

**REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE**  
**MINISTRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE**  
**SCIENTIFIQUE**

**UNIVERSITE SAAD DAHLAB-BLIDA**



**FACULTE DE MEDECINE**

**DEPARTEMENT DE PHARMACIE**

**INTERET DU DOSAGE DES CHAINES  
LEGERES LIBRES DANS LE SUIVI DES  
GAMMAPATHIES MONOCLONALES**

**Thèse d'exercice de fin d'étude**

**Présentée en vue de l'obtention du diplôme de DOCTEUR en pharmacie**

**Session : juillet 2018**

**Présentée par :**

-ZAIBAK Meriem.

-MOUSSAOUI Karima.

**Encadrée par :**

-Dr L.OULD ALI, Assistante en immunologie.

**Devant le jury :**

- **Président :** Dr M.L.BOUDJELLA, Maitre-assistant en immunologie.
- **Examineurs :**
- Dr O.RENDJA, Maitre-assistant en immunologie.
- Dr M.L.ZELTNI, Assistant en immunologie.

## *Remerciements*

### ***A Monsieur le Professeur MAGHLAOU***

On vous remercie de nous avoir accueilli au sein de votre unité afin de réaliser notre travail, recevez ici toute notre reconnaissance et notre plus profond respect.

### ***A Madame le Docteur OULD ALI***

C'est pour nous un honneur de vous avoir comme encadreur, votre compétence, votre droiture et votre simplicité sont autant de qualités qui font de vous quelqu'un d'exceptionnel. Aucune dédicace ne saurait exprimer à sa juste valeur notre profond respect.

### ***A Monsieur le Docteur BOUDJELLA***

On vous présente nos sincères remerciements que vous nous accordez en acceptant de présider le jury de cette thèse.

Nous sommes forts impressionnés par vos grandes qualités humaines qui n'ont d'égales que votre haute compétence.

### **A monsieur le Docteur RENDJA, et Docteur ZELTNI**

On vous présente notre profond remerciement pour avoir accepté d'examiner, de juger et d'enrichir notre travail par vos remarques, recevez ici notre profond respect.

### **A madame le Docteur GHEZLANE**

Recevez nos sincères remerciements pour la mise à disposition de certaines de vos données, qui ont apporté à notre thèse d'importants éléments de recherche et de nous avoir accueillies très chaleureusement parmi vous.

Nous remercions toute l'équipe de l'unité d'immunologie pour la qualité de leur travail, leur patiente et notamment Mlle.DJELLATA Salma.

# **Dédicace de MOUSSAOUI Karima**

## **Je dédie mon travail**

### **A mes parents**

Je dédie ce travail particulièrement à mes chers parents, qui ont consacré leur existence à bâtir la mienne, pour leur soutien, patience et souci de tendresse et d'affection pour tous ce qu'ils ont fait pour que je puisse arriver à ce stade.

A ma mère qui m'a encouragé durant toutes mes études, et qui sans elle, ma réussite n'aurait pas eu lieu. Qu'elle trouve ici mon amour et mon affection.

A mon père, qui est toujours disponible pour nous, et prêt à nous aider, je lui confirme mon attachement et mon profond respect.

### **A mes sœurs et frères**

Pour l'affection qui nous lie, pour l'intérêt que vous portez à ma vie, pour votre compréhension et votre encouragement, ces quelques lignes ne sauront pas exprimer toute l'affection et l'amour que je vous porte.

A ma chère petite sœur Siham, je te souhaite un avenir plein de joie, de bonheur, de réussite et de sérénité.

### **A mon neveu Mohammed Amine et mes chères nièces Alaà Hibat Rahmane et Tasnim**

Aucune dédicace ne saurait exprimer tout d'amour que j'ai pour vous, votre joie et votre gaieté me comblent de bonheur. Puisse Dieu vous garder, éclairer votre route et vous aider à réaliser à votre tour vos vœux les plus chers.

### **A ma meilleure amie**

Je termine avec la personne qui a partagé tous le travail, qui a supporté mon humeur au moment de stress, ma binôme et ma meilleure amie Meriem.

Et tous ceux qui ont contribué de près ou de loin pour que ce mémoire soit possible, je vous dis merci.

# Dédicace de ZAIBAK Meriem

## **Je dédie mon travail**

### **A ma mère**

A ma mère, à mon adorable mère, à celle qui est toujours présente et continue de l'être pour faire mon bonheur, Tu représente pour moi la source de tendresse et l'exemple de dévouement qui n'a pas cessé de m'encourager et de prier pour moi. Tu as fait plus qu'une mère puisse faire pour que ses enfants suivent le bon chemin dans leur vie et leurs études. Je te dédie ce travail en témoignage de mon profond amour.

### **A Mon père**

Mon exemple éternel, mon soutien moral et source de joie et de bonheur, celui qui s'est toujours sacrifié pour me voir réussir, que dieu te garde dans son vaste paradis.

### **A mes sœurs**

Mes chères sœurs, Fahima , karima et mouni. Merci d'être toujours à mes cotés, par votre présence, par votre amour, pour donner du gout et du sens à notre vie de famille. Que ce travail vous témoigne de ma sincère affection.

### **A mes frères**

Pour leurs soutiens infinis, vos conseils, vos encouragements et votre gentillesse sans égal, m'ont permis de réussir mes études.

A mon frère Okba, tu as été présent dans tous les moments par ton soutien moral, Je te souhaite un avenir plein de joie, de bonheur, de réussite et de sérénité.

### **A mes chères nièces**

Aucune dédicace ne saurait exprimer tout l'amour que j'ai pour vous, puisse dieu vous garder, éclairer votre route.

Je te remercie Farouk pour m'avoir donné la force de continuer dans les moments difficiles et permis de puiser au plus profond de moi-même pour avancer, ces quelques lignes ne sauront exprimer toute l'affection et le respect que je vous porte.

### **A ma chère amie Karima**

En souvenir des moments agréables qu'on a passé ensemble, que ce modeste travail soi un gage de nos liens les plus solidaires.

A tous les membres de ma familles, petits et grands, et tous ceux qui m'aiment.

# TABLE DES MATIERES

## INTRODUCTION

## REVUE DE LA LITTERATURE

### Chapitre I : Gammopathies monoclonales

A. Rappel sur les immunoglobulines	1
1. Les immunoglobulines physiologiques	1
1.1. Définition et généralités	1
1.2. Structure de base des immunoglobulines	1
1.3. Biosynthèse des immunoglobulines	2
1.4. Hétérogénéité des immunoglobulines	3
2. Les immunoglobulines monoclonales	4
2.1. Définition	4
2.2. Caractéristiques des Igm	5
2.3. La mise en évidence des Igm	6
B. Gammopathies monoclonales	6
1. Historique	6
2. Définition des gammopathies monoclonales	7
3. Epidémiologie des GM	7
4. Facteurs étiologiques des GM	7
5. Immunopathologies des GM	9
6. Diagnostic étiologique des GM	11
6.1. Les gammopathies monoclonales de signification indéterminée	11
6.1.1. Définition	11
6.1.2. Epidémiologie	12
6.1.3. Diagnostic du MGUS	12
6.1.4. Evolution du MGUS	16
6.1.5. Complications du MGUS	16
6.1.6. Facteurs pronostics	17
6.1.7. Surveillance clinique et biologique du MGUS	19
6.1.8. Prévention et traitement du MGUS	20
6.2. Le myélome multiple	21
6.2.1. Définition	21
6.2.2. Epidémiologie	21

6.2.3. Manifestation clinique de MM	22
6.2.4. Facteurs pronostiques et classifications des myélomes multiples	25
6.2.5. Prise en charge thérapeutique	32
6.3. La macroglobulinémie de Waldenström	
6.3.1. Définition	33
6.3.2. Epidémiologie	33
6.3.3. Manifestations cliniques de MGW	33
6.3.4. Biologie	33
6.3.5. Critères diagnostiques et pronostic	34
6.4. Amylose L	34
6.5. Myélome ostéosclérotiques ou POEMS syndrome	35
6.6. La maladie des chaînes lourdes	36
6.7. Autres gammopathies monoclonales	36
<b>Chapitre II : les chaînes légères libres</b>	
1. La physiologie des chaînes légères libres d'immunoglobulines	37
2. Physiopathologie des CLL	39
3. L'exploration des CLL	39
4. Avantages du dosage des CLL	41
5. Intérêt du dosage des CLL dans le sérum plutôt que dans l'urine	42
6. Utilité clinique du dosage des CLL	42
7. Valeurs de références	44
<b>PARTIE PRATIQUE</b>	
<b>Objectifs du mémoire</b>	
<b>Patients et méthodes</b>	
<b>Résultats</b>	
1. Etude démographique de la population étudiée	52
2. Etude clinico-biologique et radiologique de la population étudiée	54
3. Répartition des témoins(MM) selon les critères de l'International Staging System(ISS)	55
4. Etude immunologique	55
4.1. Au moment de diagnostic	55
4.1.1. Les résultats de la recherche et de l'identification du CM	55
4.1.2. Etude de la relation de RFLC et les paramètres biologique	56
4.2. Pronostic	61
4.2.1. Chez les patients MGUS	61
4.2.2. Chez les témoins MM	63
4.3. Au cours du suivi	64

4.3.1. Comparaison entre les différents paramètres en S1 et S2 chez les patients et les témoins	64
4.4. Les courbes de survie	66
4.4.1. Les courbes de survie des patients et témoins	66
4.4.2. La survie des patients MM selon ISS	67
<b>DISCUSSION</b>	69
<b>CONCLUSION</b>	78
<b>REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES</b>	79
<b>ANNEXES</b>	84
<b>RESUME</b>	

# **LISTE DES FIGURES**

<b>Figure 1.</b> Structure de base des Immunoglobulines	2
<b>Figure 2.</b> La différenciation plasmocytaire	2
<b>Figure 3.</b> Types de variabilités des Ig	3
<b>Figure 4.</b> Structure d'une immunoglobuline monoclonale	4
<b>Figure 5.</b> Interactions entre les cellules du MM et le microenvironnement tumorale	11
<b>Figure 6.</b> A-tracer électrophorétique normal      B- EPS présentant un pic monoclonal au niveau de zone gamma	14
<b>Figure 7.</b> EPS sur gel d'agarose	15
<b>Figure 8.</b> L'immunofixation	15
<b>Figure 9.</b> Scoreprédictifs de l'évolution des MGUS	19
<b>Figure 10.</b> Arbre décisionnel évaluation et surveillance d'une gammopathie monoclonale de signification indéterminée (MGUS)	20
<b>Figure 11.</b> Physiopathologie de l'hypercalcémie dans le myélome multiple	23
<b>Figure 12.</b> Lésions ostéolytiques multiples à l'emporte-pièce sans liseré d'ostéosclérose du crane	26
<b>Figure 13.</b> Plasmocytoses matures au cours du myélome multiple	27
<b>Figure 14.</b> immunofixation de protéine urinaire de type de chaîne légère kappa	28
<b>Figure 15.</b> Structure d'une chaîne légère d'immunoglobuline	37
<b>Figure 16.</b> Néphron montrant la filtration, le métabolisme et l'excrétion des CLL	38
<b>Figure 17.</b> Dosage sérique des chaînes légères libres par techniquesnéphélométrique ou turbédimitrique	41
<b>Figure 18.</b> Relation concentration-dépendante entre CLL kappa et CLL lambda	44
<b>Figure 19.</b> L'algorithme de la prise en charge des GM au niveau de l'unité d'immunologie	46
<b>Figure 20.</b> Répartition des patients et témoins en fonction de l'âge	53
<b>Figure 21.</b> Comparaison des moyennes d'âge entre les patients et les témoins	53

<b>Figure 22.</b> Répartition des patients (MGUS) et les témoins (MM) en fonction du sexe	53
<b>Figure 23.</b> Répartition des patients MM selon le stade ISS	55
<b>Figure 24.</b> Comparaison entre les fréquences de RFLC chez les patients et témoins	56
<b>Figure 25.</b> Comparaison de taux du CM entre les patients et les témoins ayant un RFLC normal et anormal	57
<b>Figure 26.</b> Comparaison de taux de la $\beta$ 2mentre les patients et les témoins ayant un RFLC normal et anormal	57
<b>Figure 27.</b> Comparaison de taux de la CRP entre les patients et les témoins ayant un RFLC normal et anormal	58
<b>Figure 28.</b> Comparaison de taux de l'albumine entre les patients et les témoins ayant un RFLC normal et anormal	59
<b>Figure 29.</b> Comparaison de taux de l'hémoglobine entre les patients et les témoins ayant un RFLC normal et anormal	59
<b>Figure 30.</b> Comparaison de taux de la créatinine entre les patients et les témoins ayant un RFLC normal et anormal	60
<b>Figure 31.</b> Comparaison de taux de la calcémie entre les patients et les témoins ayant un RFLC normal et anormal	61
<b>Figure 32.</b> Comparaison entre le taux du CM en S1 et S2 chez les patients MGUS	64
<b>Figure 33.</b> Comparaison entre le taux du RFLC en S1 et S2 chez les patients MGUS	65
<b>Figure 34.</b> Comparaison de taux du CM en S1 et S2 chez les témoins	65
<b>Figure 35.</b> Comparaison entre le taux de RFLC en S1 et S2	66
<b>Figure 36.</b> Comparaison des courbes de survie des patients et témoins	67
<b>Figure 37.</b> La survie des témoins repartis selon ISS	67
<b>Figure 38.</b> La survie des patients MM repartis selon RFLC	68

# LISTE DES TABLEAUX

<b>Tableau 1.</b> Les types d'Immunoglobuline	5
<b>Tableau 2.</b> Calcul du score pronostic de MGUS	18
<b>Tableau 3.</b> Critères de diagnostic du Myélome multiple	30
<b>Tableau 4.</b> Classification de DURIE ET SALMON 1975	31
<b>Tableau 5.</b> Classification révisée de l'International Staging System (R-ISS)	32
<b>Tableau 6.</b> Anomalies biologiques et fréquence	34
<b>Tableau 7.</b> Sensibilité des différents tests dans la recherche d'une GM adapté de Binding Site	41
<b>Tableau 8.</b> Répartition des patients MGUS et MM en fonction de l'âge et du sexe	52
<b>Tableau 9.</b> Caractéristiques biologiques et radiologiques des patients atteints de MGUS et MM	54
<b>Tableau 10.</b> Distribution des patients MM selon la classification ISS	55
<b>Tableau 11.</b> L'isotypes du CM chez les patients et témoins	55
<b>Tableau 12.</b> Comparaison entre les fréquences de RFLC chez les patients et les témoins	56
<b>Tableau 13.</b> Les facteurs prédictifs de transformations malignes de MGUS vers les autres GM malignes	61
<b>Tableau 14.</b> Les facteurs prédictifs de transformations malignes de MGUS	62
<b>Tableau 15.</b> Evolution de MGUS vers MM chez les patients	62
<b>Tableau 16.</b> Les facteurs de risque du MM et la survie des témoins	63
<b>Tableau 17.</b> Les résultats de différentes séries concernant l'âge au cours du MM	69
<b>Tableau 18.</b> La distribution selon le sexe dans différentes séries de MM	69
<b>Tableau 19.</b> Variation de la créatininémie au cours du MM	70
<b>Tableau 20.</b> Etude comparative de l'anémie par rapport à différentes séries pour les patients atteints de MM	70
<b>Tableau 21.</b> Résultats du myélogramme dans différentes séries au cours du MM	70
<b>Tableau 22.</b> Les résultats de différentes séries concernant les lésions osseuses	71
<b>Tableau 23.</b> Variations de la calcémie au cours du MM	72
<b>Tableau 24.</b> Classification ISS selon d'autres études	73
<b>Tableau 25.</b> Répartition en fonction des différents types immunologiques au cours du MM	74

**Tableau 26.** Comparaison des scores prédictifs chez les MGUS 76

**Tableau 27.** Comparaison des scores prédictifs chez les MGUS qui ont évolué vers le MM 77

# **LISTE DES ABRIVIATIONS**

**AA** :Acide aminé.

**Ag** : Antigéne

**ASCT** : Autogreffe de cellules souches hématopoïétiques.

**β2m** : β2-microglobuline.

**CAC** : Centre anticancéreux

**CANOMAD** :Chronic ataxiante neuropathy with ophtalmoplegia, M-protéin and antidisialiosyl antibodies

**CLL** : Chaîne légère libre.

**CRP** : Protéine C réactive.

**CM**: Composant monoclonal.

**CRAB** : Hypercalcémie; insuffisance rénale; anémie; lésions osseuses.

**EPS** : Electrophorèse des protéines sérique

**EPU** : Electrophorèse des protéines urinaires

**FISH** : Hybridation in situ en fluorescence

**GM** : Gammopathie monoclonale

**Hb** : Hémoglobine

**HR** : Hasard Ratio

**IFX** : Immunofixation

**Ig** : Immunoglobuline

**Igm** : Immunoglobuline monoclonale.

**IMiDs** : Immunomodulatorydrugs (traitement immunomodulateurs)

**IMWG** : International Myeloma Working Group

**IRM** : Imagerie par résonance magnétique

**ISS** : International Staging System

**InVS** : Institut de veille sanitaire

**INCa** : Institut national du cancer

**IR** : Insuffisance rénale.

**IL** : Interleukine

**LDH** : Lactate déshydrogénase

**MM** : Myélome multiple

**MGW** : Macroglobulinémie de Waldenström.

**MGUS** : Monoclonal gammopathy of undetermined significance (ou gammopathie monoclonale de signification indéterminée, GMSI)

**MO** : Moelle osseuse

**MGG** : May-Grunwald Giemsa

**MAG** : Myelin associated glycoprotein

**OMS** : Organisation Mondiale de la santé.

**OR** : Odds ratio

**PM** : Poids moléculaire

**PBJ** : protéinurie de Bence Jones.

**RFLC** : Rapport free light chains

**VS** : vitesse de sédimentation

$\lambda$  : lambda

$\kappa$  : kappa.



## INTRODUCTION :

Les gammopathies monoclonales (GM) sont le résultat d'une prolifération monoclonale de type plasmocytaire ou lymphoplasmocytaire, produisant en quantité variable une immunoglobuline monoclonale (Igm) que l'on peut ainsi retrouver dans le sang et/ou les urines. Cette Igm est caractérisée par un seul type de chaîne lourde surtout IgG et IgM, et IgA plus rarement IgD et IgE, et un seul type de chaîne légère (Kappa ou Lambda) parfois incomplète (Kyle, 2002). Elles peuvent être révélatrices d'une hémopathie maligne, mais le caractère monoclonal n'est pas synonyme de malignité (Andrès., 2013).

Elles sont des pathologies du sujet âgé avec une prédominance du sexe masculin (Mseddi-Hdiji et al., 2005, Decaux., 2007), détectées chez environ 3% des sujets de plus de 50 ans, et jusqu'à 7% de ceux de plus de 70 ans (Kyle & al, 2002).

Les GM forment un groupe très hétérogène de maladies. D'une part, les gammopathies monoclonales malignes (GMM) dont essentiellement le myélome multiple (MM) et la maladie de Waldenström. D'autre part, les gammopathies monoclonales de signification indéterminée (GMSI) qui sont des situations intermédiaires « pré-malignes », à risque d'évolution vers une maladie maligne avérée. Les GMSI représentent environ 62% des GM, alors que les GMM n'en représentent que 38% (Kyle & Rajkumar, 2006).

Le diagnostic des GM repose sur la triade des examens cliniques, biologiques et radiologiques. Le diagnostic immunologique repose sur la réalisation d'une analyse conjointe du sérum et des urines, utilisant les différents outils diagnostics que sont l'électrophorèse des protéines sériques (EPS), l'immunofixation (IFx), et le dosage des immunoglobulines.

Depuis 2001, le dosage des chaînes légères libres sériques (CLL) a apporté un grand plus, faisant de cette technique un des outils majeurs de diagnostic immunologique des GM. Devant la mise au point de ce nouveau paramètre, le nombre d'études cliniques évaluant son intérêt dans les différentes GM a augmenté de façon exponentielle (Rivier, 2012).

L'objectif principal de ce mémoire est d'évaluer l'intérêt du dosage des CLL sériques dans le suivi des GM.

## **A. Rappels sur les immunoglobulines**

### **1. Les immunoglobulines physiologiques :**

#### **1.1. Définition et généralités :**

Les Ig sont des hétérodimères glycoprotéiques de masse moléculaire très élevée, présents essentiellement, soit à la surface des lymphocytes B (immunoglobulines de membrane), soit dans le milieu intérieur (immunoglobulines circulantes), soit dans certaines sécrétions externes (immunoglobulines sécrétoires). Elles sont les effecteurs solubles de l'immunité humorale spécifique d'antigène (Ag).

Une des propriétés des Ig est l'hétérogénéité biochimique et fonctionnelle nécessaire à la diversité de reconnaissance des multiples Ag.

Les Ig sont sécrétées par les plasmocytes, et représentées sous 5 classes: IgA, IgG, IgM, IgE, IgD  
(Roitt., 2002).

#### **1.2. Structure de base des immunoglobulines :**

Les immunoglobulines sont des molécules symétriques formées de quatre chaînes polypeptidiques homologues 2 à 2 et reliées par des ponts disulfures: deux chaînes lourdes (H pour heavy) et deux chaînes légères (L pour light).

##### **➤ Chaînes lourdes :**

Il existe cinq types de chaînes lourdes, désignées par les lettres grecques  $\gamma$  (gamma),  $\alpha$  (alpha),  $\mu$  (mu),  $\delta$  (delta),  $\epsilon$  (epsilon) qui définissent les cinq classes d'immunoglobulines, respectivement IgG, IgA, IgM, IgD, et IgE.

Poids moléculaire (PM) = 50 kDa (450AA).

##### **➤ Chaînes légères :**

Il existe deux types de chaînes légères, appelées  $\kappa$  (kappa) et  $\lambda$  (lambda) qui peuvent se combiner avec n'importe quel type de chaîne lourde. Pour une immunoglobuline donnée, les deux chaînes légères sont toujours identiques pour une même Ig (Batteux et al., 2007).

PM = 25 kDa (212AA).

