

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

ANNEE: 2016

THESE N°: 72

MYELOME MULTIPLE A IgD :
CARACTERISTIQUE CLINIQUES ET PARACLINIQUES
A PROPOS DE 3 CAS COLLIGES AU LABORATOIRE DE BIOCHIMIE DE L'HMIMV

THÈSE

Présentée et soutenue publiquement le :

PAR

Mlle. Amra JABIRI

Née le 02 Août 1991 à Fès

Pour l'Obtention du Doctorat en Pharmacie

MOTS CLES : Myélome à IgD – Myélome multiple – Immunoglobuline monoclonale –
Diagnostic – Pronostic.

JURY

Mr. K. DOGHMI
Professeur d'Hématologie Clinique

PRESIDENT

Mme. Z. OUZZIF
Professeur de Biochimie

RAPPORTEUR

Mr. A. BELMEKKI
Professeur d'Hématologie

Mme. S. BENKIRANE
Professeur Agrégé d'Hématologie

Mr. D. EL KABBAJ
Professeur Agrégé de néphrologie

Mr. S. EL MACHTANI IDRISSE
Professeur Agrégé de Biochimie

JUGES

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

سبحانك لا علم لنا إلا ما علمتنا

إنك أنت العليم الحكيم

بِسْمِ اللَّهِ
الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ
الْعَظِيمِ



**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. El Hassane AHALLAT

**1- ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS
ET
PHARMACIENS**

PROFESSEURS :

Mai et Octobre 1981

| | |
|--------------------------|-----------------------------|
| Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajih | Chirurgie Cardio-Vasculaire |
| Pr. TAOBANE Hamid* | Chirurgie Thoracique |

Mai et Novembre 1982

| | |
|-------------------------|----------------------|
| Pr. BENOSMAN Abdellatif | Chirurgie Thoracique |
|-------------------------|----------------------|

Novembre 1983

| | |
|-------------------------------|--------------|
| Pr. HAJJAJ Najia ép. HASSOUNI | Rhumatologie |
|-------------------------------|--------------|

Décembre 1984

| | |
|--------------------------|---|
| Pr. MAAOUNI Abdelaziz | Médecine Interne – <i>Clinique Royale</i> |
| Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi | Anesthésie -Réanimation |
| Pr. SETTAF Abdellatif | pathologie Chirurgicale |

Novembre et Décembre 1985

| | |
|-----------------------|-------------|
| Pr. BENJELLOUN Halima | Cardiologie |
|-----------------------|-------------|

Pr. BENSALD Younes
Pr. EL ALAOUI Faris Moulay El Mostafa
Janvier, Février et Décembre 1987

Pr. AJANA Ali
Pr. CHAHED OUAZZANI Houria
Pr. EL YAACOUBI Moradh
Pr. ESSAID EL FEYDI Abdellah
Pr. LACHKAR Hassan
Pr. YAHYAOUI Mohamed

Décembre 1988

Pr. BENHAMAMOUCH Mohamed Najib
Pr. DAFIRI Rachida
Pr. HERMAS Mohamed

Décembre 1989

Pr. ADNANOUI Mohamed
Pr. BOUKILI MAKHOUKHI Abdelali*
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. BENSOUA 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. BENSOUA Adil
Pr. BOUJIDA Mohamed Najib
Pr. CHAHED OUAZZANI Laaziza
Pr. CHRAIBI Chafiq
Pr. DAOUDI Rajae
Pr. DEHAYNI Mohamed*

Pathologie Chirurgicale
Neurologie

Radiologie
Gastro-Entérologie
Traumatologie Orthopédie
Gastro-Entérologie
Médecine Interne
Neurologie

Chirurgie Pédiatrique
Radiologie
Traumatologie Orthopédie

Médecine Interne – **Doyen de la FMPR**
Cardiologie
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

Chirurgie Générale
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Gastro-Entérologie
Gynécologie Obstétrique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique

Pr. EL OUAHABI Abdessamad
Pr. FELLAT Rokaya
Pr. GHAFIR Driss*
Pr. JIDDANE Mohamed
Pr. TAGHY Ahmed
Pr. ZOUHDI Mimoun

Mars 1994

Pr. BENJAAFAR Noureddine
Pr. BEN RAIS Nozha
Pr. CAOUI Malika
Pr. CHRAIBI Abdelmjid
Pr. EL AMRANI Sabah
Pr. EL AOUAD Rajae
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. MOUDENE Ahmed*
Pr. RHRAB Brahim
Pr. SENOUCI Karima

Mars 1994

Pr. ABBAR Mohamed*
Pr. ABDELHAK M'barek
Pr. BELAIDI Halima
Pr. BRAHMI Rida Slimane
Pr. BENTAHILA Abdelali
Pr. BENYAHIA Mohammed Ali
Pr. BERRADA Mohamed Saleh
Pr. CHAMI Ilham
Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae
Pr. EL ABBADI Najia
Pr. HANINE Ahmed*
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 Abbas

Neurochirurgie
Cardiologie
Médecine Interne
Anatomie
Chirurgie Générale
Microbiologie

Radiothérapie
Biophysique
Biophysique
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Gynécologie Obstétrique
Immunologie
Traumato-Orthopédie
Radiologie
Chirurgie Générale- **Directeur CHIS**
Immunologie
Chirurgie Pédiatrique
Médecine Interne
Dermatologie
Chirurgie Générale
Anatomie Pathologique
Traumatologie – Orthopédie
Traumatologie- Orthopédie **Inspecteur du SS**
Gynécologie –Obstétrique
Dermatologie

Urologie
Chirurgie – Pédiatrique
Neurologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie
Gynécologie – Obstétrique
Traumatologie – Orthopédie
Radiologie
Ophtalmologie
Neurochirurgie
Radiologie
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie

Réanimation Médicale
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Médecine Interne
Anesthésie Réanimation – **Dir. HMIM**
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale

Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila
Pr. HDA Abdelhamid*
Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed
Pr. OUZZANI CHAHDI Bahia
Pr. SEFIANI Abdelaziz
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Oto-Rhino-Laryngologie
Cardiologie - **Directeur ERSM**
Urologie
Ophtalmologie
Génétique
Réanimation Médicale

Décembre 1996

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

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

Novembre 1997

Pr. ALAMI Mohamed Hassan
Pr. BEN SLIMANE Lounis
Pr. BIROUK Nazha
Pr. CHAOUIR Souad*
Pr. ERREIMI Naima
Pr. FELLAT Nadia
Pr. HAIMEUR Charki*
Pr. KADDOURI Nouredine
Pr. KOUTANI Abdellatif
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
Pr. MAHRAOUI CHAFIQ
Pr. OUAHABI Hamid*
Pr. TAOUFIQ Jallal
Pr. YOUSFI MALKI Mounia

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

Novembre 1998

Pr. AFIFI RAJAA
Pr. BENOMAR ALI
Pr. BOUGTAB Abdesslam
Pr. ER RIHANI Hassan
Pr. EZZAITOUNI Fatima
Pr. LAZRAK Khalid *
Pr. BENKIRANE Majid*
Pr. KHATOURI ALI*
Pr. LABRAIMI Ahmed*

Gastro-Entérologie
Neurologie – **Doyen Abulcassis**
Chirurgie Générale
Oncologie Médicale
Néphrologie
Traumatologie Orthopédie
Hématologie
Cardiologie
Anatomie Pathologique

Janvier 2000

Pr. ABID Ahmed*
Pr. AIT OUMAR Hassan
Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr.Sououd
Pr. BOURKADI Jamal-Eddine
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer

Pneumophtisiologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Pneumo-phtisiologie
Chirurgie Générale

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

Chirurgie Générale
Pneumo-phtisiologie
Neurochirurgie
Traumatologie Orthopédie
Anesthésie-Réanimation
Anesthésie-Réanimation
Médecine Interne

Novembre 2000

Pr. AIDI Saadia
Pr. AIT OURHROUI Mohamed
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. HSSAIDA Rachid*
Pr. LAHLOU Abdou
Pr. MAFTAH Mohamed*
Pr. MAHASSINI Najat
Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae
Pr. NASSIH Mohamed*
Pr. ROUIMI Abdelhadi*

Neurologie
Dermatologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Générale
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Pédiatrie
Urologie
Rhumatologie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Anesthésie-Réanimation
Traumatologie Orthopédie
Neurochirurgie
Anatomie Pathologique
Pédiatrie
Stomatologie Et Chirurgie Maxillo-Faciale
Neurologie

Décembre 2000

Pr. ZOHAIR ABDELAH*

ORL

Décembre 2001

Pr. ABABOU Adil
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*

Anesthésie-Réanimation
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
Neuro-Chirurgie

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

Chirurgie Générale
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Thoracique
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Médecine Interne
Chirurgie Générale
Hématologie Clinique
Chirurgie Générale
Urologie
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
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. EL MANSARI Omar*
Pr. FILALI ADIB Abdelhai
Pr. HAJJI Zakia
Pr. IKEN Ali
Pr. JAAFAR Abdeloihab*
Pr. KRIOUILE Yamina
Pr. LAGHMARI Mina
Pr. MABROUK Hfid*
Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss*
Pr. MOUSTAGHFIR Abdelhamid*
Pr. NAITLHO Abdelhamid*
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
Urologie
Cardiologie
Gastro-Entérologie
Biochimie-Chimie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Dermatologie
Gastro-Entérologie
Anatomie Pathologique
Psychiatrie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Chirurgie Pédiatrique
Dermatologie
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Ophtalmologie
Urologie
Traumatologie Orthopédie
Pédiatrie
Ophtalmologie
Traumatologie Orthopédie
Gynécologie Obstétrique
Cardiologie
Médecine Interne
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 HANCI ZAKI
Pr. EL KHORASSANI Mohamed
Pr. EL YOUNASSI Badreddine*
Pr. HACHI Hafid
Pr. JABOUIRIK Fatima
Pr. KHABOUZE Samira
Pr. KHARMAZ Mohamed
Pr. LEZREK Mohammed*
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
Gynécologie Obstétrique
Traumatologie Orthopédie
Urologie
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Ophtalmologie
Pharmacie Clinique
Chirurgie Générale
Cardiologie

Janvier 2005

Pr. ABBASSI Abdellah
Pr. AL KANDRY Sif Eddine*
Pr. ALAOUI Ahmed Essaid
Pr. ALLALI Fadoua
Pr. AMAZOUZI Abdellah
Pr. AZIZ Nouredine*
Pr. BAHIRI Rachid
Pr. BARKAT Amina
Pr. BENHALIMA Hanane
Pr. BENYASS Aatif
Pr. BERNOUSSI Abdelghani
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Mohamed
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

Chirurgie Réparatrice et Plastique
Chirurgie Générale
Microbiologie
Rhumatologie
Ophtalmologie
Radiologie
Rhumatologie
Pédiatrie
Stomatologie et Chirurgie Maxillo Faciale
Cardiologie
Ophtalmologie
Ophtalmologie
Biophysique
Microbiologie
Cardiologie *(mise en disponibilité)*
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie Cardio-vasculaire
Parasitologie
Rhumatologie
Gynécologie Obstétrique
Histo-Embryologie Cytogénétique
Gynécologie Obstétrique

Décembre 2005

Pr. CHANI Mohamed

Anesthésie Réanimation

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. ESSAMRI Wafaa
Pr. FELLAT Ibtiham
Pr. FAROUDY Mamoun
Pr. GHADOUANE Mohammed*
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

Rhumatologie
Radiologie
Hématologie
O.R.L
Biophysique
Chirurgie - Pédiatrique
Chirurgie Cardio – Vasculaire
Gynécologie Obstétrique
Cardiologie
Gastro-entérologie
Cardiologie
Anesthésie Réanimation
Urologie
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. AMMAR Haddou*
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. GANA Rachid

Réanimation médicale
Pneumo phtisiologie
Chirurgie générale
Chirurgie cardio vasculaire
Traumatologie orthopédie
ORL
Parasitologie
Anesthésie réanimation
Biochimie-chimie
Pharmacie clinique
Ophtalmologie
Pharmacie galénique
Chirurgie générale
Chirurgie générale
Anesthésie réanimation
Psychiatrie
Neuro chirurgie

Pr. GHARIB Nouredine
Pr. HADADI Khalid*
Pr. ICHOU Mohamed*
Pr. ISMAILI Nadia
Pr. KEBDANI Tayeb
Pr. LALAOUI SALIM Jaafar*
Pr. LOUZI Lhoussain*
Pr. MADANI Naoufel
Pr. MAHI Mohamed*
Pr. MARC Karima
Pr. MASRAR Azlarab
Pr. MOUTAJ Redouane *
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

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. AMAHZOUNE Brahim*
Pr. AMINE Bouchra
Pr. ARKHA Yassir
Pr. AZENDOUR Hicham*
Pr. BELYAMANI Lahcen*
Pr. BJJJOU Younes
Pr. BOUHSAIN Sanae*

Chirurgie plastique et réparatrice
Radiothérapie
Oncologie médicale
Dermatologie
Radiothérapie
Anesthésie réanimation
Microbiologie
Réanimation médicale
Radiologie
Pneumo phtisiologie
Hématologique
Parasitologie
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

Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale

Médecine interne
Pédiatre
Chirurgie Générale
Neurologie
Neuro-chirurgie
Radiologie
Chirurgie Cardio-vasculaire
Rhumatologie
Neuro-chirurgie
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Anatomie
Biochimie-chimie

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

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
 Chimie Thérapeutique
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Pédiatrie
 Hématologie biologique
 Chirurgie Générale
 Radiologie
 Cardiologie
 Pneumo-phtisiologie
 Microbiologie

PROFESSEURS AGREGES :

Octobre 2010

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

Anesthésie réanimation
 Médecine interne
 Physiologie
 ORL
 Microbiologie
 Médecine aéronautique
 Biochimie chimie
 Radiologie
 Chirurgie pédiatrique
 Pédiatrie
 Radiologie
 Chirurgie plastique et réparatrice
 Urologie
 Gastro entérologie
 Anatomie pathologique
 Ophtalmologie
 Pédiatrie
 Anesthésie Réanimation
 Chirurgie générale
 Hématologie
 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*
Pr. BENSEFFAJ Nadia
Pr. BENSGHIR Mustapha*
Pr. BENYAHIA Mohammed*
Pr. BOUATIA Mustapha
Pr. BOUABID Ahmed Salim*
Pr. BOUTARBOUCH Mahjouba
Pr. CHAIB Ali*
Pr. DENDANE Tarek
Pr. DINI Nouzha*
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa
Pr. ELFATEMI Nizare
Pr. EL GUERROUJ Hasnae
Pr. EL HARTI Jaouad
Pr. EL JOUDI Rachid*
Pr. EL KABABRI Maria
Pr. EL KHANNOUSSI Basma
Pr. EL KHLOUFI Samir
Pr. EL KORAICHI Alae
Pr. EN-NOUALI Hassane*
Pr. ERRGUIG Laila
Pr. FIKRI Meryim
Pr. GHANIMI Zineb

Pharmacologie – Chimie
Toxicologie
Gastro-Entérologie
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Réanimation Médicale
Anesthésie Réanimation
Biochimie-Chimie
Hématologie
Informatique Pharmaceutique
Immunologie
Anesthésie Réanimation
Néphrologie
Chimie Analytique
Traumatologie Orthopédie
Anatomie
Cardiologie
Réanimation Médicale
Pédiatrie
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Neuro-Chirurgie
Médecine Nucléaire
Chimie Thérapeutique
Toxicologie
Pédiatrie
Anatomie Pathologie
Anatomie
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Physiologie
Radiologie
Pédiatrie

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*

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**

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. BARKYOU Malika | Histologie-Embryologie |
| Pr. CHAHED OUAZZANI Lalla Chadia | Biochimie – chimie |
| Pr. DAKKA Taoufiq | Physiologie |
| Pr. DRAOUI Mustapha | Chimie Analytique |
| Pr. EL GUESSABI Lahcen | Pharmacognosie |
| Pr. ETTAIB Abdelkader | Zootecnie |
| 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 09/01/2015 par le
Service des Ressources Humaines*

- 9 JAN 2015





A mon très cher père

On dit que celui qui t'apprend une lettre devient ton maître, tu m'as donné la vie, appris à vivre et à être... à quel point je t'en suis donc redevable ? Et comment pourrai-je te remercier ?...

Des mots ne pourront jamais exprimer la profondeur de ma gratitude et affection pour tous les sacrifices que tu as fait et la peine que tu t'es donné.

De tous les pères, tu as été le meilleur, tu as su m'entourer d'attention, m'inculquer les valeurs nobles de la vie, m'apprendre le sens du travail, de l'honnêteté et de la responsabilité.

A toi mon père qui a sacrifié sa vie pour mon éducation, mon bonheur et mon bien être.

A toi mon père qui a toujours su être à mon écoute et me comprendre à demi-mot, près de moi à me réconforter au bon moment.

A tes encouragements et tes prières qui m'ont toujours soutenu et guidé.

Merci père d'être le père idéal.

Merci père d'être le premier enseignant.

J'implore DIEU qu'il te procure santé

Pour que plus jamais le chagrin ne pénètre ton cœur.

Car j'aurais encore et à toujours besoin de ton amour.

Ce travail est ton œuvre, toi qui m'a donné tant de choses et tu continues à le faire... sans jamais te plaindre.

J'aimerais pouvoir te rendre tout l'amour et la dévotion que tu nous as offerts, mais une vie entière n'y suffirait pas.

J'espère au moins que ce mémoire y contribuera en partie...

Je t'aime papa... ✍



A ma très chère mère

A la plus douce et la plus merveilleuse de toutes les mamans.

A une personne qui m'a tout donné sans compter.

Sans toi, je ne suis rien, mais grâce à toi je deviens pharmacienne.

C'est pour moi un jour d'une grande importance, car je sais que tu es à la fois fière et heureuse de

voir le fruit de ton éducation et de tes efforts inlassables se concrétiser.

Aucun mot, aussi expressif qu'il soit, ne saurait remercier à sa juste valeur, l'être qui a consacré

sa vie à parfaire mon éducation avec un dévouement inégal.

C'est grâce à Dieu puis à toi que je suis devenu ce que je suis aujourd'hui.

Tu n'a pas cessé de me soutenir de m'encourager, et de me combler de ton amour, ta générosité exemplaire et ta

présence constante.

Tes prières ont été pour moi un grand soutien tout au long de mes études.

J'implore Dieu qu'il te procure santé et qu'il m'aide à te compenser tous les malheurs passés. Pour que plus jamais

le chagrin ne pénètre ton cœur, car j'aurais encore besoin de ton amour.

Accepte ce travail comme le témoignage de ma reconnaissance, ma gratitude et mon profond amour.

Puisse ALLAH m'aider pour rendre un peu soit-il de ce que tu m'as donné.

Puisse ALLAH t'accorder santé, bonheur et longue vie.

Je t'aime maman... ✍



A mon très cher frère Faissal

Pour l'affection qui nous lie, pour l'intérêt que tu portes à ma vie pour ton soutien, ta compréhension et tes encouragements, Ces quelques lignes ne sauront exprimer toute l'affection et l'amour que je te porte.

Merci pour tout ce que tu fais pour moi, merci d'être mon grand frère

J'espère que tu trouveras dans cette thèse l'expression de mon affection pour toi.

Je te souhaite tout le bonheur du monde et toute la réussite que tu mérites.

Que Dieu te protège et consolide les liens sacrés qui nous unissent.

A mon très cher frère Issam

Pour l'affection qui nous lie Mon frère, tu as toujours essayé de me protéger, de me rendre heureuse et de me comprendre, tu as réussi à gagné ma confiance et mon amitié.

Les mots ne sauraient exprimer l'éternelle affection que j'ai pour toi et ma gratitude.

Ton soutien et tes conseils ont beaucoup contribué à la réussite de mon cursus.

J'espère que tu trouveras dans ce modeste travail le témoignage de ma profonde reconnaissance pour tout ce que tu m'apportes et de tout mon amour. Que Dieu t'accorde longue vie pleine de santé, de bonheur et de réussite dans ta vie privée et professionnelle.

A mon adorable sœur Salma

*Toi, la copine, la confidente et l'amie, la meilleure amie, J'ai toujours senti ta présence et ton affection, tu m'as toujours aidée, protégée et gâtée, **MERCI**.*

Aucune dédicace ne saurait exprimer tout l'amour que j'ai pour toi, ta joie et ta gaieté me comble de bonheur.

*J'implore **ALLAH** qu'il t'apporte le bonheur et t'aide à réaliser tous tes vœux et rêves.*



A mon très cher frère Moussab :

Mon petit frère, tu es le soleil de notre famille, la source de notre joie et de notre optimisme.

Sans toi ma vie n'aurait pas eu le même goût. Puisse l'amour et la fraternité nous unissent à jamais.

Puisse Dieu te gardes, éclaires ta route et t'aides à réaliser à ton tour tes vœux les plus chers.

A ma très chère belle-sœur Hind :

Pour l'affection que tu me donnes, pour l'intérêt que tu portes à ma vie, pour ta présence, ton soutien, ton encouragement et ton amour pour moi. Merci pour tout ce que tu fais pour moi, merci d'être la grande sœur que j'ai toujours voulu avoir. Ce travail t'appartient autant qu'à moi. Que dieu te garde, et qu'il protège ta famille.

A ma très chère belle-sœur Hasna :

Pour le bonheur que tu offres à mon frère, que votre vie ensemble soit la plus belle vi Je te souhaite la bienvenue dans notre petite famille ainsi que tout le bonheur et la réussite du monde.

A mon très cher neveu Mohamed Ali

Je t'ADORE



*A Ma grand-mère paternelle, à la mémoire de ma grand-mère
maternelle et mes grands-pères
Ainsi qu'à ma grande famille*

Veillez trouver dans ce modeste travail l'expression de mon affection la plus sincère.

A Monsieur Jawad Kherbach

*Pour ton soutien et gentillesse je vous dédie ce modeste travail en témoignage de mes sentiments respectueux et de ma
grande considération. Je te suis très reconnaissante, et je ne te remercierai jamais assez pour ton aide précieuse.
Que Dieu te procure ainsi que toute ta famille, santé, bonheur et succès.*

*A MES CHERES AMIES : Zaineb El Alami, Mouna Houari,
Niaama Koumaa, Rajae Chaghaf, Oumaima Chair et bien
d'autres.....*

*Pour l'amitié inoubliable, les souvenirs innombrables, à l'infinie fidélité, aux solides liens qui ont arrosé notre
cohésion.*

*Je vous remercie pour votre soutien toute le long de ces années de travail et pour tous les moments passés de joie ou
de tristesse. On a été toujours épaulés l'un par l'autre
Merci de m'avoir encouragée pendant mes moments difficiles, merci
d'être mes copines.*

Que ce travail soit un témoignage et une reconnaissance de vos nobles mœurs.





Remerciements



A notre Maître et Président de thèse

Monsieur le Professeur Kamal DOGHI

Professeur d'Enseignement supérieur d'Hématologie Clinique

C'est avec une profonde gratitude et une joie immense que nous avons reçu votre acceptation de présider le jury de notre thèse en plaçant votre confiance en notre travail

C'est un grand honneur que vous nous faites et nous en sommes très sensibles. Nous nous inclinons avec un grand respect devant vos qualités humaines, votre disponibilité et surtout devant vos compétences professionnelles.

Veuillez agréer, l'expression de notre vive reconnaissance cher maître, ainsi que notre profonde et respectueuse considération.





A notre Maître et Rapporteur de thèse

Madame le professeur Zohra OUZZIF

Professeur d'Enseignement Supérieur de Biochimie

Pour plusieurs générations d'étudiants de notre faculté votre nom est synonyme, Cher Maître, de compétence, simplicité, excellence et désir de mettre à la portée de vos disciples un enseignement simple efficace et complet. Nous sommes très honorés, par l'accueil que vous nous avez réservé à votre service où la formation est d'une qualité rare, et nous vous demeurons infiniment redevables.

Vous nous avez accordé un grand honneur en acceptant de diriger ce travail. Nous avons trouvé auprès de vous le conseiller et le guide qui nous a reçus en toute circonstance. Vous m'avez toujours réservé un bon accueil malgré vos obligations professionnelles. Vos qualités humaines et professionnelles nous inspirent une grande admiration et un profond respect.

Nous voudrions être dignes de la confiance que vous nous avez accordée et nous vous prions, cher Maître, de trouver ici le témoignage de notre sincère reconnaissance et profonde gratitude.





A notre Maître et juge de thèse

Monsieur le professeur Abdelkader BELMEKKEJ

Professeur d'Enseignement Supérieur d'Hématologie

Nous étions énormément marqués par votre sérieux, votre compétence et votre culture scientifique, vous êtes pour nous un exemple à suivre.

Nous vous remercions du grand honneur que vous nous faites en acceptant de juger ce travail.

Nous nous souviendrons toujours de votre bonté. Nous saisissons cette occasion pour vous exprimer, cher maître, notre haute estime, considération et gratitude.





A Notre Maître et Juge de Thèse

Madame Souad BENKIRANE

Professeur Agrégé d'Hématologie

*Nous sommes particulièrement touchés par la spontanéité et la gentillesse avec lesquelles
vous avez bien voulu accepter de juger notre travail.*

*Vos qualités professionnelles ajoutées n'ont fait qu'agrandir l'admiration que nous
avons déjà pour vous. Veuillez trouver ici, cher maître l'expression de notre profond
respect.*





A Notre Maitre et Juge de Thèse

Monsieur Driss EL KABBANJ

Professeur Agrégé de Néphrologie

Nous sommes particulièrement touchées par la gentillesse avec laquelle vous avez bien voulu accepter de juger ce travail.

Votre parcours professionnel, votre compétence incontestable, votre charisme et vos qualités humaines font de vous un grand professeur et nous inspirent une grande admiration et un profond respect.

Nous vous remercions également de nous avoir facilité l'accès à certaines données qui ont rapporté un plus à notre travail.

Permettez nous, Cher Maitre de vous exprimer notre profond respect et notre sincère gratitude.





A Notre Maitre et Juge de Thèse

Madame Samira EL MACHTANI DRISSI

Professeur Agrégé en Biochimie

Nous vous remercions pour la spontanéité avec laquelle vous avez accepté de juger notre travail, pour votre gentillesse et votre compréhension.

Votre savoir mis au jugement de thèse ne pourra que lui donner plus de valeur.

Veillez accepter notre haute considération et notre profond respect.





A Dr Asmae Biaz et Dr Souhail Dahraoui

Pour leur présence et leur contribution à ce travail

A tout le personnel médical et paramédical du Service de Biochimie

et Toxicologie de l'FMCMU de RABAT

A tous ceux qui ont contribué de près ou de loin à la réalisation de ce

travail





*Liste des
illustrations*

Liste des abréviations

| | |
|------|---------------------------------------|
| Ac | Anticorps |
| Ag | Antigène |
| AVC | Accident Vasculaire Cérébral |
| BOM | Biopsie Ostéomédullaire |
| CLL | Chaînes légères libres |
| CLLm | Chaînes légères libres monoclonales |
| CRP | C-Réactive Protéine |
| DFG | Débit de filtration glomérulaire |
| EC | Electrophorèse capillaire |
| EPO | Erythropoïétine |
| EPS | Electrophorèse des Protéines Sériques |
| FISH | Fluorescence in situ hybridization |
| G | Giga |
| HMCL | Human Myeloma Cell Line |
| HDR | Hyperdiploïde |
| HTA | Hypertension artérielle |
| Ig | Immunoglobuline |
| Igm | Immunoglobuline Monoclonale |
| IF | Immunofixation |
| IL-6 | Interleukine 6 |
| IMWG | International Myeloma Working Group |
| IS | Immunosoustraction |
| ISS | International Staging System |

Liste des abréviations (Suite)

| | |
|-------|---|
| IR | Insuffisance Rénale |
| MGUS | Monoclonal Gammopathy of Unknown Signification |
| MCL | Myélome à Chaines Légères |
| MM | Myélome Multiple |
| MMCL | Myélome Multiple à Chaines Légères |
| MNE | Myélome Non Excrétant |
| MNS | Myélome Non Sécrétant |
| MO | Moelle osseuse |
| NHDR | Non Hyperdiploïde |
| NFS | Numération Formule Sanguine |
| OB | Ostéoblaste |
| OC | Ostéoclaste |
| PBJ | Proteinurie de Bence Jones |
| POEMS | Polyneuropathy + Organomégaly + Endocrinopathy + Monoclonal Protein + Skin changes |
| RKL | Rapport Kappa sur Lambda |
| SWOG | Southwest Oncology Group |
| VS | Vitesse de Sédimentation |

Index des tableaux

| | | |
|-------------|--|-----------|
| I | Noms des trousse des réactifs ainsi que les principes analytiques des différents paramètres biochimiques étudiés | 27 |
| II | Anciens et nouveaux critères du MM | 29 |
| III | Incidence des principales anomalies chromosomiques dans les GMSI et le Myélome Multiple | 49 |
| IV | Anciens et nouveaux critères CRAB | 58 |
| V | Critères de diagnostic du MGUS, du Myélome indolent et du Myélome Multiple selon l'IMWG | 59 |
| VI | Atteinte rénale du myélome | 63 |
| VII | Présentations cliniques et causes principales d'atteinte rénale au cours du myélome | 65 |
| VIII | les principales caractéristiques du MMà IgD | 78 |
| IX | Les principaux facteurs pronostiques biologiques et cytogénétiques décrits dans le MM | 79 |
| X | La classification de Salmon et Durie | 80 |
| XI | Le système ISS (International Staging System) | 81 |
| XII | Principales caractéristiques des patients présentant un myélome à IgD (d'après cinq études de la littérature) | 83 |
| XIII | Distribution selon le sexe dans différentes séries de MM à IgD | 85 |
| XIV | Résultats des différentes séries concernant l'âge des cas de MM à IgD | 86 |

Index des tableaux (suite)

| | | |
|--------------|--|-----------|
| XV | les résultats de différentes séries concernant les douleurs osseuses révélatrices du MM à IgD. | 87 |
| XVI | Fréquence de l'IR dans les différentes séries de MM à IgD | 88 |
| XVII | Comparaison entre les résultats de l'EPS de quelques études | 90 |
| XVIII | Répartition des types de chaînes légères K et L au cours du MM à IgD dans différentes séries | 92 |

Index des figures

| | | |
|-----------|---|-----------|
| 1 | Schéma illustrant la démarche diagnostique dans l'exploration d'une Igm dans le sérum (Laboratoire de Biochimie, HMIMV) | 8 |
| 2 | Schéma illustrant la démarche diagnostique dans l'exploration d'une Igm dans les urines (Laboratoire de Biochimie, HMIMV) | 9 |
| 3 | Automate Hydrasys® de chez Sébia. | 13 |
| 4 | Automate Capillarys® de chez Sébia. | 13 |
| 5 | Exemple de tracé électrophorétique obtenu sur Capillarys (EC) | 15 |
| 6 | Tracé électrophorétique illustrant les différentes fractions protéiques après intégration densitométrique | 16 |
| 7 | Protidogramme normal (EPS/Hydrasys : A , EPS/Capillarys : B) | 17 |
| 8 | Résultat de l'immunotypage par IF des protéines sériques | 19 |
| 9 | Résultat de la recherche des chaînes légères libres monoclonales dans les urines (PBJ) par IF des protéines urinaires | 19 |
| 10 | L'immunofixation des protéines sériques montrant la présence d'une composante monoclonale IgD de type λ | 21 |
| 11 | L'immunofixation des protéines urinaires montrant la présence de chaînes légères libres monoclonales (protéinurie de Bence-Jones) de type λ | 21 |
| 12 | Exemple de résultat de l'immunotypage par immunosoustraction sur le Capillarys | 22 |
| 13 | Auto-analyseur BN ProSpec® de la Société Dade Behring | 24 |
| 14 | Auto-analyseur Architect Ci8200® | 26 |
| 15 | Pourcentage du MM à IgD parmi l'ensemble des cas de MM répertoriés à l'HMIMV | 30 |
| 16 | Résultat de l'électrophorèse sérique du Patient N°1 | 32 |

Index des figures (suite)

| | | |
|-----------|---|-----------|
| 17 | Résultat de l'IF sérique sur gel d'agarose chez le patient N°1 | 32 |
| 18 | Résultat de l'IF des protéines urinaires chez le patient N°1 | 33 |
| 19 | Résultat de l'électrophorèse sérique du Patient N°2 | 34 |
| 20 | Résultat de la deuxième IF sérique sur gel d'agarose λ chez le Patient N°2 | 35 |
| 21 | Résultat de l'IF des protéines urinaires chez le Patient N°2 | 35 |
| 22 | Résultat de l'électrophorèse des protéines sériques du Patient N°3 | 37 |
| 23 | Résultat de la deuxième IF sérique sur gel d'agarose chez le le Patient N°3 | 37 |
| 24 | Résultat de l'IF urinaire chez le Patient N°3 | 38 |
| 25 | Les processus de la différenciation plasmocytaire | 44 |
| 26 | Mécanismes d'oncogenèse et de progression du Myélome Multiple | 46 |
| 27 | Les partenaires chromosomiques récurrents de la translocation IgH (14q32) dans le Myélome Multiple | 48 |
| 28 | Recommandations de l'IMWG 2010 pour le diagnostic positif des gammopathies monoclonales | 59 |
| 29 | Physiopathogénie des lésions ostéolytiques dans le MM | 60 |
| 30 | Physiopathologie de la résorption osseuse dans le MM. | 61 |
| 31 | Métabolisme rénal des chaînes légères et néphropathie myélomateuse | 64 |
| 32 | Résultat du myélogramme illustrant l'existence d'une plasmocytose médullaire avec des éléments dystrophiques (Diagnostic positif du MM) | 76 |
| 33 | Radiographie du crâne d'un patient atteint de MM montrant l'aspect de lacunes osseuses à l'emporte-pièce traduisant l'aspect purement ostéolytique de la tumeur | 77 |



Sommaire

| | |
|---|----|
| I-Introduction | 1 |
| II-Patients et Méthodes | 4 |
| 1. Patients | 5 |
| 2. Méthodes | 5 |
| 2.1. Etape pré analytique..... | 5 |
| 2.1.1. Fiche d'exploitation | 5 |
| 2.1.2. Prélèvements | 6 |
| 2.2. Etape analytique | 10 |
| 2.2.1. Etude protéinologique..... | 10 |
| 2.2.1.1. Dosage des protéines sériques et urinaires | 10 |
| 2.2.1.2. Electrophorèse sérique | 11 |
| 2.2.1.3. Caractérisation isotypique | 17 |
| 2.2.1.4. Dosage pondéral des Ig, des CLL et rapport κ/λ : | 23 |
| 2.2.1.5. Dosage de la β 2-microglobuline..... | 25 |
| 2.2.1.6. Dosage de la CRP | 25 |
| 2.2.1.7. Autres examens biochimiques | 26 |
| III-Résultats | 28 |
| 1. Aspect Epidémiologique | 29 |
| 1.1. Place des cas de myélome à IgD parmi l'ensemble des gammopathies monoclonales : | 29 |
| 1.2. Place des cas de myélome à IgD parmi l'ensemble des cas de MM : | 29 |
| 2. Présentation des observations..... | 30 |
| 2.1. Observation N° 1 : | 30 |

| | | |
|----------------------|---|-----------|
| 2.2. | Observation n°2 : | 33 |
| 2.3. | Observation n°3 | 36 |
| IV-Discussion | | 39 |
| A. | Discussion Générale | 40 |
| 1. | Définition et épidémiologie | 40 |
| 2. | Physiopathologie | 43 |
| 2.1. | Nature de la cellule souche tumorale | 43 |
| 2.2. | Oncogenèse du myélome multiple | 45 |
| 2.3. | Cytogénétique et altérations moléculaires | 46 |
| 2.4. | Rôle du micro-environnement médullaire dans le MM | 50 |
| 2.5. | Conséquences de la plasmocytose maligne | 51 |
| 2.6. | Les immunoglobulines de classe D | 51 |
| 3. | Formes cliniques du MM | 54 |
| 3.1. | Formes immunochimiques | 54 |
| 3.2. | Diagnostic différentiel | 56 |
| 4. | Signes cliniques, biologiques et radiologiques | 60 |
| 4.1. | Signes cliniques et complications | 60 |
| 4.2. | Signes biologiques : | 69 |
| 4.2.1. | Signes biochimiques : | 69 |
| 4.2.2. | Autres paramètres biochimiques : | 74 |
| 4.2.3. | Signes hématologiques : | 74 |
| 4.3. | Signes radiologiques : | 76 |
| 5. | Facteurs et classifications pronostiques : | 78 |

| | |
|--|-----------|
| 5.1. Classification de Salmon et Durie :..... | 79 |
| 5.2. Système ISS (International Staging System) :..... | 81 |
| 5.3. Caractéristiques pronostiques du myélome à IgD :..... | 81 |
| B. Discussion des observations..... | 83 |
| 1. Aspects épidémiologiques | 84 |
| 1.1. Incidence..... | 84 |
| 1.2. Sexe : | 84 |
| 1.3. Age | 86 |
| 2. Aspects cliniques :..... | 87 |
| 3. Aspects biologiques..... | 89 |
| 4. Aspects radiologiques..... | 93 |
| 5. Aspects pronostiques..... | 94 |
| V-Conclusion | 95 |
| Résumés | |
| Annexes | |
| Références bibliographiques | |



Le myélome multiple (MM) est une prolifération clonale de plasmocytes au niveau médullaire, sécrétant ou non, une immunoglobuline monoclonale [1].

