques :

- 1- EPS,
- 2- IFPS,
- 3- IFPU.

Le but est d'optimiser les ressources disponibles : quand l'EPS porte une anomalie de type monoclonal, on effectue une IFPS puis on juge s'il y a une pertinence à effectuer une IFPU.

Dans les faits, nous constatons que sur 48 patients avec gammopathies monoclonales, seuls 19 (**39,58%**) avaient bénéficié des 3 examens : EPS, IFPS et IFPU, alors que 15 (**31,12%**) avaient bénéficié d'IF sans avoir effectué une EPS. Il faudrait resensibiliser les équipes par rapport à la procédure. Le « ni trop, ni trop peu » permet d'obtenir une information pertinente sans déperdition de réactifs et de temps.

Dans notre étude, l'EPS a révélé une association de syndrome néphrotique dans **10,4%** des GMAR. Cette observation n'est pas exceptionnelle à ce travail et les taux de notre travail concordent avec ceux rapportés dans la revue de littérature [169]. Par définition, le syndrome néphrotique est une affection rénale qui résulte d'une anomalie de filtration glomérulaire caractérisée par une protéinurie supérieure à 3 g/24 h chez l'adulte (taux > 50 mg/kg/j chez l'enfant), une hypoprotidémie inférieure à 30 g/L [176].

Le clone tumoral induit une repression des clones sains ce qui provoque une réduction de l'efficacité immune avec *in fine* une immunodépression. Par ailleurs, une immunodépression peut être secondaire à la prise de traitements immunosuppresseurs [43,57,58]. Cependant, nous n'avons pas trouvé de cas patients dans la série des cas étudiés.

2.2. Autres paramètres biologiques

2.2.1. Paramètres diagnostiques

2.2.1.1. Protidémie

La fréquence des hyperprotidémies dans notre série de GMAR (**12,5%**) est plus faible que celle de revue de la littérature [167,169]. En effet, dans toutes ces séries on observe que l'hyperprotidémie est toujours prépondérante : le groupe d'Ajili (Tunisie, 2012) a trouvé un taux d'hyperprotidémie de **35%** et celui de Mayara et al (Tunisie, 2012) est de **43,3%**.

Dans notre étude, la fréquence des hypoprotidémies était de **22,9%**. Cette observation est peu rapportée dans la littérature [50,167,169]. Cependant, elle peut se manifester au cours du myélome à chaînes légères. Du fait de leur poids moléculaire, les CLL sont facilement excrétées dans les urines. Cette hypoprotidémie paradoxale est liée à la chute de synthèse des Ig polyclonales et de l'albumine [177].

2.2.1.2. Créatinine

Dans notre étude, ce paramètre a été dosé chez 62,5% des patients avec GMAR. La créatinine sérique est augmentée (taux >13 mg/L) chez **60,4%** des patients avec GMAR. Le taux médian de la créatininémie est de **43,80 mg/L [18,8-56,8]**.

Parmi ces GMAR, **54,1%** avaient un taux supérieur à 19,7mg/L. Cette fréquence est plus élevée que celle rapportée dans la littérature (taux > 175 µmol/L soit > 19,7 mg/L) où elle présente un taux de **18,5%** [50].

Il importe de souligner que notre étude s'est intéressée seulement à l'augmentation de la créatinémie. Cependant, il aurait été pertinent d'analyser les taux de clairance rénale en vue de catégoriser les patients et déterminer ceux qui auraient été candidats à la dialyse.

2.2.1.3. Calcémie

La recherche de calcémie a été réalisée chez **75%** des GMAR. Le taux moyen de la calcémie est **88,23 ± 24,87mg/L**. L'hypercalcémie a été notée dans **18,7%** des patients

présentant une GMAR. Ce taux moyen de **88,23mg/L** est plus faible par rapport à celui de Mayara avec 2,51 mmol/L soit **100,4 mg/L** [169].

Cette observation de la faiblesse du taux moyen de calcémie réfute l'un des paramètres majeurs du diagnostic du MM qui est la présence de l'hypercalcémie. Cela étant, la représentation de l'hypercalcémie de notre série est très faible par rapport à la littérature [46,167,171]. Il importe aussi de corriger la calcémie par rapport à l'albumine déjà abaissée ou en utilisant la formule de correction suivante: Ca^{2+} corrigée = Ca^{2+} mesurée + 0,8 X (40 – albumine mesurée) [59].

Les taux de globules rouges, de globules blancs, de plaquettes, de réticulocytes, de calciurie, de créatininurie, d'urée sanguine, d'IgG, d'IgM, d'IgA, de chaînes légères et la vitesse de sédimentation ont été dosés sur un effectif faible qui les rend non exploitables statistiquement. Certaines données n'étaient pas disponibles (non retrouvées ou non réalisées).

2.2.1.4. Taux d'hémoglobine et anémie

L'hémoglobine a été dosée chez **62,5 %** des patients atteints de GMAR et la moyenne d'hémoglobine était de **8,77 ± 2,98 g/dl**. L'anémie (taux < 10g/dl) a été notée chez **35,4%** des patients présentant une GMAR.

Le taux de l'anémie de notre série (**35,4%**) est plus faible par rapport celui trouvé par les groupes d'Ajili et al. (Tunisie, 2012) ou de Mayara et al. (Tunisie, 2012) [167,169]. L'anémie sévère (< 8,5 g/dL) a été notée dans **33,3%** des patients atteints de GMAR. Ce qui confirme les résultats de Laanani et al. (Maroc, 2013) avec 1/3 des cas soit **33,3%** [171].

2.2.2. Paramètres pronostiques

La CRP et albumine, la β 2M, les LDH totales sont les principaux paramètres pronostiques du MM.

2.2.2.1. La protéine C-réactive et albumine

Le dosage de l'IL-6, un facteur de croissance essentiel dans le myélome, n'est pas toujours possible en pratique courante. Cette pratique peut être surmontée en sachant que deux protéines de dosage facile sont directement liées à l'IL-6 : la protéine C-réactive dont la synthèse a pour principal inducteur l'IL-6 et l'albumine dont la synthèse est à l'inverse réprimée par l'IL-6 [178].

Ainsi, la CRP a un taux corrélé à l'IL-6. Un taux élevé de CRP est un facteur de mauvais pronostic.

Si la CRP est supérieure à 6 mg/l, la survie est deux fois plus brève par rapport à une valeur normale (21 *versus* 48 mois avec $p < 0,0001$).

La CRP a été dosée chez vingt-neuf patients ($n=29$) avec GMAR, soit dans **60,4%** des cas. Le taux médian était de **22,10 mg/L [4-96]**. Selon les critères établis par Bataille, des taux élevés de CRP supérieurs à 6mg/L ont été retrouvés chez **33,3%** des patients avec GMAR. Cette prévalence de nos résultats est plus faible que celle de Bouatay et al. (Tunisie, 2013) qui est de **36,2%** des patients (*Tableau 25*) [50].

Malgré la valeur pronostique de l'albumine, elle n'a pas été l'objet de notre étude. Pourtant, l'analyse de ses taux nous aurait permis de faire le pronostic des malades selon le nouveau système international de 2005 et les classer dans différents groupes de stadification.

2.2.2.2. β 2-microglobuline

Il s'agit d'un facteur pronostique indépendant, le plus significatif de tous les paramètres liés à la masse tumorale, utilisable en l'absence de gammopathie monoclonale [163]. C'est un

reflet à la fois de l'insuffisance rénale et de la masse tumorale, son taux augmente pendant les néoplasies malignes des lymphoplasmocytes de type B [163,178,179].

Dans le présent travail, la β_2M a été dosée chez quatorze patients ($n=14$) soit **29,16%** des patients avec GMAR et la moyenne était de **13,53 \pm 6,10 mg/L**. Treize des 14 patients étudiés ($n=13$) avaient des taux sériques de β_2M élevés supérieurs à 3,5mg/L (**27%** des GMAR).

En 1992, la combinaison de la β_2M et de la CRP a permis une classification des myélomes de gravité différente pour Bataille et al. (**Tableau 25**) [163].

Bataille a établi une classification pronostique en fonction des taux de β_2M et de CRP, un groupe à faible risque avec une CRP et une β_2M inférieures à 6 mg/l, un groupe à risque intermédiaire avec une CRP ou une β_2M supérieure ou égale à 6 mg/l et un groupe à haut risque avec une CRP et une β_2M supérieures ou égales à 6 mg/l. Les taux de survie dans ces trois groupes sont respectivement de 54, 27 et 6 mois ($p < 0,0001$) [163].

Tableau 25 : Survie en fonction du taux de β_2 -microglobuline et de CRP [163]

Paramètres	$\beta_2M < 6 \text{ mg/l}$ et CRP $< 6\text{mg/l}$	$\beta_2M > 6 \text{ mg/l}$ ou CRP $> 6\text{mg/l}$	$\beta_2M > 6 \text{ mg/l}$ et CRP $> 6\text{mg/l}$
Médianes de survie (mois)	54	27	6

Abréviations : β_2M : β_2 microglobuline, CRP : protéine C-réactive

Par ailleurs, le nouveau système international pronostique de 2005 a défini trois stades de pronostic en fonction des taux de β_2M et d'albumine sérique (Mayo Clinic et al.) (**Tableau 26**) [180].

Tableau 26 : Nouveau système international pronostique établi par Mayo Clinic et al.[180]

Stades	Critères	Médianes de survie (mois)
I	$\beta 2M$ sérique $< 3,5$ mg /L Albumine sérique $\geq 3,5$ g/ dl soit 35g/L	62
II	Ni stade I ni stade III*	44
III	$\beta 2M$ sérique $\geq 5,5$ mg / L	29

* Il existe deux catégories de stade II : $\beta 2$ microglobuline sérique $< 3,5$ mg /L mais l'albumine sérique $< 3,5$ g/dl ; ou $\beta 2$ -microglobuline sérique de 3,5 à 5,5 mg / L quel que soit le taux d'albumine sérique.

