



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

Année 2020

Thèse N° 070

**Gammopathies monoclonales et atteintes rénales:
profil clinique et évolutif à partir d'une étude
prospective sur une année**

THÈSE

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 24/09/2020

PAR

Mlle. Nadia LAKHOUAJA

Née Le 02/04/1994 à Djerba

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MÉDECINE

MOTS-CLÉS

Gammopathies monoclonales – Atteintes rénales – Myélome multiple

JURY

Mme. L. ESSAADOUNI

Professeur de Médecine Interne

PRESIDENT

Mme. I. LAOUAD

Professeur de Néphrologie

RAPPORTEUR

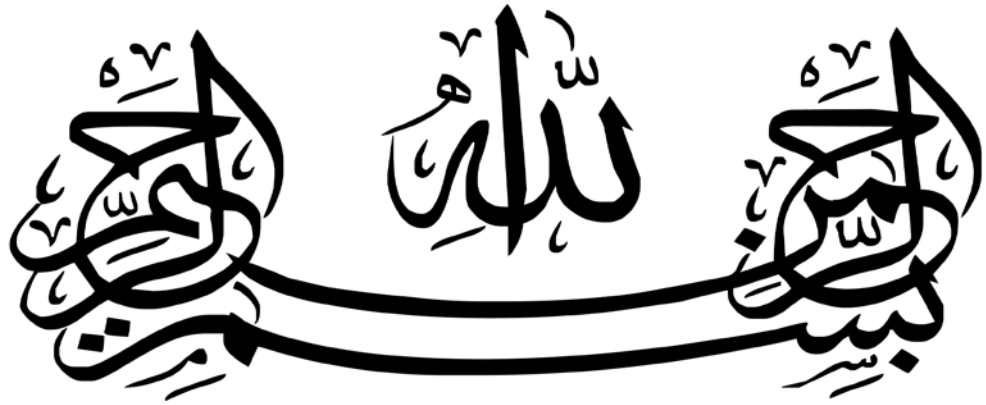
M. I. TAZI

Professeur d'Hématologie Clinique

M. A. BOUKHIRA

Professeur de Biochimie-Chimie

} **JUGES**



"رب أوزعني أن أشكر نعمتك التي
أنعمت عليّ وعلى والديّ وأن أعمل
صالحاً ترضاه وأصلح لي في ذريّتي إني
تبت إليك وإني من المسلمين"

سورة الأحقاف الآية 15



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.

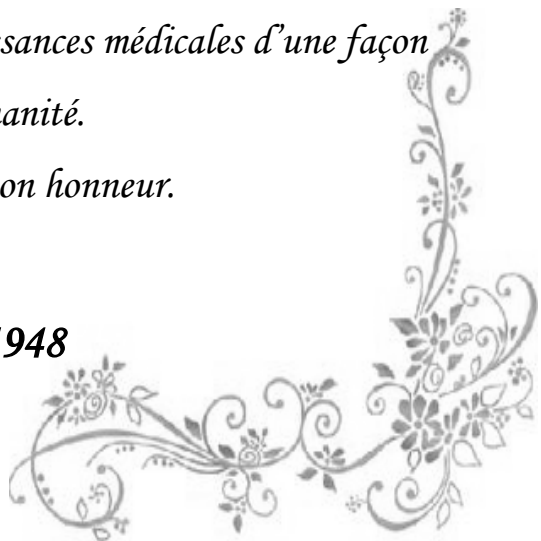
Aucune considération de religion, de nationalité, de race, aucune considération politique et sociale, ne s'interposera entre mon devoir et mon patient.

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. Badie Azzaman MEHADJI

: Pr. Abdelhaq ALAOUI YAZIDI

ADMINISTRATION

Doyen

: Pr. Mohammed BOUSKRAOUI

Vice doyen à la Recherche et la Coopération

: Pr. Mohamed AMINE

Vice doyen aux Affaires Pédagogiques

: Pr. Redouane EL FEZZAZI

Secrétaire Générale

: Mr. Azzeddine EL HOUDAIGUI

Professeurs de l'enseignement supérieur

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
ABKARI Imad	Traumato- orthopédie	FAKHIR Bouchra	Gynécologie- obstétrique
ABOU EL HASSAN Taoufik	Anesthésie- réanimation	FINECH Benasser	Chirurgie - générale
ABOUCHADI Abdeljalil	Stomatologie et chir maxillo faciale	FOURAJI Karima	Chirurgie pédiatrique
ABOULFALAH Abderrahim	Gynécologie- obstétrique	GHANNANE Houssine	Neurochirurgie
ABOUSSAIR Nisrine	Génétique	GHOUNDALE Omar	Urologie
ADALI Imane	Psychiatrie	HACHIMI Abdelhamid	Réanimation médicale
ADERDOUR Lahcen	Oto- rhino- laryngologie	HAJJI Ibtissam	Ophtalmologie
ADMOU Brahim	Immunologie	HAROU Karam	Gynécologie- obstétrique
AGHOUTANE El Mouhtadi	Chirurgie pédiatrique	HOCAR Ouafa	Dermatologie
AIT AMEUR Mustapha	Hématologie Biologique	JALAL Hicham	Radiologie
AIT BENALI Said	Neurochirurgie	KAMILI El Ouafi El Aouni	Chirurgie pédiatrique
AIT BENKADDOUR Yassir	Gynécologie- obstétrique	KHALLOUKI Mohammed	Anesthésie- réanimation
AIT-SAB Imane	Pédiatrie	KHATOURI Ali	Cardiologie
AKHDARI Nadia	Dermatologie	KHOUCHANI Mouna	Radiothérapie
ALAOUI Mustapha	Chirurgie- vasculaire périphérique	KISSANI Najib	Neurologie
AMAL Said	Dermatologie	KOULALI IDRISSI Khalid	Traumato- orthopédie
AMINE Mohamed	Epidémiologie- clinique	KRATI Khadija	Gastro- entérologie
AMMAR Haddou	Oto-rhino-laryngologie	KRIET Mohamed	Ophtalmologie
AMRO Lamyae	Pneumo- phtisiologie	LAGHMARI Mehdi	Neurochirurgie
ANIBA Khalid	Neurochirurgie	LAKMICHI Mohamed Amine	Urologie

ARSALANE Lamiae	Microbiologie –Virologie	LAOUAD Inass	Néphrologie
ASMOUKI Hamid	Gynécologie– obstétrique	LOUHAB Nisrine	Neurologie
ASRI Fatima	Psychiatrie	LOUZI Abdelouahed	Chirurgie – générale
BASRAOUI Dounia	Radiologie	MADHAR Si Mohamed	Traumato– orthopédie
BASSIR Ahlam	Gynécologie– obstétrique	MANOUDI Fatiha	Psychiatrie
BELKHOUE Ahlam	Rhumatologie	MANSOURI Nadia	Stomatologie et chiru maxillo faciale
BEN DRISS Laila	Cardiologie	MAOULAININE Fadl mrabih rabou	Pédiatrie (Neonatalogie)
BENCHAMKHA Yassine	Chirurgie réparatrice et plastique	MATRANE Aboubakr	Médecine nucléaire
BENELKHAÏAT BENOMAR Ridouan	Chirurgie – générale	MOUAFFAK Youssef	Anesthésie – réanimation
BENHIMA Mohamed Amine	Traumatologie – orthopédie	MOUDOUNI Said Mohammed	Urologie
BENJILALI Laila	Médecine interne	MOUFID Kamal	Urologie
BENZAROUEL Dounia	Cardiologie	MOUTAJ Redouane	Parasitologie
BOUAITY Brahim	Oto–rhino– laryngologie	MOUTAOUAKIL Abdeljalil	Ophtalmologie
BOUCHENTOUF Rachid	Pneumo– phtisiologie	MSOUGGAR Yassine	Chirurgie thoracique
BOUGHALEM Mohamed	Anesthésie – réanimation	NAJEB Youssef	Traumato– orthopédie
BOUKHANNI Lahcen	Gynécologie– obstétrique	NARJISS Youssef	Chirurgie générale
BOUKHIRA Abderrahman	Biochimie – chimie	NEJMI Hicham	Anesthésie– réanimation
BOUMZEBRA Drissi	Chirurgie Cardio– Vasculaire	NIAMANE Radouane	Rhumatologie
BOURRAHOUE Aicha	Pédiatrie	NOURI Hassan	Oto rhino laryngologie
BOURROUS Monir	Pédiatrie	OUALI IDRISSE Mariem	Radiologie
BOUSKRAOUI Mohammed	Pédiatrie	OULAD SAIAD Mohamed	Chirurgie pédiatrique
CHAFIK Rachid	Traumato– orthopédie	QACIF Hassan	Médecine interne
CHAKOUR Mohamed	Hématologie Biologique	QAMOUISS Youssef	Anesthésie– réanimation
CHELLAK Saliha	Biochimie– chimie	RABBANI Khalid	Chirurgie générale
CHERIF IDRISSE EL GANOUNI Najat	Radiologie	RADA Nouredine	Pédiatrie
CHOULLI Mohamed Khaled	Neuro pharmacologie	RAIS Hanane	Anatomie pathologique
DAHAMI Zakaria	Urologie	RAJI Abdelaziz	Oto–rhino–laryngologie
DRAISS Ghizlane	Pédiatrie	ROCHDI Youssef	Oto–rhino– laryngologie

EL ADIB Ahmed Rhassane	Anesthésie–réanimation	SAIDI Halim	Traumato– orthopédie
EL ANSARI Nawal	Endocrinologie et maladies métaboliques	SAMKAOUI Mohamed Abdenasser	Anesthésie– réanimation
EL BARNI Rachid	Chirurgie– générale	SAMLANI Zouhour	Gastro– entérologie
EL BOUCHTI Imane	Rhumatologie	SARF Ismail	Urologie
EL BOUIHI Mohamed	Stomatologie et chir maxillo faciale	SORAA Nabila	Microbiologie – Virologie
EL FEZZAZI Redouane	Chirurgie pédiatrique	SOUMMANI Abderraouf	Gynécologie– obstétrique
EL HAOURY Hanane	Traumato– orthopédie	TASSI Noura	Maladies infectieuses
EL HATTAOUI Mustapha	Cardiologie	TAZI Mohamed Illias	Hématologie– clinique
EL HOUDZI Jamila	Pédiatrie	YOUNOUS Said	Anesthésie– réanimation
EL IDRISSE SLITINE Nadia	Pédiatrie	ZAHLANE Kawtar	Microbiologie – virologie
EL KARIMI Saloua	Cardiologie	ZAHLANE Mouna	Médecine interne
EL KHAYARI Mina	Réanimation médicale	ZAOUI Sanaa	Pharmacologie
EL MGHARI TABIB Ghizlane	Endocrinologie et maladies	ZIADI Amra	Anesthésie – réanimation
ELFIKRI Abdelghani	Radiologie	ZOUHAIR Said	Microbiologie
ESSAADOUNI Lamiaa	Médecine interne	ZYANI Mohammed	Médecine interne
FADILI Wafaa	Néphrologie		

Professeurs Agrégés

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
ABIR Badreddine	Stomatologie et Chirurgie maxillo facial	HAZMIRI Fatima Ezzahra	Histologie – Embryologie – Cytogénétique
ADARMOUCH Latifa	Médecine Communautaire (médecine préventive, santé publique et hygiène)	IHBIBANE fatima	Maladies Infectieuses
AISSAOUI Younes	Anesthésie – réanimation	KADDOURI Said	Médecine interne
AIT BATAHAR Salma	Pneumo– phtisiologie	LAHKIM Mohammed	Chirurgie générale
ALJ Soumaya	Radiologie	LAKOUICHMI Mohammed	Stomatologie et Chirurgie maxillo faciale
ATMANE El Mehdi	Radiologie	MARGAD Omar	Traumatologie – orthopédie
BAIZRI Hicham	Endocrinologie et maladies métaboliques	MEJDANE Abdelhadi	Chirurgie Générale
BELBACHIR Anass	Anatomie– pathologique	MLIHA TOUATI	Oto–Rhino –

		Mohammed	Laryngologie
BELBARAKA Rhizlane	Oncologie médicale	MOUHSINE Abdelilah	Radiologie
BENJELLOUN HARZIMI Amine	Pneumo- phtisiologie	NADER Youssef	Traumatologie – orthopédie
BENALI Abdeslam	Psychiatrie	OUBAHA Sofia	Physiologie
BSISS Mohamed Aziz	Biophysique	RBAIBI Aziz	Cardiologie
CHRAA Mohamed	Physiologie	SAJIAI Hafsa	Pneumo- phtisiologie
DAROUASSI Youssef	Oto-Rhino – Laryngologie	SALAMA Tarik	Chirurgie pédiatrique
EL AMRANI Moulay Driss	Anatomie	SEDDIKI Rachid	Anesthésie – Réanimation
EL HAOUATI Rachid	Chirurgie Cardiovasculaire	SERGHINI Issam	Anesthésie – Réanimation
EL KHADER Ahmed	Chirurgie générale	TOURABI Khalid	Chirurgie réparatrice et plastique
EL MEZOUARI El Moustafa	Parasitologie Mycologie	ZARROUKI Youssef	Anesthésie – Réanimation
EL OMRANI Abdelhamid	Radiothérapie	ZEMRAOUI Nadir	Néphrologie
FAKHRI Anass	Histologie- embyologie cytogénétique	ZIDANE Moulay Abdelfettah	Chirurgie Thoracique
GHAZI Mirieme	Rhumatologie		

Professeurs Assistants

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
ABDELFETTAH Youness	Rééducation et Réhabilitation Fonctionnelle	ELOUARDI Youssef	Anesthésie réanimation
ABDOU Abdessamad	Chiru Cardio vasculaire	ELQATNI Mohamed	Médecine interne
AIT ERRAMI Adil	Gastro-entérologie	ESSADI Ismail	Oncologie Médicale
AKKA Rachid	Gastro – entérologie	FDIL Naima	Chimie de Coordination Bioorganique
ALAOUI Hassan	Anesthésie – Réanimation	FENNANE Hicham	Chirurgie Thoracique
AMINE Abdellah	Cardiologie	GHOZLANI Imad	Rhumatologie
ARABI Hafid	Médecine physique et réadaptation fonctionnelle	HAJJI Fouad	Urologie
ARSALANE Adil	Chirurgie Thoracique	HAMMI Salah Eddine	Médecine interne
ASSERRAJI Mohammed	Néphrologie	Hammoune Nabil	Radiologie
AZIZ Zakaria	Stomatologie et chirurgie maxillo faciale	JALLAL Hamid	Cardiologie
BAALLAL Hassan	Neurochirurgie	JANAH Hicham	Pneumo- phtisiologie

BABA Hicham	Chirurgie générale	LAFFINTI Mahmoud Amine	Psychiatrie
BELARBI Marouane	Néphrologie	LAHLIMI Fatima Ezzahra	Hématologie clinique
BELFQUIH Hatim	Neurochirurgie	LAHMINI Widad	Pédiatrie
BELGHMAIDI Sarah	OPhtalmologie	LALYA Issam	Radiothérapie
BELHADJ Ayoub	Anesthésie – Réanimation	LOQMAN Souad	Microbiologie et toxicologie environnementale
BELLASRI Salah	Radiologie	MAHFOUD Tarik	Oncologie médicale
BENANTAR Lamia	Neurochirurgie	MILOUDI Mohcine	Microbiologie – Virologie
BENNAOUI Fatiha	Pédiatrie	MOUNACH Aziza	Rhumatologie
BOUCHENTOUF Sidi Mohammed	Chirurgie générale	NAOUI Hafida	Parasitologie Mycologie
BOUKHRIS Jalal	Traumatologie – orthopédie	NASSIH Houda	Pédiatrie
BOUTAKIOUTE Badr	Radiologie	NASSIM SABAH Taoufik	Chirurgie Réparatrice et Plastique
BOUZERDA Abdelmajid	Cardiologie	NYA Fouad	Chirurgie Cardio – Vasculaire
CHETOUI Abdelkhalek	Cardiologie	OUEIRAGLI NABIH Fadoua	Psychiatrie
CHETTATI Mariam	Néphrologie	OUMERZOUK Jawad	Neurologie
DAMI Abdallah	Médecine Légale	RAISSI Abderrahim	Hématologie clinique
DOUIREK Fouzia	Anesthésie–réanimation	REBAHI Houssam	Anesthésie – Réanimation
EL- AKHIRI Mohammed	Oto- rhino- laryngologie	RHARRASSI Isam	Anatomie–patologique
EL AMIRI My Ahmed	Chimie de Coordination bio-organique	SAOUAB Rachida	Radiologie
EL FADLI Mohammed	Oncologie médicale	SAYAGH Sanae	Hématologie
EL FAKIRI Karima	Pédiatrie	SEBBANI Majda	Médecine Communautaire (médecine préventive, santé publique et hygiène)
EL HAKKOUNI Awatif	Parasitologie mycologie	TAMZAOURTE Mouna	Gastro – entérologie
EL HAMZAOUI Hamza	Anesthésie réanimation	WARDA Karima	Microbiologie
EL KAMOUNI Youssef	Microbiologie Virologie	ZBITOU Mohamed Anas	Cardiologie
ELBAZ Meriem	Pédiatrie	ZOUIZRA Zahira	Chirurgie Cardio-vasculaire

LISTE ARRÊTÉE LE 24/09/2019



DÉDICACES



*Toutes les lettres ne sauraient trouver les mots qu'il faut...
Tous les mots ne sauraient exprimer ma gratitude,
mon amour, mon respect, et ma reconnaissance...
C'est tout simplement que...*



Je dédie cette thèse à...

*A Allâh le tout puissant
Qui m'a guidé dans le bon chemin
Louanges et remerciements
Pour sa Clémence et sa Miséricorde*

Avec l'expression de ma reconnaissance, je dédie ce modeste travail à ceux qui, quels que soient les termes embrassés, je n'arriverai jamais à leur exprimer mon amour sincère.

A la femme qui a souffert sans me laisser souffrir, à la femme qui n'a jamais dit non à mes exigences et qui n'a épargné aucun effort pour me rendre heureuse,

A mon adorable mère : LAKHOUAJA Baccouche Raoudha

A la plus douce et la plus merveilleuse de toutes les mamans. A la personne qui m'a tant donné sans compter. Aucun hommage ne saurait transmettre à sa juste valeur tout l'amour et le respect que je te porte.

Sans toi, je ne suis rien, mais grâce à toi je deviens Médecin. Je te dédie ce travail qui grâce à toi a pu voir le jour. Il concrétise ton rêve le plus cher, qui ne représente que le fruit de tes conseils et de tes encouragements. Je ne te remercierai jamais assez pour tous les sacrifices que tu as faits pour mon éducation et mon bien être. Ton amour, ta tendresse, ta patience, ta générosité inégale et ta présence constante ont fait de moi ce que je suis Aujourd'hui.

Tes prières ont été pour moi le plus grand soutien tout au long du chemin.

J'espère que tu trouveras dans ces quelques lignes le témoignage de ma gratitude, ma profonde affection et mon ultime respect. J'implore Dieu le tout puissant, qu'il te préserve du mal, te procure santé et bonheur, t'accorde longue et heureuse vie, pour que je puisse te combler à mon tour. Puisse-t-il m'aider à te compenser tous les malheurs passés afin que je te rende un minimum de ce que je te dois.

J'espère que tu seras toujours fière de moi. Je t'aime ma tendre Maman, ma raison de vivre.

*A mon précieux présent de Dieu, à mon tout premier instituteur,
à l'homme qui illumine ma vie, à celui à qui je dois ma réussite.*

A mon cher père : LAKHOUAJA Mohamed Azeddine

Je ne saurais exprimer à travers ces lignes mon respect et mon amour pour toi, Papa. Tes encouragements et tes prières ont été pour moi d'un grand soutien moral tout au long de mes études. Qu'Allah te garde, te procure bonheur, santé et longue vie. J'espère être à la hauteur de tes attentes et que tu seras toujours fier de moi.

A celui qui m'a aidé à découvrir le « SAVOIR » le véritable trésor. De tous les pères, tu as été le meilleur, tu as su m'entourer d'attention, m'inculquer les valeurs nobles de la vie, m'apprendre le sens du travail, de l'honnêteté et de la responsabilité.

Le visionnaire que tu es, seras toujours pour moi l'exemple à suivre. Merci d'avoir été toujours là pour moi. Que Dieu te préserve des malheurs de la vie afin que tu demeures le flambeau illuminant mon chemin. Que je puisse marcher sur tes pas, apprendre de tes qualités humaines, de ta persévérance et de ton perfectionnisme. Les mots ne pourront jamais exprimer la profondeur de mon respect, ma considération, ma reconnaissance et mon amour éternel.

Ce travail est ton œuvre, toi qui m'a donné tant de choses et tu continues à le faire. J'aimerais pouvoir te rendre tout l'amour et la dévotion que tu m'as offerts. Une vie entière n'y suffirait pas. J'espère que ce mémoire y contribuera en partie. Je t'aime Papa.

A la mémoire de mes défunts grands-parents

Qui n'ont pas pu voir la femme que suis devenue, je sais que si vous étiez encore parmi nous, vous auriez été fières et très satisfaits. Puisse Dieu le tout puissant, vous accorde sa clémence, sa miséricorde et vous accueille dans son saint Paradis.

A ma chère grand-mère

Avec toute mon affection, je te remercie pour tes encouragements et tes prières qui m'ont été d'un grand soutien. Qu'Allah le tout puissant te procure santé, bonheur et te garde auprès de nous.

A Ma Très Chère Sœur : LAKHOUAJA Zineb

Que ce travail soit le témoignage tangible de mon affection et de mes profonds sentiments fraternels. Tu as toujours été pour moi l'amie, la sœur et la confidente sur qui je peux compter. Merci pour tous ces bons moments partagés. A nos fous rires et à nos pleurs. Que Dieu garde cette grande complicité et préserve notre union. Je te souhaite tout le bonheur et le succès.

A Mon Très Cher Frère : LAKHOUAJA Mohamed Mourad

Je ne peux trouver les mots justes et sincères pour t'exprimer mon affection et mes pensées, tu es pour moi le frère et l'ami sur qui je peux compter. Merci d'avoir été présent toutes les maintes fois où j'ai pu inonder les mouchoirs de larmes salées. Merci pour ta générosité, ta compréhension et ta gentillesse inégale. A tous nos merveilleux souvenirs passés. Je te souhaite tout le bonheur et le succès.

Mes adorables Zineb et Mourad, votre encouragement et votre soutien m'étaient la bouffée d'oxygène, Merci d'avoir toujours été à mes côtés dans les moments pénibles, de solitude et de souffrance. Vous êtes ma force et ma faiblesse. Que Dieu vous garde et vous protège. Que je sois fière de vous dans le futur proche en vous voyant de grands médecins à votre tour. En témoignage de mon amour dévoué et de ma grande affection, je vous prie de trouver dans ce travail l'expression de mon estime et mon sincère attachement.

A mes tantes, oncles et à tous mes cousins et cousines

Je rends un valeureux hommage à tous les proches de ma famille, je vous remercie profondément pour vos conseils, vos encouragements et votre soutien tout au long de mon parcours. Je vous dédie ce travail, en témoignage de mes sentiments les plus sincères et affectueux. Puisse Allah vous procurer santé, bonheur et réussite.

A ma chère amie et deuxième sœur LAHROUGUI Asmâa

Merci d'être à mes côtés depuis toutes ces années. Merci de m'accepter telle que je suis. Merci d'avoir su me soutenir dans les moments difficiles et de toujours croire en moi quelques soient les circonstances. J'ai trouvé en toi le refuge de mes chagrins et mes secrets. A tous les moments formidables que nous avons partagés. A tous nos souvenirs nostalgiques, nos fous rires et nos blessures. Je te dédie ce travail en hommage à la complicité qui nous unit, à cette belle amitié qui illumine ma vie, à ce cœur en or qui ne finira jamais de susciter mon admiration et mon profond respect.

A ma chère et aimable amie TAOUIL Chadyne

Merci pour ton amour cordial et ton appui moral. Tu es la bonté elle-même, tu représentes en ton humble personne l'amitié au vrai sens du terme. Merci de m'avoir toujours soutenue tout au long du chemin. Tous les écrits ne sauront dévoiler tout le respect et l'affection que je te porte. Je te souhaite de goûter tout le bonheur du monde. Que Dieu te garde ma chère amie, qu'il t'offre son paradis en couronnant une longue et heureuse vie.

A ma chère et adorable amie Laparde Fatima Tezzahra

Un grand merci pour ton soutien et tes encouragements. Tu représentes une grande partie de ma vie, ton amitié m'est très chère et je ne suis jamais au bout de mes surprises avec toi. Tu es mon bonheur parmi d'autres. En souvenir des moments merveilleux que nous avons passés et des liens solides qui nous unissent. Que ce travail soit une déclaration de tout l'amour que je te porte. Je te souhaite une vie pleine de belles aventures, de réussite et de bonheur.

A tous mes amis (es) et collègues

A tous les merveilleux moments que nous avons passés ensemble, à tous nos bons souvenirs. Je vous souhaite à tous, longue vie pleine de bonheur et de prospérité. Je vous dédie ce travail en témoignage de ma reconnaissance et mon profond respect. À ceux qui m'ont souhaité réussite et bonheur ainsi que tous ceux qui me sont chers et que j'ai omis de citer. Que ce travail soit pour moi une nouvelle fenêtre ouverte sur le monde que je voudrais parcourir.

Que les chemins de l'amour, du succès et de la prospérité m'éclairent à jamais...



REMERCIEMENTS



A notre cher Maître et Présidente de thèse :

le Professeur ESSAADOUNI Lamia

Professeur de Médecine interne

Vous nous avez fait le grand honneur d'accepter la présidence du jury de cette thèse et nous vous remercions de la confiance que vous avez bien voulu témoigner. Nous avons eu le privilège au cours de notre parcours médical, de bénéficier de votre enseignement clair et judicieux qui nous a été d'une grande aide, nous avons eu la chance de pouvoir profiter de l'étendue de votre savoir. Nous vous témoignons à travers ce modeste travail, notre profonde gratitude. Vos remarquables qualités humaines et professionnelles ont toujours suscité notre admiration. Nous vous prions de trouver dans ce travail la preuve de notre reconnaissance et l'assurance de nos sentiments respectueux.

A notre cher Maître et Rapporteur de thèse :

le Professeur LAOUAD Inass Professeur de Néphrologie

Vous nous avez honoré en nous confiant ce travail de thèse auquel vous avez grandement contribué en nous guidant, en nous conseillant et en nous consacrant une partie de votre temps précieux. Vous nous avez toujours réservé un accueil chaleureux, en dépit de vos obligations professionnelles. Merci de nous avoir assisté tout au long de ce travail. Votre bonté, votre modestie et votre dévouement pour votre profession ne peuvent que susciter en nous un grand respect ainsi qu'une grande admiration, et seront pour nous un exemple à suivre dans l'exercice de notre métier. Veuillez trouver ici cher maître, l'assurance de notre estime et de notre profonde reconnaissance.

A notre cher Maître et Juge : le Professeur TAZI Mohamed Illias

Professeur en Hématologie clinique

Nous vous remercions du grand honneur que vous nous faites en acceptant de juger notre modeste travail. Qu'il nous soit permis de témoigner à travers ces quelques lignes notre admiration à la valeur de votre rigueur ainsi que votre gentillesse, votre sympathie et votre dynamisme qui demeureront pour nous le meilleur exemple. Votre dévouement pour votre profession, nous a toujours émerveillé ainsi que vos qualités humaines et vos compétences scientifiques. Que ce travail soit pour nous l'occasion d'exprimer notre respect et notre profonde gratitude.

A notre cher Maître et Juge : le Professeur BOUKHIRA Abderrahman

Professeur de Biochimie-chimie

Nous sommes très touchés par l'amabilité avec laquelle vous avez accepté de juger ce travail. Votre sérieux, votre droiture, vos qualités humaines et votre savoir scientifique n'ont d'égale que votre sagesse, et ont toujours suscité en nous une grande admiration. Qu'il nous soit permis cher maître, de vous exprimer notre grande estime et notre profonde reconnaissance. Veuillez trouver dans ce travail l'expression de notre profond respect et de notre très haute considération.

*A tous nos enseignants de la faculté de médecine et de pharmacie de
Marrakech*

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



ABRÉVIATIONS



Liste des abréviations

GM	: Gammapathie monoclonale
MM	: Myélome multiple
MGUS	: Gammapathie monoclonale de signification indéterminée
LLC	: Leucémie lymphoïde chronique
MW	: Maladie de Waldenström
LMNH	: Lymphome malin non hodgkinien
EPS	: Electrophorèse des protéines sériques
EPU	: Electrophorèse des protéines urinaires
CLL	: Chaîne légère libre
λ	: Lambda
κ	: Kappa
Ig	: Immunoglobuline
AC	: Anticorps
Ag	: Antigène
IFS	: Immunofixation des protéines sériques
IFU	: Immunofixation des protéines urinaires
ECBU	: Examen cyto bactériologique des urines
PBJ	: Protéine de Bence-Jones
CRP	: C-reactive Protein
VS	: Vitesse de sédimentation
LDH	: Lactate deshydrogenase
IMWG	: International Myeloma Working Group
IRA	: Insuffisance rénale aigüe
IRC	: Insuffisance rénale chronique
DFG	: Débit de filtration glomérulaire
MDRD	: Modification of Diet in renal disease
AKIN	: Acute Kidney Injury Network
NKF	: National Kidney Foundation

PBR	: Ponction biopsie rénale
MO	: Microscopie optique
IFD	: Immunofluorescence directe
ME	: Microscopie électronique
NCM	: Néphropathie à cylindres myélogmateux
TDM	: Tomodensitométrie
IRM	: Imagerie par résonance magnétique
TEP	: Tomographie par émission de positron
HTA	: Hypertension artérielle
DT2	: Diabète type 2
BPCO	: Bronchopneumopathie chronique obstructive
LGM	: Lésion glomérulaire minime
DDB	: Dilatation de Bronches
TBK	: Tuberculose
OAP	: Œdème aigu du poumon
AEG	: Altération de l'état général
AINS	: Anti-inflammatoire non stéroïdien
IEC	: Inhibiteur de l'enzyme de conversion
ARA II	: Antagoniste du récepteur de l'angiotensine II
CTC	: Corticothérapie
HCO-HD	: High Cut-Off Hemodialysis
CDT	: Cyclophosphamide- Déxaméthasone-Thalidomide
VTD	: Bortézomib-Thalidomide-Déxaméthasone
MP	: Méphalan-Prédnisone
ACSP	: Autogreffe de cellules souches périphériques
VHC	: Virus de l'hépatite C
GNEC	: Glomérulonéphrite Extra-capillaire
GNMP	: Glomérulonéphrite membrano proliférative



PLAN



INTRODUCTION	1
MATERIELS ET METHODES	3
I. Type d'étude	4
II. Population cible	4
1. Critères d'inclusion	4
2. Critères d'exclusion	4
III. Recueil des données	5
IV. Paramètres étudiés	5
1. Les paramètres sociodémographiques :	5
2. Les paramètres cliniques :	5
3. Les paramètres biologiques :	5
4. Les paramètres hématologiques et radiologiques	6
5. Les paramètres anatomopathologiques :	6
6. Les modalités thérapeutiques :	6
7. Evolution :	7
V. Définitions utilisées :	7
1. Gammopathies monoclonales	7
2. Atteinte rénale	8
VI. Classification pronostique	9
VII. Critères de réponse au traitement	10
1. Critères de la réponse rénale	10
2. Critères de la réponse hématologique	10
VIII. Analyse statistique	12
IX. Considérations éthiques	13
RESULTATS	14
I. ETUDE DESCRIPTIVE	15
1. Données générales	15
2. Population étudiée	15
3. Paramètres démographiques	15
4. Paramètres cliniques	18
5. Paramètres biologiques	22
6. Paramètres hématologiques	29
7. Paramètres radiologiques	31
8. Paramètres histologiques	34
9. Classification pronostique	35
10. Modalités thérapeutiques	36
11. Évolution	38
II. ETUDE ANALYTIQUE	40
1. Facteurs prédictifs d'une mauvaise réponse rénale	40

DISCUSSION	42
I. Généralités sur les gammopathies monoclonales	43
II. Rappel sur les immunoglobulines	44
III. Méthodes diagnostiques	46
1. Electrophorèse des protéines sériques	46
2. Immunofixation des protéines sériques	47
3. Dosage pondéral des immunoglobulines	48
4. Dosage des chaînes légères circulantes	48
5. Dosage des CLL urinaires	49
IV. Atteintes rénales au cours des gammopathies monoclonales	49
1. Généralités	49
2. Classification des gammopathies monoclonales	50
V. Atteintes rénales au cours du myélome multiple	62
1. Généralités	62
2. Profil Démographique	64
3. Données cliniques	67
4. Données biologiques	70
5. Données hématologiques	75
6. Données radiologiques	77
7. Données de la PBR	82
8. Classifications pronostiques	84
9. Modalités thérapeutiques	86
10. Profil évolutif et pronostic	94
11. Facteurs prédictifs d'une mauvaise évolution rénale	97
RECOMMANDATIONS	99
CONCLUSION	103
ANNEXES	105
RÉSUMÉS	113
BIBLIOGRAPHIE	120



INTRODUCTION



Les Gammapathies monoclonales constituent un groupe très hétérogène de pathologies [1][2][3]. Plusieurs termes ont été utilisés pour les désigner notamment paraprotéinémies, dysprotéinémies ou immunoglobulinopathies [1].

Les GM appartiennent au groupe des hémopathies malignes [4]. Il s'agit de désordres caractérisés par une expansion anormale et incontrôlée d'un clone unique de lymphocytes B, de lymphoplasmocytes ou de plasmocytes sécrétant des immunoglobulines identiques dites monoclonales [3][5].

Les néphropathies associées aux gammapathies monoclonales sont variées. Elles sont liées majoritairement au dépôt ou à la précipitation d'une immunoglobuline (Ig) monoclonale entière ou d'un fragment de celle-ci, (le plus souvent une chaîne légère [CL] monoclonale), et exceptionnellement à l'activité anticorps de l'Ig monoclonale[6].

Le rein apparaît préférentiellement ciblé par ces immunoglobulines, leurs propriétés intrinsèques physicochimiques notamment du domaine variable ont été incriminées dans leur tropisme rénal, leur potentiel néphrotoxique et la diversité des lésions observées[7][8].

Ces immunoglobulines présentes dans le sang et/ou les urines, se traduisent à l'électrophorèse des protéines par un pic étroit au niveau de la zone des γ -globulines, β_2 -globulines, ou plus rarement α_2 -globulines [9].

Plusieurs manifestations cliniques et lésions histologiques rénales impliquant différents mécanismes pathologiques ont été décrites dans la littérature. En vue d'apprécier les particularités de ces atteintes dans notre contexte, nous avons mené une étude prospective au sein du service de Néphrologie du centre hospitalier universitaire Mohammed VI de Marrakech.

Notre principal objectif a consisté à déterminer l'incidence des Gammapathies monoclonales avec atteinte rénale, et de décrire le profil épidémiologique, clinique, biologique, histologique, thérapeutique et évolutif de ces atteintes, ainsi que d'étudier les différents facteurs prédictifs de mauvaise réponse rénale.

MATERIELS ET METHODES

I. Type d'étude

Notre travail est une étude prospective à visée descriptive et analytique (court terme), étalée sur une période d'une année allant de Janvier 2019 à Janvier 2020. Cette étude est réalisée au service de néphrologie du centre hospitalier universitaire Mohammed VI de Marrakech.

II. Population cible

Nous avons procédé au recrutement de nos patients selon des critères d'inclusion et d'exclusion :

1. Critères d'inclusion

Ont été inclus dans notre étude tous les patients présentant une gammapathie monoclonale révélée par une atteinte rénale, notamment une insuffisance rénale organique ou fonctionnelle (Hypercalcémie), et/ou une protéinurie persistante $\geq 0,5\text{g}/24\text{h}$ associée ou non à une hématurie, et/ou une lésion histologique évocatrice objectivée par une ponction biopsie rénale.

2. Critères d'exclusion

Ont été systématiquement exclus de notre étude : les patients présentant une atteinte rénale en rapport avec une pathologie non liée à la gammapathie monoclonale, et les patients dont les dossiers ont été perdus ou inexploitable.

III. Recueil des données

La collecte des données a été effectuée à partir des dossiers médicaux à l'aide d'une fiche d'exploitation préétablie comportant toutes les variables étudiées (Annexe 1).

IV. Paramètres étudiés

Pour chaque patient répondant aux critères d'inclusion, plusieurs paramètres ont été étudiés:

1. Les paramètres sociodémographiques :

L'âge, le sexe, les comorbidités, particulièrement celles pouvant avoir une répercussion sur le cours évolutif de l'atteinte rénale ou à risque de décompensation, les antécédents médicaux, chirurgicaux et familiaux, ainsi que les habitudes toxiques et les expositions professionnelles.

2. Les paramètres cliniques :

Les circonstances de découverte de la gammopathie monoclonale, le tableau clinique rénal et extrarénal.

3. Les paramètres biologiques :

Ces paramètres incluent ceux à visée diagnostique hématologique et révélant l'atteinte rénale:

- o la protidémie et l'albuminémie,
- o l'électrophorèse des protéines sériques,
- o l'immunofixation des protéines sériques,
- o la protéinurie de 24h,
- o l'immunofixation des protéines urinaires (IFU),

- o l'urée et la créatinine sérique,
- o l'ECBU,
- o la calcémie,
- o le taux d'hémoglobine

Et ceux à visée pronostique hématologique notamment la $\beta 2$ microglobuline, la protéine C réactive (CRP), les lactates déshydrogénase (LDH).

4. Les paramètres hématologiques et radiologiques

Ces paramètres sont à but diagnostique, et pour évaluer le pronostic hématologique, incluant les données de l'hémogramme et du myélogramme ainsi que les lésions osseuses objectivées aux radiographies standards du crâne, rachis, bassin et des membres complétées dans certaines situations par une TDM ou une IRM pour mieux apprécier l'atteinte osseuse.

5. Les paramètres anatomopathologiques :

Ont été analysés les examens anatomopathologiques réalisés chez la plupart des patients, notamment la ponction biopsie rénale (PBR). Aucun patient n'a bénéficié d'une biopsie ostéomédullaire dans notre série.

6. Les modalités thérapeutiques :

Nous avons relevé chez nos patients les différentes modalités thérapeutiques notamment le traitement symptomatique, le traitement des complications, le recours à un traitement de suppléance rénale, la chimiothérapie, ainsi qu'une éventuelle autogreffe de cellules souches hématopoïétiques.

7. Evolution :

Nos patients ont bénéficié d'un suivi régulier à chaque consultation ou hospitalisation, permettant d'apprécier l'évolution sur le plan rénal et hématologique, la tolérance de la chimiothérapie, et de déceler d'éventuelles complications.

V. Définitions utilisées :

1. Gammapathies monoclonales

Selon la définition du MM établie par l'IMWG (International Myeloma Working Group) et révisée en 2014, le diagnostic du MM est retenu devant :

- ❖ Présence d'une plasmocytose médullaire $\geq 10\%$
- ❖ Et au moins un élément caractéristique du MM :

Présence d'au moins un critère CRAB :

- **Hypercalcémie** : calcémie $> 0.25\text{mmol}$ (10mg/l) de la valeur de référence ou calcémie $> 2.75\text{ mmol/l}$ (110mg/l)
- **Insuffisance rénale** : créatinine $> 177\text{ }\mu\text{mol/L}$ ($> 20\text{ mg/l}$), ou un débit de filtration glomérulaire (DFG) mesuré ou estimé (MDRD, CKD-EPI) $< 40\text{ ml/min}$
- **Anémie** : Hb $< 10\text{ g/dl}$ ou baisse de l'hémoglobine de plus de 2 g/dl de la limite inférieure des valeurs de référence
- **Lésions osseuses** : $\geq$ une lésion ostéolytique mise en évidence par radiographie standard, TDM, IRM, ou PET-scan.