C'est une maladie rare qui représente 1 % des tumeurs malignes, 80% des gammopathies monoclonales et 10 à 15 % des hémopathies malignes (2^{ème} hémopathie maligne par ordre de fréquence). [1,2 ,3].

Le tableau clinique se caractérise par des lésions osseuses, une anémie, des infections récurrentes et une atteinte rénale. Ces différents symptômes sont liés à l'envahissement médullaire par des plasmocytes tumoraux myélomateux sécrétant l'Igm et à une forte production de cytokines pro-inflammatoires, en particulier l'interleukine 6 (IL-6) [4].

Poser le diagnostic positif de MM est le plus souvent aisé en confrontant les critères cliniques, radiologiques, biochimiques et cytologiques [5]. Il est basé sur l'association d'une plasmocytose médullaire supérieure à 10%, d'une immunoglobuline monoclonale sérique et/ou urinaire à titre significatif et de signes cliniques en rapport avec la prolifération plasmocytaire maligne [3].

Quatre-vingt dix sept pour cent des patients atteints de myélome ont un composant monoclonal détectable dans le sérum et/ou les urines [6]. En fonction de la nature de l'immunoglobuline monoclonal on distingue plusieurs formes de myélomes dont le diagnostic est plus ou moins aisé : les formes avec immunoglobulines intactes, les plus fréquentes (80 % environ), celles avec uniquement une chaîne légère (15 a 20 % des cas environ) et les exceptionnelles formes non sécrétantes (1 a 3 % des cas) [7].

Dans le myélome multiple, les types à IgG, IgA, et à chaînes légères prédominent, avec une prévalence de 52 %, 21 % et 16 %, respectivement, comprenant presque 90% de tous les types de myélome. Le reste est constitué d'IgD, IgE, IgM, et les types Non Sécrétant [6].

Le myélome multiple à IgD est, tout à fait exceptionnel. C'est un sous-type très rare de myélome, et affecte moins de 2% des patients atteints de MM [8]. Il est caractérisé par sa sévérité clinique et son mauvais pronostic [9].

Cette entité présente des particularités cliniques, biologiques, radiologiques et évolutives qui le distinguent des autres types de myélome [10].

Le myélome à IgD est difficile à diagnostiquer. En effet, puisque l'immunofixation à la recherche de l'Ig D n'est pas systématiquement effectuée, de nombreux cas passent soit inaperçus ou sont à tort pris pour un myélome à chaînes légères [11].

Eu égard à sa rareté, les données sur ce type de myélome sont limitées à quelques rapports de cas.

Le présent travail se propose de rappeler le profil épidémiologique, clinique et paraclinique du myélome multiple à IgD à travers l'analyse des 03 cas répertoriés sur une période de 16 ans (**Janvier 2000- Avril 2016**) au laboratoire de biochimie de l'Hôpital Militaire d'Instruction Mohamed V de Rabat, et d'étudier ses points communs avec le MM en général et ceux qui lui sont spécifiques.



1. Patients

Il s'agit d'une étude rétrospective monocentrique de 03 cas de MM à IgD, répertoriés de façon transversale au laboratoire de Biochimie et de Toxicologie de l'Hôpital militaire d'Instruction Mohamed V de Rabat, étalée sur 16 ans (de Janvier 2000 à Avril 2016).

2. Méthodes




Le diagnostic de myélome était en accord avec les critères diagnostiques de l'International Myeloma Working Group (IMWG).

2.1. Etape pré analytique

2.1.1. Fiche d'exploitation

Une fiche d'exploitation (cf. annexe) a été renseignée pour chaque patient lors de l'analyse de son dossier médical.

Elle permet d'identifier :

-  les caractéristiques épidémiologiques : nom, âge, sexe, origine
-  les renseignements cliniques : motifs d'hospitalisation, antécédents pathologiques, signes cliniques
-  les résultats des analyses biologiques, réalisées dans le cadre du diagnostic, mais également pour l'évaluation pronostique :
 - ❖ Bilan protidique, notamment la protidémie, l'électrophorèse des protéines sériques (EPS) (zone de migration, taux du composant monoclonal), l'immunotypage sérique, le dosage pondéral des Ig, la recherche et le typage de la Protéinurie de Bence Jones(PBJ).
 - ❖ Fonction rénale : Urée, Créatininémie, DFG, protéinurie des 24h.
 - ❖ Bilan hématologique : Numération formule sanguine (NFS), vitesse de sédimentation (VS), Myélogramme.

❖ Bilan anatomo-pathologique :

- Biopsie rénale réalisée chez deux patients.

✚ Paramètres pronostiques : β_2 microglobuline, la C-Réactive protéine (CRP).

✚ Données radiologiques.

2.1.2. Prélèvements

L'exploration biochimique, a lieu aussi bien dans le sang que dans les urines avec une démarche similaire.

Pour chaque patient, sont réalisés, un prélèvement sanguin et un recueil des urines.

◆ Prélèvement sanguin

L'étude d'une Igm se fait impérativement sur un échantillon de sérum, soit un prélèvement réalisé sur tube sec. En effet, le fibrinogène présent dans le plasma peut simuler un pic monoclonal situé entre les zones β et γ globulines, à l'origine de résultats faussement positifs. Le patient doit être à jeun depuis 12h.

Les prélèvements sont à conserver, à +4°C lorsque l'analyse est différée pour une durée maximum d'une semaine [12].

◆ Recueil urinaire

Un échantillon d'urine issue d'une miction ou de préférence d'un recueil de 24h (impérativement accompagné de valeur de la diurèse) est adressé au laboratoire.

Ces échantillons sanguins et urinaires sont acheminés au laboratoire puis centrifugés avant d'être analysés.

Une détermination de la protidémie, de même qu'une EPS, sont réalisées. La validation biologique des résultats obtenus (analyse du tracé électrophorétique) est effectuée par le biologiste. Celui-ci décidera alors s'il serait nécessaire ou non d'ajouter une exploration complémentaire (**figure1**).

En cas d'anomalie évoquant un MM, seront effectués, le dosage pondéral des Ig ainsi que le typage de l'Igm par IF ou IS sur le même échantillon de sérum conservé à +4°C.

L'analyse des urines suit la même démarche que celle du prélèvement sanguin (recherche et dosage éventuel de la protéinurie, électrophorèse des protéines urinaires, quand le réactif est disponible, et typage du composant monoclonal par IF) (**figure 2**) [13].

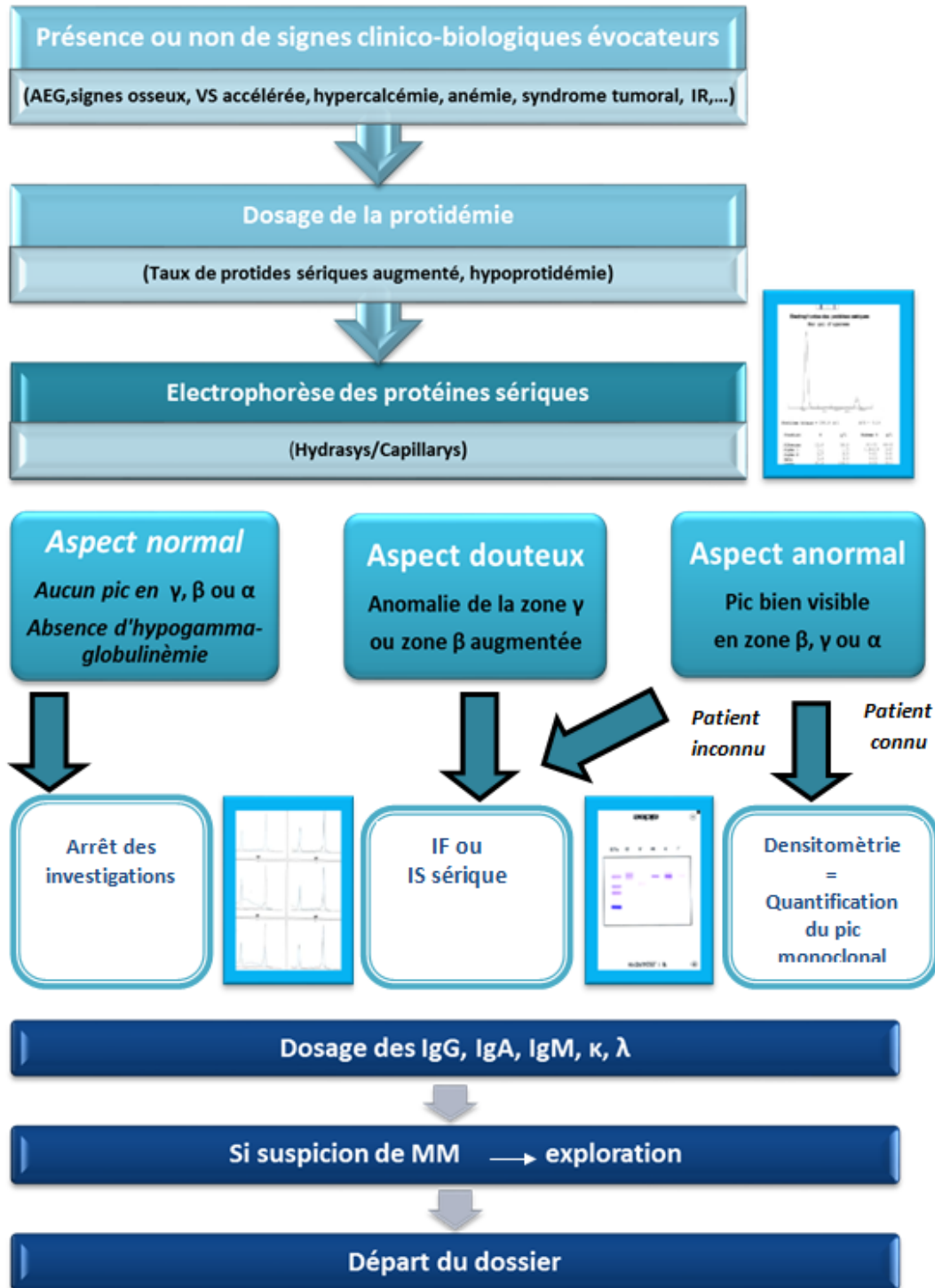


Figure 1: Schéma illustrant la démarche diagnostique dans l'exploration d'une IgM dans le sérum (Laboratoire de Biochimie, HMIMV)

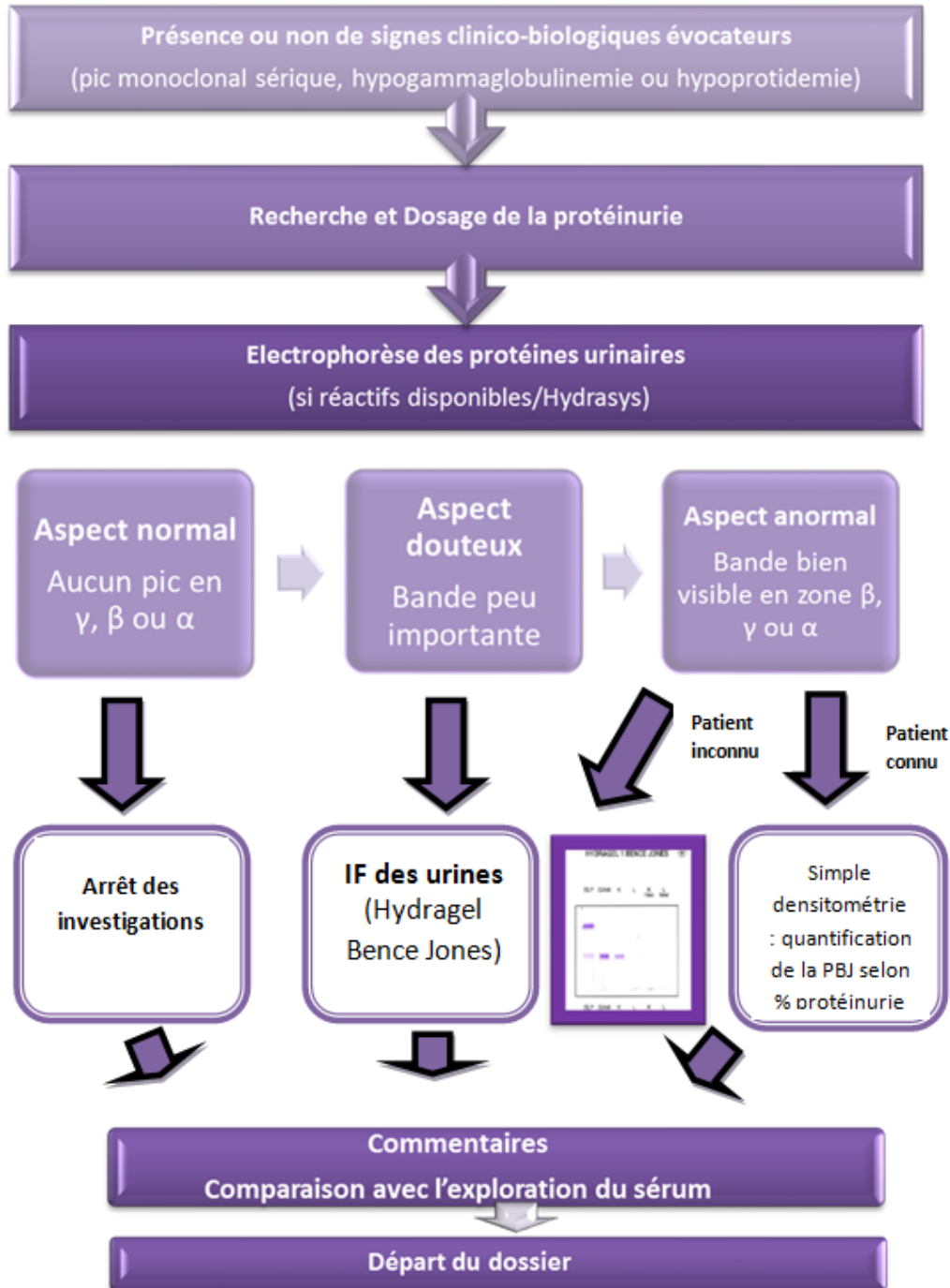


Figure 2 : Schéma illustrant la démarche diagnostique dans l'exploration d'une Igm dans les urines (Laboratoire de Biochimie, HMIMV)

2.2. Etape analytique

2.2.1. Etude protéinologique

2.2.1.1. Dosage des protéines sériques et urinaires

Le dosage de la protidémie a été réalisé par technique colorimétrique de biuret, alors que celui de la protéinurie par technique colorimétrique au rouge de pyrogallol [13].

❖ Principe :

🚦 Dans le sérum, la méthode la plus utilisée est basée sur **la réaction de biuret** [14] :

Le réactif de coloration utilisé est le réactif de Gornall, composé de sulfate de cuivre (coloration bleue de réactif due aux ions cuivrique Cu^{++}).

En présence d'ions cuivriques, les liaisons peptidiques vont former des complexes stabilisés par des liaisons ioniques grâce à l'oxygène du carbonyle, et par des liaisons de coordination grâce à l'azote peptidique, d'où apparition de coloration violet pourpre.

L'intensité de la coloration sera fonction du nombre de liaisons peptidiques par gramme de protéines, alors que le maximum d'absorption se situe entre 530-550 nm, il varie selon la nature de la protéine [15].

🚦 En pratique, **la technique au rouge de pyrogallol** reste la méthode de choix pour le dosage des protéines urinaires [16].

Son principe est simple : le colorant combiné avec le molybdate forme un complexe qui absorbe à 460 nm. En milieu acide, la fixation du colorant sur les groupements aminés des protéines déplace le pic d'absorption à 598 nm. Cette technique a l'avantage d'être facile à automatiser et se caractérise par une répétabilité et une reproductibilité satisfaisantes [17]. Elle possède un grand domaine de mesure (0.05-2.00 g/l) mais détecte mal les chaînes légères des immunoglobulines et subit les interférences de différents pigments (hémoglobine) [14].

❖ Résultats

La protidémie normale chez l'adulte est de 62 à 85g/l.

La protéinurie physiologique est d'environ 40 à 80 mg/ 24h avec une valeur supérieure haute de 150 mg/ 24h, au-dessus de cette valeur la protéinurie est considérée comme pathologique [18].

❖ **Limites du dosage de la protidémie et de la protéinurie**

La réponse de l'albumine et des globines est variable au biuret selon la technique utilisée (cinétique ou point final). Cette différence est encore augmentée s'il existe une Igm [12].

La réaction de Biuret est peu sensible et ne permet pas le dosage de solutions peu concentrées en protéines. Elle n'est pas rigoureusement spécifique des protéines.

En effet, divers produits de dégradation de celles-ci, des polypeptides peuvent interférer sur le dosage et donner une réaction colorée [15].

La PBJ est fréquemment prise en défaut par les bandelettes réactives qui sont responsables de faux négatifs. Certains auteurs ont rapporté l'existence d'un risque important de sous-estimation de la protéinurie par le rouge de pyrogallol pour les échantillons urinaires contenant des chaînes légères monoclonales en quantité importante. Cet inconvénient est dû au fait que le rouge de pyrogallol réagit mal avec les chaînes légères [16].

2.2.1.2. Electrophorèse sérique

❖ **Définition**

L'électrophorèse est une technique très utilisée au laboratoire pour l'analyse des isoenzymes et des protéines du sérum, de l'urine, du liquide céphalorachidien et d'autres liquides biologiques [14].

❖ **Principe et techniques**

L'électrophorèse des protéines est le premier examen à réaliser dans le cadre d'un diagnostic biologique d'Igm [19].

Elle vise à séparer en différentes fractions, sous l'influence d'un champ électrique et sur un support judicieusement choisi selon le contexte de la mise en œuvre de la technique, l'ensemble des protéines circulantes [20]. De ce fait les protéines sériques ou urinaires sont

séparées en fonction de leur mobilité électrophorétique dans un tampon alcalin de faible molarité, donc elles se déplacent dans un sens déterminé, qui dépend du pH de la solution étudiée et du pH isoélectrique des protéines [21].

Elle demeure un examen simple, peu onéreux actuellement totalement automatisé. Elle représente une analyse très utilisée en biologie clinique pour séparer les différentes fractions protéiques contenues dans un milieu complexe comme le sérum ou les urines [22].

Le principe de l'électrophorèse des protéines est connu depuis les premiers travaux de Tiselius dans les années 1930. Il met en jeu le déplacement des protéines ionisées lorsqu'elles sont soumises à un champ électrique dans des conditions définies de force ionique, de pH, de durée et d'intensité du courant électrique appliqué. L'électrophorèse des protéines a été adaptée pour la biologie clinique dans les années 1940. Cette méthode s'est progressivement perfectionnée, miniaturisée et standardisée pour atteindre sa maturité vers la fin des années 1990. Depuis une dizaine d'années, en 1994 est apparue une nouvelle méthode : l'électrophorèse capillaire développée par la société Beckman Coulter sous la dénomination Paragon CZE 2000®. Ce principe a été aussi développé plus récemment par la société Sebia qui commercialise depuis 2001 un nouvel appareillage le Capillarys® [23].

Les techniques électrophorétiques utilisées ont connu une évolution considérable au fil du temps, en terme de support, rapidité et sensibilité d'où l'existence de nombreuses méthodes pour la réalisation de cet examen. Le laboratoire de biochimie de l'HMIMV a connu ce type d'évolution durant la période d'étude puisqu'il est passé de l'utilisation de l'acétate de cellulose en manuel, au gel d'agarose sur automate puis enfin au capillaire :

- 2000-2001: L'acétate de cellulose a été utilisé comme support,
- 2001: Le gel d'agarose a été introduit au laboratoire grâce à l'acquisition de l'Hydrasys® de chez Sebia (**figure 3**)
- Depuis juin 2008 : La technique d'électrophorèse capillaire (EC) est employée sur le Capillarys® de la même société. (**figure 4**) [14].



**Figure 3: Automate Hydrasys®
de chez Sébia**



**Figure 4 : Automate Capillarys®
de chez Sébia**

(Laboratoire de biochimie, d'immunochimie et de toxicologie, HMIMV)

❖ **Electrophorèse capillaire (EC)**

➤ **Principe**

L'électrophorèse capillaire est une avancée technologique majeure pour l'exploration des Ig sériques, cette méthode de séparation est considérée comme très performante (en particulier sur le plan résolution), avec une très bonne reproductibilité, une rapidité d'exécution et une sécurité par automatisation complète (identification code barre). Elle fait donc partie des outils dont un laboratoire analytique moderne a besoin aujourd'hui [24,25].

L'EC est une méthode qui nécessite un appareillage spécialisé. Elle est réalisée dans des tubes capillaires en silice fondue, quartz, verre ou téflon, de 5 à 500 μm de diamètre et de 30cm à 1m de long. Dans des tubes d'un diamètre aussi faible, la chaleur est facilement dissipée, ce qui permet d'utiliser un champ électrique très intense (100 à 300 V/cm, soit 10 fois plus que les autres électrophorèses). Il en résulte une augmentation des vitesses de

migration et donc des séparations très rapides. En outre, la détection est directe, sans coloration, par spectrophotométrie UV, fluorimétrie ou conductimétrie. Il existe plusieurs types d'EC en fonction du principe physico-chimique mis en œuvre pour la séparation des particules [14].

Dans le laboratoire de biochimie de l'HMIMV, l'EC est réalisée sur le Capillarys® (Sébia). Ce système comprend huit capillaires en parallèle, permettant huit analyses simultanées. Sur ce système, l'injection des échantillons dans les capillaires, est effectuée à l'anode par aspiration. La séparation est ensuite réalisée en appliquant une différence de potentiel constante de 9 000 V aux extrémités de chaque capillaire (thermostaté à 35 °C). La détection directe des protéines est effectuée à 200 nm côté cathode [24].

La séparation repose donc sur 2 phénomènes [26] :

- **La différence de mobilité électrophorétique** entre les analytes à séparer, ce qui se traduit par des vitesses de migration différentes dans le tampon d'électrophorèse à l'intérieur du capillaire,
- **Le courant d'électroendosmose**, plus important, il permet dans la même manipulation de séparer à la fois les anions et les cations.

Dans ces conditions, les protéines chargées négativement migrent de l'anode vers la cathode.

Les capillaires sont ensuite lavés par une solution de lavage, puis par le tampon d'analyse. Avec le tampon basique utilisé, six fractions sont séparées dans l'ordre suivant : γ -globulines, β 1- et β 2-globulines, α 1- et α 2-globulines et albumine [24]. Un logiciel permet la reconstitution des courbes sous forme de protéinogramme.

▪ Cette méthode présente de nombreux avantages en comparaison des électrophorèses réalisées sur gel. Tout d'abord, c'est une technique complètement automatisée qui fonctionne en vase clos, du prélèvement de l'échantillon jusqu'à l'émission du tracé électrophorétique. Ensuite, c'est un système rapide effectuant 100 tests à l'heure [27].

▪ La reproductibilité de l'EC est supérieure à celle de l'électrophorèse en gel d'agarose, ceci s'explique par la méthode de mesure des protéines (mesure d'absorption dans l'UV pour

➤ **Résultats**

Les résultats de cet examen se présentent sous deux formes :

- Un graphique, résultat de l'intégration par densitométrie de la bande électrophorétique;
- Des valeurs chiffrées, pour chacune des fractions en pourcentage et en concentration g/l calculée à partir de la protidémie totale.

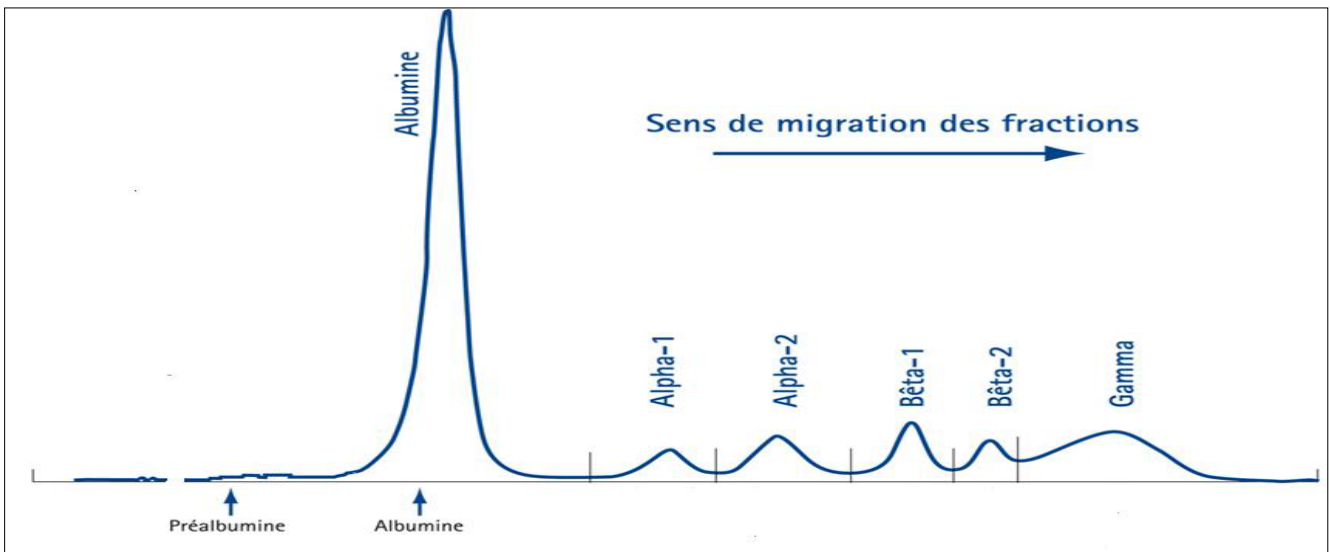
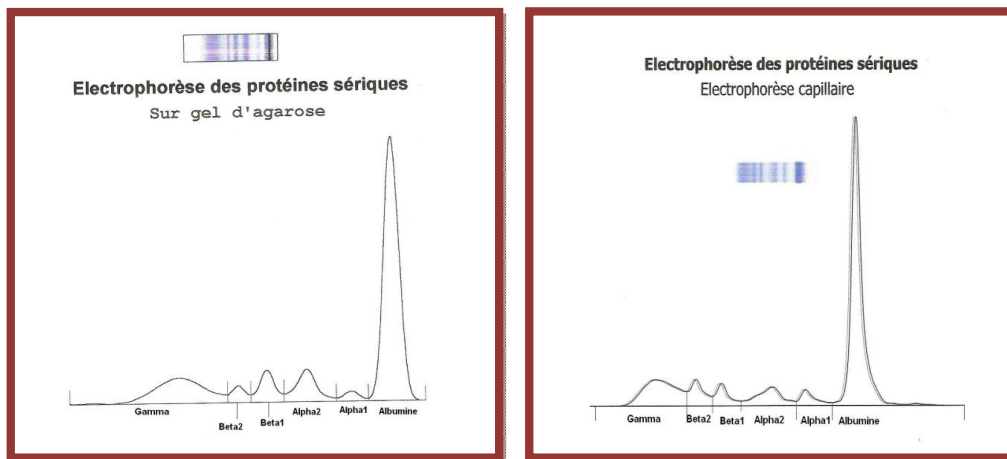


Figure 6 : Tracé électrophorétique illustrant les différentes fractions protéiques après intégration densitométrique [28]

➤ Normes des fractions protéiques dans le sérum :



| <u>Fractions</u> | <u>Normes en%</u> | <u>Normes en g/l</u> | <u>Fractions</u> | <u>Normes en%</u> | <u>Normes en g/l</u> |
|------------------|-------------------|----------------------|------------------|-------------------|----------------------|
| Albumine | 60-71 | 43 – 51 | Albumine | 55,8 - 66,1 | 40,2- 47,6 |
| Alpha-1 | 1,4- 2,7 | 1 – 2 | Alpha-1 | 2,9 - 4,9 | 2,1 - 3,5 |
| Alpha-2 | 1,4 - 2,7 | 5 - 8 | Alpha-2 | 7,1 -11,8 | 5,1 - 8,5 |
| Beta1 | 6 – 9 | 4 – 6 | Beta1 | 4,7 - 7,2 | 3,4 - 5,2 |
| Beta2 | 2- 5 | 1- 4 | Beta2 | 3,2 - 6,5 | 2,3- 4,7 |
| Gamma | 11,1-18,8 | 6 -12 | Gamma | 11,1- 18,8 | 8,0 -13,5 |

Figure 7 : Protidogramme normal (EPS/Hydrasys : A, EPS/Capillarys : B) (HMIMV)

2.2.1.3. Caractérisation isotypique

L'immunotypage est une étape indispensable pour préciser le type d'Ig monoclonale sécrétée par le(s) clone(s) de plasmocytes anormaux. En effet la classe de l'Ig et de sa chaîne légère sont des éléments utiles au diagnostic et au pronostic de l'affection découverte.

La méthode habituellement utilisée est l'Immunofixation sur gel (IF). Cependant depuis une dizaine d'année, une technique alternative dite d'immunosoustraction (IS) est réalisable sur les systèmes d'électrophorèse capillaire [29]. Les techniques d'immunotypage sérique sont plus sensibles et permettent d'affirmer ou infirmer le caractère monoclonal d'une anomalie décelée ou non à l'électrophorèse. Elles permettent de préciser l'isotype de l'Ig entière ou des fragments d'Ig (CLL κ ou λ) [30].

❖ Immunofixation (IF)

L'immunofixation est une méthode largement répandue pour le typage des dysglobulinémies monoclonales et la recherche des chaînes légères libres monoclonales ou protéinurie de Bence Jones [31,32]. C'est la technique la plus utilisée par les laboratoires pour la recherche d'IgM et l'identification des immunoglobulines monoclonales détectées sous formes de pics à l'électrophorèse des protéines sériques [33].

La technique se déroule en deux étapes :

- la première étape repose sur la séparation des protéines sériques par électrophorèse sur gel d'agarose après dilution des sérums (1/5e pour la piste IgG, les autres pistes au moitié) par un tampon alcalin diluant de pH 7,5 contenant du bleu de bromophénol
- la seconde étape est l'immunoprécipitation des immunoglobulines par des antisérums spécifiques prêts à l'emploi suivie de la révélation par un colorant violet acide ou noir amide. Une sixième piste (ELP) est utilisée pour la révélation du profil protéique grâce à une solution de fixation [33].

Les Ig polyclonales sont révélées sous forme d'un précipité diffus, plus au moins large, alors que la présence d'une IgM se traduit par une bande étroite révélée avec un antisérum anti-chaînes lourdes (anti- γ , α , ou μ) associée à une bande étroite révélée avec un antisérum anti-chaînes légères (anti- κ ou λ). Toutes deux sont précipitées au même niveau de migration que la bande étroite présente sur la piste témoin d'électrophorèse [34].

Dans le cas particulier de MM à chaînes légères (MCL), l'IF révèle l'unique présence de chaînes légères κ ou λ sans correspondance avec les chaînes lourdes. Alors que dans les rares cas de myélome non excréteur (MNE) ou non sécrétant (MNS), l'IF se révèle sans anomalie. Cette technique est également applicable pour la recherche et le typage d'une PBJ avec ou sans concentration préalable. Les immuns complexes utilisés sont alors : anti G, A, M, anti κ -totales, anti λ -totales, anti κ -libre, anti λ -libre [35,12].

Les **figures 8** et **9** illustrent des exemples d'IF sérique et urinaire réalisées au laboratoire de Biochimie à l'HMIMV Rabat.

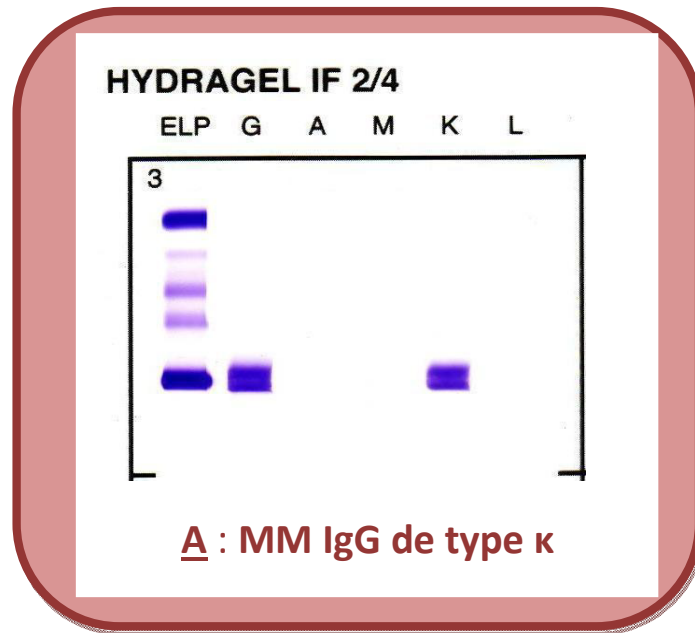


Figure 8 : Résultat de l'immunotypage par IF des protéines sériques
(Laboratoire de biochimie, HMIMV)

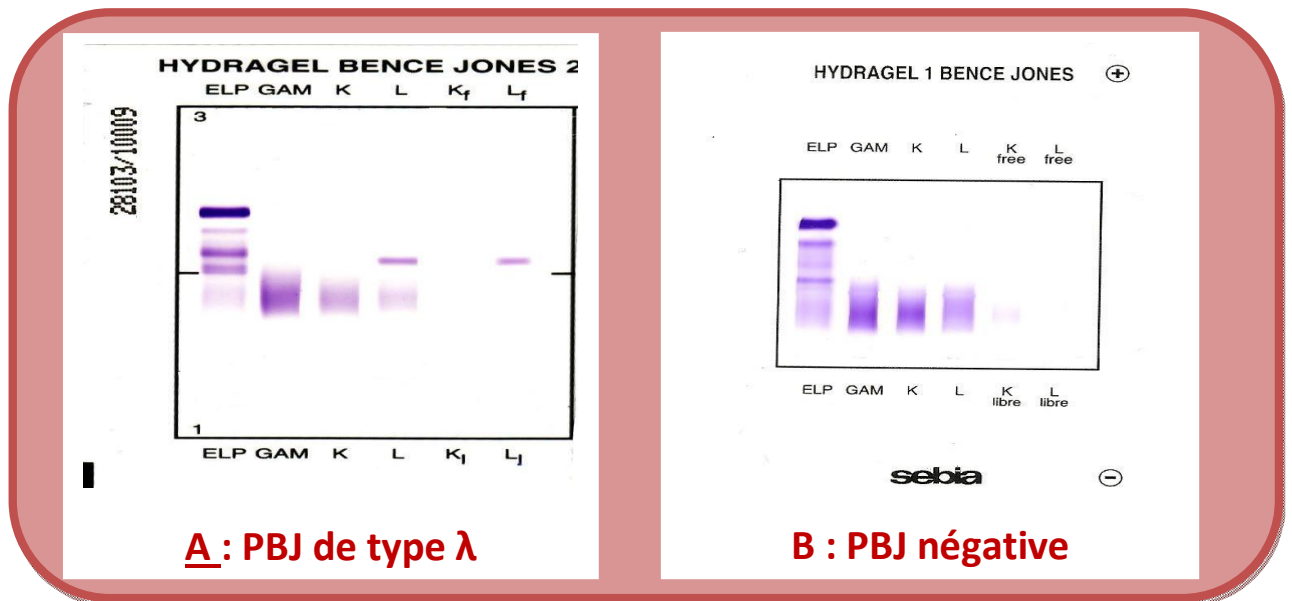


Figure 9 : Résultat de la recherche de le PBJ par IF des protéines urinaires
(Laboratoire de biochimie, HMIMV)

- Cas du myélome multiple à IgD

Devant un résultat évoquant la présence de chaînes légères libres, il faut toujours écarter la présence éventuelle d'une immunoglobuline monoclonale d'un des deux isotypes D ou E, en testant la réactivité du sérum vis-à-vis des antisérums anti-delta et anti-epsilon [36,37].

