

**Myélome multiple des Os : Analyse épidémiologique
et biochimique d'une cohorte de 144 cas (Étude
rétrospective, HMIMV-Rabat)**

THESE

Présentée et soutenue publiquement le :.....

PAR

Mlle. Siham FILALI MOUHIM

Née le 6 Septembre 1985 à Fès

Pour l'Obtention du Doctorat en Pharmacie

MOTS CLES : Myélome multiple – Immunoglobuline monoclonale – Electrophorèse des protéines –
Immunofixation.

JURY

Mr. M. EL MIKDAM

Professeur d'Hématologie Clinique

Mme. Z. OUZZIF

Professeur Agrégé de Biochimie

Mr. A. BELMEKKI

Professeur d'Hématologie

Mr. K. DOGHMI

Professeur Agrégé d'Hématologie Clinique

Mr. A. DAMI

Professeur Agrégé de Biochimie

PRESIDENT

RAPPORTEUR

JUGES

سُبْحَانَكَ

لَا عِلْمَ لَنَا إِلَّا بِمَا عَلَّمْتَنَا

إِنَّكَ أَنْتَ الْعَلِيمُ الْحَكِيمُ

(البقرة: من الآية 32)



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

DOYENS HONORAIRES :

- 1962 - 1969 : Docteur Abdelmalek FARAJ
1969 - 1974 : Professeur Abdellatif BERBICH
1974 - 1981 : Professeur Bachir LAZRAK
1981 - 1989 : Professeur Taieb CHKILI
1989 - 1997 : Professeur Mohamed Tahar ALAOUI
1997 - 2003 : Professeur Abdelmajid BELMAHI

ADMINISTRATION :

- Doyen : Professeur Najia HAJJAJ
Vice Doyen chargé des Affaires Académiques et estudiantines
Professeur Mohammed JIDDANE
Vice Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération
Professeur Ali BENOMAR
Vice Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie
Professeur Yahia CHERRAH
Secrétaire Général : Mr. El Hassane AHALLAT

PROFESSEURS :

Février, Septembre, Décembre 1973

1. Pr. CHKILI Taieb Neuropsychiatrie

Janvier et Décembre 1976

2. Pr. HASSAR Mohamed Pharmacologie Clinique

Mars, Avril et Septembre 1980

3. Pr. EL KHAMLICHI Abdeslam Neurochirurgie
4. Pr. MESBAHI Redouane Cardiologie

Mai et Octobre 1981

5. Pr. BOUZOUBAA Abdelmajid Cardiologie
6. Pr. EL MANOUAR Mohamed Traumatologie-Orthopédie
7. Pr. HAMANI Ahmed* Cardiologie
8. Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajih Chirurgie Cardio-Vasculaire
9. Pr. SBIHI Ahmed Anesthésie - Réanimation
10. Pr. TAOBANE Hamid* Chirurgie Thoracique

11. Mai et Novembre 1982

- | | |
|----------------------------------|-----------------------------|
| 12. Pr. ABROUQ Ali* | Oto-Rhino-Laryngologie |
| 13. Pr. BENOMAR M'hammed | Chirurgie-Cardio-Vasculaire |
| 14. Pr. BENSOUA Mohamed | Anatomie |
| 15. Pr. BENOSMAN Abdellatif | Chirurgie Thoracique |
| 16. Pr. LAHBABI ép. AMRANI Naïma | Physiologie |

Novembre 1983

- | | |
|-----------------------------------|---------------------|
| 17. Pr. ALAOUI TAHIRI Kébir* | Pneumo-phtisiologie |
| 18. Pr. BALAFREJ Amina | Pédiatrie |
| 19. Pr. BELLAKHDAR Fouad | Neurochirurgie |
| 20. Pr. HAJJAJ ép. HASSOUNI Najia | Rhumatologie |
| 21. Pr. SRAIRI Jamal-Eddine | Cardiologie |

Décembre 1984

- | | |
|--------------------------------------|-------------------------|
| 22. Pr. BOUCETTA Mohamed* | Neurochirurgie |
| 23. Pr. EL GUEDDARI Brahim El Khalil | Radiothérapie |
| 24. Pr. MAAOUNI Abdelaziz | Médecine Interne |
| 25. Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi | Anesthésie -Réanimation |
| 26. Pr. NAJI M'Barek * | Immuno-Hématologie |
| 27. Pr. SETTAF Abdellatif | Chirurgie |

Novembre et Décembre 1985

- | | |
|---|---|
| 28. Pr. BENJELLOUN Halima | Cardiologie |
| 29. Pr. BENSAID Younes | Pathologie Chirurgicale |
| 30. Pr. EL ALAOUI Faris Moulay El Mostafa | Neurologie |
| 31. Pr. IHRAI Hssain * | Stomatologie et Chirurgie Maxillo-Faciale |
| 32. Pr. IRAQI Ghali | Pneumo-phtisiologie |
| 33. Pr. KZADRI Mohamed | Oto-Rhino-laryngologie |

Janvier, Février et Décembre 1987

- | | |
|--|------------------------------|
| 34. Pr. AJANA Ali | Radiologie |
| 35. Pr. AMMAR Fanid | Pathologie Chirurgicale |
| 36. Pr. CHAHED OUZZANI Houria ép.TAOBANE | Gastro-Entérologie |
| 37. Pr. EL FASSY FIIHRI Mohamed Taoufiq | Pneumo-phtisiologie |
| 38. Pr. EL HAITEM Naïma | Cardiologie |
| 39. Pr. EL MANSOURI Abdellah* | Chimie-Toxicologie Expertise |
| 40. Pr. EL YAACOUBI Moradh | Traumatologie Orthopédie |
| 41. Pr. ESSAID EL FEYDI Abdellah | Gastro-Entérologie |
| 42. Pr. LACHKAR Hassan | Médecine Interne |
| 43. Pr. OHAYON Victor* | Médecine Interne |
| 44. Pr. YAHYAOUI Mohamed | Neurologie |

45. Décembre 1988

- | | |
|-------------------------------------|-----------------------|
| 46. Pr. BENHAMAMOUCHE Mohamed Najib | Chirurgie Pédiatrique |
| 47. Pr. DAFIRI Rachida | Radiologie |
| 48. Pr. FAIK Mohamed | Urologie |

49. Pr. HERMAS Mohamed Traumatologie Orthopédie
 50. Pr. TOLOUNE Farida* Médecine Interne

Décembre 1989 Janvier et Novembre 1990

51. Pr. ADNAOUI Mohamed Médecine Interne
 52. Pr. AOUNI Mohamed Médecine Interne
 53. Pr. BENAMEUR Mohamed* Radiologie
 54. Pr. BOUKILI MAKHOUKHI Abdelali Cardiologie
 55. Pr. CHAD Bouziane Pathologie Chirurgicale
 56. Pr. CHKOFF Rachid Pathologie Chirurgicale
 57. Pr. FARCHADO Fouzia ép.BENABDELLAH Pédiatrique
 58. Pr. HACHIM Mohammed* Médecine-Interne
 59. Pr. HACHIMI Mohamed Urologie
 60. Pr. KHARBACH Aïcha Gynécologie -Obstétrique
 61. Pr. MANSOURI Fatima Anatomie-Pathologique
 62. Pr. OUAZZANI Taïbi Mohamed Réda Neurologie
 63. Pr. SEDRATI Omar* Dermatologie
 64. Pr. TAZI Saoud Anas Anesthésie Réanimation

Février Avril Juillet et Décembre 1991

65. Pr. AL HAMANY Zaïtounia Anatomie-Pathologique
 66. Pr. ATMANI Mohamed* Anesthésie Réanimation
 67. Pr. AZZOUZI Abderrahim Anesthésie Réanimation
 68. Pr. BAYAHIA Rabéa ép. HASSAM Néphrologie
 69. Pr. BELKOUCHI Abdelkader Chirurgie Générale
 70. Pr. BENABDELLAH Chahrazad Hématologie
 71. Pr. BENCHEKROUN BELABBES Abdellatif Chirurgie Générale
 72. Pr. BENSOU DA Yahia Pharmacie galénique
 73. Pr. BERRAHO Amina Ophtalmologie
 74. Pr. BEZZAD Rachid Gynécologie Obstétrique
 75. Pr. CHABRAOUI Layachi Biochimie et Chimie
 76. Pr. CHANA El Houssaine* Ophtalmologie
 77. Pr. CHERRAH Yahia Pharmacologie
 78. Pr. CHOKAIRI Omar Histologie Embryologie
 79. Pr. FAJRI Ahmed* Psychiatrie
 80. Pr. JANATI Idrissi Mohamed* Chirurgie Générale
 81. Pr. KHATTAB Mohamed Pédiatrie
 82. Pr. NEJMI Maati Anesthésie-Réanimation
 83. Pr. OUAALINE Mohammed* Médecine Préventive, Santé Publique et Hygiène
 84. Pr. SOULAYMANI Rachida ép.BENCHEIKH Pharmacologie
 85. Pr. TAOUFIK Jamal Chimie thérapeutique

Décembre 1992

86. Pr. AHALLAT Mohamed Chirurgie Générale
 87. Pr. BENOUDA Amina Microbiologie
 88. Pr. BENSOU DA Adil Anesthésie Réanimation
 89. Pr. BOUJIDA Mohamed Najib Radiologie

- | | | |
|------|--------------------------------------|-------------------------|
| 91. | Pr. CHAHED OUAZZANI Laaziza | Gastro-Entérologie |
| 92. | Pr. CHRAIBI Chafiq | Gynécologie Obstétrique |
| 93. | Pr. DAOUDI Rajae | Ophtalmologie |
| 94. | Pr. DEHAYNI Mohamed* | Gynécologie Obstétrique |
| 95. | Pr. EL HADDOURY Mohamed | Anesthésie Réanimation |
| 96. | Pr. EL OUAHABI Abdessamad | Neurochirurgie |
| 97. | Pr. FELLAT Rokaya | Cardiologie |
| 98. | Pr. GHAFIR Driss* | Médecine Interne |
| 99. | Pr. JIDDANE Mohamed | Anatomie |
| 100. | Pr. OUAZZANI TAIBI Med Charaf Eddine | Gynécologie Obstétrique |
| 101. | Pr. TAGHY Ahmed | Chirurgie Générale |
| 102. | Pr. ZOUHDI Mimoun | Microbiologie |

Mars 1994

- | | | |
|------|-------------------------------------|---|
| 103. | Pr. AGNAOU Lahcen | Ophtalmologie |
| 104. | Pr. AL BAROUDI Saad | Chirurgie Générale |
| 105. | Pr. BENCHERIFA Fatiha | Ophtalmologie |
| 106. | Pr. BENJAAFAR Nouredine | Radiothérapie |
| 107. | Pr. BENJELLOUN Samir | Chirurgie Générale |
| 108. | Pr. BEN RAIS Nozha | Biophysique |
| 109. | Pr. CAOUI Malika | Biophysique |
| 110. | Pr. CHRAIBI Abdelmjid | Endocrinologie et Maladies Métaboliques |
| 111. | Pr. EL AMRANI Sabah ép. AHALLAT | Gynécologie Obstétrique |
| 112. | Pr. EL AOUAD Rajae | Immunologie |
| 113. | Pr. EL BARDOUNI Ahmed | Traumato-Orthopédie |
| 114. | Pr. EL HASSANI My Rachid | Radiologie |
| 115. | Pr. EL IDRISSE LAMGHARI Abdennaceur | Médecine Interne |
| 116. | Pr. EL KIRAT Abdelmajid* | Chirurgie Cardio- Vasculaire |
| 117. | Pr. ERROUGANI Abdelkader | Chirurgie Générale |
| 118. | Pr. ESSAKALI Malika | Immunologie |
| 119. | Pr. ETTAYEBI Fouad | Chirurgie Pédiatrique |
| 120. | Pr. HADRI Larbi* | Médecine Interne |
| 121. | Pr. HASSAM Badredine | Dermatologie |
| 122. | Pr. IFRINE Lahssan | Chirurgie Générale |
| 123. | Pr. JELTHI Ahmed | Anatomie Pathologique |
| 124. | Pr. MAHFOUD Mustapha | Traumatologie - Orthopédie |
| 125. | Pr. MOUDENE Ahmed* | Traumatologie- Orthopédie |
| 126. | Pr. OULBACHA Said | Chirurgie Générale |
| 127. | Pr. RHRAB Brahim | Gynécologie -Obstétrique |
| 128. | Pr. SENOUCCI Karima ép. BELKHADIR | Dermatologie |
| 129. | Pr. SLAOUI Anas | Chirurgie Cardio-Vasculaire |

Mars 1994

- | | | |
|------|-------------------------|-------------------------|
| 130. | Pr. ABBAR Mohamed* | Urologie |
| 131. | Pr. ABDELHAK M'barek | Chirurgie - Pédiatrique |
| 132. | Pr. BELAIDI Halima | Neurologie |
| 133. | Pr. BRAHMI Rida Slimane | Gynécologie Obstétrique |

134. Pr. BENTAHILA Abdelali	Pédiatrie
135. Pr. BENYAHIA Mohammed Ali	Gynécologie – Obstétrique
136. Pr. BERRADA Mohamed Saleh	Traumatologie – Orthopédie
137. Pr. CHAMI Ilham	Radiologie
138. Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae	Ophtalmologie
139. Pr. EL ABBADI Najia	Neurochirurgie
140. Pr. HANINE Ahmed*	Radiologie
141. Pr. JALIL Abdelouahed	Chirurgie Générale
142. Pr. LAKHDAR Amina	Gynécologie Obstétrique
143. Pr. MOUANE Nezha	Pédiatrie
144. <u>Mars 1995</u>	
145. Pr. ABOUQUAL Redouane	Réanimation Médicale
146. Pr. AMRAOUI Mohamed	Chirurgie Générale
147. Pr. BAIDADA Abdelaziz	Gynécologie Obstétrique
148. Pr. BARGACH Samir	Gynécologie Obstétrique
149. Pr. BEDDOUCHE Amoqrane*	Urologie
150. Pr. BENAZZOUZ Mustapha	Gastro-Entérologie
151. Pr. CHAARI Jilali*	Médecine Interne
152. Pr. DIMOU M'barek*	Anesthésie Réanimation
153. Pr. DRISSI KAMILI Mohammed Nordine*	Anesthésie Réanimation
154. Pr. EL MESNAOUI Abbes	Chirurgie Générale
155. Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila	Oto-Rhino-Laryngologie
156. Pr. FERHATI Driss	Gynécologie Obstétrique
157. Pr. HASSOUNI Fadil	Médecine Préventive, Santé Publique et Hygiène
158. Pr. HDA Abdelhamid*	Cardiologie
159. Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed	Urologie
160. Pr. IBRAHIMY Wafaa	Ophtalmologie
161. Pr. MANSOURI Aziz	Radiothérapie
162. Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia	Ophtalmologie
163. Pr. RZIN Abdelkader*	Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
164. Pr. SEFIANI Abdelaziz	Génétique
165. Pr. ZEGGWAGH Amine Ali	Réanimation Médicale
<u>Décembre 1996</u>	
166. Pr. AMIL Touriya*	Radiologie
167. Pr. BELKACEM Rachid	Chirurgie Pédiatrie
168. Pr. BELMAHI Amin	Chirurgie réparatrice et plastique
169. Pr. BOULANOUAR Abdelkrim	Ophtalmologie
170. Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan	Chirurgie Générale
171. Pr. EL MELLOUKI Ouafae*	Parasitologie
172. Pr. GAOUZI Ahmed	Pédiatrie
173. Pr. MAHFOUDI M'barek*	Radiologie
174. Pr. MOHAMMADINE EL Hamid	Chirurgie Générale
175. Pr. MOHAMMADI Mohamed	Médecine Interne
176. Pr. MOULINE Soumaya	Pneumo-phtisiologie
177. Pr. OUADGHIRI Mohamed	Traumatologie-Orthopédie

178. Pr. OUZEDDOUN Naima Néphrologie
179. Pr. ZBIR EL Mehdi* Cardiologie

Novembre 1997

180. Pr. ALAMI Mohamed Hassan Gynécologie-Obstétrique
181. Pr. BEN AMAR Abdesselem Chirurgie Générale
182. Pr. BEN SLIMANE Lounis Urologie
183. Pr. BIROUK Nazha Neurologie
184. Pr. BOULAICH Mohamed O.RL.
185. Pr. CHAOUIR Souad* Radiologie
186. Pr. DERRAZ Said Neurochirurgie
187. Pr. ERREIMI Naima Pédiatrie
188. Pr. FELLAT Nadia Cardiologie
189. Pr. GUEDDARI Fatima Zohra Radiologie
190. Pr. HAIMEUR Charki* Anesthésie Réanimation
191. Pr. KANOUNI NAWAL Physiologie
192. Pr. KOUTANI Abdellatif Urologie
193. Pr. LAHLOU Mohamed Khalid Chirurgie Générale
194. Pr. MAHRAOUI CHAFIQ Pédiatrie
195. Pr. NAZI M'barek* Cardiologie
196. Pr. OUAHABI Hamid* Neurologie
197. Pr. SAFI Lahcen* Anesthésie Réanimation
198. Pr. TAOUFIQ Jallal Psychiatrie
199. Pr. YOUSFI MALKI Mounia Gynécologie Obstétrique

Novembre 1998

200. Pr. AFIFI RAJAA Gastro-Entérologie
201. Pr. AIT BENASSER MOULAY Ali* Pneumo-phtisiologie
202. Pr. ALOUANE Mohammed* Oto-Rhino-Laryngologie
203. Pr. BENOMAR ALI Neurologie
204. Pr. BOUGTAB Abdesslam Chirurgie Générale
205. Pr. ER RIHANI Hassan Oncologie Médicale
206. Pr. EZZAITOUNI Fatima Néphrologie
207. Pr. KABBAJ Najat Radiologie
208. Pr. LAZRAK Khalid (M) Traumatologie Orthopédie

Novembre 1998

209. Pr. BENKIRANE Majid* Hématologie
210. Pr. KHATOURI ALI* Cardiologie
211. Pr. LABRAIMI Ahmed* Anatomie Pathologique

Janvier 2000

212. Pr. ABID Ahmed*	Pneumophtisiologie
213. Pr. AIT OUMAR Hassan	Pédiatrie
214. Pr. BENCHERIF My Zahid	Ophtalmologie
215. Pr. BENJELLOUN DAKHAMA Badr.Sououd	Pédiatrie
216. Pr. BOURKADI Jamal-Eddine	Pneumo-phtisiologie
217. Pr. CHAOUI Zineb	Ophtalmologie
218. Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer	Chirurgie Générale
219. Pr. ECHARRAB El Mahjoub	Chirurgie Générale
220. Pr. EL FTOUH Mustapha	Pneumo-phtisiologie
221. Pr. EL MOSTARCHID Brahim*	Neurochirurgie
222. Pr. EL OTMANYAzzedine	Chirurgie Générale
223. Pr. GHANNAM Rachid	Cardiologie
224. Pr. HAMMANI Lahcen	Radiologie
225. Pr. ISMAILI Mohamed Hatim	Anesthésie-Réanimation
226. Pr. ISMAILI Hassane*	Traumatologie Orthopédie
227. Pr. KRAMI Hayat Ennoufouss	Gastro-Entérologie
228. Pr. MAHMOUDI Abdelkrim*	Anesthésie-Réanimation
229. Pr. TACHINANTE Rajae	Anesthésie-Réanimation
230. Pr. TAZI MEZALEK Zoubida	Médecine Interne

Novembre 2000

231. Pr. AIDI Saadia	Neurologie
232. Pr. AIT OURHROUI Mohamed	Dermatologie
233. Pr. AJANA Fatima Zohra	Gastro-Entérologie
234. Pr. BENAMR Said	Chirurgie Générale
235. Pr. BENCHEKROUN Nabiha	Ophtalmologie
236. Pr. CHERTI Mohammed	Cardiologie
237. Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma	Anesthésie-Réanimation
238. Pr. EL HASSANI Amine	Pédiatrie
239. Pr. EL IDGHIRI Hassan	Oto-Rhino-Laryngologie
240. Pr. EL KHADER Khalid	Urologie
241. Pr. EL MAGHRAOUI Abdellah*	Rhumatologie
242. Pr. GHARBI Mohamed El Hassan	Endocrinologie et Maladies Métaboliques
243. Pr. HSSAIDA Rachid*	Anesthésie-Réanimation
244. Pr. LACHKAR Azzouz	Urologie
245. Pr. LAHLOU Abdou	Traumatologie Orthopédie
246. Pr. MAFTAH Mohamed*	Neurochirurgie
247. Pr. MAHASSINI Najat	Anatomie Pathologique
248. Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae	Pédiatrie
249. Pr. NASSIH Mohamed*	Stomatologie Et Chirurgie Maxillo-Faciale
250. Pr. ROUIMI Abdelhadi	Neurologie

Décembre 2001

251. Pr. ABABOU Adil	Anesthésie-Réanimation
252. Pr. AOUAD Aicha	Cardiologie
253. Pr. BALKHI Hicham*	Anesthésie-Réanimation
254. Pr. BELMEKKI Mohammed	Ophtalmologie
255. Pr. BENABDELJLIL Maria	Neurologie
256. Pr. BENAMAR Loubna	Néphrologie
257. Pr. BENAMOR Jouda	Pneumo-phtisiologie
258. Pr. BENELBARHDADI Imane	Gastro-Entérologie
259. Pr. BENNANI Rajae	Cardiologie
260. Pr. BENOUACHANE Thami	Pédiatrie
261. Pr. BENYOUSSEF Khalil	Dermatologie
262. Pr. BERRADA Rachid	Gynécologie Obstétrique
263. Pr. BEZZA Ahmed*	Rhumatologie
264. Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi	Anatomie
265. Pr. BOUHOUCHE Rachida	Cardiologie
266. Pr. BOUMDIN El Hassane*	Radiologie
267. Pr. CHAT Latifa	Radiologie
268. Pr. CHELLAOUI Mounia	Radiologie
269. Pr. DAALI Mustapha*	Chirurgie Générale
270. Pr. DRISSI Sidi Mourad*	Radiologie
271. Pr. EL HAJJOUI Ghziel Samira	Gynécologie Obstétrique
272. Pr. EL HIJRI Ahmed	Anesthésie-Réanimation
273. Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid	Neuro-Chirurgie
274. Pr. EL MADHI Tarik	Chirurgie-Pédiatrique
275. Pr. EL MOUSSAIF Hamid	Ophtalmologie
276. Pr. EL OUNANI Mohamed	Chirurgie Générale
277. Pr. EL QUESSAR Abdeljlil	Radiologie
278. Pr. ETTAIR Said	Pédiatrie
279. Pr. GAZZAZ Miloudi*	Neuro-Chirurgie
280. Pr. GOURINDA Hassan	Chirurgie-Pédiatrique
281. Pr. HRORA Abdelmalek	Chirurgie Générale
282. Pr. KABBAJ Saad	Anesthésie-Réanimation
283. Pr. KABIRI EL Hassane*	Chirurgie Thoracique
284. Pr. LAMRANI Moulay Omar	Traumatologie Orthopédie
285. Pr. LEKEHAL Brahim	Chirurgie Vasculaire Périphérique
286. Pr. MAHASSIN Fattouma*	Médecine Interne
287. Pr. MEDARHRI Jalil	Chirurgie Générale
288. Pr. MIKDAME Mohammed*	Hématologie Clinique
289. Pr. MOHSINE Raouf	Chirurgie Générale
290. Pr. NABIL Samira	Gynécologie Obstétrique
291. Pr. NOUINI Yassine	Urologie
292. Pr. OUALIM Zouhir*	Néphrologie
293. Pr. SABBAH Farid	Chirurgie Générale
294. Pr. SEFIANI Yasser	Chirurgie Vasculaire Périphérique
295. Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia	Pédiatrie

296. Pr. TAZI MOUKHA Karim

Urologie

Décembre 2002

297. Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane*

Anatomie Pathologique

298. Pr. AMEUR Ahmed *

Urologie

299. Pr. AMRI Rachida

Cardiologie

300. Pr. AOURARH Aziz*

Gastro-Entérologie

301. Pr. BAMOU Youssef *

Biochimie-Chimie

302. Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*

Endocrinologie et Maladies Métaboliques

303. Pr. BENBOUAZZA Karima

Rhumatologie

304. Pr. BENZEKRI Laila

Dermatologie

305. Pr. BENZZOUBEIR Nadia*

Gastro-Entérologie

306. Pr. BERNOUSSI Zakiya

Anatomie Pathologique

307. Pr. BICHRA Mohamed Zakariya

Psychiatrie

308. Pr. CHOHO Abdelkrim *

Chirurgie Générale

309. Pr. CHKIRATE Bouchra

Pédiatrie

310. Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair

Chirurgie Pédiatrique

311. Pr. EL ALJ Haj Ahmed

Urologie

312. Pr. EL BARNOUSSI Leila

Gynécologie Obstétrique

313. Pr. EL HAOURI Mohamed *

Dermatologie

314. Pr. EL MANSARI Omar*

Chirurgie Générale

315. Pr. ES-SADEL Abdelhamid

Chirurgie Générale

316. Pr. FILALI ADIB Abdelhai

Gynécologie Obstétrique

317. Pr. HADDOUR Leila

Cardiologie

318. Pr. HAJJI Zakia

Ophtalmologie

319. Pr. IKEN Ali

Urologie

320. Pr. ISMAEL Farid

Traumatologie Orthopédie

321. Pr. JAAFAR Abdeloihab*

Traumatologie Orthopédie

322. Pr. KRIOULE Yamina

Pédiatrie

323. Pr. LAGHMARI Mina

Ophtalmologie

324. Pr. MABROUK Hfid*

Traumatologie Orthopédie

325. Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss*

Gynécologie Obstétrique

326. Pr. MOUSTAGHFIR Abdelhamid*

Cardiologie

327. Pr. MOUSTAINE My Rachid

Traumatologie Orthopédie

328. Pr. NAITLHO Abdelhamid*

Médecine Interne

329. Pr. OUJILAL Abdelilah

Oto-Rhino-Laryngologie

330. Pr. RACHID Khalid *

Traumatologie Orthopédie

331. Pr. RAISS Mohamed

Chirurgie Générale

332. Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha*

Pneumophtisiologie

333. Pr. RHOU Hakima

Néphrologie

334. Pr. SIAH Samir *

Anesthésie Réanimation

335. Pr. THIMOU Amal

Pédiatrie

336. Pr. ZENTAR Aziz*

Chirurgie Générale

337. Pr. ZRARA Ibtisam*

Anatomie Pathologique

PROFESSEURS AGREGES :

Janvier 2004

338. Pr. ABDELLAH El Hassan	Ophtalmologie
339. Pr. AMRANI Mariam	Anatomie Pathologique
340. Pr. BENBOUZID Mohammed Anas	Oto-Rhino-Laryngologie
341. Pr. BENKIRANE Ahmed*	Gastro-Entérologie
342. Pr. BENRAMDANE Larbi*	Chimie Analytique
343. Pr. BOUGHALEM Mohamed*	Anesthésie Réanimation
344. Pr. BOULAADAS Malik	Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
345. Pr. BOURAZZA Ahmed*	Neurologie
346. Pr. CHAGAR Belkacem*	Traumatologie Orthopédie
347. Pr. CHERRADI Nadia	Anatomie Pathologique
348. Pr. EL FENNI Jamal*	Radiologie
349. Pr. EL HANCHI ZAKI	Gynécologie Obstétrique
350. Pr. EL KHORASSANI Mohamed	Pédiatrie
351. Pr. EL YOUNASSI Badreddine*	Cardiologie
352. Pr. HACHI Hafid	Chirurgie Générale
353. Pr. JABOUIRIK Fatima	Pédiatrie
354. Pr. KARMANE Abdelouahed	Ophtalmologie
355. Pr. KHABOUZE Samira	Gynécologie Obstétrique
356. Pr. KHARMAZ Mohamed	Traumatologie Orthopédie
357. Pr. LEZREK Mohammed*	Urologie
358. Pr. MOUGHIL Said	Chirurgie Cardio-Vasculaire
359. Pr. NAOUMI Asmae*	Ophtalmologie
360. Pr. SAADI Nozha	Gynécologie Obstétrique
361. Pr. SASSENOU ISMAIL*	Gastro-Entérologie
362. Pr. TARIB Abdelilah*	Pharmacie Clinique
363. Pr. TIJAMI Fouad	Chirurgie Générale
364. Pr. ZARZUR Jamila	Cardiologie

Janvier 2005

365. Pr. ABBASSI Abdellah	Chirurgie Réparatrice et Plastique
366. Pr. AL KANDRY Sif Eddine*	Chirurgie Générale
367. Pr. ALAOUI Ahmed Essaid	Microbiologie
368. Pr. ALLALI Fadoua	Rhumatologie
369. Pr. AMAR Yamama	Néphrologie
370. Pr. AMAZOUZI Abdellah	Ophtalmologie
371. Pr. AZIZ Nouredine*	Radiologie
372. Pr. BAHIRI Rachid	Rhumatologie
373. Pr. BARKAT Amina	Pédiatrie
374. Pr. BENHALIMA Hanane	Stomatologie et Chirurgie Maxillo Faciale
375. Pr. BENHARBIT Mohamed	Ophtalmologie
376. Pr. BENYASS Aatif	Cardiologie
377. Pr. BERNOUSSI Abdelghani	Ophtalmologie
378. Pr. BOUKLATA Salwa	Radiologie

379. Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Mohamed	Ophtalmologie
380. Pr. DOUDOUH Abderrahim*	Biophysique
381. Pr. EL HAMZAoui Sakina	Microbiologie
382. Pr. HAJJI Leila	Cardiologie
383. Pr. HESSISSEN Leila	Pédiatrie
384. Pr. JIDAL Mohamed*	Radiologie
385. Pr. KARIM Abdelouahed	Ophtalmologie
386. Pr. KENDOSSI Mohamed*	Cardiologie
387. Pr. LAAROUSSI Mohamed	Chirurgie Cardio-vasculaire
388. Pr. LYAGOUBI Mohammed	Parasitologie
389. Pr. NIAMANE Radouane*	Rhumatologie
390. Pr. RAGALA Abdelhak	Gynécologie Obstétrique
391. Pr. SBIHI Souad	Histo-Embryologie Cytogénétique
392. Pr. TNACHERI OUZZANI Btissam	Ophtalmologie
393. Pr. ZERAIDI Najia	Gynécologie Obstétrique

AVRIL 2006

423. Pr. ACHEMLAL Lahsen*	Rhumatologie
424. Pr. AFIFI Yasser	Dermatologie
425. Pr. AKJOUJ Said*	Radiologie
426. Pr. BELGNAoui Fatima Zahra	Dermatologie
427 Pr. BELMEKKI Abdelkader*	Hématologie
428. Pr. BENCHEIKH Razika	O.R.L
429 Pr. BIYI Abdelhamid*	Biophysique
430. Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine	Chirurgie - Pédiatrique
431. Pr. BOULAHYA Abdellatif*	Chirurgie Cardio - Vasculaire
432. Pr. CHEIKHAoui Younes	Chirurgie Cardio - Vasculaire
433. Pr. CHENGUETI ANSARI Anas	Gynécologie Obstétrique
434. Pr. DOGHMI Nawal	Cardiologie
435. Pr. ESSAMRI Wafaa	Gastro-entérologie
436. Pr. FELLAT Ibtissam	Cardiologie
437. Pr. FAROUDY Mamoun	Anesthésie Réanimation
438. Pr. GHADOUANE Mohammed*	Urologie
439. Pr. HARMOUCHE Hicham	Médecine Interne
440. Pr. HANAFI Sidi Mohamed*	Anesthésie Réanimation
441 Pr. IDRIS LAHLOU Amine	Microbiologie
442. Pr. JROUNDI Laila	Radiologie
443. Pr. KARMOUNI Tariq	Urologie
444. Pr. KILI Amina	Pédiatrie
445. Pr. KISRA Hassan	Psychiatrie
446. Pr. KISRA Mounir	Chirurgie - Pédiatrique
447. Pr. KHARCHAFI Aziz*	Médecine Interne
448. Pr. LAATIRIS Abdelkader*	Pharmacie Galénique
449. Pr. LMIMOUNI Badreddine*	Parasitologie
450. Pr. MANSOURI Hamid*	Radiothérapie
451. Pr. NAZIH Naoual	O.R.L

452. Pr. OUANASS Abderrazzak
 453. Pr. SAFI Soumaya*
 454. Pr. SEKKAT Fatima Zahra
 455. Pr. SEFIANI Sana
 456. Pr. SOUALHI Mouna
 457. Pr. TELLAL Saida*
 458. Pr. ZAHRAOUI Rachida

Psychiatrie
 Endocrinologie
 Psychiatrie
 Anatomie Pathologique
 Pneumo - Phtisiologie
 Biochimie
 Pneumo - Phtisiologie

Octobre 2007

458. Pr. LARAQUI HOUSSEINI Leila
 459. Pr. EL MOUSSAOUI Rachid
 460. Pr. MOUSSAOUI Abdelmajid
 461. Pr. LALAOUI SALIM Jaafar *
 462. Pr. BAITE Abdelouahed *
 463. Pr. TOUATI Zakia
 464. Pr. OUZZIF Ez zohra *
 465. Pr. BALOUCH Lhousaine *
 466. Pr. SELKANE Chakir *
 467. Pr. EL BEKKALI Youssef *
 468. Pr. AIT HOUSSA Mahdi *
 469. Pr. EL ABSI Mohamed
 470. Pr. EHIRCHIOU Abdelkader *
 471. Pr. ACHOUR Abdessamad *
 472. Pr. TAJDINE Mohammed Tariq *
 473. Pr. GHARIB Nouredine
 474. Pr. TABERKANET Mustafa *
 475. Pr. ISMAILI Nadia
 476. Pr. MASRAR Azlarab
 477. Pr. RABHI Monsef *
 478. Pr. MRABET Mustapha *
 479. Pr. SEKHSOKH Yessine *
 480. Pr. SEFFAR Myriame
 481. Pr. LOUZI Lhoussain *
 482. Pr. MRANI Saad *
 483. Pr. GANA Rachid
 484. Pr. ICHOU Mohamed *
 485. Pr. TACHFOUTI Samira
 486. Pr. BOUTIMZINE Nourdine
 487. Pr. MELLAL Zakaria
 488. Pr. AMMAR Haddou *
 489. Pr. AOUI Sarra
 490. Pr. TLIGUI Houssain
 491. Pr. MOUTAJ Redouane *
 492. Pr. ACHACHI Leila
 493. Pr. MARC Karima
 494. Pr. BENZIANE Hamid *
 495. Pr. CHERKAOUI Naoual *

Anatomie pathologique
 Anesthésie réanimation
 Anesthésier réanimation
 Anesthésie réanimation
 Anesthésie réanimation
 Cardiologie
 Biochimie
 Biochimie
 Chirurgie cardio vasculaire
 Chirurgie cardio vasculaire
 Chirurgie cardio vasculaire
 Chirurgie générale
 Chirurgie générale
 Chirurgie générale
 Chirurgie générale
 Chirurgie générale
 Chirurgie plastique
 Chirurgie vasculaire périphérique
 Dermatologie
 Hématologie biologique
 Médecine interne
 Médecine préventive santé publique et hygiène
 Microbiologie
 Microbiologie
 Microbiologie
 Virologie
 Neuro chirurgie
 Oncologie médicale
 Ophtalmologie
 Ophtalmologie
 Ophtalmologie
 ORL
 Parasitologie
 Parasitologie
 Parasitologie
 Pneumo phtisiologie
 Pneumo phtisiologie
 Pharmacie clinique
 Pharmacie galénique

496. Pr. EL OMARI Fatima		Psychiatrie
497. Pr. MAHI Mohamed *		Radiologie
498. Pr. RADOUANE Bouchaib	*	Radiologie
499. Pr. KEBDANI Tayeb		Radiothérapie
500. Pr. SIFAT Hassan *		Radiothérapie
501. Pr. HADADI Khalid *		Radiothérapie
502. Pr. ABIDI Khalid		Réanimation médicale
503. Pr. MADANI Naoufel		Réanimation médicale
504. Pr. TANANE Mansour *		Traumatologie orthopédie
505. Pr. AMHAJJI Larbi *		Traumatologie orthopédie

Mars 2009

Pr. BJIJOU Younes		Anatomie
Pr. AZENDOUR Hicham *		Anesthésie Réanimation
Pr. BELYAMANI Lahcen	*	Anesthésie Réanimation
Pr. BOUHSAIN Sanae *		Biochimie
Pr. OUKERRAJ Latifa		Cardiologie
Pr. LAMSAOURI Jamal *		Chimie Thérapeutique
Pr. MARMADÉ Lahcen		Chirurgie Cardio-vasculaire
Pr. AMAHZOUNE Brahim	*	Chirurgie Cardio-vasculaire
Pr. AIT ALI Abdelmounaim *		Chirurgie Générale
Pr. BOUNAIM Ahmed *		Chirurgie Générale
Pr. EL MALKI Hadj Omar		Chirurgie Générale
Pr. MSSROURI Rahal		Chirurgie Générale
Pr. CHTATA Hassan Toufik *		Chirurgie Vasculaire Périphérique
Pr. BOUI Mohammed *		Dermatologie
Pr. KABBAJ Nawal		Gastro-entérologie
Pr. FATHI Khalid		Gynécologie obstétrique
Pr. MESSAOUDI Nezha *		Hématologie biologique
Pr. CHAKOUR Mohammed *		Hématologie biologique
Pr. DOGHMI Kamal *		Hématologie clinique
Pr. ABOUZAHIR Ali *		Médecine interne
Pr. ENNIBI Khalid *		Médecine interne
Pr. EL OUENNASS Mostapha		Microbiologie
Pr. ZOUHAIR Said*		Microbiologie
Pr. L'kassimi Hachemi*		Microbiologie
Pr. AKHADDAR Ali *		Neuro-chirurgie
Pr. AIT BENHADDOU El hachmia		Neurologie
Pr. AGADR Aomar *		Pédiatrie
Pr. KARBOUBI Lamya		Pédiatrie
Pr. MESKINI Toufik		Pédiatrie
Pr. KABIRI Meryem		Pédiatrie
Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani *		Pneumo-phtisiologie
Pr. BASSOU Driss *		Radiologie
Pr. ALLALI Nazik		Radiologie
Pr. NASSAR Ittimade		Radiologie
Pr. HASSIKOU Hasna *		Rhumatologie

Pr. AMINE Bouchra
Pr. BOUSSOUGA Mostapha *
Pr. KADI Said *

Rhumatologie
Traumatologie orthopédique
Traumatologie orthopédique

Octobre 2010

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

Médecine interne
Gastro entérologie
Cardiologie
Anesthésie Réanimation
Anesthésie réanimation
Radiothérapie
Radiologie
Radiologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Médecine aérologique
Chirurgie plastique et réparatrice
Chirurgie pédiatrique
Urologie
Chirurgie générale
Traumatologie orthopédie
ORL
Ophtalmologie
Hématologie
Anatomie pathologique
Anatomie pathologique
Physiologie
Biochimie chimie
Microbiologie

ENSEIGNANTS SCIENTIFIQUES

PROFESSEURS

1. Pr. ABOUDRAR Saadia
2. Pr. ALAMI OUHABI Naima
3. Pr. ALAOUI KATIM
4. Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma
5. Pr. ANSAR M'hammed
6. Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz
7. Pr. BOUHOUCHE Ahmed
8. Pr. BOURJOUANE Mohamed
9. Pr. CHAHED OUAZZANI Lalla Chadia
10. Pr. DAKKA Taoufiq
11. Pr. DRAOUI Mustapha
12. Pr. EL GUESSABI Lahcen
13. Pr. ETTAIB Abdelkader

Physiologie
Biochimie
Pharmacologie
Histologie-Embryologie
Chimie Organique et Pharmacie Chimique
Applications Pharmaceutiques
Génétique Humaine
Microbiologie
Biochimie
Physiologie
Chimie Analytique
Pharmacognosie
Zootechnie

14.	Pr. FAOUZI Moulay El Abbas	Pharmacologie
15.	Pr. HMAMOUCHE Mohamed	Chimie Organique
16.	Pr. IBRAHIMI Azeddine	
17.	Pr. KABBAJ Ouafae	Biochimie
18.	Pr. KHANFRI Jamal Eddine	Biologie
19.	Pr. REDHA Ahlam	Biochimie
20.	Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med	Chimie Organique
21.	Pr. TOUATI Driss	Pharmacognosie
22.	Pr. ZAHIDI Ahmed	Pharmacologie
23.	Pr. ZELLOU Amina	Chimie Organique

*** * * *Enseignants Militaires***

*A cœur vaillant rien d'impossible
A conscience tranquille tout est accessible
Quand il y a la soif d'apprendre
Tout vient à point à qui sait attendre
Quand il y a le souci de réaliser un dessein
Tout devient facile pour arriver à nos fins
Malgré les obstacles qui s'opposent
En dépit des difficultés qui s'interposent
Les études sont avant tout
Notre unique et seul atout
Ils représentent la lumière de notre existence
L'étoile brillante de notre réjouissance
Comme un vol de gerfauts hors du charnier natal
Nous partons d'un rêve héroïque et brutal
Espérant des lendemains épiques
Un avenir glorieux et magique
Souhaitant que le fruit de nos efforts fournis
Jour et nuit, nous mènera vers le bonheur fleuri
Aujourd'hui, ici rassemblés auprès des jurys,
Nous prions dieu que cette soutenance
Fera signe de persévérance
Et que nous serions enchantés
Par notre travail honoré*



Je dédie cette thèse à ... 