Et/ou présence d'au moins un marqueur de malignité :

- Plasmocytose médullaire $\geq 60\%$
- Ratio CLL monoclonales / CLL non monoclonales ≥ 100
- Plus d'une lésion focale à l'IRM

2. Atteinte rénale

Nous avons eu recours à plusieurs définitions pour apprécier l'atteinte rénale chez nos patients :

- ❖ Le débit de filtration glomérulaire (DFG) a été estimé par la formule MDRD (Modification of Diet in Renal Disease) : $186 \times (\text{créatinine } (\mu\text{mol/l}) \times 0,0113) - 1,154 \times \text{âge} - 0,203$ chez l'homme et $\times 0.742$ pour les femmes
- ❖ L'insuffisance rénale aiguë (IRA) a été définie selon la classification de l'Acute Kidney Injury Network (AKIN) (tableau I).

Tableau I: Stades de l'IRA selon classification de l'AKIN

Niveaux	Critères de la filtration glomérulaire	Débit urinaire
Stade 1	Créatininémie 1,5 à 2 fois supérieure à la valeur de référence, ou augmentation $\geq 0,3$ mg/dl dans un délai < 48 h	$< 0,5$ ml/kg/h pendant 6h
Stade 2	Créatininémie > 2 fois la valeur de référence	$< 0,5$ ml/kg/h pendant 12 h
Stade 3	Créatininémie > 3 fois la valeur de référence, ou créatininémie ≥ 4 mg/dl ou épuration extrarénale	$< 0,3$ ml/kg/h pendant 24h ou anurie de 12 h

- ❖ L'insuffisance rénale chronique (IRC) a été définie par un DFG inférieure à 60 ml/min/1,73 m² avec présence de marqueurs d'atteinte rénale depuis au moins 3 mois. Nous l'avons classé selon la classification Américaine de la National Kidney Foundation (NFK) (tableau II).

Tableau II: Stades de la Maladie rénale chronique selon la classification NFK

Stades	Définition	DFG (ml/min/1.73m ²)
Stade 1	MRC avec DFG normal ou élevé	≥ 90
Stade 2	MRC avec diminution minime du DFG	60–89
Stade 3	IR modérée	30–59
Stade 4	IR sévère	15–29
Stade 5	IR terminale	< 15

- ❖ Le syndrome néphrotique a été défini par une protéinurie ≥ 3 g/24h, une hypoprotidémie ≤ 60 g/l et une hypoalbuminémie ≤ 30 g/l.

- ❖ Une rémission complète a été définie par une albuminémie $> 35\text{g/l}$ et une albuminurie $< 0.3\text{ g/24h}$.
- ❖ Une rémission partielle a été définie par une diminution de l'albuminurie $\geq 50\%$ par rapport à la valeur initiale avec une albuminurie entre 0.3 et 1 g/24h.
- ❖ La protéinurie de Bence Jones (PBJ) correspond à la présence dans les urines de CLL d'immunoglobulines (Ig) pouvant être de type κ ou λ , elle témoigne d'une production excessive de chaînes légères (CL).
- ❖ L'hématurie correspond à la mise en évidence de plus de 10 hématies/ mm^3 à l'examen cytologique quantitatif des urines.

VI. Classification pronostique

Nous avons essentiellement utilisé la classification de Durie et Salmon (tableau III) pour apprécier la masse tumorale chez nos patients.

Tableau III: Classification de Durie et Salmon

Stades	Critères	Masse tumorale ($\times 10^{12}/\text{m}^2$)
Stade I	Tous les critères suivants doivent être présents : Hémoglobine $> 10\text{g/dl}$ Calcémie normale Os normal ou plasmocytome solitaire Faible taux d'Ig monoclonales : IgG sériques $< 50\text{g/l}$, IgA sériques $< 30\text{g/L}$, PBJ $< 4\text{g/24h}$	< 0.6 Faible
Stade II	Patients ne répondant ni aux critères du stade I ni aux critères du stade III	0.6–1.2 Intermédiaire
Stade III	Présence d'un ou plusieurs critères suivants : Hémoglobine $< 8.5\text{g/l}$ Calcémie $> 120\text{ mg/l}$ Multiples lésions ostéolytiques Taux élevé d'Ig monoclonales : IgG sériques $> 70\text{g/l}$, IgA sériques $> 50\text{g/l}$, PBJ $> 12\text{g/l}$	> 1.2 Elevée
Sous classification : A : Fonction rénale normale créatinine $< 20\text{ mg/l}$ B: fonction rénale altérée créatinine $\geq 20\text{ mg/l}$		

VII. Critères de réponse au traitement

L'évaluation de la réponse rénale chez les patients présentant une insuffisance rénale et de la réponse hématologique après chimiothérapie anti-myélomateuse, a été réalisée en se basant sur les critères établis par l'IMWG.

1. Critères de la réponse rénale

Tableau IV: Critères de la réponse rénale

Type de réponse rénale	DFG initial (ml/min/1.73)	Meilleure réponse (DFG ml/min/1.73)
Réponse complète	< 50	≥ 60
Réponse partielle	<15	30-59
Réponse mineure / dépendance à la dialyse	<15 15-29	12-29 30-59

2. Critères de la réponse hématologique

La réponse hématologique a été évaluée après 6 mois de traitement, en utilisant les critères suivants :

2.1. Réponse complète (RC):

- o Immunofixation des protéines sériques et urinaires normales
- o Disparition de tout plasmocytome des tissus mous
- o Plasmocytose médullaire < 5%

2.2. Réponse complète stricte (RCs):

- o Critères de la réponse complète
- o Ratio des CLL normal
- o Absence de cellules clonales médullaire en immunohistochimie ou en immunofluorescence

2.3. Très bonne réponse partielle (TBRP) :

- o Composant monoclonal détectable à l'IFS et IFU mais non détectable à l'électrophorèse
- o Ou réduction d'au moins 90% du taux sérique des composants monoclonaux, et un taux urinaire des protéines monoclonales < 100mg/24h.
- o Réduction de plus de 90 % de la différence entre la CLL monoclonale, et la CLL non monoclonale en cas de maladie uniquement mesurable par le taux sérique des CLL.

2.4. Réponse partielle (RP) :

- o Réduction d'au moins 50% du taux sérique des composants monoclonaux
- o Réduction d'au moins 90% du taux urinaire des protéines monoclonales
- o Ou taux urinaire des protéines monoclonales < 200mg/l.
- o Réduction d'au moins 50% de la différence entre la CLL monoclonale et la CLL non monoclonale, en cas de maladie uniquement mesurable par le taux sérique des CLL.

Si la protéine monoclonale n'est pas mesurable dans le sang et les urines et si les CLL sériques ne sont pas aussi mesurables :

- o Diminution d'au moins 50% de la plasmocytose médullaire à condition qu'elle soit initialement $\geq 30\%$
- o Réduction d'au moins 50% de la taille des plasmocytomes des tissus mous si présents au moment du diagnostic

2.5. Maladie stable (MS) :

- o Absence des critères d'une réponse complète, d'une réponse complète stricte, d'une très bonne réponse partielle, d'une réponse partielle et d'une maladie en progression.

2.6. Maladie en progression (MP) :

- o Augmentation de 25% par rapport à la meilleure réponse obtenue d'un ou de plusieurs des marqueurs suivants :
 - Composant monoclonal sérique (augmentation d'au moins 5g/l en valeur absolue)
 - Et/ou composant monoclonal urinaire (augmentation d'au moins 200mg/24h en valeur absolue)
 - Et/ou de la différence entre la CLL monoclonale et la CLL non monoclonale (augmentation > 10mg/l en valeur absolue), uniquement chez les patients dont la protéine monoclonale n'est pas mesurable dans le sang ou les urines
 - Plasmocytose médullaire (augmentation d'au moins en valeur absolue).
- o Apparition de nouvelles lésions osseuses ou de plasmocytomes des tissus mous ou extension des lésions osseuses ou augmentation de la taille des plasmocytomes existants.
- o Apparition d'une hypercalcémie > 115 mg/l en rapport avec la prolifération plasmocytaire sous-jacente.

VIII. Analyse statistique

Les données recueillies ont été saisies et analysées en utilisant le logiciel IBM SPSS Statistics version 20. L'analyse statistique des données a été réalisée en collaboration avec l'équipe du laboratoire d'épidémiologie de la faculté de Médecine et de Pharmacie de Marrakech.

Lors de l'analyse descriptive, nous avons exprimé les variables quantitatives en moyenne $\pm$ écart-type et les variables qualitatives en pourcentages. Les résultats ont été significatifs si $p < 0,05$.

L'analyse univariée a par la suite été utilisée pour ressortir les facteurs de risque prédictifs d'une évolution défavorable de la maladie myélomateuse en rapport avec l'atteinte rénale.

IX. Considérations éthiques

Le recueil des données a été réalisé en prenant en considération les règles d'éthique relatives au respect de la confidentialité et la protection des informations propres aux patients.



RESULTATS



I. ETUDE DESCRIPTIVE

1. Données générales

1.1. Incidence

Le Myélome multiple a constitué la principale étiologie des pics monoclonaux retrouvés dans notre série d'étude.

Nous avons recensé 23 cas de gammapathies monoclonales en rapport avec le MM, sur 235 patients hospitalisés pendant notre période d'étude d'une année au service de néphrologie du CHU Mohammed VI de Marrakech, faisant une incidence de 9%.

2. Population étudiée

Nous avons inclus dans notre étude les 23 patients présentant un MM répondant aux critères d'une atteinte rénale.

3. Paramètres démographiques

3.1. Âge

L'âge moyen de nos patients a été de $58,4 \pm 12,4$ ans, avec des extrêmes de 37 et 86 ans. Nous avons réparti nos patients en tranches d'âge, et un maximum de fréquence a été observé dans la tranche de 40 à 49 ans (figure 1).

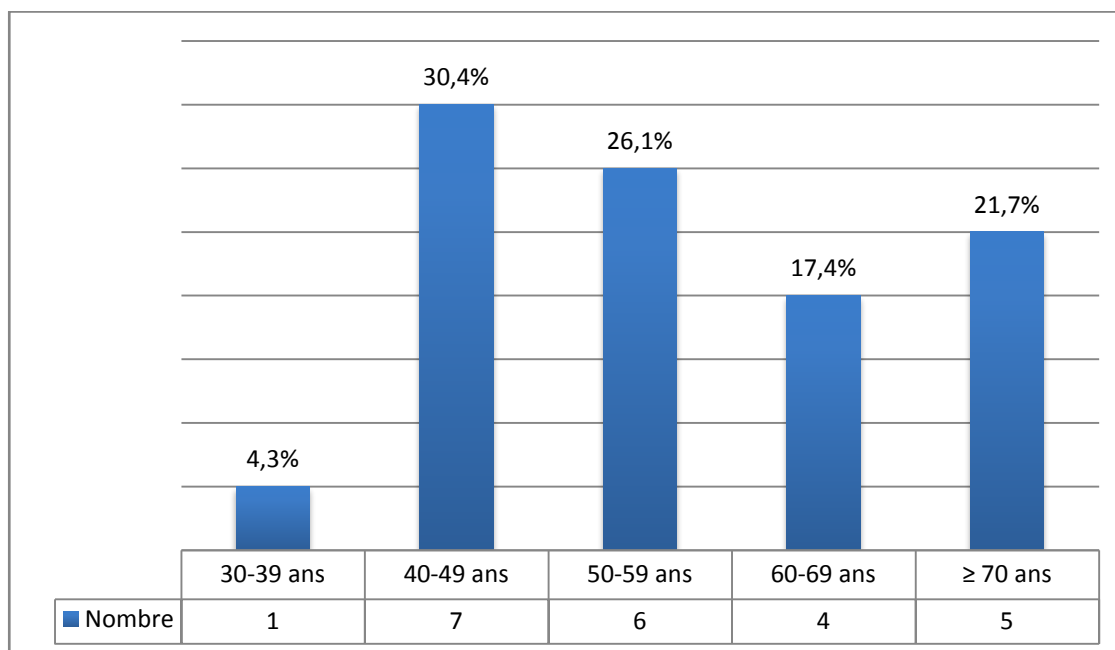


Figure 1: Répartition des patients selon l'âge

3.2. Sexe

Notre série a été constituée de 15 hommes et 8 femmes soit respectivement 65,2% et 34,8% avec un sexe ratio H/F de 1,87. Nous avons noté ainsi une nette prédominance masculine (figure 2).

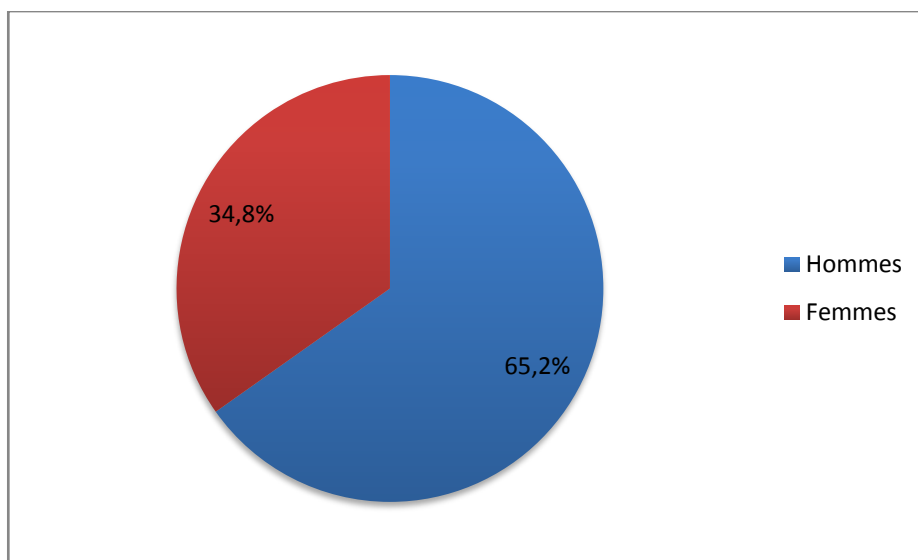


Figure 2: Répartition des patients selon le sexe

3.3. Antécédents pathologiques

L'HTA a été présente chez 6 de nos patients soit 26,1%, avec une durée d'évolution entre 2 mois et 10 ans, 4 patients ont été sous traitement antihypertenseur avec une bonne observance, et les 2 patients restants non suivis.

Le Diabète de type 2 (DT2) a été retrouvé chez 4 patients soit 17,4%, avec une durée d'évolution entre 1 et 19 ans. Le DT2 a été mal équilibré chez 2 patients sous insuline. Les principales complications dégénératives retrouvées, ont été la rétinopathie diabétique et la neuropathie périphérique chez 2 patients. Aucun cas de néphropathie diabétique n'a été décelé.

a. Les autres antécédents pathologiques retrouvés ont été:

- o Un cas de Colique néphrétique anciennement traitée par des AINS avec notion d'émission de calculs
- o Un cas de fracture de la tête fémorale avec ostéosynthèse il y'a 1 an dont les circonstances n'ont pas été précisées
- o Un cas suivi pour anémie depuis 6 ans avec notion de transfusion de 4CG, non explorée
- o Un cas de gastrite chronique sous IPP au long cours
- o Un cas suivi pour LGM sous CTC
- o Un cas de cardiomyopathie dilatée
- o Deux cas de BPCO et un cas de DDB
- o Deux cas d'hypothyroïdie
- o Un cas de goitre Euthyroïdien
- o Un cas de tuberculose pulmonaire dans l'enfance non documentée
- o Un cas de tuberculose récidivante ganglionnaire puis osseuse traitée

3.4. Les habitudes toxiques

Le tabagisme a été retrouvé chez 6 de nos patients soit 21,1% des cas et a été actif chez la totalité des patients fumeurs. L'alcoolisme a été retrouvé chez 4 de nos patients soit 17,4% des cas, il a été chronique chez 3 patients et occasionnel chez 1 seul patient.

La notion de prise de plantes médicinales et d'AINS a été identifiée chez 4 patients (figure 3) dont l'indication a été de soulager les douleurs osseuses et/ou articulaires rapportées.

Nous avons remarqué un contact étroit avec les herbicides et les pesticides chez 3 patients agriculteurs de profession soit 13% des cas. Par ailleurs, une allergie à des produits toxiques a été rapportée par un seul cas, peintre de profession, sous traitement symptomatique.

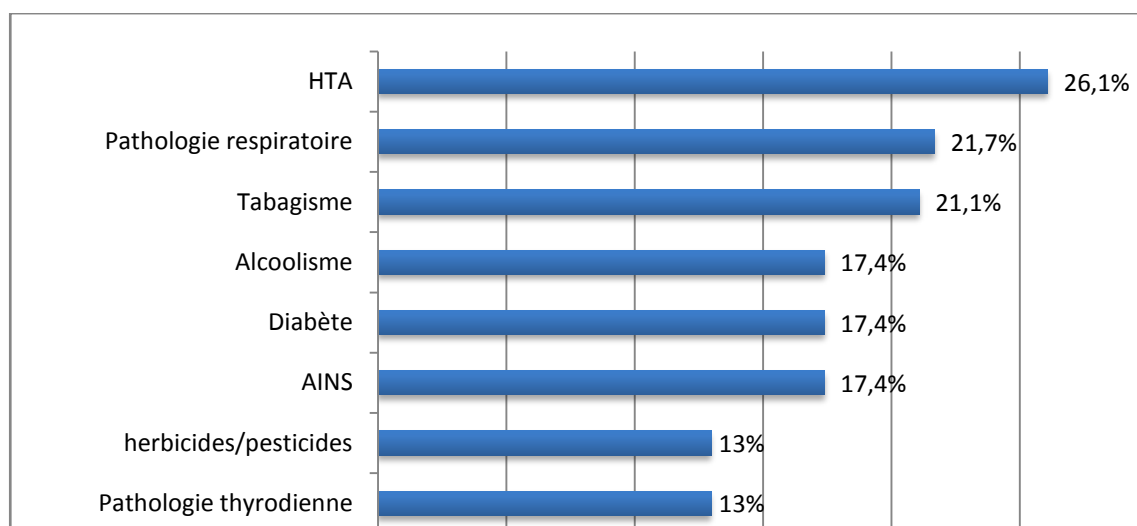


Figure 3: Antécédents pathologiques et habitudes toxiques

4. Paramètres cliniques

4.1. Mode de recrutement

Nous avons recruté 23 patients au niveau du service de Néphrologie du CHU MVI dont 9 ont été admis via le service des urgences, 8 patients ont été recrutés de la consultation externe (pour la plupart adressés par un médecin exerçant en privé) et 6 patients ont été référés à partir des centres hospitaliers périphériques de leur propre région de résidence (figure 4). Aucun patient n'a été référé du service d'Hématologie ni du service de Médecine interne.

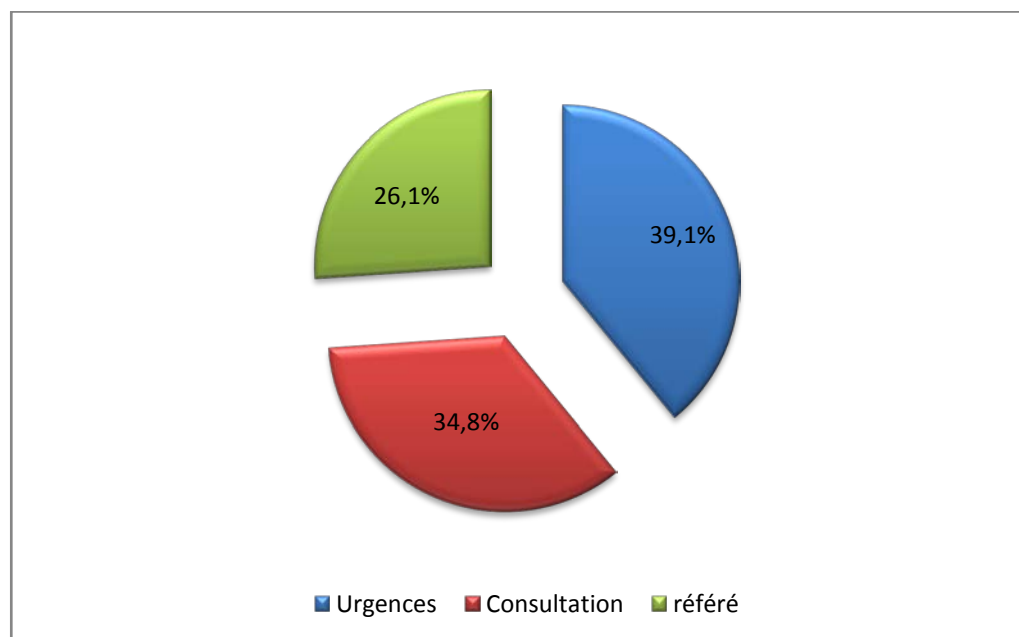


Figure 4: Répartition selon le mode de recrutement

4.2. Circonstances de découverte du MM

La protéinurie et l'insuffisance rénale, ont constitué chez nos patients les principales circonstances de découverte du MM (tableau V) avec des fréquences atteignant respectivement 78,3% et 73,9%.

Tableau V: Circonstances de découverte du MM

Circonstances	Nombre de cas	Pourcentage (%)
Protéinurie	18	78,3
Insuffisance rénale	17	73,9
Syndrome anémique	15	65,2
Syndrome œdémateux	12	52,2
Douleurs osseuses	7	30,4
Sd tumoral	5	21,7
Pic monoclonal à L'EPS	4	17,4

4.3. Moment de découverte de l'atteinte rénale

La découverte de l'atteinte rénale a été révélatrice chez 19 de nos patients, et a précédé la découverte du MM chez 4 patients (figure 5).

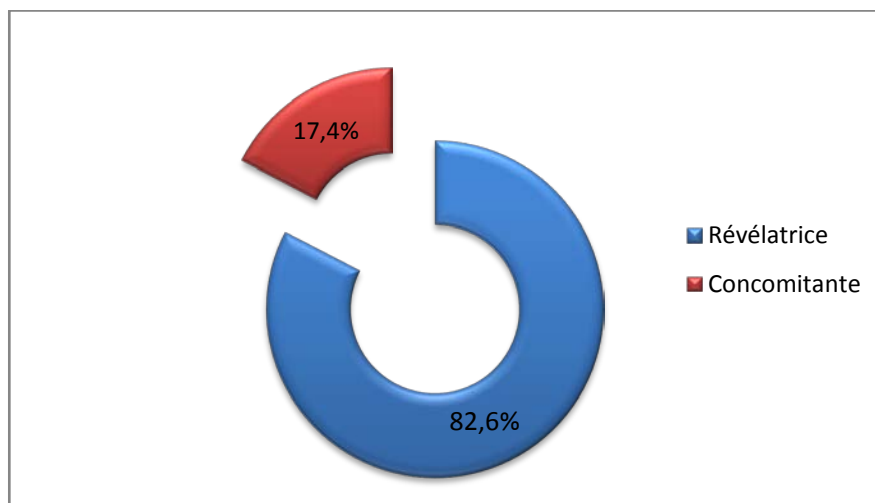


Figure 5: Moment de découverte de l'atteinte rénale par rapport au diagnostic du myélome

4.4. Tableau clinique rénal

Tous les patients de notre série ont présenté à l'examen clinique des signes d'atteinte rénale. Le tableau clinique rénal a été dominé par une bandelette urinaire active, un syndrome œdémateux-ascitique et oligo-anurie respectivement dans 78,3%, 52,2% et 17,4% des cas (tableau VI).

Tableau VI: Manifestations cliniques rénales

Signes cliniques	Nombre de cas	Pourcentage (%)
Protéinurie	18	78,3
Syndrome œdémateux	12	52,2
Sd urémique	4	17,4
Hématurie macroscopique	4	17,4
Oligurie	2	8,7
Anurie	2	8,7
Sd irritatif	2	8,7
Sd obstructif	1	4,3

4.5. Tableau clinique extrarénal

a. Manifestations générales

Les signes généraux ont été représentés principalement par l'altération de l'état général (AEG) rapportée par 14 de nos patients soit 60,9 % des cas. La déshydratation suite aux vomissements et l'anorexie, a été objectivée chez 7 patients soit 30,4% des cas.

b. Manifestations ostéo-articulaires

Les signes ostéo-articulaires ont été objectivés chez 10 de nos patients soit 43,5% des cas, dominés par les douleurs osseuses présentes chez 7 de nos patients soit 30,4%, qui ont été diffuses dans 13% des cas. Quatre de nos patients ont consulté pour des arthralgies soit 17,4% des cas. Par ailleurs, aucune fracture pathologique ni tuméfaction osseuse n'a été cliniquement décelée dans notre série (tableau VII).

Tableau VII: Principales localisations des douleurs osseuses

Localisations	Nombre de cas	Pourcentage (%)
Diffuse	3	13
Costale	2	8,7
Membre	2	8,7
Rachis cervical	1	4,3
Rachis lombaire	1	4,3

c. Manifestations hématologiques

Le syndrome anémique a représenté la manifestation clinique hématologique la plus observée, présent chez 15 de nos patients avec une fréquence atteignant 65,2 %, et comme manifestations cliniques : la pâleur cutanéomuqueuse, l'asthénie et la tachycardie. Par ailleurs le syndrome hémorragique a été constaté chez 4 patients soit 17,4% des cas, dominé par l'épistaxis et l'hémorragie digestive.

d. Manifestations infectieuses

Les signes infectieux ont été notés chez 5 de nos patients soit 21,7 % des cas, faits de fièvre associée à une symptomatologie urinaire (brûlures mictionnelles) ou à des signes pulmonaires (toux productive, râles crépitants / ronflants à l'auscultation).

e. Manifestations neurologiques

Les complications neurologiques ont été objectivées chez 3 patients soit 13% des cas, sous forme de neuropathie périphérique chez 2 patients et de sciatalgies chez seulement 1 patient.

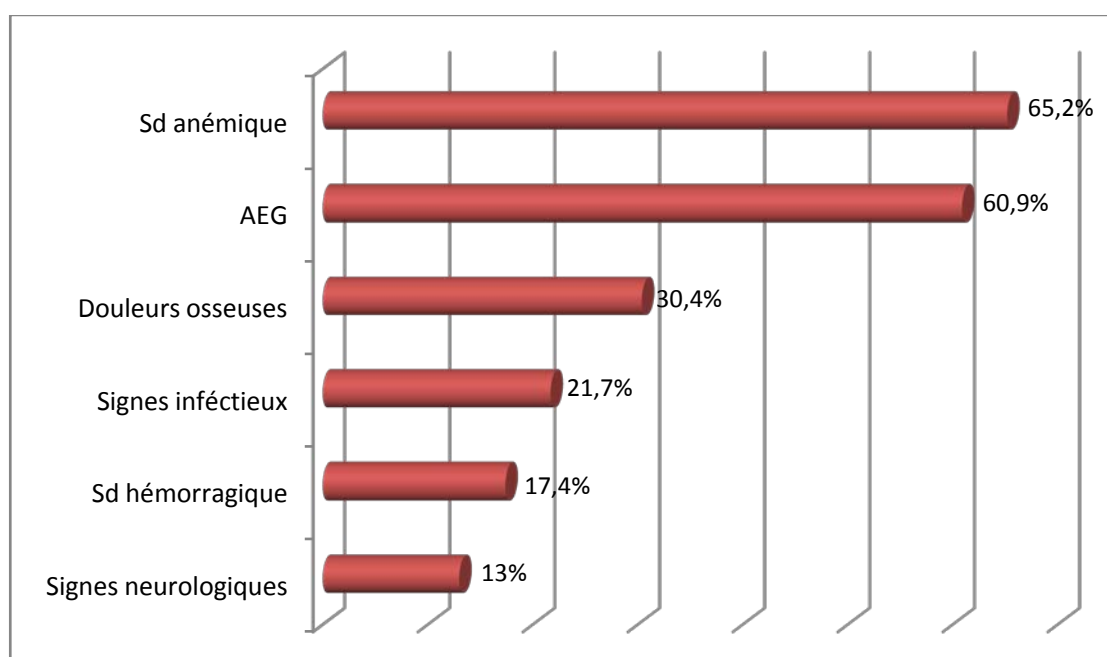


Figure 6: Principales manifestations extrarénales dans notre série

5. Paramètres biologiques

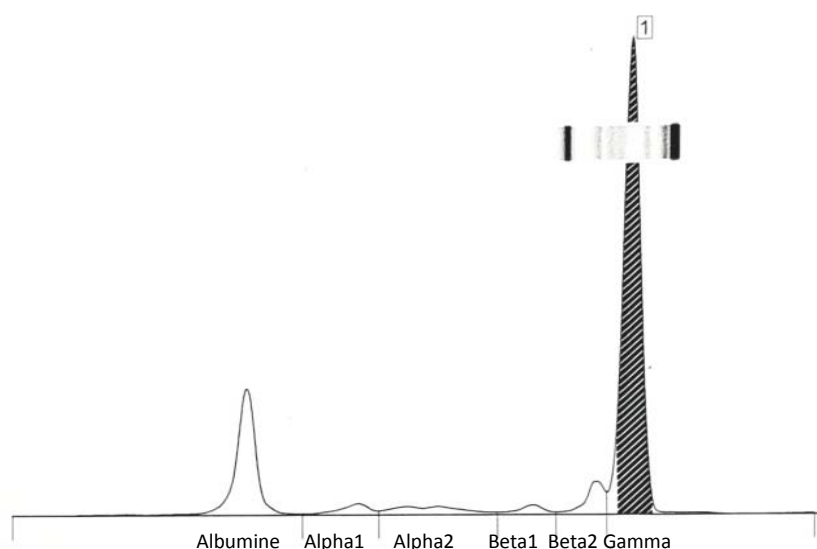
5.1. Électrophorèse des protéines sériques

Le taux moyen des protéines sériques dans notre série, a été de $67,64 \pm 20,34$ g/l avec des extrêmes de 43 et 136 g/l. L'hyperprotidémie a été retrouvée chez 4 patients soit 17,4% des cas, et l'hypoprotidémie chez 8 patients soit 34,8% des cas.

Le taux moyen d'albuminémie chez nos patients a été de $27,6 \pm 9,8$ g/l avec des extrêmes de 11 et 50 g/l, l'hypoalbuminémie a été objectivée chez 12 patients avec une fréquence atteignant 52,2% des cas (tableau VIII).

Tableau VIII: Résultats de l'électrophorèse des protéines sériques chez nos patients

Résultat	Nombre de cas	Pourcentage (%)
Hypoalbuminémie	20	86,9
Pic γ -globulines	15	65,2
Hypogammaglobulinémie	6	26
Pic β 2-globulines	3	13
Bloc β - γ globulines	1	4,4



Nom	%	Normales %	g/L	Normales g/L
Albumine	20,2	< 55,8 - 66,1	27,5	40,2 - 47,6
Alpha 1	2,8	< 2,9 - 4,9	3,8	2,1 - 3,5
Alpha 2	4,6	< 7,1 - 11,8	6,3	5,1 - 8,5
Beta 1	2,0	< 4,7 - 7,2	2,7	3,4 - 5,2
Beta 2	5,0	3,2 - 6,5	6,8	2,3 - 4,7
Gamma	65,4	> 11,1 - 18,8	88,9	8,0 - 13,5

Rapp. A/G : 0,25

P. T. : 136 g/L

Figure 7 : Pic monoclonal étroit migrant dans la zone Gamma à l'EPP de l'un de nos patients

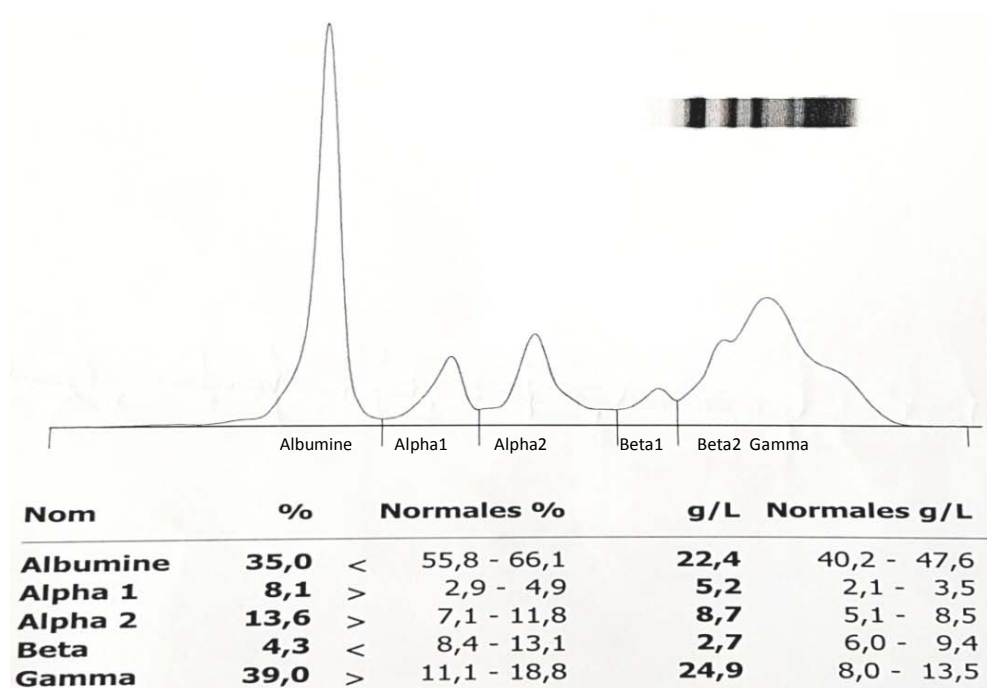


Figure 8 : Bloc bêta-gamma important à l'EPP de l'un de nos patients

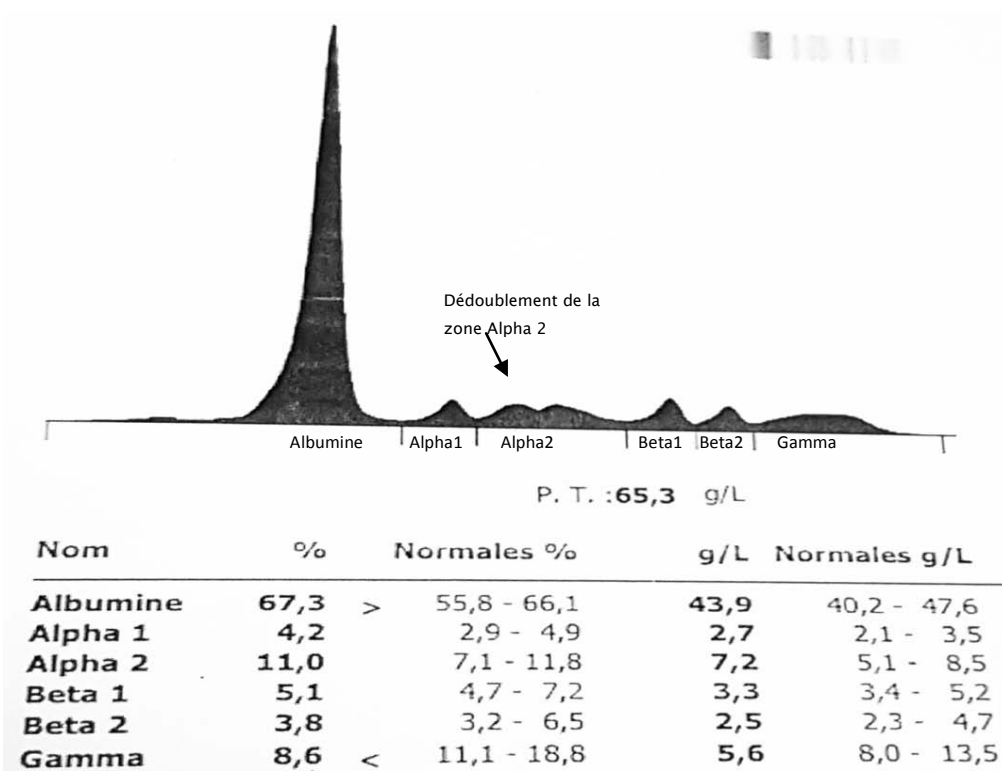


Figure 9: Aspect d'une Hypogammaglobulinémie à l'EPP de l'un de nos patients

Un pic monoclonal a été noté chez 18 patients de notre série soit 78,2% des cas, le pic a été essentiellement observé dans la zone de migration des γ -globulines chez 15 patients avec une fréquence de 65,2%, et dans la zone de migration des β 2-globulines chez 3 patients soit 13% (tableau IX), une hypogammaglobulinémie a été retrouvée chez 6 de nos patients soit 26%.

Tableau IX: Zones de migration des pics monoclonaux

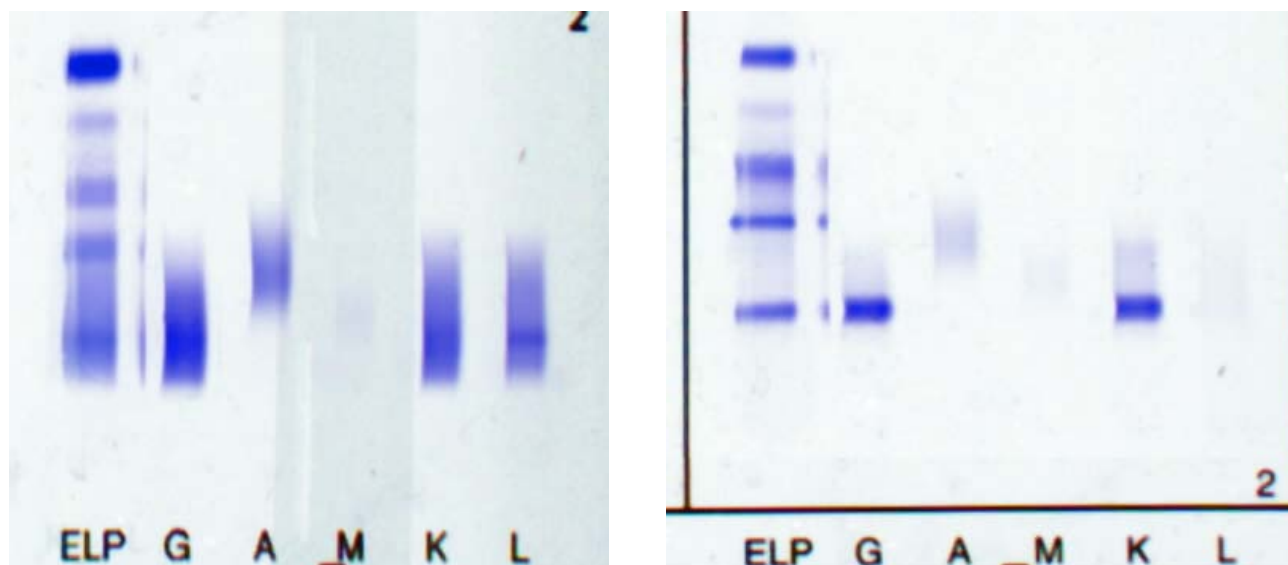
Zone de migration	Nombre de cas	Pourcentage (%)
γ -globulines	15	65,2
β 2-globulines	3	13

5.2. Immunofixation des protéines sériques

L'IMF a pu être réalisée chez 17 de nos patients (73,9%), l'immunoglobuline monoclonale objectivée a été complète chez 10 patients soit 43,5 % des cas, et a été représentée uniquement par sa chaîne légère chez 2 patients soit 8,7% des cas. L'IgG a constitué le principal isotype identifié, retrouvé chez 9 patients avec une fréquence atteignant 39.1% suivi de l'isotype IgA chez 2 patients soit 8,7% des cas (tableau X).