Abréviations : $\beta 2M$: $\beta 2$ -microglobuline

Douze des 48 GMAR ($n=12$) soit **25,7%**, avaient un taux sérique $> 5,5$ mg/L (Chombart, 2005) [180]. Leur prévalence est proche de celle de Bouatay et al. (28,6%) [50]. Ce dernier groupe des patients GMAR avec la $\beta 2M$ élevée par rapport au seuil est un groupe de mauvais pronostic, à haut risque, ce qui peut orienter la conduite à tenir en matière thérapeutique.

Parmi ces 48 GMAR, seuls huit ($n=8$) soit **16,6%** des cas ont bénéficié à la fois du dosage de CRP et de $\beta 2M$. Selon les critères de Bataille, un seul des patients ($n=1$) avait un faible risque, deux ($n=2$) étaient à risque intermédiaire et cinq ($n=5$) d'entre eux étaient à risque élevé. La médiane de survie est plus faible dans ce dernier groupe [163]. Il importe ainsi de définir des modèles thérapeutiques en vue d'augmenter le pronostic de survie.

2.2.2.3. Lactate déshydrogénase

La LDH, élaborée par les cellules en prolifération, est élevée dans les leucoses plasmocytaires et les lymphomes ainsi que dans d'autres néoplasies témoin d'une lyse cellulaire importante; son taux a aussi une valeur pronostique dans le myélome [163,178].

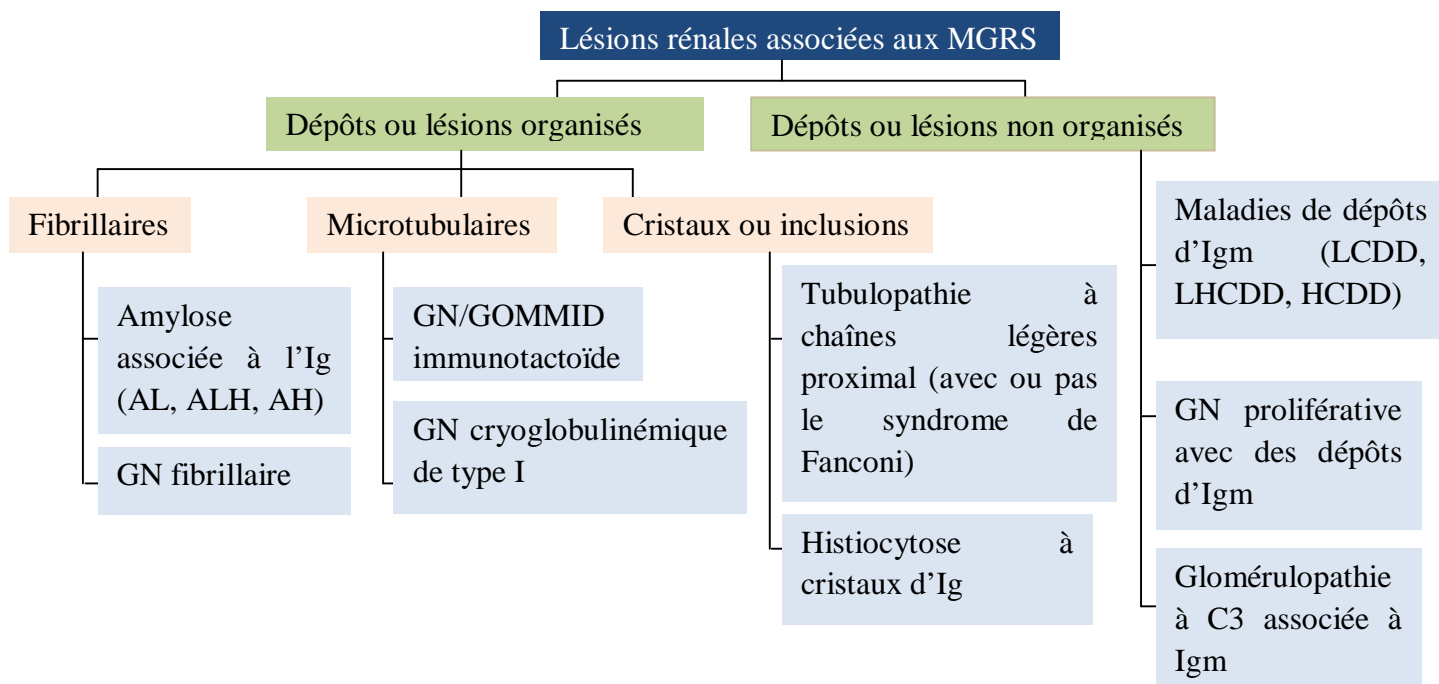
Dans notre étude, la LDH a été dosée chez vingt-six patients ($n=26$) avec GMAR (**54,1%**) et ont affiché une médiane de **215 UI/L [168-427]**. Onze ($n=11$) des GMAR soit **22,9%** avaient un mauvais pronostic de survie. La médiane de survie de ces patients n'est plus que 14 mois si le taux est élevé [178].

3. Discussion sur des gammopathies monoclonales et atteinte rénale

Le rein est un organe fragile, cible des gammopathies monoclonales malignes. Au cours du MM, l'atteinte rénale est soit tubulaire (plus de 80% des cas) soit glomérulaire (15 à 20% des cas) [60]. Les atteintes rénales tubulaires peuvent être distales en cas de rein myélomateux ou proximales avec le syndrome de Fanconi [12,60,72]. L'atteinte rénale glomérulaire présente une protéinurie constituée à plus de 70% d'albumine. Ces atteintes résultent surtout de dépôts glomérulaires d'un composant monoclonal (chaînes légères, chaînes lourdes ou Ig entières) [60,72].

Les MGRS sont des gammopathies monoclonales définies par le lien de causalité entre un petit clone des cellules B de nature supposée bénigne et une atteinte rénale. La majorité des MGRS résulte de dépôts du fragment d'IgM à des endroits divers et avec des motifs ultrastructurels différents. Les glomérulopathies résultantes peuvent avoir des dépôts organisés ou non-organisés. Celles qui ont des dépôts organisés peuvent être fibrillaires comme l'amylose à chaînes légères d'Ig (AL), amylose à chaîne lourde (AH) et amylose à chaînes lourdes et légères d'Ig : IgM entière (ALH) ou microtubulaires comme la cryoglobulinémie de type I ou de type II et la glomérulopathie immunotactôide. La maladie de dépôt d'IgM de type Randall et glomérulonéphrite proliférative de type non-Randall avec

des dépôts d'Igm sont des glomérulopathies avec des dépôts non-organisés. En plus, dans les MGRS, les dépôts de différents motifs ultra-structuraux dérivés de la même Igm peuvent se produire [149]. La tubulopathie proximale à chaîne légère (avec ou sans le syndrome de Fanconi) peut être également incluse dans les MGRS (*figure 40*) [149].



Abbréviations : AH : amylose à chaîne lourde, AHL : amylose à chaîne lourde et légère, AL : amylose à chaîne légère, GN : glomérulonéphrite, GOMMID : glomérulonéphrite à des dépôts microtubulaires organisés d'Igm; HCDD : maladie de dépôt de chaînes lourdes, Igm : Immunoglobuline monoclonale, LCDD : maladie de dépôt de chaînes légères, LHCDD : maladie de dépôt de chaînes légères et lourdes, MGRS : Gammopathie monoclonale de signification rénale, PGNMID : Glomérulonéphrite proliférative avec des dépôts d'immunoglobuline G monoclonaux.

Figure 40 : Diagramme des lésions rénales associées à MGRS [150].

La néphropathie à disques myélomateux, compliquant presque toujours le MM de masse tumorale élevée, ne devrait pas être incluse dans MGRS ; de même que ne devrait pas être considérée comme MGRS, une glomérulonephrite amyloïde non fibrillaire car elle est caractérisée par des dépôts d'IgG polyclonaux sans désordre des cellules B clonales détectables [149].

Au cours des atteintes rénales avec MGRS, il est crucial d'entamer le traitement de l'hémopathie maligne sous-jacente car c'est souvent obligatoire voire urgent afin prévenir la détérioration rénale et son association à la morbidité et à la mortalité fréquentes des MGRS plus que le processus tumoral en cours. Le traitement doit être adapté au clone responsable [149,151].

De plus, le but du traitement doit être considéré différemment parce que beaucoup de ces patients sont contraints à une vie sous dialyse et toutes ses complications. L'objectif du traitement ne devrait pas être limité à la préservation de la vie, mais devrait inclure la conservation du greffon éventuel en diminuant les taux d'Igm circulantes [151]. En effet, si les critères de diagnostic du MGUS sont associés à une atteinte rénale : clairance de la créatinine < 60 ml/min, il faut suspecter une MGRS sous-jacente qui nécessite un traitement obligatoire en vue de sauvegarder la fonction rénale.

Au Maroc, la majorité des MGRS sont diagnostiqués MGUS et leur prévalence est ainsi sous-estimée. En effet, les MGRS ne remplissent pas bien les critères de diagnostic des autres dyscrasies plasmocytaires (MGUS, myélome indolent ou myélome multiple). Par leurs taux d'Igm, les MGRS sont plus similaires au MGUS qu'aux myélomes. Cependant, la récurrence élevée de l'atteinte rénale constitue le critère différentiel avec les MGUS. Cette situation devrait appeler le prescripteur à demander la biopsie rénale pour confirmer des dépôts monoclonaux dans le rein. Les études de la protéine-M doivent être effectuées pour

faire correspondre la protéine-M en circulation dans le sang aux dépôts monoclonaux du rein (*tableau 27*) [149,151].

