

Année: 2020

Thèse N°: 294

PROFIL ETIOLOGIQUE DES GAMMAPATHIES MONOCLONALES AU SEIN DU SERVICE DE MEDECINE INTERNE « b » hmimv

THESE

Présentée et soutenue publiquement le : / /2020

PAR

Madame Soraya ABOUAMAL

Née le 04 Décembre 1994 à Taza

Pour l'Obtention du Diplôme de
Docteur en Médecine

Mots Clés : Gammapathie monoclonale; Pic monoclonal; Hémopathies malignes;
Gammapathie monoclonale de signification indéterminée;
Gammapathies réactionnelles

Membres du Jury :

Monsieur Ali ABOUZAHIR

Professeur de Médecine Interne

Monsieur Jamal FATIHI

Professeur Agrégé de Médecine Interne

Monsieur Youssef SEKKACH

Professeur de Médecine Interne

Madame Wafa AMMOURI

Professeur Agrégé de Médecine Interne

Monsieur Mohamed JIRA

Professeur Agrégé de Médecine Interne

Madame Fadwa MEKOUAR

Professeur Assistant de Médecine Interne

Président

Rapporteur

Juge

Juge

Juge

Co-Rapporteur

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

سبحانك لا علم لنا إلا ما علمتنا
إنك أنت العليم الحكيم

سورة البقرة: الآية: 31

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ



UNIVERSITE MOHAMMED V
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 Estudiantines	Professeur Brahim LEKEHAL
Vice-Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération	Professeur Toufiq DAKKA
Vice-Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie	Professeur Younes RAHALI
Secrétaire Général	Mr. Mohamed KARRA

*** Enseignants Militaires**

1 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS ET PHARMACIENS

PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR :

Décembre 1984

Pr. MAAOUNI Abdelaziz
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi
Pr. SETTAF Abdellatif

Médecine Interne – [Clinique Royale](#)
Anesthésie -Réanimation
Pathologie Chirurgicale

Décembre 1989

Pr. ADNAOUI Mohamed
Pr. OUAZZANI Taïbi Mohamed Réda

Médecine Interne –[Doyen de la FMPR](#)
Neurologie

Janvier et Novembre 1990

Pr. KHARBACH Aïcha
Pr. TAZI Saoud Anas

Gynécologie -Obstétrique
Anesthésie Réanimation

Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AZZOUZI Abderrahim
Pr. BAYAHIA Rabéa
Pr. BELKOUCHI Abdelkader
Pr. BENCHEKROUN Belabbes Abdellatif
Pr. BENSOUDA Yahia
Pr. BERRAHO Amina
Pr. BEZAD Rachid

Anesthésie Réanimation- [Doyen de FMPO](#)
Néphrologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pharmacie galénique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique [Méd. Chef Maternité des Orangers](#)

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

Pharmacologie
Histologie Embryologie
Pédiatrie
Pharmacologie- [Dir. du Centre National PV Rabat](#)
Chimie thérapeutique_____

Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed
Pr. BENSOUDA Adil
Pr. CHAHED OUAZZANI Laaziza
Pr. CHRAIBI Chafiq
Pr. EL OUAHABI Abdessamad
Pr. FELLAT Rokaya
Pr. JIDDANE Mohamed
Pr. TAGHY Ahmed
Pr. ZOUHDI Mimoun

Chirurgie Générale [Doyen de FMPT](#)
Anesthésie Réanimation
Gastro-Entérologie
Gynécologie Obstétrique
Neurochirurgie
Cardiologie
Anatomie
Chirurgie Générale
Microbiologie

**** Enseignants Militaires***

Mars 1994

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

FMPA

Pr. EL AMRANI Sabah
Pr. ERROUGANI Abdelkader
Pr. ESSAKALI Malika
Pr. ETTAYEBI Fouad
Pr. IFRINE Lahssan
Pr. RHRAB Brahim
Pr. SENOUCI Karima

Radiothérapie
Biophysique
Biophysique
Endocrinologie et Maladies Métaboliques **Doyen de la**

Gynécologie Obstétrique
Chirurgie Générale – **Directeur du CHIS**
Immunologie
Chirurgie Pédiatrique
Chirurgie Générale
Gynécologie –Obstétrique
Dermatologie

Mars 1994

Pr. ABBAR Mohamed*
Pr. BENTAHILA Abdelali
Pr. BERRADA Mohamed Saleh
Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae
Pr. LAKHDAR Amina
Pr. MOUANE Nezha

Urologie **Inspecteur du SSM**
Pédiatrie
Traumatologie – Orthopédie
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie

Mars 1995

Pr. ABOUQUAL Redouane
Pr. AMRAOUI Mohamed
Pr. BAIDADA Abdelaziz
Pr. BARGACH Samir
Pr. EL MESNAOUI Abbes
Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila
Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed
Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia
Pr. SEFIANI Abdelaziz
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Réanimation Médicale
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Chirurgie Générale
Oto-Rhino-Laryngologie
Urologie
Ophtalmologie
Génétique
Réanimation Médicale

Décembre 1996

Pr. BELKACEM Rachid
Pr. BOULANOUAR Abdelkrim
Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan
Pr. GAOUZI Ahmed
Pr. OUZEDDOUN Naima
Pr. ZBIR EL Mehdi*

Chirurgie Pédiatrie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Néphrologie
Cardiologie **Directeur HMI Mohammed V**

*** Enseignants Militaires**

Novembre 1997

Pr. ALAMI Mohamed Hassan
Pr. BIROUK Nazha
Pr. FELLAT Nadia
Pr. KADDOURI Nouredine
Pr. KOUTANI Abdellatif
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
Pr. MAHRAOUI CHAFIQ
Pr. TOUFIQ Jallal
Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Gynécologie-Obstétrique
Neurologie
Cardiologie
Chirurgie Pédiatrique
Urologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Psychiatrie **Directeur Hôp.Ar-razi Salé**
Gynécologie Obstétrique

Novembre 1998

Pr. BENOMAR ALI
Pr. BOUGTAB
Pr. ER RIHANI Hassan
Pr. BENKIRANE Majid*

Neurologie **Doyen de la FMP Abulcassis**
Abdesslam Chirurgie Générale
Oncologie Médicale
Hématologie

Janvier 2000

Pr. ABID Ahmed*
Pr. AIT OUAMAR Hassan
Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr.Sououd
Pr. BOURKADI Jamal-Eddine
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer
Pr. ECHARRAB El Mahjoub
Pr. EL FTOUH Mustapha
Pr. EL MOSTARCHID Brahim*
Pr. TACHINANTE Rajae
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Pneumo-phtisiologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Pneumo-phtisiologie **Directeur Hôp. My Youssef**
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pneumo-phtisiologie
Neurochirurgie
Anesthésie-Réanimation
Médecine Interne

Novembre 2000

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

Neurologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Générale
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Pédiatrie - **Directeur Hôp.Cheikh Zaid**
Urologie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Pédiatrie

*** Enseignants Militaires**

Décembre 2001

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

Anesthésie-Réanimation
Neurologie
Néphrologie
Pneumo-phtisiologie
Gastro-Entérologie
Cardiologie
Pédiatrie
Rhumatologie
Anatomie
Radiologie
Radiologie
Chirurgie Générale
Anesthésie-Réanimation
Neuro-Chirurgie
Chirurgie-Pédiatrique
Chirurgie Générale
Pédiatrie - **Directeur Hôp. Univ. Cheikh Khalifa**
Neuro-Chirurgie
Chirurgie Générale **Directeur Hôpital Ibn Sina**
Chirurgie Thoracique
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Vasculaire Périphérique **V-D chargé Aff Acad. Est.**
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

Anatomie Pathologique
Urologie
Cardiologie
Gastro-Entérologie **Dir.-Adj. HMI Mohammed V**
Biochimie-Chimie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Dermatologie
Gastro-Entérologie
Anatomie Pathologique

*** Enseignants Militaires**

Pr. CHOHO Abdelkrim *
 Pr. CHKIRATE Bouchra
 Pr. EL ALAMI EL Fellous Sidi Zouhair
 Pr. EL HAOURI Mohamed *
 Pr. FILALI ADIB Abdelhai
 Pr. HAJJI Zakia
 Pr. JAAFAR Abdeloihab*
 Pr. KRIOUILE Yamina
 Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss*
 Pr. OUJILAL Abdelilah
 Pr. RAISS Mohamed
 Pr. SIAH Samir *
 Pr. THIMOU Amal
 Pr. ZENTAR Aziz*

Janvier 2004

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

Janvier 2005

Pr. ABBASSI Abdellah
 Pr. ALLALI Fadoua
 Pr. AMAZOUZI Abdellah
 Pr. BAHIRI Rachid
 Pr. BARKAT Amina

Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Chirurgie Pédiatrique
 Dermatologie
 Gynécologie Obstétrique
 Ophtalmologie
 Traumatologie Orthopédie
 Pédiatrie
 Gynécologie Obstétrique
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Chirurgie Générale
 Anesthésie Réanimation
 Pédiatrie
 Chirurgie Générale

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

Chirurgie Réparatrice et Plastique
 Rhumatologie
 Ophtalmologie
 Rhumatologie
 Pédiatrie

Directeur Hôp. Al Ayachi Salé

*** Enseignants Militaires**

Pr. BENYASS Aatif
Pr. DOUDOUH Abderrahim*
Pr. HAJJI Leila
Pr. HESSISSEN Leila
Pr. JIDAL Mohamed*
Pr. LAAROUSSI Mohamed
Pr. LYAGOUBI Mohammed
Pr. SBIHI Souad
Pr. ZERAIDI Najia

AVRIL 2006

Pr. ACHEMLAL Lahsen*
Pr. BELMEKKI Abdelkader*
Pr. BENCHEIKH Razika
Pr. BIYI Abdelhamid*
Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine
Pr. BOULAHYA Abdellatif*

Marr.

Pr. CHENGUETI ANSARI Anas
Pr. DOGHMI Nawal
Pr. FELLAT Ibtissam
Pr. FAROUDY Mamoun
Pr. HARMOUCHE Hicham
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. SOUALHI Mouna
Pr. TELLAL Saida*
Pr. ZAHRAOUI Rachida

Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid
Pr. ACHACHI Leila
Pr. ACHOUR Abdessamad*

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

Rhumatologie
Hématologie
O.R.L
Biophysique
Chirurgie - Pédiatrique
Chirurgie Cardio – Vasculaire. *Directeur Hôpital Ibn Sina*

Gynécologie Obstétrique
Cardiologie
Cardiologie
Anesthésie Réanimation
Médecine Interne
Microbiologie
Radiologie
Urologie
Pédiatrie
Psychiatrie
Chirurgie – Pédiatrique
Pharmacie Galénique
Parasitologie
Radiothérapie
Psychiatrie
Endocrinologie
Pneumo – Phtisiologie
Biochimie
Pneumo – Phtisiologie

Réanimation médicale
Pneumo phtisiologie
Chirurgie générale

*** Enseignants Militaires**

Pr. AIT HOUSSA Mahdi *
 Pr. AMHAJJI Larbi *
 Pr. AOUI Sarra
 Pr. BAITE Abdelouahed *
 Pr. BALOUCH Lhousaine *
 Pr. BENZIANE Hamid *
 Pr. BOUTIMZINE Nourdine
 Pr. CHERKAOUI Naoual *
 Pr. EHIRCHIOU Abdelkader *
 Pr. EL BEKKALI Youssef *
 Pr. EL ABSI Mohamed
 Pr. EL MOUSSAOUI Rachid
 Pr. EL OMARI Fatima
 Pr. GHARIB Noureddine
 Pr. HADADI Khalid *
 Pr. ICHOU Mohamed *
 Pr. ISMAILI Nadia
 Pr. KEBDANI Tayeb
 Pr. LOUZI Lhoussain *
 Pr. MADANI Naoufel
 Pr. MAHI Mohamed *
 Pr. MARC Karima
 Pr. MASRAR Azlarab
 Pr. MRANI Saad *
 Pr. OUZZIF Ez zohra *
 Pr. RABHI Moncef *
 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

Mars 2009

Pr. ABOUZAHIR Ali *
 Pr. AGADR Aomar *
 Pr. AIT ALI Abdelmounaim *
 Pr. AKHADDAR Ali *

Chirurgie cardio vasculaire
 Traumatologie orthopédie
 Parasitologie
 Anesthésie réanimation
 Biochimie-chimie
 Pharmacie clinique
 Ophtalmologie
 Pharmacie galénique
 Chirurgie générale
 Chirurgie cardio-vasculaire
 Chirurgie générale
 Anesthésie réanimation
 Psychiatrie
 Chirurgie plastique et réparatrice
 Radiothérapie
 Oncologie médicale
 Dermatologie
 Radiothérapie
 Microbiologie
 Réanimation médicale
 Radiologie
 Pneumo phtisiologie
 Hématologie biologique
 Virologie
 Biochimie-chimie
 Médecine interne
 Radiologie
 Microbiologie
 Microbiologie
 Radiothérapie
 Chirurgie vasculaire périphérique
 Ophtalmologie
 Chirurgie générale
 Traumatologie-orthopédie
 Parasitologie
 Cardiologie

Médecine interne
 Pédiatrie
 Chirurgie Générale
 Neuro-chirurgie

*** Enseignants Militaires**

Pr. ALLALI Nazik
 Pr. AMINE Bouchra
 Pr. ARKHA Yassir
 Pr. BELYAMANI Lahcen *
 Pr. BJIJOU Younes
 Pr. BOUHSAIN Sanae *
 Pr. BOUI Mohammed *
 Pr. BOUNAIM Ahmed *
 Pr. BOUSSOUGA Mostapha *
 Pr. 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 Lamy
 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 *

Octobre 2010

Pr. ALILOU Mustapha
 Pr. AMEZIANE Taoufiq*
 Pr. BELAGUID Abdelaziz
 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

Radiologie
 Rhumatologie
 Neuro-chirurgie **Directeur Hôp.des Spécialités**
 Anesthésie Réanimation
 Anatomie
 Biochimie-chimie
 Dermatologie
 Chirurgie Générale
 Traumatologie-orthopédie
 Chirurgie Vasculaire Périphérique
 Hématologie clinique
 Chirurgie Générale
 Microbiologie
 Médecine interne
 Gynécologie obstétrique
 Rhumatologie
 Gastro-entérologie
 Pédiatrie
 Pédiatrie
 Chimie Thérapeutique
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Pédiatrie
 Hématologie biologique
 Chirurgie Générale
 Radiologie
 Cardiologie
 Pneumo-Phtisiologie

Anesthésie réanimation
 Médecine Interne **Directeur ERSSM**
 Physiologie
 Microbiologie
 Médecine Aéronautique
 Biochimie- Chimie
 Radiologie
 Chirurgie Pédiatrique
 Pédiatrie
 Radiologie
 Chirurgie Plastique et Réparatrice

*** Enseignants Militaires**

Pr. EL SAYEGH Hachem
Pr. ERRABIH Ikram
Pr. LAMALMI Najat
Pr. MOSADIK Ahlam
Pr. MOUJAHID Mountassir*
Pr. NAZIH Mouna*
Pr. ZOUAIDIA Fouad

Urologie
Gastro-Entérologie
Anatomie Pathologique
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Hématologie
Anatomie Pathologique

Decembre 2010

Pr. ZNATI Kaoutar

Anatomie Pathologique

Mai 2012

Pr. AMRANI Abdelouahed
Pr. ABOUELALAA Khalil *
Pr. BENCHEBBA Driss *
Pr. DRISSI Mohamed *
Pr. EL ALAOU MAMDI Mouna
Pr. EL OUAZZANI Hanane *
Pr. ER-RAJI Mounir
Pr. JAHID Ahmed
Pr. RAISSOUNI Maha *

Chirurgie pédiatrique
Anesthésie Réanimation
Traumatologie-orthopédie
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Pneumophtisiologie
Chirurgie Pédiatrique
Anatomie Pathologique
Cardiologie

Février 2013

Pr. AHID Samir
Pr. AIT EL CADI Mina
Pr. AMRANI HANCHI Laila
Pr. AMOR Mourad
Pr. AWAB Almahdi
Pr. BELAYACHI Jihane
Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain
Pr. BENCHEKROUN Laila
Pr. BENKIRANE Souad
Pr. BENNANA Ahmed*
Pr. BENSGHIR Mustapha *
Pr. BENYAHIA Mohammed *
Pr. BOUATIA Mustapha
Pr. BOUABID Ahmed Salim*
Pr. BOUTARBOUCH Mahjoub
Pr. CHAIB Ali *
Pr. DENDANE Tarek

Pharmacologie
Toxicologie
Gastro-Entérologie
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Réanimation Médicale
Anesthésie Réanimation
Biochimie-Chimie
Hématologie
Informatique Pharmaceutique
Anesthésie Réanimation
Néphrologie
Chimie Analytique et Bromatologie
Traumatologie orthopédie
Anatomie
Cardiologie
Réanimation Médicale

*** Enseignants Militaires**

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 JAOUDI 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 Meryem
 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 *

Pédiatrie
 Anesthésie Réanimation
 Radiologie
 Neuro-chirurgie
 Médecine Nucléaire
 Chimie Thérapeutique
 Toxicologie
 Pédiatrie
 Anatomie Pathologique
 Anatomie
 Anesthésie Réanimation
 Radiologie
 Physiologie
 Radiologie
 Médecine Nucléaire
 Pédiatrie
 Endocrinologie et maladies métaboliques
 Microbiologie
 Psychiatrie
 Radiologie
 Médecine Interne
 Pharmacologie
 Neuro-chirurgie
 Oncologie Médicale
 Pharmacognosie
 Chirurgie Pédiatrique
 Anatomie Pathologique
 Pharmacie Galénique *Vice-Doyen à la Pharmacie*
 Génétique
 Neurologie
 Ophtalmologie
 Neurologie
 Physiologie
 Rhumatologie
 Anatomie Pathologique
 Gastro-Entérologie
 Gastro-Entérologie
 Chirurgie Cardio-Vasculaire
 Gastro-Entérologie
 Chirurgie Pédiatrique
 Traumatologie Orthopédie

*** Enseignants Militaires**

AVRIL 2013

Pr. EL KHATIB MOHAMED KARIM *

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale

MARS 2014

Pr. ACHIR Abdellah
Pr. BENCHAKROUN Mohammed *
Pr. BOUCHIKH Mohammed
Pr. EL KABBAJ Driss *
Pr. EL MACHTANI IDRISSE Samira *
Pr. HARDIZI Houyam
Pr. HASSANI Amale *
Pr. HERRAK Laila
Pr. JANANE Abdellah *
Pr. JEAIDI Anass *
Pr. KOUACH Jaouad*
Pr. LEMNOUER Abdelhay*
Pr. MAKRAM Sanaa *
Pr. OULAHYANE Rachid*
Pr. RHISSASSI Mohamed Jaafar
Pr. SEKKACH Youssef*
Pr. TAZI MOUKHA Zakia

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

DECEMBRE 2014

Pr. ABILKACEM Rachid*
Pr. AIT BOUGHIMA Fadila
Pr. BEKKALI Hicham *
Pr. BENAZZOU Salma
Pr. BOUABDELLAH Mounya
Pr. BOUCHRIK Mourad*
Pr. DERRAJI Soufiane*
Pr. DOBLALI Taoufik
Pr. EL AYOUBI EL IDRISSE Ali
Pr. EL GHADBANE Abdedaim Hatim*
Pr. EL MARJANY Mohammed*
Pr. FEJJAL Nawfal
Pr. JAHIDI Mohamed*
Pr. LAKHAL Zouhair*
Pr. OUDGHIRI NEZHA
Pr. RAMI Mohamed
Pr. SABIR Maria
Pr. SBAI IDRISSE Karim*

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

*** Enseignants Militaires**

AOUT 2015

Pr. MEZIANE Meryem
Pr. TAHIRI Latifa

Dermatologie
Rhumatologie

PROFESSEURS AGREGES :**JANVIER 2016**

Pr. BENKABBOU Amine
Pr. EL ASRI Fouad*
Pr. ERRAMI Noureddine*
Pr. NITASSI Sophia

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

JUIN 2017

Pr. ABBI Rachid*
Pr. ASFALOU Ilyasse*
Pr. BOUAYTI El Arbi*
Pr. BOUTAYEB Saber
Pr. EL GHISSASSI Ibrahim
Pr. HAFIDI Jawad
Pr. OURAINI Saloua*
Pr. RAZINE Rachid
Pr. ZRARA Abdelhamid*

Microbiologie
Cardiologie
Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Oncologie Médicale
Oncologie Médicale
Anatomie
O.R.L
Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Immunologie

NOVEMBRE 2018

Pr. AMELLAL Mina
Pr. SOULY Karim
Pr. TAHRI Rajae

Anatomie
Microbiologie
Histologie-Embryologie-Cytogénétique

NOVEMBRE 2019

Pr. AATIF Taoufiq *
Pr. ACHBOUK Abdelhafid *
Pr. ANDALOUSSI SAGHIR Khalid *
Pr. BABA HABIB Moulay Abdellah *
Pr. BASSIR RIDA ALLAH
Pr. BOUATTAR TARIK
Pr. BOUFETTAL MONSEF
Pr. BOUCHENTOUF Sidi Mohammed *
Pr. BOUZELMAT Hicham *
Pr. BOUKHRIS Jalal *

Néphrologie
Chirurgie Réparatrice et Plastique
Radiothérapie
Gynécologie-obstétrique
Anatomie
Néphrologie
Anatomie
Chirurgie Générale
Cardiologie
Traumatologie-orthopédie

*** Enseignants Militaires**

Pr. CHAFRY Bouchaib *
Pr. CHAHDI Hafsa *
Pr. CHERIF EL ASRI Abad *
Pr. DAMIRI Amal *
Pr. DOGHMI Nawfal *
Pr. ELALAOUI Sidi-Yassir
Pr. EL ANNAZ Hicham *
Pr. EL HASSANI Moulay EL Mehdi *
Pr. EL HJOUJI Aabderrahman *
Pr. EL KAOUI Hakim *
Pr. EL WALI Abderrahman *
Pr. EN-NAFAA Issam *
Pr. HAMAMA Jalal *
Pr. HEMMAOUI Bouchaib *
Pr. HJIRA Naoufal *
Pr. JIRA Mohamed *
Pr. JNIE NE Asmaa
Pr. LARAQUI Hicham *
Pr. MAHFOUD Tarik *
Pr. MEZIANE Mohammed *
Pr. MOUTAKI ALLAH Younes *
Pr. MOUZARI Yassine *
Pr. NAOUI Hafida *
Pr. OBTEL Majdouline
Pr. OURRAI Abdelhakim *
Pr. SAOUAB Rachida *
Pr. SBITTI Yassir *
Pr. ZADDOUG Omar *
Pr. ZIDOUH Saad *

Traumatologie-orthopédie
Anatomie Pathologique
Neurochirurgie
Anatomie Pathologique
Anesthésie-réanimation
Pharmacie Galénique
Virologie
Gynécologie-obstétrique
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Anesthésie-réanimation
Radiologie
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
O.R.L
Dermatologie
Médecine Interne
Physiologie
Chirurgie Générale
Oncologie Médicale
Anesthésie-réanimation
Chirurgie Cardio-vasculaire
Ophtalmologie
Parasitologie-Mycologie
Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Pédiatrie
Radiologie
Oncologie Médicale
Traumatologie Orthopédie
Anesthésie-réanimation

*** 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. BARKIYOU Malika	Histologie-Embryologie
Pr. BOUHOUCHE Ahmed	Génétique Humaine
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz	Applications Pharmaceutiques
Pr. CHAHED OUZZANI Lalla Chadia	Biochimie-chimie
Pr. DAKKA Taoufiq	Physiologie
Pr. FAOUZI Moulay El Abbes	Pharmacologie
Pr. IBRAHIMI Azeddine	Biologie moléculaire/Biotechnologie
Pr. KHANFRI Jamal Eddine	Biologie
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRIS Med	Chimie Organique
Pr. REDHA Ahlam	Chimie
Pr. TOUATI Driss	Pharmacognosie
Pr. YAGOUBI Maamar	Environnement,Eau et Hygiène
Pr. ZAHIDI Ahmed	Pharmacologie

Mise à jour le 11/06/2020

KHALED Abdellah

Chef du Service des Ressources Humaines

FMPR

*** Enseignants Militaires**



DEDICACES

A la mémoire de ma défunte mère, Dalila Masmoudi

Il est très dur de s'exprimer... Tu es partie si tôt mais tu n'as jamais quitté notre esprit, ta bonté et ta gentillesse restent encore gravées dans la mémoire de tous.

