

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

ANNEE: 2018

THESE N°: 49

**GAMMAPATHIES MONOCLONALES :  
ETIOLOGIES, DIAGNOSTIC BIOCHIMIQUE CLASSIQUE  
ET APPORT DES NOUVEAUX BIOMARQUEURS SERIQUES**

**THÈSE**

*Présentée et soutenue publiquement le 05 Avril 2018*

**PAR**

**Mlle. Yamna LANOUARI**

*Née le 23 Octobre 1991 à Settat*

*Pharmacienne Résidente du CHU Ibn Rochd Casablanca*

**Pour l'Obtention du Doctorat en Pharmacie**

**MOTS CLES** : Gammopathies monoclonales – Diagnostic biochimique –  
Chaines légères libres – Hevylite.

**JURY**

**Mr. M. ZOUHDI**

Professeur de Microbiologie

PRESIDENT

**Mme. S. TELLAL**

Professeur de Biochimie

RAPPORTEUR

**Mme. S. EL HAMZAOU**

Professeur de Microbiologie

**Mr. Y. SEKHSOKH**

Professeur de Microbiologie

JUGES

**Mme. M. NAZIH**

Professeur d'Hématologie Biologique

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

سبحانك لا علم لنا إلا ما  
علمتنا إننا أنت العليم الحكيم

سورة البقرة: الآية: 31



**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  
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi  
Pr. SETTAF Abdellatif

Médecine Interne – ***Clinique Royale***  
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. YAHYAOUY Mohamed

Gastro-Entérologie  
Médecine Interne  
Neurologie

### Décembre 1988

Pr. BENHAMAMOUCH Mohamed Najib  
Pr. DAFIRI Rachida

### Décembre 1989

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

### Janvier et Novembre 1990

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

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

### Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed  
Pr. BENSOUDA Adil  
Pr. BOUJIDA Mohamed Najib  
Pr. CHAHED OUAZZANI 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

### Mars 1994

Pr. BENJAAFAR Nouredine  
Pr. BEN RAIS Nozha  
Pr. CAOUI Malika

Chirurgie Pédiatrique  
Radiologie

Médecine Interne – Doyen de la FMPR  
Pathologie Chirurgicale  
Neurologie

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

Anatomie-Pathologique  
Anesthésie Réanimation – Doyen de la FMPO  
Néphrologie  
Chirurgie Générale  
Chirurgie Générale  
Pharmacie galénique  
Ophtalmologie  
Gynécologie Obstétrique  
Biochimie et Chimie  
Pharmacologie  
Histologie Embryologie  
Pédiatrie  
Pharmacologie – Dir. du Centre National PV  
Chimie thérapeutique V.D à la pharmacie+Dir du CEDOC

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



Radiothérapie  
Biophysique  
Biophysique

Pr. CHRAIBI Abdelmjid

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

### **Mars 1994**

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

Endocrinologie et Maladies Métaboliques **Doyen de la FMPA**

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

Urologie  
Chirurgie – Pédiatrique  
Neurologie  
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 Médicale

Radiologie  
Chirurgie Pédiatrie  
Ophtalmologie  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie  
Radiologie



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  
Pr. TAOUFIQ Jallal  
Pr. YOUSFI MALKI Mounia

### Novembre 1998

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

### 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  
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

### 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

Traumatologie-Orthopédie  
Néphrologie  
Cardiologie

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

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

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  
Médecine Interne



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

Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae  
Pr. ROUIMI Abdelhadi\*

Pédiatrie  
Neurologie

### Décembre 2000

Pr. ZOHAIR ABDELAH\*

ORL

### Décembre 2001

Pr. BALKHI Hicham\*  
Pr. BENABDELJLIL Maria  
Pr. BENAMAR Loubna  
Pr. BENAMOR Jouda  
Pr. BENELBARHDADI Imane  
Pr. BENNANI Rajae  
Pr. BENOUACHANE Thami  
Pr. BEZZA Ahmed\*  
Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi  
Pr. BOUMDIN El Hassane\*  
Pr. CHAT Latifa  
Pr. DAALI Mustapha\*  
Pr. DRISSI 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. SABBAH 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\*  
Pr. BENZEKRI Laila  
Pr. BENZZOUBEIR Nadia

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

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 Abdeloibab\*  
 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\*

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\*  
 Pr. TIJAMI Fouad  
 Pr. ZARZUR Jamila

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  
 Chirurgie Générale  
 Cardiologie

#### **Janvier 2005**

Pr. ABBASSI Abdellah  
 Pr. AL KANDRY Sif Eddine\*  
 Pr. ALLALI Fadoua

Chirurgie Réparatrice et Plastique  
 Chirurgie Générale  
 Rhumatologie



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 Ibtissam  
Pr. FAROUDY Mamoun  
Pr. HARMOUCHE Hicham  
Pr. HANAFI Sidi Mohamed\*  
Pr. IDRIS LAHLOU Amine\*  
Pr. JROUNDI Laila  
Pr. KARMOUNI Tariq  
Pr. KILI Amina  
Pr. KISRA Hassan  
Pr. KISRA Mounir  
Pr. LAATIRIS Abdelkader\*  
Pr. LMIMOUNI Badreddine\*  
Pr. MANSOURI Hamid\*  
Pr. OUANASS Abderrazzak  
Pr. SAFI Soumaya\*  
Pr. SEKKAT Fatima Zahra  
Pr. SOUALHI Mouna  
Pr. TELLAL Saida\*  
Pr. ZAHRAOUI Rachida

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

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



## 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 Noureddine  
Pr. HADADI Khalid\*  
Pr. ICHOU Mohamed\*  
Pr. ISMAILI Nadia  
Pr. KEBDANI Tayeb  
Pr. LALAOUI SALIM Jaafar\*  
Pr. LOUZI Lhousain\*  
Pr. MADANI Naoufel  
Pr. MAHI Mohamed\*  
Pr. MARC Karima  
Pr. MASRAR Azlarab  
Pr. MRABET Mustapha\*  
Pr. MRANI Saad\*  
Pr. OUZZIF Ez zohra\*  
Pr. RABHI Monsef\*  
Pr. RADOUANE Bouchaib\*  
Pr. SEFFAR Myriame  
Pr. SEKHSOKH Yessine\*  
Pr. SIFAT Hassan\*  
Pr. TABERKANET Mustafa\*  
Pr. TACHFOUTI Samira  
Pr. TAJDINE Mohammed Tariq\*  
Pr. TANANE Mansour\*  
Pr. TLIGUI Houssain  
Pr. TOUATI Zakia

## Décembre 2007

Pr. DOUHAL ABDERRAHMAN

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  
Hématologie biologique  
Médecine préventive santé publique et hygiène  
Virologie  
Biochimie-chimie  
Médecine interne  
Radiologie  
Microbiologie  
Microbiologie  
Radiothérapie  
Chirurgie vasculaire périphérique  
Ophtalmologie  
Chirurgie générale  
Traumatologie orthopédie  
Parasitologie  
Cardiologie



Ophtalmologie

## Décembre 2008

Pr ZOUBIR Mohamed\*  
Pr TAHIRI My El Hassan\*

## 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  
Pr. KARBOUBI Lamya  
Pr. L'KASSIMI Hachemi\*  
Pr. LAMSAOURI Jamal\*  
Pr. MARMADÉ 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\*

Anesthésie Réanimation  
Chirurgie Générale

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



Anesthésie réanimation  
Médecine interne  
Physiologie  
ORL  
Microbiologie  
Médecine aéronautique  
Biochimie chimie  
Radiologie

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

Chirurgie pédiatrique  
Pédiatrie  
Radiologie  
Chirurgie plastique et réparatrice  
Urologie  
Gastro entérologie  
Anatomie pathologique  
Anesthésie Réanimation  
Chirurgie générale  
Hématologie biologique  
Anatomie pathologique

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

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

Pharmacologie – Chimie  
Toxicologie  
Gastro-Entérologie  
Anesthésie Réanimation  
Anesthésie Réanimation  
Réanimation Médicale  
Anesthésie Réanimation  
Biochimie-Chimie  
Hématologie biologique  
Informatique Pharmaceutique  
  
Anesthésie Réanimation  
Néphrologie  
Chimie Analytique  
Traumatologie Orthopédie  
Anatomie  
Cardiologie  
Réanimation Médicale  
Pédiatrie  
Anesthésie Réanimation  
Radiologie

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\*  
 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\*

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  
 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  
SABIR MARIA  
SBAI IDRISSE KARIM

**\*Enseignants Militaires**

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  
Psychiatrie  
Médecine préventive, santé publique et Hyg.



## 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	Zootchnie
Pr. FAOUZI Moulay El Abbes	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*

*Confrontée à cette page de dédicaces ; déserte et vide ; je me suis demandée que faire : remplir le vide d'un banal « copier-coller » sans esprit et sans âme pour passer à plus important ? Mais n'est ce pas ces moments jugés comme étant les plus banales qui donnent sens à notre vie et la rendent plus importante ? Pourquoi ne pas profiter de cet espace pour oser prendre une photo de mes émotions, de mon esprit en cet instant pour dédier ce modeste travail à :*

### *L'Existence*

#### *DIEU*

*« Rien ne peut exister sans intention, et par conséquent, rien ne peut exister sans créateur ; donc, Dieu existe parce qu'il a créé. »*

*En tout premier lieu, je remercie le bon Dieu, tout puissant, de m'avoir donné la force pour survivre, ainsi que l'audace pour dépasser toutes les difficultés.*

### *La Vie*

#### *MES PARENTS*

*« Auprès de ses parents, les plaisirs sont plus doux et les malheurs moins grands ».*

***Mon papa Bouchaib Lanouari** ton grand cœur me couvre de bonheur et de tendresse depuis mes premiers jours parmi vous. Tu es et seras ma fierté pour toute la vie. A tes cotés je me sens pousser des ailes, tout problème s'envole laissant place à un sentiment de sécurité. Sur tes épaules tu m'as soulevée petite, et sur ces mêmes épaules ma tête se pose pour trouver conseil maintenant et à jamais. Je t'aime.*

***Ma maman Aicha Halal** nous y sommes ! Le jour pour lequel tu t'es donnée autant de mal est arrivé. Tu as toujours été la meilleure amie que tout le monde m'enviait, la meilleure confidente qui soit. T'avoir à mes cotés dans mes moments de doute me consolait, tu as illuminé ma vie, et pour toujours tu seras et resteras la meilleure pour donner vie à mes joies. Je t'aime.*

*J'espère qu'en ce jour l'un de vos rêves se réalise à travers moi en concrétisant le fruit de vos sacrifices. J'espère ne jamais vous décevoir et être toujours à la hauteur de vos attentes.*

## *La Force*

### *MES FRÈRES*

*« Un frère est le meilleur appui et soutien que l'on puisse avoir en cette vie. »*

*Youssef* mon jumeau né 2 ans et demi en retard, nous avons partagé tant de choses malgré les Caractères, les coups de gueules et les colères, on se retrouve toujours grandit de ce que l'on vit tous les deux. Bien sûr que rien ne pourra jamais nous l'enlever bien plus que tout ce que la vie peut nous accorder l'amour sera toujours cette moitié de nous qui reste à faire mon frère ; je crois en toi jusqu'au bout et je te souhaite le meilleur en cette vie.

*Youness* tu es mon grand bonheur, depuis ta naissance on est tous heureux, et c'est en partie grâce à ton côté grincheux. Je t'ai bercé, je t'ai promené, je t'ai câliné (enfin quand tu me laisser faire sans grimacer), mais surtout je t'ai énormément aimé, tu es un cadeau du ciel. Tu es mon petit frère et à jamais j'en serai fier, va au bout de tes rêves, reste fort.

*Vous mes petits-frères occupez une place unique dans ma vie. Je vous offre aujourd'hui cette pensée car vous êtes merveilleux, et comptez beaucoup à mes yeux.*

## *La Motivation*

### *Ma grand-mère l'haja Fatna et oncle Aziz*

*« Nous étions faits pour le ciel, pas pour les plafonds »*

*Avant votre départ vers un lieu sans aucun doute meilleur vous m'avez vu à cet endroit précis et je vous ai promis que j'y arriverai. Je l'ai fait, de là où vous êtes j'espère que vous êtes fier de moi, Vous me manquez tellement.*

## *Le Bonheur*

### *LA FAMILLE*

*« Le bonheur, qui habite aussi bien les chaumières que les palais, prend sa source dans l'union des familles. »*

*Ma tante Aïcha* de mes premiers jours à l'école, et ce jour tu as toujours été présente pour moi : une deuxième Maman ! Rien ne pourra exprimer ce que je ressens et tout ce que tu représente pour moi.

*Ma grand-mère Khadija Benosman* pour sa douceur, je te souhaite une longue vie  
*Tante Malika* je te remercie de ne jamais faire différence entre moi et tes enfants, de me défendre jusqu'au bout ...

*Oncle Ahmed, Abdelmotalib, Ibrahim, Abdelkarim, Omar* je vous dédie ce travail qui est le fruit des liens sacrés qui nous unissent.

*Mina ma sœur* d'une autre mère, je te remercie pour chaque bon moment passé ensemble et je te remercie d'avoir comblé mon absence pour mes parents et frères, je te souhaite une heureuse vie :

### *La famille Anjar et Abiss*

*Mes cousins et cousines*, je suis tellement heureuse d'avoir eu autant de frères et sœurs merveilleux comme vous. La présence de chacun d'entre vous a rendu ma vie plus intéressante, mais surtout riche en souvenirs et pleine d'amour.

## *L'Aventure*

*3zizi*

*« La vie est un voyage et l'amour est ce qui rend ce voyage valable »*

*Mohamed Moussaoui Rahhali* tu as toujours été là pour moi, à m'écouter quand je te raconte mes soucis, à me remonter le moral quand je suis fatigué, tu m'as encouragé quand j'allais baisser les bras, et combien de fois consolé quand j'ai subi un échec, les belles valeurs que tu portes en toi, embellissent ma vie de bonheur, je ne sais pas si t'es entre nous en ce jour mais là où tu es je te dédie ce travail et je te remercie d'exister.

## *La Bonté*

*Fakhreddine Maaloum*

*« La vraie bonté n'attend pas même un retour de reconnaissance ; il lui suffit de la joie inexprimable de voir ses bienfaits fructifier en bonheur pour autrui. »*

*Je te remercie pour les efforts que t'as fournis pour moi, de m'encourager, de croire en moi et surtout d'être toujours là pour moi. Quand je te vois je me dis qu'il existe toujours des bonnes personnes sur terre .*

## *Le Temps*

*L'AMITIEE*

*« Le temps est le meilleur bâtisseur de l'amitié. Il est aussi son témoin et sa conscience. Les chemins se séparent, puis se croisent. »*

***Soufiane Hennani** ! A nos fous rires passés, à nos enfantillages, à tant de souvenirs partagés, tout simplement parce qu'entre toi et moi, c'est évident. Le tourbillon de la vie nous oblige parfois à ne pas prendre de nos nouvelles aussi souvent qu'on l'espère, mais le lien qui nous uni est beaucoup plus grand, mon préféré de tous les temps*

***Soukaina El Jouaidi** tu as été présente dans le temps des besoins, celle à qui j'ai confié mes joies, mes peines, mes souvenirs. Tu es vraiment quelqu'un de bien à mes yeux, il fallait que tu le saches. Nul ne sait ce que la vie nous réserve, mais notre amitié fait partie des choses que je ne veux jamais voir changer.*

***Rajaa Mabchour, Imane Hassoun** nos deux ans à la faculté des sciences font parties des meilleurs moments de ma vie et c'est en grande partie grâce a vous deux. Nous avons su conserver ce lien important à mes yeux et si fort. C'est la raison pour laquelle je tiens aujourd'hui à vous témoigner toute mon amitié. Je vous souhaite tout le bonheur possible.*

***Sara Moussaoui, Faycal bouzoubaa, lamiaa laaroussi, Saad Abouliatim** je vous dédie ce travail et je vous souhaite tout le bonheur du monde*

***El aouni Mohamed, Nezha Boutaam, Zakaria Jaouhari, Hicham Tazi, Samira Bellati, Kaouatar El Ouazzani Touhami, Soufiane El Arji et Ghita El Harouchi** mes anciens je remercie pour votre partage et d'être des grands frères et sœurs juste merci pour tout ! Je vous souhaite une longue vie pleine de bonheur et de succès.*

***Mimi, Manal, Nezha, Ines, Sara, Naima, Nadia, Khaled, Lhaj abderahmane** en souvenir au meilleurs mois de stage, je suis très heureuse de vous avoir connu, vous êtes ma deuxième famille et que l'amitié dure.*

*Amine Haddad, Soufiane El Ghenbaz, Rajaa Abidi, Abdelilah, Othmane Tahiri Joutey, Maha Maarouf, Hamza Choukrallah, Anouar Dakj, hamza Kiram, Anas Benjelloun, Nouhaila Redouane, Yassinne Samouh, Driss Razdi* à mon tour à présent d'espérer que mon travail vous rend fier, vous êtes des belles personnes, que j'ai eu le plaisir de côtoyer pendant mon cursus d'internat et qu'avec vous j'ai partagé de merveilleux moments, je vous souhaite toute la réussite et tout le bonheur.

*Yasmina, Safaa, Nouhaila, Sara, Oumaina, Nadine* ; votre présence a donné vie à mon cursus, beaucoup de bonheur et succès dans votre vie.

*Issam zatni et Yassine Abouliatim* Je ne peux trouver les mots justes et sincères pour vous exprimer mon affection et mes pensées, vous êtes pour moi des amis sur qui je peux compter, c'est vrai que ça ne fait pas longtemps qu'on se connaît mais vous avez une grande place en ma vie, je vous aime .

*Amine cheikh, mehdi cheikh, Ilias El Aroussi, Taoufik Saibari, Hamza El Anfassi et Abdelouahed El Ouahabi*

En témoignage de l'amitié qui nous uni et des souvenirs de tous les moments que nous avons passé ensemble, je vous dédie ce travail et je vous souhaite une Vie pleine de santé et de bonheur.