Tableau 27 : Critères de diagnostic des dyscrasies plasmocytaires [131]

	MGUS	Myélome indolent	Myélome multiple
Concentration du pic monoclonal	< 30 g/L	> 30 g/L	> 30 g /L
Plasmocytose médullaire	< 10 %	> 10 %	> 10%
Atteinte organique	–	–	+

Abréviations : MGUS : gammopathie monoclonale de signification indéterminée

C'est dans ce contexte particulier que nous avons mené notre étude en vue de provoquer une prise de conscience de la particularité de cette entité de désordre monoclonal et afin de contribuer à des procédures de prise en charge thérapeutique adéquate. Le but de ce traitement est préventif chez ces patients souvent condamnés à vivre sous dialyse permettant ainsi de sauvegarder la fonction rénale.

A l'issue de notre étude, il importe de souligner que nous avons trouvé un seul dossier-patient ($n=1$) atteint de MRGS soit **2,08%** des GMAR : les analyses d'EPS, d'IFPS, d'IFPU et d'examen anatomopathologique prouvaient qu'il s'agissait de même nature de la protéine-M retrouvée au niveau des dépôts rénaux qu'au niveau du sang et des urines.

En effet, nous achevions notre étude en 2012, et l'article de Leung individualisant cette entité est apparu en fin 2012.

4. Prise en charge thérapeutique des gammopathies monoclonales avec atteinte rénale adressées par le service de néphrologie -hémodialyse du centre hospitalier Ibn Sina de Rabat

Dans la prise en charge de ces malades, l'introduction de la thalidomide et du bortézomib ont amélioré le pronostic des GMAR [151]. Ils permettent ainsi de diminuer le taux de morbidité et de mortalité chez les malades, en particulier les patients âgés.

Dans le présent travail, 4 cas ont été notés où on a utilisé le traitement conventionnel classique de type melphalan-dexaméthasone à dose élevée: Oradexon[®]-Alkeran[®].

La prise en charge des GMAR est généralement symptomatique. La vision de ce traitement est d'améliorer la qualité de vie quotidienne du patient. Les classes médicales de préférences utilisées sont :

- les antihypertenseurs (Enalapril, Tecpril, Amlodipine, Périndopril arginine, Chlorhydrate de nicardipine, Furosémide) qui sont néphroprotecteurs,
- les médicaments d'insuffisance cardiaque (Mononitrate d'isosordite, Digoxine), les autres médicaments du système cardiovasculaire (Simvastatine, Aspirine, Acénocoumarol, Héparine calcique, ...),
- les antibiotiques (Fucidine[®], Bactrim[®], Augmentin[®],...), les antiviraux (Pegi-interféron alpha 2a,...) pour lutter contre le risque infectieux,
- les antalgiques (Codoliprane[®], Cardioaspirine[®],...), les antiémétiques lors du traitement anticancéreux (Metoclopramide, ...), les antidiarrhéiques (Dismectite), la réhydratation, les antianémiques (Cytarabine, Epoetine β , ...), les antiulcéreux (Oméprazole, ...) et les anti-hyperuricémies (Allopurinol) pour améliorer la qualité de vie des patients.
- D'autres classes médicamenteuses utilisées sont les bisphosphonates, les bicarbonates, l'adjonction de calcium indiquée en cas de l'hypocalcémie d'insuffisance rénale associée à l'ostéoporose (Calcidia[®]; Calcifix D3[®], Calcium sandoz[®]),

Cette observation est due probablement à la récente apparition de ces médicaments ou la lourdeur financière du traitement de ces affections chroniques. Il importe que l'assurance

maladie et le ministère de la santé prennent en charge ces patients qui souffrent d'affections chroniques. D'autant plus que la majorité de ces patients viennent des milieux défavorisés.

Limites de l'étude



LIMITES DE L'ETUDE

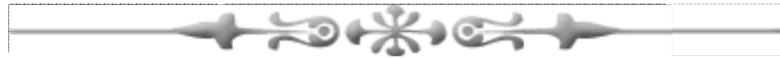
La recherche de certains paramètres cliniques et paracliniques n'a pas abouti aux résultats escomptés. Suite à des conditions suivantes :

- faiblesse des effectifs rendant les données non exploitables statistiquement due à :
 - non disponibilité des renseignements cliniques
 - non disponibilité des renseignements biologiques (examens non prescrits ou non effectués, perte de certains dossiers-patients).
- Difficulté à colliger les données en raison de doublons.

Par conséquent, le nombre des cas colligés au cours de ce présent travail semble être sous-estimé. Il serait pertinent d'effectuer une étude prospective.

Cependant, l'amélioration de l'analyse médicale qui garantit la qualité, l'efficacité de dépistage et de suivi des patients, l'interconnexion informatique entre les différents services a facilité le travail de recherche.

Conclusion



CONCLUSION

Ce travail rétrospectif sur une période de 5 ans s'est présenté comme une opportunité pour réaliser une mise au point sur la physiopathologie complexe des gammopathies monoclonales avec une approche épidémiologique. Il a également permis de préciser l'apport biologique tant au niveau diagnostique que pronostic ainsi que la prise en charge des gammopathies monoclonales, plus particulièrement les gammopathies monoclonales avec atteinte rénale.

Comme résultat, nous avons noté, dans les gammopathies monoclonales avec atteinte rénale, une prédominance des personnes âgées de sexe masculin. Au point de vue biologique, il y a eu une prépondérance sérique de l'isotype IgG et de CLL λ . Dans la recherche de la PBJ, nous avons observé une prépondérance des CLL λ par rapport aux CLL κ . La prise en charge thérapeutique est dominée par le traitement de fond de l'association mélfalan-dexaméthasone, des médicaments néphroprotecteurs et des médicaments symptomatiques destinés à améliorer le quotidien des patients. Au regard des données de la littérature et en considérant les paramètres prédictifs ou pronostiques, les résultats de notre étude ont permis de confirmer le pronostic péjoratif de ces affections. De plus, une prise en charge thérapeutique de ces pathologies chroniques semble être nécessaire voire obligatoire, afin de diminuer la mortalité et la morbidité dues à celles-ci. Cela exige une surveillance bioclinique continue de ces sujets.

L'utilisation des scores prédictifs tels que le puissant modèle associant la délétion du chromosome 13 et l'augmentation de la $\beta 2M$ [163], permettra de prendre en charge les patients en fonction de leur risque individuel en vue de faciliter une rémission et d'éviter toute rechute. Il est urgent de mettre en place des mesures de prévention et de contrôle de ce type d'affections.

Dans les recommandations, nous encourageons à prescrire davantage des analyses médicales ou à systématiser la prise en charge diagnostique et de suivi. La mise en place de procédure diagnostique commune sur l'ensemble du pays, en cas de suspicion d'une gammopathie monoclonale ou MM :

- l'EPS \pm IFPS et IFPU,
- Recherche des critères « CRAB »,
- Clairance de la créatinine,
- En plus de la confirmation par médullogramme

Le suivi est réalisé par la quantification du pic monoclonal par EPS. Le pronostic est réalisé par l'observation de la variance des taux de β 2M, d'albumine et de CRP.

En prenant compte des forces et des faiblesses de ce travail, une étude prospective à plus grande échelle serait souhaitable, en vue d'identifier les facteurs pronostiques ou de risque de ces affections malignes dans le contexte marocain. Elle permettra ainsi d'avoir des données épidémiologiques, biologiques et thérapeutiques suffisantes en vue d'une meilleure prise en charge de ces patients atteints de gammopathies monoclonales et atteinte rénale.



ANNEXES



ANNEXES

LABORATOIRE CENTRAL DE BIOCHIMIE

Centre Hospitalier Ibn Sina -RABAT

FICHE D'EXPLOITATION SUR LES GAMMAPATHIES MONOCLONALES-ATTEINTE

RENALE

Nom et Prénom :	N°EPS/Date :
Sexe :	N°IFPS /Date :
NE :	N° IFPU/Date :
-Date de naissance : -Provenance	Service :
MHC	Stade de PEC : -Découverte fortuite : -Dgc : -Suivi :

Histoire de la maladie :

Antécédents familiaux : Examen clinique : Radiologie : BOM/ Ponction sternale : Traitement et évolution :

BILAN BIOLOGIQUE

Hb :	GR :	GB :	PLQ :	RETIC :
VS :	Calcémie :	Calciurie :	Urée S :	Urée U :
Créa S :	Créa U :	B2 micro :	LDH :	CRP :
IgG :	IgM :	IgA :	Chaînes légères :	TP :

COMMENTAIRES LCB

EPS :

IFPS :

IFPU :



RESUMES



RESUME

Titre de la thèse : Gammopathies monoclonales avec atteinte rénale : De la physiopathologie au diagnostic (Expérience au CHU Ibn Sina-Rabat).

Mots-clé : Immunoglobuline monoclonale-Atteinte rénale-Myélome multiple-Gammopathie monoclonale de Signification Rénale (MGRS)

Auteur : MUHANUKA Jean-Luc

Rapporteur : Pr. Mounya BOUABDELLAH

Introduction : La gammopathie monoclonale avec atteinte rénale est une entité qui nécessite une prise en charge particulière pour diminuer sa morbi-mortalité. A travers ce travail, nous nous proposons d'effectuer une revue de la littérature sur les gammopathies monoclonales et atteinte rénale pour comprendre davantage la physiopathologie de cette affection complexe. Sera abordée par la suite l'expérience du laboratoire central de biochimie du centre hospitalo-universitaire Ibn Sina qui veille à diagnostiquer et à suivre des patients adressés par le service de Néphro-hémodialyse.