J'aurai voulu que tu assistes à l'aboutissement de ces années de dur labeur, Dieu en a décidé autrement. Je sais que tu veilles toujours sur nous de la haut et c'est avec le cœur ému que je te dédie ce travail.

Que Dieu t'accorde la paix éternelle.

Je t'aime maman.

À mon cher papa, Abdelmalek Abouamal

À celui à qui je dois cette réussite. Tu es ma plus grande fierté et mon éternelle inspiration.

Tu as été le père et la maman en même temps, l'homme de toutes les situations, et le plus solide des repères, ta vaillance dépassent largement les limites de l'imaginable, et aucun mot ne saurait exprimer la gratitude que je te porte.

Ce travail est pour toi, tu es ce que j'ai de plus cher, j'espère pouvoir un jour te rendre, ne serait-ce qu'une petite partie de tout ce que tu m'as donné. J'espère être à la hauteur de ce que tu es.

Je t'aime et je te dédie l'ensemble de ce travail.

À Leila El Qandil, *À la femme forte et exceptionnelle que tu es, merci de nous avoir soutenu toutes ces années.*

À mes frères, Ismail, Hamza, Amine et Marwane,

À l'inconditionnel amour que je vous porte,

À votre bonté et votre générosité sans fin, à la joie que vous semez autour de vous et dans mon cœur.

Je suis très fière des hommes que vous êtes, merci pour votre soutien et vos encouragements.

Je vous souhaite tout ce qu'il y a de meilleur dans ce monde.

À la mémoire de mes grand-mères Aïcha HIMICH, et Zoubida EL ADDAL,

Aux exceptionnelles femmes que vous étiez,

Aux générations que vous avez éduqué,

À l'amour que je vous porte,

Que Dieu ait votre âme.

**À la mémoire de mes grands-pères, Seddik ABOUAMAL et Mohammed
MASMOUDI,**

Aux grands hommes que vous étiez,

Aux belles valeurs que vous nous avez inculqué,

Et qui resteront à jamais ancrées,

Je vous dédie ce travail,

Que Dieu ait votre âme.

À mes tantes Yasmine Masmoudi et Nadia Masmoudi

*Bien que vous soyez souvent loin des yeux, vous êtes toujours très près de mon
cœur. À votre présence dans ma vie, à votre soutien, aux beaux moments que
nous avons vécu et à tous ceux que nous vivrons.*

Et à tous les membres de ma famille,

À mes amies d'enfance,

À Soukaina Lakhssassi, à ta sensibilité et ta profondeur, et à toutes nos discussions uniques.

À Ghita Azzouzi, à ta douceur, ta bonté et à ta tout le temps que tu prends pour te préparer.

À Maria Semlali, la plus douce des dentistes (oui, c'est possible), à l'artiste que tu es, et à toutes nos aventures et fous rires ensemble.

À Hind Semlali, à l'enfant éternelle en toi et au rayon de soleil que tu es.

À la source inépuisable d'amour, de soutien, de réconfort et de bonheur que vous êtes. À tout ce que vous faites pour moi, inconditionnellement. À notre union, et au plaisir d'avoir vécu ces années à vos côtés. **À Taza** qui nous a réunies et jamais séparés.

À Chahinaze El Yachkouri, à ta Douceur Tanjaouia et à ton Humour Marrakchi, à la femme forte et acharnée que tu es.

À Oumaima Saber, à nos belles aventures, à nos souvenirs ensemble, et à toutes les musiques autour.

À Oumaima El Eulj, à ma compagne de route à la fac de médecine, à nos nuit blanches de préparation et à nos petits déjeuners ensemble. À la magnifique personne que tu es.

À Salim Hjej, à tout simplement l'homme que tu es , merci pour ta présence et ton soutien inconditionnel.

À mes chers ami(e)s, Oussama Ouadfel, Hamza Fadili, Manal Ait Daoud, Manaf El Ouali, Faycal El Harfi, À la singularité de chacun de vous, mais surtout à celle de nos amitiés.

À tous ceux qui me sont chers,



REMERCIEMENTS

À notre maître et Président de thèse,

Professeur Ali ABOUZAHIR

Professeur de l'Enseignement Supérieur et Chef du Centre Diagnostic à l'HIMMV

C'est un grand plaisir pour moi de vous voir présider et juger ma thèse. Votre compétence et votre modestie font de vous un exemple à suivre. Veuillez trouver dans ce travail le témoignage de mon respect.

À mon maître et Rapporteur de thèse,

Professeur Jamal FATIHI

Professeur Agrégé en Médecine Interne et Chef du Service Médecine Interne "B" à

L'HIMMV

Je suis très honorée que vous m'ayez proposé ce travail et aidée à le mener à bien. Je ne peux que vous remercier pour votre pédagogie, votre rigueur, votre sens clinique indéniable. Vous avez su me suivre et m'épauler tout au long de ce travail et pour tout cela je te suis vivement reconnaissante. En espérant avoir été à la hauteur de vos attentes, recevez ce jour l'expression de ma très haute considération et profond respect.

À mon maître et mon Co-Rapporteur,

Professeur Fadwa MAKOUAR

Professeur Assistante en Médecine Interne à l'HIMMV

Je vous suis très reconnaissante pour toute l'énergie que vous avez déployée, toute l'attention dont vous avez fait preuve durant ce travail. Je vous remercie d'avoir accepté de faire équipe avec moi, et d'avoir su me diriger depuis le début. J'espère avoir été à la hauteur de cette collaboration, et vous souhaite tout ce qu'il y a de meilleur.

À mon maître et Juge de thèse,

Professeur Youssef SEKKACH,

Professeur en Médecine Interne et chef du Service de Médecine Interne "A" a

I'HIMMV

*C'est un honneur que vous me faites en acceptant de siéger parmi les membres du jury
de cette thèse. Votre présence donne beaucoup de valeur à notre travail. Veuillez
trouver ici l'expression de mon plus profond respect, et ma sincère gratitude.*

À notre maître et Juge de thèse,

Professeur Wafa AMMOUR

Professeur Agrégé de médecine interne au CHU Ibn Sina

Je suis très honorée que vous ayez eu l'amabilité de faire partie de mon jury et de juger ce travail. Soyez assuré de ma reconnaissance et de ma très haute considération.

À notre maître et Juge de thèse,

Professeur Mohammed JIRA

Professeur Agrégé de médecine interne à l'HIMMV

Vous m'avez fait l'honneur de faire partie de mon jury. J'ai pu apprécier l'étendue de vos connaissances et vos grandes qualités humaines lors de mon passage d'externat au service. Veuillez accepter, Professeur, mes sincères remerciements et mon profond respect.

***LISTE
DES ABREVIATIONS***

Liste des abréviations

Ac anti-SLA	: Les anticorps anti-antigènes solubles du foie
Ac	: Anticorps
ADCC	: Antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity.
AEG	: Altération de l'état générale
Ag	: Antigène
ALAT	: Alanine aminotransférases
AMA	: Anticorps anti-mitochondries
ANA	: Anti-nuclear antibody
ANSM	: Agence nationale de sécurité du médicament
ASAT	: aspartate aminotransférases
BGSA	: Biopsie des glandes salivaires accessoires
BOM	: Biopsie ostéomédullaire
C3	: Complément 3
CBP	: Cholangite biliaire primitive
CDD	: Circonstances de découverte
CDR	: Complementary determining region
CH	: Domaine constant de la chaîne lourde
CL	: Domaine constant de la chaîne légère
CLL	: Chaîne légère libre
CM	: Cryoglobulinémies mixtes
CMV	: cytomégalovirus
CRP	: Protéine C réactive
DFG	: Débit de filtration glomérulaire
ENMG	: Électroneuromyogramme

EPO	: Érythropoïétine
EPS	: Electrophorèse des protéines sériques
Fab	: Fragment antigen binding
Fc	: Fragment cristallisable
GB	: Globules blancs
GGT	: Gamma glutamyl-transférase
GM	: Gammapathie monoclonale
GMM	: Gammapathie monoclonale maligne
GMSI	: Gammapathie monoclonale de signification indéterminée
HAI	: Hépatite auto-immune
Hb	: Hémoglobine
HMG	: Hépatomégalie
HMIMV	: Hôpital Militaire d'Instruction Mohamed V de Rabat
HTAP	: Hypertension artérielle pulmonaire
IF	: Immunofixation
IFPU	: Immunofixation des protéines urinaires
Ig	: Immunoglobuline
IMWG	: <i>International Myeloma Working Group</i> (IMWG).
IR	: Insuffisance rénale
IRM	: Imagerie par résonance magnétique
ISS	: International Staging System
LDH	: Lactate deshydrogénase
LLC	: Leucémie lymphoïde chronique
LNH	: Lymphome non hodgkinien
Ly	: Lymphocyte

MALT	: Tissus lymphoïdes associés aux muqueuses
MGCS	: Monoclonal gammopathy of clinical significance
MGRS	: Monoclonal gammopathy of renal significance)
MM	: Myélome multiple
Mono	: Monocyte
NFS	: Numération formule sanguine
OMS	: Organisation mondiale de la santé
ORL	: Otorhinolaryngologie
PAL	: Phosphatases alcalines
PBH	: Ponction biopsie hépatique
PBR	: Ponction biopsie rénale
PM	: Poids moléculaire
PNN	: Polynucléaires neutrophiles
Pq	: Plaquette
PSA	: L'antigène prostatique spécifique
RR	: Risque relatif
TDM	: Tomodensitométrie
VH	: Domaine variable de la chaîne lourde
VHB	: Virus de l'hépatite B
VHC	: Virus de l'hépatite C
VHS	: Virus herpès simplex
VIH	: Virus de l'immunodéficience humaine
VL	: Domaine variable de la chaîne légère
VS	: Vitesse de sédimentation

***LISTE
DES ILLUSTRATIONS***

Liste des figures

Figure 1: Répartition des patients selon le genre	8
Figure 2: Répartition des patients selon la tranche d'âge.....	9
Figure 3: Circonstances de découverte.....	10
Figure 4: Répartition des principales manifestations cliniques	12
Figure 5: Répartition des isotypes du composant monoclonal	13
Figure 6: Répartition des isotypes des chaînes légères.....	14
Figure 7: Répartition des étiologies des gammopathies monoclonales.....	20
Figure 8: Répartition des hémopathies malignes	20
Figure 9: Répartition des gammopathies réactionnelles	21
Figure 10: Structure générale d'une immunoglobuline.....	25
Figure 11: Les composants de la molécule d'Ig.....	27
Figure 12: Hétérogénéité des immunoglobulines.....	29
Figure 13: Électrophorèse des protéines normale	31
Figure 14: Électrophorèse des protéines objectivant un pic monoclonal.	32
Figure 15: Immunofixation des protéines sériques	33
Figure 16: Les différentes atteintes multiviscérales rencontrées lors d'une d'amylose AL systémique.....	48
Figure 17: Evaluation et surveillance d'une gammopathie monoclonale de signification indéterminée (GMSI) : recommandations de l'International Myeloma Working Group (IMWG).	63

Liste des tableaux

Tableau 1: Résultats de l'hémogramme chez nos patients	16
Tableau 2: Distribution isotypique des gammopathies monoclonales selon les séries	38
Tableau 3: Résumé des critères diagnostiques définis par le groupe international d'étude du myélome d'après	43
Tableau 4: Classification de DURIE et SALMON	45
Tableau 5: Classification de l'ISS.	46
Tableau 6: Principaux signes cliniques et syndromes observés au moment du diagnostic d'amylose AL	48
Tableau 7: Principales données biologiques initiales dans l'amylose AL	49
Tableau 8: Les atteintes d'organes présentes chez nos patients atteints d'Amylose AL	49
Tableau 9: Résultats des examens biologiques de nos patients atteints d'amylose AL.	50
Tableau 10: Répartition en fonction des différents isotypes	51
Tableau 11: Score pronostique d'atteinte cardiaque de la MAYO Clinic.	52
Tableau 11: Distribution selon le Stade mayo Clinic.....	53
Tableau 13: score de Matutes.....	57
Tableau 14: Classification de Binet.....	57
Tableau 15: Critères diagnostiques POEMS.....	59
Tableau 16: Paramètres anamnestique, biologique, histologique, et radiologique des patients atteint d'hépatopathies chroniques.....	65
Tableau 17: Paramètres anamnestique, biologique, histologique, et radiologique des patients atteint de Spondylodiscites.....	68



SOMMAIRE

INTRODUCTION	1
MATERIEL ET METHODES.....	4
1 Type et lieu d'étude.....	5
2 Période d'étude	5
3 Population étudiée	5
3.1 Critères d'inclusion.....	5
3.2 Critères d'exclusion	5
4 Recueil des données	5
4.1 Données démographiques	6
4.2 Données cliniques	6
4.3 Données biologiques	6
4.4 Données radiologiques	6
4.5 Données histopathologiques	6
5 Analyse statistique	6
RÉSULTATS	7
1. Données démographiques.....	8
1.1 Répartition des patients selon le genre	8
1.2 Répartition des patients selon l'âge	9
2. Données cliniques	10
2.1 Circonstances de découverte	10
2.2 Manifestations cliniques (Figure 4).....	11
3. Données paracliniques.....	12

3.1 Composant monoclonal	12
3.2 Hémogramme (Tableau 1)	14
3.3 Bilan inflammatoire : VS et CRP	16
3.4 Calcémie	17
3.5 Fonction rénale	17
3.6 Données histopathologiques.....	17
3.6.1 Myélogramme	17
3.6.2 Biopsie ostéomédullaire	17
3.6.3 Biopsie des glandes salivaires accessoires (BGSA)	18
3.6.4. Ponction biopsie rénale (PBR).....	18
3.6.5. Biopsie Hépatique	18
3.7. Données radiologiques.....	18
3.7.1 Radiographies standards.....	18
3.7.2 Tomodensitométrie (TDM) et Imagerie par résonnance magnétique (IRM)	19
4. Diagnostic étiologique.....	19
DISCUSSION	22
I/Rappel	23
1. Rappel sur les Immunoglobulines	23
1.1 Définition	23
1.2 Classification des immunoglobulines	23
1.3 Structure des immunoglobulines	23
1.3.1 Structure de base	23
1.3.2 Fragmentation des immunoglobulines	25

1.3.3 Les composants de la molécule d'Ig	26
a- Les chaînes légères	26
b- Les chaînes lourdes	26
c- Les cupules glucidiques	27
1.3.4 Hétérogénéité des Ig	27
1.4 Fonction des immunoglobulines	29
1.4.1 Fonction de reconnaissance	30
1.4.2 Fonctions biologiques des immunoglobulines	30
2. Méthodes diagnostiques d'une gammapathie monoclonale	31
2.1 Électrophorèse des protéines des protéines sériques.....	31
2.2 Immunofixation des protéines sériques.....	33
2.3 Dosage pondéral des immunoglobulines.....	34
2.4 Dosage des chaînes légères circulantes.....	34
2.5 Immunofixation des protéines urinaires.....	34
II/Discussion de nos résultats	35
1. Caractéristiques épidémiologiques et cliniques des gammapathies monoclonales.....	35
1.1 Fréquence des gammapathies monoclonales.....	35
1.2 Répartition de gammapathies monoclonales selon l'âge et le sexe	35
1.2.1. Âge.....	35
1.2.2. Sexe ratio.....	35
1.3 Manifestations cliniques.....	35
2 Caractéristiques biochimiques des gammapathies monoclonales.....	37
2.1 Répartition des gammapathies monoclonales selon l'isotype	37

2.2 Répartition des gammopathies monoclonales selon le type des chaînes légères.....	38
2.3 Autres paramètres biologiques	38
3. Répartition des gammopathies monoclonales selon les étiologies.....	40
3.1. Gammopathies monoclonales associées aux hémopathies malignes	40
a- Gammopathies monoclonales et myélome multiple.....	40
b-Gammopathies monoclonales et l'amylose AL	46
c-Gammopathies monoclonales et Lymphome	53
d-Gammopathies monoclonales et LLC	55
3.2. Gammopathies monoclonales de signification indéterminée	61
3.3. Gammopathies réactionnelles	64
a-Gammopathies monoclonales et hépatopathies chroniques.....	64
b-Gammopathies monoclonales et néoplasies solides.....	66
c-Gammopathies monoclonales et infections.....	67
d-Gammopathies monoclonales et la myopathie inflammatoire.....	68
e-Gammopathies monoclonales et cryoglobulinémie.....	70
CONCLUSION.....	72
RÉSUMÉS	74
ANNEXE.....	78
BIBLIOGRAPHIE	84



INTRODUCTION

Une gammapathie monoclonale (GM) désigne la présence d'une immunoglobuline (Ig) constituée d'un même type de chaîne lourde et d'un même type de chaîne légère (kappa ou lambda). Ce terme fait référence à la migration des immunoglobulines monoclonales au niveau de l'aire des gammaglobulines sur l'électrophorèse des protéines sériques (EPS). Elle est l'expression d'une prolifération clonale lymphocytaire et/ou plasmocytaire bénigne ou maligne (1).

Le vieillissement de la population, la généralisation de la pratique de L'EPS et l'amélioration des techniques utilisées conduisent de plus en plus souvent à la découverte d'un pic d'immunoglobuline monoclonale. Sa prévalence est en effet, de nos jours, importante puisqu'elle est estimée à 1% dans la population générale et à 3% chez les sujets de plus de 50 ans (2).

Si la découverte d'une immunoglobuline monoclonale est le plus souvent fortuite, suite à la réalisation d'une EPS dans le cadre d'un bilan systématique, elle peut aussi être recherchée devant des circonstances cliniques ou biologiques évocatrices.

Les GM constituent un groupe très hétérogène de maladies. Le problème essentiel devant une immunoglobuline monoclonale est de poser le diagnostic étiologique. En effet, les GM peuvent être classées en trois groupes :

- Les gammapathies monoclonales malignes (GMM) constituées essentiellement par le myélome, la maladie de Waldenström, l'amylose, les maladies des chaînes lourdes et les autres syndromes lymphoprolifératifs chroniques B.
- Les gammapathies monoclonales de signification indéterminée (GMSI).

- Les gammopathies réactionnelles associées à certaines pathologies connues bénignes ou malignes.

L'objectif de notre travail est de décrire les caractéristiques épidémiologiques, immunochimiques et étiologiques des GM diagnostiquées sur une période d'un an dans le service de médecine interne B de l'Hôpital Militaire d'Instruction Mohamed V de Rabat (HMIMV)



MATERIEL ET METHODES

1 Type et lieu d'étude

Il s'agit d'une étude rétrospective à visée descriptive, réalisée à partir des dossiers cliniques colligés au niveau du service de médecine interne B de l'HMIMV-Rabat.

2 Période d'étude:

L'étude s'est étalée sur une période d'un an (de Décembre 2018 à Décembre 2019)

3 Population étudiée :

3.1 Critères d'inclusion:

Nous avons analysé les dossiers de 30 patients hospitalisés dans le service de médecine interne B de l'HMIMV-Rabat ayant un pic monoclonal à l'EPS, ou une hypogammaglobulinémie qui s'est révélée être une immunoglobuline monoclonale à l'IF (Immunofixation).

3.2 Critères d'exclusion :

Les dossiers inexploitable ont été systématiquement exclus de l'étude

4 Recueil des données:

Les ressources de notre étude étaient les dossiers des patients admis au service. Ces derniers ont été retirés des archives du service après établissement de la liste des patients à partir des registres des admissions au cours de la période d'étude.

Le recueil des données a été fait par le biais d'une fiche d'exploitation préétablie (Annexe 1), comportant les données suivantes pour chaque malade:

4.1 Données démographiques :

Identité, âge, sexe.

4.2 Données cliniques :

Circonstances de découverte, manifestations cliniques

4.3 Données biologiques :

L'EPS et l'IF des protéines sériques, NFS, Calcémie, Fonction rénale.

4.4 Données radiologiques :

Radiographies standards et autres techniques d'imagerie (TDM et IRM) si réalisées

4.5 Données histopathologiques :

Myélogramme et éventuelles biopsies si réalisés

5 Analyse statistique

Pour assurer un traitement optimal des données recueillies par le biais des fiches, l'usage du logiciel EXCEL 2010 comme support informatique nous a permis de réaliser les analyses et en tirer les synthèses qui seront présentées dans la partie « Résultats ».



1. Données démographiques

Au cours de notre étude nous avons pu individualiser 30 cas de gammopathies monoclonales sur 480 patients hospitalisés durant cette période soit un pourcentage de 6%.

1.1 Répartition des patients selon le genre :

Sur les 30 dossiers retenus, 21 (70 %) étaient des hommes et 9 (30 %) étaient des femmes (Figure 1). Le sexe ratio H/F = 2,3

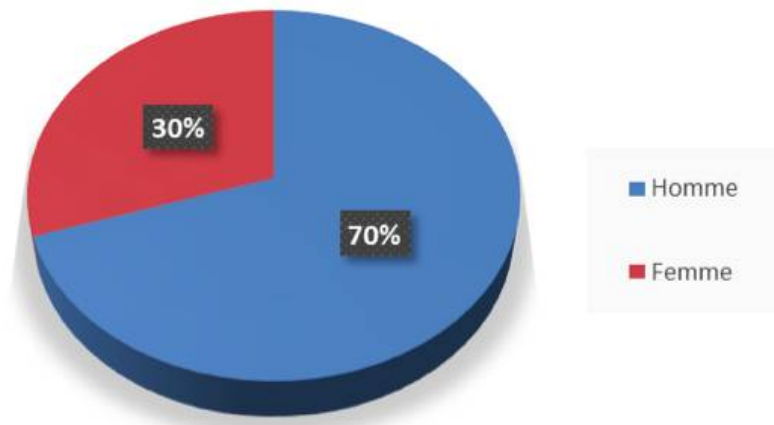


Figure 1: Répartition des patients selon le genre

1.2 Répartition des patients selon l'âge :

La moyenne d'âge de nos patients au moment de la découverte de la gammopathie était de 70,7 ans avec des extrêmes allant de 53 ans à 103 ans.

La tranche d'âge entre 70 et 90 ans représentait les 2/3 des cas (66,66%) (Figure 2).

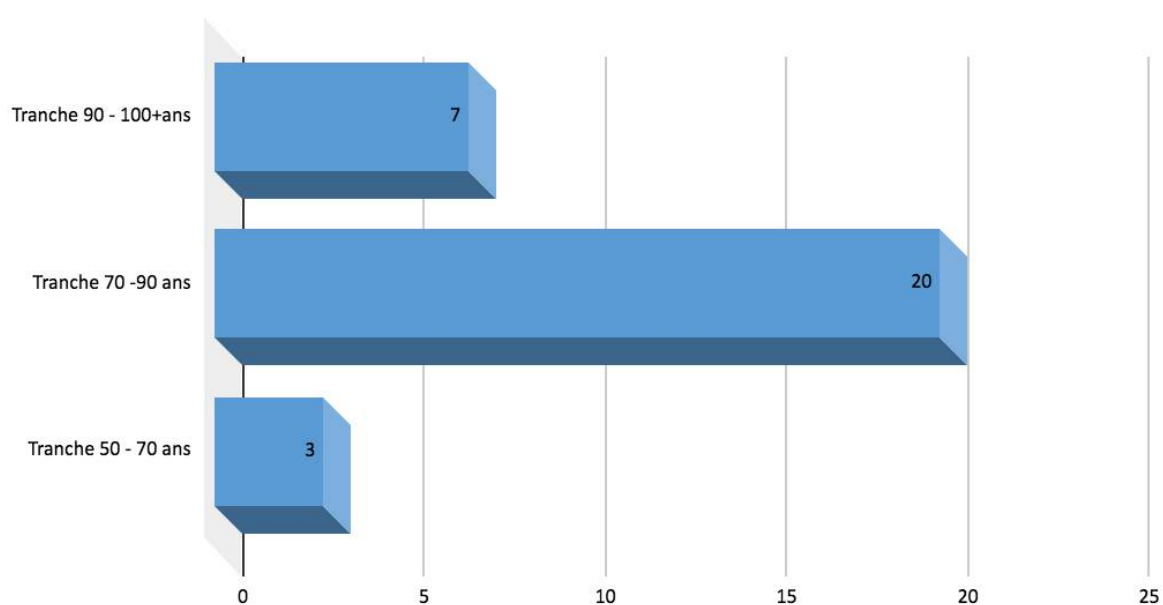


Figure 2: Répartition des patients selon la tranche d'âge

2. Données cliniques :

2.1 Circonstances de découverte:

18 des gammopathies monoclonales (60%) étaient de découverte fortuite contre 12 cas de découverte symptomatique (40%) (Figure 3).