A Allah
Tout puissant
Qui m'a inspiré
Qui m'a guidé dans le bon chemin
Je vous dois ce que je suis devenue
Louanges et remerciements
Pour votre clémence et miséricorde





A Ma très chère mère Naima EL HAYANI

A ma mère, à mon adorable mère, à celle qui est toujours présente et continue de l'être pour faire mon bonheur. Merci pour t'être sacrifiée pour que tes enfants grandissent et prospèrent. Merci de trimer sans relâche, malgré les péripéties de la santé et de la vie, au bien-être de tes enfants.

Merci tout simplement d'être... ma mère

*Allah, j'ai reçu de vous bien plus que le bonheur
Vous m'avez donné tout en me donnant ma Mère.*

*Il est à vous ce travail, ainsi que tout mon cœur, il est à vous, ma
Mère !*

*Puisse Allah le tout puissant, te préserver et t'accorder santé, longue
vie et bonheur.*



A Mon très cher père Ahmed FILALI MOUHIM

*Aucune dédicace ne saurait exprimer l'amour, l'estime, le
dévouement et le respect que j'ai toujours pour vous.*

*Rien au monde ne vaut les efforts fournis jour et nuit pour mon
éducation et mon bien être.*

*Vous n'avez pas cessé de m'encourager tout au long de mes études
et surtout aux moments les plus pénibles.*

*J'espère que vous appréciez cet humble geste comme preuve de
reconnaissance de la part d'une fille qui a la chance d'avoir un
exceptionnel père, enseignant, et ami unique au monde .*

Que Allah vous garde et qu'il



A mes très chers frères Abderrahim et Saad

Pour l'affection qui nous lie, pour l'intérêt que vous porter à ma vie pour votre soutien, votre compréhension et vos encouragements, Ces quelques lignes ne sauront exprimer toute l'affection et l'amour que je vous porte.

Mon très cher Abderrahim présent dans tous les moments par son soutien moral, Je te souhaite un avenir plein de joie, de bonheur, de réussite et de sérénité.

Mon adorable petit frère Saad, ma source de joie, et d'optimisme, je te souhaite tout le bonheur du monde

Que ce travail soit un témoignage de mes sentiments les plus chers que j'ai pour vous.



A la mémoire de ma grand-mère paternelle Lhajja Fatma

HASSAN

La grande dame qui a tant sacrifié pour nous.

A la mémoire de mes grands pères Mohamed BENTHAMI

et Mohammed EL HAYANI

Puisse Allah, le tout puissant, les avoir en sa sainte miséricorde.

A ma grand-mère maternelle Roukaya BELWALID

Que se modeste travail, soit l'expression des vœux que vous n'avez

cessé de formuler dans vos prières.

Qu'Allah vous préserve santé et longue vie.

A mes chers oncles, chères tantes, ainsi que mes chers

cousins et cousines

J'espère du fond du coeur que tout ce petit monde familial,

mon monde à moi, trouve ici un mot de reconnaissance. J'espère aussi

que l'effort déployé dans le présent travail réponde aux attentes des uns

et des autres.



A mes très chères amies

*Hassna, Imane, Leila, Meriam, Dr Naima , Nadia, Narjis, Noura,
Ouafae, Zineb, ...et bien d'autres...*

*Vos encouragements, étaient la bouffée d'oxygène qui me ressourçait
dans les moments pénibles, de solitude et de souffrance, où l'on a
terriblement besoin d'un petit mot, d'un petit geste, aussi humble soit-il,
de soutien moral.*

Que ce modeste travail soi un gage de nos liens les plus solidaires.



À Tous Mes enseignants tout au long de mes études.

À tous ceux que j'aime....

À toute ma promotion

*À tous ceux qui ont participé de près ou de
loin à la réalisation de ce travail.*

*À tous ceux qui ont cette pénible tâche de
soulager les gens et diminuer leurs souffrances.*



Remerciements



A Notre Maître Et Président De Thèse
Monsieur MOHAMMED MEKDAM
Professeur d'Hématologie clinique

Permettez-nous de vous exprimer nos sincères remerciements. C'est un grand honneur que vous nous faites en acceptant de présider le jury de cette thèse avec plaisir et sans conditions.

Votre sérieux, votre compétence et votre sens du devoir nous ont énormément marqués.

Veillez trouver ici l'expression de notre respectueuse considération et notre profonde admiration pour toutes vos qualités scientifiques et humaines.

Ce travail est pour nous l'occasion de vous témoigner notre profonde gratitude.



*A Notre Maître Et Rapporteur De Thèse
Madame ZOÛRA OUZZIF
Professeur Agrégé de Biochimie
HMIMV-RABAT*

*Nous vous remercions vivement de nous avoir fait l'honneur de
diriger ce travail.*

*Vous nous avez aidé jusqu'au dernier moment avec un grand
savoir et des orientations éclairantes accompagnées d'une grande
gentillesse.*

*Sans votre Clairvoyance, vos corrections méticuleuses, ce travail
n'aurait pu être préparé et dirigé dans des conditions favorables.*

*Vous nous avez toujours réservé le meilleur accueil, malgré vos
obligations professionnelles*

*Nous saisissons cette occasion pour vous exprimer notre profonde
gratitude tout en vous témoignant notre respect.*

*Qu'ALLAH vous protège et vous accorde santé, bonheur et
prospérité à vous et à vos enfants.*



A Notre Maître Et Juge De Thèse
Monsieur ABDELKADER BELMEKKI
Professeur d'Hématologie
HMIMV-RABAT

*Nous vous remercions vivement pour l'honneur que vous nous
faites en acceptant de juger ce travail.*

*Nous sommes très sensibles à votre gentillesse et à votre accueil
très aimable.*

*Que ce travail soit pour nous l'occasion de vous exprimer notre
admiration ainsi que notre gratitude.*

Veillez croire, cher maître, en nos sentiments les plus respectueux.



A Notre Maître Et Juge De Thèse
Monsieur KAMAL DOGHMI
Professeur Agrégé en hématologie clinique
HMIMV-RABAT

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

Nous sommes très sensibles à votre accueil très aimable.

Votre compétence et votre sérieux sont pour nous un noble idéal.
Veillez accepter, cher maître, ce travail avec toute notre estime et notre profond respect.



A Notre Maître Et Juge De Thèse
Monsieur ABDELLAH DAMI
Professeur Agrégé en Biochimie
HMIMV-RABAT

*Nous sommes très sensibles à l'honneur que vous nous faites en
acceptant de juger notre travail.*

*Notre gratitude est grande pour l'intérêt que vous avez montré à
l'encontre de notre travail.*

*Veillez accepter nos remerciements ainsi que le témoignage de
notre respect et notre reconnaissance.*



Dr JALAL KASOUATI

Service d'hygiène et de Médecine de collectivité

HMIMV-Rabat

*Nous portons une grande considération tant pour votre gentillesse que
pour vos qualités professionnelles.*

*Merci infiniment pour l'aide précieuse que vous m'avez apporté pour
réaliser l'analyse statistique de nos données*

Veillez trouver ici l'expression de notre reconnaissance la plus sincère.



Dr ANAS YAHYAOU

Médecin Résidant en Biologie

HMIMV-Rabat

*Nous portons une grande considération tant pour votre
gentillesse que pour vos qualités professionnelles.*

Vous nous avez énormément aidé à la réalisation de ce travail.

*Veillez trouver ici, l'expression de notre profond respect
et de notre sincère reconnaissance.*



A Dr. AISSAM ELMAATAOUI

Pharmacien Résident en Biologie

*Nous portons une grande considération tant pour votre
gentillesse que pour vos qualités professionnelles.*

*Vous nous avez énormément aidé à la réalisation de l'étude ce
travail.*

*Veillez trouver ici, l'expression de notre profond respect et de
notre sincère reconnaissance*



*A tous les résidents en service d'Hématologie Clinique et
de Néphrologie*

HMIMV-Rabat

*Nous vous remercions de votre aide à l'élaboration de ce travail,
votre soutien était de grand apport.*

Veillez trouver ici l'expression de nos sincères remerciements.



*Listes des
abréviations,
tableaux et figures*

Liste des abréviations

Ac	Anticorps
AEG	Altération de l'Etat Général
Ag	Antigène
AVC	Accident Vasculaire Cérébral
BOM	Biopsie Ostéomédullaire
CLL	Chaînes légères libres
CLLm	Chaînes légères libres monoclonales
CRRF	Centre de Rhumatologie et de Rééducation Fonctionnelle
CRP	C-Réactive Protéine
Der	Dérivé
EC	Electrophorèse capillaire
EPS	Electrophorèse des Protéines Sériques
FGFR3	Fibroblast Growth Factor Receptor 3
FISH	Fluorescence in situ hybridization
G	Giga
HMCL	Human Myeloma Cell Line
HDR	Hyperdipoïde
Ig	Immunoglobuline
Igm	Immunoglobuline Monoclonale
IF	Immunofixation
IL-6	Interleukine 6
IMWG	International Myeloma Working Group
IS	Immunosoustraction
ISS	International Staging System
IR	Insuffisance Rénale
IRA	Insuffisance Rénale Aigue
IRC	Insuffisance Rénal Chronique
LCMM	Lignée Cellulaire du Myélome Multiple

MGUS	Monoclonal Gammopathy of Unknown Signification
MCL	Myélome à Chaines Légères
MM	Myélome Multiple
MMC	Myeloma Multiple Cell
MMSET	Multiple Myeloma Set Domain
MNE	Myélome Non Excrétant
MNS	Myélome Non Sécrétant
MO	Moelle osseuse
NHDR	Non Hyperdiploïde
NFS	Numération Formule Sanguine
OB	Ostéoblaste
OC	Ostéoclaste
PCL	Plasma Cell Leukaemia
PBJ	Proteinurie de Bence Jonse
POEMS	Polyneuropathy + Organomégaly + Endocrinopathy + Monoclonal Protein + Skin changes
PS	Performance Statu
RKL	Rapport Kappa sur Lambda
SWOG	Southwest Oncology Group
VS	Vitesse de Sédimentation

Index des tableaux

Tableau I	Normes du dosage pondéral des Ig polyclonales selon la pratique du laboratoire de biochimie de l'HMIMV	Page : 34
Tableau II	Noms des trousse des réactifs ainsi que les principes analytiques des différents paramètres biochimiques étudiés.	Page : 38
Tableau III	Motifs d'hospitalisation au cours du MM	Page : 44
Tableau IV	Répartition de la protidémie au cours du MM	Page : 46
Tableau V	Résultats de la protidémie dans le MM à Ig complète et le MCL	Page : 46
Tableau VI	Taux du pic monoclonal dans le MM à Ig complète et le MCL	Page : 47
Tableau VII	Distribution isotypique des cas de MM	Page : 48
Tableau VIII	Répartition isotypique selon la zone de migration	Page : 51
Tableau IX	Répartition par classe d'Ig du résultat de l'EPS	Page : 52
Tableau X	Résultats de l'électrophorèse par rapport à l'IF	Page : 53
Tableau XI	Taux sérique moyen, et valeurs extrêmes de l'Igm	Page : 53
Tableau XII	Fréquence de la répression de synthèse des Ig polyclonales	Page : 54
Tableau XIII	Résultat du rapport κ/λ par rapport à l'IF sérique	Page : 55
Tableau XIV	Résultat de la protéinurie de Bence Jones	Page : 55
Tableau XV	Etude comparative des résultats de la classification de Durie et Salmon dans le MM à Ig complète, le MCL, MNS et MNE.	Page : 58
Tableau XVI	Taux moyen et valeurs extrêmes de la CRP et de la β 2microglobuline	Page : 59
Tableau XVII	Répartition des facteurs pronostiques	Page : 59
Tableau XVIII	Répartition des facteurs pronostiques en fonction des tranches d'âge	Page : 60
Tableau XIX	Lien entre facteur pronostique et stade de la maladie	Page : 61
Tableau XX	Répartition des cas de MM par service.	Page : 62
Tableau XXI	Classification moléculaire cytogénétique proposée par l'International Myeloma Working Group (Fonseca et al.)	Page : 69

Tableau XXII	Critères de classification du MM d'après l'IMWG	Page : 82
Tableau XXIII	Index du pronostic international de classification du MM	Page : 88
Tableau XXIV	La classification de Durie et Salmon	Page : 89
Tableau XXV	Principaux facteurs pronostiques biologiques dans le MM	Page : 90
Tableau XXVI	Principaux examens biologiques réalisés pour le diagnostic et le suivi des patients atteints du MM	Page : 91
Tableau XXVII	Distribution selon le sexe dans différentes séries de MM	Page : 93
Tableau XXVIII	Résultats des différentes séries concernant l'âge des cas de MM	Page : 95
Tableau XXIX	les résultats de différentes séries concernant les douleurs osseuses révélatrices du MM.	Page : 97
Tableau XXX	Fréquence de l'IR comme signe révélateur, selon les auteurs	Page : 98
Tableau XXXI	Etude comparative des résultats de l'EPS dans les différentes séries de la littérature.	Page : 100
Tableau XXXII	Répartition isotypique des cas de MM selon la présente étude et les séries de littérature.	Page : 103
Tableau XXXIII	Répartition des types de chaînes légères K et L au cours du MM dans différentes séries et la notre.	Page : 104
Tableau XXXIV	Réquence de l'IR selon les auteurs	Page : 108
Tableau XXXV	Etude comparative des résultats de la classification de Durie et Salmon des cas de la présente série et d'autres travaux.	Page : 110

Index des figures

Figure 1	Schéma illustrant la démarche diagnostique dans l'exploration d'une Igm dans le sérum (Laboratoire de Biochimie, HMIMV)	Page : 10
Figure 2	Schéma illustrant la démarche diagnostique dans l'exploration d'une Igm dans les urines (Laboratoire de Biochimie, HMIMV)	Page : 11
Figure 3	Automate Hydrasys® de chez Sébia (laboratoire de biochimie, d'immunochimie et de toxicologie, HMIMV)	Page : 15
Figure 4	Automate Capillarys® de chez Sébia (laboratoire de biochimie, d'immunochimie et de toxicologie, HMIMV)	Page : 15
Figure 5	Résultat d'une EPS réalisée sur acétate de cellulose (Laboratoire de Biochimie de l'HMIMV)	Page : 16
Figure 6	Résultat d'une EPS réalisée sur gel d'agarose (Laboratoire de Biochimie, l'HMIMV)	Page : 17
Figure 7	Exemple de tracé électrophorétique obtenu sur Capillarys (EC), (Laboratoire de Biochimie, l'HMIMV).	Page : 20
Figure 8	Tracé électrophorétique illustrant les différentes fractions protéiques après intégration densitométrique	Page : 21
Figure 9	Protidogramme normal (EPS/Hydrasys : A, EPS/Capillarys : B)	Page : 22
Figure 10	Un exemple de profil tubulaire	Page : 24
Figure 11	Plaque d'immunoélectrophorèse pour le typage des Igm (Laboratoire de biochimie de l'HMIMV)	Page : 26
Figure 12	Résultat de l'immunotypage par IF des protéines sériques (laboratoire de biochimie, HMIMV)	Page : 28
Figure 13	Résultat de la recherche de le PBJ par IF des protéines urinaires (Laboratoire de biochimie, HMIMV)	Page : 29
Figure 14	Résultat de l'immunotypage par immunosoustraction sur le Capillarys révélant un MM IgG/λ, (Laboratoire de Biochimie, l'HMIMV)	Page : 30
Figure 15	Résultat normal de l'immunotypage par IS/Capillarys	Page : 31
Figure 16	Auto-analyseur BN ProSpec® de la Société Dade Behring (Laboratoire de biochimie, d'immunochimie et de toxicologie, HMIMV)	Page : 33
Figure 17	Auto-analyseur COBAS Interga 400 ® De Société ROCHE (Laboratoire	Page : 36

	de biochimie, d'immunochimie et de toxicologie, HMIMV)	
Figure 18	Auto-analyseur RXL Dimension® de la Société Dade Behring (Laboratoire de biochimie, d'immunochimie et de toxicologie, HMIMV)	Page : 37
Figure 19	Répartition de la population selon le sexe	Page : 41
Figure 20	Répartition de la population selon les tranches d'âges	Page : 42
Figure 21	Répartition de la population selon le sexe et les tranches d'âges	Page : 43
Figure 22	Motifs d'hospitalisation au cours du MM	Page : 44
Figure 23	Répartition des cas de MM selon les formes cliniques	Page : 45
Figure 24	Répartition des cas de MM selon la classe d'Igm.	Page : 49
Figure 25	Répartition des cas de MM selon le type d'Igm	Page : 49
Figure 26	Distribution isotypique des cas de MM.	Page : 50
Figure 27	Répartition isotypique selon la zone de migration de l'Igm	Page : 51
Figure 28	Résultat de la classification pronostique des cas de MM (Durie et Salmon).	Page : 57
Figure 29	Répartition des cas de MM par service	Page : 63
Figure 30	L'oncogénèse moléculaire du MM	Page : 68
Figure 31	t(11, 14) : délocalisation du gène CCND1 en 14q32 hyperexpression cycline D1	Page : 71
Figure 32	t(4,14) : délocalisation du gène FGFR3 en 14q32 et hyperexpression FGFR3 formation d'un gène de fusion IgH-MMSET	Page : 71
Figure 33	Déséquilibre de la balance ostéoclastes/ ostéoblastes dans le MM	Page : 74
Figure 34	Facteurs impliqués dans la maladie osseuse du myélome.	Page : 74
Figure 35	Résultat du myélogramme illustrant l'existence d'une plasmocytose médullaire avec des éléments dystrophiques (Diagnostic positif du MM. (Laboratoire d'Hématologie de l'HMIMV)	Page : 77

Figure 36	Résultat de l'EPS et de l'IF sérique sur gel d'agarose dans le cas d'un MCL de type λ , (Laboratoire de Biochimie, l'HMIMV)	Page : 79
Figure 37	Résultat de l'IF sérique sur gel d'agarose montrant la présence de CLLm de type λ (Laboratoire de Biochimie, l'HMIMV).	Page : 84
Figure 38	Répartition du nombre de MM par âge. Etude comparative	Page : 96

Annexe

- Fiche d'exploitation des résultats.



Sommaire

INTRODUCTION.....	1
MATERIEL ET METHODE.....	4
I. MATERIELS.....	5
A. Patients inclus.....	5
B. Caractéristiques étudiées.....	6
C. Démarche de diagnostic au laboratoire.....	7
II. METHODES UTILISEES.....	12
A. Paramètres biochimiques analysés.....	12
B. Techniques analytiques.....	12
1. Dosage des protéines sériques et urinaires.....	12
2. Electrophorèse du sérum et des urines.....	14
2.1 Principe.....	14
2.2 Electrophorèse sérique.....	15
- Technique sur acétate de cellulose.....	16
- Technique sur gel d'agarose.....	17
- Electrophorèse capillaire.....	18
2.3 Electrophorèse des urines.....	23
3. Caractéristiques isotypique.....	25
3.1 Immunoélectrophorèse.....	25
3.2 Immunofixation.....	27
3.3 Immunosoustraction.....	29
3.4 Piège du typage de l'Ig.....	31
4. Dosage pondéral des Ig, des CLL et rapport K/L.....	32
5. Dosage de la β 2 microglobuline.....	35
6. <i>Dosage de la CRP</i>	35
7. <i>Bilan biochimiques standard</i>	36
C. Analyse et traitement des données.....	39
RESULTATS.....	40
I. ASPECT EPIDEMIOLOGIQUE.....	41
A. Répartition des cas de MM selon le sexe.....	41
B. Répartition des cas de MM selon l'âge.....	41
C. Distribution en fonction du sexe et des groupe d'âge.....	42
D. Motif d'hospitalisation des cas de MM.....	43
E. Formes cliniques du MM.....	45
II. EXPLORATION BIOCHIMIQUE.....	46
A. Protidémie.....	46

B.	Caractéristiques électrophorétique et immunochimique	47
1.	Electrophorèse sérique.....	47
2.	Résultat de l'immunotypage.....	48
2.1	Distribution isotypique des cas de MM.....	48
2.2	Répartition isotypique selon migration a l'EPS.....	50
3.	EPS comparée a l'IF.....	52
4.	Exploration des résultats du dosage pondéral.....	53
4.1	Taux d'Igm.....	53
4.2	Dosage des Ig polyclonales.....	54
4.3	Rapport K/L : sensibilité et spécificité par rapport à l'IF.....	54
5.	Protéinurie de Bence Jones.....	55
III.	AUTRES PARAMETRES BIOLOGIQUES	56
A.	La vitesse de sédimentation.....	56
B.	L'anémie.....	56
C.	La calcémie.....	56
D.	La fonction rénale.....	56
IV.	ASPECT PRONOSTIC.....	57
A.	Classification des cas de MM selon Durie et Salmon.....	57
B.	Facteurs pronostiques.....	58
V.	REPARTITION DES CAS DE MM SELON LES SERVICES CLINIQUES.....	62
	DISCUSSION.....	64
I.	DISCUSSION GENERALE.....	65
A.	Définition et épidémiologie.....	65
B.	Physiopathologie.....	66
1.	Oncogenèse du MM.....	67
2.	Anomalie cytogénétique du MM.....	68
3.	Environnement médullaire du MM.....	73
4.	Lésions osseuses du MM.....	73
C.	Signes cliniques, biologiques et radiologiques	75
D.	Critères de diagnostic.....	80
E.	Formes cliniques du MM.....	83
1.	Formes immunochimiques.....	83
2.	Plasmocytome.....	85
3.	Leucémie à plasmocytes.....	86
4.	POEMS syndrome.....	86
F.	Facteurs pronostiques.....	87
G.	Points clé à retenir.....	90
II.	DISCUSSION DES RESULTATS DE LA PRESENTE ETUDE	92

A. Aspect épidémiologie et clinique.....	92
1. Répartition des cas de MM selon le sexe et l'âge.....	92
1.1 Sex-ratio.....	92
1.2 Age.....	94
2. Signes révélateurs.....	96
B. Exploration biochimique.....	99
1. Protidémie.....	99
2. Electrophorèse des protéines sériques.....	99
3. Immunotypage.....	101
3.1 Répartition selon la classe de l'Ig.....	101
3.2 Répartition selon le type de chaînes légères.....	103
3.3 Répartition selon la zone de migration à l'EPP.....	104
3.4 EPP comparé à l'IF.....	104
4. Dosage pondéral des Ig.....	105
1. Taux d'IgM et d'Ig polyclonale.....	105
2. Rapport Kappa sur lambda.....	105
5. Protéinurie de Bence Jones.....	106
C. Autres paramètres biologiques.....	107
1. La vitesse de sédimentation.....	107
2. L'anémie.....	107
3. La fonction rénale.....	108
D. Aspect pronostique.....	110
1. Classification de Durie et salmon.....	110
2. La β_2 microglobuline.....	111
3. La C-réactive protéine.....	112
E. Répartition en fonction des services prescripteurs.....	112
LIMITES DE L'ETUDE.....	113
CONCLUSION.....	115



Introduction

Le myélome multiple des os (MM) se définit par la prolifération maligne d'un clone plasmocytaire dans la moelle osseuse s'accompagnant de la sécrétion d'une immunoglobuline monoclonale (Igm) intacte ou de l'un de ses fragments [1].

Le tableau clinique se caractérise par des lésions osseuses, une anémie, des infections récurrentes et une atteinte rénale. Ces différents symptômes sont liés à l'envahissement médullaire par des plasmocytes tumoraux myélomateux sécrétant l'Igm et à une forte production de cytokines pro inflammatoires, en particulier l'interleukine 6 (IL-6)[2].

Le MM est la seconde hémopathie maligne la plus fréquente après le lymphome non Hodgkinien. Il représente 1 % de l'ensemble des cancers et 10 % des hémopathies malignes [3], et touche environ 6 personnes sur 100 000 habitants [4]. Son incidence a connu une croissance ces dernières années et l'implication de facteurs environnementaux, notamment chimiques, a été fortement évoquée dans sa genèse [5].

Il faut remonter au XIX siècle pour voir apparaître les premières descriptions du premier cas du MM, nommé avant, "*mollities and fragilitas ossium*" (os mous et fragiles), par le docteur *S. Solly* en 1844. Quatre ans plus tard le Dr. *Henry Bence Jones* met en évidence, une protéine anormale dans les urines d'un patient atteint de MM [6].

Plus tard, en 1873, *Rustizky* introduit le terme « myélome multiple » pour désigner la présence de multiples lésions plasmocytaires dans les os. Alors qu'en 1889, le docteur *Otto Kahler* publie une description clinique détaillée du myélome multiple, la « *maladie de Kahler* ».

Le diagnostic de routine du myélome reste difficile jusque dans les années **1930**, date à laquelle les aspirations médullaires deviennent plus courantes, l'ultracentrifugation et l'électrophorèse des protéines sanguines et urinaires se développent. Ainsi l'introduction en **1953** de l'immunfixation comme méthode plus sensible améliore le dépistage et le diagnostic de cette entité pathologique [6].

Le diagnostic positif du MM est porté sur un faisceau d'arguments cliniques, radiologiques, biochimiques (par la mise en évidence d'une Ig monoclonale dans le sérum ou dans l'urine) et cytologiques [4].

Malgré les progrès thérapeutiques, le MM reste une pathologie incurable avec une faible amélioration de survie globale et une rechute inéluctable d'où la nécessité de développer de nouvelles stratégies ciblées. Ces avancées sont la conséquence d'une meilleure compréhension de la biologie du MM qui ne cesse d'évoluer, ouvrant la voie vers un large panel de nouvelles cibles thérapeutiques potentielles [2].

La biologie et plus particulièrement la biochimie tient un rôle majeur dans le dépistage et le diagnostic de ce type de pathologie. En effet les différentes techniques utilisées représentent un outil important dans la mise en évidence mais également dans le typage de l'IgM.

Dans le but de partager l'expérience du laboratoire de biochimie de l'HMIMV dans la prise en charge diagnostique de cette affection, nous nous proposons donc d'exploiter, dans ce contexte, l'ensemble des données biochimiques disponibles afin d'établir des profils de répartition d'une cohorte de **144 cas** de MM colligés sur une période de **onze années (2000-2010)** et d'étudier leur caractéristiques épidémiologiques et biologiques.



*Matériels et
Méthodes*

I. MATERIELS

Il s'agit d'une étude rétrospective, étalée sur 11 ans, depuis l'an 2000 jusqu'à fin décembre 2010, portant sur **144 cas** de MM répertoriés au laboratoire de Biochimie de l'HMIMV de Rabat et pour lesquels un dossier médical était exploitable.

A. Patients inclus

Nous avons procédé au recrutement des malades à partir des registres de l'immunotypage : immunofixation (IF) et immuno-soustraction (IS) du laboratoire de biochimie de l'HMIMV, utilisé pour identifier les cas de MM dans l'ensemble des services durant la période de l'étude.

Dans tous les cas, chaque patient présentant, à l'électrophorèse des protéines sériques et/ou urinaires, une anomalie évoquant un MM (pic monoclonal, hypogammaglobulinémie, hypoprotidémie,...) a fait l'objet d'une exploration biochimique complémentaire.

Notre étude a inclus les patients chez qui la confrontation des critères cliniques, biochimiques, cytologiques et radiologiques a permis de conclure au diagnostic de MM, selon les critères de SWOG [7] présentés ci-dessous :

Critères majeurs :

I - Plasmocytome sur biopsie tissulaire

II - Plasmocytose médullaire > 30 %

III - Composant monoclonal :

- > 35 g/l s'il s'agit d'une IgG
- > 20 g/l s'il s'agit d'une IgA
- ≥ 1 g/24 h s'il s'agit de l'excrétion urinaire de chaîne légères libres Lambda ou kappa en l'absence d'amylose.

Critères mineurs :

- a - Plasmocytose médullaire comprise entre 10 et 30 %
- b - Pic monoclonal présent, mais de niveau inférieur au critère III
- c - Lésion(s) osseuse(s) lytique(s)
- d - Baisse des autres immunoglobulines : IgM < 0,5 g/l, IgA < 1 g/l, IgG < 6g/l

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

- 1 - I + b, I + c, I + d
- 2 - II + b, II + c, II + d
- 3 - III + a, III + c, III + d
- 4 - a + b + c, a+b+d

B. Caractéristiques étudiées

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

Elle permet d'identifier :

- ⊗ les caractéristiques épidémiologiques : nom, âge, sexe, origine
- ⊗ les renseignements cliniques : motifs d'hospitalisation, antécédents pathologiques.
- ⊗ les résultats des analyses biologiques (objet de notre étude), réalisées dans le cadre du diagnostic, mais également pour l'évaluation pronostique :
 - Bilan protidique, notamment la protidémie, l'électrophorèse des protéines sériques (EPS) (zone de migration, taux du composant monoclonal), l'immunotypage sérique, le dosage pondéral des

immunoglobulines (Ig) et la recherche et l'identification de la Protéinurie de Bence Jones (PBJ).

- ▀ La fonction rénale : Créatininémie et azotémie, protéinurie des 24h.

- ▀ Bilan hématologique : Numération formule sanguine (NFS), vitesse de sédimentation (VS).

- ▀ Bilan anatomo-pathologique :

- Myélogramme

- Biopsie Ostéomédullaire (BOM) lorsque le myélogramme est non concluant. Elle permet de montrer une éventuelle fibrose médullaire et détermine le caractère diffus ou nodulaire de l'infiltration plasmocytaire.

- ⊕ Pronostique : β_2 microglobuline, la C-Réactive protéine (CRP).

- ⊕ Les données radiologiques.

C. Démarche diagnostique au laboratoire

L'identification du composant monoclonal est un des critères nécessaires au diagnostic du MM. Plusieurs explorations immunochimiques sont disponibles pour effectuer ce diagnostic, ainsi que l'évaluation du retentissement et le pronostic.

Il semble intéressant de rappeler ici les étapes d'investigation du MM suivant la démarche adoptée au laboratoire de biochimie de l'HMIMV. Cela constitue la base analytique de notre travail.

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

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

✦ Prélèvement sanguin

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

Le patient doit être à jeun depuis 12h, les sérums troubles peuvent être à l'origine d'une fausse interprétation des résultats (cryoglobulines faussement positives).

Les prélèvements sont à conserver, à $+4^{\circ}\text{C}$ lorsque l'analyse est différée pour une durée maximum d'une semaine [8].

✦ Recueil urinaire

L'envoi au laboratoire d'un échantillon d'urine issue d'une miction ou de préférence d'un recueil de 24h (impérativement accompagné de valeur de la diurèse) devrait être systématique.

Les urines sont collectées de préférence sur un antiseptique (azide de sodium ou cristal de thymol) afin d'éviter l'altération des protéines par prolifération bactérienne [9].

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

Une détermination de la protidémie, de même qu'une EPS, est réalisée. L'interprétation du protéinogramme obtenu après validation analytique, est ensuite effectuée par le biologiste. Celui-ci décidera alors s'il serait nécessaire ou non d'ajouter une exploration complémentaire (*figure 1*).

