



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

Année 2016

Thèse N° 106

Myélome multiple à propos de 40 cas

THESE

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 12 / 07 /2016

PAR

Mlle. Asmaa EL HOUZI

Née le 15/06/1988 à Benguerir

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MÉDECINE

MOTS-CLÉS

Myélome-Plasmocytose-myélogramme-Ostéolyse-Gammopathie monoclonale

JURY

M^{me}	L. ESSAADOUNI Professeur de Médecine Interne	PRESIDENT
Mr.	M. CHAKOUR Professeur en Hématologie	RAPPORTEUR
M^{me}	S. CHELLAK Professeur de Biochimie	} JUGES
Mr.	M. Ait AMEUR Professeur agrégé en Hématologie	
M^{me}	L. ARSALANE Professeur agrégé de Microbiologie Virologie	

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

سبحانك لا علم لنا إلا ما علمتنا

إنك أنت العليم الحكيم

بِسْمِ اللَّهِ
الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

سورة البقرة: الآية: 31





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 strictement le respect de la vie humaine dès sa conception.

Même sous la menace, je n'userai pas mes connaissances médicales d'une façon contraire aux lois de l'humanité.

Je m'y engage librement et sur mon honneur.

Déclaration Genève, 1948





*LISTE DES
PROFESSEURS*

UNIVERSITE CADI AYYAD
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE
MARRAKECH

Doyens Honoraires

: Pr BadieAzzaman MEHADJI
: Pr Abdalheq ALAOUI YAZIDI

ADMINISTRATION

Doyen

: Pr Mohammed BOUSKRAOUI

Vice doyen à la Recherche et la Coopération

: Pr.Ag. Mohamed AMINE

Vice doyen aux Affaires Pédagogique

: Pr.EL FEZZAZI Redouane

Secrétaire Générale

: MrAzzeddine EL HOUDAIGUI

Professeurs de l'enseignement supérieur

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
ABOULFALAH Abderrahim	Gynécologie- obstétrique	FINECH Benasser	Chirurgie – générale
AIT BENALI Said	Neurochirurgie	GHANNANE Houssine	Neurochirurgie
AIT-SAB Imane	Pédiatrie	KISSANI Najib	Neurologie
AKHDARI Nadia	Dermatologie	KRATI Khadija	Gastro- entérologie
AMAL Said	Dermatologie	LMEJJATI Mohamed	Neurochirurgie
ASMOUKI Hamid	Gynécologie- obstétrique B	LOUZI Abdelouahed	Chirurgie – générale
ASRI Fatima	Psychiatrie	MAHMAL Lahoucine	Hématologie - clinique
BENELKHAÏAT BENOMAR Ridouan	Chirurgie - générale	MANSOURI Nadia	Stomatologie et chirurgie maxillofaciale
BOUMZEBRA Drissi	Chirurgie Cardio- Vasculaire	MOUDOUNI Said Mohammed	Urologie
BOUSKRAOUI Mohammed	Pédiatrie A	MOUTAOUAKIL Abdeljalil	Ophtalmologie
CHABAA Laila	Biochimie	NAJEB Youssef	Traumato- orthopédie
CHELLAK Saliha	Biochimie-chimie	OULAD SAIAD Mohamed	Chirurgie pédiatrique

CHOULLI Mohamed Khaled	Neuro pharmacologie	RAJI Abdelaziz	Oto-rhino-laryngologie
DAHAMI Zakaria	Urologie	SAIDI Halim	Traumato- orthopédie
EL FEZZAZI Redouane	Chirurgie pédiatrique	SAMKAOUI Mohamed Abdenasser	Anesthésie- réanimation
EL HATTAOUI Mustapha	Cardiologie	SARF Ismail	Urologie
ELFIKRI Abdelghani	Radiologie	SBIHI Mohamed	Pédiatrie B
ESSAADOUNI Lamiaa	Médecine interne	SOUMMANI Abderraouf	Gynécologie- obstétrique A/B
ETTALBI Saloua	Chirurgie réparatrice et plastique	YOUNOUS Said	Anesthésie- réanimation
FIKRY Tarik	Traumato- orthopédie A		

Professeurs Agrégés

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
ABKARI Imad	Traumato-orthopédie B	EL OMRANI Abdelhamid	Radiothérapie
ABOU EL HASSAN Taoufik	Anesthésie-réanimation	FADILI Wafaa	Néphrologie
ABOUCHADI Abdeljalil	Stomatologie et chirmaxillo faciale	FAKHIR Bouchra	Gynécologie- obstétrique A
ABOUSSAIR Nisrine	Génétique	FOURAIJI Karima	Chirurgie pédiatrique B
ADALI Imane	Psychiatrie	HACHIMI Abdelhamid	Réanimation médicale
ADERDOUR Lahcen	Oto- rhino- laryngologie	HAJJI Ibtissam	Ophtalmologie
ADMOU Brahim	Immunologie	HAOUACH Khalil	Hématologie biologique
AGHOUTANE EI Mouhtadi	Chirurgie pédiatrique A	HAROU Karam	Gynécologie- obstétrique B
AIT AMEUR Mustapha	Hématologie Biologique	HOCAR Ouafa	Dermatologie
AIT BENKADDOUR Yassir	Gynécologie- obstétrique A	JALAL Hicham	Radiologie
AIT ESSI Fouad	Traumato-orthopédie B	KAMILI EI Ouafi EI Aouni	Chirurgie pédiatrique B
ALAOUI Mustapha	Chirurgie- vasculaire périphérique	KHALLOUKI Mohammed	Anesthésie- réanimation
AMINE Mohamed	Epidémiologie- clinique	KHOUCANI Mouna	Radiothérapie
AMRO Lamyae	Pneumo-phtisiologie	KOULALI IDRISSE Khalid	Traumato- orthopédie
ANIBA Khalid	Neurochirurgie	KRIET Mohamed	Ophtalmologie

ARSALANE Lamiae	Microbiologie -Virologie	LAGHMARI Mehdi	Neurochirurgie
BAHA ALI Tarik	Ophthalmologie	LAKMICH Mohamed Amine	Urologie
BASRAOUI Dounia	Radiologie	LAOUAD Inass	Néphrologie
BASSIR Ahlam	Gynécologie- obstétrique A	LOUHAB Nisrine	Neurologie
BELKHOUE Ahlam	Rhumatologie	MADHAR Si Mohamed	Traumato-orthopédie A
BEN DRISS Laila	Cardiologie	MANOUDI Fatiha	Psychiatrie
BENCHAMKHA Yassine	Chirurgieréparatrice et plastique	MAOULAININE Fadlmrabihrabou	Pédiatrie
BENHIMA Mohamed Amine	Traumatologie - orthopédie B	MATRANE Aboubakr	Médecine nucléaire
BENJILALI Laila	Médecine interne	MEJDANE Abdelhadi	Chirurgie Générale
BENZAROUEL Dounia	Cardiologie	MOUAFFAK Youssef	Anesthésie - réanimation
BOUCHENTOUF Rachid	Pneumo-phtisiologie	MOUFID Kamal	Urologie
BOUKHANNI Lahcen	Gynécologie- obstétrique B	MSOUGGAR Yassine	Chirurgie thoracique
BOUKHIRA Abderrahman	Toxicologie	NARJISS Youssef	Chirurgie générale
BOURRAHOUE Aicha	Pédiatrie B	NEJMI Hicham	Anesthésie- réanimation
BOURROUS Monir	Pédiatrie A	NOURI Hassan	Oto rhino laryngologie
BSISS Mohamed Aziz	Biophysique	OUALI IDRISSE Mariem	Radiologie
CHAFIK Rachid	Traumato-orthopédie A	QACIF Hassan	Médecine interne
CHAFIK Aziz	Chirurgie thoracique	QAMOUSS Youssef	Anesthésie-réanimation
CHERIF IDRISSE EL GANOUNI Najat	Radiologie	RABBANI Khalid	Chirurgie générale
DRAISS Ghizlane	Pédiatrie	RADA Noureddine	Pédiatrie A
EL BOUCHTI Imane	Rhumatologie	RAIS Hanane	Anatomie pathologique
EL HAOURY Hanane	Traumato-orthopédie A	ROCHDI Youssef	Oto-rhino- laryngologie
EL MGHARI TABIB Ghizlane	Endocrinologie et maladies métaboliques	SAMLANI Zouhour	Gastro- entérologie
EL ADIB Ahmed Rhassane	Anesthésie- réanimation	SORAA Nabila	Microbiologie-virologie
EL ANSARI Nawal	Endocrinologie et maladies métaboliques	TASSI Noura	Maladies infectieuses
EL BARNI Rachid	Chirurgie- générale	TAZI Mohamed Illias	Hématologie- clinique

EL BOUIHI Mohamed	Stomatologie et chirurgie maxillo faciale	ZAHLANE Kawtar	Microbiologie-virologie
EL HOUDZI Jamila	Pédiatrie B	ZAHLANE Mouna	Médecine interne
EL IDRISSE SLITINE Nadia	Pédiatrie	ZAOUI Sanaa	Pharmacologie
EL KARIMI Saloua	Cardiologie	ZIADI Amra	Anesthésie - réanimation
EL KHAYARI Mina	Réanimation médicale		

Professeurs Assistants

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
ABIR Badreddine	Stomatologie et Chirurgie maxillo faciale	FAKHRI Anass	Histologie- embryologiecytogénétique
ADALI Nawal	Neurologie	FADIL Naima	Chimie de Coordination Bioorganique
ADARMOUCH Latifa	Médecine Communautaire (médecine préventive, santé publique et hygiène)	GHAZI Mirieme	Rhumatologie
AISSAOUI Younes	Anesthésie - réanimation	HAZMIRI Fatima Ezzahra	Histologie – Embryologie - Cytogénétique
AIT BATAHAR Salma	Pneumo- phtisiologie	IHBIBANE fatima	Maladies Infectieuses
ALJ Soumaya	Radiologie	KADDOURI Said	Médecine interne
ARABI Hafid	Médecine physique et réadaptation fonctionnelle	LAFFINTI Mahmoud Amine	Psychiatrie
ATMANE El Mehdi	Radiologie	LAHKIM Mohammed	Chirurgie générale
BAIZRI Hicham	Endocrinologie et maladies métaboliques	LAKOUICHMI Mohammed	Stomatologie et Chirurgie maxillo faciale
BELBACHIR Anass	Anatomie- pathologique	LOQMAN Souad	Microbiologie et toxicologie environnementale
BELBARAKA Rhizlane	Oncologie médicale	MARGAD Omar	Traumatologie - orthopédie
BELHADJ Ayoub	Anesthésie - Réanimation	MLIHA TOUATI Mohammed	Oto-Rhino - Laryngologie
BENHADDOU Rajaa	Ophthalmologie	MOUHSINE Abdelilah	Radiologie
BENLAI Abdeslam	Psychiatrie	NADOUR Karim	Oto-Rhino - Laryngologie
CHRAA Mohamed	Physiologie	OUBAHA Sofia	Physiologie
DAROUASSI Youssef	Oto-Rhino - Laryngologie	OUERAGLI NABIH Fadoua	Psychiatrie
DIFFAA Azeddine	Gastro-entérologie	SAJIAI Hafsa	Pneumo-phtisiologie

EL AMRANI MoulayDriss	Anatomie	SALAMA Tarik	Chirurgie pédiatrique
EL HAOUATI Rachid	Chiru Cardio vasculaire	SERGHINI Issam	Anesthésie - Réanimation
EL HARRECH Youness	Urologie	SERHANE Hind	Pneumo-ptisiologie
EL KAMOUNI Youssef	MicrobiologieVirologie	TOURABI Khalid	Chirurgieréparatrice et plastique
EL KHADER Ahmed	Chirurgiegénérale	ZARROUKI Youssef	Anesthésie - Réanimation
EL MEZOUARI EI Moustafa	Parasitologie Mycologie	ZIDANE MoulayAbdelfettah	ChirurgieThoracique



DEDICACES

« Soyons reconnaissants aux personnes qui nous donnent du bonheur ; elles sont les charmants jardiniers par qui nos âmes sont fleuries » Marcel Proust.

Je me dois d'avouer pleinement ma reconnaissance à toutes les personnes qui m'ont soutenu durant mon parcours, qui ont su me hisser vers le haut pour atteindre mon objectif...

Toutes les lettres ne sauraient trouver les mots qu'il faut...

Tous les mots ne sauraient exprimer la gratitude, l'amour,

Le respect, la reconnaissance...

Aussi, c'est tout simplement que...



Je dédie cette thèse...

À Allah

A MON ADORABLE MERE FATIMA ELBERJAOU

Aucune parole ne peut être dite à sa juste valeur pour exprimer mon amour et mon attachement à toi. Tu as toujours été mon exemple car tout au long de ta vie, je n'ai vu que droiture, humanisme et bonté. Tu m'as toujours donné de ton temps, de ton énergie, de ta liberté, de ton cœur et de ton amour. Vos prières ont été pour moi un grand soutien tout au long de mes études.

En ce jour j'espère réaliser chère mère et douce créature un de tes rêves, sachant que tout ce que je pourrais faire ou dire ne pourrait égaler ce que tu m'as donné et fait pour moi. Que Dieu, tout puissant, te préserver du mal, te combler de santé, de bonheur et te procurer longue vie afin que je puisse te combler à mon tour...

Je t'aime profondément ♥

A MON TRÈS CHER PERE ABDELKABIR EL HOUZI

Autant de phrases et d'expressions aussi éloquents soit-elles ne sauraient exprimer ma gratitude et ma reconnaissance. Tu as su m'inculquer le sens de la responsabilité, de l'optimisme et de la confiance en soi face aux difficultés de la vie. Tes conseils ont toujours guidé mes pas vers la réussite. Ta patience sans fin, ta compréhension et ton encouragement sont pour moi le soutien indispensable que tu as toujours su m'apporter. Je te dois ce que je suis aujourd'hui et ce que je serai demain et je ferai toujours de mon mieux pour rester ta fierté et ne jamais te décevoir. que Dieu le tout puissant te préserve, t'accorde santé, bonheur, quiétude de l'esprit et te protège de tout mal.

Je t'aime beaucoup ♥

A MA CHÈRE SŒUR HIND EL HOUZI ET SON EPOUX HAFID

Ma grande et unique soeur adorée ! Merci d'avoir pris soin de moi durant toutes ces années, pour ton soutien, tes conseils et ton amour. Je ne te remercierai jamais assez.
Le tout miséricordieux, le tres miséricordieux, Le tout puissant,
Qui m'a inspiré, Qui m'a guidé sur le droit chemin. Je vous dois
Ce travail est le fruit de ton soutien, ton amour et tes encouragements.
ce que j'étais, Ce que je suis et ce que je serais Inchaallah.
Soumission, louanges et remerciements Pour votre clémence et
miséricorde.

A MON CHER GRAND FRERE ZAKARIA EL HOUZI SON EPOUSSE FATIMA

Merci pour votre soutien inconditionnel et votre affection. Je prie Dieu le tout puissant de vous accorder santé et beaucoup de bonheur

A MON CHER PETIT FRERE ABDELAH EL HOUZI

Pour toute l'ambiance dont tu m'as entourée, pour toute la spontanéité et ton élan chaleureux, Je te dédie ce travail. Puisse Dieu le tout puissant exhausser tous tes vœux.

A MES ANGES ASMAE, HAJAR ET YOUSSEF

Vous illuminez notre vie comme des petits rayons de soleil. Vous êtes une source d'amour et de tendresse inépuisable. Je vous dédie ce travail avec toute mon affection. Je vous souhaite toute une vie plein de joie, de bonheur et de réussite. Je vous aime très fort mes amours.

A MA CHÈRE TANTE JEMIAA

Tu es à mes yeux le symbole de l'extrême tendresse ; tes encouragements et tes prières ont été pour moi source de réussite. Que Dieu tout puissant te protège inchaallah.

A MA CHER ONCLE HOUSSINE

Toujours à mes côté pour illuminer ma voie et mon parcours, votre soutiens, amour et prières étaient le pilier de ma réussite.

A MA CHÈRE COUSINE HASSANIA

Merci pour ta gentillesse, ta générosité et tes magnifiques plats et recettes ! Je te souhaite bonheur, bonne santé et réussite dans tes études.

A MES CHÈRES COUSINES ET COUSINS

*Vous êtes pour moi des frères et sœurs et des amis. L'amour et la gentillesse dont vous
Je te souhaite avec gentillesse et affection de réussir dans ta vie personnelle et professionnelle.
Merci pour votre soutien. Que dieu vous aide à atteindre vos rêves et de réussir dans
votre vie.*

A MA CHÈRE FATIMA KADDOURI

*Tu es pour moi une amie et une sœur, tu étais toujours présente à mes côtés quoi qu'il
arrive ! Merci pour les encouragements et le soutien que sans cesse tu m'as apporté, pour
les bons moments passés ensemble, et toutes nos discussions qui sont pour moi de vraies
bouffées d'oxygène.*

*En témoignage de l'attachement, de l'amour et de l'affection que je porte pour toi mon
amie. Je te dédie mon travail et à toute ta famille*

A MES CHÈRES AMIS ET COLLEQUES

*Siham Elbenzi, Siham Elmahboubi, Soukayna , Meriam , Lamiaa , Nadia Benzoubir,
Halima Benzoubir, Ilham, Hassna , Sara , Kawtar, Imane, Amal, Radia, Ahmed , Walid
, Marouane, Anass, Med Amine, Youness, Fahd*

*Je suis désolé si j'oublie quelqu'un, mais sachez que ma fidélité envers vous ne souffre ou
ne souffrira d'aucune équivoque.*

Vous êtes, pour moi, une source d'estime à jamais.



REMERCIEMENTS

A notre maître, Présidente de Jury :
Madame le Professeur Lamia ESSAADOUNI
Professeur de Médecine interne
Chef de service de Médecine interne au CHU
Mohammed VI Marrakech

Votre gentillesse extrême, vos qualités humaines et professionnelles, ainsi que votre compréhension à l'égard des étudiants, nous inspirent une grande admiration et un profond respect.

En présidant ce jury, vous nous faites un grand honneur, nous vous remercions énormément.

Que ce travail soit un témoignage de notre profonde gratitude

A notre maître, et Rapporteur de thèse:
Monsieur le Professeur Mohammed CHAKOUR
Professeur d'hématologie

Chef de pôle des laboratoires et de pharmacie à l'HMA-Marrakech

Nous vous remercions de nous avoir confié ce travail auquel vous avez grandement contribué en nous guidant, en nous conseillant et en nous consacrant une grande partie de votre temps précieux.

Votre bureau nous était toujours ouvert avec toute la gentillesse et la modestie qui vous caractérisent.

J'espère que ce travail est à votre goût, tout l'honneur vous revient.

Veuillez accepter ici, l'assurance de notre estime et de nos sincères remerciements.

A notre maître, et juge de thèse :
Madame le Professeur Salíha CHELLAK
Professeur de Biochimie
Chef de service de Biochimie à l'HMA-Marrakech

Vous nous faites un grand honneur en acceptant de siéger parmi les membres de notre respectable jury de thèse.

*Vous nous avez accueillis avec modestie et beaucoup de simplicité.
Puisse ce travail être pour nous l'occasion de vous exprimer notre respect et notre grande estime*

A notre maître, et juge de thèse:
Monsieur le Professeur Mustapha AIT AMEUR
Professeur d'Hématologie
Chef de service d'Hématologie à l'HMA-Marrakech

*Nous sommes très touchés par l'honneur que vous nous faites en acceptant de siéger parmi ce jury.
Votre sympathie, votre gentillesse ne peuvent que solliciter de notre part sincère reconnaissance et admiration.*

Veillez trouver dans ce travail l'expression de notre profond estime et respect.

A notre maître, et juge de thèse:
Madame le Professeur Lamíae ARSALANE
Professeur de Microbiologie Virologie au Laboratoire de
Microbiologie à l'HMA-Marrakech.

Nous vous remercions d'avoir voulu répondre à notre souhait de vous avoir parmi nos membres de jury En acceptant de juger notre travail, vous nous accordez un très grand honneur. Veillez trouver, cher maître, dans ce travail, l'expression de notre profond respect



*LISTE DES
TABLEAUX
ET FIGURE*

Liste des figures

- Figure 1** : Moelle pauvre (Laboratoire d'Hématologie HMA)
- Figure 2** : Moelle de richesse moyenne (Laboratoire d'Hématologie HMA)
- Figure 3** : Moelle riche (Laboratoire d'Hématologie HMA)
- Figure 4** : Mégacaryocyte (Laboratoire d'Hématologie HMA)
- Figure 5** : Cellules graisseuses (Laboratoire d'Hématologie HMA)
- Figure 6** : moelle bien étalée (Laboratoire d'Hématologie HMA)
- Figure 7** : Répartition des patients par tranche d'âge
- Figure 8** : Répartition des patients selon le sexe
- Figure 9** : Distribution en fonction du sexe et des tranches d'âge
- Figure 10** : Manifestations radiologique
- Figure 11** : Répartition des malades selon la cellularité de la moelle
- Figure 12** : Répartition des malades selon la richesse en mégacaryocyte
- Figure 13** : Répartition selon l'aspect électrophorétique
- Figure 14** : Répartition selon les résultats de l'immunofixation des protéines sériques et urinaires
- Figure 15** : Répartition selon le type de chaînes légères.
- Figure 16** : Micro-environnement myélomateux et complexité des voies de signalisation cellulaire.
- Figure 17** : physiopathogénie de la résorption ostéoclastique
- Figure 18** : Radiographie de crâne de face (A) et de profil (B) : Multiples géodes à l'emporte pièce sans liseré condensant en rapport avec des lésions myélomateuses multiples.
- Figure 19** : Radiographie de l'avant-bras d'un patient atteint de MM
- Figure 20** : Scanner du rachis lombaire, lacune de TH12
- Figure 21** : Hématies en rouleau (Laboratoire d'Hématologie HMA)
- Figure 22** : Plasmocyte à cytoplasme en flamme (Laboratoire d'Hématologie HMA)

Figure 23 : Plasmocyte à noyau binucléé (Laboratoire d'Hématologie HMA)

Figure 24 : Cellules de Mot (Laboratoire d'Hématologie HMA)

Figure 25 : Electrophorèse des protéines sériques, Profil de gammopathie monoclonale

Figure 26 : Immunofixation des protéines sériques: Mise en évidence d'une IgG chaîne K

Listes des tableaux

Tableau I	: Distribution des patients en fonction du sexe et des tranches d'âge.
Tableau II	: Répartition des patients selon le service
Tableau III	: Manifestations radiologiques
Tableau IV	: Répartition en fonction de la VS.
Tableau V	: Répartition selon la valeur d'hémoglobine (Hb)
Tableau VI	: répartition selon la valeur des globules blancs
Tableau VII	: Répartition en fonction la valeur des plaquettes.
Tableau VIII	: Répartition en fonction de la valeur des plasmocytes.
Tableau IX	: Répartition en fonction de la morphologie des plasmocytes
Tableau X	: Répartition des patients en fonction de la protidémie
Tableau XI	: Répartition selon l'aspect électrophorétique
Tableau XII	: Répartition selon les résultats de l'immunofixation des protéines sériques et urinaires
Tableau XIII	: Répartition selon le type de chaîne légère
Tableau XIV	: Répartition des patients en fonction de la calcémie
Tableau XV	: Répartition des patients selon le taux d'albumine
Tableau XVI	: Répartition en fonction de la β 2-microglobuline
Tableau XVII	: répartition de la protéinurie
Tableau XVIII	: Fonction rénale des patients.
Tableau XIX	: les étapes de l'histoire de MM
Tableau XX	: Critères de réponse au traitement selon IMWG
Tableau XXI	: Classification de DURIE et SALMAN
Tableau XXII	: Stades de l'International Staging System (ISS) et impact sur la survie
Tableau XXIII	: Stratification des patients selon l'IMWG
Tableau XXIV	: Résultats des différentes séries concernant l'âge de survenue du MM
Tableau XXV	: Sex-ratio rapporté par différentes études
Tableau XXVI	: Fréquence des douleurs osseuses révélatrices dans différentes séries

Tableau XXVII	: Fréquence de l'altération de l'état générale dans différentes séries
Tableau XXVIII	: Fréquence du syndrome anémique dans différentes séries
Tableau XXIX	: Fréquence des fractures osseuses révélatrices dans différentes séries
Tableau XXX	: Fréquence des lésions osseuses révélatrices dans différentes séries.
Tableau XXXI	: fréquence de l'IR révélatrice selon les auteurs
Tableau XXXII	: Etude comparative de la VS par rapport aux différentes séries.
Tableau XXXIII	: Valeur d'Hb rapportée par différentes études
Tableau XXXIV	: Pourcentage de leucopénie rapportée par différentes études
Tableau XXXV	: Pourcentage d'hyperleucocytose rapportée par différentes études
Tableau XXXVI	: Fréquence de la thrombopénie selon les auteurs.
Tableau XXXVII	: Résultats du myélogramme dans différentes séries
Tableau XXXVIII	: Etude comparative de protidémie par rapport aux différentes séries
Tableau XXXIX	: Etude comparative de l'EPS par rapport aux différentes séries.
Tableau XXXX	: Etude comparative de l'immunofixation des protides sériques et urinaires
Tableau XXXXI	: Etude comparative de sous classes (Kappa et Lambda) aux différentes séries.
Tableau XXXXII	: Etude comparative d'hypercalcémie par rapport aux différentes séries.
Tableau XXXXIII	: Etude comparative d'hypoalbuminémie par rapport aux différentes séries.
Tableau XXXXIV	: Etude comparative de Beta-2 microglobuline par rapport aux différentes séries
Tableau XXXXV	: Fréquence de la protéinurie de Bence Jones urinaire est variable selon les auteurs.
Tableau XXXXVI	: Pourcentage de l'insuffisance rénale rapportée par différentes études



ABRÉVIATIONS

Liste des abréviations

AEG	: Altération de l'Etat Général
AI	: Amylose immunoglobulinique
ASCT	: Autologous Stem Cell Transplant
Bcl-2	: Cell Lymphoma
CSP	: Cellules Souches Périphériques
CRP	: Protéine C Réactive
CLL	: Chaîne légère libre
CKS1B	: Cyclin Kinase Subunit 1B
DKK1	: Dickkopf 1
DDP	: Délai de progression
Del 13	: Délétion du chromosome 13
EPP	: Électrophorèse des protéines plasmatiques
FGF-1	: Fibroblast growth factor-1
FISH	: Fluorescent in situ hybridization
GB	: Globule Blanc
Hb	: Hémoglobine
IFN	: Interferon alpha
IFPS	: immunofixation des protides sérique
IGF-1	: Insulin Growth Factor-1
Ig	: Immunoglobuline
IgH	: Chaîne lourde d'Immunoglobuline IL Interleukine
Igm	: Immunoglobuline Monoclonale
IL6	: interleukine 6
IMWG	: International Myeloma Working Group
IR	: insuffisance rénale
IRM	: Imagerie par Résonance Magnétique

ISS : International Staging System

IV : Intraveineuse

LCMM : Lignée Cellulaire du Myélome multiple

LDH : Lactate déshydrogénase

MGUS : Monoclonal Gammopathy of Unknown Significance

MM : Myélome Multiple

MMCL : Myélome multiple à chaînes légères

MO : Moelle osseuse

MP : Melphalan-Prédnisone

NFS : Numération formule sanguine

OPG : Ostéoprotégérine

PBJ : Protéinurie de Bence Jones

PQ : Plaquettes

RANK : Receptor Activator of NF- κ B

RANKL : Receptor Activator of NF- κ B Ligand

RC : Réponse complète

RKL : rapport kappa lambda

RCS : Réponse complète stringente

RP : Réponse partielle

SG : Survie Globale

SSP : Survie Sans Progression

SWOG : Southwest Oncology Group

TBRP : Très bonne réponse partielle

TGF- β : Transforming growth factor β

TNF : Tumor Necrosis Factor

TRAIL : TNF-Related-Apoptosis-Inducing Ligand

VAD : Vincristine-Adriamycine-Dexaméthasone

VCD : Bortezomib -Cyclophosphamide-Dexaméthasone

VD : Bortezomib - Dexaméthasone

VEGF : Vascular Endothelial Growth Factor

VGM : volume globulaire moyen

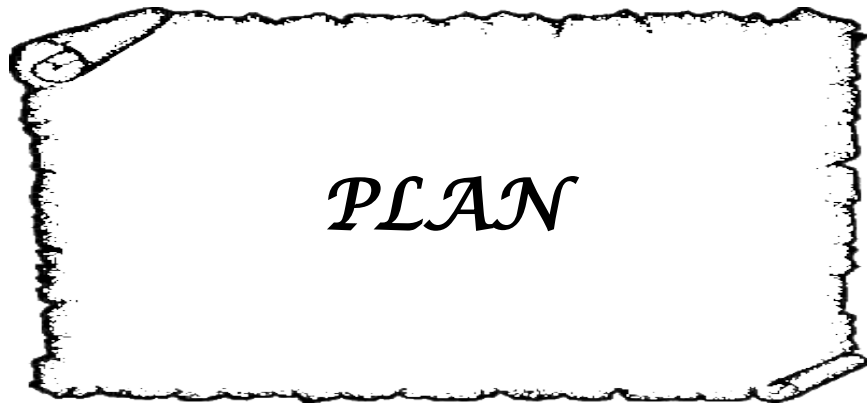
VGPR : Very Good Partial Remission

VLA-4 : Very Late Antigen-4

VRD : Bortezomib -Lenalidomide-Dexaméthasone

VTD : Bortezomib - Thalidomide-Dexaméthasone

VS : Vitesse de Sédimentation



PLAN

INTRODUCTION	1
PATIENTS & METHODES	3
I. Patients	4
II. Méthodes	4
1. Critères d'inclusion	4
2. Critères d'exclusion	4
3. Recueil des données	4
4. Analyse des données	5
III. Cadre d'étude	5
1. Hémogramme	6
2. Myélogramme	6
RÉSULTATS	12
I. Aspects épidémiologiques	13
1. Age	13
2. Sexe	13
3. Distribution en fonction du sexe et des tranches d'âge	14
4. Répartition selon le service	15
II. Circonstances de découverte	16
1. Cliniques	16
2. Radiologiques	16
3. Biologiques	17
III. Diagnostic hématologique	17
1. Vitesse de sédimentation	17
2. Hémogramme	18
3. Myélogramme	19
IV. Données biochimiques	21
1. Protidémie	21
2. Electrophorèse des protéines sériques	21
3. Immunofixation des protéines sériques et urinaires	22
4. Calcémie	24
5. Albuminémie	24
6. Beta-2 microglobuline	25
7. Protéinurie	25
8. Fonction rénale	25
DISCUSSION	26
I. Rappels	27
1. Historique	27
2. Epidémiologie	29
3. Etiopathogenie	29
4. Physiopathologie	30
5. Diagnostic	36

6. Traitement.....	48
7. Pronostic.....	58
8. Surveillance.....	61
II. Discussion des résultats.....	62
1. Aspects épidémiologiques.....	62
2. Circonstances de découverte.....	65
3. Diagnostic hématologique.....	69
4. Apport de la biochimie.....	74
CONCLUSION	82
ANNEXES	84
RÉSUMÉS	88
BIBLIOGRAPHIE	92



INTRODUCTION

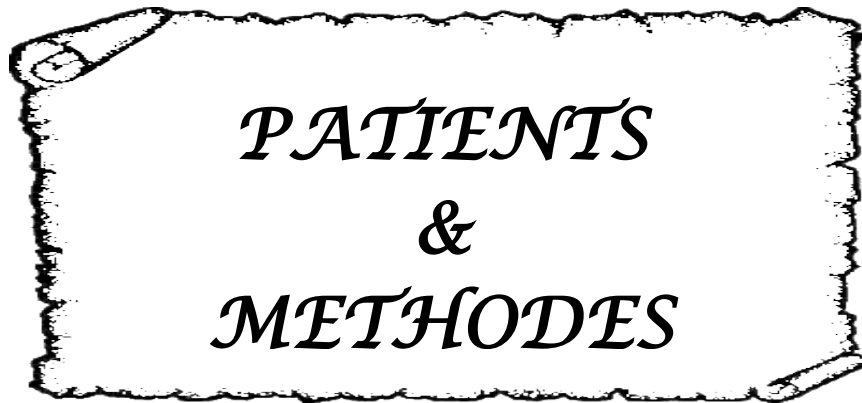
Le myélome multiple (MM) ou maladie de Kahler est une hémopathie maligne caractérisée par le développement d'un clone de plasmocytes tumoraux envahissant la moelle hématopoïétique et sécrétant une immunoglobuline monoclonale [1].