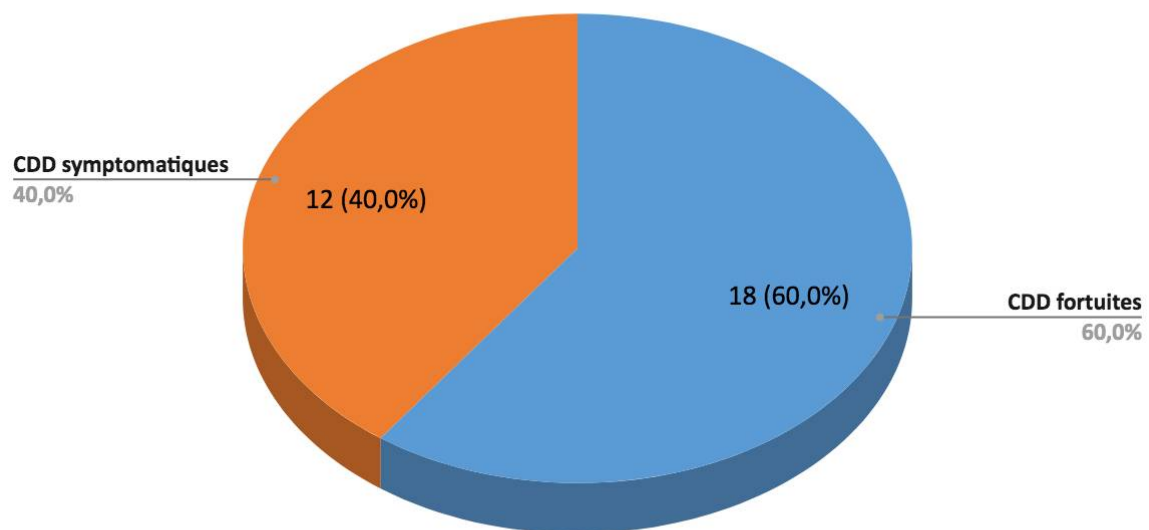


Figure 3: Circonstances de découverte

2.2 Manifestations cliniques (Figure 4)

L'altération de l'état général (AEG) avait dominé les différentes présentations cliniques, elle était ainsi rapportée chez 18 de nos patients soit 60% des cas.

Les signes osseux étaient objectivés chez 11 de nos patients soit 36,6%, dominés par les douleurs osseuses diffuses.

Le syndrome anémique était constaté chez 10 de nos patients soit 33%, représenté essentiellement par la pâleur cutanéomuqueuse, l'asthénie et la dyspnée.

Les signes infectieux étaient notés chez 5 de nos patients soit 16,6% des cas.

Le syndrome tumoral était rapporté chez 7 patients soit 23,3% des cas, fait d'adénopathies, hépatomégalie et splénomégalie.

Les signes neurologiques étaient présents chez 2 de nos patients soit 6,6%, faits de névralgies cervico-brachiales et sciatalgies.

Les signes rénaux étaient présents chez 9 de nos patients soit 30%, faits d'hématurie et de protéinurie à la bandelette urinaire.

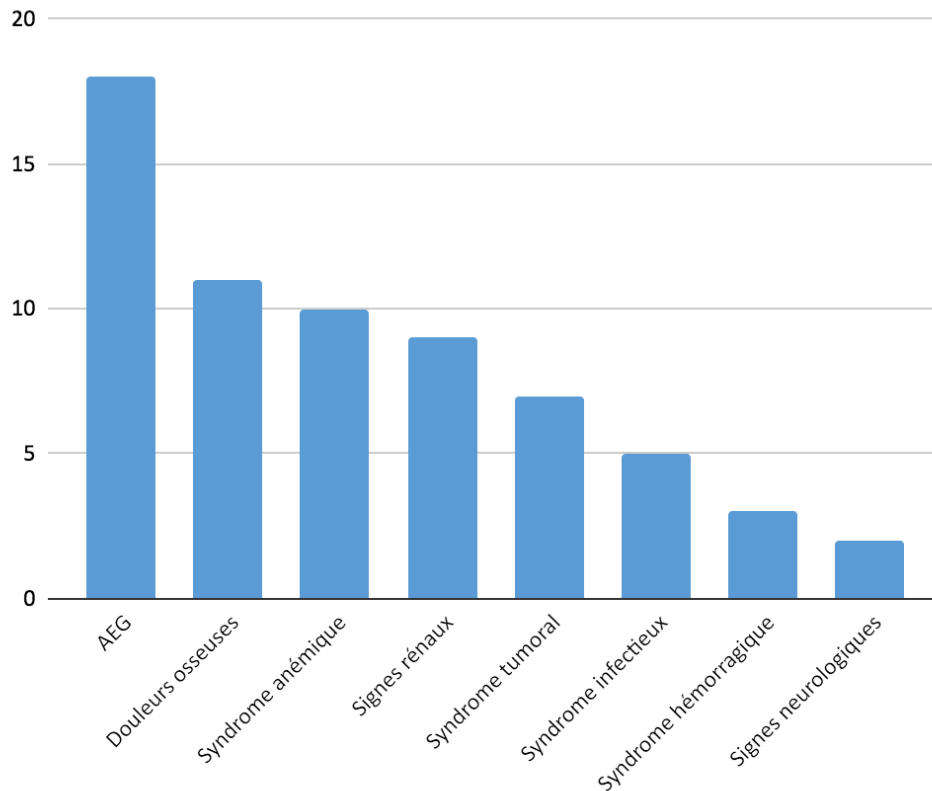


Figure 4: Répartition des principales manifestations cliniques

3. Données paracliniques

3.1 Composant monoclonal

Le pic monoclonal était observé à l'EPS chez 27 patients soit une fréquence de 90%. 3 patients soit 10% avaient présenté une hypogammaglobulinémie et chez qui l'IF avait révélé la présence d'une immunoglobuline monoclonale. Le taux moyen du composant monoclonal était 12,5 g/l avec des extrêmes de 3 et 49 g/l.

L'IF était réalisée chez nos 30 patients, l'immunoglobuline monoclonale objectivée était complète chez 25 patients soit 83,3% des cas. Elle était par ailleurs uniquement représentée par la chaîne légère chez 5 patients soit 16,6% des cas.

L'Ig G était le principal isotype retrouvé chez 18 patients avec une fréquence de 60% suivie de l'isotype Ig A chez 4 patients soit 13,3% des cas, et enfin de l'isotype Ig M chez 3 patients soit 10% des cas (Figure 5).

L'isotype de chaînes légère majoritairement objectivé chez nos patients correspondait à la chaîne légère κ présente chez 16 patients avec une fréquence de 53.3%, l'isotype λ était quant à lui identifié chez 14 de nos patients soit 46.7% des cas (Figure 6).

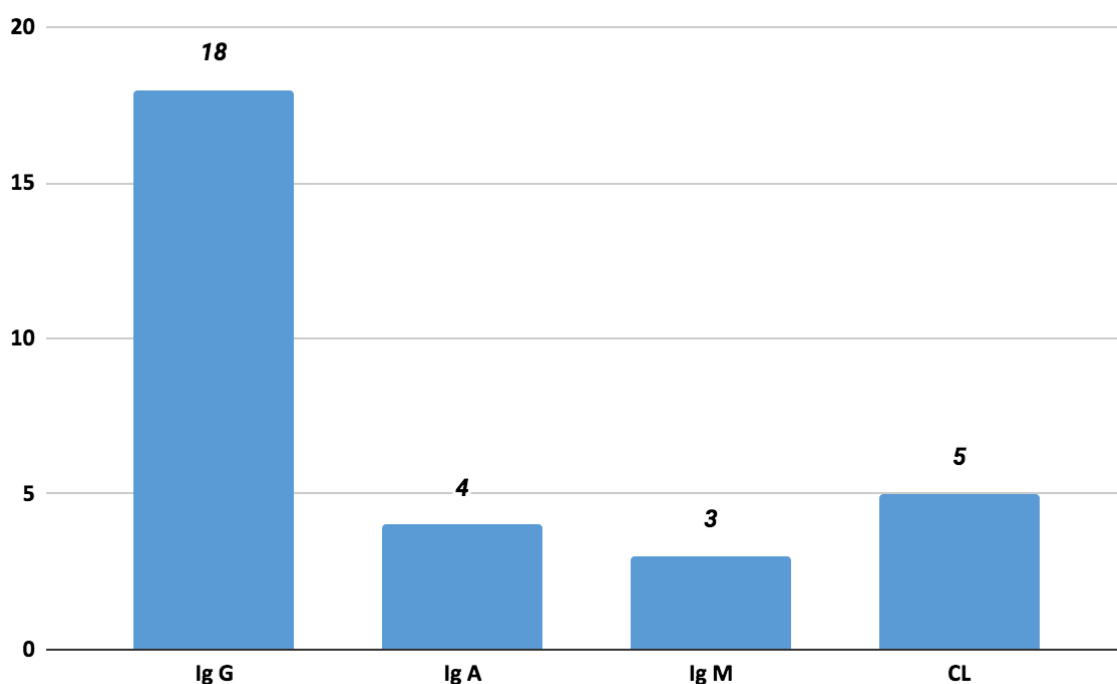


Figure 5: Répartition des isotypes du composant monoclonal

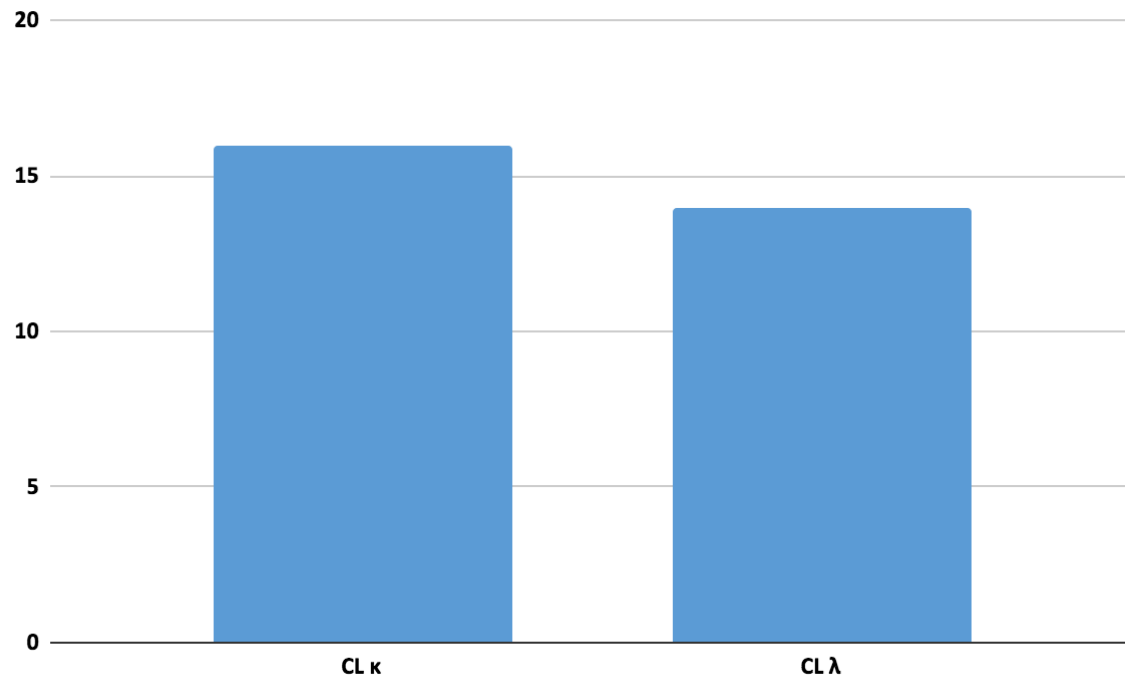


Figure 6: Répartition des isotypes des chaînes légères

3.2 Hémogramme (Tableau 1)

Le taux moyen d'hémoglobine (Hb) était de 10,3 g/dl, avec une valeur minimale de 3,2g/dl. L'anémie était objectivée chez 18 patients soit 60% des cas. Elle était normochrome normocytaire chez 13 patients soit 43,3% des cas, et hypochrome microcytaire chez 5 patients soit 16,6% des cas.

Le taux moyen des leucocytes (GB) était de 7990,6 éléments/mm³ avec des extrêmes de 3600 et 24000 éléments/ mm³. L'hyperleucocytose était observée chez 5 patients soit 16,6% des cas, la leucopénie était présente chez 2 de nos patient soit 6,6%.

La moyenne des polynucléaires neutrophiles (PNN) chez nos patients, était de 5098 éléments/mm³ avec des extrêmes de 170 et 16 900 élément/mm³. Une polynucléose neutrophile était notée chez 4 patients soit 13,3% des cas, la neutropénie était présente chez 3 patients soit 10%.

Le taux moyen des lymphocytes (Ly) chez nos patients, était de 2180 éléments/mm³ avec des extrêmes de 600 et 11600 éléments/mm³, la lymphopénie était observée chez 4 de nos patients soit 13,3% des cas, et l'hyperlymphocytose était notée chez 2 patients soit 6,6% des cas.

La moyenne des monocytes (Mono) dans notre série, était de 773 éléments/mm³ avec une valeur maximale de 4600 éléments/mm³, la monocytose était objectivée chez 4 patients soit 13.3% des cas.

La moyenne des plaquettes (Pq) chez nos patients, était de 250 466 éléments/mm³ avec des extrêmes de 97 000 et 462 000 éléments/mm³, la thrombopénie était observée chez 4 patients soit 13,3% des cas.

Tableau 1: Résultats de l'hémogramme chez nos patients

Paramètre	Taux	Nombre de cas	Pourcentage (%)
Hémoglobine	Normale	12	40%
	$10 \leq \text{Hb} < \text{Normale}$	5	13,3%
	$8,5 \leq \text{Hb} < 10$	6	20%
	< 8	7	23,3%
Leucocytes	$4\ 000 \leq \text{GB} \leq 10\ 000$	23	76,6%
	$> 10\ 000$	5	16,6%
	$< 4\ 000$	2	6,6%
PNN	$1\ 800 \leq \text{PNN} \leq 7\ 000$	23	76,6%
	$> 7\ 000$	4	13,3%
	$< 4\ 000$	3	10%
Lymphocytes	$1\ 500 \leq \text{Ly} < 4\ 000$	24	80%
	$> 4\ 000$	2	6,6%
	$< 1\ 500$	4	13,3%
Monocytes	$100 < \text{Mono} \leq 1\ 000$	26	86,6%
	> 1000	4	13,3%
Plaquettes	$150.000 \leq \text{Pq} \leq 400.000$	25	83,3
	$< 150\ 000$	4	13,3%
	$> 400\ 000$	1	3,3%

3.3 Bilan inflammatoire : VS et CRP

La valeur moyenne de la vitesse de sédimentation était de 63 mm/ H1. Elle était accélérée chez 17 patients soit 56,6% des cas avec une valeur maximale de 105 mm.

Le taux moyen de la CRP (76,6%), était de 25,5 mg/l avec une valeur maximale de 86,6 mg/l. Elle était élevée chez 18 patients soit 60% des cas.

3.4 Calcémie

La calcémie moyenne était de 98,5 mg/l avec des valeurs extrêmes de 81 et 160 mg/l. L'hypercalcémie était sévère chez 4 patients soit 13,3% des cas.

3.5 Fonction rénale

Le taux moyen de créatinine sérique était de 24,7 mg/l. Le débit de filtration glomérulaire (DFG) médian était de 61 ml/min/1.73m², avec des extrêmes de 5 et 160 ml/min/1.73m². 10 de nos patients présentaient une insuffisance rénale soit 33,3%.

3.6 Données histopathologiques

3.6.1 Myélogramme

Le myélogramme était réalisé chez 17 patients de notre série soit 56,6%. Parmi ces patients, 2 avaient une plasmocytose médullaire importante > 30%, 5 avait une plasmocytose entre 10 et 30%, 2 avaient une plasmocytose médullaire ≤ 10% avec des éléments dystrophiques. Le myélogramme était normal chez 8 patients soit 26,6%.

3.6.2 Biopsie ostéomédullaire

La biopsie ostéomédullaire était réalisée chez 2 de nos patients, elle avait mis en évidence une infiltration médullaire plasmocytaire chez ces deux patients allant jusqu'à 92% confirmant ainsi le diagnostic de Myélome multiple dans les 2 cas.

3.6.3 Biopsie des glandes salivaires accessoires (BGSA)

La BGSA était réalisée chez 5 patients, elle avait objectivé des dépôts amyloïdes périvasculaires AL chez 1 patient en faveur du diagnostic d'amylose AL. Une sialite chronique non spécifique était identifiée chez 3 patients et la BGSA était normale chez un patient.

3.6.4. Ponction biopsie rénale (PBR)

4 patients de notre série avaient bénéficié d'une PBR. Une atteinte myélomateuse était identifiée chez 3 de nos patients. Une atteinte amyloïde était présente chez 1 patient.

3.6.5. Biopsie Hépatique

La biopsie hépatique était effectuée chez 2 patients. Elle avait objectivé dans les deux cas un aspect d'hépatopathie chronique, le premier cas en faveur d'une HAI, et le deuxième cas en faveur d'une CBP.

3.7. Données radiologiques

3.7.1 Radiographies standards:

La présence de lésions ostéolytiques était objectivée chez 5 de nos patients soit 16,6% des cas, ces lésions étaient le plus souvent des lacunes à l'emporte-pièce et localisées préférentiellement au niveau du crâne.

Une ostéocondensation était observée chez un patient, associée à des tassements vertébraux.

Les autres lésions osseuses observées dans notre série de cas, correspondaient le plus souvent à des lésions osseuses dégénératives.

3.7.2 Tomodensitométrie (TDM) et Imagerie par résonnance magnétique (IRM)

Ces deux examens avaient pu objectiver :

- Un spondylodiscite infectieuse avec atteinte de l'articulation coxo-fémorale droite chez un patient.
- Des signes radiologiques d'hépatopathie chronique chez 3 de nos patients.
- Des localisations secondaires pulmonaires d'un cancer prostatique avec adénopathies.
- Une atteinte multifocale avec infiltration rachidienne diffuse sévère chez 2 de nos patients atteints de myélome multiple à forte masse tumorale et dont l'un présentait une lésion menaçante de la C3 ainsi que de l'extrémité supérieure du fémur.

4. Diagnostic étiologique

Les étiologies de la gammopathie monoclonale dans notre série étaient réparties comme suit (Figure 7) :

- 12 cas d'hémopathies malignes (40%)
- 7 cas de GMSI (23,3%)
- 11 cas de gammopathies réactionnelles (36,6%)

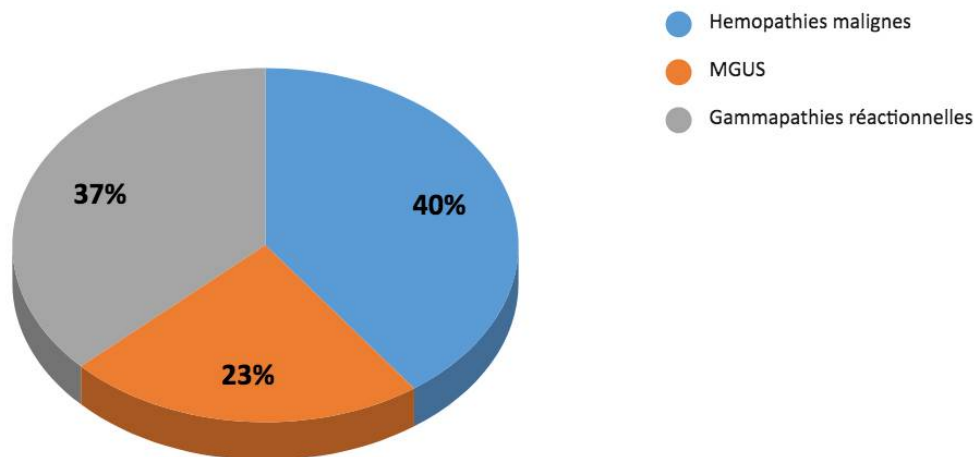


Figure 7: Répartition des étiologies des gammopathies monoclonales

Les gammopathies monoclonales malignes représentaient 40% de notre série soit 12 cas. Le myélome multiple était ainsi la première hémopathie maligne associée avec 7 cas (23,3%), suivi de l'Amylose AL dans 2 cas (6,6%), un cas de lymphome non hodgkinien (3,3%) avait été noté, ainsi qu'un cas (3,3%) de leucémie lymphoïde chronique (LLC) et un cas (3,3%) de syndrome de POEMS.

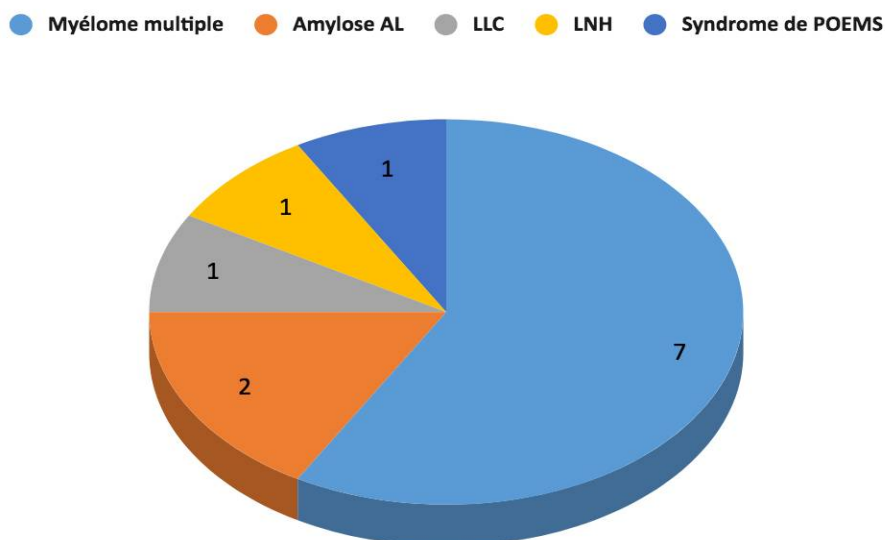


Figure 8: Répartition des hémopathies malignes

Les gammopathies réactionnelles quant à elles étaient retrouvées chez 11 patients (37%) . Il s'agissait dans 4 cas (13,3%) d'hépatopathies chroniques (cholangite biliaire primitive et hépatites auto-immune), dans 3 cas (10%) de néoplasies solides (cancers de la prostate), dans 2 cas (6,6%) secondaires à des infections (spondylodiscites), dans un 1 cas (3,3%) de myopathie inflammatoire et dans 1 cas (3,3%) de cryoglobulinémie type 2 essentielle.