Matériels et méthodes : C'est une étude rétrospective menée au centre hospitalo-universitaire Ibn Sina de Rabat sur une période de 5 ans (Janvier 2008 à début Janvier 2013) au cours de laquelle nous avons analysé les données cliniques et biologiques d'une série de **48** patients atteints de gammopathies monoclonales avec atteinte rénale.

Résultats : Nous avons trouvé un sex-ratio de **2,2** en faveur des hommes et une moyenne d'âge de **58,86** ans. L'isotype IgG λ est prédominant à un taux de **34,1%** des cas. Une prédominance de **65,7%** des CLL λ versus **34,3%** des CLL κ a été retrouvée dans la protéine de Bence Jones.

Conclusion : La tendance générale vise à repérer précocement les personnes souffrant de gammopathies monoclonales de signification indéterminée avec du début d'atteinte rénale pour désamorcer le mécanisme délétère d'atteinte rénale. Le but est de sauvegarder le capital rénal dans un cadre préventif. Par ailleurs, il est utile de sensibiliser les équipes au respect des procédures et aux nouvelles approches préventives visant la néphroprotection.

ABSTRACT

Thesis title: Monoclonal gammopathies with renal involvement: From pathophysiology to diagnosis (Experience at the Ibn Sina-Rabat University Hospital Center).

Keywords: Monoclonal Immunoglobulin-Renal impairment-Multiple myeloma-Monoclonal gammopathy of renal significance

Author: MUHANUKA Jean-Luc.

Reporter: Professor Mounya BOUABDELLAH.

Introduction: Monoclonal gammopathy with renal involvement is an entity that requires special management to reduce its morbidity and mortality. Through this work, we propose to carry out a review of the literature on monoclonal gammopathies and renal involvement in order to better understand the pathophysiology of this complex disorder. The experience of the central laboratory of biochemistry of the Ibn Sina University Hospital Center will be discussed later, which will diagnose and follow patients referred by the Nephro-hemodialysis department.

Materials and methods: It is a retrospective study carried out in the laboratory of biochemistry of the Ibn Sina University Hospital Center of Rabat over a period of 5 years (January 2008 to the beginning of January 2013) during which we analyzed the clinical and biological data of a cohort of 48 patients affected by monoclonal gammopathies with renal involvement.

Results: We found a sex ratio of **2.2** in favor of men and an average age of **58.86** years. The isotype IgG λ is predominant at a rate of **34.1%** of the cases. A predominance of **65.7%** of CLL λ versus **34.3%** of CLL κ was found in Bence Jones protein.

Conclusion: The general trend is to the early identification of persons with monoclonal gammopathy of undetermined significance with early renal impairment to defuse the deleterious mechanism of renal damage. The aim is to safeguard kidney capital in a preventive setting. In addition, it is useful to educate the teams on the respect of the procedures and the new preventive approaches aimed at the nephroprotective.

ملخص

اسم الرسالة اعتلال الغاماثيو حيدة النسيلة المقرون ناقصور الكلوي: من الفيزيولوجيا المرضية إلى تشخيص. (تجربة للمركز الاستشفائي الجامعي ابن سينا بالرباط).

الكلمات الأساسية: غلوبولين مناعي وحيد النسلية، إصابة كلوية، ورم نقوي متعدد، اعتلال غاماثيو وحيدة النسيلة من تعريف الكلوي.

المؤلف: موهانو كا جان-لوك

المقرر: البروفيسور العياشي الشيراوي

مقدمة: الاعتلال الغاماثيو وحيد النسلية المقرون بإصابة كلوية تشكل حالة مرضية تستلزم تكفلا صحيا خاصة للحد من خطورتها. نهدف من خلال دراستنا هذه إلى تعميم تجربة المختبر البيوكيميائي التابع للمركز الاستشفائي الجامعي ابن سينا بالرباط في تشخيص الاعتلالات الغاماثية المقرونة بإصابة كلوية وعلاجها ومتابعتها من خلال الحالات الواردة من قسم علاج الكلي و تصفية الدم، وأيضا إلى مناقشة النتائج ومقارنتها مع الدراسات والبحوث المنجزة في الموضوع.

المعدات والمناهج: يتعلق الأمر بدراسة رجعية أنجزت في المختبر البيوكيميائي التابع للمركز الاستشفائي الجامعي ابن سينا بالرباط على مدى 5 أعوام (يناير 2008 إلى أوتلينابر 2013) والتي قمنا في إطارها بتحليل المعطيات السريرية والبيولوجية لمجموعة تتكون من 48 مريضا يعانون من اعتلالات غاماثية مقرونة بإصابة كلوية.

النتيجة: يبين التوزيع حسب الجنس نسبة 2.2 في وسط الرجال. وعثرنا على متوسط عمر يقارب 60 عاما (58.86 عاما). وسائدة في λ تمطاسويمفتش بمعدل 34.1%. من الحالات. عثرنا على هيمنة السلاسل الخفيفة من نوع λ (65.7%) على السلاسل الخفيفة من نوع k (34.3%) في بروتين بينس جونز.

خاتمة: يشكل تشخيص حالات الاعتلال الغاماثيو وحيد النسلية قبل تطور الإصابات إلى إصابة كلوية أهمية قصوى للحفاظ على الوظائف الكلوية للمريض بشكل وقائي من خلال الكشف المبكر و حملات التحسيس سواءا للمرضى أو بالنسبة للأطر الطبية و التمريضية من خلال دورات التكوين و التعريف بالمستجدات في هذا المجال.



REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES



REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- [1] **Tamimi W, Alaskar A, Alassiri M, Alsaeed W, Alarifi SA, Alenzi FQ, et al.** Monoclonal gammopathy in a tertiary referral hospital. *Clin Biochem.* **2010**;43(9):709–13.
- [2] **Kyle RA, Rajkumar SV.** Monoclonal gammopathy of undetermined significance and smouldering multiple myeloma: emphasis on risk factors for progression. *Br J Haematol.* **2007**;139(5):730–43.
- [3] **Kyle RA, Rajkumar S V.** Monoclonal gammopathies of undetermined significance. *Best Pract Res Clin Haematol.* **2005**;18(4):689–707.
- [4] **Zandecki M, Geneviève F, Jego P, Grosbois B.** Les gammopathies monoclonales de signification indéterminée. *Rev Médecine Interne.* **2000**;21(12):1060–1074.
- [5] **Kyle RA, Therneau TM, Rajkumar SV, Larson DR, Plevak MF, Offord JR, et al.** Prevalence of monoclonal gammopathy of undetermined significance. *N Engl J Med.* **2006**;354(13):1362–1369.
- [6] **Peraldi M-N.** Rein et hémopathies malignes. In: Néphrologie et Troubles Hydro-électriques. 3^{ème} Edition. Issy-les-Moulineaux: *Elsevier*; **2014**. p. 357–68.
- [7] **Lautrette A, Heng A-É, Jaubert D, Hssain AA, Deteix P, Souweine B.** Insuffisance rénale aiguë du sujet âgé. *Néphrologie Thérapeutique.* **2012**;8(1):57–62.
- [8] http://www.hcp.ma/Esperance-de-vie-a-la-naissance-en-annees-1952-2010_a701.html. Consulté le 20/01/2016.
- [9] **Javier R-M.** Découverte d'une gammopathie monoclonale au cours d'une ostéoporose. *Rev Rhum Monogr.* **2013**;80(2):116–9.
- [10] **Cotten A, Facon T., Leuleu X.** Les dyscrasies plasmocytaires. In: Imagerie Musculosquelettique : Pathologies Générales. 2^{ème} édition. Issy-les-Moulineaux: *Elsevier Masson*; **2013**. p. 633–47.
- [11] **Kassem NM, EL Zawam H, Kassem HA, EL Nahas T, El Hussein NM, El Azeim HA.** A descriptive study of plasma cell dyscrasias in Egyptian population. *J Egypt Natl Cancer Inst.* **2014**;26(2):67–71.
- [12] **Bradwell A.** Serum Free Light Chain Analysis. 4th Edition. Birmingham: *The Binding Site Ltd.*; **2006**. 285 p.
- [13] **P. Lambin.** Les gènes des immunoglobulines et l'origine de la diversité des anticorps. *Rev Fr Transfus Hémobiologie.* **1992**;35:47–65.