Les principales manifestations de la maladie résultent de l'accumulation de plasmocytes malins dans la moelle osseuse, entraînant : un dysfonctionnement de la moelle osseuse, essentiellement reflétée par l'anémie et/ou une leucopénie et une thrombopénie, une destruction et l'invasion de l'os environnant la cavité de la moelle osseuse, une production et sécrétion d'une protéine monoclonale dans le sang et/ou les urines, associées à une immunodépression essentiellement marquée par une baisse des immunoglobulines [2].

Le myélome multiple représente 10 % des cancers hématologiques et 1 à 2% de l'ensemble des cancers [2].

Malgré les progrès thérapeutiques effectués depuis une dizaine d'années, le myélome reste encore une maladie incurable et responsable dans les pays occidentaux de 1% de mortalité [3].

L'objectif de notre travail était d'étudier le profil épidémiologique du myélome multiple au Laboratoire d'Hématologie de l'Hôpital Militaire Avicenne de Marrakech et de préciser ses circonstances de découverte, ainsi que les moyens de confirmations du diagnostic essentiellement hématologiques.



*PATIENTS
&
METHODES*

I. Patients

Il s'agit d'une étude descriptive rétrospective, basée sur l'analyse de 40 cas de MM réalisée au sein du service d'Hématologie à l'Hôpital Militaire Avicenne Marrakech sur une période de 3ans (Janvier 2011 à Décembre 2013).

II. Méthodes

1. Critères d'inclusion

Les patients inclus dans notre étude sont tous des patients qui ont bénéficié d'un myélogramme avec comme conclusion « aspect d'un myélome multiple ».

Le diagnostic a été orienté par les aspects cliniques et radiologiques et confirmé par les bilans biologiques, en particulier les examens hématologiques :

- La Vitesses de sédimentation.
- L'hémogramme qui permet de détecter une anémie, une leucopénie et une thrombopénie.
- Le myélogramme, l'examen de base, qui permet de porter le diagnostic cytologique d'un myélome multiple.

2. Critères d'exclusion

Les autres types des hémopathies malignes ont été exclus de notre étude.

3. Recueil des données

Le recueil des données a été effectué par analyse des registres du laboratoire d'Hématologie de l'HMA. Pour chaque patient plusieurs paramètres ont été recueillis : âge, sexe,

service de provenance, présence ou non des antécédents médicaux et chirurgicaux, les circonstances de découverte de la maladie et les bilans hématologiques : La fiche d'exploitation (Annexe I).

4. Analyse des données

La saisie des textes et des données a été faite sur le logiciel Word XP et celles des graphiques sur le logiciel Excel XP.

L'analyse statistique des données a été faite à l'aide du logiciel Excel XP.

III. Cadre d'étude

Le laboratoire d'hématologie se situe au sein du bloc des laboratoires. Il se compose de trois unités : une de cytologie, une d'hémostase et une d'immuno hématologie.

Le personnel se composait de deux Professeurs, trois spécialistes en biologie, des résidents et neuf techniciens.

Dans les locaux du laboratoire, nous distinguons :

- Une salle dans laquelle sont installée deux automates de cytologie.
- Une salle d'hémostase équipée de deux automates et une centrifugeuse.
- Une salle d'immuno-hématologie équipée de deux automates de sérologie.

L'activité démarrait à 8 heures du matin. Les techniciens procédaient à la réception des tubes de numération et VS et des lames de myélogramme. Avant la réalisation des numérations, un contrôle de qualité interne est obligatoire pour s'assurer de la bonne fiabilité des résultats.

1. Hémogramme (NFS, Frottis) [4,5]

L'hémogramme permet une :

- Analyse quantitative des éléments figurés du sang en précisant : L'hémoglobine [Hb], le volume globulaire moyen [VGM], les globules blancs [GB], la formule leucocytaires, les globules rouges [GR], et les réticulocytes, les plaquettes.
- Analyse qualitative par le frottis sanguin qui renseigne sur la morphologie des hématies, des plaquettes et des leucocytes.

2. Myélogramme [6]

Nous avons réalisé le myélogramme pour étudier l'infiltration médullaire par des plasmocytes ainsi que leurs caractères dystrophiques.

2.1. Prélèvement

Le prélèvement de moelle osseuse en vue d'un examen cytologique se fait avec un trocart (dont l'ancêtre est le trocart de Mallarmé) auquel nous adaptons une seringue pour aspirer le suc médullaire. Le lieu privilégié du prélèvement est le manubrium sternal (partie supérieure du sternum) qui est un des os plats restant le plus riche en moelle jusqu'à un âge avancé de la vie, et nous lui préférons l'épine iliaque postéro-supérieure. La pénétration de l'os se fait en deux temps : corticale puis médullaire et ne nécessite qu'une anesthésie locale. Le suc médullaire recueilli est projeté sur une lame inclinée pour le débarrasser du sang qui dilue la moelle proprement dite, puis les grumeaux de moelle sont récupérés et étalés sur lame par écrasement et séchage rapide.

2.2. Techniques de lecture au microscope

Elle se fait en deux temps : une première lecture, rapide, à un faible grossissement (x10), une seconde lecture approfondie à l'immersion (x100) pour établir le pourcentage des cellules médullaires.

a. La première lecture au faible grossissement

Permet d'apprécier la richesse de la moelle, de compter les mégacaryocytes, de rechercher d'éventuels amas de cellules, enfin de choisir le meilleur endroit bien étalé, pour faire le décompte des cellules médullaires.

a.1. La richesse de la moelle

L'appréciation de la richesse de la moelle est essentielle pour interpréter le myélogramme, même si cette appréciation est grossière et imprécise. Elle comporte une cotation en 5 grades : de 0 (moelle désertique, quasi vide de cellules) à 4 (moelle hyperplasique où les cellules sont tassées les unes contre les autres), avec les intermédiaires de 1 (moelle pauvre), 2 (moelle normale) et 3 (moelle riche). La richesse de la moelle doit toujours être précisée sur la feuille de résultat.

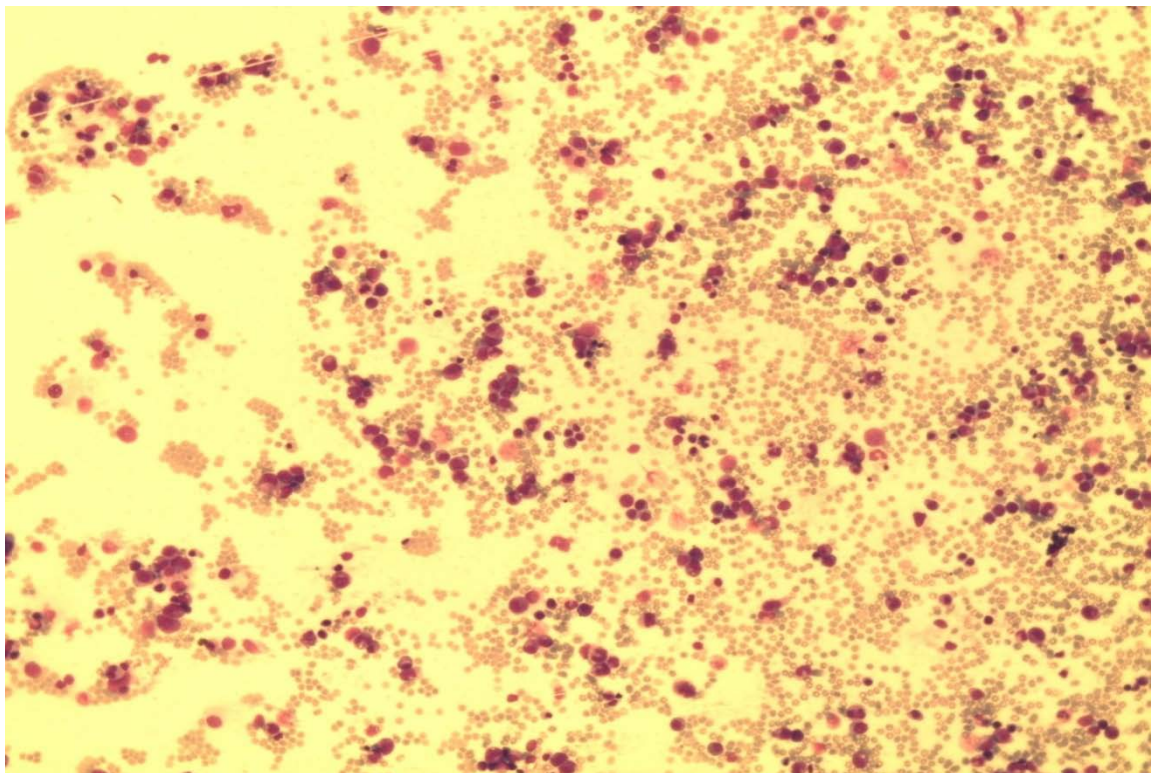


Figure 1 : Moelle pauvre (Laboratoire d'Hématologie HMA)

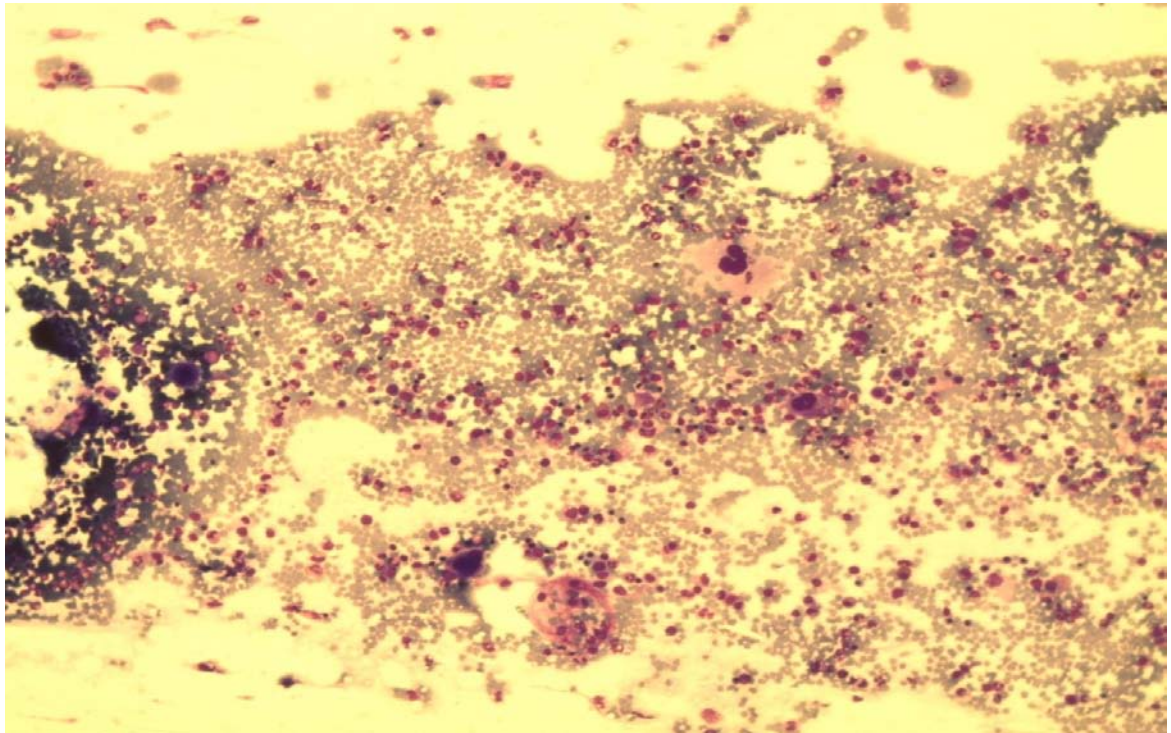


Figure 2 : Moelle de richesse moyenne (Laboratoire d'Hématologie HMA)

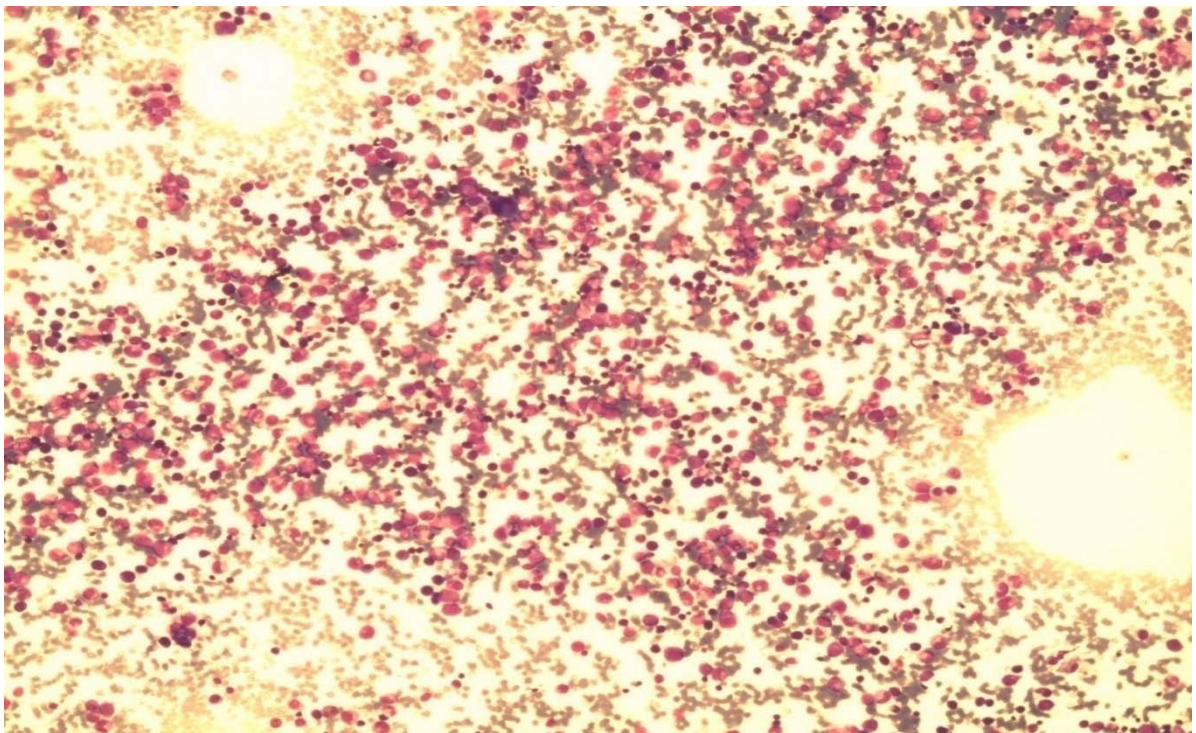


Figure 3 : Moelle riche (Laboratoire d'Hématologie HMA)

a.2. Le comptage des mégacaryocytes

Les mégacaryocytes étant en faible nombre par rapport au reste des cellules médullaires, ils ne peuvent pas être inclus dans les pourcentages du myélogramme, ils représentent moins de 0,001% de ceux-ci. Cependant leur présence doit être attestée pour affirmer que la lignée mégacaryocytaire est normale. Ils doivent être comptés sur l'ensemble de la lame, au faible grossissement (x10 ou x20) où ils apparaissent nettement comme de très grosses cellules. Leur nombre absolu dépend de la longueur du frottis, en général il se situe aux alentours de 50. Au-dessous de 10 à 15 la moelle est pauvre en mégacaryocytes, au-dessus de 100 elle est anormalement riche en mégacaryocytes.

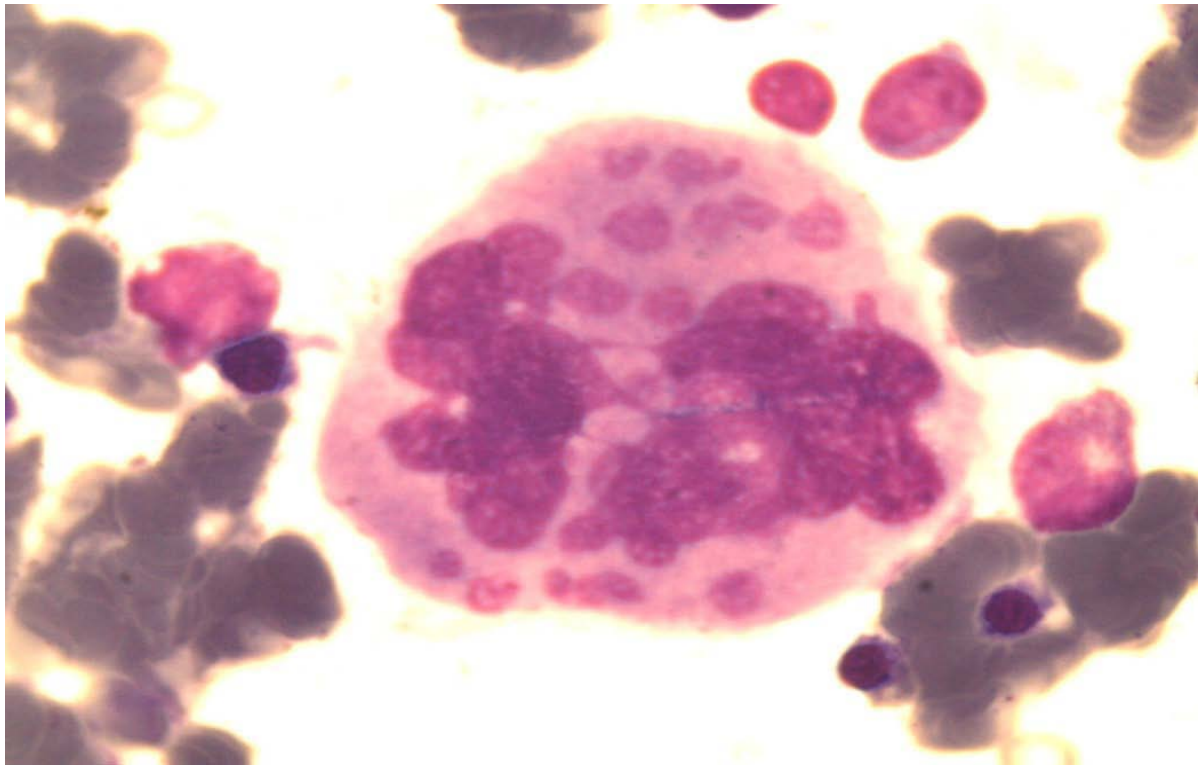


Figure 4 : Mégacaryocyte (Laboratoire d'Hématologie HMA)

a.3. La recherche des amas de cellules

Elle se fait elle aussi à un faible grossissement. Elle permet de détecter les inégalités de répartition, de préciser les lignées, notamment les amas plasmocytaire qui ont tendance à former

des îlots, de rechercher les cellules non hématopoïétiques ou étrangères à la moelle qui sont soit des cellules non hématopoïétiques mais constitutives de la moelle normale (cellules graisseuses, ostéoblastes, ostéoclastes), ou des cellules extra médullaires, souvent en amas, ramenées fortuitement lors du prélèvement (cellules de la peau).

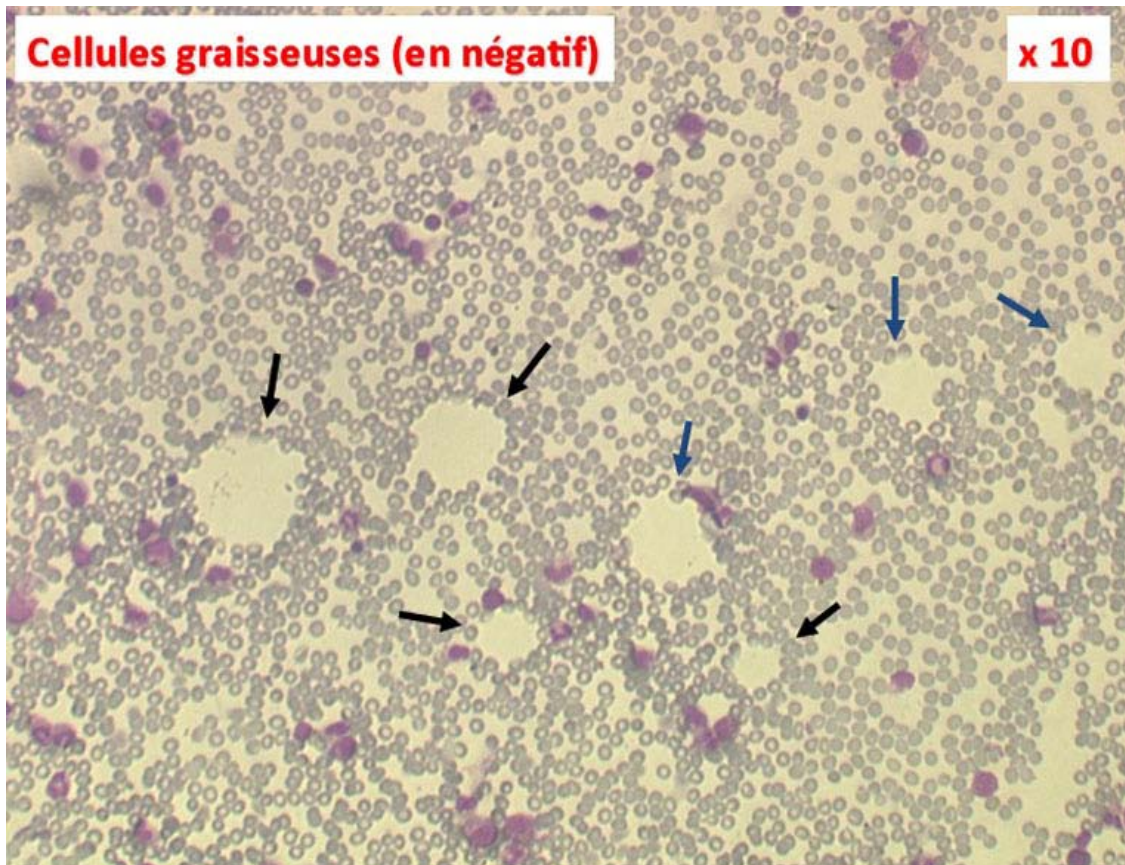


Figure 5: Cellules graisseuses (Laboratoire d'Hématologie HMA)

a.4. Le choix de l'endroit de comptage

Il est nécessaire pour établir le pourcentage des cellules médullaires, de choisir un endroit de la lame qui ne comporte aucun artefact ou difficulté de lecture : coloration normale et homogène, absence de rayures ou taches de colorant, cellularité ni trop faible ni trop forte, hématies ni lysées ni tassées, cellules médullaires bien détachées et bien étalées, à bords nets.

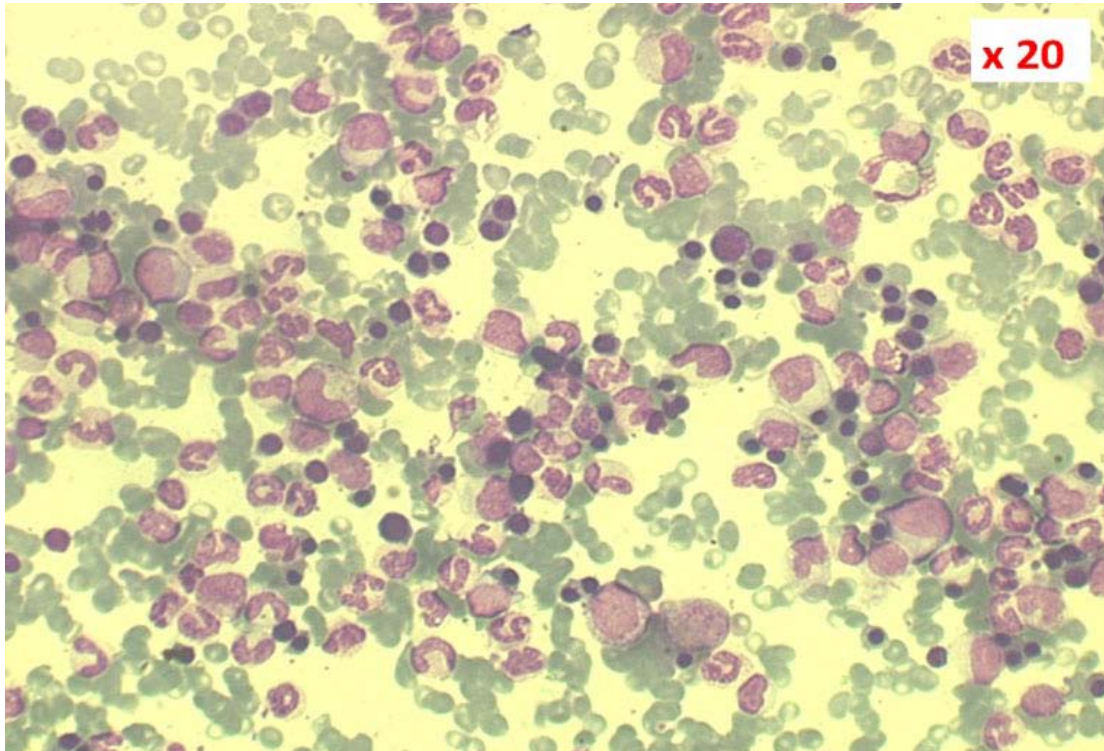


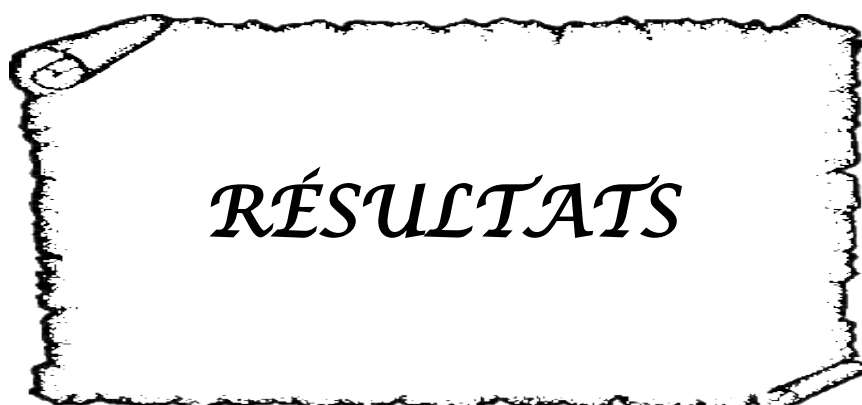
Figure 6: moelle bien étalée (Laboratoire d'Hématologie HMA)

b. La seconde lecture à l'immersion

La seconde lecture à l'immersion permet d'établir le pourcentage des cellules médullaires. Pour cela il faut : reconnaître les différentes cellules et leur appartenance à un type de lignées cellulaire observées, compter au moins 200 cellules, rendre le résultat sous forme du pourcentage avec une conclusion et un commentaire sur les éventuelles anomalies constatées.