*Remerciements*

*A notre maitre et président de thèse*

*Monsieur le professeur ZOUHDI Mimoun*

*Professeur de Microbiologie*

*C'est un grand plaisir pour moi de vous voir présider et juger ma thèse.*

*Votre compétence et votre modestie font de vous un exemple à suivre.*

*Veillez trouver dans ce travail le témoignage de mon respect.*

*A notre maitre et rapporteur de thèse*

*Madame le professeur TELLA Saida*

*Professeur de Biochimie*

*Vous m'avez fait un grand honneur en acceptant de diriger ma thèse. Je suis très touchée par votre disponibilité, par le réconfort que vous m'avez apporté lors de l'élaboration de ce travail et surtout par votre grande patience. Vos qualités professionnelles et humaines me servent d'exemple.*

*Veillez trouver ici, Professeur, l'expression de ma profonde gratitude.*

*A notre maitre et juge de thèse*

*Madame le professeur EL HAMZAOUI Sakina*

*Professeur de Microbiologie*

*Vous m'avez fait l'honneur d'être mon chef et de faire partie de mon jury. Acceptez, cher maître, l'hommage de ma gratitude qui, si grande qu'elle puisse être, ne sera jamais à la hauteur de votre dévouement.*

*À notre maître et juge de thèse*

*Monsieur le professeur SEKHSOKH Yessine*

*Professeur de Microbiologie*

*Nous sommes particulièrement heureux et honorés que vous avez bien accepté de juger notre thèse.*

*Nous avons été particulièrement touché par la simplicité, la gentillesse et la rigueur de travail qui vous caractérisent.*

*Permettez nous de vous exprimer notre profond respect et vive reconnaissance.*

*A notre maître et juge de thèse*

*Madame le professeur NAZIH Mouna*

*Professeur de Hématologie biologique*

*Vous m'avez fait l'honneur de faire partie de mon jury. J'ai pu apprécier l'étendue de vos connaissances et vos grandes qualités humaines.*

*Veillez accepter, Professeur, mes sincères remerciements et mon profond respect.*

# *Liste des abréviations*



## Abréviations

<b>AAL</b>	: Amylose AL, à chaînes légères (L pour light en anglais)
<b>ABC</b>	: Activated B cells (cellules B activées)
<b>Ac</b>	: ANTICORPS
<b>Ag</b>	: Antigène
<b>AH</b>	: Amylose à chaînes lourdes (H pour hight en anglais)
<b>AHL</b>	: Amylose à chaînes lourdes et légères (H pour hight, L pour light)
<b>ALK</b>	: Anaplastic lymphoma kinase (kinase du lymphome anaplasique)
<b>ASCT</b>	: Autologous stern cell transplantation (autogreffe des cellules souches hématopoïétiques)
<b>ASH</b>	: American society of hematology
<b>BCL</b>	: Lymphomes des cellules B
<b>BCL</b>	: B-cell lymphoma (lymphome à cellule B)
<b>BCR</b>	: B-cell receptor (récepteur des cellules B)
<b>BNP</b>	: Peptide natriurétique de type B
<b>Bom</b>	: Biopsie ostéo médullaire
<b>CD</b>	: Cluster de différenciation
<b>CH</b>	: Chaîne lourde (H pour highten anglais)
<b>CHU</b>	: Centre Hospitalier Universitaire
<b>CLL</b>	: Chaîne légère libre
<b>CRAB</b>	: Acronyme de calcemia, de Renal insufficiency, d'anemia et de bone lesions (hypercalcémie, insuffisance rénale, anémie ou atteinte osseuse)
<b>CRP</b>	: Protéine C réactive

<b>CRS</b>	: Cellule de Reed-Sternberg
<b>del</b>	: Délétion
<b>DLP</b>	: Dyscrasie lymphoplasmocytaire
<b>EBV</b>	: Epstein-Barr virus (virus d'Epstein-Barr)
<b>EORTC</b>	: European Organization for Research and Treatment of Cancer (Organisation européenne pour la recherche et le traitement du cancer)
<b>EPS</b>	: électrophorèse des protéines sériques
<b>Fab</b>	: Fragment antigen binding
<b>Fc</b>	: Fragment cristallisable
<b>GCB</b>	: Germinal center B cell (cellule B du centre germinal)
<b>GM</b>	: Gammopathie monoclonale
<b>HCDD</b>	: Heavy chain deposition disease (maladie de dépôt des chaînes lourdes)
<b>HLC</b>	: Chaines légères et lourdes
<b>IEPS</b>	: Immunoélectrophorèse des protéines sériques
<b>IF</b>	: Immunofixation
<b>iFLC</b>	: Involved FLC : FLC impliqué
<b>IFM</b>	: Intergroupe francophone du myélome
<b>IFPS</b>	: Immunofixation des protéines sériques
<b>IFPU</b>	: Immunofixation des protéines urinaires
<b>IFS</b>	: Immunofixation sérique
<b>IFS</b>	: Immunofixation sérique
<b>Ig</b>	: Immunoglobuline
<b>Igm</b>	: Immunoglobuline monoclonale
<b>IIMM</b>	: Myélome multiple à immunoglobuline intact

<b>IM</b>	: Immunoglobuline monoclonale
<b>IMWG</b>	: International Myeloma Working Group (Groupe international de travail sur le myélome)
<b>IRM</b>	: Imagerie par résonance magnétique
<b>ISS</b>	: International Staging System (score pronostic international)
<b>KDIGO</b>	: Kidney Disease : improving global outcomes
<b>LAI</b>	: Lymphome angio-immunoblastique
<b>LCDD</b>	: Light chain deposition disease (maladie de dépôts des chaînes légères ou maladie de Randall)
<b>LH</b>	: Lymphome de Hodgkin
<b>LHCDD</b>	: Light and heavy chain deposition disease (maladie de dépôt des chaînes légères et lourdes)
<b>LLC</b>	: Leucémie lymphoïde chronique
<b>LLP</b>	: Lymphome lymphoplasmocytaire
<b>LNH</b>	: Lymphome non-hodgkinien
<b>LT</b>	: Lymphocyte T
<b>MAG</b>	: Myelin associated glycoprotein
<b>MALT</b>	: Mucosa associated lymphoid tissue (tissu lymphoïde associé aux muqueuses)
<b>MCL</b>	: Myélome à chaînes légères
<b>MDE</b>	: Myeloma defining events
<b>MGUS</b>	: Monoclonal gammopathy of undetermined significance (gammopathie monoclonale de signification indéterminée)
<b>MIDD</b>	: Monoclonal immunoglobulin deposition disease (maladie de dépôt d'immunoglobuline monoclonale)

<b>MM</b>	: Myélome multiple
<b>MMCL</b>	: Myélome multiple à chaîne légère
<b>MW</b>	: Maladie de Waldenström
<b>NK</b>	: Natural Killer (cellules tueuses naturelles)
<b>OMS</b>	: Organisation mondiale de la santé
<b>PBJ</b>	: Proteinurie de Bence
<b>protéine-M</b>	: protéine monoclonale
<b>RER</b>	: Reticulum endoplasmique rugueux
<b>RKL</b>	: ratio $\kappa/\lambda$
<b>SEER</b>	: US Surveillance Epidemiology and End Results Program (programme américain de surveillance épidémiologique)
<b>SFLC</b>	: Chaînes légères libres sériques
<b>SMM</b>	: Smouldering multiple myeloma (Myélome indolent)
<b>SMM</b>	: Symptomatic multiple myeloma
<b>TH</b>	: Lymphocyte T helper
<b>UFLC</b>	: Uninvolved FLC : FLC non impliquée
<b>VGPR</b>	: Very good partial response
<b>VRD</b>	: Velcade-verlimid-dexaméthasone
<b>VS</b>	: Vitesse de sédimentation
<b>vWF</b>	: Facteur de Von Willebrand
<b><math>\beta</math>2M</b>	: Beta 2 microglobuline



*Liste des illustrations*

## Liste des figures

<b>Figure 1</b> : Schéma d'une immunoglobuline.....	6
<b>Figure 2</b> : Protéinogramme illustrant un profil de gammopathie monoclonale avec une Igm migrant en position gamma.....	11
<b>Figure 3</b> : Stade de maturation lymphopoïétique et localisation de la cellule B dont est issu le clone tumoral .....	14
<b>Figure 4</b> Evolution de l'incidence du myélome multiple avec l'âge : répartition selon le sexe et l'origine ethnique.....	16
<b>Figure 5</b> : Images radiologiques montrant l'ostéocondensation diffuse de hanche et les plages multiples d'ostéolyse sur crâne.....	19
<b>Figure 6</b> : Stade de maturation lymphopoïétique et localisation de la cellule B auxquels estrattaché le clone tumoral .....	20
<b>Figure 7</b> : Stade de maturation lymphopoïétique et localisation de la cellule B dont est issu le clone tumoral.....	25
<b>Figure 8</b> : Stade de maturation lymphopoïétique et localisation de la cellule B dont est issue le clone tumoral.....	31
<b>Figure 9</b> : Etapes de différenciation des lymphocytes B matures. ....	35
<b>Figure 10</b> Stade de maturation lymphopoïétique et localisation de la cellule B dont est issu le clone tumoral d'Igm en périphérie.....	37
<b>Figure 11</b> : Mécanisme général de synthèse d'une Ig monoclonale.....	40
<b>Figure 12</b> : 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. ....	42
<b>Figure 13</b> : Stade de maturation lymphopoïétique et localisation de la cellule B dont est issue le clone tumoral : le myélome provient d'un clone de plasmocytes proliférant au niveau médullaire. ....	44

<b>Figure 14</b> : Chronologie d'évolution vers le myélome multiple.....	45
<b>Figure 15</b> : Chronologie d'évolution de la maladie de Waldenström.....	46
<b>Figure 16</b> : Algorithme pour la prise en charge d'une gammopathie monoclonale retrouvée à la prise de sang.....	48
<b>Figure 17</b> : Électrophorèses des protéines sanguines. ....	52
<b>Figure 18</b> : Immunofixation des protéines sanguines (IFS) : protéine monoclonale .....	53
<b>Figure 19</b> : Normalisation des tests sériques et urinaires pendant le suivi .....	59

## Liste des tableaux

<b>Tableau I</b> : Description des différents isotypes de chaînes lourdes .....	8
<b>Tableau II</b> : Critères diagnostiques pour classer les macroglobulinémies essentielles et la maladie de Waldenström .....	28
<b>Tableau III</b> : Ionogramme sanguin au cours du plasmocytome solitaire .....	30
<b>Tableau IV</b> :: Tableau récapitulatif de principaux critères de diagnostic des lymphomes.....	36
<b>Tableau V</b> : Tableau récapitulatif des taux de calcémie, de créatinémie et d'hémoglobine au cours de la gammapathie monoclonale de signification indéterminée .....	41
<b>Tableau VI</b> : Prévalence des gammapathies monoclonales à la Mayo clinic.....	47
<b>Tableau VII</b> : Nouveaux critères de définition du myélome.....	57



# *Sommaire*

<b>Introduction</b> .....	1
<b>I. Les immunoglobulines</b> .....	4
I.1. Définition .....	5
I.2. Rôle .....	6
I.3. Structure .....	6
I.4. Classes .....	7
I.5. Biosynthèse des Ig dans les plasmocytes .....	9
<b>II. Gammopathies monoclonales</b> .....	10
II.1. Immunoglobuline monoclonale .....	12
II.1.1. Immunoglobuline monoclonale : paramètre constant .....	12
II.1.2. Immunoglobuline monoclonale « d'accompagnement » .....	12
II.1.3. Myélome sans Igm ou protéine monoclonale .....	12
II.2. Entités nosologiques générant des Igm .....	13
II.2.1. Myélome .....	13
II.2.1.1. Définition .....	13
II.2.1.2. Circonstances de découverte .....	15
II.2.1.3. Epidémiologie .....	15
II.2.1.4. Manifestations cliniques .....	16
II.2.1.5. Signes biologiques .....	17
II.2.1.6. Critères de diagnostic .....	18
II.2.2. Amylose AL .....	20
II.2.2.1. Définition .....	20

II.2.2.2. Epidémiologie .....	21
II.2.2.3. Manifestations cliniques .....	21
II.2.2.4. Signes biologiques .....	22
II.2.2.5. Critères de diagnostic.....	22
II.2.3. Maladie de Randall .....	23
II.2.3.1. Définition .....	23
II.2.3.2. Epidémiologie .....	23
II.2.3.3. Manifestations cliniques .....	24
II.2.3.4. Signes biologiques .....	24
II.2.3.5. Critères de diagnostic.....	24
II.2.4. Maladie de Waldenström.....	25
II.2.4.1. Définition .....	25
II.2.4.2. Epidémiologie .....	26
II.2.4.3. Manifestations cliniques .....	26
II.2.4.4. Signes biologiques .....	27
II.2.4.5. Critères de diagnostic.....	27
II.2.5. Plasmocytome solitaire.....	28
II.2.5.1. Définition .....	28
II.2.5.2. Epidémiologie .....	28
II.2.5.3. Manifestations cliniques .....	29
II.2.5.4. Signes biologiques .....	29
II.2.5.5. Critères de diagnostic.....	30
II.2.6. Autres syndromes lymphomes prolifératifs s'accompagnant d'Ig monoclonales	30

II.2.6.1. Les lymphomes.....	30
a) Définition.....	30
b) Epidémiologie.....	31
c) Manifestations cliniques.....	32
d) Signes biologiques.....	34
e) Critères de diagnostic.....	34
2.2.6.2. La leucémie lymphoïde chronique.....	37
a) Définition.....	37
b) Epidémiologie.....	38
c) Manifestations cliniques.....	38
d) Signes biologiques.....	38
e) Critères de diagnostic.....	39
II.3. Différents niveaux d'expression des gammopathies.....	39
II.3.1. De la gammopathie monoclonale de signification indéterminée au myélome multiple.....	41
II.3.1.1. Gammopathies monoclonales de signification indéterminée.....	41
a) Epidémiologie.....	42
b) Manifestations cliniques.....	43
II.3.1.2. Myélome indolent.....	43
a) Epidémiologie.....	44
II.3.1.3. Myélome multiple.....	45
II.3.2. De la macroglobulinémie essentielle à la macroglobulinémie de Waldenström....	45
<b>III. Etapes d'identification biochimique.....</b>	<b>49</b>
III.1. Électrophorèse des protéines sériques.....	51

III.2. Immunofixation des protéines sériques ou sanguines .....	53
III.3. Dosage pondéral des immunoglobulines.....	54
III.4. Analyse des urines.....	54
III.5. Dosage des sFLC dans la nouvelle définition du myélome multiple.....	54
III.5.1. Nouveaux critères de définition du MM.....	57
III.5.2. Est-il possible de remplacer l'analyse immunochimique des urines de 24 h par le dosage sérique des chaînes légères libres ? .....	58
III.5.3. Rôle du nouveau test Hevylite dans le suivi des myélomes multiples .....	63
<b>Conclusion</b> .....	67
<b>Résumés</b>	
<b>Références bibliographiques</b>	



# *Introduction*

Les immunoglobulinopathies monoclonales (IM) improprement appelées gammopathies monoclonales (GM) regroupent des pathologies diverses, liées à la prolifération incontrôlée d'un clone unique lymphoplasmocytaire ou plasmocytaire au niveau du tissu hématopoïétique. Il en résulte une augmentation sélective d'une seule espèce moléculaire d'immunoglobuline, dite monoclonale, constituée d'un seul type de chaîne lourde et un seul type de chaîne légère ou parfois incomplète, représentée seulement par sa chaîne lourde ou légère.

Leur découverte est une situation médicale fréquente, en raison de la systématisation des demandes d'électrophorèse des protéines sériques en pratique courante, du vieillissement de la population et de l'amélioration de la sensibilité des techniques de diagnostic biologique. Leur prévalence est en effet, de nos jours, importante puisqu'elle est estimée à 1% dans la population générale et de 3% chez les sujets de plus de 50 ans. [1,2]

Leur mise en évidence conduit soit au diagnostic d'IM malignes (maladies de Kahler, de Waldenström...) requérant une prise en charge thérapeutique adaptée, soit à celui de gammopathies monoclonales de signification indéterminée (GMSI ou MGUS) qui ne sont ni malignes ni bénignes, mais nécessitant une surveillance clinique et biologique à vie [3].

Il faut remonter au XIX e siècle pour voir apparaître les premières notions d'IM avec la description par le docteur S. Solly du premier cas du myélome en 1844. Plus tard, en 1964, Jean Waldenström sera le premier, à préciser le classement nosologique des IM et à attirer l'attention sur des cas où celles-ci ne sont pas liées à un syndrome immunoprolifératif malin [4]. Les études sur ces gammopathies dans les années suivantes vont tour à tour les nommer idiopathiques, cryptogénétiques ou asymptomatiques [5]. Ce concept d'IM « bénigne » sera transformé par Kyle en « Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance » ou MGUS traduit en français en « Gammopathies Monoclonales de Signification Indéterminée » (GMSI), du fait de l'observation des cas de transformation maligne au cours de la surveillance [6]. Les études qui ont suivi tant au niveau de la Mayo Clinic que dans d'autres groupes de patients [7,8], ont confirmé les premières conclusions de Kyle, et le terme est définitivement adopté depuis. Le diagnostic des GMSI est un diagnostic d'élimination devant des critères cliniques, biologiques et radiologiques. Leur prise en charge constitue un enjeu médico-

économique non négligeable à l'égard de leur fréquence. Le premier enjeu est la nécessité d'une stratégie diagnostique fondée sur des données cliniques et biologiques simples. Le second est constitué par la surveillance adaptée au risque de transformation maligne qui est relativement hétérogène.

Au cours des dernières décennies, de nouveaux biomarqueurs sériques ont été développés pour la pratique de routine au laboratoire, comme le dosage des chaînes légères libres sériques et plus récemment le dosage des isotopes de chaînes lourdes et légères d'immunoglobulines (Hevylite).

Dans ce travail, après des rappels sur les gammopathes monoclonales, leurs étiologies et diagnostic classique, nous détaillerons l'intérêt des nouveaux biomarqueurs (Test Hevylite) dans la prise en charge des gammopathies monoclonales du fait des avantages techniques qu'il confère et des informations cliniques sensibles et uniques que l'on peut en tirer .



# *I. Les immunoglobulines*

## I.1. Définition :

Les Immunoglobulines (Igs) sont le support de l'immunité spécifique humorale [1]. Ce sont des protéines du sérum sanguin sécrétées par les plasmocytes, issus des lymphocytes (globules blancs intervenant dans l'immunité humorale) de type B en réaction à l'introduction dans l'organisme d'une substance étrangère (antigène) [2].

Les Igs sont soit libres dans le sérum, soit fixées à la surface des lymphocytes B. Elles correspondent alors au récepteur des lymphocytes B pour l'Ag [2]. Les Ig tirent leur nom de la découverte qu'elles migrent avec les protéines globulaires lorsqu'un sérum immun (contenant des Ac) est placé dans un champ électrique [3]. Elles appartiennent au groupe des gammaglobulines.

Les Ig sont caractérisées par un certains nombres de propriétés :

- Dualité fonctionnelle : les Ig présentent deux pôles fonctionnels (régions variables, impliquées dans les fonctions de reconnaissance de l'Ag et régions constantes, responsables des fonctions effectrices.
- Dualité structurale: constitution par deux types de chaînes légères et lourdes.
- Hétérogénéité : c'est l'utilisation des Igs humaines comme immunogènes qui a permis de définir les différentes spécificités antigéniques qu'on peut classer en trois types [4] :
- Spécificité isotypique : Uniforme pour tous les individus d'une même espèce animale, elle définit les catégories (classes, sous classe, types) des Ig. Chez l'homme, appartiennent à ce type de spécificité les cinq classes principales d'Igs (IgG, IgA, IgM, IgD, IgE), ainsi que les sous-classes de chaînes lourdes (IgG1 à IgG4, IgA1, IgA2) et les types de chaînes légères (kappa et lambda)
- Spécificité allotypique : correspond au polymorphisme génétique existant entre les différents individus d'une même espèce.
- Spécificité idiotypique : liée à l'hypervariabilité du site de liaison à l'Ag. Cette variation est propre à chaque clone de lymphocyte B.

## I.2. Rôle

Au cours de la réponse immunitaire, les Anticorps ont trois fonctions principales [5] :

- Reconnaître des Ags à la surface de corps étrangers tels que bactéries et virus ou à la surface de cellules tumorales.
- Activer le système du complément.
- Recruter des cellules immunocompétentes.

La présence de domaines extrêmement variable aux extrémités des Ac confère une spécificité aux Igs permettant la reconnaissance et fixation sur un Ag.

## I.3. Structure

Une Ig (figure1) est une protéine faite de quatre chaînes polypeptidiques : deux chaînes légères (L) et deux chaînes lourdes (H) identiques. Chaque chaîne légère est reliée à une chaîne lourde par un pont disulfure. Les chaînes elles-mêmes sont repliées en structure tertiaire par des ponts disulfure. Les chaînes lourdes sont glycosylées [6].

- Ces chaînes forment une structure en Y

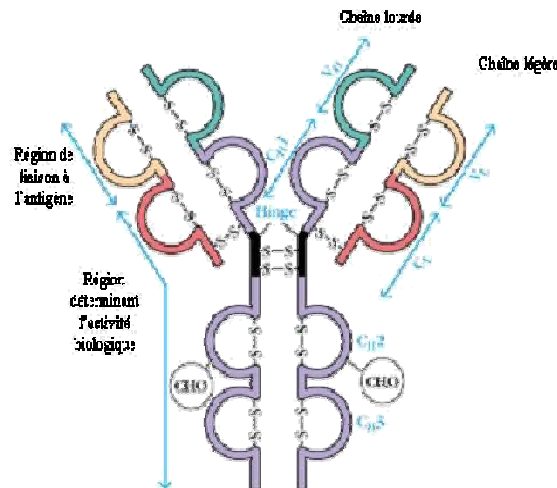


Figure 1 : Schéma d'une immunoglobuline. C : parties constantes, V : parties variable [6].

- **Domaines constants:**

Les domaines constants sont caractérisés par une séquence en acides aminés très proche d'un Ac à l'autre. Chaque chaîne légère en possède un exemplaire noté CL. Les chaînes lourdes comportent, selon la classe d'Ac, trois ou quatre domaines constants CH1, CH2, CH3 et CH4.

Les domaines constants ne sont pas impliqués dans la reconnaissance de l'Ag, mais interviennent dans l'activation du système du complément. Ils possèdent également des sites de liaison aux cellules immunitaires.

- **Domaines variables:**

Une Ig possède quatre domaines variables situés aux extrémités des deux « bras ». L'association entre un domaine variable porté par une chaîne lourde (VH) et le domaine variable adjacent porté par une chaîne légère (VL) constitue le site de reconnaissance (ou paratope) de l'Ag. Ainsi, une molécule d'Ig possède deux sites de liaison à l'Ag, un au bout de chaque bras. Ces deux sites sont identiques, d'où la possibilité de lier deux molécules d'Ag par l'Ac [5].