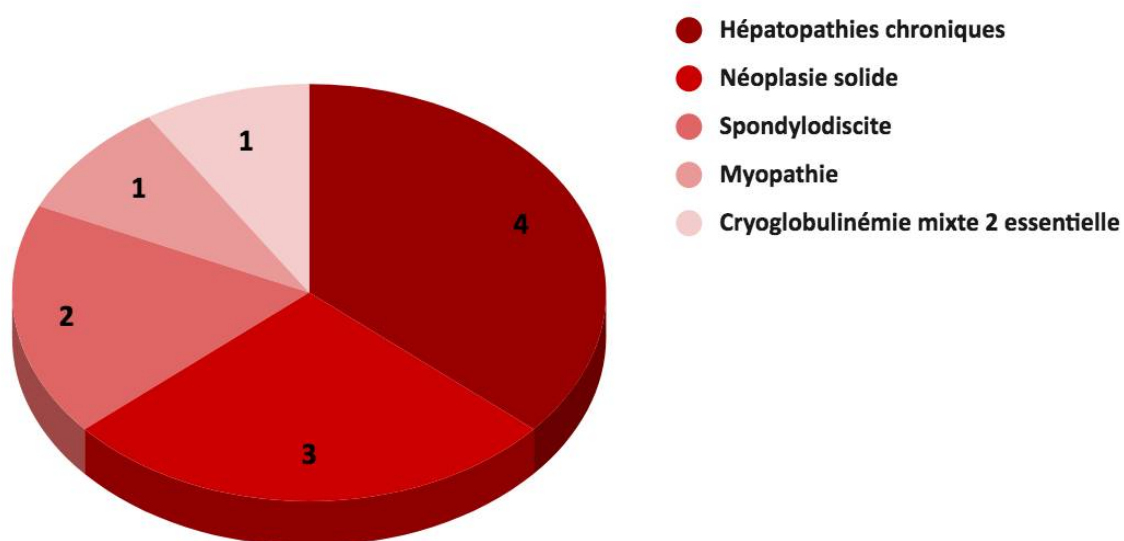


Figure 9: Répartition des gammopathies réactionnelles



DISCUSSION

I/Rappel:

1. Rappel sur les Immunoglobulines:

1.1 Définition :

Les immunoglobulines constituent une famille de protéines globulaires (globulines) largement représentées dans le sérum et liquides biologiques des vertébrés. Elles sont également présentes à la surface des lymphocytes B dont elles constituent les récepteurs spécifiques pour l'Ag (3). Elles sont produites par les Lymphocytes B et les plasmocytes qui en dérivent après stimulation antigénique. Ce sont les effecteurs de l'immunité spécifique humorale (3).

1.2 Classification des immunoglobulines:

Plus de 10^8 variétés d'anticorps peuvent être synthétisées en réponse aux nombreuses stimulations antigéniques que subit chaque individu. Classée selon la nomenclature internationale reconnue par l'OMS en 5 classes grâce aux différentes méthodes d'exploration des protéines plasmatiques : IgG, IgA, IgM, IgD et IgE.

1.3 Structure des immunoglobulines:

1.3.1 Structure de base :

Elucidation de la structure des Ig, grâce aux travaux de Porter et Edelman entre 1959 et 1969 (prix Nobel 1972). Malgré la variété extraordinaire de leur spécificité anticorps, les Ig possèdent en commun, une structure de base symétrique en "Y" et pluricaténaire comprenant 4 chaînes polypeptidiques :

- Deux chaînes légères identiques "L" (Light) de PM = 23.500 Da et qui peuvent être de deux types : Kappa (κ) ou lambda (λ)

- Deux chaînes lourdes identiques "H" (Heavy) de PM compris entre 50.000 et 80.000 Da et qui peuvent être : gamma (γ), alpha (α), mu (μ), delta (δ) ou epsilon (ϵ). Ces chaînes sont reliées entre elles par des ponts disulfures intercaténaux et par des liaisons non covalentes.

Les chaînes lourdes et légères contiennent des ponts disulfures intracaténaux, chaque pont permettant la formation d'une boucle peptidique qui représente la partie centrale d'une région fonctionnelle d'environ 100 aa appelée domaine. Les Ig comportent 4 ou 5 domaines par chaîne H (un domaine variable ou VH, et 3 ou 4 domaines constants ou CH) et deux domaines par chaîne L (un VL et un CL).

Il existe sur les chaînes lourdes une séquence relativement linéaire appelée : région charnière (Hinge region), cette région constitue la cible des enzymes protéolytiques et permet à la molécule d'Ig une certaine flexibilité.

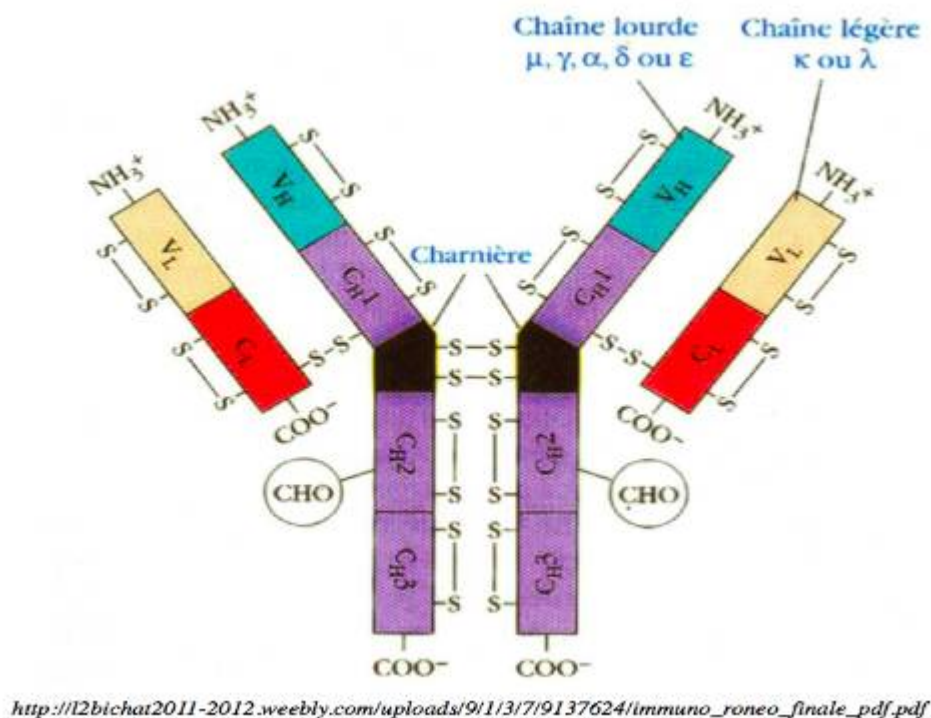


Figure 10: Structure générale d'une immunoglobuline

1.3.2 Fragmentation des immunoglobulines :

L'utilisation des enzymes protéolytiques (papaïne, pepsine) a permis de mener les premières études structurales sur l'Ig G de lapin.

- Deux fragments Fab « **Fragment antigen binding** » identiques, correspondant à la moitié N terminale d'une chaîne lourde et à la totalité d'une chaîne légère.

- Un fragment Fc « **Fragment cristallisable** » (parce qu'il se cristallise à froid) qui correspond à l'ensemble des deux moitiés restantes des chaînes lourdes et qui porte la plupart des glucides et les structures responsables des propriétés biologiques spécifiques de chaque classe d'Ig.

1.3.3 Les composants de la molécule d'Ig :

a- Les chaînes légères :

Elles comportent entre 212 et 220 aa. Il existe deux types de chaînes légères (κ et λ) retrouvés chez tous les mammifères mais en proportions variables selon l'espèce (1/3 de λ et 2/3 de κ chez l'Homme). Se divisent en deux parties sensiblement égales d'environ 107 aa chacune :

- Une région variable (VL) : correspondant à la moitié N terminale, comportant un pont disulfure intra-caténaire formant la boucle VL et faisant partie du site anticorps. Séquence primaire variable d'une molécule à l'autre, mais cette variabilité est inégalement répartie. Il existe : Des régions peu variables constituant la charpente (Framework) ; et des zones hypervariables dénommées CDR (Complementary Determining Region).

- Une région constante (CL) : représentée par la partie C terminale avec un pont disulfure intra-caténaire formant la boucle CL et responsable de la différence antigénique entre les chaînes κ et λ .

b-Les chaînes lourdes :

Elles comprennent environ 446 aa et sont subdivisées en deux parties :

- Une partie variable N terminale (VH) : d'environ 110 aa, située dans le fragment Fab et comportant une boucle VH formée par un pont disulfure intra-caténaire. Séquence primaire variable d'une molécule à une autre; cette variabilité est inégalement répartie avec : Des régions constituant la charpente (Framework) qui sont peu variables; et d'autres zones hypervariables dénommées CDR.

- Une partie constante C terminale (CH) : de 330 aa environ, contenant des ponts disulfure intra-caténaires formant les boucles CH1, CH2, CH3.

c- Les cupules glucidiques :

Les Ig contiennent une ou plusieurs cupules glucidiques (selon les classes et les sous-classes), localisées sur les chaînes lourdes. La teneur et la disposition des glucides sur les chaînes sont variables.

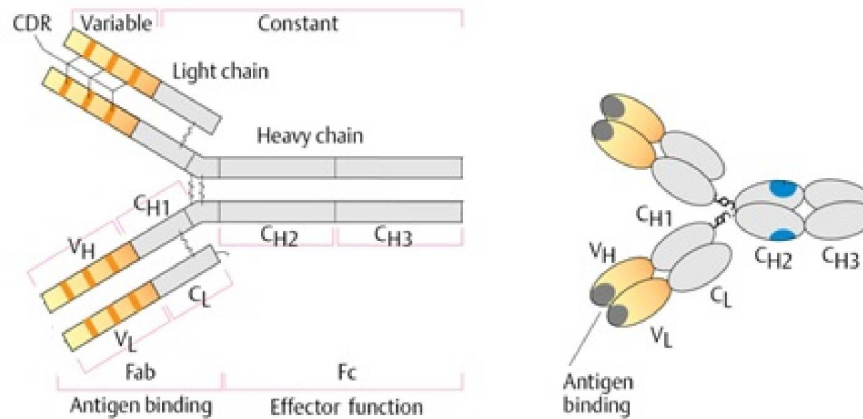


Figure 11: Les composants de la molécule d'Ig

1.3.4 Hétérogénéité des Ig :

Les Ig sont caractérisées par une très grande hétérogénéité qui s'exprime à trois niveaux :

L'isotype :

Les caractères isotypiques sont communs à tous les individus d'une même espèce et définissent les classes et les sous-classes d'immunoglobulines ainsi que les types de chaînes légères.

Les déterminants isotypiques sont portés par les domaines constants des chaînes lourdes et légères. Il existe :

- 9 isotypes différents pour les chaînes lourdes permettant de distinguer:
- 5 classes d'Ig : IgG, IgA, IgM, IgE et IgD incluant :

- 4 sous classes d'IgG : IgG1, IgG2, IgG3, IgG4.
- 2 sous classes d'IgA : IgA1, IgA2.
- 2 types de chaînes légères : Kappa et Lambda.

L'allotype:

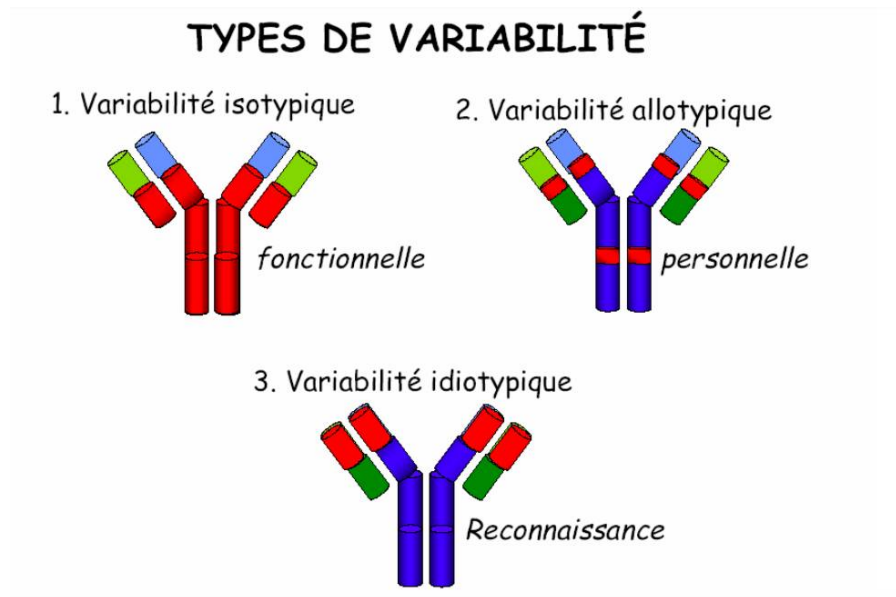
Les spécificités allotypiques, sont des déterminants antigéniques qui permettent de distinguer les Ig de deux individus ou de groupes d'individus au sein d'une même espèce.

Les déterminants allotypiques sont présents au niveau de certaines régions sur les domaines constants des chaînes γ , des chaînes α et des chaînes κ :

- Les allotypes de la chaîne γ sont dits marqueurs Gm. Il existe au moins 25 allotypes Gm différents.
- La chaîne α de l'IgA2 présente 2 allotypes : A2m(1) et A2m(1).
- La chaîne légère κ a trois allotypes : Km(1), Km(2) et Km(3).

L'idiotype :

Les spécificités idiotypiques sont des déterminants antigéniques qui caractérisent un anticorps donné chez un individu. Elles sont portées par les domaines variables des Ig.



http://allergo.lyon.inserm.fr/M1_2009-2010/07-Immunoglobulines_M1_2009.pdf

Figure 12: Hétérogénéité des immunoglobulines

1.4 Fonction des immunoglobulines:

Les Ig sont caractérisées par une dualité structurale et une dualité fonctionnelle :

- La dualité structurale est liée à l'existence de parties constantes et de parties variables sur les chaînes lourdes et légères.
- La dualité fonctionnelle est représentée par :
 - * La fonction de reconnaissance de l'Ag qui est localisée au niveau du fragment Fab. C'est une fonction assurée par toutes les Ig.
 - * Les fonctions effectrices dont le support est le fragment Fc et qui varient selon la classe d'Ig.

1.4.1 Fonction de reconnaissance :

C'est la fonction anticorps assurée par le fragment Fab. L'interaction Ac-Ag (impliquant l'épitope sur l'Ag et le paratope sur l'Ac) est basée sur la complémentarité de structure qui détermine l'affinité de l'anticorps pour l'antigène. Cette interaction est spécifique mais, il peut exister des réactions croisées :

- Un même Ac reconnaît un épitope présent sur deux ou plusieurs Ag différents ;
- Un même paratope peut se lier avec des affinités différentes à des épitopes de structure semblable, mais légèrement différents les uns des autres.

1.4.2 Fonctions biologiques des immunoglobulines :

Liée au fragment Fc des immunoglobulines.

Trois fonctions effectrices essentielles, résultent de l'interaction entre le Fragment Fc des Ig et d'autres protéines sériques ou des récepteurs membranaires des cellules :

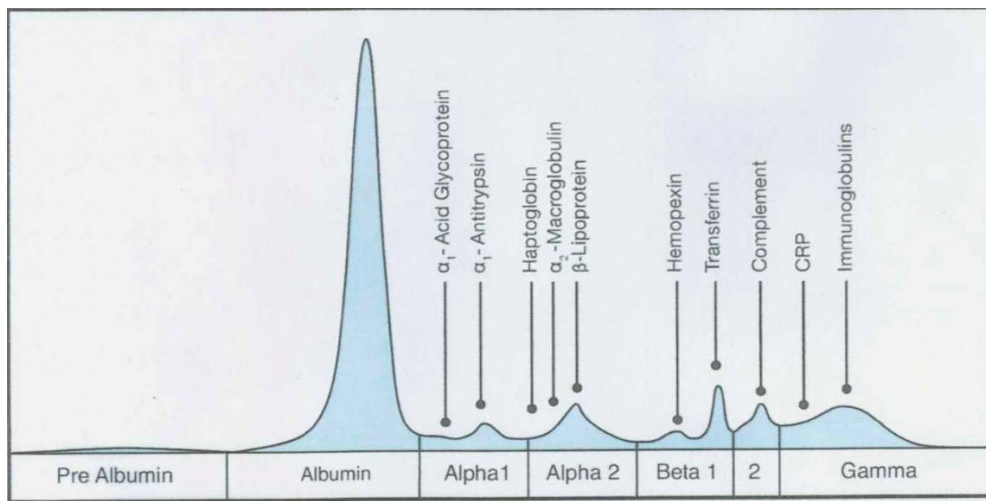
- L'activation de la voie classique du complément ;
- L'opsonisation ;
- La cytotoxicité à médiation cellulaire dépendante des Ac (ADCC).

Les fonctions biologiques des Ig sont liées aux régions constantes des chaînes lourdes qui diffèrent donc d'une classe à une autre ⇒ **les différents classes d'immunoglobulines n'ont pas les mêmes propriétés fonctionnelles**

2. Méthodes diagnostiques d'une gammapathie monoclonale

2.1 Électrophorèse des protéines des protéines sériques:

Les immunoglobulines sont des protéines animales glycosylées,. Elles sont improprement appelées gammaglobulines du fait de leur migration à l'électrophorèse dans la zone γ . Cependant, certaines Ig peuvent migrer en zone β ou α_2 , etc. Ainsi que dans la zone γ , on peut retrouver des protéines qui ne sont pas des Ig, comme la protéine C- réactive (CRP) (4).



<http://www.fmc-tourcoing.org/new/wp-content/uploads/2015/12/Electrophores-des-proteines-seriques-R.pdf>

Figure 13: Électrophorèse des protéines normale

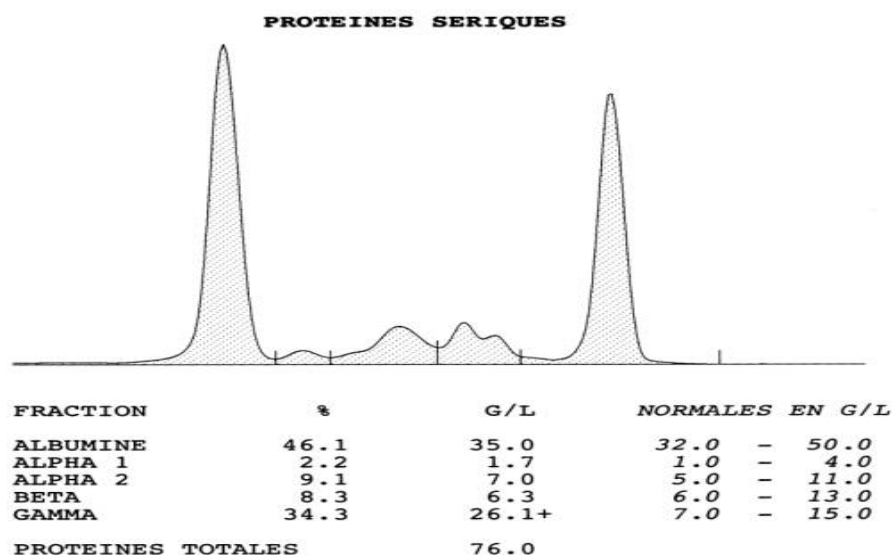


Figure 14: Électrophorèse des protéines objectivant un pic monoclonal.

L'électrophorèse est une technique permettant de séparer les différentes classes de protéines du sérum en déplaçant des ions sous l'effet d'un champ électrique (4).

Initialement réalisée sur acétate de cellulose et techniquée manuellement, elle fut remplacée par l'électrophorèse sur gel d'agarose. Récemment a été développée l'électrophorèse capillaire, qui est automatisée (5) (6). Cette méthode analytique est très performante et parfaitement adaptée à la routine du laboratoire, elle est rapide, quantitative, reproductible et permet en seulement quelques minutes l'analyse de l'échantillon. Ainsi, elle représente aujourd'hui la technique de choix, comme l'a démontré, en 2013, un rapport de l'ANSM (7).

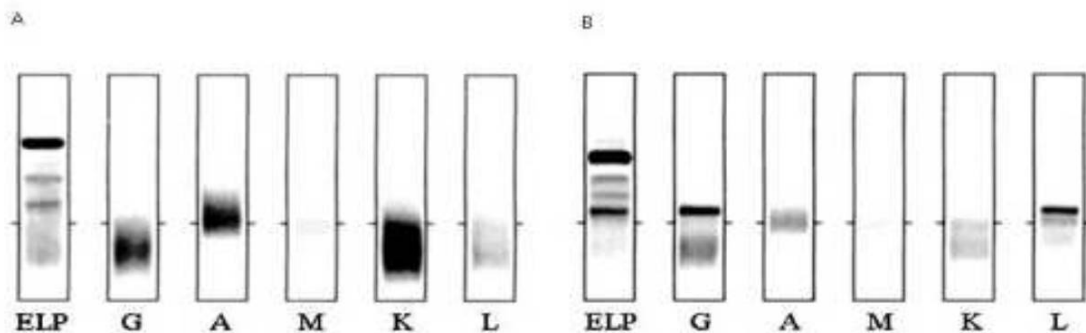
L'analyse des protéines sériques par EPS est utile dans de nombreuses situations pathologiques pour orienter le diagnostic, préciser la gravité d'une maladie mais également suivre l'efficacité thérapeutique ou l'évolution. Sa prescription bénéficie d'indications cliniques consensuelles, d'autres parfois

plus subjectives. Une de ses principales indications est le dépistage, à faible coût, d'une immunoglobulinopathie (8).

2.2 Immunofixation des protéines sériques:

C'est une technique d'immunoprécipitation en gel permettant d'identifier une immunoglobuline monoclonale (9).

Après séparation électrophorétique des constituants du sérum, les différentes pistes de migration sont incubées en présence d'anticorps spécifiques. L'immunoglobuline, lorsqu'elle est présente, est alors immunoprécipitée dans le gel, et après lavage, l'application d'un colorant des protéines permet alors de visualiser la réaction, permettant ainsi de déterminer l'isotype immunochimique de l'immunoglobuline monoclonale dans le sérum ou les urines (10).



(<http://formathon.fr/fr/spip.php?article144>)

A : immunofixation normale

B : présence d'une gammapathie monoclonale IgG lambda

Figure 15: Immunofixation des protéines sériques:

2.3 Dosage pondéral des immunoglobulines

Le dosage pondéral en néphélométrie des isotypes d'immunoglobulines (IgG, IgA et IgM), permet de quantifier la diminution des immunoglobulines polyclonales dites « normales »

2.4 Dosage des chaînes légères circulantes

Les chaînes légères libres monoclonales sont retrouvées dans le sérum et les urines de patients atteints de pathologies lymphoprolifératives de la lignée B, incluant le myélome multiple. Il est possible de doser les chaînes légères libres (CLL) κ et λ dans le sérum en utilisant le test Freelite® par technique néphélémétrique ou par technique turbidimétrique (11).

2.5 Immunofixation des protéines urinaires

L'IFPU permet de détecter la présence des CLL monoclonales dans les urines (protéines de Bence-Jones) ainsi que des Ig monoclonales complètes (12)

II/Discussion de nos résultats:

1. Caractéristiques épidémiologiques et cliniques des gammopathies monoclonales

1.1 Fréquence des gammopathies monoclonales

Dans notre cohorte, le nombre de cas de GM était de 30 sur une période d'un an (soit 2 à 3 cas par mois). Les gammopathies monoclonales représentent donc un problème fréquent en pratique clinique quotidienne dans un service de médecine interne.

1.2 Répartition de gammopathies monoclonales selon l'âge et le sexe

1.2.1. Âge

Dans la présente étude, l'âge moyen au diagnostic était de 71 ans, aucune GM n'avait été diagnostiquée au dessous de 50 ans. Les résultats de notre série sont proches de ceux rapportés dans la littérature. Ainsi, diverses publications décrivent les gammopathies monoclonales comme maladies des personnes âgées (13).

1.2.2. Sexe ratio

La prédominance masculine enregistrée dans les différentes séries de la littérature (13) est vérifiée dans notre étude (sex-ratio= 2,3 en faveur des hommes).

1.3 Manifestations cliniques

La découverte des GM est souvent fortuite. Dans notre série 18 des gammopathies monoclonales étaient de découverte fortuite contre 12 cas de découverte symptomatique.

L'altération de l'état général (AEG) était rapportée chez 18 de nos patients soit 60% des cas. Cette AEG était souvent le fait des affections néoplasiques sous jacentes.

Les douleurs osseuses étaient présentes chez 36,6 % de nos patients. Elles étaient souvent diffuses, d'horaire mixte, nécessitant volontiers le recours aux antalgiques palier II dans la plupart des cas. Ces douleurs étaient plus fréquentes et souvent inaugurales en cas de myélome multiple. Elles étaient ainsi retrouvées chez 71 % des patients souffrant de myélome multiple, ayant ainsi constitué, à côté de l'AEG les principaux modes d'entrée dans cette maladie rejoignant ainsi les données de la littérature (14). Quand la douleur osseuse était dans le cadre d'une spondylodiscite infectieuse (2 cas), elle était rachidienne segmentaire d'apparition progressive et de caractère inflammatoire compatible avec la douleur classiquement décrite dans les spondylodiscites (15) .