Elle permet aussi d'analyser la morphologie des cellules des différentes lignées et un éventuel envahissement pour des cellules étrangers à la moelle.

Les types de lignées cellulaires sont analysés : la lignée mégacaryoblastique, la lignée érythroblastique, la lignée granulocytaire, la lignée lymphoïde, les monocytes (Annexe II).



RÉSULTATS

I. Aspects épidémiologiques

1. Age

L'âge moyen des patients dans notre étude était de 61,5 ans avec les extrêmes 41 et 82 ans.

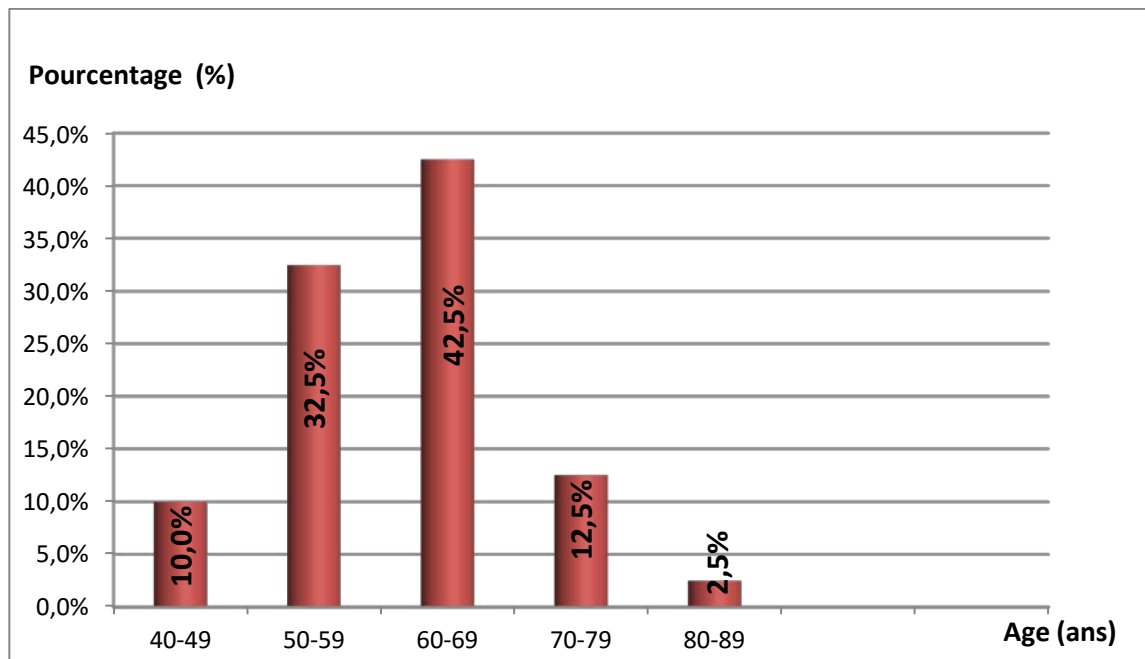


Figure 7 : Répartition des patients par tranche d'âge

2. Sexe

Notre série a compris 26 hommes et 14 femmes, soit respectivement 65% et 35%. Le sexe ratio (Hommes/Femmes) était de 1,85.

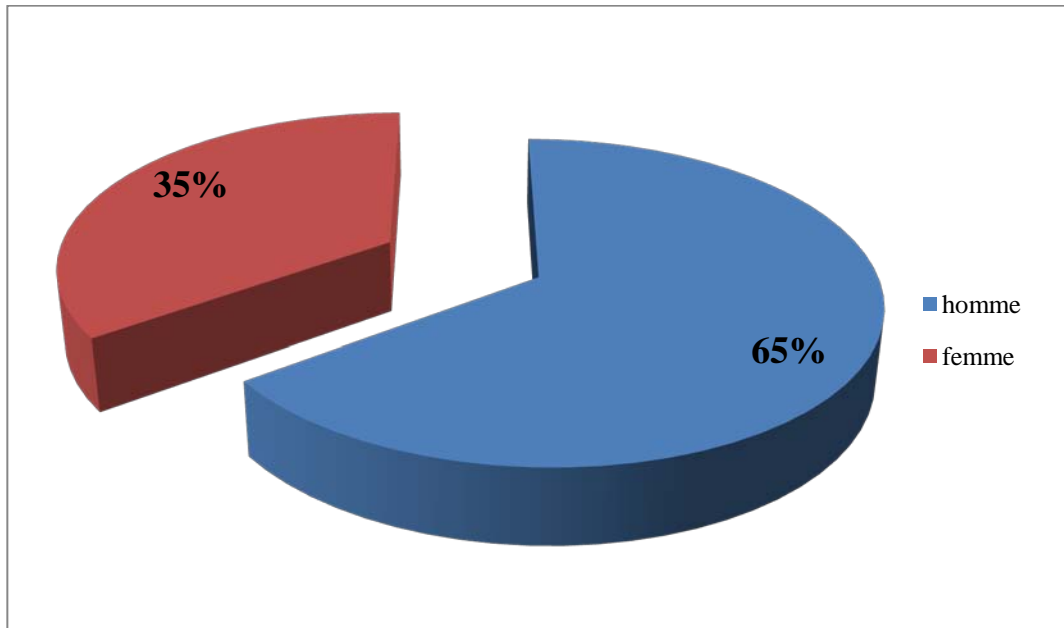


Figure8 : Répartition des patients selon le sexe

3. Distribution en fonction du sexe et des tranches d'âge

La distribution en fonction du sexe et des tranches d'âges faisait apparaître :

- Un pic de fréquence entre 60–69ans.
- Une prédominance masculine dans toutes les tranches.

Tableau I : Distribution des patients en fonction du sexe et des tranches d'âge.

Tranche d'âge /ans	Hommes (Pourcentage (%))	Femmes (Pourcentage (%))
40–49	7,5%	2,5%
50–59	22,5%	10%
60–69	27,5%	15%
70–79	7,5%	5%
80–89	2,5%	0%

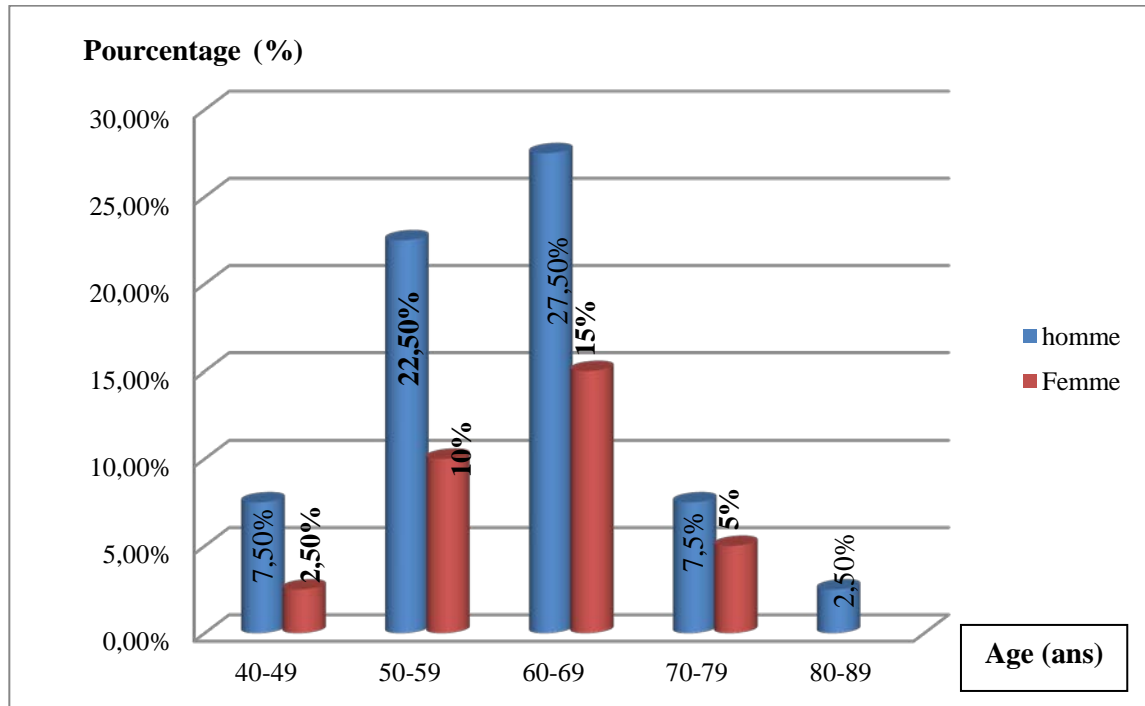


Figure 9 : Distribution en fonction du sexe et des tranches d'âge

4. Répartition selon le service

Dans notre série nous avons trouvé que 9 patients, soit 22,5%, étaient hospitalisés au Service de Médecine Interne de l'HMA, 7 patients soit 17,5% étaient adressés par le service de Médecine Interne Ibn Tofail, et 24 patients externes représentaient 60%.

Le tableau ci-dessous montre le pourcentage des patients selon le service d'origine.

Tableau II : Répartition des patients selon le service

Répartition selon le service	Pourcentage (%)
Médecine Interne de l'HMA	22,5%
Médecine Interne Ibn Tofail	17,5%
Externes	60%

II. Circonstances de découverte

1. Cliniques

1.1. Douleurs osseuses

Les douleurs osseuses étaient le principal motif de consultation dans notre étude, elles ont été retrouvées chez 17 cas, soit 42,5% avec des localisations variables (sciatalgies, lombosciatalgies).

1.2. Altération de l'état général

L'altération de l'état général a été révélatrice chez 4 de nos patients, soit 10%.

1.3. Manifestations hématologiques

Les manifestations hématologiques étaient révélatrices chez 15 patients, soit 37,5%, dominées par le syndrome anémique.

2. Radiologiques

Le myélome multiple a été découvert chez 23 patients, soit 57,5%, parmi lesquels 4 patients avaient des fractures, 3 patients avaient des tumeurs osseuses et 16 patients avaient des lésions osseuses.

Tableau III : Manifestations radiologiques

Atteintes osseuses	Nombre de cas	Pourcentage (%)
Fractures	4	17,4
Tumeurs osseuses	3	13,1
Lésions osseuses (ostéolyse)	16	69,5

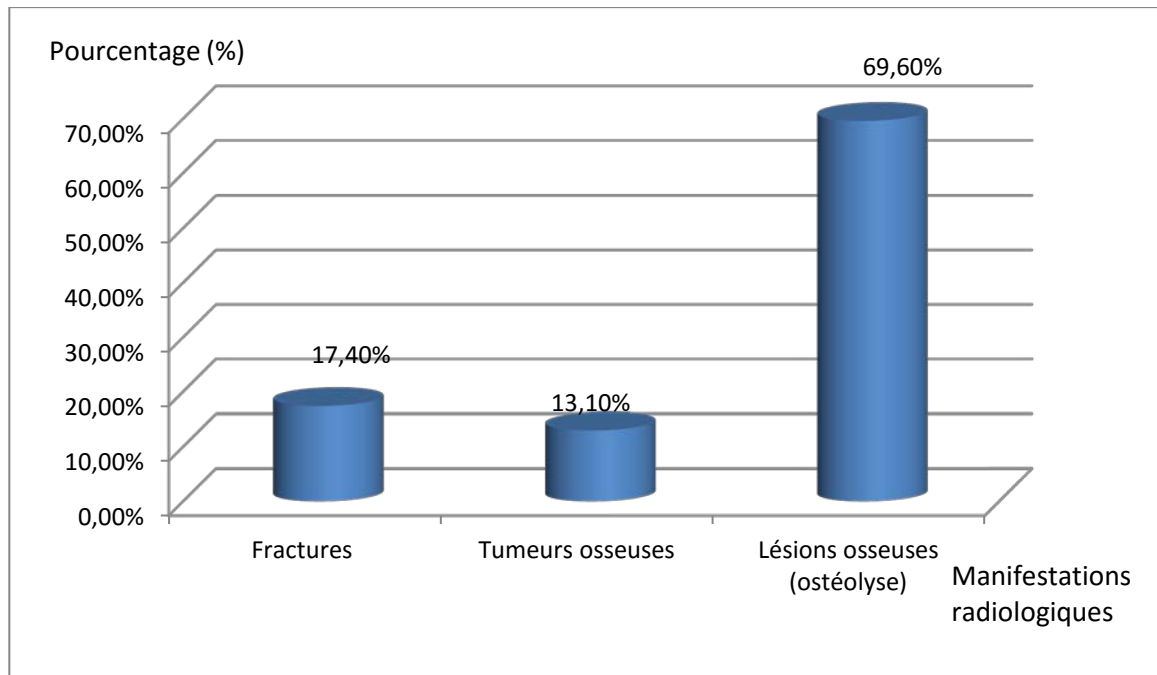


Figure 10 : Manifestations radiologiques

3. Biologiques

Les manifestations rénales étaient révélatrices chez 8 cas, soit 20% dominées par l'insuffisance rénale.

III. Diagnostic hématologique

1. Vitesse de sédimentation (VS)

La VS à la 1 ère heure était accélérée chez 36 patients, soit 90% des cas.

Tableau IV : Répartition en fonction de la VS.

VS (mm à la 1 ère heure)	10mm<VS<50mm	50 mm<VS<100 mm	VS>100 mm
Nombre de cas (n=36)	9	15	12
Pourcentage (%)	25	41,6	33,3

2. Hémogramme (NFS, Frottis)

2.1 NFS

a. Hémoglobine

L'anémie a été observée dans 25 cas soit 62,5%. Cette anémie était normochrome normocytaire arégénérative chez 21 cas, soit 52,5%, normochrome macrocytaire dans 3 cas soit 7,5%, et hypochrome microcytaire dans 1 cas aussi soit 2,5%.

Tableau V : Répartition selon la valeur d'hémoglobine (Hb)

Hémoglobine	Hb<8,5 g/dl	8,5 g/dl<Hb<12 g/dl	Hb>12 g/dl
Nombre de cas (n=40)	11	14	15
Pourcentage (%)	27,5	35	37,5

b. Globules blancs

L'hyperleucocytose a été notée chez 8 patients, soit 20% des cas.

La leucopénie a été notée chez 1 cas, soit 2,5%.

Tableau VI : répartition selon la valeur des globules blancs

Globules blancs (G/l)	GB<4 G/l	4<GB<10 G /l	GB>10 G/l
Nombre de cas (n=40)	1	31	8
Pourcentage (%)	2,5	77,5	20

c. Plaquettes

La thrombopénie a été retrouvée chez 7 patients, soit 17,5% des cas.

Tableau VII : Répartition en fonction la valeur des plaquettes.

valeur des Plaquettes	plq <150.10 ³	150.10 ³ <plq<400.10 ³	plq >400.10 ³
Nombre de cas (n=40)	7	30	3
Pourcentage (%)	17,5	75	7,5

2.2 Frottis sanguin

Le frottis sanguin a été réalisé chez 20 patients soit 50%, il a montré des hématies en rouleaux.

3. Myélogramme

Le myélogramme a été réalisé chez tous nos patients. Il était concluant avec des plasmocytes supérieurs à 10% chez 37 patients soit 92,5% des cas.

Tableau VIII : Répartition en fonction de la valeur des plasmocytes.

Plasmocytes	10–30%	30–60%	>60%	Diluée
Nombre de cas (n=40)	14	18	5	3
Pourcentage (%)	35	45	12,5	7,5

Tableau IX : Répartition en fonction de la morphologie des plasmocytes.

	Plasmocytes dystrophiques	Plasmocytes d'allure normale
Nombre de cas(n=40)	35	5
Pourcentage (%)	87,5	12,5

- Cellularité du myélogramme (figure 11)
 - La moelle a été considérée comme riche chez 15 cas, soit 37,5%.
 - Elle était de richesse moyenne chez 20 cas, soit 50%.
 - Elle était diluée chez 5 patients, soit 12,5%.
- Lignée mégacaryocytaire (figure 12)

Les mégacaryocytes étaient :

- En nombre important chez 10 patients, soit 25%.
- En nombre moyen dans 25 cas, soit 62,5%.
- Rares dans 5 cas, soit 12,5%.

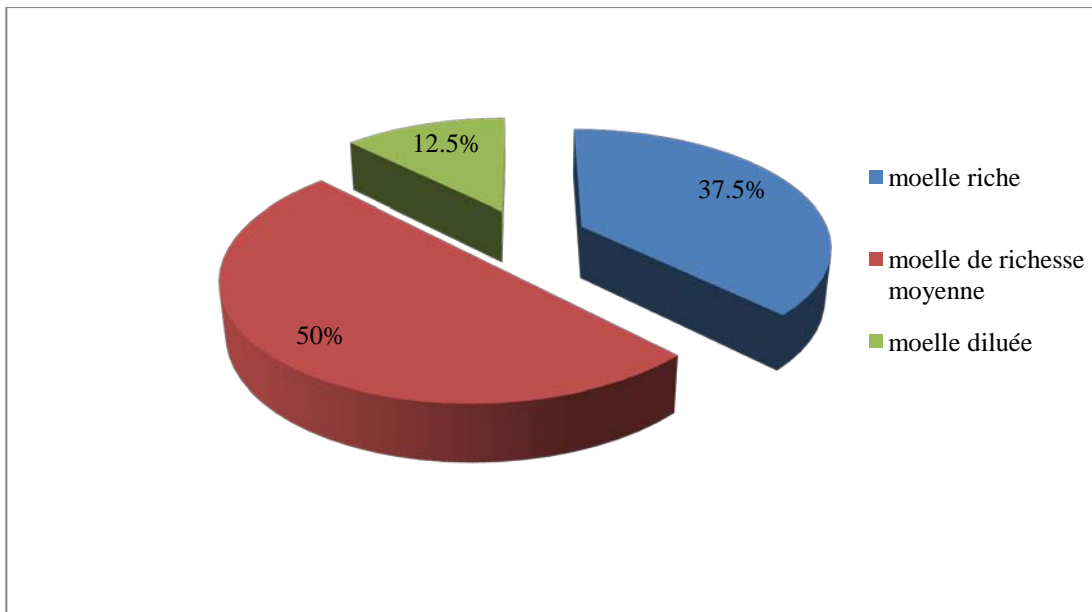


Figure 11 : Répartition des malades selon la cellularité de la moelle

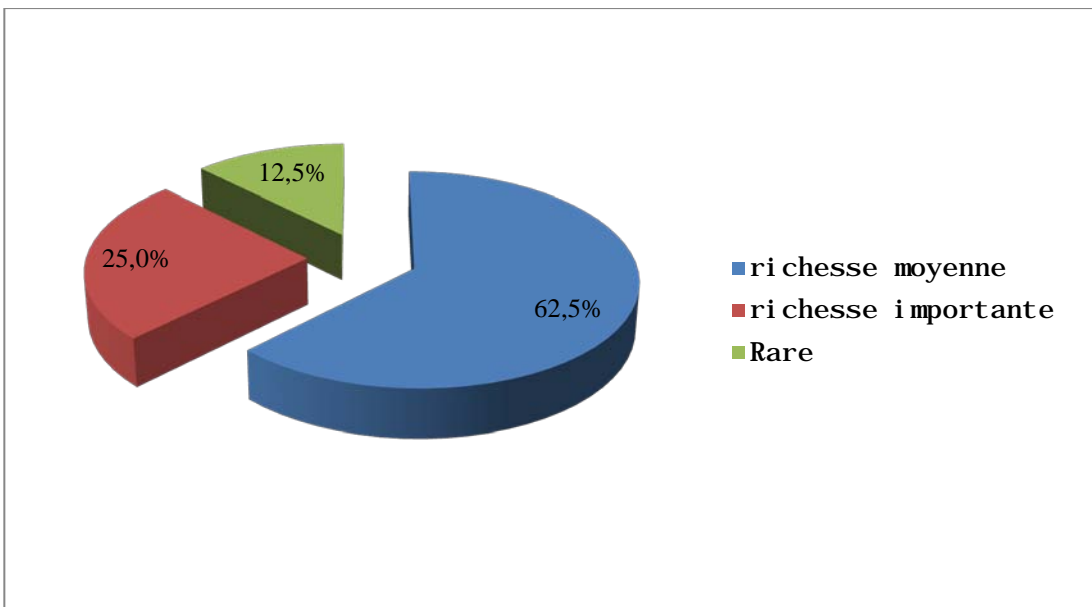


Figure 12 : Répartition des malades selon la richesse en mégacaryocyte

IV. Données biochimiques

1. Protidémie

L'hyperprotidémie a été notée dans 19 cas, soit 47,5%.

Tableau X : Répartition des patients en fonction de la protidémie

Protidémie (g/l)	Prot<80	80<prot<100	Prot>100
Nombre de cas	21	11	8
Pourcentage (%)	52,5	27,5	20

2. Électrophorèse des protéines sériques (EPS)

- Un pic monoclonal a été constaté chez 35 patients soit 87,5% des cas, avec une migration dans l'ordre de fréquence décroissante : 67,5% γ globulines, 17,5% β globulines, 2,5% α_2 globulines.
- L'hypogammaglobulinémie a été rencontrée chez 4 patients soit 10%.

Tableau XI : Répartition selon l'aspect électrophorétique

EPS	Pic γ	Pic β	Pic α_2	Hypo γ	Normale
Nombre de cas	27	7	1	4	1
Pourcentage (%)	67,5	17,5	2,5	10	2,5

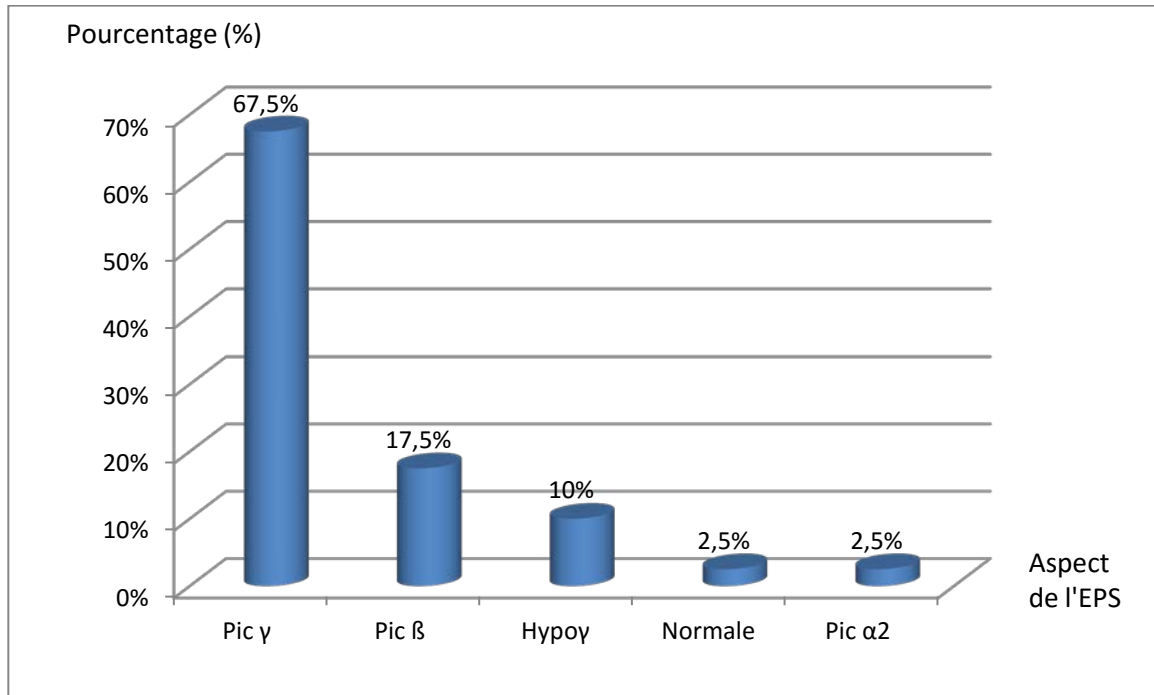


Figure 13 : Répartition selon l'aspect électrophorétique

3. Immunofixation des protéines sériques et urinaires

- Immunofixation a été réalisée chez nos patients, elle a montré des différentes classes de gammopathie monoclonale : IgG (67,5%), IgA (17,5%), chaînes légères (12,5%) et 1 cas de myélome non excréteur.

Tableau XII : Répartition selon les résultats de l'immunofixation des protéines sériques et urinaires.

Type de l'immunoglobuline	IgG	IgA	IgM	IgD	Chaînes légères	Non excréteur
Nombre de cas	27	7	0	0	5	1
Pourcentage (%)	67,5	17,5	0	0	12,5	2,5

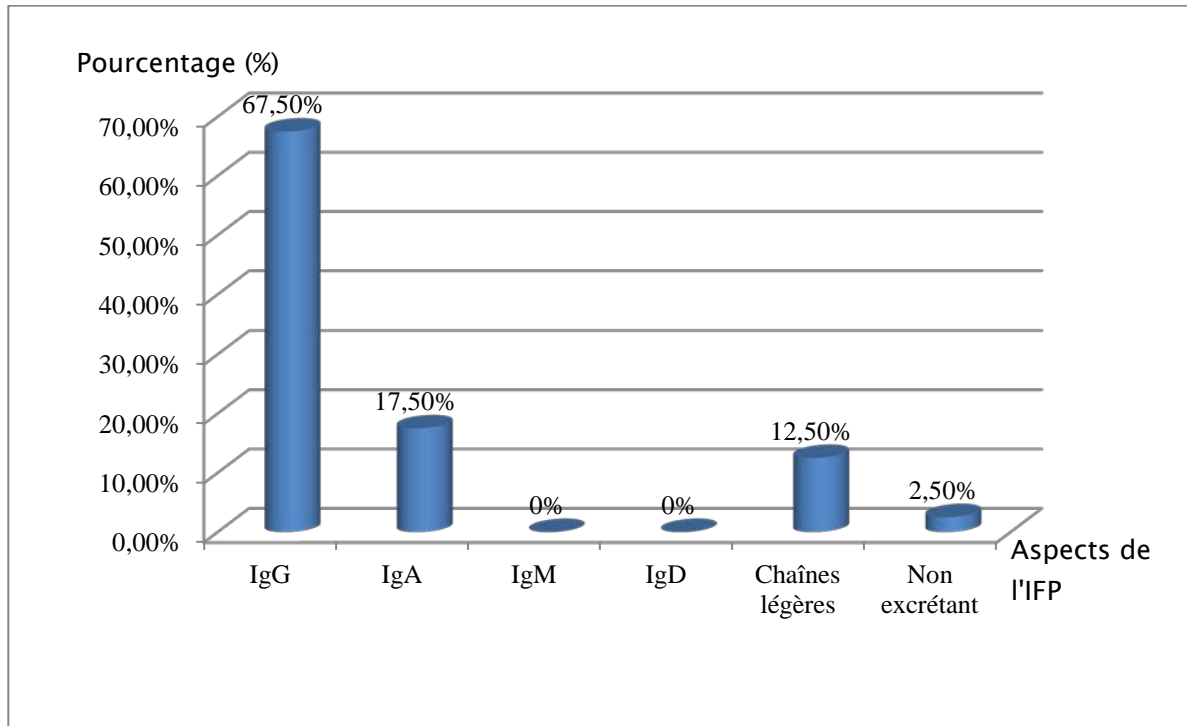


Figure 14 : Répartition selon les résultats de l'immunofixation des protéines sériques et urinaires.

- Le typage des chaînes légères a été réalisé chez nos patients, avec 12 cas de chaînes légères de type lambda et 28 cas de chaînes légères de type kappa pour un rapport kappa/lambda de 2,33.

Tableau XIII : Répartition selon le type de chaîne légère.