## **I.4. Classes**

Les isotypes représentent un des niveaux d'hétérogénéités des Ig. Ils permettent de définir des classes et sous-classes. Ces isotypes sont indépendants de la fonction Ac de l'Ig et correspondent à des différences structurales qui donnent naissance à plusieurs variétés d'Ig.

Les isotypes sont identiques chez tous les individus d'une même espèce. Chez l'homme, on décrit cinq isotypes de chaînes lourdes (Tableau I) et deux isotypes de chaînes légères [7] désignées sous le terme kappa et lambda. Les chaînes légères et lourdes sont produites séparément à l'intérieur des plasmocytes et se rassemblent pour former une Ig entière « intacte ». Lorsque les chaînes légères sont attachées aux chaînes lourdes, les chaînes légères sont désignées sous le nom de chaînes légères liées. Cependant, lorsque les chaînes légères ne sont pas attachées aux chaînes lourdes, elles sont appelées chaînes légères libres. Pour des raisons inconnues, les plasmocytes produisent généralement plus de chaînes légères que nécessaire pour créer les Ig entières ou les protéines monoclonales [8].

Tableau I : Description des différents isotypes de chaînes lourdes [8].

Caractéristiques	IgG	IgM	IgA	IgD	IgE
<b>Structure</b>	Monomère	Pentamère	Dimère (avec un composant sécrétoire)	Monomère	Monomère
<b>Pourcentage d'Ac sérique total.</b>	80%	5-10%	10-15% *	0.2%	0.00005%
<b>Localisation</b>	Sang, la lymph., l'intestin	Le sang, la lymph., la surface des cellules B (comme monomère)	Sécrétions (larmes, salive, le mucus, l'intestin, le lait) le sang, la lymph.	la surface des cellules B, le sang, la lymph.	Cellules basophiles à travers le corps, sang
<b>Masse moléculaire</b>	150.000	970.000	405.000	175.000	190.000
<b>Demi-vie dans le sérum</b>	23 jours	5 jours	6 jours	3 jours	2 jours
<b>Fixation du complément</b>	Oui	Oui	Non	Non+	Non
<b>Transfert placentaire</b>	Oui	Non	Non	Non	Non
<b>Fonctions connues</b>	Améliore la phagocytose, neutralise les toxines et virus ; protège le fœtus et le nouveau-né	Particulièrement efficace contre les micro-organismes et les Ags agglutinants ; premiers produits en réponse aux infections initiales	protection localisée sur les surfaces muqueuses	Fonction dans sérum non connu, la présence sur les fonctions des cellules B dans l'initiation de la réponse immunitaire	Les réactions allergiques

\* Pourcentage dans le sérum uniquement. Si les muqueuses et les sécrétions corporelles sont incluses, le pourcentage est beaucoup plus élevé

+ Peut-être oui par voie alternative

## **I.5. Biosynthèse des Ig dans les plasmocytes**

Les chaînes légères (L) et lourdes (H) sont synthétisées de manière séparée au niveau des ribosomes du Reticulum Endoplasmique Rugeux . Ensuite, deux possibilités : soit H et L s'unissent en donnant HL puis H<sub>2</sub>L<sub>2</sub> ; soit 2 H s'unissent donnant H<sub>2</sub>, puis H<sub>2</sub>L<sub>1</sub> puis H<sub>2</sub>L<sub>2</sub>.

L'oligosaccharide (N glycosylation) : sa synthèse débute au niveau du réticulum endoplasmique rugueux, et se poursuit au niveau de l'appareil de Golgi.

La molécule synthétisée chemine dans le RER vers l'appareil de Golgi : celui-ci va concentrer, terminer la glycosylation, et former des vésicules qui vont fusionner à la membrane . Par pinocytose inverse le contenu de ces vésicules va se déverser dans le milieu extérieur.

Pour les IgM pentamères ou les IgA dimères, l'assemblage a lieu au moment de la sécrétion ou à l'extérieur du plasmocyte.

Le carbohydrate facilite l'excrétion hors de la cellule.

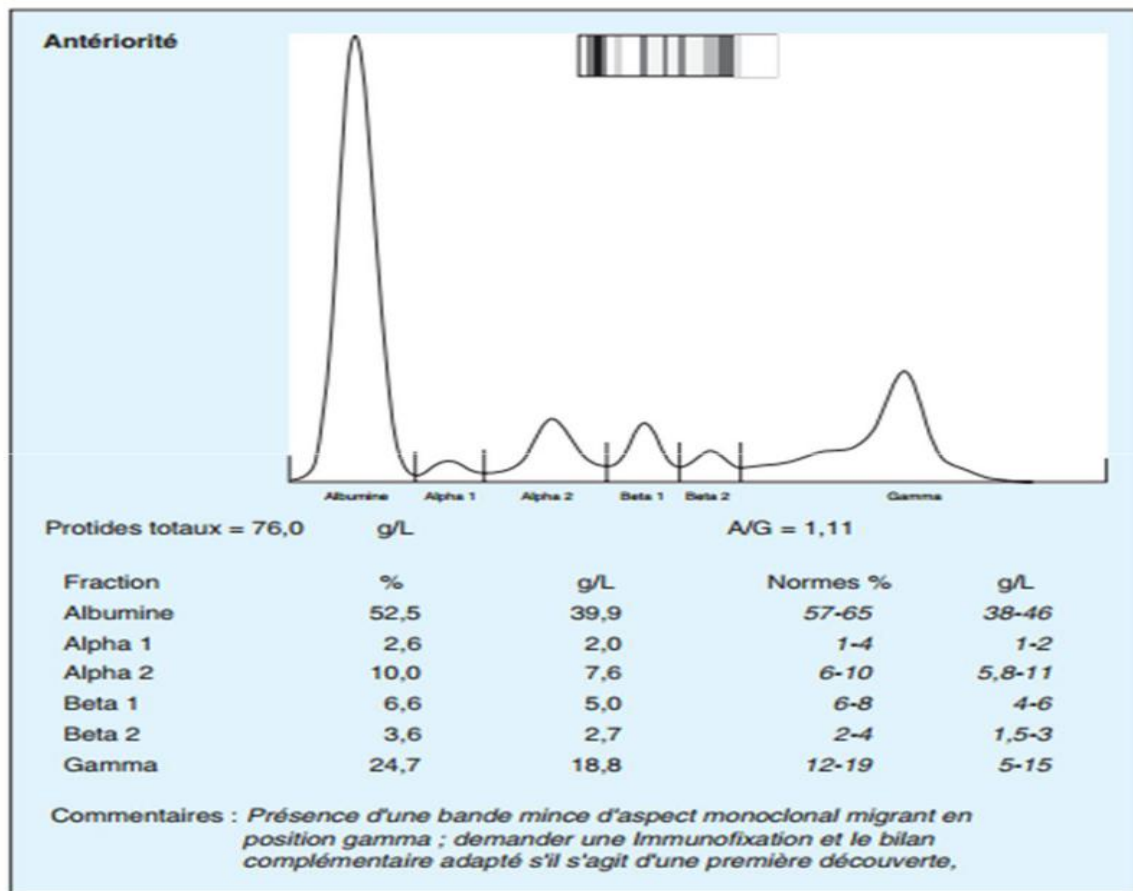
Les chaînes H non assemblées aux chaînes L restent dans la cellule, couplées à une protéine BIP, qui peut être déplacée par la chaîne L (dans certains LNH et maladies des chaînes lourdes, une partie de H est délétée, avec perte du site de fixation à BIP (sur le CH1) et la chaîne H incomplète est sécrétée [9].



*II. Gammopathies  
monoclonales*

Les immunoglobulinopathies monoclonales sont de façon générale improprement nommées gammopathies monoclonales, en raison de la migration sélective de la majorité des Ig en zone  $\gamma$  (**figure 2**). En effet, certaines Ig peuvent migrer en zone  $\beta$  ou  $\alpha_2$ , etc. Par ailleurs dans la zone  $\gamma$ , 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 monoclonale dans le sang ou dans l'urine [95].



**Figure 2: Protéinogramme illustrant un profil de gammopathie monoclonale avec une Igm migrant en position gamma [94].**

## **II.1. Immunoglobuline monoclonale**

### **II.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 myélome multiple MM, le myélome multiple à chaînes légères, l'amylose AL et la Maladie de Waldenstrom 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. Elle est détectée par électrophorèse des protéines sériques (EPS) et immunofixation des protéines sériques (IFPS) ou urinaires (IFPU) [10].

### **II.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 [17]. Pour déterminer le caractère malin de ces maladies on est appelé à utiliser d'autres méthodes de détection telle que l'immunohistochimie en anatomopathologie [13].

### **II.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 myélomes non sécrétant, myélome non excréteur et myélome paucisécrétant (taux d'IgM non détectables) [14].

## **II.2. Entités nosologiques générant des Igm**

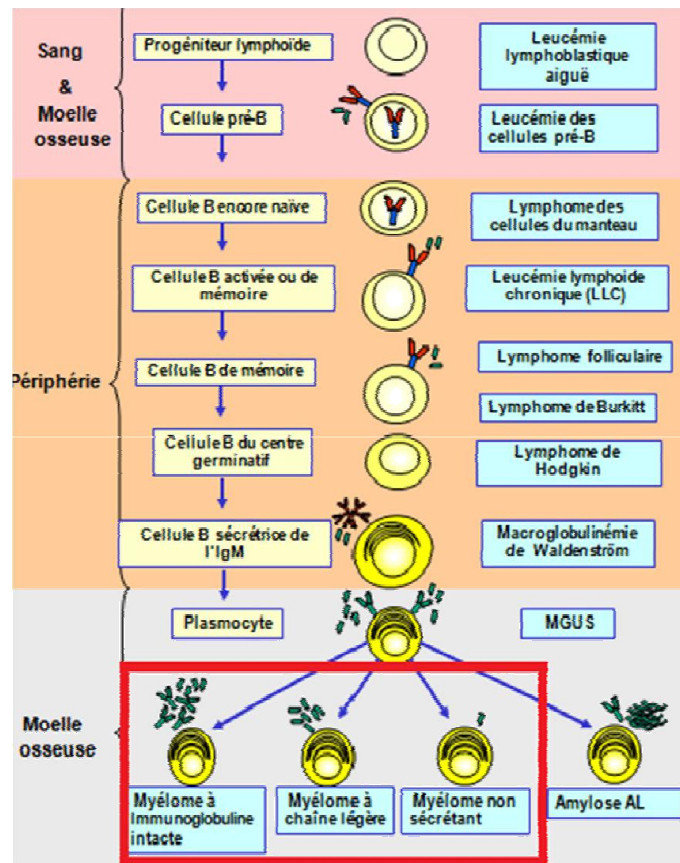
Les entités nosologiques générant des Igm sont multiples et très diverses. L'objectif de ce chapitre n'est pas de présenter une liste exhaustive mais d'en décrire les principales entités.

### **II.2.1. Myélome**

#### **II.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 [15,16].

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 3**) [96].



**Figure 3: 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 [19]. 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 ». Celle – ci est 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 [19].

• **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 [20].

• **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 [20].

### **II.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.

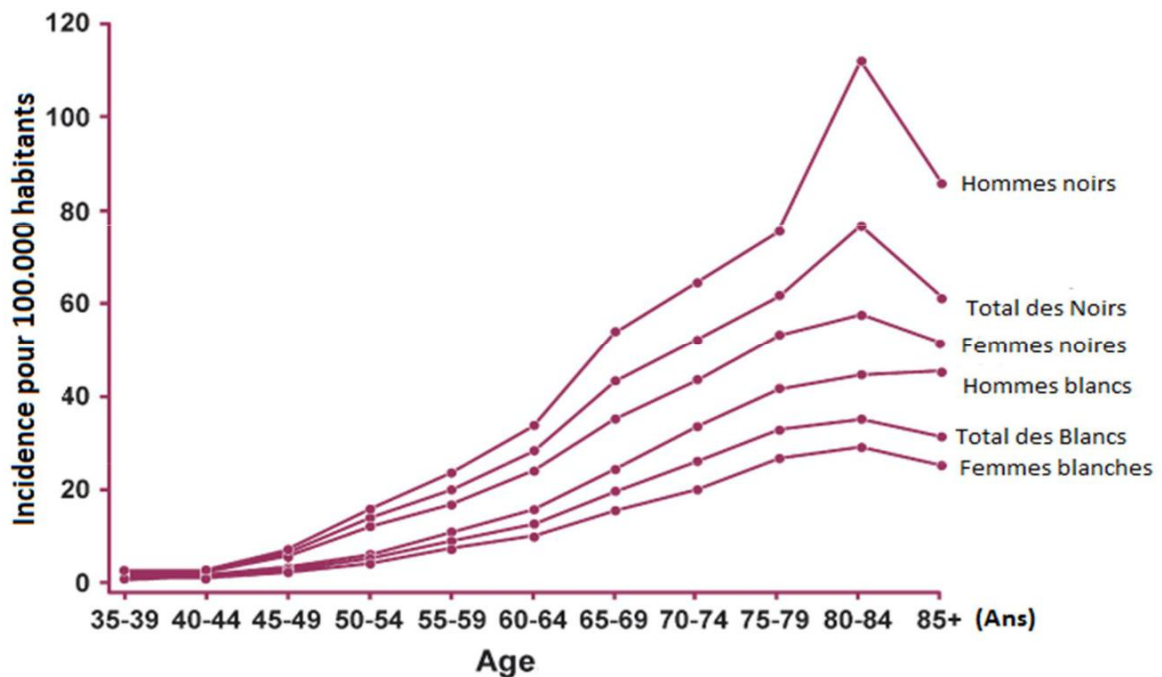
Cette découverte de MM est faite le plus souvent suite aux manifestations cliniques osseuses (douleurs osseuses, fractures), à un syndrome anémique, à une atteinte rénale ou l'altération de l'état général, etc.

### **II.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 [21, 22]. Dans l'Union Européenne, l'incidence est de 5,72 pour 100.000 habitants [23]. En France, son incidence annuelle est de 5 à 6 pour 100.000 habitants, soit environ 3000 nouveaux cas diagnostiqués chaque année [24].

Le MM est une pathologie des personnes âgées dont les taux d'incidence augmentent avec l'âge à partir de 50 ans [16, 25-27]. D'après les données du programme américain *Surveillance, Epidemiology and End Results* (SEER) pour la 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 4*) [16].



**Figure 4** Evolution de l'incidence du myélome multiple avec l'âge : répartition selon le sexe et l'origine ethnique (Etats-Unis, 1975-2003)[16].

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 [16,23].

#### **II.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 [28].

L'altération de l'état général représente un des signes les plus retrouvés au moment du diagnostic avec asthénie, amaigrissement, anorexie ou fièvre [24].

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 [18].

Les infections des voies urinaires et respiratoires récurrentes sont les 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 [24,32-33].

L'atteinte rénale se manifeste chez 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 protéine de Tamm-Horsfall, dans les tubules distaux [18,24]. 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.

### **II.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 [20];

- 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 [20] ;

- Au niveau de la biopsie médullaire, on confirme l'infiltration plasmocytaire, partielle ou diffuse et l'hypoplasie myéloïde associée [20] ;

- 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  $\gamma$ -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 [20] ;

- 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 créatininémie élevée. Cependant, seule la clairance rénale de la créatinine permet de suivre la progression d'insuffisance rénale. Selon une classification internationale Kidney Disease : improving global outcomes KDIGO (2009) [34], au cours de :

.l'insuffisance rénale modérée, elle est de 30 à 59 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> ;

.l'insuffisance rénale sévère, elle est de 15 à 29 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> ;

.l'insuffisance rénale terminale, elle est inférieure à 15 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>.

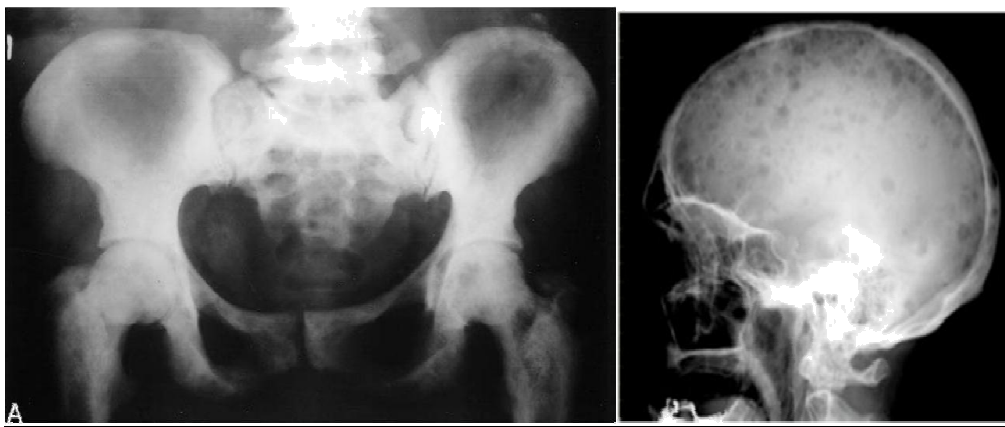
#### **II.2.1.6. Critères de diagnostic**

Selon le groupe international de travail sur le myélome (*International Myeloma Working Group*, IMWG) tenu en 2009, les critères diagnostiques du MM actualisés sont [35]:

- 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  $\kappa/\lambda$  (RKL) anormal sur le dosage des CLL peut satisfaire ce critère car plus sensible ;

- 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% ;
  - 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 µmol/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 5*).



**Figure 5: Images radiologiques montrant l'ostéocondensation diffuse de hanche et les plages multiples d'ostéolyse sur crâne**

## II.2.2. Amylose AL

### II.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 6*) [12,36].

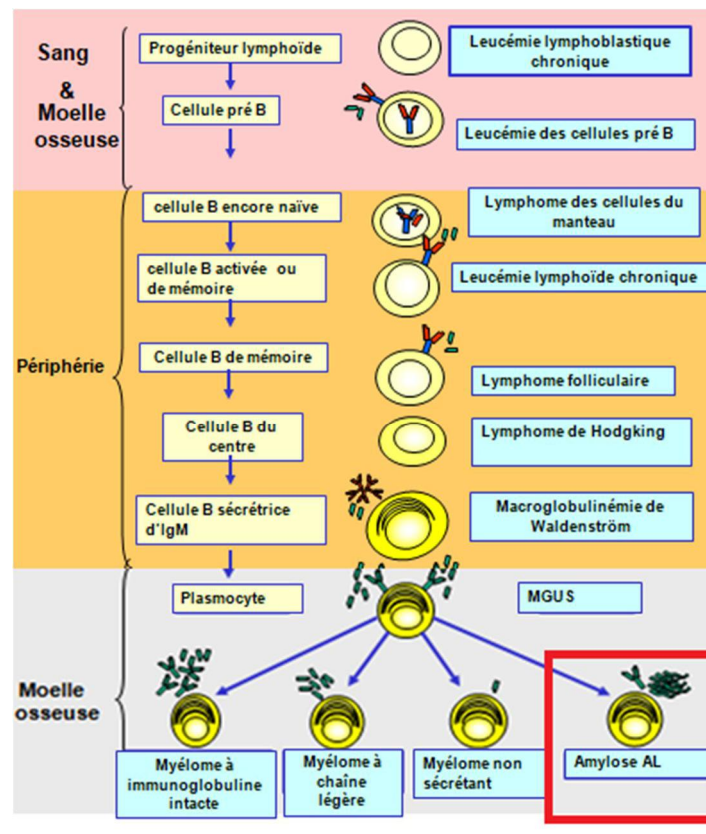


Figure 6: Stade de maturation lymphopoïétique et localisation de la cellule B auxquels est rattaché le clone tumoral : l'Amylose AL systémique provient d'un clone de plasmocytes proliférant au niveau médullaire [12]

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 [37].

L'AAL est principalement causée par l'accumulation des CLL  $\lambda$  qui sont : 2 à 4 fois plus fréquentes que celle des CLL  $\kappa$  demeurant l'apanage de la maladie de Randall [38].

### **II.2.2.2. Epidémiologie**

L'AAL est une maladie rare dont l'incidence ajustée 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) [23]. Dans ce même Etat, l'incidence a été estimée à 8,9 nouveaux cas par an et par million d'habitants [39]. 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 [39]. Il existe une prédominance masculine modérée de l'AAL, avec une sex-ratio de 1,68 en faveur des hommes [39]. 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 [38]. 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 Maladie de Wwaldenstrom (MW) (5% des MW) [23,38].