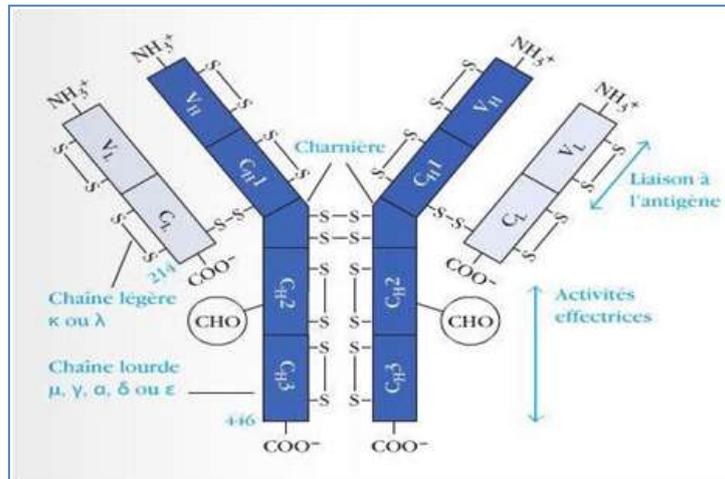


Figure 1. structure de base des immunoglobulines (Kuby et al, 2014).

### 1.3. Biosynthèse des immunoglobulines :

Les Ig sont synthétisées et secrétées par des plasmocytes résultant de la maturation des lymphocytes B. La présentation de l'Ag, la coopérativité des cellules T et B sous l'action des cytokines font que les lymphocytes B s'activent, se différencient, prolifèrent et produisent des anticorps ou des immunoglobulines, dirigés contre les différentes épitopes de l'Ag.

La formation des chaînes lourdes et légères des Ig résulte de l'association de plusieurs segments de gènes grâce à des réarrangements géniques (Dudley DD, Chaudhuri J2005). Les gènes des chaînes lourdes sont situés sur le chromosome 14, tandis que ceux des chaînes légères  $\kappa$  et  $\lambda$  sont situés sur les chromosomes 2 et 22 respectivement (Honjo T.1983).

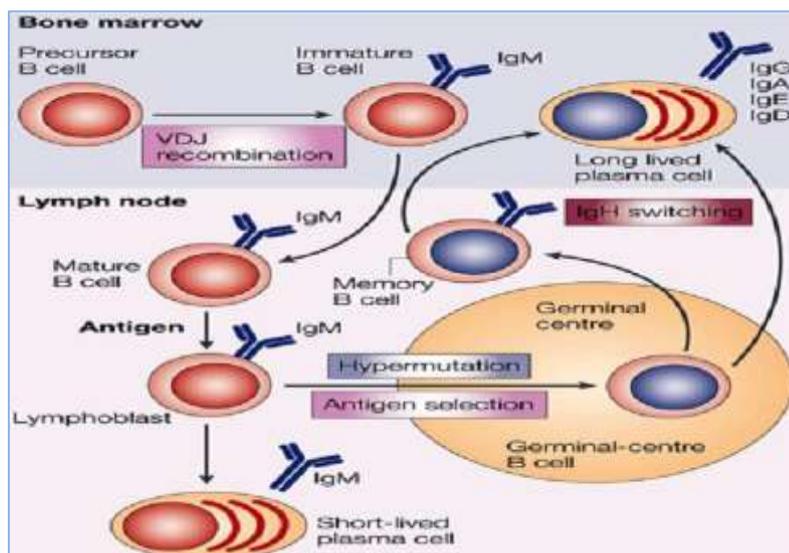
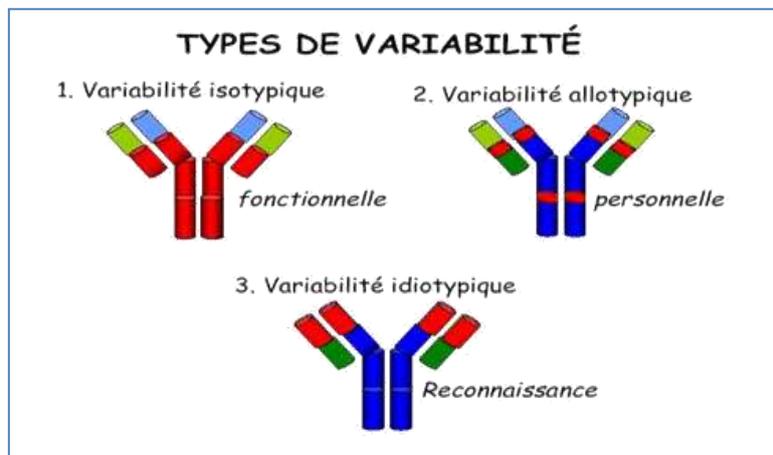


Figure 2. La différenciation plasmocytaire (Kuehl et al., 2002).

**1.4. Hétérogénéité des immunoglobulines :**

Il existe trois niveaux d'hétérogénéité des Ig définis par des déterminants antigéniques (**figure 3**) :

- ✓ **Isotypie** : Caractères communs à tous les individus d'une même espèce, déterminants localisés sur domaine constant des chaînes lourdes (classe et sous-classe) ou des chaînes légères (type). Il existe 5 classes d'Ig ayant chacune un type de chaîne lourde différent : IgG, IgA, IgM, IgD et IgE. Au sein d'une même classe d'Ig, il peut exister des sous-classes correspondant à des variations structurales de la chaîne lourde à l'intérieur de la classe. Ainsi, il existe 4 sous classes d'IgG (IgG1, IgG2, IgG3, IgG4) caractérisées, respectivement, par les chaînes lourdes  $\gamma_1$ ,  $\gamma_2$ ,  $\gamma_3$  et  $\gamma_4$  et 2 sous- classes d'IgA (IgA1 et IgA2) avec des chaînes lourdes  $\alpha_1$  et  $\alpha_2$ .
  
- ✓ **Allotypie** : Déterminants antigéniques qui permettent de distinguer les Ig de deux individus ou de groupes d'individus au sein d'une même espèce pour une même classe et sous-classe.
  
- ✓ **Idiotypie** : Variations associées au site de liaison à l'antigène et liées à la partie variable des chaînes lourdes et légères des Ig (zones hypervariables).



**Figure 3.** types de variabilités des Ig.

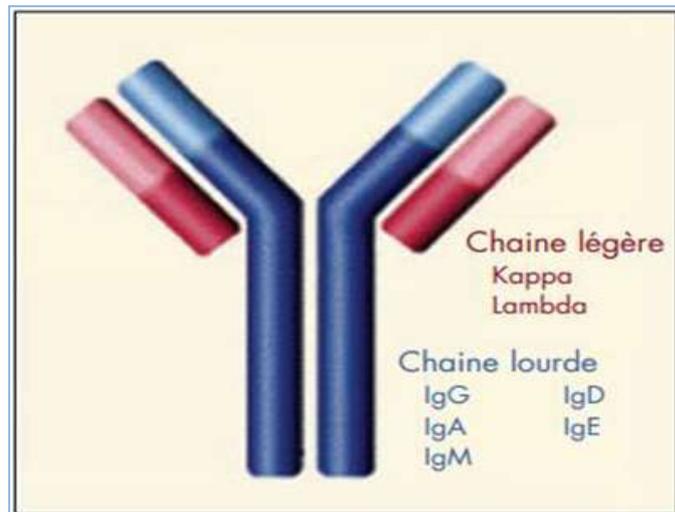
## **2. Les immunoglobulines monoclonales :**

### **2.1. Définition :**

Il s'agit d'une Ig de structure le plus souvent normale mais en quantité augmentée par rapport à l'état physiologique. Sa présence n'est pas systématiquement synonyme de malignité (*Andrès., 2013*).

A la différence d'Ig physiologique, l'IgM se caractérise par l'augmentation sélective d'une seule espèce moléculaire d'immunoglobuline sérique causée par la prolifération incontrôlée d'un clone unique de lymphocytes B malins ou hyper stimulé.

Elle est constituée soit d'une seule classe de chaîne lourde et d'un seul type de chaîne légère, soit de chaînes légères isolées d'un seul type, soit beaucoup plus rarement de fragment de chaînes lourdes d'une seule classe (**tableau 1**). Il existe fréquemment une synthèse accrue de chaînes légères par rapport à la synthèse de chaînes lourde (**figure 4**).



*Figure 4. Structure d'une immunoglobuline monoclonale (Sebia., 2012)*

*Tableau 1. les types d'Immunoglobulines monoclonales (Deconinck., 2010)*

<b>Ig monoclonale complète (95%)</b>	<b>Ig monoclonale incomplète (5%)</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>- Deux chaînes lourdes de même classe et sous-classe.</li><li>- Deux chaînes légères de même type :IgG(70%), IgM(12%) ,IgA(15%), plus rarement IgD et E, Biclonale (3%).</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>-Chaînes légères libres monoclonales de type K ou <math>\lambda</math> (Pic monoclonal invisible à l'électrophorèse).</li><li>-Chaînes lourdes monoclonales (rares) de type <math>\alpha</math>, <math>\delta</math> ou <math>\mu</math>(Pic monoclonal inconstant).</li></ul>

## **2.2. Caractéristiques des Igm:**

Les Igm possèdent un caractère homogène, cette homogénéité est révélée à l'électrophorèse des protéines et elle se traduit par les critères suivants :

### **✓ L'identité de charge électrique :**

Les Igm sont identiques entre elles (la même structure primaire, même séquence d'acides aminés AA) et possèdent exactement la même charge électrique. C'est pour cette raison qu'elles migrent en formant un pic sur le tracé d'électrophorèse. Dans la plupart des cas, le pic se trouve au niveau de la zone Gamma, cependant, il est possible de le trouver dans la zone Bêta-2, Bêta1 et exceptionnellement dans la zone Alpha-2 (Sebia., 2011).

### **✓ L'identité structurale :**

Elle ne possède qu'un seul type de chaîne lourde et un seul type de chaîne légère. Cette identité structurale sera d'ailleurs à la base du typage immunochimique par les techniques d'immunofixation sanguine(IFx).

### **✓ L'identité immunologique :**

Toutes les Igm possèdent les mêmes déterminants iso, allo et idiotypes donc la même activité anticorps.

### 2. 3. La mise en évidence des Igm:

Théoriquement, afin d'affirmer la monoclonalité d'une immunoglobuline, il faudrait démontrer l'identité isotypique, allotypique et idiotypique (*Varet, 2006*). En pratique, le diagnostic d'Igm repose actuellement sur la triade (*HAS, 2006*) :

- détection d'un pic par l'EPS correspondant à une homogénéité de charge de l'immunoglobuline ;
- intégration de ce pic par densitométrie ;
- typage par immunofixation sanguine (IFx).

D'une façon générale, la découverte d'une Igm est faite :

- soit à l'occasion d'un bilan biologique complémentaire dans le cadre par exemple d'un syndrome inflammatoire : élévation de la vitesse de sédimentation par exemple.
- soit en raison de symptômes ou de complications qui évoquent une pathologie lymphoproliférative B.

## B. Gammopathies monoclonales

### 1. Historique :

Il faut remonter au XIX<sup>ème</sup> siècle pour voir apparaître les premières notions de gammopathie monoclonale avec la description par le docteur S. Solly du premier cas du myélome en 1844, parallèlement, le Dr. Henry Bence Jones met en évidence en 1848, une protéine anormale dans les urines d'un patient atteint de myélome (*Brian GM 2009*).

Plus tard en 1873, Rustizky introduit le terme « myélome multiple » pour désigner la présence de multiples lésions plasmocytaires dans les os. Ce n'est qu'en 1889 que le docteur Otto Kahler en fait une description clinique détaillée et lui donne le nom de maladie de Kahler.

En 1978, une équipe de chercheurs dirigée par Kyle a employé pour la première fois le terme de GMSI (gammopathies monoclonales de signification indéterminées, MGUS en anglais) (*Kyle RA 1978*).

Depuis 2001, un dosage immunonéphélométrique des chaînes légères libres des immunoglobulines est commercialement disponible. Cette détermination semble être intéressante au niveau du diagnostic et du suivi des gammopathies monoclonales (*Ann Biol Clin 2006*).

En 2003, le groupe international de travail sur le myélome a défini des critères simples de diagnostic et de classification du MGUS, du myélome indolent et du myélome multiple.

En 2014, l'IMWG a mis à jour les critères diagnostiques internationaux consensuels du myélome multiple (*Rajkumar & al, 2014*).

### 1. Définition des gammopathies monoclonales :

Les gammopathies monoclonales (GM) sont le résultat d'une prolifération monoclonale de type plasmocytaire ou lymphoplasmocytaire, produisant en quantité variable une immunoglobuline monoclonale (Igm) que l'on peut ainsi retrouver dans le sang et/ou les urines. Cette Igm est caractérisée par un seul type de chaîne lourde surtout IgG et IgM, et IgA plus rarement IgD et IgE, et un seul type de chaîne légère (Kappa ou Lambda) parfois incomplète (*Kyle,2002*).

### 2. Epidémiologie des GM :

Les GM ont tendance à augmenter en fréquence avec l'âge : 3% chez les sujets plus de 50 ans et 7% chez les plus de 70 ans allant jusqu'au plus de 9% chez les 90 ans et plus ; elles touchent les hommes plus que les femmes (*Kyle RA et Abraham RS 2002*).

Dans une étude de la Mayo Clinic (Rochester, Etats Unis), la répartition des affections après découverte d'un pic monoclonal à l'électrophorèse des protéines, était la suivante (*Kyle RA, Rajkumar SV.2007*) :

- 55% de gammopathie monoclonale de signification indéterminée.
- 16.5% de myélome multiple ;
- 11.5% d'amylose primitive ;
- 6% de prolifération lymphoïde dont 2% de maladie de Waldenström ;
- 3% de myélome indolent ;
- 2% de plasmocytome solitaire ;
- Autres GM 6%.

De façon globale, 70 % des Ig monoclonales sont des IgG, 15 % des IgA et 15 % des IgM. La chaîne légère est de type Kappa chez 60 % des sujets et de type Lambda chez 40 % (*Andrès., 2013*).

### 3. Facteurs étiologiques des GM :

L'étiologie du MM et du MGUS demeure incertaine, elle est sujette d'enquêtes récentes qui ont révélé la contribution de plusieurs facteurs parmi lesquels on retrouve :

#### 3.1. Facteurs environnementaux :

- Selon les statistiques de l'année 2013 en Algérie ; en raison de l'utilisation répétée des pesticides et des engrais, les travailleurs de la terre sont les plus touchés, les maçons viennent en deuxième place, Les médecins, les dentistes et les infirmiers sont touchés à moins de 1%, relève la même étude (*Santé MAG., 2013*).
- L'exposition aux radiations ionisantes, aux pétroles et ses dérivés (benzènes), aux peintures et métaux lourdes sont aussi parmi les facteurs étiologiques du MGUS et du MM.

### 3.2. Agents infectieux :

- En collaboration avec plusieurs équipes en France et à l'étranger, l'équipe de Sylvie Hermouet a identifié de nouveaux marqueurs biologiques du MM. Les pathogènes infectieux, et en particulier EBNA-1 (protéine Epstein-Barr nuclear antigen 1), sont des cibles fréquentes d'IgG monoclonale purifiées dans MGUS, myélome asymptomatique indolent et MM. Une réponse immunitaire anormale à l'infection, en particulier à l'EBV (Virus Epstein-Barr ou virus de l'herpès 4), peut donc faire partie de la pathogenèse du MM chez des sous-groupes de patients. Des études ultérieures plus importantes détermineront si le MM associé à l'EBNA-1 est une forme plus grave de la maladie (*Mameli G et AL 2017*).
- Quelques études ont établi un lien entre un risque augmenté de MGUS et certaines infections (hépatite C et infection à *Helicobacter pylori*). 68% des patients ayant une MGUS avait une infection à *H. pylori* ; l'éradication de l'infection a permis la disparition de le MGUS chez 11 des 39 patients (*Hamazaki K 2003 et Rajkumar SV, Kyle RA 2002*).
- Plusieurs études ont établis un lien entre les infections virales comme celle par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) et le développement du MM; les patients porteurs du VIH sont 4,5 fois plus susceptibles de développer cette maladie par rapport a la population générale (*Facon T, Yakoub-Agha I 2003*).

### 3.3. Prédispositions génétiques familiales :

Elles semblent exister, mais celles-ci auraient un motif héréditaire complexe, non mendélien (*Koura DT, 2013*). Elles sont suggérées par une étude familiale concernant 247 parents au premier degré de 97 patients atteints de MGUS, qui a montré un risque 2 fois plus élevé de développer une MGUS chez les parents du premier degré (*Vachon CM, Kyle RA, 2009*).

### 3.4. L'intervention du sexe, la race et l'âge :

Les GM se voient chez les hommes que chez les femmes, ainsi que dans la race noire que dans les autres races, et elles sont remarquables chez les personnes âgées par rapport aux jeunes (*Van De Donk NWCJ, 2016*).

### 3.5. L'obésité :

Landgren, dans une étude publiée en 2010, montre que le MGUS est 2 fois plus fréquente parmi les femmes obèses et ceci indépendamment de leur origine ethnique (OR = 1,8 ; 95% CI, 1,03 - 3,1 ; p = 0,04). Il montre également que des facteurs connus pour participer à la prolifération de clones plasmocytaires malins, tels que des taux élevés d'interleukine 6 (IL6) et des facteurs de croissance tel que IGF-1 sont sur-représentés chez les patients obèses et pourraient donc être impliqués dans la survenue d'une MGUS (*Landgren O, Rajkumar SV 2010*).

### 4. Immunopathologies des GM:

Les MGUS font partie du même continuum physiopathologique que le myélome multiple et les syndromes lymphoprolifératifs, puisqu'il s'agit d'une prolifération clonale d'un plasmocyte mature anormal ou d'un lymphocyte B dans le cas des syndromes lymphoprolifératifs. Il faut une série d'événements au niveau cellulaire pour que la gammopathie évolue. L'accumulation d'anomalies cytogénétiques ou moléculaires la dérégulation du cycle cellulaire et la modification du microenvironnement dans la moelle osseuse finissent par mener à un état pathologique (*Anderson K. ; 2011*) :

#### 4.1. L'immunophénotypage plasmocytaire :

Au cours des MGUS, l'utilisation des techniques d'immunophénotypage, de la cytogénétique et de la biologie moléculaire sur des plasmocytes a permis la mise en évidence d'au moins deux sous populations plasmocytaires de phénotypes distincts, coexistant en des proportions variables d'un patient à l'autre (*Ocquetea et al, 2002*):

- Une sous- population minoritaire (33 %) ayant un phénotype proche de celui des plasmocytes normaux : CD38 +++, CD19 +, CD56 – ; il s'agissait d'une population plasmocytaire polyclonale.
- Une sous- population majoritaire (66 %) ayant un phénotype proche de celui des plasmocytes myélomateux : CD56 +++, CD19 –, CD38 +, il s'agissait d'une population plasmocytaire monoclonale.

Les plasmocytes normaux expriment intensivement la molécule CD38, par rapport aux plasmocytes du myélome multiple. L'expansion de la seconde sous population plasmocytaire serait à l'origine du MM.

Par ailleurs, on retrouve une surexpression du CD126 (récepteur de l'interleukine 6 [IL-6]) dans les plasmocytes de MGUS comparativement à des plasmocytes normaux (*Pérez-Andrés M ; 2005*). On observe également une surexpression du CD45, un régulateur important de l'activation lymphocytaire liée à l'antigène, aussi bien dans les MGUS que dans le MM asymptomatique (*Rajkumar SV, 2005*).

#### 4.2. Les aspects cytogénétiques et moléculaires :

La mise en évidence des anomalies chromosomiques repose sur plusieurs techniques : cytométrie de flux ou d'image de l'ADN, caryotype classique et, plus récemment, analyse chromosomique par hybridation in situ en interphase (FISH), confirme d'une part que plus de la moitié des patients ayant une MGUS ont un excès de chromosomes dans leurs plasmocytes, et montrent d'autre part que les chromosomes présents en excès dans les plasmocytes des MGUS et du MM sont les mêmes (*O. Decaux et al 2007*). Les principales anomalies cytogénétiques observées sont :

##### ➤ Translocation impliquant la région 14q32

L'anomalie la plus fréquente est représentée par les translocations impliquant la région 14q32, et en particulier le gène des chaînes lourdes des Ig (IGH), ces anomalies se retrouvent chez environ 60 % des patients (*Fonseca R, Kyle RA, et al 2003*).

### ➤ **Hyperdiploïdie :**

La seconde anomalie en termes de fréquence est l'hyperdiploïdie (50 à 60 % des patients) (*Smadja NV, Bastard C, Brigaudeau C, Leroux D, Fruchart C 2001*), la nature des chromosomes en excès n'est pas aléatoire, et touche tout particulièrement les chromosomes impairs (3, 5, 7, 9, 11, 15, 19 et 21).

### ➤ **Délétion du bras long du chromosome 13 :**

La troisième anomalie est la perte de matériel chromosomique sur le chromosome 13, initialement décrite comme des pertes centrées sur la région 13q14 (*Fonseca R, et al 2001*).

### ➤ **Délétion du bras court du chromosome 17 :**

La dernière anomalie est la perte du bras court du chromosome 17. Les études se sont concentrées sur le gène de la P53, situé en 17p13. Par analyse FISH, la plupart des études montrent une perte de ce gène chez près de 10 % des patients atteints de MM, mais exceptionnellement dans les cas de MGUS (*Avet-Loiseau H, et al 1999*).

### **4.3. Microenvironnement et rôle de l'interleukine 6 :**

Greco et al ont émis une hypothèse selon laquelle le niveau de l'IL-6 pourrait être le moteur du maintien d'une activité proliférative persistante des plasmocytes et assurer aussi des changements immunophénotypiques et génétiques responsables de la transformation du profil des MGUS (*Greco C;1999*). L'IL-6 est synthétisée d'une part par les plasmocytes clonaux eux-mêmes (action autocrine), et d'une autre part par les cellules de leur microenvironnement (action paracrine), c'est le facteur de croissance essentiel du myélome multiple. Elle est de plus l'un des facteurs stimulant l'activité des ostéoclastes. L'IL-6 est incriminée dans un processus complexe de stimulation de la prolifération et d'inhibition de l'apoptose cellulaire (**figure 5**) (*Van de Donk NW, Lokhorst HM, Bloem AC., 2005*).