Dans le contexte de l'évaluation électrophorétique des protéines sériques, il est important de se rappeler que l'IgD est mesurée quantitativement dans la plage de 0 à 10 mg / dl. Ainsi, dans le MM à IgD, il peut y avoir soit un pic monoclonal petit et discret sur l'électrophorèse soit l'absence complète du pic, ce qui peut conduire à des erreurs de diagnostic dans la reconnaissance de ces patients [38].

En effet, le niveau d'IgD est généralement faible et donc pas facilement détecté, par conséquent, les patients chez qui l'électrophorèse détecte seulement les chaînes légères libres (CLL) monoclonales des immunoglobulines doivent également être testés pour la présence à la fois d'IgE et IgD [38,39].

Une deuxième immunofixation des protéines sériques est ainsi réalisée en déposant cette fois-ci les immuns sérums anti-IgD et anti-IgE.

Les **figures 15** et **16** montrent les exemples de l'immunofixation des protéines sériques et urinaires.

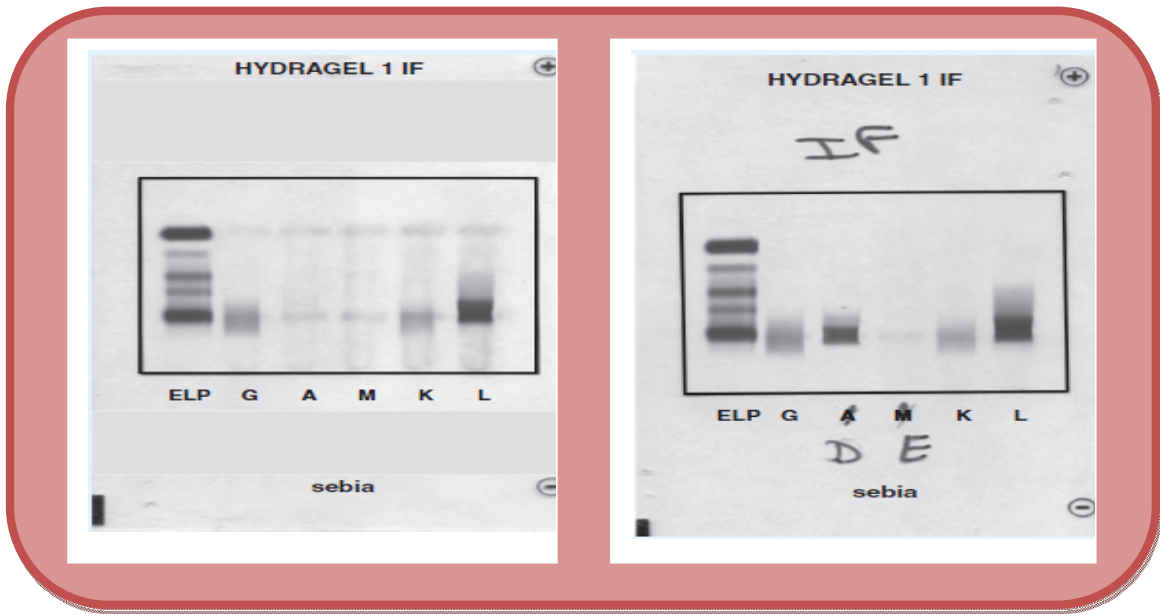


Figure 10 : L'immunofixation des protéines sériques montrant la présence d'une composante monoclonale IgD de type λ

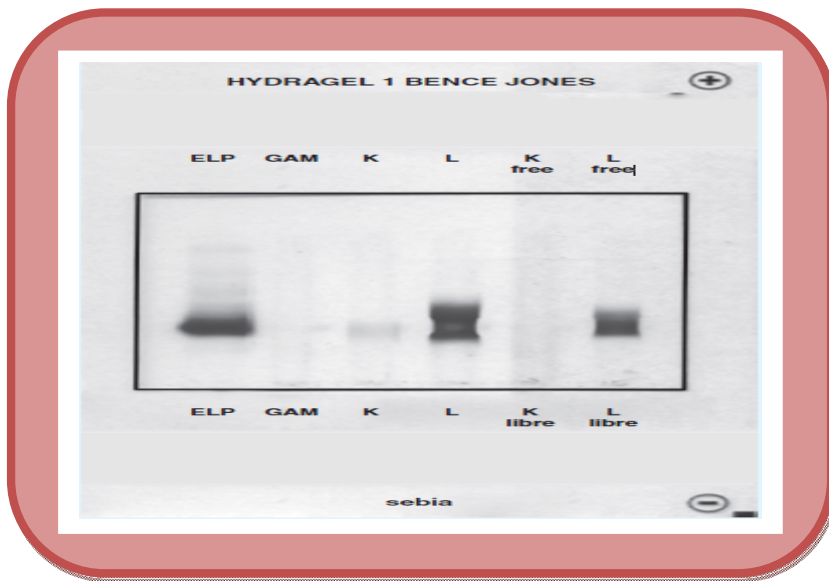


Figure 11 : L'immunofixation des protéines urinaires montrant la présence De chaînes légères libres monoclonales de type λ

Dans des rares cas, les IgD m peuvent adopter une conformation dans laquelle la réaction avec l'antisérum dirigé contre les chaînes légères ne se fait pas ou se fait très faiblement (faible réactivité), aboutissant ainsi à une immunofixation avec un aspect d'une maladie des chaînes lourdes (les chaînes légères libres monoclonales étant masqués). Tel était le cas du premier patient de la série étudiée. En vue d'élucider l'origine de cet aspect, une aliquote d'échantillon sérique a été envoyée aux laboratoires de Sébia en France.

Le protocole utilisé consistait à l'exposition de l'échantillon à une concentration très élevée de l'antisérum anti- κ et anti- λ pendant une très longue période de temps et de réaliser par la suite une deuxième immunofixation par la technique de Bence Jones sur Hydrasys.

❖ **imunosoustraction**

Cette technique s'est développée grâce à l'émergence de l'EC qui est son support direct et qui permet le phénotypage de l'immunoglobuline monoclonale [40].

Le principe est le suivant : l'électrophorèse est effectuée avant, et après incubation du sérum à tester avec des billes de sépharose couplées à des anti-sérums anti-chaînes lourdes et anti-chaînes légères d'immunoglobuline. La disparition du pic après incubation affirme la monotypie par comparaison au sérum initial uniquement incubé avec des billes non couplées [41].

L'analyse des résultats se fait en comparant les six tracés électrophorétiques de l'échantillon testé. La présence d'une Igm se traduit par l'absence ou la diminution du pic observé avec un antisérum anti-chaînes lourdes, et l'absence ou la diminution d'un pic observé avec un anticorps anti-chaîne légère, en superposition avec l'électrophorégramme de référence.

Le principal inconvénient de cette méthode découle de son principe lui-même. L'identification d'Igm n'est possible qu'en présence de pic étroit « individualisable » à l'EPS permettant d'appliquer l'imunosoustraction qui fera disparaître le pic étroit, ce qui explique son inadaptation pour révéler le myélome à IgD. Aussi, toute Igm migrant en dehors de zone gamma peut être méconnue, de même, la présence d'une Igm en faible quantité dans le sérum peut passer inaperçue, ce qui est le cas de l'IgD [34].

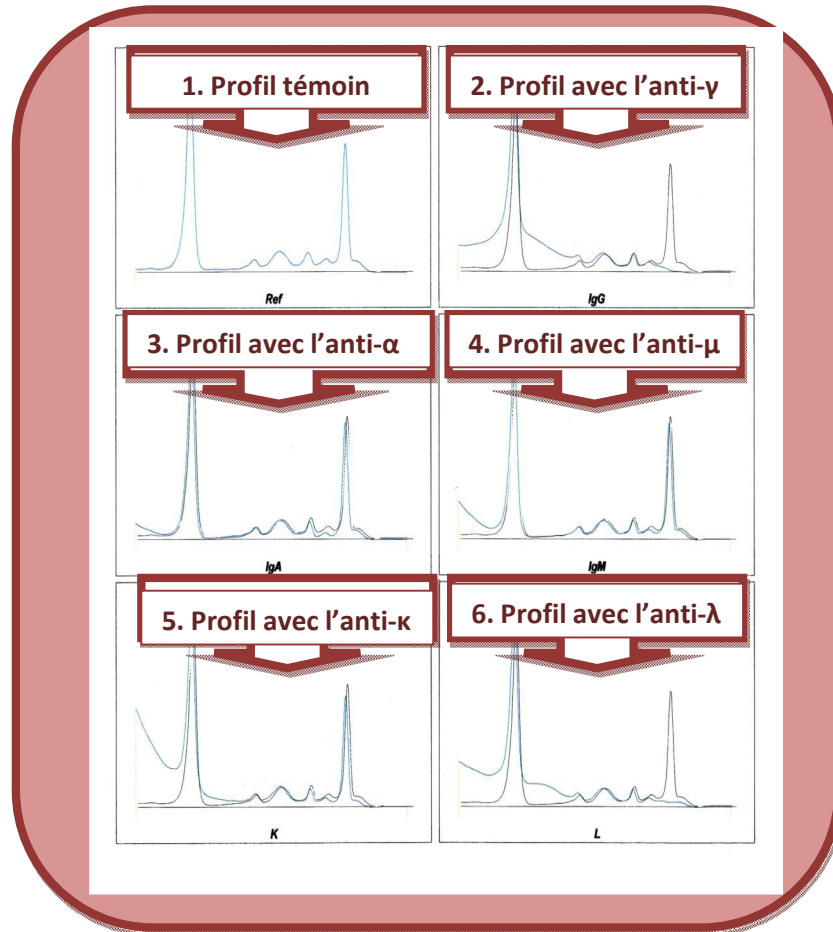


Figure 12 : Exemple de résultat de l'immunotypage par immunosoustraction sur le Capillarys (Laboratoire de Biochimie, HMIMV)

2.2.1.4. Dosage pondéral des Ig, des CLL et rapport κ/λ :

- *Dosage pondéral des Ig*

En cas de détection d'une IgM par électrophorèse, le dosage pondéral des Ig résiduelles physiologiques est indispensable pour l'orientation diagnostique et le suivi du MM [37].

Le dosage pondéral des immunoglobulines (DPIG) est souvent confondu avec l'IFS. Il s'agit d'un dosage quantitatif spécifique des immunoglobulines 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 [42].

Les Ig sont des macromolécules antigéniques qui peuvent former des agrégats de forte masse moléculaire après liaison avec des anticorps spécifiquement dirigés contre elles.

Cette réaction Ag-Ac se révèle par un phénomène d'immunoprécipitation. Donc différentes techniques peuvent être utilisées : néphélométrie, turbidimétrie ou immunodiffusion radiale (technique de Mancini) [43]. Le dosage néphélométrique des immunoglobulines concerne les trois isotypes principaux, à savoir IgG, IgA et IgM mais aussi les IgD.

Au niveau du laboratoire de biochimie de l'HMIMV le dosage pondéral des Ig s'effectue par immunonéphélométrie (BN-prospec®) (**Figure13**). Le précipité, formé dans une solution par les complexes immuns, diffuse et absorbe la lumière. La néphélométrie mesure la lumière diffusée. La réaction Ag-Ac se déroule en excès d'anticorps et dans ces conditions, la quantité de lumière diffusée augmente avec la concentration d'antigène [43].



Figure 13 : Auto-analyseur BN ProSpec® de la Société Dade Behring (HMIMV)

2.2.1.5. Dosage de la β 2-microglobuline

La β 2-microglobuline (β 2-M) est un polypeptide de faible masse moléculaire (11 800 Da) qui existe sous une forme libre et une forme liée aux membranes des cellules (chaîne légère des molécules HLA de classe I). Ce polypeptide joue un rôle important dans les défenses immunitaires ainsi que dans la prévention contre l'apparition des cellules cancéreuses [44].

C'est un indicateur de la prolifération lymphoplasmocytaire, son augmentation devra toujours être interprétée en fonction de l'état rénal. Elle est considérée comme un marqueur de première intention dans le myélome multiple et les lymphopathies B malignes.

Son dosage peut être déterminé par technique immunochimique:

Immunturbidimétrique, immunonéphélométrique ou immunoenzymatique. Ces techniques répondent le mieux à des exigences de rapidité, de sensibilité et de spécificité [45].

Au niveau du laboratoire de biochimie de l'HMIMV, la β 2-microglobuline est dosée par technique immunonéphélométrique.

➤ Résultats

Le taux chez l'adulte est stable et en fonction des techniques de dosages utilisées, varie de 1.1 à 3 μ g/ml. Il est augmenté dans toute prolifération myélo- et lymphocytaire et dans les tubulopathies [45, 46].

2.2.1.6. Dosage de la CRP

La protéine C réactive (CRP) est un marqueur très précoce de l'inflammation, s'élevant dans les 2 à 4 heures après le début du processus inflammatoire, c'est un réactif en phase aiguë qui peut être utilisé pour surveiller les épisodes d'inflammation et qui est utile afin de distinguer entre les infections virales et bactériennes [47, 48]. La mesure de la CRP est largement utilisée dans les laboratoires, et il y a beaucoup de méthodes automatisées disponibles [47].

Le dosage de la CRP se fait par une technique immunoturbidimétrique qui fait partie des méthodes d'immunoprécipitation et qui mesure la lumière transmise dans l'axe des faisceaux [43].

➤ **Résultat**

Elle est considérée comme normale toute valeur inférieure à 3mg/l [13].

2.2.1.7. Autres examens biochimiques

- ❖ Les dosages de l'urée, de la créatinine et du calcium ont été pratiqués sur l'automate Architect Ci 8200 de chez Abbott ® (*figure 14*).
- ❖ La créatinine est dosée par méthode colorimétrique (réaction de jaffé). Les valeurs de référence se situent entre 6 et 13 mg/l.
- ❖ Le calcium est également dosé par colorimétrie. Les valeurs de référence se situent entre 80 et 105mg/l [13].

Dans le tableau II, sont reportés les noms des trousse de réactifs ainsi que les principes analytiques des différents paramètres biochimiques étudiés.



**Figure 14 : Auto-analyseur Architect Ci8200 ® de chez Abbott
(HMIMV)**

Tableau I : Noms des trousse des réactifs ainsi que les principes analytiques des principaux paramètres biochimiques étudiés

| Analyse biochimique | Principe analytique | Valeurs usuelles | Automates | Fabriquant |
|---------------------------------|--------------------------------------|------------------|--------------------------------|---------------------------|
| <i>Protidémie</i> | Colorimétrie (Réaction de biuret) | [64 - 83g/l] | DXC 800® Architect Ci 8200® | Beckman coulter Abbott |
| <i>EPS</i> | Electrophorèse Capillaire | Fig. 5 | Cappilarys | Sébia |
| <i>Immuno-typage</i> | IF | Fig. 8 | Hydrasys® | Sébia |
| <i>PBJ</i> | UIF | Fig. 9 | Hydrasys® | Sébia |
| <i>Dosage de la protéinurie</i> | Colorimétrie (Rouge de pyrogallol) | <0,14g/L | DXC 800® Architect Ci 8200® | Beckman coulter Abbott |
| <i>Créatinine</i> | Colorimétrie (Réaction de Jaffé) | [6 -13mg/l] | DXC 800® Architect Ci 8200® | Beckman coulter Abott |
| <i>Calcium</i> | Colorimétrie Arsenazo III (pH acide) | [80-105mg/l] | DXC 800® Architect Ci 8200® | Beckman coulter Abbott |
| <i>CRP</i> | Immuno-turbidimétrie | ≤5 mg/l | DXC 800® Architect Ci 8200® | Beckman coulter Abbott |
| <i>β2-M</i> | Immuno-néphélémétrie | [0,7-1,8mg/l] | BN prospec® | Siemens |



1. Aspect Epidémiologique

1.1. Place des cas de myélome à IgD parmi l'ensemble des gammopathies monoclonales :

Le service de biochimie de l'HMIMV a enregistré, durant la période allant de Janvier 2000 à Avril 2016, **453** gammopathies monoclonales dont seules **03** étaient diagnostiquées comme des myélomes multiples à IgD, soit **0.66%** de l'ensemble des gammopathies monoclonales répertoriés pendant cette période.

1.2. Place des cas de myélome à IgD parmi l'ensemble des cas de MM :

La présente étude a inclus les patients chez qui la confrontation des critères cliniques, biochimiques, cytologiques et radiologiques a permis de conclure au diagnostic de MM, selon les critères de diagnostic de l'IMWG présentés ci-dessous :

Tableau II: Anciens et nouveaux critères du MM [80]

| <u>Anciens critères</u> | <u>Nouveaux critères</u> |
|---|---|
| <ul style="list-style-type: none">• Protéine monoclonale sanguine > 30 g/L• Présence d'une protéine monoclonale dans le sang ou les urines• Présence de critère CRAB | <ul style="list-style-type: none">• Plasmocytose médullaire clonale $\geq 10\%$ ou biopsie osseuse en faveur ou plasmocytome extramédullaire <p>et</p> <ul style="list-style-type: none">• Un événement lié au myélome parmi :<ul style="list-style-type: none">○ Critère CRAB○ Plasmocytose clonale $\geq 60\%$○ Ratio chaîne légère sérique impliquée /non impliquée ≥ 100○ > 1 lésion focale à l'IRM |

147 cas de myélome multiple ont été ainsi diagnostiqués, parmi lesquels, trois seulement avait un myélome à IgD. Cette forme clinique ne représente ainsi que **2%** de l'ensemble des cas de MM répertoriés dans le service (**figure 17**).

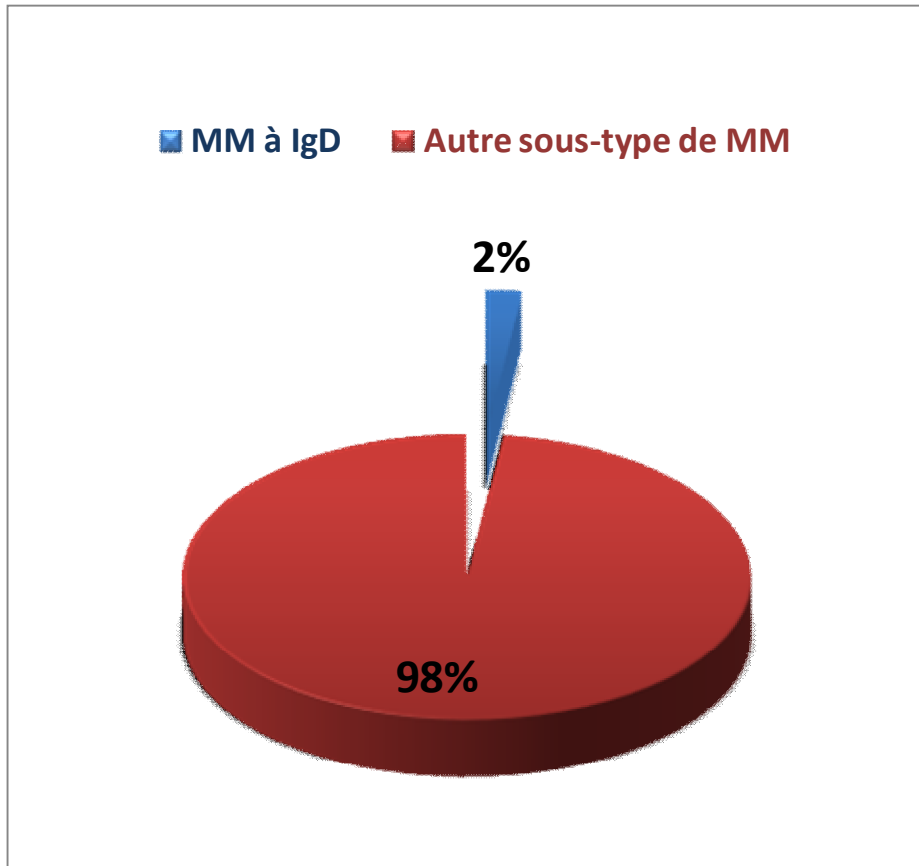


Figure 15 : Pourcentage du MM à IgD parmi l'ensemble des cas de MM répertoriés à l'HMIMV

2. Présentation des observations

2.1. Observation N° 1 :

Monsieur B.M agé de **58 ans**, originaire de Tahla est admis pour prise en charge d'une insuffisance rénale aigue. Il présentait des douleurs osseuses diffuses avec asthénie et dyspnée à l'effort sans altération de l'état général, le tout évoluant dans un contexte d'apyrexie.

Le bilan biologique a objectivé, une insuffisance rénale : urée à **1,19 g/l**, créatinine à **85 mg/l**, DFG à **13 ml/min/1.73m²**. Il avait, par ailleurs, une natrémie à **141mmol/L**, une kaliémie à **4.6mmol/L** et une protéinurie abondante à **3 g/j**. La calcémie était à **92 mg/l** et la phosphorémie à **55 mg/l**.

La vitesse de sédimentation était accélérée (**119mm** à la 1^{ère} heure et **159 mm** à la 2^{ème} heure).

L'hémogramme a montré une anémie normochrome normocytaire arégénérative à **5,7g/dl**.

L'électrophorèse des protéines sériques a révélé 2 pics d'allure monoclonale migrant dans les zones des bêtas et des gammaglobulines (Figure16).

La première IF des protéines sériques (Figure 17) a révélé la présence à la fois d'une bande étroite dans la zone des chaînes légères Lambda totales. Une seconde IF sérique a été réalisée en appliquant les immunosérums anti-D, anti-E et anti- λ libres, comme cela a été expliqué plus haut. Cet examen a objectivé la présence d'une bande étroite dans la zone des IgD sans aucune correspondance au niveau des chaînes légères, associée à une autre bande étroite localisée un plus plus haut, au niveau de la zone des chaînes légères λ totales et libres (Figure 17). Deux cas de figures ont été envisagés :soit une maladie des chaînes lourdes Delta associée à des chaînes légères libres monoclonales d'isotypie λ , jamais rapportée dans la littérature, soit une immunoglobuline D monoclonale dont les chaînes légères sont masquées. Pour une orientation plus précise et afin de lever cette ambiguïté, une aliquote de l'échantillon sérique a été envoyée aux laboratoires Sébia en France. Après un prétraitement de l'échantillon selon un protocole précis dont le principe général repose sur l'exposition de l'échantillon pendant 48 H à des concentrations élevées de l'immunosérum anti- λ , une immunofixation par la technique de Bence Jones sur Hydrasys a été réalisée. Le résultat a confirmé qu'il s'agit bien d'une IgD λ associée à des chaînes légères libres monoclonales λ .

L'immunofixation urinaire a montré la présence des chaînes légères libres monoclonales d'isotypie λ (Figure18).

Le myélogramme a objectivé un envahissement médullaire par **82 %** de plasmocytes dystrophiques.

Une ponction biopsie rénale droite a objectivé une tubulopathie myélomateuse à chaînes légères lambda avec une glomérulosclérose ainsi que de discrètes lésions tubulo-interstitielles chroniques.

Le bilan radiologique a montré des lésions ostéolytiques crâniennes à l'emporte-pièce.

Selon la classification de Salmon et Durie, ce patient est en stade IIIb. Il ne peut cependant être classé selon le système ISS, vu que ce système est fondé sur deux critères uniquement à savoir l'albuminémie et la $\beta 2$ microglobuline, et que cette dernière perd sa valeur en présence d'une insuffisance rénale rendant la classification impossible dans ce cas.

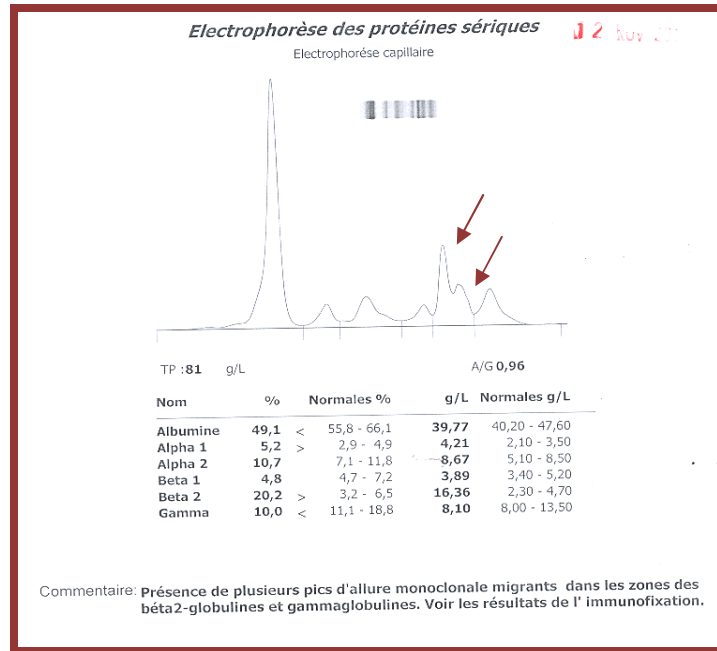


Figure 16 : Résultat de l'électrophorèse sérique du Patient N°1

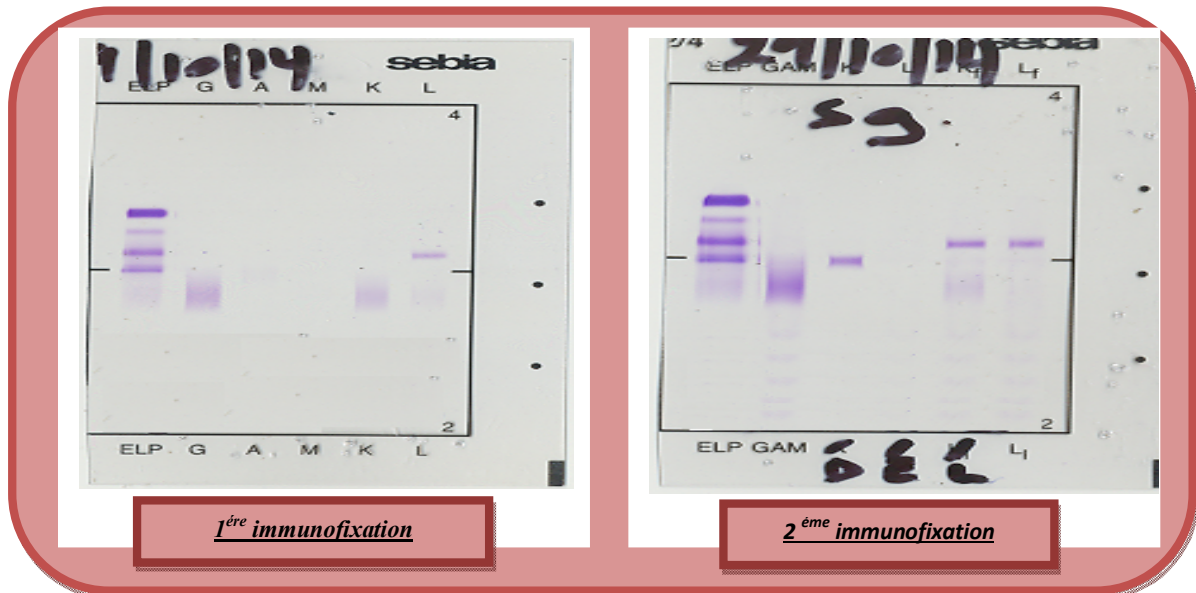


Figure 17 : Résultat des IF sériques sur gel d'agarose chez le patient N°1

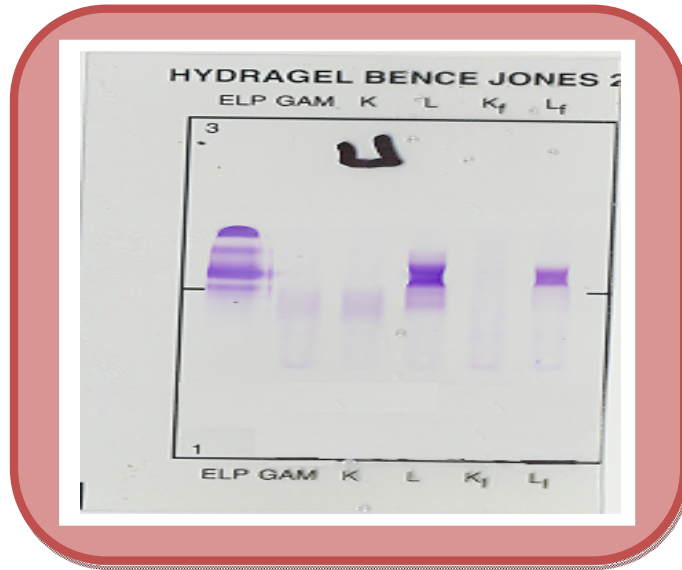


Figure 18 : Résultat de l'IF des protéines urinaires chez le patient N°1

2.2. Observation n°2 :

Monsieur G.J agé de **55 ans**, originaire de Khemissat, est admis pour prise en charge d'un syndrome néphrotique. Il présentait des œdèmes des membres inférieurs bilatéraux et symétriques, blancs indolores, une macroglossie, et des lésions pétéchiales et ecchymotiques périorbitaires. Il avait comme antécédents une tuberculose pulmonaire ayant été traitée en 2007 pendant 1an, une cardiopathie ischémique et un tabagisme chronique. Aucun antécédent rénal n'a été rapporté.

Le bilan biologique a objectivé une protéinurie à **7g/j** avec une protidémie à **47g/l**, une albuminémie à **27g/l** et une hématurie révélée à l'examen urinaire sur bandelette réactive, en faveur d'un syndrome néphrotique impur. La fonction rénale était conservée (urée à **0,21g/l** créatinine sérique à **6mg/l**), la natrémie était à **138mmol/l** et la kaliémie à **3,7mmol/l**. Par ailleurs, une hypercalcémie à **113mg/l** est retrouvée associée à une β 2microglobuline sérique chiffrée à **4.6mg/l** et une CRP à **4.4 mg/l**.

L'hémogramme a montré une anémie normochrome normocytaire arégénérative à **11.3 g/dl**.

L'électrophorèse des protéines sériques a révélé un pic monoclonal migrant dans la zone des gammaglobulines (Figure19).

L'Immunofixation des protides sériques a montré la présence d'une Immunoglobuline monoclonale D de type λ associée à des chaînes légères libres monoclonales λ (Figure20).

L'immunofixation urinaire a objectivé des chaînes légères libres monoclonales de type λ (Figure 21).

Le dosage pondéral des Ig a montré une répression de synthèse des Ig polyclonales (IgG à **3,04g/l**, IgA à **0,18g/l** et IgM à **0,11g/l**).

La moelle osseuse était envahie à **60 %** par des plasmocytes dystrophiques.

La ponction biopsie rénale gauche a objectivé une amylose AL.

Paradoxalement le bilan radiologique n'a pas montré de lésions ostéolytiques,

Le patient peut être classé en stade Ia selon la classification de Durie et Salmon et en stade II selon le système ISS.

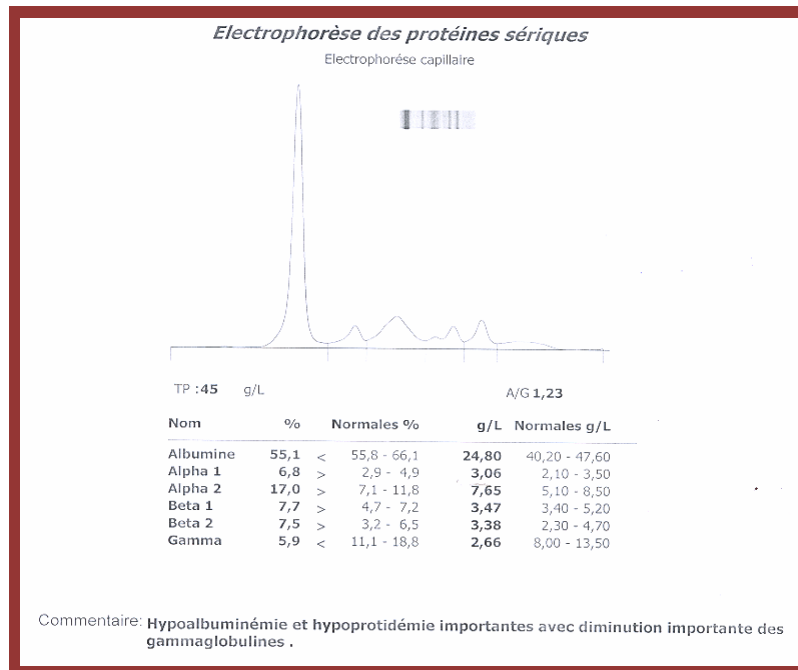


Figure 19 : Résultat de l'électrophorèse sérique du Patient N°2

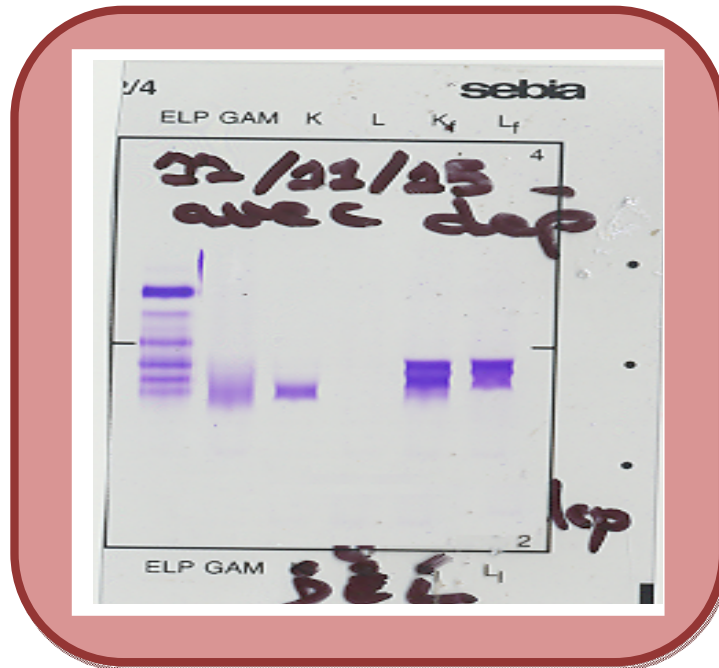


Figure 20 : Résultat de la deuxième IF sérique sur gel d'agarose λ chez le Patient N°2

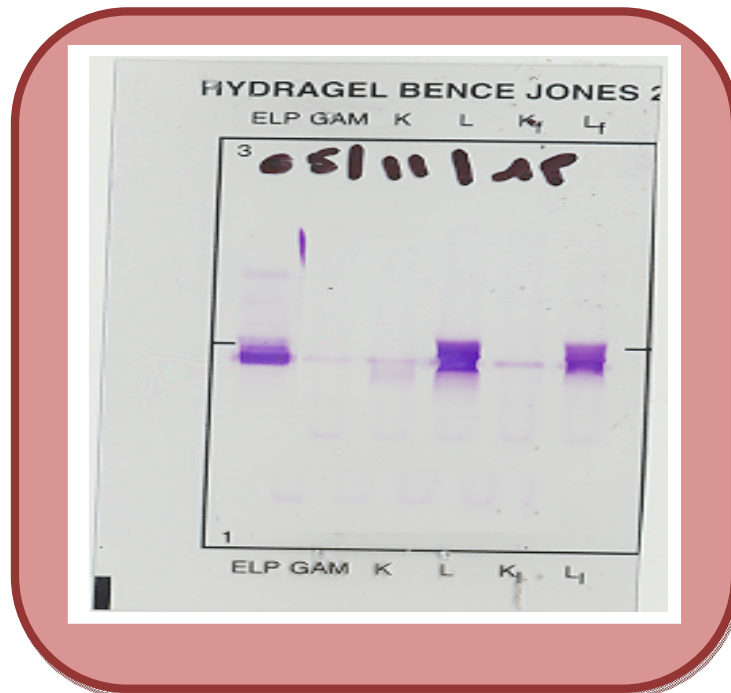


Figure 21 : Résultat de l'IF des protéines urinaires chez le Patient N°2

2.3. Observation n°3

Monsieur H.A âgé de **79 ans**, est admis également pour prise en charge d'un syndrome néphrotique. Le patient est diabétique et présente également une hypertension artérielle.

Le bilan biologique a objectivé une protéinurie à **7.20 g/j** avec une protidémie à **58 g/l** et une albuminémie à **28g/l**, ce qui confirme le syndrome néphrotique qualifié d'impur en raison de l'existence d'une HTA. Il avait, par ailleurs, une créatinine sérique à **38 mg/L**, un DFG à **15 ml/min/1.73m²**, un taux d'urée à **1.51 g/l**, et d'acide urique à **103 mg/l**. La natrémie était à **137mmol/L** et la kaliémie à **4.70mmol/L**. La calcémie était chiffrée à **93 mg/L**, la phosphorémie à **41 mg/l** et la CRP à **5 mg/L**.