- [14] **Guenet L, Decaux O, Lechartier H, Ropert M, Grosbois B.** Intérêt du dosage des chaînes légères libres d'immunoglobulines sériques pour le diagnostic et le suivi des gammopathies monoclonales. *Rev Médecine Interne*. **2007**;28(10):689–97.
- [15] **MORLON épouse MONNE L.** Intérêt de l'immunophénotypage plasmocytaire dans le myélome multiple [Thèse Pharm]. [Nancy]: UNIVERSITE DE LORRAINE; **2010**.
- [16] **J. Kindt T, Goldsby RA, Osborne BA.** Organisation et expression des gènes des immunoglobulines. In: IMMUNOLOGIE Le cours de Janis Kuby. 6^è Edition. Paris: *DUNOD*; **2008**. p. 111–32.
- [17] **Plonquet A.** Différenciation lymphocytaire B normale. *Rev Francoph Lab*. **2013**;2013(452):27–35.
- [18] **Percy LA, D'Sa S.** Multiple myeloma and paraproteinaemia. *Medicine (Baltimore)*. **2009**;37(4):212–216.
- [19] **Musset L, Choquet S.** Dosage sérique des chaînes légères libres (CLL) d'immunoglobulines : de la biologie à la clinique. *Immuno-Anal Biol Spéc*. **2006**;21(5):270–8.
- [20] **Moumas É, Hanf W, Desport E, Abraham J, Delbès S, Debais C, et al.** Actualités dans le traitement du myélome avec insuffisance rénale. *Néphrologie Thérapeutique*. **2011**;7(6):457–466.
- [21] **Letonturier P.** Interactions cellulaires déterminant les réactions immunitaires. In: Immunologie générale. 7^{ème} édition. Issy-les-Moulineaux: *Masson*; **2001**. p. 53–5.
- [22] **Janeway CA, Travers P, Walport M, Shlomchik MJ.** Immunité assurée par les cellules. In: IMMUNOBIOLOGIE. 2^{ème} Edition. Bruxelles: *De Boeck*; **2003**. p. 295–340.
- [23] **Owen JA, Punt J, Stranford SA, Jones PP.** Activation, différenciation et mémoire des lymphocytes T. In: COURS de JANIS. 7^{ème} Edition. Paris: *DUNOD*; **2014**. p. 357–84.
- [24] **Mégarbane B, Galanaud P, Emilie D.** Cytokines du système de défense : interleukines et chimiokines. *Médecine Thérapeutique*. **1998**;4(8):641–53.
- [25] **Ponvert C.** Les cytokines. *Rev Fr Allergol Immunol Clin*. **1997**;37:36–55.
- [26] **Tangye SG, Ferguson A, Avery DT, Ma CS, Hodgkin PD.** Isotype Switching by Human B Cells Is Division-Associated and Regulated by Cytokines. *J Immunol*. **2002**;169(8):4298–306.

- [27] **Dessaint J-P, Labalette M.** Commutation isotypique vers l'IgE : une séquence ordonnée de contacts intercellulaires et de cytokines appropriées dirige le switch. *Rev Fr Allergol Immunol Clin.* **1995**;35:554–64.
- [28] **SADOUKE K, OUZZIF Z.** Les Immunoglobulinopathies monoclonales. Etude épidémiologique, biochimique et étiologique d'une cohorte de 214 cas [Thèse Pharm]. [Rabat]: UNIVERSITE MOHAMMED V; **2009**.
- [29] **Benchekroun L, Ouzzif Z, Bouabdillah M, Jaouhar N, Aoufir F, Aoufi F, et al.** Association maladie de Kaposi et immunoglobuline monoclonale : un nouveau cas. *Ann Biol Clin (Paris).* 2013;71(2):199–202.
- [30] **Mohamed G, Kochlef A, Gargouri D, Kilani A, Elloumi H, Ouakaa A, et al.** Une gammopathie monoclonale associée à un lymphome colique primitif à cellules du manteau. *Rev Médecine Interne.* **2009**;30(3):279–81.
- [31] **Gressin R.** Diagnostic et nosologie des lymphomes au sein des hémopathies. *Médecine Nucl.* **2009**;33(8):482–5.
- [32] **Bhawna S, Powles R.** Multiple myeloma. *The Lancet.* **2004**;363:875–87.
- [33] **Kyle RA, Rajkumar SV.** Epidemiology of the plasma-cell disorders. *Best Pract Res Clin Haematol.* **2007**;20(4):637–64.
- [34] **Rajkumar SV.** Multiple Myeloma. *Curr Probl Cancer.* **2009**;33(1):7–64.
- [35] **Beauvillain C, Renier G, Jeannin P, Ifrah N, Chevaller A.** Apport diagnostique du dosage des chaînes légères libres sériques d'immunoglobulines pour l'exploration des gammopathies monoclonales. *Rev Francoph Lab.* **2008**;2008(404):37–50.
- [36] **Sebahoun G.** Myélome. In: Hématologie clinique et biologique. 2^e Edition. Reuil-Malmaison: *Arnette*; **2005**. p. 309–18.
- [37] **Decaux O.** Recherche des marqueurs moléculaires prédictifs dans le myélome multiple. [Thèse Sci]. [Nantes]: UNIVERSITE DE NANTES; **2009**.
- [38] **Mikhael JR, Dingli D, Roy V, Reeder CB, Buadi FK, Hayman SR, et al.** Management of Newly Diagnosed Symptomatic Multiple Myeloma: Updated Mayo Stratification of Myeloma and Risk-Adapted Therapy (mSMART) Consensus Guidelines 2013. *Mayo Clin Proc.* **2013**;88(4):360–76.
- [39] **Raab MS, Podar K, Breitkreutz I, Richardson P G, Anderson Kenneth C.** Multiple myeloma. *The Lancet.* **2009**;374:324–39.

- [40] **Sonneveld P, Segeren CM.** Changing concepts in multiple myeloma: from conventional chemotherapy to high-dose treatment. *Eur J Cancer.* **2003**;39(1):9–18.
- [41] **Rajkumar SV.** Multiple Myeloma. *Curr Probl Cancer.* **2009**;33(1):7–64.
- [42] **Sirohi B, Powles R.** Epidemiology and outcomes research for MGUS, myeloma and amyloidosis. *Eur J Cancer.* **2006**;42(11):1671–83.
- [43] **Manier S, Leleu X.** Myélome multiple : diagnostic clinique et perspective de traitement. Recommandations de l'International Myeloma Working Group (IMWG). *Immuno-Anal Biol Spéc.* **2011**;26(3):125–36.
- [44] **Grosbois B, Bellissant E, Zerbib R, Muret P, Moreau P, Voillat L, et al.** Traitement du myelome multiple en phase avancée par le thalidomide: étude prospective sur 121 patients avec dosage sérique de thalidomide chez 39 patients. *Rev Médecine Interne.* **2001**;22:42.
- [45] **Grosbois B, Facon T., Hulin C, Anglaret B, Milpied N, Tournamille J-L, et al.** Prise en charge du myélome multiple en France en 2011 : résultats de l'étude Mymosa. *Rev Médecine Interne.* **2012**;33:S57–8.
- [46] **Zhang L, Qi J-Y, Qi P-J, Wang Y-F, Zou D-H, Yao H-J, et al.** Comparison Among Immunologically Different Subtypes of 595 Untreated Multiple Myeloma Patients in Northern China. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* **2010**;10(3):197–204.
- [47] **Waxman AJ, Mink PJ, Devesa SS, Anderson WF, Weiss BM, Kristinsson SY, et al.** Racial disparities in incidence and outcome in multiple myeloma: a population-based study. *Blood.* **2010**;116(25):5501–6.
- [48] **Raab MS, Podar K, Breitzkreutz, I, Richardson, PG, C Anderson K.** Multiple myeloma. *The Lancet.* **2009**;374:324–39.
- [49] **Alexander DD, Mink PJ, Adami H-O, Cole P, Mandel JS, Oken MM, et al.** Multiple myeloma: A review of the epidemiologic literature. *Int J Cancer.* **2007**;120(S12):40–61.
- [50] **Bouatay A, Hizem S, Ben Youssef Y, Sayari F, Braham N, Khélif A, et al.** Myélome multiple : aspect clinique, diagnostic biologique et pronostic. *Immuno-Anal Biol Spéc.* **2013**;28(1):30–5.
- [51] **Mseddi-Hdiji S, Haddouk S, Ben Ayed M, Tahri N, Elloumi M, Baklouti S, et al.** Gammopathies monoclonales en Tunisie : analyse épidémiologique, immunochimique et étiologique d'une série de 288 cas. *Pathol Biol.* **2005**;53(1):19–25.

- [52] **Stratta P, Gravellone L, Cena T, Rossi D, Gaidano G, Fenoglio R, et al.** Renal outcome and monoclonal immunoglobulin deposition disease in 289 old patients with blood cell dyscrasias: A single center experience. *Crit Rev Oncol Hematol*. **2011**;79(1):31–42.
- [53] **R Z. Orlowski, Don A. Gabriel.** myélome multiple. In: Médecine interne de Netter. Second édition. Issy-les-Moulineaux: *Elsevier Masson*. **2011**. p. 594–9.
- [54] **Mulleman D, Gaxatte C, Guillerm G, Leroy X, Cotten A, Duquesnoy B, et al.** Ostéocondensation diffuse révélant un myélome multiple. *Rev Rhum*. **2004**;71:92–6.
- [55] **Mrabet S, Riahi A, E. Farhat, M. Zouari, F. Hentati.** Manifestations neurologiques rares révélatrices d'un myélome multiple. *Rev Neurol (Paris)*. **2013**;169:A145.
- [56] **T. Stojkovic.** Neuropathie, gammopathie monoclonale et auto-anticorps : comment établir un lien ? *Rev Neurol (Paris)*. **2007**;163:3S45-3S53.
- [57] **Bladé J, Rosiñol L.** Renal, hematologic and infectious complications in multiple myeloma. *Best Pract Res Clin Haematol*. **2005**;18(4):635–52.
- [58] **Nucci M, Anaissie E.** Infections in Patients With Multiple Myeloma. *Semin Hematol*. **2009**;46(3):277–88.
- [59] **Caquet R.** 250 Examens de laboratoire. 12 ème. Paris: *Elsevier Masson*; **2015**. 248 p.
- [60] **Dcaux O, Karras A.** Actualités dans le myélome multiple : critères de réponse internationaux et complications rénales. *Rev Médecine Interne*. **2009**;30(12):1080–3.
- [61] **Chng WJ, Dispenzieri A, Chim C-S, Fonseca R, Goldschmidt H, Lentzsch S, et al.** IMWG consensus on risk stratification in multiple myeloma. *Leukemia*. **2014**;28(2):269–77.
- [62] **Azaïs I, Brault R, Debiais F.** Nouvelles thérapies du myélome. *Rev Rhum*. **2010**;77(1):21–27.
- [63] **Geffray L.** Actualités thérapeutiques dans le myélome multiple. Congrès de la SNFMI - décembre 2008 - Bordeaux. *Rev Médecine Interne*. **2009**;30(5):465–8.
- [64] **Leleu X, Facon T.** Traitement du myélome multiple. *Rev Médecine Interne*. **2013**;34:A11–5.
- [65] **Geffray L.** Actualités thérapeutiques dans le myélome multiple. Congrès de la SNFMI - décembre 2008 - Bordeaux. *Rev Médecine Interne*. **2009**;30(5):465–8.