Tableau X: Immunoglobulines monoclonales de notre série d'étude

Paramètres	Nombre de cas	Pourcentage (%)
IgG	9	39,1
CLL	2	8,7
IgA	2	8,7
IgD	0	0
Non faite	6	–



A: Bande monoclonale IgG Lambda

B: Bande monoclonale à chaînes légères Kappa

Figure 10: Images illustrant des résultats positifs d'Immunofixation des protéines sériques (Laboratoire de Biochimie CHU Mohamed VI, Marrakech)

L'isotype de chaîne légère majoritairement objectivé chez nos patients correspondait à la chaîne légère λ présente chez 8 patients avec une fréquence de 34,8%, l'isotype κ a été identifié chez 7 de nos patients soit 30,4% des cas (tableau XI)

Tableau XI: Répartition des immunoglobulines selon le type de chaîne légère

Type de CL	Lambda					Kappa				
	IgG	CLL	IgA	IgD	IgM	IgG	CLL	IgA	IgD	IgM
Pourcentage	26%	8,7%	8,7%	0%	0%	17,4%	13%	8,7%	0%	0%

5.3. Dosage des chaînes légères libres :

Seulement 2 patients de notre série (8,7%) ont pu bénéficier du dosage des chaînes légères libres plasmatiques, montrant une élévation simultanée des deux types des CLL, le taux Kappa allant jusqu'à 233mg/L et le taux Lambda allant jusqu'à 132mg/L, avec un Rapport CLL kappa/lambda élevé pour la 1^{ère} patiente soit 13,9 et normal pour le 2^{ème} patient soit 1,63.

5.4. Profil biologique de l'atteinte rénale

a. Fonction rénale

Le taux moyen de créatinine sérique dans notre série a été de $62,9 \pm 49,8$ mg/l. Le DFG médian chez nos patients a été de 38 ml/min/1.73m², avec des extrêmes de 2 et 164 ml/min/1.73m² (tableau XII). Dix-sept patients ont présenté une insuffisance rénale, dont la fréquence a été estimée à 73,9%.

Tableau XII: Paramètres de la fonction rénale

Paramètres	Médiane	Minimum	Maximum
Urée	1,6	0,2	8,1
Créatinine	62,9	4,9	169,2
DFG	38	2	164

L'insuffisance rénale a été aiguë chez 15 patients parmi les 17 avec une fonction rénale altérée, sa fréquence a été estimée à 65,2%. D'autre part, l'insuffisance rénale a été chronique et sévère chez 2 patients soit 8,7% des cas.

b. Protéinurie

Vingt de nos patients soit 86,9%, ont pu bénéficier d'un dosage de la protéinurie de 24h, revenue positive chez 16 patients avec une fréquence de 69,5% (tableau XIII). Son taux médian a été de 4,18g/24h, avec un taux maximal de 20g/24h. Le syndrome néphrotique a été objectivé chez 5 patients soit 21,7% des cas.

c. Immunofixation des protéines urinaires

L'immunofixation a été réalisée chez 10 de nos patients (43,5%). La protéinurie de Bence Jones a été présente dans les urines chez 8 patients avec une fréquence de 34,8% (tableau XIII), dont la chaîne légère a été de type κ chez 4 patients (17,4%), et de type λ chez 3 patients (13%),

une protéinurie massive avec présence de gammaglobulines monoclonales sans CLL urinaire a été notée chez un seul patient (4,4%).

Tableau XIII: Profil biologique de l'atteinte rénale

Paramètres		Nombre de cas	Pourcentage(%)
Urée	<0,4	5	21,7
	>0,4	18	78,3
Créatinine	<20	6	26
	>20	17	73,9
DFG	>60	6	26
	<60	17	73,9
Protéinurie de 24H	Positive	16	69,5
	Négative	4	17,4
	Non faite	3	–
Protéine de Bence Jones	Négative	2	8,7
	Positive	8	34,8
	Non recherchée	13	–

d. Hématurie

Cinq patients ont présenté une hématurie détectée à la bandelette urinaire, et confirmée à l'ECBU, elle a été macroscopique chez 4 patients et microscopique dans un seul cas.

5.5. Autres paramètres biologiques

a. Calcémie et acide urique

La calcémie moyenne chez nos patients a été de $98.6 \pm 21,7$ mg/L avec des valeurs extrêmes de 71 et 167 mg/l. L'hypercalcémie a été >105 mg/L chez 4 patients soit 17,4% des cas. La normocalcémie a été retrouvée chez 18 patients soit 78,3% des cas. Nous avons constaté que 13 parmi ces 18 patients ont développé une insuffisance rénale aigüe soit 56,5% des cas. L'acide urique a été dosé chez 21 patients (91,3%), son taux moyen a été de $82,8 \pm 32,7$ mg/L avec des extrêmes de 44 et 167 mg/l, sa valeur a été > 70 mg/L chez 11 patients soit 47,8% des cas (tableau XIV).

Tableau XIV: Calcémie et acide urique dans notre série

Paramètres		Nombre de cas	Pourcentage(%)
Calcémie	$\text{Ca}^{2+} \leq 85$	1	4,3
	$85 < \text{Ca}^{2+} < 105$	18	78,3
	$105 \leq \text{Ca}^{2+} < 115$	2	8,7
	$\text{Ca}^{2+} \geq 115$	2	8,7
Acide urique	> 70	11	47,8
	≤ 70	10	43,4
	Non fait	2	8,7

b. Bilan inflammatoire : VS et CRP

La vitesse de sédimentation a été mesurée chez 9 patients de notre série (39,1%), sa valeur moyenne a été de $83,6 \pm 30,4$ mm. Elle a été accélérée chez la totalité des patients soit 87% des cas, avec une valeur maximale de 129 mm à la 1^{ère} heure. Tous nos patients ont pu bénéficier d'un dosage de la CRP, son taux moyen était de $31,3 \pm 13,9$ mg/l avec une valeur maximale de 118 mg/l, elle a été élevée chez 12 patients soit 52,2% des cas.

c. LDH et $\beta 2$ -microglobuline

Le dosage des LDH a été réalisé chez 20 de nos patients (86,9%), une augmentation de leur taux sérique a été notée chez 2 patients soit 8,7% avec une valeur maximale de 536 UI/L. Le dosage des $\beta 2$ -microglobulines a été effectué chez seulement 3 patients (13%) et s'est révélée élevée chez 1 seul patient avec une valeur maximale de 29mg/L, leur taux moyen était de $11,7 \pm 14,9$ mg/L.

6. Paramètres hématologiques

6.1. Hémogramme

a. Hémoglobine

Le taux moyen d'hémoglobine (Hb) chez nos patients a été de $9,6 \pm 3,1$ g/dl, avec une valeur minimale de 4,3g/dl, l'anémie a été objectivée chez 19 patients avec une fréquence estimée à 82,6%, elle a été en totalité normochrome normocytaire.

b. Leucocytes

Le taux moyen des leucocytes (GB) dans notre série, a été de 8477 ± 3524 éléments/mm³ avec des extrêmes de 3939 et 18530 éléments/mm³. L'hyperleucocytose a été observée chez 4 patients soit 17,4 % des cas. Par ailleurs, aucun patient n'a présenté de leucopénie.

La moyenne des polynucléaires neutrophiles (PNN) chez nos patients, a été de 5794 ± 2976 el/mm³ avec des extrêmes de 2007 et 13760 éléments/mm³. L'augmentation de leur taux a été notée chez 5 patients soit 21,7% des cas, la neutropénie n'a été retrouvée chez aucun patient.

Le taux moyen des lymphocytes (ly) chez nos patients, était de 1960 ± 779 éléments/mm³ avec des extrêmes de 800 et 3460 éléments/mm³, la lymphopénie a été observée chez 10 de nos patients soit 43,4% des cas.

Par ailleurs, l'hyperlymphocytose n'a été notée chez aucun patient.

c. Plaquettes

La moyenne des plaquettes (Pq) chez nos patients, était de 288217 ± 119091 éléments/mm³ avec des extrêmes de 81000 et 562000 éléments/mm³, et la thrombopénie a été observée chez 3 patients soit 13% des cas (tableau XV).

Tableau XV: Résultats de l'hémogramme chez nos patients

Paramètres	Taux	Nombre de cas	Pourcentage (%)
Hémoglobine	Normale	4	17,4
	$10 \leq \text{Hb} < \text{Normale}$	4	17,4
	$8,5 \leq \text{Hb} < 10$	9	39,1
	< 8	6	26
Leucocytes	$4\ 000 \leq \text{GB} \leq 10\ 000$	19	82,6
	$> 10\ 000$	4	17,4
	$< 4\ 000$	0	0
PNN	$1\ 800 \leq \text{PNN} \leq 7\ 000$	18	78,2
	$> 7\ 000$	5	21,7
	$< 1\ 800$	0	0
Lymphocytes	$1\ 500 \leq \text{Ly} \leq 4\ 000$	13	56,5
	$> 4\ 000$	0	0
	$< 1\ 500$	10	43,4
Plaquettes	$150.000 \leq \text{Pq} \leq 400.000$	16	69,5
	$< 150\ 000$	3	13
	$> 400\ 000$	4	17,4

6.2. Myélogramme

La ponction sternale avec myélogramme a été réalisée chez tous les patients de notre série sauf 1 seul qui avait refusé le geste. Le taux moyen d'infiltration médullaire des plasmocytes a été de $22,77 \pm 18,13\%$ avec des extrêmes allant de 6 à 77%.

Douze patients soit 52,2% des cas avaient une plasmocytose médullaire comprise entre 10 et 30%, tandis que 5 patients (21,7%) avaient une infiltration médullaire plasmocytaire $\leq 10\%$, et 5 autres patients avaient $> 30\%$ d'infiltration plasmocytaire dans leurs myélogrammes.

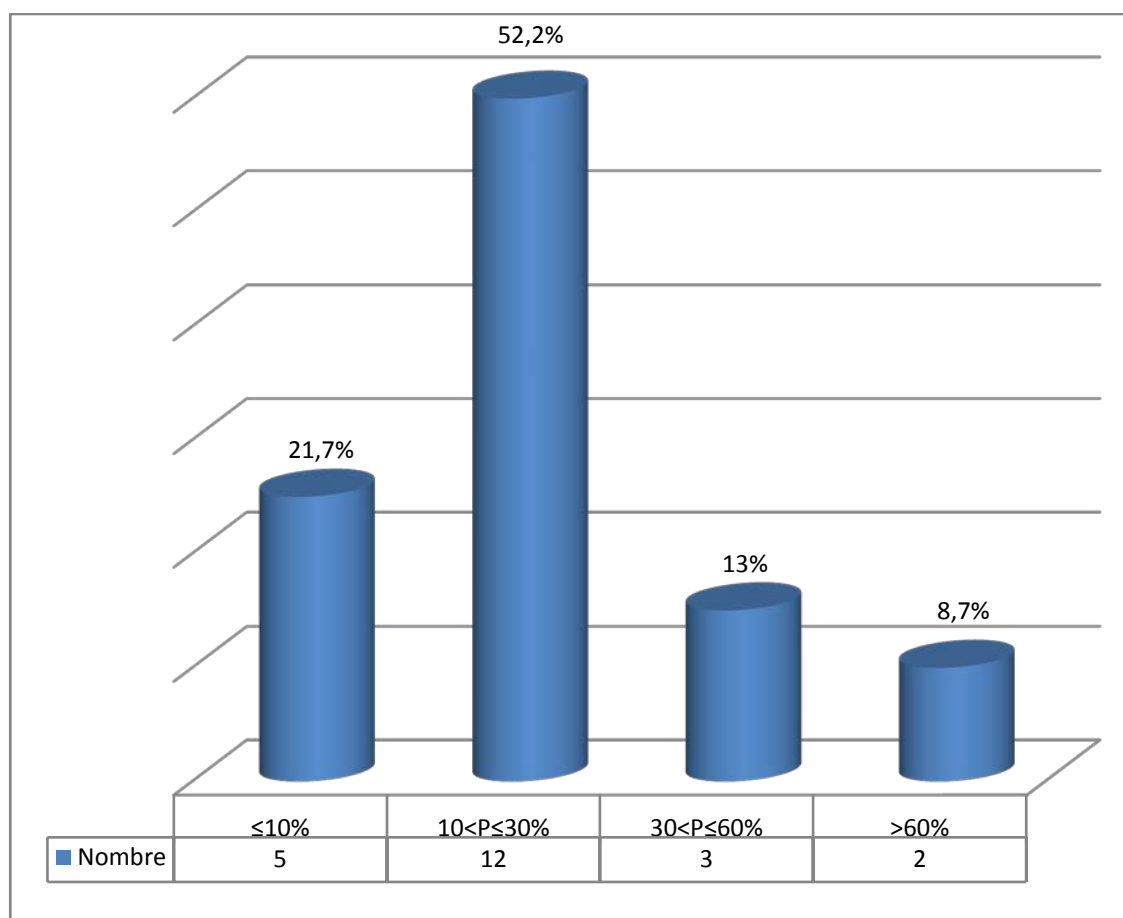


Figure 11: Répartition de l'infiltration médullaire plasmocytaire dans notre série

7. Paramètres radiologiques

Les anomalies radiologiques ont été retrouvées chez 16 cas soit 69,5%. La lésion radiologique typique du MM est ostéolytique, sa présence a été objectivée chez 8 patients soit

34,7% des cas (tableau XVI), ces lésions ont été le plus souvent diffuses à l'emporte-pièce et localisées préférentiellement au niveau de la voûte crânienne, le bassin et le rachis.

Tableau XVI: Localisations des lésions ostéolytiques

Siège	Nombre de cas	Pourcentage (%)
Crâne	4	17,4
Bassin	3	13
Rachis	2	8,7
Thorax	1	4,3
Os long	2	8,7

L'atteinte du crâne a été constatée dans 17,4% des cas sous forme de lésions lytiques à l'emporte-pièce de nombre variable, les lésions lacunaires ont été observées chez 5 patients soit 21,7% prédominants au niveau crânien et des os longs.

Deux patients ont présenté une atteinte vertébrale diffuse sans compression médullaire, associée à des tassements vertébraux soit 8,7% des cas, ainsi qu'une seule masse ostéolytique agressive (plasmocytome) identifiée à l'IRM médullaire, de localisation sacrée.

La déminéralisation osseuse diffuse associée à plusieurs fractures pathologiques touchant le gril costal, a été observée chez un seul patient. Par ailleurs, un matériel d'ostéosynthèse a été objectivé à la radio du fémur d'un autre patient notant ainsi l'antécédent d'une fracture fémorale droite. Les autres lésions osseuses observées dans notre série, correspondaient le plus souvent à des remaniements arthrosiques.

La radiographie pulmonaire a révélé la présence de lésions lytiques costales dans un seul cas, la présence d'opacités pulmonaires dans 5 cas et un épanchement pleural dans 2 cas. Deux patients ont pu bénéficier d'un Angioscanner thoracique révélant 2 anomalies, soit un épanchement péricardique de faible abondance et un aspect en faveur d'un OAP.

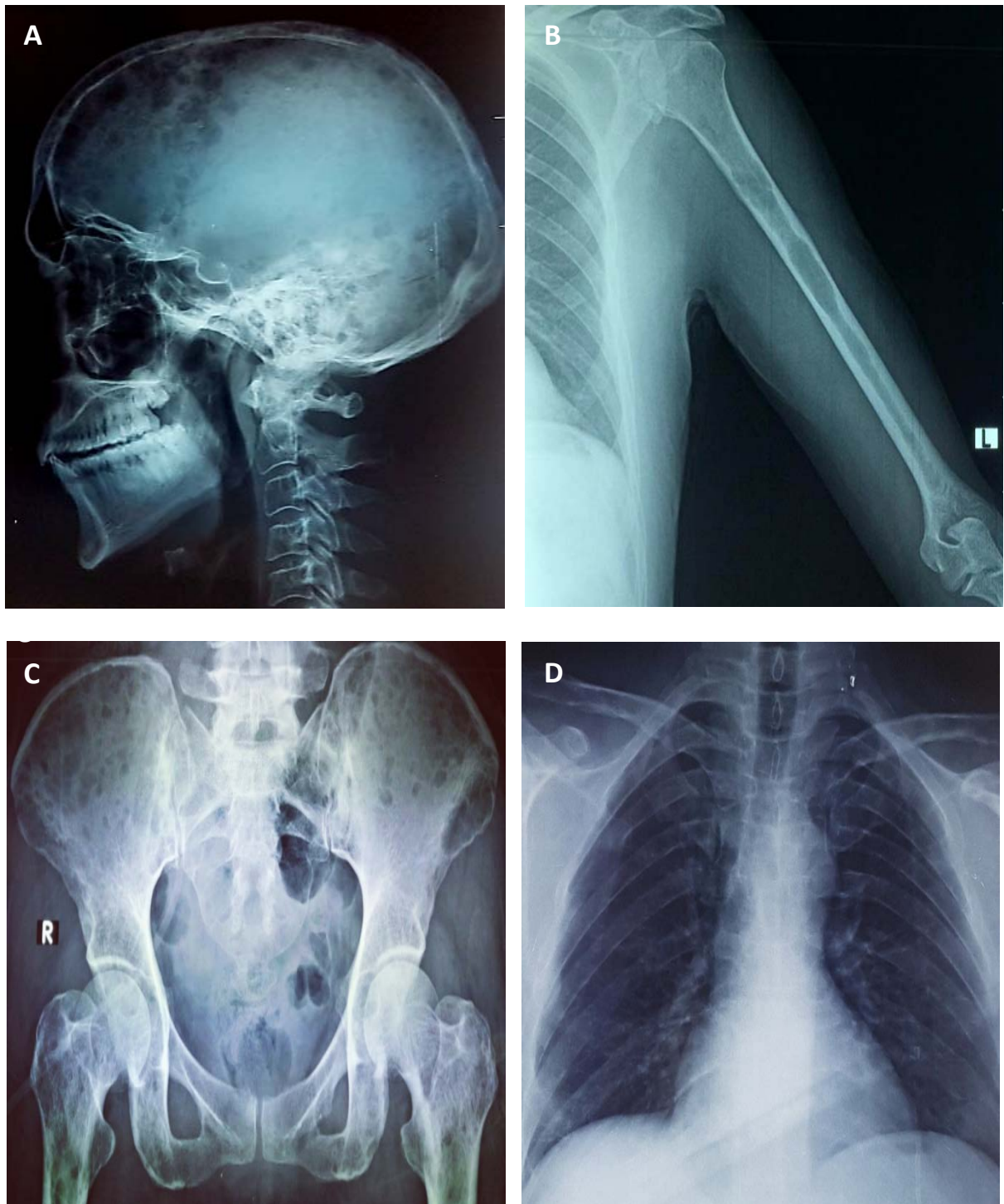


Figure 12 : Images de radiographie standard de nos patients. A. Multiples géodes crâniennes de taille variable à l'emporte-pièce. B. Ostéolyse manifeste au niveau huméral. C. images ostéolytiques au niveau des 2 os iliaques. D. Fractures costales et déminéralisation diffuse.

8. Paramètres histologiques

8.1. Ponction biopsie rénale

Quatorze patients de notre série ont bénéficié d'une PBR soit 60,9% des cas ramenant en moyenne 14 glomérules, complétée par une immunofluorescence directe (IFD) avec Immunomarquage, dont l'indication principale a été la présence d'un tableau en faveur d'une atteinte glomérulaire. En outre, elle a permis le diagnostic d'autres atteintes principalement tubulaires.

Les principales lésions histologiques observées, ont été l'amylose AL présente chez 8 patients, qui a été de type κ et de type λ dans 50% des cas respectivement, la néphropathie à cylindres myélomateux (NCM) identifiée chez 7 de nos patients de type κ (21,7%) et de type λ (8,7%) voir (tableau XVII). Par ailleurs, 2 cas de Glomérulonéphrite extracapillaire évoluée ont été notés.

Tableau XVII: Principales lésions rénales retrouvées dans notre série

Type	Nombre de cas	Type de dépôts		Pourcentage (%)
Amylose AL	8	κ	4	34,7
		λ	4	
NCM	7	κ	5	30,4
		λ	2	
Autres	3	–		13

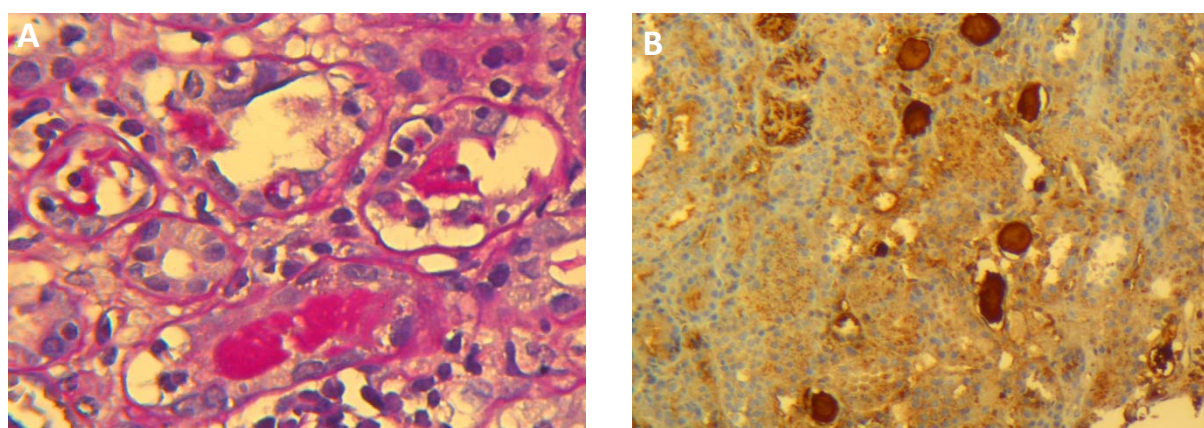


Figure 13 : A : Coloration HE, tubes rénaux atrophiques avec cylindres myélomateux, exprimant fortement l'anti-kappa à l'IF (B) (service de Néphrologie CHU Mohamed VI, Marrakech).

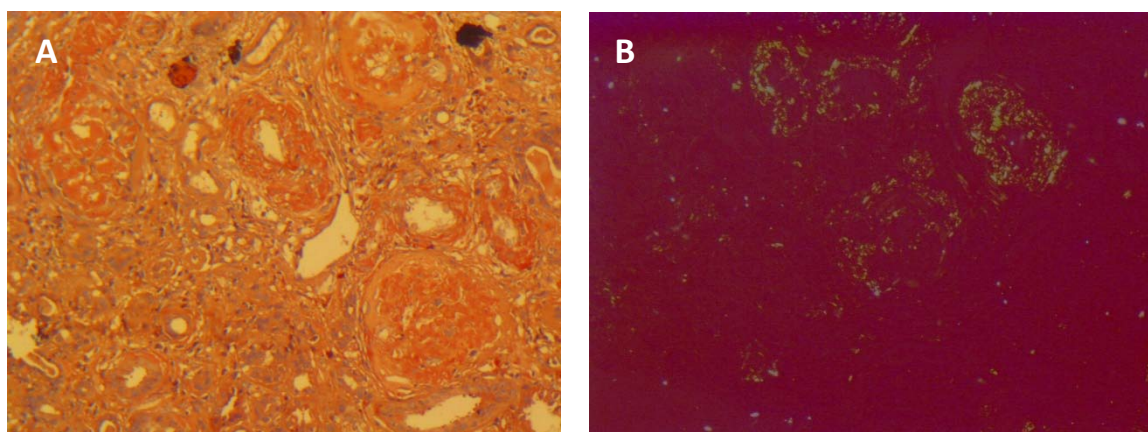


Figure 14 : A : Coloration HE, distribution pariétale, mésangiale et artériolaire des dépôts amyloïdes (Rouge Congo), B : Métachromasie des Dépôts amyloïdes couleur jaune-vert à la lumière polarisée (service de Néphrologie CHU Mohamed VI, Marrakech).

8.2. Biopsie ostéomédullaire

Aucun patient de notre série n'a nécessité le recours à la biopsie ostéomédullaire.

9. Classification pronostique

Nous avons réparti nos patients selon les 3 stades pronostics de la classification de Durie et Salmon et nous avons constaté que 12 patients (52,2%) ont été classés stade 3, ce qui correspond à un MM de forte masse (tableau XVIII, figure 15).

Tableau XVIII: Répartition de nos patients selon la classification de Durie et Salmon

Stade pronostic		Nombre de cas	Pourcentage (%)	Total
Stade 1	A	3	13	3
	B	0	0	
Stade 2	A	1	4,3	8
	B	7	30,5	
Stade 3	A	1	4,3	12
	B	11	47,9	

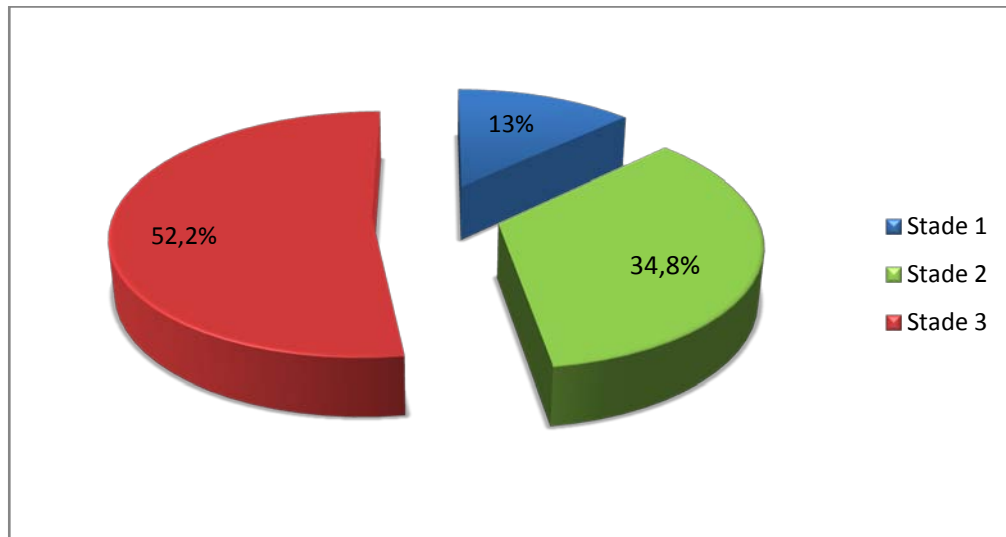


Figure 15: Répartition selon le stade pronostic

10. Modalités thérapeutiques

10.1. Traitement symptomatique et des complications

La réhydratation $\pm$ alcalinisation des urines a été nécessaire chez 14 patients soit 60,9%, principalement devant la présence d'une hypercalcémie ou d'une hyperuricémie.

La transfusion de culots globulaires dont l'indication a été une anémie profonde ou mal tolérée, a été effectuée chez 6 patients de notre série soit 26.1% des cas.

Une antibiothérapie probabiliste $\pm$ adaptée à l'antibiogramme a été nécessaire chez 8 de nos patients soit 34,8% des cas. Un traitement antiviral à base d'Aciclovir a été administré chez une seule patiente.

Sept patients soit 30,4% ont bénéficié d'un traitement antalgique par différents paliers, dans le but d'améliorer la symptomatologie fonctionnelle osseuse.

10.2. Traitement de suppléance rénale

Onze de nos patients (47,8%) ont nécessité le recours à une épuration extrarénale, ses indications ont été essentiellement l'hyperuricémie, l'hypercalcémie majeure et les troubles électrolytiques.

10.3. Chimiothérapie

Un traitement par chimiothérapie a été initié chez 19 de nos patients soit 82,5% des cas, 4 patients sont décédés avant de démarrer leur traitement de fond, tandis que 5 patients (21,7%) ont été perdus de vue lors des 3 premiers mois de chimiothérapie entamée.

Tous les patients ont été présentés au staff hebdomadaire du service d'hématologie afin de confirmer le diagnostic de la maladie myélomateuse d'une part, et de prendre la décision thérapeutique d'autre part. Le choix des protocoles de chimiothérapie utilisés a été conditionné principalement par l'âge, les comorbidités et l'état général du patient. Ce choix a été également influencé par la disponibilité ou non de certaines molécules. Chaque patient a bénéficié en fonction des molécules utilisées, d'un bilan pré thérapeutique avant de débiter son traitement.

Les 2 principaux protocoles choisis dans notre série à la phase d'induction sont :

- o Le protocole **CDT** (cyclophosphamide, dexaméthasone, thalidomide) administré chez 14 de nos patients soit 60,8 % des cas (figure 16).
- o Le protocole **VTD** (bortézomib, thalidomide et dexaméthasone) utilisé chez 5 patients soit 21,7% des cas (figure 16).

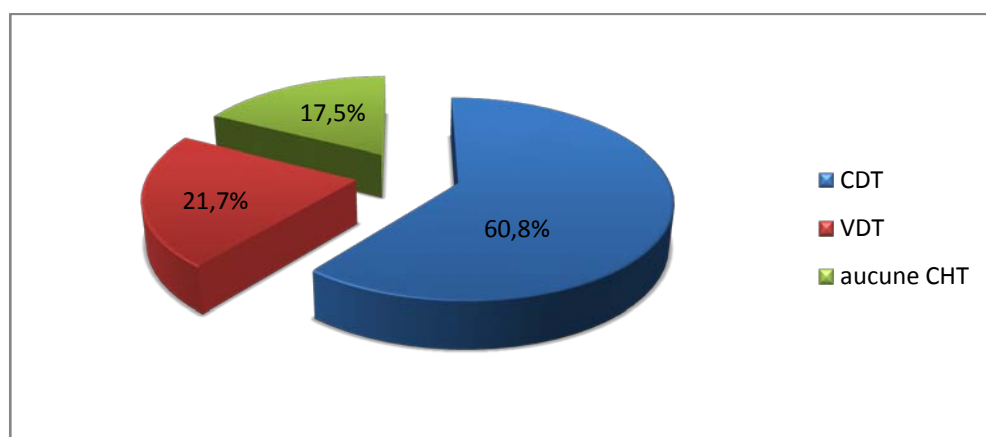


Figure 16 : Protocoles de chimio-induction utilisés

10.4. Autogreffe de moelle osseuse

Seulement un patient est actuellement candidat à l'autogreffe de cellules souches hématopoïétiques.

11. Évolution

11.1. Évolution de l'atteinte rénale

Au terme du traitement d'induction, 17 patients (73,9%) ont pu être évalués sur le plan rénal, 4 patients sont décédés, tandis que 5 patients ont été perdus de vue au cours du traitement, et un patient n'a pas pu démarrer la chimiothérapie suite à l'indication de 6 mois de Chimio prophylaxie pour une TBK pulmonaire.

Une réponse rénale à la chimiothérapie a été obtenue chez 6 patients soit 26% des cas, dans un délai moyen de 2 mois et 20 jours. La réponse rénale a été complète chez 3 patients (13%) et partielle chez 3 patients (13%). Sept de nos patients sont restés dépendants à la dialyse (30,4%), (figure 17). Le DFG moyen est passé de 38 à 28 ml/min/1.73 en 3 mois.

Par ailleurs 2 patients présentant une amylose AL rénale ont préservé une fonction rénale normale tout au long de l'évolution de leur maladie. Nous avons également noté une rémission partielle du syndrome néphrotique chez ces 2 patients. La protéinurie de 24 h s'est nettement améliorée chez nos patients, passant de 4.18 à 1.5 g/24h.

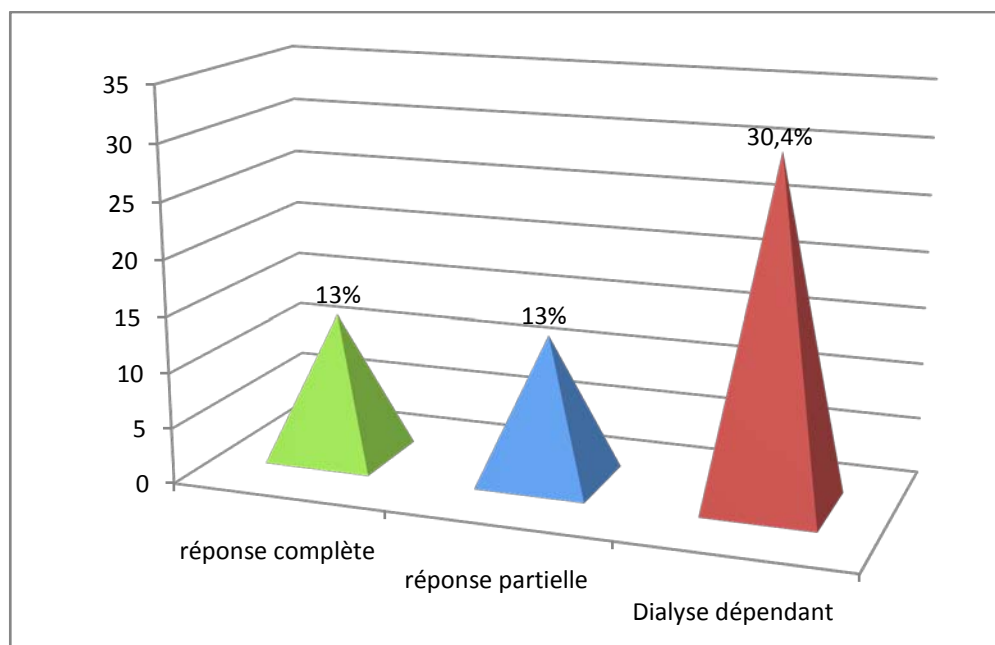


Figure 17 : Réponses rénales après traitement

Tableau XIX: L'évolution des paramètres biologiques rénaux:

Paramètres	A l'admission	A 3 Mois	A 6 Mois
Urée	1,6 ± 1,6	0,89 ± 0,40	1,1 ± 0,73
Créatinine	62,9 ± 49,8	42,5 ± 29,2	65,8 ± 58,6
DFG	38 ± 25	28 ± 27	33 ± 23
Protéinurie de 24H	4,18 ± 4,6	1,5 ± 2,2	–

11.2. Évolution hématologique

Parmi nos 13 patients qui ont pu être évalués au terme du traitement d'induction, une TBRP a été obtenue chez 5 patients soit 21,7% des cas, la maladie a été stable chez 17,4% des patients (n=4), une réponse partielle a été observée dans 13% (n=3), tandis qu'une réponse complète n'a été obtenue que chez un seul patient (figure 18).

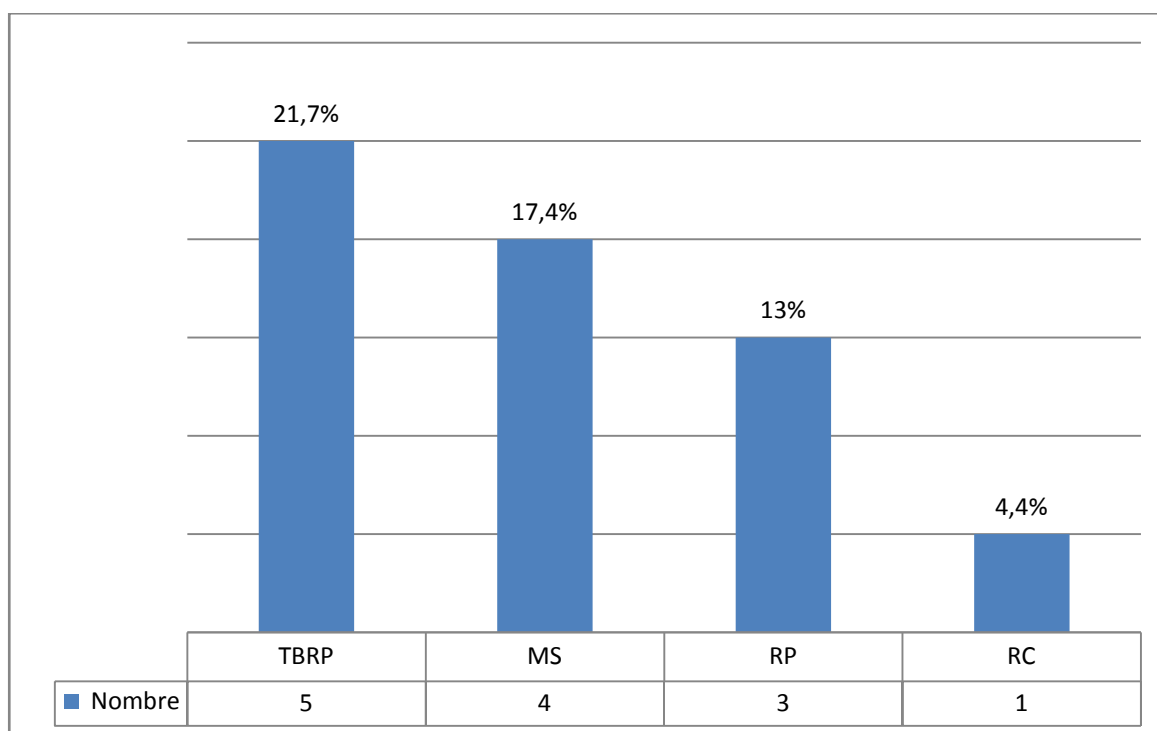


Figure 18: Évolution hématologique chez nos patients

11.3. Complications

Le suivi régulier de nos patients a permis de déceler des complications qui ont été relevées lors des hospitalisations ou en ambulatoire, liées au traitement et /ou à la maladie.

Les complications infectieuses ont été les plus fréquentes, de localisation surtout pulmonaire et/ou urinaire, un abcès de la jambe a été objectivé chez 2 patients. Nous avons constaté l'aggravation et/ou la survenue des lésions osseuses sans aucune fracture pathologique notable au cours de l'évolution de certains des patients.

Les principales causes de décès des patients dans notre série ont été :

- L'encéphalopathie urémique et l'exacerbation de BPCO (n=1)
- L'hyponatrémie profonde et une surinfection d'ascite (n=1)
- L'acidose sévère (n=1)
- L'OAP (n=1)

La pancytopenie sévère et l'aplasie médullaire secondaire à la chimiothérapie ou à la maladie ont été observées chez 17,4% des patients. La médiane de survie chez nos patients a été de $4 \pm 12,4$ mois.

II. ETUDE ANALYTIQUE

1. Facteurs prédictifs d'une mauvaise réponse rénale

Pour déterminer les facteurs de risque d'une mauvaise réponse rénale nous avons scindé notre cohorte en deux groupes :

- oGroupe bonne réponse rénale (n=10) : ayant eu une réponse rénale complète ou partielle selon les critères de l'IMWG ainsi que ceux qui ont préservé une fonction rénale normale tout au long de l'évolution de leur maladie.
- oGroupe mauvaise réponse rénale (n=7) : ceux chez qui la fonction rénale est restée stationnaire, dépendante à la dialyse ou s'est aggravée.

Puis nous avons étudié les différents paramètres décrits dans la littérature comme affectant la réponse rénale.

En analyse uni-variée, les paramètres qui ont été significativement liés à une mauvaise réponse rénale sont affichés dans le (tableau XX).

Tableau XX: Facteurs prédictifs d'une mauvaise réponse rénale (en analyse uni-variée).

Paramètres étudiés (en analyse uni-variée)	Bonne réponse rénale (n=10)	Mauvaise réponse rénale (n=7)	P
Créatinine au diagnostic (mg/l)	47,65±36,87	96,00±51,97	0,065
Protéinurie (g /24h)	5,31±2,58	2,71±1,24	0,253
Calcémie initiale (mg/l)	104±26,88	97,50±26,01	0,277
Taux initial Gamma à l'EPP	13,01±9,60	11,03±7,81	0,664
Taux de plasmocytose	28,40±24,79	18,44±11,03	0,409

Nous avons comme objectif initial de notre travail, la détermination des facteurs prédictifs de mauvaise réponse rénale. Malheureusement, vu la courte période de suivi et le faible échantillonnage de notre cohorte nous n'avons pas pu avoir un résultat significatif suite à cette analyse.