Type de la chaîne légère	Type lambda	Type kappa	Rapport kappa/Lambda
Nombre de cas	12	28	2,33
Pourcentage (%)	30	70	2,33

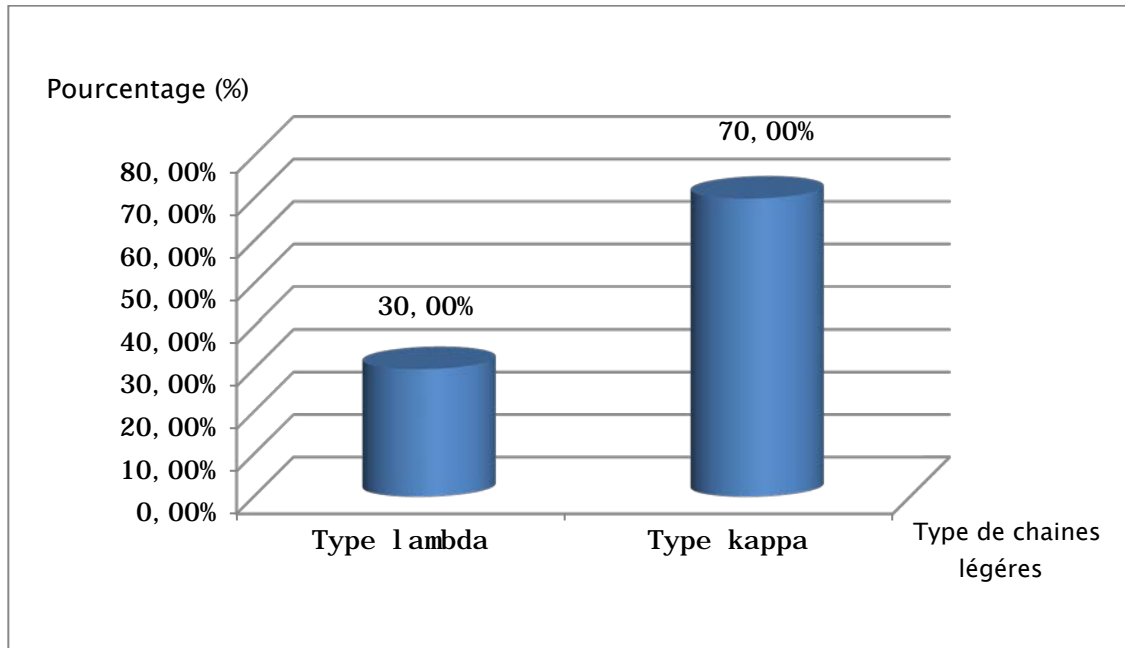


Figure 15 : Répartition selon le type de chaînes légères.

4. Calcémie

L'hypercalcémie a été trouvée chez 10 patients, soit 25%, dont 4 cas avaient une hypercalcémie majeure (supérieure à 120mg/l).

Tableau XIV : Répartition des patients en fonction de la calcémie

Calcémie (mg/l)	Ca<105	105<Ca<120	Ca>120
Nombre de cas	30	6	4
Pourcentage (%)	75	15	10

5. Albuminémie

L'hypoalbuminémie a été trouvée chez 21 patients, soit 52,5%.

Tableau XV : Répartition des patients en fonction de l'albuminémie

Albuminémie (g/l)	< 35	> 35
Nombre de cas	21	19
Pourcentage (%)	52,5	47,5

6. Béta-2 microglobuline

La bêta-2 microglobuline a été trouvée chez 7 patients, soit 17,5%.

Tableau XVI : Répartition en fonction de la β 2-microglobuline

β 2 Microglobuline (mg/l)	>6	<6
Nombre de cas	7	33
Pourcentage (%)	17,5	82,5

7. Protéinurie

La protéinurie de Bence Jones urinaire a été recherchée chez nos patients. Elle était positive dans 12,5% des cas.

Tableau XVII : répartition de la protéinurie

Protéinurie	PU de 24 h		PU de Bence Jones	
	+	-	+	-
Nombre de cas	7	12	5	35
Pourcentage (%)	36,8	63,1	12,5	87,5

8. Fonction rénale

L'insuffisance rénale a été notée dans 10 cas, soit 25%.

Tableau XVIII : Fonction rénale des patients.

	Créatinine <20 mg/l	Créatinine >20 mg/l
Nombre de cas (n=40)	30	10
Pourcentage (%)	75	25



DISCUSSION

I. Rappels

1. Historique

Depuis la découverte par le Dr Henry Bence Jones d'une protéine anormale dans les urines d'un patient présentant un myélome multiple, de très nombreuses étapes ont été successivement franchies dans la connaissance de cette maladie.

La découverte du Dr Bence Jones fut de remarquer un sédiment urinaire capable de dissolution à chaud et de reprécipitation à froid [7].

Ci-dessous les étapes qui ont marqué l'histoire de cette maladie, que ce soit sur le plan de son diagnostic ou de son traitement (Tableau XIX).

Tableau XIX : les étapes de l'histoire de MM

1844	Première description du MM nommé « <i>mollities and fragilitasossium</i> » [7].
1848	Premier diagnostic de MM poeé par Macintyre
1850	Macintyre publie le detail de ses observations de myélome de Bence Jones
1873	Rustizky introduisit le terme « myélome multiple » pour désigner la présence de multiples lésions plasmocytaires dans les os [7].
1889	Otto Kahler publia une description clinique détaillée du MM et la nomma « maladie de Kahler » [8].
1890	Ramony Cajal rapporta la première description microscopique des plasmocytes.
1900	Wright a montré que les cellules myélomateuses sont des plasmocytes [9].
1930	les aspirations médullaires sont devenues plus courantes et le diagnostic du MM est devenu plus facile.
1953	L'immuno-électrophorèse et l'immunofixation ont été introduites pour l'identification exacte des protéines monoclonales.
1956	Korngold et Lipari ont montré que les protéines de Bence Jones (BJ) avaient un lien avec les gamma-globulines sériques normales et les protéines sériques anormales. En leur honneur, les protéines de Bence Jones ont été appelées kappa (κ) et lambda (λ ou L). [10]
1958	Découverte de la Sarcolysine qui permettra la synthèse du Melphalan (Alkeran®). [11]
1962	Premier cas de traitement efficace avec le Melphalan

Tableau XIX : les étapes de l'histoire de MM »suite «

1969	Alexanian rapporta que la combinaison Melphalan–Prednisone (MP) donnait de meilleurs résultats que le Melphalan seul. [8]
1975	Stadind de Durieet Salmon
1976– 1982	Plusieurs protocoles de poly chimiothérapie ont été testés en vue d'améliorer la prise en charge thérapeutique
1983	Première utilisation de la β 2–microglobuline comme marqueur pronostique (Bataille, Child et Durie).
1984	Barlogie et Alexanian introduisirent le protocole VAD. [12]
1984– 1986	Premières utilisations de la greffe allogénique dans le MM par Mc Elwain.
1986– 1996	Barlogie a démontré l'efficacité des traitements intensifs avec greffe de moelle osseuse (MO) ou de cellules souches périphériques (CSP) [13].
1998	Rôle pronostique défavorable de la délétion du chromosome 13.
1999	Efficacité de la Thalidomide chez les patients présentant une maladie résistante ou réfractaire. [14]
2000	Essais cliniques de thérapies incluant les analogues de la thalidomide, les agents anti-angiogéniques tels que les inhibiteurs de l'activité tyrosine kinase du VEGF, des molécules bloquant l'adhésion cellulaire et des inhibiteurs du protéasome. [15,16]
2001	De nouvelles classifications pronostiques ont été proposées : – Le SWOG propose un système en 4 groupes, basé sur les taux sériques de la β 2–microglobuline et de l'albumine. – L'IFM propose un système, en 3 groupes, basé sur les taux sériques de la β 2–microglobuline et la présence ou non d'anomalies du chromosome 13 détectée par FISH (hybridation in situ en fluorescence).
2003	L'IFM a publié la supériorité de 2 autogreffes par rapport à une seule. [17]
2004	Le groupe ECOG a montré la supériorité du protocole Thalidomide–Dexaméthasone vis-à-vis de la Dexaméthasone seule.
2005	Présentation d'une nouvelle classification pronostique, l'ISS. – Supériorité de la combinaison Lénalidomide–Dexaméthasone par rapport à la Dexaméthasone seule pour le MM en rechute. [18]
2006– 2015	De nouveaux agents sont en cours de développement.

2. Epidémiologie

Le myélome multiple représente 2% de l'ensemble des cancers et 10 % de tous les cancers hématologiques. Après les lymphomes, il représente la deuxième hémopathie maligne [2].

L'incidence augmente rapidement avec l'âge et l'âge moyen de diagnostic est de 65 ans. Il est légèrement plus fréquent chez l'homme que chez la femme, le ratio étant de 3/2. La survenue chez des adolescents et de jeunes adultes reste exceptionnelle [19].

3. Etiopathogenie

L'étiologie du MM est pour l'instant reste inconnue et aucun facteur de prédisposition n'est actuellement identifié [20]. Le seul facteur de risque identifié est l'exposition aux radiations ionisantes. Les pesticides utilisés dans les professions agricoles ont été aussi incriminés. Il existe des cas familiaux, faisant discuter des facteurs génétiques [19].

Le MM est la conséquence de plusieurs évènements oncogéniques concernant la lignée Lymphocytaire B. L'apparition du myélome est liée à la survenue d'évènements chromosomiques et moléculaires supplémentaires comme la translocation t(4 ;14), la sur expression de l'oncogène c-Myc, la mutation ponctuelle de N-Ras observée dans 50% des cas au diagnostic, encore la mutation ponctuelle de l'anti-oncogène p53 retrouvée dans 30% des myélomes avancés.

L'IL6 joue un rôle primordial dans la prolifération tumorale. Elle induit la différenciation des cellules B en plasmocytes et inhibe leur mort par apoptose. C'est le facteur de croissance essentiel des cellules myélomateuses [20].

4. Physiopathologie

4.1 Origine de la cellule tumorale myélomateuse

La cellule à l'origine du MM présente des anomalies dans son génome, mais reste apte à migrer dans la moelle osseuse et à se différencier en plasmocyte sécrétant une Ig. Il existe chez un même patient, des populations de cellules myélomateuses de différents degrés de maturité. Il est probable que la fraction plus immature de ces cellules, qui est la fraction proliférante, soit capable d'auto-renouvellement et soit ainsi responsable de l'expansion du clone malin. L'existence d'un stade plasmoblastes hautement proliférant au cours de la différenciation plasmocytaire physiologique [21], est en faveur de cette hypothèse. Ainsi, la majorité des cellules myélomateuses ne constituent pas un compartiment de cellules tumorales prolifératives mais un compartiment d'accumulation de cellules plasmocytaires matures, alimenté par un compartiment de cellules tumorales prolifératives immatures (plasmoblastes).

La cause de la prolifération plasmocytaire maligne n'est pas connue, mais une instabilité génétique est impliquée, se manifestant par des erreurs au cours des modifications spécifiques de l'ADN des cellules B que sont la recombinaison VDJ, le switch de classe d'Ig, ou l'hypermutation somatique. Ces erreurs peuvent conduire à des réarrangements chromosomiques dont la résultante est une activité cellulaire anormale traduisant la malignité.

Finalement, les étapes d'apparition du myélome pourraient être la stimulation antigénique, la sélection d'un clone anormal, l'expansion de ce clone et la progression vers la malignité à la suite d'événements génétiques comme l'activation d'oncogènes.

4.2 Oncogenèse du MM

L'étude cytogénétique du MM est difficile du fait de la faible prolifération des plasmocytes. En effet, le développement des techniques de FISH sur cellules inter-phasiques a rendu possible l'analyse de cellules plasmocytaires. De même, la démonstration de la très grande fréquence des réarrangements illégitimes du gène codant pour les chaînes lourdes

d'immunoglobulines (IGH) dans les lignées cellulaires de MM (LCMM) a permis d'identifier de nouvelles translocations récurrentes dans cette pathologie [22].

a. Translocations

Les translocations chromosomiques impliquant le locus des IgH, localisé sur le chromosome 14 (14q32), ces anomalies se retrouvent chez 60% des patients, avec par conséquent la dérégulation de l'expression normale de gènes situés dans la région de cassure du chromosome partenaire [23].

Il existe une grande variabilité des chromosomes partenaires, ce qui témoigne en soi de l'hétérogénéité des MM. Cependant, deux translocations sont fréquemment rencontrées [24] :

- La t (11;14) (q13;q32) : retrouvée chez 20% des patients avec dysrégulation de l'expression de la cycline D1.
- La t (4;14) (p16;q32) : retrouvée chez 15% des patients avec surexpression du récepteur 3 pour le FGF.
- Plus rarement, la t (14;16) (q32;p23) : retrouvée chez environ 5% des patients, impliquant le locus c-maf et la t (6;14) (p21;q32) avec surexpression de la cycline D3.

b. Hyperdiploïdie [25]

La seconde anomalie en termes de fréquence est l'hyperdiploïdie (50 à 60 % des patients). Sans être à proprement parler une anomalie chromosomique en soi, l'hyperdiploïdie est reconnue comme telle de par ses caractéristiques. En effet, la nature des chromosomes en excès n'est pas aléatoire, et touche tout particulièrement les chromosomes impairs (3, 5, 7, 9, 11, 15, 19 et 21). L'hyperdiploïdie dans le MM représente très probablement une voie oncogénique distincte de celle liée aux t(14q32). En effet, les réarrangements récurrents simpliquant la région 14q32 sont pratiquement incompatibles avec une hyperdiploïdie. De plus, tout comme les t(14q32), l'hyperdiploïdie a été démontrée dans les MGUS, montrant ainsi le caractère précoce de survenue de ces anomalies [22].

c. Délétion du bras long du chromosome 13

La troisième anomalie est la perte de matériel chromosomique sur le chromosome 13. Cette anomalie a été la première reconnue dans les études cytogénétiques. Initialement décrites comme des pertes centrées sur la région 13q14, il a été montré par la suite que la très grande majorité de ces anomalies correspondaient en fait à des monosomies 13 [22]. Il n'est d'ailleurs pas certain que les rares délétions partielles (<10% des anomalies du 13) aient la même traduction biologique que les pertes complètes.

Tout comme les anomalies précédentes, les délétions du chromosome 13 ont été décrites dans les MGUS, avec une incidence similaire à celle retrouvée dans le MM, soit de l'ordre de 40-50% [26,27].

d. Gains de copies du bras long du chromosome 1 [26,28]

La quatrième anomalie, par ordre de fréquence est représentée par les gains de copies supplémentaires du bras long du chromosome 1 (ou gains de 1q). Cette anomalie n'est pas spécifique au myélome. Récemment l'équipe de Little Rock a rapporté des données d'analyse de profils d'expression génique, montrant une très forte corrélation entre des gains de 1q et l'hyperexpression d'un gène dénommé CKS1B. Par analyse FISH ils ont montré que tous les cas d'hyperexpression de ce gène étaient associés à la présence d'une à quatre copies supplémentaires de ce gène.

e. Délétion du bras court du chromosome 17 [29,30]

La dernière anomalie récurrente, sans doute importante au plan biologique dans le myélome, est la perte du bras court du chromosome 17. Les études se sont concentrées sur le gène de la p53, situé en 17p13. Par analyse FISH, la plupart des études montrent une perte de ce gène chez près de 10% des patients atteints de MM, mais exceptionnellement dans les cas de MGUS. La cible principale de ces délétions n'est pas connue à ce jour. En effet, toutes les études se sont focalisées de manière arbitraire sur le gène TP53, sans aucun rationnel scientifique.

En effet, ce gène est très rarement muté au diagnostic dans le myélome et même en phase terminale, le taux de mutation est faible. De même, la perte d'un allèle de ce gène nécessiterait une mutation du second allèle pour avoir une implication biologique. Tout cela plaide plutôt pour une cible autre que la p53, qui reste toutefois à découvrir.

4.3 Rôle du microenvironnement médullaire dans le MM

En effet, plusieurs aspects soulignent l'importance du micro-environnement médullaire pour la croissance et la survie des clones tumoraux. Les cytokines ont un rôle indispensable pour la mise en place d'une réponse immunitaire efficace puisqu'elles sont responsables des communications cellulaires. Ces médiateurs solubles, notamment l'IL-6 sécrété par les cellules stromales environnantes, représentent un facteur majeur de survie et de prolifération pour les cellules myélomateuses, ces dernières contribuent à la mise en place de ce micro-environnement qui leur est favorable en augmentant la transcription et la sécrétion d'IL-6 par les cellules stromales [31].

D'autres études ont montré que les adhésions entre les cellules myélomateuses et les cellules stromales ou d'autres structures de la moelle osseuse peuvent mener à l'activation d'autres signaux de survie [32].

Les interactions entre les cellules myélomateuses et l'environnement médullaire font intervenir le contact cellulaire, en particulier la fibronectine des cellules stromales et une intégrine (VLA-4) exprimée à la surface des cellules myélomateuses, et des cytokines [32].

L'IGF-1 constitue un autre facteur majeur de prolifération des cellules myélomateuses et les protège de l'apoptose induite par la Dexaméthasone [33].

Les cellules stromales médullaires sont capables d'induire, in vitro, la maturation des précurseurs tumoraux, et les cellules malignes peuvent stimuler la production d'IL-6 par les cellules stromales [31].

Le VEGF est aussi sécrété par les cellules tumorales et stromales. Il participe à l'accroissement de l'angiogenèse au sein de la MO, et à la croissance des cellules myélomateuses.

La survie et la prolifération des cellules de MM induites par les différents facteurs de croissance et cytokines passent par 4 voies de signalisation : la voie JAK/STAT, la voie PI-3K/Akt, la voie des MAPK et la voie NF-Kb [34]. Chacune de ces voies est une cible thérapeutique potentielle.

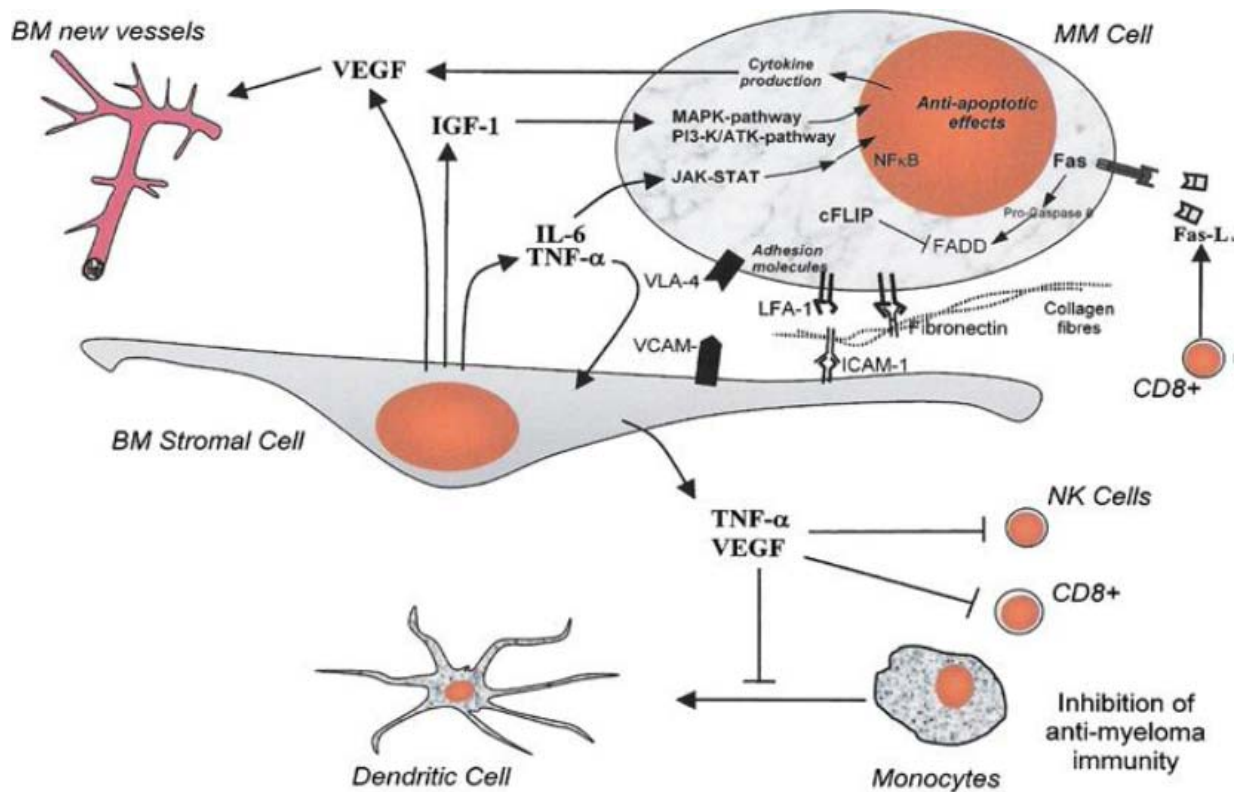


Figure 16 : Micro-environnement myélomateux et complexité des voies de signalisation cellulaire.

4.4 Conséquences physiopathologie du myélome multiple

a. Remodelage osseux [35, 36]

Une grande partie de la morbidité du myélome est imputable à des douleurs osseuses et des fractures pathologiques, en raison d'un déséquilibre de formation et de résorption de la trame osseuse. Elles résultent d'une augmentation de l'activité ostéoclastique au contact des plasmocytes. En effet, ces derniers stimulent la sécrétion de cytokines activatrices des ostéoclastes, telles que les interleukines (IL) : IL-6, l'IL-1, le Tumor Necrosis Factor TNF-β, ou encore les Macrophage Protein Inflammatoire (MIP-1a, MIP-1b) aboutissant à une augmentation de

la résorption osseuse avec ostéolyse diffuse ou multifocale. De plus, il existe une dérégulation du système RANK–RANKL ostéoprotégérine (système essentiel dans l'activation et la différenciation des ostéoclastes).

Le récepteur RANK est présent à la surface des ostéoclastes et appartient à la famille des récepteurs au TNF. L'agoniste de ce récepteur RANK est le RANK–L (RANK–ligand), exprimée et libérée par les ostéoblastes et par les lymphocytes T. L'activation du récepteur RANK induit la maturation et l'activation des ostéoclastes et provoque une résorption osseuse contribuant à l'apparition de l'ostéoporose. L'ostéoprotégérine, appelée OPG, également sécrétée par les ostéoblastes, est une protéine soluble qui joue le rôle de récepteur–piège pour le RANK–L (c'est-à-dire que RANK–L se fixe à OPG et est ainsi neutralisé) (Figure 17)

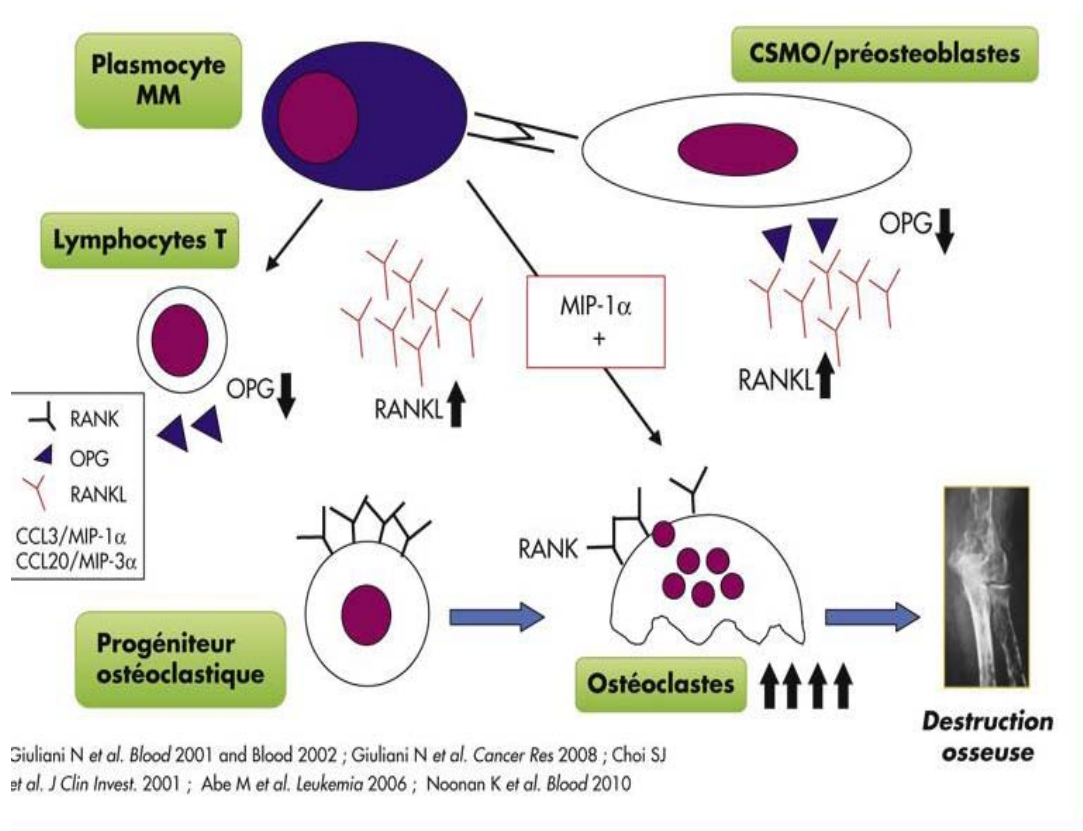


Figure 17: physiopathogénie de la résorption ostéoclastique

b. Anémie

Anémie s'explique par la surexpression sur les cellules myélomateuses de 2 facteurs, le Fas-L et le TRAIL, qui sont responsables de l'apoptose des érythroblastes. Cette surexpression du Fas-L et du TRAIL induit un clivage de GATA-1, facteur de croissance essentiel des précurseurs érythrocytaires, d'où leur apoptose. [37, 38]

c. Atteinte rénale

Environ 50 % des patients atteints de myélome présentent une atteinte rénale ; celle-ci est due à une production excessive de chaînes légères d'Ig monoclonales.

La néphropathie à cylindre myélomateux ou tubulopathie myélomatose est de loin la plus fréquente des complications rénales du myélome et représente 80 % des insuffisances rénales aiguës. Elle est liée à la précipitation intra tubulaire de cylindres composés de l'agrégation de chaînes légères néphrotoxiques et de la protéine de Tamm et Horsfall synthétisée par les cellules de la branche ascendante de l'anse de Henlé. Cette obstruction tubulaire conduit à la rupture de la membrane basale [39,40].

La néphropathie par dépôts (glomérulaires et/ou tubulo-interstitiels) peut aussi être observée. D'une part on peut retrouver des dépôts de fibrilles d'amylose de type AL qui se caractérisent par le dépôt extracellulaire de chaînes légères monoclonales (le plus souvent lambda) et d'autres protéines (composant amyloïde P), organisé en feuillets formant ainsi des fibrilles [41]. Cette atteinte rénale peut être déclenchée ou aggravée par une déshydratation, une infection, une hypercalcémie, hyperuricémie, administration de médicament néphrotoxique [42].

5. Diagnostic

Le myélome multiple est une maladie très polymorphe, toutes les disciplines médicales peuvent être confrontées aux manifestations d'un myélome non connu. Mais en effet, elle touche en priorité le squelette et se manifeste classiquement par des douleurs osseuses.

Poser le diagnostic positif de MM est le plus souvent aisé en confrontant les critères cliniques, radiologiques, biochimiques et cytologiques. En effet, deux moyens simples vont permettre de souligner l'existence d'une prolifération plasmocytaire :

- Un moyen direct, en mettant en évidence des cellules tumorales au sein de la moelle : myélogramme.
- Un moyen indirect qui a mis en évidence d'un marqueur tumoral plasmocytaire (Ig monoclonal) dans le sang ou les urines.

Le diagnostic du MM est établi à partir des critères élaborés par le South West oncology group (SWOG) en 1977, incluant des critères majeurs et des critères mineurs. Le diagnostic est confirmé, si sont associés au moins un critère majeur + 1 critère mineur ou 3 critères mineurs (Annexes III) [43].

5.1 Signes cliniques

a. Atteinte osseuse

L'atteinte osseuse est caractéristique, elle se traduit par des douleurs osseuses, parfois pseudo-rhumatismales, quasi-constantes (90%) et très souvent inaugurales. Ce sont des douleurs profondes permanentes, à recrudescence nocturne, non soulagées par le repos qui siègent préférentiellement au niveau du rachis, du bassin et du thorax, voire diffuses, entraînant une impotence fonctionnelle douloureuse [44].

L'atteinte vertébrale se traduit surtout par une déminéralisation avec tassement, expliquant la réduction progressive de la taille des malades, et éventuellement une déformation en cyphose dorsale.

Les fractures osseuses spontanées ou provoquées par des traumatismes minimes peuvent survenir, au niveau des vertèbres, du sternum et des os long [45].

Les tuméfactions osseuses sont plus rares et s'observent généralement au stade terminal de la maladie. Elles siègent surtout au niveau de la voûte crânienne et parfois au sternum.

b. Atteinte neurologique

Il s'agit le plus souvent de compression médullaire par tassement vertébral. En effet, la compression de la gaine nerveuse est expliquée par la contiguïté avec l'atteinte osseuse et la prolifération plasmocytaire. Cette atteinte médullaire entraîne donc des paraplégie ou quadriplégies imposant un traitement urgent (chirurgie, radiothérapie, corticoïdes à haute dose) afin de préserver la motricité. On peut également observer des neuropathies sensitivomotrices, rares, souvent associées à un plasmocytome localisé ostéocondensant ou à une amylose (syndrome du canal carpien, signes de neuropathie périphérique).

c. Infections

La prédisposition aux infections est l'une des morbi-mortalités de la maladie. La présence des plasmocytes dans la moelle osseuse entraîne une inhibition des fonctions immunitaires normales, comme la production d'anticorps (reflétée par une hypogammaglobulinémie), l'inhibition des fonctions T ou l'activation aberrante de la fonction monocyte macrophage.