En effet pour l'équipe de Blade (*Blade & al, 1998*), ce sont 37 % des MGUS et 50 % des MM qui ont des valeurs d'IL-6 sérique supérieures aux valeurs normales, avec des valeurs plus élevées dans le MM que dans les MGUS, et plus élevées dans les MGUS que chez les patients témoins.

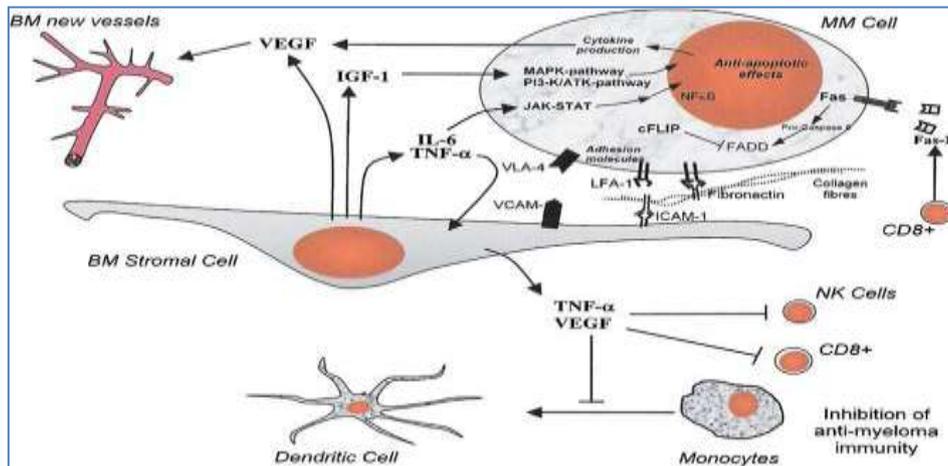


Figure 5. Interactions entre les cellules du MM et le micro environnement médullaire (J.-L. Harousseau et P. Moreau 2009).

## 5. Diagnostic étiologique des GM :

Le MGUS et le MM sont les étiologies majeures des gammopathies monoclonales, ensuite, viennent les autres hémopathies lymphoïdes (maladie de Waldenström, leucémie lymphoïde chronique, amylose AL, lymphome non hodgkinien, etc.) et les tumeurs solides (carcinome des voies biliaires, de la vessie, du sein, du foie, du poumon, de l'ovaire, de la prostate, de l'utérus, mélanome malin, angiosarcome)

(Kyle R.A. 2010).

### 5.1. Les gammopathies monoclonales de signification indéterminée :

#### 5.1.1. Définition :

Les gammopathies monoclonales de signification indéterminée (GMSI) sont plus souvent dénommées par son acronyme anglais MGUS (Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance). Elles se traduisent par la présence dans le sang d'une IgM sérique, en concentration modérée, sans anomalies biologiques, ou manifestations cliniques faisant évoquer une hémopathie maligne (kyle ; 2010).

Elles sont souvent découvertes de façon fortuite lors de bilans sanguins réalisés de façon systématique, le plus souvent au cours d'investigations biologiques dans le cadre d'une pathologie donnée. Le terme d'affection bénigne n'est plus utilisé du fait du risque évolutif vers une hémopathie maligne, tel que le MM ou autre (Glavey., 2015).

### 5.1.2. Epidémiologie :

Le MGUS représente plus de 62% des GM (Kyle & Rajkumar, 2010), sa prévalence augmente avec l'âge, elle est de 0,7 à 1 % dans la population adulte générale, de 3 à 4% chez les sujets âgés de plus de 50 ans, de plus de 3 % chez les sujets de plus de 70 ans (Merlini G, 2012), il peut même atteindre 10 à 20 % chez des sujets âgés de plus de 80 ans. Cette maladie a une prépondérance masculine (3,7% pour les hommes contre 2,9% pour les femmes). La prévalence des MGUS varie également selon les ethnies, il est plus élevée chez les afro-américains que dans la population générale aux États-Unis et plus faible dans les populations asiatiques (Cohen et al, 1998).

L'isotype le plus retrouvé lors des MGUS est IgG dans 70 à 75% des cas, IgA dans 10 à 15% des cas et IgM pour 15 à 20% des patients. Les MGUS à IgD sont exceptionnelles. La chaîne légère est de type kappa dans plus de 60% des cas (kyle ; 2010).

### 5.1.3. Diagnostic du MGUS :

Le MGUS est défini par les critères diagnostiques suivants (kyle R.A ; 2014) (Annexe 1):

- L'existence d'un pic monoclonal sérique d'Ig de concentration inférieure à 30 g/L pour une IgG, 20 g/L pour une IgA ;
- absence de protéinurie de Bence Jones (moins de 1 g/24 heures) ;
- taux normal des autres immunoglobulines sériques ;
- Une plasmocytose médullaire inférieure à 10% ;
- L'absence de signes de prolifération maligne (encore appelés critères **CRAB**) : lésions osseuses lytiques, anémie, hypercalcémie ou insuffisance rénale en rapport avec la dysglobulinémie:
  - **C** pour la calcémie >0,26mmol/l par rapport à la limite supérieure de la normale, ou >2,75mmol/L
  - **R** pour l'insuffisance rénale Clairance inférieure à 40ml/min ou créatinémie >177µmol/L
  - **A** pour l'anémie <10g/dl d'hémoglobine ou une valeur inférieure de 2g/dl par rapport à la valeur normale.
  - **B** pour « bone » lésions osseuses en français.

Cependant, un des meilleurs critères pour poser le diagnostic de MGUS est la stabilité dans le temps du pic monoclonal à l'électrophorèse des protéines sériques.

Le diagnostic d'un MGUS est avant tout un diagnostic d'élimination. Il faudra donc caractériser la protéine monoclonale et réaliser un bilan clinique, radiologique et biologique plus complet, pour rechercher ou éliminer une lymphoprolifération maligne comme le MM ou MGW :

#### 5.1.3.1. Diagnostic clinique :

Le caractère clinique essentiel des gammopathies monoclonales de signification indéterminée est l'absence des symptômes.

### 5.1.3.2. Diagnostic radiologique :

Au cours du MGUS, les examens radiologiques osseux du crâne, du rachis, du bassin, de l'humérus, et du fémur ne montrent aucunes atteintes.

### 5.1.3.3. Diagnostic biologique :

- **Hémogramme** : Le taux d'hémoglobine est normal donc pas d'anémie.
- **La vitesse de sédimentation (VS)** : Pendant les MGUS, et en absence de signes biologiques inflammatoires, le taux des protéines sériques est augmenté d'où une augmentation de la vitesse de sédimentation du sang.
- **La créatininémie et la calcémie** : Au cours du MGUS, les taux de la créatininémie, qui accompagne naturellement une atteinte rénale, et de la calcémie sont normaux.
- **CRP** : protéine synthétisée par le foie sous contrôle de l'IL-6 ; son dosage est le reflet indirect de la production d'IL-6 (si  $> 6$  mg/L = clone plasmocytaire agressif). Il peut être normal au cours de MGUS (*Rajkumar SV 2015*).
- **LDH** est normal
- **Myélogramme** : Le pourcentage des plasmocytes médullaires est de l'ordre de 10%. Kyle définissait les MGUS, comme ayant moins de 5% de plasmocytes au myélogramme (*kyle; 1993*), et ce seuil est passé à 10% en 1994. Durie définissait en 1986 ce pourcentage, comme devant être inférieur à 10%. L'existence d'une plasmocytose médullaire supérieure à 10% élimine formellement le diagnostic du MGUS.

#### ➤ Examens immunologiques:

#### A. Examens sériques :

##### a. **Electrophorèse des protéines sériques (EPS) :**

L'électrophorèse des protéines sériques est un examen simple, réalisé en routine qui permet de dépister et participe au suivi de nombreuses pathologies. Elle consiste à faire migrer les protéines sériques sur une membrane d'acétate de cellulose ou en gel d'agarose où elles se séparent en fonction de leur PM et de leur charge électrique. Différentes fractions protéiques sont identifiées selon leur vitesse de migration électrophorétique : albumine, puis  $\alpha$ 1-globulines,  $\alpha$  2-globulines,  $\beta$  -globulines et enfin  $\gamma$  -globulines.

Dans les MGUS, l'EPS permet de révéler un pic monoclonal (présence d'une bande étroite) dans la zone de migration des  $\gamma$  -globulines le plus souvent (**figure 6 et 7**), ou en zone des  $\beta$ 2-globulines, plus rarement en  $\beta$ 1-globulines ou en  $\alpha$ 2-globulines.

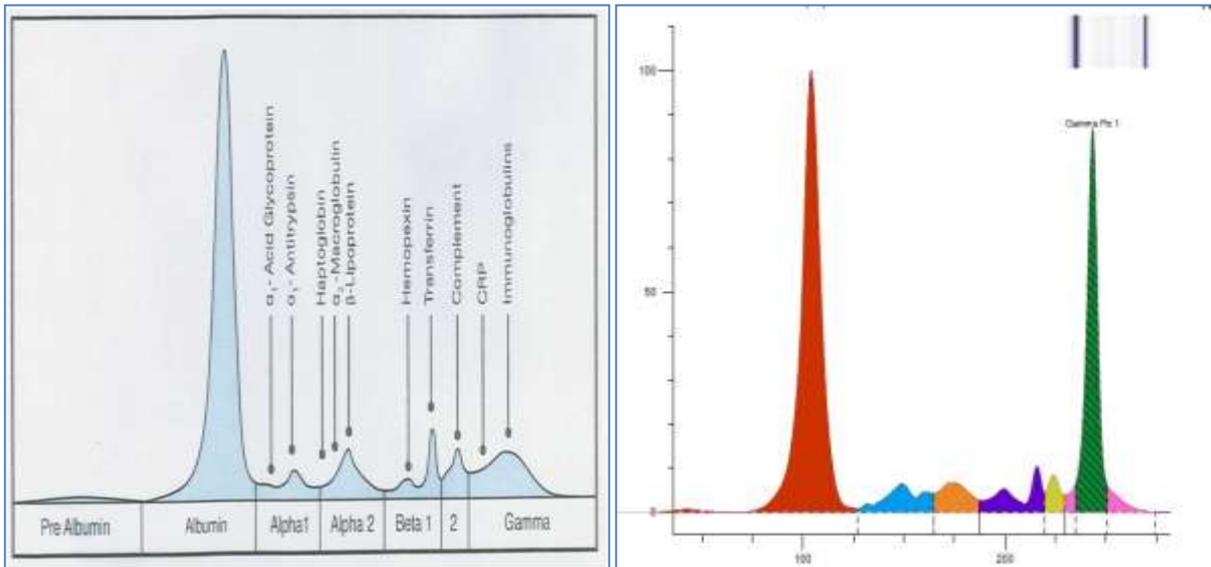


Figure 6.A-Tracé électrophorétique normal

Figure 6.B- EPS présentant un pic monoclonal au niveau de la zone gamma

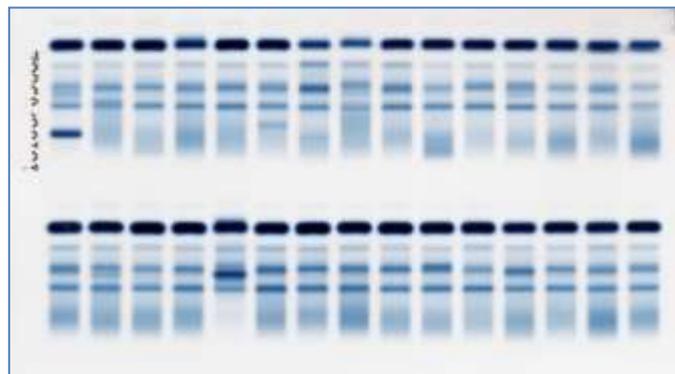


Figure 7. EPS sur gel d'agarose.

**b. L'immunofixation :**

Après la découverte d'un pic monoclonal, l'immunofixation représente l'examen de choix, pour caractériser le type de l'immunoglobuline monoclonale incriminée. Elle consiste à faire subir l'échantillon à analyser à un champ électrique, les protéines sériques migrent plus au moins rapidement, sous l'effet de l'impulsion électrique. Après quelques minutes, les protéines sont séparées et l'immunoglobuline en cause, de concentration anormalement élevée, correspond à une tâche plus foncée que les autres (figure 7). Elle permet parfois d'identifier et de caractériser une immunoglobuline monoclonale non détectée par l'électrophorèse, soit de concentration faible pour être suscitée, soit masquée car migrant dans la zone des bêta globulines voire des alphas globulines. Contrairement à l'EPS, l'IFx ne permet pas la quantification du composant CM.

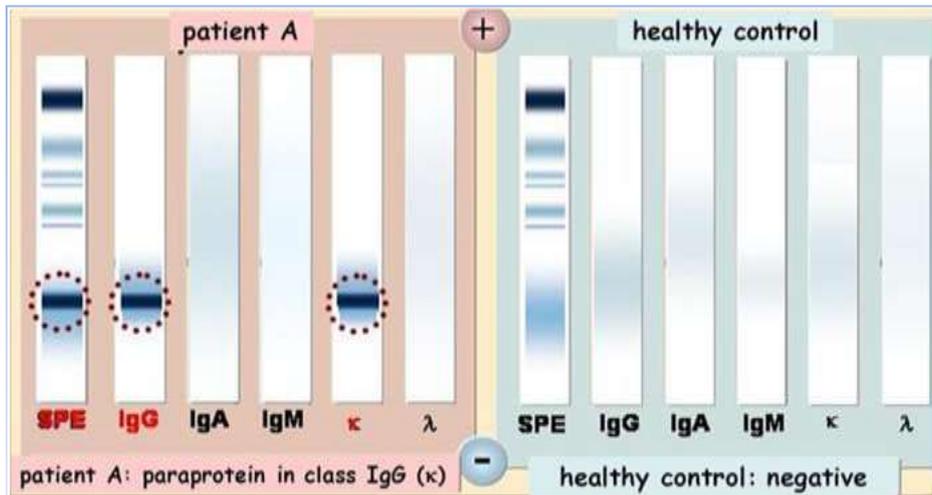


Figure 8. L'immunofixation (Séve., 2012).

### c. Dosage des chaînes légères libres sériques:

L'International Myeloma Working Group (IMWG) recommandait en 2009 la mesure des chaînes légères libres sériques (CLL, Free Light Chain FLC en anglais) dans l'évaluation initiale de toute gammopathie monoclonale (Celine Beauvillain ; 2008).

Il est possible de doser les CLL  $\kappa$  et  $\lambda$  dans le sérum en utilisant le test Freelite® par technique néphélométrique ou par technique turbidimétrique (HAS 2006), elle représente un outil indispensable pour le suivi des MM à CLL ainsi que pour évaluer le pronostic des MGUS (Kyle R.A. et al., 2006). Le dosage des CLL doit être interprété en fonction du rapport des CLL  $\kappa/\lambda$ . En effet, une augmentation des CLL  $\kappa$  ou  $\lambda$  peut résulter d'une évolution de la maladie ou d'une aggravation de la fonction rénale.

### d. Dosage pondéral des Ig sériques résiduelles :

Il s'agit d'un dosage quantitatif spécifique des Ig G, A et M par néphélométrie, ou turbidimétrie. Il évalue la présence ou non d'une diminution des autres classes d'Ig et de renseigner sur les risques infectieux encourus par le patient.

Ce dosage ne permet pas de quantifier le composant CM car il mesure la totalité des Ig d'une même classe, monoclonales(CM) et polyclonales. Quand le composant CM est bien individualisé, la quantification par électrophorèse est la seule méthode d'évaluation valable (San Miguel et al, 2006).

### e. Dosage de $\beta$ 2-microglobuline :

La  $\beta$ 2-microglobuline est une protéine qui intervient dans la réponse immunitaire de l'organisme. Plus précisément, elle possède une action dans l'activation des lymphocytes T. Cette protéine fait partie des composants du CMH de classe I, elle est présente sur la membrane de la plupart des cellules de l'organisme, sauf les hématies. Le dosage sérique de cette protéine aide dans le diagnostic des MGUS et du MM. Les valeurs normales sont de 1,1 à 2,4mg/l. Elle est augmentée au cours du MM et des MGUS.

### **B. Examens urinaires:**

#### ➤ **Protéinurie de Bence Jones (PBJ)**

Les examens urinaires sont indispensables. L'association d'une électrophorèse urinaire (EPU) et une immunofixation urinaire (IFU) permet la recherche d'une protéinurie de Bence Jones (PBJ) sur les urines de 24 heures. La protéinurie de Bence Jones (PBJ) représente l'excès de chaînes légères non associées aux chaînes lourdes dans les immunoglobulines. Lorsqu'elles sont à des concentrations anormalement élevées, les chaînes légères libres apparaissent dans les urines. La protéinurie de Bence Jones (PBJ) est retrouvée chez 5% à 10% des patients atteints de MGUS, mais elle est rarement supérieure à 1g/l, pendant 24 heures, voire absente. Son augmentation progressive est un argument essentiel contre le diagnostic des MGUS.

#### **5.1.4. Evolution du MGUS:**

Le devenir à long terme (20 à 35 ans) de 241 patients de la Mayo Clinic porteurs de MGUS illustre parfaitement leur évolution (étude cohorte) (*Kyle R.A. 1993*). Les résultats de cette étude sont les suivants (*Kyle RA 2006*):

- Plus de la moitié (52 %) des patients surveillés sont décédés de causes diverses non liées à la gammopathie ;
- 10 à 15 % des MGUS n'ont aucune évolutivité ;
- Chez environ 10 % des patients, le taux d'IgM va dépasser 30 g/l, sans évolution vers un myélome multiple ou vers une autre hémopathie maligne ;
- Un quart des patients porteurs de MGUS ont développé une affection tumorale ; les MGUS à isotype IgG, IgA et à chaînes légères (plus rarement des IgD et très rarement IgE ou IgM) évoluent principalement vers le MM (66%). Dans leur évolution vers le myélome multiple, certaines MGUS évoluent initialement vers le myélome multiple indolent. Les MGUS à isotype IgM évolue principalement vers une maladie de Waldenström (11%) ou un lymphome non-hodgkinien ou une leucémie lymphoïde chronique dans 8% des cas. Elles peuvent évoluer en amylose primitive dans 13% des cas.

Le taux de progression des MGUS vers un MM est de 0,5% à 1% (*Rajkumar SV ; 2014*), même après plus de 25 de suivi, le risque de progression ne diminue pas (*Van de Donk NW ; 2016*).

#### **5.1.5. Complications du MGUS :**

- **Thromboses veineuses:** Les patients atteints de MGUS semblent présenter un risque accru d'événements thrombotiques surtout de thrombose veineuse profonde (*Kristinsson S.Y., 2010*).
- **Ostéoporose et fractures osseuses :** Malgré le caractère asymptomatique de le MGUS, elle pourrait participer à la lyse osseuse et à la survenue de fractures répétitives en raison d'une activation ostéoclastique précoce (*Abrahamsen B.,al, 2005*).

- **Neuropathies dysglobulinémiques:** Les neuropathies associées à une MGUS à IgM sont les plus fréquentes. Elles résultent de l'activité anti- myelin associated glycoprotéin (MAG) (60%), parfois antiglycolipides (chronic ataxiante neuropathy with ophthalmoplegia, M-protéin and antidiisialiosyl antibodies [CANOMAD]).l'activité anti-MAG est une activité anticorps de IgM monoclonale .on trouve aussi les neuropathies associés à une MGUS à IgG ou IgA (*Adams D ; 2011*).
- **Les maladies auto-immunes :** La polyarthrite rhumatoïde, le lupus systémique, la pseudo polyarthrite rhizomélique, la polymyosite et la sclérodémie sont des maladies auto-immunes dont l'association avec le MGUS a été décrite (*P. Chaïbi ; 2002*).
- **Autres complications :** S. Y. Kristinsson et al. ont montré que les patients souffrant d'une MGUS avaient une espérance de vie diminuée par rapport à la population générale, ainsi qu'un risque plus élevé de décès de causes infectieuses, bactériennes, virales, parasitaires ,cardiaques, hépatiques et rénales(*Kaufmann H ;2004*).

### 5.1.6. Facteurs pronostics :

#### A. Facteurs prédictifs non discriminants dans la transformation maligne :

Ce sont des paramètres qui s'estiment sans importance:

Le taux d'hémoglobine, la numération des plaquettes ou des leucocytes, la protidémie, l'albuminémie, la sous classe de l'IgG, le type et la quantité de chaîne légère urinaire, le LDH, la calcémie, la créatinémie et la  $\beta$ 2-microglobuline ,l'âge, le sexe(*kyle ;2002*).

#### B. Facteurs prédictifs discriminants dans la transformation maligne :

Un certain nombre de facteurs pronostics associés au risque de progression d'un MGUS vers une hémopathie maligne, notamment vers un myélome multiple, ces facteurs sont :

##### - Le taux de l'Ig :

Dans l'étude de Kyle, le risque de transformation en hémopathie maligne 10 ans après le diagnostic de MGUS est de 6% pour un pic initial de 5g/l ou moins, 7% pour 10 g/l, 11% pour 15 g/l, 20% pour 20 g/l, 24% pour 25 g/l et 34 % pour 30 g/l.

##### - L'isotype de l'Ig :

L'isotype de la chaîne lourde d'Ig est aussi un facteur prédictif de progression. Le risque relatif de progression est estimé à 1,8 pour l'IgA et 1,1 pour l'IgM par rapport à l'IgG (*Gregersen & al, 2001*).

##### - Le pourcentage de plasmocytes médullaires :

Un risque accru de progression est associé à un pourcentage de plasmocytes médullaire supérieur à 5% (*Lynch HT ; 2008*).

### - Le ratio chaînes légères libres sériques ( $\kappa/\lambda$ ):

En liaison avec le dosage des chaînes légères libres (free light chains FLC en anglais), les recherches tendent à apprécier son intérêt, dans le pronostic des MGUS et la nécessité de réserver ce dosage, selon des auteurs, à des cas particuliers, dont l'âge est inférieur à 65 ans, le taux du composant monoclonal est inférieur à 15 g/l et dans le cas d'un isotype non IgG (*Rosinol L, 2007*).