DISCUSSION



I. Généralités sur les gammopathies monoclonales

Les Gammopathies monoclonales, sont fréquentes dans la population générale [10]. Ces pathologies sont le plus souvent associées aux dyscrasies plasmocytaires caractérisées par l'expansion d'un clone de plasmocytes localisée le plus souvent au niveau de la moelle osseuse, ces désordres comprennent divers sous-groupes comme la MGUS, le MM, les plasmocytomes et la maladie de Waldenström (MW). Le syndrome de POEMS (polyneuropathie, organomégalie, endocrinopathie, protéine monoclonale et signes cutanés) qui reflète une prolifération plasmocytaire atypique ainsi que la maladie des chaînes lourdes sont beaucoup plus rarement rencontrés [1][2][3][11]. Leur diagnostic est possible grâce à des signes cliniques ainsi qu'à l'apport de la biologie tant au niveau qualitatif que quantitatif.

Les GM évoluent à partir d'un état non malin, appelé communément gammopathies monoclonales de signification indéterminée soit « *monoclonal gammopathy of undetermined significance* » (MGUS), caractérisé par l'absence de lésions d'organe d'où son caractère asymptomatique, vers la malignité. Ainsi, les patients atteints de MGUS peuvent évoluer en myélome multiple (MM) qui est la plus grave et la plus répandue des dyscrasies plasmocytaires, avec un risque annuel de progression maligne estimé à 1%/an [12][13]. L'augmentation progressive de la concentration sérique du composant monoclonal pendant la première année du suivi représente un important facteur de risque de cette progression [11][14][15].

Le MM ou maladie de Kahler correspond à une prolifération plasmocytaire maligne envahissant la moelle osseuse hématopoïétique entraînant ainsi sa destruction [16], et constitue l'hémopathie maligne la plus fréquemment associée à la production d'immunoglobulines monoclonales [17]. Le MM touche principalement les sujets âgés et représente environ 10-15 % des cancers hématologiques, ce qui le situe au deuxième rang par ordre de fréquence après les lymphomes. Il est responsable de 15 à 20% des décès par cancer hématologique et environ 2% de tous les décès par cancer [18].

L'atteinte rénale est présente chez plus de 50 % des patients atteints de MM, celle-ci est due à une production excessive de chaînes légères d'Ig monoclonales, 12 à 20% ont une insuffisance rénale aiguë et 10% d'entre eux deviennent dialyse dépendant [19].

Par ailleurs des pics monoclonaux ont été également observés après autogreffe de cellules souches hématopoïétiques ou transplantation d'organes solides notamment hépatique et rénale, ces pics sont le plus souvent transitoires et spontanément régressifs [2][20].

Avec le vieillissement de la population et l'augmentation de la prescription d'électrophorèse des protéines, on assiste à une augmentation des découvertes fortuites de pics d'immunoglobuline monoclonale [10]. Un retard diagnostique peut mettre en jeu le pronostic vital ou fonctionnel d'où un examen clinique rigoureux, et des explorations appropriées face à certaines situations sont nécessaires afin de mettre en place un traitement adapté, ciblant le plus souvent le clone sous-jacent [21].

II. Rappel sur les immunoglobulines

Les immunoglobulines (Ig) sont des glycoprotéines présentes dans le plasma, les liquides extravasculaires et les sécrétions. Elles ont une activité anticorps c'est-à-dire un pouvoir de liaison spécifique avec le déterminant antigénique qui a provoqué leur formation. Elles sont produites par les lymphocytes B (LB) et leur descendance. Outre leur fonction anticorps spécifique, les Ig sont caractérisées par leur très grande hétérogénéité. Elles forment une vaste famille dont les membres sont dotés de propriétés biologiques diverses en plus de la fonction anticorps. On les regroupe en 5 classes principales: IgG, IgA, IgM, IgD, IgE, par ordre de concentration décroissante dans le sérum humain normal [22].

L'unité de base d'un Ac (monogène d'Ig) comprend 4 chaînes polypeptidiques:

- ❖ 2 chaînes lourdes identiques (chaînes « H » pour Heavy).
- ❖ 2 chaînes légères identiques (chaînes « L » pour Light).

L'Ig se présente sous la forme d'un Y avec un axe de symétrie entre les 2 chaînes lourdes, celles-ci sont unies entre elles par un ou plusieurs ponts disulfures. Les chaînes légères sont unies aux chaînes lourdes par un pont disulfure très proche de l'extrémité carboxyterminale. Chaque chaîne comporte deux parties: une partie constante C-terminale et une partie variable N-terminale (figure 19) [23].

Les domaines variables de chaque paire de chaîne légère et de chaîne lourde se combinent pour donner le paratope, site de liaison à l'antigène (Ag), de telle sorte que les deux paires de chaînes contribuent à la spécificité antigénique épitopique de l'Ac [24][25].

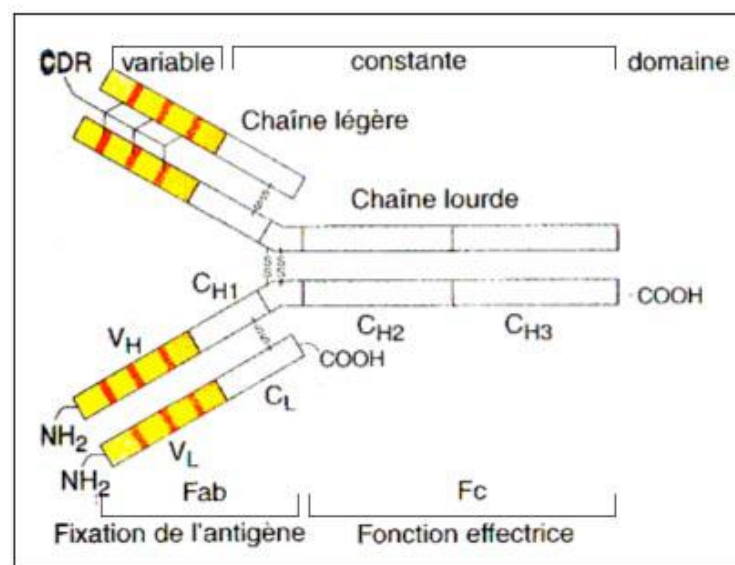


Figure 19: Représentation d'une structure complète d'une immunoglobuline [22]

Il existe cinq types de chaînes lourdes γ , α , μ , δ , et ϵ définissant respectivement les classes et sous classes d'immunoglobulines : IgG subdivisée en 4 sous classes (IgG1, IgG2, IgG3, IgG4), IgA subdivisée en 2 sous classes (IgA1, IgA2), IgM, IgD, et IgE [26][27].

Il existe deux types de chaînes légères : kappa (κ) et lambda (λ). Les chaînes kappa représentent deux tiers des chaînes légères totales dans l'espèce humaine. La production quotidienne chez le sujet sain est de l'ordre de 500 mg à partir de plasmocytes de la moelle osseuse et des ganglions. Quand la synthèse dépasse 10 à 30 g par jour, la réabsorption tubulaire est dépassée et les chaînes légères sont retrouvées dans l'urine [28].

Les chaînes légères sont composées de 2 domaines : un domaine VL et un domaine CL (figure 20), les chaînes lourdes sont formées de 4 ou 5 domaines : un domaine VH et 3 (IgG, IgA, et IgD) ou 4 (IgM, et IgE) CH [26][27].

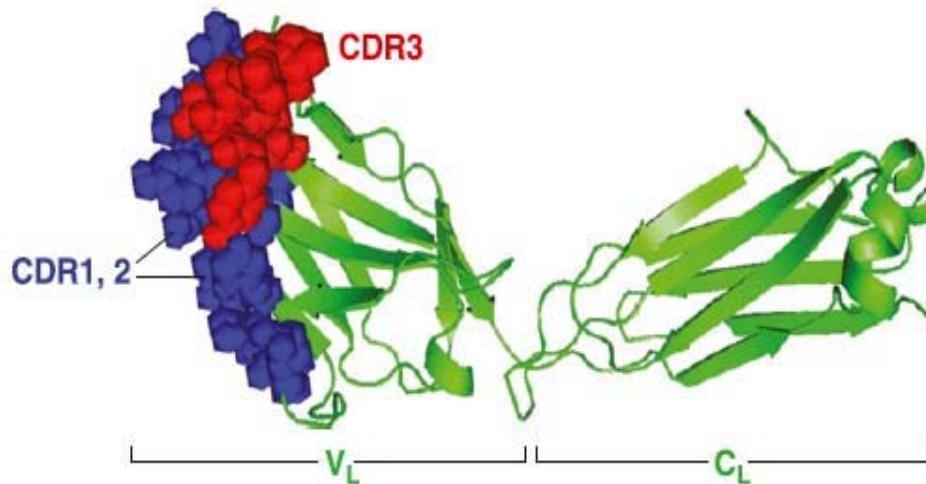


Figure 20: Structure d'une chaîne légère d'immunoglobuline [29]

III. Méthodes diagnostiques

1. Electrophorèse des protéines sériques

L'électrophorèse des protéines sériques (EPS) est une méthode d'analyse biologique d'un mélange de protéines par une électrophorèse sur gel. Elle repose sur la capacité des protéines chargées à migrer selon leur poids moléculaire au travers des pores d'un gel lorsqu'on applique un champ électrique. Elle permet la mise en évidence et la quantification d'une Ig monoclonale entière sous la forme d'une bande étroite (pic) migrant dans la région des γ -globulines (IgG, IgM) ou en β - ou α_2 -globulines (IgA). Elle peut montrer une hypogammaglobulinémie polyclonale résiduelle et plus rarement un pic de chaînes légères. Toutefois, elle ne permet pas une quantification des CLLs [30].

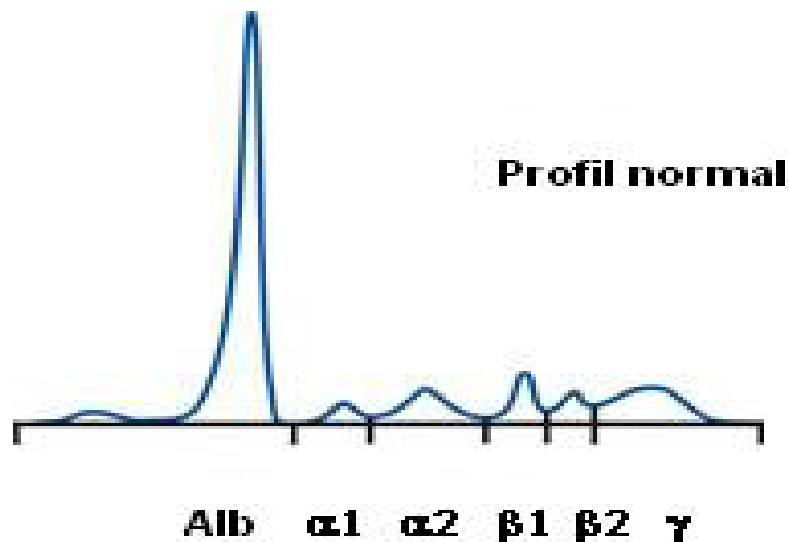


Figure 21: Électrophorèse normale des protéines du sérum[31]

2. Immunofixation des protéines sériques

L'immunofixation est une technique immunologique qui permet de mettre en évidence et de préciser le typage d'une immunoglobuline monoclonale dans le sérum ou les urines d'un patient. C'est une méthode de détection par précipitation. Son principe repose sur la mobilité électrophorétique dans un champ électrique et sur le caractère antigénique des protéines. L'IF permet la mise en évidence d'une CLL et de son caractère monoclonal [30][32].

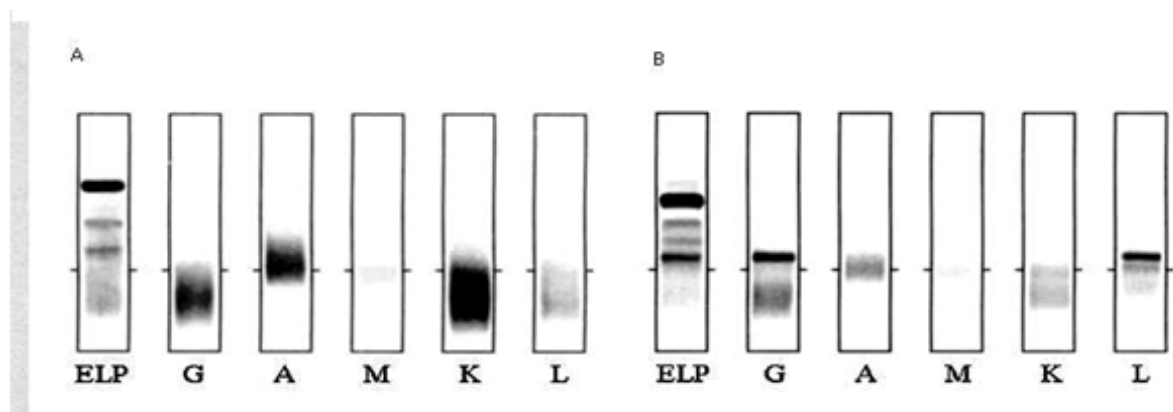


Figure 22: Immunofixation [32]

A : immunofixation normale

B : présence d'une gammopathie monoclonale Ig G lambda

3. Dosage des chaînes légères circulantes

Il est possible de doser les chaînes légères libres (CLL) κ et λ dans le sérum à travers la technique FreeliteTM (The Binding Site[®]), utilisant des anticorps absorbés sur des particules de latex dans une réaction d'immunoprécipitation en milieu liquide, soit en néphélométrie, soit en turbidimétrie. L'objectif est d'obtenir un anti-sérum spécifique d'épitopes uniquement accessibles sur les chaînes légères libres et masqués sur celles liées aux chaînes lourdes dans l'immunoglobuline intacte [24].

Trois tests sont actuellement disponibles : celui de référence initial Freelite[®], commercialisé depuis 2001 par The Binding Site[©] [30], qui est le plus amplement validé et utilisé, le N Latex FLC assay[®] de Siemens[©] depuis 2011 [33] , et le test Seralite[®] d'Abingdon Health[©], commercialisé depuis 2016 [34].

Le test FreeLite[®] est actuellement la méthode de référence pour le dosage des CLLs, et le seul recommandé par les sociétés savantes internationales. Ce test mesure les concentrations sériques des chaînes Kappa et Lambda en calculant le ratio Kappa / Lambda [30]. Il fournit des résultats quantitatifs plus rapides (environ 30 minutes) que l'EPS et l'IF du fait de l'analyse immuno-néphélométrique automatisée [34].

Le test Seralite[®] est commercialisé depuis 2016 par Abingdon Health[©], utilise aussi des Ac monoclonaux anti- κ et anti- λ mais la méthode de détection se fait par Elisa (enzyme-linked immunosorbent assay). Son grand avantage est la facilité de réalisation et la rapidité (résultat disponible en dix minutes) [34][35].

Dans le cadre du diagnostic des GM, il nous semble utile de rappeler que l'objectif est de mettre en évidence une anomalie qualitative. Un simple dosage quantitatif, comme l'est celui des CLL, même amplifié sous la forme d'un rapport (κ/λ) ne peut donc être qu'un élément d'information supplémentaire d'un dossier biologique qui doit au minimum comprendre une analyse qualitative par immunoélectrophorèse/immunofixation du sérum et des urines [36].

4. Dosage des CLL urinaires

Les CLL urinaires (CLLu) proviennent de l'excrétion urinaire des CLLs, et constituent la protéinurie de Bence Jones (PBJ) classiquement recherchée sur les urines de 24 h dans le myélome. Cette dernière est effectuée par électrophorèse des protides urinaires (EPU) et IF urinaire [34][37].

IV. Atteintes rénales au cours des gammopathies monoclonales

1. Généralités

L'atteinte rénale au cours des GM est fréquente et variée, elle est le plus souvent liée à la présence des Ig monoclonales [7][38]. En effet le rein est la principale cible de ces immunoglobulines, ceci peut être expliqué par le flux plasmatique rénal élevé, mais aussi par la perméabilité des capillaires glomérulaires aux CLL circulantes ainsi que le rôle important que joue les tubules rénaux dans leur catabolisme [39].

Le diagnostic des néphropathies associées aux GM est porté sur la confrontation des données cliniques, immunologiques et hématologiques associées aux résultats de l'étude histologique qui reste nécessaire dans quelques situations, afin d'apprécier la nature de la lésion et évaluer le pronostic rénal.

2. Classification des gammopathies monoclonales

2.1. Les atteintes tubulaires

a. Néphropathie à cylindres myélomateux

L'atteinte tubulaire au cours des GM est directement liée à l'effet toxique direct des CLL sur les tubules rénaux [40][41]. La NCM anciennement appelée « Rein myélomateux » représente la principale atteinte tubulaire liée aux GM [41], elle est définie par la présence de cylindres de CLL dans la lumière des tubules distaux du rein, elle complique typiquement un MM de forte masse et constitue la principale cause d'insuffisance rénale au cours du myélome [42][43][44]. La présence de cylindres au niveau des tubules rénaux est beaucoup plus rarement observée au cours des autres syndromes immunoprolifératifs notamment la MW et la LLC [7][39][45][46].

L'examen de la biopsie rénale, révèle la présence de nombreux cylindres éosinophiles, polychromatophiles, obstruant les lumières des tubes distaux, le plus souvent associés à la présence d'un infiltrat inflammatoire interstitiel constitué de cellules mononuclées. Des lésions sévères de l'épithélium tubulaire sont aussi observées à type de nécrose et d'atrophie épithéliale pouvant aller jusqu'à la rupture tubulaire [39][47][48][49]. Le diagnostic est conforté par l'IF, il existe une interaction des antisérums spécifiques des chaînes légères λ ou κ avec les cylindres myélomateux. En ME, les cylindres ont une organisation cristalline dans la moitié des cas [7].

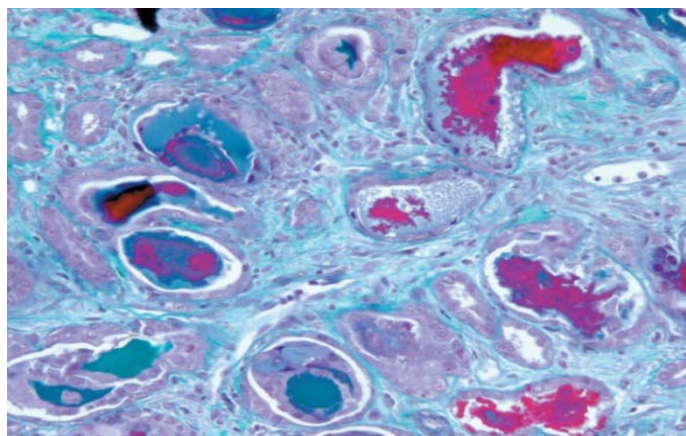


Figure 23: MO, Néphropathie à cylindres myélomateux polychromatophiles, après coloration au trichrome de Masson [50]

b. Le syndrome de Fanconi

Le syndrome de Fanconi se définit comme une dysfonction globale tubulaire proximale [39]. L'atteinte rénale est liée à la précipitation sous forme de cristaux de chaînes légères d'Ig monoclonale dans le compartiment endolysosomal du tube contourné proximal (TCP) [40][51][52]. Dans la majorité des cas, le syndrome de Fanconi révèle une MGUS ou un myélome de faible masse [53]. Il est relativement rare et sous diagnostiqué, sa prévalence est non connue, mais à peu près 100 cas ont été rapportés dans la littérature [38].

Le tableau clinique dans sa forme complète, regroupe les signes en rapport avec les anomalies de réabsorption au niveau du TCP notamment une glycosurie normo glycémique, une aminoacidurie généralisée, une acidose tubulaire proximale, une hypouricémie, une hypokaliémie, une protéinurie de faible débit et une hypophosphatémie souvent responsable d'une ostéomalacie. Les douleurs osseuses et une IRC lentement progressive sont les principales circonstances de découverte [7][39][53].

L'examen de la biopsie rénale en MO révèle typiquement des inclusions intracytoplasmiques dans l'épithélium tubulaire proximal, les microcristaux prennent un aspect rouge ou vert à la coloration trichome Masson, une fibrose interstitielle focale ainsi qu'une atrophie tubulaire sont souvent objectivées. En IF, les cristaux sont fortement marqués par les antisérums spécifiques des chaîne légères particulièrement celui de la chaîne légère κ [7][9][39][40].

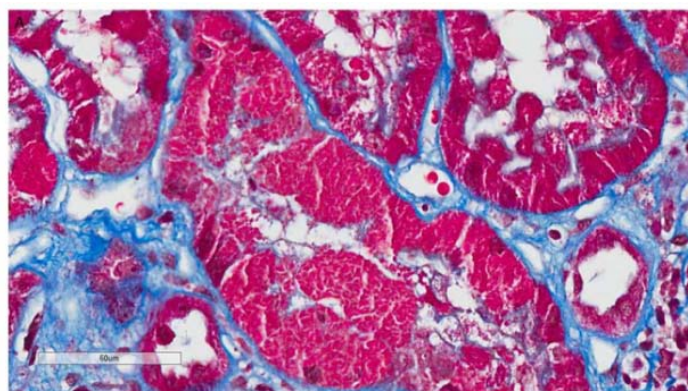


Figure 24: MO, Nombreux cristaux intracytoplasmiques au niveau du TCP après coloration au trichome de Masson[9]

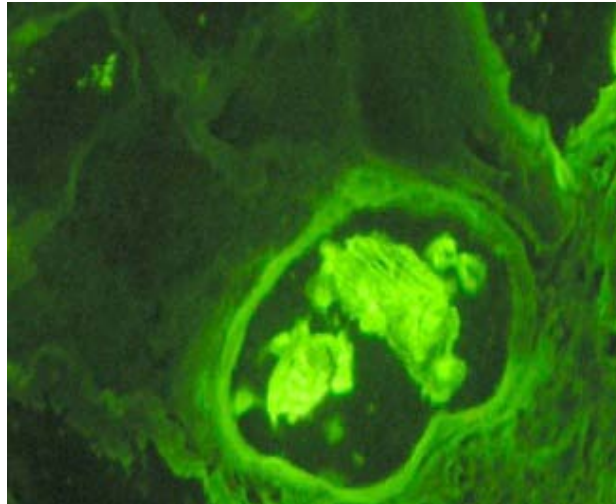


Figure 25: IF, Syndrome de Fanconi (fixation marquée des AC anti kappa x 400)[54]

2.2. Les atteintes glomérulaires

Contrairement aux néphropathies tubulaires restreintes au rein, les néphropathies glomérulaires peuvent s'intégrer dans le cadre d'une atteinte multi systémique et elles peuvent être classées sur la base de critères ultra structuraux notamment le type de dépôts observés micro tubulaires ou fibrillaires et le caractère organisée ou non en MO [7][55][56][57].

a. Néphropathies glomérulaires à dépôts organisés

a.1. L'amylose AL

L'amylose immunoglobulinique ou (Amylose AL) est l'une des principales formes d'amylose. Elle survient généralement dans un contexte de MGUS, la plupart des patients présentent au diagnostic une GM isolée ou un MM de faible masse tumorale [7][39]. Plus rarement, elle complique une prolifération lymphoplasmocytaire avec sécrétion d'une IgM monoclonale, notamment la MW [58][59].

Les manifestations révélatrices de la maladie sont très variées, tous les organes excepté le système nerveux central peuvent être atteints, les dépôts amyloïdes intéressent surtout le rein (50 à 80%), le coeur (30% à 50%), le foie (20%) et le système nerveux périphérique et autonome (30%) [7][58][60][61].

Les signes fréquemment retrouvés sont l'AEG, la dyspnée, l'hypotension orthostatique et l'œdème périphérique qui restent toutefois peu spécifiques pouvant retarder le diagnostic. Certaines manifestations cliniques sont évocatrices d'une amylose notamment une macroglossie, des hématomes-périorbitaires, et une pseudo-hypertrophie musculaire mais celles-ci sont rarement rencontrées [54][62][63].

L'atteinte rénale présente chez deux tiers des patients au moment du diagnostic, se traduit le plus souvent par un syndrome glomérulaire avec une protéinurie importante faite essentiellement d'albumine. Un SN pur est présent dans un tiers des cas et une IRA est objectivée chez 20 à 45% des patients souvent en rapport avec une protéinurie massive. La présence d'une hématurie ou d'une HTA est inhabituelle [7][40][63].

L'atteinte cardiaque est un facteur pronostique majeur, associée à une médiane de survie de six mois sans traitement efficace. Elle se caractérise par une cardiomyopathie hypertrophique restrictive qui s'accompagne volontiers de troubles du rythme et d'anomalies de la conduction. Son dépistage précoce est donc indispensable [59][64][65].

Le diagnostic histologique de l'amylose AL au niveau rénal repose sur les dépôts amyloïdes, apparaissant en MO sous forme d'une substance pâle et amorphe siégeant principalement au niveau de la matrice mésangiale glomérulaire où elle forme des nodules de tailles variables. Les dépôts amyloïdes prennent un aspect rose à orange à la coloration Rouge Congo, la lumière polarisée suite à cette coloration met en évidence une biréfringence jaune-vert caractéristique.

L'affirmation se fait par l'IF, à l'aide d'anticorps spécifiques des CL λ et κ . En ME, les dépôts ont une organisation typique en fibrilles de 7 à 10 nm de diamètre, disposées en tout sens [39][49][55][63].

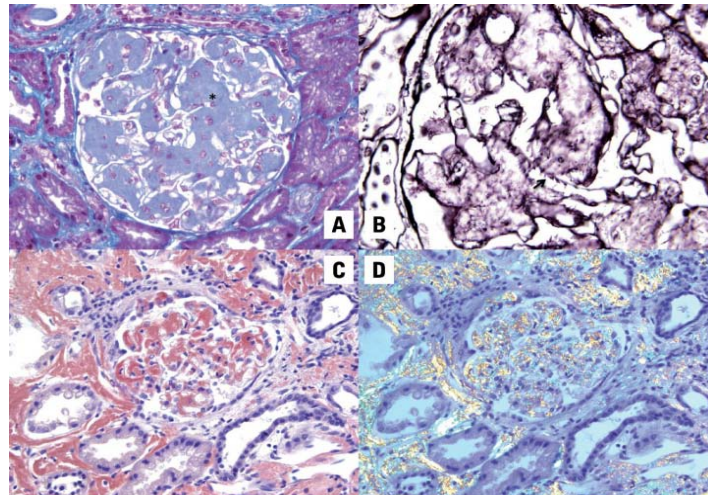


Figure 26: Amylose AL rénale [66]

- A.** Amylose glomérulaire de type AL, présence de dépôts mésangiaux amorphes de couleur bleu ciel (trichrome de Masson x 400)
- B.** Dépôts amyloïdes extramembraneux en « feu d'herbe » (Coloration argentique x 1000)
- C.** Distribution mésangiale et interstitielle des dépôts amyloïdes (Rouge Congo x 200)
- D.** Dépôts amyloïdes mésangiaux et interstitiels biréfringents et dichroïques jaune-vert en (Rouge Congo x 200 en lumière polarisée).

En fonction de la topographie des dépôts, ou lorsque leur nature reste indéterminée après les examens de routine, l'hypothèse d'une amylose héréditaire doit être évoquée. Le diagnostic repose alors sur les techniques de biologie moléculaire à la recherche d'une mutation amyloïdogène, qui est guidée par le contexte clinique et les données de l'examen anatomopathologique rénal [7][44][67].



Figure 27: Amylose AL lambda rénale [44]

ME, Fibrilles rectilignes non branchées, disposées au hasard, de 8 à 10 nm de diamètre externe, envahissant et élargissant l'espace sous-épithélial de la paroi capillaire glomérulaire (x 16 000).

a.2. Glomérulonéphrites des cryoglobulinémies

Une cryoglobulinémie est définie par la présence persistante dans le sérum d'immunoglobulines anormales qui ont la propriété de précipiter au froid et de se solubiliser à nouveau lors du réchauffement. Cette définition permet de distinguer les cryoglobulinémies des autres cryo-protéines : les cryofibrinogènes et les agglutinines froides [68].

- Il existe 3 types de cryoglobulinémies :
 - les cryoglobulinémies de type I, composées d'une Ig monoclonale unique, le plus souvent d'isotype IgG, parfois d'isotype IgM ou IgA, sont associées essentiellement aux hémopathies lymphoïdes B précédemment citées ou à la MGUS dans 40 % des cas [56][69]. Elles prennent la forme histologique d'une GNMP avec thrombi capillaires et dépôts glomérulaires, la CL est kappa dans 80 % [62][70][71].
 - les cryoglobulinémies de type II, composées d'immunoglobulines polyclonales, sont associées à un ou plusieurs constituants monoclonaux, formant ainsi un complexe immun, le plus souvent de type IgM kappa associé à des IgG polyclonales (cryoglobulinémie mixte monoclonale), ce type de cryoglobulinémie est le plus souvent associé aux infections à HVC++ [40][54][72], aux maladies auto-immunes, ainsi qu'aux hémopathies notamment la MW, le MM, les LMNHB et la LLC [9][7][69].
 - les cryoglobulinémies de type III, composées uniquement d'immunoglobines polyclonales et peuvent être composées d'une association d'IgM et d'IgG polyclonales (cryoglobulinémie mixte polyclonale) [68].

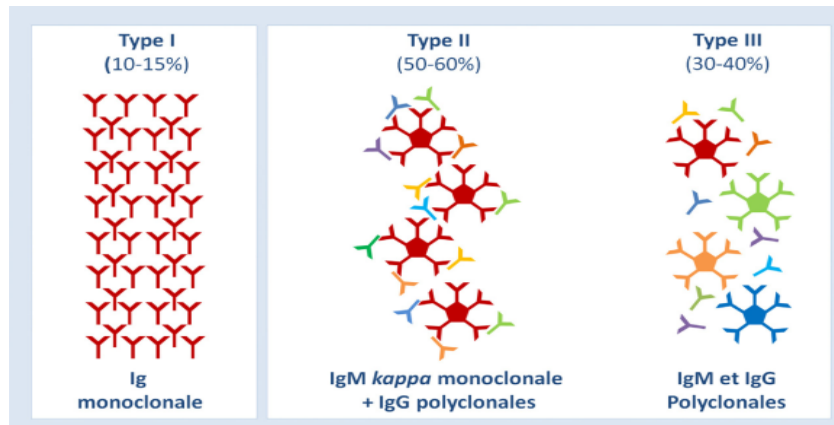


Figure 28: les différents types de cryoglobulines [57]

Les cryoglobulinémies de type II sont les plus touchées par l'atteinte rénale, surtout celles en rapport avec une infection VHC. Les manifestations rénales sont en général précédées d'autres signes de vascularite cryoglobulinémique (purpura cutané, arthralgies, syndrome de Raynaud, ou neuropathie périphérique). Elles sont caractérisées par une protéinurie abondante avec hématurie parfois macroscopique. Une IRA est rapportée dans 90 % des cas, nécessitant l'épuration extra-rénale dans 15 % des cas. L'HTA est fréquente (50–80%) et peut parfois être sévère prenant un tableau d'HTA maligne [7][40][69][73]. L'association à une consommation du complément (CH50 bas et effondrement de la fraction C4) est souvent retrouvée et doit faire évoquer le diagnostic et chercher la présence d'une cryoglobulinémie [62][73].

En MO, L'aspect histologique typique des GN cryoglobulinémiques est celui d'une GNMP, avec hypercellularité endocapillaire secondaire à un afflux de cellules mononucléées, volumineux dépôts sous-endothéliaux et aspect en double contour des parois capillaires glomérulaires. L'étude en IF permet d'objectiver la présence de dépôts immuns mésangiaux et pariétaux le plus souvent sous endothéliaux associés à des dépôts des fractions du complément C3 et C4. Ces dépôts sont constitués d'IgM et IgG polyclonales (type II) et IgG (surtout IgG3) ou IgA ou IgM monoclonale le plus souvent k (type I) [9][7][40][69]. En ME, ils prennent souvent l'aspect de microtubules (formant des images en cocarde dans les cryoglobulinémies de type II), voire de cristaux (cristalcryoglobulinémie) dans les cryoglobulinémies de type I [73].

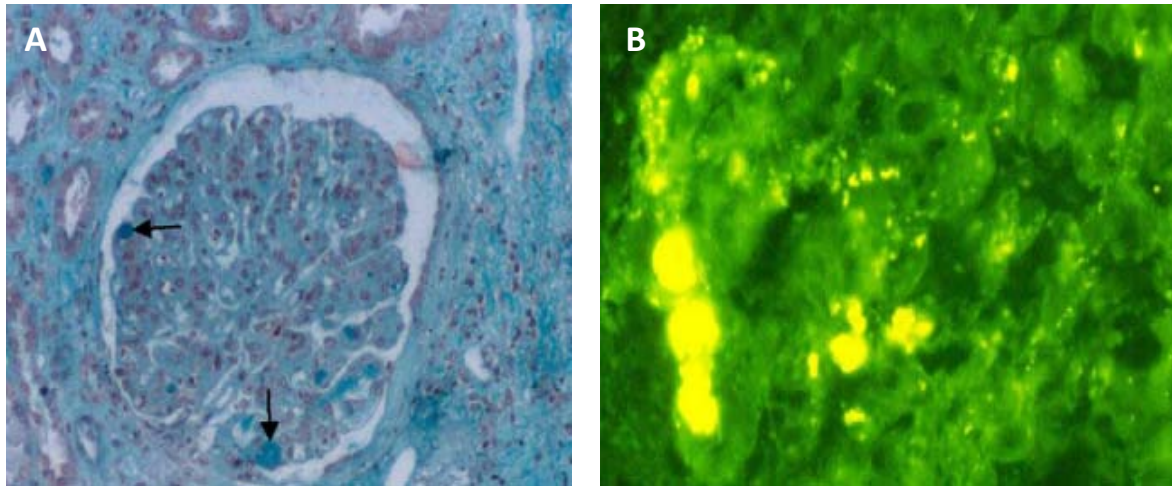


Figure 29: A : MO, aspect de GNMP avec thrombi obstruant les capillaires glomérulaires (flèches) entrant dans le cadre d'une cryoglobulinémie (trichrome de Masson x 300), B : IF, Fixation pariétale diffuse granulaire endomembraneuse et thrombiglomérulaire marquée par le conjugué anti- λ . (x 500) [73]

b. Glomérulonéphrites à dépôts organisés non amyloïdes

La glomérulonéphrite à dépôts organisés microtubulaires d'Ig monoclonale (GOMMID), cette néphropathie très rare, également appelée glomérulonéphrite immunotactôide, se définit par des dépôts glomérulaires extracellulaires d'IgG monoclonale, organisés en microtubules de 10 à 60 nm de diamètre disposés en faisceaux parallèles [74][75]. Ces dépôts organisés microtubulaires ou fibrillaires sont non colorés par le rouge Congo [7][47][55]. Le mode d'organisation ultrastructural des dépôts permet de différencier la GOMMID d'une autre maladie moins rare, la glomérulonéphrite fibrillaire pseudo-amyloïde, définie par la présence de dépôts glomérulaires organisés en fibrilles de 10 à 20 nm constitués d'IgG polyclonales (IgG4 $\pm$ IgG1) [74][75].

Le tableau clinique de la glomérulonéphrite fibrillaire et la GOMMID est celui d'une atteinte glomérulaire avec protéinurie massive, souvent néphrotique, associée à une hématurie microscopique, une HTA et souvent une insuffisance rénale légère à sévère [39][44]. Les atteintes extra-rénales sont exceptionnelles. Les GOMMID sont généralement satellites d'une prolifération lymphoplasmocytaire (LLC, LNH), ou plus rarement d'une GM isolée ou d'un myélome symptomatique [76][77].

La GOMMID est caractérisée par l'existence en MO d'aspects non spécifiques de GEM et de GMNP atypique.

En IF, les dépôts glomérulaires sont monotypiques dans la quasi-totalité des cas, constitués d'IgG1, d'IgG2 ou d'IgG3 (jamais d'IgG4) le plus souvent à chaîne légère k. En ME, les dépôts ont une organisation en microtubules, disposés parallèlement les uns aux autres au sein de faisceaux orientés en tout sens [7][9][44][74].

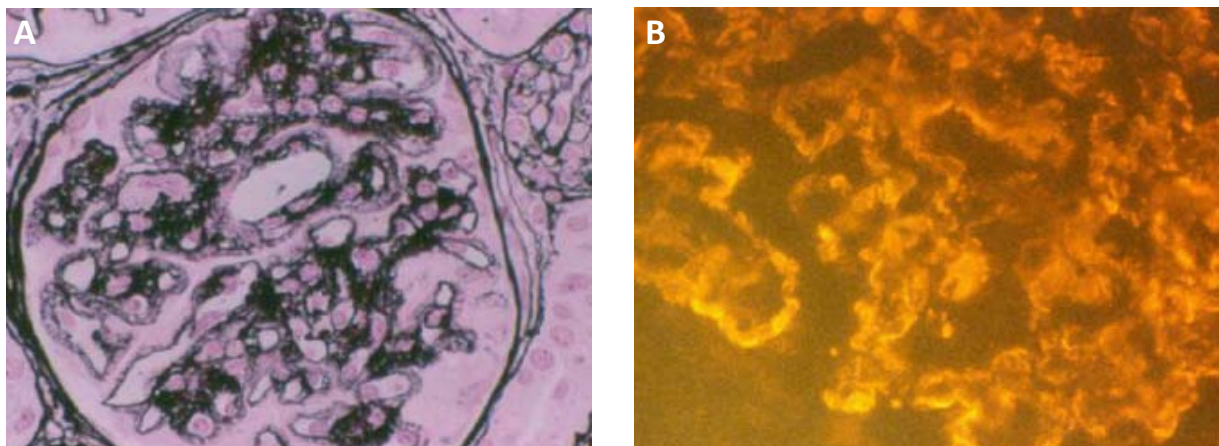


Figure 30: A : MO, Aspect de GNEM atypique et dépôts sur le versant externe des parois capillaires glomérulaires entrant dans le cadre d'une GOMMID (Marrinozzi, x 400). B : IF, Fixation marquée par le conjugué anti-K (x 500) [74]

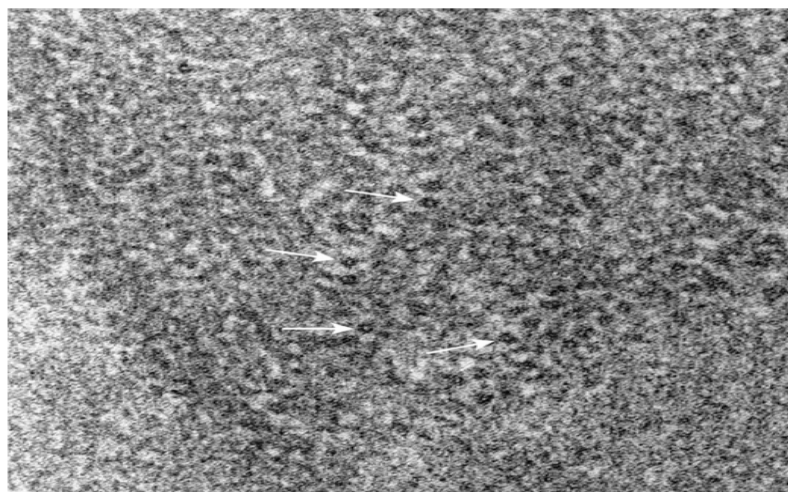


Figure 31: ME, GOMMID au cours d'une LLC, Dépôts éosinophiles extramembraneux organisés, constitués de petits microtubules de 12 nm de diamètre externe (flèches), (x 50 000) [44]

c. Néphropathies glomérulaires à dépôts non organisés

c.1. Maladie des dépôts d'immunoglobulines type Randall

La maladie des dépôts d'immunoglobulines (MIDD) de type Randall est une rare complication des proliférations plasmocytaires. Cependant, elle est la plus fréquente des néphropathies à dépôts non organisés d'Ig monoclonales. Comme l'amylose AL, elle correspond à une pathologie multisystémique à expression rénale prédominante [7][40][45][76].

Le Sd de Randall se présente habituellement comme un syndrome glomérulaire, avec une protéinurie de rang néphrotique dans 20 à 50 % des cas. Une hématurie microscopique et une HTA sont plus fréquentes qu'au cours de l'amylose, observées dans environ 75 % des cas [72][78][79]. Plus rarement, la présentation se limite à une IRC avec protéinurie inférieure à 0,5 g/jour, traduisant une localisation vasculaire prédominante des dépôts de chaînes légères[80].