### **II.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 [40]. 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 [40]. Les atteintes cutanées (purpura, ecchymoses...), gastro-intestinales (motilité digestive, malabsorption...), spléniques et hépatiques sont également observées [38,40]. Les dépôts pulmonaires sont souvent associés à une Igm d'isotype IgM [40].

#### **II.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  $\lambda$  [97]. Au cours de l'absence d'atteinte cardiaque, les taux de marqueurs cardiaques doivent être normaux : le peptide natrurétique de type B (BNP) inférieur à 5 pg/ml et la troponine T inférieure à 0,03 ng/ml [37].

Si l'AAL est associée au MM, on peut observer une hyperprotidémie accompagnée d'une VS élevée, d'une hypo- $\gamma$ -globulinémie et d'un pic monoclonal à l'électrophorèse [41].

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 [42].

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 [43]. 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 [97]

#### **II.2.2.5. Critères de diagnostic**

L'AAL est définie par les critères de diagnostic suivants [12,44,45]:

- 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  $\kappa/\lambda$  anormal ;
  - la présence d'une plasmocytose médullaire ;
- 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 ;

- la coloration de la substance amyloïde positive au rouge-Congo sur des pièces biopsiques ou biopsie ostéo-médullaire dans n'importe quel tissu ;

- 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.

### **II.2.3. Maladie de Randall**

#### **II.2.3.1. Définition**

La maladie de Randall, appelée aussi maladie de dépôts des chaînes légères soit « *lightchain 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  $\kappa$ . Leur précipitation au sein des différents tissus de l'organisme provoque des toxicités [47].

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 [46] :

- 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).

#### **II.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 % [48].

### **II.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 [49].

### **II.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 [46]. La protéinurie de Bence-Jones est de type  $\kappa$  dans 80% des cas [43].

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 [43]. Les dépôts linéaires non organisés, rouge Congo négatifs, sont habituellement visibles au contact des membranes basales des artères, artérioles et capillaires péri-tubulaires [43,46].

### **II.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 [47]. Histologiquement, les lésions caractéristiques de la maladie de Randall sont l'épaississement des membranes basales tubulaires et la formation de nodules scléreux mésangiaux [49]. En microscopie électronique, les dépôts sont granuleux [47]. L'immunohistochimie est nécessaire pour caractériser la nature immunoglobulinique en utilisant des Ac dirigés contre les isotypes des chaînes légères ( $\kappa$ ,  $\lambda$ ) et des chaînes lourdes ( $\gamma$ ,  $\alpha$ ,  $\mu$ ) [47]. En immunofluorescence, les maladies de Randall se caractérisent par la fixation linéaire d'une chaîne légère monoclonale ( $\kappa$  dans 80 % des cas, avec une surreprésentation du sous-groupe Vk4) 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 [50].

## II.2.4. Maladie de Waldenström

### II.2.4.1. Définition

La maladie de Waldenström (MW) est un syndrome lymphoprolifératif chronique caractérisé par une infiltration médullaire par des lymphocytes, lymphoplasmocytes et plasmocytes qui sécrètent une IgM monoclonale [62]. La MW est considérée comme un lymphome lymphoplasmocytaire dans la classification de l’OMS (*Figure 7*) [62,63].

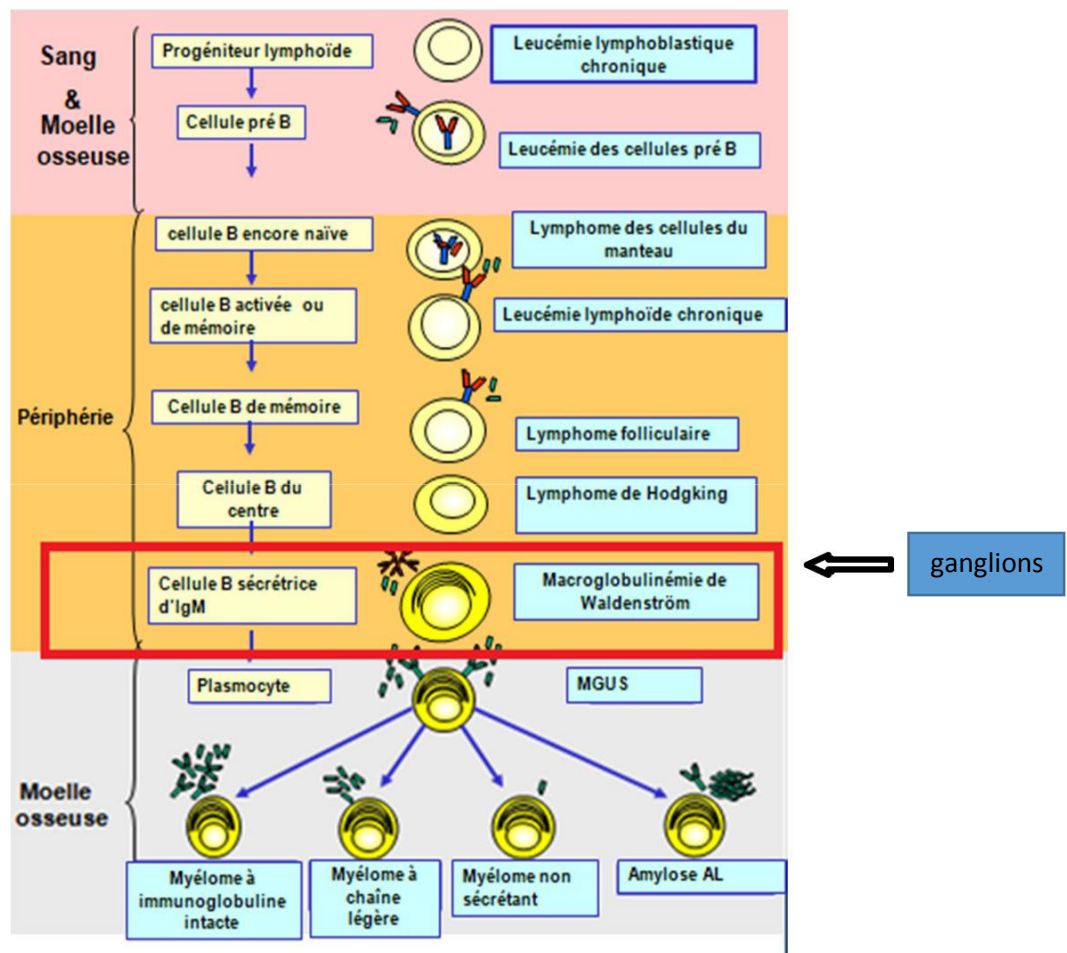


Figure 7: Stade de maturation lymphoïdique et localisation de la cellule B dont est issu le clone tumoral : la maladie de Waldenström provient d'un clone des cellules B sécrétrices d'IgM en périphérie (au niveau ganglionnaire) [12].

### **II.2.4.2. Epidémiologie**

La MW 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 [62,63]. La fréquence de MW est plus élevée dans la population caucasoïde, seuls 5% sont négroïdes [64]. 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 [62,63].

### **II.2.4.3. 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 [62-64].

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 [62-64].

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 [64,65].

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 [64]. 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 [64].

#### II.2.4.4. Signes biologiques

Certaines des complications cliniques de la MW sont les hémorragies, des infections fréquentes dans les formes évoluées et les manifestations viscérales [65]. 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.

#### II.2.4.5. Critères de diagnostic

D'après le second *International Workshop on Waldenström macroglobulinemia*, tenu en 2002 [64], les critères diagnostiques de la maladie de Waldenström sont la présence de :

« un composant monoclonal sérique d'isotype IgM quelle que soit la concentration sérique (**Tableau II**);

« 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 ;

« l'infiltration intratrabéculaire sur biopsie de la moelle osseuse ;

« l'expression des marqueurs de surface membranaire : IgM +, CD19 +, CD20 +, CD22 +, FMC7+, CD38+, CD25+, CD27+, CD5 ±, CD23±, CD10-, CD103-, CD138-.

**Tableau II : Critères diagnostiques pour classer les macroglobulinémies essentielles et lamaladie de Waldenström [63].**

	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.

## II.2.5. Plasmocytome solitaire

### II.2.5.1. 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 [51,52].

### II.2.5.2. Epidémiologie

Le plasmocytome solitaire est une des formes cliniques des néoplasies plasmocytaires représentant moins de 10% des proliférations plasmocytaires [53]. 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 [54–56]. 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 soient 78,31 %. Toutefois, cette dernière notion est mitigée suite à la rareté de cette pathologie [55].

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 [57].

### **II.2.5.3. 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 [58–59].

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 [59,60]. 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... [57,61].

### **II.2.5.4. 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 protéides du sang et des urines) et radiologique (radiographies du squelette) (*Tableau III*) [57]. L'étude anatomopathologique est en faveur d'un plasmocytome, grâce à l'immunohistochimie, un marquage intracytoplasmique des cellules tumorales [60].

**Tableau III: Ionogramme sanguin au cours du plasmocytome solitaire [34,57]**

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

### **II.2.5.5. Critères de diagnostic**

Le plasmocytome solitaire est caractérisé par les critères suivants [44]:

- une biopsie prouvant une lésion solitaire de l'os ou des tissus mous avec une mise en évidence des plasmocytes monoclonaux ;
- les plasmocytes monoclonaux au niveau médullaire < 10% ;
- un examen du squelette et l'imagerie par résonance magnétique (IRM) de la colonne vertébrale et du bassin normaux (sauf la lésion solitaire primaire) ;
- l'absence d'atteinte d'organes cibles retrouvée dans le MM : l'hypercalcémie, l'insuffisance rénale, l'anémie ou les lésions osseuses.

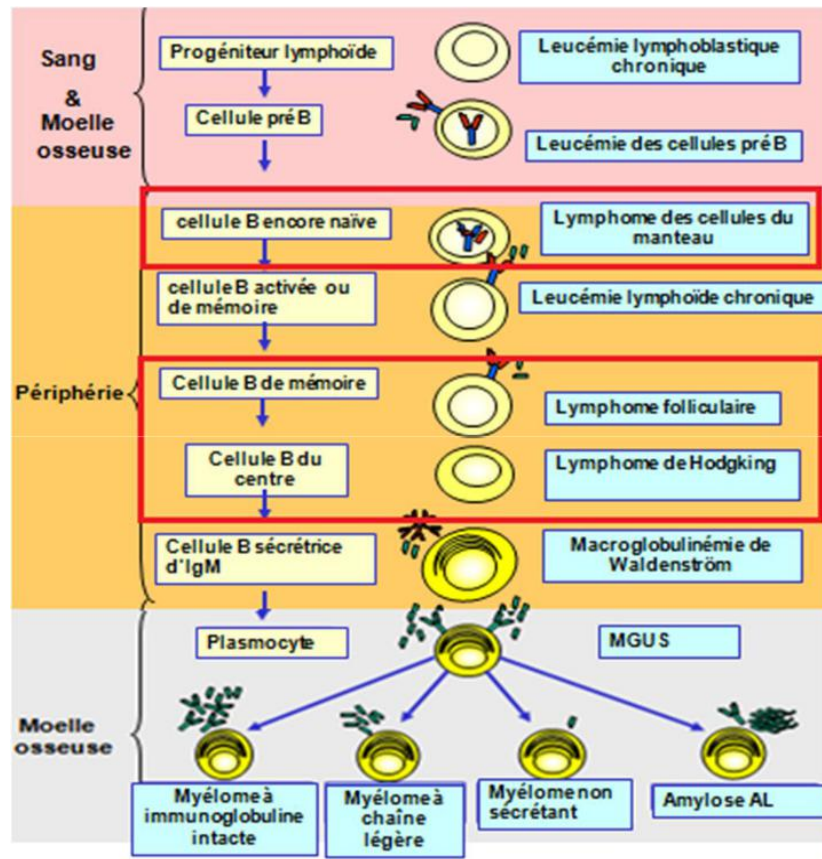
### **II.2.6. Autres syndromes lymphomes prolifératifs s'accompagnant d'Ig monoclonales**

#### **II.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) [66], se situant dans le carrefour aérodigestif, dans les bronches et dans l'intestin [65].

Les lymphomes issus de la prolifération monoclonale des cellules lymphoïdes B sont susceptibles de s'accompagner d'une sécrétion d'IgM (*Figure 8*).



**Figure 8: 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 [67], 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 [68]. 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% [69].

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% [67]. En France, le taux de l'incidence du LH était d'ordre de 2,4 pour 100 000 habitants par an en 2000 [70]. 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 [70].

### **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.) [71]. Dans le lymphome de Burkitt, un type de LNH, la localisation privilégiée est sous-diaphragmatique avec atteinte de la jonction iléo-caecale [72]. 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 [71].

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 [71,72].

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

- Le LH classique se caractérise par la présence de cellule de Red-Sternberg dont l'origine serait une cellule lymphoïde B centrofolliculaire [65]. C'est le LH le plus fréquent : 90 à 95% des LH.
- 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:

- 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 [67];
- 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 [67],
  - des lymphomes à grandes cellules B plus agressifs qui sont guérissables si le traitement est effectué au stade d'extension limitée [67],
  - 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 [67];
- 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 [73]. De nouvelles entités ont vu le jour telles que le lymphome à grandes cellules associé à une inflammation chronique, le lymphome à grandes cellules Anaplastic lymphoma kinase 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 [65] :

- un syndrome inflammatoire avec augmentation de la VS, hyperfibrinémie, hypoalbuminémie, hyper-  $\alpha_2$ -globulinémie et hyper-  $\gamma$  -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 [17]. 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 médiée 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 9*) [17].

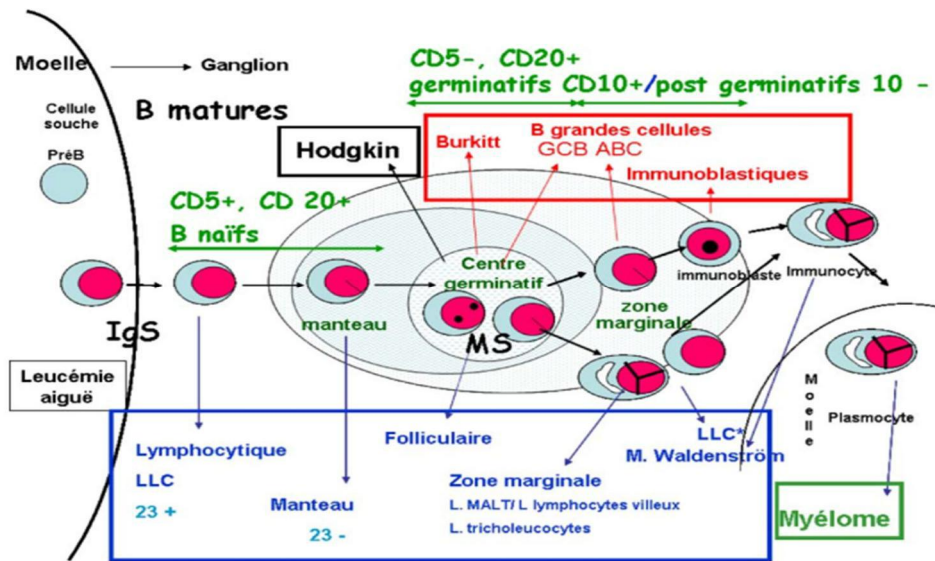


Figure 9 : Etapes de différenciation des lymphocytes B matures[13].

**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.

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 IV) [13,64,70,74–75].

**Tableau IV:: Tableau récapitulatif de principaux critères de diagnostic des lymphomes**

	<b>Morphologie</b>	<b>Autres critères de Cytogénétique diagnostique</b>	
<b>LNH B</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)
<b>LNH T</b>	LAI	CD10+	t(8;14) ,trisomie X ou 13.
	Anaplasiques	CD5+, CD4+, CD30+ ALK+ ou ALK-	t(2;5)(q23;q35)
<b>LH</b>	Classique	Analyse histologique Recherche de CRS (CD30+), CD15+ ou CD20+, EBV latent	—
	Nodulaires à prédominance lymphocytaire	à CD20+ et BCL6	—

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

## 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 10*) [65].

Selon la classification de l'OMS de 2008, la LLC est classée parmi les hémopathies lymphoïdes matures B [76].

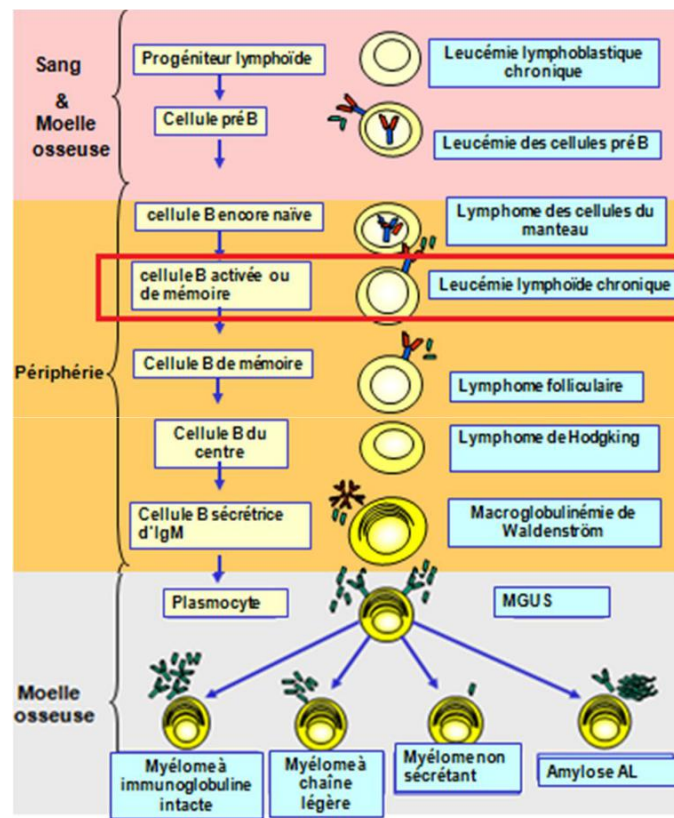


Figure 10 Stade de maturation lymphopoïétique et localisation de la cellule B dont est issu le clone tumoral : les lymphomes et les leucémies proviennent d'un clone des cellules B sécrétrices d'IgM en périphérie [12].

## **b) Epidémiologie**

La LLC est la plus commune des leucémies en Europe et aux Etats-Unis : 18 960 nouveaux cas en 2016 [77]. 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 [78]. 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 [79]. 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 [77,80].

## **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 [78]. 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 [81].

## **d) Signes biologiques**

Les 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 [81].

Une profonde hypogammaglobulinémie et des phénomènes auto-immuns sont fréquents : l'anémie auto-immune est la plus prépondérante [81].

#### **e) Critères de diagnostic**

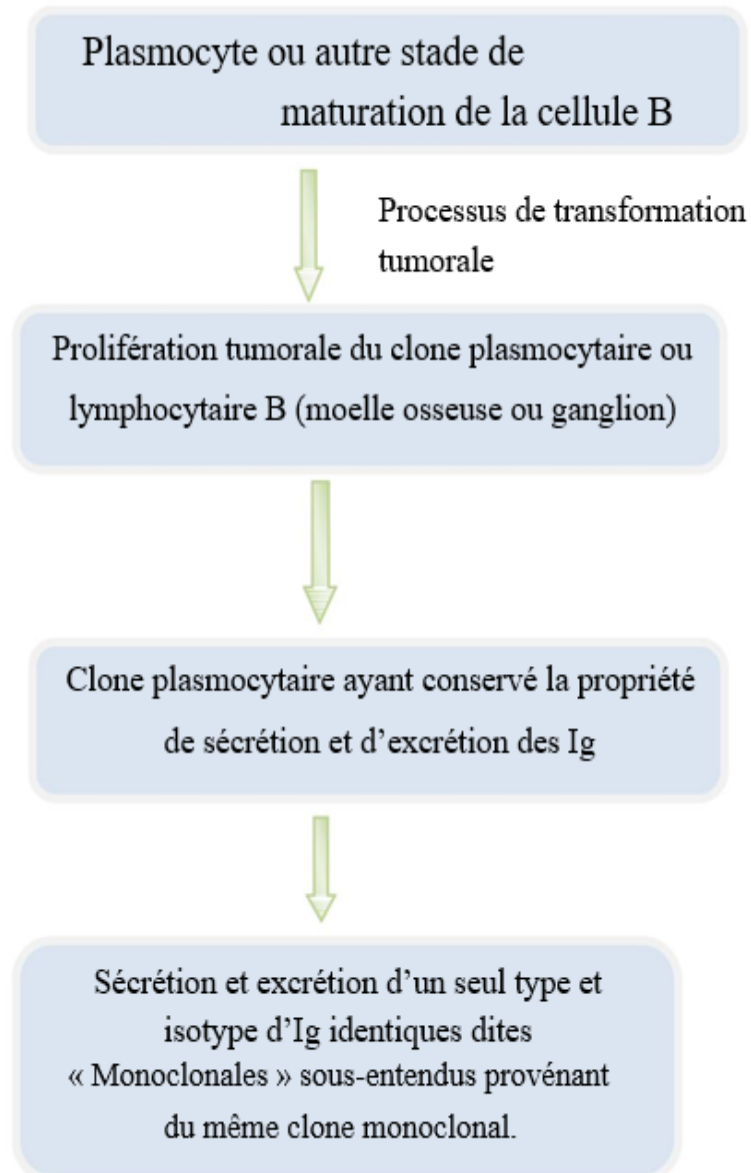
Par ses critères de diagnostic, la LLC est définie par les paramètres suivants [76]:

- 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

### **II.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 produite par ce clone malin (figure 11).



**Figure 11: Mécanisme général de synthèse d'une Ig monoclonale**

### II.3.1. De la gammopathie monoclonale de signification indéterminée au myélome multiple

#### II.3.1.1. Gammopathies monoclonales de signification indéterminée

Si une gammopathie monoclonale est caractérisée par les critères biologiques suivants [82] :

- 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 V*).