La vitesse de sédimentation était normale (**7mm** dans la 1^{ère} heure et **19 mm** dans la 2^{ème} heure).

L'hémogramme a révélé une anémie normochrome normocytaire arégénérative à **10.9 g/dl**.

L'électrophorèse des protéines sériques a montré un pic monoclonal chiffré à **4.36g/L** migrant dans la zone des gammaglobulines (Figure 22).

L'Immunofixation des protides sériques a objectivé la présence d'une Immunoglobuline monoclonale D de type κ . L'IF urinaire a montré le passage dans les urines du composant monoclonal (IgD/ κ complète) et des chaînes légères libres monoclonales κ (Figures 23 et 24).

Le myélogramme a montré un taux de plasmocytes dystrophiques à 13%.

Le bilan radiologique a mis en évidence de multiples lésions myélomateuses intéressant les corps vertébraux du rachis cervico-dorso-lombaire.

Le patient est classé stade IIIa selon la classification de Durie et Salmon, cependant, l'absence de la valeur de la β_2 microglobuline n'a pas permis de le classer selon le système ISS.

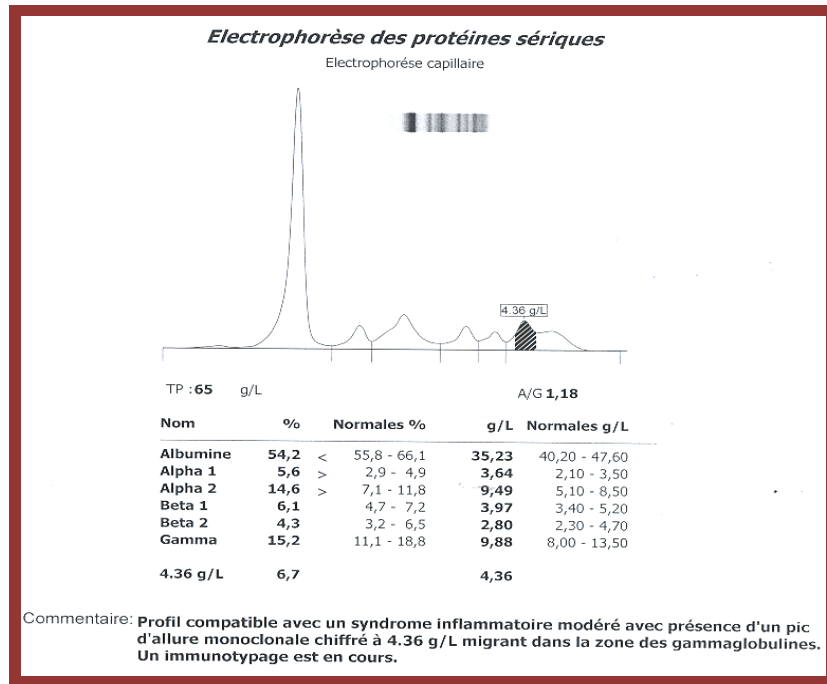


Figure 22 : Résultat de l'électrophorèse des protéines sériques du Patient N°3

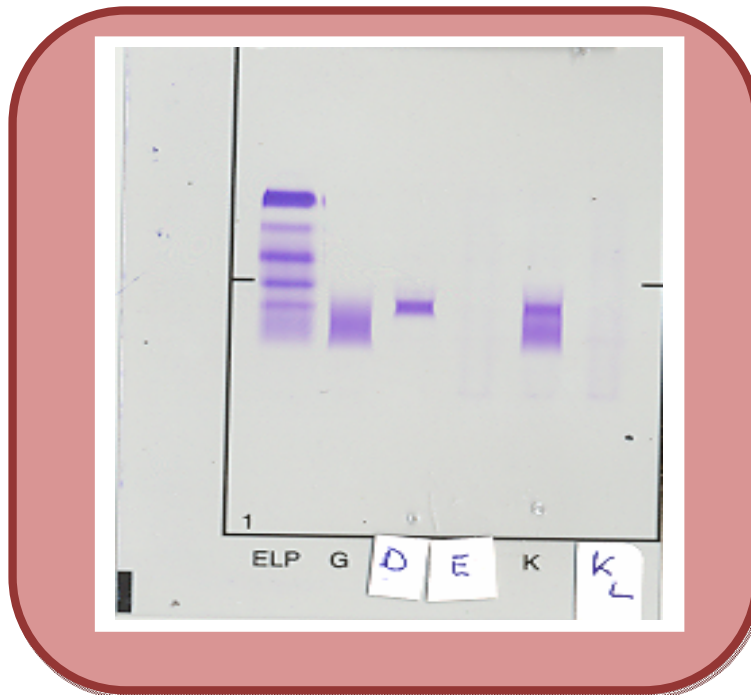


Figure 23 : Résultat de la deuxième IF sérique sur gel d'agarose chez le le Patient N°3

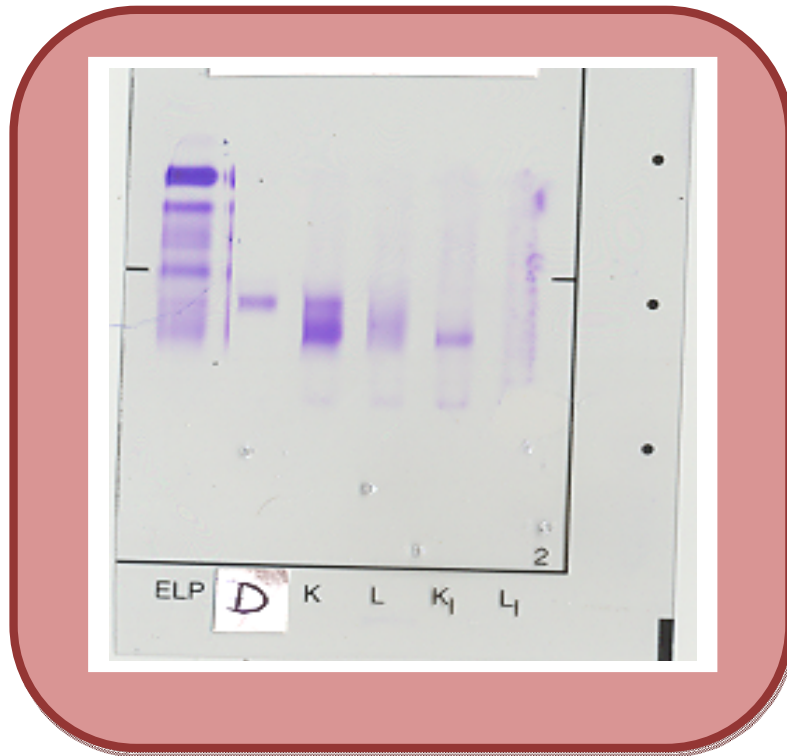


Figure 24 : Résultat de l'IF urinaire chez le Patient N°3



A. Discussion Générale

1. Définition et épidémiologie

Le Myélome Multiple (MM) ou maladie de Kahler est un cancer hématologique qui correspond à une prolifération et à une accumulation de cellules plasmocytaires malignes principalement au niveau de la moelle osseuse [49-50]. Ces plasmocytes malins sont issus d'un clone de lymphocyte B. Contrairement aux plasmocytes normaux, les plasmocytes myélomateux possèdent un important potentiel prolifératif [51]. Leur accumulation progressive au sein de la moelle osseuse (MO) contribue à l'élimination des cellules saines normales [52]. La principale conséquence de cette expansion plasmocytaire est un dysfonctionnement de la moelle osseuse reflété par une anémie et une leucopénie associées à une destruction de l'os environnant la cavité de la moelle [53]. Une autre conséquence majeure est la sécrétion de manière inadaptée et exagérée d'une immunoglobuline monoclonale (protéine M) complète ou uniquement un fragment, et qui constitue un véritable marqueur tumoral décelé dans le sang et/ou les urines [54,55].

En 2011, l'International Myeloma Working Group (IMWG) a mis à jour la définition du MM et en 2014, les critères pour le diagnostic de celui-ci. Ces derniers sont représentés dans le **tableau II** plus haut.

Le MM est défini donc par :

Une plasmocytose médullaire clonale $\geq 10\%$, ou une biopsie osseuse en faveur, ou un plasmocytome extramédullaire ou un ou plus des événements suivants:

- ✦ Preuve de dommages aux organes d'extrémité qui peuvent être attribués au trouble prolifératif sous-jacent des plasmocytes, spécifiquement :
 - ✓ Hypercalcémie : calcémie > 0.25 mmol/L (> 1 mg/dl) par rapport à la limite supérieure ou > 2.75 mmol/L (> 11 mg/dl)
 - ✓ Insuffisance rénale : Créatinine > 177 μ mol/L ou clairance de la créatinine < 40 mL/ min
 - ✓ L'anémie : Hémoglobine 2 g/dL en dessous de la limite inférieure ou < 10 g/dL

- ✓ Les lésions osseuses : une ou plusieurs lésions ostéolytiques sur les radiographies du squelette, le scanner ou le PET-TDM.
- ✦ Un ou plus des biomarqueurs tumoraux suivants :
 - ✓ Un pourcentage de plasmocytose médullaire clonale ≥ 60 %
 - ✓ Ratio chaîne légère sérique impliquée /non impliquée ≥ 100
 - ✓ >1 lésions focales à l'IRM [2, 56,57].

Sur le plan épidémiologique, le MM représente **1 %** de l'ensemble des cancers et **12%** des cancers hématopoïétiques [1,53,58]. Il est responsable de **2%** de la mortalité par cancer dans le monde occidental. C'est la seconde hémopathie maligne par ordre de fréquence après les lymphomes malins non hodgkiniens [6,59].

L'incidence du MM dans le monde est de 1 à 7 nouveaux cas / 100 000 habitants, cette dernière varie d'un pays à l'autre [60].

Selon une estimation de la société américaine de cancérologie, près de 12000 nouveaux cas de MM sont observés et environ 9000 décès imputables à cette affection se produisent chaque année aux Etats Unis [61].

En France, l'incidence du MM est de 5 à 6/100 000 habitants avec 2300 décès qui se produisent chaque année en France [1,62].

Des chiffres de 2 à 4 nouveaux cas /100 000 habitant sont rapportés en Europe, et en Océanie. Par contre, le MM est moins fréquent dans les populations asiatiques avec une incidence de 1.5 /100 000 au Japon, en Chine et en Inde [61].

En outre, on remarque que l'incidence du myélome est très élevée chez les Noirs américains, par exemple, dans le comté de Los Angeles (Californie), l'incidence est de 9.8 / 100000 chez les hommes Noirs contre 4.3 / 100000 chez leurs homologues caucasiens [5].

Au Maroc, l'incidence du MM n'est pas encore connue vu l'absence de registre national de pathologies tumorales. Cependant, selon un registre des cancers de Rabat, l'incidence du MM, en 2005 était de 2,12 nouveaux cas par 100000 habitants chez les hommes, et de 0,94/100000 habitants pour les femmes [63].

Par ailleurs, le myélome multiple est une prolifération plasmocytaire maligne diffuse responsable de la synthèse d'une immunoglobuline monoclonale qui est le plus souvent une immunoglobuline G (IgG), plus rarement une IgA ou des chaînes légères kappa ou lambda. Le myélome à IgD est, en revanche, tout à fait exceptionnel, ne représentant que 1 à 2 % de l'ensemble des myélomes [64,65].

Le sous-type à Ig D Kappa n'en représente que 10 à 30 % alors que la plupart des cas (60-90 %) sont de type λ [66,67]. Les gammopathies biclonales impliquant l'IgD sont encore plus rares, puisque les bandes biclonales en générale constituent seulement 3-4 % de tous les myélomes [68].

Le MM est une maladie des personnes relativement âgées. Sa fréquence est en augmentation et croit avec l'âge. Le pic de fréquence va selon les pays de 65 ans à 70 ans. Les cas plus jeunes sont rares (2%) [61].

Néanmoins, le MM à IgD affecte les sujets relativement jeunes. En effet, ce type de myélome atteint les patients de 19 à 86 ans, avec un âge médian lors de la découverte de la maladie de 56 et un âge moyen des patients de 60 ans, inférieur de cinq ans à celui des autres myélomes. [65,69,70]. Il est, en effet, plus faible que celui retrouvé dans le myélome multiple à IgG (62 ans) et IgA (64 ans), mais demeure comparable au myélome multiple à chaîne légère (56 ans) [8].

La prédominance masculine a été rapportée dans différentes séries de la littérature [88,89]. A l'opposé, la plupart des études réalisées sur des cas beaucoup plus important battent en brèche cette notion. En effet tous ces auteurs affirment qu'il n'y a pas de prédominance d'un sexe sur l'autre [71,72]. On note aussi que l'origine géographique des patients joue un rôle dans la variation du sexe ratio puisque dans les pays africains (Cote d'Ivoire, Tunisie et Maroc) [5].

Le MM à IgD est également plus fréquent chez les hommes [73]. Cette prédominance masculine est chiffrée approximativement à 76 % [74].

Un ratio homme : femme compris entre 2: 1 et 3 : 1 a été rapportée pour le myélome à IgD, par rapport à un rapport 1: 1 du myélome à IgG ou des chaînes légères [64,65].

L'amélioration des techniques diagnostiques et l'accroissement de la durée de vie peuvent expliquer au moins en partie cette augmentation d'incidence au cours de dernières décennies [75]. À ce jour, les causes du MM ne sont pas encore totalement élucidées. Le seul facteur de risque clairement identifié est l'exposition aux radiations ionisantes. Les pesticides utilisés dans les professions agricoles ont été aussi incriminés. Un lien avec l'herpès virus HHV-8 est possible. Il existe des cas familiaux, faisant discuter des facteurs génétiques [5, 76,77].

2. Physiopathologie

2.1. Nature de la cellule souche tumorale

La nature exacte de la cellule souche myélomateuse n'est pas totalement établie. On peut cependant la définir comme un plasmocyte dérivé d'un lymphocyte B ayant été stimulé par un antigène dans les centres germinatifs. Cette stimulation est postérieure aux événements de mutations somatiques, de sélection et de commutation isotypique (Switch IgH) (**Figure 4**). L'analyse des gènes des régions variables des chaînes lourdes (IgH) et légères (IgL) des immunoglobulines a montré que le clone tumoral est caractérisé par un réarrangement VDJ identique, avec les mêmes mutations en VH et VL. Ce profil démontre l'origine lymphoïde post-folliculaire des cellules de MM. Elles ont un phénotype de plasmoblaste mais la nature du précurseur myélomateux reste inconnue. Plusieurs types de cellules ont été incriminés comme précurseur des plasmocytes malins, Lc pré B, plasmoblaste ou cellules immatures [5, 78,79, 80]

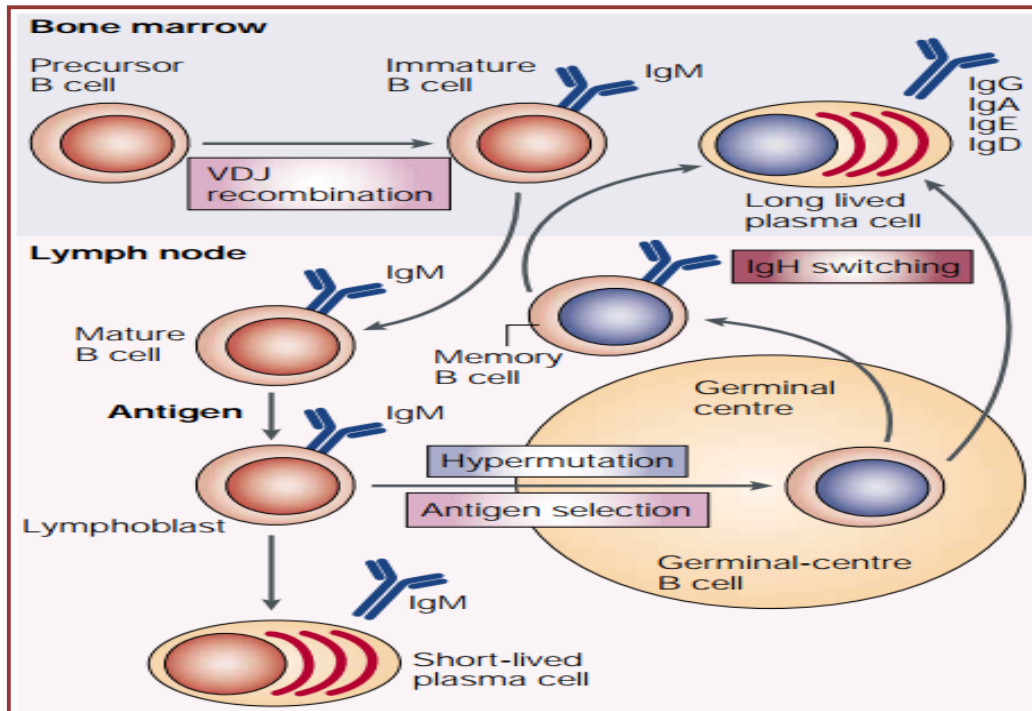


Figure 25 : Les processus de la différenciation plasmocytaire [81]

Dans les plasmocytes myélomateux, une ou plusieurs mutations des gènes impliqués dans la formation des immunoglobulines peuvent être observées. Les protéines monoclonales qui en résultent ont ainsi une séquence d'acides aminés et une structure anormale. Il s'ensuit généralement la perte de la fonction anticorps de l'immunoglobuline.

Ces anomalies de structure et de fonction ont un certain nombre de conséquences :

- La protéine monoclonale produite en excès s'accumule dans le sang et/ou est excrétée dans les urines en pic monoclonale.
- Les molécules monoclonales anormales ont la capacité d'interagir entre elles et/ou avec d'autres tissus tels que les cellules sanguines, les parois vasculaires et d'autres composants sanguins. Ces interactions peuvent entraîner une réduction du flux sanguin, causant un syndrome d'hyperviscosité.

Les protéines monoclonales anormales peuvent également présenter tout un faisceau de propriétés incluant :

- La fixation à certains facteurs de la coagulation, entraînant un risque accru d'hémorragies ou de thromboses
- La fixation à certaines hormones ou minéraux circulants, entraînant toute une variété d'anomalies endocriniennes ou métaboliques.
- Les protéines de Bence Jones libres peuvent également interagir entre elles et/ou avec d'autres tissus (tout comme les immunoglobulines complètes).

Les conséquences de ces interactions sont :

1) Une amylose : maladie dans laquelle les chaînes légères de Bence Jones s'associent pour former une structure plissée, symétrique, capable de se déposer dans les tissus de l'organisme, et plus particulièrement les reins, les nerfs et le myocarde

2) La maladie des dépôts de chaînes légères : les chaînes légères se déposent de manière plus désordonnée, en particulier dans les petits vaisseaux oculaires et rénaux.

Il est important de remarquer que les examens biologiques de routine peuvent être perturbés du fait de l'adhésivité ou de l'hyperviscosité des prélèvements sanguins, modifiant le fonctionnement normal des automates de biologie de routine [5].

2.2. Oncogenèse du myélome multiple

L'oncogenèse du MM a été décrite comme étant un modèle multi-étape comprenant 5 stades : genèse à partir d'une cellule B du centre germinale, apparition d'une gammopathie monoclonale de signification indéterminée (MGUS) pouvant évoluer vers un MM intramédullaire (incidence de 1% par an), lequel peut progresser vers une forme de MM extramédullaire (les leucémies à plasmocytes : PCL ou autre localisations), stade à partir duquel les lignées de MM (HMCLs) sont obtenues. Dans d'autres cas avant que les MGUS progressent vers un MM intramédullaire, ils peuvent donner une forme de myélome dormant ou indolent ou le Smoldering multiple myeloma [82].

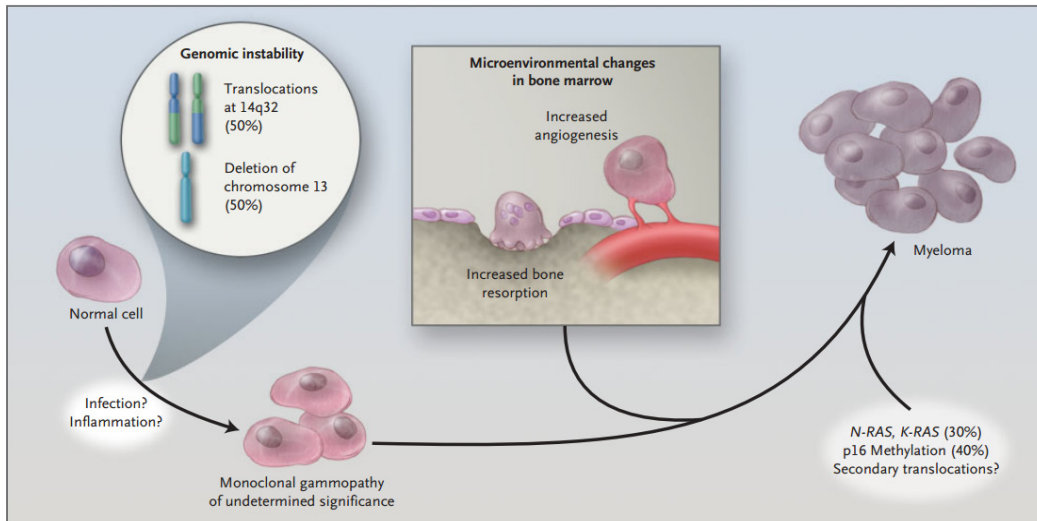


Figure 26 : Mécanismes d’oncogénèse et de progression du Myélome Multiple [83]

Un premier évènement oncogénique amorceur va conduire au statut MGUS. Par la suite, plusieurs évènements secondaires peuvent se produire (mutation N-Ras, K-Ras, activation Myc, monosomie ou translocations secondaires) conduisant à la transition vers le Myélome Multiple [83].

2.3. Cytogénétique et altérations moléculaires

Les causes cytogénétiques de la pathogénèse du MM restent fragmentaires et variées. Cependant, l’origine de cette pathologie serait l’ultime étape de nombreuses aberrations génétiques successives impliquant dans la majorité des cas des mutations, des translocations, des pertes ou gains chromosomiques [84,85].

Ces aberrations chromosomiques entraînent dans la majorité des cas une dérégulation de gènes suppresseurs ou promoteurs de tumeurs, de gènes impliqués dans le cycle cellulaire, de facteurs de croissance ou encore de facteurs anti-apoptotiques.

L’ensemble de ces processus tumorigéniques souligne le caractère hétérogène de cette pathologie. Ces aberrations chromosomiques peuvent être détectées par des techniques d’hybridation *in situ* (FISH) sur des cellules très peu proliférantes non métaphasiques [86].

◆ Premières anomalies oncogéniques

Le premier événement oncogénique majeur serait la translocation du gène des chaînes lourdes des immunoglobulines (IgH) situé sur le chromosome 14 impliquant la région 14q32 [86,87,88]. Cette translocation illégitime est due à une erreur dans le processus de réarrangement des immunoglobulines qui se produit assez tôt lors de la commutation isotypique. De ce fait, l'activateur de transcription des chaînes lourdes des immunoglobulines (IgH enhancer) se trouve juxtaposé à un oncogène causant ainsi sa dérégulation. Les partenaires chromosomiques souvent associés à cette translocation sont (**Figure 6**) :

- Le chromosome 11q13, engendrant la translocation t (11 ; 14) (q13 ; q32). Cette translocation se produit chez 17% des patients atteints de MM. Elle a pour conséquence la dérégulation de la Cycline D1 (CCND1) impliquée dans la régulation de la transition G1/S du cycle cellulaire [79].

- Le chromosome 4p16, engendrant la translocation t (4 ; 14) (p16 ; q32). Cette translocation est détectée chez 15% des patients. Elle entraîne la dérégulation de MMSET (Multiple Myeloma SET domain) et du FGFR-3 (Fibroblast Growth Factor Receptor-3). Le FGFR-3 est le récepteur transmembranaire du FGF (Fibroblast Growth Factor) exprimé par les cellules stromales, dont la forme suractivée est un oncogène [89].

- Plus rarement, la t (14;16) (q32;p23) : retrouvée chez environ 5% des patients, impliquant le locus c-maf, la t (6;14) (p21;q32) avec surexpression de la cycline D3, et la translocation t (14 ; 20) (q32 ; q11) qui induit une surexpression d'une autre forme de Maf(MAFB) proto-oncogène capable de déréguler la Cycline D2. D'autres translocations impliquent les loci des chaînes légères des immunoglobulines (IgL), IgL-Kappa (IgL-κ) (2p12) et IgL-Lambda (IgL-λ) (22q11). Les conséquences de telles anomalies restent inconnues du fait de leur faible fréquence.

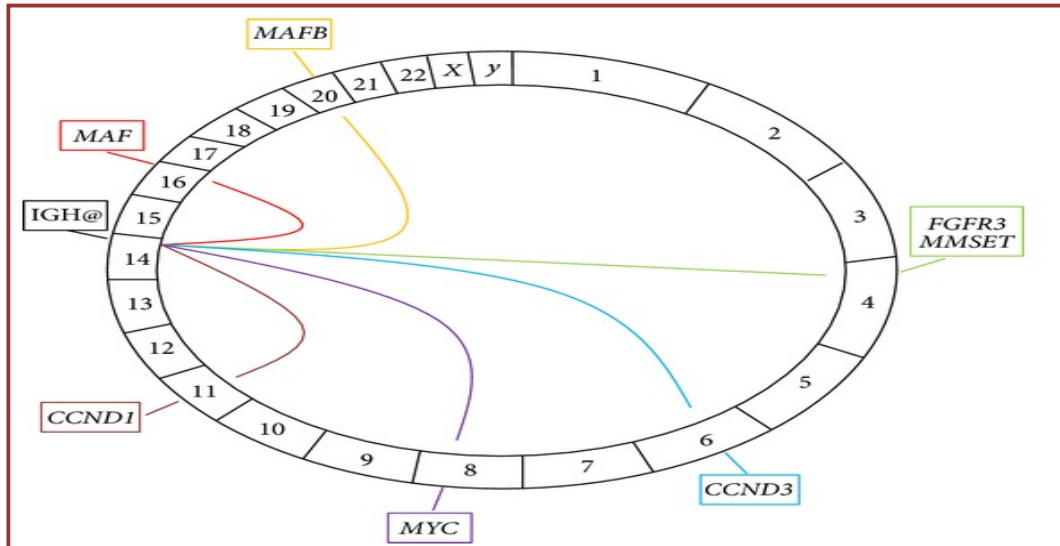


Figure 27 : Les partenaires chromosomiques récurrents de la translocation IgH (14q32) dans le Myélome Multiple [89]

Les translocations sont représentées sous forme de lignes sortant de la chaîne lourde d'immunoglobuline (IgH) du locus q32 sur le chromosome 14 vers les partenaires respectifs. Les gènes impliqués dans chaque translocation sont représentés dans les carrés de couleur. Toutes les translocations représentent des événements primaires, sauf t (8; 14) impliquant MYC qui est une translocation secondaire [89].

La seconde anomalie en termes de fréquence est l'hyperdiploïdie (40% des patients) [89,90]. Il s'agit de multiples trisomies impliquant différents chromosomes. La nature des chromosomes en excès n'est pas aléatoire. Elle touche tout particulièrement les chromosomes impairs (3, 5, 7, 9, 11, 15, 19 et 21) [91]. Aucune hypothèse n'a été avancée à ce jour pour expliquer ce biais dans la nature des chromosomes gagnés.

Quoi qu'il en soit, l'hyperdiploïdie dans le MM représente une voie oncogénique distincte de celle liée aux t (14q32) qui conduirait à l'augmentation de l'expression de certaines Cyclines, de c-Myc, de MAPK (Mitogen Activated Protein Kinase) et de facteurs de croissance [92]. (**Tableau III**)

Les anomalies cytogénétiques du premier événement oncogénique constituent deux voies de pathogenèse distinctes qui sont : les cas de MM non hyperdiploïdes principalement

les translocations récurrentes de l'IgH associées à un mauvais pronostic, et les cas de MM hyperdiploïdes principalement les trisomies multiples associées à un bon pronostic. Ces deux anomalies sont observées au sein de prélèvements médullaires de plasmocytes de patients qui ont un tableau clinique d'une MGUS. Rappelons que ce stade se caractérise par un pic d'Ig qui est de faible intensité et transitoire et par une faible présence de plasmocytes au niveau de la moelle osseuse. Il ne s'agit pas d'un MM et surtout il n'y a pas d'atteinte organique. Néanmoins, les patients MGUS ont un risque de 1% par an d'effectuer la transition vers le stade MM, ce qui laisse penser que les cellules de MGUS sont des pré-MM. Cependant, la cellule myélomateuse diffère de celle des MGUS par une prolifération plus importante, un envahissement de la moelle osseuse plus important (supérieur à 10%) et aussi une sécrétion beaucoup plus forte d'Ig monoclonale.

Ces premiers changements cytogénétiques sont des événements précoces qui permettent l'amorçage du processus de l'oncogenèse. La progression de la pathologie (transition MGUS-MM) est expliquée par la survenue d'autres aberrations oncogéniques secondaires [83,87].

Tableau III : Incidence des principales anomalies chromosomiques dans les GMSI et le Myélome Multiple [93].

| Anomalies chromosomiques | Incidence GMSI (%) | Incidence MM (%) | Impact pronostique |
|---------------------------------|---------------------------|-------------------------|---------------------------|
| <i>Réarrangements IGH</i> | <i>60</i> | <i>> 50</i> | <i>Inconnu</i> |
| <i>t(11;14)</i> | <i>15–20</i> | <i>20</i> | <i>Neutre</i> |
| <i>t(4;14)</i> | <i>2–5</i> | <i>15</i> | <i>Défavorable +++</i> |
| <i>t(14;16)/t(14;20)</i> | <i>1</i> | <i>5</i> | <i>Défavorable +++</i> |
| <i>Hyperdiploïdie</i> | <i>50–60</i> | <i>50–60</i> | <i>Favorable +</i> |
| <i>Del(13)</i> | <i>30–50</i> | <i>45–50</i> | <i>Défavorable ++</i> |
| <i>Gains 1q</i> | <i>0</i> | <i>30–40</i> | <i>Défavorable ++</i> |
| <i>Del(17p)</i> | <i>0</i> | <i>10</i> | <i>Défavorable +++</i> |

◆ **Secondes aberrations oncogéniques**

➤ Les anomalies du chromosome 13 : par ordre de fréquence, le chromosome 13 se place en seconde position après le chromosome 14. Alors que les anomalies 14q32 sont des translocations, les anomalies du chromosome 13 sont essentiellement délétionnelles (délétion

du bras court ou monosomie 13 (del13)) [94]. La del13 est généralement associée avec les translocations 14q32 et majoritairement avec la t (4 ; 14) et la t (14 ; 16).

➤ Les anomalies du chromosome 17 : il s'agit de la perte du bras court du chromosome 17 (del17p). Elle est présente chez 10% des patients atteints de MM.

➤ Le gain du chromosome 1q21 : 30 à 40% des cellules de patients atteints de MM.

La translocation t (8 ; 14) (q24 ; q32) engendre la surexpression de l'oncogène c-Myc. Les anomalies liées à Myc ont un très mauvais pronostic et sont liées à une forme agressive et proliférante de la pathologie [89].

➤ Les mutations de Ras : les mutations activatrices de N-Ras ou de K-Ras sont retrouvées chez environ 30% des patients atteints de MM. N-Ras et K-Ras sont des oncogènes capables d'induire des transformations malignes et une augmentation de la prolifération cellulaire. Les mutations activatrices de Ras sont décrites pour induire une activation constitutive de la voie des MAPK [89]. Ces mutations ont été également rapportées comme potentiellement impliquées lors la transition MGUS à MM.

➤ L'activation du facteur de transcription NF-κB : il a été démontré que l'activation de la voie NF-κB joue un rôle prédominant dans l'oncogenèse du MM. Des études ont montré que cette voie est constitutivement activée dans 50% des cas de MM et que cet événement majeur pourrait jouer un rôle au cours de la transition MGUS à MM [95]. Cette hyperactivation de la voie NF-κB conduit également à la sécrétion de cytokines impliquées dans la survie des plasmocytes telle que l'IL-6 [96].

2.4. Rôle du micro-environnement médullaire dans le MM

La prolifération tumorale est sous la dépendance de plusieurs facteurs de croissance dont principalement l'IL6, produite surtout par l'environnement tumoral mais une production autocrine n'est pas exclue. Plusieurs études récentes ont montré cette action proliférante de l'IL6 in vitro et in vivo. Les patients atteints de MM le produisent en excès expliquant ses taux sériques élevés. C'est un facteur stimulant la résorption osseuse, toutefois, elle n'est pas la seule cytokine impliquée dans la prolifération tumorale plasmocytaire.

Les relations avec l'environnement stromal et hématopoïétique sont essentielles dans la progression du MM. Cet environnement apporte en effet les facteurs nécessaires à la

croissance du clone tumoral. Le contact avec cet environnement péri tumoral est sous la dépendance de molécules d'adhésion dont les plus importantes sont le CD44, CD54, CD56, et CD58. L'expression de ces molécules est variable au cours de l'évolution de la maladie [5].

Les interactions entre les cellules myélomateuses et l'environnement médullaire font intervenir le contact cellulaire, en particulier la fibronectine des cellules stromales et une intégrine (VLA-4) exprimée à la surface des cellules myélomateuses, et des cytokines [97].

L'accumulation dans la MO des cellules plasmocytaires est plus liée à un défaut d'apoptose qu'à une prolifération élevée. Elle implique l'expression des protéines anti-apoptotiques de la famille Bcl-2, facteurs de survie essentiels des cellules myélomateuses. Le VEGF est aussi sécrété par les cellules tumorales et stromales. Il participe à l'accroissement de l'angiogenèse au sein de la MO, et à la croissance des cellules myélomateuses.

2.5. Conséquences de la plasmocytose maligne

La malignité du MM s'exprime essentiellement par une destruction osseuse, une insuffisance médullaire, une hypogammaglobulinémie avec infections intercurrentes surtout bactériennes et une insuffisance rénale. Cette malignité est liée aux facteurs locaux et généraux principalement l'Ig monoclonale.

2.6. Les immunoglobulines de classe D

L'immunoglobuline de classe D (IgD) a été la dernière classe d'immunoglobuline à être découverte. Les docteurs David Rowe et John Fahey ont été les premiers à décrire une nouvelle classe d'immunoglobulines de type non-G, ni A ni M, à partir du sérum d'un patient atteint d'un myélome multiple en 1964. En fait, la protéine monoclonale de ce patient ne réagissait pas aux anti-sérums contre les IgG, IgA et IgM, et il a été démontré par la suite que cette classe était présente aussi en faible quantité chez les sujets sains [98,99].

Cette classe initialement isolée dans l'espèce humaine a été retrouvée par la suite chez la plupart des espèces, à l'exception des oiseaux, témoignant de son ancienneté [100].

Chez l'homme, comme pour les autres classes, il existe une forme sérique et une forme membranaire. Le taux sérique des IgD est très faible comparé aux autres classes d'immunoglobulines, et présente une variabilité individuelle importante. Sa valeur normale est

comprise entre 20 et 50 µg/ml. La forme soluble est présente non seulement dans le sérum mais aussi dans les sécrétions nasales, lacrymales, salivaires, mammaires, bronchiques, pancréatiques et dans le LCR. Sa distribution est en fait corrélée à celle des lymphocytes B capables de sécréter des IgD, qui sont peu présents au niveau de la muqueuse intestinale, de la moelle osseuse, ou des ganglions mais qui sont relativement nombreux au niveau des amygdales, des végétations adénoïdes, des glandes salivaires et lacrymales et de la muqueuse nasale.

La forme membranaire est exprimée par les lymphocytes B naïfs (avant leur rencontre avec l'antigène), et par les lymphocytes capables de sécréter cette classe d'immunoglobulines qui ont subi un switch isotypique.

Une particularité des IgD sériques est qu'elles sont préférentiellement à chaînes légères lambda, à la différence des autres classes d'immunoglobulines dont le rapport entre chaîne kappa et lambda est égal à 2:1[101]. De façon similaire, les lymphocytes post-centre germinatif, exprimant les IgD de membrane, présentent une prédilection pour les chaînes légères lambda. En revanche, les lymphocytes B naïfs IgM⁺ IgD⁺ expriment plus souvent des chaînes légères kappa [102,103]. La paraprotéine des patients atteints d'un myélome multiple à IgD est aussi plus fréquemment associée à une chaîne légère de type lambda [65,104]. La cause de cette prédominance n'a pas été encore élucidée et cela a été appelé paradoxe des IgD.