L'atteinte rénale est définie histologiquement par l'épaississement des membranes basales tubulaires avec des dépôts positifs au PAS, et négatifs au rouge Congo, linéaires, diffus, constitués de chaîne légère monoclonale (LCDD), de chaîne lourde tronquée (HCDD), ou de chaîne légère et de chaîne lourde tronquée (LHCDD) [81][82]. En ME, les dépôts sont denses, linéaires, non organisés et prédominent sur le versant externe de la membrane basale tubulaire et sur le versant interne de la membrane basale glomérulaire [79][83].

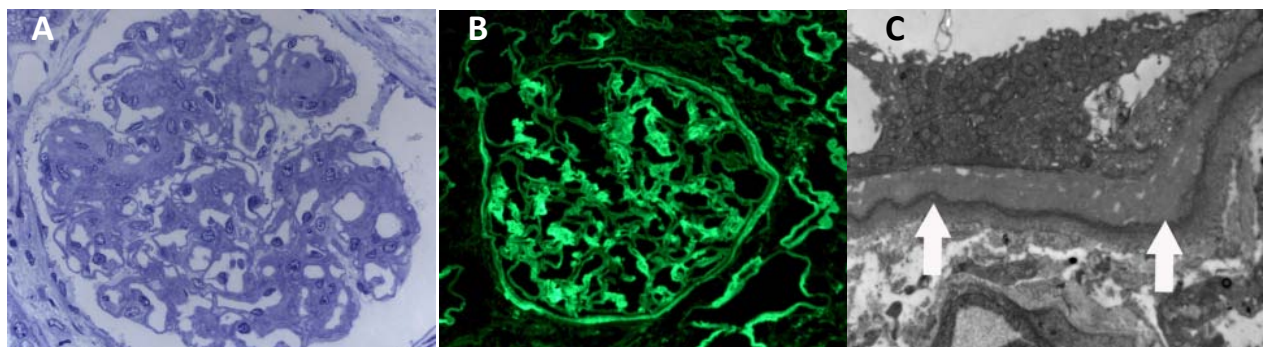


Figure 32: A : MO, Aspect typique de glomérulosclérose nodulaire de type Randall (coloration PAS×400). B : IF, Dépôts linéaires fixés par le conjugué spécifique anti-K (×400). C : ME, Dépôts osmiophiles denses, non organisés, finement granulaires et continus, prédominant sur le versant externe de la membrane basale tubulaire (flèches), (×15 000) [83]

c.2. Glomérulonéphrites à dépôts non organisés et non Randall d'Immunoglobulines monoclonales

De découverte récente, les glomérulopathies à dépôts non organisés et non Randall d'Ig monoclonales, Également appelée « proliférative glomerulonephritis with monoclonal Ig deposits » (PGNMID) sont relativement fréquentes et sous diagnostiquées, elles sont le plus souvent secondaires aux dépôts d'IgG monoclonales (associés à des dépôts de C3). Elles sont le plus souvent associées à une MGUS, cependant la présence d'une hémopathie maligne sous-jacente reste exceptionnelle.

Cette entité diffère du syndrome de Randall par l'absence de dépôts péritubulaires et périvasculaires, ainsi que par la composition et la topographie de ces derniers. Les dépôts sont de localisation glomérulaire exclusive, mésangiale et sous-endothéliale prédominante. En IF, les dépôts sont granulaires, constitués le plus souvent d'IgG3++, dont la chaîne légère est le plus souvent d'isotype k. En ME, les dépôts amorphes, non organisés, prédominent dans le mesangium et les espaces sous-endothéliaux et sous-épithéliaux de la membrane basale glomérulaire[7][9][84][85]. À la différence du syndrome de Randall, il n'y a classiquement aucune atteinte extra-rénale au cours des PGNMID [39][84].

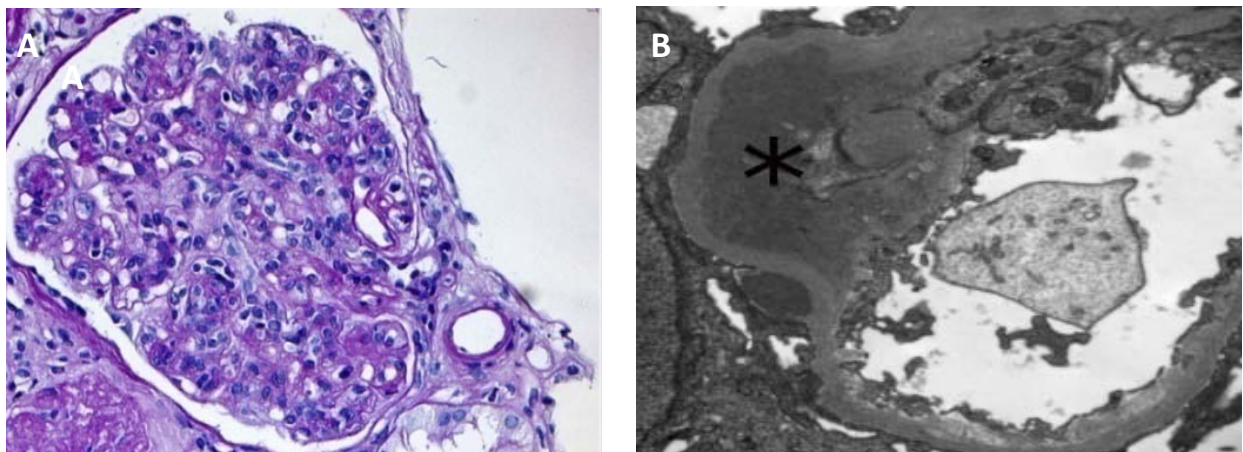


Figure 33: A : MO, montrant un aspect de GNMP en rapport avec des dépôts d'immunoglobulines monoclonales (coloration PAS, x40) [85]. B : ME, Dépôts discontinus non organisés osmiophiles, denses sur le versant sous endothélial de la membrane basale glomérulaire (*) (x15 000) [84]

d. Autres néphropathies glomérulaires

Récemment, quelques rares observations de la maladie des dépôts denses ou GMNP de type 2 et des glomérulonéphrites à dépôts de C3 isolés associées aux GM, ont été rapportées dans la littérature. Ce type d'atteinte est inhabituel au cours des dyscrasies plasmocytaires, la majorité des glomérulopathies à dépôt de C3 isolés sont associées à la présence d'une gammapathie monoclonale et surviennent le plus souvent dans le cadre d'une MGUS. Le pronostic apparaît sombre avec une évolution quasi inéluctable vers l'insuffisance rénale terminale en dépit d'une chimiothérapie [7]. Chez ces patients, l'Ig monoclonale est responsable de la glomérulonéphrite de manière indirecte via une activation locale ou systémique de la voie alterne du complément [86][87][77].

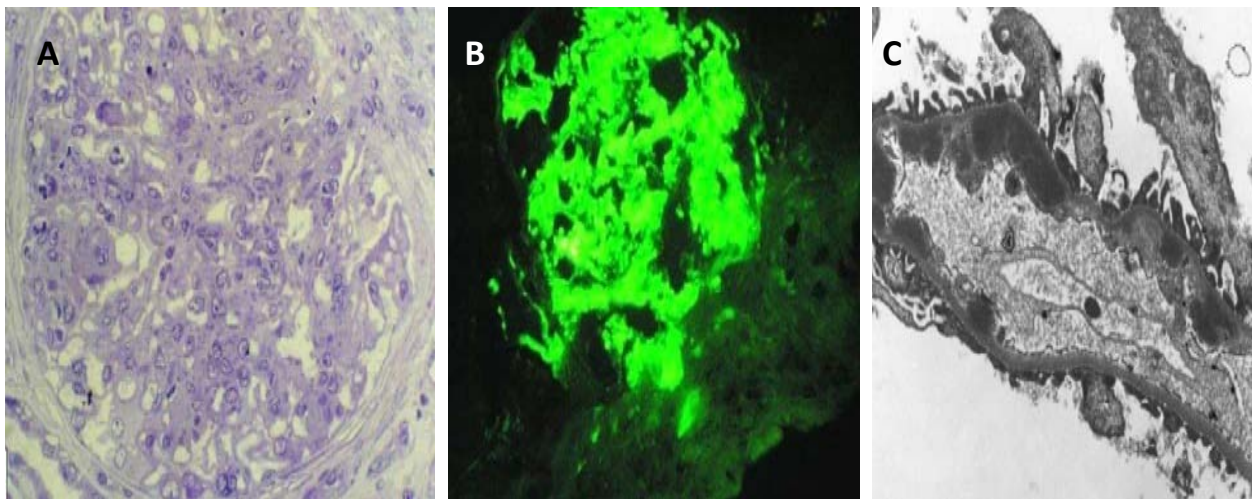


Figure 34: A : MO, GNMP diffuse avec dépôts mésangiaux et capillaires (Bleu de toluidine x 312). B : IF, Volumineux dépôts glomérulaires pariétaux et mésangiaux de C3 fixés par le conjugué spécifique anti-C3, x 400). C: ME, Épaississement prédominant sur le versant sous-endothélial de la membrane basale glomérulaire par des dépôts hyperdenses intramembraneux discontinus, aspect en « saucisse » (x 3300) [77]

Tableau XXI: Classification immunopathologique des Néphropathies avec dépôts d'immunoglobulines monoclonales (adapté d'après Preud'homme, G. Touchard et al) [6][88]

Classification	Type de dépôts	Néphropathie	Ig monoclonale
Néphropathies à dépôts organisés	Dépôts microtubulaires	Cryoglobuline type I	IgG (IgG3 ++), IgA, IgM (k > λ)
		Cryoglobuline type II	IgM anti-IgG, IgA anti-IgG IgG anti-IgG (k > λ)
		GOMMID ou GN immunotactôïde	IgG1, IgG2, IgG3 (k > λ)
	Dépôts fibrillaires rouge Congo +	Amylose	CL (λ > k)
	Cristaux	NCM	CL (λ = k)
		Syndrome de Fanconi	CL (k > λ)
Néphropathies à dépôts non organisés	Dépôts amorphes de type Randall	LCDD	CL (k > λ)
		HCDD	HC (γ > α) Délétion CH1 ou CH1 + CH2
		LHCDD	CL et HC tronquée
	Dépôts amorphes de type non Randall	Maladie de Waldenstroëm	IgM
		Dépôts d'Ig monoclonales de type non Randall (immune complex-like)	IgG (IgG3 ++ ; k > λ) IgM, CL isolée

V. Atteintes rénales au cours du myélome multiple

1. Généralités

1.1. Myélome multiple

a. Définition et épidémiologie

Le myélome multiple (MM) ou maladie de Kahler est une hémopathie maligne caractérisée par la prolifération clonale de cellules B bloquées à un stade de différenciation plasmocytaire, responsable d'un envahissement de la moelle osseuse hématopoïétique et de la sécrétion d'une immunoglobuline monoclonale dans la majorité des cas [89].

Le MM représente 1 à 2 % de l'ensemble des cancers, 80 % des gammapathies monoclonales malignes et environ 10 à 15% des cancers hématologiques, ce qui le situe au deuxième rang par ordre de fréquence après les lymphomes [90][91]. L'âge médian au diagnostic est proche de 70 ans. Quelques cas familiaux de myélome ont été rapportés dans la littérature suggérant ainsi la possibilité d'une influence génétique dans sa survenue. Une exposition à certains facteurs tels que les radiations ionisantes et les produits chimiques (benzène, herbicides et insecticides), pourraient prédisposer au myélome [92][93][94].

b. Oncogenèse

Il est estimé que la plupart des cas de MM sont précédés par un état potentiellement pré-myélomateux nommé dysglobulinémie monoclonale de signification indéterminée ou MGUS, et chez certains patients par un stade intermédiaire correspondant au myélome asymptomatique ou indolent, dont le risque de progression vers un myélome symptomatique est estimé à 10% au cours des 5 premières années suivants le diagnostic [14][21].

Les cellules myélomateuses ont un progéniteur commun ayant subi les processus d'hypermutation somatique et de commutation isotypique au niveau du centre germinatif, expliquant la fréquence de la production des isotypes non IgM, elles gagnent la moelle osseuse et se différencient en plasmocytes à longue durée de vie, qui accumulent d'autres anomalies génétiques en passant du stade de MGUS et du myélome asymptomatique à celui de myélome symptomatique [95][96].

1.2. Atteinte rénale

L'atteinte rénale est fréquente au cours du MM et constitue une cause importante de morbidité et de mortalité. Au moment du diagnostic, 20 à 50% des patients présentent une insuffisance rénale aigüe ou chronique dont 1 à 13% nécessitent le recours à l'hémodialyse. Elle reflète le plus souvent une forte masse tumorale et elle est associée à un pronostic plus réservé. L'avènement des nouvelles molécules thérapeutiques notamment le Bortézomib a significativement contribué à l'augmentation du taux de réponse rénale, et ainsi l'amélioration de la survie médiane chez ces patients [42][44].

L'atteinte rénale au cours du MM est multifactorielle, elle est liée principalement à l'effet toxique direct des CLL monoclonales sécrétées par le clone plasmocytaire sur les structures rénales particulièrement les tubules rénaux, la NCM représente la complication tubulaire typique du MM surtout de forte masse, et constitue la principale cause d'insuffisance rénale chez les patients atteints de myélome [42][43][44].

Bien que les lésions du TCP soient souvent présentes, son dysfonctionnement se manifestant cliniquement par un syndrome de Fanconi est rarement observé [39]. Les atteintes glomérulaires sont représentées essentiellement par l'amylose AL et la MIDD[38].

L'hypercalcémie, la déshydratation, l'utilisation de médicaments néphrotoxiques (AINS, Aminosides) et l'injection de produits de contraste, contribuent grandement à la survenue et l'aggravation de l'insuffisance rénale, et potentialisent l'effet toxique des CLL [44].

Tenant compte de la fréquence des complications rénales rencontrées au cours du MM, tous les patients atteints de cette hémopathie doivent bénéficier d'un dosage de la créatinine sérique avec estimation du DFG, et la réalisation d'un ionogramme sanguin incluant l'urée, le calcium, le potassium et le sodium. Le dosage de la protéinurie est complété, si positif, d'une électrophorèse des protéines réalisée sur un échantillon d'urine collecté sur 24h ou d'une immunofixation urinaire. En cas de protéinurie non sélective ou faite essentiellement d'albumine, ou en cas de concentration sérique des CLL <500 mg/l, une PBR doit être réalisée pour rechercher la cause de l'atteinte rénale, sauf si une amylose AL est suspectée, une biopsie non invasive (glandes salivaires accessoires, graisse abdominale) peut être alors contributive [97].

2. Profil Démographique

2.1. Incidence

L'Incidence du MM dans le monde, varie entre 0.4 et 5 cas par 100 000 habitants, celle-ci augmente avec l'âge pouvant aller jusqu'à 7 pour 100 000 à 60 ans, voir 20 pour 100 000 à 80 ans. En 2012, 80 000 décès ont été imputables au myélome, ce qui correspond à 1% de la mortalité par cancers [98][99][100].

Selon les estimations du Réseau Européen des registres des cancers, il y a 21.420 nouveaux cas de MM par an et environ 15.000 décès soit, une incidence de 5,72 pour 100.000 habitants en Europe. À tout moment > 77.000 personnes en Europe sont en cours de traitement pour MM [101]. En France, son incidence annuelle est de 5 à 6 pour 100.000 habitants, soit environ 3000 nouveaux cas diagnostiqués chaque année [11][102].

L'Incidence du myélome est élevée dans les pays développés notamment l'Amérique du nord, l'Australie, la Nouvelle-Zélande et l'Europe et il apparaît 3 à 4 fois plus fréquent chez les afro-américains où le myélome est parmi les dix cancers principaux pouvant entraîner la mort. Il semble moins fréquent en Asie (sauf l'Asie occidentale) où une incidence de moins de 1 cas par 100 000 habitants a été notée [98][99][103][104].

L'amélioration des connaissances sur la maladie, l'évolution des nouvelles pratiques diagnostiques, les changements démographiques avec le vieillissement de la population qui accroît le nombre de patients diagnostiqués chez les sujets âgés, et enfin l'exposition à des facteurs de risque qui favorise l'apparition de la maladie, tous peuvent expliquer au moins en partie, cette augmentation d'incidence au cours des dernières décennies.

2.2. Âge et sexe

Le MM est une maladie des personnes relativement âgées, le pic de fréquence se situe dans la 6^{ème} décennie avec une médiane d'âge de 66 ans [105][106], toutefois cette pathologie peut toucher l'adulte plus jeune avec une fréquence estimée à 2% chez les sujets moins de 40 ans, et seulement à 0.3% chez les patients âgés de moins de 30 ans [106].

La maladie de Kahler reste alors une maladie exceptionnelle avant 40 ans et ne semble pas exister plus tôt, notamment dans l'enfance [107][108]. La prévalence du MM après 80 ans est de 6 à 16% selon les séries [109].

Par rapport à la littérature, nos patients présentant un MM compliqué d'une atteinte rénale sont relativement plus jeunes. L'âge moyen a été de 58,4 ans. Le pic de fréquence dans notre série a été observé entre 40–49 ans (30,4%), entre 50–59 ans (26,1%) et un seul patient

avait un âge inférieur à 40 ans (tableau XXII). Nous avons noté par ailleurs, une nette prédominance masculine soit 65,2% contre 34,8% chez la femme avec un sexe ratio de 1,87. Certains auteurs rapportent une fréquence encore plus élevée de l'atteinte rénale chez les hommes. Dans la série de M. Kleber et R. Belouni, le sexe ratio H/F était respectivement de 2.7 et 3.06 (tableau XXIII).

Tableau XXII: Âge moyen chez les patients atteints de MM avec complications rénales

Auteurs	Pays	Âge moyen (ans)
Kortobi et al [110]	Maroc (Casablanca)	57.1
Abdoulkarim et al [111]	Sénégal	57.4
N. Li et al [112]	Chine	58
Sakhuja et al [113]	Inde	58.4
AZ. Salahuddin et al [114]	Bangladesh	59
TIA. Weu et al [115]	Mali	59.3
Samir H. Almueilo et al [116]	Arabie saoudite	62.2
N. Braiek et al [117]	Tunisie	63.3
R. Belouni et al [118]	Algérie	63.9
Notre série	Maroc (Marrakech)	58.4

Tableau XXIII: Fréquence des hommes et sexe ratio H/F rapportés dans des études incluant des patients atteints de MM avec complications rénales

Auteurs	Pays	Hommes (%)	Sexe Ratio H/F
TIA Weu et al	Mali	61.9	0.62
Bladé et al [119]	Espagne	42.5	0.70
N. Li et al	Chine	49	0.96
AZ. Salahuddin et al	Bangladesh	46.8	1.14
R. Khan et al [120]	USA	61	1.30
N. Braiek et al	Tunisie	56.9	1.32
Kortobi et al	Maroc (Casablanca)	59.5	1.47
Abdoulkarim et al	Sénégal	59.9	1.48
Knudsen et al	Suède	68	2.16
M. Kleber et al [121]	Allemagne	73	2.70
R. Belouni et al	Algérie	75	3.06
Notre série	Maroc (Marrakech)	65.2	1.87

3. Données cliniques

3.1. Circonstances de découverte du MM

Dans notre série d'étude, l'atteinte rénale a été révélatrice du MM dans 82,6% des cas. La protéinurie et l'insuffisance rénale ont constitué chez nos patients, les principales circonstances de découverte de leur maladie, avec des fréquences atteignant respectivement 78,3% et 73,9%.

Nos résultats rejoignent globalement les données de la littérature. Cependant ils sont à l'encontre de ceux trouvés dans une étude Malienne menée en 2018 par TIA.Weu et al [115], où les signes osseux sont prépondérants. En effet dans cette étude, les douleurs osseuses sont plus fréquentes à 45,3% des cas, l'insuffisance rénale représente 14,3% des circonstances de découverte contre 73,9% dans notre étude.

Tableau XXIV: Fréquence de l'insuffisance rénale comme circonstance de découverte du myélome chez les patients présentant une atteinte rénale

Auteurs	Pays	Nombre de cas	Fréquence de l'IR (%)
Kortobi et al	Maroc (Casablanca)	42	88
N. Dammak et al [122]	Tunisie (Sfax)	100	80
S. Azaeiz et al [123]	Tunisie (Tunis)	22	72.7
AZ. Salahuddin et al	Bangladesh	47	70
Abdoulkarim et al	Sénégal	125	53.6
TIA. Weu et al	Mali	42	14.3
Notre série	Maroc (Marrakech)	23	73.9

3.2. Signes extra-rénaux

Le MM est caractérisé par son polymorphisme clinique, et plusieurs manifestations extrarénales peuvent être observées au cours de cette pathologie, les plus fréquentes étant les douleurs osseuses, l'altération de l'état général, les infections récurrentes et la neuropathie périphérique.

a. Manifestations générales :

Un amaigrissement inexpliqué, une fièvre en dehors de toute infection, doivent systématiquement faire rechercher un myélome au même titre qu'une autre néoplasie [124].

D'après notre étude, ces signes généraux sont rapportés par 14 de nos patients soit 60,9%. Cette altération de l'état général était souvent du fait du retard de consultation et concernait souvent la population la plus âgée.

b. Manifestations osseuses

Les manifestations osseuses en particulier les douleurs osseuses sont quasi-constantes et très souvent inaugurales au cours du MM, leur fréquence est variable d'un auteur à l'autre. Dans la série rapportée par TIA. Weu et al [115] au Mali, les douleurs osseuses ont été retrouvées dans 45.3% des cas, N. Dammak et al [122] selon une étude tunisienne à Sfax, rapportent une fréquence de 46%.

Dans notre étude les douleurs osseuses ont été présentes dans 30,4% des cas, ce qui rejoint les deux études citées. Ces douleurs ont été diffuses dans 13% des cas, costales dans 8,7% des cas et lombaires dans 4,3 % des cas, tandis qu'aucune fracture pathologique ni tuméfaction osseuse n'a été retrouvée. En effet les tuméfactions osseuses sont peu fréquentes au cours du myélome.

Les douleurs osseuses intéressent surtout le rachis lombaire et les côtes, elles sont à horaire mixte et peuvent être intenses retentissant sur les capacités fonctionnelles des patients [11].

c. Manifestations hématologiques

Le syndrome anémique constitue la principale manifestation hématologique du MM [119]. Dans notre série il a été présent dans 65,2% des cas, associé le plus souvent à une altération de l'état général. Ce qui rejoint l'étude de Kortobi et al [110] faite en 2018 à Casablanca avec une fréquence majeure de 90%, contre 19% dans l'étude de TIA. Weu et al [115].

Le syndrome hémorragique est présent chez à peu près 13% des patients atteints de myélome, et peut être lié à la thrombopénie, l'hyperuricémie, l'hyperviscosité ainsi qu'à l'interaction des composants monoclonaux avec les facteurs de coagulation [39][119]. Il a été constaté chez 17,4% des cas, et a principalement été dominé par l'épistaxis et l'hémorragie

digestive dans notre série. Les adénopathies ne sont pas habituellement observées, en effet le MM est une hémopathie à tropisme essentiellement médullaire [125].

d. Manifestations infectieuses

La prédisposition aux infections est sans doute l'une des caractéristiques cliniques principales du myélome, 10% des patients présentent un syndrome infectieux au moment du diagnostic, ils sont particulièrement susceptibles aux infections virales, ainsi qu'aux infections à germes encapsulés tels que le Streptocoque Pneumoniae et les bactéries gram négatives [11][126]. Leurs causes sont multiples, liées d'une part à l'inhibition de la lymphopoïèse B normale, et d'autre part à l'immunosuppression induite par la chimiothérapie et la corticothérapie [11].

Les localisations les plus fréquentes sont pulmonaires favorisées par les fractures costales et les tassements vertébraux et également urinaires, parfois même associées à une septicémie [11][119]. Dans notre série, les signes infectieux ont été présents chez 21,7% de nos patients, et la symptomatologie a été essentiellement urinaire et pulmonaire rejoignant les données de la littérature.

e. Manifestations neurologiques

Le MM peut s'accompagner de différents signes neurologiques notamment les radiculalgies, qui constituent les principales manifestations de ces atteintes. Le plus souvent ces signes neurologiques sont en rapport avec la compression de la racine nerveuse par une tumeur plasmocytaire paravertébrale ou plus rarement par un tassement vertébral, dont le niveau de compression est le plus souvent dorsal [119][127].

Selon Talamo et al [128], les manifestations neurologiques sont les plus fréquentes après les manifestations CRAB chez les patients atteints de myélome. Dans leur étude, elles étaient présentes dans 12% des cas, et il s'agissait le plus souvent de compression médullaire et d'atteintes radiculaires. Dans notre série, 13% des patients ont eu des complications neurologiques sous forme de sciatalgies et de neuropathie périphérique.

Il est vrai que les manifestations cliniques du MM sont très polymorphes, pourtant aucune de ces manifestations n'est spécifique, ce qui peut rendre le diagnostic très difficile, d'autant plus si l'IR est au premier plan, ou bien si le patient est déjà suivi pour une maladie rénale chronique [129]. En effet à travers notre série, nous concluons que ces signes sont parfois trompeurs, car ils peuvent être rattachés à cette IR, ce qui mènera à un retard diagnostique et thérapeutique qui sont péjoratifs pour le patient.

Devant une IR, une AEG, une fièvre prolongée ou une anémie, qui sont inexpliquées, d'autant plus si l'âge du patient est supérieur à 50 ans, ou si la bandelette urinaire est négative contrastant avec une PU de 24 heures positive, le clinicien devrait penser aux Gammopathies monoclonales, et il devra effectuer les explorations diagnostiques nécessaires.

4. Données biologiques

4.1. Électrophorèse et Immunofixation des protéines sériques

La présence d'Ig monoclonales est l'une des principales caractéristiques du MM, celles-ci sont détectées par l'EPS chez 82% des patients, cette fréquence augmente à 93% si elle est complétée par une immunofixation et atteint 97% dans le cas où un dosage des CLL sériques ou une exploration des urines de 24h est réalisée, d'où l'intérêt de la compléter par une immunofixation et par un dosage des CLL dans le sérum ou par la réalisation d'une électrophorèse et immunofixation des protéines urinaires.

Dans 80% des cas, l'EPS met en évidence un pic étroit correspondant le plus souvent à une protéine monoclonale (de type IgG ou IgA) migrant dans la zone des gammaglobulines. Parfois, il n'existe pas d'aspect de pic étroit à l'EPS. Cette situation correspond surtout au MM à chaînes légères où l'anomalie sérique usuelle est une hypogammaglobulinémie [130]. Dans notre série, un pic monoclonal a été retrouvé de façon variable chez 18 patients soit 78,2% des cas, avec prédominance de la migration dans la zone des gammaglobulines dans 65,2% des cas, rejoignant les séries des pays de voisinage, notamment celle de R. Belouni et al (Algérie) [118]

et de N. Dammak et al (Tunisie, Sfax) [122], qui rapportent des fréquences atteignant respectivement 73,1% et 60%.

Tableau XXV: Comparaison des résultats de l'EPS dans différentes séries

Auteurs	Gamma	Bêta	Alpha	Bloc Bêta-gamma
R. Belouni et al	73.1%	26.5%	0.4%	–
M. Bouaoudad et al [131]	67.5%	17.5%	2.5%	0%
N. Dammak et al	60%	27%	3%	–
Notre série	65.2%	13%	0%	4.4%

L'immunofixation des protéines sériques permet d'identifier la protéine monoclonale par sa chaîne lourde et sa chaîne légère. Environ 55% des MM sont de type IgG, 25% sont de type IgA et 15% sont à chaînes légères. Les 5% restants sont constitués de variantes rares (non excréteurs ou non sécrétants, biclonaux, IgD, IgM, IgE).

Concernant la distribution d'isotypes, la fréquence de la classe des IgG est la plus retrouvée dans notre série à 39,1%. En comparant nos résultats à ceux rapportés par la littérature, l'immunofixation sérique a montré une similitude des taux de fréquence des IgG à 38% dans l'étude de Bladé et al [119], et une prédominance à des taux plus élevés des IgG dans la série de M. Zyani et al [132] et celle de R. Belouni et al [118] à 60% et 56,7%. En outre, la série de N. Dammak et al [122] a montré une gammapathie monoclonale principalement à type de CLL à 48%, pour 8,7% dans notre série (tableau XXVI).

Tableau XXVI: Etude comparative des principaux isotypes d'Ig monoclonales dans les différentes séries

Auteurs	IgG	IgA	IgM	IgD	CLL
M. Zyani et al [132]	60%	10%	–	–	20%
R. Belouni et al	56.7%	22.6%	1.8%	1.1%	14.9%
Bladé et al	38%	24%	–	–	32%
N. Dammak et al	25%	14%	–	3%	48%
Notre étude	39.1%	8.7%	0%	0%	8.7%

Dans le présent travail, La répartition des patients en fonction du type de chaînes légères a montré une prédominance des CLL type Lambda chez 34,8% des cas, contre 30,4% de type Kappa. Cette répartition est différente de celle rapportée par la série de M. Zyani et al [132] et celle de R. Belouni et al [118] qui retrouvent une fréquence plus élevée de l'isotype Kappa dans 60% et 55,4% des cas respectivement.

Dans notre étude, les chaînes légères λ sont plus fréquentes que les chaînes légères κ pour l'IgG (26% *versus* 17,4%) ce qui rejoint la série de M. Bouabdellah et al [133] (34,1% *versus* 22,7%). Par contre pour les CLL, la tendance prédominante des CLL λ par rapport aux CLL κ est similaire à celle de la revue de littérature [134].

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 plus d'intérêt pronostique que diagnostique.

Tableau XXVII: Etude comparative du type de chaînes légères dans les différentes séries

Auteurs	Kappa	Lambda	Ratio K/L
M. Zyani et al	60%	30%	2
R. Belouni et al	55.4%	44.6%	1.24
M. Bouabdellah et al [133]	59.1%	40.9%	1.44
Notre série	30.4%	34.8%	0.87

4.2. Biologie de l'atteinte rénale

L'insuffisance rénale et la protéinurie représentent les principales présentations de l'atteinte rénale au cours du myélome multiple. L'IR a été présente chez 73,9% de nos patients, avec un DFG moyen de 38 ml/min/1.73m² et une créatinine moyenne de 62,9 mg/l, la créatinine a été ≥ 20 mg/l chez 73,9% des patients. L'insuffisance rénale a été essentiellement aiguë avec une fonction rénale altérée, sa fréquence a été estimée à 65,2%.

Nos résultats concordent avec les données de la littérature. Dans la série de S. Azaeiz et al [123] et celle de AZ. Salahuddin et al [114], l'insuffisance rénale a été objectivée

respectivement dans 72,7% et 70% des cas. L'étude de Abdoukarim et al [111] a rapporté une clairance de la créatinine moyenne estimée à 30 ml/min/1.73m² avec une créatinine moyenne de 60,02 mg/l.

Bien que la protéinurie soit présente chez plus de 80% des patients atteints de MM, elle est le plus souvent constituée de CLL monoclonales, et le syndrome néphrotique est présent chez moins de 15 à 25% des patients [43]. La protéinurie a été positive chez 69,5% de nos patients, son taux moyen a été de 4,18g/24h avec une valeur maximale de 20g/24h.

Nos résultats sont comparables à ceux de S. Azaeiz et al [123] et AZ. Salahuddin et al [114] qui ont rapporté une protéinurie positive respectivement à 86,3% et 79%. Par ailleurs, le syndrome néphrotique a été présent chez 21,7% de nos patients, similairement à l'étude de AZ. Salahuddin et al [114] qui a rapporté 25%.

La fréquence de la protéinurie de Bence Jones urinaire est variable selon les auteurs. Elle est plus fréquente dans le MM à chaînes légères. La recherche de la protéinurie est indispensable surtout dans le cas où l'EPP n'a permis de constater que l'hypogammaglobulinémie sans bande anormale, cette protéinurie de Bence Jones correspond à la présence de chaînes légères libres [135][136]. Dans notre étude, la protéinurie de Bence Jones a été réalisée chez 10 patients (43,5%), revenue positive dans 34,8% des cas (tableau XXVIII).

Tableau XXVIII: Fréquence de la PBJ chez les patients présentant une atteinte rénale

Auteurs	Protéinurie de BJ
Sakhuja et al	76.4%
Samir H. Almueilo et al	58.8%
AZ. Salahuddin et al	27%
Notre série	34,8%

4.3. Calcémie

Le dosage de la calcémie fait partie des examens systématiques lors du bilan initial et la surveillance du MM. L'hypercalcémie représente une urgence médicale. Elle est présente au moment du diagnostic chez 18 à 30% des patients atteints de myélome. Son taux est variable,

il peut atteindre des chiffres très importants $>150\text{mg/l}$, responsable alors de signes de déshydratation, de troubles neurologiques, cardiaques et rénaux [137]. De ce fait, elle est considérée parmi les causes essentielles de l'insuffisance rénale au cours du MM [44][137][138]. Elle est le reflet de la résorption ostéoclastique [139].

Dans notre série, le taux moyen de la calcémie a été de $98,6\text{ mg/L}$. l'hypercalcémie a été observée chez 17,4% de nos patients, ce pourcentage est proche de ceux rapportés par TIA Weu et al (24%) et N. Dammak et al 29% (tableau XXIX). En outre, nous avons constaté que 56,5% de nos patients ont développé une insuffisance rénale aigüe sur une normocalcémie retrouvée majoritaire à un taux de 78,3%. Nous en concluons qu'un taux normal de la calcémie par rapport au degré de l'insuffisance rénale doit vivement interpeler le praticien pour une éventuelle Gammopathie monoclonale et compléter le bilan dans ce sens.

Tableau XXIX : Fréquence de l'hypercalcémie dans différentes séries de la littérature

Auteurs	Pays	Nombre de cas	Hypercalcémie
Bladé et al	Espagne	94	53%
N. Braiek et al	Tunisie (Tunis)	144	46.5%
AZ. Salahuddin et al	Bangladesh	47	36%
Sakhuja et al	Inde	55	32.7%
N. Dammak et al	Tunisie (Sfax)	100	29%
TIA Weu et al	Mali	42	24%
Notre série	Maroc	23	17.4%

4.4. Vitesse de sédimentation

La vitesse de sédimentation est typiquement accélérée au cours du MM, celle-ci est directement liée à la présence des immunoglobulines monoclonales et peut être normale en cas de myélome à chaînes légères ou myélome non sécrétant ou lorsqu'il existe des cryoglobulines.

Dans la série Chkir et al [138] une fréquence élevée à 92% est rapportée. Dans notre série, la VS a été accélérée chez 87% de nos patients ayant bénéficié d'une mesure de la VS avec une valeur moyenne de $83,6\text{ mm}$ et une valeur maximale de 129 mm . L'étude de Bouatay et al [140] a montré une VS accélérée de 77.6%.

5. Données hématologiques

5.1. Hémogramme

L'anémie est l'une des principales manifestations hématologiques du MM, elle est observée chez 40 à 72% des patients au moment du diagnostic, des fréquences plus augmentées dépassant 80% ont été rapportés par plusieurs auteurs. Elle est le plus souvent normochrome normocytaire mais une macrocytose peut être également observée [8][44]. Son mécanisme est multifactoriel notamment elle peut survenir suite à l'infiltration directe de la moelle osseuse par les cellules myélomateuses, à l'inhibition de l'érythropoïèse, ou suite à un déficit en érythropoïétine observé chez les patients présentant une insuffisance rénale, ce qui pourrait expliquer une fréquence plus élevée de l'anémie chez ces patients [17][141]. Dans plusieurs séries l'anémie constitue un facteur de mauvais pronostic et sa sévérité diffère d'une étude à l'autre mais généralement une Hb $\leq$ 8 g/dl n'est observée que dans 10%.

Dans notre série, l'anémie a été présente chez 82,6% des patients, elle a été en totalité normochrome normocytaire, avec un taux moyen de l'Hb de 9,6 g/dl, 65,1% de nos patients ont présentés une anémie avec Hb <10 g/dl. Nos résultats sont proches de ceux de M. Zyani et al [132] et de Samir H. Almueilo et al [116] qui ont rapporté une fréquence respectivement de 80% et 70,6%, tandis que dans la série de M. Bouabdellah et al [133] cette fréquence n'atteignait que 34,5% avec un taux moyen de 8,7 g/dl.

La leucopénie et la thrombopénie sont rarement observées d'emblée, elles sont plutôt présentes à la phase avancée de la maladie reflétant une forte masse tumorale, ou chez les patients sous chimiothérapie [141]. L'hyperleucocytose aux dépens des PNN (en rapport avec l'infection) n'est pas rare [10]. Dans notre étude, la leucopénie n'a été retrouvée chez aucun patient, alors que l'hyperleucocytose a été mentionnée dans 17,4 %.

La thrombopénie résulte d'une insuffisance de production médullaire. Sa part dans la genèse des hémorragies est partielle. Les hémorragies au cours de MM relèvent très souvent de mécanismes complexes intriqués. La thrombocytose est un phénomène exceptionnel [141][105]. Dans notre série, le taux de plaquettes est inférieur à 150000/mm³ au moment du diagnostic dans 13% des cas.

Tableau XXX: Fréquence de l'anémie dans différentes séries de la littérature

Auteurs	Anémie (Hb<10 g/dl)
N. Braiek et al	81.9%
TIA Weu et al	81%
M. Zyani et al	80%
Samir H. Almueilo et al	70.6%
M. Bouabdellah et al	35.4%
Notre série	65.1%

5.2. Myélogramme

Le myélogramme permet l'évaluation quantitative et qualitative de la plasmocytose médullaire et représente une étape décisive de la démarche diagnostique d'un MM. Il est indispensable de confronter les résultats de l'examen médullaire avec les données des autres investigations cliniques et paracliniques.

La moelle est prélevée de préférence à la crête iliaque, ce qui permet d'obtenir dans un même temps du matériel d'aspiration pour frottis (examen cytologique) et un cylindre de biopsie (examen histologique). Ces deux techniques sont complémentaires, car la distribution de la plasmocytose dans la moelle osseuse est souvent hétérogène. Les cellules myélomateuses ressemblent le plus souvent aux plasmocytes normaux. Les plasmocytes dystrophiques ou immatures ou plasmoblastes sont observés dans à peu près 15% des cas, et sont associés à un pronostic péjoratif [141][142].

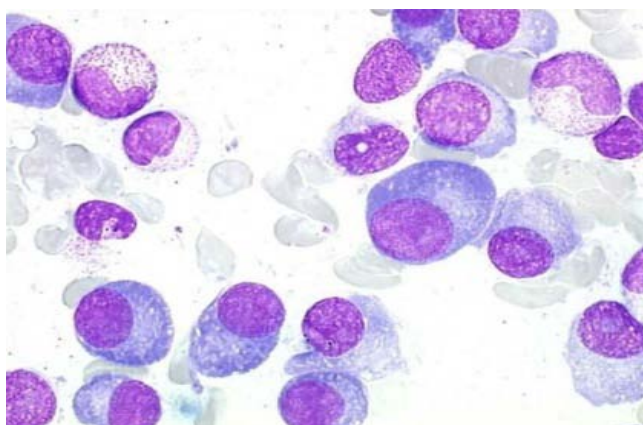


Figure 35: Myélogramme montrant une plasmocytose médullaire avec atypies cytonucléaires [143]

Dans la série de M. Arrayhani et al [144], une infiltration plasmocytaire médullaire $\geq 10\%$ était présente chez 80 % des patients. Elle était $>30\%$ dans 56% des cas, tandis que N. Dammak et al [122] ont rapporté 38%. L'importance de l'infiltration plasmocytaire médullaire constitue pour certains auteurs un important facteur prédictif de la survie et de la réponse au traitement.