L'équipe de Kyle a étudié une cohorte de 1148 patients âgés de 72 ans dont les MGUS ont été diagnostiquées depuis 1960 à 1994. Le dosage des CLLS montre une augmentation de l'une des chaînes légères, chez 64% des patients et le RFLC était anormal chez 33% des cas. Une transformation maligne fut détectée, dans 7,6% des cas, avec un risque plus flagrant chez les patients ayant un rapport anormal. Ce risque, est effectivement, indépendant de la nature et de la concentration du composant monoclonal inculpé (*Rajkumar SV, Kyle RA, 2005*).

En 2004, cette même équipe a abordé une autre étude rétrospective portant sur 47 patients atteints de MGUS ayant évolué vers une hémopathie maligne et 50 patients pour des MGUS stables sur une période de cinq ans. Kyle a trouvé ainsi que 66% des patients ayant des MGUS non stables présentaient un RFLC anormal, contre 22% chez les patients avec des MGUS stables (*Rajkumar SV, Kyle RA, 2004*).

### ➤ Les scores prédictifs de l'évolution du MGUS :

Des multiples études ont proposé l'association de critères pour déterminer un score prédictif et ainsi classer les patients en différents risques pour adapter une stratégie de prise en charge. Un des meilleurs scores prédictifs a été proposé par Rajkumar (*Rajkumar et al, 2005*) et combine 3 facteurs :

- 1) le taux de la protéine CM ;
- 2) l'isotype (IgG vs non IgG) ;
- 3) le rapport ( $\kappa/\lambda$ ) FLC.

Ce score définit quatre groupes de patients ayant des risques de transformation maligne très différents (**figure 9**) (**Tableau 2**). Il présente l'avantage de ne pas tenir compte de la plasmocytose médullaire.

*Tableau 2. Calcul du score pronostic de MGUS (Rajkumar & al, 2005).*

Isotype IgG	Oui	Non
	<b>0</b>	<b>1</b>
Taux du pic CM sérique	<15g/l 0	>15g/l 1
Rapport ( $\kappa/\lambda$ ) : <b>0.26 - 1.65</b>	Normal 0	Anormal 1
Score total	0-3	

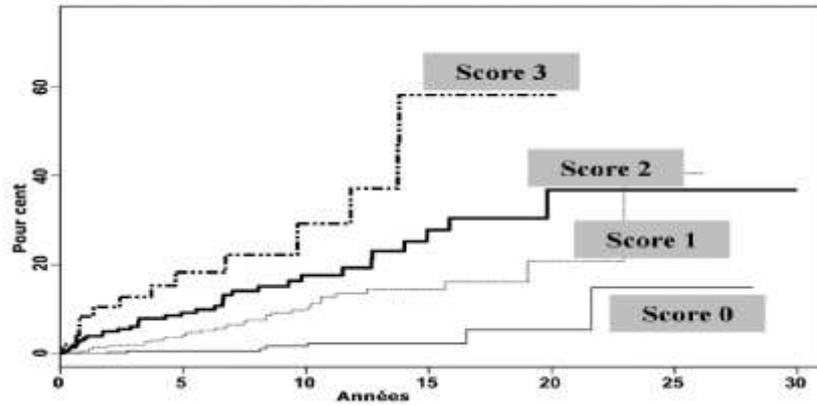


Figure 9. Score prédictif de l'évolution des MGUS (Rajkumar & al, 2005).

### 5.1.7. Surveillance clinique et biologique du MGUS :

En 2010, des recommandations de l'IMWG ont été étudiées pour la prise en charge spécifique des MGUS. Ces recommandations internationales ont précisé la fréquence et le type de suivi des patients en fonctions du risque de transformation en MM (**figure 10**) (kyle ; 2010) :

#### A. MGUS à faible risque évolutif :

Les patients atteints de MGUS a faible risque (isotype IgG inférieur à 15 g/l, ratio  $\kappa/\lambda$  normal), le risque de progression vers un MM ou une autre hémopathie lymphoïde est très faible. L'évaluation médullaire et le bilan radiologique osseux ne sont pas indiqués si les autres éléments d'évaluation (hémogramme, calcémie, créatininémie, symptomatologie osseuse) sont normaux. la surveillance peut consister en une EPS à 6 mois puis tous les 2 ans en absence de symptomatologie nouvelle.

#### B. MGUS de risque intermédiaire ou élevé :

Pour les patients atteints de MGUS de risque intermédiaire ou élevé (isotype IgA ou M supérieure à 15g/l, ratio  $\kappa/\lambda$  anormal), le risque de progression vers un MM ou une autre hémopathie lymphoïde est plus élevé. L'évaluation médullaire est indiquée avec analyse cytogénétique et phénotypique. La recherche d'un syndrome tumoral profond par imagerie doit être réalisée en cas de pic monoclonal IgM à la recherche de MGW. Les dosages de c reactive protein (CRP),  $\beta$ 2-microglobuline et le LDH doivent être réalisés. Si les résultats de ces examens sont normaux, les patients peuvent être surveillés par une EPS à 6 mois puis tous les ans.

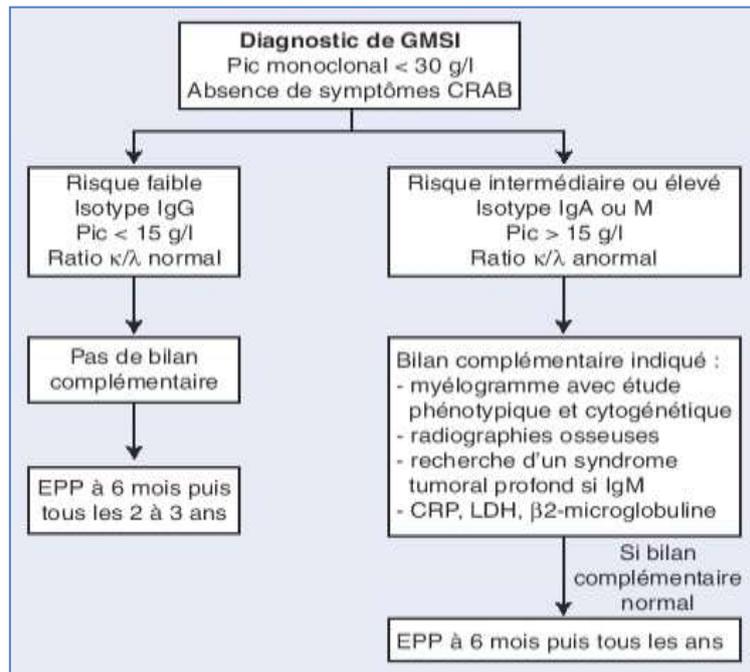


Figure 10. Arbre décisionnel. Evaluation et surveillance d'une gammopathie monoclonale de signification indéterminée (MGUS) (kyle ; 2010).

#### 5.1.8. Prévention et traitement du MGUS :

Il n'y a actuellement aucun moyen thérapeutique permettant de prévenir ou de retarder la progression d'une MGUS. Cependant, l'identification de nouveaux marqueurs devrait permettre dans l'avenir de détecter l'affection précocement chez les sujets à haut risque de progression, de manière à proposer des agents thérapeutiques capables de détruire le clone anormal, et de prévenir l'apparition d'une atteinte organique irréversible (Emilie Lemieux-Blanchard ; 2017).

### 5.2. Le Myélome multiple :

#### 5.2.1. Définition:

Le myélome multiple (MM) entre dans le cadre des hémopathies malignes lymphoïdes selon la classification OMS 2001.

il s'agit d'une maladie d'étiologie inconnue, caractérisée par une prolifération clonale incontrôlée de plasmocytes médullaires envahissant la moelle osseuse et sécrétant le plus souvent une immunoglobuline monoclonale complète (IgG, IgA, IgM et rarement IgD et IgE) ou un fragment de cette immunoglobuline (chaîne légère kappa ou lambda) (*Wainsten 2012, Référentiel Onco-hématologie 2014, Touaoussa 2015*).

Les myélomes à Ig complète sont les plus fréquents (80 % environ), les myélomes à chaînes légères représentent 15 à 20 % des cas et les myélomes non sécrétant sont rares (1 à 3 % des cas) (*Kyle RA, Rajkumar SV. 2009*).

Le myélome multiple comprend classiquement des lésions osseuses qui apparaissent au cours de l'évolution de la maladie.

#### 5.2.2. Epidémiologie :

##### 5.2.2.1. Incidence et fréquence :

Le myélome multiple représente 80 % des gammopathies monoclonales (*International Myeloma Foundation., 2008/2009*).

Au plan mondial, l'incidence du myélome est estimée à 4 pour 100000 habitants par an.

Aux Etats-Unis, environ 45000 personnes sont affectées ; l'Association du Cancer Américaine a prévu en 2013, 22350 nouveaux cas de MM (12440 chez l'homme et 9910 chez les femmes), (*Multiple Myeloma Research Fondation 2013*).

En France, Les principales données épidémiologiques françaises sont recueillies conjointement par l'Institut de veille sanitaire (InVS) et l'Institut national du cancer (INCa). Le MM constitue, avec 5500 nouveaux cas par an la seconde cause d'hémopathies malignes après les lymphomes, ce qui représente environ 1,5 % de l'ensemble des cancers (*Ann Biol Clin 2012*).

En Asie par contre, le MM est moins fréquent avec une incidence de 15/10000.

##### 5.2.2.2. L'âge de survenue :

Il s'agit d'une pathologie du sujet âgé, la population noire est 2X plus touchée avec un âge médian au diagnostic qui se situe entre 60 ans (*Gretpp. San Miguel et al 2005*) et 71ans (*Dispenzieri and Kyle 2005*).

Le sexe ratio est de 1,18 homme pour 1 femme (*Ann Biol Clin 2012*).

### 5.2.2.3. Le myélome multiple en Algérie :

Selon les statistiques de l'année 2013, près de 2000 Algériens souffrent de myélome multiple, avec une incidence de 1.1% pour 100.000 habitants, selon les résultats d'une enquête nationale, exposée lors du 10ème congrès maghrébin d'hématologie, organisé du 23 au 25 mai 2013 à Oran.

L'étude rétrospective, effectuée sur 6 ans (2006-2012), a relevé 1938 patients atteints de myélome multiple. Environ 500 patients ont été diagnostiqués à l'est du pays, soit (26%), 1054 (54.4%) dans la région centre et 388 patients à l'ouest, a-t-on indiqué, de même source.

Le service d'hématologie du CHU Blida vient en premier avec plus de 370 patients diagnostiqués, le centre "Pierre et Marie Curie" (CPCM, Mustapha Pacha, Alger) au second rang, l'hôpital de Beni Messous (Alger) troisième et celui de Tizi Ouzou quatrième.

La moyenne d'âge des malades est de 63 ans, avec des limites entre 22 et 96 ans.

L'étude signale, une augmentation du nombre d'atteints de cette affection diagnostiqués. Par rapport à la première, effectuée sur 12 ans, qui a décelé 1515 malades, cette étude, sur six ans, a montré une augmentation du nombre de malades. Néanmoins, il reste inférieur au taux enregistré dans les pays occidentaux. En outre, il a été relevé, dans cette enquête, l'apparition de la maladie chez un jeune de 22 ans, le MM touche une tranche de population plus jeune par rapport à ce qui a été décrit dans les pays occidentaux car la population algérienne est jeune (*Santé MAG., 2013*).

### 5.2.3. Manifestation clinique du MM :

#### 5.2.3.1. Circonstances de découverte du MM:

Le plus souvent, le MM est découvert à l'occasion de manifestations osseuses : douleurs rebelles non mécaniques, fractures spontanées ou tassements vertébraux. Le MM doit être évoqué devant un aspect radiologique de déminéralisation osseuse ou de lyse localisée sans reconstruction.

Le syndrome anémique peut être au premier plan et entraîner la consultation, Une complication infectieuse, surtout si elle est à répétition, doit attirer l'attention (cocci + encapsulés).

L'hypercalcémie peut être révélatrice, ou une autre complication métabolique comme l'insuffisance rénale.

A l'inverse, certains patients sont asymptomatiques et la découverte est fortuite, suspectée devant une accélération de la vitesse de sédimentation en rapport avec le pic monoclonal sérique, ou la découverte d'un pic sur l'électrophorèse, une protéinurie liée à l'excrétion de chaînes légères par le rein (*INSERM 2012*).

### 5.2.3.2. Signes cliniques :

#### ➤ Altération de l'état général :

L'altération de l'état général représente un des signes les plus fréquents au diagnostic.

#### ➤ Douleurs osseuses :

L'infiltration plasmocytaire s'accompagne d'une résorption ostéoclastique et d'une inhibition de la fonction reconstructrice osseuse des ostéoblastes.

Les douleurs osseuses, d'horaire mixte, sont présentes chez 70 % des patients au diagnostic (*Kyle et al, 2003*), et intéressent surtout le squelette axial.

Elles nécessitent le recours aux antalgiques de palier III et retentissent sur les capacités fonctionnelles des patients.

Les fractures pathologiques sont notées chez un tiers des patients, et les tumeurs osseuses (plasmocytomes) sont possibles. L'atteinte osseuse peut se compliquer de compressions neurologiques, médullaires, radiculaires ou tronculaires, secondaires à un tassement vertébral, une épidurite ou un plasmocytome. L'IRM en urgence est nécessaire dans ces indications (*IMWG 2011*).

#### ➤ Manifestations liées à Hypercalcémie

L'hypercalcémie est une circonstance de diagnostic de MM dans près de 20 % des cas. Elle n'est pas un critère de mauvais pronostic en soit car seulement de très rares patients ont un pronostic vital réellement mis en jeu par cette complication mais elle induit une déshydratation par syndrome polyuropolydipsique et l'apparition d'une insuffisance rénale (**figure 11**) (*IMWG 2011*).

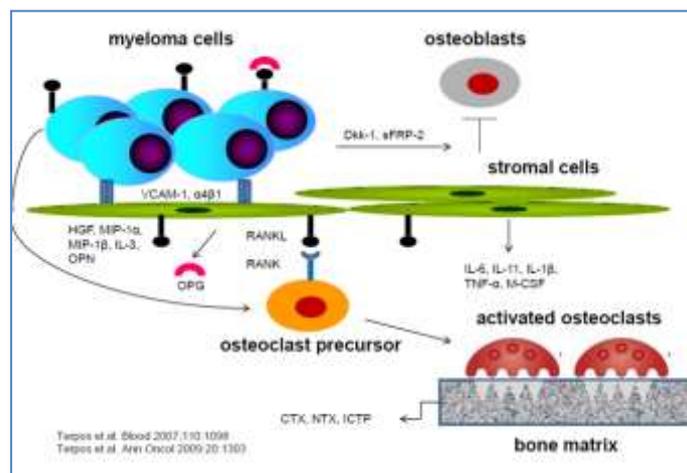


Figure 11. Physiopathologie de l'Hypercalcémie dans le myélome multiple.

#### ➤ L'insuffisance rénale :

Elle est présente chez environ 50 % des patients au diagnostic, à des degrés divers. Le recours à l'hémodialyse est requis dans 5 à 10 % des cas. La cause la plus fréquente reste la tubulopathie myélomateuse (63 à 87 % des atteintes rénales). Elle est caractérisée par la précipitation de cylindres, formés de chaînes légères d'immunoglobulines et de protéines de Tamm-Horsfall, dans les tubules distaux (*S.Manier ; 2011*).

### ➤ **Atteintes neurologique :**

L'atteinte neurologique majeure dans le myélome reste l'atteinte médullaire centrale, le plus souvent par compression liée à une fracture vertébrale.

Les atteintes du nerf périphérique ne sont pas à négliger du fait de leur fréquence élevée, de la morbidité qu'elles impliquent et de leur caractère parfois irréversible (*VITAL A 2001*). Le plus fréquemment, il s'agit d'une polyneuropathie sensitive plus ou moins associée à des douleurs de type neuropathiques (*S. Manier, X. Leleu 2011*).

Les polyneuropathies iatrogènes sont les plus fréquentes notamment après traitement par le thalidomide ou le bortézomib. D'autres causes de neuropathies périphériques liées à la dysglobulinémie, doivent être évoquées, notamment une amylose AL, une activité cryoglobulinémique ou anticorps anti-nerf de l'IgM

Enfin il est possible d'observer des neuropathies périphériques d'origine métabolique dans le cadre d'une insuffisance rénale chronique (*S. Manier, X. Leleu 2011*).

### ➤ **Syndrome infectieux :**

Il est présent au diagnostic chez environ 10 % des patients. Le MM n'est pas, en dehors de sa phase terminale, une maladie fébrile. Toute fièvre témoigne a priori d'un état infectieux.

Les infections demeurent la première cause de décès chez les patients atteints de myélome dans 20 à 50 % des cas.

Le myélome induit un déficit de l'immunité humorale en lien avec une hypogammaglobulinémie, dont la conséquence est l'augmentation du risque d'infections principalement à germes encapsulés, tels que *Streptococcus pneumoniae* et *Haemophilus influenzae*. Les localisations les plus fréquentes sont pulmonaires (également favorisées par les fractures costales et les tassements vertébraux, responsables d'une insuffisance respiratoire restrictive) et urinaires ; ces infections pouvant être septicémiques.

Le risque infectieux est majoré par la chimiothérapie quand elle induit des phases neutropéniques ou par les corticoïdes, même en l'absence de neutropénie.

### ➤ **Risque thromboembolique :**

Le risque thromboembolique est élevé (incidence entre 3 et 10 %) chez les patients atteints de MM, pour plusieurs raisons dont la sécrétion de cytokines pro-inflammatoires par les plasmocytes tumoraux, la présence d'une immunoglobuline aux propriétés prothrombotiques, l'âge souvent élevé des patients, l'utilisation de facteur de croissance érythropoïétiques, une mobilité réduite liée aux complications osseuses et neurologiques, voire la présence d'un syndrome néphrotique chez certains patients. Une cause majeure de maladie thromboembolique veineuse ou artérielle dans le myélome reste l'utilisation de chimiothérapie telle que les anthracyclines, la dexaméthasone à hautes doses et les IMiDs (immunomodulatory drugs)

(*Palumbo A, Rajkumar SV, Dimopoulos MA, et al 2008*).

### ➤ **Syndrome d'hyperviscosité :**

Il se rencontre rarement dans le MM, ce qui s'explique par le fait que l'IgG (monomérique) et l'IgA (dimérique) ont un poids moléculaire plus faible que l'IgM (pentamérique). Il s'observe lorsque le taux du composant monoclonal sérique (IgA ou IgG) est très élevé. Ses signes cliniques sont neurosensorielles, neuropsychiques, hémorragiques (*S. Manier, X. Leleu 2011*).

### **5.2.4. Diagnostic du MM :**

#### **5.2.4.1. Diagnostic clinique :**

- Douleurs et fractures osseuses : au moins une lésion lytique, ostéopénie sévère ou fracture pathologique.
- Hypercalcémie : ( $\geq 115$  mg/L ou  $\geq 2,65$  mmol/L).
- Insuffisances rénales : (créatininémie  $> 173$  mmol/L ou  $> 20$  mg/L).
- Complications neurologique.
- Autres : Amylose, les infections, Syndrome d'hyperviscosité.

#### **5.2.4.2. Imagerie:**

L'imagerie joue un rôle important dans le diagnostic du myélome multiple.

Différentes modalités d'imagerie sont disponibles, le bilan radiographique du squelette complet reste le "gold standard" dans l'évaluation initiale selon les recommandations récentes (*Dimopoulos M, Kyle R, Fermand JP et al 2011*) :

### ➤ **Radiographie :**

Les radiographies du squelette restent la référence dans l'évaluation initiale du myélome ; le nombre de lésions osseuses est corrélé à la masse tumorale (*Durie BG, Salmon SE. 1975*).

### ➤ **Tomodensitométrie (TDM) :**

La tomodensitométrie (TDM) apporte des informations utiles dans l'évaluation des lésions osseuses du myélome multiple. Cette technique est plus sensible que le bilan radiographique standard.

### ➤ **Imagerie par résonance magnétique (IRM) :**

L'IRM est l'examen de choix pour les complications des lésions osseuses du MM (**figure 12**) (*Dimopoulos M, Kyle R, Fermand JP et al 2011*).

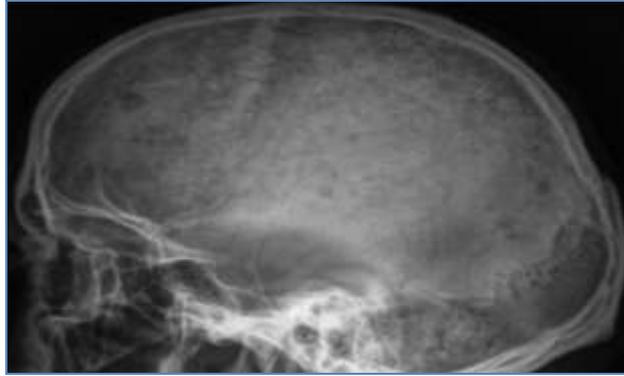


Figure 12. Lésions ostéolytiques multiples "à l'emporte-pièce" sans liseré d'ostéosclérose du crâne.

#### 5.2.4.3. Diagnostic biologique :

➤ **La vitesse de sédimentation (VS) :**

Est souvent très augmentée ( $> 100$  mm), hors contexte infectieux ou inflammatoire avéré, elle doit faire évoquer le diagnostic de MM et faire compléter le bilan dans ce sens. Parfois, la VS est peu augmentée, voire normale ; c'est le cas dans les MM à chaînes légères, non-excrétants, ou lorsque la protéine monoclonale précipite à basse température (cryoglobuline). La mesure de la VS dans le suivi des patients n'a pas de réel intérêt.

➤ **Hémogramme :**

Le syndrome anémique est le plus fréquent, présent comme symptôme majeur chez près de 70% des patients au diagnostic (Kyle & al, 2003). Il s'agit d'une anémie normochrome, normocytaire, arégénérative, hémoglobine  $< 10$  g/dL ou plus de 2 g/dL en dessous de la limite inférieure de la normale

Des rouleaux érythrocytaires sont observés sur le frottis, elle est due à la présence en excès de l'Igm (Kyle et al, 2003).