L'expression des IgD peut être la conséquence d'un mécanisme d'épissage alternatif ou celle d'une commutation de classe (switch isotypique) dans les centres germinatifs. Le gène codant pour la région constante des IgD C δ se trouve juste après le gène codant la région constante des IgM C μ dans la même unité transcriptionnelle. Dans les premières étapes du développement du lymphocyte B, seule la classe M est exprimée. Lorsque les lymphocytes B quittent la moelle osseuse, ils commencent à exprimer aussi sur leur membrane des immunoglobulines de classe D. Les IgM et les IgD sont générés par épissage alternatif d'un long transcrit primaire qui présente les exons de la portion variable réarrangée VDJ et les exons C μ et C δ . Suite à l'épissage alternatif le transcrit primaire peut aboutir à la synthèse d'IgD ou d'IgM selon l'exon C μ ou δ qui a été éliminé.

Contrairement à ce qui se passe pour les autres classes d'immunoglobulines, le gène C δ ne présente pas une vraie séquence de switch, et l'on a cru pendant longtemps que c'était la raison pour laquelle la commutation de la classe M à la classe D était un événement rare. Différentes études ont ensuite démontré l'existence de régions permettant ce type de changement de classe [105]. Les lymphocytes B qui ont subi ce type de switch, IgD⁺ IgMCD38⁺, sont retrouvés dans les centres germinatifs des amygdales et ils pourraient se différencier en cellules capables de sécréter la forme soluble des IgD [106]. Le processus amenant au switch vers la classe D reste par contre non clair.

La structure des immunoglobulines de classe D est commune aux autres classes. Les IgD sont des monomères composées de deux chaînes lourdes et deux chaînes légères identiques organisées en une région variable et une région constante comme les IgG. La chaîne lourde des IgD est composée par trois domaines C δ 1, δ 2 et δ 3, dont les deux premiers sont similaires à ceux que l'on retrouve dans les autres classes d'immunoglobulines, le dernier étant spécifique de cette classe [107].

La fonction physiologique de cette classe n'a pas été encore complètement éclaircie. La double expression d'immunoglobulines de classe M et D sur la surface du lymphocyte B avant la rencontre de l'antigène était expliquée initialement par un signal intracellulaire différent mais cela n'a pas été confirmé par d'autres études. Enfin, les études qui ont recherché les conséquences de l'absence de l'une au l'autre classe ont conclu que les IgD peuvent se substituer aux IgM dans le développement initial des lymphocytes B et qu'un déficit en IgD n'aboutit pas à une altération du développement et de la fonction des lymphocytes B, mais à un retard dans la réponse anticorps et à une réduction des lymphocytes circulants [108,109].

La fonction des IgD solubles, reste encore aujourd'hui mystérieuse. Comme les autres immunoglobulines, les IgD peuvent se lier à beaucoup de microorganismes pathogènes notamment aux bactéries et aux virus retrouvés le plus souvent là où les cellules capables de sécréter les IgD sont les plus nombreuses, par exemple au niveau du tissu lymphoïde associé aux muqueuses (MALT) [110]. En outre, les IgD sécrétées paraissent se lier préférentiellement aux basophiles.

En dehors du myélome multiple à IgD, d'autres hémopathies peuvent exprimer des IgD à la surface des cellules tumorales, notamment des tricholeucocytoses suggérant la cancérisation d'une cellule qui a subi un switch de classe [111].

3. Formes cliniques du MM

3.1. Formes immunochimiques

En fonction de la nature de l'immunoglobuline monoclonale, on distingue plusieurs formes de myélomes dont le diagnostic est plus ou moins aisé : les formes avec immunoglobulines intactes, les plus fréquentes (80 % environ), celles avec uniquement une chaîne légère (15 à 20 % des cas environ) et les exceptionnelles formes non sécrétantes (1 à 3 % des cas).

◆ Myélome non sécrétant et non excréteur

Des signes cliniques et radiologiques évocateurs de myélome associés à une absence de pic monoclonal, une hypogammaglobulinémie et une VS normale font suspecter la rare possibilité d'un myélome non sécrétant. Il a la particularité de n'avoir aucun composant monoclonal sécrété ; les plasmocytes immatures ont en revanche presque systématiquement une chaîne légère dans leur cytoplasme. Dans 75 % des cas, le diagnostic peut être fait par l'analyse en immunofluorescence directe des plasmocytes médullaires obtenus par ponction, car les plasmocytes malins produisent une immunoglobuline qu'ils ne peuvent excréter [112].

L'absence d'immunoglobuline détectable par immunofixation explique la VS normale et le peu de complication rénale de cette forme particulière et rare de myélome. La médiane de survie de ces patients est comparable à celle de ceux avec immunoglobuline intacte : la difficulté pour le suivi thérapeutique est justement l'absence d'indicateur de prolifération clonale [112]. La seule surveillance possible par l'immunofluorescence médullaire directe est une contrainte lourde et difficilement envisageable de manière itérative.

Plusieurs publications ont conclu à l'apport diagnostique du dosage des CLLm (rapport κ/λ anormal dans environ 80 % des cas [113] et à son utilité pour le suivi. L'apport de ce nouveau dosage aboutit à la conclusion que seul un quart des cas sont de réels myélomes non sécrétants [114]. Désormais le Groupe international du myélome [115] inscrit le dosage des

CLLm dans les examens recommandés pour le diagnostic et le suivi des myélomes peu ou non secrétants.

◆ Myélome à CLL

Ils sont caractérisés par la sécrétion uniquement d'une chaîne légère d'Ig et représentent environ 15 % à 20% de l'ensemble des myélomes. C'est l'un des diagnostics biologiques les plus difficiles : la VS peut être normale tout comme l'électrophorèse des protéides sanguins, l'hypogammaglobulinémie par diminution des immunoglobulines physiologiques résiduelles demandant une certaine durée d'évolution pour apparaître. La protéinurie peut être faible, voire non mesurable tant que les capacités de réabsorption tubulaire sont conservées. C'est dire l'importance des renseignements cliniques et celle des conditions de recueil correcte des urines [36,116]. La toxicité rénale de ce type de gammopathie monoclonale est plus importante et explique son plus sombre pronostic. Ce sont les chaînes légères qui sont toxiques. La quantification du débit de la PBJ urinaire est un indice pronostique. Le pic sérique s'il existe n'est pas quantifiable par intégration à l'électrophorèse.

La bonne corrélation entre les taux sériques et urinaires de CLL, la plus grande facilité d'obtention du sérum, sont les arguments qui ont conduit le Groupe international à retenir ce dosage des CLLm pour le diagnostic et le suivi des MMCL [115].

◆ Myélomes à Ig complète

Ils sont caractérisés par la sécrétion d'une Ig monoclonale complète (chaîne légère associée à une chaîne lourde, caractérisée et quantifiée par intégration du pic à l'électrophorèse) [117].

On individualise :

- Les myélomes à IgG (60 %)
- Les myélomes à IgA (20 %)
- Les myélomes à IgM et IgE sont exceptionnels (< à 1%). Vu la rareté du MM à IgM, le diagnostic différentiel avec la maladie de Waldenstrom se pose. Ce diagnostic est confirmé

par l'augmentation du taux des IgM (> 5 g/L), l'infiltration lymphoplasmocytaire et l'apparition d'adénopathies [58].

- Le myélome biclonal est rare, souvent associé à un clone minoritaire, c'est une forme avec double sécrétion émanant de deux clones distincts [116].

Et enfin :

- Le myélome à IgD, exceptionnel, est caractérisé par sa sévérité clinique et son mauvais pronostic [66]. Il est l'un des plus rares sous-types du MM [118]. Vu sa faible fréquence, les données sur ce type de myélome sont limitées à quelques rapports de cas.

Les plasmocytes sécrétant l'IgD ont comme origine les cellules B du centre germinatif à la suite d'une hypermutation somatique des régions variables de l'Ig [118]. Les IgG et IgA ont une concentration sérique de 1,020 mg / dL à 1,460 mg / dL et 210 mg / dL à 350 mg / dL respectivement ; tandis que le niveau de l'IgD dans le sérum est de 0 à 10 mg / dL, et les IgE peuvent être présentes seulement sous forme de traces. Ceci explique le petit ou méconnaissable pic monoclonal qui caractérise le MM à Ig D à l'électrophorèse sérique [38].

En effet, la rareté du MM à IgD a fait de lui un piège diagnostique au laboratoire. En plus, de toutes les immunoglobulines, la très faible concentration de l'IgD dans le sérum, son taux de synthèse significativement plus faible et son taux catabolique le plus élevé, justifient la difficulté de l'identification de cette Ig [119].

3.2. Diagnostic différentiel

Les dysglobulinémies monoclonales (communément appelées gammopathies monoclonales) sont la conséquence de la prolifération excessive et incontrôlée d'un clone de cellules B [120]. La présence d'un pic monoclonal ne signifie pas obligatoirement malignité. On distingue schématiquement 3 groupes de pathologies avec immunoglobulines monoclonales :

- les pathologies malignes (myélome multiple, macroglobulinémie de Waldenström, leucémie lymphoïde chronique, lymphome, amylose...);

- les GMSI ou MGUS ;

- les immunoglobulines monoclonales qui s'observent au cours d'autres pathologies sous-jacentes (infections virales, maladies auto-immunes, reconstitutions immunitaires post-greffe...).

Lorsqu'une immunoglobuline monoclonale est mise en évidence, un examen clinique complet et des explorations biologiques (hémogramme, calcémie corrigée en fonction de l'albuminémie, créatinémie) sont recommandés. Si l'immunoglobuline monoclonale est de type IgG ou IgA, des radiographies du squelette doivent être réalisées (recherche en priorité de géodes ou de déminéralisation diffuse dans le cadre d'un myélome). S'il s'agit d'une IgM, une radiographie du thorax et une échographie abdominale devront être réalisées (recherche d'une organomégalie dans le cadre d'une maladie de Waldenström ou d'un lymphome en priorité). Pour certains, la réalisation d'un scanner thoraco-abdominal d'emblée est justifiée car plus sensible pour diagnostiquer une organomégalie. Cependant, le bilan est à moduler en fonction de l'âge et de l'état de santé sous-jacent du patient (co-morbidités, statut fonctionnel, espérance de vie globale...).

Le diagnostic de base du myélome repose sur l'association de trois critères (**deux critères biologiques et un critère clinique**)

- ◆ La mise en évidence, à l'examen du myélogramme, d'une **plasmocytose médullaire** excessive, **supérieure à 10%** des cellules nucléées de la moelle osseuse.
- ◆ La présence d'une **immunoglobuline monoclonale** sérique et/ou urinaire révélée par immunoélectrophorèse (protéine M). Ces immunoglobulines sont majoritairement des IgG (65% des cas avec un taux >30 g/l), des IgA (20% des cas avec un taux >25 g/l) ou des chaînes légères libres (15% des cas).
- ◆ Une ou plusieurs atteintes organiques conséquentes à cette infiltration plasmocytaire qui sont désignées sous l'acronyme de CRAB. Dernièrement, en 2015, l'IMWG a mis à jour certains de ces critères (**Tableau IV**)

Tableau IV : Anciens et nouveaux critères CRAB [57]

| Critère CRAB | Ancien critère | Nouveau critère |
|----------------------------|--|---|
| Calcémie | Calcémie > 0.25 mmol/L par rapport à la limite supérieure ou > 2.75 mmol/L | Calcémie > 0.25 mmol/L par rapport à la limite supérieure ou >2.75 mmol/L |
| Insuffisance rénale | Créatinine > 173 µmol /L | Créatinine > 177 µmol/L ou clairance de la créatinine < 40 mL/ min |
| Anémie | Hémoglobine 2 g/dl en dessous de la limite inférieure ou < 10 g/dl | Hémoglobine 2 g/dL en dessous de la limite inférieure ou < 10 g/dL |
| Os | Lésion lytique ou ostéoporotique avec fracture compressive (l'IRM ou le TDM pouvant aider) | Une ou plusieurs lésions ostéolytiques sur les radiographies du squelette, le scanner ou le PET-TDM. |
| Autre | Hyperviscosité symptomatique Amylose AL Infections bactériennes récurrentes | Pas d'autre critère |

Ces critères diagnostiques permettent de classer le MM en trois formes cliniques (**Figure 28**) :

- ✚ Gammopathie monoclonale de signification indéterminée
- ✚ Myélome asymptomatique
- ✚ Et le myélome multiple ou encore dit myélome symptomatique

Poser le diagnostic positif de MM est le plus souvent aisé en confrontant les critères cliniques, radiologiques, biochimiques et cytologiques. Il repose sur la présence d'une plasmocytose médullaire supérieure à 10% souvent dystrophique, ce qui différencie le MM de la MGUS (moins de 10% de plasmocytes médullaires par définition). Les critères diagnostiques actuels distinguent le MM symptomatique (présence d'au moins un critère CRAB) du MM asymptomatique (**tableau v**). La distinction est fondamentale car, en l'état actuel des connaissances, seul le MM symptomatique justifie la mise en place d'un traitement

spécifique. Les critères CRAB, indépendants de la symptomatologie clinique, définissent les atteintes organiques dues à la maladie [57].

Tableau V: Critères de diagnostic du MGUS, du Myélome indolent et du Myélome Multiple selon l'IMWG [121]

| Criterion | MGUS | Smoldering Myeloma | Nonsecretory Myeloma | Symptomatic MM |
|---|--|---|--|--------------------------------------|
| M-protein | < 30 g/L in serum | ≥ 30 g/L in serum and/or plasma cells ≥ 10% | None in serum and/or urine with immunofixation | Present in serum and/or urine |
| Bone marrow clonal plasma cells | < 10% and low level of plasma cell infiltration in a trephine biopsy (if done) | ≥ 10% and/or M-protein ≥ 30 g/L in serum | Plasmacytosis ≥ 10% or plasmacytoma | Present ^b or plasmacytoma |
| Related organ or tissue impairment ^a | Absent | Absent/asymptomatic | Present | Present |
| Other signs | No evidence of other B cell proliferative disorders | | | |

^aElevated calcium levels, renal insufficiency, anemia, bone lesions, symptomatic hyperviscosity, amyloidosis, recurrent bacterial infections.

^bOn flow cytometry, most plasma cells (> 90%) will have a neoplastic phenotype.

MGUS = monoclonal gammopathy of undetermined significance; MM = multiple myeloma; M-protein = monoclonal or myeloma protein.

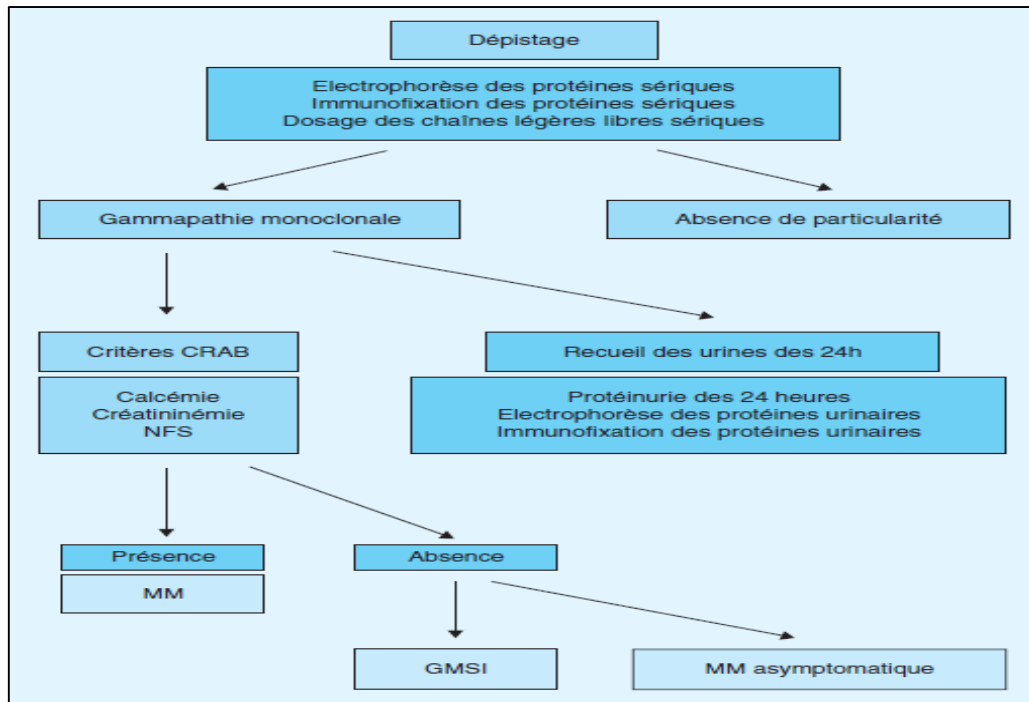


Figure 28 : Recommandations de l'IMWG 2010 pour le diagnostic positif des gammopathies monoclonales [122]

4. Signes cliniques, biologiques et radiologiques

4.1. Signes cliniques et complications

La plupart des patients sont asymptomatiques à un stade précoce de la maladie. Dans ces cas, la découverte d'un MM fait suite à un bilan biologique de routine avec par exemple une vitesse de sédimentation élevée ou directement de la mise en évidence d'un pic dans la fraction gamma à l'électrophorèse des protéines.

La symptomatologie d'un MM découle directement de l'atteinte d'un organe «cible».

La plupart des caractéristiques cliniques du MM à IgD sont semblables à celles des autres sous-types du MM à savoir le MM à IgG, à IgA et aux chaînes légères. Cependant, il est reconnu comme impliquant des patients relativement plus jeunes, avec une évolution clinique plus agressive. En outre, le faible taux de survie des patients peut être associé aux problèmes liés à un diagnostic tardif qui a comme conséquence la découverte de la maladie à un stade bien avancé [38, 123,124].

❖ *La symptomatologie osseuse :*

L'envahissement et la destruction de l'os sont des événements caractéristiques du MM. L'ostéolyse est la conséquence d'une augmentation de l'activité de résorption ostéoclastique, dans la proximité des plasmocytes tumoraux, associée à une inhibition de la formation osseuse (figure 29) [97].

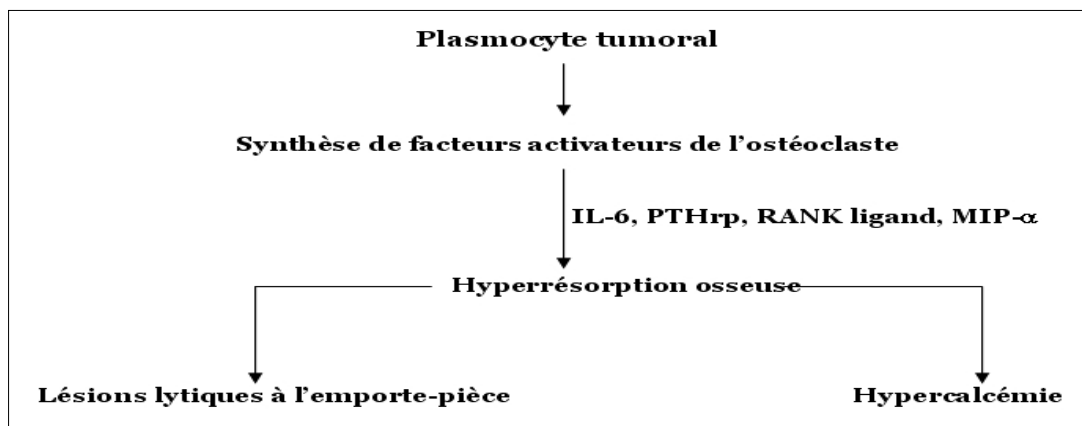


Figure29 : Physiopathologie des lésions ostéolytiques dans le MM [5]

Une hyper résorption osseuse au contact de la tumeur est très caractéristique du MM, bien que non spécifique. Cette hyper résorption est médiée par un ou plusieurs facteurs dont la nature reste inconnue et appelés de façon générale OAF (Ostéoclast activator factor) capable d'activer les ostéoclastes et d'inhiber les ostéoblastes et la synthèse de collagène, et par l'interaction entre RANK-L, exprimé à la surface des plasmocytes tumoraux et RANK, à la surface des ostéoclastes, ce qui active la différenciation et l'activation ostéoclastique.

Dans le MM, la formation osseuse est inhibée par deux mécanismes :

- La suppression de l'activité des ostéoblastes déjà existants.
- Le blocage de la différenciation des cellules souches mésenchymateuses en ostéoblastes matures.

Les ostéoblastes sont freinés expliquant ainsi l'absence d'élévation des phosphatases alcalines, l'hyperfixation scintigraphique inconstante et la faible reminéralisation des lésions après réponse favorable au traitement.

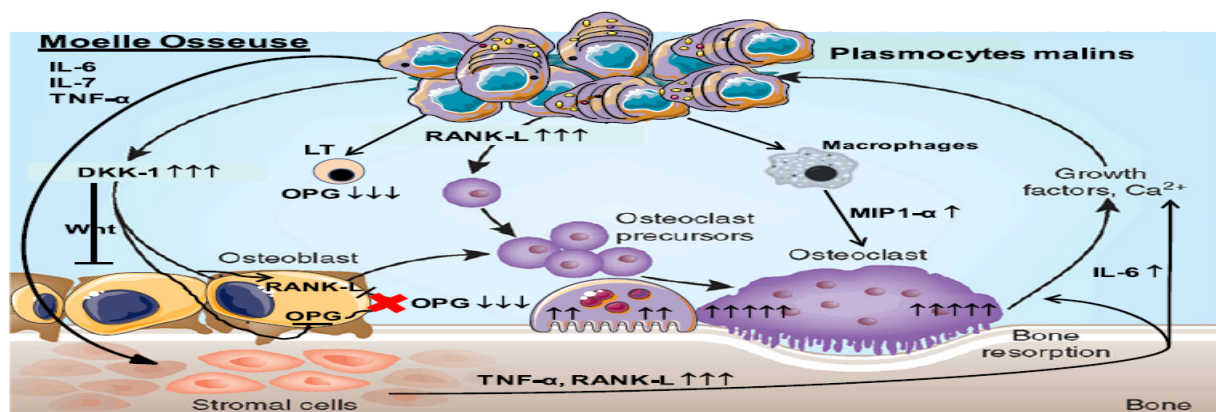


Figure30 : Physiopathologie de la résorption osseuse dans le MM [125]

Les cellules myélomateuses sécrètent de l'IL-6, IL-7 et le TNF-α qui vont stimuler les cellules stromales pour qu'elles sécrètent des facteurs de survie nécessaires aux cellules myélomateuses. En parallèle, les plasmocytes tumoraux sécrètent des facteurs (RANK-L et DKK-1) qui vont induire la différenciation ostéoclastique et l'inhibition des ostéoblastes. A leur tour, les ostéoclastes sécrètent des facteurs de croissance pour les plasmocytes. MIP1-α, IL-6 et TNF-α induisent la production de RANK-L par les cellules stromales et une

dérégulation du système RANK-L-OPG. Il se crée ainsi un cercle vicieux contribuant à la prolifération plasmocytaire et à la résorption osseuse (figure30) [125].

Ainsi, le plus fréquemment, le patient présente des douleurs osseuses, typiquement du rachis ou du gril costal.

Une fréquence plus élevée des atteintes squelettiques se produit dans le MM à IgD rendant la douleur osseuse le symptôme le plus rencontré dans cette pathologie avec plus de 72% des patients présentant ce signe selon les résultats de nombreux auteurs. [64, 65, 126, 127].

❖ *Symptômes d'hypercalcémie aigue :*

L'hypercalcémie est une circonstance de diagnostic de MM dans près de 20 % des cas [77]. Environ 30% des patients développent une hypercalcémie durant leur myélome. Elle est la conséquence directe de la résorption osseuse excessive. Souvent symptomatique, elle survient avec des douleurs abdominales, des nausées, des vomissements, des signes de déshydratation, une faiblesse, des troubles musculaires et des troubles du rythme cardiaque [50].

L'hypercalcémie est relativement fréquente au cours du MM à IgD et plus rencontrée dans celui-ci que dans d'autres myélomes [70,128]. Dans l'étude de Blad et al [64] l'évaluation des résultats de 53 patients de 1965 à 1992 a montré une hypercalcémie dans 22%. Ce pourcentage était plus élevé dans l'étude de Jancelewicz et al ou avec 30% des cas [65].

❖ *L'atteinte rénale :*

Cause majeure de morbidité au même titre que les lésions osseuses, elle est présente chez environ 50% des patients atteints du MM au diagnostic, à des degrés divers. La cause la plus fréquente reste la tubulopathie myélomateuse (63 à 87% des atteintes rénales). Elle est caractérisée par la précipitation de cylindres, formés de chaînes légères d'immunoglobulines et de protéines de Tamm-Horsfall, dans les tubules distaux. Les autres causes sont résumées dans le tableau ci-dessous.

Tableau VI: Atteinte rénale du myélome [77]

| | |
|--|--|
| <i>Prérénale (insuffisance rénale fonctionnelle)</i> | Par déshydratation extracellulaire dans un contexte D'hypercalcémie De pertes digestives (vomissements) |
| <i>Rénale</i> | |
| Tubulaire | Tubulopathie myélomateuse (tubes distaux) Nécrose tubulaire aiguë (notamment après utilisation de produits de contraste iodés) Syndrome de Fanconi : traduction clinique d'une atteinte tubulaire proximale (tubulopathie « microcristalline » proximale) |
| Glomérulaire | Amylose AL Maladie à dépôts monotypiques (de chaînes légères et/ou de chaînes lourdes) non organisés = syndrome de Randall Dépôts organisés non amyloïdes : ces dépôts glomérulaires ont une organisation microtubulaire (glomérulonéphrite immunotactéoïde) Atteintes glomérulaires au décours des cryoglobulinémies (de type I ou II) |
| <i>Post-rénale</i> | Lithiase (secondaire à une hypercalciurie chronique) |

Elle a été redéfinie en 2015 par l'IMWG pour y inclure le débit de filtration glomérulaire –avec la formule MDRD (pour Modification of Diet in Renal Disease) ou CKD-EPI- lorsqu'il est inférieur à 40mL/min. l'IMWG précise que l'atteinte rénale doit être due aux dépôts de chaînes légères et exclut en tant que critère de traitement les autres formes d'atteinte rénale telles que l'amylose AL ou le syndrome de Fanconi [57].

➤ ***Physiopathologie du rein myélomateux :***

Lorsque l'excès de production des chaînes légères dépasse la capacité des cellules tubulaires proximales à les cataboliser, celles-ci atteignent le tubule distal où elles se lient avec la protéine de Tamm-Horsfall produite dans la partie ascendante de l'anse de Henle. Des rouleaux vont se former, provoquant une obstruction du tubule distal et de l'anse ascendante de Henle. L'obstruction augmente la pression intraluminale et diminue la filtration glomérulaire altérant encore plus la fonction rénale (Figure 31).

Par ailleurs, l'endocytose des chaînes légères induit une nécrose tubulaire par un mécanisme encore mal compris ainsi que la production de cytokines pro-inflammatoires (IL-

6, IL-8, TNF α) et une infiltration par les cellules inflammatoires. Celles-ci produisent des métalloprotéinases et du TGF- β , et par la suite, une fibrose du parenchyme avoisinant s'installe, qui mène à l'insuffisance rénale chronique [129].

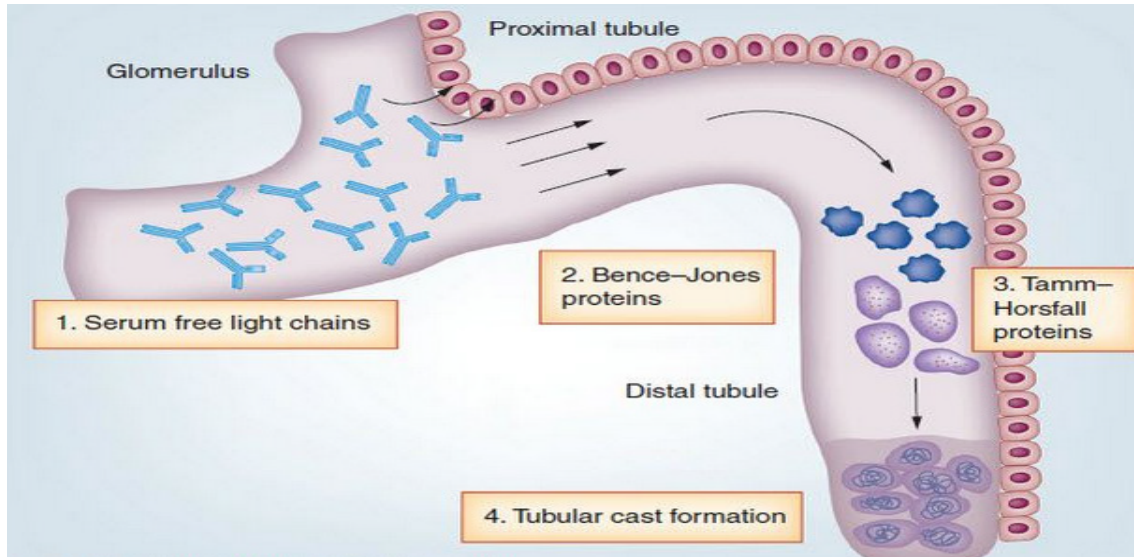


Figure 31 : Métabolisme rénal des chaînes légères et néphropathie myélomateuse [130]

La pathogenèse comprend 4 étapes :

- (1) absorption des chaînes légères produites en excès par le tube proximal.
- (2) accumulation de la protéine Bence-Jones (agrégats de chaînes légères) dans le tubule distal
- (3) interaction des protéines Tamm-Horsfall avec les protéines Bence-Jones.
- (4) dépôt et fonte tubulaire [130].

Le MM peut se présenter également avec une atteinte rénale secondaire à une hypercalcémie. Les symptômes peuvent alors se traduire par une inappétence et des nausées, une fatigue ou une faiblesse musculaire.

Outre les néphropathies dues à des cylindres de chaînes légères ou à l'hypercalcémie, d'autres mécanismes peuvent altérer la fonction rénale en cas de myélome. Par exemple, une amylose à chaînes légères se développe chez près de 10% des patients et peut provoquer un syndrome néphrotique, une insuffisance rénale ou les deux. Le syndrome de Fanconi acquis,

caractérisé par un dysfonctionnement tubulaire proximal, se traduit par de la glycosurie, de la phosphaturie, et de l'aminocidurie. Les dépôts de chaînes légères dans le glomérule rénal (maladie des dépôts de chaînes légères) peuvent également entraîner une insuffisance rénale et un syndrome néphrotique [131]. Le tableau suivant résume ces mécanismes et montre les présentations cliniques qui en découlent au cours du myélome.

Tableau VII : Présentations cliniques et causes principales d'atteinte rénale au cours du myélome [132]

| Présentation clinique et causes de l'atteinte rénale au cours du myélome |
|--|
| Insuffisance rénale aiguë (5-10%) : <ul style="list-style-type: none"> • Déshydratation • Hypercalcémie • Tubulopathie myélomateuse (cylindres) • Glomérulonéphrite extracapillaire |
| Insuffisance rénale chronique (45-75 %) : <ul style="list-style-type: none"> • Tubulopathie myélomateuse (cylindres) • Amylose AL (chaînes légères) • Infiltration interstitielle plasmocytaire (rare) |
| Syndrome néphrotique (50-80%) : <ul style="list-style-type: none"> • Amylose AL • Maladie de dépôt de chaînes légères (syndrome de Randall) • Maladie de dépôt de chaînes lourdes (rare) • Glomérulonéphrite membrano-proliférative associée à une cryoglobulinémie |
| Syndrome de Fanconi (1%) |
| Lésions secondaires (20-30%) : <ul style="list-style-type: none"> • Pyélonéphrite • Obstruction intratubulaire d'urate |

Dans le myélome à IgD, un tiers des patients ont une insuffisance rénale au moment du diagnostic et plus de la moitié finiront en dialyse. Le taux élevé d'atteinte rénale est dû à une importante protéinurie de type Bence-Jones et à l'amylose. Elle a un impact direct sur la survie des patients [133].

Selon la littérature, l'atteinte rénale existe dans 52 % des cas de MM à IgD contre 16 % des MM à IgG et 17 % des MM à IgA. Cette fréquence est probablement en rapport avec la

présence dans le sérum d'un excès de chaînes légères surtout de type λ qui serait douées d'une néphrotoxicité supérieure à celle des chaînes légères κ [134].

Le MM à IgD produit les protéines de Bence-Jones plus que les autres types du myélome multiple et cela peut être la raison de la fréquence élevée des atteintes rénales dans celui-ci. La cause de la production plus importante des chaînes légères par le myélome à IgD est inconnue [135].

La néphropathie à cylindres myélomateux ou tubulopathie myélomateuse des chaînes légères est le mécanisme physiopathologique le plus courant conduisant à une insuffisance rénale dans cette maladie.

En outre, les chaînes légères peuvent également provoquer une toxicité directe aux cellules tubulaires proximales et la formation de cristaux intracellulaires. Les cristaux des tubules rénaux sont presque toujours formés par la chaîne légère du sous-type κ à cause de la résistance de leur domaine variable à la protéolyse par la cathepsine B, une protéase lysosomale qui est présente dans les cellules des tubules proximaux [136], contrairement aux chaînes légères du sous-type λ qui sont moins susceptibles à la cristallisation.

Le myélome à IgD a un unique domaine variable de la chaîne légère λ à avoir subi une hypermutation somatique [118] lui conférant une résistance à la protéolyse et de nouveaux sites d'interaction favorisant la formation de cristaux.

En résumé, dans le myélome à IgD, la fréquence de l'insuffisance rénale au moment du diagnostic est encore plus élevée. Elle est estimée entre 33 et 67 %, comparable voire supérieure à celle constatée dans le myélome à chaînes légères. Une déshydratation, une hypercalcémie responsable d'une polyurie, une infection, l'injection de produits de contraste iodés précipitent souvent la dégradation de la fonction rénale. [64, 65, 137].

Il a été rapporté que l'amylose affecte communément les patients atteints de MM à IgD [38]. En 1970, le premier cas de myélome IgD associé à AL amylose a été rapporté [180].

Selon la Gertz et al. [128], 1,3 % des patients atteints d'amylose AL étaient atteints du myélome multiple à IgD, la plupart d'entre eux étaient de type cardiaque (45%). Selon l'étude de la série de la Mayo clinique, tandis que l'amylose AL se trouve dans 5% du myélome à

IgG, 2 % du myélome à IgA et 13% du myélome à chaînes légères, elle est rencontrée dans 19% des cas du myélome à IgD [64].

Dans la série de Blade et al, jusqu'à 19% des patients atteints donc du myélome à IgD, ont présenté une amylose systémique, et à la fois une implication cardiaque et rénale a été notée. En effet, la survie des patients ayant une atteinte amyloïde a été inférieure à celle des patients sans amylose, mais ces résultats ne sont pas significativement différents de ceux observés avec les autres formes isotypiques du myélome qui sont associées à l'amylose [64,128].

Ainsi, autrefois l'amylose était considérée comme une complication très fréquente du myélome à IgD, mais son incidence ne semble pas plus élevée chez les patients dont la prise en charge est précoce [64, 69].

La biopsie rénale n'est pas nécessaire et ne sera réalisée que si la responsabilité du myélome dans l'atteinte rénale est douteuse ou si l'albuminurie supérieure à un gramme par jour fait suspecter un dépôt glomérulaire de chaînes légères ou une amylose [139]. Cependant, celle-ci sera recherchée dans un site moins hémorragique comme les glandes salivaires accessoires.

❖ *Les infections :*

Classiquement également, les patients peuvent présenter une infection bactérienne au diagnostic. Une immunoparésie avec un effondrement des taux d'immunoglobulines fonctionnelles est fréquemment observée, prédisposant aux infections souvent sous forme de pneumonie ou d'infection des voies urinaires.

La prédisposition aux infections est l'une des morbi-mortalités de la maladie du MM. La présence de plasmocytes anormaux malins dans la moelle osseuse entraîne une inhibition des fonctions immunitaires normales, comme la production d'anticorps spécifiques aux antigènes (reflétée par une hypogammaglobulinémie polyclonale). A cette altération de l'immunité humorale s'ajoute l'inhibition de la lymphopoïèse B et l'inhibition des fonctions des lymphocytes T. Par conséquent, les patients myélomateux sont plus susceptibles de contracter des infections virales et bactériennes. Leur neutropénie les rend également

vulnérables à toutes sources d'infection. On observe le plus souvent des infections bactériennes pulmonaires, urinaires ou encore des septicémies qui peuvent devenir récurrentes et très sévères [140].

La pneumopathie à *Streptococcus pneumoniae* reste l'infection la plus classique au cours du MM [141].