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

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

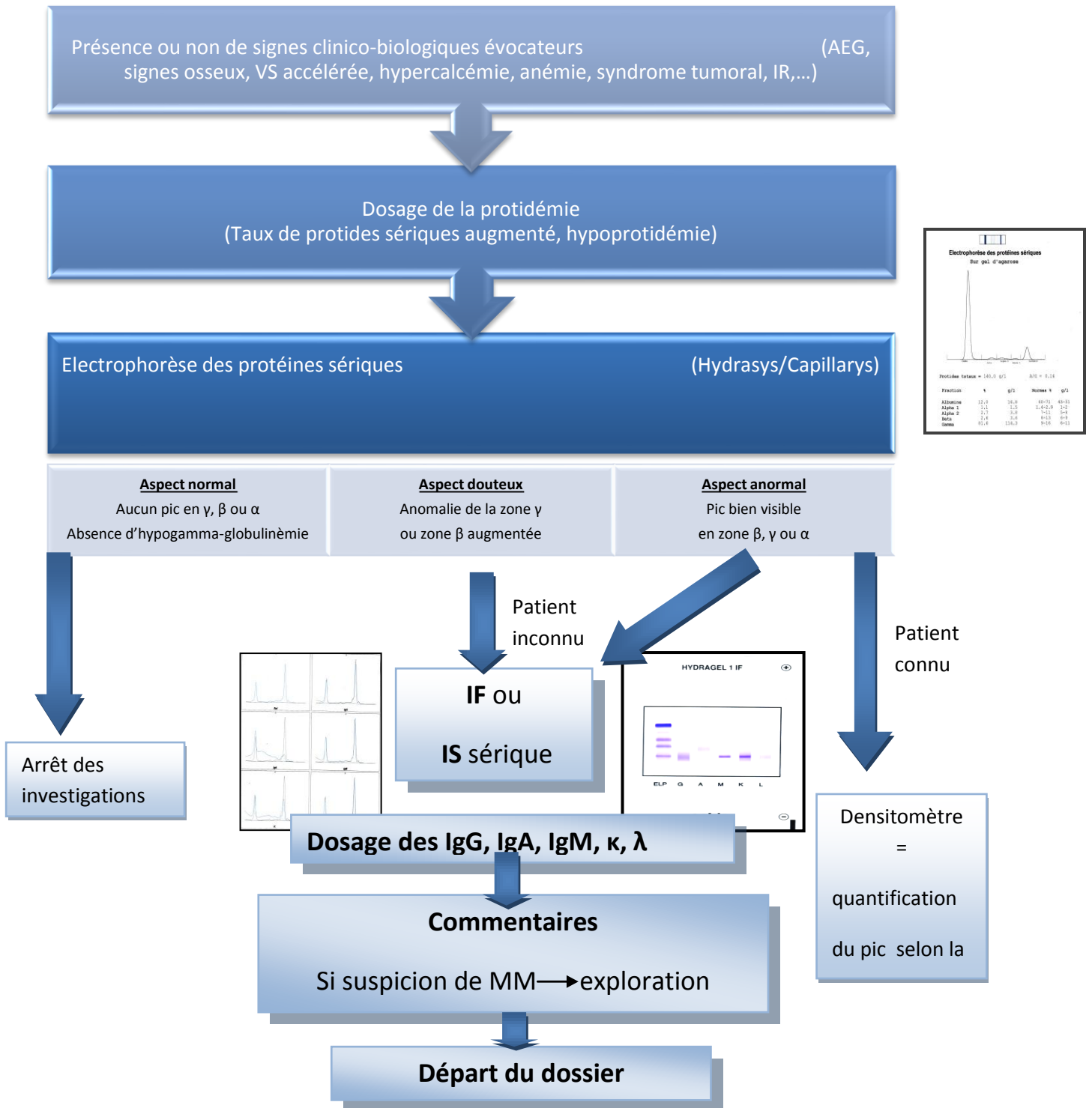


Figure 1: Schéma illustrant la démarche diagnostique dans l'exploration d'une Igm dans le sérum (Laboratoire de Biochimie, HMIMV).

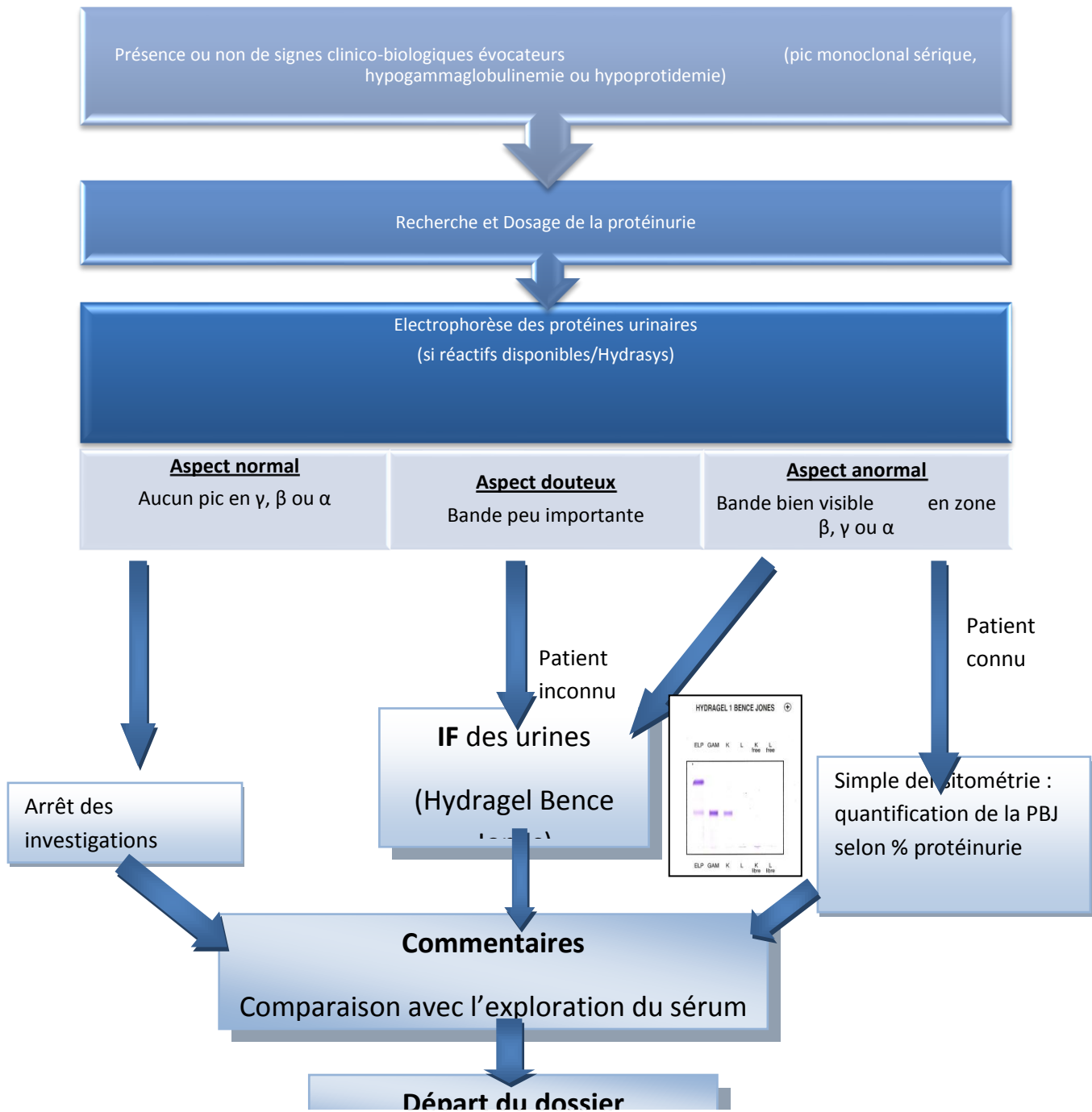


Figure 2: Schéma illustrant la démarche diagnostique dans l'exploration d'une Igm dans les urines (Laboratoire de Biochimie, HMIMV).

II. METHODES UTILISEES

L'ensemble des dossiers-patients analysés ont été conservés dans les archives des services concernés sous format papiers, d'où la difficulté de les consulter convenablement.

A. Paramètres biochimiques analysés

Les résultats biochimiques relevés à partir de ces dossiers concernent les paramètres suivants :


- Le taux des protides totaux sériques,
- Les données du protidogramme sérique,
- Résultat de l'immunotypage,
- Le dosage pondéral des Ig associé au rapport kappa/lambda, lorsqu'il est calculé, ainsi que d'autres tests explorant :
 - La fonction rénale notamment la créatininémie et l'azotémie,
 - La β_2 microglobuline et la CRP pour l'évaluation du pronostic,
 - La détermination de la calcémie.

B. Techniques analytiques

1. Dosage des protéines sériques et urinaires

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

Principe des techniques

 Basée sur la présence de liaison peptidique, la réaction de Biuret est couramment utilisée pour le dosage des protéines.

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

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

L'intensité de la coloration sera fonction du nombre de liaisons peptidiques par gramme de protéines, alors que le maximum d'absorption se situe entre 530-550 nm, il varie selon la nature de la protéine [10].

➤ En pratique, la technique au rouge de pyrogallol reste la méthode de choix pour le dosage des protéines urinaires [11]. Son principe est simple : le colorant combiné avec le molybdate forme un complexe qui absorbe à 460 nm. En milieu acide, la fixation du colorant sur les groupements aminés des protéines déplace le pic d'absorption à 598 nm. Cette technique a l'avantage d'être facile à automatiser et se caractérise par une répétabilité et une reproductibilité satisfaisantes [12].

▣ *Résultats*

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

La protéinurie physiologique est d'environ 40 à 80 mg/ 24h avec une valeur supérieur haute de 150 mg/ 24h, au dessus de cette valeur la protéinurie est considérée comme pathologique [13].

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

La réponse de l'albumine et des globines est variable au biuret selon la technique utilisée (cinétique ou point final). Cette différence est encore augmentée s'il existe une Igm [8].

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

En effet, divers produits de dégradation de celles-ci, des polypeptides peuvent interférer sur le dosage et donner une réaction colorée [10].

La PBJ est fréquemment prise en défaut par les bandelettes réactives qui sont responsables de faux négatifs. Certains auteurs ont rapporté l'existence d'un risque important de sous-estimation de la protéinurie par le rouge de pyrogallol pour les échantillons urinaires contenant des chaînes légères monoclonales en quantité importante. Cet inconvénient est dû au fait que le rouge de pyrogallol réagit mal avec les chaînes légères [11].

2. L'électrophorèse du sérum et des urines

2.1 Principe

L'électrophorèse des protéines est le premier examen à réaliser dans le cadre d'un diagnostic biologique d'Igm [14].

Elle demeure un examen simple, peu onéreux actuellement totalement automatisé. Elle représente une analyse très utilisée en biologie clinique pour séparer les différentes fractions protéiques contenues dans un milieu complexe comme le sérum ou les urines [15].

Elle vise à séparer en différentes fractions, sous l'influence d'un champ électrique et sur un support judicieusement choisi selon le contexte de la mise en œuvre de la technique, l'ensemble des protéines circulantes [16]. De ce fait les protéines sériques ou urinaires sont séparées en fonction de leur mobilité électrophorétique dans un tampon alcalin de faible molarité, donc elles se déplacent dans un sens déterminé, qui dépend du pH de la solution étudiée et du pH isoélectrique des protéines [17].

2.2 Electrophorèse sérique

Techniques

Les techniques électrophorétiques utilisées ont connu une évolution considérable au fil du temps, en terme de support, rapidité et sensibilité d'où l'existence de nombreuses méthodes pour la réalisation de cet examen.

Le laboratoire de biochimie de l'HMIMV a connu ce type d'évolution durant la période d'étude puisqu'il est passé de l'utilisation de l'acétate de cellulose en manuel, au gel d'agarose sur automate puis enfin au capillaire :

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



Figure 3: Automate Hydrasys®
de chez Sébia.

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



Figure 4 : Automate Capillarys®
de chez Sébia.

➡ Technique sur acétate de cellulose

C'est une technique manuelle qui fait appel à un matériel simple : l'échantillon est déposé au milieu d'une bande d'acétate de cellulose imbibée de solution tampon, les extrémités de la bande plongent dans deux réservoirs de tampon séparés dans lesquels sont placées les électrodes [18].

Une fois le courant passe les protéines migrent à des vitesses différentes pour former finalement des bandes séparées. Après un traitement (fixation, coloration/décoloration, transparisation...), les bandes peuvent être analysées qualitativement par un examen visuel ou quantitativement par une intégration densitométrique afin d'obtenir un tracé électrophorétique (**figure 5**) [19].

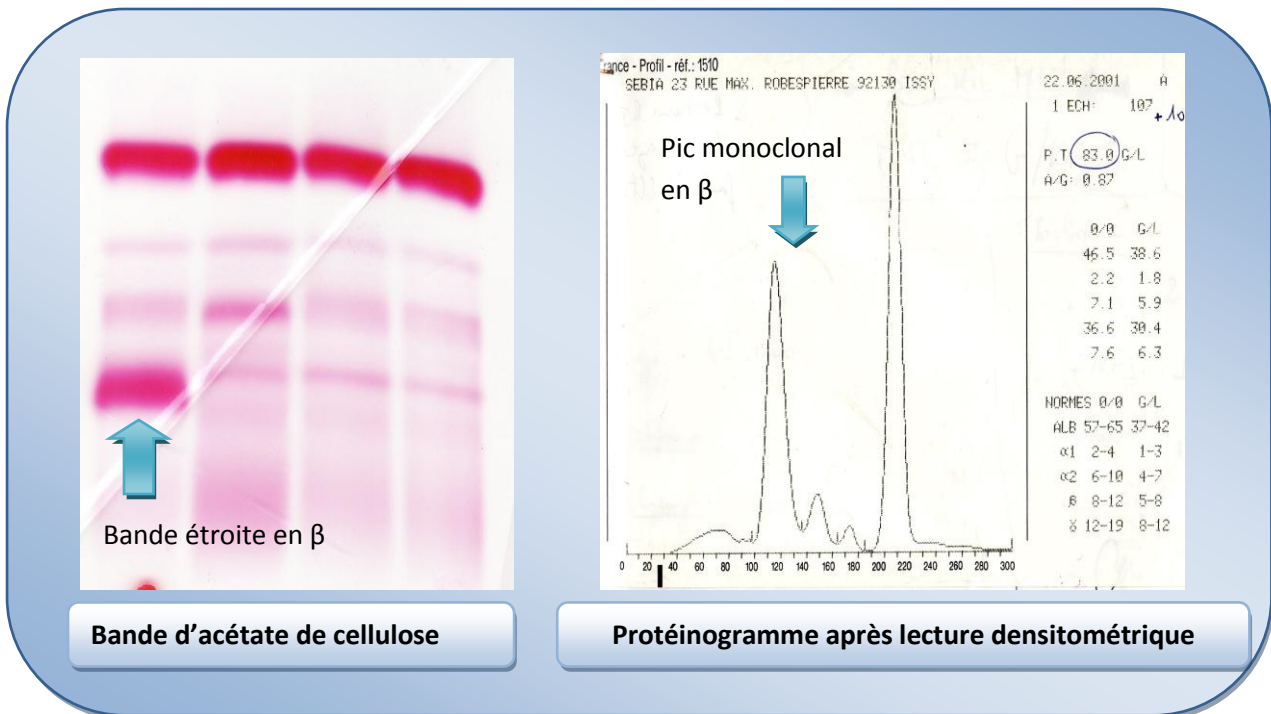


Figure 5 : Résultat d'une EPS réalisée sur acétate de cellulose
(Laboratoire de Biochimie, HMIMV).

➡ Technique sur gel d'agarose

L'électrophorèse sur gel d'agarose est une technique semi-automatisée permettant la migration et la séparation des protéines sériques en tampon alcalin (pH = 9,2) sur un gel d'agarose. Ces protéines séparées sont colorées par une solution d'amidoschwarz.

Cette technique est réalisée sur l'automate Hydrasys® de chez Sébia, où la densitométrie (à 570 nm) donne une quantification relative précise de chaque zone individualisée et fournit un tracé caractérisé par une individualisation des fractions β_1 et β_2 [20] (*figure 6*).

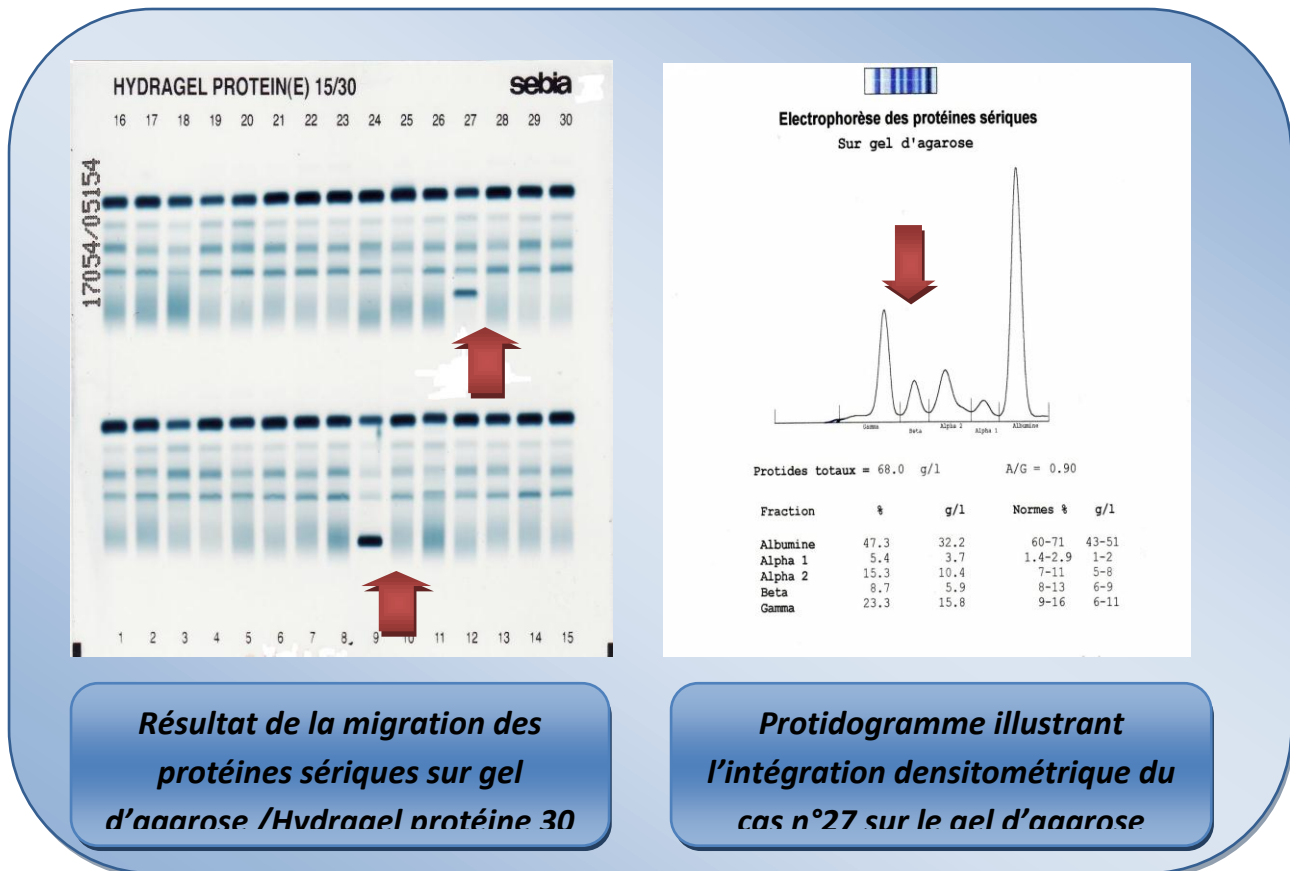


Figure 6 : Résultat d'une EPS réalisée sur gel d'agarose (Laboratoire de Biochimie, HMIMV).

➡ Electrophorèse capillaire (EC)

L'électrophorèse capillaire est une avancée technologique majeure pour l'exploration des Ig sériques, cette méthode de séparation est considérée comme très performante (en particulier sur le plan résolution), avec une très bonne reproductibilité, une rapidité d'exécution et une sécurité par automatisation complète (identification code barre). Elle fait donc partie des outils dont un laboratoire analytique moderne a besoin aujourd'hui [20,21].

L'EC est une technique analytique qui permet la séparation et la quantification de nombreux paramètres biologiques dont les protéines sériques. Le principe utilisé est celui de l'EC en solution libre permettant la séparation de molécules chargées en fonction de leur mobilité électrophorétique propre dans un tampon de pH constant et de flux électro-osmotique plus ou moins important.

Dans le laboratoire de biochimie de l'HMIMV, l'EC est réalisée sur le Capillarys® (Sébia). Ce système comprend huit capillaires en parallèle, permettant huit analyses simultanées. Sur ce système, l'injection des échantillons dans les capillaires, est effectuée à l'anode par aspiration. La séparation est ensuite réalisée en appliquant une différence de potentiel constante de 9 000 V aux extrémités de chaque capillaire (thermostaté à 35 °C). La détection directe des protéines est effectuée à 200 nm côté cathode [20].

La séparation repose donc sur 2 phénomènes [22]:

✓ **La différence de mobilité électrophorétique** entre les analytes à séparer, ce qui se traduit par des vitesses de migration différentes dans le tampon d'électrophorèse à l'intérieur du capillaire,

✓ **Le courant d'électroendosmose** qui est plus important, il permet dans la même manipulation de séparer à la fois les anions et les cations.

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

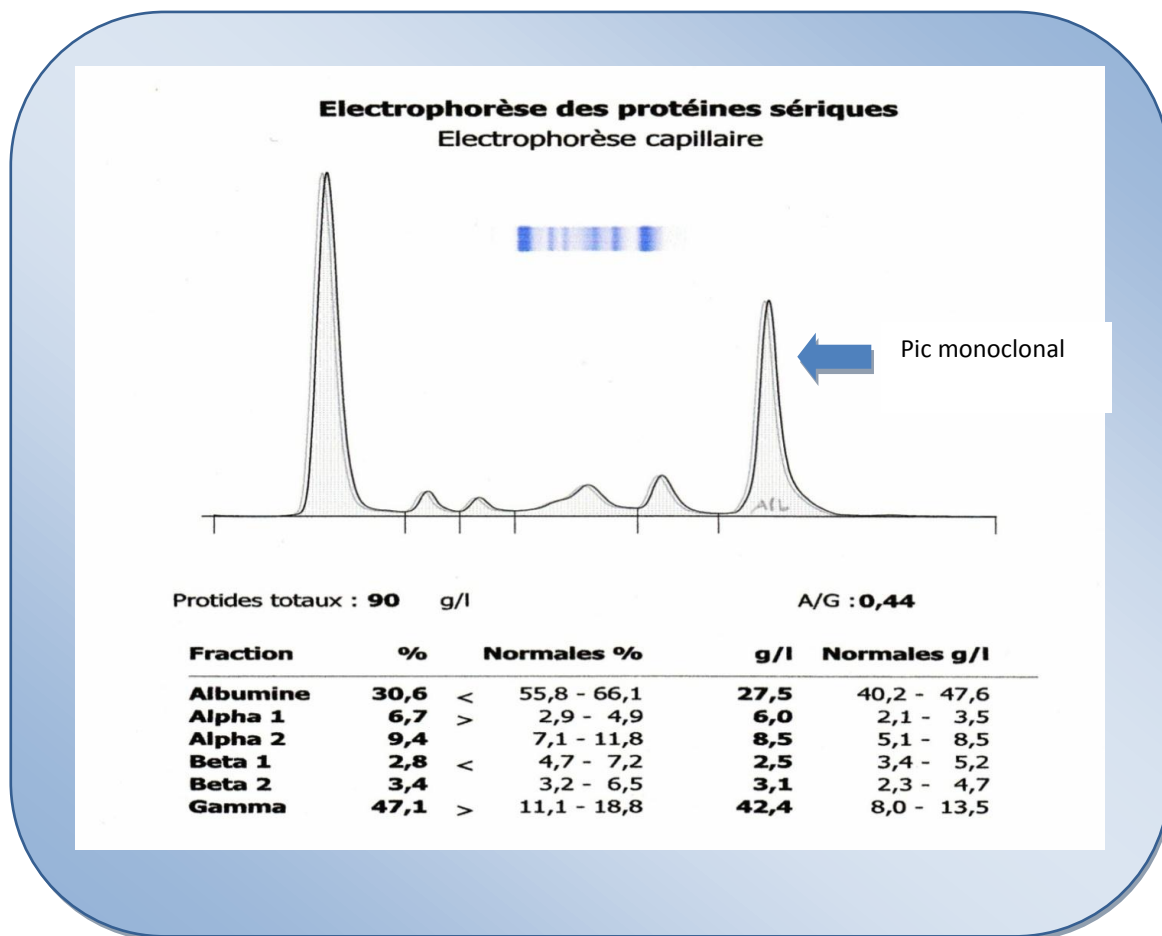
Les capillaires sont ensuite lavés par une solution de lavage, puis par le tampon d'analyse. Avec le tampon basique utilisé, six fractions sont séparées dans l'ordre suivant : γ -globulines, β 1- et β 2-globulines, α 1- et α 2-globulines et albumine [20]. Un logiciel permet la reconstitution des courbes sous forme de protéinogramme.

Cette méthode présente de nombreux avantages en comparaison des électrophorèses réalisées sur gel. Tout d'abord, c'est une technique complètement automatisée qui fonctionne en vase clos, du prélèvement de l'échantillon jusqu'à l'émission du tracé électrophorétique. Ensuite, c'est un système rapide effectuant 100 tests à l'heure [23].

La reproductibilité de l'EC est supérieure à celle de l'électrophorèse en gel d'agarose, ceci s'explique par la méthode de mesure des protéines (mesure d'absorption dans l'UV pour la technique en capillaire et analyse densitométrique de la quantité de colorant absorbé pour l'agarose) [21].

La technique en capillaire présente une meilleure résolution que l'électrophorèse en gel d'agarose permettant une estimation plus précise des pics monoclonaux. Il est aussi possible de distinguer des Igm de migrations très proches, quelque fois non séparable sur gel d'agarose [21].

Un exemple de tracé électrophorétique obtenu sur le Capillarys (EC) au laboratoire de Biochimie de l'HMIMV est illustré par la *figure 7*.



*Figure 7: Exemple de tracé électrophorétique obtenu sur Capillarys (EC)
(Laboratoire de Biochimie, HMIMV).*

Résultat

Les résultats de cet examen se présentent sous deux formes :

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

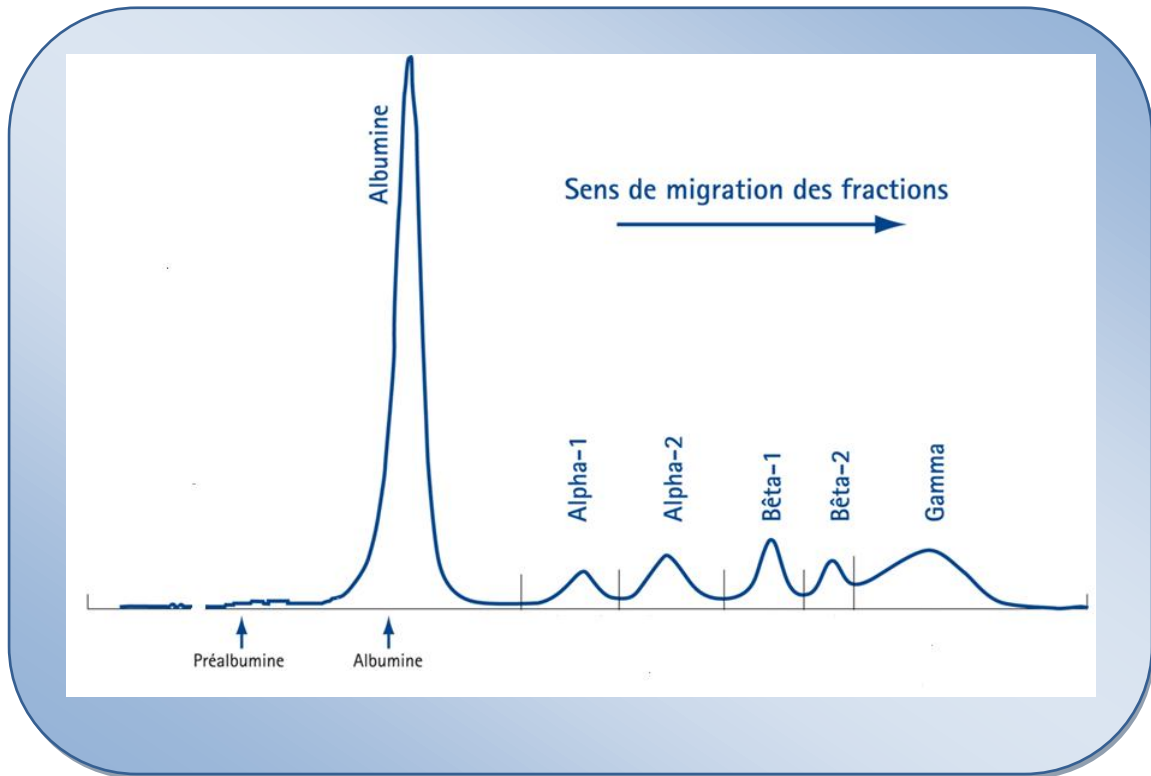
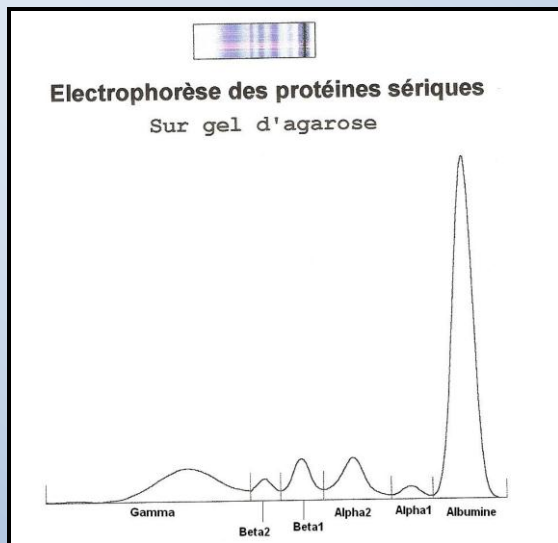


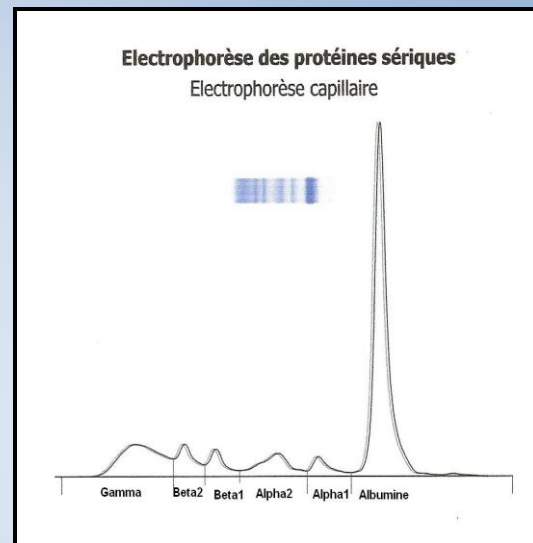
Figure 8 : Tracé électrophorétique illustrant les différentes fractions protéiques après intégration densitométrique [24].

Normes des fractions protéiques dans le sérum



<u>Fractions</u>	<u>Normes en%</u>	<u>Normes en g/l</u>
Albumine	60-71	43 - 51
Alpha-1	1,4- 2,7	1 - 2
Alpha-2	7 - 11	5 - 8
Beta1	6 - 9	4 - 6
Beta2	2- 5	1- 4
Gamma	11,1-18,8	6 -12

A



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

B

Figure 9: Protidogramme normal (EPS/Hydrasys : A, EPS/Capillarys : B)

Pièges

Les principaux pièges de l'électrophorèse sont :

- La présence de fibrinogène qui se traduit par la présence d'un pic à l'électrophorèse, fin de migration β ou γ très rapide, ne réagissant avec aucun des antisérums spécifiques de chaînes lourdes ou légères.
- l'augmentation des α_2 - ou des β -globulines (transferrine, composant C3 du complément, β -lipoprotéines, hémolyse importante),
- pic masqué dans les β -globulines (petite IgA monoclonale),

- absence de pic en cas d'IgM à activité cryoprécipitante pour non respect des conditions de prélèvement,
- existence de formes diversement polymérisées d'une IgM, responsables de plusieurs pics,
- complexation de l'IgM à d'autres protéines, lui faisant perdre son homogénéité de charge : α_1 antitrypsine pour les chaînes légères, facteurs rhumatoïdes monoclonaux,
- l'enregistrement densitométrique est plus difficile à évaluer que la simple analyse du tracé, une augmentation des α_2 ou des β -globulines est parfois interprétée à tort comme pic [25,26].

2.3 Electrophorèse des urines

L'électrophorèse des protéines urinaires est classiquement utilisée pour caractériser le type de protéinurie. Une application très importante de l'électrophorèse des protéines urinaires est l'identification et la quantification de la PBS qui correspond à l'élimination urinaire de chaînes légères libres monoclonales (CLLm) [25,27].

Les méthodes électrophorétiques utilisant comme support de migration le papier et l'acétate de cellulose, ont été remplacées, dans la plupart des laboratoires d'analyses, par des techniques plus sensibles et plus résolutive en gel d'agarose qui nécessite une concentration préalable des urines.

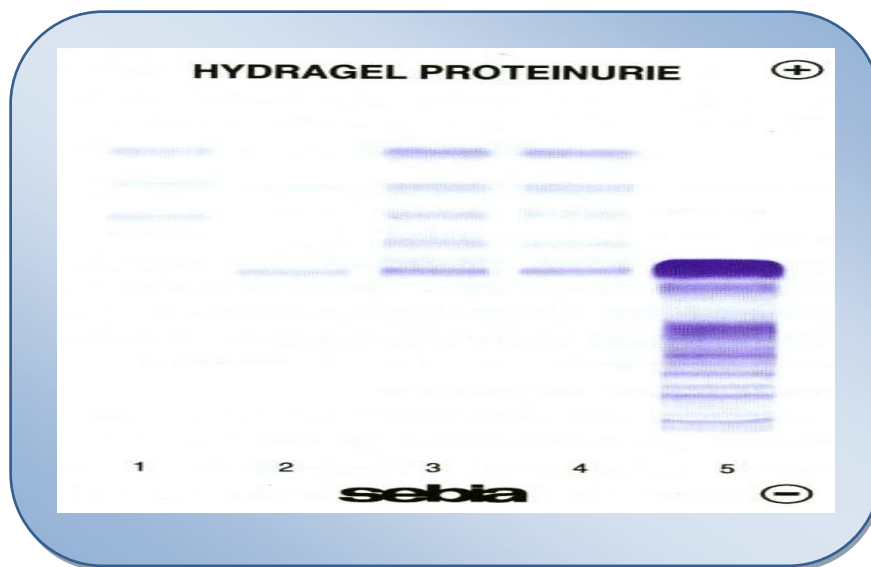
La séparation électrophorétique fractionne les protéines selon leur poids moléculaire ou selon leur charge électrique en fonction du kit commercial utilisé.

La commercialisation par les fabricants de réactifs de gel d'agarose hautement résolutive permet aujourd'hui de s'affranchir de l'étape fastidieuse et coûteuse de concentration des échantillons [28].

Actuellement, l'utilisation de l'EC est difficilement applicable aux échantillons urinaires et nécessite encore de nombreuses mises au point [28].

Résultat

La *figure 10* présente un exemple des résultats d'électrophorèse urinaire sur Hydragel protéinurie.



Piège

Le principal obstacle à une interprétation correcte de cet examen est la présence de sang dans les urines.

Le typage de la protéinurie est parfois gêné par la co-migration de plusieurs protéines dans la zone bêta : les chaînes légères libres (CLL), les immunoglobulines entières, l'hémoglobine, et la transferrine. Enfin, les CLL m, dont la migration va de la zone gamma jusqu'à la zone alpha₂, ne peuvent être distinguées des Ig entières ayant une charge électrique voisine [28].

3. Caractérisation isotypique

Les techniques d'identification sérique (Immunoélectrophorèse, IF, IS) sont plus sensibles et permettent d'affirmer ou infirmer le caractère monoclonal d'une anomalie décelée ou non à l'électrophorèse. Elles permettent de préciser l'isotype de l'Ig entière ou des fragments d'Ig (CLL κ ou λ) [30].

Le typage des Igm, a connu -aussi comme l'électrophorèse- une évolution durant la période d'étude. Initialement effectué par immunoélectrophorèse, il a été ensuite réalisé par IF sur l'Hydrasys. En Juin 2008, la technique d'IS adaptée sur le Capillarys® a été introduite. Elle est pratiquée particulièrement dans les cas typiques, ne posant pas de problème d'interprétation.

3.1 Immunoélectrophorèse (Figure 11)

Méthode de référence, il s'agit d'une réaction d'immunoprécipitation en milieu gélifié.

Le premier temps consiste en la migration électrophorétique en gel d'agarose après un dépôt de l'échantillon à analyser dans un puits. Cette migration est effectuée en tampon alcalin. A la fin de migration une rigole transversale est creusée dans la gélose et un antisérum y est déposé. Ce deuxième temps immunologique consiste donc en une double diffusion dans un plan perpendiculaire à l'axe de migration électrophorétique.