Les patients sont sensibles aux infections virales et aux bactéries encapsulées. Leur neutropénie les rend cependant vulnérables à toute infection. On observe le plus souvent des infections bactériennes pulmonaires (pneumocoque, Haemophilus Influenzae), urinaires ou encore des septicémies à gram négatif [41].

d. Atteinte médullaire

Le syndrome anémique est le signe clinique prédominant, entraînant asthénie, dyspnée d'effort, précordialgie. L'anémie est le plus souvent normochrome normocytaire arégénérative traduisant l'envahissement médullaire par les plasmocytes tumoraux avec suppression de l'érythropoïèse. Elle est aggravée par l'insuffisance rénale [36,46].

e. Syndrome d'hyperviscosité

Le syndrome d'hyperviscosité touche moins de 10% des patients au cours du MM, il peut entraîner des différents symptômes comme un syndrome hémorragique par thrombopathie avec

des ecchymoses, des épistaxis, des hémorragies intestinales, des symptômes neurologiques comme des céphalées, des troubles visuels, des bourdonnements d'oreille ou une confusion.

f. Signes d'hypercalcémie [47,19]

L'hypercalcémie est une circonstance de diagnostic de MM dans près de 20 % des cas. Elle n'est pas un critère de mauvais pronostic en soit car seulement de très rares patients ont un pronostic vital réellement mis en jeu par cette complication mais elle induit une déshydratation par syndrome polyuropolydipsique et l'apparition d'une insuffisance rénale. Plusieurs mécanismes en expliquent la survenue. Le principal est l'hyperostéoclastose induite localement par les cellules myélomateuses, via une production cytokinique telle que RANKL, TNF, MIP-1, DKK1.

5.2 Diagnostic radiologique [48-53]

La recherche des signes radiologiques osseux justifie la réalisation des clichés standards complets du squelette ou comportant au moins la crâne face profil, le rachis face profil et le bassin face. En dehors des fractures, on recherche des atteintes ostéolytiques dont la lésion élémentaire la plus évocatrice du MM est la géode : lacune à l'emporte-pièce, arrondie/ovale, à limite nette, particulièrement visible sur le cliché de la voûte crânienne de face et de profil (figure 18).

Parfois on trouve :

- Des micro-géodes en grand nombre constituent un aspect mité de l'os.
- Soufflure ou érosion de la corticale d'un os long.
- Hypertransparence osseuse diffuse pseudo-ostéoporotique par ostéolyse diffuse.
- Aspect polykystique (cloison de refend de l'os iliaque).

Les clichés standards ont une bonne spécificité mais il faut une destruction d'au moins 50% de la trame osseuse pour que l'ostéolyse soit visible sur les radiographies, ce qui leur confère une faible sensibilité. D'autres techniques d'exploration sont donc parfois nécessaires.

La TDM (tomodensitométrie) est particulièrement utile pour examiner l'os cortical. Contrairement à la radiographie standard, c'est un examen qui bénéficie d'une bonne sensibilité et d'une bonne spécificité. Elle permet de détecter une ostéolyse (Figure 20), à un stade précoce et d'apprécier l'instabilité et le risque fracturaire. En revanche, cette technique d'imagerie est peu sensible pour évaluer l'infiltration médullaire osseuse qui ne s'accompagne pas forcément d'une ostéolyse.

L'IRM (imagerie par résonance magnétique nucléaire) est l'examen le plus performant pour l'étude de l'infiltration médullaire, pour l'exploration du rachis et particulièrement des structures nerveuses. Dans le myélome, l'IRM a permis d'améliorer la mise en évidence et le suivi de l'infiltration osseuse, elle améliore aussi l'approche diagnostique de la maladie. Elle est recommandée chez les patients dont la radiographie conventionnelle ne permet pas de mettre en évidence des lésions lytiques ainsi que dans les cas de plasmocytome apparemment solitaire. Elle peut aussi être indiquée en cas de fractures vertébrales afin d'écarter l'hypothèse de fractures ostéoporotiques.

Par ailleurs, l'IRM est l'imagerie de choix en cas de suspicion de compression médullaire et/ou radiculaire. Celle-ci doit être réalisée en urgence.



Figure 18 : Radiographie de crâne de face (A) et de profil (B) : multiples géodes à l'emporte pièce sans liseré condensant en rapport avec des lésions myélomateuses multiples.

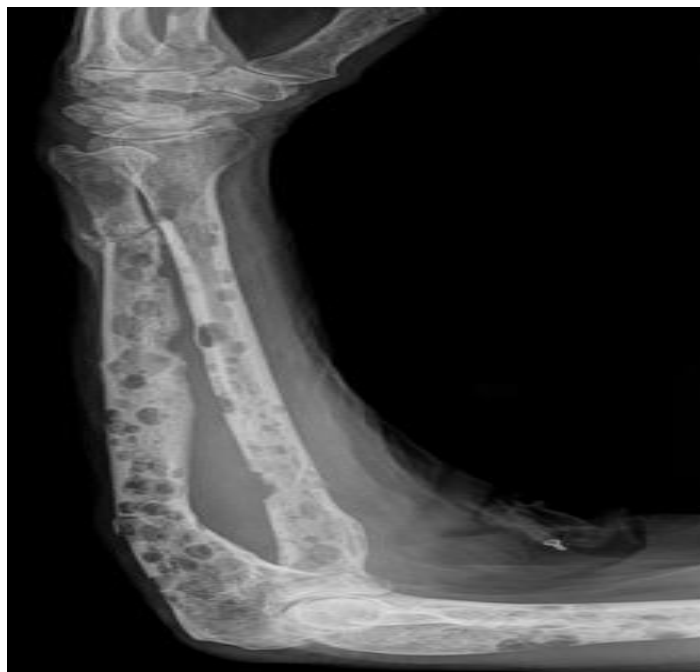


Figure 19: Radiographie de l'avant-bras d'un patient atteint de MM

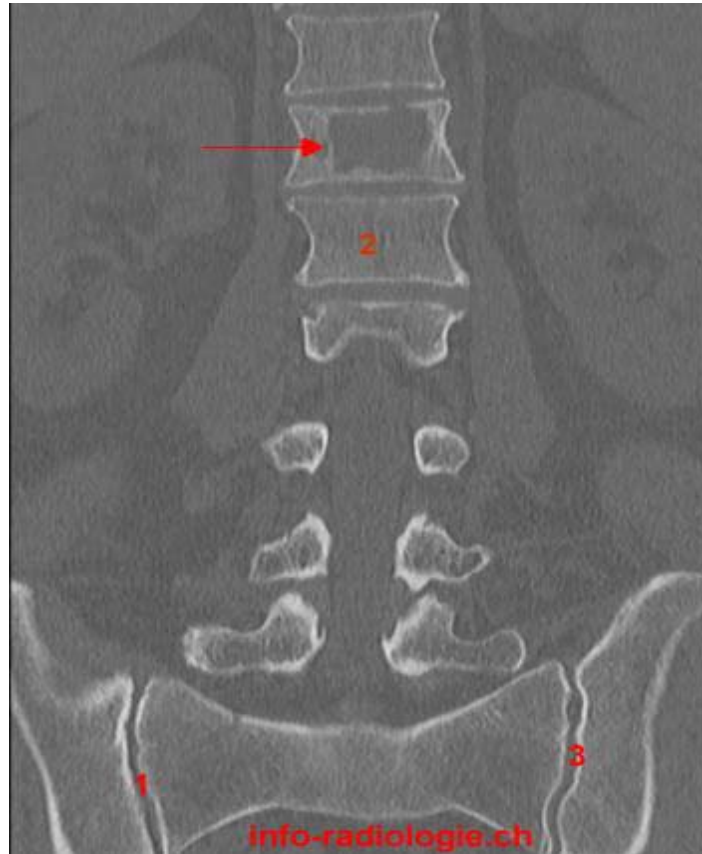


Figure 20 : Scanner du rachis lombaire, lacune de TH12

5.3 Diagnostic biologique [53, 54,55]

a. Hématologie

a.1. Vitesses de sédimentation

En l'absence d'un contexte infectieux ou inflammatoire, l'augmentation de VS est évocatrice du diagnostic et justifie la demande d'une électrophorèse des protéines. La VS peut être normale dans les MM qui n'excrètent que des chaînes légères ou dans les MM non excréteurs.

a.2. Hémogramme (NFS, frottis sanguin)

L'hémogramme peut être normal. L'anomalie la plus fréquente est une anémie normochrome, normocytaire arégénérative, la leuconéutropénie et la thrombopénie sont rares en

début d'évolution et de mauvais pronostic. Elles témoignent d'une infiltration médullaire importante.

Sur le frottis sanguin, les hématies ont tendance à se mettre en piles : c'est le signe du rouleau évocateur de dysprotéinémie. Une discrète plasmocytose, une érythromyélocytose modérée, sont parfois observées (Figure 21).

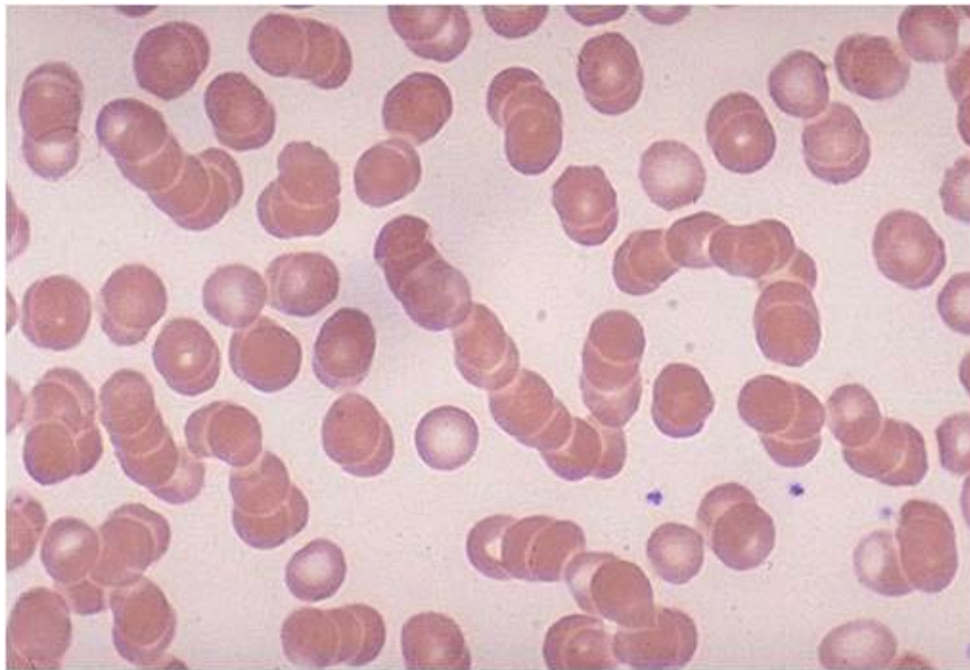


Figure 21 : Hématies en rouleau (Laboratoire d'Hématologie HMA)

a.3. Myélogramme

Le myélogramme par ponction sternale ou iliaque fait le diagnostic. Il recherche une plasmocytose médullaire $>10\%$, et le caractère dystrophique des plasmocytes. Si le diagnostic est fortement suspecté et que le myélogramme est d'aspect normal, il est souhaitable de refaire l'examen dans un site différent (infiltration inhomogène) ou surtout de réaliser une biopsie ostéo-médullaire (crête iliaque postérieure) car les plasmocytes peuvent échapper au myélogramme. Le plasmocyte est aisément reconnaissable par son cytoplasme largement basophile son noyau ovalaire et excentré dans la cellule. Nous observons de plus des plasmocytes souvent anormaux, binucléés avec un cytoplasme en flamme ou encore des cellules de Mott (présence de vacuoles). (Figure 22, 23, 24)

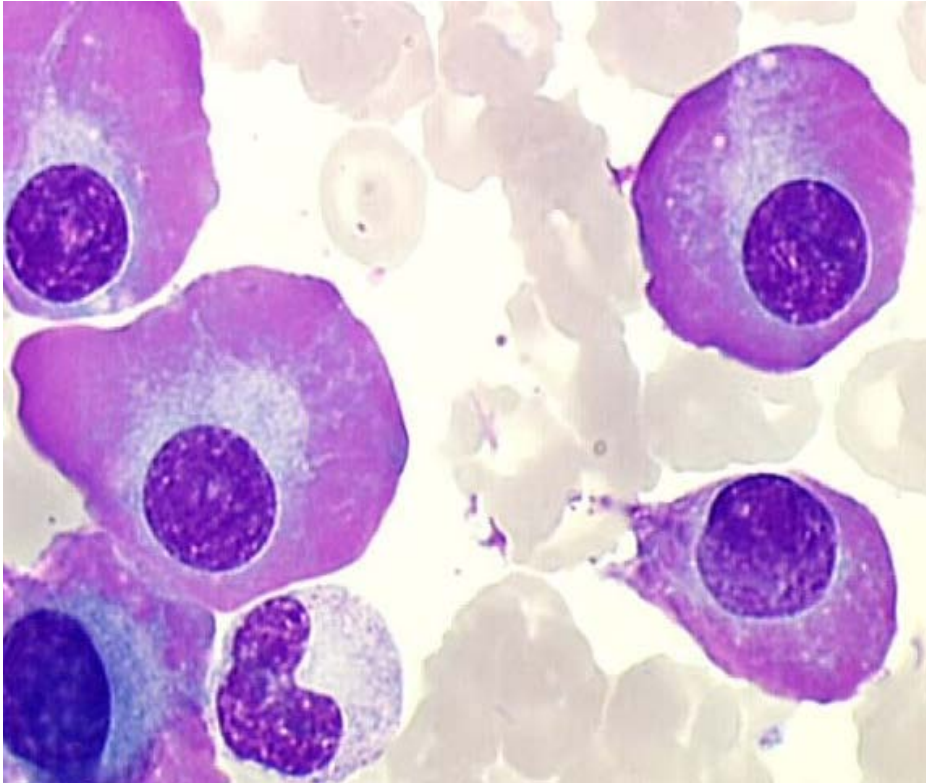


Figure 22: Plasmocyte à cytoplasme en flamme (Laboratoire d'Hématologie HMA)

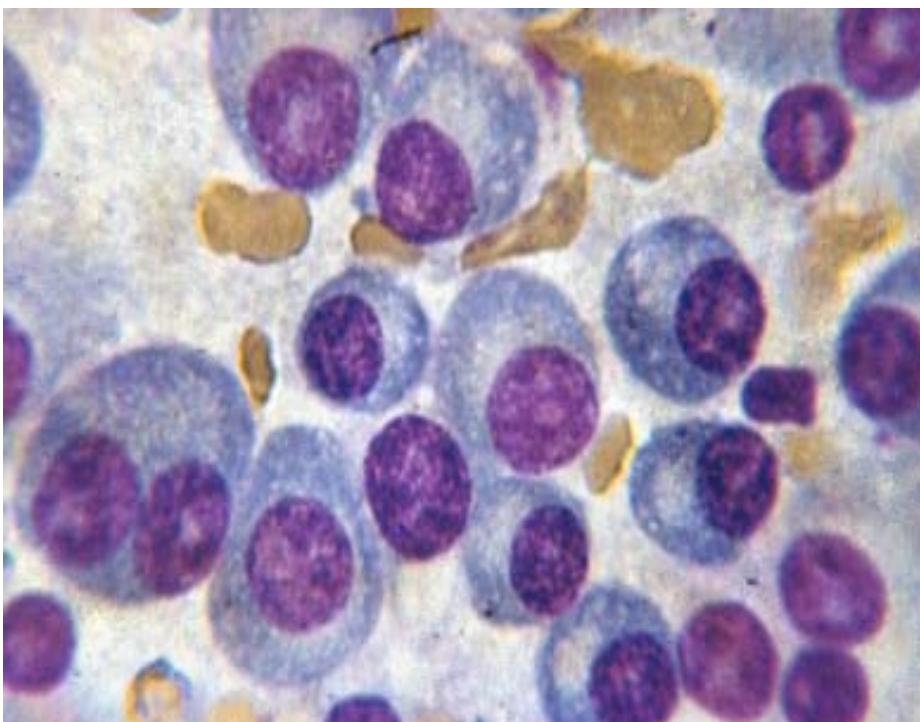


Figure 23 : Plasmocyte à noyau binucléé (Laboratoire d'Hématologie HMA)

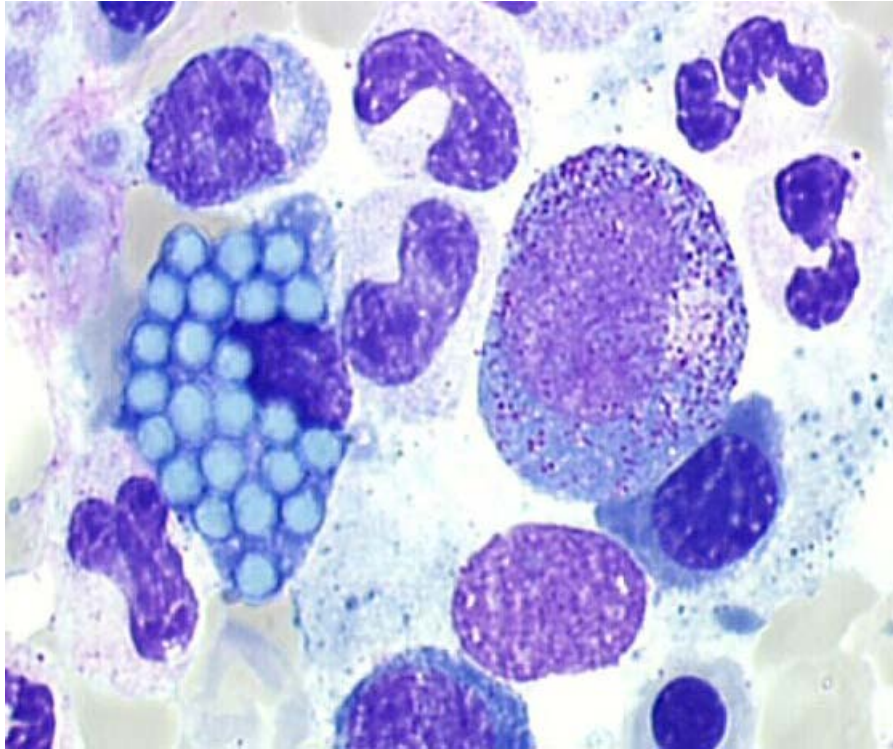


Figure 24 : Cellules de Mot (Laboratoire d'Hématologie HMA)

b. Biochimie

b.1. Dosage des protéines totales sériques

L'hyperprotidémie reflète l'augmentation d'une immunoglobuline monoclonale circulante dans le MM. Cependant, une hypoprotidémie est souvent trouvée dans les formes à chaînes légères.

b.2. Électrophorèse des protéines Sériques (EPS)

Afin d'affirmer la présence d'une Ig monoclonale sérique on doit procéder à l'électrophorèse des protéines. Dans 82% des cas, l'EPS mettra en évidence un pic étroit correspondant à une protéine monoclonale de type IgG ou IgA migrant dans la zone des gammaglobulines, et des bêta-globulines, plus rarement des alpha2-globulines. (figure25)

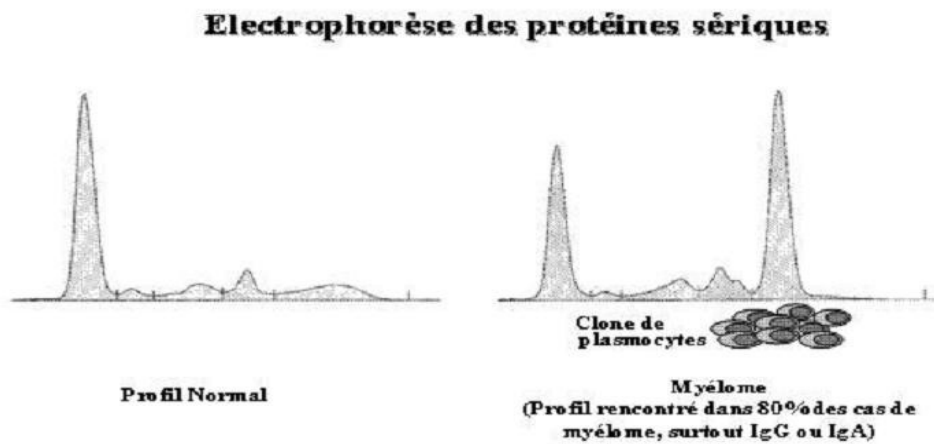


Figure 25: Electrophorèse des protéines sériques, Profil de gammopathie monoclonale

b.3. Immunofixation des protéines sériques

En cas de pic monoclonal détecté à l'électrophorèse, une immunofixation des protéines sériques est réalisée (Figure 26). Elle permet d'identifier la chaîne lourde et légère (kappa ou lambda) de la protéine monoclonale. Pour la chaîne lourde, il s'agit le plus souvent d'une IgG (55% des myélomes multiples) ou d'une IgA (25% des myélomes multiples).

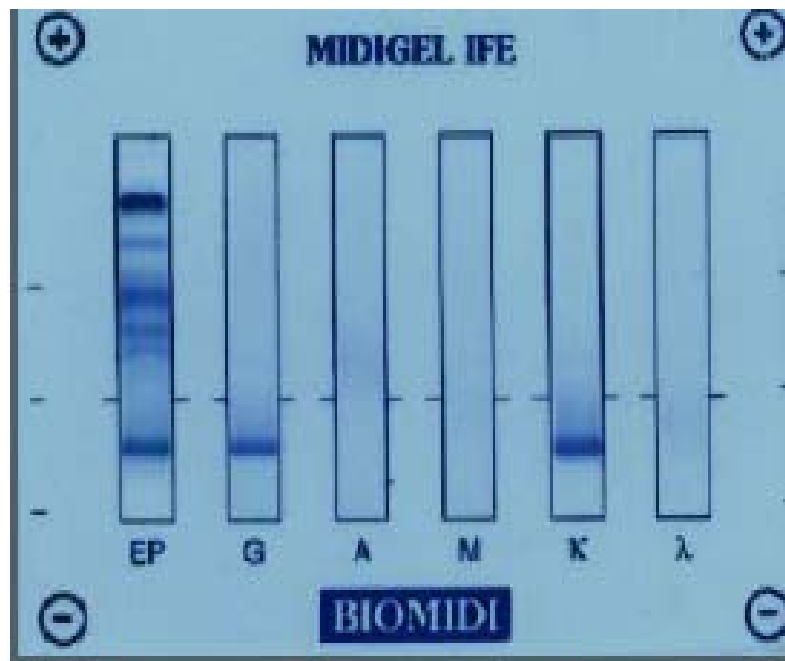


Figure 26 : Immunofixation des protéines sériques: Mise en évidence d'une IgG chaîne K

b.4. Dosage pondéral des Ig sériques

Le dosage pondéral permet de retenir un profil très évocateur de MM à IgG ou à IgA, caractérisé par une augmentation respective du taux de l'Ig monoclonale. Il permet également de calculer le rapport K/ λ , permettant ainsi de détecter la présence des CLL si ce rapport est perturbé et aide au typage de l'Ig monoclonale.

b.5. Protéinurie des 24 heures et Electrophorèse des protéines urinaires

Dans 15 % des cas les plasmocytes ne sécrètent que des chaînes légères d'immunoglobuline et l'électrophorèse des protéines sérique ne décèle pas de pic mais une hypogammaglobulinémie portant sur les immunoglobulines polyclonales. On retrouve alors des chaînes légères dans les urines sous forme d'une protéinurie dite de Bence-Jones. On procède donc à la recherche des protéines sur les urines de 24 H. Il faut savoir que la protéinurie est mal détectée par les bandelettes réactives, en cas d'anomalie, elle est complétée par une électrophorèse des protéines urinaires et immunofixation (recherche de la protéine de Bence-Jones) qui peut être, dans certains cas, le seul signe pathologique.

Cette Ig peut-être :

- complète: IgG (50 %), IgA (20 %), IgD (2 %), IgM (0,5%)
- incomplète, sous la forme :
 - d'une chaîne légère kappa ou lambda (15 à 20 % des cas).
 - de chaînes légères en excès (15 à 20 % des cas) dans les urines.
- non sécrétée (2% a 3% des cas) dans le cas de myélome non sécrétant.

D'autres examens biologiques doivent être réalisés à la recherche de complications ou à visée pronostique :

- La créatininémie à la recherche d'une insuffisance rénale si elle est supérieure à 20 mg/l (175 μ mol/l).
- Le dosage de la calcémie : à la recherche d'une hypercalcémie.

- Le dosage de la bêta2-microglobuline, sécrétée par les plasmocytes, est un facteur pronostique reconnu ; elle reflète la masse tumorale.
- La C reactive protein (CRP), synthétisée par le foie, est le reflet direct de la production d'IL-6, c'est également un facteur pronostique péjoratif lorsque le taux est supérieur à 6 mg/l.
- Le lactate déshydrogénase (LDH) est un marqueur d'agressivité, elle signe le caractère prolifératif.

6. Traitement

6.1 Buts de traitement [56,57]

Les malades atteints de MM peuvent décéder précocement par la survenue des complications sévères liées à l'évolutivité de la maladie ou par des infections ou des complications rénales. Le premier objectif est de limiter le nombre de décès précoces, le second objectif est d'obtenir une réponse maximale pour le grand nombre de patients. Seule l'obtention d'une rémission complète avec normalisation cytologique de la moelle osseuse et disparition de l'immunoglobuline circulante donne un réel avantage de survie.

Les objectifs du traitement sont :

- Améliorer la survie globale [du taux de RC et RP].
- Améliorer le confort de vie [morbidité osseuse].
- Eviter les complications infectieuses [vaccination anti pneumococcique].
- Limiter la toxicité du traitement [sujets >65 ans +++].

Deux différentes stratégies thérapeutiques s'offrent aux patients: s'agit-il d'un patient éligible pour une chimiothérapie intensive (HDT) et autogreffe de cellules souches hématopoïétiques périphériques (ASCT) ou s'agit-il d'un patient non éligible pour une thérapie intensive.

Cette distinction est essentiellement liée à l'âge : les patients de <65 ans sont habituellement considérés comme éligibles pour HDT et ASCT. Toutefois, en raison d'importantes comorbidités chez le patient jeune ou au contraire d'un excellent état général chez le patient de plus de 65 ans, liée aussi au stade, aux facteurs pronostiques (ISS), aux facteurs cytogénétiques, à la fonction rénale et l'acceptation du patient.

6.2 Réponse au traitement [58,59,60]

Les critères de réponse au traitement ont été uniformisés dès 2006 et permettent de distinguer une sCR (stringent Complete Remission), CR (Complete Remission), VGPR (Very Good Partial Remission) ou PR (Partial Remission). La qualité de la réponse au traitement est un facteur clef ayant démontré un impact pronostique sur la survie sans maladie et la survie globale, la réponse a été évaluée toutes les 4 semaines avant et au moins toutes les 12 semaines après l'ASCT.

Les critères de progression du MM sont également clairement établis par le groupe de travail international du MM et définis en fonction des différents paramètres de suivi possibles.

Tableau XX: Critères de réponse au traitement selon IMWG [60]

Catégorie de la réponse	Critères de réponse (tous)
RC stringente	-RC + rapport κ/λ normal et absence de cellules clonales médullaires en immunofixation ou immunohistochimie
RC	-Immunofixation sérique et urinaire négative -Plasmocytose médullaire $\leq 5\%$ -Disparition des plasmocytomes
TBRP	-Igm non détectée à l'électrophorèse ou -Diminution $\geq 90\%$ de l'Ig sérique et PBJ $< 100\text{mg}/24\text{ h}$
RP	-Diminution de l'Igm sérique $\geq 50\%$ et diminution de la PBJ $\geq 50\%$ ou $< 200\text{mg}/24\text{h}$ -Si Ig non mesurable : baisse d'au moins 50% de la différence entre la CL atteinte et celle non atteinte -Si chaînes légères libres non mesurables : diminution d'au moins 50% de la plasmocytose médullaire (si valeur initiale $\geq 30\%$) -Diminution d'au moins 50% de la taille des plasmocytomes initialement présents
Maladie stable	-Absence de critère de RC, TBRP, RP ou progression
Catégorie de rechute	Critères de rechute : 1 ou plus
Maladie progressive (calcul DDP et SSP)	Augmentation d'au moins 25% par rapport au taux initial pour : -Ig monoclonale (augmentation d'au moins 5g/l) - PBJ (augmentation d'au moins 200mg/24h) - Différence entre la chaîne légère atteinte et non atteinte - Plasmocytose médullaire (au moins 10%) Apparition d'une hypercalcémie ($> 115\text{mg/l}$ ou $2,65\text{mmol/l}$) Apparition de nouvelles lésions osseuses ou de plasmocytomes
Rechute après RC	-Réapparition de l'Igm en immunofixation ou électrophorèse, plasmocytose médullaire. Plasmocytose médullaire $\geq 5\%$ -Hypercalcémie nouvelle lésion ostéolytique ou plasmocytome

6.3 Substances utilisées (très souvent en association)

a. Agents alkylants et corticostéroïdes

Le melphalan reste une molécule essentielle dans la prise en charge du MM que ce soit à dose intensive chez le sujet jeune ou à faible doses et en association chez le sujet âgé. Les corticostéroïdes sont partie intégrante de tous les traitements dans le MM, le plus souvent sous forme de Dexaméthasone ou de Prednisone chez les patients âgés. Le cyclophosphamide est également utilisé en association en traitement d'induction ou en progression [61].

b. Inhibiteurs du protéasome

Le bortezomib et le carfilzomib sont des inhibiteurs du protéasome, ils conduisent à une accumulation intracellulaire de protéines résistantes à la dégradation, à une inhibition du facteur transcriptionnel TNF- β et à un arrêt du cycle cellulaire puis à l'apoptose des cellules myélomateuses [61].

c. Les «imides»

Thalidomide, lenalidomide et pomalidomide sont des agents antiangiogéniques très efficaces dans le MM. Ces agents agissent non seulement en inhibant l'angiogenèse mais surtout en induisant l'apoptose des cellules myélomateuses, en réduisant leur adhésion aux cellules stromales de l'environnement médullaire et en inhibant la sécrétion de facteurs de croissance, de survie et de migration des cellules malignes [61].

d. Anthracyclines

La doxorubicine reste utilisée en association dans certains régimes de rattrapage [61].

e. Bisphosphonates [62]

Les bisphosphonates réduisent les complications osseuses dans le MM et diminuent en particulier les fractures vertébrales. Un effet anti-tumoral est également attribué aux bisphosphonates par le biais de différents mécanismes: induction de l'apoptose, modulation de molécules d'adhésion et expansion de lymphocytes T cytotoxiques. Leur utilité en parallèle au traitement est indiscutable et la récente large revue Cochrane de 2012 n'a pas montré de supériorité des non-aminobisphosphonates mais probablement une supériorité du zolédronate.