- [66] **Azaïs I, Brault R, Debiais F.** Nouvelles thérapies du myélome. *Rev Rhum.* **2010**;77(1):21–27.
- [67] **Jaccard A, Desport E, Mohty D, Bridoux F.** Amylose AL. *Rev Médecine Interne.* **2015**;36(2):89–97.
- [68] **Haddad F, Jammal M, Azar H, Mallat S, Nasr F, Dabar G, et al.** Amylose systémique découverte par une atteinte trachéobronchique. *Rev Médecine Interne.* **2010**;31(4):e4–6.
- [69] **Jaccard A, Ferman JP.** Amyloses. EMC - Hématologie. **2004**;1(2):46–58.
- [70] **Cazalets C, Cador B, Mauduit N, Decaux O, Ramée MP, Le Pogamp P, et al.** Épidémiologie descriptive des amyloses diagnostiquées au CHU de Rennes de 1995 à 1999. *Rev Médecine Interne.* **2003**;24(7):424–30.
- [71] **Estelle Desport, Eric Moumas, Julie Abraham, Sébastien Delbès, Laurence Lacotte-Thierry, Guy Touchard, et al.** Traitement actuel de l'amylose AL. *Néphrologie Thérapeutique.* **2011**;7:467–473.
- [72] **Jourde-Chiche N, Dussol B, Daniel L.** Les atteintes rénales au cours des hémopathies malignes. Stratégie diagnostique. *Rev Médecine Interne.* **2010**;31(10):685–96.
- [73] **Roca F, Lanfant-Weybel K, Vittecoq O, Goëb V.** Amylose AL associée à un myélome se présentant comme une polyarthrite destructrice d'allure rhumatoïde. *Rev Rhum.* **2011**;78(3):292–293.
- [74] **Jaccard A, Ferman JP.** Amyloses. EMC - Hématologie. **2004**;1(2):46–58.
- [75] **Bridoux F, Delbes S, Sirac C, Pourreau F, Puyade M, Desport E, et al.** Atteintes rénales des dysglobulinémies : avancées diagnostiques et thérapeutiques. *Presse Médicale.* **2012**;41(3):276–89.
- [76] **Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A, Blade J, Merlini G, Mateos M-V, et al.** International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *Lancet Oncol.* **2014**;15(12):e538–e548.
- [77] **Rajkumar SV, Buadi F.** Multiple myeloma: New staging systems for diagnosis, prognosis and response evaluation. *Best Pract Res Clin Haematol.* **2007**;20(4):665–80.
- [78] **Rajkumar SV, Dispenzieri A, Kyle RA.** Monoclonal gammopathy of undetermined significance, Waldenström macroglobulinemia, AL amyloidosis, and related plasma cell disorders: diagnosis and treatment. In: Mayo Clinic Proceedings. *Elsevier*; **2006**. p. 693–703.

- [79] **Huang B, Li J, Xu X, Zheng D, Zhou Z, Liu J.** Successful treatment of renal light chain (AL) amyloidosis with bortezomib and dexamethasone (VD). *Pathol Biol.* **2015**;63(1):17–20.
- [80] **Cohen C, Javaugue V, Joly F, Arnulf B, Femand JP, Jaccard A, et al.** Maladie de dépôts d'immunoglobulines monoclonales de type Randall: du diagnostic au traitement. *Néphrologie Thérapeutique.* **2016**;12(3):131–139.
- [81] **Cordier JF.** Amyloses et dépôts immunoglobuliniques non amyloïdes pulmonaires. *Rev Mal Respir.* **2008**;25(6):743–765.
- [82] **Verine J, Sandid W, Abboudd I.** Une histoire de dépôts. *Ann Pathol.* **2010**;30(4):314–6.
- [83] **Meier P, Mougenot B, Aucouturier P, Ronco P.** Atteintes rénales des dysglobulinémies monoclonales: approche physiopathologique et perspectives thérapeutiques. *Hématologie.* 2002;8(2).
- [84] **Bridoux F, Delbes S, Sirac C, Pourreau F, Puyade M, Desport E, et al.** Atteintes rénales des dysglobulinémies: avancées diagnostiques et thérapeutiques. *Presse Médicale.* **2012**;41(3):276–89.
- [85] **Cohen C, Royer B, Javaugue V, Szalat R, El Karoui K, Caulier A, et al.** Bortezomib produces high hematological response rates with prolonged renal survival in monoclonal immunoglobulin deposition disease. *Kidney Int.* **2015**;88(5):1135–43.
- [86] **Nasr Ben Ammar C, Ghorbel I, Kochbati L, Gargouri W, Touati S, Maalej M.** Plasmocytome solitaire extramédullaire de la tête et du cou: à propos de cinq cas. *Cancer/Radiothérapie.* 2010;14(8):755–8.
- [87] **Belkacémi Y, Zouhair A, Ozsahin M, Azria D, Mirimanoff RO.** Facteurs pronostiques et prise en charge des tumeurs rares. *Cancer/Radiothérapie.* **2006**;10(6–7):323–9.
- [88] **Bencheikh R, Benhammou A, Rabeh G, Benbouzid M-A, Boulaich M, Essakali L, et al.** Plasmocytome solitaire osseux de la mandibule. *Rev Stomatol Chir Maxillofac.* **2007**;108(2):135–138.
- [89] **Tsang RW, Gospodarowicz MK, Pintilie M, Bezjak A, Wells W, Hodgson DC, et al.** Solitary plasmacytoma treated with radiotherapy: impact of tumor size on outcome. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* **2001**;50(1):113–120.

- [90] **Reed V, Shah J, Medeiros LJ, Ha CS, Mazloom A, Weber DM, et al.** Solitary plasmacytomas: Outcome and prognostic factors after definitive radiation therapy. *Cancer*. **2011**;117(19):4468–74.
- [91] **Li Q-W, Niu S-Q, Wang H-Y, Wen G, Li Y-Y, Xia Y-F, et al.** Radiotherapy Alone is Associated with Improved Outcomes Over Surgery in the Management of Solitary Plasmacytoma. *Asian Pac J Cancer Prev*. **2015**;16(9):3741–5.
- [92] **Ben Salah H, Hdiji S, Makni S, Ghorbel AM, Boudawara T, Elloumi M, et al.** Plasmocytomes extraosseux. *Cancer/Radiothérapie*. **2012**;16(4):282–7.
- [93] **Moukhliissi M, Bouamama I, Bouchbika Z, Benchekroun N, Benider A.** Plasmocytome solitaire osseux. *Cancer/Radiothérapie*. **2011**;15(6□7):633.
- [94] **Diakité A, Nouni K, Bellefqih S, Kebdani T, Benjaafar N.** Plasmocytome solitaire osseux : expérience de l'institut national d'oncologie de Rabat (INO). *Pan Afr Med J* . **2014**;17.
- [95] **Kochbati L, Ben Romdhane NK, Mrad K, Nasr C, Ben Salah D., Ben Romdhane K, et al.** Plasmocytome solitaire osseux : aspects thérapeutiques et évolutifs. *Cancer/Radiothérapie*. **2004**;8(2):70–4.
- [96] **Nasr Ben Ammar C, Ghorbel I, Kochbati L, Gargouri W, Touati S, Maalej M.** Plasmocytome solitaire extramédullaire de la tête et du cou : à propos de cinq cas. *Cancer/Radiothérapie*. **2010**;14(8):755–8.
- [97] **Husarić S.** Solitary extramedullary plasmacytoma of the liver. *Acta Medica Acad*. **2013**;42(1):85–6.
- [98] **Zhang Y, Guo S, Zhang L, Wang Y, Sun B, Zhang L, et al.** Prognostic factors associated with solitary plasmacytoma. *Oncotargets Ther*. **2013**;1659.
- [99] **Leblond V.** Actualités sur la maladie de Waldenström. *Rev Médecine Interne*. **2013**;34:A6–10.
- [100] **Leblond V, Maloum K, Le Garff-Tavernier M, Davi F, Nguyen-Khac F.** La maladie de Waldenström ou macroglobulinémie. *Rev Francoph Lab*. **2013**;2013(452):73–82.
- [101] **S. Poulain, M. Wemeau, S. Balkaran, B. Hivert, A. Hautecoeur, J. Rossignol, et al.** Macroglobulinémie de Waldenström. *Rev Médecine Interne*. **2010**;31(5):385–394.
- [102] **Sebahoun G.** Hématologie clinique et biologique. 2è Edition. Reuil-Malmaison: *Arnette*; **2005**. 578 p.