A la zone d'équivalence respective, il se forme autant d'arcs de précipitation qu'il y a de systèmes antigène-anticorps (Ag-Ac).

Cette analyse est toujours effectuée en comparaison avec un sérum humain normal eu égard à la position, la forme et l'intensité des arcs [25].

L'immunoélectrophorèse reste la méthode de référence malgré un délai de réponse long, une limite de détection élevée, la nécessité de personnel formé, vu la richesse des renseignements qu'elle apporte [31].



*Figure 11: Plaque d'immunoélectrophorèse pour le typage des Igm
(Laboratoire de biochimie, HMIMV).*

3.2 Immunofixation (IF)

L'immunofixation est la technique la plus utilisée par les laboratoires pour la recherche d'Igm.

La technique se déroule en deux étapes :

- ④ la première étape repose sur la séparation des protéines sériques par électrophorèse sur gel d'agarose après dilution des sérums par un tampon alcalin diluant.
- ④ La seconde étape est l'immunoprécipitation des Ig par des antisérums spécifiques prêts à l'emploi suivie d'une révélation par un colorant violet acide ou noire amide [32].

Les Ig polyclonales sont révélées sous forme d'un précipité diffus, plus au moins large, alors que la présence d'une Igm se traduit par une bande étroite révélée avec un antisérum anti-chaînes lourdes (anti- γ , α , ou μ) associée à une bande étroite révélée avec un antisérum anti-chaînes légères (anti- κ ou λ). Toutes deux sont précipitées au même niveau de migration que la bande étroite présente sur la piste témoin d'électrophorèse [33].

Dans le cas particulier de MM à chaînes légères (MCL), l'IF révèle l'unique présence de chaînes légères κ ou λ sans correspondance avec les chaînes lourdes. Alors que dans les rares cas de myélome non excréteur (MNE) ou non sécrétant (MNS), l'IF se révèle sans anomalie.

Cette technique est également applicable pour la recherche et le typage d'une PBJ avec ou sans concentration préalable. Les immuns complexes utilisés sont alors : anti G A M, anti κ -totales, anti λ -totales, anti κ -libre, anti λ -libre [34,8].

Simple, résolutive, plus rapide (délai de réponse en 3h), un peu plus sensible (seuil de 0,5 à 1g/l) spécifique et d'interprétation facile, l'IF n'est cependant pas dénuée de pièges et donc de problèmes pour son interprétation [25,32].

Les *figures 12* et *13* illustrent des exemples d'IF sérique et urinaire réalisées au laboratoire de Biochimie à l'HMIMV Rabat.

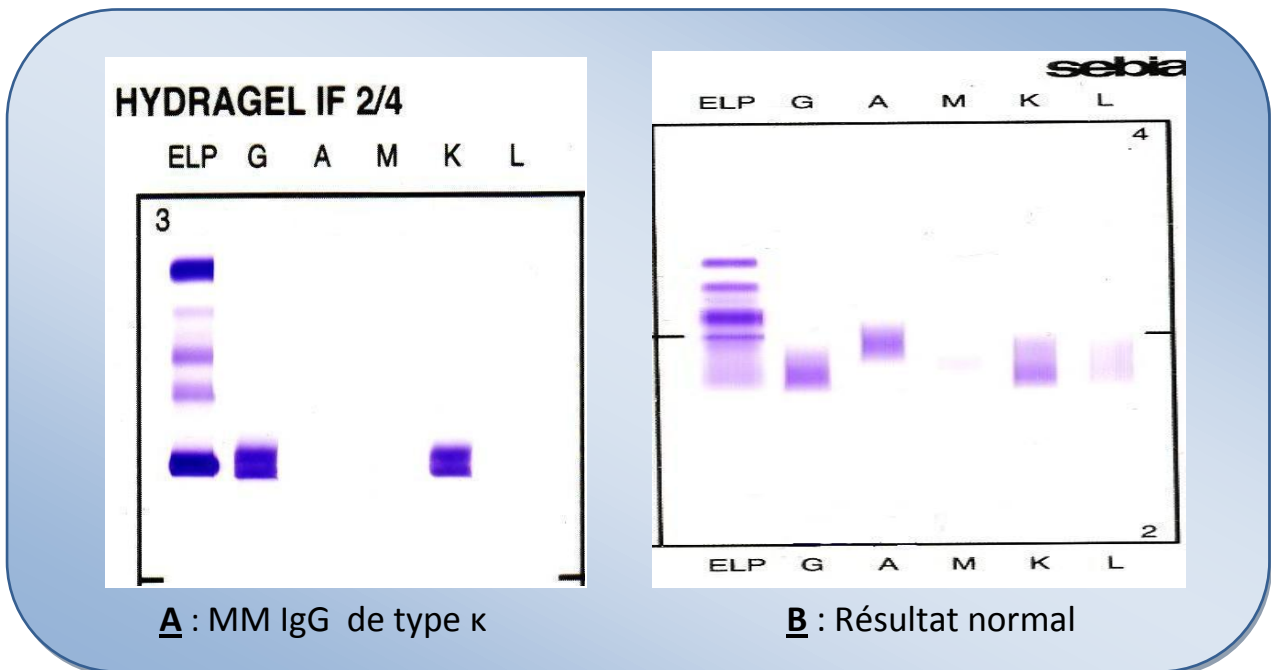
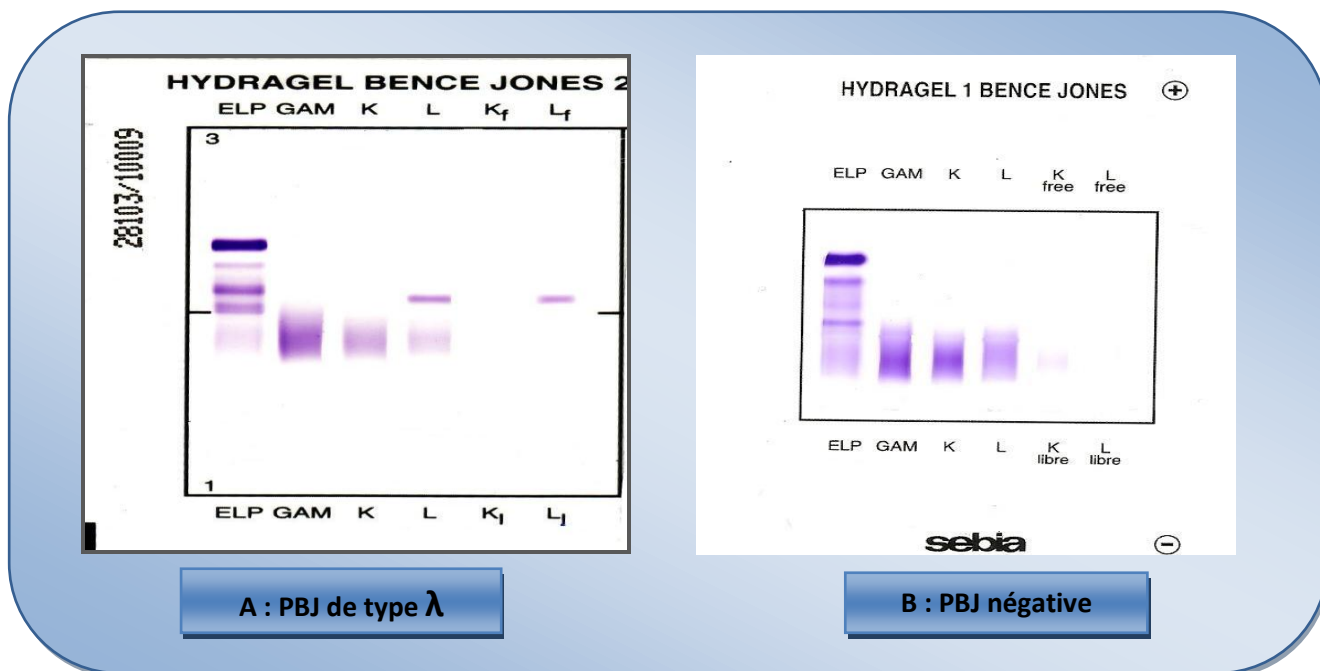


Figure 12 : Résultat de l'immunotypage par IF des protéines sériques (Laboratoire de biochimie, HMIMV).



*Figure 13 : Résultat de la recherche de le PBJ par IF des protéines urinaires
(Laboratoire de biochimie, HMIMV).*

3.3 Immunosustraction

La dernière et plus récente technique mise en place au laboratoire de biochimie pour typer une Igm est l'immuno-soustraction (IS). Cette technique s'est développée grâce à l'émergence de l'EC qui est son support direct.

La première étape consiste à mettre en contact protéines et anticorps spécifiques fixés sur des billes de sépharose. Chaque échantillon dilué est déposé dans cinq puits différents contenant chacun des billes couplées respectivement à un antiserum anti- γ , μ , α , κ , ou λ . Un sixième puits, sans billes ajoutées, sert de référence. Les complexes Ag-Ac précipitent au fond des puits par sédimentation (immunosoustraction). Les surnageant sont ensuite prélevés et injectés dans les capillaires où a lieu l'étape de séparation électrophorétique [33].

L'analyse des résultats se fait en comparant les six tracés électrophorétiques de l'échantillon testé. La présence d'une Igm se traduit par l'absence ou la diminution du pic observé avec un antisérum anti-chaînes lourdes, et l'absence ou la diminution d'un pic observé avec un anticorps anti-chaîne légère, en superposition avec l'électrophorégramme de référence (*figure14*) [33].

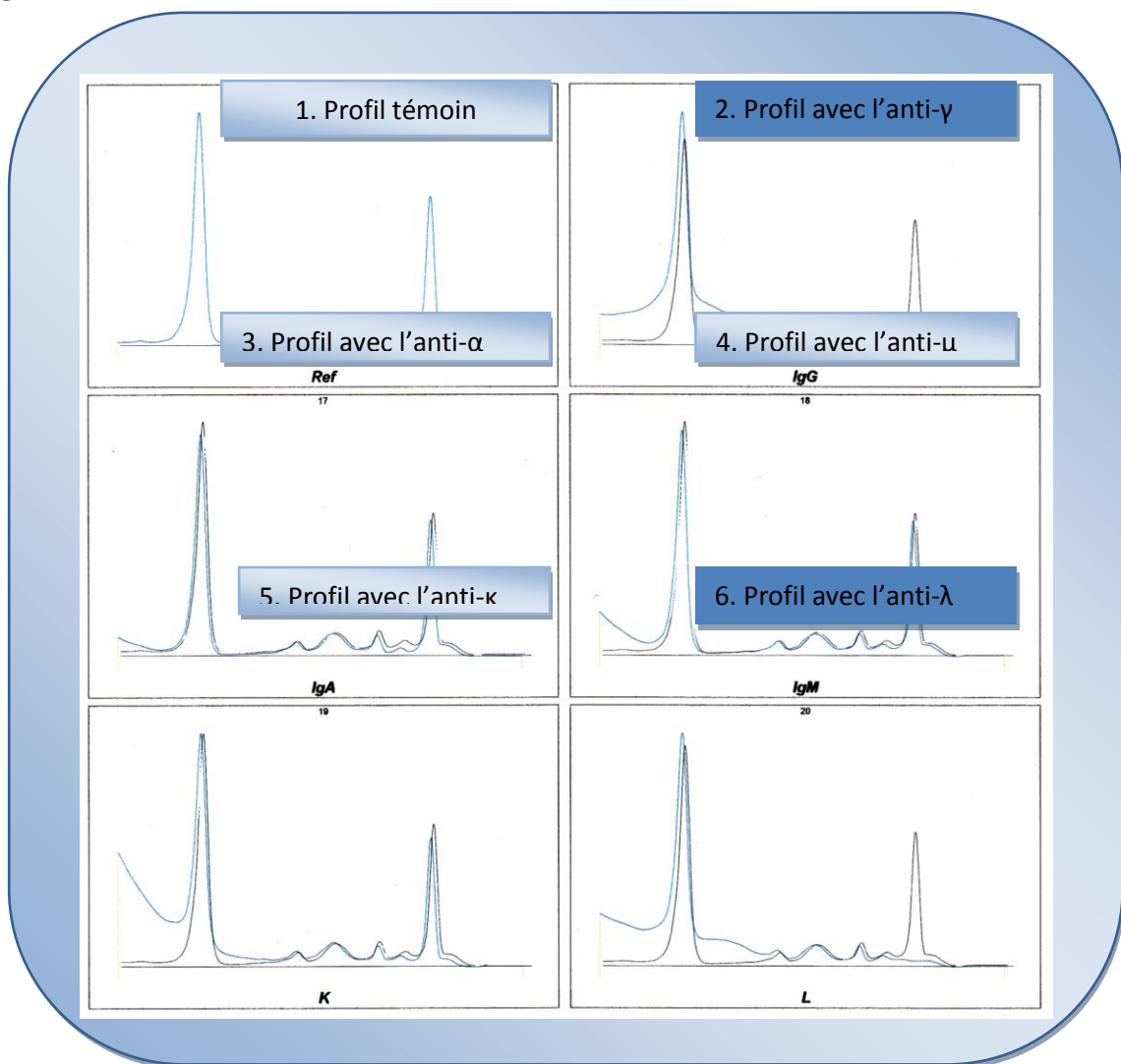


Figure 14 : Résultat de l'immunotypage par immunosoustraction sur le Capillarys révélant un MM IgG/λ, (Laboratoire de Biochimie, HMIMV).

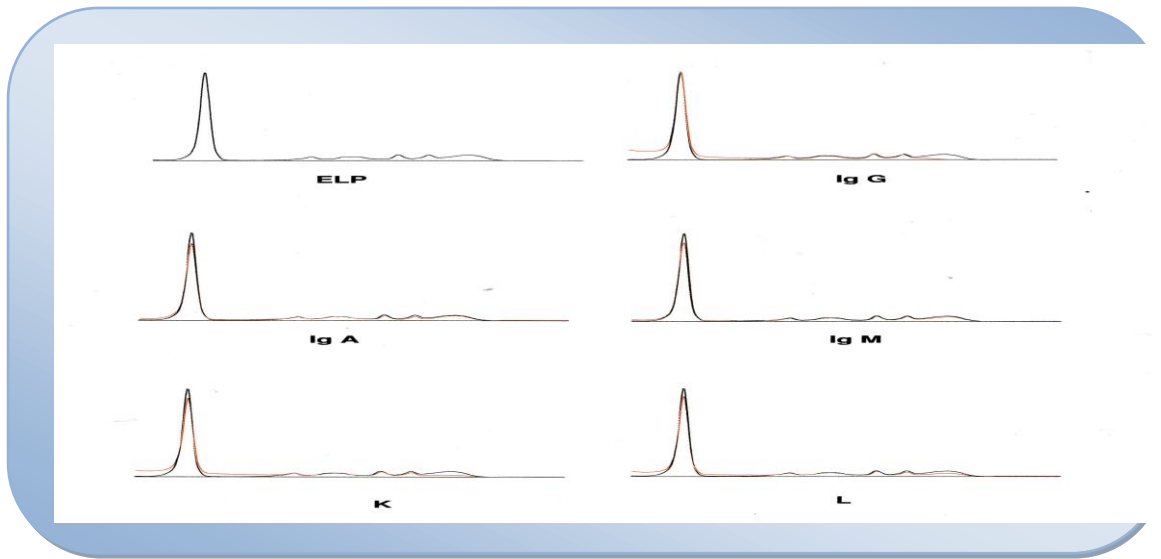


Figure 15 : *Résultat normal de l'immunotypage par IS/Capillarys
(Laboratoire de Biochimie, HMIMV)*

Le principal inconvénient de cette méthode découle de son principe lui-même. L'identification d'Igm n'est possible qu'en présence de pic étroit « individualisable » à l'EPS permettant d'appliquer l'immunosoustraction qui fera disparaître le pic étroit. Aussi, toute Igm migrant en dehors de zone gamma peut être méconnue, de même la présence d'Igm en faible quantité dans le sérum peut passer inaperçue [33].

3.4 Pièges du typage de l'Igm

Ils sont essentiellement représentés par :

- La re-dissolution complète de l'arc en immunoélectrophorèse en cas d'excès d'Ag,
- La présence conjointe de 2 bandes étroites du même isotype pose le problème de la distinction entre une Igm unique sous 2 formes polymérisées ou de 2 Igm de 2 clones différents. L'utilisation préalable d'un agent réducteur permet d'éliminer l'artéfact de la polymérisation d'une Igm unique.

- Une restriction d'hétérogénéité ou profil oligoclonal se traduit par un aspect zébré (ou en très fins barreaux d'échelle) et une densification par une bande de faible densité mais de largeur intermédiaire entre la bande étroite et l'aspect homogène ou diffus normal. Ces profils limites doivent absolument être contrôlés à distance car ils constituent souvent des formes débutantes ou préalables à l'apparition d'Igm.

- La nature de l'échantillon est également importante. La présence d'une cryoglobuline va donner une bande identique au niveau de chacune des pistes car les protéines précipitent dans le gel et ne peuvent migrer normalement. Le respect des conditions pré analytiques requises pour la détection et le typage de la cryoglobuline (prélèvement, transport, décantation, centrifugation à 37°C) permet normalement de résoudre ce problème. [34]

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

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

Il ne doit être utilisé que pour quantifier les Ig polyclonales normales. Il permet de mettre en évidence une diminution ou non des Ig résiduelles. Il ne doit en aucun cas être utilisé pour quantifier le composant monoclonal car il ne distingue pas l'Igm des Ig polyclonales de la même classe. Cet examen renseigne aussi sur les risques infectieux potentiels [25].

Ce dosage concerne les 3 isotypes principaux des Ig à savoir Ig G, Ig A et Ig M et de manière moins fréquente, on peut également doser Ig D [25].

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

Cette réaction Ag-Ac se révèle par un phénomène d'immunoprécipitation. Donc différentes techniques peuvent être utilisées : néphélométrie, turbidimétrie ou immunodiffusion radiale (technique de Mancini). [35]

Le dosage pondéral des CLL (κ et λ) est également réalisé par technique immunochimique, il permet le calcul du rapport κ/λ .

Différentes techniques de dosage permettant de quantifier spécifiquement la forme libre des chaînes légères d'Ig, ont été mises au point [36].

Au niveau du laboratoire de biochimie de l'HMIMV le dosage pondéral des Ig ainsi que celui des chaînes légères κ et λ s'effectue par immunonéphélométrie (BN-100 puis ensuite BN-prospec de chez Behring®) (**Figure16**). Le précipité, formé dans une solution par les complexes immuns, diffuse et absorbe la lumière. La néphélométrie mesure la lumière diffusée. La réaction Ag-Ac se déroule en excès d'anticorps et dans ces conditions, la quantité de lumière diffusée augmente avec la concentration d'antigène [35].



Figure 16 :Auto-analyseur BN ProSpec® de la Société Dade Behring
(Laboratoire de biochimie, d'Immunochimie et de Toxicologie, HMIMV)

Résultat

Les concentrations moyennes des Ig sériques ainsi que celles des CLL κ et λ sont présentées dans le **tableau I**.

Tableau I : Normes du dosage pondéral des Ig polyclonales selon la pratique du laboratoire de biochimie de l'HMIMV

	Ig			CLL	
	G	A	M	κ	λ
Taux en (g/L)	7 - 16	0.7 - 4	0.4 - 2.3	1.7 - 3.7	0.9 - 2.1

Pièges du dosage des Ig (G, A, M,..) et des CLL

- Re-dissolution possible par excès d'Ag en cas d'Igm en concentration très importante (problème de plus en plus évité avec les équipements actuels),
- Dosage normal des Ig en cas d'Igm exclusivement cryoglobulinique si le prélèvement a été amené au laboratoire à température ambiante et non à 37°C,
- Penser à l'existence éventuelle d'une Ig D ou Ig E monoclonale s'il existe un pic monoclonal associé à une hypo-gammaglobulinémie [8]

Le dosage des CLL présente un certain nombre de problèmes analytiques inhérents à la technique néphélométrique.

Le phénomène de zone reste la principale limite de ce dosage. Phénomène immunologique lié à un excès d'antigènes, il a été décrit chez plusieurs patients et se traduit par une sous-estimation, voire même une normalisation de la concentration des CLL au dosage, alors qu'il existe une CLLm importante à l'immunofixation [37].

5. Dosage de la β_2 -microglobuline

Marqueur de la prolifération lymphoplasmocytaire, son augmentation devra toujours être interprétée en fonction de l'état rénal.

Son dosage peut être déterminé par technique immunochimique : immunoturbidimétrique, immunonéphélométrique ou immunoenzymatique. Ces techniques répondent le mieux à des exigences de rapidité, de sensibilité et de spécificité [38].

Au niveau du laboratoire de biochimie de l'HMIMV, on dose la β_2 -microglobuline par technique immunonéphélométrique.

Résultats

Le taux chez l'adulte est en fonction des techniques de dosages utilisées, variant de 1.2 à 3 $\mu\text{g/ml}$. Il est augmenté dans toute prolifération myélo- et lymphocytaire et dans les tubulopathies [38].

6. Dosage de la CRP

C'est un marqueur très précoce de l'inflammation, s'élevant dans les 2 à 4 heures après le début du processus inflammatoire [39].

Le dosage de la CRP se fait par une technique immunoturbidimétrique qui fait partie des méthodes d'immunoprécipitation et qui mesure la lumière transmise dans l'axe des faisceaux (turbidimétrie) [35].

Est considérée comme normale toute valeur inférieure à 3mg/l.

7. Bilan biochimique standard

- Ⓢ Les dosages de l'urée et de la créatinine ont été pratiqués sur l'Intégra 400® (*figure 17*) de Roche et à partir de 2007 sur le Dimension RXL de chez Behring® (*figure 18*).
- Ⓢ La créatinine est dosée par méthode colorimétrique (réaction de jaffé). Les valeurs de référence se situent entre 6 et 13 mg/l.
- Ⓢ Le calcium est dosé par complexométrie. Les valeurs de référence se situent entre 85 et 101mg/l.

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



*Figure17 : Auto-analyseur COBAS Interga 400 ® De Société ROCHE
(Laboratoire de biochimie, d'Immunochimie et de toxicologie, HMIMV).*



Figure 18 :Auto-analyseur RXL Dimension® de la Société Dade Behring (Laboratoire de biochimie, d'Immunochimie et de toxicologie, HMIMV).

Tableau II : Noms des trousse des réactifs ainsi que les principes analytiques des différents paramètres biochimiques étudiés.

Analyse Biochimique	Principe analytique	Valeurs usuelles	Nom de la trousse	Fabriquant
<i>Protidémie</i>	Colorimétrie (Réaction de biuret)	[64 - 82g/l]	Flex® PT	Dade Behring
<i>EPS</i>	Electrophorèse Sur gel d'agarose	Fig. 9 (A)	Kit Hydrasys	Sébia
<i>EPS</i>	Electrophorèse Capillaire	Fig. 9 (B)	Kit Cappilarys protein 5 β1/β2	Sébia
<i>Immuno-typage</i>	IF	Fig. 12 (B)	Hydragel IF	Sébia
<i>Immuno-typage</i>	IS	Fig. 15	Kit Cappilarys	Sébia
<i>PBJ</i>	UIF	Fig. 13 (B)	Hydragel Bence Jones	Sébia
<i>Dosage pondéral des Ig</i>	Immuno- Néphélémétrie	Tableau I	N- Antisérum anti-Ig humaines	Dade Behring
<i>Protéinurie</i>	Bandelettes réactives	Absence	Uricheck	Test Reactifs
<i>Dosage de la Protéinurie</i>	Colorimétrie (Rouge de pyrogallol)	<0,15g/24h	UCFP Flex®	Dade Behring
<i>Créatinine</i>	Colorimétrie (Réaction de Jaffé)	[6 -13mg/l]	Flex® CREA	Dade Behring
<i>Calcium</i>	Complexométrie	[85-101mg/l]	Flex® CA	Dade Behring
<i>CRP</i>	Immuno- turbidimétrie	≤3 mg/l	Flex®CPR	Dade Behring
<i>β₂M</i>	Immuno- néphélémétrie	[0,7-1,8mg/l]	N latex β2M	Dade Behring

C. Analyse et traitement des données

Les données ont été saisies et traitées par les logiciels Excel 2007 et SPSS13.0 pour Windows.

Les résultats ont été exprimés par la moyenne \pm écart-type pour les variables quantitatives et par pourcentage (effectif) pour les variables qualitatives. Ils sont reportés dans des tableaux, ou représentés sous formes d'histogrammes, de secteurs ou de barres, ...

Les comparaisons ont été faites en utilisant les tests de Khi2 de Pearson ou le test exact de Fisher pour les variables qualitatives. Alors que pour les variables quantitatives, nous avons utilisé le test de Student, selon les conditions d'application de chaque test.

Les résultats sont considérés statistiquement significatifs à partir d'une valeur de $p \leq 0.05$.



Résultats

I. ASPECTS EPIDEMIOLOGIQUES ET CLINIQUES

A. Répartition des cas de MM selon le sexe (figure 19)

La série étudiée comprend 107 sujets de sexe masculin et 37 de sexe féminin, soit respectivement 74% et 26 % de l'ensemble des cas. Le sex-ratio global (H/F) est de 2.90, au profit d'hommes.

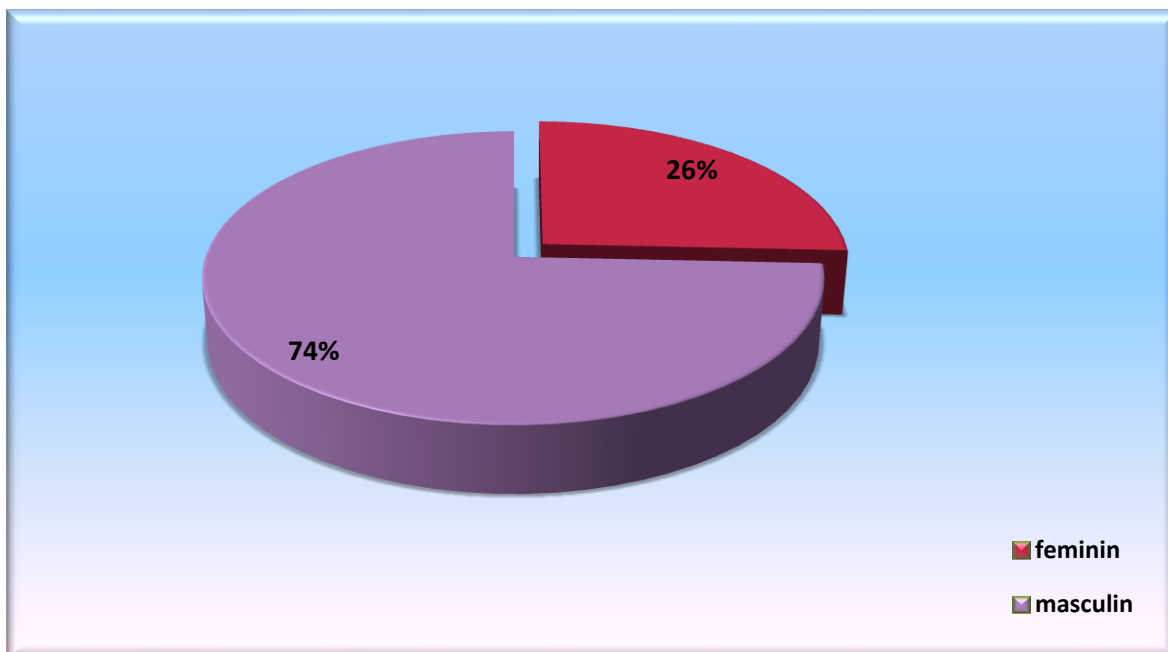


Figure 19 : Répartition de la population selon le sexe.

B. Répartition des cas de MM selon l'âge (figure 20)

L'âge au moment du diagnostic des cas du MM de la cohorte étudiée varie entre 31 et 84 ans, avec une moyenne de 60.3 ± 11.58 ans. Un maximum de fréquence est observé dans la tranche d'âge comprise entre 60 et 69 ans.

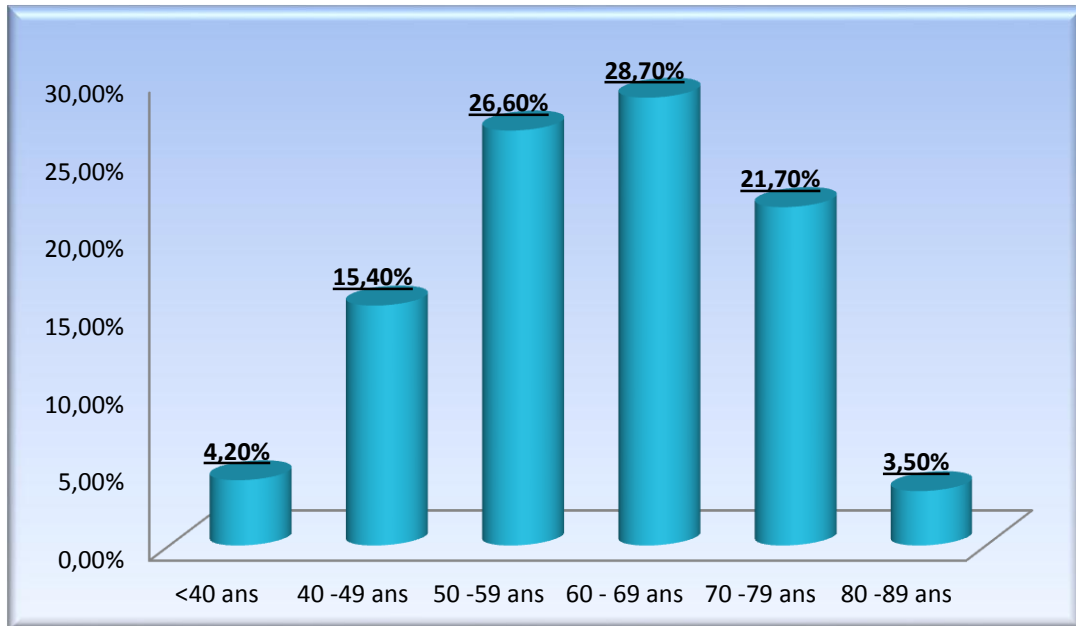


Figure 20 : Répartition de la population selon les tranches d'âges.

C. Distribution en fonction du sexe et des groupes d'âges

La distribution en fonction du sexe et des groupes d'âges fait apparaître un pic de fréquence entre **50-59** ans associé à une nette prédominance masculine. Celle-ci s'observe dans presque toutes les tranches d'âges sauf celle **<40** ans, avec un pourcentage égal dans les deux sexes. Une prédominance féminine est objectivée dans la tranche (**80-89** ans), comme le montre bien la *figure 21*.

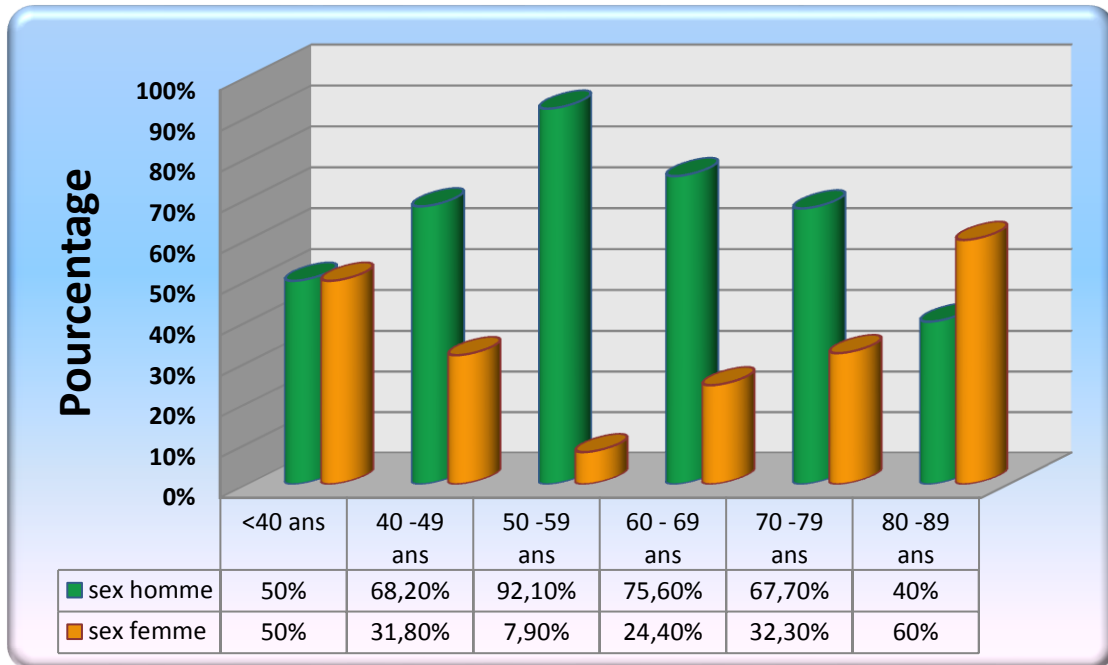


Figure 21 : Répartition de la population selon le sexe et les tranches d'âges.

D. Motifs d'hospitalisation des cas de MM

Le **tableau III** et la **figure 22** regroupent les différents signes révélateurs, cliniques et/ou biologiques, qui constituent très souvent des motifs d'hospitalisation, ainsi que leurs fréquences dans la population étudiée.

Ces signes sont dominés par les douleurs osseuses et l'altération de l'état général, qui représentent plus de la moitié des cas. Des anomalies biologiques (anémie, hypercalcémie, accélération de la VS, hyperprotidémie...) et l'insuffisance rénale (IR) sont également fréquentes comme circonstances de découverte dans la présente étude.

Tableau III: Motifs d'hospitalisation au cours du MM.

<i>Motifs d'hospitalisation</i>	<i>n</i>	<i>%</i>
Douleur osseuse	68	47.2
AEG	17	11.8
Suivie du MM	16	11.1
Insuffisance rénale	14	9.7
Anomalies biologiques	12	8.3
Autres (syndrome néphrotique, AVC, paresthésie..)	8	5.6
Maladies rhumatismales	7	4.9
Manquants	2	1.4
Total	144	100

n : Nombre de patients

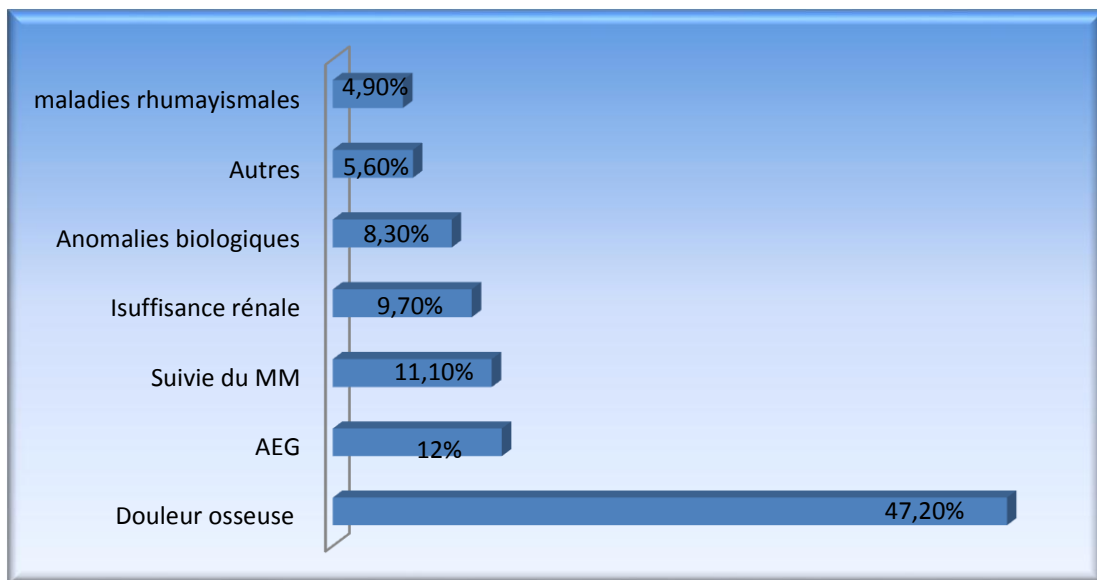


Figure 22 : Motifs d'hospitalisation au cours du MM

E. Formes cliniques du MM

Les 144 observations de notre cohorte se répartissent, comme l'illustre bien la **figure 23** en six catégories selon les formes cliniques du MM :

- MM à Ig complète (n=103)
- MCL (n=32)
- MNE (n=3)
- MNS (n=1)
- Plasmocytome (n=2)
- Leucémie à Plasmocytes (n=3)

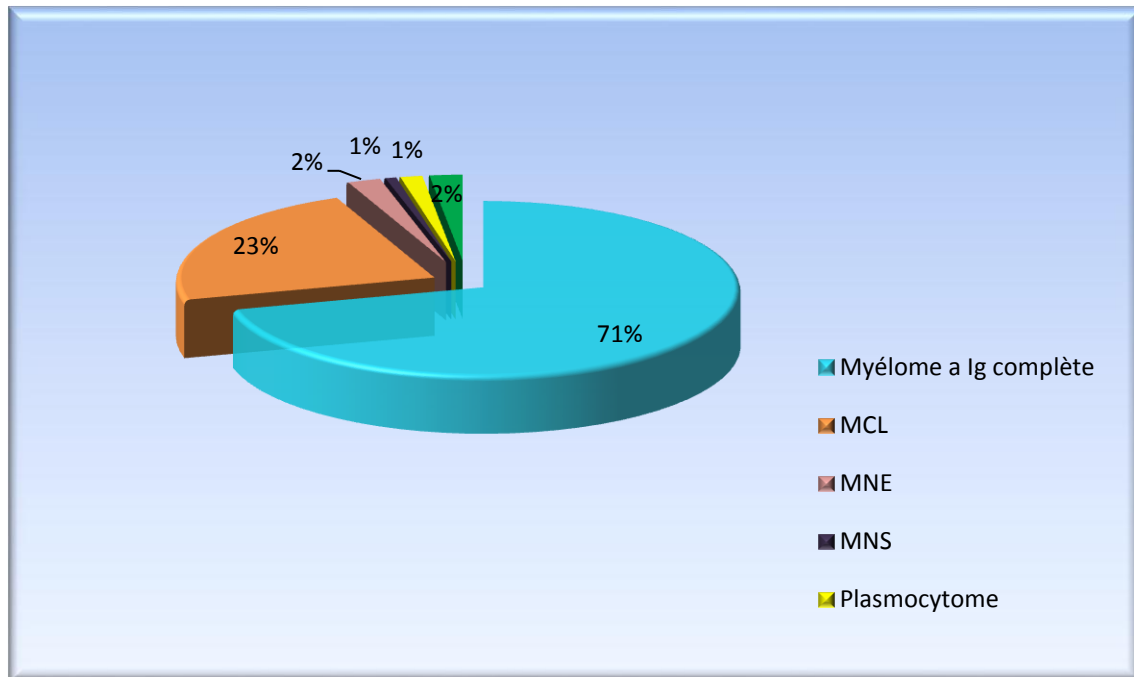


Figure 23 : Répartition des cas de MM selon les formes cliniques.