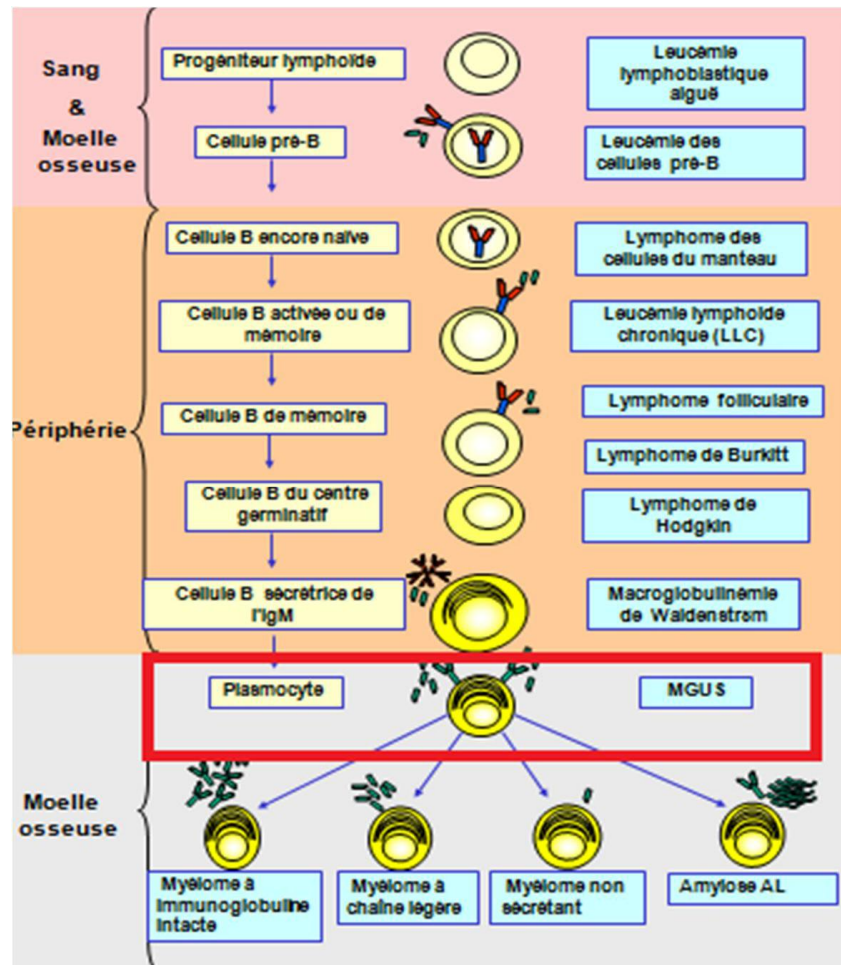
→ Il s'agit d'une gammopathie monoclonale de signification indéterminée ou MGUS.

En pratique les taux de la calcémie, de créatinémie et d'hémoglobine doivent être suivants [34]:

**Tableau V: Tableau récapitulatif des taux de calcémie, de créatinémie et d'hémoglobine au cours de la gammopathie monoclonale de signification indéterminée [34,83]**

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

La **figure 12** représente la prolifération monoclonale de cellules B bloquées à un stade de différenciation plasmocytaire au niveau de la moelle osseuse.



**Figure 12: 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 âgé de plus de 80 ans [98]. A la Mayo clinic, près de 60% des patients avec Igm sont atteints de MGUS [11]. Selon les résultats de R. Kyle et al. la prévalence de la maladie augmente avec l'âge soit 5,3% parmi les personnes 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) [99]. La fréquence des protéines monoclonales est plus élevée chez les Afro-Américains que chez les Caucasiens soit 8,4% *versus* 3,6% [11].

### **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 [85–86].

Des infections bactériennes, virales et fongiques sont aussi décrites au cours des MGUS suite à une immunodéficience (syndrome de Good) [87]. 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 [88]. 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 : *VonWillebrand factor* [89].

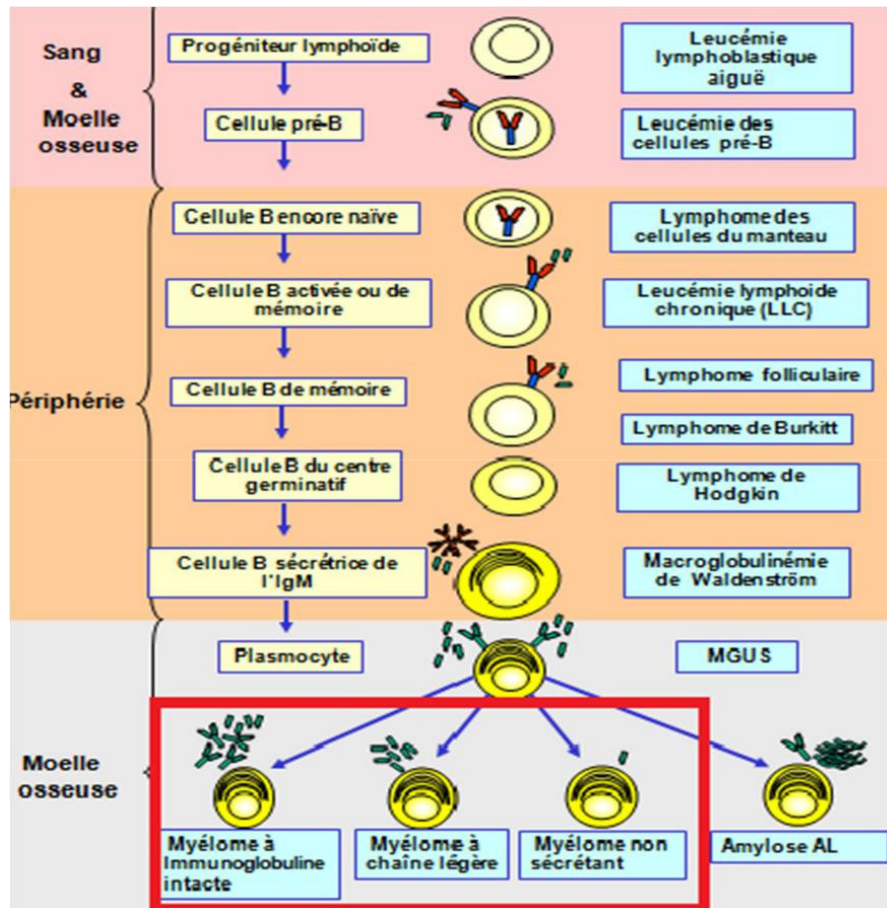
#### **II.3.1.2. Myélome indolent**

Si une gammopathie monoclonale est caractérisée par les critères biologiques suivants [82]:

- ❖ Présence d'une protéine monoclonale sérique (IgG ou IgA)  $\geq 30$  g/L et/ou ;
- ❖ Plasmocytose médullaire  $\geq 10$  % ;
- ❖ 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 13*).



**Figure 13: Stade de maturation lymphopoïétique et localisation de la cellule B dont est issue 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 [90-92]. L'âge médian des patients au moment de diagnostic varie de 65 à 70 ans [93]. Dans une étude suédoise, le taux d'incidence ajusté à l'âge était 0,44 cas pour 100.000

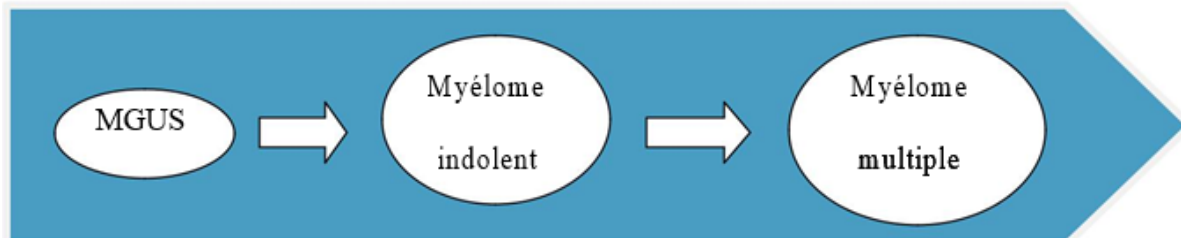
personnes [93]. Cette entité atteinte d'ostéolyse a un risque plus élevé de progression vers le MM ou autre malignité associée que dans le MGUS : 10 à 20% par an *versus* 1% par an, respectivement [90].

### II.3.1.3. Myélome multiple

Si une gammopathie monoclonale est caractérisée par les stigmates biologiques sus-définis

→ 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 14*).



**Figure 14 : Chronologie d'évolution vers le myélome multiple**

### II.3.2. De la macroglobulinémie essentielle à la macroglobulinémie de Waldenström

a. Si une gammopathie monoclonale est définie par les critères biologiques suivants [82]:

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

→ Il s'agit de macroglobulinémie essentielle.

b. Si une gammopathie monoclonale est définie par les critères biologiques suivants [82]:

- Protéine monoclonale sérique IgM  $\geq 30$  g /L et/ou ;
- Infiltration lymphoplasmocytaire médullaire  $\geq 10\%$  ;
- Aucune preuve de lésions organiques telles 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.

2) Si une gammopathie monoclonale est caractérisée par tous les critères biologiques prédécrits

→ 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 15*)



**Figure 15: Chronologie d'évolution de la maladie de Waldenström**

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

**Tableau VI: Prévalence des gammopathies monoclonales à la Mayo clinic.[82]**

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 lymphoplasmocytaire, MGUS : Gammopathie monoclonale de signification indéterminée, MM : Myélome multiple,

MW : Maladie de Waldenström, SMM : Myélome indolent.

la figure 16 propose un algorithme à suivre en cas de confrontation d'une gamopathie monoclonale

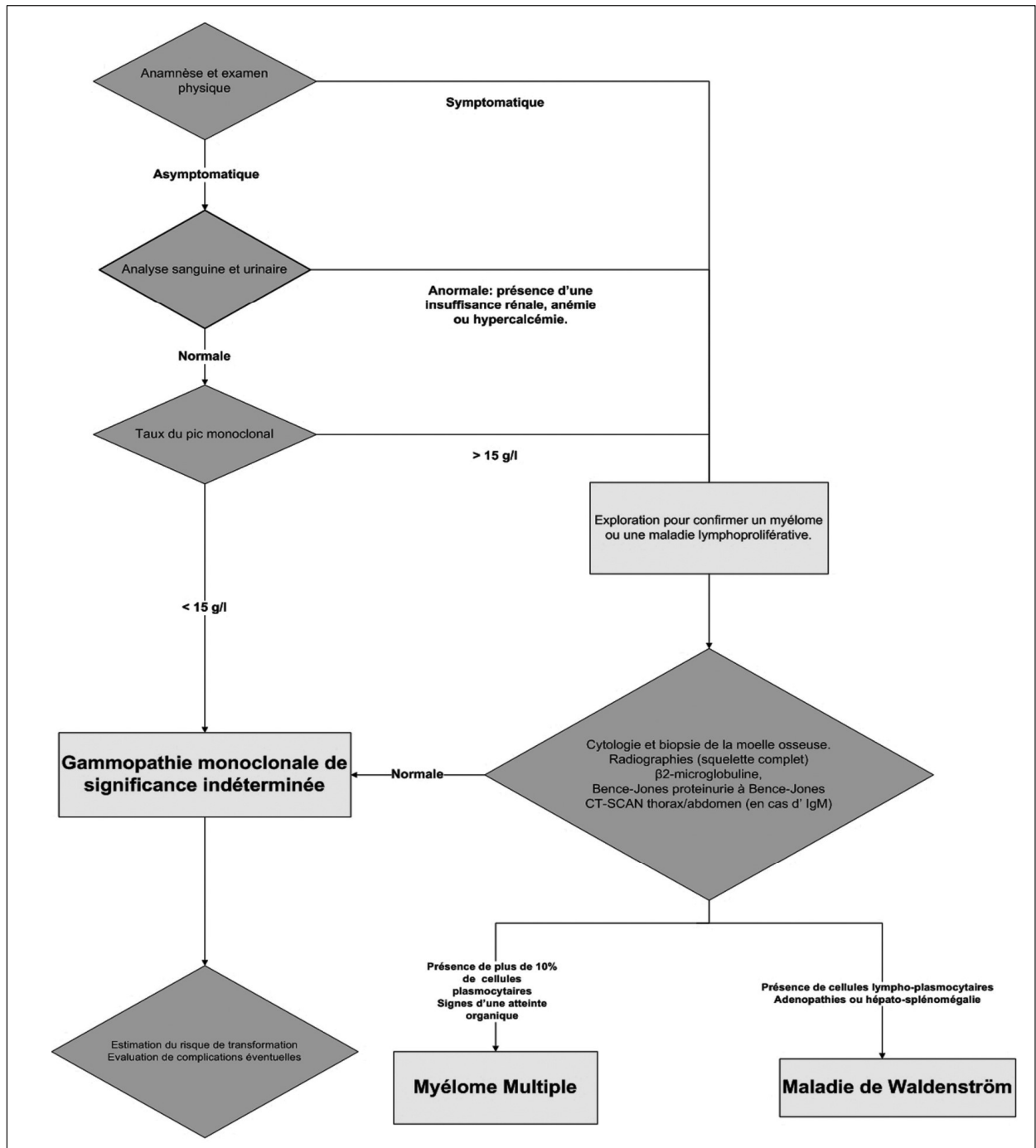


Figure 16: Algorithme pour la prise en charge d'une gammopathie monoclonale retrouvée à la prise de sang. [129]



*III. Etapes  
d'identification  
biochimique*

La recherche et la caractérisation d'une Igm, dans le sérum et les urines des patients est une étape essentielle du diagnostic et du suivi évolutif des IM.

Au laboratoire de biologie, l'exploration d'une Igm comporte trois volets principaux : le diagnostic, l'évaluation du retentissement et le pronostic.

Le diagnostic biologique de l'Igm comporte les étapes suivantes :

- L'exploration protéinologique, visant à détecter et à caractériser l'Ig. Elle repose sur une panoplie de techniques réalisées concomitamment dans le sang et dans les urines.

L'analyse du sérum comporte une détermination du taux de protéides sériques associée à la réalisation d'une électrophorèse, une IF(ou IS) pour typer le composant monoclonal, un dosage des Ig sériques (permettant d'évoquer parfois la classe de l'Ig en cause) et en fin la recherche d'une éventuelle cryoglobuline.

L'analyse simultanée des urines bien souvent négligée quoiqu'essentielle, associée à la recherche et au dosage de la protéinurie, la réalisation de l'électrophorèse pour détecter une éventuelle PBJ et une IF en vue de déterminer la nature de celle-ci et celle de l'Igm si elle est présente dans l'urine.

- La confirmation du diagnostic biologique, apportée par le myélogramme et/ou la BOM.

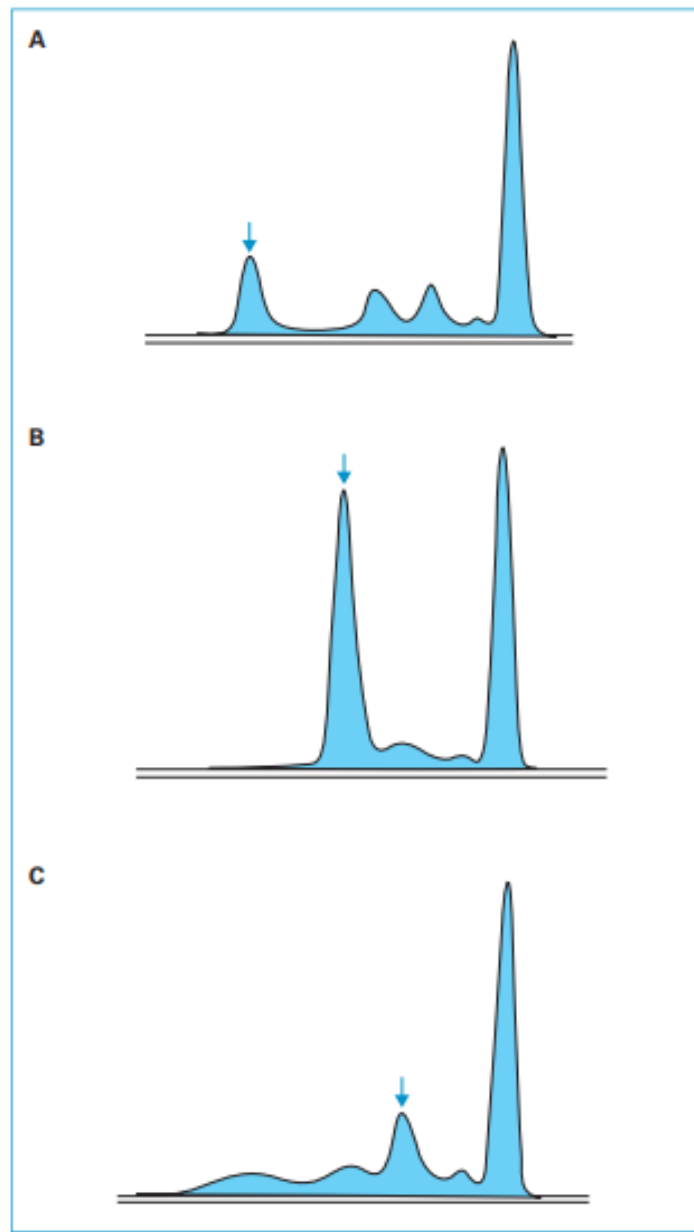
Quant à l'évaluation du retentissement et du pronostic de l'Igm, elle se fait par la pratique d'examen complémentaires sanguins et urinaires. Il est à préciser que les renseignements cliniques sont importants à connaître par le biologiste, pour que ce dernier puisse orienter les différentes explorations biologiques. Cela est d'autant plus vrai lorsque les anomalies biologiques sont peu évidentes (cas de MCL).

A côté de cela, le laboratoire joue un rôle indéniable dans la surveillance de ce type de pathologie par la répétition périodique de certaines analyses comme l'EPP et le dosage pondéral. Il permet, en effet, le suivi de l'efficacité du traitement au cours des IMM et la surveillance des MGUS.

## **Diagnostic biologique :**

### **III.1. Électrophorèse des protéines sériques**

L'électrophorèse des protéines sériques (EPS) consiste à faire migrer les protéines du sérum sur un gel d'agarose où elles se séparent en fonction de leur poids et de leur charge électrique. Elle permet de révéler un pic monoclonal (présence d'une bande étroite) dans la zone de migration des gammaglobulines (figure 2A) le plus souvent, ou en zone des bêta 2-globulines (figure 2B), plus rarement en bêta 1-globulines ou en alpha 2-globulines (figure 2C). L'EPS permet également de quantifier le pic par lecture densitométrique du gel (mesure de l'aire sous la courbe) [100]. En France, la nomenclature autorise le laboratoire mettant en évidence un pic monoclonal à l'EPS à réaliser systématiquement une IFS.



**Figure 17: Électrophorèses des protéines sanguines [130]**

A : migration du pic monoclonal dans la zone des gammaglobulines.

B : migration du pic monoclonal dans la zone des bêtaglobulines.

C : migration du pic monoclonal dans la zone des alpha 2-globulines.