- [103] **Arun Vijay, Morie A. Gertz.** Waldenström macroglobulinemia. *Blood.* **2007**;109(12):5096–103.
- [104] **Leleu X, Roccaro AM, Anne-Sophie Moreau, Sophie Dupire, Daniela Robu, Julie Gay, et al.** Waldenstrom Macroglobulinemia. *Cancer Lett.* **2008**;270(1):95–107.
- [105] **Merchionne F, Pasquale P, Dammacco F.** Waldenström’s macroglobulinemia. An overview of its clinical, biochemical, immunological and therapeutic features and our series of 121 patients collected in a single center. *Crit Rev Oncol Hematol.* **2011**;80(1):87–99.
- [106] **Sebah L.** Lymphomes malins hodgkiniens et non hodgkiniens. In: Méga Guide STAGES IFSI. 2e édition. Issy-les-Moulineaux: *Elsevier Masson*; **2015**. p. 108–13.
- [107] **Diebold J, Molina T, Le Tourneau A, Audouin J.** Hémopathies malignes: définition et différentes variétés selon la classification de l’OMS 2001. *Rev Francoph Lab.* **2008**;2008(398):65–71.
- [108] **Badioui I, Znati K, Benlemlih A, Elfatemi H, Chbani L, Amrti A.** Les lymphomes – à propos de 223 cas. *Rev DÉpidémiologie Santé Publique.* mai 2009;57:S10.
- [109] **Zeggai S, Harir N, Touhami H, Moulessoul S, Benlazar SMA, Mesli N, et al.** Profil histoépidémiologique des lymphomes des adultes dans l’Ouest algérien : à propos de 1 544 cas. *J Afr Cancer.* **2013**;5(3):127–32.
- [110] **Fermé C, Reman O.** Lymphome de Hodgkin de l’adulte. EMC - Hématologie. **2004**;1(4):115–34.
- [111] **Voorhees PM, Orlowski RZ.** Lymphomes malins. In: Médecine interne de Netter. Second edition. Issy-les-Moulineaux: *Masson*; **2011**. p. 581–587.
- [112] **Gressin R.** Les lymphomes agressifs. *Médecine Nucl.* **2009**;33(8):478–81.
- [113] **Delsol G.** Classification OMS 2008 des lymphomes. *Ann Pathol.* **2008**;28(1):S20–4.
- [114] **Wislez M, Antoine M, Bellocq A, Carette M-F, Cadranel J.** Lymphome pulmonaire de type MALT : mise au point. *Rev Pneumol Clin.* **2007**;3(63) : 177-182.
- [115] **Camara-Clayette V, Hermine O, Ribrag V.** Lymphome du manteau : un modèle biologique et clinique. **2011**;6(2):1–10.
- [116] **Ruskoné-Fourmestreaux A.** Les lymphomes gastriques du MALT. *Rev Médecine Interne.* **2004**;25(8):573–81.

- [117] **Drouet F, Cahu X, Pointreau Y, Denis F, Mahé M-A.** Lymphomes malins non hodgkiniens. *Cancer/Radiothérapie*. **2010**;14:S210–S229.
- [118] **Drouet F, Cahu X, Pointreau Y, Denis F, Mahé MA.** Lymphome de Hodgkin. *Cancer/Radiothérapie*. **2010**;14:S198–S209.
- [119] **Mounier N, Roux C.** Lymphomes non hodgkiniens du sujet âgé. *Rev Médecine Interne*. **2012**;33:A15–7.
- [120] **Troussard X, Malet M, Cornet E.** Phase précoce de la leucémie lymphoïde chronique (LLC) et concept de lymphocytose B monoclonale (MBL). *Rev Francoph Lab*. **2011**;2011(433):47–53.
- [121] **Troussard X.** Facteurs pronostiques utiles dans l'évaluation personnalisée d'un patient avec une leucémie lymphoïde chronique (LLC). *Immuno-Anal Biol Spéc*. **2009**;24(1):1–8.
- [122] **Leblond V.** Leucémie lymphoïde chronique chez le sujet âgé. *Rev Médecine Interne*. **2012**;33:A18–20.
- [123] **Wall S, Woyach JA.** Chronic Lymphocytic Leukemia and Other Lymphoproliferative Disorders. *Clin Geriatr Med*. **2016**;32(1):175–89.
- [124] **Troussard X.** Diagnostic, pronostic et traitement chez les patients avec une leucémie lymphoïde chronique. *Immuno-Anal Biol Spéc*. **2007**;22(5):313–8.
- [125] **Travade P.** Leucémie lymphoïde chronique. *Rev Médecine Interne*. **2000**;21:108s–111s.
- [126] **Aurran-Schleinitz T, Arnoulet C, Ivanov V, Coso D, Rey J, Schiano J-M, et al.** Prise en charge actuelle de la leucémie lymphoïde chronique. *Rev Médecine Interne*. **2008**;29(5):424–35.
- [127] **Jeanne L.** Prise en charge biologique et pronostique de la leucémie lymphoïde chronique. *Option/Bio*. **2010**;21(442):19.
- [128] **Ramont L, Ngoc PT, Pignon B, Maquart FX.** Immunofixation des protéines sériques dans les hémopathies malignes autres que le myélome multiple et la maladie de Waldenström. *Ann bio clin*. **2002**;60(5):565–70.
- [129] **Bauduer F.** Traitement de première intention de la leucémie lymphoïde chronique chez le sujet âgé: attention à la surenchère thérapeutique. *Presse Med*. **2009**;38(1):140–142.
- [130] **Heraly B, Morrison VA.** How I treat chronic lymphocytic leukemia in older patients. *J Geriatr Oncol*. **2015**;6(5):333–40.

- [131] **Kyle RA, Rajkumar SV.** Criteria for diagnosis, staging, risk stratification and response assessment of multiple myeloma. *Leukemia*. **2009**;23(1):3–9.
- [132] **Decaux O.** Gammopathies monoclonales de signification indéterminée. *Rev Médecine Interne*. **2013**;34:A2–3.
- [133] **Pepe J, Petrucci MT, Nofroni I, Fassino V, Diacinti D, Romagnoli E, et al.** Lumbar bone mineral density as the major factor determining increased prevalence of vertebral fractures in monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Br J Haematol*. **2006**;134(5):485–90.
- [134] **Melton III LJ, Rajkumar SV, Khosla S, Achenbach SJ, Oberg AL, Kyle RA.** Fracture Risk in Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance. *J Bone Miner Res*. **2003**;19(1):25–30.
- [135] **Bida JP, Kyle RA, Therneau TM, Melton LJ, Plevak MF, Larson DR, et al.** Disease associations with monoclonal gammopathy of undetermined significance: a population-based study of 17,398 patients. In: Mayo Clinic Proceedings. Elsevier; **2009**. p. 685–693.
- [136] **E. Oehler, L. Henberger, F. Ghawche, F. Valour.** Syndrome de Good associé à une gammopathie monoclonale à IgA de signification indéterminée. *La Revue de médecine interne*; 34S : A147; 2013.
- [137] **Babel N, Schwarzmann F, Pruss A, Volk H-D, Reinke P.** Monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) is associated with an increased frequency of Epstein-Barr Virus (EBV) latently infected B lymphocytes in long-term renal transplant patients. *Transplant Proc*. **2004**;36(9):2679–82.
- [138] **Lambole V, Zabraniecki L, Sie P, Pourrat J, Fournié B.** Myélome et gammopathie monoclonale de signification indéterminée associés à un syndrome de Willebrand acquis. Sept nouvelles observations et revue de la littérature. *Rev Rhum*. **2002**;69(1):69–75.
- [139] **Kyle RA, Rajkumar SV.** Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance and Smoldering Multiple Myeloma. *Hematol Oncol Clin North Am*. **2007**;21(6):1093–113.
- [140] **Rajkumar SV, Lacy MQ, Kyle RA.** Monoclonal gammopathy of undetermined significance and smoldering multiple myeloma. *Blood Rev*. **2007**;21(5):255–65.
- [141] **Decaux O, Avet-Loiseau H, Grosbois B.** Transformation maligne des gammopathies monoclonales de signification indéterminée. *Presse Médicale*. **2007**;36(12):1985–96.

- [142] **Ferland JP.** Treatment of Smoldering Myeloma: Early or Delayed? *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* févr 2014;14(1):5–7.
- [143] **Kyle RA, San-Miguel JF, Mateos MV, Rajkumar SV.** Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance and Smoldering Multiple Myeloma. *Hematol Oncol Clin North Am.* **2014**;28(5):775–90.
- [144] **Mateos MV, J. San Miguel.** Smoldering multiple myeloma. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* **2015**;15:e34.
- [145] **Laforet M, Jourde-Chiche N, Haddad F, Burtey S, Gondouin M.** Évolution de la prise en charge du myélome multiple en néphrologie et impact sur la survie et l'indépendance de dialyse. *Néphrologie Thérapeutique.* **2015**;11(5):385–6.
- [146] **Talbot A, Jais J-P, Ben-Said M, Garcin C, Belenfant X.** Pronostic de l'amylose AL rénale en dialyse chronique en l'Ile-de-France. *Néphrologie Thérapeutique.* **2014**;10:306–7.
- [147] **Decourt A, Couchoud C, Delaroziere JC, Gondouin B, Sallée M, Burtey S, et al.** Survie en dialyse chronique des patients atteints de myélome ou d'amylose AL : analyse des données du registre REIN de 2002 à 2011. *Rev Médecine Interne.* **2014**;35:A52.
- [148] **Ferland JP, Bridoux F, Kyle RA, Kastritis E, Weiss BM, Cook MA, et al.** How I treat monoclonal gammopathy of renal significance (MGRS). *Blood.* **2013**;122(22):3583–3590.
- [149] **Cabrita A.** Monoclonal Gammopathy of Renal Significance: Why is it Significant. *J Blood Disord.* **2014**;1(2):2.
- [150] **Frank Bridoux, Nelson Leung, Colin A Hutchison, Guy Touchard, Sanjeev Sethi, Jean-Paul Fermand et al.** Diagnosis of monoclonal gammopathy of renal significance. *Kidney Int.* **2015**;87:698–711.
- [151] **Leung N, Bridoux F, Hutchison CA, Nasr SH, Cockwell P, Fermand J-P, et al.** Monoclonal gammopathy of renal significance: when MGUS is no longer undetermined or insignificant. *Blood.* **2012**;120(22):4292–5.
- [152] **Bridoux F, Leung N, Hutchison CA, Touchard G, Sethi S, Fermand JP, et al.** Diagnosis of monoclonal gammopathy of renal significance. *Kidney Int.* **2015**;87(4):698–711.
- [153] **Emile C.** Électrophorèse des protéines sériques : principes généraux – vérification de méthode – interprétation. *Option/Bio.* **2013**;24(483):20–2.