II. EXPLORATIONS BIOCHIMIQUES

A. Protidémie

Le taux moyen des protides totaux sériques dans notre série est de **84 g/l ± 23.41**, avec des extrêmes de **37 à 150g/l**. La protidémie est retrouvée augmentée dans **48.60%** des cas, basse dans **18.30%** des cas (22 cas de MCL, 4 cas de myélome à plasmocytes non sécrétant ou non excrétant,) et normale dans **33.10%** des cas (**tableau IV**).

Tableau IV: Répartition de la protidémie au cours du MM

Protidémie	Augmentée	Basse	Normale	Total
Nombre de cas	69	26	47	142
Pourcentage %	48.6	18.3	33.1	100

Par ailleurs, dans le groupe de MM à Ig complète, la protidémie moyenne est retrouvée significativement (**p<0.001**) plus augmentée que dans le groupe du MCL (**91.47 g/l ±21.42** versus **63.13 g/l ±13.14**), comme le montre bien le **tableau V**.

Tableau V : Résultats de la protidémie dans le MM à Ig complète et le MCL.

<i>Taux de PT (g/l)</i>	<i>MM à Ig complète</i>	<i>MCL</i>	<i>p</i>
Moyenne	91.47	63.13	< 0,001
Ecart type	21.42	13.14	
minimum	55.00	37.00	
maximum	150.00	97.00	

B. Caractéristiques électrophorétiques et immuno-chimiques

1. *Electrophorèse des protéines sériques*

Un pic, d'importance variable est objectivé chez **112** patients soit **77.80%** des cas. Il est chiffré à **37.89±22.13** g/l (extrêmes : 4.82 -114)

Le pic d'allure monoclonale est principalement situé au niveau de la zone γ (n= **80**, soit **71.40%** versus n=32 soit **28.60%** seulement au niveau de la zone β). L'absence de pic monoclonal a été notée dans **32** cas de MM soit **22.20%** des cas (**28** cas de MCL, **4** cas de MNS ou MNE) où elle est retrouvée associée chez 18 patients à une hypogammaglobulinémie (18/32).

Par ailleurs, dans le groupe de MM à Ig complète, le taux de pic moyen est retrouvé significativement ($p<0.001$) plus augmentée que dans le groupe du MCL (**39,31** g/l ± 21.65 versus **8.73** g/l ± 6.24), comme le montre bien le **tableau VI**.

Tableau VI: Taux du pic monoclonal dans le MM à Ig complète et le MCL.

<i>Taux du pic (g/l)</i>	<i>MM à Ig complète</i>	<i>MCL</i>	<i>p</i>
Moyenne	39.31	8.73	< 0,001
Ecart type	21.65	6.24	

2. Résultats de l'immunotypage

2.1 Distribution isotypique des cas de MM

La répartition isotypique des cas de MM de la série étudiée selon la classe et le type du composant monoclonal figure dans le **tableau VII** et est illustrée par les **figures 24, 25** et **26**.

Tableau VII : Distribution isotypique des cas de MM.

	n	%	κ (n₁)	λ (n₂)	κ/λ (n₁/n₂)
IgG	74	51.4	45	29	1.55
IgA	32	22,2	17	15	1.13
CLL	32	22.2	10	22	0.45
I .Biclonale¹	2	1.4	2	0	2
NS²ou NE³	4	2.8	-	-	-
Total	144	100	-	-	-

¹ : Immunoglobuline biclonale

² : Non sécrétant

³ : Non excréteur

n : Nombre de patient

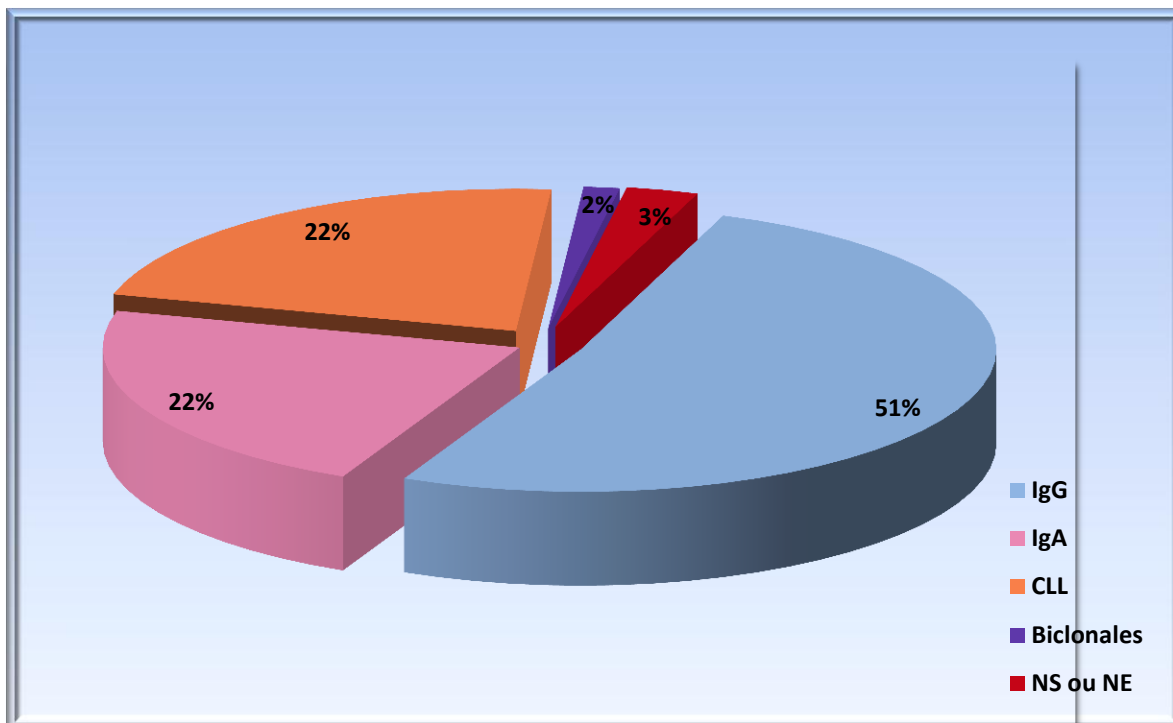


Figure 24: Répartition des cas de MM selon la classe d'Ig.

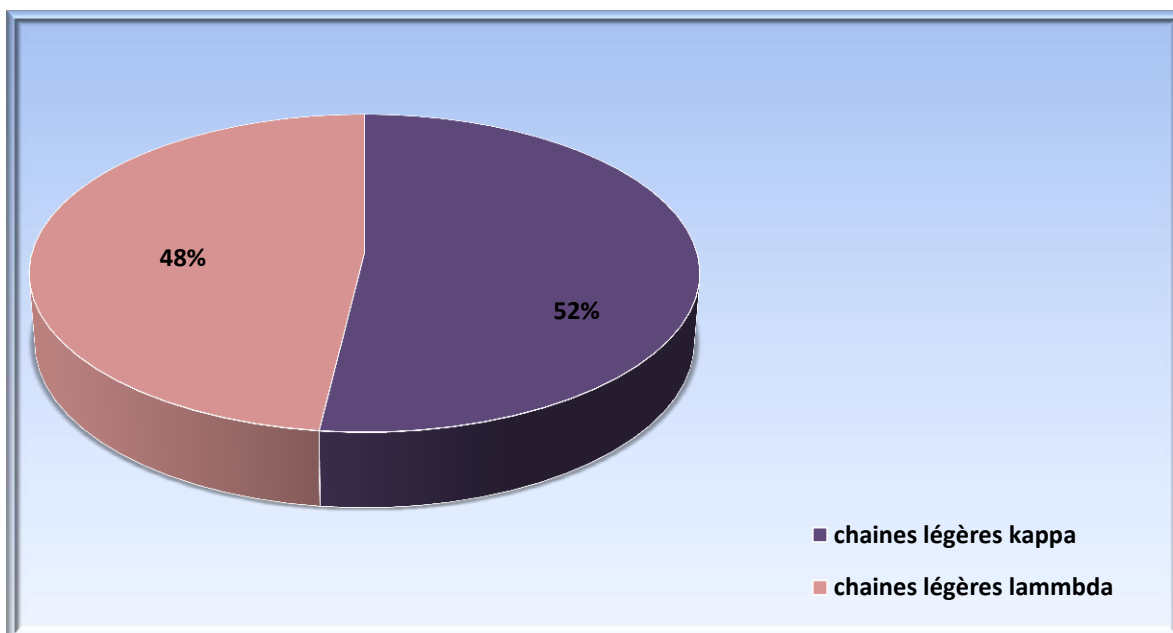


Figure 25 : Répartition des cas de MM selon le type d'Ig.

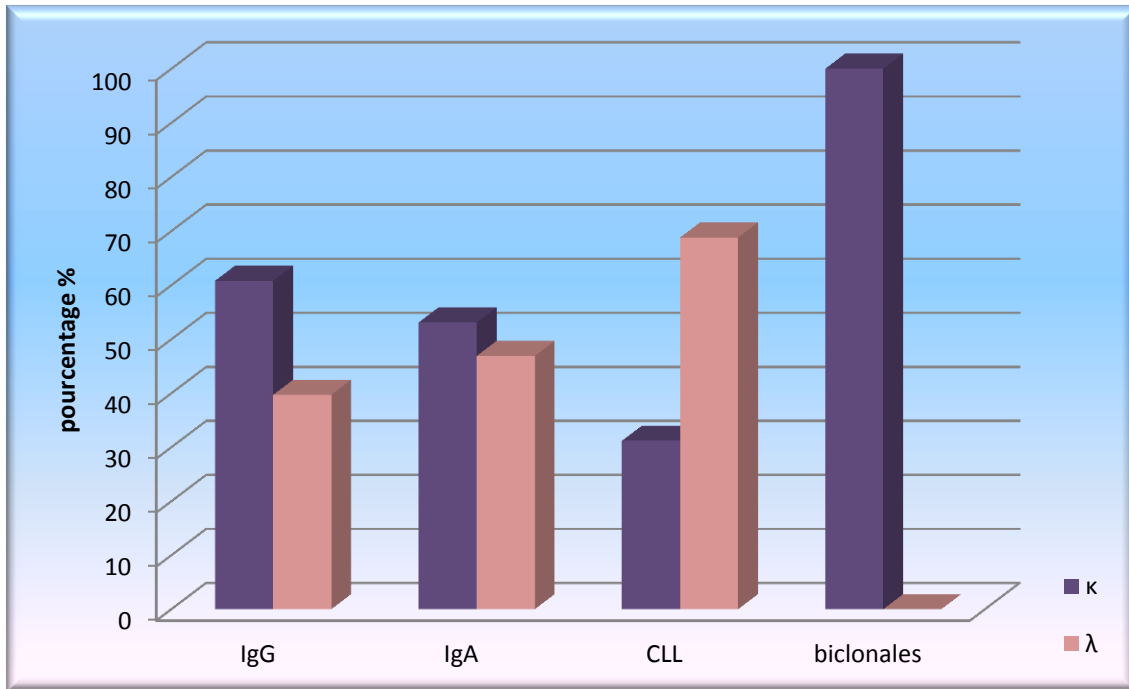


Figure 26 : Distribution isotypique des cas de MM.

Les résultats présentés objectivent la prédominance de l'isotype IgG qui représente à lui seul la moitié des cas (**51.4%**). L'isotype IgA et les CLL viennent en deuxième position avec un pourcentage de **22.20%** chacun, suivi des NE ou NS (**2.8%**) et des biclonales qui représentent un pourcentage de **1.4%**.

Par ailleurs, les chaînes légères kappa semblent majoritaires (**51.9%**). La chaîne légère kappa (**70 cas**) est un peu plus représentée que la chaîne légère lambda (**65 cas**) avec un rapport κ/λ de **1.07**.

2.2 Répartition isotypique selon la zone de migration à l'EPS

Le **tableau VIII** et la **figures 27** précisent la répartition isotypique selon la zone de migration : **71.40%** des Igm sont révélées par un pic dans la zone des γ -globulines et **28.60%** le sont dans la zone des β -globulines.

On constate, par ailleurs, que la zone γ est le secteur de migration privilégiée des IgG (95.9%), des biclonales (100%), alors que les IgA migrent très souvent dans la zone β (84.4% des cas). Ces résultats sont statistiquement significatifs ($p < 0,001$).

Tableau VIII : Répartition isotypique selon la zone de migration.

Isotype	Zone β		Zone γ		Significativité
	n	%	n	%	
IgG	3	4.1	71	95.9	p < 0.001
IgA	27	84.4	5	15.6	
κ ou λ	2	50	2	50	
I.Biclonales	0	0	2	100	
Total (112)	32	28.6	80	71.4	

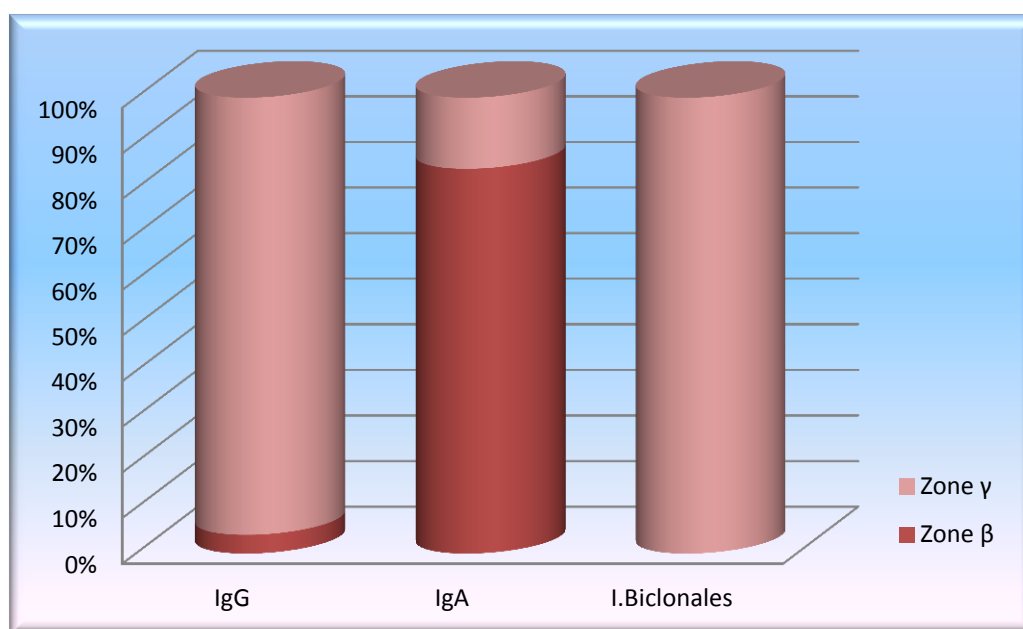


Figure 27 : Répartition isotypique des cas de MM selon la zone de migration de l'Igm.

3. EPS comparée à l'IF

Nous avons comparé la mise en évidence ou non du composant monoclonal par l'EPS selon le résultat de l'immunotypage.

Nous retrouvons cette mise en évidence plus difficile dans le cas des CLLm : 28 faux négatifs sur 32 (soit 87.5 %), comme le souligne les résultats reportés dans le **tableau IX**.

Tableau IX : Répartition par classe d'Ig du résultat de l'EPS.

	<i>EPS positive</i>		<i>EPS négative</i>		<i>Total par classe d'Ig</i>
	n	%	n	%	n
IgG	74	100	0	0	74
IgA	32	100	0	0	32
κ ou λ libre	4	12.5	28	87.5	32
I.Biclonaux	2	100	0	0	2
NS /NE	0	0	4	100	4

Par ailleurs, nous avons considéré l'immunotypage (IF/ IS), comme technique de référence. Dans 25 cas d'IF positives (25/137), l'EPS était négative. Les deux techniques se sont révélées négatives dans les 4 cas de myélome NS ou NE et trois cas de MCL. Alors qu'il n'y avait pas de faux positifs (**tableau X**).

Tableau X: Résultats de l'électrophorèse par rapport à l'IF

	<i>IF positive</i>	<i>IF négative</i>	<i>Total</i>
EPS (+)	112	0	112
EPS (-)	25	7	32
Total	137	7	144

Il en résulte pour L'EPS :

- Une Sensibilité¹ de **81.8%**,
- Une Spécificité² de **100%**,

¹: $112/137 \times 100 = 81.8\%$

²: $7/7 \times 100 = 100\%$.

4. Exploitation des résultats du dosage pondéral

4.1 Taux d'Igm

Les résultats du dosage pondéral des Ig, réalisé pour 92 patients de la cohorte étudiée (**tableau XI**), ont objectivé une augmentation du taux de l'Igm G (**42.3%**) et celui de l'Igm A (**24.5 %**), respectivement dans le myélome à IgG et IgA.

Tableau XI : Taux sérique moyen, et valeurs extrêmes de l'Igm.

<i>Valeurs</i>	<i>IgA(g/l)</i>	<i>IgG(g/l)</i>
m	9.56	21.22
VE	[0.4 - 71.2]	[1,51 - 115]

m : moyenne, VE : valeurs extrêmes

4.2 Dosage des Ig polyclonales

Dans le **tableau XII** sont présentés les résultats de cette analyse. On note au cours du MM une répression de synthèse des Ig polyclonales, plus accentuée dans le MCL avec un pourcentage de **91.3%**, **75.5%** dans le MM à Ig G et **75** dans le MM à Ig A.

Tableau XII: Fréquence de la répression de synthèse des Ig polyclonales.

<i>Isotype</i>	<i>Répression de synthèse (n^1/n^2)</i>	<i>% de la répression</i>	<i>Résultat normal (%)</i>
IgG	37/49	75.5	24.4
IgA	15/20	75	25
CLL	21/23	91.3	8.7

n^1 : Tous les cas qui présentent une répression de synthèse d'une ou des 2 classes d'Ig polyclonales

n^2 : L'ensemble des cas pour lesquels un dosage pondéral des Ig polyclonales est réalisé

4.3 Rapport κ/λ : Sensibilité et spécificité par rapport à l'IF

Les critères pour les limites du rapport κ/λ sont ceux établis dans une grande étude internationale multicentrique [40] :

- ◆ κ/λ est négatif quand $1.29 \leq \kappa/\lambda \leq 2.61$,
- ◆ κ/λ est positif si $\kappa/\lambda < 1.29$ ou $\kappa/\lambda > 2.61$.

En considérant l'IF comme référence, les résultats donnés par le **tableau XIII** montrent pour ce dosage :

- Une Sensibilité (59/65) de **90.76%**,
- Une Spécificité (2/2) de **100%**

Tableau XIII : Résultat du rapport κ/λ par rapport à l'IF sérique.

	IF (+)	IF (-)	Total
Rapport κ/λ (+)	59	0	59
Rapport κ/λ (-)	6	2	8
Total	65	2	67

5. Protéinurie de Bence Jones

La PBJ a été recherchée chez **125** sujets de la série étudiée, par la technique d'IF urinaire, au moment du diagnostic.

Elle s'est révélée positive chez **76** patients, soit **60.8%**, négative dans **49** cas, soit **39.2%**. Comme le montre le **tableau XIV**.

Tableau XIV : Résultat de la protéinurie de Bence Jones.

	PBJ négative	PBJ positive		Total
		Chaînes légères kappa	Chaînes légères lambda	
Nombre	49	36	40	125
Pourcentage	39.2%	47.3 %	52.7%	100 %

III. AUTRES PARAMETRES BIOLOGIQUES

A. La vitesse de sédimentation

Le taux moyen de la Vs dans notre série est de **67.02 mm/h \pm 44.46**, avec des extrêmes de **3 à 177 mm/h**. La VS est accélérée dans **94 cas soit 86.20 %**.

B. L'anémie

Une anémie normochrome normocytaire arégénérative a été objectivée dans **79.20%** des cas de MM.

C. La calcémie

La calcémie corrigée par rapport au taux de protides, oscillait entre des valeurs extrêmes allant de **49 à 163 mg/l**, alors que le taux moyen est de **99.84 mg/l \pm 19.36**.

L'hypercalcémie a été notée dans **66 cas soit 56.40 %**. Dans la majorité des cas, elle a été retrouvée supérieure à **120 mg/l**.

D. La fonction rénale

Une insuffisance rénale (IR), attestée par une créatininémie > 20 mg/l est objectivée chez **65 patients atteints de MM soit 47.10%**.

D'autre part, parmi les 32 patients présentant un MCL, **23 (76.7%)** avaient une IR. Dans le groupe des patients atteints de MM à Ig complète (n=104), **42 cas (32 cas de MM à IgG, 8 cas de MM à IgA, 2 cas à I. biclonales) soit 40.4%** présentaient une IR.

IV. ASPECT PRONOSTIQUE

A. Classification pronostique des cas de MM selon Durie et Salmon

Dans la présente série, les cas de MM (131/144) se répartissaient selon les critères pronostiques de Durie et Salmon, comme suit :

- ✚ Stade IA : 4 cas,
- ✚ Stade IIA : 16 cas,
- ✚ Stade IIIA : 45 cas,
- ✚ Stade IB : 1 cas,
- ✚ Stade IIB : 10 cas,
- ✚ Stade IIIB : 55 cas

La *figure 28* permet de mieux illustrer cette répartition.

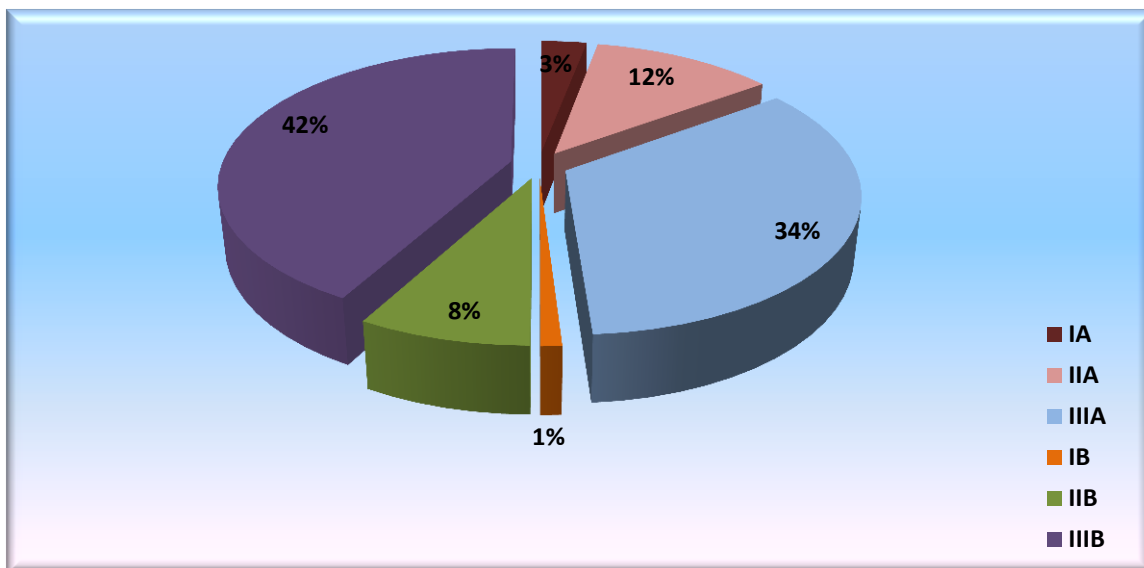


Figure 28 : Résultat de la classification pronostique des cas de MM (Durie et Salmon).

D'après ce graphique, on constate que plus des $\frac{3}{4}$ (76%) des cas de myélome de notre série, sont classés stade III (A ou B). La majorité des cas de MCL (78.6%) sont à ce stade terminal (**tableau XV**). La différence dans la répartition des stades est statistiquement significative ($p < 0.001$) entre les MM à Ig complète et les autres myélomes (MCL, MNS et MNE).

Tableau XV: Etude comparative des résultats de la classification de Durie et Salmon dans le MM à Ig complète, le MCL, MNS et MNE.

Stade du myélome	I	IIA	IIB	IIIA	IIIB	total
M à Ig complète	5	10	6	42	36	99
MCL	0	3	3	3	19	28
MNS et MNE	0	3	1	0	0	4
Total	5	16	10	45	55	131

B. Facteurs pronostiques (tableaux XVI, XVII, XVIII et XIX)

■ CRP

La CRP a été dosée chez 95 patients, elle est retrouvée élevée, en dehors de toute infection, dans 76 cas soit 80% des cas.

■ β_2 micro-globulinémie

81 patients avaient bénéficié du dosage de ce marqueur qui s'est révélé augmenté dans 70.4% des cas (n= 57).

Tableau XVI: Taux moyen et valeurs extrêmes de la CRP et de la β_2 microglobuline.

Facteurs pronostiques	moyenne	VE
CRP (mg/l)	42.392	[0.006 - 317]
β_2 micro-globulinémie (mg/l)	17.645	[1.2 - 325]

VE : Valeurs extrêmes

Tableau XVII: Répartition des facteurs pronostiques.

Facteurs pronostiques	Nombre de malades	Pourcentage valide
Taux normal de la β_2 M et de la CRP	8	12.5
Taux normal de la CRP + élévation de la β_2 M	7	10.9
Taux normal de la β_2 M + élévation de la CRP	13	20.3
Elévation de la CRP + élévation de la β_2 M	36	56.3
manquant	80	
totale	144	100

β_2 M : β_2 microglobuline

Le **tableau XVII** montre que plus de la moitié des patients (**56.3%**) cumulent les deux facteurs de mauvais pronostic à savoir la CRP et la β_2 microglobuline.

Tableau XVIII: Répartition des facteurs pronostiques en fonction des tranches d'âge.

Tranches D'âge	Facteurs pronostiques					Total
	β_2 M (N) + CRP (N)	β_2 M >> + CRP (N)	β_2 M (N) + CRP >>	CRP >> + β_2 M >>		
< 40	Nombre	0	0	1	2	3
	Pourcentage %	0	0	33.3	66.7	100
40-59	nombre	5	2	3	20	30
	Pourcentage %	16.6	6.6	10	66.8	100
≥ 60	nombre	3	5	8	14	30
	Pourcentage %	10	16.6	26.6	46.8	100
Total	nombre	8	7	12	36	63
	Pourcentage %	12.7	11.2	19.0	57.1	100

N : Taux normal.

>> : Taux élevé.

β_2 M : β_2 microglobuline.

Tableau XIX: Lien entre facteurs pronostiques et stade de la maladie.

			Facteurs pronostiques				
			$\beta_2 + \text{CRP}$ (N)	$\beta_2 >>$ + CRP (N)	β_2 (N) + CRP >>	CRP+ β_2 >>	Total
Stade de la maladie	I	nombre	0	0	2	0	2
		Pourcentage %	0	0	100	0	100
	II	nombre	0	1	4	4	9
		Pourcentage %	0	11.12	44.44	44.44	100
	III	nombre	7	5	7	30	49
		Pourcentage %	14.29	10.20	14.29	61.22	100
	Total	nombre	7	6	13	34	60
		Pourcentage %	11.7	10	21.7	56.6	100

N : Taux normal.

>> : Taux élevé.

β_2 : β_2 microglobuline.

L'association entre les facteurs de mauvais pronostic et les tranches d'âge et entre les facteurs de mauvais pronostic et le stade de la maladie a été significative avec respectivement $p= 0.027$ et $p=0.003$.

Pour toutes les tranches d'âge, nous constatons une augmentation concomitante de ces deux facteurs pronostiques. Cette élévation prédomine dans la tranche d'âge entre 40 et 59 ans (66.8%).

Ce même constat (augmentation concomitante de ces deux facteurs pronostiques) est aussi souligné pour le Stade III.

V. REPARTITION DES CAS DE MM SELON LES SERVICES CLINIQUES

Le **tableau XX** et la **figure 29** reflètent le résultat de cette répartition.

Tableau XX : Répartition des cas de MM par service.

Service clinique	Nombre de cas	Pourcentage valide
Médecine interne	46	43.8
Hématologie clinique	31	29.5
CRRF	11	10.5
Néphrologie	9	8.6
Neurologie	4	3.8
Réanimation	2	1.9
ORL	1	1
Pneumologie	1	1
Manquants	39	
Total	144	100

CRRF : centre de rhumatologie et de rééducation fonctionnelle

Le premier point à signaler pour cette cohorte est la diversité des services cliniques dont sont originaires les cas étudiés.

Nous avons ainsi pu dénombrer les différents services prescripteurs dont 3 sont principaux puisqu'ils représentent près de **83.8 %** des cas: médecine interne, hématologie clinique et CRRF.

Le service de médecine interne à lui seul, rassemble près de la moitié des cas admis à l'HMIMV.

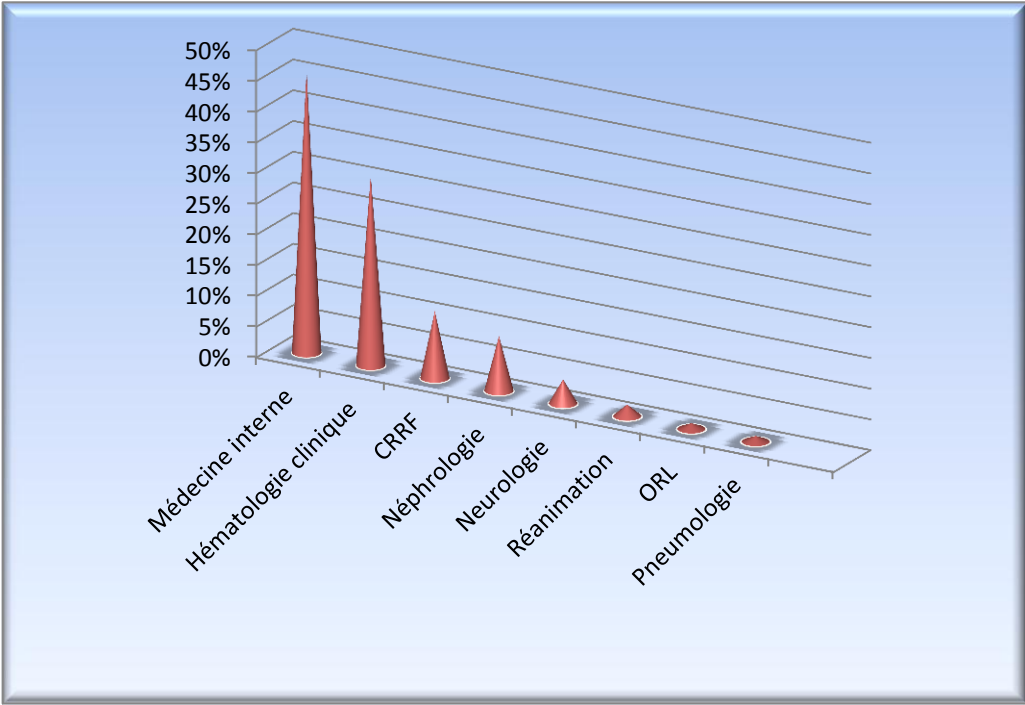


Figure 29: Répartition des cas de MM par service.



Discussion

I. DISCUSSION GENERALE

A. Définition et épidémiologie

Les gammopathies monoclonales constituent un groupe hétérogène de maladies caractérisées par la prolifération incontrôlée de plasmocytes avec surproduction de protéines monoclonales.

Elles peuvent être classées en deux groupes :

⊗ Gammopathies monoclonales malignes dont le MM représente le pourcentage le plus important,

⊗ Gammopathie monoclonales de signification indéterminée (d'apparence bénigne) qui peuvent précéder l'état du MM [41].

Le MM représente un petit pourcentage de tous les cancers, mais les coûts qui lui sont associés sont parmi les plus élevés. En outre, il a été estimé que parmi les 1.437.180 nouveaux cas de cancer en 2008, environ 19.920 personnes ont été étiquetés comme porteurs de MM [42].

L'American Cancer Society estime que 20 180 nouveau cas de MM ont été diagnostiqués au cours de l'année 2010 [43].

L'incidence de cette pathologie en Europe est de 4.5-6.00/100 000 habitant/an [44], alors qu'aux Etats-Unis elle est de 4,3 pour 100 000 habitant [42]. Il n'existe pas de chiffre précis concernant notre pays, le Maroc [45].

Le plus haut taux de prévalence se produit chez les Afro-Américains, et les sujets des Iles du pacifique. Les Caucasiens d'Europe et d'Amérique du Nord ont des incidences de MM intermédiaires, et les Asiatiques des incidences faibles [42].

D'une façon générale, l'incidence augmente rapidement avec l'âge. Les hommes (7 pour 100.000 habitants) sont plus souvent atteints que les femmes (4,5 pour 100.000 habitants), avec un âge médian au moment du diagnostic entre 63 et 70 ans [42,44].

Le MM représente 19% des décès dus aux hémopathies malignes, et 2% de tous les cancers[43].

Dans les pays très médicalisés, il n'existe pas d'augmentation récente de l'incidence, mais l'impact du MM en termes de santé publique augmentera dans les années à venir, du fait du vieillissement de la population [46].

De multiples publications ont été consacrées aux facteurs de risque du MM, avec des conclusions souvent incertaines et controversées. Seul facteur de risque clairement identifié est l'exposition aux radiations ionisantes, et aux pesticides [46].

Des cas familiaux avec un MM ont été rapportés, ce qui suggère la prédisposition génétique possible. Ces facteurs de prédisposition génétique sont en cours d'évaluation [43,47].

B. Physiopathologie (Rappel)

Depuis une dizaine d'années, plusieurs aspects de la physiopathologie du MM sont mieux connus, en particulier l'oncogenèse, le rôle des cytokines et de l'environnement médullaires dans la survie et la prolifération des cellules myélomateuses et la compréhension des mécanismes de l'ostéopathie.

La cellule reconnue cytologiquement comme tumorale dans le MM est le plasmocyte qui prolifère dans la MO. Le phénotype du plasmocyte tumoral est un intermédiaire entre le stade plasmablastique et plasmocytaire mature. Les

plasmocytes malins expriment tous la même chaîne légère et la même chaîne lourde à leur surface, et sécrètent dans le sérum une Ig toujours identique.