## III.2. Immunofixation des protéines sériques ou sanguines

L'immunofixation des protéines sériques ou sanguines (IFS) est la technique de référence. Elle permet de confirmer la clonalité de la bande détectée à l'EPS et d'identifier l'immunoglobuline monoclonale (figure 18). Elle est réalisée par électrophorèse (capillaire automatisé) sur gel d'agarose. L'IFS consiste à séparer les protéines, puis à précipiter in situ les immunoglobulines avec des immunosérum spécifiques (chaîne lourde  $\mu$ ,  $\alpha$ ,  $\gamma$  et de la chaîne légère  $\lambda$  ou  $\kappa$ ) incubés à la surface du gel. Les chaînes lourdes  $\delta$  et  $\varepsilon$  peuvent être également recherchées en fonction du contexte. La protéine monoclonale précipite avec l'anticorps multivalent considéré. La révélation se fait à l'aide d'un colorant des protéines. L'immunoglobuline monoclonale apparaît sous forme d'une seule bande. Contrairement à l'EPS, l'IFS ne permet pas la quantification du composant monoclonal. L'immunoélectrophorèse des protéines sériques (IEPS) n'est plus utilisée. L'immunotypage est une autre technique adaptée à partir de l'électrophorèse capillaire. Il s'agit d'une immunosoustraction : on cherche à voir disparaître le pic monoclonal constaté à l'électrophorèse. Cette technique a l'avantage d'être automatique, mais elle est moins sensible que l'IFS, notamment en cas d'hypogammaglobulinémie.

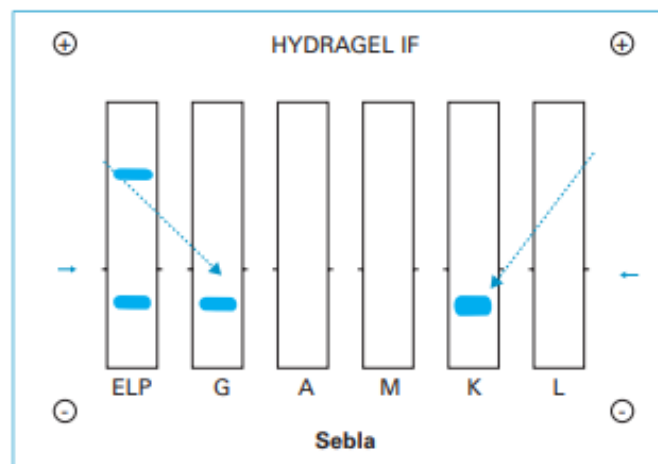


Figure 18: Immunofixation des protéines sanguines (IFS) : gammopathie monoclonale [130]

### **III.3. Dosage pondéral des immunoglobulines**

Il s'agit d'un dosage quantitatif spécifique des immunoglobulines G, A et M qui mesure la quantité d'immunoglobulines de même isotype. Il ne permet pas de quantifier le composant monoclonal car il mesure la totalité des immunoglobulines de même classe, monoclonales et polyclonales. Il évalue la présence ou non d'une diminution des autres classes d'immunoglobulines.

### **III.4. Analyse des urines**

Dans les urines, la « classique » recherche d'une protéinurie de Bence Jones (PBJ) sur 24 heures associe une électrophorèse et une immunofixation. Le pic de PBJ doit être quantifié sur l'électrophorèse. Il est exprimé en grammes par 24 heures.

### **III.5. Dosage des sFLC dans la nouvelle définition du myélome multiple**

En 2015, l'International Myeloma Working Group IMWG a révisé les critères diagnostiques du MM. La mise à jour a été initiée suite à l'identification de biomarqueurs fiables permettant de distinguer précisément les patients atteints de myélome indolent (smouldering multiple myeloma : SMM) ayant une forte probabilité de progression vers un MM et un risque imminent d'atteintes d'organes terminales. Cette mise à jour a également été motivée par les essais thérapeutiques effectués au cours des dix dernières années, qui ont montré des données suggérant que l'intervention précoce, au stade de SMM chez les patients à haut risque, pouvait améliorer la survie globale [107]. La mise à jour montre que les critères CRAB (calcium, renal insufficiency, anemia or bone lesions) ne sont pas suffisants pour poser un diagnostic de MM candidat au traitement. Les patients peuvent désormais bénéficier d'un traitement précoce pour prévenir l'apparition d'atteintes multiviscérales avancées et minimiser l'accumulation d'anomalies cytogénétiques.

Les nouveaux critères diagnostiques du MM recommandent l'utilisation de biomarqueurs spécifiques pour définir la maladie, ainsi que l'utilisation d'outils modernes d'imagerie pour diagnostiquer les atteintes osseuses du MM. Cette mise à jour des critères de définition du MM a aussi entraîné la révision de la définition du SMM et des autres atteintes liées aux dysglobulinémies monoclonales.

Le dosage des sFLC est largement reconnu et a trouvé sa place dans la démarche diagnostique, pronostique et thérapeutique des gammopathies monoclonales.

À l'heure actuelle, deux réactifs permettent le dosage des sFLC : le réactif Freelite de la société The Binding Site, commercialisé depuis 2001 [108] et le réactif N-Latex FLC de la société Siemens Healthcare Diagnostics, disponible depuis 2011 [109]. Le test Freelite composé d'anticorps (Ac) polyclonaux monospécifiques anti-FLC kappa (k) et anti-FLC lambda (l) peut être réalisé soit par technique néphélométrique, soit par technique turbidimétriques.

Le dosage N latex FLC utilisant des Ac monoclonaux antiFLC respectivement de type k ou l est destiné uniquement à la néphélométrie. Les anticorps des deux réactifs reconnaissent des épitopes masqués lorsque l'Ig est intacte, et qui ne sont accessibles que si les chaînes légères d'Ig sont libres. Il a été démontré que les résultats des dosages de sFLC obtenus avec les réactifs de deux Sociétés et des instruments différents sont globalement concordants mais non transposables [110, 111].

En l'absence de standards internationaux disponibles, il est recommandé de faire le suivi des patients par la même technique et dans le même laboratoire. Actuellement, les recommandations de l'IMWG reposent exclusivement sur les résultats obtenus avec le test Freelite de The Binding Site. Le dosage des sFLC fournit quatre indicateurs pour la prise en charge de patients présentant une Ig monoclonale :

- le rapport FLC k/l: indicateur de monoclonalité ;
- l'iFLC (involved FLC) : FLC impliqué correspondant à la production de la chaîne légère monoclonale ;

- l'uFLC (uninvolved FLC) : FLC non impliquée correspondant à la production des chaînes légères polyclonales ;
- la dFLC (différence (iFLC – uFLC) qui est informative pour la réponse au traitement. Le rapport FLC est souvent perturbé dans le MM. Associé à l'EPS et à l'IF, il permet de diagnostiquer tous les patients atteints de gammopathies monoclonales [112].

Dans le SMM, un rapport anormal FLC est associé à un risque plus élevé de progression vers le MM [18]. À présent, l'existence d'un rapport FLC très anormal (iFLC/uFLC  $\geq$  100) lorsque la plasmocytose médullaire anormale excède 10 % permet de confirmer le diagnostic de MM.

Afin d'augmenter la sensibilité de ce critère, un niveau minimum de iFLC est nécessaire (au moins 100 mg/L). Le choix de l'IMWG d'inclure ce paramètre parmi les événements définissant le MM (myeloma defining events : MDE) est justifié par les résultats de différentes études indépendantes. En 2012, Larsen et al. ont trouvé un rapport FLC nettement anormal (iFLC/uFLC  $\geq$  100) chez 90 des 586 patients atteints de SMM (soit 15 %) [114].

Le risque de progression vers un MM dans les 2 premières années avec un rapport iFLC/uFLC  $\geq$  100 était de 72 % (avec une médiane de progression à 15 mois) ; le risque cumulé de progression vers un MM ou une amylose AL à 2 ans était de 79 %. Kastritis et al. ont travaillé sur une cohorte de 96 patients atteints de SMM et ont constaté que 7 % d'entre eux avaient un rapport iFLC/uFLC  $\geq$  100.

Dans les 18 mois, la quasi-totalité de ces patients (98 %) a progressé vers un MM symptomatique (avec un ratio iFLC/uFLC  $\geq$  100 la médiane de progression vers un MM était de 13 mois) [115]. Dans une troisième étude, les patients atteints de SMM possédant un ratio iFLC/uFLC  $\geq$  100 avaient un risque de progression de 64 % à 2 ans [116]. Ces trois études ont permis l'intégration de ce paramètre parmi les nouveaux événements définissant le MM.

**Tableau VII: Nouveaux critères de définition du myélome.**

<b>10 % plasmocytes anormaux dans la moelle osseuse ou la preuve de l'existence d'un plasmocytome extramédullaire</b>	
<b>ET au moins un évènement définissant le myélome</b>	
<b>Critères CRAB</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Hypercalcémie &gt; 0,25 mmol/L (&gt;10 mg/L) au dessus de la valeur haute de l'intervalle de référence ou &gt; 2,75 mmol/L (&gt;110 mg/L)</li> <li>- Insuffisance rénale : clairance de la créatinine &lt; 40 mL par min ou créatinine sérique &gt; 177 μmol/L (&gt; 20 mg/L)</li> <li>- Anémie : hémoglobine &gt; 2 g/dL en dessous de la valeur basse de l'intervalle de référence ou valeur &lt; 10 g/dL</li> <li>- Lésions osseuses : une ou plusieurs lésions ostéolitiques à la radiographie, scanner ou au PET-CT</li> </ul>
<b>Ou</b>	
<b>Marqueurs biologiques</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Plasmocytose médullaire ≥ 60 %</li> <li>- Plus d'une lésion focale ostéolytique à l'IRM (≥ 5 mm)</li> <li>- Ratio iFLC/niFLC ≥ 100 avec iFLC &gt; 100 mg/L</li> </ul>

### **III.5.1. Nouveaux critères de définition du MM**

À présent, le diagnostic du MM requiert la présence d'un ou plusieurs évènements définissant le MM, en plus de l'existence d'au moins 10 % de plasmocytes anormaux ou d'un plasmocytome solitaire extra-médullaire (tableau 7). Les MDE comprennent les signes CRAB caractéristiques, ainsi que trois biomarqueurs atteignant le seuil prédéterminé : – au moins 60 % de plasmocytes anormaux dans la moelle osseuse ; – et/ou l'existence d'au moins deux lésions focales ostéolytiques à l'imagerie par résonance magnétique (IRM) ; – et/ou le rapport iFLC/uFLC ≥ 100, avec une iFLC supérieure à 100 mg/L. Ces trois biomarqueurs sont associés à une augmentation de plus de 80 % du risque de progression vers un MM symptomatique (prouvé par au moins 2 études indépendantes). Ainsi, les patients atteints de SMM et possédant au moins un de ces marqueurs ont une probabilité élevée de développer des atteintes multiviscérales. Retarder la thérapie jusqu'à la documentation des atteintes ne semblant pas dans l'intérêt du patient [117], cette mise à jour des critères du MM permet, de façon précoce, un accès aux traitements chez les patients ayant un risque imminent de transformation.

### **III.5.2. Est-il possible de remplacer l'analyse immunochimique des urines de 24 h par le dosage sérique des chaînes légères libres ?**

Chez les patients atteints de MM, l'évaluation de la réponse au traitement est capitale sur le plan pronostique. En effet, l'obtention d'une réponse complète après traitement par de fortes doses de chimiothérapie est corrélée à la survie à long terme et à la survie sans progression [118, 119].

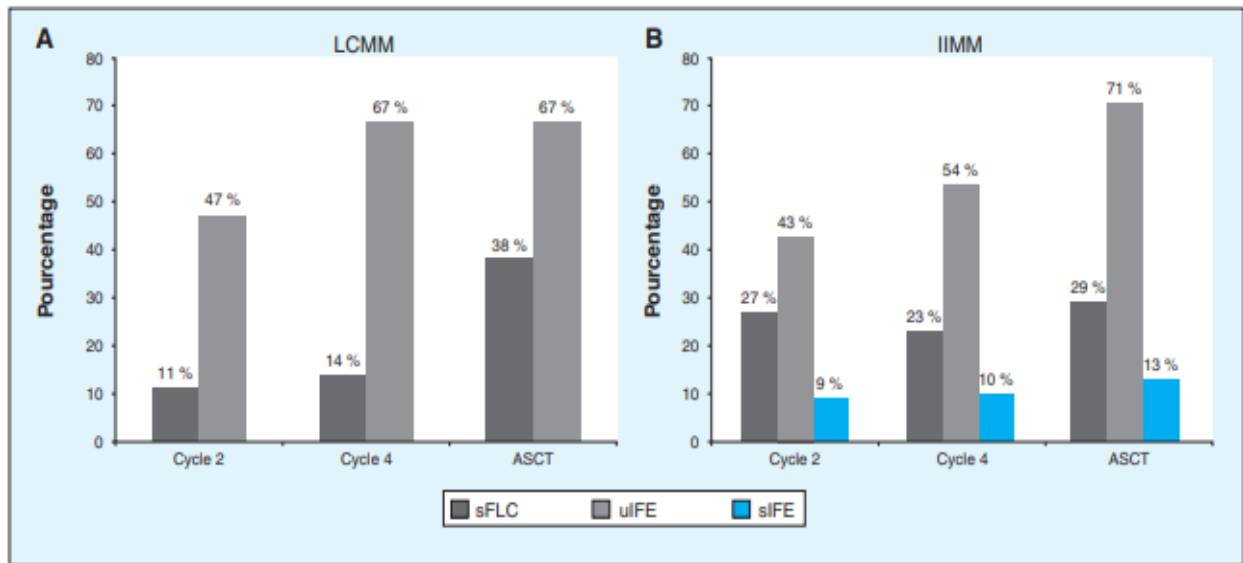
Selon les critères de l'IMWG pour le suivi des patients avec un MM, la réponse au traitement doit être évaluée par la quantification via l'électrophorèse, du composant monoclonal dans le sérum et dans les urines de 24 h [101, 120]. Pour les patients atteints de LCMM, la mesure du composant monoclonal ne pouvant être évaluée dans le sérum, celle-ci doit se faire par l'analyse immunochimique des urines de 24 h ; la maladie est mesurable dès que l'excrétion de la chaîne légère monoclonale isolée excède un minimum de 200 mg par jour.

En pratique, cette recommandation contient plusieurs écueils. En effet, le suivi de la chaîne légère monoclonale isolée dans les urines est compliqué à réaliser en raison de contraintes pré-analytiques, aussi bien pour les patients (recueil de la totalité des urines rarement complet, surtout chez les sujets âgés) que pour le laboratoire en charge de cette détermination (contraintes pré-analytiques).

De plus, au niveau analytique, la quantification du composant monoclonal est difficile et peut dans certaines situations ne pas refléter de façon fiable la réponse tumorale, à cause du métabolisme rénal des chaînes légères d'Ig et des variations liées à la fonction rénale. Il a été montré depuis de nombreuses années que le suivi de la masse tumorale pouvait également être réalisé par le dosage des sFLC à l'aide d'anticorps polyclonaux, qui s'est révélé être un marqueur fiable notamment pour l'évaluation de la maladie résiduelle [121, 122].

Il a été suggéré que le test Freelite pourrait remplacer l'électrophorèse des protéines urinaires (EPU) pour le suivi des LCMM en raison d'une meilleure sensibilité analytique (1,5 mg/L contre 30-50 mg/L) et d'une meilleure précision (5 % contre > 15 %). Cependant, en 2009, des études supplémentaires étaient encore nécessaires et les experts de l'IMWG [102]

ne recommandaient pas ce test pour le suivi des patients atteints de MM, sauf dans les cas de MM non sécrétants ou pauci-sécrétant.



**Figure 19 : Normalisation des tests sériques et urinaires pendant le suivi [28]**

A) Pourcentage de patients LCMM dont le ratio des sFLC (gris foncé) ou l'IF urinaire (uIFE) (gris clair) s'est normalisé à la fin du cycle 2 (n = 19), du cycle 4 (n = 21) et après une greffe autologue de cellules souches hématopoïétiques (ASCT;n= 21).

B) Pourcentage de patients IIMM dont le ratio des sFLC (gris foncé), l'uIFE (gris clair) ou l'IF sérique (sIFE) (bleu) s'est normalisé à la fin du cycle 2 (n = 44), du cycle 4 (n = 48) et post-ASCT (n = 38)

Plus de quinze ans après l'introduction du dosage des sFLC dans la prise en charge des gammopathies monoclonales, quelle est la place de ce dosage par rapport à l'analyse immunochimique des urines dans le suivi du myélome ?

Pour tenter de répondre à cette question, le docteur Jill Corre de l'Unité de génomique du myélome (Professeur Hervé Avet-Loiseau, CHU de Toulouse), au cours de son allocution lors du congrès de l'American society of hematology (ASH) en 2014 et lors du congrès Euromedlab en 2015, a présenté les résultats de l'Intergroupe francophone du myélome (IFM) concernant la réponse au traitement de patients inclus dans l'essai IFM 2009 de novembre 2010 à décembre 2012, suite au diagnostic récent de MM.

Les critères d'exclusion de cette étude étaient une créatinine sérique > 25 mg/L ou une clairance de la créatinine < 60 mL/min. Parmi les 700 patients (< 66 ans) inclus dans le protocole IFM/DFCI 2009, 115 patients avaient un LCMM (16,4 %) et 585 patients avaient un myélome à Ig intacte (intact immunoglobulin multiple myeloma : IIMM).

Sur ces 585 patients avec une Ig intacte, 331 patients avaient une FLC mesurable ( $\geq 100$  mg/L avec le test Freelite) au moment du diagnostic (population de patients choisie dans le but d'effectuer une comparaison pour le suivi du traitement dans cet essai). Après une cure de VRD (velcade-revlimiddexaméthasone), tous les patients ont été évalués localement par EPS et EPU. Après 3 cures de VRD, tous les patients ont été évalués de façon centralisée par EPS et EPU mais aussi par le dosage des sFLC.

À la fin de la première cure, la réponse assignée par l'évaluation du composant monoclonal selon les recommandations de l'IMWG dans les LCMM semble aberrante. En effet, dans la population de patients avec un LCMM, sur la base de l'évaluation du composant monoclonal par l'EPU, 52/84 soit 62 % des patients présentaient une très bonne réponse partielle (very good partial response : VGPR) (avec EPU normale, composant monoclonal détectable seulement par IF).

En comparaison, chez les patients ayant un IIMM, l'EPS était anormale dans 100 % des cas, ce qui correspond au résultat attendu : aucun patient IIMM n'atteignait la VGPR après une seule cure de traitement. Au bout de 3 cures, ce sont 88/112 soit 79 % des patients LCMM qui étaient en VGPR contre seulement 70/331 soit 21 % des patients IIMM. En revanche, les niveaux de réponse au traitement des LCMM (obtenus par la normalisation du ratio des sFLC) au bout de 3 cures sont statistiquement comparables avec les niveaux atteints chez les IIMM (évaluation du pic à l'EPS) : 58 % des LCMM et 52 % des IIMM répondaient.

Les conclusions de cette étude montrent que l'évaluation par le dosage des sFLC de la réponse au traitement chez les patients atteints de LCMM est plus fiable que par la mesure de l'excrétion urinaire de la chaîne légère monoclonale isolée, dépendante de la fonction rénale du patient et sujette à des variations individuelles. L'évaluation de cette réponse par le dosage des sFLC est statistiquement comparable chez les patients avec un LCMM et chez les patients avec un IIMM.

Le docteur Corre suggère donc que le dosage des sFLC pourrait être un meilleur marqueur de suivi du LCMM que les techniques classiques d'évaluation de la chaîne légère monoclonale isolée dans les urines actuellement recommandées et que ce test pourrait remplacer l'analyse des urines pour évaluer la réponse dans le LCMM. Dans une autre étude française, publiée dans *Haematologica* en 2015, Thomas Dejoie et al. ont comparé le dosage des sFLC aux techniques classiques (EP/IF sériques et urinaires après recueil des urines de 24 h) dans une cohorte de 182 patients : 25 patients atteints de LCMM et 157 atteints de IIMM, tous inclus dans le protocole IFM 2007-02. Cette étude avait pour objectif d'évaluer le composant monoclonal au cours du suivi du traitement, après 2 et 4 cycles de chimiothérapie et après autogreffe de cellules souches [123].

Au moment du diagnostic, chacun des 25 patients avec un LCMM avait une chaîne légère mesurable par les 2 méthodes, le dosage des sFLC avec un ratio anormal dans 100 % des cas et l'EPU. Chez les patients avec un IIMM, le ratio des sFLC était anormal chez 154/157 (98 %) des patients, alors que seulement 85/157 (54 %) étaient positifs par IF urinaire et 67/157 (43 %) par EPU.