➤ **Myélogramme :**

Le myélogramme montre une plasmocytose médullaire anormale. Quantitativement, elle est significative au-delà de 30% des éléments nucléés. Qualitativement, les anomalies sont l'asynchronisme de maturation nucléocytoplasmique et l'existence d'un taux élevé de plasmoblastes parfois binucléés. La présence de corps de Russell intracytoplasmiques traduit la synthèse d'immunoglobuline (figure 13).

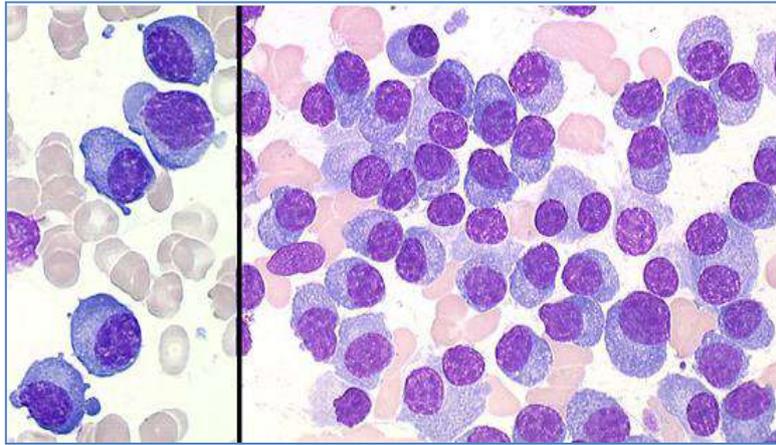


Figure 13. Plasmocytes matures au cours du myélome multiple. (À droite  $\times 250$ , à gauche  $\times 400$ , coloration MGG) (Ribourtout et al., 2015).

➤ **Autres anomalies biochimiques :**

- créatininémie : recherche d'une insuffisance rénale.
- CRP positive : protéine synthétisée par le foie sous contrôle de l'IL-6 ; son dosage est le reflet indirect de la production d'IL-6 (si  $> 6$  mg/L = clone plasmocytaire agressif) (Rajkumar SV 2015).
- LDH est souvent augmenté chez 15% des patients (signe clone plasmocytaire agressif) (Rajkumar SV 2015), il est parmi les facteurs pronostics importants du MM. Son augmentation signe le caractère prolifératif de la pathologie tumorale (Dimopoulos et al, 1991).

**5.2.4.4. Diagnostic immunologique :**

L'électrophorèse des protéines sériques et urinaires fait partie intégrante de la prise en charge du myélome multiple, tant au diagnostic, que dans l'évaluation de la réponse au traitement ou encore dans la détection de la rechute (Ann Biol Clin 2016).

**A. Examens sériques :**

➤ **Taux de protides totaux :**

La protidémie totale est souvent élevée au-dessus de 80g/L, du fait de l'existence d'une immunoglobuline monoclonale.

➤ **Electrophorèse des protéines sérique :** (voire diagnostic immunologique de MGUS)

La réalisation d'une l'électrophorèse des protéines sériques est indispensable. Dans 80 % des cas, l'EPS mettra en évidence un pic étroit correspondant a une Igm de type IgG ou IgA migrant dans la zone des gammaglobulines, des beta-globulines, plus rarement des alpha-2- globulines.

### ➤ Immunofixation des protéines sériques :

L'immunofixation (IFx) est la technique de référence. Elle permet de confirmer la clonalité de la bande détectée à l'EPS et permettra de typer la protéine monoclonale, pour sa chaîne lourde et sa chaîne légère. Environ 55 % des MM sont d'isotype IgG, 25 % d'isotype IgA.

### ➤ Dosage des chaînes légères circulantes :

Elle représente un outil indispensable pour le suivi des MM à CLL ainsi que pour évaluer le pronostic des MGUS (*Kyle R.A. et al., 2006*). le dosage des CLL doit être interprété en fonction du rapport des CLL  $\kappa/\lambda$ . En effet, une augmentation des CLL  $\kappa$  ou  $\lambda$  peut résulter d'une évolution de la maladie ou d'une aggravation de la fonction rénale (*Dispenzierie et al., Blood 2013*).

- **$\beta 2$  microglobuline** souvent augmenter et qui est un élément de classification ISS (l'International Staging System) c'est le reflet de la masse tumorale ; puissant facteur pronostique (si  $> 3$  mg/L = forte masse tumorale) (*Rajkumar SV 2015*).

## B. Examens urinaires :

### ➤ Protéinurie totale.

### ➤ Electrophorèse et immunofixation des protéines urinaires :

L'électrophorèse des protéines urinaires permet de vérifier la présence de la protéine monoclonale dans l'urine qui a été collectée au cours d'une période de 24 heures.

Dans 90 % des cas, elle mettra en évidence une protéinurie à chaînes légères dénommée protéinurie de Bence Jones et l'immunofixation en précisera le type, kappa ( $\kappa$ ) ou lambda ( $\lambda$ ).

Il n'est pas nécessaire de répéter les immunofixations urinaires sauf lorsque le profil électrophorétique se modifie avec l'apparition d'une nouvelle anomalie (**figure 14**) (*Dimopoulos M, et al 2011*).

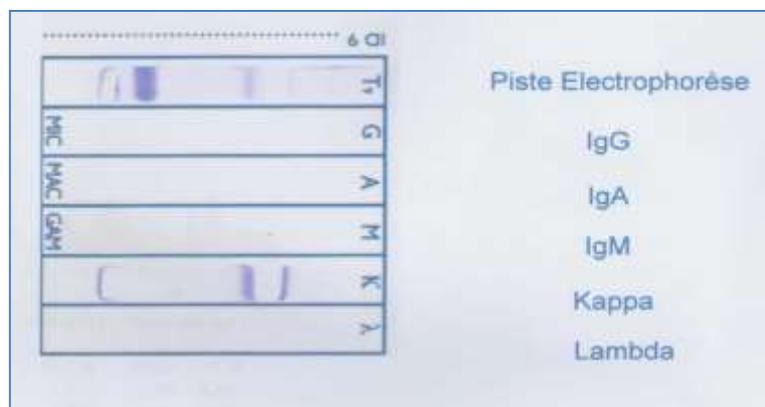


Figure 14. Immunofixation de protéine urinaire de type chaîne légère kappa.

Les EPS et EPU sont des éléments très importants du suivi thérapeutique. Il est en revanche inutile de multiplier les immunofixations, l'isotype de la protéine monoclonale ne se modifiant pas au cours de l'évolution.

### 5.2.4.5. Cytogénétique :

- **Le caryotype** : difficile à réaliser.
- **FISH** (hybridation in situ en fluorescence) : examen de référence.
- **La technologie de séquençage des gènes** plus efficace, meilleur marché, plus rapide et plus précise que la technique FISH. Contrairement à la technique FISH, le séquençage des gènes permettrait la création d'un système international de classification plus utile (*IMWG 2016*).

### 5.2.4.6. Critères diagnostic :

Jusqu'en 2014 le diagnostic positif est posé devant la présence d'un pic monoclonal sanguin ou urinaire associé ou non à une plasmocytose médullaire (>10%) devant au moins un signe clinique (CRAB) (*Kyle et al, Leukemia 2009*) :

- Douleurs et fractures osseuses : au moins une lésion lytique, ostéopénie sévère ou fracture pathologique.
- Hypercalcémie : ( $\geq 115$  mg/L ou  $\geq 2,65$  mmol/L)
- Anémie :  $< 10$  g/dl.
- Insuffisances rénales : (créatininémie  $> 173$   $\mu$ mol/L ou  $> 20$  mg/L).

L'International Myeloma Working Group (IMWG) a mis à jour les critères diagnostic (*Rajkumar SV, Dimopoulos MA; 2014*), modifiant ainsi les critères CRAB.

Des nouveaux marqueurs sont désormais validés pour poser le diagnostic :

- lésion focale IRM  $> 1$ .
- Plasmocytose médullaire  $\geq 60\%$ .
- Ratio chaîne légère  $\geq 100$ .

Les nouveaux critères constituent un changement majeur dans la prise en charge du myélome.

Ces nouveaux critères représentent un changement fondamental car ils permettent un diagnostic précoce et l'initiation d'un traitement avant l'apparition d'une atteinte organique (*Rajkumar & al, 2014*) (**tableau3**)

*Tableau 3. critères de diagnostic du myélome multiple.*

<b>Avant 2014 (Kyle et al, Leukemia 2009)</b>	<b>2014 (Rajkumar et al, Lancet Oncol)</b>
Protéine monoclonale sanguines et/ou urinaire Et/ou	Critère non obligatoire dans la définition du myélome, Permet de distinguer un myélome sécrétant/non sécrétant
Plasmocytose médullaire $\geq 10\%$	Plasmocytose médullaire $\geq 10\%$ ou plasmocytome médullaire ou extra médullaire
Au moins un critère CRAB: -Hypercalcémie. -Insuffisance rénale. -Anémie. -Lésions osseuses.	Au moins un signe CRAB. Et/ou Au moins un biomarqueur de malignité : - > 1 lésion focale à l'IRM. - Plasmocytose médullaire $\geq 60\%$ . - Ratio chaînes légères $\geq 100$ .

**5.2.5. Facteurs pronostiques et classifications des myélomes multiples :**

**5.2.5.1. Classification de Durie et Salmon :**

La classification de Durie et Salmon en 1975 se base sur des critères biologiques et radiologiques (HAS, 2015). La radiographie du squelette osseux est la méthode de base pour l'évaluation des lésions osseuses lytiques (tableau 4).

*Tableau 4.classification de DURIE ET SALMON 1975.*

<p><b>Stade I</b> <b>Myélome de faible masse tumorale</b></p>	<p>1- Hémoglobine &gt; 10g/dl 2 - Calcémie ≤ 120mg/l 3 - Absence de lésion osseuse, ou un plasmocytome osseux. 4 - Taux d'Ig monoclonale faible : * IgG &lt; 50g/l * IgA &lt; 30g/l * BJ urines &lt; 4g/24H</p>
<p><b>Stade II</b> <b>Myélome en masse tumorale intermédiaire</b></p>	<p>Ne répond pas à la définition ni du stade I ni du stade III.</p>
<p><b>Stade III</b> <b>Myélome de forte masse tumorale</b></p>	<p>1 - Hémoglobine &lt; 8,5g/Dl 2 - Calcémie &gt; 120mg/l 3 - lésions osseuses multiples 4 - Taux élevé d'Ig monoclonale : * IgG &gt; 70g/l * IgA &gt; 50g/l * BJ urines ≥12g/24H</p>
<p align="center">Sous - classification</p> <p align="center">- Stade A : fonction rénale préservée (créatininémie &lt; 20mg/l)</p>	

**6.2.5.2. Classification selon l'International Staging System ISS :**

En 2005, un score pronostique international du MM a été proposé (*Greipp PR, et al. 2005*), l'International staging system (ISS) est basé sur 2 critères biochimiques qui sont corrélés à la médiane de survie des patients : La β2-microglobuline sérique est utilisée dans ce cadre comme marqueur de masse tumorale. Le second critère est l'albuminémie.

En 2015, le myélome multiple est classé en trois stades (I, II, III) selon la classification révisée de l'International Staging System1 (R-ISS) (*Palumbo et al., 2015*), elle est basée sur l'analyse sanguine de deux protéines, l'albumine et la bêta 2-microglobuline, du lactate déshydrogénase (LDH) et sur une analyse génétique par hybridation in situ fluorescente FISH (**tableau 5**).

*Tableau 5. Classification révisée de l'International Staging System I (R-ISS) (Palumbo et al, 2015).*

<b>Stade I</b>	Bêta 2-microglobuline < 3,5 mg/l albumine ≥ 3,5 g/dl LDH normal un risque standard d'anomalies chromosomiques détectées par hybridation in situ en fluorescence interphasique [absence de délétion (17p) et/ou translocation t(4;14) et/ou translocation t(14;16)]
<b>Stade II</b>	incluant tous les autres patients ou toutes les autres combinaisons possibles et excluant les critères des stades I ou III.
<b>Stade III</b>	Bêta 2-microglobuline ≥ 5,5 mg/l ET : soit avec LDH sérique élevé soit avec un risque élevé d'anomalies chromosomiques détectées par hybridation in situ fluorescente interphasique [présence de délétion (17p) et/ou translocation t(4;14) et/ou translocation t(14;16)].

**5.2.6. Prise en charge thérapeutique :**

La considération thérapeutique dans le myélome nécessite de distinguer deux groupes de patients, ceux éligibles à un traitement intensif (moins de 65 ans, voire 70 ans pour certains et absence de co-morbidité importante) de ceux non éligibles à une autogreffe de cellules souches hématopoïétiques (ASCT) (de façon générale, les patients de plus de 65 ans).

Les substances utilisées très souvent en association :

- **Agents alkylans et corticostéroïdes** : à dose intensive chez le sujet jeune ou à faible doses et en association chez le sujet âgé.
- **Les inhibiteurs du protéasome** : Le bortezomib et le carfilzomib. L'inhibition du protéasome conduit à une accumulation intracellulaire de protéines résistantes à la dégradation, à une inhibition du facteur transcriptionnel NF-kappaB et à un arrêt du cycle cellulaire puis à l'apoptose des cellules myélomateuses.
- **Les «imides»** : Thalidomide, lenalidomide et pomalidomide sont des agents antiangiogéniques très efficaces dans le MM.
- **Les bisphosphonates** : réduisent les complications osseuses dans le MM.
- **Autres traitements:**  
Prise en charge des douleurs.  
Corriger l'anémie.  
Prévenir l'atteinte rénale.

### 5.3. La macroglobulinémie de Waldenström

#### 5.3.1. Définition :

La macroglobulinémie de Waldenström (MGW) résulte de la prolifération d'un clone malin de lymphocyte, produisant une Igm de type IgM (*Dimopoulos et Anagnostopoulos ; 2005*).

Selon la classification de l'OMS, elle correspond à un lymphome lympho-plasmocytaire caractérisé par des infiltrations de lymphocytes à différents stades de maturation allant de petit lymphocyte à plasmocyte (*Vijay et Gertz ;2007*).

#### 5.3.2. Epidémiologie :

Elle présente 1 à 2 % des hémopathies malignes. L'incidence est plus élevée dans la population caucasienne que dans la population noire qui ne représente que 5% de l'ensemble de patients (*Vijay and Gertz ;2007*).

Elle croît avec l'âge .l'âge médian de de survenue de la maladie se situe entre 63 et 68 ans, avec prédominance masculine de l'ordre de 55 à 70%.

#### 5.3.3. Manifestations cliniques de la MGW :

Les manifestations cliniques sont directement reliées à l'infiltration cellulaire et aux caractéristiques des Igm secrétées à savoir l'hyperviscosité.

Les symptômes les plus communs sont l'asthénie, l'anémie, la perte de poids et la fièvre.

Dans 15 à 30% des cas, on retrouve une hépato-splénomégalie et une lymphoadénopathie.

On rapporte également des signes de neuropathies périphériques dus à l'hyperviscosité sanguine présente chez 10 à 30 % des patients, ainsi que la présence, moins fréquente d'un syndrome de Raynaud, d'un purpura ou d'une amylose AL (*Dimopoulos et Anagnostopoulos 2005*).

#### 5.3.4. Biologie :

Le principal paramètre biologique pathognomonique de la MGW est la présence, quasi constante, dans le sang des IgM monoclonales. Dans près de 35% des cas, sa concentration est supérieure à 30 g/L (*Gertz et Merlini et al ; 2004*). Cette Igm peut parfois se comporter comme une cryoglobuline, précipitant à froid et se re-dissolvant à 37 C. Ce phénomène est observé chez 10 à 20% des patients, mais seulement 5% d'entre eux présentent des manifestations cliniques (*Dimopoulos et Anagnostopoulos 2005*).

Le frottis sanguin permet de mettre en évidence des hématies en rouleaux, assez typiques de cette maladie.

Les autres perturbations biologiques sont résumées dans le tableau suivant (**tableau 6**).

*Tableau 6. anomalies biologiques et fréquence (Gertz et Merlini et al ; 2004).*

<b>Paramètres</b>	<b>Fréquence (%)</b>
<b>-Hémoglobine &lt;12 g/dL</b>	63
<b>-Plaquettes&lt;100 000 /<math>\mu</math>L</b>	17
<b>-Leucocytes&lt;400/<math>\mu</math>L</b>	4
<b>-Proteinurie de Bence Jones</b>	38
<b>-<math>\beta</math>2 microglobunémie&gt; 3mg/L</b>	62
<b>-Viscosité sanguine &gt; 4 centiPoise</b>	17

### **5.3.5. Critères diagnostiques et pronostic :**

Le diagnostic de la MGW repose sur la mise en évidence d'une IgM monoclonale et d'une infiltration de la moelle osseuse par des petits lymphocytes en cours de différenciation plasmocytaire. L'immunophénotypage des lymphocytes par cytométrie en flux et / ou par immunohistochimie permet de confirmer le diagnostic (Vijay et Gertz ; 2007).

Les facteurs des mauvais pronostic, présentés par Morel et al en 2006 à la société américaine d'hématologie sont :

- Age>65 ans ;
- $\beta$ 2 microglobunémie >3mg/L ;
- Concentration des IgM >70 g/L ;
- Hémoglobine<11.5 g/dl ;
- Plaquettes<100 000/ $\mu$ .

### **5.4. Amylose AL :**

L'amylose AL ou amylose primitive est une GM caractérisée par la production excessive de chaînes légères monoclonales qui ont la particularité de résister à la protéolyse et de former des dépôts de protéines insolubles au niveau d'organes. Entraînant ainsi leur dysfonctionnement. Les plus touchés sont le cœur, les reins, le foie et le système nerveux périphérique (Gertz, Merlini et al 2004).

Cette affection est cinq fois moins fréquente que le myélome multiple, avec une incidence de 8 cas pour 1000000 d'habitants (Gertz, Merilini et al 2004).

Les signes cliniques les plus fréquents sont : une fatigue, perte de poids, des œdèmes, des paresthésies, une perte de mémoire, des malaises, une dyspnée et un purpura facial, l'infiltration et le dépôt de ces chaînes légères au niveau de organes cités, ont pour conséquence a terme le développement d'atteinte rénales, de cardiomyopathie, de neuropathie périphérique ou hépatosplénomégalie (Gertz, merlini et al 2004), notons qu'entre l'apparition des premiers symptômes et l'établissement du diagnostic, il s'écoule en général 2ans.

Le diagnostic de l'amylose primitive est parfois difficile et tardif, reposant d'avantage sur des critères d'exclusion des autres pathologies.

Les principaux éléments du diagnostic (*Gertz, Merlini et al 2004*) :

- Néphropathie.
- Cardiomyopathie non ischémique.
- Hépatomégalie.
- Neuropathie inflammatoire.
- Plasmocytose médullaire < 10%.
- Recherche des PBJ.
- Immun fixation du sérum et des urines.
- Dosage des CLL.
- Biopsie de la moelle osseuse, tissus sous-cutané (coloration au rouge congo).

Les facteurs pronostique sont donc essentiellement des marqueurs cardiaques tels que la troponine T et le NT-pro BNP ainsi que la  $\beta$ 2-microglobulinémie; un suivi échographique du cœur est par ailleurs indispensable.

### 5.5. Myélome ostéosclérotique ou POEMS syndrome :

Le POEMS s'agit d'une maladie rare, présentant au moins une neuropathie périphérique et des lésions plasmocytaires, soit localisées, soient diffuses (envahissement médullaire).

Contrairement au myélome, les lésions osseuses sont ici condensantes, Il y a une fibrose et ostéosclérose des lamelles des os au lieu d'une lyse osseuse.

Une sécrétion inappropriée de cytokines dont le VEGF (vascular endothelial growth factor) est pour partie responsable des signes : **P**olyneuropathie, **O**rganomégalie, **E**ndocrinopathie, **M**onoclonal protein, **S**kin changes (signes cutanés). Les divers signes sont rarement tous présents simultanément (*Rajkumar SV 2015*).

Le POEMS est le plus souvent associé à la sécrétion d'une Ig monoclonale en faible quantité, le dosage des CLL semble être un outil sensible tant pour le diagnostic que pour le suivi (*L. Musset, S. Choquet 2006*).

Survie habituellement prolongée (> 10 ans) (*Rajkumar SV 2015*).

L'autogreffe de cellules souches hématopoïétiques semble être le traitement de référence (*Rajkumar SV ;2015*).

### **5.6. La maladie des chaînes lourdes $\mu$ :**

C'est une maladie extrêmement rare puisque seuls 33 cas ont été décrits depuis 1969 (*Wahner- Roelder et Kyle 2005*). Elle se manifeste par un syndrome lymphoprolératif, souvent peu différenciable d'une leucémie lymphoïde chronique ou d'un lymphome.

Un pic monoclonale a retrouvé dans près de 40% des cas. la PBJ est également présente dans 50 des cas, contrairement aux autres chaînes lourdes ou elle est absente. Enfin, chez la pluparts des patients, on constate une augmentation des lymphocytes et plasmocytes dans la moelle osseuse.

### **5.7. Autres gammopathies monoclonales:**

Il existe de nombreuses autres affections malignes au cours desquelles un pic monoclonal soit de nature IgM, IgG ou IgA, peut être découvert.

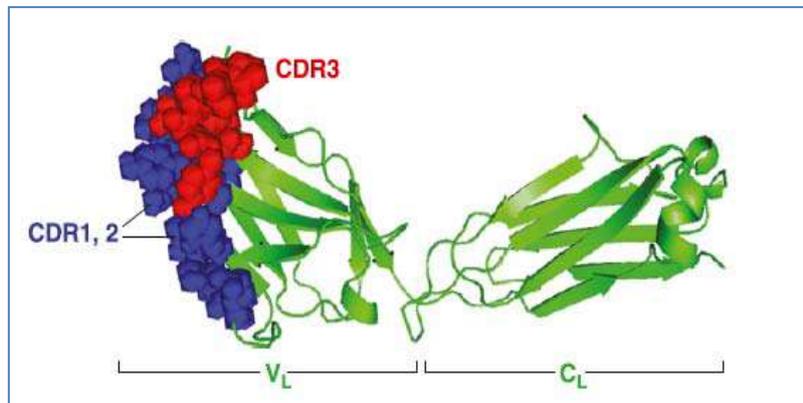
Sans entrer dans les détails, nous pouvons citer : la leucémie lymphoïde chronique, les lymphomes non hodgkiniens, la leucémie myéolomonocytaire chronique, ainsi que certaines myélodysplasies.