C'est de cette identité structurale que découle l'identité isotypique et de charge responsable de l'allure monoclonale du pic à l'EPS [4].

1. Oncogenèse du MM

L'oncogenèse du MM a été décrite comme étant un modèle multi-étape comprenant 5 stades : genèse à partir d'une cellule B du centre germinal, apparition d'une gammopathie monoclonale de signification indéterminée (MGUS) pouvant évoluer vers un MM intramédullaire (incidence de 1% par an), lequel peut progresser vers une forme de MM extramédullaire (les leucémies à plasmocytes : PCL ou autre localisations), stade à partir duquel les lignées de MM (HMCLs) sont obtenues. Dans d'autres cas avant que les MGUS progressent vers un MM intramédullaire, ils peuvent donner une forme de myélome dormant ou indolent ou le Smoldering multiple myeloma [48].
(figure 30)

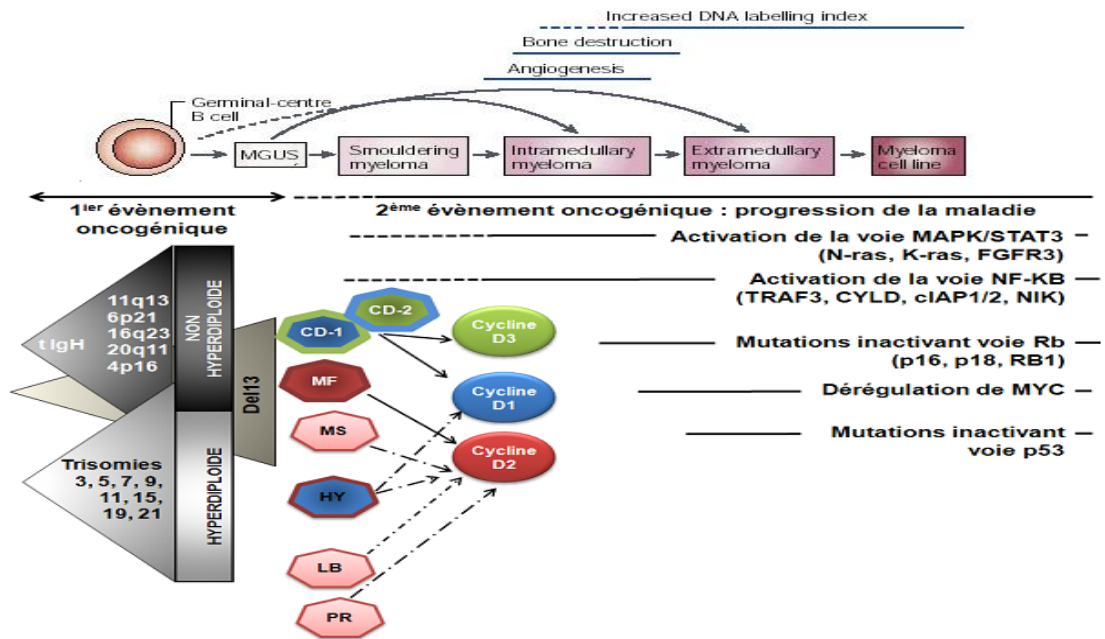


Figure 30 : L'oncogénèse moléculaire du MM [49].

Les évènements oncogéniques du MM sont représentés en fonction des stades de la maladie et de la classification moléculaire.

Le premier évènement oncogénique, précoce dans la pathologie, est commun au MGUS et MM. Il comprend 2 catégories : les translocations de l'IgH (t IgH) ou les trisomies. La délétion du chromosome 13 (del13) peut se produire dans les 2 groupes.

Le second évènement (translocations secondaires IgH et c-myc, mutation RAS et p53...), présent majoritairement dans les MM, a la même prévalence dans les 2 groupes du premier évènement.

La classification moléculaire divise 7 groupes de MM en fonction des anomalies caryotypiques survenues à l'issue du premier évènement oncogénique. Ces groupes convergent dans leur conséquence : la dérégulation des gènes des cyclines D qui sont les « initiateurs » de l'oncogénèse du MM

2. Les anomalies cytogénétiques du MM

Le MM est une maladie hétérogène, caractérisée par de nombreuses anomalies cytogénétiques complexes numériques et structurales qui possèdent, de ce fait, des profils d'expression de gènes différents entre patients. De même, la démonstration de la très grande fréquence des réarrangements illégitimes du gène codant pour les chaînes lourdes d'Ig (IgH) (heavy Ig) dans les lignées cellulaires de MM (LCMM) a permis d'identifier de nouvelles translocations récurrentes dans cette pathologie.

Ces anomalies cytogénétiques peuvent être détectées par des techniques d'hybridation in situ en fluorescence (FISH) sur des cellules non proliférantes [50,51]. Ce qui a permis de dresser un « catalogue » assez précis des anomalies chromosomiques les plus fréquemment rencontrées (**Tableau XXI**).

Tableau XXI : Classification moléculaire cytogénétique proposée par l'International Myeloma Working Group (Fonseca et al.) [52].

	% Patients	Principales caractéristiques
Hyperdiploïde	45	Meilleur pronostic, patients âgés, IgG-κ
Non Hyperdiploïde	40	Agressif, IgA λ, patients plus jeunes
Translocation cycline D	18	
t(11 ;14)	16	Surexpression de la cycline D1, bon pronostic, lésions osseuses
t(6 ;14)	2	
t(12 ;14)	<1	Rare
Translocation MMSET	15	
t(4 ;14)	15	Surexpression MMSET, surexpression de FGFR3 dans 75% des cas, mauvais pronostic avec thérapies conventionnelles, lésions osseuses moins fréquentes
Translocation MAF	8	Agressif
t(14 ;16)	5	
t(14 ;20)	2	
t(8 ;14)	1	
Non classé	15	Divers sous types

➡ *Translocation impliquant la région 14q32 [51]*

Les translocations chromosomiques impliquant le locus des chaînes lourdes d'Ig (IgH), localisé sur le chromosome 14 (14q32) sont fréquentes, avec pour conséquence la dérégulation de l'expression des gènes situés dans la région de cassure du chromosome partenaire. À ce jour, plus de 30 régions chromosomiques ont été rapportées. Néanmoins, seules certaines d'entre elles paraissent réellement récurrentes :

■ La *t(11;14) (q13 ; q32)* dérégule le gène *CCND1*, conduisant à une hyperexpression de la cycline D1 (gènes favorisant le cycle cellulaire) (*figure31*)

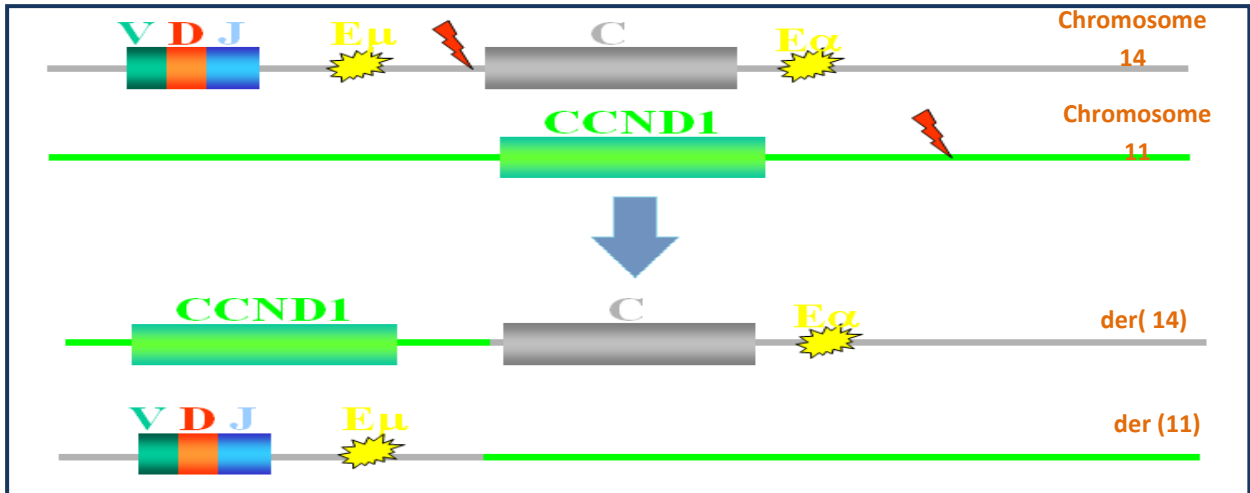
■ La *t(4;14) (p16 ;q32)* entraîne la dérégulation de deux gènes générant leur surexpression (*figure 32*) :

➤ Le gène *FGFR3* (fibroblast growth factor receptor 3), situé en position distale (télomérique) codant pour une protéine (récepteur de facteur de croissance des fibroblastes 3) jouant un rôle important dans le processus cellulaire.

➤ le gène *MMSET* (multiple myeloma set domain) comporte un domaine SET, qui serait impliqué dans la régulation de la conformation chromatinienne.

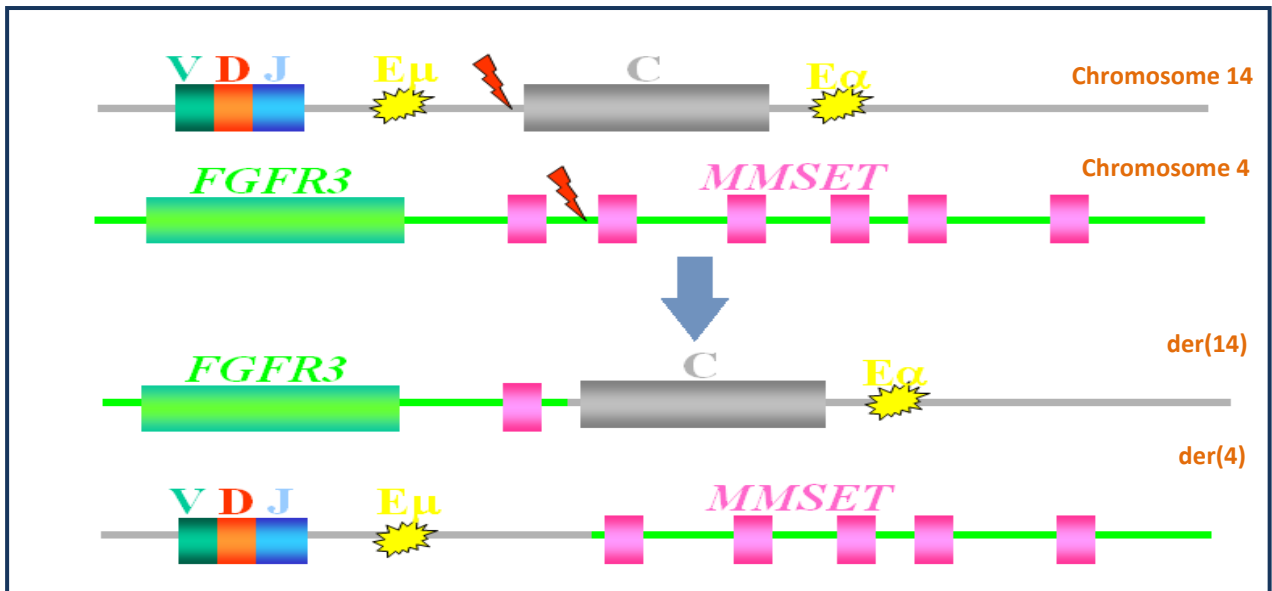
■ La *t(14;16) (q32 ;q23)* dérégule l'oncogène *MAF* en le déplaçant sur le der(14) (dérivé du chromosome 14).

■ La *t(6 ;14) (p21 ;q32)* entraînant la surexpression des cycline D3.



der : Dérivé du chromosome

Figure 31 : $t(11, 14)$: délocalisation du gène *CCND1* en 14q32 hyperexpression cycline D1 [53].



der : Dérivé du chromosome

Figure 32: $t(4,14)$: délocalisation du gène *FGFR3* en 14q32, formation d'un gène de fusion *IgH-MMSET* [53].

➡ *Hyperdiploïdie* [51]

C'est une anomalie chromosomique qui n'implique pas de translocation au niveau d'un locus Ig mais résulte de multiples *trisomies* impliquant les chromosomes **3, 5, 7, 11, 15, 19 et 21**. Ce mécanisme est peu connu.

Ces anomalies chromosomiques décrites sont observé également dans les cellules des patients atteints de MGUS. Ce premier événement oncogénique commun au MGUS et MM permet d'initier l'oncogenèse qui va progresser par le biais d'autres aberrations chromosomiques durant l'évolution de la maladie.

Les anomalies cytogénétiques issues du premier évènement oncogénique permettent d'identifier 2 voies de pathogenèse différentes qui se rejoignent partiellement :

-Cas des *MM non hyperdiploïdes (NHRD)*, associés principalement à une translocation récurrente de l'IgH (> 85%).

-Cas des *MM hyperdiploïdes (HRD)* associés, majoritairement à des trisomies multiples et une incidence de translocation de l'IgH plus faible (< 30%) [2].

➡ *Des anomalies de nombre* peuvent occasionner la perte de gènes suppresseurs de tumeurs, comme c'est le cas dans une aberration chromosomique essentielle, la délétion totale ou partielle (à la bande 13q 14) du chromosome 13 [2].

➡ *Les anomalies de Myc* sont absentes ou rares dans les MGUS mais sont décrites dans le cas de MM intramédullaire, 45% des formes de MM extramédullaire et presque 90% des HMCLs (Human myeloma cell line). La dérégulation de myc représente donc un évènement très tardif de la progression.

Ces anomalies sont très hétérogènes mais sont majoritairement des réarrangements complexes ou insertions impliquant 3 chromosomes différents [2].

Ces différentes aberrations cytogénétiques entraînent des progressions plus ou moins rapides de la maladie et, de ce fait, des survies différentes [2].

3. Environnement médullaire du MM

Le microenvironnement médullaire comprend une population hétérogène de cellules et un compartiment extracellulaire, le tout étant organisé en une architecture complexe. Les cellules du MM (MMC), localisées au sein de la moelle osseuse, coexistent et interagissent avec les protéines de la matrice extracellulaire et le compartiment non hématopoïétique.

L'interaction entre les cellules myélomateuses et l'environnement médullaire favorise la production de cytokines par les cellules tumorales elles-mêmes et par les cellules de l'environnement. Ces facteurs, présents à de fortes concentrations dans la MO, vont permettre la progression du clone tumoral. Plus d'une quinzaine de facteurs de croissance myélomateux ont été identifiés, mais le plus important sera l'interleukine-6 (IL-6) qui a un rôle capital dans la survie et la prolifération des plasmocytes tumoraux [54].

4. Lésions osseuses dans le MM

Les lésions osseuses sont une des principales manifestations cliniques du MM. L'os est un tissu en renouvellement constant. A l'état normal, le remodelage osseux résulte d'un équilibre entre les ostéoclastes (OC), responsables de la résorption osseuse et les ostéoblastes (OB) qui reconstituent la matrice osseuse. Ces lésions osseuses dans le MM sont dues à un déséquilibre de la balance OC/OB qui provoque une lyse osseuse (*figure33*).

Les cellules de MM entraînent une augmentation de la formation et de l'activité des OC et une inhibition et une diminution du nombre des OB par l'intermédiaire de plusieurs facteurs (*figure 34*) [55].

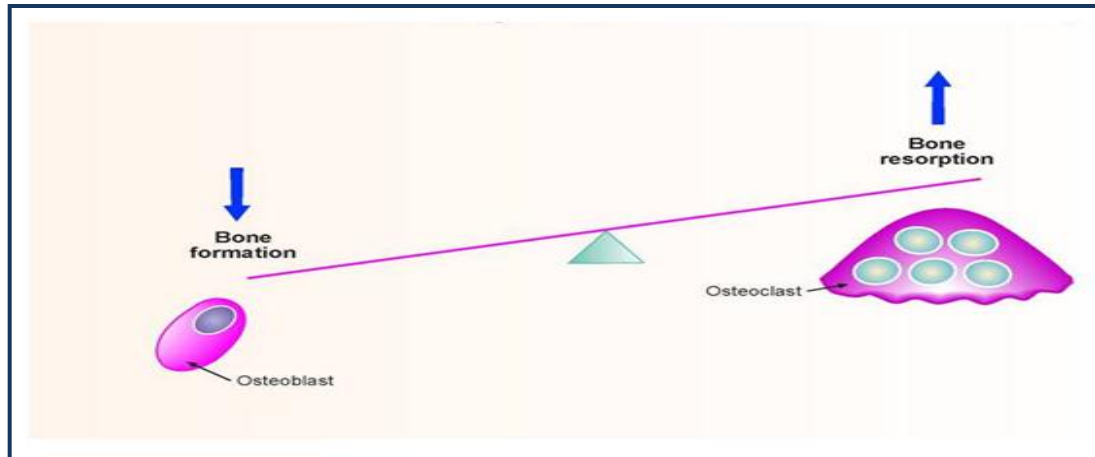


Figure 33: Déséquilibre de la balance ostéoclastes/ostéoblastes dans le MM [56].

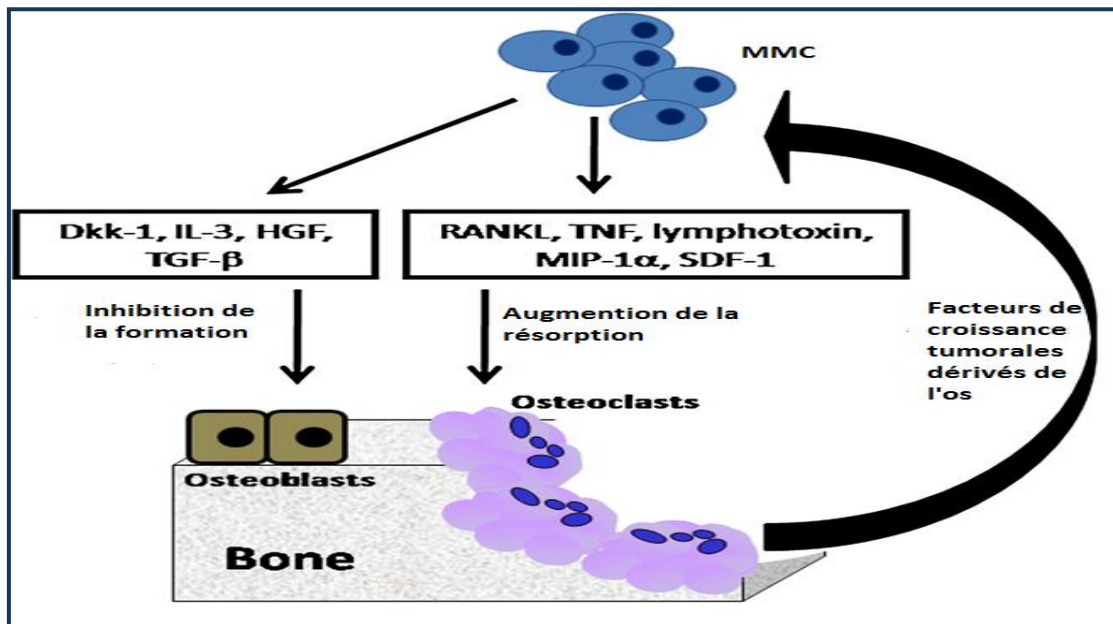


Figure 34 : Facteurs impliqués dans la maladie osseuse du myélome [57].

L'environnement médullaire ainsi en interaction avec les cellules myélomateuses a une grande importance dans la biologie du MM. Au sein de la MO, les MMC vont activer les autres composantes de la MO et créer un environnement favorable à leur migration, survie et prolifération. Du fait de ces interactions, de nombreux facteurs de croissance vont être produits et impliqués dans la progression du clone tumoral. La grande diversité de ces facteurs de croissance rend la biologie du MM complexe [2].

C. Signes cliniques, biologiques et radiologiques

Le diagnostic de MM est évoqué de plus en plus souvent chez un patient asymptomatique, par exemple lors d'un bilan de santé, de l'exploration d'une augmentation de la VS ou suite à la détection d'une anomalie à l'EPS. Lorsque le MM est symptomatique, c'est souvent l'altération de l'état général et les douleurs osseuses qui dominent le tableau clinique.

1. *Signes cliniques* [58]

- ***la symptomatologie osseuse*** : C'est un mode de révélation fréquent de la maladie. Les douleurs de type inflammatoire touchent préférentiellement le rachis (tassements vertébraux avec ou sans compression médullaires) et peuvent résulter de tassement ou fractures pathologiques. Le tableau osseux marque toutes les étapes de la maladie.
- ***Les atteintes rénales*** : Fréquentes au cours du MM, elles varient d'une simple élévation de la créatininémie à un tableau d'IR terminale dès le diagnostic. Les MCL sont particulièrement exposés à ce type de complications.

- **Les infections** : Elles sont l'une des causes majeures de morbidité. Cette fragilité vis-à-vis de l'infection est multifactorielle et résulte de la diminution de l'immunité, avec baisse des Ig polyclonales par inhibition de lymphopoïèse B normale. Le risque infectieux suit l'évolution de la maladie.

2. Signes biologiques

La VS est souvent très augmentée (> 100 mm à la 1^{ère} heure). Hors contexte infectieux ou inflammatoire avéré, elle doit faire évoquer le diagnostic de MM et faire compléter le bilan en ce sens. Parfois, la VS est peu augmentée, voire normale ; c'est le cas dans les MM à Ig D/E, MCL, MNE, ou MNS [59].

L'hémogramme peut être normal, il met fréquemment en évidence une anémie (généralement normochrome, normocytaire, arégénérative), plus rarement une thrombopénie et, de manière exceptionnelle, une neutropénie. Dans de très rares cas, la NFS peut révéler la présence de plasmocytes circulants, signant alors une leucémie à plasmocytes. L'examen du frottis met en évidence des rouleaux érythrocytaires, témoins du composant monoclonal sérique [60].

Le myélogramme (figure 35) est requis pour porter le diagnostic de cette hémopathie. Il permet de mettre en évidence et de quantifier l'infiltration plasmocytaire qui représente plus de 10% des éléments nucléés.

La BOM est indiquée dans tous les cas où le myélogramme semble non informatif ou infructueux [59,60].

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

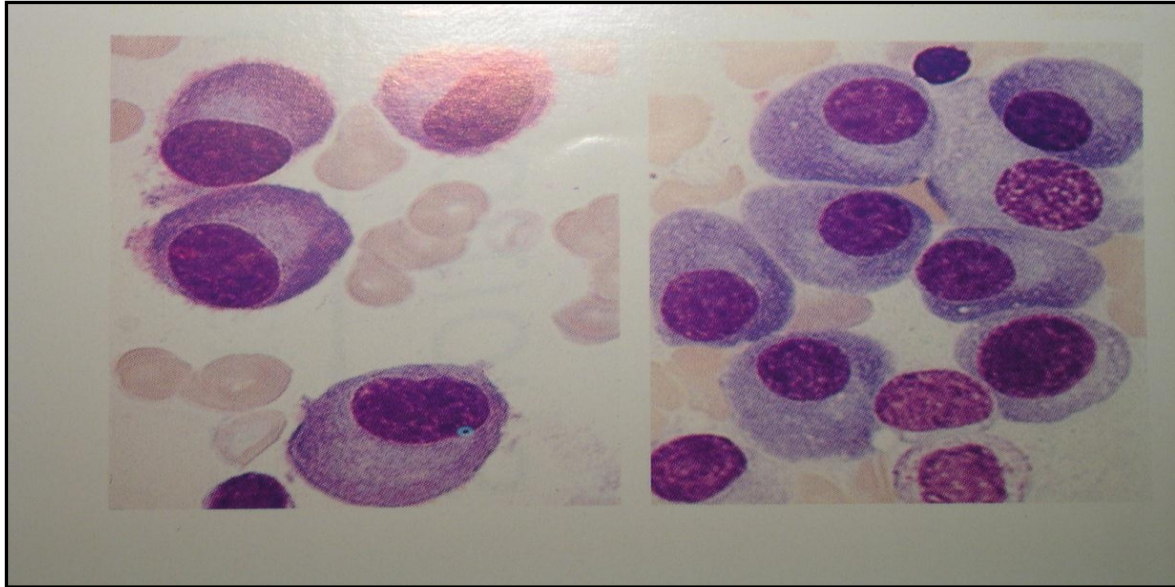


Figure 35 : Résultat du myélogramme illustrant l'existence d'une plasmocytose médullaire avec des éléments dystrophiques (Diagnostic positif du MM. (Laboratoire d'Hématologie de l'HMIMV)

Anomalies protéiques : La protidémie totale est souvent élevée, du fait de l'existence d'une IgM ; pouvant être supérieure à 100g/l.

La réalisation d'une exploration des protéines sériques et urinaires est une étape clé du diagnostic et un élément nécessaire pour la surveillance et l'évaluation de la réponse. Dans 80% des cas, l'EPS met en évidence un pic étroit correspondant à une protéine monoclonale de type IgG ou IgA, migrant le plus souvent dans la zone des gammaglobulines, parfois des β -globulines ou des α_2 globulines. Parfois, il n'existe pas d'aspect de pic étroit à l'EPS qui révèle en outre une hypogammaglobulinémie, une situation qui correspond surtout au MCL (**Figure 36**) ou au myélome de type IgD. Plus rarement, il s'agit d'un MNE ou MNS. Il est également possible de détecter une immunoglobulinopathie biclonale.

L'EPS est complétée par le dosage pondéral des Ig dont la principale indication est l'évaluation du taux des Ig polyclonales (apprécié par l'effondrement des autres classes d'Ig) [59,61].

L'IF des protéines sériques permet de typer la protéine monoclonale pour sa chaîne lourde (G, A) et sa chaîne légère (κ ou λ).

L'électrophorèse des protéines urinaires montre dans 90% des cas une PBJ et l'IF urinaire en précise le type [59,61].

Bien qu'il ne soit pas encore inscrit à la nomenclature des actes de biologie en France, le dosage des CLL kappa et Lambda circulantes a un intérêt démontré dans le diagnostic, le pronostic et la surveillance des dyscrasies plasmocytaires, notamment les MM non ou peu excréteur et des MCL [62].

Depuis 2001, une méthode immunologique automatisée (FreeliteTM) de dosage des CLL κ et λ est disponible : Les CLL kappa et les CLL lambda sont quantifiés séparément. Le calcul du rapport kappa/lambda (RKL) permet de faire la différence entre une augmentation polyclonale et une production monoclonale des CLL. En cas d'augmentation polyclonale, les concentrations des deux types de CLL sont augmentées, mais le rapport kappa/lambda reste dans les limites normales. Un RKL supérieur à la normale témoigne de la présence d'une CLL kappa monoclonale, alors qu'un RKL inférieur à la normale témoigne de la présence d'une CLL lambda monoclonale [63].

Selon Katzmann il faut prescrire un dosage des CLL en cas de suspicion clinique de dyscrasie plasmocytaire, notamment si l'EPS et l'IF sérique sont négatives [63].

L'International Myeloma Working Group (IMWG) recommandait en 2009 la mesure des CLL dans l'évaluation initiale de toute gammopathie monoclonale [62].

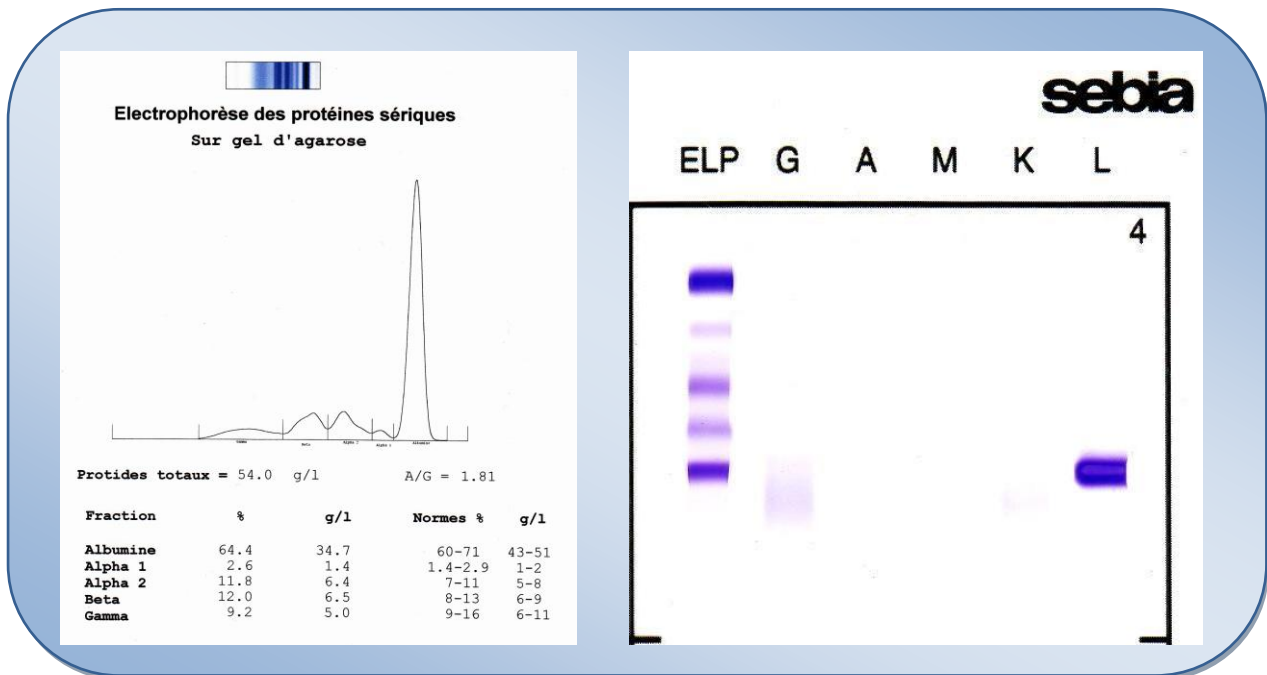


Figure 36 : Résultat de l'EPS et de l'IF sérique sur gel d'agarose dans le cas d'un MCL de type λ , (Laboratoire de Biochimie, HMIMV).

Les Ig intactes ont des épitopes uniques dans la région de jonction entre les régions constantes des chaînes lourdes et des chaînes légères. Ces épitopes sont la cible d'un nouveau test nommé Hevylite™ (The Binding Site©, F38522 Saint-Égrève) qui permet la mesure spécifique de la concentration sérique IgG κ , IgG λ , IgA κ , IgA λ . Ce test immunonéphélométrique permet le calcul d'un rapport IgG κ / IgG λ , IgA κ / IgA λ (rapport HLC). Le test Hevylite™ pourrait permettre une mesure de la concentration de l'IgM plus précise que l'EPS [64].

3. Signes radiologiques

Les radiographies du squelette sont indispensables.

L'aspect le plus caractéristique est celui de géode : zone lytique arrondie, à l'emporte pièce, sans ostéocondensation de taille variable, très évocatrice au niveau de la voûte du crâne mais pouvant siéger sur tous les autres os.

Dans d'autres cas, une déminéralisation diffuse- ou ostéopénie- en particulier au niveau du rachis, peut exister, simulant une ostéoporose.

Les fractures les plus fréquentes sont au niveau du rachis sous la forme de tassements vertébraux [65].

D. Critères de diagnostic

Le groupe international de travail sur le myélome (IMWG) a récemment proposé en 2009 des recommandations ayant pour but d'harmoniser les critères diagnostiques et de réponse utilisés dans le myélome.

Le diagnostic de MM symptomatique repose sur trois critères [1] :

La présence d'un **composant monoclonal** dans le sérum et/ou les urines, quelle que soit sa concentration. En l'absence de composant monoclonal détectable, un RKL anormal sur le dosage des CLL peut satisfaire ce critère.

La présence d'une plasmocytose médullaire monoclonale ou la présence d'un plasmocytome prouvée par biopsie.

En cas de myélome non sécrétant (pas de composant monoclonal et RKL normal), la plasmocytose médullaire

Au moins une des anomalies suivantes devant être attribuées au MM :

Calcémie augmentée, supérieure à 11,5 mg/dl (2,65 mmol/L),

Insuffisance rénale : Créatininémie supérieure à 2 mg/dl (177 µmol/L),

Anémie : Hb inférieure à 10 g/dl ou inférieure à 2 g/dl en dessous de la normale,

Le diagnostic du MM est en règle facile à établir. Parfois les lésions osseuses font discuter une ostéoporose ou une localisation osseuse métastatique, mais le myélogramme et l'étude du sérum et des urines permettent d'établir le diagnostic.

Le problème de diagnostic différentiel se situe entre les MGUS et le MM asymptomatique ou indolent ou « Smoldering Multiple Myeloma », qui doit être différencié du MM actif (**tableau XXII**)

Tableau XXII : Critères de classification du MM d'après l'IMWG [66]

Variable	MGUS	Smoldering Multiple Myeloma	Multiple Myeloma
Bone marrow plasma cells (%)	<10	≥10	≥10
	and	and/or	and/or
Circulating monoclonal protein (g/dl)	<3	≥3	≥3
Clinical manifestations	Absent	Absent	Present‡

‡ Clinical features = C R A B = increased serum calcium concentrations, renal failure, anemia, skeletal involvement (lytic lesions) + recurrent bacterial infections, and extra medullary plasmacytomas

E. Formes cliniques du MM

1. Formes immunochimiques

Le MM peut être défini par la classe et le type de l'IgM. Les MM à Ig intacte sont les plus fréquents (80%) et sont représentés – selon l'ordre décroissant de fréquence – par :

- ✚ Les MM à IgG (65 %)
- ✚ Les MM à IgA (20 %)
- ✚ Les MCL, représentant 15 à 20 % des cas [1,46]

Ce dernier se définit par la sécrétion de CLLm d'Ig. Celles-ci, souvent produites en faible quantité, ne sont détectables par EPS que chez environ 50% des patients. Une hypogammaglobulinémie est fréquemment associée avec absence de pic.

L'IF révèle la présence de CLLm parfois dans le sang mais presque toujours dans les urines avec des difficultés de dépistage. En effet la suspicion d'un MCL sera basée sur la visualisation d'une seule bande de précipitation au niveau de l'un des immunsérums antichaînes légères κ ou λ (première IF). Cet aspect est aussi retrouvé dans les myélomes à IgD et IgE.

Le diagnostic d'un MCL ne pourra être posé qu'en recommençant l'IF (deuxième IF) en utilisant deux types d'antisérums, l'un dirigé contre les formes totales liées et libres et l'autre dirigé contre les formes libres de chaînes légères. La même plaque d'IF (deuxième IF) permet la recherche indispensable d'une éventuelle IgD ou IgE monoclonale en utilisant des immuns sérums anti IgD ou IgE.

C'est la visualisation d'une bande colorée dans la piste contenant les antisérums dirigés contre les formes libres sans correspondance avec une chaîne lourde qui signera la présence de CLL dans le sang [67]. (*Figure 37*).

Le dosage des CLL apporte une aide pour le diagnostic et le suivi des MCL ; il permet même le diagnostic des MCL chez les anuriques. C'est une alternative à la mesure de la protéinurie des 24h puisque le recueil correct des urines des 24h est souvent difficile à obtenir.

L'IMWG recommande ce dosage pour le diagnostic et le suivi des MCL [1,68].

Les MCL se compliquent très fréquemment d'IR surtout si la PBJ est importante.