De plus, 98/157 (62 %) des IIMM avaient une chaîne légère mesurable par les sFLC et seulement 55/157 (35 %) par EPU. Pour ce qui concerne l'évaluation de la réponse au traitement, chez tous les patients, la comparaison entre les méthodes classiques recommandées par les critères de l'IMWG (EPS et EPU) et celles testées (EPS et sFLC) a montré une excellente concordance entre les méthodes pour 155/192 (81 %) des patients (kappa pondéré = 0,85 (0,68-0,98)).

Parmi les réponses discordantes (37/192), les différences les plus importantes concernaient un patient avec un LCMM ayant progressé, informatif en sFLC mais pas avec l'EPU (négative) et deux patients avec un LCMM, informatifs en EPU qui indiquait une progression mais avec des sFLC stables.

De plus, sur trois patients atteints de IIMM ayant rechuté avec des chaînes légères libres monoclonales, 2/3 étaient informatifs avec les deux méthodes (FLC et EPU) et le dernier, informatif seulement en FLC. Une comparaison du dosage des sFLC et de l'EPU pendant le suivi (figure 20) a montré que : 1) après 2 cycles de chimiothérapie l'IF urinaire était devenue

négligée chez 9/19 (47 %) des patients avec un LCMM et chez 19/44 (43 %) des patients avec un IIMM, alors que le dosage des sFLC s'était normalisé chez seulement 2/19 (11 %) des patients avec un LCMM et chez 27 % des patients avec un IIMM. Chez les patients atteints de IIMM, la normalisation de l'EPS était observée dans 4/44 (9 %) ; 2) au bout de 4 cures de chimiothérapie et après autogreffe, 14/21 (67 %) des patients avec un LCMM avaient normalisé leur IF urinaire, alors que le ratio des sFLC était redevenu normal chez seulement 3/21 (14 %) et 8/21 (38 %) des patients avec un LCMM respectivement.

Chez les patients avec un IIMM, 54 % et 71 % respectivement avaient normalisé leur IF urinaire alors que 23 % et 29 % avaient normalisé le ratio des sFLC. Les auteurs concluent que les différentes méthodes se valent mais que le dosage des sFLC est un marqueur plus sensible que l'EP effectuée sur les urines de 24 h pour le suivi de la masse tumorale, une meilleure concordance avec le composant monoclonal sérique au cours du suivi ayant été observée. Remplacer l'analyse des urines par le dosage des sFLC n'affecterait pas significativement l'évaluation de la réponse au traitement dans ces deux populations.

Une interrogation néanmoins subsiste : au niveau cytologique et histologique des données manquent notamment concernant l'analyse de la moelle osseuse pouvant permettre de statuer sur la réponse complète ou non des patients selon les critères de l'IMWG. De plus, il serait important de savoir si les examens ont été réalisés sur des urines concentrées ou non puisque cela peut influencer sur la sensibilité des tests urinaires.

En conclusion, il semble encore prématuré de remplacer systématiquement l'analyse immunochimique des urines de 24 h par le dosage sFLC, lorsque cette technique est réalisable et informative. D'autant que l'analyse des urines reste indispensable pour l'évaluation de la fonction rénale et du type d'atteinte rénale (analyse de la protéinurie et de l'albuminurie).

En ce qui concerne le suivi de la maladie hématologique, l'utilisation du dosage des sFLC semble mieux corrélée à la masse tumorale et à la réponse après traitement.

### **III.5.3. Rôle du nouveau test Hevylite dans le suivi des myélomes multiples**

Depuis 2009, un nouveau dosage Hevylite mis au point et commercialisé par la société The Binding Site est disponible pour la prise en charge des patients atteints de gammopathie monoclonale [124]. Des anticorps polyclonaux spécifiques « anti-heavy and light chain » sont utilisés contre les épitopes de la région constante de contact chaîne lourde et chaîne légère.

En utilisant ces antisérums spécifiques, il est possible de quantifier les isotypes de chaînes lourdes et légères des Ig. Les Ig peuvent ainsi être analysées par paires (IgGk/IgGl ; IgAk/IgAl ; IgMk/IgMl) afin de calculer le rapport entre la concentration de l'Ig monoclonale impliquée et la concentration de l'Ig non impliquée, de la même façon que sont établis les rapports k/l lors de l'utilisation du dosage des sFLC. De nombreuses études ont évalué les performances du test Hevylite en tant que marqueur biologique dans différentes circonstances cliniques au cours des pathologies plasmocytaires.

En 2015, lors du congrès Euromedlab, le professeur Katzmann a discuté de l'apport du dosage Hevylite dans l'analyse biologique des gammopathies monoclonales. Il a rappelé que le bilan biologique de première intention réalisé devant une suspicion de gammopathie monoclonale comprend une EPS suivie d'une IF.

Actuellement, l'IMWG recommande un dépistage basé sur l'association de l'EPS, de l'IF et du dosage des sFLC, permettant de diagnostiquer la quasi-totalité des gammopathies monoclonales. Ces examens apparaissent comme ayant le meilleur rapport sensibilité et simplicité de réalisation. Le professeur Katzmann a cité plusieurs publications au sujet du dosage des HLC dans la démarche diagnostique [124, 125], pronostique [105, 106, 126] et dans le suivi d'une pathologie plasmocytaire [127, 128].

Le professeur Katzmann a rappelé le cas d'un patient atteint du MM à IgA publié en 2011, pour lequel l'utilisation du test Hevylite a apporté des renseignements précoces sur la reprise évolutive du MM, alors que les tests classiques ne permettaient pas encore de conclure [125]. Le test Hevylite peut ainsi renforcer la surveillance biologique du MM et compléter les renseignements sur la réponse polyclonale et monoclonale au cours du MM.

Dans cette présentation, le ratio Hevylite est plus précoce dans la prédiction de la rechute du MM que les tests classiques. Le professeur Katzmann a rappelé que dans les IIMM, le taux de l'Ig monoclonale évalué par l'EPS est hautement variable pour des concentrations inférieures à 10 g/L [130] et reste imprécis pour des concentrations supérieures à 20 g/L en raison de la saturation de la coloration [129]. L'estimation du pic monoclonal est également difficile à l'EPS en cas de migration électrophorétique en dehors de la zone des gammaglobulines. C'est le cas notamment des Ig monoclonales d'isotype IgA qui migrent préférentiellement dans la zone des bêtaglobulines.

Par conséquent, l'IgA monoclonale peut être masquée ou confondue avec d'autres protéines sériques comme la transferrine ou des fractions du complément. De plus, la migration électrophorétique peut se faire sous forme d'une bande large ou sous forme de deux ou de trois bandes correspondant à un mélange des molécules mono- et multimériques rendant la quantification du pic moins fiable. Dans ce cas, la seule alternative d'ordre quantitatif restait jusque-là le dosage pondéral des IgA totales.

Le dosage pondéral des Ig par néphélométrie permet l'analyse de faibles concentrations d'Ig mais mesure la totalité des Ig et ne permet pas la distinction entre les Ig polyclonales et les Ig monoclonales. Quant à l'IF, bien que très sensible, cette technique reste qualitative ; elle permet le typage de l'Ig monoclonale mais n'apporte pas de renseignements précis sur la quantité du composant monoclonal. Le professeur Katzmann a présenté les résultats d'une étude rétrospective de la Mayo Clinic sur une cohorte de 365 patients atteints d'un MM à IgG.

Le rapport HLC était anormal chez 354 (97 %) patients. Les 11 patients ayant un ratio HLC normal avaient des Ig monoclonales en très faible concentration et sous la limite de détection de l'EPS. Dans une cohorte de 153 MM à IgA, le ratio HLC était également anormal chez 97 % (148) des patients (données présentées lors du congrès Euromedlab).

Les dosages Hevylite ont également été évalués sur une population de MGUS. Sur 726 MGUS IgG, 117 IgA et 156 IgM, le ratio HLC était anormal dans respectivement 330 (45 %), 104 (89 %) et 137 (90 %) cas [105]. L'intérêt du test HLC a été également évalué chez 30 patients atteints d'un MM à IgA. Le test HLC donne des résultats corrélés avec l'EPS et l'IF.

La sensibilité égale voire augmentée du test HLC par rapport à l'EPS a été soulignée pour les IgA monoclonales [128]. Le professeur Katzmann a présenté les résultats d'une étude rétrospective de Boyle et al. réalisée sur une cohorte de 157 patients (68 patients suivis au CHU de Lille et 89 patients inclus dans le protocole IFM 2005-01) atteints d'un MM [127]. La concentration de l'Ig monoclonale mesurée par le test Hevylite était corrélée à celle estimée par l'EPS. Le ratio HLC était anormal chez tous les patients. Sur 157 patients, 12 patients (8 %) avait un taux d'Ig monoclonale < 10 g/L, y compris 4 patients pour lesquels l'Ig monoclonale n'était pas quantifiable sur l'EPS.

Les résultats indiquent que les dosages Hevylite sont :

- 1) plus sensibles que l'EPS et permettent la quantification précise des Ig monoclonales de faibles concentrations et migrant sous la forme d'une bande large ;
- 2) au moins aussi sensibles que l'IF sérique et ont l'avantage d'être quantitatifs
- 3) pourraient remplacer l'EPS, l'IF et le dosage des IgA totales lors du suivi des patients atteints de MM à IgA.

Lors de son allocution au congrès Euromedlab, le professeur Leleu a, quant à lui, décrit les intérêts cliniques du dosage Hevylite dans la prise en charge des gammopathies monoclonales. L'un des intérêts de ce test est qu'il permet d'évaluer l'existence d'une immunosuppression sélective (diminution des IgA en cas de gammopathie monoclonale IgA, par exemple).

Cette immunosuppression sélective, qui affecte l'Ig appariée et qui ne peut pas être évaluée par l'EPS ou le dosage pondéral des Ig, semble importante, notamment dans le suivi des MM [106] et dans l'évaluation du risque de progression des MGUS [105].

Le professeur Leleu a souligné les performances du test en tant que marqueur biologique dans le suivi de MM rappelant les résultats de l'équipe de Ludwig dans une étude rétrospective sur une cohorte de 156 patients (100 MM à IgG et 56 MM à IgA). Les résultats ont été comparés aux tests classiques utilisés dans le bilan de suivi des MM (EPS, IF, dosage

des Ig totales et dosage des sFLC). Le rapport Hevylite était anormal chez tous les patients (100 %).

L'Ig monoclonale était non quantifiable sur l'EPS dans 46 % de MM à IgA et 4 % de MM à IgG. Il a été démontré que le rapport Hevylite était plus sensible que l'IF et qu'il pourrait permettre de détecter les rechutes plus précocement que les biomarqueurs habituels du myélome multiple [106].

L'étude de Boyle a démontré également la meilleure sensibilité du test Hevylite par rapport à l'EPS pour la détection d'Ig monoclonales de faible quantité et lorsque celles-ci sont masquées par d'autres protéines sériques migrant au même niveau [127]. Les résultats de l'étude de Donato et al. suggèrent que le ratio Hevylite est un marqueur de maladie résiduelle plus sensible que l'IF et qu'il pourrait permettre de détecter les rechutes plus précocement que les biomarqueurs classiques du MM [125].

Ce test pourrait renforcer la surveillance biologique du MM et compléter les renseignements sur la réponse polyclonale (immunosuppression sélective) et monoclonale (suivi spécifique du composant monoclonal). Le professeur Leleu a rappelé les résultats de l'étude de Bradwell et al. dans laquelle il a été démontré que le ratio Hevylite anormal est prédictif d'une survie plus courte et cela en rapport avec la suppression de l'isotype non monoclonal.

Les valeurs extrêmes du ratio ( $< 0,01$  et  $> 200$ ), en combinaison avec le dosage de la bêta 2-microglobuline, pourraient avoir une valeur pronostique plus importante que le score ISS (International staging system) actuellement utilisé [126]. Les deux intervenants sur le sujet ont ainsi montré que ce nouveau dosage a aujourd'hui sa place dans la prise en charge des gammopathies monoclonales du fait des avantages techniques qu'il confère et des informations cliniques sensibles et uniques que l'on peut en retirer.



# *Conclusion*

Les données présentées sur ces dernières études annoncent des changements dans les pratiques et dans l'utilisation des tests Freelite et Hevylite dans des situations particulières au diagnostic et dans le suivi du MM

Dans les situations où le suivi de la masse tumorale par les techniques classiques est difficile, les tests Freelite et Hevylite se révèlent d'un grand apport. Le dosage des sFLC est déjà recommandé par les experts internationaux du myélome depuis 2009. Nul doute qu'une intégration du test Hevylite pour le diagnostic et le suivi des MM à IgA se fera dans un avenir proche.



# *Résumés*

# Résumé

**Titre** : Gammapathies monoclonales : étiologies, diagnostic biochimique classique et apport des nouveaux biomarqueurs sériques.

**Auteur** : Yamna LANOUARI

**Rapporteur** : Pr Saida TELLAL

**Mots clés** : gammapathies monoclonales, diagnostic biochimique, chaînes légères libres, hevylite.

Les dysglobulinémies ou gammapathies monoclonales sont la conséquence de la prolifération excessive d'un clone de cellules B. Elles sont associées à diverses pathologies incluant le myélome multiple, la macroglobulinémie de Waldenström, l'amylose AL et les gammapathies monoclonales de signification indéterminée.

Le diagnostic et le suivi des gammapathies monoclonales nécessitent une analyse précise du composant monoclonal et plus généralement de tous les isotypes des immunoglobulines, ce qui peut être limité par la sensibilité des méthodes d'analyse classiques. Au cours des dernières années, de nouveaux biomarqueurs sériques ont été développés pour la pratique de routine au laboratoire, comme le dosage des chaînes légères libres sériques et plus récemment le dosage des isotypes de chaînes lourdes et légères d'immunoglobulines (Hevylite).

Ce travail se propose de faire un rappel des entités nosologiques générant une gammapathie monoclonale et de détailler l'exploration biochimique en montrant l'intérêt particulier des nouveaux marqueurs sériques. Le dosage des chaînes légères libres sériques a montré son importance dans le diagnostic et le suivi des myélomes pauci ou non-sécrétants et à chaînes légères ainsi que dans l'amylose AL. C'est également un marqueur pronostique de progression des gammapathies monoclonales de signification indéterminée et de l'amylose. Le nouveau test Hevylite permet une analyse quantitative des isotypes de chaînes lourdes et légères. Cette technique présente un potentiel prometteur, en complément des techniques classiques, car elle permet d'estimer non seulement la concentration et le ratio de l'immunoglobuline monoclonale, mais surtout l'immunosuppression sélective qui affecte l'immunoglobuline appariée et qui ne peut être évaluée par l'électrophorèse des protéines sériques ou le dosage pondéral des immunoglobulines.

# Abstract

**Title:** Monoclonal gammopathy, etiologies, classical biochemical diagnosis and contribution of new serum biomarkers.

**Author:** Yamna LANOUARI

**Rapporteur:** Pr Saida TELLAL

**Keywords:** monoclonal gammopathy, biochemical diagnosis, free light chains, hevylyte.

Dysglobulinemia or monoclonal gammopathies are the result of excessive proliferation of a B cell clone. They are associated with various pathologies including multiple myeloma, Waldenstrom's macroglobulinemia, AL amyloidosis and monoclonal gammopathies of undetermined significance.

The diagnostics and follow-up of monoclonal gammopathies such as multiple myeloma require precise analysis of the monoclonal component as well as the other immunoglobulins isotypes, which might be limited by the sensitivity of standard laboratory methods. New serum biomarkers were developed for routine practice in the last decades, such as the free light chain assays and more recently the heavy/light chain assays.

This work aims to recall the nosological entities generating monoclonal gammopathy and to detail the biochemical exploration by showing the particular interest of the new serum markers. The determination of serum free light chains has shown its importance in the diagnosis and monitoring of pauci or non-secretory and light-chain myelomas as well as in AL amyloidosis. It is also a prognostic marker for progression of monoclonal gammopathies of undetermined significance and amyloidosis. The new Hevylite test allows a quantitative analysis of isotypes of heavy and light chains. This technique has a promising potential, in addition to conventional techniques, because it allows to estimate not only the concentration and the ratio of the monoclonal immunoglobulin, but especially the selective immunosuppression which affects the matched immunoglobulin and which can not be evaluated. by electrophoresis of serum proteins or the weighting of immunoglobulins.

## ملخص

**العنوان:** اعتلال الغدد وحيدة النسيلة ، المسببات ، التشخيصات البيوكيميائية الكلاسيكية ومساهمة المؤشرات الحيوية الجديدة في المصل.

**المؤلف:** يامنة لنواري

**المقرر:** البروفسور سعيدة طلال

**الكلمات الأساسية:** اعتلال الغدد أحادية النسيلة، التشخيص الكيميائي الحيوي ، السلاسل الخفيفة الحرة، hevyllite

ينتج خلل الجلوكوزين أو اعتلال الغدد أحادية النسيلة عن الانتشار المفرط لفئة من الخلية B. وترتبط مع مختلف الأمراض بما في ذلك المايلوما المتعددة ، ماكروغلوبولين الدم Waldenstrom ، أميلوز AL و اعتلال الغدد أحادية النسيلة ذات الأهمية الغير محددة .

تتطلب عملية التشخيص ومتابعة اعتلالات الغدد وحيدة النسيلة ، مثل المايلوما المتعددة ، تحليلاً دقيقاً للمكون الوحيد النسيلة بالإضافة إلى الأنواع الأخرى من الجلوبيولينات المناعية ، والتي قد تكون محدودة بسبب حساسية الطرق المعملية القياسية. تم تطوير المؤشرات الحيوية الجديدة في المصل للممارسة الروتينية في العقود الأخيرة ، مثل فحوصات السلسلة الخفيفة الحرة ومؤخرًا اختبارات السلسلة الثقيلة / الخفيفة .

يهدف هذا العمل إلى التذكير بالكيانات الفسيولوجية التي تفرز اعتلال الغدد وحيدة النسيلة وتفصيل الاستكشاف الكيميائي الحيوي من خلال إظهار الأهمية الخاصة لمؤشرات المصل الجديدة. لقد أظهر تحديد جرعة السلاسل الخفيفة الحرة في المصل أهميته في تشخيص ورصد الأورام النخاعية غير السريرية أو غير الإفرازية وذات السلاسل الخفيفة وكذلك في داء الاميلوز AL. بل هو أيضا علامة توقعية لتطور اعتلال الغدد وحيدة النسيلة ذات الدلالة غير المحددة والاميلوز يسمح اختبار Hevyllite الجديد بإجراء تحليل كمي لأنماط سلسلة من السلاسل الثقيلة والخفيفة. هذه التقنية لديها إمكانات واعدة ، تكميلية للتقنيات التقليدية ، لأنها تسمح ليس فقط بتقدير تركيز ونسبة الجلوبيولين المناعية وحيدة النسيلة ، ولكن خصوصا كبت المناعة الانتقائي الذي يؤثر على الغلوبولين المناعي المتطابق والذي لا يمكن تقييمه. عن طريق الرحلان الكهربائي لبروتينات المصل أو وزن الجلوبيولينات المناعية.



*Références  
bibliographiques*

- [1] **J-C. H.** Immunologie fondamentale : 2e cycle des études de médecine, de pharmacie et d'odontologie. EEF, editor1999.
- [2] LAROUSSE. Immunoglobuline ou anticorps <http://www.larousse.fr/2016> [consulté le 23/12/2017].
- [3] **P P.** Le système immunitaire. DB S, editor2003.
- [4] **Institut Pasteur Paris F SA.** Cours d'immunologie générale et de sérologie de l'Institut Pasteur. In: C. D. U. ee, editor.
- [5] **Ferrand-poulain.** Immunoglobulines, L'essence de la vie " <http://docslide.fr/documents/immunoglobulines-lessnesse-de-la-vie-patruno-elodie-bio-2-04102006.html2006> 04/10/2006 [consulté le 11/10/2017 ].
- [6] **GA. H.** Biochimie humaine : introduction biochimique à la médecine interne. . De Boeck université. Paris B e, editor1996.
- [7] **AdRslDeITdA.** Néphrologie. FHdF T, editor1992.
- [8] Adaptive Immunity: Specific Defenses of the Host [http://classes.midlandstech.edu/carterp/Courses/bio225/chap17/Adaptive\\_Immunity3](http://classes.midlandstech.edu/carterp/Courses/bio225/chap17/Adaptive_Immunity3). [consulté le 18/10/2017].
- [9] Plasmocytes : morphologie, synthèse des immunoglobulines <http://hematocell.univ-angers.fr/index.php/enseignement-de-lhematologie-cellulaire/leucocytes-et-leur-pathologie/97-plasmocytes-morphologie-synthese-des-immunoglobulinesdecembre2011> [consulté le 07/10/2016].
- [10] **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.