## **1. La physiologie des chaînes légères libres d'immunoglobulines :**

### **1.1. Structure :**

Les chaînes légères libres d'immunoglobulines (CLL) sont de deux types, kappa ( $\kappa$ ) et lambda( $\lambda$ ), chacune d'elles est constituée d'une seule chaîne polypeptidique d'environ 220 acides aminés soit une masse moléculaire de 22,5kD. Les CLL  $\kappa$  (PM = 25 kDa) sont de façon prédominante à l'état de monomères alors que les CLL  $\lambda$  se présentent sous forme de dimères (PM = 50 kDa) voire de multimères (*Bidet, Marit et Bérard, 2008*). Chaque chaîne légère comprend deux régions de taille similaire une partie VL et une partie CL (**figure 15**).

Quatre sous-groupes  $\kappa$  (V $\kappa$ 1-V $\kappa$ 4) et six sous-groupes  $\lambda$  (V $\lambda$ 1-V $\lambda$ 6) peuvent être identifiés en utilisant des anticorps monoclonaux. Les structures spécifiques de sous-groupes influencent le potentiel de polymérisation des CLL (*Bradwell, 2006*).



*Figure 15. Structure d'une chaîne légère d'immunoglobuline (Blood journal 2012).*

### **1.2. Biosynthèse :**

Les plasmocytes produisent séparément des chaînes lourdes et des chaînes légères, et ces chaînes sont par la suite assemblées pour former une immunoglobuline complète.

Pour certaines raisons, les plasmocytes produisent une quantité plus importante de chaînes légères que de chaînes lourdes (quasiment 40% par rapport aux chaînes lourdes de plus) pour assurer une conformation correcte et stable des immunoglobulines. Ainsi, après l'assemblage de l'immunoglobuline complète, il reste quelques chaînes légères en excès, ces chaînes sont appelées « chaînes légères libres CCL » (les chaînes légères qui entrent dans la composition de l'immunoglobuline complète sont appelées « chaînes légères liées », car elles sont associées aux chaînes lourdes) (*Rivier., 2012*). Les plasmocytes produisant des chaînes légères  $\kappa$  sont 2 fois plus nombreux que ceux qui synthétisent des chaînes légères  $\lambda$ . Chaque clone lymphocytaire assure la synthèse d'un seul type de CLL  $\kappa$  ou  $\lambda$  (*Bidet, Marit et Bérard, 2008*).

La production normale des chaînes légères par les plasmocytes est de l'ordre de 500mg/j chez un sujet sain.

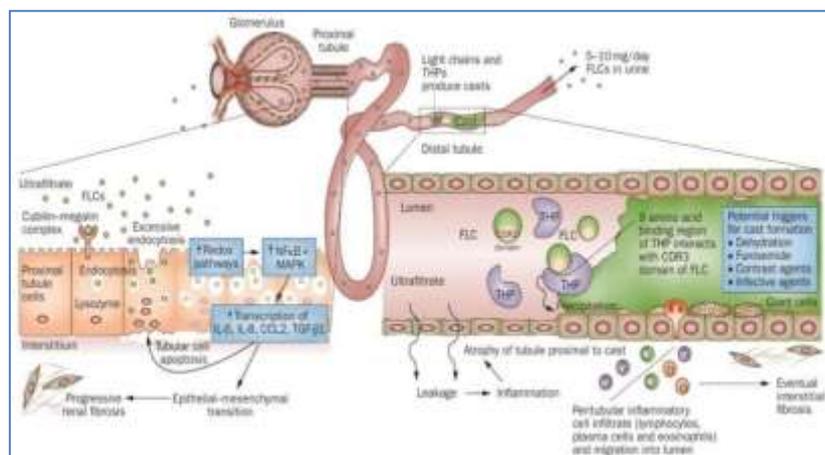
### 1.3. Métabolisme des CLL d'immunoglobulines :

Le rein est responsable de l'élimination sérique de CLL par un mécanisme de filtration glomérulaire d'autant plus rapide que le poids moléculaire (PM) de la protéine est faible (**figure 16**).

Les CLL sont filtrées à travers le glomérule en même temps que l'albumine et des protéines de faible poids moléculaire. Dans le tubule proximal, ces protéines sont reconnues par le couple mégaline-cubuline (récepteurs de surface des cellules épithéliales), internalisées puis dégradées par les lysosomes. Les CLL sont ensuite réabsorbées, recyclées en acides aminés (éléments de base permettant la construction de toutes les protéines du corps) et catabolisées au niveau du tubule proximal (10 à 30 g/j) ; une faible partie est excrétée dans les urines (1 à 10mg) .

De ce mécanisme de clairance rénale résulte une demi-vie sérique des chaînes légères libres très courte (entre 2 et 6 heures) qui contraste avec la demi-vie sérique de 5 à 6 jours des IgM, IgA et IgG3 (éliminées par pinocytose dans toutes les cellules nucléées) ou même de 20 à 21 jours des IgG1, IgG2 et IgG4 (partiellement recyclées après internalisation du récepteur de Brambell dans les cellules endothéliales).

La présence de traces de chaînes légères dans les urines normales résulte non pas de la filtration glomérulaire mais probablement d'une sécrétion tubulaire distale, et éventuellement uréthrale (*Bradwell, 2006*).



**Figure 16.** Néphron montrant la filtration, le métabolisme et l'excrétion des CLL (*Hutchison et al., 2012*).

### 2. Physiopathologie des CLL :

#### 2.1. Hyperproduction des CLL :

L'hyperproduction des CLL est le résultat d'une stimulation des lymphocytes de la lignée B. Une stimulation monoclonale (rapport kappa/lambda altéré) s'observe dans les proliférations tumorales de lymphocytes de la lignée B telles que les plasmocytes (myélome multiple, leucémie à plasmocytes), les cellules lymphoplasmocytaires (maladie de Waldenström) et des lymphocytes B à un stade moins avancé de différenciation (leucémie lymphatique chronique, lymphome de Burkitt..). Certaines gammopathies monoclonales avec production excessive de chaînes légères libres sont cause d'amyloïdose systémique, ou associées au syndrome POEMS. Dans ces différentes situations, une augmentation de la concentration de CLL peut être observée dans le sérum (*Revier ; 2012*).

#### 2.2. Toxicité des CLL :

Une concentration sérique suffisamment augmentée de CLL, a pour conséquence une altération de la fonction rénale:

Les CLL filtrées en grande quantité saturent le système mégaline-cubuline de l'épithélium tubulaire proximal; les CLL non absorbées se retrouvent alors en partie dans les urines et en partie dans le tubule distal sous forme de cylindres (complexes avec la protéine de Tamm-Horsfall) qui causent la mort du néphron.

Les néphrons restants, dans lesquels il y a hyperfiltration des chaînes légères libres en excès dans le sang, sont à leur tour lésés. Il en résulte une insuffisance rénale progressive avec accumulation dans le sang et diminution dans les urines des CLL.

Dans certaines GM, la toxicité est systémique car les CCL impliquées ont une configuration moléculaire particulière qui leur confère la propriété de s'autoagréger pour former des fibres (composées de 3 à 6 fibrilles) et constituer ce qu'on appelle l'amyloïde; ces fibres se déposent avec d'autres constituants à l'extérieur des cellules, causent la destruction des tissus et forment une barrière qui empêche les échanges métaboliques entre les secteurs extra- et intracellulaires (*Revier ; 2012*).

### 3. L'exploration des CLL :

#### 3.1. L'électrophorèse :

A l'EPS ou à l'EPU, la présence d'un composant CM sera suspectée devant la présence d'un pic (bande étroite) d'aspect CM toutefois dans le cadre d'une recherche de CLL cette technique peut être mise en défaut du fait du faible taux de CLL, de leur caractéristique de migration et de leur capacité à lier d'autres protéines.

### 3.2. L'immunofixation :

L'IFx est une technique plus sensible permettant à la fois de caractériser (préciser l'isotype de CLL) et de confirmer le caractère CM de l'anomalie décelée (ou non) à l'électrophorèse. Pour caractériser le caractère libre des chaînes légères, il est indispensable de réaliser l'IFx avec un immun-sérum capable de réagir avec les chaînes légères totales et avec un autre immun-sérum capable de ne réagir qu'avec les CLL (l'immun-sérum réagit alors avec un épitope qui n'est accessible que lorsque la chaîne légère est libre) ; l'immun-sérum anti-chaîne légères totales étant plus sensible que l'immun-sérum anti-CLL.

L'IFx urinaire peut être effectué sur des urines concentrées ce qui permet d'augmenter la sensibilité de la technique lorsque le taux de CLL urinaires est très faible.

### 3.3. Dosage des chaînes légères libres :

Les réactifs permettant le dosage des CLL ont été mis au point et commercialisés par la firme anglaise The Binding Site Ltd. (Birmingham) en 2001 sous la marque déposée de FREELITETM® (*Bradwell, 2006*). Le dosage peut être réalisé par technique néphélométrique ou turbidimétrique sur divers automates (SPA Plus, Beckman ImageTM, Behring Nephelometer IITM ...). Le réactif utilise des anticorps polyclonaux monospécifiques anti- CLL  $\kappa$  et anti-CLL  $\lambda$  fixés sur des billes de latex. La spécificité des anticorps vis-à-vis des formes libres des chaînes légères est obtenue grâce à l'utilisation pour la production d'anticorps des déterminants antigéniques cachés dans la molécule d'Ig complète, mais exposés dans le cas des CLL (**figure 17**).

Des CLL  $\kappa$  ou  $\lambda$  purifiées à partir d'urine de patients présentant une PBJ ont été utilisées pour immuniser des moutons, les immunosérums obtenus ont été absorbés sur des colonnes couplées à des Ig intactes (IgG, IgA et IgM) afin d'éliminer les anticorps spécifiques des chaînes légères liées et ceux des isotypes des chaînes lourdes. Dans une dernière étape d'immunoaffinité, l'antisérum anti-CLL est purifié sur une colonne de Sépharose couplé à la chaîne légère correspondante (*Bradwell, 2006*).

Les CLL  $\kappa$  et  $\lambda$  sont dosées séparément et le rapport  $\kappa/\lambda$  est systématiquement calculé.

Le dosage des CLL dans les urines n'est pas pratiqué. En revanche, dans certaines situations pathologiques, la recherche de CLL monoclonales dans les urines peut avoir un intérêt. Cependant pour des raisons d'interprétation des résultats, le dosage sérique remplace avantageusement le dosage urinaire dans le bilan d'une GM (*Revier ; 2012*).

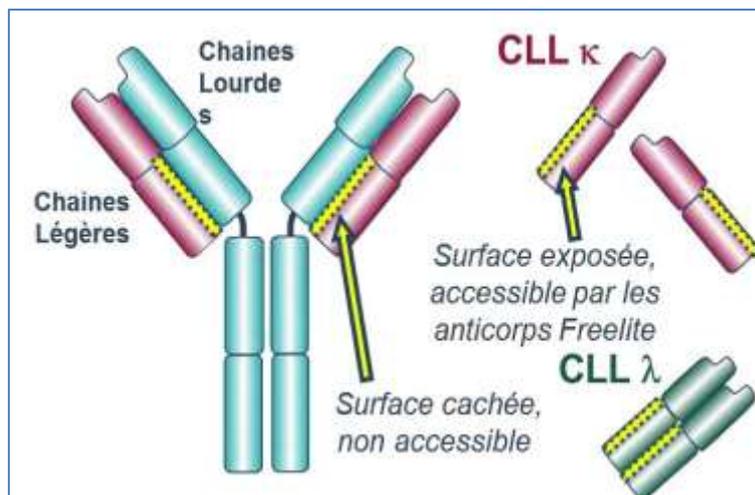


Figure 17. Dosage sérique des chaînes légères libres par technique néphélométrique ou turbidimétrique. (Binding site 2016).

#### 4. Avantages de dosage des chaînes légères libres :

La sensibilité de l'EPS est trop faible pour être utilisé comme test unique de dépistage. Par contre, l'association EPS et CLL montre une très bonne sensibilité pour le dépistage des myélomes multiples, des amyloses AL ainsi que les myélomes multiples à chaînes légères.

L'addition d'une immunofixation n'augmente pas la sensibilité, mais reste cependant indispensable pour l'immunotypage de la paraprotéine (tableau 7) (Promed 2012).

Tableau 7. Sensibilité des différents tests dans la recherche d'une GM. Adapté de Binding Site.

Protocoles	% de Paraprotéines détectées			
	Myélome	MM à chaînes légères	MM non sécrétant	Amylose AL
EPS seule	90	40-57	0	50
EPS+IFE sérique	95	75	0	70
EPS+EPU	95	90		75
CLL seul	96	100	68	98
EPS+CLL	99	100	68	98
EPS+CLL+IFE sérique	99	100	68	98

### 5. Intérêt de dosage des chaînes légères libres dans le sérum plutôt que dans l'urine :

Au cours des pathologies responsables d'une production de CLL monoclonale (myélome, amylose) des quantités importantes des CLL sont synthétisées par les plasmocytes (*N. Gillain-Martin 2016*).

Leur recherche systématique dans les urines a été conseillée pour apprécier la gravité du MM.

Actuellement pour des raisons d'interprétation des résultats, le dosage sérique remplace avantageusement le dosage urinaire dans le bilan d'une gammopathie monoclonale :

- lors d'une lésion sélective du tubule proximal rénal chez un individu qui synthétise des quantités normales de CLL, celles-ci peuvent être augmentées dans les urines (par défaut de dégradation) et normales dans le sérum.
- lors d'une stimulation modérée de la production avec une fonction rénale intacte, la concentration des CLL peut être normale dans les urines et augmentée dans le sérum;
- lorsque la synthèse augmente fortement (par exemple, myélome se péjorant) et la filtration glomérulaire rénale diminue, l'augmentation des CLL s'accroît dans le sérum mais pas dans les urines.

La concentration des CLL dans le sérum est le reflet direct de la production pour autant que la clairance rénale soit normale. Seul le dosage dans le sérum est recommandé actuellement pour la mise en évidence d'une stimulation des lymphocytes de la lignée B, apprécier le degré de gravité d'une GM et suivre, sous traitement, l'évolution de la maladie proliférative (*Forum Med Suisse 2012*).

Plusieurs études récentes montrent que les concentrations urinaires reflètent bien plus la fonction rénale que de l'activité tumorale, rendant le dosage des CLL urinaires inutile (*Promed2012*).

### 6. Utilité clinique du dosage des chaînes légères libres :

L'intérêt clinique du dosage des CLL est triple : pour le diagnostic, le pronostic et la surveillance.

#### 6.1. Diagnostic des gammopathies monoclonales :

En association avec l'EPS et l'IFx, la sensibilité est de 97,4%, incluant les myélomes à chaînes légères et non sécrétants (que le dosage de CLL est seul capable de détecter). La sensibilité est de 100% en cas de masse tumorale importante (MM).

### 6.2. Evaluation pronostique :

- Le MM : le rapport CLL doit être établi avant tout traitement, le dosage sérique des CLL représente un facteur indépendant de pronostic. En suivant le score pronostic *ISS*, l'évolution (définie par le taux de survie à 1 ou 5 ans) est moins bon pour un RFLC altéré profondément ( $<0,03$  /  $>32$ ) que modérément ( $0,03-0,06$ ;  $1,65-6,6$ ).
- Surveillance des MGUS : la Concentration des CLL est un facteur de risque du MGUS. Lorsque celle ci augmente suffisamment pour altérer le RFLC, le risque augmente et les contrôles cliniques et biologiques doivent être intensifiés. Si, par contre, le RFLC reste dans les normes, le pronostic est bon et les contrôles (électrophorèse et dosage des CLL) peuvent être espacés (*Forum med suisse 2012*).
- Atteinte rénale du MM : Les CLL sont responsables de l'atteinte rénale du MM (tubulopathie myélomateuse). Un taux important est donc un facteur de mauvais pronostic mais il doit être corrélé à la clairance de la créatinine du fait de l'accumulation des CLL chez les insuffisants rénaux. Chez les patients dialysés, la diminution des taux de CLL est transitoire avec rebond rapide. Toutefois certaines méthodes novatrices (hémodiafiltration, nouvelles membranes d'hémodialyse permettant l'épuration des CLL) sont en cours d'évaluation et pourraient conférer un rôle dans le suivi d'efficacité au dosage de CLL (*Quot. Med – Février 2010*).
- MM asymptomatique : le RFLC est anormal chez 90 % des patients, le RFLC permet de détecter de façon précoce l'évolution vers un myélome symptomatique. Lorsque, chez un patient qui présente un myélome indolent, le RFLC descend en-dessous de 0,06 ou s'élève au-dessus de 6,6 ; le risque d'évolution agressive augmente nettement (*Forum med suisse 2012*).

### 6.3. Suivi évolutif du MM :

La réponse au traitement peut être évaluée, et l'efficacité est attestée par une diminution du taux  $> 50\%$ , en tenant compte aux altérations de la fonction rénale qui peuvent conduire à une augmentation de leur concentration.

Le suivi des myélomes sous traitement est facilité par le dosage des CLL sériques. Une diminution des CLL sériques pourra être détectée dans les jours qui suivent l'instauration du traitement. Inversement, si les CLL ne diminuent pas, une modification rapide du traitement pourra être envisagée.

La normalisation du RFLC sous traitement permet de définir la notion de rémission complète «stricte» représentant un état de l'affection encore amélioré par rapport à la rémission complète habituelle, basée sur la disparition de l'Igm et de l'infiltration plasmocytaire médullaire. En cas de rémission, des contrôles réguliers du taux de CLL et du RFLC permettent de dépister précocement une récurrence et d'envisager la reprise d'un traitement (*Forum med suisse 2012*).

**7. Valeurs de références :**

	<b>CLL kappa</b>	<b>CLL Lambda</b>
<b>Dans le sérum</b>	3,3 à 19,4 mg/L.	5,7 à 26,3 mg/L.
<b>Dans les urines</b>	< 10 mg/L	< 5 mg/L

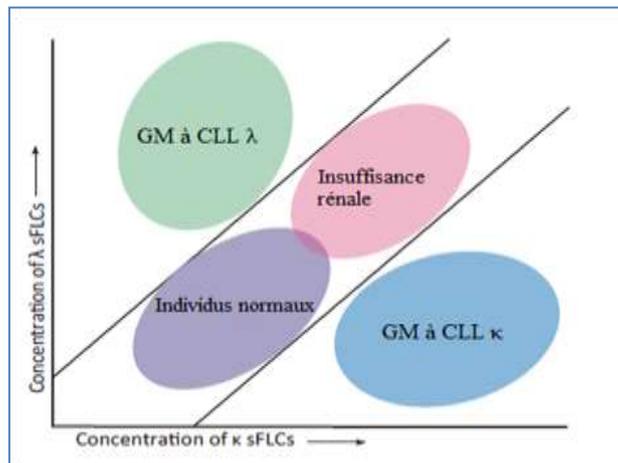
- Normes du Ratio  $\kappa/\lambda$  dans le sérum (*Biomnis 2016*) :

<b>Pathologie</b>	<b>Normes R <math>\kappa/\lambda</math></b>	<b>Spécificité</b>
<b>Avec IR</b>	0,26 – 1,65	93%
<b>Sans IR</b>	0,3- 3,3	99%

Le RFLC est compris entre 0,26 et 1,65.

Un RFLC en dehors de cet intervalle de référence serait anormal et est considérée comme un indicateur de monoclonalité (**figure 18**).

Selon la notice d'emploi du réactif, un ratio sérique < 0,26 indique la présence d'une chaîne légère libre monoclonale de type  $\lambda$ , tandis qu'un ratio > 1,65 indique la présence d'une chaîne légère libre monoclonale de type  $\kappa$  (*HAS 2006*).



**Figure 18.** Relation concentration-dépendante entre les CLL  $\kappa$  et CLL  $\lambda$  (*HAS 2006*).

Ce présent travail a pour objectifs :

➤ **Objectif principal:** l'objectif de ce mémoire est d'évaluer l'intérêt du dosage des chaînes légères libres sériques dans le suivi des gammopathies monoclonales à travers une étude statistique.

➤ **Objectifs secondaires :**

- Analyser les caractéristiques épidémiologiques, clinico-biologiques et radiologiques de la population étudiée ;
- Etudier la relation entre RFLC et les paramètres biologiques du suivi des GM.
- Etudier les facteurs prédictifs de la transformation maligne du MGUS en MM ;
- Déterminer à partir des courbes de survie les facteurs de mauvais pronostic au cours d'évolution du MGUS en MM.

### 1. La population étudiée

Il s'agit d'une étude cas- témoin incluant 2200 patients atteints de GM colligés à l'unité d'immunologie de l'UHU Hassiba BEN BOUALI Blida sur une période allant de février 2012 à mai 2018. Parmi ces patients 107 ont été sélectionnés dont 50 patients présentant un MGUS que nous avons comparé à 57 témoins présentant un MM (figure 19).

#### 1.1. Critères d'inclusion :

Nous avons retenus les patients répondant aux critères de diagnostic internationaux consensuels du MGUS (Kyle et Rajkumar, 2009) et du MM (The IMWG, 2003) et ayant bénéficiés d'un suivi régulier. Les critères de diagnostic internationaux de ces deux entités sont résumés en annexe 1.

#### 1.2. Critères de non inclusion :

Les patients atteints d'autres GM (MGW, plasmocytomes, leucémies) et ayant moins de deux sérums ont été exclus.