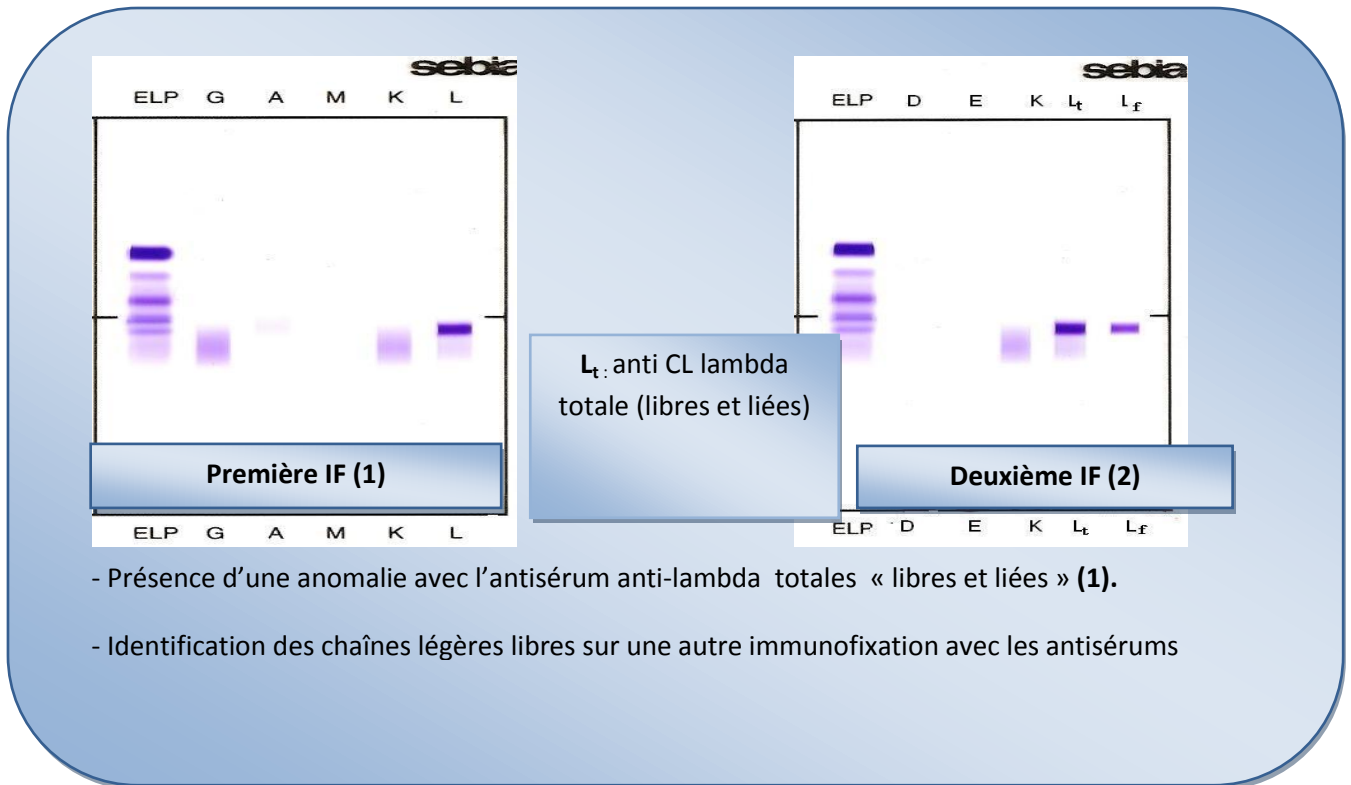


Figure 37 : Résultat de l'IF sérique sur gel d'agarose montrant la présence de CLLm de type λ (Laboratoire de Biochimie, l'HMIMV).

✚ Les myélomes à IgD sont rares et particulièrement de mauvais pronostic. La chaîne légère est le plus souvent de type lambda. Dans la majorité des cas, ils se compliquent là encore d'IR ou d'amylose. Les MM à IgM et IgE sont exceptionnels. Ils représentent moins de 1% des MM [67].

✚ MNE ou MNS : rares, la plupart du temps associé à une anomalie du ratio des CLL sériques, il n'existe pas d'anomalie protidique périphérique en dehors de la diminution des trois classes d'Ig polyclonales. Le Diagnostic se pose sur l'étude la MO pour retrouver l'infiltration plasmocytaire et dans les cas difficiles, recherche de l'IgM dans le cytoplasme des plasmocytes par phénotypage [65].

✚ Myélome bi clonal rare, souvent associé à un clone minoritaire, c'est une forme avec double sécrétion émanant de deux clones distincts [65].

2. Les plasmocytomes

Les plasmocytomes solitaires sont rares et représentent moins de 5 % de l'ensemble des néoplasies à cellules plasmocytaires. Le diagnostic est basé sur la mise en évidence d'une tumeur localisée, constituée de cellules plasmocytaires monoclonales cytologiquement identiques à celles du MM, en l'absence d'autres signes en faveur d'une forme disséminée. On distingue classiquement les plasmocytomes solitaires osseux et extra osseux. Les plasmocytomes extra osseux sont des tumeurs souvent développées au niveau des voies respiratoires supérieures (fosses nasales, amygdales, nasopharynx, sinus) ou du tractus digestif. On peut trouver les anomalies protidiques habituelles avec l'excrétion d'une IgM qui disparaîtra progressivement après le traitement du plasmocytome [46,69].

3. Leucémie à plasmocytes

La leucémie à plasmocytes est définie par la présence de plus de 20 % de plasmocytes dans les frottis de sang périphérique ou un nombre de plasmocytes circulants supérieur à 2 G /l ($2 \times 10^9/l$).

C'est une forme particulière et agressive du MM qui possède deux variantes :

- la forme secondaire, compliquant une maladie de Kahler connue ;
- la forme primitive, observée de novo pouvant révéler un myélome jusque là méconnu. Cette dernière a des points communs avec le MM et possède certaines particularités [70].

4. Le POEMS syndrome [71]

Dénoté syndrome de CROW-FUCASE principalement au Japon, il s'agit d'une dyscrasie plasmocytaire rare. Cet acronyme, proposé par Bardwick, se définit par l'association de:

- **P**, une **polyneuropathie** (Polyneuropathy),
- **O**, une **organomégalie** (Organomegaly),
- **E**, une **endocrinopathie** (Endocrinopathy),
- **M**, une **dysglobulinémie monoclonale** (Monoclonal protein) qui correspond à une prolifération plasmocytaire avec immunoglobuline monoclonale,
- et **S**, des **anomalies cutanées** (Skin abnormalities).

Typiquement, il comporte les cinq éléments annoncés. Cependant, il faut souligner que les formes incomplètes sont les plus fréquentes, ce qui pose de véritables problèmes diagnostiques.

F. Facteurs pronostiques

Quel que soit le type de traitement proposé, et quel que soit l'âge du patient, le MM se caractérise par une extrême hétérogénéité pronostique, comme en témoignent les survies variant de quelques semaines à plus de 10 ans. Cette hétérogénéité de survie a conduit de très nombreux auteurs à rechercher des facteurs pronostiques permettant de prédire la survie individuelle des patients. [72].

Ces facteurs peuvent être liés à :

✿ **L'hôte** : L'âge et l'état général ou clinique du patient, ou performance status (PS) sont d'importants facteurs pronostiques pour des raisons évidentes. Les patients âgés peuvent être trop fragiles pour recevoir des traitements agressifs et les patients présentant un mauvais PS ne sont pas candidats à une autogreffe de cellules souches avec un traitement intensif [73].

✿ **La tumeur** : Le principal paramètre biologique simple pour évaluer la masse tumorale est sans doute le dosage de la β_2 -microglobuline sérique, dont le taux est inversement proportionnel à la survie.

Les autres paramètres pronostiques péjoratifs sont essentiellement l'hypoalbuminémie, l'anémie, la thrombopénie, l'augmentation des LDH et de la CRP. Certains de ces paramètres biologiques (β_2 -microglobuline et l'albumine sérique) ont conduit à la construction d'une classification pronostique internationale (ISS) (**tableau XXIII**) [60].

Tableau XXIII: Index du pronostic international de classification du MM [60].

Stade	Critères	Survie (médiane)
Stade I	β_2 -microglobuline < 3.5 mg/l + Albuminémie \geq 35 g/l	62 mois
Stade II	Ni stade I, ni stade III	44 mois
Stade III	β_2 -microglobuline \geq 5.5 mg/l	29 mois

✿ **Les paramètres génétiques :** La cytologie revêt un caractère pronostique capital. La cytogénétique conventionnelle est peu informative dans le MM. Le recours à des techniques de cytologie moléculaires comme le FISH est souhaitable, sinon indispensable. Les principales anomalies cytogénétiques reliées à un pronostic défavorable sont la t(4 ; 14), la del(17p) et la t(14 ;16). A l'avenir, il est probable que des techniques beaucoup plus sophistiquées, comme les puces à ADN, permettront encore d'améliorer la définition du pronostic des patients présentant un MM [60].

✿ **Le taux des CLL** au diagnostic est également un marqueur pronostique important. Dispenzieri et al. ont montré qu'un taux élevé de CLL au diagnostic était associé à une diminution de la survie et à une plus grande fréquence des atteintes organiques [63].

✿ **Le type immunochimique** Les myélomes à IgA, IgD, MCL, MNS ou MNE sont de plus mauvais pronostics que les myélomes à IgG [65].

✿ D'autres facteurs pronostiques, notamment le taux d'hémoglobine, la calcémie, le nombre d'images lytiques à la radiographie du squelette,...autant de paramètres qui concourent à la classification de Durie et Salmon.

Cette classification est basée sur la masse tumorale et comprend trois stades et une sous-classification (**tableau XXIV**).

Tableau XXIV : La classification de Durie et Salmon [44].

Stade	Critères
Stade I	<ul style="list-style-type: none"> - MM de faible masse tumorale - Présence de tous les critères suivants <ol style="list-style-type: none"> 1) Hémoglobine > 10 g/dl 2) Calcémie \leq 3 mmol/l 3) Os normal ou un seul plasmocytome osseux 4) Faible taux d'immunoglobuline monoclonale <ul style="list-style-type: none"> ▪ IgG sérique < 50 g/l ▪ IgA sérique < 30 g/l ▪ Protéïnurie monoclonale < 4 g/24 h
Stade II	<ul style="list-style-type: none"> - MM de masse tumorale intermédiaire - Regroupe les MM ne répondant ni aux critères de stade I, ni aux critères de stade III
Stade III	<ul style="list-style-type: none"> - MM de forte masse tumorale - Présence d'un ou plusieurs des critères suivants <ol style="list-style-type: none"> 1) Hémoglobine < 8.5 g/dl 2) Calcémie > 3 mmol/l 3) Atteinte ostéolytique multiple 4) Taux élevé d'immunoglobuline monoclonale <ul style="list-style-type: none"> ▪ IgG sérique > 70 g/l ▪ IgA sérique > 50 g/l ▪ protéïnurie monoclonale > 12 g/24 h
Sous-classification selon la fonction rénale	
Stade A	Créatinine < 20 mg/l
Stade B	Créatinine \geq 20 mg/l

Le **tableau XXV** présente les principaux facteurs pronostiques biologiques dans le MM et leur poids dans l'évaluation pronostique.

Tableau XXV: Principaux facteurs pronostiques biologiques dans le MM [72].

Facteurs pronostiques	Poids pronostique
β_2 -microglobuline	Défavorable +++
t(4;14)(p13;q32)	Défavorable +++
del(17p13)	Défavorable +++
Caryotype anormal	Défavorable +++
Albuminémie basse	Défavorable ++
Index de prolifération élevé	Défavorable ++
del(13q14)	Défavorable +
Hyperdiploïdie	Favorable +

G. Points clés à retenir [47]

- Le MM est une affection du sujet âgé.
- Le myélome est en règle générale précédé d'une MGUS qui ne représente pas une urgence mais qui doit être surveillée. Les MGUS sont 100 fois plus fréquentes que le MM, leur évolution vers un myélome est de 1 % par an.
- Le MM doit être évoqué devant une VS élevée avec CRP normale. Il peut aussi se révéler par des symptômes (douleurs osseuses le plus souvent) voire dans le cadre d'une urgence (fractures pathologiques, compression médullaire, insuffisance rénale aiguë, hypercalcémie maligne, infections) ou par une anémie non expliquée. Dans 20 % des cas, il est asymptomatique et découvert lors d'un examen sanguin ou d'imagerie osseuse.
- Le bilan initial comprend la détection, à l'électrophorèse des protéines sériques ou urinaires, d'un pic correspondant à une Igm. Le myélogramme confirme le diagnostic en mettant en évidence une infiltration plasmocytaire pathologique. Un bilan radiologique est indispensable.

➤ En l'absence de symptôme, aucun traitement n'est nécessaire.

Une surveillance clinique, biologique et radiologique est réalisée tous les 3 à 6 mois. Lorsque le myélome est symptomatique, le traitement dépend essentiellement de l'âge. Le pronostic du myélome est amélioré par l'utilisation de nouvelles molécules (thérapies ciblées).

➤ Le myélome tend à devenir une maladie chronique qui nécessite un suivi à vie. Ce suivi est clinique, biologique et radiologique. Le rythme diffère selon le stade de la maladie et son évolution.

➤ Devant toute suspicion diagnostique de MM, et Pour évaluer le degré d'urgence de la prise en charge de chaque patient, les examens suivants sont réalisés (**tableau XXVI**) :

Tableau XXVI: Principaux examens biologiques réalisés pour le diagnostic et le suivi des patients atteints du MM.

Examens	Situations particulières
VS	Bilan initial
CRP	Bilan initial
Dosage des protéines totales	Bilan initial
EPP	Bilan initial et suivi
Hémogramme	Bilan initial et suivi
Créatininémie	Bilan initial et suivi
Calcémie	Bilan initial et suivi
Albuminémie	Bilan initial et suivi
Dosage (β 2-microglobuline)	Bilan initial
IF des protéines sériques	Selon indication bilan initial et reprise évolutive
Protéinurie	Selon indication bilan initial et suivi
Electrophorèse des protéines urinaires	Selon indication bilan initial et suivi
IF des protéines urinaires	Selon indication bilan initial et reprise évolutive
Dosage sérique des CLL	Uniquement en cas de MCL, MNS ou MNE - bilan initial et suivi
Myélogramme par ponction sternal ou iliaque avec étude cytogénétique au diagnostic	Tous les patients – bilan initial - affirmation de la rémission complète et de la rechute (myélome non ou pauci-excrétant)

II. DISCUSSION DES RESULTATS DE LA PRESENTE ETUDE

A. Aspects épidémiologiques et cliniques

1- Répartition des cas de MM selon le sexe et l'âge

1.1- Sex-ratio

Notre étude est en faveur d'une forte prédominance masculine (74.3% chez l'homme contre 25.7% chez la femme) avec un sexe ratio de 2.90 en faveur de l'homme.

Le résultat est globalement cohérent avec les données des différentes séries de la littérature, qui présentent une légère prédominance masculine (**Tableau XXVII**). Cela pourrait s'expliquer par le fait que les patients recrutés sont majoritairement militaires, donc de sexe masculin.

Enfin si l'on s'attache à observer plus particulièrement la répartition chez les patients âgés de plus de 80 ans, on constate une prédominance féminine. Ce constat a également été souligné dans l'étude menée à Fès [4], et serait attribué à l'espérance de vie plus grande des femmes.

Tableau XXVII : Distribution selon le sexe dans différentes séries de MM.

Auteurs	Pays	Hommes %	Femmes %	Sexe ratio
Bataille R [74] 1993	France	51	49	1
Koffi K.G [75] 2000 75	Cote d'Ivoire	56	44	1.3
Benyaich I[76] 200176	Maroc (Rabat)	61.2	38.8	1.57
Zappasodi P [77]2006	Italie	57.4	42.6	1.34
Kristinsson Y.S[78] 2007	Suède	53	47	1.12
Tamimi w [42] 2010	Arabie Saoudite	59	41	1.43
El Mezouar I [4] 2010	Maroc (Fès)	55	45	1.23
Notre étude	Maroc (HMIMV)	74.3	25	2.90

1.2- Age

Dans la présente étude, l'âge moyen du diagnostic est de 60,3 ans. Cela semble être en accord avec les résultats d'autres travaux [77, 82, 4].

En revanche, dans d'autres études, notamment suédoise [78], américaine [75] et saoudienne [42] la moyenne d'âge était plus élevée, variant de 66 à 70 ans.

Le pic de fréquence selon les tranches d'âge est différent d'une étude à l'autre. Situé entre 60 et 69 ans dans la série saoudienne [42], Ivoirienne [75], et la notre, il est néanmoins retrouvé dans la tranche d'âge comprises entre 70 et 79 pour d'autres cohortes [78,79] et entre 50 et 59 ans selon les résultats des études menées au Maroc [4,76, 81].

Tout cela permet de conforter les données de la littérature selon lesquelles le MM est majoritairement une maladie de la personne âgée.

Globalement, les données de la littérature sur le MM concordent parfaitement avec nos résultats.

Enfin, si l'on s'intéresse aux patients les plus jeunes, on constate que la part représentée par ceux âgés de moins de 40 ans reste relativement faible, puisque l'on dénombre à peine 6 cas (4%). Ce résultat a également été rapporté dans d'autres cohortes (**tableau XXVIII**). Cependant, dans les séries, algérienne et saoudienne [80,41], le pourcentage retrouvé était plus élevé, avoisinant près de 15%.

Le MM est, en effet, une maladie exceptionnelle avant 40 ans. Quelques observations ont été décrites chez des patients âgés entre 30 et 40 ans, mais la maladie ne semble pas exister plus tôt, notamment dans l'enfance [75].

Le **tableau XXVIII** et la **figure 38** reportent, par tranches d'âges, le pourcentage des cas de MM dans différentes études, dont la nôtre.

Tableau XXVIII : Résultats des différentes séries concernant l'âge des cas de MM.

Auteur [Réf.] Année (nombre de cas)	Pays	Age moyen	Maximum de fréquence	< 40 ans
Koffi K.G [75] 2000 (50 cas)	Cote d'Ivoire	58 ans	60-69 ans: 44 %	2%
Benyaich I [76] 2001 (98 cas)	Maroc (Rabat)	56 ans	50- 59 ans: 33.7%	3.1%
Kyle [79] 2003 (1027 cas)	USA	66 ans	>70 ans : 38 %	2%
Mrabet. R [80] 2003 (-)	Algérie	63 ans	65-70 ans : 42%	15%
Rachid M [81] 2004 (203 cas)	Maroc (Casa)	56.7 ans	50-59ans : 39%	7.3%
Patrizia Z [77] 2006 (351 cas)	Italie	60 ans	/	/
Tebra M [82] 2007 (34 cas)	Tunisie	59.1 ans	/	/
Kristinsson Y.S [78] 2007 (4914 cas)	Suède	70.5 ans	71-80 ans: 36.2%	0.89
Tamimi .w [42] 2010 (416 cas)	Arabie Saoudite	66.6 ans	60-69 ans: 21.8%	13.5 %
El Mezouar I [4] 2010 (58 cas)	Maroc (Fes)	61 ans	50-59 ans : 29%	2%
Notre etude 2011 (144 cas)	Rabat HIMMV	60,3 ans	60-69 ans: 28.7%	4.2%

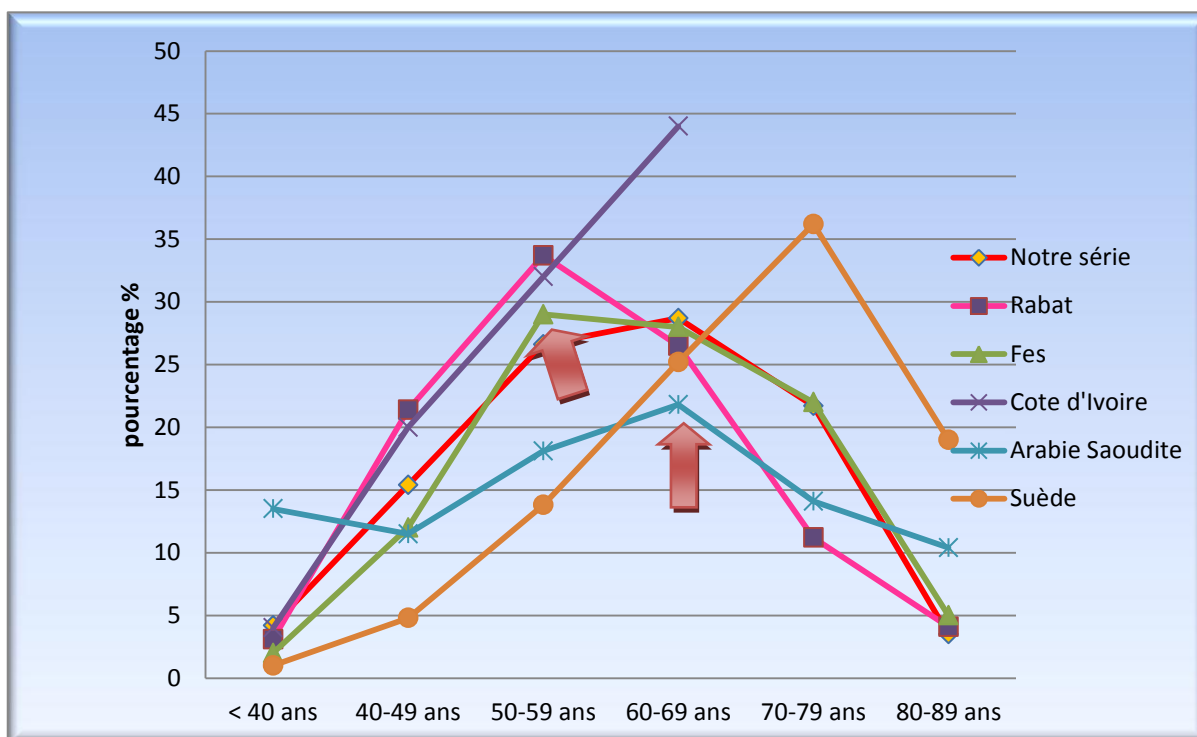


Figure 38 : Répartition des cas de MM par âge. Etude comparative.

2- Signes révélateurs

Les circonstances de découverte au cours du MM sont diverses.

Le plus souvent, il s'agit de signes osseux: douleurs, tumeur osseuse, fracture pathologique...

Ailleurs, le MM peut se révéler par une complication : IR, infection, troubles neurologiques, manifestations hématologiques, amylose.

Parfois, le MM est de découverte fortuite, à l'issu d'un bilan biologique ou radiologique demandé pour une altération de l'état général : VS accélérée, anémie ou pancytopenie, protéinurie, hyper calcémie, pic monoclonal à l'EPS, déminéralisation osseuse, tassement vertébral...

Dans la présente étude, les douleurs osseuses étaient le principal motif de consultation. Le tableau ci-dessous présente les résultats de différentes séries concernant les douleurs osseuses révélatrices du MM.

Tableau XXIX : les résultats de différentes séries concernant les douleurs osseuses révélatrices du MM.

Auteurs	Douleurs osseuses %
Koffi k.G [75]	66
Rezgui A [83]	47
Tebra S [82]	63
ketari S [84]	90
El Mezouar I [4]	63.7
Benyaich I [76]	65.3
Kyle et al. [79]	68
Notre étude	47.9

Les douleurs osseuses sont très fréquemment inaugurales de la maladie. Elles sont rapportées par environ 60% des patients au moment du diagnostic [85]. Ces douleurs constituent le principal symptôme fonctionnel, siègent préférentiellement au niveau du rachis, du bassin et du thorax et peuvent être diffuses. Elles s'expliquent dans la plupart des cas par une ostéolyse vertébrale avec ou sans tassement [4].

Les anomalies biologiques (hypercalcémie, VS accélérée, anomalie de la NFS) représentent dans notre série une circonstance de découverte dans 8.5% des cas de MM.

La VS est souvent très augmentée (>100 mm à la 1^{ère} h). Cet élément doit faire évoquer chez un sujet âgé, hors contexte infectieux ou inflammatoire avéré, le diagnostic du MM.

L'hémogramme peut également être révélateur : anémie normochrome normocytaire arégénérative.

L'hypercalcémie décrite dans le MM est un reflet de la résorption ostéoclastique [60].

Quant à l'atteinte rénale, elle est fréquente au cours du MM. Au diagnostic, l'IR est présente chez 20 à 56% des patients [86].

Le **tableau XXX** présente les résultats des différentes séries concernant l'IR comme circonstance de découverte.

Tableau XXX: Fréquence de l'IR comme signe révélateur, selon les auteurs.

Séries	Pourcentage %
Rabat [76]	6.2
Fès [4]	5.2
Algérie [80]	4.5
Cote d'ivoire [75]	17
Notre série	9.9

Les manifestations rénales sont moins révélatrices que les douleurs osseuses.

B. Exploration biochimique

1. Protidémie

L'Igm est responsable d'une hyperprotidémie.

Dans la présente cohorte, le taux moyen des protéides sériques, variant entre 37 et 150 g/l, est augmenté dans 48.60% et diminué dans 18.30% des cas, ce qui permet de souligner l'intérêt voire la nécessité de le compléter par une électrophorèse et une IF dans les deux cas de figures.

On retrouve un pourcentage élevée d'hyperprotidémie atteignant jusqu'à 60% dans d'autres séries [75,76]. Dans l'étude réalisée à Fès [4], par contre, le pourcentage était faible (12%).

L'hypo protidémie paradoxale décrite dans les MCL, les MNE ou MNS serait liée à la diminution de la synthèse des Ig polyclonales et de l'albumine [8].

2. Electrophorèse des Protéines Sériques

Il s'agit d'un examen d'indication large recommandé comme préalable à toute autre exploration des protéines sériques. L'Igm s'objective par une bande (pic) étroite d'allure monoclonale [21,87].

Dans la série étudiée, l'EPS s'est révélée positive (montrant un pic monoclonal) dans 77.80% des cas. Dans d'autres études le pic était présent à des pourcentages allant jusqu'à 93% [79,42].

Le pic objectivé était principalement situé au niveau de la zone des γ -globulines (71.40% des cas), moins souvent dans la zone des β -globulines (28.60% des cas).

Le **tableau XXXI** présente une étude comparative des résultats de l'EPS dans les différentes séries de la littérature.

Tableau XXXI : Etude comparative des résultats de l'EPS dans les différentes séries de la littérature.

Auteurs	Gammaglobulines (%)	Béta globulines (%)
El Mezouar I [4]	31	6.7
Benyaich I [76]	51.02	11.22
Gueye N [5]	53.84	15.38
Notre étude	71.40	28.60

Les résultats de la présente étude semblent concordants avec ceux de la littérature, avec notamment une migration prédominante de l'Igm dans la zone des gammaglobulines.

L'EPS n'a pas montré de pic monoclonal dans **32** cas de MM (**22.2%**) dont **18** étaient associés à une hypo gammaglobulinémie. Cette dernière constitue un excellent signe d'appel, permettant de suspecter le MCL, le MNE, le MNS ou même le myélome à IgD ou à IgE. Tous ces cas enregistrés ont été typés MCL, MNS ou MNE.

Ceci témoigne de la sensibilité insuffisante de cette technique qui demeure un examen indispensable à la recherche d'une dysglobulinémie, mais qui peut être mise en défaut en cas d'une Igm en faible quantité, de migration électrophorétique inhabituelle, ou encore dans le cas d'une Ig incomplète [87].

En fin, il va falloir souligner qu'une EPS normale n'élimine pas le diagnostic de MM [4].

Dans la série étudiée, le taux du composant monoclonal évalué par électrophorèse oscillait entre **4.82** et **114g/l**, intégrant les cas extrêmes d'hypo et d'hypergammaglobulinémie.

3. Immunotypage

3.1 Répartition selon la classe d'Ig

Concernant, la distribution isotypique, le type IgG est prédominant suivi des IgA, des CLL et des MNE ou MNS.

La place prépondérante qu'occupent les IgG dans notre série est retrouvée également dans toutes les séries internationales où leur proportion varie de 34% à 72% (**tableau XXXII**).

Les IgA occupent la deuxième place dans notre série (**22.2%** des cas), ce résultat est aussi rapporté dans les autres travaux (**tableau XXXII**), avec un pourcentage allant de 16% à 23%.

Nous n'avons pas noté de cas de myélome à Ig E ni de myélome à Ig D.

D'autre part, nous avons enregistré la présence de 4 cas de MNS ou MNE, Ces formes non excrétautes, voire parfois non sécrétautes, semblent relever de troubles plasmocytaires qualitatifs supplémentaires, avec élaboration d'une Ig de structure anormale [4].

Cette répartition de la fréquence des Ig obéit aux données de la littérature [4].

La dernière caractéristique que l'on peut relever dans notre distribution par type d'Igm, concerne le pourcentage des CLL qui s'élève à **22.2%**. Ce pourcentage est proche de celui rapporté dans d'autres études marocaines [76,81] avec des pourcentages respectivement de 25.67% et 18%, mais également dans la série tunisienne [84]. Alors que dans les autres séries internationales [75, 79,88] la fréquence de ce type de MM ne dépasse pas 10%.

Au laboratoire de biochimie de l'HMIMV de Rabat, la démarche diagnostique adoptée devant une hypoprotidémie avec ou sans hypogammaglobulinémie, consiste à pratiquer un immunotypage, ce qui augmente la probabilité de détecter des CLL, même en l'absence de renseignements cliniques.

Tableau XXXII : Répartition isotypique des cas de MM selon la présente étude et les séries de littérature.

Séries	Type d'Ig %	Ig A	Ig G	κ ou λ	Biclo	IgM	Ig D	NE ou NS
Poncet J.C [88] N= _ (1997) France		59	30	10	_	_	1	_
Koffi K. G [75] N= 50 (2000) Cote d'Ivoire		72	16	8	_	_	4	16
Benyaich I [76] N= 98 (2001) Maroc (Rabat)		54	18.5	25.67	_	_	_	1.3
Mrabet.R [80] N= _ (2003) Algérie		59	23	18	_	_	_	_
Kyle et al. [79] N=1027 (2003) USA		κ 34 λ 18	13 8	9 8	2	0.3 0.2	_	_
Rachid .M [81] N=203 (2004) Maroc (Casa)		57	17	15	_	_	_	_
ketari S [84] N= 105 (2010) Tunisie		50	23.8	18.8	_	_	_	_
El Mezouar I [4] N=58 (2010) Maroc (Fès)		34.2	13.2	42.1	_	5.3	_	5.3
Notre étude N=144 (2011) Maroc (HMIMV)		51.4	22.2	22.2	1.4	_	_	2.8

3.2 Répartition selon le type de chaînes légères

La répartition des patients en fonction du type de chaînes légères montre une prédominance de la chaîne légère de type Kappa (**52%** des cas contre **48%** de cas de chaînes légères de type lambda). Cette prédominance est également retrouvée dans d'autres travaux (**tableau XXXIII**).

Tableau XXXIII : Répartition des types de chaînes légères K et L au cours du MM dans différentes séries et la notre.

Auteurs	Kappa %	Lambda %	Ratio K/L
El Mezouar I [4]	56.2	43.7	1.28
Koffi K. G [69]	75	25	3
Kyle et al [75]	63	37	1.70
Benyaich I [74]	57.44	42.55	1.35
Notre étude	52	48	1.08

D'ailleurs, physiologiquement les chaînes κ sont synthétisées en excès par rapport aux chaînes λ , le ratio κ/λ étant proche de 2. Il paraît donc tout à fait cohérent de retrouver une telle proportion au sein du MM.

3.3 Répartition selon la zone de migration à l'EPS

Les résultats de cette répartition concordent avec les données de la littérature qui confirment la migration privilégiée des IgG dans la zone des γ -globulines et des IgA dans la zone des β -globulines [8].

3.4 L'EPS comparée à l'IF

La performance de l'électrophorèse pour la détection des Igm est soulignée dans plusieurs études, y compris la nôtre (100% de positivité en cas d'Igm à Ig complète). Mais sa faible sensibilité (81.8%), selon notre étude, demeure insuffisante dans la pratique clinique et ne permet pas d'exclure un MM. Les faux négatifs sont représentés par les MCL, les MNS et les MNE [89].

4. Dosage pondéral des Ig

4.1 Taux d'Igm et d'Ig polyclonales

Les résultats du dosage pondéral des Ig, permettent de retenir un profil très évocateur de MM à IgA ou à IgG caractérisé par une augmentation respective du taux de l'Igm A ou de l'Igm G.

Le dosage pondéral des Ig a été intégré avec l'électrophorèse, le rapport κ/λ dans la démarche diagnostique de certains laboratoires pour limiter partiellement le nombre d'IF [89]. Néanmoins, cet examen semble entaché, de façon quasi-constante d'une erreur par excès. Ceci en raison d'un excès d'Ag dans le sérum par rapport à la fraction d'Ac lui correspondant dans l'immun sérum du système du dosage utilisé. En effet, les techniques de dosage des Ig ne distinguent pas l'Igm des Ig polyclonales de même classe. De ce fait, quand l'Ig est bien individualisée, la quantification par électrophorèse est la seule méthode d'évaluation valable, ce qui n'est bien sûr pas le cas pour les Ig polyclonales, pour lesquelles, le dosage immunochimique reste la meilleure technique [8].

4.2 Le rapport κ/λ

Utilisés depuis 1986, les dosages des chaînes légères κ et λ libres et liées, permettent de détecter la présence des CLL si le rapport κ/λ est perturbé et aident au typage d'une Igm (en complément de dosage pondéral des Ig G, A, M).

Dans le présent travail, le rapport κ/λ paraît très sensible pour la détection du MM (90, 76% des cas). Burnat [90] détecte 87% des Igm par le rapport κ/λ sur une série de 386 cas d'Igm.

Dans l'étude de Peronnet, la sensibilité du rapport κ/λ est de 76% sur l'ensemble des IF positives. Selon cette même étude, le rapport κ/λ associé à l'hypogammaglobulinémie, constitue un examen complémentaire bien utile pour orienter vers le diagnostic de MCL. [89].

5. Protéinurie de Bence Jones

L'excès de CLLm constitue la PBJ. De par leur faible masse moléculaire, il est plus souvent possible de les détecter dans les urines que dans le sang [33].

L'examen des urines, principalement la recherche de la PBJ, est le complément indispensable de l'analyse immuno-électrochimique des protéines sériques, en cas de suspicion de gammopathies monoclonales en particulier le MCL.

Chez l'individu sain, les CLL sont rapidement filtrées et métabolisées par le rein. Les CLL kappa sont filtrées par le glomérule plus vite que les CLL lambda, ceci compense la surproduction de kappa par rapport à Lambda.

Les concentrations sériques des CLLm augmentent parallèlement à la masse tumorale, alors que des CLL n'apparaissent dans les urines que lorsque la capacité de réabsorption tubulaire est dépassée. Les quantités de CLL retrouvées dans les urines sont plus dépendantes de la fonction rénale que de la synthèse tumorale [91,92].

Le dépistage de la protéinurie par bandelette urinaire est insuffisant car il ne permet pas d'identifier les CLL d'Ig. La discordance entre une protéinurie significative au laboratoire et une bandelette urinaire négative est évocatrice de gammopathie monoclonale [61].

Dans notre cohorte, la PBJ détectée par technique d'IF s'est révélée positive dans presque 26% des cas de MM. La fréquence de la PBJ urinaire est variable selon les auteurs. Le pourcentage retrouvé dans la présente série est inférieur à celui rapporté dans les autres études marocaines [4,76].

Selon les données de la littérature, la PBJ est présente dans 2/3 des cas de MM, ce qui explique la fréquence de l'atteinte rénale dans ce type de pathologie [8].

C. Autres paramètres biologiques

1. La vitesse de sédimentation

La VS est très souvent accélérée, > 50mm à la première heure. Ceci est du à la présence de l'Igm. Une VS > 120mm en dehors d'un contexte infectieux ou inflammatoire est très évocatrice de MM. Certains MCL, à activité cryoglobulinique ou non excréant ont des VS peu augmentées (<50mm) [4].

Dans la présente étude, la Vs est augmentée dans **94%** des cas. Ce résultat concorde avec celui rapporté dans les autres études [4,76]

2. L'anémie

L'anémie est une caractéristique du MM. Bien que l'envahissement médullaire par les plasmocytes malins joue probablement un rôle direct, une inhibition spécifique de l'érythropoïèse par des cytokines du micro-environnement et par des phénomènes d'interactions cellulaires directes représente une explication certainement plus fonctionnelle [6].

Une anémie normochrome normocytaire arégénérative est observée dans **60%** des cas. Elle peut être très importante (Hb<8g/dl). Parfois la numération des GR peut poser certains problèmes techniques secondaires à leur

agglutination par l'Igm, entraînant le classique phénomène de rouleaux des GR visualisé sur le frottis sanguin [4].

La fréquence de l'anémie est estimée à 30.8% pour Italie [77], 29.6% pour la Tunisie [84], 25% pour la Cote d'ivoire [75] et 53.56 % pour Fès [4].

3. La fonction rénale

Dans notre série, une IR est objectivée dans **47.10%** des cas de MM. La prévalence de l'atteinte rénale au cours de l'évolution du myélome est de 30 à 50% selon les séries et la définition utilisée. Elle est le plus souvent réversible mais 10% des patients vont nécessiter la dialyse [1,86].

Tableau XXXIV: Fréquence de l'IR selon les auteurs.

auteurs	Nombre de cas	Pourcentage %
El Mezouar I [4]	19	32.75
Benyaich I [76]	57	57,8
ketari S [84]	–	25,9
Koffi K. G [75]	6	17
Notre étude	65	47.10

L'IR aggrave le pronostic du myélome, elle est associée à une mortalité et à une morbidité plus élevées [1,86].

Les néphropathies sont principalement liées à la précipitation ou aux dépôts de chaînes légères d'Ig dans les différentes structures du rein (tubes distaux ou proximaux, glomérules). Ce sont les propriétés intrinsèques des Ig qui sont responsables de la diversité des lésions rénales observées. La symptomatologie est variable en fonction de la structure lésée. Un diagnostic précis de l'atteinte rénale est nécessaire pour adopter le traitement, surtout en cas d'insuffisance rénale aiguë (IRA) [86].