Dans notre série, une plasmocytose médullaire $\geq 10\%$ a été présente chez 73,9 % de nos patients, elle a été $> 30\%$ chez 5 patients soit 21,7% des cas. Le taux moyen d'infiltration médullaire des plasmocytes chez nos patients a été de 22,7%. Aucun patient n'a nécessité le recours à la BOM dans notre étude.

Dans la série de M. Zyani et al [132], le myélogramme a montré une moelle riche, envahie à plus de 10% des plasmocytes chez 80% des patients, parmi lesquels 70% avaient des plasmocytes dystrophiques tandis que 10% des patients avaient des plasmocytes d'allure normale. La BOM a été pratiquée chez 3 patients.

Nos conclusions rejoignent ainsi les données de la littérature.

Tableau XXXI: Résultats du myélogramme dans différentes séries

Auteurs	Taux de plasmocytes en pourcentage				
	<10%	10–30%	30–60%	>60%	Non fait
M. Zyani et al	–	40%	30%	10%	–
M. Arrayhani et al [144]	16%	24%	40%	16%	4%
N. Dammak et al	5%	33%	11%	27%	24%
Notre série	21.7%	52.2%	13%	8.7%	4.4%

6. Données radiologiques

Le myélome multiple se distingue des autres hémopathies lymphoïdes malignes B par une atteinte osseuse caractéristique : au cours de leur maladie, près de 80 % des patients souffriront de cette ostéolyse myélomateuse ou de ses complications parfois révélatrices [145]. L'évaluation osseuse du MM participe à la décision d'instauration du traitement antitumoral selon l'importance de la masse tumorale dans la classification de Durie et Salmon [146][147].

Les nombreux examens d'imagerie osseuse disponibles permettent, non seulement de préciser l'importance des destructions osseuses liées au MM et leurs complications, mais également d'évaluer, à des degrés divers, l'infiltration médullaire plasmocytaire, le pronostic, la réponse au traitement et l'activité de la maladie. Il est nécessaire de choisir le ou les examens les plus pertinents selon les différentes présentations cliniques [146][147][148].

6.1. La radiographie standard

La radiographie standard du squelette reste encore dans plusieurs formations la technique de référence pour détecter les atteintes osseuses au cours du myélome du fait de sa disponibilité et son faible coût [149]. Il est estimé qu'à peu près 80% des patients présentent au moment du diagnostic des lésions osseuses aux radiographies standards à type d'ostéolyses, de déminéralisation osseuse diffuse ou de fractures pathologiques [150][148][147]. Ces lésions concernent essentiellement le squelette axial notamment les vertèbres, le crâne, les côtes, le bassin mais aussi les extrémités proximales des os longs (fémur et humérus) [149][151].

L'aspect caractéristique des lésions ostéolytiques au cours du myélome visibles essentiellement au niveau du crâne de profil et du bassin est celui de lacunes arrondies ou ovalaires à l'emporte-pièce de contours réguliers sans condensation périlacunaire ni réaction périostée. Cet aspect permet de les différencier des lacunes en rapport avec des métastases osseuses, et au niveau des os longs la présence d'une érosion endostéale de la corticale est très évocatrice[149][152].

On constate également que 10 à 20 % des patients n'ont pas de lésions osseuses malgré un bilan radiologique complet, du fait que les lésions ostéolytiques n'apparaissent sur les radiographies standards que lorsque plus de 30% de la trame osseuse est détruite, elles sont également observateur-dépendants [153].

Les nouvelles techniques d'imagerie notamment la TDM, l'IRM, PET FDG et le PET scan FDG trouvent de plus en plus leurs indications pour l'exploration des lésions osseuses au cours du myélome [151][152].

6.2. La Tomodentitométrie

La TDM multi-détecteur constitue une bonne alternative. La sensibilité du scanner est supérieure à celle de la radiologie et cet examen révèle plus de lésions. Il permet notamment l'identification des lésions ostéolytiques de petite taille < 5mm et de mieux explorer les territoires mal visualisés par la radiologie standard comme les épaules, les côtes, ou le sternum ; cet examen est également plus efficace pour estimer un risque fracturaire ou d'instabilité, et peut mettre en évidence l'étendue de lésions extra-osseuses de type plasmocytome extra-médullaire [149][147]. Le scanner est aussi une aide pour la planification d'une radiothérapie ou d'une intervention chirurgicale. Un des points négatifs du scanner est la dose de rayonnements délivrés au patient qui est de 1,5 à trois fois supérieure à celle de la radiologie conventionnelle [153]. Le scanner basse-dose semble alors une alternative réaliste aux clichés conventionnels.



Figure 36: TDM en coupe sagittale montrant une lésion ostéolytique de L4 associée à une fracture pathologique [151]

6.3. L'imagerie par résonance magnétique

Les avantages de l'IRM par rapport à la radiologie conventionnelle sont bien établies, dotée d'une plus grande sensibilité, elle est extrêmement précise et permet d'identifier les lésions focales et diffuses de la moelle avant l'apparition d'une destruction osseuse [149].

En cas de suspicion d'une compression médullaire, elle reste la technique de référence. Elle permet d'apprécier le niveau et l'importance de la compression, la taille de la masse tumorale et le degré de son extension vers l'espace épidural. Elle permet aussi de distinguer entre une fracture compressive d'origine maligne et celle en rapport avec une ostéoporose[149][151][152]

L'IRM a une importante valeur ajoutée sur l'évaluation de la réponse thérapeutique même si les lésions peuvent persister longtemps chez un malade en excellente réponse thérapeutique. Elle présente également une valeur pronostique démontrée dans plusieurs études [154][155]. Le nombre de lésions observées est corrélé à la réponse au traitement et la survie des patients. Toutefois les plus grands désavantages de cette technique d'imagerie, restent son coût élevé et son manque de disponibilité [149].



Figure 37: IRM cervicodorsale; multiples lésions focales myélomateuses à haut risque médullaire en hyposignal T1 et hypersignal STIR, intéressant les corps vertébraux et l'arc postérieur de certaines vertèbres [156]

6.4. L'imagerie par TEP

L'imagerie par TEP (PET-scan) dans le myélome n'est pas encore totalement validée. Néanmoins, des données de plus en plus nombreuses suggèrent que cette technique va prendre une importance considérable dans les années à venir. Plusieurs groupes ont démontré que la TEP a une plus grande sensibilité pour détecter les lésions osseuses au cours du myélome comparé aux radiographies standards[151][153][155]. Son plus grand avantage est sa capacité de distinguer entre un myélome actif (FDG positif) et une MGUS ou un myélome indolent, la MGUS étant le plus souvent FDG négative. Il a prouvé également son avantage pour le suivi des patients, en effet la persistance de la fixation du FDG après traitement est corrélée à la survenue de rechutes précoces [151]. La scintigraphie osseuse n'a que peu d'intérêt, 50% environ des atteintes osseuses myélomateuses ne sont pas hyperfixantes.

La fréquence des anomalies radiologiques au cours du MM notamment les lésions ostéolytiques diffèrent d'une étude à l'autre. Ces dernières ont été retrouvées au moment du diagnostic au cours de l'étude dans de M. Arrayhani et al [144] dans 71,6% des cas. L'atteinte du crâne a été constatée dans 97% des cas sous forme de lésions lytiques à l'emporte-pièce de nombre variable. Une déminéralisation diffuse a été notée dans 43,2% des cas, un tassement vertébral est observé dans 25,3% des cas, tandis que l'atteinte des os longs a été notée dans 5,9% des cas sous forme de lacunes.

Dans notre série, les lésions ostéolytiques ont été objectivées chez 8 patients soit 34,7% des cas, localisées essentiellement au niveau de la voûte crânienne, le bassin et le rachis. La déminéralisation osseuse diffuse associée à plusieurs fractures pathologiques touchant le gril costal, n'a été observée que chez un seul patient. L'IRM a contribué à détecter les lésions osseuses chez 2 de nos patients, chez qui elle a mis en évidence une atteinte vertébrale diffuse sans compression médullaire, associée à des tassements vertébraux.

Les séries de Sakhuja et al [113] et Samir H. Almueilo et al [116] ont été proches de nos résultats, elles ont rapporté des fréquences plus réduites des lésions ostéolytiques soit respectivement 23,6% et 20,3% des patients présentant un MM compliqué d'une insuffisance rénale (tableau XXXII).

Tableau XXXII: Fréquence des lésions ostéolytiques chez les patients dans différentes séries

Auteurs	Fréquences des lésions ostéolytiques (%)
Samir H. Almueilo et al	20.3%
Sakhuja et al	23.6%
N. Dammak et al	68%
Arrayhani et al	71.6%
Notre série	34.7%

7. Données de la PBR

La réalisation d'une PBR n'est pas systématique chez les patients présentant un MM compliqué d'une atteinte rénale. Cependant celle-ci reste indispensable devant un doute diagnostique ou la forte suspicion d'une atteinte glomérulaire. Elle permet ainsi d'apprécier le type de lésion, les structures rénales impliquées et d'évaluer le pronostic.

5.1. Indications de la PBR

- o Devant la Suspicion d'une atteinte glomérulaire avec présence d'une albuminurie significative supérieure à 1g/24h et en l'absence de la mise en évidence de dépôts amyloïdes sur une biopsie non invasive
- o Chez les patients présentant une insuffisance rénale anurique chez qui une Ig monoclonale n'a pas été identifiée à l'EPS
- o Chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère nécessitant une hémodialyse
- o En l'absence de circonstance déclenchante

Dans les plus grandes études portant sur les biopsies rénales de patients atteints de myélome, la NCM, l'Amylose AL (la plus fréquente des amyloses systémiques), et la LCDD ont constitué les principales lésions rencontrées [7][157][158]. Dans la série de Montseny et al [157], ces lésions ont été observées chez respectivement 48%, 35% et 22% des patients, Nasr et al [158] ont rapporté une fréquence plus diminuée de la NCM et l'amylose AL retrouvées dans 33% et 21%

des cas. Dans cette dernière série, la nécrose tubulaire aigüe a représenté la principale lésion rénale non dépendante du composant monoclonal et elle a été objectivée chez 9% des patients, liée dans la plupart des cas à une prise d'AINS, une déshydratation, une hypercalcémie ou la prise de Zolédronate. Il est à noter que certains patients peuvent présenter une association de plusieurs lésions rénales.

Tableau XXXIII: Fréquences des lésions histologiques rénales dans différentes séries

Auteurs	Amylose AL	NCM	Maladie de Randall	Autres
S. Azaeiz et al	72.7%	18.2%	22.7%	4.5%
AZ. Salahuddin et al	30%	30%	–	30%
L. Kortobi et al	19%	10%	–	14.2%
M. Zyani et al	14.7%	70.5%	–	7.4%
N. Dammak et al	8%	17%	4%	–
Abdoulkarim et al	4.8%	42.4%	–	24%
Notre série	34.7%	30.4%	–	13%

Dans notre série, la PBR a été réalisée chez 14 patients soit 60,9% dont l'indication principale a été la présence d'un tableau en faveur d'une atteinte glomérulaire. Les lésions histologiques observées, ont été l'Amylose AL présente chez 8 patients soit 34,7% des cas, la NCM identifiée dans 30,4% des cas. D'autres atteintes non amyloïdes ont été retrouvées, représentées par la Glomérulonéphrite extracapillaire évoluée chez 2 de nos patients. Par ailleurs, la LCDD et l'atteinte tubulaire proximale (syndrome de Fanconi) n'ont été observées chez aucun patient.

L'étude de AZ. Salahuddin et al [114] a rapporté des résultats proches de ceux retrouvés dans notre étude. Ont été objectivées, la NCM (30%), l'amylose AL (30%), une glomérulosclérose (20%), une maladie de dépôts d'Ig monoclonales (MIDD) (10%) et une néphrite interstitielle avec fibrose (10%). Tandis qu'aucun cas d'atteinte tubulaire proximale n'a été noté.

Dans la série de M. Zyani et al [132], les complications rénales ont été le plus souvent dues à une néphropathie tubulo-interstitielle liée à des dépôts de chaînes légères, représentée majoritairement par une NCM soit 70.5 % des cas. L'amylose rénale a été objectivée chez 14 patients soit 14,7 % des cas. Le syndrome de Randall et de Fanconi n'ont été objectivés chez aucun patient. Cependant l'atteinte glomérulaire non amyloïde a été trouvée chez 7 patients soit 7.4 % des cas.

8. Classifications pronostiques

Les facteurs pronostiques classiques ont été codifiés en trois stades selon la classification de Durie et Salmon, en se basant sur certains paramètres biologiques notamment le taux d'hémoglobine, la calcémie, la créatininémie, le taux sérique et urinaire des Ig monoclonales, ainsi que les lésions osseuses observées sur les radiographies standards.

Cette classification très utilisée, souffre cependant de certains inconvénients: l'appréciation de la masse tumorale selon le taux de gammopathie monoclonale, les difficultés d'interprétation des lésions osseuses, l'absence de prise en compte de la cinétique de la prolifération. De nouveaux paramètres de grande valeur pronostique ont été plus récemment mis en évidence: la bêta2 microglobuline, LDH, C-réactive protéine, l'albumine et la cinétique de prolifération cellulaire sérique. Leur association permet l'établissement de stratifications pronostiques dont la pertinence est au moins aussi grande que celle de la classification de Durie et Salmon. La surveillance des malades par une courbe en fonction du temps, soit de la masse tumorale, soit du taux de la gammopathie monoclonale, permet d'adapter au mieux le traitement [159][160].

L'association des facteurs pronostiques permet donc de potentialiser le pouvoir prédictif de la survie chez les patients atteints de myélome, ce dernier est caractérisé par une grande disparité pronostique comme en témoignent les survies allant de quelques semaines à plus de 10 ans [161].

La CRP constitue également un marqueur pronostique, elle reflète l'activité de l'IL6 qui est nécessaire pour la survie et la prolifération des cellules myélomateuses. Toutefois, la valeur pronostique de la CRP n'est utile qu'en cas d'absence d'infection ou d'inflammation [162].

L'étude des anomalies chromosomiques est probablement la principale avancée de ces dernières années dans la détermination du pronostic au cours du MM. L'analyse cytogénétique effectuée par la technique FISH a pu déceler la présence d'anomalies chromosomiques chez plus de 90% des patients [161][163].

L'IMWG a établi le score ISS (tableau XXXIV) révisé basé sur la concentration sérique de la $\beta 2$ microglobuline et celle de l'albumine, cette association est considérée comme une méthode plus simple et plus puissante pour évaluer le pronostic des patients, incluant deux paramètres biologiques ayant prouvé leur valeur pronostique et dont le dosage est facile et reproductible. Ce score prend en considération la présence ou non des anomalies cytogénétiques de haut grade (t(4 ;14), t(14 ;16), délétion 17p) et la concentration sérique des LDH. Ces dernières constituent un important marqueur pronostique au cours de plusieurs hémopathies malignes notamment les leucémies et les lymphomes [163][164].

Tableau XXXIV: Score ISS révisé (R-ISS: revised international staging system)[164]

Stades	Critères
I	Tous les critères suivants doivent être présents : Taux sérique d'albumine ≥ 35 g/l $\beta 2$ microglobuline < 3.5 mg/l Absence d'anomalie cytogénétiques de haut grade Absence d'élévation des LDH sériques
II	Patients ne répondant ni aux critères du stade I ni à ceux du stade III
III	Les 2 critères suivants doivent être présents $\beta 2$ microglobuline ≥ 5.5 mg/l Présence d'anomalies cytogénétiques de haut grade ou une élévation des LDH sériques

L'importance de la masse tumorale chez nos patients n'a pu être évaluée que par la classification de Durie et Salmon, les autres paramètres biologiques notamment la $\beta 2$ microglobuline, n'ont pas pu être appréciés chez tous nos patients, et l'étude cytogénétique n'a pas été systématiquement demandée.

Selon la classification de Durie et Salmon, 12 de nos patients (52,2%) ont été classés stade III, ce qui correspond à une forte masse tumorale, les autres patients ont été classés stades I ou II dans respectivement 13% et 34,8%. La plupart des études incluant des patients atteints de MM présentant une complication rénale, ont rapporté une prédominance du stade III de la classification de Durie et Salmon (tableau XXXV). Nous avons également constaté que la majorité de nos malades sont à un stade déjà avancé, ce qui est en concordance avec les données de la littérature. Ceci est corrélé au retard de consultation et de diagnostic pour la majeure partie de nos patients.

Tableau XXXV: Importance de la masse tumorale évaluée par la classification de Durie et Salmon dans différentes séries

Séries	Stade I	Stade II	Stade III
M. Arrayhani et al	4.2%	4.2%	91.6%
Samir H. Almueilo et al	11.8%	5.7%	82.5%
Bladé et al	5%	13%	82%
M. Zyani et al	0%	40%	60%
Notre série	13%	34.8%	52.2%

9. Modalités thérapeutiques

9.1. Traitement de l'insuffisance rénale

L'insuffisance rénale constitue une urgence diagnostique et thérapeutique au cours du MM. Une chimiothérapie anti myélomateuse doit être rapidement initiée après confirmation du diagnostic. Le traitement symptomatique reste toutefois nécessaire, et vise à lutter contre les facteurs favorisant la précipitation tubulaire, impliqués dans la survenue de l'insuffisance rénale [165].

Il s'agit de mesures simples qui doivent impérativement être débutées le plus rapidement possible. Elles reposent sur une réhydratation saline adéquate afin d'obtenir une diurèse optimale, le traitement d'une hypercalcémie et des infections ainsi que l'arrêt de tout agent néphrotoxique (aminosides, furosémide, AINS, IEC/ARA2, produits de contraste). L'alcalinisation des urines (eau de Vichy) bien qu'utilisée dans plusieurs formations n'a pas prouvé son rôle dans la réversibilité de l'insuffisance rénale au cours du myélome [166][167].

9.2. Épuration extrarénale des CLL

Une élimination rapide des CLL plasmatiques par une épuration extrarénale pourrait permettre une meilleure récupération de la fonction rénale en attendant l'efficacité de la chimiothérapie. L'épuration rapide des CLL circulantes soit par échanges plasmatiques, soit à l'aide de membranes de dialyse de très haute perméabilité, est proposée comme modalité de prise en charge chez les patients atteints de MM compliqué d'une IRA, d'autant plus qu'il existe une forte production de CLL monoclonales [54].

Selon des études randomisées, l'augmentation de la récupération rénale n'a pas pu être mise en évidence à travers les échanges plasmatiques. En effet, 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. Des études ont démontré que la membrane Gambro HCO1100 permet de réduire la concentration des CLL plasmatiques de 35 à 70 % en six heures [167].

Une étude pilote a été menée par Hutchison et al [168] sur 17 patients ayant une NCM prouvée histologiquement. Ces patients, traités par chimiothérapie et dialysés avec la membrane HCO1100, ont été comparés à des patients témoins appariés traités par dialyse conventionnelle. Le taux de récupération rénale (arrêt de la dialyse) était plus important dans le groupe traité (12 patients – 71 %) que dans le groupe témoin (deux patients – 12 %). Cette association a permis également un impact positif sur la survie médiane de ces patients qui était significativement plus améliorée.

Dans une étude menée à la Mayo clinic par Burnette et al [169] et incluant 14 patients chez qui une NCM a été fortement suspectée ou prouvée histologiquement, une chimiothérapie à base de Bortézomib renforcée par des échanges plasmatiques dans les 7 jours suivant le diagnostic, a permis une réduction importante du niveau des CLL circulantes, ainsi qu'une amélioration de la fonction rénale dans plus de 80% des cas.

9.3. Chimiothérapie

Le MM a connu des progrès thérapeutiques récents. Le traitement par Melphalan–Prednisone est resté pendant longtemps le traitement de référence du myélome chez les sujets de plus de 65 ans avec 53 % de patients répondeurs. L'utilisation des nouveaux agents (bortézomib, thalidomide et lénalidomide) a permis d'améliorer les réponses et notamment le taux de rémission complète avant la procédure d'intensification. Pour les patients âgés de moins de 65 ans, l'autogreffe de cellules souches périphériques suivie d'une chimiothérapie est actuellement le traitement de référence, souvent précédée par un traitement d'induction.

Le pronostic des MGRS s'est considérablement amélioré. Les nouvelles molécules ont en effet, ouvert la perspective d'une réversibilité de l'atteinte rénale, même en cas d'IR aiguë nécessitant un recours à la dialyse. Elles induisent un taux élevé de réponses hématologiques et rénales, souvent obtenues dans des délais courts et avec un profil de tolérance satisfaisant [79][170]. Le choix du type de chimiothérapie doit tenir compte du profil de toxicité et du niveau de la fonction rénale. L'élimination rénale de certains agents en limite l'utilisation [171].

La chimiothérapie conventionnelle à base d'agents Alkylants, notamment l'association Melphalan–prednisone (MP), ne permet qu'une amélioration modérée de la fonction rénale chez les patients [165], et l'ajustement des doses du Mélphalan est nécessaire. En effet, le Mélphalan administré à une posologie standard de 0.25 mg/kg/j est associé à une toxicité hématologique plus élevée, d'où le Cyclophosphamide doit être préféré au Melphalan en situation d'IR sévère [165][172].

Les schémas incluant une forte dose de Déxaméthasone, notamment le protocole VAD, donnent une meilleure réponse rénale comparés aux schémas à base d'agents alkylants avec une dose standard de corticoïdes. L'utilisation de la Déxaméthasone à forte dose reste indiscutable [165][172], en effet celle-ci permet une réduction rapide de la concentration des CL grâce à son action pro-apoptotique sur les plasmocytes, en plus de son action anti-inflammatoire sur les lésions tubulo-interstitielles observées au cours de la NCM [173].

L'avènement des nouveaux agents thérapeutiques notamment les immunomodulateurs (Thalidomide et Lénalidomide) et les inhibiteurs du protéasome (Bortézomib) a significativement modifié le traitement initial chez les patients présentant un myélome avec IR [54][174]. Plusieurs études ont démontré que l'association de ces nouvelles molécules à la déxaméthasone entraînait une récupération rénale chez la plupart des patients. Les schémas à base de Bortézomib sont actuellement considérés comme les traitements de choix [165].

Le Bortézomib (Velcade), est utilisable sans adaptation de posologie chez l'insuffisant rénal, y compris celui nécessitant l'hémodialyse, avec un profil d'efficacité et de tolérance comparable à celui des sujets à fonction rénale normale [171].

Par ailleurs, ce traitement s'accompagne d'une réponse hématologique rapide, nécessaire dans la prise en charge de la néphropathie myélomateuse [175].

Le Thalidomide a également prouvé son efficacité chez les patients, cette molécule n'est pas excrétée par le rein et ne nécessite pas une modification de sa posologie. La récupération rénale chez les patients traités par des schémas à base de thalidomide, inclut le plus souvent une forte dose de corticoïdes [172]. Certains auteurs rapportent la survenue d'hyperkaliémies non expliquées chez les hémodialysés [176].

Son analogue le Lénalidomide éliminé essentiellement par voie rénale et dont la toxicité hématologique est étroitement liée à la fonction rénale, nécessite une adaptation de sa posologie chez les patients présentant une IR [165][175].

L'immunothérapie est une approche récente dans le traitement du MM, visant à stimuler l'immunité antitumorale du patient afin de lutter contre les plasmocytes malins. L'emploi d'AC thérapeutiques a été la première stratégie explorée dans cette optique, et a démontré une efficacité notable en termes de prolongation de la survie. Parmi cette nouvelle classe thérapeutique, le Daratumumab dirigé contre le CD38 est celui qui a montré les résultats les plus prometteurs. Celui-ci est administré à la dose optimale de 16 mg/kg en perfusion IV. Le débit de perfusion doit être augmenté très progressivement par paliers au cours de l'administration, réparti en deux fois sur deux journées consécutives (8 mg/kg chaque jour).

Le Daratumumab a été approuvé pour commercialisation en 2015 aux États-Unis puis en 2016 en Europe. Actuellement, l'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) européenne concerne 3 indications : [177]

- o Chez les patients atteints d'un MM en rechute et réfractaire (en monothérapie).
- o Chez les patients en 2ème ligne ou plus de traitement : en association avec le Lénalidomide et la Dexaméthasone (DRd) ou avec le Bortézomib et la Dexaméthasone (DVd).
- o Chez les patients nouvellement diagnostiqués en 1ère ligne de traitement et non éligibles à une autogreffe de CSH : en association avec le Bortézomib, le Melphalan et la Prednisone (D-VMP).

L'avenir proche verra l'enregistrement d'autres molécules innovantes telles que l'anti-Bcl2 vénétoclax qui semble avoir une efficacité notable dans les MM avec translocation t (11 ;14) qui présentent un ratio Bcl-2/Bcl-XL élevé et l'inhibiteur de XPO1 sélinexor [178].

**Tableau XXXVI: Doses des principaux agents thérapeutiques utilisés
au cours de MM adaptés en cas d'IR**

Traitements récents du MM au cours de l'IR		Adaptation posologique en cas d'IR
Dérivés de la Thalidomide	Thalidomide	Aucune (100–400 mg / j PO) (surveillance de la kaliémie)
	Lénalidomide (Revlimid)	Dose standard: 25 mg / j PO ----- DFG 30–50 ml / min: 10–15 mg / j PO DFG 15–30 ml / min: 10–15 mg 1 j / 2 PO DFG < 15 ml / min ou dialyse: 5 mg / j PO
	Pomalidomide (Imnovid, Pomalyst)	Dose standard: 4 mg / j PO ----- Dialyse: Réduction de 25%, soit 3 mg / j PO Dose après dialyse
Inibiteurs du protéasome	Bortézomib (Velcade)	Aucune (1,3 mg / m2) SC ou IV Dose après dialyse Pas de dialyse dans les prochaines 24 h
	Carfilzomib (Kyprolis)	Aucune (20–27 mg / m2) IV Dose après dialyse Pas de dialyse dans les prochaines 24 h
	Ixazomib	Dose standard: 4 mg PO ----- DFG < 30 ml / min et dialyse: 3 mg Pas d'épuration durant la dialyse
Interférence protéine de surface	Elotuzumab (anti-SLAMF7; Empliciti)	Aucune
	Daratunumab (anti-CD38; Darzalex)	Aucune

Dans l'étude rapportée par Dimopoulos et al [179] évaluant l'efficacité du Thalidomide, Bortézomib et du Lénalidomide chez 133 patients présentant un MM nouvellement diagnostiqué compliqué d'une IR, 77% des patients traités par les schémas à base de Bortézomib ont significativement amélioré leurs fonctions rénales, comparés aux protocoles incluant le Thalidomide (55%) ou le Lénalidomide (43%). L'association du Bortézomib à la dexaméthasone ou au mélpalhan et prednisone chez les sujets âgés reste le traitement de référence des patients présentant un MM avec insuffisance rénale [172].

Chez nos patients, le choix thérapeutique en parfait accord avec les recommandations a fait que le schéma CDT à base de (Cyclophosphamide, Dexaméthasone et Thalidomide) a été le plus utilisé (60,8% des cas), ce schéma semble démontrer un bon rapport efficacité/tolérance dans le MM du sujet âgé. Seulement 21,7% ont adopté le protocole VTD (Bortézomib en rupture), pour la plupart ce sont des patients plus jeunes.

Nos résultats rejoignent ceux de la série M. Zyani et al [132], dont 7 cas soit 87.5% ont reçu une induction par 3-4 cures selon le protocole CDT, un seul cas soit 12.5% a reçu une induction par 6 cures selon le protocole VTD. Ces traitements ont permis à 6 patients de subir une greffe de cellules souches.

Tableau XXXVII: Comparaison des modalités thérapeutiques dans différentes séries

Séries	Melphalan-Dexamethasone	Protocole CDT	Protocole VTD	Autogreffe	Abstention thérapeutique
N. Dammak et al	66%	–	24%	3%	7%
N. Braiek et al	67%	–	24%	–	9%
M. Zyani et al	–	87.5%	12.5%	60%	–
Notre série	–	60.8%	21.7%	–	–

9.4. Traitement intensif et autogreffe de cellules souches hématopoïétiques

Le traitement intensif suivi d'une autogreffe de cellules souches hématopoïétiques, reste le traitement de référence chez les patients atteints de MM nouvellement diagnostiqués éligibles à l'autogreffe, même en cas d'IR nécessitant le recours à une hémodialyse [172]. Certains auteurs rapportent une amélioration de la fonction rénale $\geq 25\%$ après autogreffe chez un tiers des patients et une survie médiane à 5 ans de presque 35% [180].

a. Traitement du myélome multiple pour les patients admissibles à une greffe:

Pour les patients admissibles à une greffe de cellules souches (âge < 65 ans, absence de comorbidités majeures), On utilise en clinique depuis quelques années un traitement d'induction au Bortézomib associé à la Dexaméthasone par voie orale. D'autres nouvelles associations combinant trois agents (par exemple, ajout de Thalidomide ou de Lénalidomide) ont également montré leur efficacité. Actuellement, le traitement d'induction de référence est l'association de Bortézomib, Thalidomide et Dexaméthasone (VTD). Ce dernier permet le meilleur rapport efficacité/tolérance à ce jour [181].

b. Traitement du myélome multiple pour les patients non admissibles à une greffe

Pour les patients symptomatiques qui ne sont pas admissibles à une greffe de cellules souches, le traitement de référence de première intention est composé de Melphalan, Prednisone et de Thalidomide (MPT) ou de Bortezomib, Melphalan et de Prednisone (VMP). Ces traitements ont démontré leur supériorité sur l'association habituelle Melphalan–Prednisone. La combinaison MPT a été la première à être approuvée en Europe en 2007 pour le traitement d'induction du MM du sujet âgé. Elle améliore de façon significative la survie par rapport à MP (médiane de survie avant événement : vingt mois contre quinze). Cependant le schéma MPT, présente des toxicités non négligeables comme des neuropathies cumulatives, dose- et durée-dépendantes, secondaires au Thalidomide ainsi que des accidents thromboemboliques précoces obligeant 40 à 45 % des patients à arrêter le traitement [177][181].

c. Les schémas thérapeutiques de première ligne pour les patients éligibles et non éligibles à l'autogreffe sont résumés dans la figure suivante :

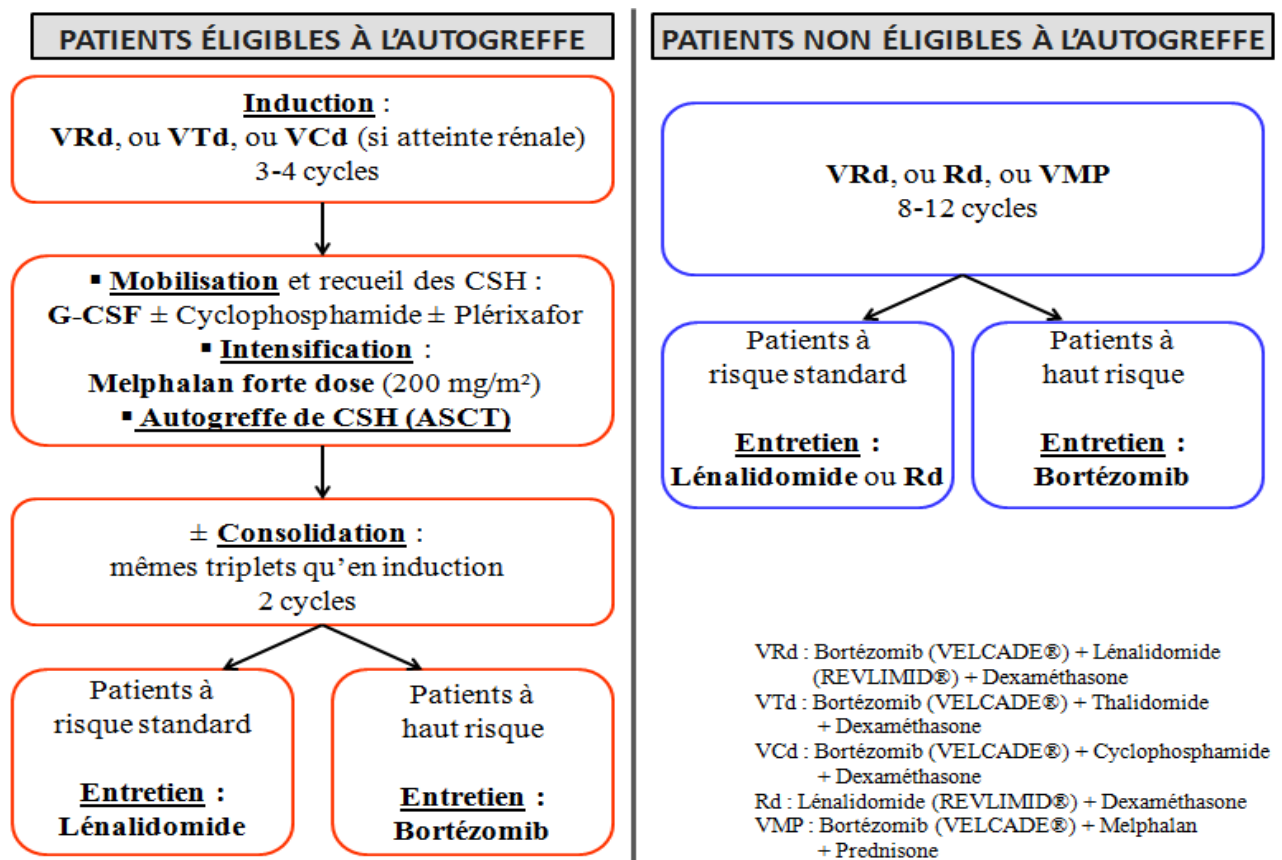


Figure 38: Stratégies thérapeutiques pour le traitement du myélome en 1ère ligne [177]

d. Suivi et critères de réponse au traitement

La réponse au traitement repose en pratique, sur le suivi du composant monoclonal. Schématiquement, la réponse partielle et la très bonne réponse partielle se définissent par la réduction d'au moins 50 % et 90 %, respectivement, du composant monoclonal, et la réponse complète par sa disparition, avec une immunofixation négative et une moelle osseuse sans plasmocytose excessive. Il est important de souligner que les traitements actuels permettent souvent une réduction drastique voire la disparition de la protéine monoclonale : il a été suggéré récemment pour la combinaison Bortezomib-Lénalidomide-Dexaméthasone-Daratumumab

combinée au traitement intensif avec autogreffe de cellules souches hématopoïétiques du sang périphérique (ACSP) un taux de réponse complète supérieur à 90 % [178].

Avec l'émergence des nouveaux traitements est apparue la nécessité de techniques plus fines d'évaluation de la réponse, la cytométrie de flux ou génomique permettant de rechercher une cellule plasmocytaire parmi 10^5 ou 10^6 cellules médullaires, les patients avec des analyses médullaires inférieures à ces seuils étant déclarés à maladie résiduelle (MRD – Minimal Residual Disease) négative [182]. À cette analyse médullaire peut s'ajouter l'imagerie par TEP-scanner, les meilleurs répondeurs devenant les patients MRD dans leur évaluation médullaire et à TEP-scanner normal à l'issue du traitement [183]. Il est admis que cette évaluation de MRD prendra dans les années à venir une importance croissante et permettra de guider la durée et la nature des traitements [178].

10. Profil évolutif et pronostic

Le pronostic des patients atteints de myélome avec une IR grave s'est nettement amélioré au cours des dernières années même si l'insuffisance rénale contribue à diminuer l'espérance de vie. La persistance d'une IRC et la réponse à la chimiothérapie sont les deux facteurs pronostiques essentiels [172].

Pour ce qui est du pronostic rénal, une amélioration significative de la fonction rénale est observée dans 50 % des cas environ. Elle peut être lente, retardée de plusieurs mois. Elle dépend essentiellement de l'obtention d'une réponse hématologique avec le traitement, et de la sévérité de l'atteinte rénale initiale. Dans les anciennes séries rapportées par la littérature, l'amélioration de la fonction rénale après chimiothérapie conventionnelle était obtenue dans 20.5 à 55% des cas [165].

En comparant notre série aux études récentes similaires telles que M. Arrayhani et al [144] et Bladé et al [119], nous avons remarqué une faible réponse rénale avec une réponse

complète chez 13% versus (50% et 21,8%) respectivement, une réponse partielle de 13% versus (40% et 36,5%).

L'amélioration de la fonction rénale dans notre série n'a donc été obtenue que chez 26% des patients dans un délai moyen de 2 mois et 20 jours, avec un DFG moyen passé de 38 à 28 ml/min/1.73 en 3 mois. Toutefois, nous avons constaté une réascension des valeurs moyennes de la créatinine sérique passée de $42,5 \pm 29,2$ mg/l à 3 mois, à $65,8 \pm 58,6$ mg/l à 6 mois. Cela est probablement expliqué par la non observance thérapeutique de nos patients, ou carrément la rupture de traitement à moyen terme.

Tableau XXXVIII: Comparaison des réponses rénales après traitement dans différentes séries
(RC : réponse complète, RP : réponse partielle)

Séries	Bonne réponse rénale suite à la CHT	Dépendance à la dialyse
M. Arrayhani et al	90% (RC : 50%, RP : 40%)	10%
Bladé et al	58.3% (RC : 21.8%, RP : 36.5%)	41.7%
N. Braiek et al	45.83%	–
N. Dammak et al	12%	59%
O. Abdoukarim et al	(RC : 11.94%, RP : –)	–
Notre série	26% (RC : 13%, RP : 13%)	30.4%

Le MM est toujours considéré comme une maladie non curable, mais pour combien de temps encore ? À ce jour, presque tous les patients rechutent mais avec des possibilités de traitement qui s'accroissent, l'espoir d'une guérison se fait jour. La découverte de nouveaux traitements se poursuit à un rythme soutenu, et cela à travers la mise au point de nouveaux schémas thérapeutiques, l'utilisation de nouvelles molécules telles que le Bortézomib qui a significativement amélioré le taux de réponse rénale pouvant atteindre 70%, ou encore par l'utilisation plus massive de l'autogreffe [178][181].

Deux publications récentes chez des patients ayant reçu une ACSP dans le cadre d'essais thérapeutiques avec un long suivi font état d'une survie à 10 ans entre 50 et 60 % et les médianes de survie des essais récents conduits chez des sujets âgés est de l'ordre de 5 ans. La figure 39 montre la survie des patients, diagnostiqués de 2006 à 2012, comparée à celle de sujets sans MM de même âge avec deux données majeures ; les progrès réalisés sur la période récente et l'écart significatif qui demeure avec le groupe sans MM. Ces données ne comportent

pas l'intégration prochaine et qui sera généralisée des anticorps anti-CD38 dans le traitement initial, qui améliorera encore la survie de ces patients, avant de nouveaux progrès [178].

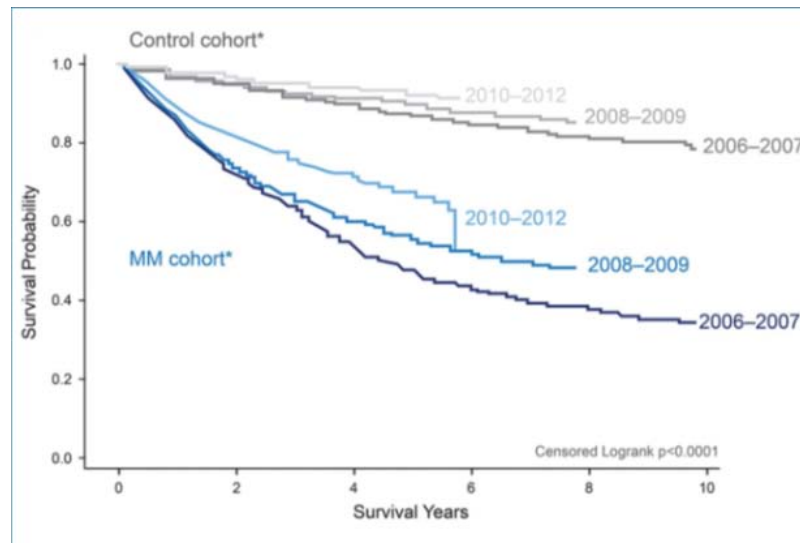


Figure 39: Survie des patients atteints de myélome (n = 7139) comparée à celle d'une population sans myélome appariée à l'âge, entre 2006 et 2012 [184]

Dans la série de Bladé et al [119], la survie médiane chez les patients avec IR persistante, a été de seulement 3.8 mois comparés aux patients ayant récupéré leurs fonctions rénales dont la survie médiane a été de 28.3 mois. Cette dernière était assez proche de celle observée chez les patients sans insuffisance rénale.