Le syndrome anémique clinique n'était retrouvé que chez 10 des 18 patients ayant une authentique anémie biologique. Les signes classiques d'anémie étaient pris à défaut soit du fait d'un traitement bradycardisant masquant la tachycardie (3 cas) , soit du fait de la limitation de l'activité physique chez des patients âgés retardant l'apparition de la dyspnée (5 cas) (16).

Les signes infectieux étaient également présents à la découverte de certaines hémopathies malignes: 3 cas de myélome multiple, 1 cas LLC , complications fréquentes de ces dernières (17).L'inconstance du syndrome infectieux dans les spondylodiscites a été confirmé dans notre étude (18).

Quant un syndrome ganglionnaire était retrouvé, il était en rapport avec les hémopathies suivantes : LNH (1 cas) , LLC (1 cas) et POEMS (1 cas). Les deux hépatomégalies et la splénomégalie, cliniquement objectivées rentraient dans le cadre d'hépatopathies chroniques.

Les signes neurologiques notés chez 2 des nos patients s'inscrivaient dans le cadre une atteinte neurologique périphérique d'un POEMS syndrome dans un cas , et d'une amylose AL dans le second.

Quand une anomalie à la bandelette urinaire était notée, elle était en rapport dans 5 cas avec un myélome multiple, l'atteinte rénale étant une des principales complications du myélome (14). Cette anomalie était également présente dans le cas d'une amylose AL (1 cas) et d'une cryoglobulinémie mixte essentielle (1cas).

2 Caractéristiques biochimiques des gammopathies monoclonales

2.1 Répartition des gammopathies monoclonales selon l'isotype

Concernant la distribution isotypique, le type IgG est prédominant constituant 60% de nos cas. La place prépondérante qu'occupent les IgG dans notre série est similaire à celle retrouvée dans les grandes séries internationales où leur proportion varie de 54 à 66 %.

Les Ig A occupent la 2ème place dans notre série avec 13,3 % des cas. Ce résultat est retrouvé dans les deux séries tunisiennes Makni et al. (19) et Mseddi et al. (13) et dans la série espagnole de Giraldo et al. (20) par contre dans la série américaine de Kyle et al. ce sont les Ig M qui occupent la seconde place avec une proportion de 20 % (21).

Par ailleurs, dans notre travail les gammopathies à chaînes légères libres représentaient 16,6 % des cas. Cette prévalence est proche de la série tunisienne de Mseddi et al. (13) alors qu'elle est entre 2 et 7,6 % dans les autres séries.

Tableau 2: Distribution isotypique des gammopathies monoclonales selon les séries

Auteur	N (n)	G (%)	A (%)	M (%)	D (%)	κ ou λ
Kyle-USA 1989	808(787)	61,62	10,54	20,07	0,12	7,62
Makni-Tunisie 1990	198(164)	57,31	18,29	4,26	3,65	1,85
Giraldo-Espagne 1994	1203(1157)	65,85	18,49	9,85	0,25	5,53
Mseddi-Tunisie 2003	288(276)	53,98	21,73	14,20	1,08	14,13
Notre série/Rabat-Maroc 2019	30	60	13,3	10	0	16,6

2.2 Répartition des gammopathies monoclonales selon le type des chaînes légères

L'isotype de chaîne légère majoritairement objectivé chez nos patients correspondait à la chaîne légère κ , présente chez 16 patients avec une fréquence de 53.3%. L'isotype λ était quant à lui identifié chez 14 de nos patients soit 46.7% des cas. Dans la série de Mseddi et al. (13) l'isotype κ avait une prévalence de 62% contre 38% pour l'isotype λ .

2.3 Autres paramètres biologiques

L'anémie, problème hématologique fréquent en gériatrie, était objectivée chez 18 patients soit 60% des cas; la fréquente coexistence de plusieurs étiologies et l'intrication de l'anémie avec les morbidités associées peut rendre le bilan étiologique et classifications difficiles (16). L'anémie était normochrome normocytaire chez 13 patients soit 43,3% des cas, présentant pour

la plupart d'entre eux des hémopathies malignes .100% des Myélome multiple retrouvés dans notre étude présentaient une anémie normochrome normocytaire, confirmant ainsi que l'anémie est la manifestation hématologique la plus fréquente au cours du MM, rapportés dans d'autres études multicentriques. Elle était hypochrome microcytaire chez 5 patients soit 16,6% des cas, en rapport avec une carence martial ou une inflammation chronique.

Le taux moyen des leucocytes (GB) était de 7990,6 éléments/mm³ avec des extrêmes de 3600 et 19300 éléments/ mm³. L'hyperleucocytose était observée chez 5 patients soit 16,6% des cas, la leucopénie était présente chez 2 de nos patient soit 6,6%, les deux atteints de myélome multiple. La thrombopénie était associée à 2 cas de myélome multiple , un cas de LNH et a un cas de néoplasie solide (cancer de la prostate).

La leucopénie et la thrombopénie dans les myelomes multiples sont rares (8—10 %) mais aggravent le pronostic, reflétant une importante masse tumorale(22).

Les 4 cas d'hypercalcémies recensés, étaient en rapport avec un myélome multiple, soit 57% des myélomes des notre série . Notre série rejoint donc la littérature concernant la fréquence des myélome multiple en cas d'hypercalcémie (23).

10 de nos patients présentaient une insuffisance rénale soit 33,3%. 5 d'entres elles étaient en rapport avec un Myélome multiple , un cas en rapport avec une Amylose AL, un autre en rapport avec une cryoglobulinémie mixte 2 essentielle. Le reste (3 cas) était mis sur le compte de la néphropathie diabétique.

Le Syndrome inflammatoire biologique est de constatation fréquente en milieu gériatrique, Selon la plupart des séries de la littérature les causes néoplasiques et la maladie de Horton détiennent le premier rang (24), ce qui a été le cas dans notre série pour l'origine néoplasique. Cependant les taux les plus élevés notés dans notre série, s'agissait du cas de la cryoglobulinémie mixte 2 essentielle.

3. Répartition des gammopathies monoclonales selon les étiologies

3.1. Gammopathies monoclonales associées aux hémopathies malignes

Les hémopathies malignes représentaient 40 % (12 cas) des diagnostics de notre cohorte. Les GM associées aux hémopathies malignes étaient réparties comme suit dans notre série :

a- Gammopathies monoclonales et myélome multiple

Le myélome multiple (MM) est une hémopathie maligne caractérisée par une prolifération clonale de plasmocytes tumoraux envahissant la moelle osseuse hématopoïétique. Il représente environ 10 % des cancers hématologiques.(25)

Les principales manifestations du myélome résultent de l'accumulation de plasmocytes malins au niveau de la moelle osseuse, pouvant entraîner :

- La production et la sécrétion d'une protéine monoclonale dans le sang et/ou les urines
- Des lésions de l'os environnant la cavité médullaire

- Une insuffisance médullaire avec anémie et/ou leucopénie et thrombopénie
- Une immunodépression avec inhibition de la production des immunoglobulines normales et sensibilité accrue aux infections.

D'une façon générale, l'incidence augmente rapidement avec l'âge, et les hommes sont plus souvent atteints que les femmes, le ratio étant de 3/2. La médiane d'âge est de 72 ans, mais se réduit à 65 ans dans les séries hospitalières, la survenue chez des adolescents et de jeunes adultes reste exceptionnelle.

Dans notre série, 7 cas de myélome multiple étaient retrouvés, soit 23% des cas. Dans la littérature, sur plus de 20 000 échantillons recueillis sur 35 ans à la Mayo Clinic, et sur

1 275 patients admis entre 1991 et 1993 dans plusieurs centres des Pays-Bas, le myélome multiple a représenté 18% des étiologies des gammopathies monoclonales.(26,27)

L'âge moyen de notre population était de 67 ans, ce qui est en parfaite concordance avec la littérature (28). La prédominance masculine notée dans différentes séries de la littérature (sex-ratio H/F proche de 1,4) (29), était vérifiée dans notre série (sex-ratio = 1,4).

Le diagnostic du MM repose sur un faisceau d'arguments clinico-biologiques. L'expression clinique est variable, allant de la forme indolente à la forme symptomatique agressive, ces formes se succédant souvent séquentiellement au cours de l'évolution.(25)

En 2014, le IMWG a mis à jour les critères de diagnostic pour MM. La révision principale était d'ajouter 3 biomarqueurs très spécifiques (Plasmocytose $\geq 60\%$, Ratio des CLL ≥ 100 , > 1 lésions focales sur IRM) à une (ou plusieurs) atteinte(s) organique(s) couramment désignées sous l'acronyme « CRAB », à savoir:

- Une hypercalcémie, supérieure à 2,75 mmol/L (soit 110 mg/L) ou supérieure à 0,25 mmol/L au-dessus de la limite supérieure normale
- Une atteinte Rénale, avec une créatininémie supérieure à 175 $\mu\text{mol/L}$ (soit 20 mg/L)
- Une anémie, avec un taux d'hémoglobine inférieur à 10 g/dl ou plus de 2 g/dl en dessous de la limite inférieure normale.
- Des lésions osseuses (Bone), lésions lytiques ou ostéopénie sévère ou fractures pathologiques.

Comme on le voit sur le Tableau 3, le diagnostic de MM repose sur la présence d'une plasmocytose médullaire supérieure à 10 %, souvent dystrophique avec présence d'au moins un des critères CRAB, décrits ci-dessus, ce qui différencie le MM de la GMSI et du MM asymptomatique.

Tableau 3: Résumé des critères diagnostiques définis par le groupe international d'étude du myélome d'après (30)

Gammapathie monoclonale	Atteinte organique	Signes biologiques
MGUS	Absence de critères CRAB	Ig monoclonale < 30 g/l ET plasmocytose médullaire < 10%
MM asymptomatique	Absence de critères CRAB	Ig monoclonale sérique (IgG ou IgA) ≥ 30 g/l ou urinaire ≥ 500 mg/24h ET/OU plasmocytose médullaire : 10%-60% ET Absence d'amylose et des biomarqueurs suivants de malignité : Plasmocytose ≥ 60% Ratio des CLL ≥ 100 >1 lésion focale sur l'IRM
MM symptomatique	Présence d'au moins 1 des critères CRAB	Plasmocytose médullaire ≥ 10% ET/OU présence d'un plasmocytome sur biopsie osseuse ou extra-médullaire. ET Présence d'un ou plusieurs biomarqueurs suivants de malignité : Plasmocytose ≥ 60% Ratio des CLL ≥ 100 >1 lésion focale sur l'IRM

Dans notre série, l'EPP avait montré un pic monoclonal dans 71,5% des cas de MM. Nos résultats sont proches de ceux de l'étude de Kyle et al. où un pic monoclonal a été détecté chez 82% des patients (31). Une hypogammaglobulinémie était détectée dans 28,5%. Le taux moyen du pic monoclonal sérique était de 24 g/l avec une valeur maximale de 49 g/l. Nous avons observé une prédominance du type IgG dans 4 cas (57%), suivi de 2 cas de MM à chaînes légères (28.5%) et un cas de Ig A (14.5%). Aucun cas du MM à Ig D ni à Ig M n'a été détecté. Cette répartition des isotypes d'immunoglobulines et des chaînes légères est proche de celle rapportée par d'autres séries de la littérature (31).

La Freelite était réalisée chez 4 patients. Le taux de chaînes légères kappa sérique était compris entre 2,2 et 77 mg/L et lambda entre 1,2 et 1972 mg/L avec un rapport kappa/lambda compris entre 0,1 et 55.

L'infiltration plasmocytaire était supérieure à 30 % chez 2 patients et entre 10 et 30% chez les 5 patients restants.

L'hypercalcémie était présente chez 4 patients soit 57%. Dans la littérature, elle constitue une circonstance de diagnostic de MM dans près de 20 % des cas(32).

L'insuffisance rénale était présente chez 5 de nos patients atteints de MM (soit 71% des cas). L'atteinte rénale se manifeste chez 30 à 50% des patients au moment du diagnostic et son origine est multifactorielle. La cause la plus fréquente reste la tubulopathie myélomateuse caractérisée par la précipitation de CLL et de protéine de Tamm-Horsfall, dans les tubules distaux(33).

L'anémie est la manifestation hématologique la plus fréquente au cours du MM. Elle était présente chez 100% de nos patients, et elle était sévère (hémoglobine < 8,5 g/dL) dans 42% des cas. Nos résultats sont plus élevés que ceux rapportés dans d'autres études multicentriques, le degré de sévérité de l'anémie diffère d'une étude à une autre (34,35). 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, de la diminution de la sécrétion de l'érythropoïétine (EPO) consécutive à une insuffisance rénale, ou encore de l'inflammation chronique avec séquestration du fer (22).

La présence de lésions ostéolytiques était objectivée chez 5 de nos patients soit 16,6% des cas. Les douleurs osseuses, constituaient la circonstance de découverte la plus fréquente chez nos patients atteints de MM, dans 71% des cas. Dans les deux séries tunisiennes Makni S et al. et A.Bouatay et al. (19,28), les douleurs osseuses constituaient également la circonstance de découverte la plus fréquente .

Le pronostic du MM est conditionné par l'état du patient (âge, état général, comorbidités), le stade de la maladie, la biologie (anomalies cytogénétiques et moléculaires), et la réponse au traitement. Le stade de la maladie est classiquement défini par les classifications de DURIE et SALMON et de l'International Staging System (ISS)

Tableau 4: Classification de DURIE et SALMON

Stade	Critères	Masse tumorale ($\times 10^{12}/m^2$)
I	Tous ces critères sont présents : ▪ Hémoglobine > 10g/dl ▪ Calcémie normale ou $\leq 120mg/l$ ▪ Os normal ou plasmocytome isolé ▪ Taux d'Ig monoclonale faible : IgG < 50 g/L, IgA < 30 g/L, Ig monoclonale urinaire < 4 g/24 h	< 0,6 (faible)
II	Aucun des critères du stade III ni du stade I	0,6–1,2 (intermédiaire)
III	Au moins un des critères suivants : ▪ Hémoglobine < 8,5 g/dl ▪ Calcémie > 120mg/l ▪ Multiples lésions lytiques (lésions destructrices ou fractures pathologiques) ▪ Taux élevé d'Ig monoclonale : IgG > 70g/L, IgA > 50g/L, Ig monoclonale urinaire $\geq 12g/24h$	> 1,2 (élevée)
Sous-classification : A – Fonction rénale normale (créatininémie < 20 mg/l). B – Fonction rénale anormale (créatininémie ≥ 20 mg/l).		

Tableau 5: Classification de l'ISS.

		Survie médiane
Stade 1	B2 microglobuline > 3,5 mg/L Et albumine ≥ 3,5 g/dl	62 mois
Stade 2	Ni stade 1-3 B2 micro < 3,5 et alb < 3,5 Ou B2 micro entre 3,5 et 5,5	45 mois
Stade 3	B2 microglobuline > 5,5 mg/L	29 mois

Selon la classification de Durie et Salmon (36), 57% (4 cas) de nos patients étaient classés stade III, 28,5% (2 cas) des cas stade II et 14% cas (1 cas), stade I. Dans l'étude de Chombart et al. les cas de MM étaient classés comme suit : 30,4 % stade I, 38,5 % stade II et enfin 31,1 % stade III (37). Dans notre étude, cette prédominance du stade III au moment du diagnostic pourrait être expliquée par le retard de consultation et de diagnostic pour la majorité de nos patients. Cette prédominance du stade III a été notée dans d'autres séries.

Selon ISS , 71% de nos patients étaient de stade 3 (médiane de survie de 29 mois) ,14% (1 cas) de stade 2 et 14% (1 cas) de stade 1 (médiane de survie de 62 mois).

b-Gammapathies monoclonales et l'amylose AL

L'amylose est une pathologie de surcharge, secondaire à un dépôt d'une substance protéique fibrillaire amorphe, constituée à partir de différents précurseurs protéiques, au niveau de différents organes. Il s'agit d'une entité polymorphe sur le plan clinique, histologique et thérapeutique.(38)

L'amylose AL est la forme la plus répandue d'amylose. Elle est liée au dépôt extracellulaire des chaînes légères libres (ou plus rarement de chaînes lourdes : amylose AH) d'immunoglobulines monoclonales produites par une population monoclonale de cellules B. (38) Cette population est le plus souvent plasmocytaire avec une infiltration médullaire faible, en moyenne de 7 % mais environ 40 % des patients ont plus de 10 % de plasmocytes sur la ponction médullaire et donc pose le diagnostic de myélome. L'évolution vers un myélome symptomatique est rare. L'hémopathie sous-jacente peut également être une maladie de Waldenström ou un lymphome non hodgkinien B, l'isotype de l'immunoglobuline monoclonale étant alors souvent une Ig M (38).

L'amylose AL est une pathologie rare, l'incidence est d'environ 9 cas par million d'habitants par an, 500 nouveaux cas /an en France et entre 1275 et 3200 nouveaux cas par an aux états unis (38). Dans notre série deux cas d'amylose AL avaient été retrouvés, soit 6,6% des cas. Dans la série de Kyle et al, l'Amylose AL était présente dans 8% des cas. (26)

L'amylose AL est une maladie des personnes relativement âgées. Sa fréquence est en augmentation avec l'âge. L'âge moyen au diagnostic dans notre série est de 56 ans, Cette notion est retrouvée dans la littérature avec un âge médian qui varie entre 60 et 65 ans selon les séries (38). Le sex-ratio de nos patients est de 1 alors qu'une légère prédominance masculine est rapportée dans la littérature (38).

Les manifestations cliniques (tableau 8) et biologiques (tableau 9) sont le reflet de l'atteinte multiviscérale (Figure 16). Tous les organes peuvent être atteints à l'exception du système nerveux central avec une prédilection pour le cœur et le rein. Les symptômes au diagnostic sont donc très divers et souvent peu spécifiques, expliquant le délai diagnostique parfois long.

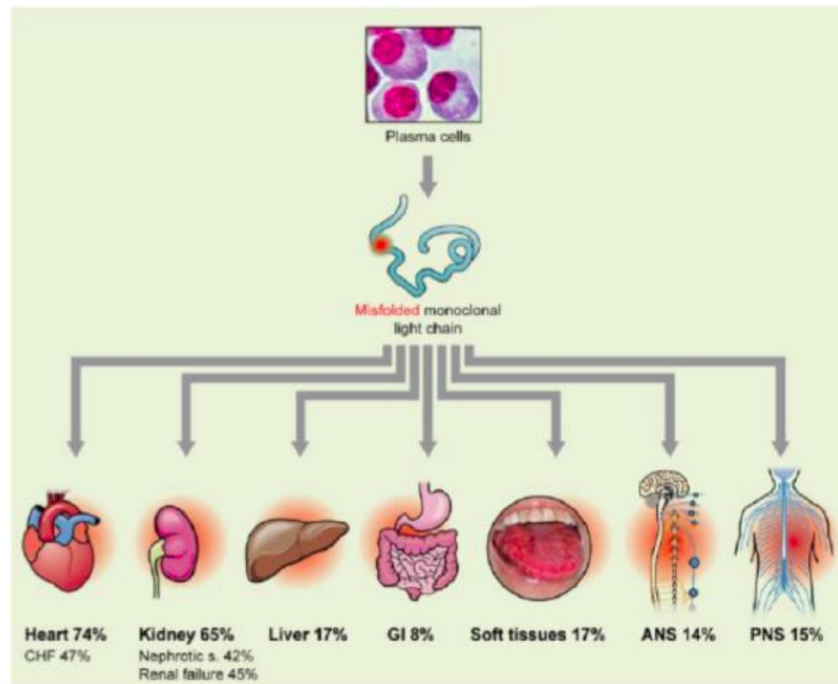


Figure 16: Les différentes atteintes multiviscérales rencontrées lors d’une d’amylose AL systémique.

Tableau 6: Principaux signes cliniques et syndromes observés au moment du diagnostic d’amylose AL (39).

Symptômes initiaux	%
1. Fatigue	54
2. Perte de poids	42
3. Douleur osseuses	15
4. Purpura	16
5. Saignement	8
Signes physiques	
1. Hépatomégalie	34
2. Splénomégalie	4
3. Lymphoadenopathie	4
4. Macroglossie	22
5. Lésions ostéolytiques	8
Syndrome cliniques	
1. Syndrome néphrotique	37
2. Syndrome du canal carpien	21
3. Insuffisance cardiaque congestive	23
4. Neuropathie périphérique	20
5. Hypotension orthostatique	16

Tableau 7: Principales données biologiques initiales dans l'amylose AL (40)

signes	pourcentage
• Plasmocytes > 6%	56
• Hémoglobine < 10 g/dl	11
• Créatininémie > 1,3 mg/dl	45
• Phosphatases alcalines élevées	26
• Calcémie > 11 mg/dl	2
• Protéinurie > 1 g/j	55
• CL urinaire	73
• chaîne lambda	50
• chaîne kappa	23

Les tableaux 8 et 9 résument les données cliniques et biologiques de nos 2 patients :

Tableau 8: Les atteintes d'organes présentes chez nos patients atteints d'Amylose AL

Organe/Tissu	Observation 1	Observation 2
Signes peu spécifiques	Asthénie, œdème, dyspnée, amaigrissement	Asthénie, dyspnée, amaigrissement
Neurologique	Hypotension orthostatique, neuropathie sensitivomotrice axono-myélique	Névralgies cervico-brachiales
Cardiaque	Normal	Hypertrophie bi ventriculaire concentrique, FE à 45%. Stade 2 de la Mayo Clinique : - NT-proBNP = 6343 ng/L - Hs troponine < 0,070 µg/L
Rénal	Syndrome néphrotique sans IR	IR modérée
hépatique	Normal	HMG
Digestif	Normal	Macroglossie, gastrite polyploïde avec ulcération bulbaire, panniculite mésentérique.
Cutané	Lésions jaunâtres sus palpébrales bilatérales, papules érythémateuses au niveau du tronc, télangiectasies	Normal

Tableau 9: Résultats des examens biologiques de nos patients atteints d'amylose AL.

	Observation 1	Observation 2
Âge	60	53
Sexe	H	F
EPP	Pic monoclonal (zone γ)	Hypogammaglobulinémie
IF	Ig G Lambda	Chaîne légère k
Bandelette urinaire	Protéinurie, hématurie	Protéinurie
Protéinurie de 24h	> 3g/l	<0,07g/l
Dosage des chaînes légères libres circulantes	k/L=0,1	k/L=82,6
Créatinine +clairance, urée plasmatique, protides, albumine	Créatinine=10mg/l Urée=0,52g/l DFG=62ml/min/1.73m ² Protides=48 g/l Albumine= 16 g/l	Créatinine=12 mg/l Urée=0,52g/l DFG=47ml/min/1.73m ² Protides=57 g/l Albumine= 35,1 g/l
Troponine us, NT-Pro BNP	Normal	Troponine us <0,07 NT-Pro BNP= 6343 pg/ml
Ferritinémie	Normal	Normal
ASAT, ALAT, GGT, PAL, bilirubine	Normal	GGT=71U/l PAL=183U/L
NFS, bilan de coagulation avec dosage du facteur X	Normal	Facteur X= 13% Facteur V= 131%
Biopsie	Biopsie GSA : non concluante Biopsie Rénale : Amylose rénale	Biopsie GSA : Plage d'amylose Graisse péri ombilicale : Dépôts extracellulaire, plage d'amylose.
BOM	Plasmocytose à 6%	Plasmocytose à 7%

Nous avons ainsi pu relever les constats suivants chez nos deux patients :

- Les 2 paraprotéines retrouvées étaient L'Ig G Lambda dans un cas et la chaîne légère Kappa dans le second. Dans la littérature la répartition des isotypes se fait selon le tableau 10. avec une prédominance plus marquée pour la chaîne légère Lambda.

Tableau 10: Répartition en fonction des différents isotypes (41–44)

		Ig G	Ig M	Ig A	Ig D	Chaine légère seule
W. Lamm.al		23%	-	8%	-	69%
David H.al		35%	-	10%	-	46%
Robert A. Kyle.al		23,3%	3,33%	10%	3,33%	16.6%
Palladini.al	816	38,8%	3%	10%	0,6%	47,6%
	374	32,3%	1,9%	9,1%	0,8%	55,9%

- Le diagnostic positif était histologique dans les 2 cas en mettant en évidence les dépôts amyloïdes AL sur les biopsies des glandes salivaires accessoires et de la graisse péri-ombilicale -réputées de bonne rentabilité diagnostic- dans un cas , et sur les biopsies rénales dans le second, en soulignant le risque de complications hémorragiques que peut comporter ce site de biopsie. L'infiltration plasmocytaire médullaire était dans les 2 cas < à 10 %

- L'atteinte cardiaque était retrouvée chez un de nos patients dans sa forme typique de cardiopathie hypertrophique restrictive. Cette atteinte est habituellement présente dans environ 50% des cas au diagnostic. Elle est responsable de 75% des décès et représente le facteur pronostique majeur (38).