6.4 Traitement antimyéломateux

Le traitement du MM a beaucoup évolué cette dernière décennie notamment grâce à l'avènement des nouveaux agents thérapeutiques: thalidomide puis bortezomib et lenalidomide ce qui a permis d'améliorer la survie des patients. Toutefois, les vastes possibilités d'associations de ces molécules et de chronologie de leur administration ont créé des différences dans l'approche du traitement du MM.

a. Traitement du myélome du sujet jeune (≤ 65 ans) éligible à la greffe

Le traitement du patient jeune (<65 ans) répond à une logique qui vise à obtenir la meilleure réponse possible après un court traitement «d'induction» pour pouvoir ensuite procéder à un traitement intensif «de consolidation» afin de prolonger le plus longtemps possible la survie sans progression. En effet, il a été démontré, chez le sujet jeune autogreffé, une meilleure évolution globale chez les patients en rémission complète [63]. Il est intéressant de noter que cette approche s'accompagne d'une survie globale à 5 ans bien plus élevée (52%) lorsqu'elle est comparée aux traitements «conventionnels» utilisés dans le début des années 90 (12%) [64]. Actuellement, l'arrivée de nouveaux agents thérapeutiques resserre cette différence de survie entre l'alternative «intensive» versus celle n'incluant pas d'autogreffe.

a.1. Phase d'induction

En général, le schéma de référence associe une chimiothérapie de réduction tumorale basée sur une association d'un corticoïde et d'un alkylant. On procède à des cycles jusqu'à l'obtention d'une réponse. Les recommandations concernant les thérapies initiales pour les candidats à une autogreffe sont les suivantes : bortezomib et de la Dexaméthasone (VD) [65]. On associe le plus souvent au VD de la thalidomide (VTD) [66], de la lenalidomide (VRD) [67], ou encore du cyclophosphamide (VCD) [68] habituellement pour 3 à 4 cycles. Il n'y a pas eu d'essai comparatif formel de ces schémas à ce jour. Une méta-analyse récente basée sur l'ensemble des essais de phase III de première ligne dans le myélome éligible à l'intensification a cependant montré que les bras comprenant du bortézomib dans un schéma à trois agents thérapeutiques étaient supérieurs à tous les autres bras [69].

a.2. Intensification et autogreffe

Le traitement intensif repose classiquement sur l'injection IV de Melphalan haute dose (200mg/m²) suivie de l'injection des CSP autologues[70].

Les modalités de l'intensification et de l'autogreffe sont:

- L'injection du Melphalan haute dose (200mg/m²) en 30 min sous couvert d'antiémétiques et d'une bonne hydratation. La dose est réduite à 140mg/m² en cas d'insuffisance rénale.
- La réinjection de CSP (au moins 2x10⁶ de cellules CD34+/kg) 24 à 48 après l'administration du Melphalan.
- Les mesures d'isolement et la surveillance de l'aplasie avec support transfusionnel, et de facteurs de croissance.

Les stratégies de double intensification bénéficient uniquement aux patients n'ayant pas obtenu une TBRP après la première intensification [71]. En cas de RP <90%, de réponse mineure, ou de maladie stable après la première autogreffe, une deuxième autogreffe peut être envisageable dans les 3 mois qui suivent [72].

a.3. Phase de consolidation/entretien [56, 73 - 76]

Depuis plusieurs années, de nombreuses équipes ont cherché à consolider et entretenir l'impact du traitement de 1^{re} ligne des sujets jeunes après autogreffe. L'essai IFM 2008 pilote a proposé une consolidation par deux cycles de VDR et montrait une amélioration des réponses et surtout des taux de réponse complète et de réponse complète « stringentes ». Actuellement, une consolidation par deux cures de type VTD est recommandée par l'IFM si l'efficacité et la tolérance en induction sont satisfaisantes. D'autres options sont à l'étude, et notamment il convient de définir si certains patients pourraient ne pas bénéficier de la consolidation et passer directement à la maintenance.

Aucun agent thérapeutique dans le traitement d'entretien du myélome n'a été recommandé en 2011. Cependant, la place de la maintenance dans le myélome a déjà été montrée depuis plusieurs années. Les résultats les plus concluants quant à l'allongement de la médiane de survie sans progression et globale ont été obtenus avec la thalidomide, mais en raison de la toxicité neurologique périphérique de cette drogue administrée au long cours, le lénalidomide est apparu comme le meilleur candidat pour l'entretien de par sa toxicité moindre.

Plusieurs essais de phase III réalisés, dont l'essai l'IFM2005-02, ont démontré un bénéfice clinique du lénalidomide en postautogreffe, avec une augmentation de la survie sans progression significative (IFM2005-02 : non atteint à trois ans pour le bras lénalidomide et de 24 mois pour le bras placebo), avec une tolérance acceptable sous réserve d'un suivi insuffisant. Bien que la démonstration d'un impact sur la survie globale reste discuté, le lénalidomide est disponible dès la première rechute dans le myélome.

b. Traitement du patient non éligible pour une autogreffe

Le standard de traitement pour le patient non éligible pour un traitement intensif suivi d'une autogreffe (65 ans) est l'association de melphalan-prednisone per os avec du bortezomib selon un schéma décrit dans l'étude VISTA (VELCADE as Initial Standard Therapy in multiple myeloma: Assessment with melphalan and prednisone) [77], ou avec une administration hebdomadaire du bortézomib à la place d'une administration bihebdomadaire a été une première voie dans le sens de l'optimisation des traitements chez le sujet âgé [78].

L'association melphalan-prednisone et thalidomide est également considéré comme un traitement standard et a fait récemment l'objet d'une métaanalyse des 6 études randomisées publiées [79].

L'association lenalidomide Dexaméthasone est également une option thérapeutique chez le sujet âgé en première ligne ou en progression [80]. Des adaptations de doses sont proposées par différents experts dans la littérature en fonction de l'âge avancé et des comorbidités [81].

c. Traitement à la rechute [56]

La survie des patients atteints de myélome multiple s'est significativement allongée au cours de la dernière décennie avec l'introduction de nouveaux agents thérapeutiques ciblant, comme les IMiDs (notamment thalidomide et lénalidomide) et les inhibiteurs du protéasome (notamment le bortézomib). Cependant, le myélome multiple reste une maladie incurable, et de nouveaux traitements sont nécessaires pour permettre le contrôle de la maladie à long terme.

Les traitements de rechute sont moins consensuels et nécessitent des discussions au cas par cas en réunion de concertation pluridisciplinaire. Ils font appels aux agents thérapeutiques utilisés en première ligne, incluant l'autogreffe de CSP, surtout si le bénéfice en termes de réponse et de survie sans progression étaient supérieur à deux ans. On peut citer l'autorisation de mise sur le marché du lénalidomide en deuxième ligne thérapeutique, en association à la dexaméthasone, en plus de celle du bortézomib bien avant. Il faut encourager les patients à participer aux essais thérapeutiques pour bénéficier des nouveaux agents thérapeutiques en cours de développement.

Malheureusement, tous les patients avec un myélome seront résistants ou réfractaires au lénalidomide et au bortézomib. L'IMF a réalisé une étude rétrospective via l'International Myeloma Working Group pour déterminer le pronostic du myélome multiple en rechute, réfractaires au bortézomib et réfractaires, intolérants ou inéligibles à un traitement par IMiDs (thalidomide ou lénalidomide). Chez ces patients la survie médiane était de neuf mois pour la cohorte et la survie sans évènement de cinq mois. Ces résultats permettent d'établir un point de comparaison pour l'analyse des taux de réponse et de survie qui sont obtenus avec les nouveaux agents thérapeutiques en cours de développement dans le myélome.

6.5 Traitements symptomatiques

a. Traitement de la maladie osseuse

a.1. Biphosphonates

En dehors des traitements classiques des complications osseuses (antalgiques, traitements orthopédiques ou radiothérapeutiques), l'avancée la plus récente de ces dernières années est l'introduction des biphosphonates. Ses indications sont [82]:

- Lésions ostéolytique.
- Fractures pathologique.
- Compression médullaire.
- Ostéopénie (MGUS) et en urgence en cas d'hypercalcémie sévère.

a.2. Thérapies ciblées de la maladie osseuse

Il existe de nouvelles perspectives thérapeutiques ciblant les facteurs moléculaires impliqués dans le remodelage osseux.

- Anti-RANKL: Denosumab (Prolia) [83]

Il permet la réduction soutenue des marqueurs de résorption osseuse, et l'augmentation des marqueurs de formation. Il a également un effet antalgique.

- Anti-Dickoppf1 (DKK1)

Le blocage du DKK1 semble avoir un effet anabolique sur l'os.

- Anti-activin 1 [84]

Ce traitement semble stimuler la différenciation ostéoblastique, améliorer la densité osseuse et réduire le développement des cellules mésenchymateuses.

- Action des agents antimyéломateux sur la maladie osseuse :

Le Bortezomib semble avoir une action sur le remodelage osseux en diminuant la sécrétion du RANKL et du DKK1 permettant ainsi l'inhibition des ostéoclastes et la stimulation des ostéoblastes. Le Lenalidomide semble diminuer le ratio RANKL/OPG et ainsi la résorption osseuse sera diminuée.

b. Traitement de l'anémie [85]

Le traitement de l'anémie s'est longtemps limité aux seules transfusions, la prescription tenant compte d'un éventuel phénomène d'hémodilution. L'anémie, fréquente au moment du diagnostic, peut se corriger chez les patients répondeurs au traitement, mais il n'est pas rare de la voir persister tout au long de l'évolution, sous une forme modérée qui ne justifie pas la transfusion, mais réduit cependant la qualité de vie des malades. De nombreuses études ont utilisé l'érythropoïétine humaine recombinante avec des taux de réponse (élévation d'au moins 2 g/dl du taux d'Hb) de 58 à 85%.

c. Traitement de l'infection [31]

Les infections évolutives sont traitées par une antibiothérapie précoce, en évitant si possible les antibiotiques néphrotoxiques. Les traitements préventifs, qu'il s'agisse de l'antibiothérapie prophylactique, des perfusions d'immunoglobulines polyvalentes ou de la vaccination antipneumococcique, restent en revanche beaucoup plus discutés.

d. Traitement du syndrome d'hyperviscosité [31]

Le traitement du syndrome d'hyperviscosité associe les échanges plasmatiques (plasmaphérèses) et la mise en route rapide de la chimiothérapie.

e. Traitement de l'insuffisance rénale

L'objectif de traitement est de réduire rapidement et durablement la précipitation tubulaire des CLL. Pour atteindre cet objectif, il est impératif de corriger les facteurs locaux favorisant la précipitation des CLL urinaires. Par ailleurs, il est important de stopper la production de CLL, voire si possible d'épurer les CLL préformées.

- Limiter la précipitation des CLL dans les tubes contournés distaux

Il s'agit de mesures simples qui doivent impérativement être débutées le plus rapidement possible :

- Hydratation saline par voie veineuse.
- Alcalinisation des urines par apport de bicarbonates intraveineux ou par voie orale (eau de Vichy)
- Correction d'une hypercalcémie (bisphosphonates).
- limiter tous les médicaments diminuant le débit de filtration glomérulaire (AINS, IEC/ARA2) ainsi que les produits néphrotoxiques (injection d'iode) ;
- Le furosémide doit être évité (il semble faciliter la précipitation des CLL in vitro).

- Épurer les CLL circulantes préformées

Une élimination rapide des CLL plasmatiques par une épuration extra rénale pourrait permettre une meilleure récupération de la fonction rénale en attendant l'efficacité de la

chimiothérapie. Les échanges plasmatiques ont été proposés dans cette indication mais des études randomisées n'ont pas mis en évidence d'augmentation de la récupération rénale. Les membranes de dialyse habituelles ne permettent pas une épuration suffisante des CLL. Une nouvelle génération de membrane de dialyse dite « protein-leaking » avec de larges pores a été développée.

- Stopper la production des CLL par une chimiothérapie

Sans chimiothérapie efficace, l'épuration extrarénale est insuffisante. La chimiothérapie doit être rapidement efficace et bien tolérée malgré l'insuffisance rénale. Dans l'idéal, le métabolisme de la molécule utilisée ne doit pas être modifié par l'insuffisance rénale, évitant ainsi des adaptations complexes des doses et les risques de surdosage.

7. Pronostic

Le MM est globalement de pronostic péjoratif, avec 10% des patients qui décèdent précocement et d'autres qui survivent plus de 10 ans.

Il existe plusieurs classifications qui permettent de définir le pronostic de la maladie [25] :

La classification historique de Durie et Salmon a été publiée en 1975 [86]. Elle permet d'apprécier la masse tumorale dans le MM et repose sur des critères cliniques et biologiques simples tel que le pourcentage d'infiltration médullaire par les plasmocytes, la présence d'une immunoglobuline monoclonale dans le sérum ou des chaînes légères de l'immunoglobuline urinaire, le taux d'hémoglobine, la calcémie, l'atteinte rénale du patient et enfin le nombre de lésions osseuses ostéolytiques défini par la radiographie du squelette. Les patients sont ainsi classés en trois catégories selon l'importance de la masse tumorale, et de la fonction rénale qui définit des sous-groupes (tableau XXI). Cette classification a moins de valeur pronostique après un traitement à haute dose avec l'utilisation de nouveaux agents[87].

Une mise à jour de cette classification a été proposée en 2003 par l'INTERNATIONAL MYELOMA FOUNDATION , elle se nomme SALMON DURIE PLUS(DS+) qui prend en compte l'IRM et TEP-TDM [88,89].

Un nouvel indice international de valeur pronostique : l'International Staging System (ISS) a été basé sur la combinaison de deux paramètres biologiques prédictifs de la durée de survie, la β 2-microglobulinémie et l'albuminémie. Cette classification permet de mieux classer les patients dans différentes catégories et de sélectionner le traitement optimal. Elle en résulte en trois stades (tableau XXII) [90].

Il existe d'autres facteurs pronostiques tels que l'anémie, taux de CRP ou le taux de LDH. La cytogénétique réalisée dans le temps du myélogramme a également une valeur pronostique importante [55].

L'analyse cytogénétique couplée au dosage de la beta2-microglobuline permet d'identifier trois groupes de patients présentant un pronostic différent [91]. Le groupe ayant le pronostic le plus péjoratif est celui présentant l'une des trois anomalies suivantes : t(4 ;14), del(17p), t(14 ;16), associée à un taux de beta2-microglobuline élevé. La survie médiane de ces patients ne dépasse pas 20 mois. En revanche, les patients ne présentant pas ces trois anomalies et dont le taux de beta2-microglobuline est normal ont une probabilité de survie à 5ans de 80% [20].

L'IMWG (International myélome working group) a récemment proposé l'utilisation la combinaison de FISH et le stade ISS pour la stratification du risque dans MM (Tableau XXIII) [92,2].

Tableau XXI: Classification de DURIE et SALMAN [86]

Critères	Masse tumorale mesurée (cellules myélomateuses en milliads/m ²)
Stade I Tous les critères suivants : -Hb >10 g/dL -Calcémie normale -Radios osseuses normales ou une seule lésion -Taux de production de la protéine monoclonale faible : (IgG < 50 g/L, IgA < 30 g/L, PBJ < 4 g/24h)	0,6.10 ² /m ²
Stade II Ni stade I, ni stade II	0,6 à 1,2.10 ² /m ²
Stade III Un ou plusieurs des critères suivants : -Hb <8,5 g/dL -Calcémie > 12 mg/dL -Lésions osseuses étendues (échelle 3) -Taux de production de la protéine monoclonale élevé : (IgG > 70 g/L, IgA > 50 g/L, PBJ > 12 g/24h)	> 1,2. 10 ² /m ²
Sous-Classification Aou B A : définit une fonction rénale préservée (créatininémie < 177µmol/l , soit 20 mg/L) B : définit une insuffisance rénale (créatininémie > 177µmol/l, soit 20 mg/L)	

Tableau XXII : Stades de l'International Staging System (ISS) et impact sur la survie [90]

	Stade I	Stade II	Stade III
Critères	beta2-microglobuline < 3,5 mg/l et albumine > 35 g/dl	beta2-microglobuline < 3,5 mg/l et albumine < 35 g/dl ou 3,5 mg/l < beta2-microglobuline < 5,5 mg/l	beta2-microglobuline < 5,5 mg/l
Survie médiane	62 mois	44 mois	29 mois

Tableau XXIII : Stratification des patients selon l'IMWG [2]

	Haut risque	Risque standard	Faible risque
Critères	ISS II/III t(4;14) ou del17p		ISS I/II, absence de t(4;14), del17p, +1q Age < 55 ans
Médiane de survie	2 ans	7 ans	> 10 ans
Pourcentage (%) des patients	20 %	60 %	20 %

8. Surveillance [93]

En absence de traitement, le MM est constamment mortel dans un délai moyen de 6 mois par des complications rénales, hématologiques ou de décubitus. Les thérapeutiques actuelles ont permis d'augmenter et d'améliorer la survie des patients même si le MM reste une maladie incurable.

L'évolution sous traitement se fait en général en 3 étapes :

- La majorité des patients après le traitement d'attaque présentent une réponse thérapeutique au bout de quelques mois (Les RC sont exceptionnelles).
- Puis survient une phase de plateau au cours de laquelle les anomalies restent stables.
- Survient ensuite une rechute inéluctable dans 1 délai \pm long.

La surveillance des patients permet de déceler la réponse aux traitements, les complications de la maladie, la survenue du décès en précisant les circonstances. Elle se base sur un examen clinique et sur des examens complémentaires sanguins, médullaire, urinaires et radiologiques :

- Examens sanguins : Hémogramme, la calcémie, la fonction rénale, l'électrophorèse des protéines sériques, dosage des chaînes légères libres (pour les myélomes à chaînes légères et les myélomes non excréteurs), bêta-2 microglobuline sérique, protéine C réactive,

- Examens de la moelle : ponctions-biopsies à des fins diagnostiques et de surveillance périodique
- Examens urinaires : Protéinurie des 24 heures, protéine de Bence Jones et albumine, clairance de la créatinine.
- Examens radiologiques : les radiographies du squelette, IRM/TDM en cas de problèmes particuliers, mesure de la densité osseuse.

II. Discussion des résultats

1. Aspects épidémiologiques

1.1 Incidence

Le MM représente l'hémopathie maligne la plus fréquente après le lymphome malin non hodgkinien. Son incidence globale est de 4/100 000 par an dans l'ensemble des pays développés [94].

Selon l'American Cancer Society, 20 800 nouveaux cas de MM ont été diagnostiqués en USA au cours de l'année 2010, avec une incidence de 9,8/100 000 chez les hommes noirs contre 4,3/100 000 chez leurs homologues caucasiens [59, 95].

Au Japon, l'incidence de MM durant 1975-2010 a augmenté de 0,92 à 5,2 /100 000 chez les hommes et de 0,81 à 4,8/ 100 000 chez les femmes [96].

En France, l'incidence annuelle est de 5 à 6/100 000 habitants, soit environ 3 000 nouveaux cas diagnostiqués chaque année [97,19].

Au Maroc, l'incidence du MM n'est pas encore connue vu l'absence de registre national de pathologies tumorales. Cependant, il existe un registre des cancers de Rabat et qui montre que l'incidence du MM en 2005 était de 2,12 nouveaux cas par 100 000 habitants chez les hommes, et de 0,94/100 000 habitants pour les femmes [98].

1.2 Age

En France une étude faite à l'hôpital de Huriez, par Leleu.X et al [56], a trouvé un âge moyen de 70 ans. Par contre en Algérie une étude réalisée au CHU Beni-Messous, par Bahamida.B et al [99], a mentionné un âge moyen de 52 ans.

En Tunisie l'étude faite au centre hospitalo-universitaire La Rabta, par Brahem.M et al [100], a montré un âge moyen de 66 ans.

D'après l'étude réalisée par Elherrar.S et al [101] dans le service de médecine interne du CHU de Casablanca s'étendant sur 33 ans, l'âge moyen des patients était de 54,5 ans.

Selon kyle.RA et al [102], l'âge moyen était de 66 ans.

En Suède une étude faite par Kristinsson.SY et al [103], a trouvé un âge moyen de 70,5 ans.

Dans notre série les patients avaient un âge moyen de 61,5 ans, avec les extrêmes 41 et 82 ans et un pic de fréquence entre 60-69 ans, ce qui concorde avec les résultats des autres études.

Nous pouvons conclure que l'atteinte préférentielle des sujets âgés est due aux modifications physiologiques anatomiques liées à l'âge et à la plus grande fréquence des polymédications et aux maladies chroniques associées.

Le tableau ci-dessous montre une comparaison de la moyenne d'âge de notre série avec celle des autres études.

Tableau XXIV : Résultats des différentes séries concernant l'âge de survenue du MM

Auteurs	Pays	Age moyen
Leleu.X et al [56]	France	70 ans
Brahem.M et al [100]	Tunisie	66 ans
Bahamida.B et al [99]	Algérie	52 ans
Kyle.RA et al [102]	USA	61.5
Kristinsson.SY et al [103]	Suede	70,5
Elherrar.S et al [101]	Maroc (casablanca)	54,5
Notre serie n=40 cas	Marrakech	61,5

1.3 Sexe

Selon une étude rétrospective de 3 ans, réalisée en Tunisie par Bouataya.A et al [104], chez 20 femmes et 34 hommes, le sex-ratio (H/F) était égal à 1,7.

Une étude rétrospective, réalisée au Maroc (Rabat) par Bouaouad.M [105], a montré un sex-ratio (H/F) était de 3.

L'étude faite en France au CHU de Rennes par Duvauferrier.D et al [106], sur 59 observations de MM, a montré un sex-ratio (H/F) égal à 0,9.

D'après une étude réalisée par Lee.H et al [58] en Corée, à propos de 258 patients, le sex-ratio était de 1,08.

Selon l'étude faite par Elherrar.S et al [101] au CHU de Casablanca, le sex-ratio (H/F) était égal à 1,67.

Dans notre série, la distribution de la population en fonction du sexe a fait apparaitre une prédominance masculine nette, avec un sexe ratio (H/F) était de 1,85, rejoignant ainsi la plupart des séries de la littérature.

Ces résultats pourraient être s'expliqués par le fait que notre étude était réalisée en milieu militaire où le personnel est majoritairement masculin.

Tableau XXV : Sex-ratio rapporté par différentes études

Auteurs et pays	Sex-ratio (H/F)
Bouataya.A et al [104], Tunisie	1,7
Kristinsson.SY [103], Suède	1,12
Bouaouad.M [105], Maroc	3
Duvauferrier.D et al [106], France	0,9
Lee.H et al [58], Corée	1,08
Elherrar.S et al [101], Maroc	1,67
Notre série n =40	1,85

1.4 Répartition selon le service

La majorité des malades (60%) était externe contre 22,5% hospitalisés en médecine interne de l'HMA et 17,5% adressés par le service de medecine interne Ibn Tofail.

2. Circonstances de découverte

2.1 Cliniques

a. Douleurs osseuses

Dans une étude monocentrique rétrospective, réalisée en Algérie par Bouterfas.B [107], 40% des patients présentaient des douleurs osseuses diffuses.

Selon l'étude faite par Laanania.A et al [108] en Tunisie, à propos de 66 cas, les douleurs osseuses étaient parmi les éléments révélateurs du diagnostic chez 53% des patients.

D'après l'étude faite à Bangui par Ndomocrah.A et al [109], à propos de 15 patients, les circonstances de découvertes étaient dominées par des manifestations osseuses chez 79,9% des cas notamment les douleurs osseuses chez 39,7%.

Une étude réalisée par Ngoné.G [110] à Dakar, a montré que 66% des patients présentaient des douleurs osseuses.

Selon l'étude faite par EL Mezouar.I [111] à Fes, les douleurs osseuses présentaient la circonstance de découverte chez 63,7%.

Le principal motif de consultation dans notre étude était les douleurs osseuses, présentes chez 42,5% des cas, essentiellement au niveau lombaire. Nos résultats rejoignent globalement les données de la littérature.

Tableau XXVI : Fréquence des douleurs osseuses révélatrices dans différentes séries.

Auteurs, et Pays	Douleurs osseuses
Laanania.A et al [108], Tunisie	53%
Bouterfas.B [107], Algérie	40%
EL Mezouar.I [111], Fes	63,7%
Ngoné.G [110] à Dakar	66%
Ndomocrah.A et al [109], Bangui	39,7%
Notre serie n=40	42,5%

b. Altération de l'état général

L'asthénie, l'amaigrissement et la fièvre en dehors de toute infection peuvent être révélatrices de la maladie [112].

Dans une étude rétrospective réalisée par Bouataya.A et al [104], en Tunisie (sur une période de 3 ans portant sur 54 patients), l'altération de l'état général était révélatrice chez 31,5% des patients.

D'après l'étude faite par Ngoné.G [110] à Dakar, 40,8% des patients avaient une altération de l'état général.

Une étude réalisée par Ndomocrah.A et al [109] à Bangui, sur 15 patients, a montré une altération de l'état général chez 46,7% des cas.

Selon l'étude faite par Duvaufferier.D et al [106] en France, l'altération de l'état général était révélatrice chez 35,2% des patients.

Dans notre série, 4 patients soit 10% avaient une altération de l'état général. Ce résultat est assez bas par rapport aux autres études, ceci pourrait s'expliquer par la consultation précoce des nos patients.

Tableau XXVII : Fréquence de l'altération de l'état général dans différentes séries

Auteurs et Pays	Altération de l'état générale
Ngoné.G [110], Dakar	40,8%
Bouataya.A et al [104], Tunisie	31,5%
Ndomocrah.A et al [109], Bangui	46,7%
Duvaufferier.D et al [106], France	35,2%
Notre serie n=40	10%

c. Syndrome anémique

Une étude faite par Ndomocrah.A et al [109] à Bangui sur 15 patients, a montré que 40% des patients présentaient un syndrome anémique.

D'après l'étude réalisée par Bouaouad.M [105], le syndrome anémique était le motif de consultation chez 70% des patients.

Dans une étude tunisienne, réalisée par Bouataya.A et al [104] à propos de 54 cas, il a été noté que 37% des patients avaient un syndrome anémique.

Selon une étude réalisée en France par Duvaufferrier.D et al [106], le syndrome anémique représentait la circonstance de découverte chez 22,2% des patients.

La fréquence du syndrome anémique chez nos patients concorde avec celle décrite dans les autres études par un pourcentage de 37,5%.

Tableau XXVIII : Fréquence du syndrome anémique dans différentes séries

Auteurs et Pays	Syndrome anémique
Bouaouad.M [105], Maroc	70%
Ndomocrah.A et al [109], Bangui	40%
Duvaufferrier.D et al [106], France	22,2%
Bouataya.A et al [104], Tunisie	37%
Notre serie n=40	37,5%

2.2 Radiologiques

a. **Fractures**

Les fractures sont fréquentes au cours de l'évolution de la maladie, spontanées ou provoquées par des traumatismes minimes. Elles surviennent au niveau des os longs (humérus, fémur), des côtes et surtout du rachis [44].

Une étude réalisée par Brahem.M et al [100] en Tunisie, sur une période allant de 1997 à 2014, à propos de 94 patients, a montré que 10,6% des patients présentaient des fractures osseuses.

D'après une étude faite a Bangui par Ndomocrah.A et al [109], les fractures osseuses étaient révélatrices chez 6,7% des patients.

Dans les études de Bouaouad.M [105] et de Ngoné.G [110], les fractures osseuses étaient présentes respectivement chez 17,5%, 18,2% des patients.

Dans notre série, les fractures osseuses révélatrices ont été notées chez 4 patients, soit 17,4% des cas, Ce résultat est conforme à ceux obtenus dans la littérature.

Le tableau suivant montre la fréquence des fractures osseuses selon les auteurs.

Tableau XXIX : Fréquence des fractures osseuses dans différentes séries

Auteurs et Pays	Fractures osseuses
Bouaouad.M [105], Maroc	17,5%
Brahem.M, et al [100], Tunisie	10,6%
Ndomocrah.A et al [109], Bangui	6,7%
Ngoné.G [110], Dakar	18,2%
Notre serie n=40	17,4%

b. Lésions osseuses

Les lésions ostéolytiques peuvent toucher tout le squelette mais prédominent là où l'hématopoïèse est plus active : le rachis, les côtes, le sternum, le crâne et les extrémités proximales des fémurs et des humérus.