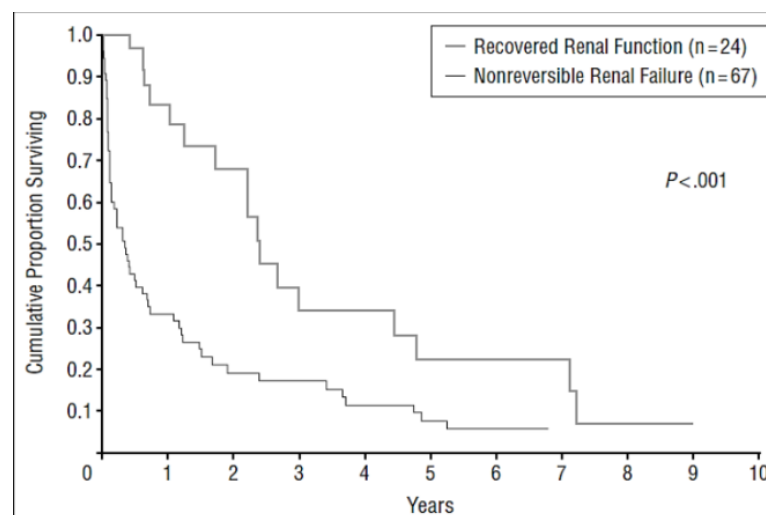


Figure 40: Courbe de survie de 24 patients ayant récupéré une fonction rénale normale (1^{ère} courbe) comparés à 67 patients avec IR irréversible [119]

Tableau XXXIX: Pronostic du myélome multiple dans différentes séries

Séries	Nombre de cas	Médiane de survie globale	Taux de Mortalité
N. Dammak et al	100	–	27%
N. Braiek et al	144	26 mois	32%
O. Abdoukarim et al	125	12 mois	16.4%
Kortobi et al	42	9 mois	–
Notre série	23	4 ± 12.4 mois	17.4%

Les néoplasies plasmocytaires restent donc une pathologie avec un enjeu de santé publique important de par l'accroissement de leur taux d'incidence, le taux de mortalité non anodin et par l'insuffisance des connaissances sur leurs facteurs étiologiques. Nous espérons voir la poursuite de l'amélioration de la survie chez les sujets jeunes et un bénéfice chez les sujets les plus âgés dans l'avenir proche.

11. Facteurs prédictifs d'une mauvaise évolution rénale

Auparavant, plusieurs études ont démontré que les facteurs de mauvais pronostic rénal sont essentiellement représentés par le niveau de créatininémie initial et le débit de protéinurie.

Récemment, la série de S. Azaiez et Al [123] faite en 2018, a étudié de façon rétrospective la réponse rénale sur un groupe de patients ayant une néphropathie glomérulaire compliquant un MM (n=22), en comparaison avec 27 malades sans atteinte rénale. Les facteurs prédictifs de néphropathies glomérulaires étaient la protéinurie (p=0,04), des PAL élevées (p=0,02) et l'absence du type IgG Kappa (p=0,02).

Dans la même année, l'expérience du Service de néphrologie au CHU Ibn Rochd à Casablanca selon L. Kortobi et Al [110] incluant 42 cas de MM avec atteinte rénale, les facteurs de mauvaise réponse rénale étaient : le sexe masculin (p:0,01), l'oligoanurie (p:0,001), l'anémie (p:0,04) et le sd hémorragique (p: 0,00045). En outre, l'hypoalbuminémie, l'AEG, la déshydratation et le recours à l'hémodialyse représentaient plutôt des facteurs de risque de mortalité.

L'étude de O. Abdoukarim et AL [111] a été faite sur un plus grand nombre de patients (n=125) atteints de myélome compliqué d'IR dans 53,6% des cas. La sévérité de l'insuffisance rénale était corrélée au sexe masculin ($p = 0,026$), à la déshydratation ($p = 0,025$), aux douleurs osseuses ($p = 0,017$), et à l'association de la NCM ($p = 0,019$).

Notre étude avait comme objectif initial, la détermination des facteurs prédictifs de mauvaise réponse rénale. Malheureusement, vu la courte période de suivi et le faible échantillonnage de notre cohorte, nous n'avons pas pu avoir un résultat significatif suite à cette analyse.

Nous avons finalement relevé quelques limites dans notre étude. En effet, elle a été réalisée à partir du service de Néphrologie du CHU MVI, ce qui constitue un biais de sélection, pouvant avoir influencé l'analyse des facteurs pronostiques, puisqu'il s'agit d'une population ayant par définition un pronostic plus péjoratif, d'autant plus que la majorité de nos patients était déjà au stade III de la maladie selon la classification de SALMON et DURIE. Une étude plus large incluant des malades d'autres services devrait pallier à ce biais.

De plus, la biopsie rénale n'a pas systématiquement été réalisée, et de ce fait, nous n'avons pas eu d'idée précise sur les lésions rénales présentes chez tous nos malades. Nous ne disposons pas des résultats de la microscopie électronique, qui constitue un élément clé dans la distinction entre les différentes atteintes glomérulaires associées au myélome, en précisant surtout la nature et la disposition des différents dépôts.

Cependant, la nature prospective de notre étude ne nous a pas permis de mieux analyser les facteurs pronostiques liés aux traitements, malgré le nombre non négligeable de décès et de cas perdus de vue.



RECOMMANDATIONS



Recommandations pour un meilleur diagnostic du MM

- Le clinicien devra penser aux gammapathies monoclonales en particulier le MM, devant toute insuffisance rénale. Il devra être vigilant à d'éventuelles manifestations cliniques en rapport avec cette pathologie, et effectuer les explorations diagnostiques nécessaires même chez le sujet jeune.
- L'électrophorèse des protéines doit être un examen systématique devant toute protéinurie et/ou insuffisance rénale d'étiologie indéterminée, d'autant plus si la bandelette urinaire est négative contrastant avec une PU de 24 heures positive.
- L'insuffisance rénale aiguë fonctionnelle est fréquente en cas d'hypercalcémie, Néanmoins un taux normal de la calcémie par rapport au degré de l'insuffisance rénale doit vivement interpeler le praticien pour une éventuelle gammapathie monoclonale et compléter le bilan dans ce sens.
- La PBR demeure au premier plan devant une IR non étiquetée. En dehors d'un tableau manifeste de tubulopathie myélomateuse, elle présente une grande valeur d'orientation en posant le diagnostic histologique de la néphropathie causale.

Une IR et/ou une protéinurie inexpliquées chez un patient atteint d'un MM indolent ou d'une MGUS doivent être rapidement caractérisées par une biopsie rénale.
- Un bilan radiologique osseux à la recherche de lésions lytiques chez un patient asymptomatique n'est pas nécessaire en cas de pic IgG inférieur ou égal à 15 g/L. Dans le cas contraire, un bilan radiologique osseux est recommandé (radiographies osseuses conventionnelles ou mieux, car plus sensible, un scanner osseux du corps entier). En cas de pic IgM, il est recommandé de réaliser un scanner thoraco-abdominopelvien à la recherche notamment d'un syndrome tumoral ganglionnaire et/ou hépato-splénique.

Recommandations pour une meilleure prise en charge du MM

- L'atteinte rénale constitue souvent l'atteinte d'organe la plus précoce au cours du MM et conditionne le pronostic. La collaboration étroite entre l'hémo-oncologue et le néphrologue doit permettre d'instaurer rapidement un traitement de la maladie clonale afin d'optimiser le pronostic rénal en mettant en place des stratégies conjointes et synergiques.
- Les progrès thérapeutiques, ont amélioré très significativement le pronostic des patients atteints de MM avec IR aiguë nécessitant la dialyse. Les nouveaux agents thérapeutiques (pouvant être administrés indépendamment de la fonction rénale ou de la dialyse), permettent d'augmenter la probabilité de récupération rénale et deviennent des agents thérapeutiques de premier choix. La mise en œuvre d'hémodialyse HCO permet de renforcer ainsi le gain obtenu par ces nouvelles thérapies. Là encore, l'étroit dialogue entre l'hémo-oncologue et le néphrologue devrait établir un meilleur compromis entre l'urgence néphrologique et la temporisation judicieuse pour une maladie oncologique se comportant de plus en plus comme une maladie chronique.
- La GM peut s'accompagner d'un risque infectieux accru, notamment au niveau des voies respiratoires, surtout en cas d'hypogammaglobulinémie associée. Les vaccinations contre la grippe et le pneumocoque seront proposées au patient.

Le clinicien sera également sensibilisé au risque accru de fractures et d'ostéoporose et il peut donc être approprié de proposer une densitométrie osseuse, particulièrement en présence d'autres facteurs de risque d'ostéoporose. Par ailleurs, en cas de situation à risque de maladie thromboembolique veineuse, une prophylaxie devra être assurée.
- La greffe de cellules souches hématopoïétiques devrait faire partie de l'arsenal thérapeutique chez les patients en insuffisance rénale terminale, et cette atteinte ne devrait pas y limiter l'accès.

D'autres progrès dans les moyens diagnostiques et thérapeutiques sont encore attendus, dans l'espoir d'améliorer encore le pronostic rénal et vital de cette maladie très lourde.

✓ **Problématique et perspectives**

Le processus de diagnostic du MM est très long et décourageant pour le patient, car ce cancer est une maladie très compliquée et aucun symptôme n'est détecté à un stade précoce. Cela peut être le problème principal. Il est nécessaire d'éliminer une hémopathie maligne suite à la découverte d'un pic monoclonal, par une stratégie diagnostique fondée sur des données cliniques et biologiques simples, réalisables en médecine ambulatoire. L'adressage systématique chez un médecin spécialiste reste une pratique répandue, générant des consultations parfois non indispensables. La prise en charge de ces patients est un enjeu médico-économique non négligeable.

Nous pouvons envisager certaines perspectives pour rendre la prise en charge des patients atteints de gammapathie monoclonale plus efficiente : tout d'abord, il paraît nécessaire de permettre une meilleure diffusion de la fiche mémo de la HAS (Haute Autorité de Santé) publiée en 2017 (Annexe 2), auprès des médecins généralistes dans le cadre de la formation médicale continue, en partenariat éventuel avec un spécialiste interniste ou hématologue. Nous prévoyons une information de ce type visant les médecins généralistes de Marrakech en présence des médecins spécialistes.

L'objectif sera la présentation de la fiche mémo HAS puis une mise en pratique avec discussion sur d'éventuelles difficultés de part et d'autre, en vue de renforcer le réseau ville-hôpital.

Il pourrait être intéressant de prolonger ce travail avec une étude rétrospective sur des patients pris en charge suite à l'application du rapport de la HAS, et évaluer son impact sur les pratiques quotidiennes des praticiens.



CONCLUSION



L'atteinte rénale est fréquente au cours des gammopathies monoclonales, en particulier le myélome multiple. En effet, l'insuffisance rénale est présente chez 20 à 50 % des patients atteints de myélome. Il est important de souligner que celle-ci complique la prise en charge, aggrave le pronostic du myélome et augmente la morbi-mortalité.

Le MM pose à ce jour des difficultés thérapeutiques. Au cours des dernières années, la mise au point de divers facteurs pronostiques ainsi que l'avènement de nouvelles molécules thérapeutiques notamment (le Thalidomide, le Lénalidomide et en particulier le Bortézomib associé à la Dexaméthasone fortes doses) ont permis une meilleure prise en charge des patients. L'étude prospective que nous avons menée a permis de mieux cerner les caractéristiques épidémiologiques, le profil clinique et évolutif du MM.

A travers ce travail, nous avons pu déduire que le myélome multiple avec atteinte rénale est fréquent dans notre centre. Il touche des sujets plus jeunes par rapport à la littérature, avec une prédominance masculine. La présentation de la maladie est souvent trompeuse, souvent découverte à un stade avancé, rendant le diagnostic difficile. Toutefois le profil clinique et paraclinique de nos patients reste superposable à celui de la littérature.

Suite à une chimiothérapie ajustée au type et au degré de l'atteinte rénale, une réponse rénale favorable est obtenue dans 26% des cas, et 30,4% sont restés dépendants à la dialyse. Tout ceci souligne l'intérêt d'un diagnostic précoce avant l'installation de l'IR organique ou l'aggravation de celle-ci, permettant un traitement adapté et instauré dans le cadre d'une prise en charge multidisciplinaire.

Des progrès au niveau des moyens diagnostiques et thérapeutiques sont encore attendus, dans l'espoir d'améliorer davantage le pronostic rénal et vital de cette maladie très lourde.

En effet il faudra réaliser des études multicentriques, à l'échelle nationale, qui auront pour objectif d'une part de comprendre la raison de la recrudescence du MM notamment chez les sujets jeunes, et d'autre part l'élaboration d'un référentiel marocain, permettant d'unifier nos protocoles thérapeutiques. Ceci pourrait améliorer la qualité de prise en charge de nos malades.



ANNEXES



Annexe 1 : service de néphrologie

CHU Mohamed VI – Marrakech

Fiche d'exploitation sur les gammopathies monoclonales– atteintes rénales

Identité :

Nom et prénom :

Sexe : ☐ M ☐ F

Age :

IP :

N° de dossier :

Profession :

Statut matrimonial :

Origine :

Mutualiste : ☐ non ☐ oui ,type :

ATCD: suivie pour pathologie : ☐ non ☐ oui

HTA ☐ ☐

Diabète ☐ ☐

MM connu ☐ ☐

Autres ☐ ☐

Habitudes toxiques :

Tabagisme actif/ passif ☐ ☐

Cannabisme ☐ ☐

Alcoolisme ☐ ☐

Prise d'AINS ☐ ☐

Prise de plantes ☐ ☐

ATCD chirurgicaux :

ATCD familiaux :

Admission au service via: ☐ urgences ☐ consultation ☐ référé

Motif d'hospitalisation :

Histoire de la maladie :

Début remonte à

Signes fonctionnels :

Evolution

Examen clinique:

signes généraux:

Etat général :

conscience :

TA :

FC :b/mn.....

FR :c /mn

T° :

Poids :

Diurèse :

OMI:.....

BU: P

H

pH

manifestations osseuses :

☐douleurs osseuses, siège

☐ axial

☐ périphérique

☐ diffuse

☐Fractures pathologiques

☐Tuméfactions osseuses, siège

Manifestations hématologiques :

☐Sd anémique

☐Sd hémorragique

☐ Sd infectieux, siège: ☐ urinaire

☐pulmonaire

☐sepsis

☐KT

☐Sd tumoral: ☐ ADP

☐SPMG

☐HPMG

Sx d'hyperviscosité :

manifestations neurologiques :

☐ Sciatalgies, Cruralgies

☐ Compression médullaire, siège :

☐ Neuropathies périphériques

☐Signes méningés

☐Paralysie des nerfs crâniens

Sx cliniques de l'hypercalcémie :

☐ Tr digestifs

☐ Polyurie-polydipsie

Sx thromboemboliques : ☐ TVP

☐ EP

☐ AVC

Sx d'amylose : ☐ sd œdémateux

☐ Macroglossie

☐ Insuffisance cardiaque

☐ Sd du canal carpien

☐ Neuropathie périphérique

Paraclinique

Paramètres Biologiques :

- ☐ NFS : HB... VGM...
CCMH... Ht.....
GB..... PNN... lymphocytes..... PLQ
- ☐ VS : ☐ CRP :
- ☐ Fonction rénale :
urée :..... Créatinémie :..... Clairance de la créatinine (MDRD):
Calcémie:..... phosphorémie:..... acide urique:
Protidémie : Albuminémie:.....
- ☐ Autres :
GOT: GPT: GGT: PAL :... BT : BD :
Chol T..... c-HDL: c-LDL :..... TG:
Na: K: RA:
Béta 2 microglobuline: LDH :
- ☐ PU de 24h :
☐ Protéinurie de BENCE JONES :
☐ ECBU:
☐ Sérologies:
☐ EPP sanguine : albumine = ... $\alpha 1$ = ... $\alpha 2$ = ... $\beta 1$ = ...
 $\beta 2$ = ... γ =...
✓
- ☐ IEPP sanguine: ☐ Ig G ☐ Ig A ☐ Ig M ☐ IgD ☐ CL κ
☐ CL λ
- ☐ dosage des chaînes légères : Kappa : Lambda : Rapport k/I
- ☐ IEPP urinaire :

Paramètres anatomopathologiques :

- ☐ **Myélogramme** : Infiltration plasmocytaire
☐ Normale ☐ <10% ☐ 10-30% ☐ 30-60% ☐ >60%

☐ **BOM**:

☐ **PBR** :

MO : nbre de glomérules :

.....

IFD :

☐ Ig G ☐ Ig A ☐ Ig M ☐ C3 ☐ C1q

Immunomarquage :

☐ Kappa ☐ Lambda

Paramètres radiologiques:

- ☐ Echo rénale :
- ☐ Echo/TDM abdominale :
- ☐ ETT :
- ☐ Rx thoracique :
- ☐ Rx de crâne:
- ☐ Rx rachis:
- ☐ Rx de bassin :
- ☐ Rx des os longs
- ☐ TDM du rachis :
- ☐ IRM médullaire :

Critères d'activité : (CRAB)

- ☐ IR ☐ Hypercalcémie ☐ Anémie ☐ lésions lytiques

Atteinte rénale :

- | | | | |
|-----------------------------|------------------------------|--------------------------------|-------------------------------|
| Insuffisance rénale : | ☐ non | ☐ oui | |
| IRA : | ☐ non | ☐ oui, | type: fonctionnelle/organique |
| IRC : | ☐ non | ☐ oui , | stade : |
| Amylose : | ☐ non | ☐ oui | |
| Tubulopathie myelomateuse : | | ☐ non | ☐ oui |
| Autres : | | | |

PEC:

Traitements anti tumoraux :

- Chimiothérapie : protocole.....
- Nombre de cures.....
- Autogreffe de moelle.....

Traitements symptomatiques :

- ☐ transfusion
- ☐ Correction des troubles métaboliques
- ☐ Hémodialyse
- ☐ ATB
- ☐ Diurétiques
- ☐ vénofer
- ☐ Erythropoïétine de synthèse
- ☐ calcitonine
- ☐ Biphosphonates
- ☐ Antalgique
- ☐ ttt chirurgical

Evolution

Evolution de la maladie rénale

Amélioration de la fonction rénale :

Sortie de l'hémodialyse :

Evolution vers l'hémodialyse :

Evolution de la maladie hématologique

☐ RCs

☐ TBRP

☐ MS

☐ RC

☐ RP

☐ MP

Evolution au long cours :

☐ décédé

☐ toujours suivi

☐ perdu de vue

cause du décès:.....

Annexe 2: Fiche mémo de la HAS de janvier 2017 (Indications de l'EPS et la conduite à tenir en cas de découverte de pic monoclonal) [185]

Fiche Mémo

Electrophorèse des protéines sériques (EPS) : indications de prescription et conduite à tenir en cas de suspicion d'immunoglobuline monoclonale

Préambule

L'EPS est un examen de biologie médicale qui a pour but la séparation et l'analyse des protéines sériques.

Une EPS peut conduire à détecter une immunoglobuline monoclonale et plus rarement une hypogammaglobulinémie. La prévalence des immunoglobulines monoclonales dans la population augmente avec l'âge et leur détection est facilitée par les techniques actuellement utilisées.

Cette fiche a pour objectif de préciser les indications de prescription de l'EPS et les conduites à tenir en cas de découverte d'un « pic étroit ».

Dans quelles situations la primo-prescription d'une électrophorèse des protéines sériques est-elle justifiée ?

La primo-prescription d'une EPS à la recherche d'une immunoglobuline monoclonale est justifiée dans les situations suivantes :

- Anomalies de l'hémogramme **sans cause évidente** (principalement anémie, autres cytopénies)
- Hypercalcémie corrigée
- Protéinurie significative (>0,5 g/L)
- Insuffisance rénale récente (sans obstacle)
- VS élevée avec CRP normale (en dehors de la grossesse et en tenant compte de l'âge)
- Anomalies osseuses radiologiques : fracture vertébrale suspecte, fracture pathologique, géodes
- Douleurs osseuses non traumatiques sans anomalies à l'examen radiologique standard
- Adénopathies, splénomégalie
- Infections à répétition des voies aériennes supérieures et pulmonaires
- Neuropathie périphérique inexpiquée
- Purpura vasculaire
- Polyarthrite inexpiquée

Quelle est la conduite à tenir en cas d'anomalie de l'électrophorèse des protéines sériques évoquant une immunoglobuline monoclonale ?

Ne sont abordées dans cette fiche que les anomalies évoquant une immunoglobuline monoclonale. La « restriction d'hétérogénéité des gammaglobulines », anomalie mineure, ne doit pas amener à réaliser un immunotypage. La protéinurie de Bence-Jones n'a pas à être demandée.

Conduite à tenir par le biologiste médical

- La caractérisation d'une anomalie de l'électrophorèse suspecte d'être une immunoglobuline monoclonale est réalisée à l'initiative du biologiste médical. Actuellement elle est réalisée par immunofixation ou immunotypage (technique non remboursée en ville car non inscrite à la nomenclature des actes de biologie médicale), qui ont supplanté l'immunoélectrophorèse dans cette indication. Elle ne doit pas être répétée quand l'immunoglobuline monoclonale est connue.
- La quantification de l'immunoglobuline monoclonale est directement réalisée sur l'électrophorèse des protéines par la mesure de l'aire sous la courbe.

Remarque : le dosage des immunoglobulines (anciennement appelé « dosage pondéral des immunoglobulines ») ne doit pas être utilisé pour quantifier une immunoglobuline monoclonale. Il permet seulement de doser des immunoglobulines polyclonales résiduelles.

Quel commentaire joindre aux résultats biologiques ?

Le biologiste doit noter sans autre commentaire :

- la présence d'un pic étroit ;
- sa quantification quand elle est réalisée ;
- son éventuelle caractérisation comme une immunoglobuline monoclonale.

Conduite à tenir par le prescripteur

La question centrale est de savoir si l'immunoglobuline monoclonale est ou non le témoin d'une hémopathie maligne (risque d'évolution vers un myélome en cas d'IgG ou d'IgA, risque principal d'évolution vers une maladie de Waldenström en cas d'IgM). Il s'agit le plus souvent d'une immunoglobuline monoclonale dite « de signification indéterminée » dont la prévalence augmente avec l'âge.

La conduite à tenir par le prescripteur est fondée sur la situation clinique du patient, le type de l'immunoglobuline monoclonale et sa concentration. Les examens biologiques de première intention comportent au minimum :

- un hémogramme ;
- une calcémie (corrigée en fonction de l'albuminémie/protidémie) si IgA ou IgG, dosage des LDH si IgM ;
- une créatininémie.

La prescription du dosage des chaînes légères libres est du domaine du spécialiste de deuxième ligne (technique non remboursée en ville car non inscrite à la nomenclature des actes de biologie médicale).

L'indication de l'imagerie n'est pas systématique. Elle doit être discutée au cas par cas.

Quand demander un avis complémentaire ?

Il est recommandé d'adresser le patient pour avis complémentaire dans les situations suivantes :

- le patient dont la présentation clinique évoque une hémopathie maligne (douleurs osseuses, altération de l'état général, adénopathies, syndrome tumoral) ;
- en cas d'anomalie biologique (anémie, hypercalcémie, insuffisance rénale) ou à l'imagerie (lésions osseuses) faisant suspecter une atteinte d'organe ;
- en l'absence de tels symptômes, le patient dont au moins un des examens de première intention est anormal, ou dont l'immunoglobuline monoclonale sérique est une IgG > 15 g/L, une IgA ou une IgM > 10 g/L ;
- le patient de moins de 60 ans.

Chez le patient ne justifiant pas d'avis complémentaire, quelle surveillance exercer ?

En cas d'Ig monoclonale asymptomatique sans signes biologiques, la surveillance de l'EPS, avec la même technique, dans le même laboratoire, de l'hémogramme, de la créatininémie, de la calcémie corrigée (si IgG ou A) ou des LDH (si IgM) doit être régulière. L'examen clinique doit être réalisé en parallèle du bilan biologique. La première surveillance est à 6 mois puis annuelle, éventuellement plus tôt en cas de signes cliniques d'appel. La répétition de la caractérisation de l'immunoglobuline monoclonale est inutile au cours du suivi.

En cas de progression de plus de 25 % de la concentration du pic en g/L ou d'apparition de signes cliniques d'appel ou d'anomalie des examens biologiques de suivi, adresser le patient pour avis complémentaire.

L'absence de pic étroit à l'électrophorèse ne permet pas d'écarter le diagnostic de myélome à chaînes légères [10 % des myélomes] ou non sécrétant.



RÉSUMÉS



Résumé

Le myélome multiple (MM) représente la gammopathie monoclonale (GM) la plus fréquemment associée à une atteinte rénale. L'insuffisance rénale (IR) constitue un tournant évolutif majeur au cours du myélome et elle en aggrave souvent le pronostic. Nous avons mené une étude prospective étalée sur une période d'une année allant de Janvier 2019 à Janvier 2020, réalisée au service de néphrologie du centre hospitalier Mohammed VI de Marrakech. Notre principal objectif a consisté à déterminer l'incidence des Gammopathies monoclonales avec atteinte rénale, et de décrire le profil épidémiologique, clinique, biologique, histologique, thérapeutique et évolutif de ces atteintes, ainsi que d'étudier les différents facteurs prédictifs de mauvaise réponse rénale.

Nous avons recensé au cours de notre étude 23 cas de gammopathies monoclonales avec atteinte rénale en rapport avec le MM, sur 235 patients hospitalisés pendant notre période d'étude, faisant une incidence de 9%. L'âge moyen de nos patients a été de $58,4 \pm 12,4$ ans, nous avons noté une nette prédominance masculine (65,2%) avec un sexe ratio H/F de 1,87. L'atteinte rénale a été révélatrice de la maladie dans 82,6% des cas. La protéinurie et l'IR ont constitué chez nos patients les principales circonstances de découverte du MM avec des fréquences atteignant respectivement 78,3% et 73,9%. Le tableau clinique rénal a été dominé par une bandelette urinaire active, un syndrome œdémateux-ascitique et oligo-anurie respectivement dans 78,3%, 52,2% et 17,4% des cas. L'hypercalcémie a été retrouvée dans 17,4% des cas, contrastant avec une normocalcémie majoritaire à 78,3% des cas, dont 56,5% des patients ont développé une IRA. Le taux moyen de la créatinine sérique dans notre série a été de $62,9 \pm 49,8$ mg/l et de protéines sériques à $67,64 \pm 20,34$ g/l.

À l'EPP, nous avons noté la présence d'un pic monoclonal : en zone gamma et bêta2 dans respectivement 65,2 % et 13 % ainsi qu'une hypogammaglobulinémie dans 13 % des cas. L'IMF a montré une GM à type d'Ig G, d'IgA et de CLL dans respectivement 39,1%, 8,7% et 8,7 % des cas. La plasmocytose a été majoritairement retrouvée entre 10 % et 30% soit 52,2% des cas.

Par ailleurs, la radiologie a montré des localisations osseuses dans 69,5% des patients, ostéolytiques dans 34% des cas. Ainsi nos patients ont été classés Stade III selon Salmon et Durie ce qui correspond à un MM de forte masse tumorale.

La biopsie rénale a été pratiquée dans 60,9% des cas montrant une tubulopathie myélomateuse, une amylose AL dans respectivement 30,4% et 34,7% des cas, 2 cas de GNEC évoluée ont été également notés. Sur le plan thérapeutique, le recours à une épuration extrarénale a été nécessaire chez 47,8% des patients. Un traitement par chimiothérapie a été initié chez 82,5% des patients, le protocole CDT a été le plus administré (60,8 %). Au terme du traitement d'induction, 17 patients (73,9%) ont pu être évalués sur le plan rénal. Une amélioration rénale après chimiothérapie a été obtenue dans 26 % des cas et 7 patients sont restés dépendants à la dialyse (30,4%). Sur le plan hématologique, une TBRP a été obtenue chez 21,7% des cas, la maladie a été stable chez 17,4% des patients, et une réponse partielle a été observée dans 13%, tandis que la réponse complète n'a été obtenue que chez un seul patient.

Abstract

Multiple myeloma is the most common monoclonal gammopathy that involves the kidney. In fact, Renal Failure is a major complication of multiple myeloma which is a turning point in this disease, and it often worsens its prognosis. We conducted a prospective study spread over a period of one year from January 2019 to January 2020, carried out in the nephrology department of the Mohammed VI University Hospital in Marrakesh. The purpose of our study was to determine the incidence of monoclonal gammopathies with renal involvement, and to describe the epidemiological, clinical, biological, histological, therapeutic and progressive profile of these impairments, as well as to study the various predictors of poor renal response.

During our study, we identified 23 cases of monoclonal gammopathies with kidney injury related to MM, out of 235 patients hospitalized during our study period, making an incidence of 9%. The average age of our patients was 58.4 ± 12.4 years; we observed a clear male predominance (65.2%) with a gender M / F ratio of 1.87. Kidney damage was revealing the disease in 82.6% of cases. Proteinuria and Renal Failure were the main circumstances in which our patients were discovered to have MM, with frequencies reaching 78.3% and 73.9% respectively. The renal clinical picture was dominated by an active urine strip, an edematous-ascites syndrome and oligo-anuria in 78.3%, 52.2% and 17.4% of the cases respectively. Hypercalcemia was found in 17.4% of cases, contrasting with a predominant normocalcemia in 78.3% of cases, of which 56.5% of patients developed an acute renal failure. The average serum creatinine level in our series was 62.9 ± 49.8 mg /l and serum protein 67.64 ± 20.34 g /l.

At the serum protein electrophoresis, we noticed the presence of a monoclonal peak: in the gamma and beta2 zones in respectively 65.2% and 13%, as well as hypogammaglobulinemia in 13% of the cases. The Immunofluorescence study showed MG with IgG, IgA and CLL in 39.1%, 8.7% and 8.7% of the cases, respectively. Plasmocytosis was mainly found between 10% and 30%, in 52.2% of the cases. In addition, X-ray examinations have shown bone locations in 69.5% of

patients, osteolytic in 34% of cases. Our patients were classified stage III according to Salmon and Durie classification which corresponds to an MM of large tumor mass.

Kidney biopsy was performed in 60.9% of cases showing myeloma tubulopathy, AL amyloidosis in 30.4% and 34.7% of cases respectively, 2 cases of advanced extracapillary glomerulonephritis were also noticed. Therapeutically, the use of extrarenal purification was necessary in 47.8% of patients. Chemotherapy treatment was initiated in 82.5% of patients, the CDT protocol was the most administered (60.8%). At the end of induction therapy, 17 patients (73.9%) were assessed for renal function. Renal improvement after chemotherapy was obtained in 26% of the cases and 7 patients remained dependent on dialysis (30.4%). Hematologically, the disease was stable in 17.4% of patients, and a partial response was observed in 13%, while the complete response was only reached in one patient.

ملخص

يعتبر الورم النقوي المتعدد أو الماييلوما المتعددة أكثر الاعتلالات الغامائية الوحيدة النسيلة المرتبط بأمراض الكلى. كما يمثل القصور الكلوي نقطة تحول رئيسية في الورم النخاعي وغالباً ما يزيد من سوء حال المرضى.

قمنا بدراسة مستقبلية امتدت على مدار عام واحد من يناير 2019 إلى يناير 2020 ، تم إجراؤها في قسم أمراض الكلى بالمركز الاستشفائي الجامعي محمد السادس بمراكش. كان هدفنا الرئيسي هو تحديد نسبة تأثير الاعتلالات الغامائية الوحيدة النسيلة مع إصابة كلوية ، ووصف الحالة الوبائية والسرييرية والبيولوجية والنسجية والعلاجية والتطورية لهذه العاهات ، بالإضافة إلى دراسة المتنبئات المختلفة للاستجابة الكلوية الضعيفة.

قمنا برصد 23 حالة من الاعتلالات الغامائية الوحيدة النسيلة مع إصابة كلوية المرتبط بمرض الماييلوما المتعددة ، من أصل 235 مريضاً تم إدخالهم إلى المستشفى خلال فترة دراستنا ، بنسبة 9 ٪. كان متوسط عمر مرضانا 58.4 ± 12.4 سنة ، ولاحظنا هيمنة الذكور الواضحة 65.2 ٪ (مع نسبة M / F للجنس 1.87). كان تلف الكلى مؤشراً أساسياً على المرض في 82.6 ٪ من الحالات. وقد شكلت النسبة العالية من البروتين في البول و القصور الكلوي الظروف الرئيسية التي اكتشف فيها مرضى الورم النقوي المتعدد ، مع ترددات تصل إلى 78.3 ٪ و 73.9 ٪ على التوالي. سيطر على الصورة السريرية الكلوية شريط بول نشط ومتلازمة استسقاء وذمة وبول أوليجو في 78.3 ٪ و 52.2 ٪ و 17.4 ٪ من الحالات على التوالي. تم العثور على فرط كالسيوم الدم في 17.4 ٪ من الحالات ، على النقيض من الغالبية العظمى التي بينت نسبة عادية الكالسيوم الدم في 78.3 ٪ من الحالات ، من بينهم 56.5 ٪ من المرضى أصيبوا بالفشل الكلوي الحاد. كان متوسط مستوى كرياتينين المصل في سلسلتنا 62.9 ± 49.8 ملغم / لتر وبروتين المصل عند 67.64 ± 20.34 جم / لتر.

انطلاقاً من نتائج رحلان البروتين الكهربائي ، لاحظنا وجود ذروة وحيدة النسيلة في مناطق جاما وبيتا 2 على التوالي 65.2 ٪ و 13 ٪ بالإضافة إلى نقص غاما غلوبولين الدم في 13 ٪ من الحالات. أظهرت تقنية التآلق المناعي تحت المجهر الضوئي، اعتلالاً غاماً وحيدة النسيلة من النوع بع Ig G و IgA و CLL في 39.1 ٪ و

8.7% و 8.7% من الحالات على التوالي. كما تم التوصل إلى انتاج فائض من الكريات البيضاء بشكل رئيسي بين 10% و 30% ، بمعنى 52.2% من الحالات.

بالإضافة إلى ذلك ، أظهرت الأشعة أن مواقع الورم النقوي المتعدد شكلت 69.5% على مستوى العظام ، تكون العظام منحلة في 34% من الحالات . وهكذا تم تصنيف مرضانا في صنف المرحلة الثالثة وفقاً لسمك صالمون يت ضروري الذي يتوافق مع المايلوما المتعددة من كتلة الورم الكبيرة.

تم إجراء خزعة الكلى في 60.9% من الحالات التي أظهرت اعتلال النخاع الورمي و داء النشوانيا L في 30.4% و 34.7% من الحالات على التوالي ، كما لوحظت حالتان من GN حى C المتقدم .من الناحية العلاجية ، كان استخدام تنقية غسيل الكلى ضرورياً في 47.8% من المرضى .بدأ العلاج الكيميائي في 82.5% من المرضى ، وكان بروتوكول C ضغط هو الأكثر تدبيراً (60.8%) . (في نهاية العلاج التعريفي ، تم تقييم 17 مريضاً (73.9%) (لوظائف الكلى .تحسن كلوي بعد العلاج الكيميائي في 26% من الحالات وظل 7 مرضى معتمدين على غسيل الكلى (30.4%) . (من الناحية الدموية ، تم الحصول على ط BRP في 21.7% من الحالات ، واستقرار المرض في 17.4% ، ولوحظت استجابة جزئية في 13% ، بينما لم يتم الاستجابة الكاملة سوى لدى مريض واحد.

BIBLIOGRAPHIE

1. **The International Myeloma Working Group**
Criteria for the classification of monoclonal gammopathies, multiple myeloma and related disorders.
Br. J. Hematol. 2003, 121, 749–757.
2. **Raymond Alexanian, Donna Weber and Frank Liu**
Differential Diagnosis of Monoclonal Gammopathies.
Archives of Pathol. Lab. Med. 1999, 123 108–113.
3. **S. Levinson, Mohammed Attaelmannan**
Understanding and Identifying Monoclonal Gammopathies.
Clinical Chemistry 46, No.8(B), August 2000 1230–1238.
4. **E. Tamimi W, Alaskar A, Alassiri M, Alsaeed W and Al**
Monoclonal gammopathy in a tertiary referral hospital.
Clin Biochem, 2010, 43(9), 709–13.
5. **N. Leung, SV Glavey**
Monoclonal gammopathy: The good, the bad and the ugly.
Blood Rev may 2016, vol 30, No 3, pages 223–231.
6. **E. Moumas et Al**
Atteintes rénales au cours du myélome multiple et des gammopathies monoclonales
Hematol. 2011 ; 17, p 342–56.
7. **N. Jourde–Chiche, B. Dussol, L. Daniel**
Atteintes rénales au cours des hémopathies malignes. Stratégie diagnostic.
La Rev. médecine interne, Vol. 31, Issue 10, Octobre 2010, p 685–696.
8. **S. Vincent Rajkumar, Robert A. Kyle**
Epidemiology of the plasma–cell disorders.
Best Pract. Res. Clin. Haematol. December 2007, Vol 20, No 4, pages 637–664.
9. **M. A. Turki Al–Hussain, Maged H. Hussein, Hadeel Al Mana**
Renal Involvement in Monoclonal Gammopathy.
Advances in Anatomic Pathology (Journal) 2015, 22, pages 121–134.
10. **RA. Kyle**
Monoclonal gammopathy of undetermined significance and solitary plasmacytoma. Implications for progression to overt multiple myeloma.
Hematol Oncol Clin North Am. 1997, Vol. 11, 71–87.

11. **X. Ieleu, S. Manier**
Myélome multiple : diagnostic clinique et perspective de traitement. Recommandations de l'International Myeloma Working Group (IMWG).
Immuno-analyse Biol. spécialisée. Vol. 26, Issue 3, Juin 2011, pages 125- 136.
12. **R-M. Javier**
Découverte d'une gammopathie monoclonale au cours d'une ostéoporose.
Rev Rhum Monogr, 2013; 80(2), pages 116-9.
13. **E. Kassem NM, EL Zawam H, Kassem HA and Al**
Descriptive study of plasma cell dyscrasias in Egyptian population.
Egypt Natl Cancer Inst, 2014; 26(2), p 67-71.
14. **A. Kyle, S. V. R. Robert, Jesus F. San-Miguel, M.V Mateos**
Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance and Smoldering Multiple Myeloma.
Hematol. Clin. North Am. Vol. 28, issue 5, 2014 Pages 775-790.
15. **S Vincent Rajkumar, Meletios A Dimopoulos, Antonio Palumbo and Al**
International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma.
Lancet Oncol. Nov 2014, vol 15, No 12, pages 538-548.
16. **Xavier Leleu, Aldo M. Roccaro, A. S. M. et Al**
Waldenstrom Macroglobulinemia.
Cancer Lett. Oct. 2008, Vol 270, No 1, pages 95-107.
17. **John P. Bida, Robert A. Kyle, Terry M. Therneau and Al**
Disease Associations with Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance: A Population-Based Study of 17,398 patients.
Mayo Clin. Proc. J. August 2009, vol 84, No 8, pages 685-693.
18. **K. Yong and D. Smith**
« Multiple myeloma ».
BMJ, Juin 2013 , vol. 346, p. f3863-f3863
19. **J. C. A. Hutchison, P. Cockwell, S. Reid, K. Chandler, G. P. Mead and Al**
Efficient removal of immunoglobulin free light chains by hemodialysis for multiple myeloma: in vitro and in vivo studies.
J. Am. Soc. Nephrol., 2007, vol. 18, no 3, p. 886-895.