- [11] **Kyle RA, Rajkumar S V.** Monoclonal gammopathies of undetermined significance. *Best Pract Res Clin Haematol.***2005**;18(4):689–707.
- [12] **Bradwell A.** Serum Free Light Chain Analysis. 4 th Edition. Birmingham:*The BindingSite Ltd.*;**2006.** 285 p.
- [13] **Gressin R.** Diagnostic et nosologie des lymphomes au sein des hémopathies.*Médecine Nucl.***2009**;33(8):482–5.
- [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] **Bhawna S, Powles R.** Multiple myeloma.*The Lancet.* **2004**;363:875–87.
- [16] **Kyle RA, Rajkumar SV.** Epidemiology of the plasma-cell disorders.*Best Pract Res Clin Haematol.***2007**;20(4):637–64.
- [17] **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.
- [18] **Percy LA, D'Sa S.** Multiple myeloma and paraproteinaemia.*Medicine (Baltimore).* **2009**;37(4):212–216.
- [19] **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.
- [20] **Sebahoun G.** Myélome. In: Hématologie clinique et biologique. 2è Edition. Reuil-Malmaison: *Arnette*; **2005.** p. 309–18.
- [21] **Decaux O.** Recherche des marqueurs moléculaires prédictifs dans le myélome multiple. [Thèse Sci]. [Nantes]: UNIVERSITE DE NANTES; **2009.**

- [22] **Rajkumar SV.** Multiple Myeloma. *Curr Probl Cancer.* **2009**;33(1):7–64.
- [23] **Sirohi B, Powles R.** Epidemiology and outcomes research for MGUS, myeloma and amyloidosis. *Eur J Cancer.* **2006**;42(11):1671–83.
- [24] **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.
- [25] **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. *JEgypt Natl Cancer Inst.* **2014**;26(2):67–71.
- [26] **Grosbois B, Bellissant E, Zerbib R, Muret P, Moreau P, Voillat L, et al.** Traitement du myelome multiple en phase avancee par le thalidomide: etude prospective sur 121 patients avec dosage serique de thalidomide chez 39 patients. *Rev Médecine Interne.* **2001**;22:42.
- [27] **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.
- [28] **R Z. Orłowski, Don A. Gabriel.** myélome multiple. In: Médecine interne de Netter. Second édition. Issy-les-Moulineaux: *Elsevier Masson.* **2011.** p. 594–9.
- [29] **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.
- [30] **Mrabet S, Riahi A, E. Farhat, M. Zouari, F. Hentati.** Manifestations neurologiques rares révélatrices d'un myélome multiple. *Rev Neurol (Paris).* **2013**;169:A145.

- [31] **T. Stojkovic.** Neuropathie, gammopathie monoclonale et auto-anticorps : comment établir un lien ? *Rev Neurol (Paris)*. **2007**;163:3S45-3S53.
- [32] **Bladé J, Rosiñol L.** Renal, hematologic and infectious complications in multiple myeloma. *Best Pract Res Clin Haematol*. **2005**;18(4):635–52.
- [33] **Nucci M, Anaissie E.** Infections in Patients With Multiple Myeloma. *Semin Hematol*. **2009**;46(3):277–88.
- [34] **Caquet R.** 250 Examens de laboratoire. 12 ème. Paris:Elsevier Masson; **2015**. 248 p.
- [35] **Decaux O, Karras A.** Actualités dans le myélome multiple : critères de réponse internationaux et complications rénales. *Rev Médecine Interne*. **2009**;30(12):1080–3.
- [36] **Jaccard A, Desport E, Mohty D, Bridoux F.** Amylose AL. *Rev Médecine Interne*. **2015**;36(2):89–97.
- [37] **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.
- [38] **Jaccard A, Fermand JP.** Amyloses. EMC - Hématologie. **2004**;1(2):46–58.
- [39] **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.
- [40] **Estelle Desport, Eric Lacotte-Thierry, Guy Touchard, et al.** Traitement actuel de l'amylose AL. *Néphrologie Thérapeutique*. **2011**;7:467–473.

- [41] **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.
- [42] **Jaccard A, Femand JP.** Amyloses. EMC - Hématologie. **2004**;1(2):46–58.
- [43] **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.
- [44] **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.
- [45] **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.
- [46] **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.
- [47] **Cordier JF.** Amyloses et dépôts immunoglobuliniques non amyloïdes pulmonaires. *Rev Mal Respir.* **2008**;25(6):743–765.
- [48] **Verine J, Sandid W, Abboudd I.** Une histoire de dépôts. *Ann Pathol.* **2010**;30(4):314–6.
- [49] **Meier P, Mougnot B, Aucouturier** dysglobulinémies monoclonales : approche physiopathologique et thérapeutiques. *Hématologie.* 2002;8(2).
- [50] **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.

- [51] **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.
- [52] **Belkacémi Y, Zouhair A, Ozsahin M, Azria D, Mirimanoff RO.** Facteurs pronostiques et prise en charge des tumeurs rares. 2006;10(67):323–9.
- [53] **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.
- [54] **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.
- [55] **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.
- [56] **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.
- [57] **Ben Salah H, Hdiji S, Makni S, Ghorbel AM, Boudawara T, Elloumi M, et al.** Plasmocytomes extraosseux. *Cancer/Radiothérapie*. 2012;16(4):282–7.
- [58] **Moukhliissi M, Bouamama I, Bouchbika Z, Benchekroun N, Benider A.** Plasmocytome solitaire osseux. *Cancer/Radiothérapie*. 2011;15(6 7):633.
- [59] **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.

- [60] **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.
- [61] **Husarić S.** Solitary extramedullary plasmocytoma of the liver. *Acta Medica Acad.* **2013**;42(1):85–6.
- [62] **Leblond V.** Actualités sur la maladie de Waldenström. *Rev Médecine Interne.* **2013**;34:A6–10.
- [63] **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.
- [64] **S. Poulain, M. Wemeau, S. Balkaran, B. Hivert, A. Hauteceur, J. Rossignol, et al.** Macroglobulinémie de Waldenström. *Rev Médecine Interne.* **2010**;31(5):385–394.
- [65] **Sebahoun G.** Hématologie clinique et biologique. 2è Edition. Reuil-Malmaison: *Arnette*; **2005**. 578 p.
- [66] **Sebah L.** Lymphomes malins hodgkiniens et non hodgkiniens. In: Méga Guide STAGES IFSI. 2e édition. Issy-les-Moulineaux: *Elsevier Masson*; **2015**. p. 108–13.
- [67] **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.
- [68] **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.

- [69] **Zeggai S, Harir N, Touhami H, Moulessoul S, Benlazar SMA, Mesli N, et al.** Profilhistoépidémiologique des lymphomes des adultes dans l'Ouest algérien : à propos de 1 544 cas. *J Afr Cancer*. **2013**;5(3):127–32.
- [70] **Fermé C, Reman O.** Lymphome de Hodgkin de l'adulte. EMC - Hématologie. **2004**;1(4):115–34.
- [71] **Voorhees PM, Orlowski RZ.** Lymphomes malins. In: Médecine interne de Netter. Second edition. Issy-les-Moulineaux: *Masson*; **2011**. p. 581–587.
- [72] **Gressin R.** Les lymphomes agressifs. *Médecine Nucl*. **2009**;33(8):478–81.
- [73] **Delsol G.** Classification OMS 2008 des lymphomes. *Ann Pathol*. **2008**;28(1):S20–4.
- [74] **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.
- [75] **Ruskoné-Fourmestraux A.** Les lymphomes gastriques du MALT. *Rev Médecine Interne*. **2004**;25(8):573–81.
- [76] **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.
- [77] **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.
- [78] **Leblond V.** Leucémie lymphoïde chronique chez le sujet âgé. *Rev Médecine Interne*. **2012**;33:A18–20.
- [79] **Wall S, Woyach JA.** Chronic Lymphocytic Leukemia and Other Lymphoproliferative Disorders. *Clin Geriatr Med*. **2016**;32(1):175–89.

- [80] **Troussard X.** Diagnostic, pronostic et traitement chez les patients avec une leucémielymphoïde chronique. *Immuno-Anal Biol Spéc.* **2007**;22(5):313–8.
- [81] **Travade P.** Leucémie lymphoïde chronique. *Rev Médecine Interne.* **2000**;21:108s–111s.
- [82] **Kyle RA, Rajkumar SV.** Criteria for diagnosis, staging, risk stratification and response assessment of multiple myeloma. *Leukemia.* **2009**;23(1):3–9.
- [83] **Decaux O.** Gammopathies monoclonales de signification indéterminée. *Rev Médecine Interne.* **2013**;34:A2–3.
- [84] **Kyle RA, Rajkumar S V.** Monoclonal gammopathies of undetermined significance. *Best Pract Res Clin Haematol.* **2005**;18(4):689–707.
- [85] **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.
- [86] **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.
- [87] **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.
- [88] **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.

- [89] **Lamboley V, Zabraniecki L, Sie P, Pourrat J, Fournié B.** Myélome et gammopathiemonoclonale 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.
- [90] **Kyle RA, Rajkumar SV.** Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance and Smoldering Multiple Myeloma. *Hematol Oncol Clin North Am.* **2007**;21(6):1093–113.
- [91] **Rajkumar SV, Lacy MQ, Kyle RA.** Monoclonal gammopathy of undetermined significance and smoldering multiple myeloma. *Blood Rev.* **2007**;21(5):255–65.
- [92] **Fernand JP.** Treatment of Smoldering Myeloma: Early or Delayed? *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* févr 2014;14(1):5–7.
- [93] **Mateos MV, J. San Miguel.** Smoldering multiple myeloma. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* **2015**;15:e34.
- [94] **Benckroun 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.
- [95] **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**.
- [96] **Rajkumar SV.** Multiple Myeloma. *Curr Probl Cancer.* **2009**;33(1):7–64.
- [97] **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.

- [98] **Zandecki M, Geneviève F, Jégo P, Grosbois B.** Les gammopathies monoclonales de signification indéterminée. *Rev Médecine Interne*. 2000;21(12):1060–1074.
- [99] **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.
- [100] **Bradwell AR, Carr-Smith HD, Mead GP, et al.** Highly sensitive, automated immunoassay for immunoglobulin free light chains in serum and urine. *Clin Chem* 2001 ; 47 : 673-80.
- [101] **Durie BGM, Harousseau JL, Miguel JS, Bladé J, Barlogie B, Anderson K, et al.** International uniform response criteria for multiple myeloma. *Leukemia* 2006 ; 20 : 1467-73.
- [102] **Dispenzieri A, Kyle R, Merlini G, Miguel JS, Ludwig H, Hajek R, et al.** International myeloma working group guidelines for serum-free light chain analysis in multiple myeloma and related disorders. *Leukemia* 2009 ; 23 : 215-24.
- [103] **Palladini G, Dispenzieri A, Gertz MA, Kumar S, Wechalekar A, Hawkins PN, et al.** New criteria for response to treatment in immunoglobulin light chain amyloidosis based on free light chain measurement and cardiac biomarkers : impact on survival outcomes. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* 2012 ; 30 : 4541-9.
- [104] **Hutchison CA, Harding S, Hewins P, Mead GP, Townsend J, Bradwell AR, et al.** Quantitative assessment of serum and urinary polyclonal free light chains in patients with chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008 ; 3 : 1684-90.
- [105] **Katzmann JA, Clark R, Kyle RA, Larson DR, Therneau TM, Melton LJ, et al.** Suppression of uninvolved immunoglobulins defined by heavy/light chain pair suppression is a risk factor for progression of MGUS. *Leukemia* 2013 ; 27 : 208-12.

- [106] **Ludwig H, Milosavljevic D, Zojer N, Faint JM, Bradwell AR, Hübl W, et al.** Immunoglobulin heavy/light chain ratios improve paraprotein detection and monitoring, identify residual disease and correlate with survival in multiple myeloma patients. *Leukemia* 2013 ; 27 : 213-9.
- [107] **Mateos MV, San Miguel JF.** Treatment for high-risk smoldering myeloma. *N Engl J Med* 2013 ; 369 : 1764-5.
- [108] **Bradwell AR, Carr-Smith HD, Mead GP, Tang LX, Showell PJ, Drayson MT, et al.** Highly sensitive, automated immunoassay for immunoglobulin free light chains in serum and urine. *Clin Chem* 2001 ; 47 : 673-80.
- [109] **Velthuis H, Knop I, Stam P, van den Broek M, Bos HK, Hol S, et al.** N Latex FLC - new monoclonal high-performance assays for the determination of free light chain kappa and lambda. *Clin Chem Lab Med* 2011 ; 49 : 1323-32.
- [110] **Schneider N, Wynckel A, Kolb B, Sablon E, Gillery P, Maquart FX.** Comparative analysis of immunoglobulin free light chains quantification by Freelite™ (The Binding Site) and N Latex FLC (Siemens) methods. *Ann Biol Clin (Paris)* 2013 ; 71 : 13-9.
- [111] **Hoedemakers RMJ, Pruijt JFM, Hol S, Teunissen E, Martens H, Stam P, et al.** Clinical comparison of new monoclonal antibody-based nephelometric assays for free light chain kappa and lambda to polyclonal antibody-based assays and immunofixation electrophoresis. *Clin Chem Lab Med* 2012 ; 50 : 489-95.
- [112] **Katzmann JA, Kyle RA, Benson J, Larson DR, Snyder MR, Lust JA, et al.** Screening panels for detection of monoclonal gammopathies. *Clin Chem* 2009 ; 55 : 1517-22.

- [113] **Dispenzieri A, Kyle RA, Katzmann JA, Therneau TM, Larson D, Ben-son J, et al.** Immunoglobulin free light chain ratio is an independent risk factor for progression of smoldering (asymptomatic) multiple myeloma. *Blood* 2008 ; 111 : 785-9.
- [114] **Larsen JT, Kumar SK, Dispenzieri A, Kyle RA, Katzmann JA, Raj-kumar SV.** Serum free light chain ratio as a biomarker for high-risk smoldering multiple myeloma. *Leukemia* 2013 ; 27 : 941-6.
- [115] **Kastritis E, Terpos E, Moulopoulos L, Spyropoulou-Vlachou M, Kanellias N, Eleftherakis-Papaiakovou E, et al.** Extensive bone marrow infiltration and abnormal free light chain ratio identifies patients with asymptomatic myeloma at high risk for progression to symptomatic disease. *Leukemia* 2013 ; 27 : 947-53.
- [116] **Waxman AJ, Mick R, Garfall AL, Cohen A, Vogl DT, Stadtmauer EA, et al.** Classifying ultra-high risk smoldering myeloma. *Leukemia* 2015 ; 29 : 751-3.
- [117] **Dispenzieri A, Stewart AK, Chanan-Khan A, Rajkumar SV, Kyle RA, Fonseca R, et al.** Smoldering multiple myeloma requiring treatment:time for a new definition ? *Blood* 2013 ; 122 : 4172-81.
- [118] **Gay F, Larocca A, Wijermans P, Cavallo F, Rossi D, Schaafsma R, et al.** Complete response correlates with long-term progression-free and overall survival in elderly myeloma treated with novel agents:analysis of 1175 patients. *Blood* 2011 ; 117 : 3025-31.
- [119] **van de Velde HJK, Liu X, Chen G, Cakana A, Deraedt W, Bayssas M.** Complete response correlates with long-term survival and progression- free survival in high-dose therapy in multiple myeloma. *Haematologica* 2007 ; 92 : 1399-406.

- [120] **Rajkumar SV, Harousseau JL, Durie B, Anderson KC, Dimopoulos M, Kyle R, et al.** Consensus recommendations for the uniform reporting of clinical trials:report of the International myeloma workshop consensus panel 1. *Blood* 2011; 117 : 4691-5.
- [121] **Alyanakian MA, Abbas A, Delarue R, Arnulf B, Aucouturier P.** Free immunoglobulin light-chain serum levels in the follow-up of patients with monoclonal gammopathies:correlation with 24-hr urinary light-chain excretion. *Am J Hematol* 2004 ; 75 : 246-8.
- [122] **Bradwell AR, Carr-Smith HD, Mead GP, Harvey TC, Drayson MT.** Serum test for assessment of patients with Bence Jones myeloma. *Lancet Lond Engl* 2003 ; 361 : 489-91.
- [123] **Dejoie T, Attal M, Moreau P, Harousseau JL, Avet-Loiseau H.** Comparison of serum free light chain and urine electrophoresis for the detection of the light chain component of monoclonal immunoglobulins in light chain and intact immunoglobulin multiple myeloma. *Haematologica* 2016 ; 101 : 356-62.
- [124] **Bradwell AR, Harding SJ, Fourrier NJ, Wallis GLF, Drayson MT, Carr-Smith HD, et al.** Assessment of monoclonal gammopathies by nephelometric measurement of individual immunoglobulin kappa/lambda ratios. *Clin Chem* 2009 ; 55 : 1646-55.
- [125] **Donato LJ, Zeldenrust SR, Murray DL, Katzmann JA.** A 71-year-old woman with multiple myeloma status after stem cell transplantation. *Clin Chem* 2011 ; 57 : 1645-8.
- [126] **Bradwell A, Harding S, Fourrier N, Mathiot C, Attal M, Moreau P, et al.** Prognostic utility of intact immunoglobulin Ig $\kappa$ /Ig $\lambda$  ratios in multiple myeloma patients. *Leukemia* 2013 ; 27 : 202-7.

- [127] **Boyle EM, Fouquet G, Guidez S, Bonnet S, Demarquette H, Dulery R, et al.** IgA kappa/IgA lambda heavy/light chain assessment in the management of patients with IgA myeloma. *Cancer* 2014 ; 120 : 3952-7.
- [128] **Katzmann JA, Willrich MAV, Kohlhagen MC, Kyle RA, Murray DL, Snyder MR, et al.** Monitoring IgA multiple myeloma:immunoglobulin heavy/light chain assays. *Clin Chem* 2015 ; 61 : 360-7.
- [129] **J. Caers, M. Binsfeld, J. Muller, r. HeussCHen, Y. Beguin** , *Rev Med Liège* 2014; 69 : Synthèse 2014 : 41-46
- [130] **Guenet L, Decaux O, Lechartier H, Ropert M, Grosbois B.** Usefulness of a free light chain immunoassay in serum for the diagnosis and the follow-up of monoclonal gammopathy. *Rev Med Interne* 2007 ; 28 : 689-97



## *Serment de Galien*

*Je jure en présence des maîtres de cette faculté :*

- *D'honorer ceux qui m'ont instruite 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 méprisée de mes confrères si je manquais à mes engagements.*



قسم الصيدلي

بسم الله الرحمن الرحيم

أقسم بالله العظيم

- أن أراقب الله في مهنتي
- أن أبجل أساتذتي الذين تعلمت على أيديهم مبادئ مهنتي وأعترف لهم بالجميل وأبقى دوماً وفيها لتعاليمهم.
- أن أزاول مهنتي بوازع من ضميري لما فيه صالح الصحة العمومية، وأن لا أقصر أبداً 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 إلى 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 بالالتزاماتي.

والله على ما أقول شهيد

**اعتلال الغدد أحادية النسيلة: المسببات، التشخيصات  
البيوكيميائية الكلاسيكية ومساهمة المؤشرات  
الحيوية الجديدة في المصل**

**أطروحة**

قدمت ونوقشت علانية يوم 05 أبريل 2018

من طرفه

**الآنسة: يامنة لنواري**

المزدادة في 23 أكتوبر 1991 بسطات

صيدلانية مقيمة بالمركز الاستشفائي الجامعي ابن رشد الدار البيضاء

**لنيل شهادة الدكتوراه في الصيدلة**

**الكلمات الأساسية:** اعتلال الغدد أحادية النسيلة – التشخيص الكيميائي الحيوي –  
السلاسل الخفيفة الحرة – Hevylite.

**تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة**

رئيس

مشرف

أعضاء

السيد: ميمون زوهدي

أستاذ في علم الأحياء الدقيقة

السيدة: سعيدة طلال

أستاذة في الكيمياء الحيوية

السيدة: سكيمة الحمزاوي

أستاذة في علم الأحياء الدقيقة

السيد: ياسين سخسوخ

أستاذ في علم الأحياء الدقيقة

السيدة: منى نزيه

أستاذة في علم الدم البيولوجي