Le tableau clinique du myélome à Ig D comprend également :

❖ ***un envahissement extramédullaire :***

Par rapport aux autres types de myélomes, le mode de présentation diffère surtout par la fréquence des localisations tumorales extramédullaires, estimée entre 19 et 55 %, se manifestant en particulier par :

- **une hépatomégalie**
- **une splénomégalie**
- **et des adénopathies** [64,65].

Ce mode de présentation peut être le seul mode d'expression du myélome au stade initial avec parfois des localisations tumorales atypiques, testiculaires ou épidurales responsables de compression médullaire [142].

Le processus tumoral peut aussi se manifester, au cours d'une rechute du myélome. Dans une importante série de 53 cas de MM à IgD par Blad et al, ils rapportent la présence de tumeurs dans 19 % des cas au moment du diagnostic et 15 % au cours de l'évolution [64]. Ces tumeurs sont constituées de plasmocytes associés parfois à des formations amyloïdes [143].

❖ ***les plasmocytes circulants dans le sang :***

En stade avancée de la maladie, les cellules myélomateuses ont tendance à devenir indépendantes du microenvironnement de la moelle osseuse. Ceci est au moins partiellement responsable de la propagation des plasmocytes dans le sang périphérique, se manifestant ainsi comme une leucémie à plasmocytes (définie par un taux de plasmocytes dans le sang périphérique $> 2 \times 10^9 / L$ et/ou $> 20 \%$ des plasmocytes dans le sang périphérique) ou un plasmocytome des tissus mous [144].

Au total, 17,6% des myélomes ont un taux élevé de plasmocytes circulants dans le sang. Shimamoto et al. [14] ont trouvé des plasmocytes circulants dans le sang dans 14 % des cas du MM à IgD, cependant, d'après Pruzanski et Rother [145], seuls 2 de 50 patients atteints de cette pathologie (soit 4 %) avait développé une leucémie à plasmocytes.

❖ *Autres signes biologiques :*

Beaucoup plus rarement, le MM se présente par un syndrome d'hyperviscosité avec une augmentation très importante du taux de protéines totales sériques et des troubles visuels, de vertiges, de céphalées ou encore des saignements muqueux, etc. [146].

Les autres symptômes les plus communs dans le myélome à IgD sont semblables à ceux des myélomes à IgG et IgA, et comprennent :

- la faiblesse,
- la fatigue,
- la pâleur,
- et la perte de poids [64].

Il est important à savoir que des symptômes neurologiques, rénaux, cardiaques et rhumatologiques puissent être observés chez des patients atteints du MM à IgD en raison de la fréquence élevée de l'amylose et l'insuffisance rénale [8].

En réalité, il n'est pas exclu, comme le suggèrent Fibbe et Jansen, que la majorité de ces manifestations cliniques soit le résultat d'un retard diagnostique [69].

4.2. Signes biologiques :

4.2.1. Signes biochimiques :

Le diagnostic biologique du MM à IgD est délicat.

• **La protidémie totale** est souvent élevée dans le MM, du fait de l'existence d'une Igm ; pouvant être supérieure à 100g/l, mais parfois normale n'éliminant pas le diagnostic de MM [13,133]. En myélome à IgD, l'hyperprotidémie est rare,

• **L'électrophorèse des protéines sériques** permet de mettre en évidence un pic et surtout de le quantifier [148]. C'est un examen indispensable au cours du MM qui révèle souvent une hyperprotidémie, surtout lorsque le MM secrète des immunoglobulines entières [149]. Elle met en évidence le plus souvent un pic à base étroite (80%) dans la zone des gammaglobulines essentiellement, parfois au niveau des bétaglobulines et rarement au niveau des alphas.

Cependant, l'électrophorèse des protéines sériques est généralement peu contributive dans le cas d'un myélome à IgD, montrant un pic discret d'allure monoclonale dans les γ ou les β globulines dans 13 à 20 % des cas ou l'absence carrément du pic [150].

Le composant monoclonal n'est pas toujours repérable à l'électrophorèse des protides sériques ou migre dans une position distincte de la classique bande des bêta- et gammaglobulines, la baisse des autres globulines n'est pas constante [10].

Il y a à cela plusieurs raisons : la concentration d'IgD ne représente que 0,25% des immunoglobulines sériques totales ; les IgD migrent plus rapidement que les IgG à l'électrophorèse, souvent avec le groupe des β -globulines ; les IgD sont sujettes à une dégradation post-synthèse et peuvent apparaître plus diffusément à l'électrophorèse [151].

Dans 10% des cas, l'électrophorèse des protides montre une hypogammaglobulinémie et dans 10% des cas l'électrophorèse est normale : il peut s'agir d'un MM à chaîne légère, d'un MM non excréant ou un MM à IgD ou IgE. Une EP normale n'élimine pas le diagnostic de MM [147].

En effet dans le myélome à IgD, les patients présentent souvent un profil électrophorétique normal ou montrant une **hypogammaglobulinémie**, tout comme le myélome à Bence Jones [152]. **L'hypoalbuminémie** peut aussi accompagner certaines formes de myélome multiple dont le myélome à IgD et elle serait un élément de mauvais pronostic [153].

Dans la série de MM à IgD de Blade et al, le profil électrophorétique sérique a montré un pic monoclonal chez seulement 60% des patients, le reste présentant soit un profil normal

soit une hypogammaglobulinémie. Alors que dans la série de Djidjik celui-ci a montré un composant monoclonal chez tous les patients associé à une hypogammaglobulinémie [8, 64].

- Le manque de sensibilité de l'EP pour la détection des gammopathies monoclonales notamment pour le MM à chaînes légères ou le MM à IgD, explique l'intérêt de compléter l'EP par **une IF** ce qui permet de déterminer l'isotype de la protéine monoclonale [154].

Elle précise le caractère monoclonal de la gammopathie et détermine son type immunochimique, mais aussi le déficit en Ig normale associé.

Le caractère monoclonal est précisé par l'existence au niveau de la paraprotéine d'un seul type de chaîne légère Kappa ou Lambda.

La paraprotéine la plus fréquemment retrouvée est un IgG (60%) puis IgA (20%), plus rarement IgD (2%), IgM ou IgE (<1%). Parfois le MM est à chaîne légère Kappa ou Lambda (10%) [147].

Dans le cas du MM à IgD, l'immun sérum anti-D n'est pas utilisé de manière systématique à **l'immunofixation**. D'où, et avant de conclure à un MM à chaînes légères, il est indispensable de demander une recherche spécifique par le sérum anti-IgD et anti-IgE.

Dans 60 % des cas de MM à IgD les chaînes légères sont de type λ , à l'inverse des autres myélomes où les chaînes légères κ sont prédominantes [150]. Le sous-type IgD κ ne représente que 10 à 30 % [155].

La prédominance des chaînes légères λ pourrait s'expliquer par des réarrangements au niveau des gènes des immunoglobulines au cours desquels une C μ délétion se produirait de façon préférentielle dans les cellules produisant des immunoglobulines à chaînes légères λ [156] ou par une association favorable entre chaînes delta et lambda dans les cellules lymphocytaires sécrétantes [133].

- **Le dosage pondéral des immunoglobulines** sert à apprécier la diminution de synthèse des immunoglobulines normales polyclonales et le déficit immunitaire résultant éventuellement.

La concentration de l'Ig monoclonale (médiane = 9.42) est rarement élevée (>2 g/L dans 14 % des cas dans la série de Mayo Clinic) et inférieure à celle trouvée dans le myélome multiple à IgG (médiane : 35 g / L) et à IgA (médiane : 32 g / L) [9]. Cela s'explique par la faible quantité physiologique de l'IgD (30 mg/L chez l'adulte), les autres immunoglobulines étant donc souvent diminuées [150].

En effet, en effectuant des mesures quantitatives des différentes immunoglobulines, Shimamoto et al [14] ont constaté une diminution des taux sériques d' IgG (dans 52% des patients), des IgA (dans 53 %) et des IgM (en 46 %) , avec une augmentation des IgD (> 12 g / dl) . Des résultats similaires ont été rapportés par Blad et al [64], dans lesquels 84% des patients atteints de MM à IgD ont eu une réduction des niveaux d'une ou de plusieurs des immunoglobulines non impliquées.

- **Le ratio kappa/lambda** est de 2 pour les myélomes à IgA ou à IgG et de 0.1 pour les myélomes à IgD [157].

La prédominance de l'expression de la chaîne légère λ avec un ratio inversé des chaînes légères sont des caractéristiques du MM à IgD [64, 158, 69]. Blad et al ont rapporté l'expression de la chaîne légère λ dans 60% des patients avec MM à IgD, [64] Shimamoto et al l'ont rapporté dans 82 % [158], Jancelewicz et al dans 90 % [65], et Morris et al chez 75% des patients [159] .

Cette nette prépondérance avait fait suggérer un rôle pathogénique du point isoélectrique de la chaîne lambda dans la survenue de l'insuffisance rénale. Mais si la présence de chaînes néphrotoxiques est nécessaire, elle est insuffisante pour former les cylindres myélomateux.

D'autres facteurs interviennent, en particulier la concentration des chaînes légères dans l'urine tubulaire qui dépend non seulement de la concentration plasmatique mais aussi de la capacité des tubules à les cataboliser [10].

- La recherche de la classique **protéinurie** thermolabile de Bence Jones a été remplacée par l'EPP et l'IF des urines. On détermine le composant monoclonal sous forme

d'immunoglobuline complète ou de chaînes légères K ou L. La protéinurie sera dosée dans les urines de 24 heures [134].

• **L'électrophorèse des protéines urinaires** montre dans 90% des cas des chaînes légères monoclonales et **l'IF urinaire** en précise le type [149].

Dans plus de 90 % des cas, des chaînes légères sont détectées dans les urines et représentent la majorité de la protéinurie. Dans 60 à 90 % des cas du myélome à IgD, la chaîne légère est de type lambda comme on l'a évoqué précédemment [64, 65, 158].

L'une des caractéristiques du MM à IgD les plus fréquentes est la production de protéines de Bence-Jones plus que les autres types de myélomes multiples.

Jancelewicz et al ont rapporté que presque la totalité des patients atteints du MM à IgD étudiés présentaient **une protéinurie de Bence-Jones**, ce qui est le cas également de l'étude de Blade et al qui l'ont noté chez 96% des patients alors que cette dernière a représenté 70% dans la série de Shimamoto et al [64,65,158].

Selon la littérature, la protéinurie de Bence-Jones est presque constante dans le MM à IgD, traduisant l'excès de production des chaînes légères par les plasmocytes. Elle est très évocatrice du MM à IgD ou du myélome à chaînes légères. Dans le MM à IgG, la protéinurie de Bence-Jones n'est présente que dans 35% des cas, 20 % des cas dans le MM à IgA [134].

• **Les CLL urinaires** peuvent être identifiées par électrophorèse des protéines urinaires (EPU) et immunofixation des protéines urinaires (IFU) dont le seuil de sensibilité est environ cinq fois plus bas que celui de l'IFS. Depuis 2001, le test Freelite™ (The Binding Site©, 38522 Saint-Egrève) permet le dosage des CLL dans le sérum. Sa sensibilité est estimée à 0,5 mg/L. Les CLL kappa (normales 3,3–19,4 mg/L) et lambda (5,7–26,3 mg/L) sont quantifiés séparément. Le calcul du rapport kappa/lambda (RKL) (0,26–1,65) permet de faire la différence entre une production monoclonale des CLL et une augmentation polyclonale au cours de laquelle les concentrations des deux types de CLL sont augmentées mais le RKL reste dans les limites normales. Un RKL supérieur à la normale témoigne de la présence d'une CLL kappa monoclonale, alors qu'un RKL inférieur à la normale témoigne de la présence d'une CLL lambda monoclonale.

L'International Myeloma Working Group (IMWG) recommandait en 2009 la mesure des CLL dans l'évaluation initiale de toute gammapathie monoclonale [161].

Le dosage des chaînes légères libres CLL représente un bon marqueur pronostique des patients atteints de MM à IgD [8].

D'après l'étude de Mead et al. [162], les concentrations des FLCs (chaînes légères libres sériques) des patients atteints du MM à immunoglobuline complète produisant des immunoglobulines monoclonales notamment des IgG et des IgA, étaient similaires alors que les patients atteints du MM à IgD avaient des concentrations des CLL considérablement plus élevées et qui sont comparables à ceux observés dans le MM à chaînes légères [163].

4.2.2. Autres paramètres biochimiques :

- Une augmentation de la **créatinine sérique** (> 2 mg / dL) a été rapportée dans diverses séries de MM à IgD [64, 65, 158].

Blad et al ont trouvé un niveau de créatinine élevée chez 33% des patients atteints de MM à IgD, [6] et Reece et al l'ont déclaré chez 36% des patients atteints de cette variante [164]. La combinaison du taux de créatinine augmenté, l'hypercalcémie, l'hyperuricémie, et l'excrétion des chaînes légères est souvent associée à l'insuffisance rénale dans le MM à IgD [71].

4.2.3. Signes hématologiques :

✚ Sur le plan biologique, **la vitesse de sédimentation (VS)** est souvent accélérée (> 50 mm), ce phénomène est directement lié à la présence de la protéine monoclonale. La VS peut être normale, dans les cas de MM à chaînes légères, ou non sécrétant, ou lorsque la protéine monoclonale se comporte comme une cryoglobuline et précipite à basse température [82].

✚ **L'hémogramme** permet d'évaluer le retentissement de l'infiltration plasmocytaire, fréquent sur la lignée érythrocytaire [148].

En effet, l'anémie est la manifestation hématologique la plus fréquente au cours du MM. Elle est présente chez 87 % des patients et sévère (hémoglobine $< 8,5$ g/dL) dans un tiers des cas. Toutefois, le degré de sévérité de l'anémie diffère d'une étude à une autre [6]. Cela pourrait être expliqué par la diversité des mécanismes physiopathologiques de l'anémie


qui sont intriqués. L'anémie résulte principalement d'une insuffisance médullaire liée à l'infiltration de la moelle osseuse par des cellules plasmocytaires malignes, d'un phénomène d'hémodilution lié à l'hyperprotéïnémie et de la diminution de la sécrétion de l'érythropoïétine (EPO) consécutive à une insuffisance rénale.

La leucopénie et la thrombopénie sont rares (8-10 %) mais aggravent le pronostic, reflétant une importante masse tumorale [165].

L'anémie est présente chez 79 % des patients atteints de MM à IgD contre 58% pour les autres myélomes [166]. En effet, les valeurs pertinentes des laboratoires rapportées dans le myélome à IgD incluent une plus haute fréquence de l'anémie [64, 69, 164].

Cette anémie est le plus souvent normocytaire normochrome arégénérative traduisant un envahissement médullaire. On trouve rarement des plasmocytes visibles [134, 167].

Une thrombocytose est présente selon la littérature, dans 16 % des cas et semble être un phénomène actif du MM lui-même [167].

 **Le myélogramme** constitue une étape décisive dans la démarche diagnostique du MM, il permet de mettre en évidence une infiltration plasmocytaire anormale quantitativement et qualitativement. Une infiltration plasmocytaire supérieure à 30 % constitue un critère majeur de diagnostic du MM alors qu'une plasmocytose entre 10 à 30 % constitue un critère mineur selon les critères de diagnostic du SWOG mais d'autres critères ont été récemment établis par le consensus (International Myeloma Working Group IMWG 2009). Ces critères distinguent le MM symptomatique (plasmocytose médullaire supérieure à 10 %, présence dans le sérum ou les urines d'une protéine monoclonale et présence d'une atteinte organique pouvant être attribuée à la prolifération), le myélome multiple asymptomatique et les gammopathies monoclonales de signification indéterminée (MGUS) [92]. La présence d'anomalies morphologiques, de plasmocytes dystrophiques ou de formes immatures constitue aussi un élément important pour le diagnostic.

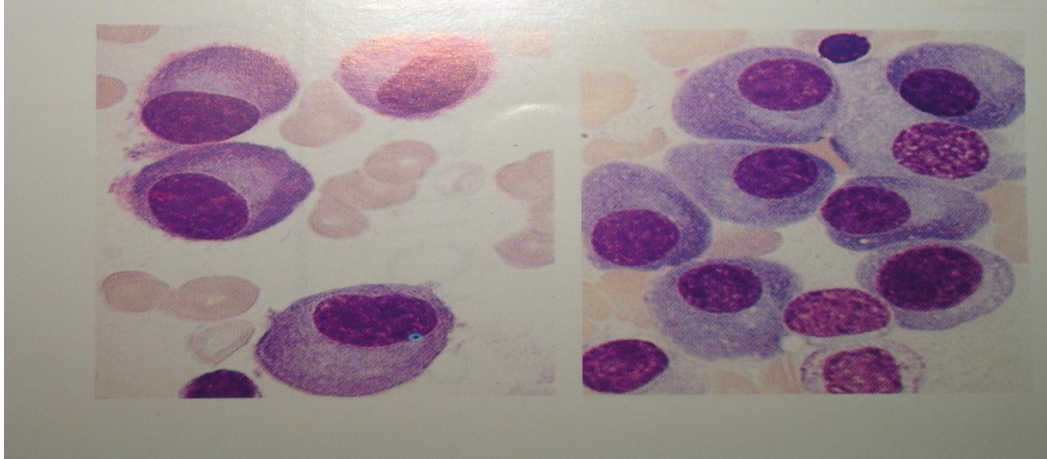


Figure 32 : Résultat du myélogramme illustrant l'existence d'une plasmocytose médullaire avec des éléments dystrophiques (Diagnostic positif du MM (Laboratoire d'Hématologie de l'HMIMV))

Tout comme les autres sous-types de myélome multiple, la moelle dans le cas du myélome à IgD est envahie par des plasmocytes dans des proportions très variables pouvant aller jusqu'à 95 % [168].

✚ **La BOM** est indiquée dans tous les cas où le myélogramme semble non informatif ou infructueux [169].

Le myélogramme et/ou la BOM apportent la confirmation diagnostique du MM.

La BOM est importante car elle permet, d'une part, d'évaluer le degré d'envahissement et, d'autre part, d'effectuer les analyses cytogénétiques, notamment le caryotype de routine et l'hybridation fluorescente in situ (FISH) [170].

Les techniques immunohistochimiques sur moelle peuvent faciliter le diagnostic du myélome à IgD en mettant en évidence l'IgD monoclonale [150].

4.3. Signes radiologiques :

La radiologie conventionnelle est la référence : crâne, rachis complet, bassin, thorax et grils costaux, humérus et fémurs. Une IRM est réalisée dans deux cas :

- myélome multiple à faible masse tumorale (radiologie conventionnelle normale),

- diagnostic des complications ostéoneurologiques, compressions médullaires ou radiculaires.

Les lésions observées sont très souvent une ostéoporose (signant l'ostéopénie), des lésions ostéolytiques (géodes ou lacunes) et des fractures [1].

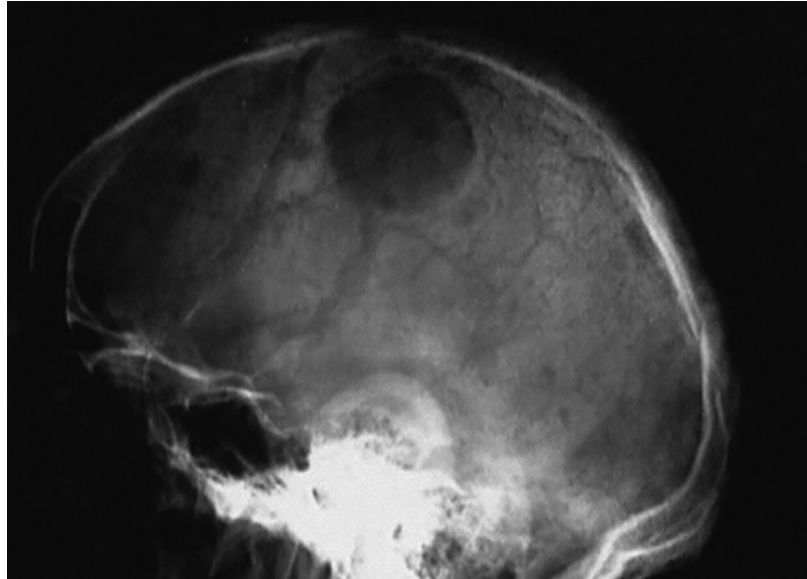


Figure 33: Radiographie du crâne d'un patient atteint de MM montrant l'aspect de lacunes osseuses à l'emporte-pièce traduisant l'aspect purement ostéolytique de la tumeur [5]

Les nouvelles techniques d'imageries que sont l'IRM, la tomographie par émissions de positons et fluorodésoxy-glucose (PET-FDG) et le scanner corps entier permettent de visualiser de plus 80% de lésions supplémentaires par rapport aux radiographies conventionnelles. Ainsi, l'IMWG précise qu'une ou plusieurs lésions osseuses ostéolytiques destructrices de plus de 5 mm vues sur le scanner (y compris entier lox dose) ou le PET-TDM rentrant dans les critères CRAB. Au contraire, la présence d'ostéoporose ou de tassement vertébral non tumoral, en l'absence de lésion lytique, n'est plus un critère de traitement [57].

Le myélome à IgD a un fort potentiel ostéolytique se manifestant par des lacunes osseuses parfois associées à une déminéralisation diffuse et une hypercalcémie [65, 143].

Une fréquence plus élevée des atteintes squelettiques est observée dans le MM à IgD, avec plus de 72% des patients présentant une douleur osseuse [64,65]. Une autre étude a

rapporté une incidence des lésions ostéolytiques dans 42% des cas, [158] alors que Blad et al [64] ont trouvé que 77 % des patients présentaient des résultats anormaux à l'examen squelettique.

L'atteinte osseuse s'accompagne le plus souvent de signes radiologiques [142]. Dans certains cas, les signes radiologiques sont présents en l'absence de manifestations cliniques [171]. Le tableau suivant résume les principales caractéristiques du myélome à IgD

Tableau VIII : les principales caractéristiques du MMà IgD [38]

| |
|---|
| Median age: 52 to 60 years |
| Male gender |
| Advanced disease at diagnosis (Durie-Salmon stage 3) |
| Small or absent M-spike |
| Extramedullary involvement |
| Osteolytic lesions |
| Amyloidosis |
| Anemia |
| Hypercalcemia |
| Lambda light chain expression |
| Bence Jones proteinuria |
| Renal failure |
| Poor prognosis |
| IgD = immunoglobulin D. |

5. Facteurs et classifications pronostiques :

La médiane de survie globale des patients myélomateux est de 4 à 5 ans. Toutefois, l'hétérogénéité de la pathologie et la biologie des cellules myélomateuses peuvent moduler l'évolution de la maladie et le taux de survie [50].

Les principaux facteurs de mauvais pronostic sont rapportés dans le Tableau IX. Une β 2microglobuline sérique élevée, des anomalies chromosomiques des plasmocytes malins,

notamment les translocations t (4 ; 14) et la délétion 17p, une albumine sérique basse, constituent les facteurs pronostiques essentiels. Les divers facteurs pronostiques se retrouvent en partie, dans la classification historique de Durie et Salmon et plus récemment, dans l'index pronostique international.

Tableau IX : Les principaux facteurs pronostiques biologiques et cytogénétiques décrits dans le MM [93]

| Paramètres | Impact pronostique |
|-------------------------------------|---------------------------|
| β2-microglobuline élevée | Défavorable +++ |
| Albumine basse (< 35g/l) | Défavorable ++ |
| CRP élevée | Défavorable ++ |
| Anémie (<10g/dl) | Défavorable ++ |
| Thrombopénie (<130G/l) | Défavorable ++ |
| t (4 ; 14) | Défavorable +++ |
| del (17p) | Défavorable +++ |
| t(14,16) | Défavorable +++ |
| Index de prolifération élevé | Défavorable +++ |

5.1. Classification de Salmon et Durie :

La classification de Salmon et Durie a été développée il y a environ 40 ans comme moyen fiable, simple et pratique d'apprécier la masse tumorale dans le MM. Elle est basée sur des critères cliniques (évaluation radiologique des lésions osseuses) et des paramètres biologiques courants (taux sérique ou urinaire de la protéine M, valeurs de l'hémoglobine et de la calcémie, créatinémie). Les patients sont ainsi classés en trois catégories selon l'importance de la masse tumorale, et la fonction rénale définit des sous-groupes à faible ou haut risque.

Elle a été la méthode de référence pour l'évaluation du pronostic. Elle permet d'apprécier la masse tumorale en fonction du taux des composants monoclonaux et la cotation des lésions osseuses (Tableau X) [3].

Tableau X : La classification de Salmon et Durie [148]

| Stades | Critères |
|--|---|
| Stade I Faible masse tumorale < 6x10 ¹¹ cell/m ² | Tous les critères suivants sont présents : - Hémoglobine > 10g/dl - Calcémie < 100mg/l ou 2,5 mmol/l - Os normal ou une seule lésion osseuse - Pic monoclonale faible : IgG <50g/l ou IgA <30g/l - Chaînes légères urinaires <4g/24h |
| Stade II Masse tumorale intermédiaire 0,6-1,2x10 ¹² cell/m ² | Regroupe les MM dont les critères se situent entre le stade I et le stade III |
| Stade III Forte masse tumorale >1,2x10 ¹² cell/m ² | Présence d'au moins un des critères suivants : - Hémoglobine < 8,5g/dl - Calcémie >120mg/l ou 3 mmol/l - Multiple lésions osseuses - Pic monoclonale faible : IgG>70g/l ou IgA>50g/l - Chaînes légères urinaires >12g/24h |
| Sous-classification | Stade A : créatininémie < 20mg/l Stade B : créatininémie ≥ 20mg/l |

La β 2-microglobuline et la CRP sont des facteurs pronostiques indépendants liés à la masse tumorale. Il existe une corrélation entre leurs taux et la survie dans le MM ce qui a permis d'établir une classification en groupes de gravité différente : un groupe à faible risque avec une CRP et une β 2-microglobuline inférieure à 6 mg/L, et un groupe à haut risque avec une CRP et une β 2-microglobuline supérieure ou égale à 6 mg/L. Les taux de survie dans ces groupes sont respectivement de 54 et six mois [48,154].

Actuellement, il existe un consensus de l'IMWG (2009) concernant les paramètres pronostiques à analyser au moment du diagnostic du MM. Selon ce consensus, l'évaluation pronostique du MM doit comporter la β 2-microglobuline et le taux d'albuminémie pour définir l'international staging system (ISS) et une analyse cytogénétique des plasmocytes par la technique FISH (fluorescent in situ hybridization) [77,154].

5.2. Système ISS (International Staging System) :

L'ISS est un nouvel indice international de valeur pronostique basé sur l'étude de deux paramètres biologiques prédictifs de la durée de survie globale, la β 2-microglobulinémie et l'albuminémie. Il en résulte une classification en trois stades [172]. (**Tableau XI**).

Cette classification répartit les patients en trois groupes en fonction de la concentration sérique de β 2-microglobuline et de l'albumine. La β -2 microglobuline sérique est un excellent reflet de la masse tumorale et représente un puissant facteur pronostique si sa valeur est supérieure à 3 mg/L (hypermicroglobulinémie). Quant à l'albuminémie, une concentration sérique inférieure à 35 g/L (hypoalbuminémie) sera plutôt le reflet de l'agressivité du clone tumoral.

Cette classification permet de séparer les MM asymptomatiques (indolents), qui n'ont pas besoin de traitement dans l'immédiat des MM symptomatiques ou actifs qui nécessitent un traitement urgent et spécifique. Une estimation de la survie peut être évaluée.

En somme, l'ISS est un score simplifié incluant la β 2-microglobuline et l'albumine et reflète la masse tumorale, la fonction rénale et l'état général du patient.

Tableau XI : Le système ISS (International Staging System) [77]

| Stades | Concentration sériques en (mg/l) | Médiane de survie |
|------------------|--|--------------------------|
| Stade I | β2-microglobulinémie < 3,5 mg/l Albuminémie \geq 35 mg/l | 62 mois |
| Stade II | $3,5 \leq \beta$2-microglobulinémie < 5,5 | 44 mois |
| Stade III | β2-microglobulinémie \geq 5,5 mg/l | 29 mois |

5.3. Caractéristiques pronostiques du myélome à IgD :

Les caractéristiques pronostiques des patients atteints du MM à IgD diffèrent de ceux des patients avec d'autres sous-types du MM [73]. En effet, il est considéré comme ayant un mauvais pronostic par rapport aux autres isotypes [126].

▪ Une autre caractéristique du MM à IgD est la présence de la maladie à un état avancée au moment du diagnostic. Shimamoto et al ont examiné 165 patients japonais avec cette pathologie et les ont classé selon la classification de Durie-Salmon (DS) [158] Ils ont trouvé que 7% des patients sont au stade DS I, 22% au stade II DS, et 71% au stade III DS.

De même, une classification de 379 patients à MM à IgD dans une autre étude [159] a abouti à 6%, 17%, et 77% dans les stades DS I, II et III, respectivement. Toutefois, deux études n'ont trouvé aucune relation significative entre les résultats cette classification et la survie chez les patients atteints du MM à IgD [69,158].

Ainsi le système de «staging» pronostique de Durie-Salmon qui est basé sur la masse cellulaire du myélome déterminée à partir de valeurs biologiques et cliniques et qui est encore le plus communément utilisé, ne devrait pas être employé pour le myélome à IgD dont la survie n'est corrélée à aucun paramètre clinique ou stade.

▪ Jancelewicz et al. [65] ont rapporté que l'hémoglobine et l'albumine sérique étaient des pronostiques importants. Cependant, les méthodes utilisées pour cette analyse n'ont pas été décrites, et seul un nombre limité de paramètres ont été analysés.

▪ De même, Shimamoto et al. [158], dans une série de 165 patients japonais avec myélome à IgD, ont proposé que le sous-type de chaîne légère et le taux des globules blancs du sang étaient des prédictifs de survie. En effet, selon cette étude, les chaînes kappa et un taux de globules blancs <7 G/l étaient associés à une survie prolongée avec 66% de survie à 5 ans.

▪ D'autres facteurs associés au myélome à IgD sont de survenue plus fréquente à savoir : les anomalies cytogénétiques, un taux sérique élevé des lactates sdéshydrogénases (LDH), de la bêta-2 microglobuline (β 2M), et de la protéine C-réactive (CRP). Ces caractéristiques représentent un sous-type de prolifération accrue, ce qui pourrait aider à expliquer la survie plus courte dans le myélome à IgD [173].

▪ Le nouveau ISS (International Scoring System) peut être appliqué à la plupart des myélomes. Il définit trois groupes I, II et III de la façon suivante : β 2-microglobuline <3,5 mg/ml et albumine 35 g/l pour le stade I, β 2-microglobuline 5,5 mg/ml pour le stade III et les valeurs restantes entre les deux pour le stade II. Les stades I à III confèrent respectivement

une survie de 62, 44 et 29 mois. Cependant, l'ISS n'est pas adéquat en cas d'insuffisance rénale en raison de l'élévation de la β 2-microglobuline [133].

Ainsi en raison du nombre limité de patients, une tentative de créer un système de pronostic pour le MM à IgD n'a pas été couronnée de succès.

B. Discussion des observations

En raison de la rareté de l'affection, la connaissance à propos de cette pathologie est acquise principalement de quelques séries de cas monocentriques et des rapports de cas isolés. Il n'y a en effet que quelques études dans la littérature qui rapportent des séries de plus de 20 patients permettant de préciser les caractéristiques propres du myélome multiple à IgD (tableau XVI) [64,65,69,143,158].

Tableau XII : Principales caractéristiques des patients présentant un myélome à IgD (d'après cinq études de la littérature) [64, 65, 69, 143,158]

| <i>Paramètres</i> | <i>Jancelewicz [1] (n = 133)</i> | <i>Fibbe [3] (n = 21)</i> | <i>Le Quellec [4] (n = 28)</i> | <i>Shimamoto [5] (n = 165)</i> | <i>Bladé [2] (n = 53)</i> |
|--|--------------------------------------|-------------------------------|------------------------------------|------------------------------------|-------------------------------|
| Âge médian (ans) | 56 | 59 | 64 | 55,7 | 60 |
| Sex-ratio (M/F) | 3/1 | 2,5/1 | 1,33/1 | 3/1 | 1,65/1 |
| <i>Clinique</i> | | | | | |
| Hépatomégalie (%) | 25 | 29 | 15 | 26 | 13 |
| Splénomégalie (%) | 19 | 10 | 0 | 12 | 6 |
| Adénopathies (%) | 11 | 0 | 4 | 10 | 9 |
| <i>Biochimie</i> | | | | | |
| Chaînes légères lambda (%) | 90 | 90 | 89 | 82 | 60 |
| Hémoglobine (< 10 g/dL) | 61 | 62 | 39 | 55 | 29 |
| Créatinine plasmatique (> 180 μ mol/L) (%) | 67 | 38 | 57 | 54 | 33 |
| Calcémie (> 2,7 mmol/L) (%) | 30 | 52 | 39 | 34 | 22 |
| Lésions osseuses radiologiques (%) | 79 | 43 | 80 | 42 | ND |
| Amylose (%) | 44 | 0 | 7 | ND | 19 |
| Médiane de survie (mois) | 9 | 17 | 11 | 12 | 21,4 |

ND : non déterminé.

En annexe 2 figure un tableau comparatif résumant les points et les spécificités du MM à Ig D par rapport aux autres types de MM.

1. Aspects épidémiologiques

1.1. Incidence

Durant toute la période de l'étude (16 ans, de Janvier 2000 au mois d'Avril 2016), le service de Biochimie et Toxicologie de l'hôpital Militaire d'Instruction Mohamed V n'a enregistré que trois cas de myélome à IgD, ce qui ne représente que 2.04% de l'ensemble des cas de MM répertoriés durant la même période.

Malgré la petitesse de notre échantillon, le résultat est globalement cohérent avec les données des différentes séries de la littérature. En effet, la majorité des études ont rapporté une incidence du MM à IgD approximativement de 2% de l'ensemble des patients atteints de myélome [6, 64, 164].

1.2. Sexe :

Les trois patients rapportés dans le présent travail sont de sexe masculin, ce qui concorde parfaitement avec les données de la littérature et qui montre une nette prédominance masculine [73]. Toutes les séries englobant un nombre important de patients ont, en effet, conclu à une prédominance du myélome à IgD chez les hommes [64,65] (**Tableau XIII**). D'autres études [70,174] ont montré que cette pathologie peut toucher aussi bien les hommes que les femmes à part égale. L'échantillon analysé était cependant très restreint ne permettant pas de confirmer cette théorie.

Tableau XIII : Distribution selon le sexe dans différentes séries de MM à IgD

| L'auteur | Pays | Sexe ratio H/F |
|---|---------------------------|--|
| Jancelewicz Z [65] (1975, 133 cas) | Canada | 3 |
| Fibbe W E [69] (1984, 21 cas) | Etats-Unis | 2.5 |
| Le Quellec A [143] (1989, 28 cas) | France | 1.33 |
| Shimamoto Y [158] (1991, 165 cas) | Japon | 3 |
| Blade J [64] (1994, 53 cas) | Etats-Unis | 1.65 |
| Maisnar V [123] (2008, 26 cas) | République Tchèque | 1.17 (54% hommes, 46%femmes) |
| Benckekroun L [70] (2011, 4 cas) | Maroc | 1 |
| Pisani F [126] (2012, 17 cas) | Italie | 1.86 (65% hommes, 35% femmes) |
| Inchiappa L [175] (2013, 21 cas) | France | 2.5 |
| Liu Y [176] (2014, 15 cas) | Chine | 2 |
| Ongoren S [174] (2015, 8 cas) | Turquie | 1 |
| Djidjik R [8] (2015, 17cas) | Algérie | 2.4 |
| Notre série (2016, 3 cas) | Maroc | 100% hommes |

1.3. Age

Le MM à IgD affecte les sujets relativement jeunes. En effet, ce type de myélome atteint les patients de 19 à 86 ans avec un âge moyen de 56 ans (65% des patients ont moins de 60 ans au diagnostic) [70]. Ce résultat est globalement vérifié dans la présente série (55, 58 et 79 ans).

L'âge médian dans notre série est de 64 ans, relativement élevé par rapport à la majorité des séries de la littérature. Ceci peut s'expliquer par la petitesse de notre échantillon.