20. **David Male, Jonathan Brostoff, David B Roth, Ivan Roitt**
Livre immunologie 7^{ème} édition, traduit de la version anglaise par Pierre Masson.
Paru en septembre 2007, Collection campus référence, Elsevier-Masson
21. **F. J. Vignon, F. Bridoux**
Monoclonal gammopathy related disorders
Serv. néphrologie, CHU Poitiers, France 2018, 68(7), p 792-796.
22. **G.-R. Burmester et P. Antonio**
Immunités cellulaire et humorale, l'apport de la biologie moléculaire.
Atlas poche d'immunologie , MédecineSci. Flammarion, vol. 321, 2005.
23. **O. Lefebvre**
PEC d'une découverte d'une gammopathie monoclonale en ville par le medecin généraliste.
Univ. Pierre Marie Curie faculte Med. sept 2013, Paris 6.
24. **A. Bradwell**
Serum Free Light Chain Analysis.
4 th Edition, Birmingham: The Binding Site Ltd; 2006, p 285
25. **P. Lambin**
Les gènes des immunoglobulines et l'origine de la diversité des anticorps.
Rev. Fr. Transfus Hémodiologie. 1992; 3547-65.
26. **Abul K. Abbas, Andrew H. Lichtman**
Les bases de l'immunologie fondamentale et clinique 3^{ème} édition.
Collection campus référence, Août 2016, Elsevier-Masson.
27. **M. P. Stergios Kapoulas, Vasileios Raptis**
New aspects on the pathogenesis of renal disorders related to monoclonal gammopathies.
Néphrologie thérapeutique Vol. 11, Issue 3, juin 2015, pages 135-143.
28. **J. P. Lopez, O. Dauwalder**
Intérêt et limites des dosages sériques et urinaires des chaines légères libres pour le diagnostic et le suivi des dysglobulinémies monoclonales.
Ann Biol Clin, 2006, 64(3), pages 287-97.

29. **Nelson Leung, Frank Bridoux, Colin A. Hutchison and Al**
Monoclonal gammopathy of renal significance: when MGUS is no longer undetermined or insignificant.
Journal Blood, Nov 2012, Number 22, Vol. 120.
30. **Bradwell AR, Mead GP, Tang LX, Showell PJ and Al**
Highly sensitive, automated immunoassay for immunoglobulin free light chains in serum and urine.
Clin Chem, 2001; 47673-80.
31. **M. Z. Norbert Ifrah**
Myélome et MGUS (Gammapathies monoclonales bénignes ou de nature indéterminée).
Lab. d'hématologie, CHU UFR médecine, LA Rev. DU Prat., 2006, p56.
32. **C. ROSE**
Dysglobulinémie monoclonal.
Service d'Onco-hématologie du CHU Saint Vincent, LILLE 2013, Formathon 270.
33. **Velthuis H, Knop I, Stam P, van den Broek, Bos HK and Al**
New monoclonal high performance assays for the determination of free light chain kappa and lambda.
Clin Chem Lab Med, 2011; 491323-32.
34. **C. JP. Martellosio, X. Leleu, P. Roblot, M. Martin, M. Puyade**
Free light chains assay: Indications and methods.
La Rev. médecine interne 40, 2019, p 297-305.
35. **JP. Campbell, JL. Heaney, M. Shemar, D. Baldwin and Al**
Development of a rapid and quantitative lateral flow assay for the simultaneous measurement of serum and immunoglobulin free light chain.
Clin. Chem. Lab. Med., 2017, 55, pages 424-34.
36. **C. Beauvillaina, G. Renierb, P. Jeannina, N. Ifrahc**
Apport diagnostique du dosage des chaînes légères libres sériques d'immunoglobulines pour l'exploration des gammapathies monoconales.
Rev. Francoph. DES Lab., 2008, N°404, p 37.
37. **T. Dejoie, J. Corre, H. Caillon, C. Hulin, A. Perrot**
Serum free light chains, not urine specimens, should be used to evaluate response in light-chain multiple myeloma.
J. Blood, 2016, 128, 2941-8.

38. **Pierre Ronco, Franc Bridoux, Pierre Acouturier**
Monoclonal Gammopathies: Multiple Myeloma, Amyloidosis, and related Disorders.
Chapter 60.
39. **Guiampaolo Merlini, Claudio Pozzi**
Mechanisms of Renal Damage in Plasma Cell Dyscrasias: An Overview Herrera GA: The Kidney in Plasma Cell Dyscrasias.
Contributions to Nephrology , 2007, vol 153, pages 66–86.
40. **Paul W. Sanders, Guillermo A. Herrera**
Paraproteinemic Renal Diseases that Involve the Tubulo–Interstitialium Herrera GA: The Kidney in Plasma Cell Dyscrasias.
Contrib. to Nephrol. Basel, Karger, 2007, vol 153, pages 105–115.
41. **X. Lebleu, V. Gnemmi and Al**
Cast Nephropathy and Light–Chain Deposition Disease in Waldenström Macroglobulinemia.
American Journal of Kidney Diseases 2012, vol 60, No 3, pages 487–491.
42. **Stephen M. Korbet, Melvin M. Schwartz**
Multiple Myeloma.
Clinical Journal of American Society of Nephrology 2006, vol 17: 2533–2545.
43. **Guray Saydam, Fahri Sahin, Hatice Demet Kiper**
Renal Disease in Multiple Myeloma.
Book: Multiple Myeloma – An Overview, published Jan 2012, Chapter 12.
44. **F. Fervenza, S. Sanjeev , V. Rajkumar**
Spectrum of manifestations of monoclonal gammopathy-associated renal lesions.
Current Opinion of Nephrology and Hypertension Journal, 2016, 25, p 127–13.
45. **Sophie Chauvet, Frank Bridoux and Al**
Kidney Diseases Associated with Monoclonal Immunoglobulin M–Secreting B–Cell Lymphoproliferative Disorders: A Case Series of 35 Patients.
American Journal of Kidney Diseases 2015.
46. **L. Nelson, H. N. Samih**
Myeloma–related Kidney Disease.
Advances in Chronic Kidney Disease, Jan 2014, Vol 21, No 1: pages 36–47.

47. **S. Shveta, L. Herlitz, D. Monga, Q. Albert and Al**
Glomerular Diseases Associated with paraproteinemias.
Clinical journal of the American society of nephrology 2016, vol 11: 2260–2272.
48. **G.Touchard**
Ultrastructural pattern and classification of renal monoclonal immunoglobulin deposits.
Monoclon. gammopathies kidney. Dordr. Kluwer Acad. Publ. 2003. p. 95–117.
49. **B. M. Pierre M. Ronco, Pierre Aucouturier**
Renal Amyloidosis and Glomerular Diseases with Monoclonal Immunoglobulin Deposition.
Clin. Nephrol. 5th Ed. (2014), Chp27, Elsevier.
50. **Atteintes Rénales du Myélome et Amylose AL**
Chapitre 16 Items 317 217 page 264, 2018.
51. **C. M. Sirac, F. Bridoux, M. Essig, O. Devuyst, G. Touchard and Al**
Toward understanding renal Fanconi syndrome: step-by-step advances through experimental models.
Contrib Nephrol 2011;169, p 247–61.
52. **A. Luciani, C. Sirac, S. Terryn, V. Javaugue, JA. Prange, S. Bender and Al**
Impaired lysosomal function underlies monoclonal light chain-associated renal Fanconi syndrome.
J. Am. Soc. Nephrol, 2016; 272049–61.
53. **S. R. Maldonado JE, Velosa JA, Kyle RA, Wagoner RD, Holley KE and Al**
Fanconi syndrome in adults: A manifestation of a latent form of myeloma.
American Journal Med. 1975; 58354–64.
54. **Frank Bridoux, Sébastien Delbes, Christophe Sirac et Al**
Atteintes rénales des dysglobulinémies monoclonales: avancées diagnostiques et thérapeutiques.
La Presse médicale 2012, 41, p 276–289.
55. **Paul W. Sanders**
Mechanisms of Light Chain Injury along the Tubular Nephron
Clinical Journal of the American Society of Nephrology 2012, vol 23: 1777–1781.

56. **Mariana Ciocchini, Carlos Musso, Jorge Arbelbide**
Monoclonal gammopathy of renal significance (MGRS): the characteristics and significance of a new meta-entity.
International Urology and Nephrology April 19, 2017.
57. **F. B. A. Jaccard, E. Desport, D. Mohty**
Amylose AL.
La Revue médecine interne février 2015, vol 36, No 2, pages 89-97.
58. **F. Bridoux, N. Leung, CA. Hutchison, G. Touchard, S. Sethi, JP. Fermand et Al**
Diagnosis of monoclonal gammopathy of renal significance.
Kidney Int, 2015; 87698-711.
59. **A. Dispenzieri, MA. Gertz , RA. Kyle and Al**
Serum cardiac troponins and N-terminal pro-brain natriuretic peptide: a staging system for primary systemic amyloidosis.
Clinic Journal of Oncology 2004; 223751-7.
60. **E. Desport, F. Bridoux, C. Sirac , S. Delbes , S. Bender and Al**
AL amyloidosis.
Orphanet Journal of Rare Diseases 2012, 7: p 54.
61. **JH. Pinney, HJ. Lachmann, L. Bansl, AD. Wechalekar, JA. Gilbertson et Al**
Outcome in renal AL amyloidosis after chemotherapy.
Clinic Journal of Oncology 2011;29, p 674-81.
62. **Mohamad Zaidan, Florent Plasse, M. R. et Al**
Atteinte rénale au cours des cryoglobulinémies de type 1.
Néphrologie thérapeutique, Vol. 12, supplément 1, Avril 2016, pages S71-S81.
63. **Estelle Desport, Frank Bridoux, C. S. et Al**
AL Amyloidosis.
Orphanet J. Rare Dis. 2012, 7 54.
64. **MA. Gertz, R. Comenzo, RH. Falk, JP. Fermand, BP. Hazenberg, PN. Hawkins et Al**
Definition of organ involvement and treatment response in immunoglobulin light chain amyloidosis (AL): a consensus opinion from the 10th International Symposium on Amyloid and Amyloidosis, Tours, France, 18-22 April 2004.
American Journal of Hematology, 2005; 79319-28.

65. **S. T. Gertz MA, Dispenzieri A**
Pathophysiology and treatment of cardiac amyloidosis.
Nat. Rev. of Cardiology 2015; 1291-102.
66. **U. 7. I. ammentation. Immunopathology and Nephrology**
Atteintes Rénales du Myélome et Amylose AL
Chapitre 16 Items 317 217 page 271, 2018.
67. **T. J. Vrana, JD. Gamez, BJ. Madden BJ and Al**
Classification of amyloidosis by laser microdissection and mass spectrometry-based proteomic analysis in clinical biopsy specimens.
Blood 2009; 114: 4957-9.
68. **D. S. Anne Claire Desbois, Patrice Cacoub**
Les cryoglobulinémies
Rev. du Rhum. 86 241-248.
69. **X. B. Manuel Ramos-Casals, John H Stone, Maria C Cid**
The cryoglobulinaemias.
Lancet January 2012, vol 379, No 9813, pages 348-360.
70. **B. Terrier, A. Karras, JE. Kahn et Al**
The spectrum of type I cryoglobulinemia vasculitis: new insights based on 64 cases.
Med. 2013; 9261-8.
71. **C. M. Rengers, G. Touchard, C. Decourt, S. Deret, H. Michel**
Heavy and light chain primary structures control IgG3 nephritogenicity in an experimental model for cryocrystalglobulinemia.
Blood 2000; 95:3467-72.
72. **Camille Cohen, Vincent Javaugue, F. J. et Al**
Maladie de dépôts d'immunoglobulines monoclonales de type Randall : du diagnostic au traitement.
Néphrologie thérapeutique, Vol. 12, issue 3, juin 2016, pages 131-139.
73. **F. Bridoux, C. Sirac, A. Jaccard, JM. Goujon and Al**
Renal disease in cryoglobulinemic vasculitis.
kidney Syst. autoimmune Dis. Amsterdam Elsevier; 2008 (p. 215-40).

74. **F. Bridoux, V. Hugue, O. Coldefy, JM. Goujon, M. Bauwens, A. Sechet et Al.**
Fibrillary glomerulonephritis and immunotactoid (microtubular) glomerulopathy are associated with distinct immunologic features.
Kidney Int 2002; 62, 1764-75.
75. **V. Javaugue, A. Karras, F. Glowacki, B. McGregor, C. Lacombe, JM. Goujon et Al.**
Long-term kidney disease outcomes in fibrillary glomerulonephritis: a case series of 27 patients.
American Journal of Kidney Disease 2013; 62:679-90.
76. **G. Touchard, F. Bridoux and Al**
Glomerulopathies with organized monoclonal immunoglobulin deposits.
Nephrol Ther 2016;1257-65.
77. **F. Bridoux, E. Desport, V. Frémeaux-Bacchi, CF. Chong, JM Gombert and Al**
Glomerulonephritis with isolated C3 deposits and monoclonal gammopathy
Clin. J. Am. Soc. of Nephrology 2011; 62:165-74.
78. **SH. Nasr, AM. Valeri, LD. Cornell et Al**
Renal monoclonal immunoglobulin deposition disease: a report of 64 patients from a single institution.
Clin. J. Am. Soc. Nephrol 2012; 7:231-9.
79. **C. Cohen, B. Royer, V. Javaugue, R. Szalat, K. El-Karoui, A. Caulier et Al**
Bortezomib produces high hematological response rates with prolonged renal survival in monoclonal immunoglobulin deposition disease.
Kidney Int 2015; 88 1135-43.
80. **A. Sicard, A. Karras, JM. Goujon, C. Sirac, S. Bender, D. Labatut et Al.**
Light chain deposition disease without glomerular proteinuria: a diagnostic challenge for the nephrologist.
Nephrol Dial Transpl. 2014; 29:1894-902.
81. **J. Lin, GS. Markowitz, AM. Valeri, N. Kambham, WH. Sherman et Al**
Renal monoclonal immunoglobulin deposition disease: the disease spectrum.
J. Am. Soc. Nephrol. 2001; 12:1482-92.
82. **C. Pozzi, M. D'Amico, GB. Fogazzi, S. Curioni, F. Ferrario, S. Pasquali and Al**
Light chain deposition disease with renal involvement: clinical characteristics and prognostic factors.
American Journal of Kidney Disease 2003; 42:1154-63.

83. **F. Bridoux, V. Javaugue, S. Bender, F. Leroy, P. Aucouturier and Al**
Unravelling the immunopathological mechanisms of heavy chain deposition disease with implications for clinical management.
Kidney Int 2017; 91423–34.
84. **SH. Nasr, A. Satoskar, GS. Markowitz, AM. Valeri, GB. Appel, MB. Stokes et Al**
Proliferative glomerulonephritis with monoclonal IgG deposits.
J. Am. Soc. Nephrol. 2009; 202055–64.
85. **Ladan Zand, Andrea Kattah et Al**
C3 Glomerulonephritis Associated with Monoclonal Gammopathy: A Case Series
Am. J. Kidney Dis. 2013.
86. **Z. Y. Zand L, A. Kattah, FC. Fervenza, RJ. Smith, SH. Nasr SH and Al**
C3 glomerulonephritis associated with monoclonal gammopathy: a case series.
Am J Kidney Dis 2014; 62506–14.
87. **S. Chauvet, V. Frémeaux-Bacchi, F. Petitprez, A. Karras, L. Daniel, S. Burtsey et Al**
Treatment of B-cell disorder improves renal outcome of patients with monoclonal gammopathy-associated C3 glomerulopathy.
Blood 2017; 129: 1437–47.
88. **JL. Preud'homme, P. Aucouturier, G. Touchard and Al**
Monoclonal immunoglobulin deposition disease (Randall type). Relationship with structural abnormalities of immunoglobulin chains.
Kidney Int 1994; 46 965– 72.
89. **A. K. Palumbo A**
Multiple Myeloma.
New Engl J Med 2011;3641046–60.
90. **International Myeloma Foundation**
Multiple myeloma.
Cancer bone marrow. (ed 2008/2009).
91. **G. Defossez, S. Guyader-Peyrou**
Estimations nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018.
Étude à partir des registres des cancers du réseau Francim, *Saint Maurice Santé publique Fr.* 2018, 2019

92. **R. Presutti, SA. Harris, L. Kachuri, A. Blair and Al**
Pesticide exposures and the risk of multiple myeloma in men: An analysis of the North American pooled project.
International Journal of Cancer 2016; 1391703-14.
93. **HT. Lynch, K. Ferrara, B. Barlogie and Al**
Familial myeloma.
New Engl. Journal of Medecine 2008; 359152-7.
94. **S. Manier, KZ. Salem, J. Park, DA. Landau and Al**
Genomic complexity of multiple myeloma and its clinical implications.
National Revue Clin. Oncology 2017; 14100-13.
95. **K. C. A. Giada Bianchi**
Understanding Biology to Tackle the Disease: Multiple Myeloma from Bench to Bedside, and Back.
American Journal of Oncology 2014, vol 64, No 6 423-444.
96. **S. Vincent Rajkumar, Robert A. Kyle**
Multiple Myeloma.
New Engl. J. Med., Oct. 2004, vol 361, No 18, pages 1860-1873.
97. **WI. Gonsalves, N. Leung, S. V. Rajkumar and Al**
Improvement in renal function and its impact on survival in patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Blood Cancer J. March* 2015, vol 5, p 296.
98. **J. Ferlay, I. Soerjomataram I, R. Dikshit, S. E. and Al**
Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012.
Int. J. Cancer March 2015, vol 138, No 5, E 359-386.
99. **J. H. L. Junshik Hong**
Recent advances in multiple myeloma : a Korean perspective.
Korean J. Intern. Med. Sept. 2016, vol 31, No 5, pages 820-834.
100. **M. Laroche**
Myélome multiple des os.
Rhumatol. 2018, Elsevier Masson SAS, p 257.

101. **N. L. K. Jordan, I. Proskorovsky, P. Lewis, J. Ishak, K. Payne and Al**
Effect of general symptom level, specific adverse events, treatment patterns, and patient characteristics on healthrelated quality of life in patients with multiple myeloma: results of a European, multicenter cohort study.
Support. Care Cancer, 2014, vol. 22, no 2, p. 417-426.
102. **forum Medical Swiss**
Myelome Multiple
EbM-Guidelines, 2019; (3940): 659-660.
103. **D. Hurez**
Epidémiologie des gammapathies monoclonales: Gammapathies monoclonales.
Rev. Prat., 1993, vol. 43, no 3, p. 271-274.
104. **J. A. Snowden, S. H. Ahmedzai, J. Ashcroft, T. L. and Al**
Guidelines for supportive care in multiple myeloma.
Br. J. Haematol, 2011, vol. 154, no 1, p. 76-103.
105. **Rota S, Mougenot B, B. B. and Al**
Multiple myeloma and severe renal failure: a clinicopathologic study of outcome and prognosis in 34 patients.
Med. J. March 1987, vol 66, No 2, pages 126-137.
106. **Bouterfas et Al**
Atteintes rénales au cours du myélome multiple : résultat d'une étude monocentrique au CHU de Sidi Bel Abbés.
Néphrologie thérapeutique Sept. 2014, vol 10, No 5, page 349.
107. **R. A. Kyle, M. A. Gertz, T. E. Witzig, J. A. L. and Al**
Review of 1027 patients with newly diagnosed multiple myeloma.
Mayo Clinic Proceedings, 2003, vol. 78, p. 21-33.
108. **G. ROSEAU**
Myélome multiple asymptomatique: Comment prévoir l'évolution.
Press. Méd, 1993, vol. 22, no 22, p.1028.
109. **C. M. A. Bisagni-Faure, P. RAVAUD, B. AMOR et Al**
Myélome du sujet âgé: Etude rétrospective de 17 patients en 10 ans.
Rev. Rhum. Mal. Ostéo-Articul., vol. 58, no 6, 1991.

110. **L. Kortobi, H. Belymam, N. Mtioui, S. El Khayat, M. Zamd, G. M. et Al**
L'expression rénale au cours du myélome multiple : expérience d'un centre.
J. Néphro. Serv. néphrologie, CHU Ibn Rochd, Casablanca 2018, PN 146.
111. **D. Abdoukarim Omar, S. Fall, A.T. Lemrabott, M.M. Cissé, N. K. et Al**
Atteintes rénales au cours du myélome multiple en contexte subsaharien : profils épidémiologique, diagnostique, pronostique et évolutif
J. Néphro, Serv. néphrologie d'hématologie, Univ. Cheikh-Anta-Diop, Sénégal 2017, PM. N82.
112. **N. Li, Y. Lv, H. Zeng, F. He, Y. Yao, and Al**
Renal impairment in multiple myeloma: Presenting features in different departments.
J. Huazhong Univ. Sci. Technol. Med. Sci., 2012, vol. 32, p. 65-68.
113. **Vinay Sakhuja, Vivekannand Jha, S. V. and Al**
Renal Involvement in Multiple Myeloma: a 10-year study.
Ren. Fail. J. , India 2000, vol 22, No 4, pages 465-477.
114. **AZ. Salahuddin, MR. Alam, H. R. and Al**
Renal Involvement as a Presenting Feature of Multiple Myeloma.
Mymensingh Med J., Jul 2019;28 (3), p 527-535.
115. **TIA Weu, Guei Monlet, Sawadogo Amidou, C. P. A. et Al**
MANIFESTATIONS RENALES DES GAMMAPATHIES MONOCLONALES AU CHU DE YOPOUGON DE 2000 A 2016 : ETUDE RETROSPECTIVE D'UNE SERIE DE 42 CAS.
MALI Med. 2018 TOME XXXIII N°1, p 6-9.
116. **S. H. Almueilo and Al**
Renal Failure in Patients with Multiple Myeloma.
Saudi J. Kidney Dis. Transplant. 2015, Vol 26, No 3, pages 482-488.
117. **N.Braiek, S.Barbouch, M.Hajji, S.Fattoum, S.Ben Nessira, S.Azaiez, M. M. et Al**
Myélome multiple avec recours à l'hémodialyse au moment de diagnostic: profil clinicobiologique et évolutive.
La Rev. Médecine Interne, Dec 2019, Vol. 40, Suppl. 2, Page A119.
118. **R. Belouni, I. Allama, K. Cherguelainea, L. B. et Al**
Epidemiological and immunochemical parameters of monoclonal plasma cell dyscrasias of 2121 cases in Algeria.
Curr. Res. Transl. Med. Elsevier, Masson SAS.

119. **Joan Bladé, Patricia Fernandez-Llama, F. B. et Al**
Renal Failure in Multiple Myelome presenting features and predictors of outcome in 94 patients from a single institution.
Archives of Internal Medicine Journal 2000, vol 158, No 17, 1889–1893.
120. **R. Khan, S. Apewokin, M. Graziutti, S. Yaccoby, J. E. and Al**
Renal insufficiency retains adverse prognostic implications despite renal function improvement following Total Therapy for newly diagnosed multiple myeloma.
Leuk. vol. 29, no 5, p. 1195–1201.
121. **R. W. M. Kleber, G. Ihorst, J. Udi, B. Koch and Al**
Prognostic risk factor evaluation in patients with relapsed or refractory multiple myeloma receiving lenalidomide treatment: analysis of renal function by eGFR and of additional comorbidities by comorbidity appraisal C.
Lin. Lymphoma Myeloma Leuk. 2012, vol. 12, no 1, p. 38–48.
122. **N.Dammak, Y.Chaabouni, I.Agrebi, M.Kharrat, K. K. et Al**
Atteintes rénales associées aux gammapathies monoclonales.
J.Nephro sept 2018, Lab. d'anatomopathologie, CHU Habib Bourguiba, Sfax, Tunisie, 226.
123. **S. Azaiez, S. Barbouch, R. Aoudia, H. Kaaroud, F. B. H. et Al**
Atteintes glomérulaires au cours du myélome multiple : facteurs prédictifs et étude de survie.
J. nephro 2018, hôpital Charles-Nicolle, Lab. Pathol. rénale, Tunis, Tunisie, 234.
124. **X. Le Loet**
Myélome multiple. Physiopathologie, diagnostic, évolution et pronostic, principes du traitement.
Rev. Prat. 1989, vol. 39, no 15, p. 1353–1358.
125. **Patrizia Zappasodi, Alessandro Corso, C. K. et Al**
Changes in multiple myeloma epidemiology in the last thirty years: A single center experience.
Eur. J. Cancer Febr 2006, vol 42, No 3, pages 396–402.
126. **M. Offidani, L. Corvatta, C. Polloni, S. Gentili, A. B. and Al**
Infectious complications in patients with multiple myeloma treated with new drug combinations containing thalidomide Leuk.
Leuk. Lymphoma, May 2011 vol. 52, no 5, p. 776–785.

127. **M. B. J. RENIER, C. BREGEON**
Les compressions médullaires du myélome étude de 10 observations.
Rev. Rhum. Mal Ostéo-Articul. 1984, vol. 51, no 4, p. 193-196.
128. **G.Talamo, U. Farooq, M. Z. and Al**
Beyond the CRAB Symptoms: A Study of Presenting Clinical Manifestations of Multiple Myeloma.
Clin. Lymphoma, Myeloma Leuk. 2010, vol 10, No 6, pages 464-468.
129. **S. VADLAMUDI and Al**
Multiple myeloma: diagnosis and management issues in patients with pre-existing chronic kidney disease.
Saudi. J. Kidney Dis. Transpl. 2016; 27(1) 9-14.
130. **Z. O. S Filali Mouhim**
Myélome multiple des os: analyse épidémiologique et biochimique d'une cohorte de 144 cas.
Univ. médicale virtuelle Francoph. Thèse Pharm. 2011, n°52, p 66.
131. **M. BOUAOUAD et Al**
Myelome multiple: Données cliniques et thérapeutiques à propos de 40 cas.
Hôpital Mil. d'Instruction Mohammed V- Rabat, 2011.
132. **M. Zyani et Al**
MYELOME MULTIPLE EXPERIENCE DU SERVICE MEDECINE INTERNE HMA.
Hop. Mil. AVICENNE, MARRAKECH 2017, thèse n° 83.
133. **M. Bouabdellah et Al**
Gammopathies monoclonales avec atteinte rénale : De la physiopathologie au diagnostic.
CHU Ibn Sina-Rabat 2017, Lab. Cent. Biochim. thèse Pharm. N° 76.
134. **L. Zhang, Qi J-Y, Qi P-J, Wang Y-F and Al.**
Comparison Among Immunologically Different Subtypes of 595 Untreated Multiple Myeloma Patients in Northern China.
Clin Lymphoma Myeloma Leuk. 2010; 10(3), 197-204.
135. **R. L. V. González-Calle, J. Dávila, F. Escalante, A. G. de Coca, C. Aguilera and Al**
Bence Jones proteinuria in smoldering multiple myeloma as a predictor marker of progression to symptomatic multiple myeloma.
Leuk. mai 2016.

136. **N. Y. H. Y. Ellidag, G. Curek, E. Eren, O. Aydin and Al**
The Cutoff Level for Urine Protein in Urine Immunofixation Electrophoresis.
Clin. Lab. 2015, vol. 61, no 10, p. 1525-1530.
137. **P. Ravaud et C. Roux**
Os et myélome: Gammapathies monoclonales.
Rev. Prat. 1993, vol. 43, no 3, p. 293-297.
138. **B. S. Chkir, Ezzeddine M et Al**
Le myélome multiple : à propos de 25 cas.
Ann. gérontologie 2010, vol 3, pages 41-44.
139. **G. Sébahoun**
Myélome en Hématologie clinique et biologique.
Ed Arnette 2015, 309-18.
140. **A. Bouatay, S. Hizem, Y. B. Y. et Al**
Myélome multiple : aspect clinique, diagnostic biologique et pronostic.
Immuno-analyse Biol. spécialisée 2013, Vol. 28, Issue 1, p. 30-35.
141. **L. R. Joan Bladé**
Renal, hematologic and infectious complications in multiple myeloma.
Best Pract. Res. Clin. Haematol. 2005, vol 18, No 4, p 635-652.
142. **M. Z. B. Ribourtout**
Plasma cell morphology in multiple myeloma and related disorders.
Morphol. 2015, Vol. 99, num 325, p 38-62.
143. **"Myélome multiple des os"**
Univ. Médicale Virtuelle Francoph. 2010, Item 166, page 6.
144. **M. Arrayhani et Al**
Atteintes Rénales au cours du Myélome Multiple (à propos de 95 cas)
Univ. SIDI MOHAMMED FMP FES 2016, thèse n° 140.
145. **RA. Kyle, MA. Gertz, TE. Witzig and Al**
Review of 1027 patients with newly diagnosed multiple myeloma.
Mayo Clin Proc 2003; 78 p 21-33.

146. **SV. Rajkumar, MA. Dimopoulos, A. Palumbo and Al.**
International myeloma working group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma.
Lancet Oncol 2014; 15 e538-48.
147. **M. Dimopoulos, E.Terpos, RL. Comenzo and Al**
IMWG consensus statement and guidelines regarding the current role of imaging techniques in the diagnosis and monitoring of multiple myeloma.
Leuk. 2009; 23, p 1545-56.
148. **R. Kyle, M. Dimopoulos and Al**
Consensus recommendations for standard investigative workup: report of the International myeloma workshop
Consens. panel 3. Blood 2011 ;117 4701-5.
149. **C. F. Healy, J. G. Murray, S. J. Eustace et Al**
Multiple Myeloma: A Review of Imaging Features and Radiological Techniques.
Bone Marrow Res. Vol. 2011.
150. **D. C. R. Bataille, C. ALEXANDR**
L'atteinte osseuse myélomateuse chez l'homme.
*Rev. Rhum. Mal. Ostéo-Articul.*1993, vol. 60, no 4, p. 261-265.
151. **P. B. Thorsten Derlin**
Imaging of multiple myeloma: Current concepts.
World J. Orthop. 2014 July 18, 5(3) 272-282.
152. **Josien C. Regelink, Monique C. Minnema et Al**
Comparison of modern and conventional imaging techniques in establishing multiple myelomarelated bone disease: a systematic review.
Br. J. Hematol. July 2013, vol 162, No 1, pages 50-61.
153. **C. Touzeau et P. Moreau**
Imagerie du myélome multiple.
J. Radiol. Diagn Interv. 2013, vol. 94, no 2, p. 196-198.
154. **B Andrea, S Buhmann and Al**
Whole-Body MRI Versus Whole-Body MDCT for Staging of Multiple Myeloma.
American Journal of Roentgenology April 2008, vol 190, No 4, p: 1097-1104.

155. **Behrang Amini, S. Yellaparagada and Al**
State-of-the-Art Imaging and Staging of Plasma Cell Dyscrasias.
Radiol. Clin. North Am. Vol. 53, issue 3, May 2016, pages 281–596.
156. **F. Debiais, Isabelle Azaïs and Al**
Imaging techniques in multiple myeloma-related bone disease
Rev. du Rhum. Monogr. (2017), 383, page 4.
157. **Jean-Jacques Montseny, Dieter Kleinknecht and Al**
Long-term outcome according to renal histological lesions in 118 patients with monoclonal gammopathies.
Nephrol. Dial. Transpl. June 1998, vol 13, No 6 1438–1445.
158. **S. S. Samih, H. Nasr, Anthony M. Valeri and Al**
Clinicopathologic Correlations in Multiple Myeloma: A Case Series of 190 Patients with Kidney Biopsies.
Am. J. Kidney Dis. June 2012, vol 59, No 6, pages 786–794.
159. **SV. Rajkumar, Kyle RA and Al**
Criteria for diagnosis, staging, risk stratification and response assessment of multiple myeloma.
Leuk. 2014 January; 23 3–9.
160. **J. P. Eschard et B. Pignon**
Facteurs pronostiques et surveillance du myélome
Rev. Médecine Interne 1992, vol. 13, no 4, p. 273–277.
161. **P. R. G. Vivek Roy**
Staging of Multiple Myeloma.
B. Mult. Myeloma Diagnosis Treat. by Morie A. Gertz S. Vincent Rajkumar (Editor). Springer Sci. Bus. Media Oct. 2013, chap 5.
162. **B. D. R. Bataille, M. Boccadoro, B. Klein and Al**
C-Reactive Protein and β -2 Microglobulin Produce a Simple and Powerful Myeloma Staging System.
Blood J. August 1992, vol 80, No 3, pages 733–737.
163. **Rafael Fonseca, Emily Blood, Montserrat Rue and Al**
Clinical and biologic implications of recurrent genomic aberrations in myeloma.
Blood J. June 2003, vol 101, No 11, p 4569–4575.

164. **Antonio Palumbo, H. A.-Loiseau et Al**
Revised International Staging System for Multiple Myeloma: A Report from International Myeloma Working Group.
J. Clin. Oncol. Sept 2015, vol 33, No 26, p 2863-2869.
165. **H. L. MA Dimopoulos, E Kastritis, L Rosinol, J Blade and Al**
Pathogenesis and treatment of renal failure in multiple myeloma.
Leuk. August 2008, vol 22, No 8, pages 1485-1493.
166. **Eliot C. Heher, Helmut G. Rennke, Jacob P. Laubach and Al**
Kidney Disease and Multiple Myeloma.
Clin. J. Am. Soc. Nephrol. 2013 Vol 8 pages 2007-2017.
167. **A. K. O. Decaux**
Update in multiple myeloma: International response criteria and renal complications
La Rev. médecine interne, 2009, n°30, p 1080-1083.
168. **C. Hutchison, A. R. Bradwell and Al**
Treatment of Acute Renal Failure Secondary to Multiple Myeloma with Chemotherapy and Extended High Cut-Off Hemodialysis.
Clin. J. Am. Soc. Nephrol. April 2009, vol 4, No 4, pages 745-754.
169. **S. V. R. B. Burnette, N. Leung**
Renal Improvement in Myeloma with Bortézomib plus Plasma Exchange.
New Engl. J. Med. June 2011, vol 364, No 24, p 2365-2366.
170. **Vignon M, Javaugue V, Alexander MP, El-Karoui K, Karras A, Roos-Weil D et Al**
Current anti-myeloma therapies in renal manifestations of monoclonal light chain-associated Fanconi syndrome: a retrospective series of 49 patients.
Leukemia 2017;31:123-9., " Leuk. 2017;31123-9.
171. **C. M. Fermand JP, Bridoux F, Kyle RA, Kastritis E, Weiss BM and Al**
treat monoclonal gammopathy of renal significance (MGRS).
Blood 2013; 122: 3583-90.
172. **Meletios A. Dimopoulos, Pieter Sonneveld and Al**
International Myeloma Working Group Recommendations for the Diagnosis and Management of Myeloma-Related Renal Impairment
J. Clin. Oncol. May 2016, vol 34, No 3.

173. **Efstathios Kastritis, Athanasios Anagnostopoulos, M. Rousseau and Al**
Reversibility of renal failure in newly diagnosed multiple myeloma patients treated with high dose dexamethasone containing regimens and the impact of novel agents.
Haematol. 2007, vol 92, No 4, p 546-549.
174. **S. K. S. Vincent Rajkumar**
Multiple Myeloma: Diagnosis and Treatment.
Mayo Clin. Proc. J. 2016, vol 91, No 1, pages 101-113.
175. **F. B. V. Javaugue , I. Bouteau, C. Sirac, J.-P. Femand, G. Touchard et Al**
Classification and therapeutic management of monoclonal gammopathies of renal significance.
La Revue médecine interne 2017, p 8.
176. **B. J. Harris, J. Behrens, D. Samson, A. Rahemtulla, NH. Russell and Al**
Use of thalidomide in patients with myeloma and renal failure may be associated with unexplained hyperkalemia.
Br. J. Haematol. July 2003, vol 122, No 1, pages 160-461.
177. **F. Lussac-Sorton.**
Traitement du myélome multiple par Daratumumab : interférence dans l'évaluation de la réponse biologique et apport de l'Hydrashift Sebia pour l'interprétation de l'immunofixation sérique.
Sci. du Vivant [q-bio]. 2019. dumas-02361129.
178. **T. F. Salomon Manier, M. C. Contrie, J. Hieulle, A. Daniel et Al**
Myélome multiple : des critères diagnostiques et pronostiques renouvelés et de forts espoirs thérapeutiques.
Press. Medicale Lille 2019, LPM-3869.
179. **MA. Dimopoulos, M. Roussou, M. Gkatzamanidou and Al**
The role of novel agents on the reversibility of renal impairment in newly diagnosed symptomatic patients with multiple myeloma.
Leuk. Febr. 2013, vol 27, No 2, pages 423-429.
180. **Gaurav C. Parikh, Ali Imran Amjad, R. Saliba and Al**
Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation May Reverse Renal Failure in Patients with Multiple Myeloma.
Biol. Blood Marrow Transplant. July 2009, vol 15, No 7, p 812-816.

181. **A. M. Moreau P, Avet-Loiseau H, Harousseau JL and Al**
Current trends in autologous stem-cell transplantation for myeloma in the era of novel therapies.
J. Clin. Oncol. 2011 ; 29 1898-906.
182. **R. Perrot, V. Lauwers-Cances, J. Corre, C. Hulin, ML. Chretien and Al**
Minimal residual disease negativity using deep sequencing is a major prognostic factor in multiple myeloma.
Blood 2018;132:2456-64.
183. **K. Moreau, M. Attal, D. Caillot, M. Macro, L. Garderet and Al**
Prospective evaluation of magnetic resonance imaging and fluorodeoxyglucose positron emission tomography-computed tomography at diagnosis and before maintenance therapy in symptomatic patients with multiple myeloma included in the IFM/DFCI 2009
J. Clin. Oncol. 2017; 352911-8.
184. **C. Q. Fonseca R, Abouzaid S, Bonafede M and Al**
Trends in overall survival and costs of multiple myeloma, 2000-2014.
Leuk. 2017; 311915-21.
185. **Haute Autorité de Santé (HAS)**
Quand prescrire une électrophorèse des protéines sériques (EPS) et conduite à tenir en cas d'une immunoglobuline monoclonale.
Fiche mémo. 2017.

قسم الطبيب

أقسم بالله العظيم

أن أراقب الله في مهنتي.

وأن أصون حياة الإنسان في كافة أطوارها في كل الظروف
والأحوال باذلة وسعي في إنقاذها من الهلاك والمرض
والألم والقلق.

وأن أحفظ للناس كرامتهم، وأستر عورتهم، وأكتم سرهم.
وأن أكون على الدوام من وسائل رحمة الله، باذلة رعايتي الطبية للقريب والبعيد،
للصالح والطالح، والصديق والعدو.

وأن أثابر على طلب العلم، وأسخره لنفع الإنسان لا لأذاه.
وأن أوقر من علمني، وأعلم من يصغرني، وأكون أخا لكل زميل في المهنة
الطبية متعاونين على البر والتقوى.

وأن تكون حياتي مصداق إيماني في سري وعلايتي، نقيّة مما يشينها تجاه
الله ورسوله والمؤمنين.

والله على ما أقول شهيدا

أطروحة رقم 070

سنة 2020

الاعتلالات الغامائية الوحيدة النسيطة وتلف الكلى: الملف السريري والتطوري من دراسة مستقبلية على مدى عام

الأطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم 2020/09/24

من طرف

السيدة نادية لخوجة

المزودة في 02 أبريل 1994 بدرجة

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية:

اعتلالات غامائية وحيدة النسيطة - إصابة كلوية - ورم نقوي متعدد

اللجنة

الرئيس

المشرف

الحكام {

ل. السعدوني

أستاذة في طب الأمراض الباطنية

إ. العواد

أستاذة في طب أمراض الكلى

إ. تازي

أستاذ في طب أمراض الدم السريرية

ع. بوخيرة

أستاذ الكيمياء الحيوية والكيمياء

السيدة

السيدة

السيد

السيد