La tubulopathie myélomateuse est la plus fréquente (plus de 80 %) des atteintes rénales. Directement liée à la présence de CLL dans les urines, elle se manifeste par une IRA de profil tubulo-interstitiel (sans albuminurie significative) [1].

Le patient ayant un MM doit être également suivi par un néphrologue lorsqu'il présente une IR (aigue ou chronique) ou une protéinurie (glomérulaire ou tubulaire). Une biopsie rénale sera réalisée en cas de protéinurie glomérulaire à la recherche principalement d'une amylose AL ou d'une maladie de Randall, affections qui modifient le pronostic du MM. Parfois la biopsie rénale est réalisée devant un tableau d'IRA ou d'IRC si le tableau clinique n'est pas typique d'un rein myélomateux [86].

L'hypercalcémie est présente au moment du diagnostic du MM chez environ 20% des patients. Elle est due à une augmentation de la résorption osseuse liée à l'hypersécrétion locale par le clone plasmocytaire de cytokines pro-inflammatoires entraînant une ostéolyse [86].

L'hypercalcémie favorise l'IR par différents mécanismes, notamment le dépôt intratubulaire ou interstitiel de calcium. La concentration élevée en calcium dans le fluide tubulaire favorise également la précipitation des chaînes légères (rein myélomateux) [86].

Dans notre étude, l'incidence de l'hypercalcémie est de **56.40%**. Vingt neuf patients ayant eu une hypercalcémie avaient une IR.

D. Aspect pronostique

L'hétérogénéité du MM rend compte de la difficulté à établir des facteurs pronostiques de la réponse individuelle au traitement et de la survie.

Dans la littérature on distingue plusieurs types de facteurs pronostiques. Ceux liés à la masse tumorale, à la malignité intrinsèque du clone, et à l'hôte [93].

1. Classification de Durie et Salmon

La classification de Durie et Salmon apprécie la masse tumorale, c'est la méthode de référence dans l'évaluation pronostique pour la majorité des centres. Cette classification est largement utilisée mais présente certains inconvénients [93].

Les résultats de la classification pronostique selon Durie et Salmon des cas de MM de notre série comparés aux données de la littérature sont reportés dans le **tableau XXXV**.

Tableau XXXV : Etude comparative des résultats de la classification de Durie et Salmon des cas de la présente série et d'autres travaux.

Auteurs	Stades %		
	I	II	III
El Mezouar I [4]	0	13.8	86.2
Benyaich I [76]	5.10	16.32	78.5
ketari S [84]	7.4	8.3	84.3
Patrizia .Z [77]	37.2	16.2	46.5
Combart B [93]	30.4	38.5	31.1
Koffi K. G [75]	22	18	60
Notre étude	4	17	79

Selon la classification de Durie et Salmon, **79%** de nos patients consultent au stade III contre 17% et 4% pour les stades II et I respectivement. Ces résultats concordent avec les données de la littérature. La majorité des cas intègrent la sous classe B du stade III (**43%** contre **36%** pour la sous classe A du même stade).

2. La β_2 microglobuline

La β_2 microglobuline fait partie des facteurs pronostiques lié à la masse tumorale. Cette protéine formée par une chaîne légère du système d'histocompatibilité de classe I présente dans toutes les cellules malades, est sécrétée par les cellules tumorales [4,93].

Au cours du MM, le taux de β_2 microglobuline est le reflet à la fois de la masse tumorale et de la fonction rénale. Une corrélation entre le taux sérique de β_2 microglobuline et la survie des patients est confirmée par de nombreux auteurs [4].

L'étude de la MRC (Medical Research Council) a défini trois groupe de pronostic : bon, intermédiaire ou mauvais en fonction du taux de la β_2 microglobuline respectivement $<4\text{mg/l}$, $4 - 8\text{mg/l}$ et $\geq 8 \text{ mg/l}$) [93].

Dans la présente étude, ce paramètre a été dosé chez **81** patients. Son taux était retrouvée supérieur à 6 mg/l dans **57** cas soit **39.6 %**.

Il s'agit d'un facteur pronostique indépendant, très significatif de tous les paramètres liés à la masse tumorale [93].

3. La C-Réactive Protéine (CRP)

Cette protéine de l'inflammation aigue dont la synthèse est contrôlée par l'IL6, appartient aux facteurs pronostiques liés à la malignité intrinsèque du clone. Sa concentration sérique est corrélée à la survie et à l'activité proliférative des cellules myélomateuses [93].

Dans notre étude, la CRP a été dosée chez **95** patients et a été retrouvée augmentée dans **76** cas, soit **80%** des cas.

La combinaison des facteurs pronostiques donne une meilleure information par rapport à leur étude de façon isolée. Bataille et al ont établi une classification pronostique en combinant la β_2 microglobuline et la CRP [93].

Dans la présente étude, ces deux facteurs étaient augmentés dans plus de la moitié des cas (**56.3 %**).

E. Répartition en fonction des services prescripteurs

Nous pouvons simplement signaler que le pôle de médecine interne regroupe les services de médecine (A₁, A₂, B₁ et B₂) et que jusqu'à octobre 2006, le service d'Hématologie Clinique n'existait pas. Cela explique la fréquence élevée de recrutement des cas de MM dans les services de médecine interne. Ces résultats sont le reflet d'un large éventail de patients et d'autant de pathologies.

Le nombre des cas enregistrés dans le CRRF se justifie étant donné la fréquence élevée des manifestations osseuses, caractéristiques du MM.

Le service de néphrologie représente environ 8% des demandes enregistrées au laboratoire. Ce chiffre est sous-estimé car les prescriptions relevant de la spécialité de néphrologie étaient pour la plupart comptabilisées dans le pôle de médecine interne.



*Limites de
l'étude*

L'absence de l'outil informatique au laboratoire a rendu difficile l'exploitation des données. En effet, un important travail de leur regroupement était nécessaire afin d'obtenir un seul et même tableau Excel plus facilement exploitable et de retirer les doublants.

La recherche des informations manquantes pour un grand nombre de patients, de même que la perte de certains dossiers anciens, nous a obligé de les soustraire de la cohorte.

Pour toutes ces raisons, le nombre de patients répertoriés durant la période d'étude nous semble sous estimé.

Enfin, Il faut rappeler la différence en terme de performance et de sensibilité entre les techniques les plus anciennes (acétate de cellulose) et celles dont nous disposons actuellement (gel d'agarose et électrophorèse capillaire). L'amélioration analytique des techniques contribue sans doute au meilleur dépistage et suivi du MM, et d'une manière globale des gammopathies monoclonales.

Par ailleurs, l'indisponibilité provisoire de certains réactifs au moment de l'étude, explique que les résultats de certains paramètres biochimiques manquaient et leur exploitation n'a été que partielle.



Conclusión

Le MM est une affection qui se caractérise par son polymorphisme aussi bien sur le plan clinique que biologique.

Cette étude a été l'occasion d'exploiter des données épidémiologiques et biologiques notamment biochimiques des cas de MM colligés pendant une période de 11 ans écoulée, par le laboratoire de biochimie de l'HMIMV, et de les comparer avec les résultats de nombreuses autres études nationales et internationales.

Ainsi ce travail, mené sur une cohorte de 144 cas de MM, nous a permis de confirmer certaines particularités :

- La forte prévalence du MM chez le sujet âgé avec une prédominance masculine remarquable,
- La prédominance de l'isotype IgG/κ,
- L'absence de pic monoclonal à l'électrophorèse des protéines qui ne doit nullement faire écarter le diagnostic du MM,
- La fréquence des manifestations osseuses, comme signe révélateur.

Il convient également de souligner l'agressivité du MM chez la majeure partie de nos patients, agressivité qui est corrélée au retard du diagnostic.

Par rapport à la plupart des grandes séries internationales, notre série se distingue par la fréquence relativement élevée des MCL.

A l'issue de notre étude, nous pensons que la diversité des manifestations cliniques et biologiques fait du MM une affection multidisciplinaire. Des études multicentriques permettraient donc une meilleure analyse de cette pathologie.

Malgré leur coût élevé, les indications de certains examens complémentaires, mais incontournables comme l'électrophorèse des protéines

sanguins et l'IF doivent être élargies. Ces examens sont essentiels pour l'amélioration du délai de diagnostic, mais aussi dans l'évaluation du traitement.

Par ailleurs, malgré un traitement de plus en plus efficace et qui a permis l'amélioration de la qualité de vie et l'augmentation de la médiane de survie, le MM reste actuellement une maladie incurable qui tend à devenir chronique nécessitant un suivi à vie. Ce suivi est clinique, biologique et radiologique. Le rythme diffère selon le stade de la maladie et son évolution, ce qui implique une collaboration étroite entre biologistes et cliniciens pour une prise en charge optimale des patients atteints de cette hémopathie maligne.

RESUMES



Résumé

Titre : Myélome multiple des Os : analyse épidémiologique et biochimique d'une cohorte de 144 cas (étude rétrospective, HMIMV Rabat)

Mots clé : Myélome multiple, Immunoglobuline monoclonale, Electrophorèses des protéines, immunofixation,

Auteur : Siham FILALI MOUHIM

Rapporteur : Pr. Zohra OUZZIF

Introduction :

Le myélome multiple des os (MM) se définit par la prolifération maligne d'un clone plasmocytaire dans la moelle osseuse s'accompagnant de la sécrétion d'une immunoglobuline monoclonale (Igm) intacte ou de l'un de ses fragments.

Matériels et méthodes :

En vue d'étudier les caractéristiques épidémiologiques, biologiques notamment biochimiques du MM, nous avons mené un travail rétrospectif portant sur une cohorte de 144 cas colligés à l'HMIMV de Rabat, durant une période de 11 ans (de Janvier 2000 à Décembre 2010).

Résultats :

➤ Sur le plan épidémiologique, la population étudiée inclut **107** hommes et **37** femmes, d'âge moyen de **60.30±11.58** ans, avec des extrêmes à **31** et **84** ans.

➤ Sur le plan clinique, les douleurs osseuses et l'AEG représentent dans plus de **50%** des cas, les signes révélateurs de cette pathologie.

➤ Sur le plan biologique :

- Un pic d'allure monoclonal est révélé à l'électrophorèse des protéines sériques situé le plus souvent dans la zone γ (**71.40%**) ;
- L'absence de pic monoclonal à l'électrophorèse est notée dans **22.20%** des cas ;
- Une prédominance de l'isotype Ig G/ κ (**51.4%**),
- Une PBJ retrouvée chez **76** patients, soit **60.8%** des cas.

Discussion :

Par rapport à la plupart des grandes séries internationales, notre étude révèle des résultats concordants quant à la prédominance masculine et de l'isotype de l'Ig ainsi que l'âge avancé. Elle s'en distingue en revanche par la fréquence élevée des MM à chaînes légères, Le retard dans le diagnostic, expliquant les complications et la lourdeur de la prise en charge des patients.

Abstract

Title: Multiple Myeloma Bone: Epidemiological and biochemical analysis of a cohort of 144 cases (retrospective study MHMV Rabat)

Keywords: multiple myeloma - Monoclonal immunoglobulin - Electrophoresis of proteins-immunofixation

Author: Siham FILALI MOUHIM

Rapporteur : Pr. Zohra OUZZIF

Introduction:

Multiple myeloma bone (MM) is characterized by the proliferation of malignant plasma cell clone in the bone marrow accompanied by the secretion of a monoclonal immunoglobulin (IgM) intact or a fragment thereof.

Materials and Methods:

In order to study the epidemiological, biological in particular biochemical characteristics of MM . We conducted a retrospective study on a cohort of 144 cases collected at the HMIMV Rabat, during a period of 11 years (January 2000-December 2010).

Results:

- In epidemiological terms, the study population includes 107 men and 37 women, mean age 60.30 ± 11.58 years, with extremes of 31 and 84 years.
- On the clinical level, the demonstrations are very varied, the osseous pains and the AEG represents in more than 50% of the cases, the revealing signs of this pathology.
- On the biological level:
 - A monoclonal peak shape is revealed on electrophoresis of serum proteins located mostly in the area γ (71.40%) ;
 - The absence of monoclonal peak on electrophoresis was observed in 22.20% of cases;
 - A predominance of the isotype IgG / κ (51.4%);
 - A PBJ found in 76 patients, 60.8% of cases.

Discussion :

Compared to most great international series, our study reveals concordant results as for the male prevalence and of isotopic of Ig G as well as the advanced age.

It differs, however, by the frequency relatively high from the MM with light chains, the delay in the diagnosis, explaining the complications and the heaviness of the assumption of responsibility of the patients.

ملخص

العنوان: النقيوم المتعدد للعضام: تحليل وبائي وبيوكيموي لسلسلة من 144 حالة (دراسة استيعادية بالمستشفى العسكري محمد الخامس الرباط)

الكلمات الأساسية: نقيوم متعدد— غلوبين مناعي وحيد النسيلة— الهجرة الكهربائية للبروتينات— تثبيت مناعي

من طرف: سهام فلاحي مهم

المقرر: الأستاذة زهرة أوزيف

مقدمة:

يعرف النقيوم المتعدد بتكاثر خبيث لخلايا للبلازما في النخاع العظمي يرافقه إفراز لغلوبين مناعي وحيد النسيلة كاملا أو جزء منه

الآليات و الأساليب:

لدراسة الخاصيات الوبائية ، البيولوجية خاصة البيوكيموية للنقيوم المتعدد ، قمنا، خلال فترة 11 سنة (يناير 2000- دجنبر 2010) بإجراء دراسة استيعادية لسلسلة من 144 حالة بالمستشفى العسكري محمد الخامس بالرباط

النتائج :

– على المستوى الوبائي تضم سلسلتنا 107 رجل و 37 امرأة متوسط أعمارهم 60,30 سنة لأعمار تتراوح بين 31 و 84 سنة.


– على المستوى السريري فإن التظاهرات مختلفة ، وتمثل ألام العظام و تدهور الصحة العامة أكثر من 50 ٪ من علاما ت هذا المرض

– على المستوى البيولوجي :

- + يظهر التخطيط الكهربائي للبروتينات المصلية ذروة، تكون الهجرة غالبا نحو منطقة γ غلوبولين (71,40 ٪)،
- + غياب الذروة في التخطيط المحصل عليه بتقنية الهجرة الكهربائية للبروتينات المصلية عند 22.20 ٪،
- + هيمنة الإيزونوع Ig G/ κ (51.4 ٪) في مجموع الحالات المدروسة ،
- + وجود بروتين بنس جونس في البول لدى 76 مريض، ما يعادل 60,80 ٪ مجموع الحالات.

المناقشة:

مقارنة مع أغلب الدراسات الدولية الكبرى، تكشف دراستنا على غرار باقي الدراسات عن نتائج مشابهة بالنسبة لهيمنة الذكور والإيزونوع IgG و تقدم السن كميزات لهذا المرض، في حين تختلف عنها بوتيرة نسبية مرتفعة لمرض النقيوم المتعدد ذو السلاسل الخفيفة و التأخر في التشخيص، مما يشرح التعقيدات و عبء رعاية المرضى المصابين بهذا المرض.



*Références
bibliographiques*

- [1] **Decaux O, Karras A.** Actualités dans le myélome multiple : critères de réponse internationaux et complications rénale. *La Revue de médecine interne* **2009** ; 30 : 1080–1083.
- [2] **Catherine Sprynski A, Tarte K, Bataille R.** Rôle du système IGF-1/insuline dans le Myélome Multiple. Thèse de Biologie-santé, Université Montpellier I **2009** :142p.
- [3] **Kumar S.** Multiple myeloma – current issues and controversies. *Cancer Treatment Reviews* **2010**; 36S2: S3–S11.
- [4] **EL MEZOUAR I, BONO W.** Myélome multiple (apropos de 58 cas).Thèse de Médecine. Faculté de Médecien et de Pharmacie de Rabat **2010** ; N°060/10 : 199p.
- [5] **GÜEYE N, Mourtalla M.** Myélome multiple aspects cliniques et évolutifs (A propos de 22 observations colligées à la Clinique Médicale 1 CHU Aristide Le Dantec).Thèse de Médecine. Faculté de Médecine et de pharmacie et d’Onto-stomatologie, Université Cheikh Anta Diop de Dakar **2001**; N°16 :101p.
- [6] **Brian GM.** Revue de la maladie et des options thérapeutiques Myélome multiple cancer de la moelle osseuse. International Myeloma Foundation, édition 2008/2009.[http://myeloma.org/pdf/Revue de la maladie.pdf](http://myeloma.org/pdf/Revue_de_la_maladie.pdf)
- [7] **Berenson JR.** Etiology of Multiple myeloma: what’ new. *Seminar in Oncology*, (October) **1999**; 26 (5), suppl 13:2-9
- [8] **Sadouke K, ouzif Z,** Les immunoglobulinopathies monoclonales: Etude épidémiologique, biochimique et étiologique d’une cohorte de 214 cas, Thèse de Pharmacie, Faculté de Medecine et de Pharmacie de Rabat **2009** ; N° P046 : 156p.

- [9] **Bene MC, Faure GC.** Obtention et préparation des échantillons In : Bene MC, Faure GC, (Eds) Exploration fonctionnelle de l'immunité humorale. E Minter, Cachan, **1997** : 129 -132.
- [10] **Gavrilovic M, Magnot M. J, Wallach J.** Manipulation d'analyse biochimique. Bioscience et techniques collection dirigée **1996**.
- [11] **LE Bricon T, Erlich D, Dussaucy M, Garnier JP, Bousquet B.** Dosage des protéines urinaires totales : étude comparative des techniques automatisées à l'acide trichloracétique et au rouge de pyrogallol pour les échantillons contenant des chaînes légères monoclonales. Annales de Biologie Clinique **1998**; 56 (6).
- [12] **Fiorina JC, Aimone-Gastin I, Pitiot V, Guéant JL.** Dosages des protéines urinaires totales par une technique automatisée au rouge de pyrogallol. Annales de Biologie Clinique **2001** ; 59 (2) : 187-92.
- [13] **Bariety J, Grateau G, Capron L.** sémiologie Clinique.8 eme édition masson **2003**.
- [14] **Albarède S et al.** Immunoglobuline monoclonale : contrôle national de qualité et démarche diagnostique. Annales de Biologie Clinique **2005** ; 63 : 107-12.
- [15] **Estepa L.** Protéines totales. Encyclopédie Médico-Chirurgicale, Biologie clinique, Elsevier Masson SAS, **2006**, [90-10-0790].
- [16] **Marien M.** Protéinogramme.EMC (Elsevier Masson SAS), Biologie clinique, 90-10-0803, **2009**.
- [17] **Skoog DA, Holler J, Nieman TA, Buess-Herman C, Dumont F.** Principes d'analyses instrumentales. Traduction et révision de la 5ième édition américaine par Claudine Buess-Freddy Dumont **2003** :786.

- [18] **Dovet D, Voet JG.** Biochimie 2eme édition, traduction de la 3eme édition américaine par Guy Rousseau et Lionel Damenjoud **2005** : 1600
- [19] **Metais P, Agneray J, Ferrard G, Fruchart JC, Jardilier JC, Siest G, et al.** Biochimie clinique, biochimie analytique. Edition Simep, **1997**.
- [20] **Lissoir B, Wallemacq P, Maisin D.** Électrophorèse des protéines sériques : comparaison de la technique en capillaire de zone Capillarys® (Sebia) et de l'électrophorèse en gel d'agarose Hydrasys® (Sebia). Annales de biologie clinique **2003** ; 61 (5) : 557-62.
- [21] **Jahn I, Diez G, Goetz J.** Apport de l'électrophorèse capillaire et du dosage des chaînes légères libres dans l'exploration des immunoglobulines : le point de vue de l'immunologiste. Immuno-analyse et biologie spécialisée **2008** ; 23 : 231-239.
- [22] **Maréchal V.** Electrophorèse capillaire. Encyclopédie Médico-Chirurgicale, Biologie clinique, Elsevier Masson SAS, **2007**, 90-60-0082.
- [23] **Jolliff CR et Blessum CR.** Comparison of serum protein electrophoresis by agarose gel and capillary zone electrophoresis in a clinical setting. *Electrophoresis* **1997**, 18 (10): 1781-1784.
- [24] **Mathiot, Petillon.** Myélome multiple approche clinique et biologique. Intergroupe Francophone du myélome.
- [25] **Lapalus E, chevaller A.** Diagnostic d'une immunoglobuline monoclonale. Revue française des laboratoires **2000** ; n°327.
- [26] **Renier G, chavaller A.** Quelques pièges de diagnostic biologique en immunologie. *Revue française des laboratoires* **2005**, n°371.

- [27] **Blessum C, Jeppsson JO, Aguzzi F.** L'électrophorèse capillaire : principe et applications au laboratoire de biologie clinique. *Annales de biologie Clinique* **1999**; 57 (6) :643-57.
- [28] **Le Bricon T.** Identification et dosage des protéines urinaires au laboratoire d'analyses. *Annales de biologie Clinique* **2002**; 60 (5) : 525-40
- [29] **Le Carrer D, Boucraut J.** Electrophorèse et immunofixation des protéines urinaires; interprétation illustrées.
- [30] **Musser L, Choquet S.** Dosage sérique des chaînes légères libres (CLL) d'immunoglobulines : de la biologie à la clinique. *Immuno-analyse et biologie spécialisée* **2006**; 21 : 270-278.
- [31] **Guyard A, Albarede S, Phamb B, Elisabeth Burg E, Preud'homme JL, Maisonneuve P.** Contrôle national de qualité en immunopathologie : Immunoglobuline monoclonale. *Revue Française des Laboratoires* **2002** ; 347.
- [32] **Ghrai N , Bouakkez H, Dahmouni A, Nahdi I, Mechmeche L, Boughnim L, Yalaoui S.** Difficultés au cours de l'immunofixation sérique. *Immuno-analyse et biologie spécialisée* **2009** ; 24 : 100-103
- [33] **Ferland JP, Daunizeau A, Pham BN, Intrator L, Bienvenu J, Preud'homme J.L.** Immunoglobulines monoclonales. Cahier de formation. *Biologie Médicale* **2003** ; 28:119p.
- [34] Les pièges de l'immunofixation des protéines sériques. Option Bio – Mai **2009**. Laboratoire d'analyse médicales Vialle. <http://www.labovialle.com>
- [35] **BURATTIM V.** Dépistage d'une immunoglobuline monoclonale à l'occasion d'un don de sang. (à propos de 127 dossiers pour la période de 1992-2002). Thèse de Médecine, faculté de Médecine de Nancy, Université Henri Poincaré Nancy 1 **2005** ; N°15 : 91p.

- [36] **Bossuyt X, Bogaerts A, Schiettekatte G, and Blanckaert N.** Detection and classification of paraproteins by capillary immunofixation/ substraction. *Clin Chem* **1998**, 44 (4): 760-764.
- [37] **Daval S, Indon A, Mazon N, Riston JM, Evrard B.** Risk of antigen excess in serum free light chain measurements. *Clin Chem* **2007**, 53(4): 1985-1986.
- [38] **North ML.** Détection et caractérisation d'une immunoglobuline monoclonale. *Revue française des laboratoires* **1990** ; 203 : 54-58.
- [39] **Bataille R, Boccadoro M, Klein B, Durie B, Pileri A.** C-reactive protein and $\beta 2$ Microglobulin produce a simple and powerful myeloma staging system. *Blood* **1992** ; **80**, 3:733- 737.
- [40] **Aguzzi F, Jones RG, Bienvenu J, Gasparro C, Bergami MR, Bianchi P, et al.** Use of immunoblobulin heavy chain and light chain measurement in a multicenter Trial to investigate Monoclonal Components: II. Classification by use of computer – based Algorithms. *Clin. Chem.*, **1991**, 37 (11): 1922-1926.
- [41] **Mseddi-Hdiji S , Haddouk S , BenAyed M, Tahri N, Elloumi M, Baklouti S, et al.** Gammopathies monoclonales en Tunisie : analyse épidémiologique, immunochimique et étiologique d'une série de 288 cas. *Pathologie Biologie* **2005**; 53: 19–25.
- [42] **Tamimi W , Alaskar A, Alassiri M , Alsaeed W , Alarifi SA , Alenzi FQ et al.** Monoclonal gammopathy in a tertiary referral hospital. *Clinical Biochemistry* **2010**; 40: 709–713.
- [43] **Mahindra A, Kenneth H, Anderson K.C.** Multiple myeloma: biology of the disease. *Blood Reviews* **2010**; 24 Suppl1 : S5–S11

- [44] **Harousseau JL, Dreyling M.** Multiple myeloma : ESMO clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* **2010**; 21: 155-157.
- [45] 2^{ème} Congés Maghrébin d'Hématologie. Fès 12-14 Mai **2005**.
- [46] **Facon T, Yakoub-Angha I et leleu X,** Myélome multiple. *Encycl Méd Chir* (Editions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS, Paris, tous droits réservés), Hématologie, 13-014-E-10, **2003**, 15 p.
- [47] Guide – Affection de longue durée- Tumeur maligne, affection maligne du tissu lymphatique ou hématopoïétique Myélome multiple .Haute autorité de santé decembre **2010**.[http : //www.has-santé.fr](http://www.has-santé.fr)
- [48] **Raab MS, Podar K, Breitkreutz I, Richardson PG, Anderson KC.** Multiple myeloma. *Lancet* **2009**; 374: 324–39.
- [49] **Zhan F, Huang Y, Colla S, et al.** The molecular classification of multiple myeloma. *Blood* **2006**;108: 2020-2028.
- [50]**Fonseca R, Barlogie B, Bataille R, et al.** Genetics and cytogenetics of multiple myeloma: a workshop report. *Cancer Res* **2004**; 64: 1546-1558.
- [51] **Decaux O, Lodé L, Minvielle L, Avet-Loiseau H.** Anomalies génétiques dans le myélome : rôle dans l'oncogenèse et implications pronostiques. *La Revue de médecine interne* **2007** ; 28 : 677–681
- [52]**Fonseca R, Bergsagel PL, Drach J, et al.** International Myeloma Working Group molecular classification of multiple myeloma: spotlight review. *Leukemia* **2009**.
- [53] **Hervé AVET-LOISEAU.** Cytogénétique du myélome multiple . laboratoire d'hématologie CHU Nante. [http : //www.chu-nantes.fr](http://www.chu-nantes.fr)
- [54] **Klein B, Zhang XG, Lu ZY, Bataille R.** Interleukin-6 in human multiple myeloma. *Blood*. **1995**; 85: 863-872.

- [55] **Giuliani N.** Données actuelles sur la physiopathologie des lésions osseuses du myélome. *Hématologie* 2008; 14 (3): 218-27.
- [56][http:// www. Immunopaeda.org](http://www.Immunopaeda.org)
- [57] **Edwards CM, Zhuang J, Mundy GR .** The pathogenesis of the bone disease of multiple myeloma. *Bone* 2008; 42: 1007–1013.
- [58] **Moreau P.** Le myélome multiple .Intergroupe Francophone du myélome (IFM) 2010. Hématologie, collection FMC société française d'hématologie, John Libbey Eurotex : p4-5
- [59] Myélome multiple des os. Université médical virtuelle francophone 2009-2010. <http://umvf.univ-nantes.fr/hematologie/cours.pdf>
- [60] **Lavet-Loiseau H.** Bilan d'une gammopathie monoclonale. *La lettre du Rhumatologue* 2008 ; 343.
- [61] **Pr. Facon T.** Myélome multiple des os. *La revue du praticien* 2002, 52: 63-70.
- [62] Congrès de Toulouse 2009 : Actualités en néphrologie. *Néphrologie & Thérapeutique* 2010 ; 6 :1-3.
- [63] **Decau O.** Cinquième symposium international sur les applications cliniques du dosage des chaînes légères libres sériques. Bath- Angleterre, 18-19 septembre 2008. *La revue de Medecine ineterne* 2009 ; 30.
- [64] **Decaux O.** Sixième symposium international sur les applications cliniques du dosage des chaînes légères libres sériques, Bath, Angleterre, 23–24 septembre 2010. *Rev Med Interne* 2010, doi:10.1016/j.revmed.2010.11.001
- [65]**Stoppa AM, Laffage M, Blaise D.** Myélome multiple des os (166) Septembre 2009 (Mise à jour 2010-2011). Faculté de Médecine de Marseille. <http://www.medidacte.timone.univ-mrs.fr>

- [66] International Myeloma Working Group. Criteria for the classification of monoclonal gammopathies, multiple myeloma and related disorders: a report of the International Myeloma Working Group. *Br J Haematol* **2003**; 121: 749-57.
- [67] **Burnat P, Le Brumant-Payen C, Vest P.** Le myélome à chaînes légères: diagnostic biologique. *L'Eurobiologiste* **1993**, 27, 208: 63-68.
- [68] **Guenet L, Decaux O, Lechartier H, Ropert M, grosbois B.** Intérêt du dosage des chaînes légères libres d'immunoglobulines sériques pour le diagnostic et le suivi des gammopathies monoclonales. *La revue de médecine interne* **2007** ; 28 : 689-697.
- [69] **Bousnina S, Zendah I, Marniche Z, Yalaoui S, El Mezni F, Megdiche M.L et al.** Plasmocytome solitaire à localisation costale : une tumeur rare à ne pas méconnaître. *Revue de Pneumologie Clinique* **2006** ; 62 : 243-246.
- [70] **Messaoudi N, Chakour M, El Ktaibi A, Tagjdid R, Belmekki A, Naji M.** Leucémie à plasmocytes primitive : une forme rare de leucémie et de prolifération plasmocytaire. *Revue Francophone des Laboratoires* **2009** ; 2009 : 7-10.
- [71] **Laguény A, Bouillot S, vital C, Ferrer X, Larrier JM, Vital A.** La syndrome POEMS (ou syndrome de CROW-FUKAS). *Revue Neurologique* **2004** ; 60 (3) : 285-295.
- [72] **Lodé L, Wuillème S, Avet-Loiseau H.** Facteurs pronostiques biologiques dans le myélome multiple. *Hématologie* **2005**; 11 (5) : 346-50.
- [73] **Kyrtsonis M-C, Maltezas D, Tzenou T, Koulieris E, Bradwellb AR.** Staging Systems and Prognostic Factors as a Guide to Therapeutic Decisions in Multiple Myeloma. *Semin Hematol* **2009** ; 46:110–117.

[74] **Bataille R, Klein B.** plasmocytomes humains de la biologie à la clinique. *Nouv Rev Fr hématol* **1993** ; 35 : 179-182.

[75] **Koffi K.G ,Sanogol I, Trazo D, Toure A H, Tolo A, N'Guessa K, et al.** Caractéristiques du myélome multiple du Noir africain expérience de la Cote d'Ivoire. *Médecine d'Afrique Noire* **2000** ; 47 (10).

[76] **Benyaich I, Aouni M.** Myélome multiple : étude clinique (à-propos de 98 cas). Thèse de Médecine. Faculté de Médecine et de Pharmacie de Rabat, **2001** ; N°151 : 182p.

[77] **Zappasodia P, Corsoa A, Klersyb C, Picaa G, Mangiacavallia S, Varettonia M, et al.** Changes in multiple myeloma epidemiology in the last thirty years: A single centre experience. *European Journal of Cancer* **2006**; 40: 396 -402.

[78] **Kristinsson SY , Landgren O, Dickman PW, Derolf AR, Björkholm M.** Patterns of Survival in Multiple Myeloma: A Population-Based Study of Patients Diagnosed in Sweden From 1973 to 2003. *Journal of Clinical Oncology* **2007**; 25(15): 1993-1999

[79] **Kyle RA, Morie AG, Thomas EW, Lust JA, Lacy MQ, Dispenzieri A, et al.** Review of 1027 patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Mayo Clin Proc* **2003**; 78: 21–33.

[80] **Mrabet R et al.** Myélome multiple Etude rétrospective sur 12 ans des aspects épidémiologiques (1992-2003) en Algérie. *Hématologie CHU Oran.*

[81] **Rachid M, Bekkali , Tazi I, Oukkache B, Moutiqui T, Quessar A, Benchekroun S.** Myélome multiple à propos de 203 cas Etude rétrospective : Janvier 1994- Décembre 2004.

[82] **Tebra MS, Regaieg H, Bouaouina N.** Le Myélome multiple: à propos de 34 cas. Radiothérapie **2007**; 11: 382-430.

[83] **Rezgui A, Toumi S, Ben Fredji F, Ajroud K, khou M, Laouani-Kechrid C.** Myélome multiple : étude descriptive monocentrique tunisienne. Revue du Rhumatisme **2009** ; 76 : 1212-1250.

[84] **Ben Ghorbela I, Dridib K, Ouakadb M, Lamlouma M, Khanfir MS, Mileda M, et al.** Profil clinique et paraclinique du myélome multiple survenant chez des sujets de moins de 60 ans. À propos d'une série de 105 patients. La Revue de médecine interne **2010**; 31S: 404–50.

[85] **David F. Keren.** Multiple myeloma: Laboratory Testing for Plasma Cell Proliferative Processes. Clinical Laboratory News **2010**; 36(8).

[86] **Jourde-Chiche N, et al.** Les atteintes rénales au cours des hémopathies malignes . Stratégie diagnostique. Rev Med Interne **2010**, doi : 10.1016/j. rev med.2009.08.013

[87] **Musset L, Le Graff- Tavernier M.** Dosage sériques des chaînes légères libres (CLL) d'immunoglobuline dans la recherche d'une immunoglobuline monoclonale. Etude à partir d'un recrutement hospitalier de 135 patients. Immuno-analyse et biologie spécialisée **2009** ; 24 : 149-154.

[88] **Poncet JC, Toussirot E.** Particularités du myélome à Ig D. La Revue de Rhumatisme, **1997** ; 64 (6) : 483-487.

[89] **Peronnet F, Debatty D, Virot JS, Zurlinden A.** Gammopathies monoclonales ; performances comparées de l'électrophorèse, de l'immuno-fixation, du profil immunologique et du rapport kappa/lambda dans le dépistage des gammopathies monoclonales .Feuillets de biologie, **1999**,40, 226 : 43-50.

[90] Burnat P, Le Brumant-Payen C, Vest P, Toussaint C, Perrier FM, Yvert J.P. Dosage des chaînes légères d'immunoglobulines. Intérêt dans le typage des immunoglobulines monoclonales. Feuillet de biologie 1997.38 (217) : 35-39.

[91] Guenet L, Decaux O, lechartier H, Ropert M, Grosbois B. Intérêt du dosage des chaînes légères libres d'immunoglobulines sériques pour le diagnostic et la suivi des gammopathies monoclonales. La revue de médecine interne 2007; 28 : 689 – 697.

[92] Bidet A, Gérald M, Bérard AM. Interet du dosage des chaînes légères libres des immunoglobulines. Spectra Biologie 2007; n°157.

[93] Chombart B, Gagneyx-Lamoussu L, Eschard JP, Achah-Miezan S, Novella JL, Brochlo P. Facteurs pronostiques du myélome multiple utilisable en pratique courante : suivi sur dix ans de 148 malades âgés de plus de 55 ans. Revue du Rhumatisme 2005 ; 72 : 1299-1305.

Serment de Galien

Je jure en présence des maîtres de cette faculté :

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



جامعة محمد الخامس
كلية الطب والصيدلة
الرياض -

قسم الصيدلي

بسم الله الرحمن الرحيم

وأحسن وأكبر وأعظم

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

"والله على ما أقول شهيد"



جامعة محمد الخامس
كلية الطب والصيدلة بالرباط

أطروحة رقم: 52

سنة: 2011

النقيوم المتعدد للعظام : تحليل وبائي و بيوكيميائي لسلسلة من 144 حالة (دراسة استيعادية بالمستشفى العسكري محمد الخامس الرباط)

قدمت ونوقشت علانية يوم :

الآنسة : سهام فلاحي مهم

المزداة في: 06 شتنبر 1985 بفاس

لنيل شهادة الدكتوراه في الصيدلة

الكلمات الأساسية: نقيوم متعدد- غلوبين مناعي وحيد النسيلة- الهجرة
الكهربائية للبروتينات- تثبيت مناعي

تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة

رئيس

السيد: محمد مقدم

أستاذ في علم الدم السريري

مشرفة

السيدة: زوهرة أوزيف

أستاذة مبرزة في الكيمياء الاحيائية

السيد : عبد القادر بلمكي

أستاذ في علم الدم

أعضاء

السيد : كمال دغمي

أستاذ ميرز في علم الدم السريري

السيد: عبد الله دامي

أستاذ مبرز في الكيمياء الإحيائية