Tableau XIV : Résultats des différentes séries concernant l'âge des cas de MM à IgD

| Auteurs | Pays | Age médian |
|--|---------------------------|-----------------------|
| Jancelewicz Z [65] 1975 (133 cas) | Canada | 56 (28 ; 86) |
| Fibbe W E [69] 1984 (21 cas) | Etats-Unis | 59 |
| Le Quellec A [143] 1989 (28 cas) | France | 64 |
| Shimamoto Y [158] 1991 (165 cas) | Japon | 55.7 |
| Blade J [64] 1994 (53 cas) | Etats-Unis | 60 (19 ; 86) |
| Maisnar V [123] 2008 (26 cas) | République Tchèque | 61 (37 ; 79) |
| Benchekroun L [70] 2011 (4 cas) | Maroc | 58 (48 ; 72) |
| Pisani F [126] 2012 (17 cas) | Italie | 55 (37 ; 78) |
| Liu Y [176] 2014 (15 cas) | Chine | 57 (40 ; 72) |
| Ongoren S [174] 2015 (8 cas) | Turquie | 60.5 (50 ; 73) |
| Djidjik R [8] 2015 (17 cas) | Algérie | 60 (24 ; 89) |
| Notre série 2016 (3 cas) | Maroc | 64 (55 ; 79) |

2. Aspects cliniques :

Le myélome multiple à immunoglobuline D est une forme rare de MM, caractérisée par sa sévérité clinique et son mauvais pronostic [70].

Le principal symptôme clinique est représenté par la douleur osseuse, chez plus de 72% des patients [64,65]. Il a été objectivé chez le patient 1 de notre série.

Tableau XV : les résultats des différentes séries concernant les douleurs osseuses révélatrices du MM à IgD.

| Auteurs | Douleurs osseuses % |
|---------------------------------|---------------------|
| Jancelewicz Z [65] (133 cas) | 72% |
| Blade J [64] (53 cas) | 72% |
| Kim M K [73] (75 cas) | 77% |
| Djidjik R [8] (17 cas) | 75% |
| Notre série | 33.33% (1 / 3) |

Les douleurs osseuses sont donc très fréquemment inaugurales de la maladie. Ces douleurs constituent le principal symptôme fonctionnel, et s'expliquent dans la plupart des cas par une ostéolyse vertébrale avec ou sans tassement [5].

On note également l'importance des manifestations extra-osseuses [150] dont la plus fréquente est l'atteinte rénale.

Ainsi, plus d'un tiers des patients présentent une insuffisance rénale au moment du diagnostic. Plus de la moitié finiront en dialyse [65, 133].

Tableau XVI: Fréquence de l'IR dans les différentes séries de MM à IgD

| Séries | Insuffisance rénale % |
|-------------------|-----------------------|
| Etats-Unis [64] | 33% |
| Canada [164] | 36% |
| Chine [176] | 86.7% |
| Corée du Sud [73] | 53% |
| Italie [126] | 47% |
| France [175] | 42.9% |
| Algérie [8] | 82% |
| Maroc [70] | 75% |
| Notre série | 33.33% |

Les patients de la présente étude ont été tous admis dans le service de néphrologie. Ceci témoigne de l'importance de l'atteinte rénale comme signe clinique du myélome à IgD et sa fréquence très élevée dans la révélation de celui-ci.

Dans les trois observations, l'atteinte rénale a été objectivée. Le premier patient présente en effet une insuffisance rénale qui a été d'ailleurs le motif de son hospitalisation avec un taux élevé de créatinine, d'urée et de protéinurie.

Bien que le deuxième et le troisième patients aient la fonction rénale conservée, le bilan biologique a objectivé une protéinurie abondante avec une hypoprotidémie et une hypoalbuminémie, attestant de l'existence d'un syndrome néphrotique qui peut de façon exceptionnelle, s'associer et même révéler un myélome [174]. L'amylose AL, retrouvée chez le patient 2 peut expliquer cette association comme cela a été signalé plus haut.

3. Aspects biologiques

Le MM à IgD présente de nombreuses particularités biologiques.

▪ A l'hémogramme

Une anémie normochrome normocytaire arégénérative est révélée chez les trois patients de la série rapportée, comme dans les cas de MM d'une manière générale.

De nombreuses études ont, néanmoins, rapporté que l'une des caractéristiques du myélome à IgD est la fréquence élevée de l'anémie [64,158] et qu'elle est le plus souvent normocytaire normochrome arégénérative traduisant un envahissement médullaire, comme dans les cas rapportés [70]. Cette fréquence dépasse les 70 % dans la majorité des séries de cas de MM à IgD, et peut même atteindre 93% dans certaines [8,65].

▪ A l'électrophorèse des protéines sériques

L'électrophorèse des protéines sériques constitue une étape importante pour le diagnostic des immunoglobulinopathies monoclonales. Elle est, cependant généralement peu contributive, montrant un pic discret d'allure monoclonale dans les α ou les β globulines dans 13 à 20 % des cas [150].

Dans la présente série, elle a révélé 2 pics monoclonaux chez le premier patient migrant dans les zones des bêtas et des gammaglobulines et un seul pic chez le deuxième et le troisième patient migrant dans la zone des gammaglobulines. Ces résultats rejoignent plusieurs études qui ont pu identifier des pics monoclonaux dans la majorité des cas [8, 64, 65, 143]. Les pics objectivés étaient principalement situés au niveau de la zone des γ -globulines, moins souvent dans la zone des β -globulines conformément à l'étude récente de Djidjik et al [8] et contrairement à celle de Jancelewiz et al [65].

Tableau XVII : Comparaison entre les résultats de l'EPS de quelques études

| | | Jancelewicz Z [65] | Blade J [64] | Djidjik R [8] | Notre série |
|------------------------------|--------------------|---------------------------|---------------------|----------------------|--------------------|
| Le nombre de pics | 1 pic | 74/97 (76%) | 26/47 (55%) | 13/17 (77%) | 2/3 |
| | 2 ou 3 pics | 11/97 (11%) | 2/47 (4%) | 4/17 (23%) | 1/3 |
| | 0 pic | 12/97 (12%) | 19/47 (40%) | 0/17 (0%) | 0 |
| Position du pic | Alpha 2 | 69% (59/85) | - | 1/20 (5%) | 0 |
| | Bêta | 29% (25/85) | - | 3/20 (15%) | 1/3 |
| | Gamma | 1% (1/85) | - | 16/20 (80%) | 3/3 |
| hypogammaglobulinémie | | - | 84% | 100% | 1/3 |

L'EPS a également montré une hypogammaglobulinémie chez le premier patient. Cette dernière constitue un excellent signe d'appel, permettant de suspecter le MCL, le MNE, le MNS ou même le myélome à IgD ou à IgE.

Enfin, il va falloir souligner qu'une EPS normale n'élimine pas le diagnostic de MM surtout à Ig D [5]. Ceci est dû à la sensibilité insuffisante de cette technique qui demeure un examen indispensable à la recherche d'une dysglobulinémie, mais qui peut être mise en défaut en cas d'une Igm en faible quantité, notamment l'IgD, de migration électrophorétique inhabituelle, ou encore dans le cas d'une Ig incomplète.

Cet examen perd également son intérêt pour la quantification de l'IgD pour les mêmes raisons, notamment la discrétion du pic monoclonal.

▪ L'immunofixation

L'immunofixation est la technique la plus utilisée par les laboratoires pour la recherche et le typage de l'Igm. Cette technique est également applicable pour la recherche et le typage d'une PBJ avec ou sans concentration préalable. Cependant, l'immun sérum anti-D n'est pas utilisé de manière systématique à l'immunofixation. Quand celle-ci révèle l'unique présence de chaînes légères κ ou λ sans correspondance avec les chaînes lourdes et avant de conclure à un MM à chaînes légères, il est donc indispensable de demander une recherche spécifique par le sérum anti-IgD et anti-IgE.

La monoclonalité des protéines dans le myélome est habituellement démontrée par leur homogénéité électrophorétique et leur réactivité avec un antisérum monovalent dirigé contre

les déterminants isotopiques de chaîne lourde et/ou de chaîne légère [177]. Toutefois, dans de rares cas, la réaction avec l'antisérum dirigé contre les chaînes légères peut ne pas se faire ou se faire très faiblement évoquant à l'immunofixation l'aspect d'une maladie des chaînes lourdes (bande étroite dans la zone des chaînes lourdes uniquement sans correspondance au niveau de la zone des chaînes légères), comme dans l'observation N°1 de la présente étude.

Pour distinguer entre la maladie des chaînes lourdes et une immunoglobuline avec les chaînes légères "masquées", l'échantillon a été exposé à une concentration très élevée d'antisérum lambda pour une longue durée (48heures) pour s'assurer de l'immunoprécipitation de la protéine monoclonale, comme cela a été expliqué ci-dessus. Après centrifugation, le surnageant a été analysé par IF (méthode de Bence-Jones) sur Hydrasys® en appliquant les antisérums anti-Delta, anti-Kappa et anti Lambda.

Dans le cas de la maladie des chaînes lourdes, après immunoprécipitation, la bande de précipitation avec l'anti sérum delta ne subit aucune modification ni en intensité ni en mobilité. Dans notre cas, après immunoprécipitation, la bande d'Immunofixation avec l'anti sérum delta a présenté une faible intensité et une mobilité diminuée par rapport à la bande sans immunoprécipitation. Ceci montre que la chaîne légère lambda existe au niveau de l'immunoglobuline mais sa réactivité avec l'antisérum lambda n'est pas possible dans les conditions habituelles d'Immunofixation c'est-à-dire que les épitopes reconnus normalement par l'antisérum sont probablement inaccessibles à cause de la conformation particulière que l'IgD a adopté. Il s'agit donc bien d'un myélome à IgD lambda dont la chaîne légère est masquée.

Le typage par Immunofixation sur gel d'agarose utilisé dans de nombreux laboratoires d'analyses médicales peut donner un aspect d'une maladie des chaînes lourdes. Bien que ces phénomènes soient décrits depuis plusieurs années [177], le même phénomène a été décrit par Cejka et Kithier (1979) [178] dont la chaîne légère a été identifiée qu'après alkylation du sérum partiellement purifié. Ce phénomène est toujours d'actualité dans les laboratoires utilisant Hydrasis Sebia. Sa méconnaissance conduit à la sortie d'un résultat erroné par le laboratoire.

Ainsi, l'immunofixation des protides sériques a montré la présence d'une immunoglobuline monoclonale d'isotypie IgD λ associée à des chaînes légères libres

monoclonales d'isotypie λ chez les deux premiers patients et une immunoglobuline monoclonale d'isotypie IgD κ . En effet, dans 60 % des MM à IgD, les chaînes légères sont de type λ , à l'inverse des autres myélomes où les chaînes légères κ sont prédominantes [150].

Tableau XVIII: Répartition des types de chaînes légères K et L au cours du MM à IgD dans différentes séries

| L'auteur | Kappa % | Lambda % | Ratio K/L |
|---------------------------------------|--------------|---------------|-----------|
| Jancelewicz Z [65] (n= 128 ; 1975) | 13/128 (10%) | 115/128 (90%) | 0.11 |
| Blade J [64] (n= 53 ; 1994) | 20/53 (38%) | 33/53 (60%) | 0.64 |
| Benchekroun [70] (n= 4 ; 2011) | 1/4 (25%) | 3/4 (75%) | - |
| Pisani F [126] (n= 17 ; 2012) | 6/17(36%) | 11/17(64%) | 0.56 |
| Ongoren S [174] (n= 8 ; 2015) | 1/8(12.5%) | 7/8(87.5%) | 0.14 |
| Djidjik R [8] (n= 17 ; 2015) | 6/17 (35%) | 11/17 (65%) | 0.53 |
| Note série (n= 3 ; 2016) | 1/3 (33%) | 2/3 (67%) | - |

Comme l'indiquent donc de nombreuses études, l'expression prédominante de la chaîne légère λ avec un rapport κ/λ inversé est une caractéristique du MM à IgD. Nos résultats rejoignent ceux de ces études malgré la petitesse de notre échantillon.

▪ Dosage pondéral des Ig

La technique immunonéphélométrique est recommandée par l'IMGW pour la quantification de l'IgD monoclonale dont la concentration est rarement élevée (>2 g/L dans 14 % des cas dans la série de Mayo Clinic). Cela s'explique par la faible quantité physiologique de l'IgD (30 mg/L chez l'adulte), les autres immunoglobulines étant souvent diminuées [150] constituant un critère de mauvais pronostic. Les trois patients étudiés n'ont pas bénéficié d'un dosage pondéral de l'IgD ; en revanche, le dosage pondéral des autres classes des immunoglobulines (IgA, IgG, et IgM) réalisé chez le deuxième patient a montré une répression de synthèse de ces immunoglobulines polyclonales.

▪ Les chaînes légères libres monoclonales urinaires (Protéinurie de Bence Jones)

La recherche de la protéinurie de Bence-Jones était positive dans les trois cas, elle est de type λ dans deux des observations et de type κ dans la troisième.

Selon la littérature, la protéinurie de Bence-Jones est presque constante dans le MM à IgD, traduisant l'excès de production des chaînes légères par les plasmocytes. Elle est très évocatrice du MM à IgD ou du myélome à chaînes légères [70].

La fréquence très élevée de la protéinurie de Bence Jones peut aller jusqu'à plus de 90% des patients atteints du MM à IgD et même chez tous les patients selon Jancelwiz et al [64,65] comme c'est le cas de la présente étude.

▪ Le myélogramme

Le myélogramme est requis pour porter le diagnostic de cette hémopathie. Il permet de mettre en évidence et de quantifier l'infiltration plasmocytaire qui représente plus de 10% des éléments nucléés. L'infiltration plasmocytaire de la moelle osseuse est objectivée chez les trois patients : 82 % de plasmocytes dystrophiques chez le premier, 60% chez le deuxième et 13% chez le troisième patient.

▪ Autres paramètres biologiques

L'hypercalcémie est relativement fréquente au cours du MM à IgD [8]. Elle est retrouvée chez le deuxième patient alors que les deux autres avaient une calcémie normale. Cette hypercalcémie peut être révélatrice dans 22 % des cas [48].

4. Aspects radiologiques

Le myélome à IgD a un fort potentiel ostéolytique [143]. Cette atteinte osseuse s'accompagne le plus souvent de signes radiologiques [142]. Selon une étude [158], l'incidence des lésions ostéolytiques est de 42%. Blad et al ont trouvé que 77 % de leurs patients avaient un examen squelettique anormal. Selon Djidjik et al, 80% des patients présentaient des lésions ostéolytiques [8]. Nos résultats concordent avec le pourcentage élevé de lésions ostéolytiques rapportés dans la littérature au cours du myélome à IgD, puisque dans deux parmi les trois cas rapportés dans notre série, le bilan radiologique a montré des lésions ostéolytiques crâniennes à l'emporte-pièce chez l'un et des lésions myélomateuses au niveau des corps vertébraux du rachis cervico-dorso-lombaire.

Par ailleurs, plus de 72% des patients présentent une douleur osseuse [64,65].

5. Aspects pronostiques

Shimamoto et al ont examiné 165 patients japonais atteints de MM à IgD et les ont classé selon la classification de Durie-Salmon [158]. Ils ont trouvé que 7% des patients étaient inclus dans le stade I, 22% dans le stade II, et 71% dans le stade III. De même, dans une autre étude [98], les auteurs ont rapporté que 6%, 17%, et 77% des cas étaient dans les stades I, II et III, respectivement.

Deux de nos patients étaient classés en stade III de la classification de Durie et Salmon, ce qui rejoint ces résultats. Cependant, d'autres études ont affirmé qu'il n'y a aucune relation significative entre les résultats de cette classification et la survie chez les patients atteints de MM à IgD et qu'elle ne devrait pas être employée pour cette pathologie dont la survie n'est corrélée à aucun paramètre clinique ou stade, comme cela a été précisé plus haut.

La classification pronostique internationale (ISS) peut être appliquée à tous les myélomes mais n'est pas adéquate en cas d'insuffisance rénale en raison de l'élévation de la β 2-microglobuline [133], ce qui est le cas de notre premier patient. Dans l'étude de Djidjik et al, 84% des patients étaient en stade III, 7% en II et 7% en I [8]. Ceci n'est pas vérifié dans la série étudiée eu égard au nombre très limité des patients mais également à l'indisponibilité des résultats de la β 2-microglobuline pour tous les patients et l'existence de l'insuffisance rénale chez le patient N°1 rendant inexploitable le taux de ce paramètre.

La CRP est un marqueur très précoce de l'inflammation. Au cours du MM, l'interleukine 6 (IL-6), produite en grande quantité par le microenvironnement tumoral, stimule sa synthèse. Cet examen était normal chez les trois patients de notre série.



Le myélome multiple à IgD représente 1 à 2% de tous les myélomes. Le sexe masculin, le jeune âge, l'hypercalcémie, les adénopathies et l'envahissement extramédullaire semblent être plus fréquents [64].

Cette forme de MM se caractérise également par l'aspect absent ou discret du pic monoclonal à l'électrophorèse sérique, la prédominance de la chaîne légère λ par rapport à la chaîne κ et la détection fréquente des chaînes légères libres monoclonales dans les urines (protéinurie de Bence-Jones). L'insuffisance rénale semble également plus fréquente dans le MM à Ig D par comparaison avec les autres types de myélomes.

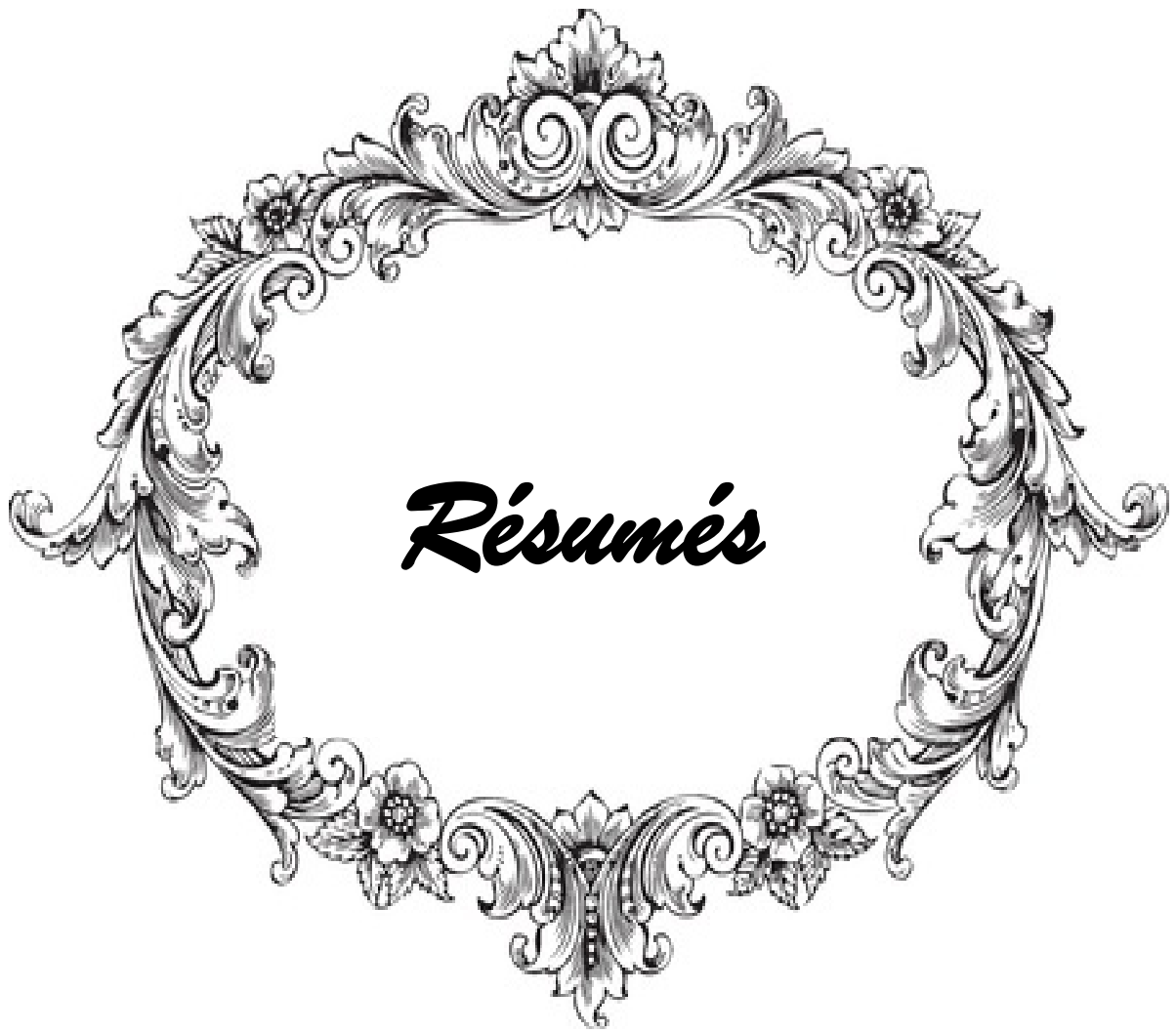
La durée moyenne de survie après le diagnostic de myélome à IgD, de 13,7 mois, est la plus courte parmi l'ensemble des myélomes [135].

Le diagnostic du myélome multiple à IgD est difficile et a tendance à être tardif pour un traitement suffisant. En effet, le myélome à IgD est diagnostiqué sur la base de symptômes cliniques (fatigue générale, anorexie, anémie, etc.), des examens de laboratoire (les résultats du myélogramme, de l'électrophorèse des protéines, de l'immunofixation, etc.) et d'autres facteurs (fracture osseuse, lésion ostéolytiques, etc.). Cependant les symptômes cliniques ne sont pas concluants et se chevauchent avec ceux de l'insuffisance rénale chronique [135].

Une électrophorèse des protéines sériques sans bande monoclonale distincte dans la région des β ou des γ -globulines et des chaînes légères monoclonales à l'immunofixation sérique et/ou urinaire sans composante IgA, IgG ou IgM correspondante sont présents à la fois avec le myélome à chaînes légères et le myélome à IgD, et devrait inciter à effectuer une deuxième immunofixation en utilisant l'antisérum IgD et IgE avant de conclure.

A côté des difficultés de son diagnostic, le MM à IgD a un cours très agressif avec un mauvais pronostic par rapport aux autres formes de MM.

Les résultats des observations rapportées dans le présent travail concordent sur tous les plans avec les données de la littérature.



Résumé

Titre: Myélome multiple à IgD : Caractéristiques cliniques et paracliniques. A propos de 3 cas colligés au laboratoire de Biochimie de l'HMIMV.

Mots clés: Myélome à IgD- myélome multiple- immunoglobuline monoclonale- diagnostic-pronostic.

Auteur: JABIRI Amra.

Rapporteur : Pr. Zohra OUZZIF

Introduction

Le myélome à IgD est exceptionnel, ne représentant que 1 à 2% de l'ensemble des myélomes. Nous nous proposons d'étudier les caractéristiques épidémiologiques, cliniques et paracliniques de cette forme rare de gammopathie monoclonale.

Matériels et méthodes

Nous rapportons trois observations de myélome multiple à immunoglobuline D diagnostiquées à l'HMIMV de Rabat au Maroc sur une période de 16 ans (2000-2016).

Résultats

À travers les cas rapportés, ce myélome représente 2% du myélome multiple. Il est caractérisé par une nette prédominance masculine et un âge médian de 64 ans.

Son aspect clinique se distingue par la fréquence élevée des manifestations osseuses et extra-osseuses dont l'altération de la fonction rénale.

Sur le plan biologique, tous les patients présentent une anémie, et une protéinurie de Bence-Jones, avec une prédominance des chaînes légères lambda. Une hypercalcémie est également fréquemment rapportée. La moelle est envahie par des plasmocytes dans des proportions très variables pouvant aller jusqu'à 82 %.

Il s'agit d'une entité clinique difficile à diagnostiquer, particulièrement lorsque la faible bande homogène passe inaperçue à l'électrophorèse pour un œil peu expérimenté ou quand l'immun sérum anti-IgD n'a pas été utilisé au moment de l'immunotypage.

Discussion-Conclusion

Par rapport à la plupart des séries de la littérature, notre étude révèle des résultats concordants quant à la prédominance masculine et celle des chaînes légères λ , la fréquence élevée de l'anémie, l'atteinte rénale, et des lésions ostéolytiques. Elle s'en distingue par l'âge médian avancé. En conclusion, le myélome multiple à IgD revêt des aspects cliniques et biologiques particuliers, confirmés dans notre série.

Abstract

Title: IgD multiple myeloma: Clinical and paraclinical features. About 3 cases gathered in the biochemistry laboratory of MIHMV.

Keywords: IgD myeloma - multiple myeloma - Monoclonal immunoglobulin – diagnosis-prognosis.

Author: Amra JABIRI

Rapporteur : Pr. Zohra OUZZIF

Introduction

The IgD myeloma is exceptional, representing only 1-2 % of all myelomas. We intend to study the epidemiological, clinical and biological features of this rare form of monoclonal gammopathy.

Materials and Methods

We report three observations of IgD multiple myeloma, diagnosed at MIHMV in Rabat, Morocco, over a period between 2000 and 2016.

Results

Through the reported cases, this type of myeloma represents 2% of all myelomas. It is characterized by a male predominance and a median age of 64 years.

Its clinical aspect is distinguished by the high frequency of osteolytic lesions and extra-bone manifestations including impaired kidney function.

On the biological level, all patients were presented with an anemia and Bence- Jones proteinuria, with a predominance of lambda light chains. Hypercalcemia is also frequent. The marrow is invaded by plasma cells in very different proportions of up to 82%.

It's a clinical entity, difficult to diagnose, particularly when low homogeneous band on electrophoresis goes unnoticed for an eye inexperienced or when immune serum anti-IgD was not used during the immunotyping.

Discussion-Conclusion

Compared to most international series, our study reveals concordant results as for the male and the light chain λ prevalence, the high incidence of anemia, renal damage, and osteolytic lesions. It differs, however, by the advanced median age.

To conclude with, IgD multiple myeloma has particular clinical and biological aspects , confirmed in our series.

ملخص

العنوان: نقيوم متعدد الغلوبولينات المناعية نوع د: المظاهر السريرية والمخبرية حول ثلاث حالات تم جمعها في مختبر الكيمياء الحيوية بالمستشفى العسكري محمد الخامس.

الكلمات الأساسية: نقيوم الغلوبولينات المناعية نوع د - النقيوم المتعدد - غلوبولين مناعي وحيد النسيلة - التشخيص - التوقع.

من طرف: عمرة جابري

المقرر: الأستاذة زهرة أوزيف

مقدمة:

يعتبر نقيوم الغلوبولينات المناعية نوع د استثنائي، فهو يمثل فقط 1 إلى 2% من مجموع النقيومات. نعتزم دراسة المظاهر الوبائية، السريرية والإحيائية لهذا الشكل النادر من الاعتلال الغامائي وحيد النسيلة.

الآليات والأساليب:

نستعرض ثلاث ملاحظات لنقيوم متعدد الغلوبولينات المناعية نوع د مشخصة بالمستشفى العسكري محمد الخامس بالرباط في المغرب خلال الفترة ما بين سنة 2000 و2016.

النتائج:

من خلال الحالات المعروضة، يمثل هذا النوع من النقيوم 2% من النقيوم المتعدد. ويظهر غالبا عند الذكور بمتوسط عمر يناهز 64 عاما.

يتميز مظهره السريري بالوتيرة العالية لمظاهر العظام وخارج العظام اللاتي من بينها اختلال الوظيفة الكلوية.

على المستوى البيولوجي، جميع المرضى يعانون من فقر الدم، وبروتينية بنس- جونز، مع ظهور السلاسل الخفيفة لامبدا بشكل جلي. زيادة نسبة الكالسيوم في الدم هي أيضا من بين المظاهر الشائعة. تكتسح الخلايا البلازمية نخاع بنسب متفاوتة تصل إلى 82%.

تبقى الفحوصات السريرية عاجزة عن التشخيص الدقيق، وخصوصا عندما يمر الشريط المتجانس الضعيف عند الرحلان الكهربى دون ملاحظة، لقلة خبرة الملاحظ أو عندما لا يستخدم المصل المناعي المضاد للغلوبولينات المناعية نوع د لحظة النوع المناعي.

المناقشة:

تبرز هذه الدراسة نتائج متطابقة مع نتائج الدراسات القائمة في هذا المجال سواء عند غالبية الذكور والسلاسل الخفيفة لامبدا. ارتفاع حالات فقر الدم، وتلف الكلى، وجروح النقيلة العظمية. في حين يظهر خلال سن وسيطة متقدمة. في الختام، النقيوم المتعدد الغلوبولينات المناعية نوع د يكتسي جوانب سريرية وبيولوجية معينة، طبقا لما أكدته نتائج هذه الدراسة.



Annexe N°1 : Fiche d'exploitation des gammopathies monoclonales



Laboratoire de Biochimie-Toxicologie de l'Hôpital Militaire d'Instruction Mohamed V

FICHE D'EXPLOITATION /GAMMAPATHIES MONOCLONALES

| | | |
|--|-------------|--------------|
| - Nom : | - Prénom : | Tel. : |
| - Sexe : M <input type="checkbox"/> F <input type="checkbox"/> | - Age : | IPP : |
| - Origine géographique: | - Service : | |

Motif de Consultation ou d'Admission dans le Service

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

Antecedents Pathologiques/Familiaux

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

| | | |
|---------------------------------------|--------------------|------------------------|
| Vitesse de sédimentation : | Taux d'Hb : | Hte : |
| VGM : | TCMH : | GR : |
| GB : | Plaquettes : | Taux de Retic. : |
| Myélogramme : | | |
| | | |
| | | |
| BOM : | | |
| | | |
| Résultats explorations radiologiques: | | |
| | | |

Annexe N°2 : Tableau Comparatif entre le MM à IgD et les autres types de MM

| <i>Critère</i> | <i>MM</i> | <i>MM à IgD</i> |
|--|---|---|
| <i>Incidence</i> | <i>2^e ème hémopathie maligne</i> | <i>1 à 2% du MM (très rare)</i> |
| <i>Age</i> | <i>Maladie des personnes relativement âgées</i> | <i>Affecte les sujets relativement jeunes</i> |
| <i>Sexe</i> | <i>Prédominance masculine</i> | |
| <i>Douleurs osseuses</i> | <i>Fréquentes</i> | <i>Très fréquentes (plus de 72%)</i> |
| <i>hypercalcémie</i> | <i>Relativement fréquente (30%)</i> | |
| <i>Atteinte rénale</i> | <i>Fréquente (50%environ)</i> | <i>Plus fréquente et plus agressive (jusqu'à 67%)</i> |
| <i>Envahissement extramédullaire</i> | <i>Moins fréquent</i> | <i>Plus fréquent (19% à 55%)</i> |
| <i>Signes biochimiques</i> | | |
| <i>La protidémie</i> | <i>Souvent élevée, parfois normale</i> | <i>Normale ou basse</i> |
| <i>EPS</i> | <i>Pic monoclonal étroit Quantification possible du composant monoclonal</i> | <i>Absence du pic ou petit pic discret Quantification et suivi réalisés par Immunonéphélométrie</i> |
| <i>Zone de migration du pic</i> | <i>Essentiellement dans les γ, parfois β, rarement α</i> | <i>Souvent dans les β, parfois dans les γ, rarement dans les α</i> |
| <i>Hypogammaglobulinémie</i> | <i>Rare</i> | <i>Fréquente</i> |
| <i>Immunofixation</i> | <i>-les chaînes légères κ sont prédominantes</i> | <i>sous type λ prédominant (60 à 90%), sous type κ ne représente que 10% à 30%</i> |
| <i>Immunosoustraction</i> | <i>Réalisable</i> | <i>Non réalisable</i> |
| <i>Dosage pondéral des Ig</i> | <i>Diminution de synthèse des immunoglobulines normales polyclonales</i> | |
| <i>Le ratio kappa/lambda</i> | <i>prédominance de l'expression de la chaîne légère κ avec un ratio supérieur à 1</i> | <i>prédominance de l'expression de la chaîne légère λ avec un ratio inversé des chaînes légères (de 0.1)</i> |
| <i>PBJ</i> | <i>Présence dans 90% des cas avec prédominance des chaînes légères κ</i> | <i>Présence dans presque la totalité des cas avec prédominance des chaînes légères λ</i> |
| <i>Signes hématologiques</i> | | |
| <i>VS</i> | <i>Souvent accélérée</i> | <i>Souvent normale</i> |
| <i>Anémie</i> | <i>Fréquence élevée (58 à 70%)</i> | <i>Fréquence plus élevée (plus de 70%)</i> |
| <i>Myélogramme</i> | <i>plasmocytose médullaire supérieure à 10 %,</i> | <i>Moelle envahie par des plasmocytes dans des proportions très variables pouvant aller jusqu'à 95 %</i> |
| <i>Signes radiologiques</i> | | |
| <i>Atteintes squelettiques</i> | <i>Fréquentes</i> | <i>Très fréquentes (fort potentiel ostéolytique)</i> |
| <i>Aspects pronostiques</i> | | |
| <i>Classification de Durie et Salmon</i> | <i>- Méthode de référence -La plus utilisée</i> | <i>Ne doit pas être employé pour le myélome à IgD</i> |
| <i>International Scoring System</i> | <i>-Peut être appliqué à la plupart des myélomes -pas adéquat en cas d'insuffisance rénale</i> | <i>- Peut être appliqué, toutefois, une tentative de créer un système de pronostic pour IgD MM n'a pas été couronnée de succès vu le nombre limité des patients</i> |



*Références
bibliographiques*

- [1] **Emile C.** Le myélome multiple : actualités biologiques. *Revue Option Bio* 2015 ; 531 : 1-25.
- [2] **Emile. C.** Dosage des chaînes légères libres dans les gammopathies monoclonales. *Revue Option Bio* 2014 ; 508 : 509.
- [3] **Bouataya A., Hizema S., Ben Youssef Y., Sayaria F., Brahama N., Khélif A., Kortas M.** Myélome multiple : aspect clinique, diagnostic biologique et pronostic. *Immuno-analyse et biologie spécialisée* 2013 ; 28 : 30-35.
- [4] **Catherine Sprynski A., Tarte K., Bataille R.** Rôle du système IGF- 1/insuline dans le Myélome Multiple. Thèse de Biologie-santé, Université Montpellier I 2009 :142p.
- [5] **EL MEZOUAR I., BONO W.** Myélome multiple (à propos de 58 cas).Thèse de Médecine. Faculté de Médecine en et de Pharmacie de Rabat 2010 ; 60 : 199.
- [6] **Kyle R.A., Gertz M.A., Witzig T.E., Lust J.A., Lacy M.Q., Dispenzieri A., Fonseca R., Rajkumar S.V., Offord J.R., Larson D.R., Plevak M.E.,Therneau T.M., Greipp P.R.,** Review of 1027 patients with newly diagnosed Multiple myeloma, *Mayo Clin. Proc.* 2003 ; 78: 21-33.
- [7] **Beauvillain C., Renier G., Jeannin P., Ifrah N., Chevaller A.** Apport diagnostique du dosage des chaînes légères libres sériques d'immunoglobulines pour l'exploration des gammopathies monoclonales. *Revue francophone des laboratoires* 2008 ; 404 : 38-50.
- [8] **Djidjik R., Lounici Y., Chergeulaine K., Berkouk Y., Mouhoub S., Chaib S., Belhani M., Ghaffor M.** IgD multiple myeloma: Clinical, biological features and prognostic value of the serum free light chain assay. *Pathologie Biologie* 2015 ; 63 : 210–214.
- [9] **Chong Y.P., Kim S., Ko O.B., Koo J.E., Lee D., Park S.H., et al.** Poor outcomes for IgD multiple myeloma patients following high-dose melphalan and autologous stem cell transplantation: a single center experience. *J Korean Med Sci* 2008 ; 23 : 819-24.