Dans l'étude de Ndomocrah.A et al [109], les lacunes osseuses étaient présentes chez 60%.

Selon Duvauferrier.D et al [106], 63% des patients avaient des lésions osseuses sur les radiographies.

D'après l'étude faite par Bouataya.A et al [104], 13% des patients avaient un tassement vertébral et 50% des cas avaient des ostéolyses.

Dans notre étude 69,5% des patients avaient des lésions radiologiques essentiellement des ostéolyses. Nos résultats concordent globalement avec les données des autres études.

Tableau XXX : Fréquence des lésions osseuses dans différentes séries.

Auteur et Pays	Lésions osseuses sur les radiographies
Ndomocrah.A et al [109], Bangui	60%
Duvauferrier.D et al [106], France	63%
Bouataya.A et al [104], Tunisie	63 %
Notre série n=40	69,5%

2.3 Biologiques

D'après l'étude réalisée par Bouterfas.B [107] en Algérie, sur une période de 3 ans, à propos de 23 patients, l'insuffisance rénale était révélatrice chez 48% des cas.

Selon l'étude réalisée par Laanania.A et al [108], sur une période de 11 ans à propos de 66 cas, l'insuffisance rénale était révélatrice chez 18% des cas.

L'insuffisance rénale présentait la circonstance de découverte chez 5,2% des patients dans l'étude de EL Mezouar.I [111].

Concernant notre série l'insuffisance rénale était révélatrice chez 20% des patients, ce qui est relativement similaire aux résultats de la littérature.

Le tableau suivant compare notre étude avec les données de la littérature.

Tableau XXXI : fréquence de l'IR révélatrice selon les auteurs

Auteurs et Pays	L'insuffisance rénale
Bouterfas.B [107], Algérie	48%
Laanania.A et al [108], Tunisie	18%
EL Mezouar.I [111], Maroc	5,2 %
Notre serie n=40	20%

3. Diagnostic hématologique

3.1 Vitesse de sédimentation

La VS est le plus souvent élevée (>50 mm à la première heure) ou très élevée (>100 mm). Parfois la VS est peu augmentée, voire normale, dans les cas de MM à chaînes légères, MM non excréteur, ou lorsque la protéine monoclonale se comporte comme une cryoglobuline et précipite à basse température [104].

Selon l'étude faite à Dakar par Ngoné.G [110], 36,3% des patients avaient une VS > à 100 mm à la première heure, 31,8% avaient une VS entre 50 et 100 mm, et 13,6% avaient 10 mm < VS < 50 mm.

L'étude réalisée par Bouaouad.M [105], a montré que 32,5% des patients avaient une VS entre 50 et 100 mm, et 20% avaient une VS >100mm.

Selon Kyle et al [102], 38% des patients avaient VS>100 mm, 28% avaient 50<VS<100 mm, et 34% avaient 10<VS<50 mm.

Dans notre série la VS était accélérée chez 36 patients, 33,3% avaient une VS >100 mm, 41,6% avaient une VS entre 50 et 100 mm, et 25% avaient 10 mm<VS<50 mm. Nos résultats rejoignent les données de la littérature.

Le tableau suivant compare notre étude avec les données de la littérature.

Tableau XXXII : Etude comparative de la VS par rapport aux différentes séries.

Auteurs et Pays	10 mm<VS<50 mm	50<VS<100 mm	VS >100 mm
Ngoné.G [110],Dakar	13,6%	31,8%	36,3%
Kyle et al [102], USA	34%	28%	38%
Bouaouad.M [105], Rabat	47,5%	32,5%	20%
Notre série n=40	25%	41,6%	33,3%

3.2 Hémogramme

a. Numération formule sanguine

a.1. Répartition selon la valeur d'Hb

Dans la série historique de la Mayo clinique, 62% des patients avaient une valeur d'Hb inférieure à 12g/dl (8% des patients avaient une valeur d'Hb<8g/dl) [102,113].

Dans l'étude faite par EL Mezouar.I [111] au Maroc, la fréquence de l'anémie était de 53,56%, dont 23% des patients avec une Hb<8,5g/dl.

Selon l'étude réalisée par Bouataya.A et al [104] en Tunisie, à propos de 54 patients, l'anémie était présente chez 87% des patients, elle était sévère dans 33,3 % des cas (hémoglobine < 8,5g/dl).

Dans l'étude réalisée par Ozaki.S et al [96], l'anémie était présente chez 52,7% des patients et 47,3% avaient une Hb>12 g/dl.

D'après l'étude faite par Chombart.B et al [114], 60,8% des patients avaient une valeur d'Hb >10g/dl (39,2% des patients avaient une Hb<10g/dl).

Dans notre série la fréquence de l'anémie était de 62,5%. Elle était souvent sévère avec une valeur d'Hb inférieure à 8,5g/dl dans 27,5% des cas, alors que 35% des malades avaient une valeur d'Hb supérieur à 8,5g/dl. Nos résultats concordent avec les données des autres études.

Tableau XXXIII : Valeur d'Hb rapportée par différentes études

Auteurs	Anémie sévère Hb<8,5g/dl	Anémie modéré Hb>8,5g/dl	Normal Hb>12g/dl
Chombart.B et al [114]	Hb<10g/dl = 39,2%	-	d'Hb>10g/dl=60,8%
Bouataya.A et al [104]	33,3%	53,7%	13%
EL Mezouar.I [111]	23%	30,3%	46.4%
Ozaki.S et al [96]	Hb<10g/dl = 52.7%	-	47.3%
Notre série	27,5%	35%	37,5%

a.2. Répartition selon la valeur des leucocytes

- leucopénie

Selon l'étude réalisée par Bouataya.A et al [104] et l'étude de EL Mezouar.I [111], la leucopénie était présentait respectivement chez 16%, 13,2% des cas.

D'après l'étude faite par Kyle et al [102], 16% des patients avaient une leucopénie.

Dans l'étude réalisée par Ngoné.G [110], à Dakar sur 22 cas, la leucopénie n'était retrouvée que chez 1 malade, soit 4,5%.

La leucopénie a une valeur pronostique dans le MM, observée à la phase avancée de la maladie. Elle était présente chez 2,5% de nos patients. Ce résultat est assez bas par rapport aux autres études. Ceci pourrait s'expliquer par la consultation précoce de nos malades.

Tableau XXXIV : Pourcentage de leucopénie rapportée par différentes études

Auteur	Leucopénie
Kyle et al [102]	16%
EL Mezouar.I [111]	13.2%
Bouataya.A, et al [104]	14,8%
Ngoné.G [110]	4,5%
Notre série n=40	2,5%

- hyperleucocytose

L'hyperleucocytose aux dépens des PNN (en rapport avec l'infection) n'est pas rare : 22,7% selon Ngoné.G [110], 9,4% selon EL Mezouar.I [111], 40% selon Ndomocrah.A et al [109], et 9.5% selon Kyle [102].

Dans notre série l'étude de l'hémogramme avait révélé que 20% des patients avaient une hyperleucocytose. Nos résultats se rapprochent de ceux rapportés dans la littérature, surtout ceux rapportés par Ngoné.G [110].

Tableau XXXV : Pourcentage d'hyperleucocytose rapportée par différentes études

Auteurs	Hyper leucocytose
Ngoné.G [110]	22,7%
EL Mezouar.I [111]	9,4%
Ndomocrah.A et al [109]	40%
Kyle et al [102]	9,5%
Notre série n=40	20%

a.3. Répartition selon la valeur des plaquettes

Le chiffre des plaquettes est souvent normal. La thrombopénie est comme la leucopénie, observée à la phase avancée de la maladie. Elle résulte d'une insuffisance de production médullaire [19].

Une étude réalisée par Kyle et al [102], a montré que 13% des patients avaient une thrombopénie.

La thrombopénie était présente chez 6,7% des patients dans l'étude de Ndomocrah.A et al [109], chez 33,3% des cas dans l'étude de Bouataya.A et al [104] et chez 22,7% des cas dans l'étude de Ngoné.G [110].

Dans notre série 17,5% des patients présentaient une thrombopénie au moment du diagnostic, ce qui est relativement similaire aux résultats de la littérature.

Tableau XXXVI : Fréquence de la thrombopénie selon les auteurs.

Auteurs	Thrombopénie
Kyle et al [102]	13%
Bouataya.A, et al [104]	33,3%
Ndomocrah.A et al [109]	6,7%
Ngoné.G [110]	22,7%
Notre série n=40	17,5%

b. Frottis sanguin

Dans notre série, les résultats du frottis sanguin avaient révélé la présence des hématies en rouleaux. Ce qui concorde avec l'étude de Bouaouad.M [105].

3.3 Myélogramme

Dans l'étude de Bouataya.A, et al [104], l'examen du myélogramme a montré la présence d'une infiltration plasmocytaire supérieure à 10 % dans 76 % des cas. La présence de signes de dystrophies cellulaires a été notée chez 43 patients.

Selon l'étude faite par Ndomocrah.A et al [109] à Bangui, 100% de patients présentaient une plasmocytose médullaire.

D'après l'étude faite par Bouaouad.M [105], 80% des patients avaient des plasmocytes médullaires supérieurs à 10%.

Une étude réalisée par Makni.H et al [115], 70% des patients avaient des plasmocytes médullaires supérieurs à 10%.

Dans notre série, le myélogramme a montré une moelle riche, envahie à plus de 10% des plasmocytes chez 92,5% des patients, parmi lesquels 87,5% avaient des plasmocytes

dystrophiques. Ces plasmocytes observés présentaient des critères cytologiques de malignité, il s'agissait surtout des multiples noyaux, des noyaux centraux, des plasmocytes vacuolés, des plasmocytes en Mottes et des plasmocytes flammés [31,102]. 12,5% des patients avaient des plasmocytes d'allure normale. La valeur des plasmocytes précisé dans le myélogramme était significative chez tous nos patients car variait entre 10% et 80%. Nos conclusions rejoignent les données de la littérature.

Le tableau ci-dessous présente une étude comparative du myélogramme par rapport aux différentes séries.

Tableau XXXVII : Résultats du myélogramme dans différentes séries

Auteur	La valeur de plasmocytes en pourcentage			
	<10 %	10 -30 %	30-60%	>60%
Bouataya.A, et al [104]	12%	15%	27%	-
Makni.H et al [115]	0%	55%	15%	-
Bouaouad.M [105]	-	22,5%	40%	17,5%
Notre serie	7,5%	35%	45%	12,5%

4. Apport de la biochimie

4.1 Protidémie

La protidémie totale est souvent élevée, du fait de l'existence d'une Igm. Elle peut être supérieure à 100 g/l.

Selon Bouaouad.M [105], 77,5% avaient une valeur de protides élevée, dont 35% avaient une protidémie supérieure à 100 g/l.

D'après une étude rétrospective réalisée par Bouataya.A [104], a propos de 54 cas, l'hyperprotidémie était présente chez 24 patients soit 44,4 %, avec une moyenne de 81,62 g/l.

Une étude faite par Ndomocrah.A et al [109], à propos de 15 cas, sur une période allant de 2006 à 2011, a montré que 60% des patients avaient une hyperprotidémie.

Dans l'étude réalisée par Ngoné.G [110], l'hyperprotidémie était trouvée chez 59% des patients.

Dans notre série une hyperprotidémie était présente chez 47,5% des patients. Ce résultat rejoint à ceux obtenus dans la littérature, surtout ceux rapportés par Bouataya.A et al [104].

Le tableau ci-dessous montre une étude comparative de protidémie par rapport aux différentes séries.

Tableau XXXVIII : Etude comparative de protidémie par rapport aux différentes séries

Auteurs	l'hyperprotidémie
Bouataya.A et al [104]	44,4%
Bouaouad.M [105]	77,5%
Ndomocrah.A, et la [109]	60%
Ngoné.G [110]	59%
Notre série	47,5%

4.2 Electrophorèse des protéines sériques

Dans l'étude de Bouataya.A, et al [104], l'EPS avait montré un pic monoclonal dans 75,9% des cas : 65,8% dans la zone des gammaglobulines, 19,5% dans la zone des béta-globulines, et 14,6% dans la zone des alpha2-globulines.

D'après l'étude de Chkir.S [116], l'électrophorèse des protides avait montré un pic monoclonal dans 92 % des cas.

Selon l'étude de EL Mezouar.I [111], le pic monoclonal était présent dans 42,8%, sa migration est dans l'ordre de fréquence décroissante : 31% gammaglobulines, 6,7% Bétaglobulines, 3,4% alpha2globulines.

D'après l'étude faite par Kyle. RA et al [102], le pic gammagobuline était présent chez 53% des cas.

Conformément à la littérature, notre série a montré un pic monoclonal chez 87,5% des cas, avec prédominance de la migration dans la zone des gammaglobulines dans 67,5% des cas.

Le tableau ci-dessous montre une étude comparative de l'EPS par rapport aux différentes séries.

Tableau XXXIX : Etude comparative de l'EPS par rapport aux différentes séries.

Auteurs	EEP		
	Gamma	Bêta	Alpha 2
Kyle. RA et al [102]	53%	21%	1%
Bouataya.A et al [104]	65,8%	19,5%	14,6%
EL Mezouar.I [111]	31%	6.7%	3.44%
Chkir.S et al [116]	72 %	20 %	-
Notre série	67,5%	17,5%	2,5%

4.3 Immunofixation des protides sériques et urinaires

Dans l'étude faite par Bouataya.A, et al [104], IFPS a montré une prédominance du type IgG (61,8 % des cas), suivi des IgA (29,4 % des cas), 2 cas de MM à chaînes légères (5,9 % des cas), 1 cas d'IgM (2,9 % des cas), et aucun cas du MM à IgD n'a été détecté.

D'après l'étude de Elherrar.S et al [101], L'iso type IgG était présent chez 50% des cas (67 malades), les chaînes légères (bêta ou lambda) étaient trouvées chez 25% des patients, l'IgA (bêta ou lambda) chez 17,6% d'entre eux et chez 7,4% des patients le myélome était non sécrétant.

Selon l'étude faite par Laanania.A et al [108], Le composant monoclonal était de type IgG dans 65 % des cas, à IgA dans 20 % des cas et à chaînes légères dans 15 % des cas.

Selon l'étude de Duvaufferrier.D et al [106], La répartition en fonction du type de protéine monoclonale produite était la suivante : 26 cas soit 54,1% de myélomes à IgG, 29,1% à IgA, 2% à IgM, 12,5% à chaînes légères et 2% non sécrétant.

D'après une étude rétrospective faite par Ozaki.S et al [96] au Japon, durant une période allant de 2001 à 2012, l'immunofixation des protides avait montré une IgG chez 60% des cas, IgM chez 18,7%, IgD chez 2,8%, des chaînes légères chez 15,6% et 2% de myélome non excréteur.

Dans notre série l'immunofixation des protides a été réalisée chez nos patients, elle avait montré des différentes classes de gammopathie monoclonale : IgG chez 67,5% des cas, IgA chez 17,5% des cas, et chaînes légères chez 12,5% . Nous n'avons pas noté de cas de myélomes à IgM ni de myélomes à IgD, par contre nous avons noté 1 cas de myélome non excréteur. Cette

répartition de la fréquence des immunoglobulines rejoint les données de la littérature. Toutes fois il faut noter certaines discordances dans la série de Elherrar.S et al [101], le MM à IgA est moins fréquent au profit du MM à chaînes légères qui vient en 2^{ème}

Le tableau suivant compare notre étude avec les autres études.

Tableau XXXX : Etude comparative de l'immunofixation des protides sériques et urinaires

Type de l'immunoglobuline	IgG	IgA	IgM	IgD	Chaînes légères	Non excréteur
Laanania.A et al [108]	65%	20%	0	0	15%	-
Duvauferrier.D et al [106]	54,1%	29,1%	2%	0	12,5%	2%
Ozaki.S et al [96]	60%	18,7%	0,9%	2,8%	15,6%	2%
Bouatay.A et al [104]	61,8%	29,4%	2,9%	0	5,9%	-
Elherrar.S et al [101]	50%	17,6%	0	0	25%	7,4%
Notre serie	67,5%	17,5%	0	0	12,5%	2,5%

La répartition des patients en fonction de type de chaînes légères dans notre série a montré une prédominance des chaînes légères de type Kappa chez 70% des cas, contre 30% des cas des chaînes légères de type lambda. Ce qui concorde avec les résultats de la littérature [102,104,105]. Nous pouvons cependant dire que le type de chaînes légères observé doit être dépendant du type d'Ig et de la sévérité du myélome multiple, ce d'autant plus que la nature de la chaîne légère observée a moins d'intérêt diagnostique que pronostique.

Le tableau suivant montre une étude comparative de type de chaîne légère aux différentes séries.

Tableau XXXXI : Etude comparative de sous classes (Kappa et Lambda) aux différentes séries.

Auteurs	Kappa	Lambda	Ratio K/L
Kyle.RA et al [102]	60%	30%	2
Bouatay.A et al [104]	53%	47%	1,13
Bouaouad.M [105]	80%	20%	4
Notre série	70%	30%	2,33

4.4 Calcémie

Le dosage de la calcémie fait partie des examens systématiques dans le bilan initial et la surveillance du MM. Une hypercalcémie >110mg/L était retrouvée dans 15 à 60% des cas, elle est due à l'hyper résorption ostéoclastique [47].

Selon l'étude faite par Ndomocrah.A, et la [109], à propos de 15 cas, l'hypercalcémie était présente chez 60% des cas.

D'après l'étude réalisée par Bouataya.A et al [104], 26% avaient une hypercalcémie.

Une étude réalisée par Ozaki.S et al [96] au Japon, a montré que 11,1% avaient une hypercalcémie supérieur à 110 mmol/L.

Selon Bouaouad.M [105], l'hypercalcémie était présente chez 14 patients, soit 35% des cas, dont 6 cas avaient une hypercalcémie majeure (supérieure à 120mg/l).

Dans notre étude l'incidence de l'hypercalcémie était de 25%. Ce résultat rejoint les données de la littérature, avec un pourcentage plus élevé dans l'étude de Ndomocrah.A.

Le tableau suivant montre l'étude comparative d'hypercalcémie par rapport aux différentes séries.

Tableau XXXXII : Etude comparative d'hypercalcémie par rapport aux différentes séries.

Auteurs	hypercalcémie
Bouataya.A et al [104]	26%
Ozaki.S et al [96]	11,1%
Ndomocrah.A, et al [109]	60%
Bouaouad.M [105]	35%
Notre série	25%

4.5 Albuminémie

Une hypoalbuminémie inférieure à 30g/L témoigne d'une maladie avancée. Ce paramètre est corrélé avec le taux de l'hémoglobine et l'immunoglobuline monoclonale, donc avec la masse tumorale [117, 118].

Selon l'étude faite par Bouataya.A et al [104], 47 patients, soit 87% avaient une albuminémie <35 g/L.

D'après l'étude réalisée par Bouaouad.M [105], 77,5% des cas avaient une albuminémie inférieure à 35 g/l.

Dans notre série 52,5% des patients avaient une hypoalbuminémie. Nos résultats se rapprochent de ceux rapportés dans la littérature.

Tableau XXXIII : Etude comparative d'hypoalbuminémie par rapport aux différentes séries.

Auteurs	Hypoalbuminémie
Bouataya.A et al [104]	87%
Bouaouad.M [105]	77,5%
Nos séries n =40	52,5%

4.6 Beta-2 microglobuline

Au cours du MM, la valeur de $\beta 2$ microglobuline est le reflet à la fois de la masse tumorale et de la fonction rénale. Une corrélation entre la valeur sérique de $\beta 2$ microglobuline et la survie des patients a été établie [114].

Lorsque sa valeur est inférieure à 6 mg, la médiane de survie est de 46 mois alors qu'elle n'est plus que de 18 mois s'il est supérieur à 6 mg [119].

Son intérêt comme facteur pronostique a été confirmé par plusieurs auteurs [91].

Dans l'étude réalisée par Chkir.S, et al [116] à propos de 25 cas, la $\beta 2$ -microglobuline était élevée chez 20% des patients.

Selon l'étude faite par Bouataya.A et al [104], 28,6% des patients avaient la $\beta 2$ -microglobuline ≥ 6 mg/L.

Une étude faite par Chombart.B et al [114], a montré que 27,7% des patients avaient une bêta2-microglobuline supérieure à 6 mg/l.

Dans notre série la $\beta 2$ -microglobuline était présente chez 17,5% des patients. Nos résultats se rapprochent de ceux rapportés dans la littérature, surtout ceux rapportés par Chkir.S et al [116].

Tableau XXXIV : Etude comparative de Beta-2 microglobuline par rapport aux différentes séries.

Auteurs	Pourcentage de Beta-2 microglobuline
Chkir.S et al [116]	20%
Bouataya.A et al [104]	28,6%
Chombart.B et al [114]	27,7 %
Nos séries n =40	17,5%

4.7 Protéinurie

La recherche de la protéinurie est indispensable surtout dans le cas où l'EPS n'a permis de constater que l'hypogammaglobulinémie sans bande anormale. Cette protéinurie de Bence Jones correspond à la présence de chaînes légères libres [31].

On détermine le composant monoclonal sous forme d'immunoglobuline complète ou de chaînes légères K ou L. La protéinurie sera dosée dans les urines de 24 heures [53].

La fréquence de la protéinurie de Bence Jones urinaire est variable selon les auteurs : 46% selon Kyle. RA et al [102], 34,3% selon El Mezouar.I [111] et 12% selon Chkir.S et al [116].

Dans notre étude, la protéinurie de Bence Jones a été recherchée chez nos patients, Elle était positive dans 12,5% des cas, nos résultats se rapprochent de ceux rapportés par Chkir.S et al [116].

Tableau XXXV : Fréquence de la protéinurie de Bence Jones urinaire est variable selon les auteurs.

protéinurie	De Bence Jones	protéinurie total(PU 24H+ PBJ)
Auteurs		
Kyle.RA et al [102]	46%	88%
El Mezouar.I [111]	34,3%	65,7%
Chkir.S et al [116]	12%	-
Notre série	12,5%	49,3%

4.8 Fonction rénale

La prévalence de l'atteinte rénale au cours de l'évolution du myélome est de 30 à 50%. Environ 30% des patients atteints de MM présentaient une insuffisance rénale au moment du

diagnostic. Elle est le plus souvent réversible mais 10% des patients vont nécessiter la dialyse. L'insuffisance rénale est associée à une mortalité et à une morbidité plus élevées [120].

Selon l'étude faite par Bouataya.A, et al [104], l'insuffisance rénale était présente chez 10 patients soit 19%.

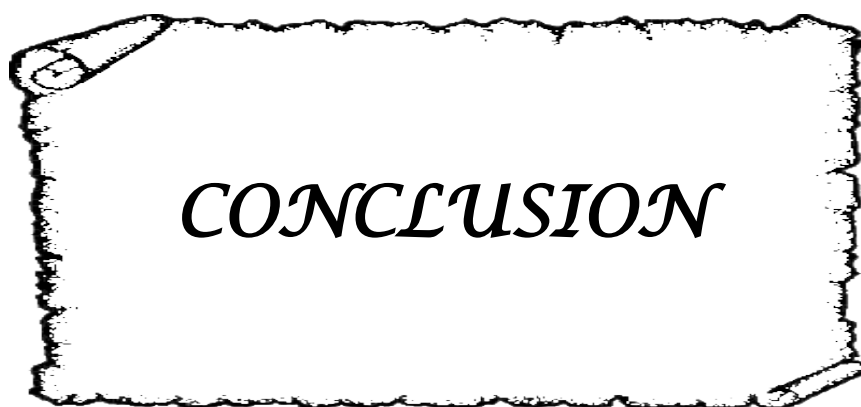
Dans l'étude de Ngoné.G [110] et de Lee.H et al [58], l'insuffisance rénale était trouvée respectivement chez 27% et 23% des patients.

D'après l'étude faite par Ndomocrah.A, et la [109], 40% des patients avaient une insuffisance rénale.

L'insuffisance rénale était présente chez 25% de nos patients. Ce résultat est conforme à ceux obtenus dans la littérature.

Tableau XXXVI : Pourcentage de l'insuffisance rénale rapportée par différentes études

Auteurs	Insuffisance rénale
Ndomocrah.A, et la [109]	40%
Bouataya.A, et al [104]	19%
Ngoné.G [110]	27%
Lee.H et al [58]	23%
Notre série	25%



Le myélome multiple ou maladie de Kahler est une hémopathie maligne caractérisée par une prolifération plasmocytaire monoclonale. Elle représente 10% des hémopathies malignes et 1 à 2% de l'ensemble des cancers.

L'étude rétrospective que nous avons menée a permis de mieux cerner les caractéristiques épidémiologiques, cliniques et biologiques notamment hématologique du MM.

Comme dans la littérature rapportée, la maladie atteint surtout les sujets âgés. L'âge moyen dans notre série était de 61,5 ans avec prédominance masculine.

Les manifestations osseuses étaient les plus fréquentes comme signe révélateur.

Sur le plan hématologique, la VS était accélérée chez 90%, 27,5% des malades avaient une anémie très sévère avec une hémoglobine inférieure à 8,5g /dl. L'atteinte des autres lignées était également retrouvée dans notre étude : thrombopénie , leucopénie. Le myélogramme a mis en évidence une plasmocytose.

Sur le plan biochimique, les troubles observés étaient: l'hyperprotidémie, l'hypercalcémie, l'insuffisance rénale et un pic de gammopathie monoclonale.

Malgré les progrès significatifs réalisés depuis plus de 20 ans, le myélome reste une pathologie de mauvais pronostic. La médiane de survie étant d'environ trois à quatre ans après un traitement conventionnel et de cinq à sept ans après traitement un intensif et autogreffe de cellules souches quand l'indication de permet.



ANNEXES

Annexe I :

Fiche d'exploitation

N° Dossier :

- Nom/Prénom :Age :Sexe :.....
- Origine :-Profession
- Situation familiale : Célibataire Marié(e) Divorcé Veuf
- NSE : Bas Moyen Elevé
- NV culturel:Analphabète Primaire Secondaire Universitaire
- NE :
- Service :.....
- ATCDS :
 - HTA :
 - Dyslipidémie :
 - Cardiopathie :
 - Alcool :
 - Diabète :
 - Tabac : Si Oui nbre PQ/Année....
- Autres tares associées :.....

Tableau clinique

Bilan paraclinique

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

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

Hémogramme :

NFS

Frottis sanguin

.....
.....

.....
.....

Mylogramme

Décompte

Conclusion

.....
.....

.....
.....

Annexe II :

Fiche de Myélogramme du Laboratoire d'hématologie HMA

22/08/14

ROYAUME DU MAROC
FORCES ARMEES ROYALES
HOPITAL MILITAIRE AVICENNE
Laboratoire d'hématologie

Compte rendu du MYELOGRAMME

Identité du patient :

Service d'origine :

Indication et Renseignements cliniques : Richesse médullaire

Lignée mégacaryocytaire

REPARTITION CELLULAIRE	POURCENTAGE (%)	VALEURS NORMALES (%)
LIGNEE ERYTHROBLASTIQUE		10-30
Proérythroblastes		
Erythroblastes basophiles		
Erythroblastes polychromatophiles		
Erythroblastes acidophiles		
LIGNEE GRANULOCYTAIRE		50-70
Myéloblastes +blastes		
Promyélocytes		
Myélocytes		
Métamyélocytes		
Granulocytes neutrophiles		
Granulocytes éosinophile		
Granulocytes basophiles		
MONOCYTES		1 -3
LIGNEE LYMPHOIDE		10-20
Lymphocytes		
Plasmocytes		
Lymphoplasmocytes		
CELLULES ANORMALES (étrangères, métastatiques...)		

CONCLUSION :

Annexe III :

Critères de SWOG

- Critères majeurs :

I – Plasmocytome sur biopsie tissulaire

II – Plasmocytose médullaire supérieure à 30 %

III – Composant monoclonal :

Supérieur à 35 g/l s'il s'agit d'une IgG

Supérieur à 20 g/l s'il s'agit d'une IgA

Supérieur ou égal à 1 g/24 h s'il s'agit de l'excrétion urinaire de chaîne

Lambda ou kappa en l'absence d'amylose.

- Critères mineurs :

a – Plasmocytose médullaire comprise entre 10 et 30 %.

b – Pic monoclonal présent, mais de niveau inférieur à III.

c – Lésion(s) osseuse(s) lytique(s).

d – Baisse des autres immunoglobulines : IgM < 0,5 g/l, IgA < 1 g/l, IgG < 6g/l.

Le diagnostic est confirmé, si sont associés au moins un critère majeur + 1 critère mineur ou 3 critères mineurs dont au moins a + b.

1 – I + b, I + c, I + d

2 – II + b, II + c, II + d

3 – III + a, III + c, III + d

4 – a + b + c, a + b + d



RÉSUMÉ

Ce travail concerne une étude rétrospective, incluant 40 cas de myélomes multiples colligés sur une période de 3 ans, réalisé entre Janvier 2011 et Décembre 2013 au Laboratoire d'Hématologie de l'HMA de Marrakech. Le diagnostic était orienté par l'association des signes cliniques, radiologiques et confirmé par les bilans biologiques.

L'âge moyen de nos patients était de 61,5 ans, avec un sexe ratio (H/F) de 1,85.