- L'atteinte rénale était à type de syndrome néphrotique dans un cas et de protéinurie avec IR dans le second. L'atteinte rénale est avec l'atteinte cardiaque la localisation la plus fréquente de l'amylose AL, présente dans environ deux tiers des cas. Il est rare que les manifestations rénales apparaissent ultérieurement lorsqu'elles n'existent pas au diagnostic (38).

- Une atteinte neurologique périphérique et dysautonomique clinique était concomitante à la découverte de la gammopathie monoclonale chez un de nos

patients soulignant l'intérêt de rechercher une amylose AL quand une gammapathie est associée à une atteinte neurologique évocatrice.(38)

- Souvent asymptomatique, l'atteinte du tractus gastro-intestinal est fréquente, mise en évidence sur plus de 80 % des prélèvements biopsiques de muqueuse gastrique ou rectale (38). Cette atteinte était retrouvée chez un de nos patients avec macroglossie, hépatomégalie et cholestase biologique.

- L'atteinte cutanée est pléomorphe dans l'amylose AL pouvant prendre la forme d'un purpura (typiquement), un hématome périorbitaire est très évocateur de papules, de nodules, plaques(38). Des papules du tronc évocatrices étaient retrouvées chez un de nos patients.

- L'amylose AL s'associe à un risque de complications hémorragiques potentiellement graves secondaires à l'infiltration vasculaire, à un déficit en facteur X (plus rarement V ou IX) ou encore à une fibrinolyse accrue (45). Un déficit en Facteur X était objectivé chez un de nos patients.

- Le score pronostic de la Mayo clinic (tableau 11) était stade III chez notre patient avec l'atteinte cardiaque. Dans la plupart des séries publiées de l'amylose AL on note une prédominance du stade II (tableau 12)

Tableau 11: Score pronostique d'atteinte cardiaque de la MAYO Clinic.

Stades	Troponine T et NT-proBNP
I	Troponine T < 0,035 µg/L et NT-proBNP < 332ng/L
II	Troponine T > 0,035 µg/L ou NT-proBNP > 332ng/L
III	Troponine T > 0,035 µg/L et NT-proBNP > 332ng/L

Tableau 112: Distribution selon le Stade mayo Clinic (44,46,47)

		Stade I	Stade II	Stade III
Pallidini.al	(46)	25%	13%	62%
	(44)	30,9%	43,7%	25,4%
	(44)	16,4%	49,7%	33,9%
M. Roussou.al (47)		26%	42%	32%

c-Gammapathies monoclonales et Lymphome

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

Les lymphomes issus de la prolifération monoclonale des cellules lymphoïdes B sont susceptibles de s'accompagner d'une sécrétion d'immunoglobuline monoclonale (48).

Nous avons pu colliger dans notre cohorte l'observation d'un lymphome B diffus à grandes cellules sécrétant une gammapathie monoclonale. Il s'agissait d'un homme de 63 ans hospitalisé pour l'exploration d'une AEG associée à des douleurs abdominales. Ses antécédents se limitaient à un tabagisme de 40 paquet-années. Depuis deux mois s'étaient installés un fléchissement de l'état général et des douleurs abdominales intermittentes.

L'examen clinique mettait en évidence des adénopathies cervicales, axillaires et inguinales. Le reste de l'examen était sans particularités.

Sur le plan biologique, l'hémogramme avait objectivé une anémie normochrome normocytaire, ainsi qu'une thrombopénie, une vitesse de sédimentation à 60 mm à la première heure, une CRP à 45 mg/l, une augmentation de la Bêta-2 microglobuline (4,14 mg/l), ainsi qu'une augmentation de LDH (638 UI/l). La fonction rénale et la calcémie étaient normales. L'électrophorèse des protéines révélait un pic monoclonal dans les gammaglobulines de 15 g/L, correspondant en immunofixation à une gammapathie monoclonale Ig G à chaîne légère kappa en l'absence de protéinurie de Bence Jones. Une TDM-TAP avait révélé la présence d'adénopathies sus et sous-diaphragmatiques.

L'examen anatomopathologique des biopsies ganglionnaires était en faveur d'un lymphome malin non hodgkinien de type B diffus à grandes cellules. Ce type de lymphome représente 25 à 30% des lymphomes non hodgkiniens, constituant ainsi le lymphome le plus fréquent. Discrètement plus fréquent chez l'homme, il est classiquement diagnostiqué après l'âge de 60 ans, mais peut survenir chez des enfants et jeunes adultes. Dans 75% des cas de LNH la révélation est ganglionnaire (49).

Une gammapathie monoclonale est souvent présente au cours des lymphomes malins non hodgkiniens de type B. Cependant, sa recherche dans le diagnostic n'est pas systématique car c'est un paramètre non constant dans les lymphomes. Economopoulos et al. ont rapporté 44 cas de GM chez 255 malades atteints de lymphomes malins non hodgkiniens, soit une fréquence de 17 %. L'Ig G était le sous-type le plus fréquent (22 cas), suivie par l'Ig M (18 cas). (50)

La sécrétion d'une gammapathie monoclonale par les lymphomes est fortement liée à la présence d'une différenciation plasmocytaire. Cette différenciation est un processus médié par la stimulation antigénique qui se déroule dans le centre germinatif : les lymphomes dérivant des lymphocytes des centres germinatifs présentent plus souvent une différenciation plasmocytaire que les lymphomes dérivant des cellules B naïves. Ainsi, le lymphome du manteau qui dérive des cellules B naïves présente très rarement des gammapathies monoclonales.(48)

d-Gammapathies monoclonales et LLC

La leucémie lymphoïde chronique (LLC) est une hémopathie chronique caractérisée par la prolifération clonale et l'accumulation, dans le sang, la moelle, les ganglions et la rate, de cellules lymphocytaires B exprimant le déterminant antigénique CD5 et qui sont bloquées en phase G0 du cycle cellulaire (51). Selon la classification de l'OMS de 2008, la LLC est classée parmi les hémopathies lymphoïdes matures B. (52)

La LLC est la leucémie la plus fréquente de l'adulte et représente 12 % de toutes les hémopathies (53). Il s'agit d'une hémopathie avec une évolution clinique hétérogène, l'hétérogénéité est liée aux caractéristiques de la cellule tumorale, en particulier moléculaires. (53). C'est une maladie généralement des personnes âgées. L'âge médian de survenue de la LLC est de 72 ans, 43% des patients ayant plus de 75 ans (53)

Contrairement aux hémopathies aigües, la LLC est une maladie indolente, dont le retentissement sur l'autonomie et l'état général (anorexie, perte de poids, troubles cognitifs) n'évolue pas rapidement avec le temps. La LLC est caractérisée par des polyadénopathies, un syndrome tumoral avec une

splénomégalie retrouvée dans 10 % des cas, généralement de taille modérée. Une hépatomégalie, une atteinte amygdalienne, une infiltration cutanée ou l'atteinte d'autres organes sont plus rares dans la maladie.(54)

Les signes clinico-biologiques de la LLC sont la lymphocytose qui est un signe constant de la maladie, et parfois une neutropénie difficile à apprécier en cas de grande lymphocytose. Une anémie (avec un taux d'hémoglobine inférieur à 10g/dl) est observée dans 5 à 10% des cas. Cette anémie peut relever de plusieurs mécanismes tels que l'insuffisance médullaire, l'anémie hémolytique auto-immune, l'hypersplénisme ou l'érythroblastopénie. Une thrombopénie (taux de plaquettes inférieur à $100 \times 10^9/L$), dont le mécanisme est encore difficile à préciser, est également présente dans environ 5 à 10 % des cas. Une profonde hypogammaglobulinémie et des phénomènes auto-immuns sont fréquents : l'anémie auto-immune est la plus prépondérante. (52)

Nous avons pu colliger dans notre cohorte l'observation d'un homme de 75 ans, sans antécédents particuliers qui s'était présenté pour une altération fébrile de l'état général associée à un syndrome anémique et à une infection urinaire récidivante. L'examen clinique notait la présence d'un syndrome tumoral ganglionnaire cervical, axillaire et inguinal associé à une splénomégalie. L'hémogramme avait objectivé une hyperlymphocytose à 11600 Elts/mm³ faite de petits lymphocytes matures au frottis sanguin, une anémie normochrome normocytaire à 7 g/dl régénérative et un taux de plaquettes correct. Le bilan d'hémolyse et le test de coombs direct étaient positifs. L'EPP avait objectivé une hypogammaglobulinémie avec à l'immunofixation la présence d'une Ig M monoclonale Kappa en l'absence de protéinurie de Bence Jones. L'immunophénotypage lymphocytaire avait confirmé le diagnostic de LLC avec un score de Matutes (Tableau 13) de 5/5 classée Binet C. (Tableau 14)

Tableau 13: score de Matutes

Marqueurs	Points	
	0	1
Intensité des Ig de surface	Modérée/forte	Faible
CD5	—	+
CD23	—	+
FMC7	+	Faible/—
CD22 ou CD79b	+	Faible/—

Tableau 14: Classification de Binet

Stade	Aires ganglionnaires palpables	Hb > 10 g/dL et plaquettes > 100 G/L
A	< 3	Oui
B	≥ 3	Oui
C	0-5	Non

Les aires ganglionnaires sont : tête et cou (comprenant l'anneau de Waldeyer), axillaires, splénomégalie, hépatomégalie, aires inguinales. L'atteinte bilatérale ganglionnaire compte pour une seule aire.

La LLC est associée à une hypogammaglobulinémie progressive qui peut impliquer une ou plusieurs sous-classes d'IgG. L'incidence des protéines monoclonales chez les patients atteints de LLC se situe entre 60% et 80%. L'Ig G kappa est l'anomalie la plus fréquemment détectée dans la LLC, suivie par l'Ig G lambda, l'Ig M kappa, l'Ig M lambda et l'Ig A lambda dans l'ordre de fréquence. Les chaînes légères libres sont également des anomalies couramment

détectées dans la LLC. Elles peuvent survenir chez 30 à 40 % des patients atteints de LLC. La physiopathologie exacte de ces protéines monoclonales n'est pas connue, elle pourrait être due à un phénomène auto-immun, à la dérivation d'un clone de lymphocytes B identique ou différent. Certaines études ont montré que l'absence d'anomalies des chaînes légères dans le sérum est associée à un mauvais pronostic de la LLC. Le rôle exact des protéines monoclonales ou biclonales dans la LLC n'est pas clair, même si certaines études ont montré que la présence de protéines monoclonales ou biclonales est un facteur de mauvais pronostic. Il est difficile de tirer des conclusions à partir des cas précédemment signalés en ce qui concerne leur rôle dans la LLC, car peu de cas sont signalés et aucune étude contrôlée randomisée n'a été réalisée sur cette question.(55)

GM et syndrome de POEMS

Le syndrome POEMS est une pathologie complexe associant une prolifération monoclonale B, le plus souvent plasmocytaire, une polyneuropathie sévère et un nombre variable d'autres manifestations dont certaines constituent l'acronyme POEMS (polyneuropathy, organomegaly, endocrinopathy, M-spike and skin disease). Il appartient au groupe nouvellement défini des MGCS (monoclonal gammopathy of clinical significance) généralisant la notion de MGRS (monoclonal gammopathy of renal significance) et qui reprend la notion de maladies liées à des petits clones dangereux où c'est le caractère toxique de l'immunoglobuline monoclonale et pas la masse tumorale qui est responsable des atteintes.(56,57)

Des critères précis de diagnostic ont été définis par Angela Dispenzieri avec 5 critères majeurs dont 2 sont obligatoires (polyneuropathie et présence d'une immunoglobuline monoclonale presque toujours lambda) et 6 critères mineurs, le diagnostic étant établi s'il existe 3 critères majeurs et un critère mineur.(58)

Tableau 15: Critères diagnostiques POEMS

Major criteria	1. Polyneuropathy 2. Monoclonal 3. Sclerotic bone lesions 4. Castleman disease 5. Vascular endothelial growth factor elevation
Minor criteria	6. Organomegaly (splenomegaly, hepatomegaly, or lymphadenopathy) 7. Extravascular volume overload (edema, pleural effusion or ascites) 8. Endocrinopathy (adrenal, thyroid*, pituitary, gonadal, parathyroid, pancreatic**) 9. Skin changes (hyperpigmentation, hypertrichosis, glomeruloid hemangiomas, plethora, acrocyanosis, flushing, white nails) 10. Papilledema 11. Thrombocytosis/polycythemia***
Other symptoms and signs	Clubbing, weight loss, hyperhidrosis, pulmonary hypertension/restrictive lung disease, thrombotic diatheses, diarrhea, low vitamin B ₁₂ values
Possible associations	Arthralgias, cardiomyopathy (systolic dysfunction) and fever

*** Polyneuropathy and monoclonal plasma cell disorder present in all patients; to make diagnosis at least one other major criterion and 1 minor criterion is required.**

**** Anemia and/or thrombocytopenia are distinctly unusual in this syndrome unless disease is present.**

***** Because of the high prevalence of diabetes mellitus and thyroid abnormalities, this diagnosis alone is not sufficient to meet this minor criterion.**

Le patient de notre série avec un syndrome de POEMS était de sexe masculin, âgé de 52 ans. Dans la littérature, le syndrome de POEMS est deux fois plus fréquent chez l'homme que chez la femme. L'âge médian de survenue se situe autour de 45-50 ans (59). Il présentait depuis 2016 des infections à répétition (phlegmon de la main récurrent), un diabète de type 2 compliqué de rétinopathie et néphropathie. L'évolution était marquée par l'apparition d'un goitre et d'une hypertrophie parotidienne, une insuffisance corticotrope mise

sous traitement substitutif, ainsi qu'une polyneuropathie traduite cliniquement par des engourdissements, et des douleurs musculaires, avec à l'électromyogramme une neuropathie démyélinisante sensitivo-motrice des 2 membres inférieurs. Par ailleurs le patient présentait des douleurs osseuses ainsi que des angiomes cutanés.

Le bilan biologique avait retrouvé une thrombocytose, ainsi qu'une gammapathie monoclonale de type IgG lambda. Le bilan radiologique avait montré une ostéocondensation de la base du crâne et tassements vertébraux étagés. L'échographie cervicale a permis de classer le goitre en TIRADS 2 et de mettre en évidence une hypertrophie homogène des parotides, l'échographie abdominale avait objectivé une hépatomégalie d'aspect stéatosique. La réalisation d'un écho-doppler avait objectivé la présence d'une HTAP (PAPS 45 mmhg). Le myélogramme et la BOM étaient revenus normaux. Le diagnostic du POEMS syndrome a été retenu, constituant ainsi 3,3% des étiologies des GM de notre série.

Dans la littérature le syndrome de POEMS était rarement révélé par la découverte « fortuite » d'une immunoglobuline monoclonale, mais plutôt par des troubles neurologiques ou d'autres symptômes. Le plus souvent, l'immunoglobuline monoclonale est de type IgG ou IgA, de manière plus rare de type chaîne légère isolée. L'immunoglobuline exprime de manière quasi constante une chaîne légère kappa et exceptionnellement une chaîne kappa. Le taux de cette immunoglobuline monoclonale est rarement très élevé et il varie très peu au cours de l'évolution.(60)

3.2. Gammopathies monoclonales de signification indéterminée

La GMSI représente 7 cas (23%) des pics monoclonaux de notre étude. En comparant ces résultats à ceux rapportés dans la littérature, nous constatons que la proportion faible des GMSI dans notre série est comparable à deux séries tunisiennes (13,19). Cependant, les GMSI sont prédominantes dans la grande série de Kyle (61) avec une proportion allant jusqu'à 62% de toutes les gammopathies monoclonales. Le nombre restreint de GMSI dans notre série pourrait être expliqué par un recrutement fondé exclusivement sur des malades hospitalisés généralement symptomatiques.

La GMSI étant un diagnostic d'exclusion, il ne doit pas exister d'arguments cliniques et biologiques en faveur d'une hémopathie maligne. En particulier, les critères suivants doivent être réunis (62):

- Pic monoclonal inférieur à 30 g/l (à noter que dans les cas de MGUS à IgA ou IgM, le pic est généralement inférieur à 20 g/l) ;
- Absence d'une protéinurie de Bence-Jones ou protéinurie de Bence-Jones inférieure à 300 mg/24 h ;
- Absence de l'atteinte d'organes cibles imputable à la prolifération plasmocytaire, définie par l'absence de critères CRAB (hypercalcémie, insuffisance rénale, anémie et lésions osseuses) ;
 - absence d'une hypercalcémie, définie par une calcémie corrigée supérieure ou égale à 115 mg/l ;
 - absence d'une insuffisance rénale, définie par une créatinine supérieure à 20 mg/l ou une clairance de la créatinine estimée inférieure à 40 ml/mn ;

- absence d'une anémie normochrome, normocytaire, définie par une hémoglobine inférieure à 10 g/dl ou à plus de 2 g/dl en dessous de la normale inférieure ;
- absence de lésions osseuses ostéolytiques ou d'une ostéopénie sévère ou de fractures pathologiques, imputables à la prolifération plasmocytaire ;
- Si un myélogramme a été réalisé, envahissement plasmocytaire médullaire inférieur à 10 %. Enfin, ces paramètres ne doivent pas progresser significativement pendant 1 an, afin d'exclure un myélome multiple débutant.

L'âge médian de nos patients était de 76 ans. Les GMSI étaient plus fréquentes chez les hommes (71%) que chez les femmes (29%). Dans la série de Kyle RA et al. (21), l'âge médian au diagnostic était de 64 ans avec prédominance masculine (sex-ratio =1,3).

Etant donné que cette affection est asymptomatique, les MGUS de notre série étaient toutes de découverte fortuite dans le cadre d'un bilan d'une autre pathologie n'ayant pas de lien avec la GMSI.

La répartition des isotypes était : 71,4% d'IgG , 14,3% d' IgA et 14,3% de chaîne légère uniquement (Kappa). La chaîne légère kappa était présente dans 57% des cas et la chaîne légère Lambda dans 43% des cas. Dans la littérature, les GMSI sont le plus souvent d'isotype IgG (environ 70 % des cas), mais peuvent également être d'isotype IgA (10 %), IgM (15 %), IgD (< 1 %), ou encore à chaînes légères (5 %). Il existe aussi des GMSI biclonales, qui représentent 3 % des cas. La chaîne légère est de type κ dans environ deux tiers des cas (63) (26).

Les GMSI sont considérées comme de véritables états préneoplasiques et une surveillance régulière et prolongée est théoriquement nécessaire. En effet Le potentiel évolutif des GMSI a été parfaitement identifié par Kyle et al.(64) dès 1978 et ultérieurement confirmé par de nombreuses études (63,65,66). Le risque de transformation maligne est estimé à 1 % par an et persiste avec le temps.

Cependant, les GMSI forment un groupe très hétérogène et tous les patients n'ont pas le même risque de transformation maligne. Plusieurs facteurs de risque prédictifs ont été identifiés (63,67–70) : isotype, taux du composant monoclonal, dosage des chaînes légères libres sériques, plasmocytose médullaire permettant d'identifier deux sous-groupes de patients ayant des risques de transformation maligne très différents. Le taux du composant monoclonal médian de notre serie était de 12 g/l [8- 15,7 g/l] un peu plus faible que dans l'étude de Kyle et al. (17 g/l) (61). Le suivi des patients à risque de dégénérescence était normal.

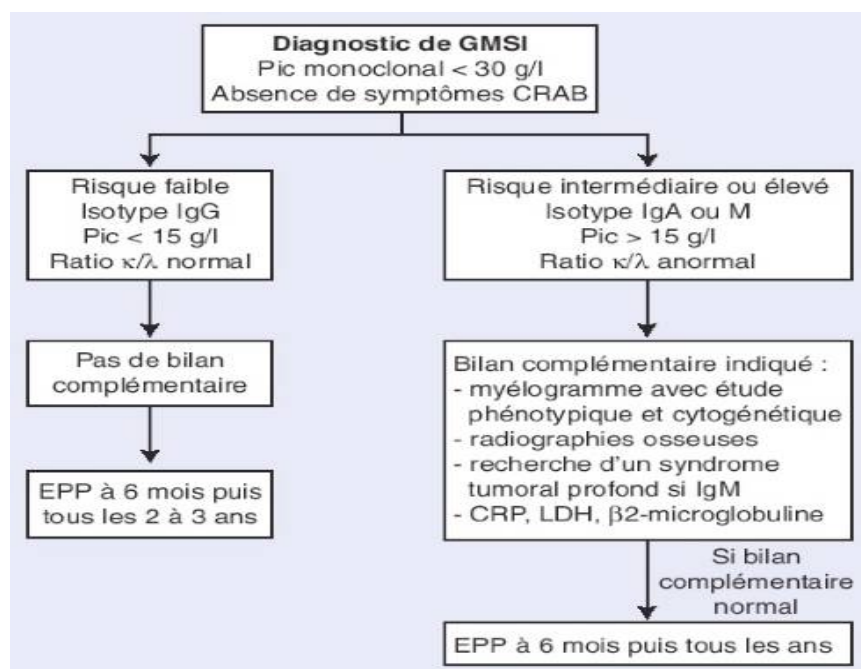


Figure 17: Evaluation et surveillance d'une gammapathie monoclonale de signification indéterminée (GMSI) : recommandations de l'International Myeloma Working Group (IMWG).

3.3. Gammapathies réactionnelles

Dans notre série les gammapathies réactionnelles avaient représentées 11 des 30 pics monoclonaux recensés (37%) , dont 4 cas (13,3%) étaient liés à des hépatopathies chroniques (cholangite biliaire primitive et hépatites auto-immune), 3 cas (10%) en rapport avec des néoplasies solides , 2 cas (6,6%) secondaires à des infections, 1 cas (3,3%) de myopathie inflammatoire et 1 cas (3,3%) de cryoglobulinémie type 2 essentielle. Dans la série Mseddi (13) les maladies rhumatologiques et hématologiques avec les infections, les insuffisances rénales et les maladies de système représentent deux tiers des cas des gammapathies réactionnelles. Le taux élevé des gammapathies réactionnelles dans notre série est sans doute en rapport avec la nature et le caractère de recrutement des patients dans le service ou a été faite notre étude qui est un service de médecine interne.

a-Gammapathies monoclonales et hépatopathies chroniques

Les maladies chroniques du foie d'étiologies diverses sont généralement associées à une augmentation polyclonale des immunoglobulines sériques. L'association de la maladie hépatobiliaire chronique avec la gammapathie monoclonale (GM) a été décrite mais semble être rare . Dans la littérature, la présence de GM au cours des maladies chroniques du foie allait de 0,8 % à 1,8 %. D'autre part, parmi les patients atteints de GM, l'incidence des maladies hépatiques chroniques a été rapportée comme étant de 0,6 % à 7,1 %.(71)

L'augmentation de la stimulation des cellules B secondaire à un défi antigénique chronique, l'activation polyclonale des lymphocytes B avec l'échappement de certains clones de cellules B, ainsi qu'un dysfonctionnement général de la régulation des lymphocytes B sont des hypothèses qui pourraient expliquer le développement de GM au cours des hépatopathies chroniques. (71)

Dans notre série, 4 cas de GM associées à des hépatopathies chroniques avaient été colligés. Leurs données cliniques, biologiques, radiologiques, histologiques ainsi que les diagnostics retenus sont résumés dans le tableau :

Tableau 16: Paramètres anamnestique, biologique, histologique, et radiologique des patients atteint d'hépatopathies chroniques.