- [10] **Duvic C., Sarret D., De Revel T., Hérody M., Didelot F., Labaye J., Nédélec G..** Myélome à IgD révélé par une insuffisance rénale aiguë. Rev Méd Interne 2000 ; 21 : 799-803.
- [11] **Tharp A.M., Woodruff R.D., and Shihabi Z.K..** Case Report: IgD-Kappa Myeloma: An Unusual Case. Annals of Clinical & Laboratory Science 2003 ; vol. 33, no. 1 : 97-100.
- [12] **Sadouke K., Ouzzif Z.** Les immunoglobulinopathies monoclonales: Etude épidémiologique, biochimique et étiologique d'une cohorte de 214 cas, Thèse de Pharmacie, Faculté de Médecine et de Pharmacie de Rabat 2009 ; N° P046 : 156.
- [13] **Filali Mouhim S., Ouzzif Z..** Myélome multiple des Os : Analyse épidémiologique et biochimique d'une cohorte de 144 cas (Étude rétrospective, HMIMV-Rabat). Thèse de Pharmacie, Faculté de Médecine et de Pharmacie de Rabat 2011 ; 52 : 12-81 .
- [14] **BERAUD J.,** Le technicien d'analyses biologiques ; **Lavoisier 2001** : 2 ; 404-7430.
- [15] **Gavrilovic M., Magnot MJ., Wallach J.** Manipulation d'analyse biochimique. Bioscience et techniques collection dirigée 1996 ; 3 : 453.
- [16] **LE Bricon T., Erlich D., Dussaucy M., Garnier JP., Bousquet B..** Dosage des protéines urinaires totales : étude comparative des techniques automatisées à l'acide trichloracétique et au rouge de pyrogallol pour les échantillons contenant des chaînes légères monoclonales. Annales de Biologie Clinique 1998 ; 56 : 6.
- [17] **Fiorina JC., Aimone-Gastin I., Pitiot V., Guéant JL..** Dosages des protéines urinaires totales par une technique automatisée au rouge de pyrogallol. Annales de Biologie Clinique 2001 ; 59 : 187-92.
- [18] **Bariety J., Grateau G., Capron L.** sémiologie Clinique. masson 2003 ; 8 : 200-305.
- [19] **Albarède S. et al.** Immunoglobuline monoclonale : contrôle national de qualité et démarche diagnostique. Annales de Biologie Clinique 2005 ; 63 : 107-12.
- [20] **Marien M.** Protéinogramme. EMC (Elsevier Masson SAS), Biologie clinique 2009 ; 90 : 10-803.

- [21] **Skoog DA., Holler J., Nieman TA., Buess-Herman C., Dumont F.** Principes d'analyses instrumentales 2003 ; 5 :786.
- [22] **Estepa L.** Protéines totales. Encyclopédie Médico-Chirurgicale, Biologie clinique, Elsevier Masson SAS 2006 ; 90 : 10-790.
- [23] **Szymanowicz A., Cartier B., Couaillac J.-P. , Gibaud C. , Poulin G., Rivière H., Le Carrer D.** Proposition de commentaires interprétatifs prêts à l'emploi pour l'électrophorèse des protéines sériques. Ann Biol Clin 2006 ; 64 (4) : 367-80.
- [24] **Lissoir B., Wallemacq P., Maisin D.** Électrophorèse des protéines sériques : comparaison de la technique en capillaire de zone Capillarys® (Sebia) et de l'électrophorèse en gel d'agarose Hydrasys® (Sebia) . Ann Biol Clin 2003, 61 : 557-62.
- [25] **Jahn I., Diez G., Goetz J.** Apport de l'électrophorèse capillaire et du dosage des chaînes légères libres dans l'exploration des immunoglobulines : le point de vue de l'immunologiste. Immuno-analyse et biologie spécialisée 2008 ; 23 : 231-239.
- [26] **Maréchal V.** Electrophorèse capillaire. Encyclopédie Médico- Chirurgicale, Biologie clinique, Elsevier Masson SAS, 2007 ; 90 : 60-82.
- [27] **Jolliff CR. et Blessum CR.** Comparison of serum protein electrophoresis by agarose gel and capillary zone electrophoresis in a clinical setting. *Electrophoresis* 1997 ; 18 (10): 1781-1784.
- [28] **Mathiot C., Petillon MO.** Myélome multiple approche clinique et biologique. Intergroupe Francophone du myélome 2015 ; 100 :56-9.
- [29] Caractérisation d'une Ig monoclonale : l'immunofixation supérieure à l'immunosoustraction. *SPECTRA BIO 185 – mars 2011. Disponible sur l'URL :* <http://www.labovialle.com>.
- [30] **Musser L., Choquet S.** Dosage sérique des chaînes légères libres (CLL) d'immunoglobulinbes : de la biologie à la clinique. Immuno-analyse et biologie spécialisée 2006 ; 21 : 270-278.
- [31] **Alper C.A., Johnson AM.** Immunofixation electrophoresis: a technique for the study of protein polymorphism. *Vox Sang* 1969 ; 17 : 445-52.

- [32] **Keren DF.** High Resolution electrophoresis and immunofixation, techniques and interpretation. Woburn : Butterworth-Heinemann, 1994 ; 5 : 397.
- [33] **Ghrai N. , Bouakkez H., Dahmouni A., Nahdi I., Mechmeche L., Boughnim L., Yalaoui S.** Difficultés au cours de l'immunofixation sérique. Immuno-analyse et biologie spécialisée 2009 ; 24 : 100-103.
- [34] **Ferland JP., Daunizeau A., Pham BN., Intrator L., Bienvenu J., Preud'homme J.L.** Immunoglobulines monoclonales. Cahier de formation. Biologie Médicale 2003 ; 28 : 119.
- [35] Les pièges de l'immunofixation des protéines sériques. Option Bio – Mai 2009. Laboratoire d'analyse médicales Vialle. Disponible sur l'URL : <http://www.labovialle.com>.
- [36] **Lapalus E., chevaller A.** Diagnostic d'une immunoglobuline monoclonale. Revue française des laboratoires 2000 ; 327 : 67-74.
- [37] **Onraed B., Nguyen M., Lerche B., Hennache B.** Difficultés d'interprétation de l'immunofixation. Annales de Biologie Clinique, 2004 ; 62 : 1.
- [38] **Pandey S., Kyle RA.** Unusual myelomas: A review of IgD and IgE variants. Oncology (Williston Park). 2013 ; 27:798-803.
- [39] **Macro M., Andre I., Comby E., et al.** IgE multiple myeloma. Leuk Lymphoma. 1999 ; 32:597-603.
- [40] **Keren DF.** Detection and characterization of monoclonal components in serum and urine. Clin Chem. 1998 ; 44:1143-5.
- [41] **Bossuyt X, Bogaerts A, Schiettekatte G, Blanckaert N.** Detection and classification of paraproteins by capillary immunofixation/subtraction. Clin Chem 1998 ; 44:760-4.
- [42] **Retornaz F, Potard I, Franqui C, Benezech L, Halfon P, Rousseau F, Merlin M, Molines C.** Conduite à tenir devant la découverte d'un pic monoclonal à l'électrophorèse des protéines. Annales de Gériatrie 2010 ; 1 : 3.
- [43] **Burattim V.** Dépistage d'une immunoglobuline monoclonale à l'occasion d'un don de sang. Thèse de Médecine, faculté de Médecine de Nancy, Université Henri Poincaré Nancy 1 2005 ; 15 : 91.

- [44] **Anouara M.R, Idmoussaa A, El Jahirib Y, Boukhirab A, Beraoub A, Chellakb S.** Intérêt du dosage de la bêta-2-microglobuline dans différents milieux biologiques. *REVUE FRANCOPHONE DES LABORATOIRES* 2011 ; 436 : 21-60.
- [45] **North ML.** Détection et caractérisation d'une immunoglobuline monoclonale. *Revue française des laboratoires* 1990 ; 203 : 54-58.
- [46] **Duprat E.** Les protéines MHC-like : phylogénie, structure, fonctions IGH (IMGT)-LIRMM 2004 ; 2, 111-136.
- [47] **Brouwer N, Van Pelt J.** Validation and evaluation of eight commercially available point of care CRP methods 2015; 439:195–201.
- [48] **Bataille R, Boccadoro M, Klein B, Durie B, Pileri A.** C-reactive protein and $\beta 2$ Microglobulin produce a simple and powerful myeloma staging system. *Blood* 1992 ; 3:733- 737.
- [49] **Chkir S, Ezzeddine M, Baklouti S.** Le myélome multiple : à propos de 25 cas. *Annales de Gérontologie* 2010 ; 1 : 3.
- [50] **Hamouda M A.** Le myélome multiple : de la pathogenese à la chimiorésistance. *Agricultural sciences. Université Nice Sophia Antipolis*, 2015; 5: 6252-6266.
- [51] **Klein. B, Tarte.K, Jourdan.M, Mathouk. K, Moreaux. J, Jourdan. E, Legouffe. E, De Vos. J, and Rossi.J.F.** Survival and proliferation factors of normal and malignant plasma cells. 2003; 78, 106-113.
- [52] **Palumbo. A, Anderson. K.** Multiple myeloma. 2011 ; 364, 1046-1060.
- [53] **Bataille. R, and Harousseau.J.L.** Multiple myeloma. 1997 ; 336, 1657-1664.
- [54] **Anderson K.C, and Carrasco. R.D.** Pathogenesis of myeloma. 2011 ; 6, 249-274.
- [55] **Caersl. J, Beguin.Y.** Le myélome multiple asymptomatique: le paysage thérapeutique change.*Revue Onco* 2014 ; 2 : 8.
- [56] **Rajkumar SV, Dimopoulos MA.** International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *Lancet Oncol* 2014; 15: 538–48.
- [57] **Lancesseur C., Macro M.** De nouveaux critères pour le diagnostic du myélome multiple ? *Revue Hématologie*, 2015 ; 3 :21.
- [58] **Bouatay A., et al.** Myélome multiple : aspect clinique, diagnostic biologique et pronostic. *Immunol Biol Spec* 2012 ; 1 :30-35.

- [59] **Landgren.O, Gridley.G, Turesson.I, Caporaso.NE, Goldin.LR, Baris.D, Fears.TR, Hoover.RN, and Linet.MS.** Risk of monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) and subsequent multiple myeloma among African American and white veterans in the United States.2006; *107*: 904-906.
- [60] **Bataille R, Klein B.** Plasmocytomes humains de la biologie à la Clinique. *Nouv Rev Fr Hématol*, 1993 ; 35 : 179-182.
- [61] **Hurez D.** Epidémiologie des gammopathies monoclonales. *La Revue de Praticien (Paris)* 1993 ; 43 (3) : 271-274.
- [62] **Ortiz Corbella V.** Myélome multiple (Maladie de Kahler) *Hématologie Institut de formation des manipulateurs d'électroradiologie médicale* sep 2008 ; 50 : 23-89.
- [63] **Incidence du MM d'après le registre des cancers de Rabat 2005.** Disponible sur l'URL : http://www.emro.who.int/ncd/pdf/cancer_registry_mor_rabat.pdf.
- [64] **Blade J., Lust JA., Kyle RA.** Immunoglobulin D multiple myeloma presenting features response to therapy, and survival in a series of 53 cases. *J Clin Oncol* 1994 ; 12:2398–404.
- [65] **Jancelewicz Z., Takatsuki K., Sugai S., Pruzanski W.** IgD multiple myeloma. Review of 133 cases. *Arch Intern Med* 1975; 135:87–93.
- [66] **Chebbi W, Berriche O.** Myélome à Ig D Kappa révélé par des lombosciatiques bilatérales. *Pan African Medical Journal* ; 2014 ; 4: 1937- 8688.
- [67] **Lin T L, Shih L Y, Dunn P, Wang P N, Wu J H, Kao M C.** Immunoglobulin D multiple myeloma. *Chang Geng Yi Xue Za Zhi* 2000;23:451-457.
- [68] **Kyle RA, Rajkumar SV.** Monoclonal gammopathies of undetermined significance. *Hematol Oncol Clin North Am* 1999 ; 13:1181-1202.
- [69] **Fibbe W E, Jansen J.** Prognostic factors in IgD myeloma: a study of 21 cases. *Scand J Haematol* 1984 ; 33 : 471-5.
- [70] **Benchekrone L, Ouzzif Z, Bouabdillah M, Jaouhar N, Aoufir F, Aoufi F, Chabraoui L.** Myélome multiple à immunoglobuline D. *Ann Biol Clin* 2011 ; 69 (5) : 581-7.
- [71] **Kyle.R.A, M.D.** Multiple myeloma: Review of 869 cases. *Mayo Clin Proc*, jan 1975; 50: 29-40.

- [72] **Pascaud F., Tavernier C. Lavault F., Maillefert J. F, Strauss J.** Myélome multiple chez les sujets de plus de 80 ans, facteurs pronostiques. *Sem. Hôp. Paris* 1989, 65 : 2577-2581.
- [73] **Kim M K , Suh C, Lee D H, Min CK, Kim S J, Kim K, Moon J H, Yoon S S, Lee G W, Kang H J, Kim SH, Choi C W, Eom H S, Kwak J Y, Kim H J, Mun Y C , Bang S M, Lee K, Shin H J et Lee J H.** Immunoglobulin D multiple myeloma: response to therapy, survival, and prognostic factors in 75 patients. *Annals of Oncology*, 2011 ; 22: 411–416,
- [74] **Deam DR, Hamels J, Mecucci C, Fally P, Wallef G, de Fooz C, et al.** Four cases of IgD multiple myeloma. *Pathology* 1991 ; 23 : 339-43.
- [75] **Jemal A, Thomas A, Murray T, Thun M.** Cancer statistics 2002. *CA Cancer J Clin* 2002; 52: 23-47.
- [76] **Kyle RA, Rajkumar SV.** Epidemiology of the plasma-cell disorders. *Best Pract Res Clin Haematol* 2007;20(4):637-64.
- [77] **Manier S, Leleu X.** Myélome multiple : diagnostic clinique et perspective de traitement. *Recommandations de l'International Myeloma Working Group (IMWG). Immunoanal Biol Spec* 2011; 26:125—36.
- [78] **Xu.W, Joo.H, Clayton.S, Dullaers.M, Herve.M.C, Blankenship.D, De La Morena.M.T, Balderas.R, Picard.C, Casanova.J.L, et al.** Macrophages induce differentiation of plasma cells through CXCL10/IP-10. 2012; 209, 1813-1823.
- [79] **Chesi.M, Bergsagel.P.L, Brents.L.A, Smith.C.M, Gerhard.D.S, and Kuehl.W.M.** Dysregulation of cyclin D1 by translocation into an IgH gamma switch region in two multiple myeloma cell lines. 1996; 88, 674-681.
- [80] **Willers.J, Kolb.C, and Weiler.E.** Apparent trans-chromosomal antibody class switch in mice bearing an Igh(a) mu-chain transgene on an Igh(b) genetic background. 1999 ; 200, 150-164.
- [81] **Kuehl W.M, and Bergsagel P.L.** Multiple myeloma: evolving genetic events and host interactions. 2002 ; 2, 175-187.
- [82] **Raab M.S, Podar K, Breitkreutz I, Richardson P.G, Anderson K.C.** Multiple myeloma. *Lancet* 2009; 374: 324–39.

- [83] **Kyle R.A, and Rajkumar S.V.** Multiple myeloma. 2004 ; 351, 1860-1873.
- [84] **Hallek.M, Bergsagel.P.L, and Anderson.K.C.** Multiple myeloma: increasing evidence for a multistep transformation process. 1998 ; 91, 3-21.
- [85] **Gonzalez.D, van der Burg.M, Garcia-Sanz.R, Fenton.J.A, Langerak.A.W, Gonzalez.M, van Dongen.J.J, San Miguel.J.F, and Morgan.G.J.** Immunoglobulin gene rearrangements and the pathogenesis of multiple myeloma. 2007 ;110, 3112-3121.
- [86] **Avet-Loiseau.H, Hulin.C, Campion.L, Rodon.P, Marit.G, Attal.M, Royer.B, Dib.M,Voillat.L, Bouscary.D, et al.** Chromosomal abnormalities are major prognostic factors in elderly patients with multiple myeloma: the intergroupe francophone du myelome experience. 2013; 31: 2806-2809.
- [87] **Decaux.O, Lode.L, Minvielle.S, and Avet-Loiseau.H.** Genetic abnormalities in multiple myeloma: role in oncogenesis and impact on survival]. 2007 ; 28 : 677-681.
- [88] **Bergsagel.P.L, Chesi.M, Nardini.E, Brents.L.A, Kirby.S.L, and Kuehl.W.M.** Promiscuous translocations into immunoglobulin heavy chain switch regions in multiple myeloma. 1996 ; 93:13931-13936.
- [89] **Prideaux.S.M, Conway O'Brien.E, and Chevassut.T.J.** The genetic architecture of multiple myeloma. Adv Hematol 2014 ; 86 :40-58.
- [90] **Smadja.N.V, Bastard.C, Brigaudeau.C, Leroux.D, and Fruchart.C.** Hypodiploidy is a major prognostic factor in multiple myeloma. 2001 ; Blood 98, 2229-2238.
- [91] **Flactif, M., Zandecki, M., Lai, J.L., Bernardi, F., Obein, V., Bauters, F., and Facon, T.** Interphase fluorescence in situ hybridization (FISH) as a powerful tool for the detection of aneuploidy in multiple myeloma.1995; 9, 2109-2114.
- [92] **Chng, W.J., Kumar, S., Vanwier, S., Ahmann, G., Price-Troska, T., Henderson, K., Chung,T.H., Kim, S., Mulligan, G., Bryant, B., et al.** Molecular dissection of hyperdiploid multiple myeloma by gene expression profiling. 2007; 67: 2982-2989.

- [93] **Avet-Loiseau.H, Attal.M, Moreau.P, Charbonnel.C, Garban.F, Hulin.C, Leyvraz.S, Michallet.M, Yakoub-Agha.I, Garderet.L et al.** Genetic abnormalities and survival in multiple myeloma: the experience of the Intergroupe Francophone du Myelome. ; Blood 2007; 109: 3489-3495.
- [94] **Chiecchio.L, Protheroe.R.K, Ibrahim.A.H, Cheung.K.L, Rudduck.C, Dagrada.G.P, Cabanas.E.D, Parker.T, Nightingale.M, Wechalekar.A et al.** Deletion of chromosome 13 detected by conventional cytogenetics is a critical prognostic factor in myeloma. 2006; 20: 1610-1617.
- [95] **Keats.J.J, Fonseca.R, Chesi.M, Schop.R, Baker.A, Chng.W.J, Van Wier.S, Tiedemann.R, Shi.C.X, Sebag.M et al.** Promiscuous mutations activate thenoncanonical NF-kappaB pathway in multiple myeloma. 2007 ; 12 : 131-144.
- [96] **Xiao.W, Hodge.D.R, Wang.L, Yang.X, Zhang.X, and Farrar.W.L.** NF-kappaB activates IL-6 expression through cooperation with c-Jun and IL6-AP1 site, but is independent of its IL6-NFkappaB regulatory site in autocrine human multiple myeloma cells. 2004 ; 3 :1007-1017.
- [97] **Brosson S.** Myélome: anomalies chromosomiques, conséquences biologiques et traitement ; 2007 ; 108: 2020-2028.
- [98] **Rowe D.S., Fahey J.L.** A New Class Of Human Immunoglobulins. I. A Unique Myeloma Protein. J Exp Med ; 1965; 121:171–84.
- [99] **Rowe D.S., Fahey J.L.** A New Class Of Human Immunoglobulins. Ii. Normal Serum Igd. J Exp Med; 1965; 121:185–99.
- [100] **Edholm E.S., Bengten E., Wilson M.** Insights into the function of IgD. Dev Comp Immunol ; 2011;35(12):1309–16.
- [101] **Pernis B., Governa M., Rowe D.S.** Light chain types in plasma cells that produce IgD. Immunology ; 1969;16(5):685–9.
- [102] **Arpin C., de Bouteiller O., Razanajaona D., Brière F., Banchereau J., Lebecque S., et al.** Human peripheral B cell development. sIgM-IgD+CD38+ hypermutated germinal center centroblasts preferentially express Ig lambda light chain and have undergone mu-to delta switch. Ann N Y Acad Sci ; 1997; 815:193–8.

- [103] **Litwin S.D., Zehr B.D.** In vitro studies on human IgD. II. IgD-secreting cells preferentially elaborate IgD, lambda molecules. *Eur J Immunol* ; 1987; 17(4):491–5.
- [104] **Fine J.M., Rivat C., Lambin P., Ropartz C.** **Monoclonal IgD.** A comparative study of 60 sera with IgD «M» component. *Biomed Publiée Pour AAICIG* ; 1974; 21(3):119–25.
- [105] **Kluin P.M., Kayano H., Zani V.J., Kluin-Nelemans H.C., Tucker P.W., Satterwhite E., et al.** IgD class switching: Identification of a novel recombination site in neoplastic and normal B cells. *Eur J Immunol* ; 1995; 25(12):3504–8.
- [106] **Seifert M., Steimle-Grauer S.A., Goossens T., Hansmann M.L., Bräuninger A., Küppers R.** A model for the development of human IgD-only B cells: Genotypic analyses suggest their generation in superantigen driven immune responses. *Mol Immunol* ; 2009; 46(4):630–9.
- [107] **Spiegelberg H.L.** The structure and biology of human IgD. *Immunol Rev* ; 1977; 37:3–24.
- [108] **Lutz C., Ledermann B., Kosco-Vilbois M.H., Ochsenbein A.F., Zinkernagel R.M., Köhler G., et al.** IgD can largely substitute for loss of IgM function in B cells. *Nature* ; 1998; 393(6687):797–801.
- [109] **Nitschke L., Kosco M.H., Köhler G., Lamers M.C.** Immunoglobulin D-deficient mice can mount normal immune responses to thymus-independent and -dependent antigens. *Proc Natl Acad Sci U S A* ; 1993; 90(5):1887–91.
- [110] **Forsgren A., Grubb A.O.** Many bacterial species bind human IgD. *J Immunol Baltim Md 1950* ; 1979; 122(4):1468–72.
- [111] **Chen K., Cerutti A.** New insights into the enigma of immunoglobulin D. *Immunol Rev* ; 2010; 237(1):160–79.
- [112] **Dispenzieri A., Kyle R.A.** Multiple myeloma: clinical features and indications for therapy, *Best Pract. Res. Clin. Haematol.* 2005; 18: 553-568.
- [113] **Drayson M., Tang L.X., Drew R., Mead G.P., Carr-Smith H., Bradwell A.R.** Serum free light-chain measurements for identifying and monitoring patients with nonsecretory multiple myeloma, *Blood* 2001; 97: 2900-2902.

- [114] **Shaw G.R.** Non secretory plasma cell myeloma-becoming even more rare with serum free light-chain assay: a brief review, *Arch. Pathol. Lab. Med.* 2006; 130:1212-1215.
- [115] **Durie B.G., Harousseau J.L., Miguel J.S., Blade J., Barlogie B., Anderson K., Gertz M., Dimopoulos M., Westin J., Sonneveld P., Ludwig H., Gahrton G., Beksac M., Crowley J., Belch A., Boccadaro M., Cavo M., Turesson I., Joshua D., Vesole D., Kyle R., Alexanian R., Tricot G., Attal M., Merlini G., Powles R., Richardson P., Shimizu K., Tosi P., Morgan G., Rajkumar S.V.** International myeloma working group, International uniform response criteria for multiple myeloma, *Leukemia* 2006 ;20 : 1467-1473.
- [116] **Stoppa A.M., Laffage M., Blaise D.** Myélome multiple des os (166) Septembre 2009 ; 6 :2008-111.
- [117] **Katzmann J.A. et al**, Serum Reference Intervals and Diagnostic Ranges for Free Kappa and Free Lambda Immunoglobulin Light Chains: Relative Sensitivity for Detection of Monoclonal Light Chains. *Clinical Chemistry*, 2002; 9 :1437 -1444.
- [118] **Arpin C., De Bouteiller O., Razanajaona D., et al.** The normal counterpart of IgD myeloma cells in germinal center displays extensively mutated IgVH gene, Cmu-Cdelta switch, and lambda light chain expression. *J Exp Med.* 1998;187:1169-78.
- [119] **Rogentine Jr G.N., Rowe D.S., Bradley J., Waldmann T.A., Fahey J.L.** Metabolism of human immunoglobulin D (IgD). *J Clin Invest* 1966 ; 45(9):1467-78.
- [120] **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.
- [121] **Anderson K C.** Multiple myeloma: a clinical overview. *Oncology* 2011 ; 25 : 3-9.
- [122] **Oudart J.B, Maquart F.X, Ramont L.** Synthèse sur la prise en charge des gammopathies monoclonales en biochimie : des recommandations à la pratique quotidienne. *Ann Biol Clin* 2012 ; 70 (3) : 251-61.

- [123] **Maisnar V, Hájek R, Ščudla V, Gregora E, Büchler T, Tichý M, Kotouček P, Bláha V, Malý J.** High-dose chemotherapy followed by autologous stem cell transplantation changes prognosis of IgD multiple myeloma. *Bone Marrow transplantation*, 2008; 41:51-54.
- [124] **Kuliszkiewicz-Janus M, Zimny A, Sokolska V, Sałaciak M, Kuliczkowski K.** Immunoglobulin D myeloma-problems with diagnosis and staging (own experience and literature review). *Leuk Lymphoma* 2005, 46:1029-1037.
- [125] **Abe M.** Cytokines and myeloma bone disease. 2014 ; 24, 871-878.
- [126] **Pisani F, Petrucci M.T, Giannarelli D, Bongarzone V, et al.** IgD multiple myeloma a descriptive report of 17 cases: survival and response to therapy. *J Exp Clin Cancer Res* 2012 ; 31:17.
- [127] **Wechalekar A, Amato D, Chen C, Stewart AK, Reece D.** IgD multiple myeloma—a clinical profile and outcome with chemotherapy and autologous stem cell transplantation. *Ann Hematol* 2005 ; 84(2):115–7.
- [128] **Gertz MA., Buadi FK., Hayman SR., Dingli D., Dispenzieri A., Greipp PR., et al.** Immunoglobulin D amyloidosis: a distinct entity. *Blood* 2012; 119(1):44–8.
- [129] **Grandjean A.P, Dettwiler S, Saudan P.** Paraprotéines et atteintes rénales. *Rev Med Suisse* 2010 ; 6 : 460-6.
- [130] **Gaballa M.R, Laubach J.P, Schlossman R.L, Redman K, Noonan K, Mitsiades C.S, Ghobrial I.M, Munshi N, Anderson K.C, and Richardson P.G.** Management of myeloma-associated renal dysfunction in the era of novel therapies. 2012 ; 5 : 51-66.
- [131] **Goldman L, Schafer A.L, Masson P.L.** *Cecil Medicine Cancérologie* ; 2013 ; 25 : 132-133.
- [132] **Hannedouche T.** Rein du myélome. 2008 ; Disponible sur l'URL : <http://www.nephrohus.org>
- [133] **Chevallier-Ruggeri P., Passweg J.R., Lambert J.F.** Myélome Multiple Atypique – la gammopathie monoclonale à ne pas banaliser. *Schweiz Med Forum* 2008;8(38):713–714.

- [134] **Alcalay M, Gombert J, Frocrain C, Bontoux D.** Le myeloma IgD. À propos d'un cas. *Sem Hop* 1975 ; 51 : 1227-34.
- [135] **Homan H, Ohtubo Y, Ito H, Azuma K, Yasumoto Y, Ohtuka H, Uomizu K, Yamashita W, Uemura S, Ohsaki K, Nakajima A, Harada R and Arima T.** IgD Multiple Myeloma with Renal Involvement: Case Report. *Jpn J Med* ,1990 ; 2 :29.
- [136] **Messiaen T, Deret S, Mougenot B, Bridoux F, Dequiedt P, Dion J.J, Makdassi R, et al.** Adult Fanconi syndrome secondary to light chain gammopathy. Clinicopathologic heterogeneity and unusual features in 11 patients. *Medicine (Baltimore)*. 2000 ; 79(3):135-140.
- [137] **Knudsen L.M, Hippe E, Hjorth M, Holmberg E, Westin J.** Renal function in newly diagnosed multiple myeloma. A demographic study of 1353 patients. *Eur J Haematol* 1994 ; 53 : 207-12.
- [138] **Friman C, Tornroth T, Wegelius O.** IgD myeloma associated with multiple extramedullary amyloid containing tumors and amyloid casts in the renal tubules. *Ann Clin Res* 1970 ; 2(2):161–6.
- [139] **Winearls CG.** Acute myeloma kidney. *Kidney Int* 1995 ; 48 : 13 47-61.
- [140] **Blimark.C, Holmberg.E, Mellqvist.U.H, Landgren.O, Bjorkholm.M, Hultcrantz.M, Kjellander.C, Turesson.I, and Kristinsson. S.Y.** Multiple myeloma and infections: a population-based study on 9253 multiple myeloma patients. 2015 ; 100 : 107-113.
- [141] **Bouscary D et al.** Myélome multiple. *Encycl Méd Chir. Appareil locomoteur*, 2003 ; 14 : 9 .
- [142] **Lolin YI, Lam CW, Lo WH, Au KL, Masarei JRL.** IgD mutiple myeloma with thoracic spine compression due to epidural extraosseous tumour spread. *J Clin Pathol* 1994 ; 47 : 669-71.
- [143] **Le Quellec A, Bataille R, Levy-Robinet M, Sany J, Ciurana AJ.** Myélome multiple à immunoglobulines D. Étude rétrospective dans le Languedoc. *Presse Méd* 1989 ; 18 : 11 3-10.

- [144] **Mitsiades CS, McMillin DW, Klippel S, et al.** The role of the bone marrow microenvironment in the pathophysiology of myeloma and its significance in the development of more effective therapies. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2007 ; 21:1007-34.
- [145] **Pruzanski W, Rother I.** IgD plasma cell neoplasia: clinical manifestations and characteristic features. *Can Med Assoc J* 1970 ; 102:1061–5.
- [146] **Cairolì A, Duchosal M A.** Myélome multiple: diagnostic et perspectives thérapeutiques. *Forum Med Suisse* 2013;13(38):746–751.
- [147] **Madani A, Quessar A, Benchekroun S.** Le myélome multiple service d'hématologie et d'oncologie pédiatrique, hôpital du 20 aout 1953, Casablanca. 2009 ; 16 :37-40.
- [148] **Janvier M.** Immunoglobuline monoclonale et myélome. Devenir et suivi des immunoglobulines monoclonales, nouveaux aspects diagnostiques et thérapeutiques du myélome. *Revue du Rhumatisme* 2008 ; 75 ; 358–361.
- [149] **Harousseau J.L.** Myélomes : physiopathologie, diagnostic, principes du traitement. *La Revue du Praticien (Paris)*, 1992 ; 42 (7) : 907-911.
- [150] **Poncet JC, Toussirot E, Wendling D.** Particularité du myélome à immunoglobuline D. *Rev Rhum* 1997 ; 64 : 483-7.
- [151] **Sinclair D.** IgD myeloma: clinical, biological and laboratory features. *Clin Lab.* 2002 ; 48(11–12) : 617–22.
- [152] **Prasad A, Abraham G.** Acute renal failure, recovery in a patient with light chain myeloma? *Thalassemia trait. Indian J Nephrol* 2005 ; 15: 243-244.
- [153] **Lassoued K, Coppo P.** Conduite à tenir devant une hypogammaglobulinémie. *Médecine thérapeutique.* 2001 ; 7(9):694-9.
- [154] **Harousseau J.L.** Ten years of improvement in the management of multiple myeloma: 2000—2010. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2010 ; 10(6):4 24-42.
- [155] **Kizaki M, Leda M, Satoh T, Awaya N, Hattori Y, Kumagai H, et al.** IgD myeloma with systemic amyloidosis with chest discomfort as an initial symptom. *Keio J Med* 2004 ; 53 : 178-91.

- [156] **Bartoloni C, Flamini G, Logroscino C, Guidi L, Scuderi F, Gambassi G, et al.** IgD (κ) “no secretory” multiple myeloma: report of a case. *Blood* 1980 ; 56 : 898-901.
- [157] **Houlbert C, frenkiel N, Lanot S, Malet M.** Un myélome exceptionnel : le myélome à IgE. *Revue Française des laboratoires*, septembre-octobre 2005, N°375.
- [158] **Shimamoto Y, Anamy Y, Yamaguchi M.** A new risk grouping for IgD myeloma based on analysis of 165 Japanese patients. *Eur J Haematol* 1991 ; 47:262-267.
- [159] **Morris C, Drake M, Apperley J, et al.** Efficacy and outcome of autologous transplantation in rare myelomas. *Haematologica*. 2010 ; 95:2126-33.
- [160] **Facon T.** Myélome multiple des os. *La revue du praticien* 2002, 52: 63-70.
- [161] Congrès de Toulouse 2009 : Actualités en néphrologie. *Néphrologie & Thérapeutique* 2010 ; 6 :1-3.
- [162] **Mead G.P, Carr-Smith H.D, Drayson M.T, Morgan G.J, et al.** Serum free light chains for monitoring multiple myeloma. *Br J Haematol* 2004; 126:348–54.
- [163] **Bradwell A.R, Carr-Smith H.D, Mead G.P, et al.** Serum test for assessment of patients with Bence Jones myeloma. *Lancet* 2003; 361:489–91.
- [164] **Reece DE, Vesole DH, Shrestha S, et al.** Outcome of patients with IgD and IgM multiple myeloma undergoing autologous hematopoietic stem cell transplantation: a retrospective CIBMTR study. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2010 ; 10:4 58-63.
- [165] **Bladé J, Rosinol L.** Renal hematologic and infectious complications in multiple myeloma. *Best Pract Res Clini Haematol* 2005 ; 18(4):6 35—52.
- [166] **Nestler JE.** Immunoglobulin D multiple myeloma with thrombocytosis. *Ann Int Med* 1981; 94: 412.
- [167] **Amine B, Benbouazza K, Harzy T, Rahmouni R, Guedira N, Lazrak N, et al.** Le myélome multiple à IgD κ : une nouvelle observation. *Rev Rhum* 2004 ; 71 : 617-9.
- [168] **Barié-Nion S, Barlogie B, Bataille R, Bergsagel L.P, Epstein J, Fenton R.G, et al.** Advances in biology and therapy of multiple myeloma. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2003; 248-78.
- [169] **Lavet-Loiseau H.** Bilan d’une gammopathie monoclonale. *La lettre du Rhumatologue* 2008 ; 343 :10-67.

- [170] **Orlowski R Z, Gabriel D A.** Myélome multiple. Précis de médecine interne 2011 ; 76 ; 594-599.
- [171] **Hassikoul H, Tabache F, Safi S, Laktaoui A, Hadri L.** Atteinte de l'orbite au cours d'un myélome à IgD κ. J Fr Ophtalm 2007 ; 30 : 185.
- [172] **Greipp P R et al.** International Staging system for multiple myeloma. J Clin Oncol 2005; 23: 3412-20.
- [173] **Nair B, Waheed S, Szymonifka J, et al.** Immunoglobulin isotypes in multiple myeloma: laboratory correlates and prognostic implications in total therapy protocols. Brit J Haematol. 2009; 145:134-7.
- [174] **Ongoren S, Erdogan I, Salihoglu A, Elverdi T, Yalniz F F, Berk S, Sadri S, Keskin D, Yurttas N O, Eskazan A E, Ar M C, Baslar Z, Soysal T, Aydin Y.** IgD Multiple Myeloma, Descriptive Report of Eight Cases, Single Centre Experience. 2015 ; 15 :23-26.
- [175] **Inchiappa L, Wetterwald M.** Myélome multiple à IgD : caractéristiques cliniques, paracliniques et pronostiques à propos de 21 cas. Thèse Université de Lille. 2013 ; 2 :346.
- [176] **Liu Y, Ke X Y, Wang J, Jing H M, Wang J J, Dong F, Wan W L, Zhang W.** Clinical characteristics and therapeutic efficacy of immunoglobulin D multiple myeloma. 2014 ; 22(6):1628-32.
- [177] **Jefferis R, Matthews J.B.** Structural Studies of human Ig D paraprotéins. Immunological Rev 1977; 37.
- [178] **Cejka, J, and Kithier, K.** IgD myeloma protein with "unreactive" light chain determinants. Clin. Chem. 25, 1495 (1979). Case Report.



Serment de Galien

Je jure en présence des maîtres de cette faculté :

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



جامعة محمد الخامس
كلية الطب والصيدلة
- الرباط -

قسم الصيدلي

بسم الله الرحمن الرحيم

أقسم بالله العظيم

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

النقيوم متعدد الغلوبولينات المناعية نوع د:

المظاهر السريرية والمخبرية حول ثلاث حالات

تم جمعها في مختبر الكيمياء الحيوية بالمستشفى العسكري محمد الخامس

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم :

من طرف

الآنسة : عمرة جابري

المزودة في : 02 غشت 1991 بفاس

لنيل شهادة الدكتوراه في الصيدلة

الكلمات الأساسية: النقيوم الغلوبولينات المناعية نوع د - النقيوم المتعدد - غلوبولين مناعي وحيد -
النسلية - التشخيص - التوقع.

تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة

رئيس

السيد: كمال ذغمي

أستاذ في علم الدم السريري

مشرف

السيدة: زهرة أوزيف

أستاذة في الكيمياء الإحيائية

السيد: عبد القادر بلمكي

أستاذ في علم الدم

السيدة: سعاد بنكيران

أستاذة مبرزة في علم الدم

أعضاء

السيد: ادريس القباج

أستاذ مبرز في أمراض الكليتين

السيدة: سميرة المشتاني ادريسي

أستاذة مبرزة في الكيمياء الإحيائية