Les circonstances de découverte étaient dominées par les douleurs osseuses (42,5%), les lésions radiologiques ostéolytiques (40%), puis le syndrome anémique (37,5%), l'insuffisance rénale (20%) et l'altération de l'état général (10%).

Les bilans biologiques avaient révélé une VS accélérée chez 90% des cas, une anémie normochrome normocytaire arégénérative chez 52,5% des cas, thrombopénie chez 17,5% et leucopénie chez 2,5% des cas. Le frottis sanguin a mis en évidence des hématies en rouleaux. Le diagnostic a été posé par le myélogramme dans 92,5% des cas où il a objectivé une plasmocytose à plus de 10%. La gammopathie monoclonale a été retrouvée chez 87,5% des patients, les autres avaient un myélome à chaînes légères (10%) ou un myélome non sécrétant (2,5%). L'immunofixation des protéines a montré la prédominance des MM à IgG chez 67,5% des patients avec prédominance des chaînes légères kappa dans 80% des cas.

Le myélome multiple reste encore une maladie incurable, l'avènement des nouvelles thérapies semble améliorer considérablement le pronostic de cette maladie.

ABSTRACT

This work concerns a retrospective study of 40 cases of myeloma multiple carried out between January 2011 and December 2013 in the laboratory of Hematology at Military Hospital Avicenne of Marrakech. The diagnosis is guided by the combination of clinical, radiological and is confirmed by biological tests.

The average age of our patients was 61,5 years and sex ratio (M/W) was 1,85.

Bone pain revealed the disease in 42.5% of patients, followed by radiological osteolytic lesions (40%), the anemic syndrome (37,5%), renal failure (20%) and poor general condition (10%).

The biologic complete examinations showed a accelerated ESR in 90% of cas, a normochromic normocytic aplastic anemia in 52,5% of cases, thrombocytopenia in 17,5%, leukopenia in 2,5% of cases. the blood smear has evidence rolls in red blood cells. The diagnosis was made by bone marrow examination in 92,5% cases where it has objectified a plasmocytosis >10%. The monoclonal gammopathy was found in 87,5% of patients. The other(s) had light chain myeloma (10%) or non-secretory myeloma (2,5%). The immunofixation of the protein showed of IgG in 67,5% of patients with predominance of kappa light chains in 80% of cases.

The Multiple myeloma is still an incurable disease, the advent of new therapies appears to improve significantly the prognosis of this disease.

ملخص

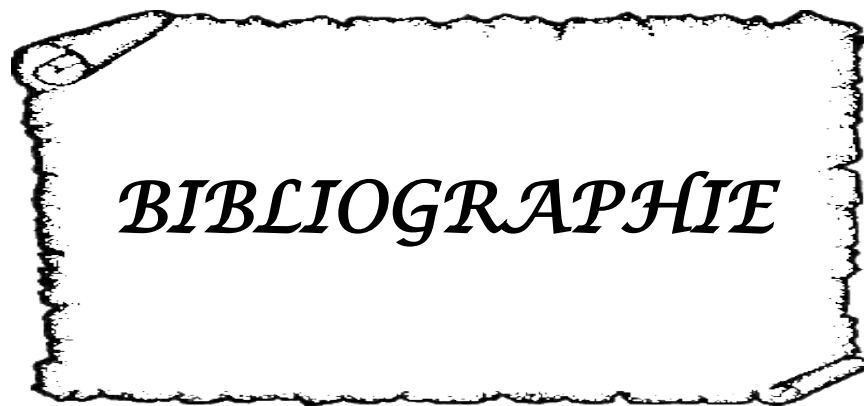
يتعلق هذا العمل بدراسة استرجاعية ل 40 حالة النقيوم المتعدد أجريت على مدى 3 سنوات بين يناير 2011 وديسمبر 2013 في مختبر أمراض الدم بالمستشفى العسكري ابن سينا بمراكش. حيث يكون تشخيصه مسترشدا بالعلامات السريرية والشعاعية و مؤكدا بلا ختبارات البيولوجية.

وكان متوسط عمر المرضى 61.5 سنة، وبلغ معدل الجنس الى 1.85 لصالح الذكور،

ظروف اكتشاف كانت في اغلب الأحيان عبارة عن آلام العظام (42,5%) ، الآفات الإشعاعي (40%) ،اعراض فقر الدم(37.5%) الفشل الكلوي (20%) و العامة الحالة (10%)سيئة

وكانت الاختبارات البيولوجية كشفت عن ارتفاع سرعة التثفل لدى 90% من الحالات، وفقر الدم سوي الصباغ سوي الكريات اللاتجديدي لدى 52.5% من الحالات، قلة الصفيحات لدى 17.5%، قلة الكريات البيضاء لدى 2,5% من الحالات، لطفة الدم تظهر كريات الدم الحمراء في لفات. و لقد تم تشخيص المرض عن طريق بتصوير النخاع العظمي لدى 92,5% من المرضى حيث اظهر وجود كثرة المصوريات النخاعية ,وعثر على اعتلال غامائي عند 87,5% من الحالات و وجد نقويوم بسلسلة خفيفة لدى 10% او نقويوم غير الافرازي , رحلان للبروتينات اظهرت وجود IgG لدى 67,5% مع هيمنة سلاسل ضوء خفيفة لدى 80%

يبقى النقيوم المتعدد غير قابل للشفاء لكن اكتشاف ادوية جديدة يمكن الى حد كبير من تحسين تنبؤات هذا المرض.



BIBLIOGRAPHIE

1. **Chappard.D**
Editorial : Multiple myeloma and bone
Morphologie (2015) 99, 29—30
2. **Emile.C.**
Le myélome multiple : actualités biologiques
Option/Bio, 2015 Vol 26 (531) : p. 20–21.
3. **Lacombe.M et al.**
Étude clinique de phase I avec bénéfice individuel direct de radioimmunothérapie du myélome multiple utilisant l'anticorps anti-CD138 marqué à l'iode 131 (I-B-B4).
Médecine Nucléaire 36 (2012) 83–93.
4. **Berthélémy.S.**
L'hémogramme ou numération-formule sanguine.
Actualités Pharmaceutiques, 2014. 53(538): p. 53–55.
5. **Université Pierre et Marie Curie.**
Hémogramme : Indications et interprétation.
Hématologie, Chapitre 12, niveau DCEM3, 2006.
6. **Société Française d'Hématologie.**
Guide de bonnes pratiques des ponctions médullaires Juin 2003.
Consulté le 31 décembre 2012.
7. **Ribourtout B, Zandecki M.**
Plasma cell morphology in multiple myeloma and related disorders.
Morphologie (2015), 241p 25.
8. **Kyle RA et al.**
Multiple myeloma.
Blood 2008; 111: 2962–2972.
9. **Wright JH.**
A case of multiple myeloma.
Trans Assoc Am Phys. 1900; 15:137–147
10. **Korngold L, Lipari R.**
Multiple-myeloma proteins III. The antigenic relationship of Bence Jones proteins to normal gamma-globulin and multiple-myeloma serum proteins.
Cancer 1956; 9: 262–272.

11. **Blokhin N et al.**
Clinical experiences with sarcolysin in neoplastic diseases.
Ann N Y AcadSci. 1958; 68: 1128–1132.
12. **Alexanian R, Barlogie B et al.**
VAD-based regimens as primary treatment for multiplemyeloma
Am J Hematol. 1990; 33:86–89.
13. **Barlogie B et al.**
High dose chemoradiotherapy and autologous bone marrow transplantation for resistant multiple myeloma.
Blood 1987; 70: 869–872.
14. **Singhal S et al.**
Antitumor activity of thalidomide in refractory multiple myeloma
N Engl J Med. 1999; 341: 1565–1571.
15. **Richardson PG et al.**
A phase 2 study of bortezomib in relapsed, refractory myeloma.
N Engl J Med. 2003; 348: 2609– 2617.
16. **Rajkumar SV et al.**
Combination therapy with lenalidomide plus dexamethasone (Rev/Dex) for newly diagnosed myeloma.
Blood 2005; 106: 4050–4053.
17. **Garban F et al.**
Prospective comparison of autologous stem cell transplantation followed by dose-reduced allograft (IFM99–03 trial) with tandem autologous stem cell transplantation (IFM99–04 trial) in high-risk de novo multiple myeloma.
Blood 2006; 107: 3474–3480.
18. **Richardson PG et al.**
A randomized phase 2 study of lenalidomide therapy for patients with relapsed or relapsed and refractory multiple myeloma.
Blood 2006; 108: 3458–3464.
19. **Manier S., Leleu X.**
Myélome multiple : diagnostic clinique et perspective de traitement. Recommandations de l'International Myeloma Working Group (IMWG).
Immunoanal Biol Spec (2011); 26: 125–36

20. **Charlot-Lambrecht.I et al**
Myélome multiple.
Appareil locomoteur, 14-027-B-10, (2011) p : 1-12
21. **Jego G et al**
Reactive plasmocytoses are expansions of plasmablasts retaining the capacity to differentiate into plasma cells.
Blood, (1999) 94:701-712
22. **Decaux.O et al**
Anomalies génétiques dans le myélome : rôle dans l'oncogenèse et implications pronostiques
La Revue de médecine interne 28 (2007) 677-681
23. **Bergsagel PL, Kuehl W.**
Chromosom translocation in Multiple Myeloma,
Oncogene 2001; 20: 5611-5622.
24. **Fonseca R et al.,**
International Myeloma Working Group. Molecular Classification of multiple myeloma:
Spotlight Review Leukemia Dec 2009; 23(12): 2210-21.
25. **Gaik.M et al**
Risk Stratification in Multiple Myeloma.
Curr Hematol Malig Rep. 2016 Apr; 11(2):137-47.
26. **Fonsesca R. et al.**
Genomic abnormalities in monoclonal gammopathy of undetermined significance.
Blood 2002; 100: 1417-24.
27. **Berenson J.R et al.**
Etiology of multiple myeloma: What's new?
Seminars in Oncology October 1999; 26 (25), suppl 13: 2-9.
28. **Shaughnessy J.**
Amplification and overexpression of CKS1B at chromosome band 1q21 is associated with reduced levels of p27 (Kip 1) and an aggressive clinical course in multiple myeloma .
Hematology (Am Soc Hematol Educ Program) 2005; 10(suppl.1) : 117- 26.

- 29. Drach J. et al.**
Presence of ap53 gene deletion in patient with multiple myeloma predicts of short survival after conventional dose chemotherapy.
Blood 1998; 92: 802–9.
- 30. Xiong W. et al.**
An analysis of TP53 loss and the identification of potential noval transcription targets of TP53 in Multiple Myeloma.
Blood 2008 Nov 15; 112(10): 4235–46.
- 31. Facon.T, I Youb–Agha–xleleu,**
Encyclopédie Médico–chirurgicale,
(2003) 13–014–E–10.
- 32. Bladé J, et al**
Extramedullary involvement in multiple myeloma.
Haematologica 2012 (97) : 1618–1619.
- 33. Georgii–Hemming P et al.**
Insulin–like growth factor I is a growth and survival factor inhuman multiple myeloma cell lines.
Blood 1996; 88: 2250–2258.
- 34. Bruno B. et al.**
Novel targeted drugs for the treatment of multiple myeloma: from bench to bedside.
Leukemia 2005; 19(10):1729–38.
- 35. Bataille.R.**
The multiple myeloma bone eco–system and its relation to oncogenesis.
Morphologie (2015) 99, 31—37.
- 36. Sfiridaki et al.**
Angiogenesis–Related Cytokines, RANKL, and Osteoprotegerin in Multiple Myeloma Patients in Relation to Clinical Features and Response to Treatment.
Mediators of Inflammation 2011: 1–7.
- 37. Silvestris. F et al.**
Negative regulation of erythroblast maturation by Fas–L(+)/TRAIL(+) highly malignant plasma cells: a major pathogenetic mechanism of anemia in multiple myeloma .
Blood 2002; 99: 1305–13.

- 38. Willan.J et al.**
Multiple myeloma in the very elderly patient: challenges and solutions.
Clinical Interventions in Aging 2016;11 423-435.
- 39. Huang ZQ, Sanders PW.**
Localization of a single binding site for immunoglobulin light chain on human Tamm-Horsfall glycoprotein.
Clin Invest 1997; 99: 732-736.
- 40. Ying WZ, Sanders PW.**
Mapping the binding domain of immunoglobulin light chain for Tamm-Horsfall protein
Am J Pathol 2001; 158: 1859-1866.
- 41. Bouscary D et al.**
Myélome multiple. EncyclMédChir.
Appareil locomoteur, 14-027-B-20, 2003,9 p.
- 42. Dember.L.M,**
Amyloidosis-associated kidney disease,
J Am SocNephrol. (2006) 17 ; p :3458-3471.
- 43. Jacobson J et al.**

A new staging system for multiple myeloma patients based on the Southwest Oncology Group (SWOG) experience.

J Haematol. 2003; 122: 441-450.
- 44. Collection Hippocrate.**
Hématologie, Rhumatologie, Cancérologie
Myélome multiple des os (2005) 1-10-166.
- 45. Mon conduit M et al.**
Le myélome multiple.
Encyclopédie Médico Chirurgicale 2003; 7-989.
- 46. Sawamura.M, Murayama.K, et al ;**
Plasma cell leukaemia with alpha-interferon therapy in myeloma.
Br J Haematol. 1992;82:631.

- 47. Avet-Loiseau H.**
Bilan d'une gammopathie monoclonale.
La lettre du Rhumatologue 2008 ; 343.
- 48. Delorme, Stefan, and Andrea Baur-Melnyk.**
Imaging in Multiple Myeloma." Recent results in Cancer Research. Fortschritte Der Krebsforschung.
Progrès Dans Les Recherches Sur Le Cancer (2011) 183: 133-47.
- 49. Lutje S, et al**
MRI and FDG-PET/CT in diagnosing staging and therapeutical evaluation of patients with multiple myeloma.
Ann Hematol (2009); 88: 1161-8.
- 50. Baur-Melnyk A, et al**
Whole-body MRI versus whole-body MDCT for staging of multiple myeloma.
AJR Am J Roentgenol (2008); 190: 1097-104.
- 51. Mariette, et al.**
Prognostic Value of Vertebral Lesions Detected by Magnetic Resonance Imaging in Patients with Stage I Multiple Myeloma
British Journal of Haematology (1999) 104 (4): 723-29.
- 52. Hillengass J, et al**
Prognostic significance of focal lesions in whole-body magnetic resonance imaging in patients with asymptomatic multiple myeloma.
J Clin Oncol. 2010;28(9):1606-1610
- 53. Rajkumar.VS et al**
Multiple Myeloma: Diagnosis and Treatment
Mayo Clin Proc. 2016 ; 91(1):101-119.
- 54. Chawla SS et al**
Clinical course and prognosis of non-secretory multiple myeloma.
Eur J Haematol. 2015;95(1):57-64.
- 55. Fonseca R, Blood E, Rue M.**
Clinical and biologie implications of recurrent genomic aberrations in myeloma.
Blood (2003); 101: 4569-75.

- 56. Leleu.X , Facon .T.**
Traitement du myélome multiple : Synthèse de communication en séance plénière : gammopathies monoclonales.
La Revue de médecine interne (2013) 34S : A11-A15.
- 57. Wester.R ,Sonneveld.P.**
Innovations in treatment and response evaluation in multiple myeloma.
haematologica 2016 ; 101(5).
- 58. Lee.H et al**
The Korean Multiple Myeloma Working Party (KMMWP). The clinical impact of thalidomide maintenance after autologous stem cell transplantation in patients with newly diagnosed multiple myeloma in real clinical practice of Korea.
Ann Hematol 2016 May ; 95(6) : 911-9
- 59. Fulciniti.M et al**
Deep Response in Multiple Myeloma: A Critical Review.
Biomed Research International 2015;2015:832049 7 pages.
- 60. Durie BGM et al.**
International uniform response criteria for multiple myeloma.
Leukemia 2006; 20: 1467-1473.
- 61. Anne C, Michel AD**
Myélome multiple: diagnostic et perspectives thérapeutiques.
Forum Med Suisse (2013); 13(38):746-751
- 62. Mhaskar. R, et al.**
Bisphosphonates in multiple myeloma: a network meta-analysis.
Cochrane Database Syst Rev (2012), 5:CD003188
- 63. Lahuerta JJ, et al.**
Influence of pre- and posttransplantation responses on outcome of patients with multiple myeloma: sequential improvement of response and achievement of complete response are associated with longer survival.
J ClinOncol (2008), 26:5775-5782
- 64. Attal M, et al.**
A prospective, randomized trial of autologous bone marrow transplantation and chemotherapy in multiple myeloma. Intergroupe Francais du Myelome.
N Engl J Med (1996), 335:91-97.

65. Harousseau JL, Attal M, et al.

Bortezomib plus dexamethasone is superior to vincristine plus doxorubicin plus dexamethasone as induction treatment prior to autologous stem-cell transplantation in newly diagnosed multiple myeloma: results of the IFM 2005-01 phase III trial.
J Clin Oncol (2010), 28:4621-4629.

66. Moreau P, et al.

Bortezomib plus dexamethasone versus reduced dose bortezomib, thalidomide plus dexamethasone as induction treatment before autologous stem cell transplantation in newly diagnosed multiple myeloma.
Blood (2011), 118:5752-5758; quiz 5982.

67. Richardson PG, et al.

Lenalidomide, bortezomib, and dexamethasone combination therapy in patients with newly diagnosed multiple myeloma.
Blood (2010), 116:679-686.

68. Reeder CB, et al.

Cyclophosphamide, bortezomib and dexamethasone induction for newly diagnosed multiple myeloma: high response rates in a phase II clinical trial.
Leukemia (2009), 23:1337-1341.

69. Sonneveld P, et al.

Bortezomib-based versus nonbortezomib-based induction treatment before autologous stem-cell transplantation in patients with previously untreated multiple myeloma: a meta-analysis of phase III randomized, controlled trials.
J Clin Oncol 2013;31(26):3279-87.

70. Moreau P, et al.

Comparison of 200mg/m² melphalan and 8 Gy total body irradiation plus 140mg/m² melphalan as conditioning regimens for peripheral blood stem cell transplantation in patients with newly diagnosed multiple myeloma: final analysis of the Intergroupe Francophone du Myélome randomized trial.
Blood 2002; 99: 731-5.

71. Cavo M, et al.

Prospective, randomized study of single compared with double autologous stem-cell transplantation for multiple myeloma: Bologna 96 clinical study.
J Clin Oncol 2007; 25: 2434-41.

72. **Attal.M, et al.**
single versus double autologous stem cell transplantation for multiple myeloma.
N Eng J Med 2003; 349: 2495–502.
73. **Attal .M, et al.**
Maintenance therapy with Thalidomide improves survival in patients with multiple myeloma.
Blood 2006; 108: 3289–94.
74. **Cavo M, et al**
Bortezomi thalidomide–dexamethasone is superior to thalidomide–dexamethasone as consolidation therapy after autologous hematopoietic stem cell transplantation in patients with newly diagnosed multiple myeloma.
Blood 2012;120(1):9–19.
75. **Robert Z .Orlowski, Don A. Gabriel.**
Myélome multiple Netter. Précis de médecine interne, SECTION VIII,
Affections hématologiques 2011 ; p : 594–599.
76. **Attal M, et al.**
Lenalidomide maintenance after stem–cell transplantation for multiple myeloma.
N Engl J Med 2012;366(19):1782–91.
77. **Mateos MV, et al.**
Bortezomib plus melphalan and prednisone compared with melphalan and prednisone in previously untreated multiple myeloma: updated follow–up and impact of subsequent therapy in the phase III VISTA trial.
J Clin Oncol (2010), 28:2259–2266.
78. **Mateos MV, et al.**
Bortezomib, melphalan, and prednisone versus bortezomib, thalidomide, and prednisone as induction therapy followed by maintenance treatment with bortezomib and thalidomide versus bortezomib and prednisone in elderly patients with untreated multiple myeloma: a randomized trial.
Lancet Oncol (2010), 11:934–941.
79. **Palumbo A, et al.**
Safety of thalidomide in newly diagnosed elderly myeloma patients: a meta–analysis of data from individual patients in six randomized trials.
Haematologica (2013), 98 :87–94.

- 80. Rajkumar SV, Jacobus S et al.**
Lenalidomide plus high-dose dexamethasone versus lenalidomide plus low-dose dexamethasone as initial therapy for newly diagnosed multiple myeloma: an open-label randomised controlled trial.
Lancet Oncol (2010) ; 11 p :29- 37.
- 81. Palumbo A, Anderson K.**
Multiple myeloma.
N Engl J Med (2011) ; 364 p :1046-1060.
- 82. Kyle R et al.**
American Society of Clinical Oncology 2007. Clinical practice guideline update on the role of bisphosphonates in multiple myeloma.
J. ClinOncol. 2007;25:3719-3736.
- 83. Body JJ et al.**
A study of the biological receptor activator of nuclear factor- κ B ligand inhibitor, denosumab, in patients with multiple myeloma or bone metastases from breast cancer
Clin Cancer Res. 2006;12:1221-1228.
- 84. Vallet S et al.**
Restoration of Bone Balance Via Activin a Inhibition Results in Anti-Myeloma Activity.
Blood 2008 112:645
- 85. Facon T et al.**
Anémie du myélome multiple. Incidence, mécanismes et prise en charge thérapeutique.
Oncologie 2002 ; 4 : 106-110.
- 86. Durie BG, Salmon SE.**
A clinical staging system for multiple myeloma. Correlation of measured myeloma cell mass with presenting clinical features, response to treatment, and survival.
Cancer (1975); 36: 842-54.
- 87. Munshi NC, et al**
Consensus recommendations for risk stratification in multiple myeloma: report of the International Myeloma Workshop Consensus Panel 2.
Blood 2011;117(18):4696-700.
- 88. Kimura N, et al**
A possible linkage between AMP-activated protein kinase (AMPK) and mammalian target of rapamycin (mTOR) signalling pathway.
Genes Cells. 2003;8(1):65-79.

- 89. Durie BG, et al**
Myeloma management guidelines: a consensus report from the Scientific Advisors of the International Myeloma Foundation.
Hematol J. 2003;4(6):379-98
- 90. Greipp PR, San MJ, Durie BG et al.**
International staging system for multiple myeloma.
J Clin Oncol (2005); 23: 3412-20.
- 91. Avet-Loiseau H, Attal M, Moreau P**
Genetic abnormalities and survival in multiple myeloma: the experience of the Intergroup francophone du myeloma.
Blood (2007); 109:3489-95.
- 92. Donk et al.**
Diagnosis and Risk Stratification in Multiple Myeloma. Hematol Oncol Clin N Am 28 (2014) 791-813.
- 93. Madani.A, et al**
Le myélome multiple service d'hématologie et d'oncologie pédiatrique, hôpital du 20 aout 1953, Casablanca. Mise à jour 2009.
- 94. Ferlay J et al.**
International Agency for Research on Cancer (IARC). GLOBOCAN 2002: Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide. Lyon, France: IARCPress;(2004).
- 95. Mahindra.A et al**
Multiple myeloma : biology of the disease.
Blood Reviews 2010; Suppl1: S5-S11.
- 96. Ozaki.S, et al**
Trends of survival in patients with multiple myeloma in Japan: a multicenter retrospective collaborative study of the Japanese Society of Myeloma
Blood Cancer J. 2015 Sep 18;5:e349
- 97. Ludwig H, Bolejack V, Crowley J, et al.**
Survival and years of life lost in different age cohorts of patients with multiple myeloma.
J Clin Oncol 2010;28:1599-605.
- 98. Registre des cancers de rabat 2005.**

- 99. Bahamida.B ,Saidani.M et al.**
Myélome multiple et atteinte rénale : étude descriptive à propos de 92 cas, Néphrologie, CHU Beni-Messous, Algérie.
Epidémiologie / Néphrologie & Thérapeutique 11 (2015) 428-443.
- 100. Brahem .M et al.**
Myélome multiple : étude descriptive de 94 cas, 72e Congrès de la Société nationale française de médecine interne.
La Revue de médecine interne 36S (2015) A100-A211.
- 101. Elherrar.S, Benzakour.M et al**
Myélome multiple : profil clinique et paraclinique en médecine interne.
La revue de médecine interne Vol 34 – N° S2 p : A96-A97 – décembre 2013.
- 102. Kyle R.A. et al.**
Multiple myeloma : Review of 869 cases.
Mayo Clini Proc, jan 1975, vol 50: 29-40 :21-33.
- 103. Kristinsson .SY et al.**
Patterns of survival in Multiple Myeloma: A Population- Based Study of Patients Diagnosed in Sweden From 1973 to 2003.
Journal of Clinival Oncology 2007; 25(15): 1993-1999.
- 104. Bouataya.A et al .**
Myélome multiple : aspect clinique, diagnostic biologique et pronostic
Immuno-analyse et biologie spécialisée (2013) 28, p 30-35.
- 105. Bouaouad.M.**
Myélome multiple (à propos de 40 cas). Thèse de Médecine N°: 113 /2011 p145.
- 106. Duvauferrier.R et al.**
Place actuelle du scanner et de l'IRM corps entier dans le myélome multiple,
Journale de radiologie diagnostic et interventionnelle (2013) 94, p : 175-189.
- 107. Bouterfas.B.**
Atteinte rénale au cours du myélome multiple : résultat d'une étude monocentrique au CHU de Sidi Bel Abbé, Algérie.
Communications affichées / Néphrologie & Thérapeutique 10 (2014) 331-378.

108. Laanania.A et al

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

La revue de médecine interne; Vol 34 – N° S2 P. A96 – décembre 2013.

109. Ndomocrah.A et al.

Aspects épidémiologiques–cliniques–radiologiques, thérapeutiques et évolutifs du myélome multiple à l'hôpital de l'amitié de BANGUI.

J Afr Imag Méd 2013; (5), 3: 159–163.

110. Ngoné.G.

Myélome multiple: Aspects cliniques et évolutifs (à propos de 22 observations colligées à la clinique Médicale I CHU Aristide le Dantec) Thèse de médecine Dakar 2001, N° 39p101.

111. El Mezouar I

Myélome multiple (à propos de 58 cas).

Thèse de Médecine N°060/2010 : 199 p.

112. Yee TT et al.

Multiple myeloma and human immunodeficiency virus-1 (HIV-1) infection.

Am J Hematol 2001; 66: 123–125.

113. RiccardiA et al.

Changing clinical presentation of multiple myeloma.

Eur J Cancer 1991 ; 27 : 1401–1405.

114. Chombart.B et al

Factors useful for predicting survival of myeloma patients in everyday practice. A 10-year study of 148 patients older than 55 years

Revue du Rhumatisme 2005 ; 72 : 1299–1305.

115. Makni H, Gargouri J.

Analyse cytologique et immunologique de 40 cas de myélome multiple.

La Tunisie médicale, Décembre 1994 ; 72 (12) : 707–712.

116. Chkir .S et al.

Le myélome multiple : à propos de 25 cas.

Ann Gerontol 2010 ; 3(1) : 41–4.

117. Bauduer F, Troussard X, Delmer A.

Facteurs pronostiques du myélome multiple.

Revue de la littérature. Bulletin de Cancer, 1993, 80 : 1035–1042.

118. Kyle RA et al.

Review of 1027 patients with newly diagnosed multiple myeloma.
Mayo Clin Proc 2003; 78:21–33.

119. Eschard J.P, Pignon B.

Facteurs pronostiques et surveillance du myélome.
La Revue de Médecine Interne, 1992 ; 13 : 273–277.

120. Decaux.D, Karras.A.

Actualités dans le myélome multiple : critères de réponse internationaux et complications rénales.
La revue de Médecine interne, Décembre 2009 (30) ; p :1080–1083.

قسم الطبيب

اقسم بالله العظيم

أن أراقب الله في مهنتي.

وأن أصون حياة الإنسان في كافة أدوارها في كل الظروف والأحوال

بأذلة وسعي في استنقاذها من الهلاك والمرض والألم والقلق.

وأن أحفظ للناس كرامتهم، وأستر عورتهم، وأكتم سرهم.

وأن أكون على الدوام من وسائل رحمة الله، بأذلة رعايتي الطبية للقريب والبعيد، للصالح والطالح، والصديق والعدو.

وأن أثار على طلب العلم، أسخره لنفع الإنسان .. لا لأذاه.

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

مُتعاونين على البر والتقوى.

وأن تكون حياتي مصداق إيماني في سري وعلانياتي ،

نقية مما يشينها تجاه الله ورسوله والمؤمنين.

والله على ما أقول شهيد

النقيوم المتعدد

ل 40 حالة

الأطروحة

قدمت ونوقشت علانية 2016 / 07 / 12

من طرف

السيدة اسماء الحوزي

المزداة 15/06/1988 بابن جرير

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية:

النقيوم - المصوريات النخاعية - تصوير النخاع العظمي - تحلل العظام - اعتلال غامائي

اللجنة

الرئيس

ل.السعدوني

السيد

أستاذ في الطب الباطني

المشرف

م.شكور

السيد

أستاذ في أمراض الدم

ص. شلاق

السيدة

أستاذة مبرزة في الكيمياء الحيوية

الحكام

م. ايت عمرو

السيد

أستاذ مبرز في أمراض الدم

ل.ارسلان

السيدة

أستاذة مبرزة في علم الميكروبات والفيروسات