	Patient 1	Patient 2	Patient 3	Patient 4
Age (ans)	67	82	55	69
Sexe (H/F)	H	F	H	F
CDD	Syndrome sec (Xérostomie, xérophtalmie)	Syndrome Hémorragique (Epistaxis)	Douleurs abdominales (HCG)	AEG
Hémoglobine (g/dl)	13,9	12,5	13,7	13
VGM (fl)	95,2	85,6	87,5	86
Leucocytes (/mm³)	5000	19300	5500	17400
Neutrophiles (/mm³)	2765	16900	3000	4800
Lymphocyte (/mm³)	1485	600	1900	11600
Plaquette (/mm³)	118000	314000	177000	127000
Urée (g/l)	0,23	0,27	0,14	0,77
Créatinine mg/l	9,3	6	7	12
DFG	85	65	86	60
Protéine totales g/l	73	46	77	71
Albumine g/l	36	12	38	40
EPP	Pic zone γ	Pic zone γ	Pic zone γ	Pic zone γ
Taux du pic (g/l)	17	6,2	9	8,2
IF	IgG Lambda	IgG Lambda	IgA Kappa	IgG Kappa
Rapport K/L	1,06	0,40	2	1,40
VS (mm/1h)	60	26	43	23
CRP (mg/l)	8	114	5,2	11
ASAT (UI/l)	33	48	92	51
ALAT (UI/l)	46	16	133	125
GGT	1322	266	58	40
PAL (U/l)	512	420	66	50
Beta-2microglobuline (mg/l)	3,97	2,2	2,9	2,1
LDH (UI/l)	136	222	306	456
Imagerie	-	Foie d'hépatopathie chronique	Foie d'hépatopathie chronique	-
Bilan immunologique	ANA + Ac anti-mitochondries+	AMA + Ac anti-mitochondries+	ANA + AC antiSLA	ANA + anti-ML +
PBH	Aspect d'hépatite chronique, score Metavir F3/A2	-	Aspect d'hépatite chronique	-
Fibro scan	F3	F2/F3	F3	F2
Diagnostic retenu	CBP	CBP	HAI	HAI

Ainsi, l'âge moyen de nos patients était de 68 ans, le sex-ratio H/F de 1. L'isotype IgG était présent dans 75 %, et IgA dans 25% des cas, Les chaînes légères kappa (κ) et lambda (λ) étaient présentes de façon égale. Le taux moyen de l'Ig monoclonale était de 10g/l.

Les diagnostics de cholangite biliaire primitive (CBP) et d'hépatite auto-immune avaient été retenus sur les arguments cliniques, biologiques, immunologiques (positivité d'anticorps spécifiques) et anatomopathologiques en l'absence d'arguments en faveur d'une dyscrasie plasmocytaire après un an de recul. Le dénominateur commun chez les 4 patients était la perturbation du bilan hépatique associée à la découverte de la GM.

b-Gammapathies monoclonales et néoplasies solides

L'association entre la GM et le cancer n'est pas clairement établie. Dans une revue de données cliniques et histopathologiques de 806 patients présentant un composant monoclonal sérique, Isobe et Osseman(72) avaient noté un pic monoclonal chez 128 patients atteints de néoplasie, soit 15,8% des pics. Le mécanisme de cette association reste à élucider, Hellström et Hellström (73) avaient montrés que les anticorps ou les complexes antigène-anticorps pouvaient bloquer l'effet antitumoral des lymphocytes cytotoxiques, facilitant ainsi la croissance de certaines formes cliniques et expérimentales de cancer. L'inflammation chronique pourrait également être incriminée en stimulant la croissance excessive d'un seul clone de plasmocyte (74).

Nous avons pu colliger dans notre étude 3 cas de GM associées à un cancer de la prostate. A travers les 3 observations nous avons pu relever les particularités suivantes :

- Un âge moyen au moment du diagnostic de 79 ans, similaire à celui du diagnostic de la plupart des dyscrasies plasmocytaires.
- Tous nos patients étaient symptomatiques au moment du diagnostic avec des stades localement avancés voir métastatiques, une PSA moyen de 30 ng/ml, et un même type histologique de type adénocarcinome avec un Gleason moyen de 6.

- La GM étaient de type IgG dans $\frac{2}{3}$ des cas et de type IgA dans le $\frac{1}{3}$ des cas. La chaîne légère était de type lambda dans $\frac{2}{3}$ des cas, et Kappa dans $\frac{1}{3}$ des cas, le taux moyen du pic monoclonal était de 12,5 g/l
- Le mode de découverte osseux du cancer de la prostate métastatique avec des images lytiques osseuses devant faire écarter un myélome. Une association cancer de la prostate et myélome a même été décrite dans la littérature (74).
- Possibilité de pancytopénie et d'insuffisance rénale en rapport avec une microangiopathie thrombotique et métastases médullaires du cancer prostatique pouvant là aussi prêter à confusion avec une dyscrasie plasmocytaire.

c-Gammapathies monoclonales et infections

Plusieurs agents pathogènes, principalement des virus et diverses bactéries gram-négatives, ont été associés à l'apparition d'une gammapathie monoclonale transitoire (75). Des infections chroniques comme le VHB et le VHC, le VIH, le CMV, le VHS, Brucella, les rickettsioses et les espèces de Bartonella ont été incriminées aussi (75). Bien qu'il n'y ait pas de pathogénie établie, on suppose que les patients souffrant de maladies stimulant une production accrue d'immunoglobulines sur une longue période peuvent présenter une gammapathie monoclonale(75). Dans l'étude de Fouquet et Al. (62) les infections représentaient 1% des gammapathies monoclonales.

Dans notre cohorte, nous avons pu colliger 2 cas de spondylodiscites associés à une GM. Leur données cliniques, biologiques, radiologiques et bactériologiques sont résumés sur le tableau :

Tableau 17: Paramètres anamnestique, biologique, histologique, et radiologique des patients atteint de Spondylodiscites.

	Patient 1	Patient 2
Age (ans)	76	87
Sexe (H/F)	H	H
Hémoglobine (g/dl)	8,9	9
VGM (fl)	73	75
Leucocytes (/mm3)	24000	14000
Neutrophiles (/mm3)	19000	9500
Lymphocyte (/mm3)	3200	3500
Plaquette (/mm3)	409000	370000
Urée (g/l)	0,19	0,5
Créatinine mg/l	6	11
Protéine totales g/l	67	50
Albumine g/l	22	25
EPP	Zone gamma	Zone gamma
Taux du pic (g/l)	18	17
IF	Ig G Kappa	Ig M Kappa
VS (mm/1h)	65	72
CRP (mg/l)	90	74
Résultat bactériologique	Staphylococcus aureus	Staphylococcus aureus
Imagerie	Spondylodiscite D6-D7	Spondylodiscite étagée D8-D12

L'étude de Stoimenis (75), suggère que lorsqu'un composant monoclonal est détecté chez un patient souffrant d'une infection bactérienne chronique, les cliniciens doivent envisager la probabilité d'une paraprotéinémie transitoire et ne doivent suivre les algorithmes de dépistage de la paraprotéinémie que si une malignité est suspectée ou si la monoclonalité persiste.

d-Gammapathies monoclonales et la myopathie inflammatoire

Les myopathies inflammatoires (MI) sont un groupe de maladies musculaires auto-immunes hétérogènes par leur présentation clinique, leur profil évolutif, leur association possible à des atteintes extramusculaires et leur réponse au traitement. La classification des MI a considérablement évolué ces

dernières années avec la découverte d'autoanticorps spécifiques du muscle (MSA). On distingue 5 grandes classes de MI : la dermatomyosite (DM), les myopathies nécrosantes auto-immunes (MNAI), les myosites de chevauchement (Overlap myositis [OM]) dont le syndrome des anti-synthétases (ASS), la polymyosite (PM) et la myosite à inclusion sporadique (IBMs). Le diagnostic du sous-type exact de MI se base sur la combinaison de l'histoire clinique, du profil évolutif, la topographie de l'atteinte musculaire, la présence de manifestations extramusculaires, le taux des enzymes musculaires, les résultats de l'ENMG et de l'imagerie musculaire, l'analyse de la biopsie musculaire et, dans certaines affections, de la présence d'autoanticorps (76).

Le patient chez qui le diagnostic de myopathie inflammatoire était fait, était âgé de 64 ans. Cliniquement le patient avait présenté un déficit musculaire proximal des deux membres inférieurs. L'EPP avait montré une immunoglobuline monoclonale de type Ig M Lambda. L'EMG était en faveur d'un tracé myogène et la biopsie musculaire avait montré une atrophie périfasciculaire associé à un infiltrat inflammatoire périvasculaire très évocateur d'une dermatomyosite. Le bilan immunologique avait objectivé des AC anti-Mi-1 positif.

Le diagnostic de dermatomyosite chez un adulte doit faire rechercher une néoplasie associée. Reprenant les différentes séries, cette association à un cancer peut être retrouvée entre 18 à 32 % des cas. Les cancers retrouvés sont les ovaires (RR = 10), le poumon (RR = 7), le pancréas, gastrique et lymphome avec RR à 3,5. D'autres séries asiatiques retrouvent des cancers ORL. Cette variété de cancers doit conduire systématiquement lors d'un diagnostic de dermatomyosite de l'adulte à la recherche d'un cancer sans spécificité d'organe (77) . Le bilan carcinologique chez notre patient était négatif.

L'association gammapathie monoclonale – pathologies auto-immunes est classique et décrite au cours des myopathies inflammatoires ainsi que dans le lupus systémique, la polyarthrite rhumatoïde, de la pseudo-polyarthrite rhizomélique, et la sclérodermie (78).

e-Gammapathies monoclonales et cryoglobulinémie

L'orientation étiologique d'une cryoglobulinémie est en grande partie déterminée par son type immunochimique. Pour les cryoglobulinémies de type I, le raisonnement est facile car elles sont toujours dues à une hémopathie lymphoïde B maligne sécrétrice d'une immunoglobuline monoclonale cryoprécipitante. En revanche, pour les cryoglobulinémies mixtes de type II et de type III, les pathologies causales ou associées sont très diverses comprenant de nombreuses infections (virales, bactériennes, fongiques, parasitaires), des connectivites, des néoplasies, et des hémopathies lymphoïdes B. Malgré une exploration large, l'enquête étiologique peut rester négative et on parle alors de cryoglobulinémies mixtes essentielles (10 à 30% de l'ensemble des cas) (79).

Depuis 1974, la classification de Brouet est la plus utilisée ; elle repose sur l'analyse immunochimique permettant de définir les cryoglobulinémies monoclonales (type I) et les cryoglobulinémies mixtes (types II et III) (79). Les cryoglobulinémies de type I (6 à 25%) sont constituées d'une immunoglobuline monoclonale unique, le plus souvent Ig M, parfois IgG, rarement IgA, exceptionnellement de chaînes légères libres monoclonales. Elles sont généralement abondantes (> 1 g/l) et leur cryoprécipitation est rapide sous forme de floculat gélatineux ou cristallin . Les cryoglobulinémies mixtes (CM) se définissent par la présence de plusieurs immunoglobulines. Les CM de type II (25 à 62 %) sont composées de deux types d'immunoglobulines, l'une

monoclonale et les autres polyclonales, le plus souvent, il s'agit d'une IgM monoclonale associée à des IgG et IgA polyclonales (IgM à activité facteur rhumatoïde anti-IgG). Les cryoglobulinémies mixtes de type III (32 à 50 %) sont caractérisées par des complexes d'IgG polyclonales et d'IgM polyclonales, plus rarement des IgA polyclonales, de taux souvent faible et dont la cryoprécipitation est plus lente. (79)

Notre patiente était âgée de 74 ans, elle présentait une AEG, ainsi qu'un purpura vasculaire. Le purpura cutané est le plus souvent révélateur, son incidence varie de 25 à 40 % chez les patients présentant une cryoglobulinémie de type I, de 75 à 90 % pour le type II et le type III (80).

L'EEP avait objectivé un pic monoclonal, complété par l'IF mettant en évidence la présence chaîne légère kappa uniquement.

La recherche de cryoglobuline était positive objectivant: la présence d'IgG polyclonale et d'une IgM monoclonale, classant ainsi cette cryoglobulinémie en cryoglobulinémies type II selon la classification de JC Brouet (81).

La biopsie vasculaire avait montré des lésions de vascularite leucocytoclasique, signe histologique typique de la cryoglobulinémie mixte.

La présence d'une cryoglobuline est le reflet d'une stimulation immunitaire sous-jacente (82). Ainsi, la mise en évidence d'une cryoglobuline incite à réaliser une enquête étiologique dont l'orientation dépendra du type de cryoglobuline. Des examens complémentaires ont été réalisés chez notre patients dans le cadre du bilan étiologique de la cryoglobulinémie, afin d'éliminer une pathologie infectieuse, auto-immune, hémopathie et/ou une néoplasie. L'enquête étiologique était négative, le diagnostic de cryoglobulinémie type II essentielle était retenu.



CONCLUSION

La systématisation des demandes d'électrophorèse des protéines sériques en pratique courante, conduit très souvent à la découverte, fortuite ou motivée par des critères cliniques ou paracliniques, d'une gammapathie monoclonale.

Malgré les recommandations actuelles, la prise en charge semble difficile. Le problème essentiel devant une immunoglobuline monoclonale est de poser le diagnostic étiologique. Les GM constituent un groupe très hétérogène de maladies. L'objectif de ce travail, était de décrire les caractéristiques épidémiologiques, immunochimiques et étiologiques des gammapathies monoclonales diagnostiquées au sein d'un service de médecine interne.

Dans notre étude, une GMSI était diagnostiquée dans 23,3% des cas, 40% des cas étaient en rapport avec des hémopathies malignes, et 36.6% des cas étaient des gammapathies réactionnelles majoritairement diagnostiquée après réalisation d'une EPS non indiquée pour cela. La particularité dans notre étude était le taux élevé des gammapathies réactionnelles, surement en rapport avec la nature et le de caractère de recrutement des patients dans le service. Le diagnostic de gammapathie réactionnelle était posé après de nombreuses investigations et examens complémentaires afin d'éliminer toutes hémopathies malignes qui reste une priorité devant la découverte d'une gammapathie monoclonale. Situation génératrice de coûts superflus, notamment devant le taux élevé de gammapathies réactionnelle recensées. L'édition de recommandations paraît nécessaire pour optimiser le diagnostic et la prise en charge des gammapathies monoclonales réactionnelles.



RÉSUMÉS

Résumé

Titre : Profil étiologique des gammopathies monoclonales en médecine interne : expérience du service de médecine interne de l'hôpital militaire d'instruction Med V

Auteur : Soraya Abouamal

Mots clés : Gammopathies monoclonales, Pic monoclonale, hémopathies malignes, GMSI, Gammopathies réactionnelles.

Introduction :

La découverte d'une gammopathie monoclonale est devenue une situation médicale fréquente. Leur prévalence est en effet, de nos jours, importante puisqu'elle est estimée à 1% dans la population générale et de 3% chez les sujets de plus de 50 ans.

Les GM constituent un groupe très hétérogène de maladies. Le problème essentiel devant une immunoglobuline monoclonale est de poser le diagnostic étiologique.

L'objectif de ce travail, c'est de décrire les caractéristiques épidémiologiques, immunochimiques et étiologiques des gammopathies monoclonales diagnostiquées sur une période d'un an dans le service de médecine interne de l'HMIMV de Rabat.

Matériel et méthodes :

Au cours de notre étude on a pu individualiser 30 cas de gammopathies monoclonales sur 480 patients hospitalisés durant cette période soit un pourcentage de 6%.

Résultats :

Le sexe ratio H/F était de 2,33. La moyenne d'âge de nos patients était de 70,7. 18 cas des GM (60%) étaient de découverte fortuite contre 12 cas de découverte symptomatique (40%). Le pic monoclonal était observé à l'EPS chez 27 patients soit une fréquence de 90%. 3 patients soit 10% avaient présenté une hypogammaglobulinémie et chez qui l'immunofixation avait révélé la présence d'une immunoglobuline monoclonale. Le taux moyen du composant monoclonal était 12,5 g/l. Les étiologies de la gammopathie monoclonale dans notre série étaient réparties comme suit : 12 cas d'hémopathies malignes (40%) ; 7 cas de GMSI (23,3%) et 11 cas de gammopathies réactionnelles (36,6%).

Conclusion :

Les gammopathies monoclonales représentent un problème fréquent en pratique clinique et il paraît important d'établir des stratégies de diagnostic et de surveillance raisonnables.

Abstract

Title: Etiological profile of monoclonal gammopathies in internal medicine: experience of the internal medicine department of the Med V Military Hospital

Author: Soraya Abouamal

Keywords: Monoclonal gammopathy, monoclonal spike, malignant gammopathies MGUS, reactive gammopathies.

Introduction :

The discovery of monoclonal gammopathy has become a frequent medical situation. Their prevalence is indeed, nowadays, important since it is estimated at 1% in the general population and 3% in subjects over 50 years of age.

MGs constitute a very heterogeneous group of diseases. The essential problem when faced with a monoclonal immunoglobulin is the etiological diagnosis.

The objective of this work is to describe the epidemiological, immunochemical and etiological characteristics of monoclonal gammopathies diagnosed over a period of one year in the internal medicine department of the HMIMV in Rabat.

Material and methods :

During our study we were able to individualize 30 cases of monoclonal gammopathies out of 480 patients hospitalized during this period, which is equivalent to 6%.

Results :

The sex ratio M/F was 2.33. The average age of our patients at the time of discovery of the gammopathy was 70.7. 18 cases of monoclonal gammopathies (60%) were incidental findings versus 12 cases of symptomatic findings (40%). Monoclonal spike was observed at protein electrophoresis in 27 patients with a frequency of 90%. 3 patients or 10% had hypogammaglobulinemia and in whom immunofixation revealed the presence of monoclonal immunoglobulin. The mean level of the monoclonal component was 12.5 g/l. The etiologies of monoclonal gammopathy in our series were distributed as follows: 12 cases of hematological malignancies (40%); 7 cases of MGUS (23.3%) and 11 cases of reactive gammopathies (36.6%).

Conclusion :

Monoclonal gammopathies are a frequent problem in clinical practice and it seems important to establish reasonable diagnostic and monitoring strategies.

ملخص

العنوان: لمحة عن الحالة المرضية للاعتلال الجامائي أحادي النسيلة في الطب الداخلي: تجربة قسم الطب الداخلي'

ب' بمستشفى محمد الخامس العسكري بالرباط

المؤلف: سوريا أبوأمال

الكلمات الأساسية: الاعتلال الجامائي أحادي النسيلة-ذروة أحادية النسيلة-اعتلال الدم الخبيث-الاعتلال الجامائي

وحيد النسيلة ذو الخطورة الغير المحددة-الاعتلال الجامائي التفاعلي.

مقدمة:

أصبح اكتشاف الاعتلال الجامائي أحادي النسيلة حالة طبية متكررة. يقدر انتشارها بنسبة 1 ٪ في عموم السكان و 3 ٪ بالنسبة للأشخاص الذين تزيد أعمارهم عن 50 عامًا.

يعد الاعتلال الجامائي أحادي النسيلة مجموعة غير متجانسة من الأمراض. المشكلة الأساسية هي إجراء التشخيص المناسب.

الهدف من هذا العمل هو وصف الخصائص الوبائية والكيميائية المناعية المسببة للاعتلال الجامائي وحيد النسيلة الذي تم تشخيصه على مدى عام واحد في قسم الطب الباطني بمستشفى محمد الخامس العسكري بالرباط.

المواد والطرق:

خلال دراستنا ، تمكنا من تحديد 30 حالة من حالات الاعتلال الجامائي وحيد النسيلة من أصل 480 مريضاً تم إدخالهم إلى قسم الطب الداخلي ' ب' خلال هذه الفترة، أي بنسبة 6٪.

النتائج:

النسبة بين الجنسين كانت 2,33 مواتية لرجال. كان متوسط عمر مرضانا في وقت اكتشاف اعتلال الجاما 70.7 عامًا. تم اكتشاف 18 حالة من حالات الاعتلال الجامائي وحيدة النسيلة (60٪) بالصدفة ،مقابل 12 حالة اكتشاف نتيجة أعراض (40٪). لوحظت ذروة أحادية النسيلة على الرحلان الكهربائي لبروتين المصل في 27 مريضاً ،أي بمعدل 90٪. 3 مرضى أي 10٪ عانوا من انخفاض جامائي في الدم وأظهر التثبيث المناعي وجود غلوبولين مناعي أحادي النسيلة. كان المعدل المتوسط للمكون أحادي النسيلة 12.5 جم / لتر. تم توزيع مسببات الاعتلال الجامائي أحادي النسيلة في سلسلتنا على النحو التالي: 12 حالة من حالات اعتلال الدم الخبيث (40٪)؛ 7 حالات من الاعتلال الجامائي وحيد النسيلة ذو الخطورة الغير المحددة (23.3٪) و 11 حالة من حالات الاعتلال الجامائي التفاعلي (36.6٪).

خاتمة:

تعد الاعتلالات الجامائية أحادية النسيلة مشكلة متكررة في الممارسة السريرية ويبدو من المهم وضع استراتيجيات تشخيصية ومراقبة معقولة.



ANNEXES 1

Identité du patient :

- Nom:
- Prénom :
- IP :
- Sexe : ☐F ☐H
- Âge :
- Profession :

Renseignements cliniques :

1. Motif de consultation :

2. Antécédents :

Médicaux :

- Pathologie néoplasique : ☐Non ☐Oui. Type :
- Pathologie auto-immune : ☐Non ☐Oui. Type :
- Infections à répétition : ☐Non ☐Oui. Type :
- Pathologie hépatique : ☐Non ☐Oui. Type :
- Maladies inflammatoires chroniques : ☐Non ☐Oui. Type :
- Autres :

Habitudes toxiques :

- Tabagisme : ☐Non ☐Oui
- Alcoolisme : ☐Non ☐Oui
- Prise médicamenteuse : ☐Non☐Oui Type :

- Prise de plantes médicinales : ☐Non ☐Oui Type :

Expositions professionnelles :

- Pesticides : ☐ Non ☐ Oui
- Radiations ionisantes : ☐ Non ☐ Oui

3. Manifestations cliniques :

Signes généraux :

- Fièvre : ☐ Non ☐ Oui
- Sueurs : ☐ Non ☐ Oui
- Perte de poids : ☐ Non ☐ Oui

Signes hématologiques :

- Syndrome anémique : ☐ Non ☐ Oui
- Syndrome hémorragique : ☐ Non ☐ Oui
- Syndrome tumorale : ☐ ADP ☐ HPM ☐ SPM
- Syndrome infectieux : ☐ Non ☐ Oui

Signes osseux :

- Douleurs osseuses : ☐ Non ☐ Oui localisation :
- Tuméfaction osseuse : ☐ Non ☐ Oui localisation :
- Fractures pathologiques : ☐ Non ☐ Oui localisation :

Signes rénaux :

- Protéinurie ☐ Non ☐ Oui
- Hématurie : ☐ Non ☐ Oui

Signes neurologiques :

- Compression médullaire : ☐ Non ☐ Oui

- Neuropathie périphérique : ☐Non ☐Oui

4. Circonstance de découverte de la gammapathie monoclonale :

- ☐Fortuite ☐symptomatique

Renseignements para cliniques :

1. Bilan biologique

· **EPS :**

Protidémie : Albuminémie :

Pic monoclonal : ☐Non ☐Oui

Zone de migration : Taux :

· **IMFP:**

☐IgG ☐IgA ☐IgM ☐IgE ☐IgD

Chaîne légère : ☐lambda ☐kappa

· **Fonction rénale :**

Créatinine : Urée :

DFG :

IR : ☐Non ☐Oui

Protéinurie :

· **Bilan inflammatoire :**

CRP : VS :

· **Ionogramme :**

Ca²⁺c : Ph: Acu :

Autres :

· **Fonction hépatique :**

ASAT/ALAT : GGT : PAL :

.....