- [154] **Lapalus E, Chevailler A.** Diagnostic biologique d'une immunoglobuline monoclonale. *Rev Fr Lab.* **2000**;2000(327):67–74.
- [155] **OMMARI A, OUZZIF Z.** Les Gammopathies monoclonales de Significatin Indéterminée : Analyse epidémiologique et Biochimique (Expérience du laboratoire de bichimie de l'HMIMV-RABAT) [Thèse Pharm]. [Rabat]: UNIVERSITE MOHAMMED V; **2011**.
- [156] **Raidelet L, Le Bricon T.** Exploration de la protéinurie au laboratoire. *Rev Francoph Lab.* **2013**;2013(451):75–82.
- [157] **Baudin B.** L'exploration du rein en 2013. *Rev Francoph Lab.* **2013**;2013(451):39–53.
- [158] **Dussol B.** Méthodes d'exploration de la fonction rénale : intérêt et limites des formules permettant d'estimer la fonction rénale. *Immuno-Anal Biol Spéc.* **2011**;26(1):6–12.
- [159] **Baudin B.** Les hémoglobines normales et pathologiques. *Rev Francoph Lab.* **2016**;2016(481):27–34.
- [160] **Parent X, Javier RM.** Pièges et contraintes des dosages du calcium, des phosphates et du magnésium. *Rev Rhum Monogr.* **2012**;79(4):215–20.
- [161] **Grandjean F, Berlage V, Auger L, Robert F, Vankerkhoven P, Cirriez JM.** CRP ultrasensible, deux approches. *Immuno-Anal Biol Spéc.* **2006**;21(3):168–71.
- [162] **Aussel C, Ziegler F.** Évaluation de l'état nutritionnel. *Rev Francoph Lab.* **2014**;2014(465):53–60.
- [163] **Chombart B, Gagneux-Lemoussu L, Eschard JP, Ackah-Miezan S, Novella JL, Brochot P et al.** Facteurs pronostiques du myélome utilisables en pratique courante : suivi sur dix ans de 148 malades âgés de plus de 55 ans. *Rev Rhum.* **2005**;72(12):1299–305.
- [164] **Mohamed RA, Idmoussa A, El Jahiri Y, Boukhira A, Beraou A, Chellak S.** Intérêt du dosage de la bêta-2-microglobuline dans différents milieux biologiques. *Rev Francoph Lab.* **2011**;2011(436):77–82.
- [165] **Maachi M, Fellahi S, Diop M-E, Capeau J, Rossert J, Regeniter A, et al.** Apport du dosage pondéral par immunonéphélométrie de différentes protéines urinaires pour l'interprétation des protéinuries. *Immuno-Anal Biol Spéc.* **2005**;20(5):315–9.
- [166] **Benlakehal M, Le Bricon T.** Existe-t-il un intérêt à étudier par électrophorèse les protéinuries « quantitativement normales » ? *Immuno-Anal Biol Spéc.* **2005**;20(4):207–12.

- [167] **Ajili F, Laanani A, Zribi A, Zriba S, Ghédira H, Boussetta N, et al.** Myélome du sujet âgé. *Rev Médecine Interne*. **2012**;33:A155.
- [168] **Ben Ghorbel I, Dridi K, Ouakad M, Lamoum M, Smiti KM, Miled M, et al.** Profil clinique et paraclinique du myélome multiple survenant chez des sujets de moins de 60 ans. À propos d'une série de 105 patients. *Rev Médecine Interne*. **2010**;31:S482–S483.
- [169] **Mayara M, Barbouch S, Gaied H, Hajri S, Hidri H, Goucha R, et al.** Atteinte rénale au cours du myélome multiple. *Néphrologie Thérapeutique*. **2012**;8(5):366–7.
- [170] **Elherrar S, Benzakour M, Bouziane H, Echchilali K, Moudatir M, Alaoui FZ, et al.** Myélome multiple : profil clinique et paraclinique en médecine interne. *Rev Médecine Interne*. **2012**;33(2):A155–6.
- [171] **Laanani A, Rakez R, Ghedira H, Boussetta N, Ajili F, Gharsallah I, et al.** Le myélome multiple : aspects clinicobiologiques et modalités thérapeutiques (à propos de 66 cas). *Rev Médecine Interne*. **2013**;34:A96.
- [172] **Roche Y.** Affections hématologiques malignes: lymphomes et myélome multiple. In: Risques médicaux au cabinet dentaire en pratique quotidienne. *Pratique dentaire*. Issy-les-Moulineaux: Elsevier Masson; **2010**. p. 431–44.
- [173] **Bouziane H, Ghazali RE, El Herrar S, Echchilal K, Moudatir M, Alaoui FZ, et al.** Myélome multiple et amylose : à propos de 15 cas. *Rev Médecine Interne*. **2012**;33:A155–6.
- [174] **Ruiz-Argüelles GJ, Gómez-Rangel JD, Ruiz-Delgado GJ, Aguilar-Romero L.** Multiple myeloma in Mexico: a 20-year experience at a single institution. *Arch Med Res*. **2004**;35(2):163–167.
- [175] **Makni S, Zouari R, Barbouch MR, Ayed K, Moalla M, Zakraoui L.** Gammopathies monoclonales en Tunisie. *Rev Fr Transfus Hémodiologie*. **1990**;33(1):31–38.
- [176] **Baudin B.** Syndrome néphrotique. *Rev Francoph Lab*. **2013**;2013(455):51–56.
- [177] **Burnat P, Le Brumant-Payen C, Vest P.** Myélome à chaînes légères : Diagnostic biologique. *Eurobiologiste*. 1993;27:361–8.
- [178] **Eschard J., Pignon B.** Facteurs pronostiques et surveillance du myélome. *Rev Médecine Interne*. **1992**;13(4):273–7.

- [179] **Janvier M.** Immunoglobuline monoclonale et myélome. Devenir et suivi des immunoglobulines monoclonales, nouveaux aspects diagnostiques et thérapeutiques du myélome. *Rev Rhum.* **2008**;75(4):358–61.
- [180] **Greipp PR, Miguel JS, Durie BGM, Crowley JJ, Barlogie B, Bladé J, et al.** International Staging System for Multiple Myeloma. *J Clin Oncol.* **2005**;23(15):3412–20.

Serment de Galien

Je jure en présence des maîtres de cette faculté :

- *D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.*
- *D'exercer ma profession avec conscience, dans l'intérêt de la santé publique, sans jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine.*
- *D'être fidèle dans l'exercice de la pharmacie à la législation en vigueur, aux règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.*
- *De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession, de ne jamais consentir à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.*
- *Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses, que je sois méprisé de mes confrères si je manquais à mes engagements.*

جامعة محمد الخامس
كلية الطب والصيدلة
- الرباط -

قسم الصيدلي

بسم الله الرحمن الرحيم
أوصح بالله العظم

- أن أراقب الله في مهنتي
- أن أبجل أساتذتي الذين تعلمت على أيديهم مبادئ مهنتي وأعترف لهم بالجميل وأبقى دوما وفيا لتعاليمهم.
- أن أزاول مهنتي بوازع من ضميري لما فيه صالح الصحة العمومية، وأن لا أقصر أبدا في مسؤوليتي وواجباتي تجاه المريض وكرامته الإنسانية.
- أن ألتزم أثناء ممارستي للصيدلة بالقوانين المعمول بها وبأدب السلوك والشرف، وكذا بالاستقامة والترفع.
- أن لا أفشي الأسرار التي قد تعهد إلي أو التي قد أطلع عليها أثناء القيام بمهامي، وأن لا أوافق على استعمال معلوماتي لإفساد الأخلاق أو تشجيع الأعمال الإجرامية.
- لأحضى بتقدير الناس إن أنا تقيدت بعهودي، أو أحتقر من طرف زملائي إن أنا لم أف بالتزاماتي.

"والله على ما أقول شهيد"

جامعة محمد الخامس - الرباط
كلية الطب والصيدلة بالرباط

أطروحة رقم: 76

سنة : 2017

اعتلال غامائي وحيدة النسيلة المقرون القصور الكلوي:

من الفيزيولوجيا المرضية إلى تشخيص

(تجربة للمركز الاستشفائي الجامعي ابن سينا بالرباط)

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم :

من طرف

السيد: جان - لوك موهانوكا

المزاد في: 12 نونبر 1983 بوجومبورا (بغندي)

لنيل شهادة الدكتوراه في الصيدلة

الكلمات الأساسية: غلوبولين مناعي وحيد النسلية - إصابة كلوية - ورم تقوي متعدد - اعتلال غامائي
وحيدة النسيلة من تعريف الكلوي.

تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة

رئيسة

السيدة: نعيمة أوزدون

أستاذة في أمراض الكلي

مشرفة

السيدة: منية أبو عبد الله

أستاذة في الكيمياء الحيوية

السيدة: سعيدة طلال

أعضاء

أستاذة في الكيمياء الحيوية

السيد: عز العرب مسرار

أستاذ في علم الدم

السيد: الحسين بلوش

أستاذ في الكيمياء الحيوية