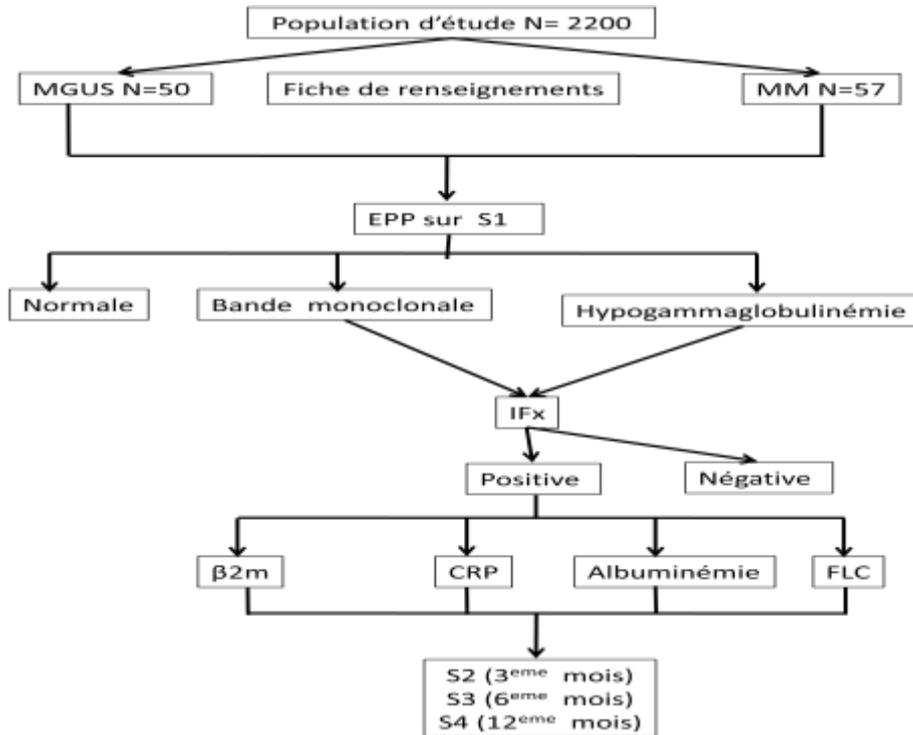


Figure 19. L'algorithme de la prise en charge des GM au niveau de l'unité d'immunologie.

## **2. Méthodes :**

### **2.1. Etude de dossiers :**

Nous avons procédé à une étude de dossiers archivés au niveau de l'unité d'immunologie dont les renseignements cliniques ont été complétés à partir des dossiers archivés au sein du service d'hématologie du centre anticancéreux (CAC) de Blida.

#### **2.1.1. Bilan initial (Bilan biochimique et hématologique):**

Les paramètres biochimiques (créatininémie et calcémie) et hématologiques (numération de formule sanguine NFS) ont été lancés au sein du laboratoire du service d'hématologie du CAC de BLIDA pour chaque patient et témoin bénéficié d'un suivi régulier à leur niveau.

#### **2.1.2. Taux de plasmocytose médullaire :**

Les taux de plasmocytose médullaire des patients (MGUS) et des témoins (MM) sont complétés à partir des résultats de frottis sanguins et de PBO (ponction de la moelle osseuse en français) au niveau du service d'hématologie de CAC Blida (MGUS : VN <10% ; Chez MM : VN ≥10%)

### **2.2. L'électrophorèse des protéines sériques :**

Une EPS a été réalisée pour l'ensemble des sérums sur l'automate SAS1/SAS2 marque Helena.

#### **✚ Principe :**

L'EPS est un examen simple, réalisé en routine qui permet de dépister et participe au suivi de nombreuses pathologies. Elle consiste à faire migrer les protéines sériques sur une membrane d'acétate de cellulose ou en gel d'agarose où elles se séparent en fonction de leur PM et de leur charge électrique. Différentes fractions protéiques sont identifiées selon leur vitesse de migration électrophorétique : albumine, puis  $\alpha$ 1-globulines,  $\alpha$ 2-globulines,  $\beta$ -globulines et enfin  $\gamma$ -globulines.

#### **✚ Protocole :**

Le kit SAS-I protéines sériques est utilisé pour la séparation et la quantification des protéines sériques par électrophorèse en gel d'agarose.

- 1) Pipeter 35  $\mu$ l d'échantillon dans les puits correspondants du porte-échantillon du SAS1 ou dans les cupules échantillons jetables.
- 2) Placer avec précaution le porte-échantillon sur le chariot applicateur. S'assurer qu'il est solidement mis en place.
- 3) Sortir le gel de son emballage protecteur, retirer le film plastique et déposer 400  $\mu$ L de REP-prep dans le dissipateur thermique. Placer le gel sur le dissipateur thermique, agarose vers le haut, en respectant les polarités et en veillant à ce qu'il n'y ait pas de bulles d'air sous le gel.
- 4) Sécher la surface du gel à l'aide d'un buvard D.

- 5) Mettre le couvercle sur le gel et les électrodes et faire pression 5secondes pour assurer un bon contact.
- 6) Mettre en place 2 applicateurs dans l'instrument.
- 7) Réaliser l'électrophorèse.
- 8) Une fois l'électrophorèse terminée, enlevé les deux ponts d'agarose à l'aide de la raclette
- 9) Fixer le gel sur le support de la chambre de coloration.
- 10) Sélectionner le programme protéines sériques du module de coloration puis, en suivant les messages, colorer, décolorer et sécher le gel.
- 11) Une fois le cycle de coloration terminé, enlevé le gel du support de la chambre de coloration. Il est alors prêt pour être examiné.

### 2.3. L'immunofixation :

Une IFx sérique et urinaire a été effectuée par l'automate SAS1/SAS2 marque Helena.

#### Principe :

Après la découverte d'un pic monoclonal, l'immunofixation représente l'examen de choix, pour caractériser le type de l'immunoglobuline monoclonale incriminée. Elle consiste à faire subir l'échantillon à analyser à un champ électrique, les protéines sériques migrent plus au moins rapidement, sous l'effet de l'impulsion électrique. Après des heures, les protéines sont séparées et l'immunoglobuline en cause, de concentration anormalement élevée, correspond à une tâche plus foncée que les autres.

#### Protocole :

- 1) Déposer 35 $\mu$ L de sérum dans les puits échantillon du SAS-I portoir échantillon ou dans les puits à usage unique. Délicatement, placer le portoir échantillon sur le chariot applicateur, s'assurer que le portoir est fermement positionné dans son emplacement.
- 2) Sortir le gel de son emballage protecteur et déposer 400  $\mu$ L de REP-prep dans le dissipateur thermique, placer le gel sur le dissipateur thermique, agarose vers le haut, en respectant les polarités, l'électrode positive est positionné sur l'avant du chariot en veillant à ce qu'il n'y ait pas de bulles d'air sous le gel.
- 3) Sécher la surface entière du gel à l'aide d'un buvard C.
- 4) Mettre le couvercle sur le gel et les électrodes et faire pression 5secondes pour assurer un bon contact.
- 5) Placer deux applicateurs en position sur l'instrument.
- 6) Lancer l'électrophorèse des IFx.
- 7) A la fin de l'électrophorèse, retirer les électrodes de la surface du gel, placer le masque applicateur antisérum sur le gel.
- 8) Déposer 2gouttes de solution fixatrice (sérum) dans le trou de la case SP.
- 9) Incuber le gel.

- 10) A la fin du temps d'incubation, déposer 1 buvard peigne dans les trous du masque antisérum.  
Laisser 2 minutes de la surface du gel.
- 11) déposer un buvard D sur le gel, partez pendant 10 secondes et enlevez.
- 12) Déposer un buvard D sur le gel et repositionner le masque par-dessus afin de permettre au buvard de rester parfaitement plat. Laisser le buvard.
- 13) Retirer les ponts de tampon de la surface du gel en utilisant la raclette.
- 14) Fixer le gel sur le portoir de coloration.
- 15) Sélectionner le programme IFE sur le module de coloration et suivre les étapes. Lavage. Coloration, décoloration et séchage.
- 16) A la fin du cycle de coloration, sortir le gel de la chambre de coloration, le gel est prêt pour l'interprétation.

### 2.4. Turbidimétrie :

Elle est effectuée par l'automate **SPA Plus®** de **Binding site®** (pour la réalisation d'un profil protéique comprenant les paramètres suivants :

- Les Ig résiduelles VN= IgG= 7-16 g/l IgA= 0.7-4 g/l IgM= 0.4-2.3 g/l
- La  $\beta$ 2m. VN=0.7-1.8 mg/l
- L'albumine .VN= VN : 32- 50 g/l
- La CRP.VN=0-10 mg/l
- Dosage des CLL sériques.VN : **CLL sériques kappa**=3,3 à 19,4 mg/L.  
VN : **CLL sériques lambda**=5,7 à 26,3 mg/L.

#### Principe :

**SPA Plus®** de **Binding site®** mesure l'intensité de la lumière dispersée sous un angle fixe de 13-24 degrés. La turbidimétrie est une technique utilisée en laboratoire qui permet de doser des substances ou particules dans une suspension.

#### 2.4.1. Dosage des chaînes légères libres sériques:

##### Principe :

La technique Freelite™ (The Binding Site®) utilise des anticorps adsorbés sur des particules de latex dans une réaction d'immunoprécipitation en milieu liquide, soit en néphélométrie, soit en turbidimétrie, dans le cas de notre étude le dosage fut réalisé par turbidimétrie.

L'évaluation de la concentration d'un antigène soluble par turbidimétrie nécessite l'ajout de l'échantillon à une solution d'anticorps approprié dans une cuvette. Un faisceau de lumière traverse la cuvette et quand la réaction antigène-anticorps se produit, la diffusion de la lumière augmente au cours de la formation des complexes immuns insolubles.

La lumière diffusée est mesurée par la diminution de l'intensité lumineuse de la lumière incidente. L'anticorps dans la cuvette est en excès pour que la quantité de complexes immuns formés soit proportionnelle à la concentration d'antigène.

Une série de calibrateurs dont la concentration en antigène est connue est utilisée pour construire une courbe de calibration avec la lumière diffusée versus la concentration en antigènes.

Les échantillons de concentration inconnue sont testés et leur résultat est déterminé à partir de la courbe de calibration.

 **Protocole : Voir annexe 2/annexe .**

### 3. Autres paramètres étudiés :

Pour chaque patient et témoin répondant aux critères d'inclusion, d'autres paramètres ont été étudiés:

- L'âge et le sexe;
- La survie globale.

### 4. Analyse statistique :

Les données recueillies ont été saisies sur le logiciel Excel 2013, puis analysées par les logiciels GraphPad Prism 7 et COMPARE 2.

Notre étude est d'abord descriptive, puis analytique, les variables quantitatives ont été exprimées sous forme de moyennes  $\pm$  écart type, et les variables qualitatives ont été exprimées sous formes des fréquences.

Pour l'étude comparative, on a utilisé le test  $\chi^2$  qui est un test statistique permettant de tester l'adéquation d'une série de données à une famille de lois de probabilités ou de tester l'indépendance entre deux variables aléatoires. Il est considéré comme significatif lorsque  $P < 0,05$ . L'odds ratio (OR) est utilisé avec les études cas-témoin pour appréhender le risque relatif qui ne peut pas être calculé directement et il a été calculé lorsque le  $P$  est significatif. Un OR supérieur à 1 est un facteur de risque ; un OR inférieur à 1 est un facteur de protection.

Pour la survie, on a utilisé le test du  $\chi^2$ , qui est considéré comme significatif lorsque  $P < 0,05$ .

Le hazard ratio (HR) est le rapport des taux de risque correspondant aux conditions décrites par deux niveaux d'une variable explicative et il a été calculé lorsque le  $p$  est significatif. Un HR qui tend vers 1 est un facteur de protection ; un HR qui tend vers 0 est un facteur de risque.



**I. Résultats :**

**1. Etude démographique de la population étudiée :**

**1.1. Age et sexe**

Il n'existe pas une différence significative entre l'âge au moment du diagnostic chez les patients (MGUS) comparés aux témoins (MM), avec des moyennes respectives de (63,14 ±11.1 vs 59,72 ±10.22, P= 0,1).

La tranche d'âge la plus représentée pour le MGUS et le MM est située entre 60 et 69 ans.

On note que 82% des patients et 78,93% des témoins ont été diagnostiqués à un âge plus de 50 ans.

Il existe une prédominance féminine chez les patients(MGUS) contrairement aux témoins (MM) où on trouve une légère prédominance masculine avec un P= 4.10<sup>-4</sup>. Le sex-ratio H/F est de 1/3,16 chez les patients (MGUS) et 1,48/1chez les témoins (MM).

Les résultats sont représentés dans le tableau 8 et les graphes (**figures 20, 21 et 22**):

*Tableau 8. Répartition des patients MGUS et MM en fonction de l'âge et du sexe.*

	<b>MGUS (N=50)</b>	<b>MM (N=57)</b>	<b>P</b>	<b>OR</b>	<b>IC</b>
<b>Age moyen</b>	63,14 ±11.1	59,72 ±10.22	0,1	-	-
<b>Extrêmes</b>	40 à 90 ans	39 à 84 ans	-	-	-
<b>Sexe</b>					
Hommes	12(24%)	34(60%)	4.10 <sup>-4</sup>	4,68	0,063-0,678
Femmes	38(76%)	23(40%)	4.10 <sup>-4</sup>	0,21	1,476-15,83
<b>Sex-ratio</b>	1H/3F	1H/1F	-	-	-
<b>Tranches d'âge</b>					
30-39	0 (0%)	1 (1.75%)	-	-	-
40-49	7 (14%)	11 (19.3%)	-	-	-
50-59	10 (20%)	16 (28.07%)	-	-	-
60-69	20 (40%)	19 (33.33%)	-	-	-
70-79	9 (18%)	8 (14.04%)	-	-	-
>80	4 (8%)	2 (3.51%)	-	-	-

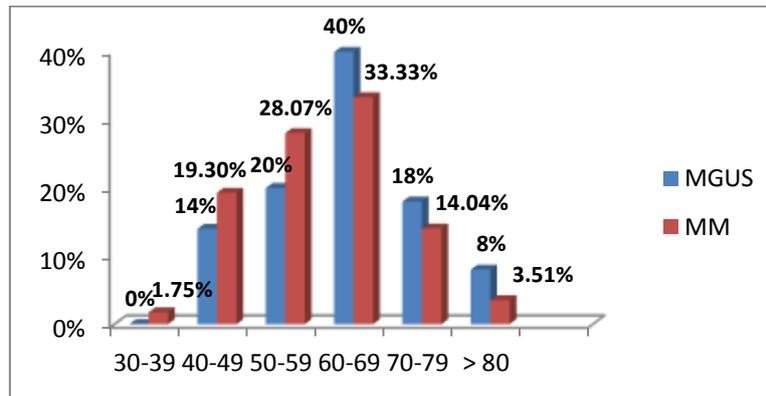


Figure 20. Répartition des patients et des témoins en fonction de l'âge.

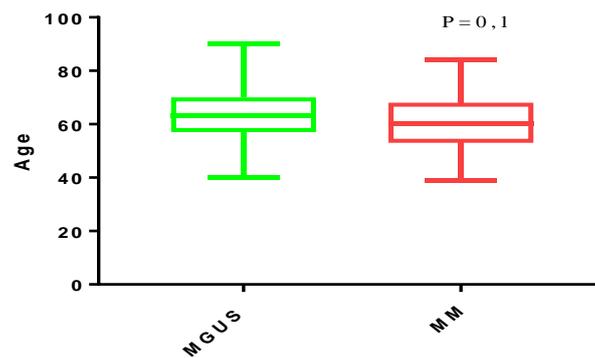


Figure 21. Comparaison des moyennes d'âge entre les patients et les témoins.

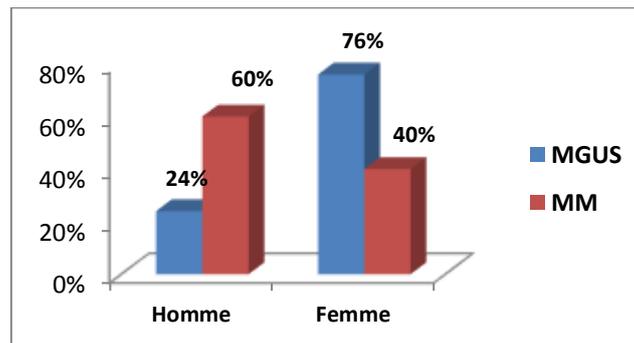


Figure 22. Répartition des patients (MGUS) et les témoins (MM) en fonction du sexe.

**2. Etude clinico-biologique et radiologique de la population étudiée :**

On note une différence significative entre les patients et les témoins concernant les paramètres suivants :

- La créatininémie : les moyennes respectives de la créatininémie de patients et les témoins sont (9,448 ± 0,5701 ; 12,61 ± 0,9822)mg/l avec un **P=0,045**.
- Hémoglobine : les moyennes respectives de l'Hb des patients et les témoins sont (11,68±1,78;9,815±2,38) g/dl et un **P=0,001**.
- CRP : les moyennes respectives du taux de CRP des patients et des témoins sont (6,31±5,20;12,69± 17,54)mg/l et **P=0,01**.
- β2m : les moyennes respectives de la β2m des patients et des témoins sont (2,94 ±1,392 5,99±7,704) mg/l avec un **P=0,014**.
- Plasmocytose : les moyennes respectives de la plasmocytose médullaire des patients et des témoins sont (5,72±2,63;37,83±24,66)% et **P=0,0001** ;
- Atteintes osseuses : l'atteinte osseuse est absente chez la totalité des patients alors qu'elle est présente chez la majorité des témoins (91%) avec un **P=0**.

Concernant la calcémie et l'albuminémie, on a noté une différence des moyennes entre les patients et les témoins [l'albuminémie (39,09 ±6,178;39,27 ± 6,544)g/l, la calcémie (95,5± 8,69199;43±14,82)mg/l] sans que cette différence soit statistiquement significative (P=0,88 ; P=0,28).

Les résultats de l'étude clinico-biologique et radiologique de la population étudiée sont représentés dans le tableau 9 :

**Tableau 9. Caractéristiques biologiques et radiologiques des patients atteints de MGUS et MM.**

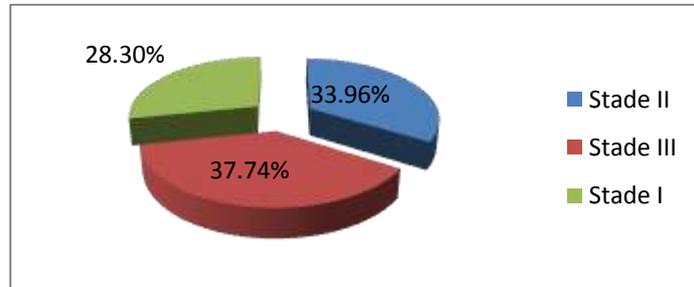
<b>Paramètres</b>	<b>MGUS (N=50)</b>	<b>MM (N=57)</b>	<b>P</b>	<b>OR</b>	<b>IC</b>
<b>Calcémie (mg/l)</b>	95,5± 8,691	99,43±14,82	0,28	-	-
<b>Créatininémie (mg/l)</b>	9,448±0,57	12,61±0,98	0,045	-	-
<b>Hémoglobine (g/dl)</b>	11,68±1,78	9,815±2,38	0,001	-	-
<b>B2m (mg/l)</b>	2,94 ±1,392	5,99±7,704	0,014	-	-
<b>Albuminémie (g/l)</b>	39,09 ±6,178	39,27 ± 6,544	0,88	-	-
<b>CRP (mg/l)</b>	6,31±5,20	12,69± 17,54	0,01	-	-
<b>Plasmocytose (%)</b>	5,72±2,63	37,83±24,66	0,0001	-	-
<b>Atteinte osseuse (douleurs/lesions radiologiques)</b>	0%	91%	0	0	0-0,018

**3. Répartition des témoins (MM) selon les critères de l'International Staging System (ISS)**

Selon l'index pronostic international ou ISS : plus de la moitié des témoins ont été diagnostiqués au stade III. Les résultats de la classification de l'ISS sont détaillés dans le tableau 10 et le graphe (figure 23) :

*Tableau 10. Distribution des patients MM selon la classification de l'ISS*

Stade	Nombr et pourcentage de patients (N=53)
<b>I</b>	15 (28.3%)
<b>II</b>	18(33.96%)
<b>III</b>	20(37.74%)



*Figure 23. Répartition des patients MM selon le stade ISS.*

**4. Etude immunologique**

**4.1. Au moment du diagnostic (S1):**

**4.1.1. Les résultats de la recherche et de l'identification du CM :**

Dans notre population d'étude, on note que l'isotype le plus représenté est l'IgG. Cependant, il n'existe pas une différence significative entre les fréquences isotypiques de CM chez les patients comparés aux témoins.

Les résultats de la recherche et de l'identification du CM sont représentés dans le tableau 11 :

*Tableau 11. L'isotypes du CM chez les patients et les témoins.*

Type de CM	MGUS	MM	P	OR	IC
<b>IgGK</b>	22 (42,31%)	24 (42,11%)	1	-	-
<b>IgGL</b>	12 (23,08%)	9 (15,79%)	0,471	-	-
<b>IgAK</b>	5 (9,62%)	6 (10,53%)	1	-	-
<b>IgAL</b>	6 (11,54%)	12 (21,05%)	0,281	-	-
<b>IgMK</b>	1 (1,92%)	1 (1,75%)	1	-	-
<b>IgML</b>	2 (3,85%)	1 (1,75%)	0,936	-	-
<b>Kappa</b>	3 (5,77%)	2 (3,51%)	0,916	-	-
<b>Lambda</b>	1(1,92%)	2(3,51%)	1	-	-

**4.1.2. Etude de la relation de RFLC et les autres paramètres immunologiques en S1 :**

**4.1.2.1. Comparaison entre RFLC chez les patients et les témoins :**

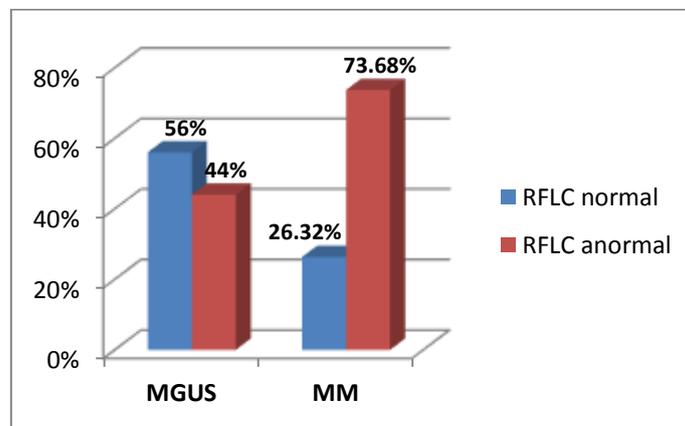
On note que plus de 1/3 des patients et 3/4 des témoins ont un RFLC anormal.