· **Bêta 2 microglobuline :**

- **LDH :**
- **Autres :**
- **Hémogramme :**
Hb : VGM : CCMH :
GB : PNN : Ly : Mono :
Pq :
- **Frottis sanguin :**
Plasmocytose sanguine : ☐Non ☐Oui
Hématies en rouleau : ☐Non ☐Oui
- **Myélogramme :**
Richesse MO : Mégacaryocytes : Plasmocytose :

3. **Bilan anatomopathologique :**

Type de la biopsie :

Résultats :

4. **Bilan radiologique :**

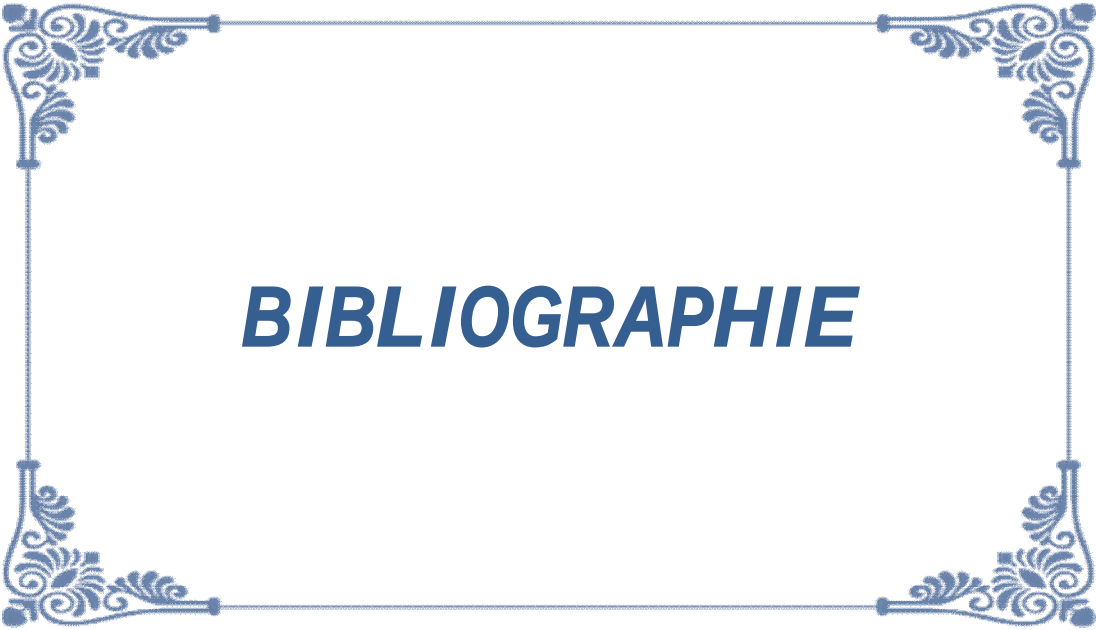
Lésions en rapport avec l'étiologie de la GM :

Etiologies :

☐MGUS

☐Myélomes multiple

- ☐ Amylose AL primitive
- ☐ Maladie de Waldenstroëm
- ☐ LLC
- ☐ Lymphome non hodgkiniens
- ☐ Immunoglobuline réactionnelle
- ☐ Maladie des chaînes lourdes
- ☐ Syndrome de POEMS
- ☐ Maladie de Randall
- ☐ Autre



BIBLIOGRAPHIE

- [1] Gammopathies monoclonales [Internet]. [cité 4 août 2020]. Disponible sur: <https://www.larevuedupraticien.fr/archive/gammopathies-monoclonales>
- [2] Lanouari Y. Gammopathies monoclonales: étiologies, diagnostic biochimique classique et apport des nouveaux biomarqueurs sériques. [Rabat]: UNIVERSITE MOHAMMED V-FMPR; 2018.
- [3] Homberg J-C. Immunologie fondamentale : 2e cycle des études de médecine, de pharmacie et d'odontologie. Paris: Editions Estem; 1999. 215 p.
- [4] SADOUCHE K. Les Immunoglobulinopathies monoclonales. Etude épidémiologique, biochimique et étiologique d'une cohorte de 214 cas. [Rabat]: Université Med V; 2009.
- [5] Lissou B, Wallemacq P, Maisin D. [Serum protein electrophoresis: comparison of capillary zone electrophoresis Capillarys (Sebia) and agarose gel electrophoresis Hydrasys (Sebia)]. Ann Biol Clin (Paris). oct 2003;61(5):557-62.
- [6] Carrer DL, Bach-Ngohou K. L'électrophorèse capillaire automatisée en biologie clinique. 2005;6.
- [7] ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 25 août 2020]. Disponible sur: [https://ansm.sante.fr/searchengine/general_search/\(sort\)/meta_publishe_d_dt?SearchText=PARAGON](https://ansm.sante.fr/searchengine/general_search/(sort)/meta_publishe_d_dt?SearchText=PARAGON)

- [8] 0213F.pdf [Internet]. [cité 25 août 2020]. Disponible sur: <https://www.lab-cerba.com/files/live/sites/Cerba/files/documents/FR/0213F.pdf>
- [9] pic monoclonal: stratégie diagnostique [Internet]. [cité 25 août 2020]. Disponible sur: http://www.bichat-larib.com/revue.presse/revue.presse.resume.affichage.php?numero_etudiant=&numero_resume=303
- [10] Précis de Biopathologie | Eurofins Biomnis [Internet]. [cité 25 août 2020]. Disponible sur: <https://www.eurofins-biomnis.com/ressources/precis-de-biopathologie/>
- [11] Lefebvre O. POUR LE DOCTORAT EN MEDECINE GENERALE DIPLOME D'ETAT PAR. :92.
- [12] MUHANUKA J-L. Les gammopathies monoclonales avec atteintes rénale: de la physiopathologie au diagnostic.Experience au CHU IBN SINA. [Rabat]: UNIVERSITE MOHAMMED V; 2017.
- [13] Mseddi-Hdiji S, Haddouk S, Ben Ayed M, Tahri N, Elloumi M, Baklouti S, et al. Gammopathies monoclonales en Tunisie : analyse épidémiologique, immunochimique et étiologique d'une série de 288 cas. *Pathol Biol.* janv 2005;53(1):19-25.
- [14] Manier S, de Charette de la Contrie M, Hieulle J, Daniel A, Facon T. Myélome multiple : des critères diagnostiques et pronostiques renouvelés et de forts espoirs thérapeutiques. *Presse Médicale.* juill 2019;48(7-8):825-31.

- [15] M13_Item_92_Infection_Osteoarticulaire_Discospondylite.pdf
[Internet]. [cité 25 août 2020]. Disponible sur:
http://www.medecine.upstlse.fr/DCEM2/module13/2010/M13_Item_92_Infection_Osteoarticulaire_Discospondylite.pdf
- [16] Pautas E, Chambon-Pautas C, Gouronnec A. Anémie du sujet âgé. EMC - Médecine. déc 2004;1(6):526-33.
- [17] Netgen. Complications infectieuses chez la personne âgée présentant une hémopathie maligne chronique [Internet]. Revue Médicale Suisse. [cité 25 août 2020]. Disponible sur:
<https://www.revmed.ch/RMS/2013/RMS-N-401/Complications-infectieuses-chez-la-personne-agee-presentant-une-hemopathie-maligne-chronique>
- [18] Xavier Banse_Spondylodiscite.pdf [Internet]. [cité 25 août 2020]. Disponible sur:
https://oer.uclouvain.be/jspui/bitstream/20.500.12279/196/1/Xavier%20Banse_Spondylodiscite.pdf
- [19] Makni S, Zouari R, Barbouch MR, Ayed Kh, Moalla M, Zakraoui L. Gammopathies monoclonales en Tunisie. Rev Fr Transfus Hémobiologie. janv 1990;33(1):31-8.
- [20] MP Giraldo, Rubio-Felix D, Perella M. Monoclonal gammopathies of undetermined significance clinical course and biological aspects of 397 cases. Sangre (Barcelona). 1991;(36):377-82.

- [21] Kyle RA. Monoclonal gammopathy of undetermined significance and smoldering multiple myeloma. Eur J Haematol. 24 avr 2009;43(S51):70-5.
- [22] Bladé J, Rosiñol L. Renal, hematologic and infectious complications in multiple myeloma. Best Pract Res Clin Haematol. 2005;18(4):635-52.
- [23] Skouri W, Sayhi S, Boussetta N, Arfaoui B, Benabdelhafidh N, Ajili F, et al. Hypercalcémie chez les sujets âgés : à propos de 45 cas. Ann Endocrinol. sept 2018;79(4):421.
- [24] Berriche O, Touil Y, Chebbi W, Hammami S, Sfar MH. Syndrome inflammatoire biologique du sujet âgé : à propos de 28 cas. Rev Médecine Interne. déc 2014;35:A141.
- [25] EL KHALIFA YOUSSEF. MYELOME MULTIPLE EXPERIENCE DU SERVICE MEDECINE INTERNE HMA HOPITAL MILITAIRE AVICENNE MARRAKECH. [Marrakech]; 2017.
- [26] Kyle RA. MONOCLONAL GAMMOPATHY OF UNDETERMINED SIGNIFICANCE AND SOLITARY PLASMACYTOMA. Hematol Oncol Clin North Am. févr 1997;11(1):71-87.
- [27] Ong F, Hermans J, Noordijk EM, Wijermans PW, Seelen PJ, De Kieviet W, et al. A population-based registry on paraproteinaemia in the Netherlands. Br J Haematol. déc 1997;99(4):914-20.

- [28] Bouatay A, Hizem S, Ben Youssef Y, Sayari F, Braham N, Khélif A, et al. Myélome multiple : aspect clinique, diagnostic biologique et pronostic. *Immuno-Anal Biol Spéc.* févr 2013;28(1):30-5.
- [29] Kyle RA, Rajkumar SV. Epidemiology of the plasma-cell disorders. *Best Pract Res Clin Haematol.* déc 2007;20(4):637-64.
- [30] International Myeloma Working Group. Criteria for the classification of monoclonal gammopathies, multiple myeloma and related disorders: a report of the International Myeloma Working Group. *Br J Haematol.* juin 2003;121(5):749-57.
- [31] Kyle RA. Sequence of testing for monoclonal gammopathies. *Arch Pathol Lab Med.* févr 1999;123(2):114-8.
- [32] Masson E. Diagnostic des hypercalcémies « non hyperparathyroïdiennes » [Internet]. EM-Consulte. [cité 19 août 2020]. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/762270/article/diagnostic-des-hypercalcemies-non-hyperparathyroid>
- [33] Masson E. Actualités dans le traitement du myélome avec insuffisance rénale [Internet]. EM-Consulte. [cité 19 août 2020]. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/668201/figures/actualites-dans-le-traitement-du-myelome-avec-insu>
- [34] Kyle RA, Gertz MA, Witzig TE, Lust JA, Lacy MQ, Dispenzieri A, et al. Review of 1027 patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Mayo Clin Proc.* janv 2003;78(1):21-33.

- [35] Mikou S, Arrayhani M, Sqalli T. Multiple Myeloma: a Nephrology Department Experience. J Med Surg Res. juin 2016;Vol. III, n 1:234-44.
- [36] Stades du myélome multiple - Société canadienne du cancer [Internet]. [cité 19 août 2020]. Disponible sur: <https://www.cancer.ca/fr-ca/cancer-information/cancer-type/multiple-myeloma/staging/?region=mb>
- [37] Chombart B, Gagneux-Lemoussu L, Eschard J-P, Ackah-Miezan S, Novella J-L, Brochot P, et al. Facteurs pronostiques du myélome utilisables en pratique courante : suivi sur dix ans de 148 malades âgés de plus de 55 ans. Rev Rhum. 72(12):1299-305.
- [38] Hind E. AMYLOSE AL. FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE FÉS; 2017.
- [39] Kyle RA, Linos A, Beard CM, Linke RP, Gertz MA, O’Fallon WM, et al. Incidence and natural history of primary systemic amyloidosis in Olmsted County, Minnesota, 1950 through 1989. Blood. 1 avr 1992;79(7):1817-22.
- [40] Kyle RA, Linos A, Beard CM, Linke RP, Gertz MA, O’Fallon WM, et al. Incidence and natural history of primary systemic amyloidosis in Olmsted County, Minnesota, 1950 through 1989. Blood. 1 avr 1992;79(7):1817-22.
- [41] Lamm W, Willenbacher W, Lang A, Zojer N, Müldür E, Ludwig H, et al. Efficacy of the combination of bortezomib and dexamethasone in systemic AL amyloidosis. Ann Hematol. févr 2011;90(2):201-6.

- [42] Vesole DH, Pérez WS, Akasheh M, Boudreau C, Reece DE, Bredeson CN. High-Dose Therapy and Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Patients With Primary Systemic Amyloidosis: A Center for International Blood and Marrow Transplant Research Study. *Mayo Clin Proc.* :9.
- [43] Kyle RA, Gertz MA, Greipp PR, Witzig TE, Lust JA, Lacy MQ, et al. Long-Term Survival (10 Years or More) in 30 Patients With Primary Amyloidosis. *Blood.* 1 févr 1999;93(3):1062-6.
- [44] Palladini G, Dispenzieri A, Gertz MA, Kumar S, Wechalekar A, Hawkins PN, et al. New criteria for response to treatment in immunoglobulin light chain amyloidosis based on free light chain measurement and cardiac biomarkers: impact on survival outcomes. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 20 déc 2012;30(36):4541-9.
- [45] Jaccard A, Desport E, Mohty D, Bridoux F. Amylose AL. *Rev Médecine Interne.* févr 2015;36(2):89-97.
- [46] Palladini G, Russo P, Foli A, Milani P, Lavatelli F, Obici L, et al. Salvage therapy with lenalidomide and dexamethasone in patients with advanced AL amyloidosis refractory to melphalan, bortezomib, and thalidomide. *Ann Hematol.* janv 2012;91(1):89-92.
- [47] Kastritis E, Roussou M, Gavriatopoulou M, Migkou M, Kalapanida D, Pamboucas C, et al. Long-term outcomes of primary systemic light chain (AL) amyloidosis in patients treated upfront with bortezomib or lenalidomide and the importance of risk adapted strategies. *Am J Hematol.* avr 2015;90(4):E60-65.

- [48] Mohamed G, Kochlef A, Gargouri D, Kilani A, Elloumi H, Ouakaa A, et al. Une gammapathie monoclonale associée à un lymphome colique primitif à cellules du manteau. *Rev Médecine Interne*. mars 2009;30(3):279-81.
- [49] Khadija BK. Les lymphomes B diffus à grandes cellules Expérience du laboratoire d'anatomie pathologique de CHU Hassan II Fès A propos de 64 cas. [FES]: UNIVERSITE SIDI MOHAMMED BEN ABDELLAH; 2015.
- [50] Economopoulos T, Papageorgiou S, Pappa V, Papageorgiou E, Valsami S, Kalantzis D, et al. Monoclonal gammopathies in B-cell non-Hodgkin's lymphomas. *Leuk Res*. juin 2003;27(6):505-8.
- [51] Padaro E, Layibo Y, Kueviakoe IDM, Agbétiafa K, Magnang H, Koudokpo NDA, et al. Caractéristiques de la leucémie lymphoïde chronique au Togo. *Pan Afr Med J [Internet]*. 11 oct 2019 [cité 16 sept 2020];34. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6945677/>
- [52] Laboratoire d'Hématologie Cellulaire du CHU d'Angers [Internet]. [cité 16 sept 2020]. Disponible sur: <http://www.hematocell.fr/index.php/enseignement-de-lhematologie-cellulaire/62-enseignement-de-lhematologie-cellulaire-les-principales-maladies-hematologiques/pathologie-lymphoide/121-leucemie-lymphoide-chronique-llc>
- [53] Jacque N, Leblond V. La leucémie lymphoïde chronique : mise au point. *Presse Médicale*. juill 2019;48(7-8):807-15.

- [54] Item 163 : Leucémie Lymphoïde Chronique (LLC). :14.
- [55] Goli V, Jain R, Bhat G, Sainani A, Advani S. Monoclonal gammopathy in chronic lymphocytic leukemia: A case report and review of its literature. Indian J Med Paediatr Oncol. 2018;39(2):257.
- [56] N L, F B, Ca H, Sh N, P C, Jp F, et al. Monoclonal gammopathy of renal significance: when MGUS is no longer undetermined or insignificant [Internet]. Vol. 120, Blood. Blood; 2012 [cité 8 sept 2020]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23047823/>
- [57] G M, Mj S. Dangerous small B-cell clones [Internet]. Vol. 108, Blood. Blood; 2006 [cité 8 sept 2020]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16794250/>
- [58] Dispenzieri A. POEMS syndrome. Blood Rev. nov 2007;21(6):285-99.
- [59] Mahfoudhi M, Turki S, Kheder A. POEMS syndrome: un diagnostic à ne pas méconnaître. Pan Afr Med J [Internet]. 2015 [cité 20 août 2020];20. Disponible sur: <http://www.panafrican-med-journal.com/content/article/20/448/full/>
- [60] Rose C, Mahieu M, Hachulla E, Façon T, Hatron P, Bauters F, et al. Le POEMS syndrome. Rev Médecine Interne. juill 1997;18(7):553-62.
- [61] Kyle RA. MONOCLONAL GAMMOPATHY OF UNDETERMINED SIGNIFICANCE AND SOLITARY PLASMACYTOMA. Hematol Oncol Clin North Am. févr 1997;11(1):71-87.

- [62] G. Fouquet, S. Guidez, C. Herbaux, H. Demarquette, X. Leleu. Gammopathies monoclonales de signification indéterminée (MGUS). *Corresp En Onco-Hématologie*. avr 2013;VIII(2):85-94.
- [63] Kyle RA, Therneau TM, Rajkumar SV, Offord JR, Larson DR, Plevak MF, et al. A long-term study of prognosis in monoclonal gammopathy of undetermined significance. *N Engl J Med*. 21 févr 2002;346(8):564-9.
- [64] Kyle RA. Monoclonal gammopathy of undetermined significance. Natural history in 241 cases. *Am J Med*. mai 1978;64(5):814-26.
- [65] Kyle RA. « Benign » monoclonal gammopathy--after 20 to 35 years of follow-up. *Mayo Clin Proc*. janv 1993;68(1):26-36.
- [66] « Benign » monoclonal gammopathy. A misnomer? - PubMed [Internet]. [cité 26 août 2020]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6422066/>
- [67] Cesana C, Klersy C, Barbarano L, Nosari AM, Crugnola M, Pungolino E, et al. Prognostic factors for malignant transformation in monoclonal gammopathy of undetermined significance and smoldering multiple myeloma. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 15 mars 2002;20(6):1625-34.
- [68] Decaux O, Cuggia M, Ruelland A, Cazalets C, Cador B, Jégou P et al. Suivi évolutif des gammopathies monoclonales de signification indéterminée. Etude rétrospective de 190 patients. *Presse Med*. 2006;(35):1143-50.

- [69] Rajkumar SV, Kyle RA, Therneau TM, Melton LJ, Bradwell AR, Clark RJ, et al. Serum free light chain ratio is an independent risk factor for progression in monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Blood*. 1 août 2005;106(3):812-7.
- [70] Grosbois B, Decaux O, Goasguen J, Ruelland A, Sebillot M, Jego P. Malignant transformation of monoclonal gammopathy of undetermined significance: proposal of a predictive score. *Haematologica*. 2005;197.
- [71] Heer M, Joller-Jemelka H, Fontana A, Seefeld U, Schmid M, Ammann R. Monoclonal gammopathy in chronic active hepatitis. *Liver*. 1984;4(4):255-63.
- [72] Isobe T, Osserman EF. Pathologic conditions associated with plasma cell dyscrasias: a study of 806 cases. *Ann N Y Acad Sci*. 31 déc 1971;190:507-18.
- [73] Hellström KE, Hellström I. Lymphocyte-mediated cytotoxicity and blocking serum activity to tumor antigens. *Adv Immunol*. 1974;18:209-77.
- [74] Jehangir W, Tulpule S, Sanabria F, Bhatt H, Zafar S, Osman M, et al. Prostate cancer leading to monoclonal gammopathy of undetermined significance: A case report. *Mol Clin Oncol*. sept 2018;9(3):339-41.
- [75] Stoimenis D, Spyridonidou C, Papaioannou N. Transient Monoclonal Gammopathy Induced by Disseminated *Staphylococcus aureus* Infection. *Case Rep Med*. 2012;2012:1-5.

- [76] Salort-Campana E. Comment j'explore une myopathie inflammatoire ?
Prat Neurol - FMC. avr 2020;11(2):113-21.
- [77] LASEK. Les dermatoses paranéoplasiques. Réalités. mars 2012;(214):6.
- [78] CHAIBI Pascal. Les gammopathies monoclonales de signification indéterminée. Masson. 2002;153(7):459-66.
- [79] Cacoub P, Sène D, Saadoun D. Les cryoglobulinémies. Rev Médecine Interne. mars 2008;29(3):200-8.
- [80] Gemignani Franco. Cryoglobulinemia is a frequent cause of peripheral neuropathy in undiagnosed referral patients. Journal of the Peripheral Nervous System [Internet]. 2002 [cité 28 sept 2020]; Disponible sur: https://www.researchgate.net/publication/11427695_Cryoglobulinemia_is_a_frequent_cause_of_peripheral_neuropathy_in_undiagnosed_referral_patients
- [81] Brouet JC, Clauvel JP, Danon F, Klein M, Seligmann M. Biologic and clinical significance of cryoglobulins. A report of 86 cases. Am J Med. nov 1974;57(5):775-88.
- [82] Elbe V. Caractéristiques et profil évolutif des cryoglobulinémies de faible taux (. 2015;71.

Serment d'Hippocrate

Au moment d'être admis à devenir membre de la profession médicale, je m'engage solennellement à consacrer ma vie au service de l'humanité.

- *Je traiterai mes maîtres avec le respect et la reconnaissance qui leur sont dus.*
- *Je pratiquerai ma profession avec conscience et dignité. La santé de mes malades sera mon premier but.*
- *Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.*
- *Je maintiendrai par tous les moyens en mon pouvoir l'honneur et les nobles traditions de la profession médicale.*
- *Les médecins seront mes frères.*
- *Aucune considération de religion, de nationalité, de race, aucune considération politique et sociale ne s'interposera entre mon devoir et mon patient.*
- *Je maintiendrai le respect de la vie humaine dès la conception.*
- *Même sous la menace, je n'userai pas de mes connaissances médicales d'une façon contraire aux lois de l'humanité.*
- *Je m'y engage librement et sur mon honneur.*

قسم أبقراط

بسم الله الرحمان الرحيم

أقسم بالله العظيم

في هذه اللحظة التي يتم فيها قبولي عضوا في المهنة الطبية أتعهد علانية:

- بأن أكرس حياتي لخدمة الإنسانية.
- وأن أحترم أساتذتي وأعترف لهم بالجميل الذي يستحقونه.
- وأن أمارس مهنتي بوانزع من ضميري وشرعي في جاعلا صحة مريض هدي الأول.
- وأن لا أفشي الأسرار المعهودة إلي.
- وأن أحافظ بكل ما لدي من وسائل على الشرف والتقاليد النبيلة لمهنة الطب.
- وأن أعتبر سائر الأطباء إخوة لي.
- وأن أقوم بواجبي نحو مرضاي بدون أي اعتبار ديني أو وطني أو عرقي أو سياسي أو اجتماعي.
- وأن أحافظ بكل حزم على احترام الحياة الإنسانية منذ نشأتها.
- وأن لا أستعمل معلوماتي الطبية بطريق يضر بحقوق الإنسان مهما لاقيت من تهديد.
- بكل هذا أتعهد عن كامل اختيار ومقسما بالله.

والله على ما أقول شهيد .



المملكة المغربية
جامعة محمد الخامس بالرباط
كلية الطب والصيدلة
الرباط



أطروحة رقم: 294

سنة : 2020

**لمحة عن الحالة المرضية للاعتلال الجامائي
أحادي النسيلة في الطب الباطني:
تجربة مصلحة الطب الباطني "ب"
بالمستشفى العسكري التعليمي محمد الخامس**

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم : / / 2020

من طرف

السيدة سوريا أبو الأمال

المزودة في 04 دجنبر 1994 بتازة

لنيل شهادة

دكتور في الطب

الكلمات الأساسية : الاعتلال الجامائي أحادي النسيلة؛ ذروة أحادية النسيلة؛ اعتلال الدم الخبيث؛
الاعتلال الجامائي وحيد النسيلة ذو الخطورة الغير محددة؛ الاعتلال
الجامائي التفاعلي

أعضاء لجنة التحكيم:

رئيس	السيد علي أبو زاهر أستاذ في الطب الباطني
مشرف	السيد جمال فتحي أستاذ مبرز في الطب الباطني
عضو	السيد يوسف سكاش أستاذ في الطب الباطني
عضو	السيدة وفاء عموري أستاذة مبرزة في الطب الباطني
عضو	السيد محمد جيرا أستاذ مبرز في الطب الباطني
مساعد مشرف	السيدة فدوى مكوار أستاذة مساعدة في الطب الباطني