Il existe une différence significative entre les fréquences de RFLC normal chez les patients et les témoins avec un **P=0,003**. Cette même différence a été retrouvée lorsque le RFLC est anormal avec **P=0.003**.

Les résultats de comparaison entre RFLC chez les patients et les témoins sont représentés dans le tableau 12 et le graphe (figure 24) :

**Tableau 12.** Comparaison entre les fréquences de RFLC chez les patients et les témoins.

	MGUS	MM	P	OR	IC
<b>RFLC normal 0,26-1,65</b>	28(56%)	15(26, 32%)	0,003	0,3	0,123-0,635
<b>RFLC anormal &lt;0,26 ou &gt;1,65</b>	22(44%)	42(73,68%)	0,003	3,56	1,57-8,11



**Figure 24.** Comparaison entre les fréquences de RFLC chez les patients et les témoins.

**✚ Taux du CM / RFLC:**

Chez les patients (MGUS), il existe une différence significative entre les moyennes du taux du CM des deux groupes ayant un rapport  $\kappa/\lambda$  normal vs les patients ayant un rapport  $\kappa/\lambda$  anormal, avec des moyennes respectives ( $11,28 \pm 1,125$  vs  $17,5 \pm 1,847$  (g/l) ; **P=0,0042**).

Pour les témoins (MM), il n'existe pas de différence significative entre les moyennes du taux du CM des deux groupes (rapport  $\kappa/\lambda$  normal vs les témoins ayant un rapport  $\kappa/\lambda$  anormal), avec des moyennes respectives ( $24,35 \pm 5,97$  vs  $24,96 \pm 3,84$  (g/l); **P= 0,934**). Les résultats sont représentés dans les graphes (figure 25):

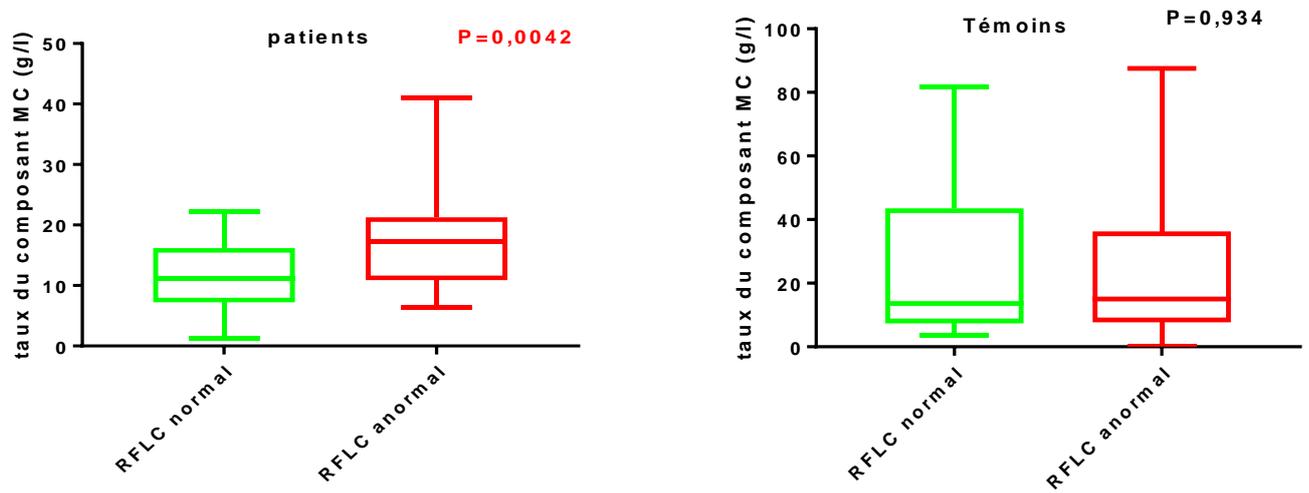


Figure 25. Comparaison de taux de CM entre les patients et les témoins ayant un rapport  $\kappa/\lambda$  normal et anormal.

✚  $\beta 2$  microglobuline/RFLC :

Il existe une différence significative entre les moyennes de  $\beta 2$ microglobuline des deux groupes de patients de MGUS ayant un rapport  $\kappa/\lambda$  normal vs les patients ayant un rapport  $\kappa/\lambda$  anormal, avec des moyennes respectives ( $2,51 \pm 0,129$  vs  $3,491 \pm 0,3905$  mg/l ;  $P=0,0119$ ).

Il n'existe pas une différence significative entre les moyennes du taux de la  $\beta 2m$  des deux groupes de témoins ayant un rapport  $\kappa/\lambda$  normal vs les témoins ayant un rapport  $\kappa/\lambda$  anormal, avec des moyennes respectives ( $5,247 \pm 5,32$  vs  $6,259 \pm 8,43$  mg/l ;  $P= 0,666$ ).

Les résultats sont représentés dans les graphes ci-dessous (figure 26) :

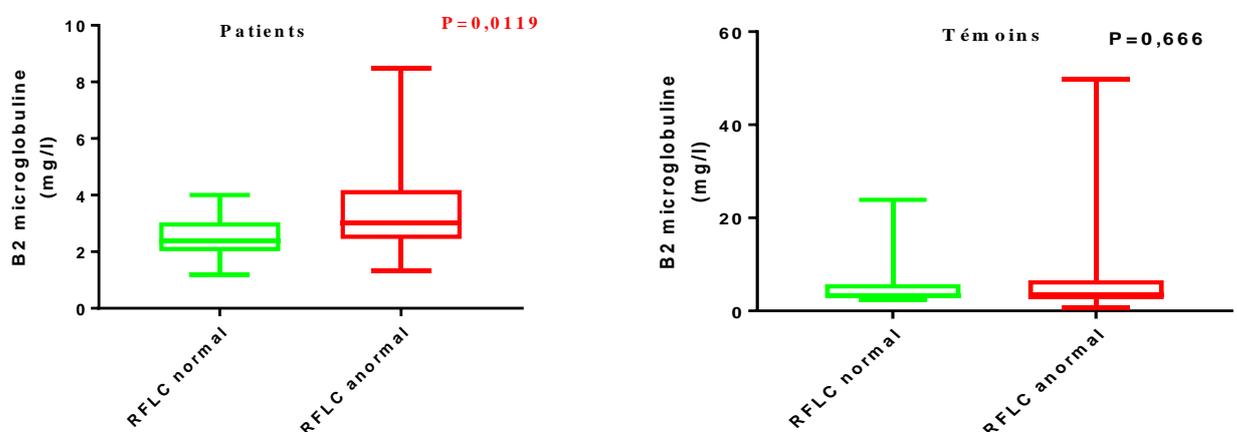


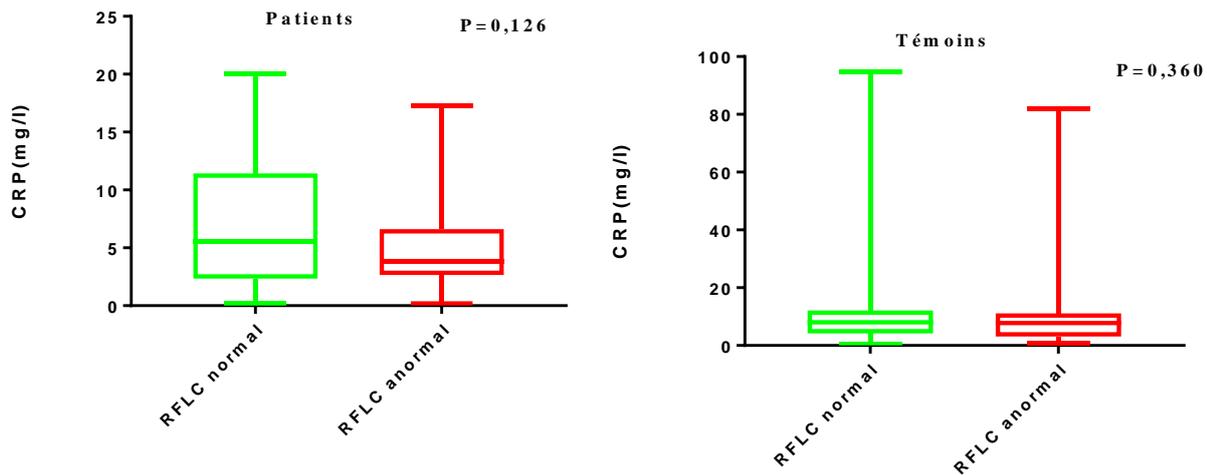
Figure 26. Comparaison de taux de la  $\beta 2m$  entre les patients et les témoins ayant un rapport  $\kappa/\lambda$  normal et anormal.

✚ CRP/RFLC :

Concernant la CRP, Il n'existe pas une différence significative entre les moyennes des deux groupes de patients de MGUS ayant un rapport  $\kappa/\lambda$  normal vs les patients ayant un rapport  $\kappa/\lambda$  anormal, avec des moyennes respectives ( $7,316 \pm 1,127$  vs  $5,043 \pm 0,8137$  mg/l,  $P=0,126$ ).

Il n'existe pas une différence significative entre les moyennes de la CRP des deux groupes de témoins ayant un rapport  $\kappa/\lambda$  normal vs les témoins ayant un rapport  $\kappa/\lambda$  anormal, avec des moyennes respectives ( $16,28 \pm 25,51$  vs  $11,24 \pm 13,84$ )mg/l,  $P= 0,36$ ).

Les résultats sont représentés dans les graphes ci-dessous (**figure 27**):



**Figure 27.** Comparaison de taux de la CRP entre les patients et les témoins ayant un rapport  $\kappa/\lambda$  normal et anormal.

✚ Albumine/RFLC :

Il n'existe pas une différence significative entre les moyennes d'albuminémie des deux groupes, ayant un rapport  $\kappa/\lambda$  normal vs les patients ayant un rapport  $\kappa/\lambda$  anormal, avec des moyennes respectives ( $39,39 \pm 1,062$  vs  $38,7 \pm 1,48$  (g/l),  $P=0,69$ ).

il n'existe pas une différence significative entre les moyennes d'albuminémie des deux groupes de témoins ayant un rapport  $\kappa/\lambda$  normal vs les témoins ayant un rapport  $\kappa/\lambda$  anormal, avec des moyennes respectives ( $38,84 \pm 5,87$  vs  $39,42 \pm 6,82$  (g/l) , $P= 0,77$ ).

Les résultats sont représentés dans les graphes ci-dessous (**figure 28**) :

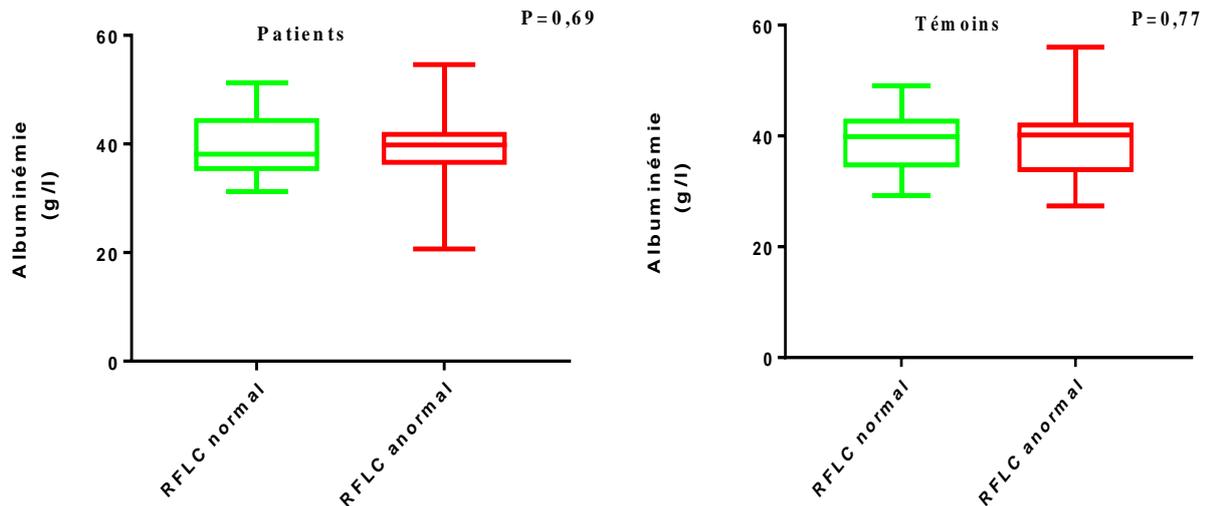


Figure 28. Comparaison de taux de l'albumine entre les patients et les témoins ayant un rapport  $\kappa/\lambda$  normal et anormal.

✚ Le taux d'hémoglobine/RFLC :

Il n'existe pas une différence significative entre les moyennes de taux d'hémoglobine des deux groupes de patients de MGUS ayant un rapport  $\kappa/\lambda$  normal vs les patients ayant un rapport  $\kappa/\lambda$  anormal, avec des moyennes respectives ( $11,7 \pm 0,33$  vs  $11,64 \pm 0,625$  (g/dl) ,  $P=0,915$  ).

Il n'existe pas une différence significative entre les moyennes de taux d'hémoglobine des deux groupes de témoins ayant un rapport  $\kappa/\lambda$  normal vs les témoins ayant un rapport  $\kappa/\lambda$  anormal, avec des moyennes respectives ( $9,63 \pm 2,34$  vs  $9,88 \pm 2,42$  (mg/l),  $P= 0,73$ ).

Les résultats sont représentés dans les graphes ci-dessous (figure 29) :

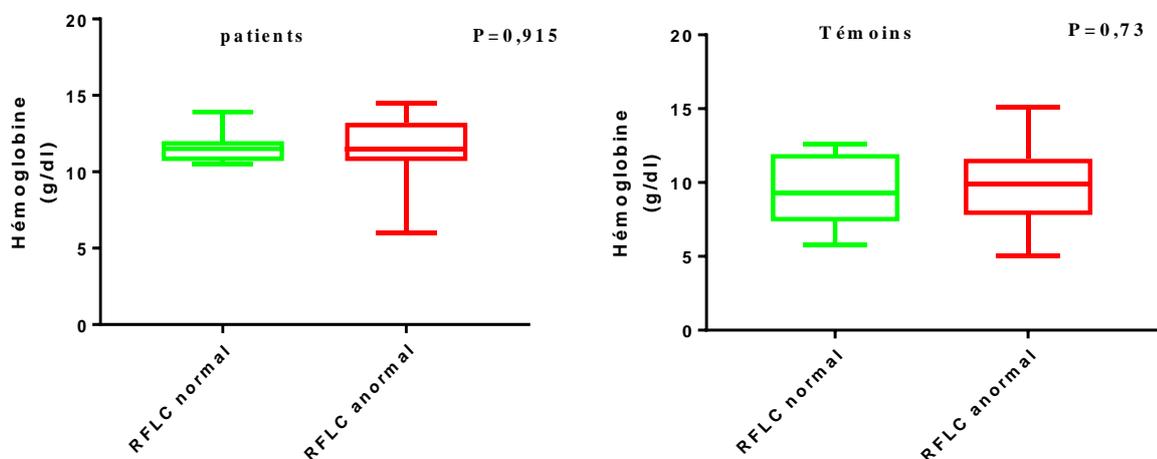


Figure 29 .Comparaison de taux de l'hémoglobine entre les patients et les témoins ayant un rapport  $\kappa/\lambda$  normal et anormal.

✚ La Créatininémie/RFLC:

Concernant la créatininémie, il n'existe pas une différence significative entre les moyennes des deux groupes de patients de MGUS ayant un rapport  $\kappa/\lambda$  normal vs les patients ayant un rapport  $\kappa/\lambda$  anormal, avec des moyennes respectives ( $8,7 \pm 0,4955$  vs  $10,02 \pm 0,9215$  (mg/l);  $P=0,26$  ).

Il existe une différence statistiquement significative entre les moyennes de la créatinémie des deux groupes de témoins ayant un rapport  $\kappa/\lambda$  normal vs les témoins ayant un rapport  $\kappa/\lambda$  anormal, avec des moyennes respectives ( $15,86 \pm 7,76$  vs  $11,48 \pm 6,765$  (mg/l) ;  $P= 0,04$ ).

Les résultats sont représentés dans les graphes ci-dessous (figure 30) :

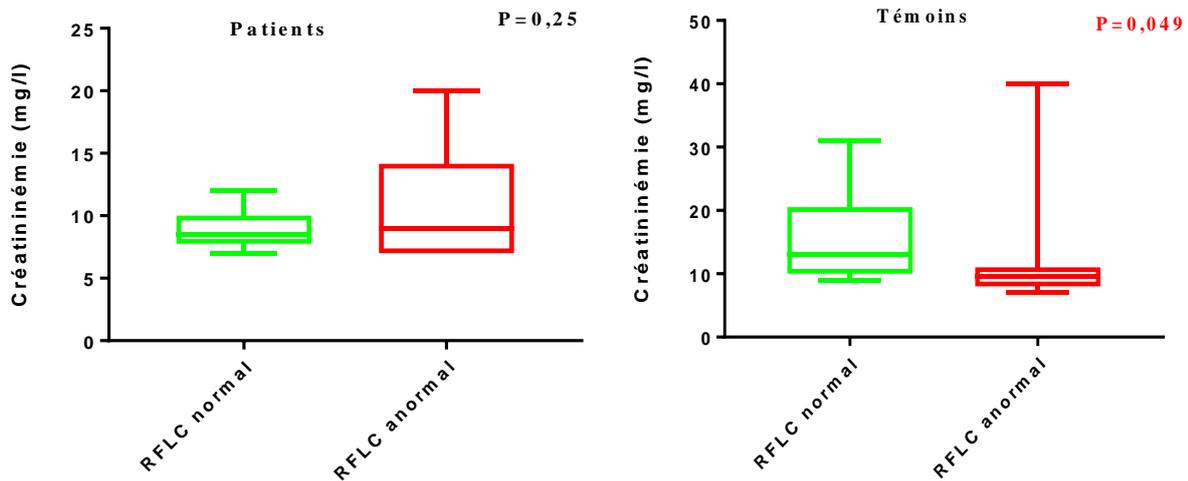


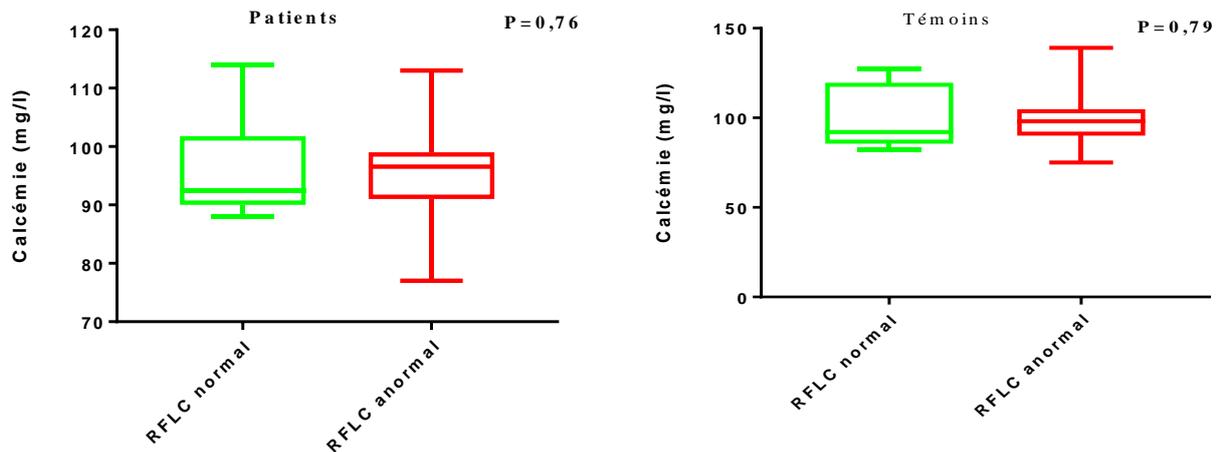
Figure 30 .Comparaison de taux de la créatinine entre les patients et les témoins ayant un rapport  $\kappa/\lambda$  normal et anormal.

✚ La calcémie/RFLC :

Il n'existe pas une différence significative entre les moyennes de la calcémie des deux groupes de témoins ayant un rapport  $\kappa/\lambda$  normal vs les patients ayant un rapport  $\kappa/\lambda$  anormal, avec des moyennes respectives ( $100,4 \pm 17,17$  vs  $99,13 \pm 14$  (mg/l),  $P= 0,79$ ).

Il n'existe pas une différence significative entre les moyennes de la calcémie des deux groupes de patients de MGUS ayant un rapport  $\kappa/\lambda$  normal vs les témoins ayant un rapport  $\kappa/\lambda$  anormal, avec des moyennes respectives ( $96,25 \pm 3,12$  vs  $94,96 \pm 2,708$  (mg/l),  $P=0,76$  ).

Les résultats sont représentés dans les graphes suivants (figure 31):



**Figure 31.** Comparaison de taux de la calcémie entre les patients et les témoins ayant un rapport  $\kappa/\lambda$  normal et anormal.

**4.2. Pronostic :**

**4.2.1. Chez les patients MGUS :**

**4.2.1.1. Les facteurs prédictifs de transformation maligne de MGUS selon Rajkumar :**

Un des meilleurs scores prédictifs a été proposé par Rajkumar (*Rajkumar et al, 2005*) et combine 3 facteurs :

- 1) le taux de la protéine CM (>15g/l) ;
- 2) l'isotype (autre que IgG) ;
- 3) RFLC (<0,26 ou >1,65).

On remarque que le facteur prédictif le plus représenté chez les patients (MGUS) est le taux du CM >15g/l suivi par le RFLC <0,26 ou >1,65 et l'isotype non IgG.

Les résultats de distribution des patients selon les facteurs prédictifs de transformation maligne sont représentés dans le tableau 13 :

**Tableau 13.** les facteurs prédictifs de transformation maligne de MGUS vers les autres gammopathies monoclonales malignes.

<b>Facteurs prédictifs de transformation maligne</b>	<b>Patients N(%)</b>
<b>Taux du CM&gt;15g/l</b>	23(46%)
<b>Isotype non IgG</b>	18(36%)
<b>RFLC &lt;0,26 ou &gt;1,65</b>	22(44%)

## Intérêt du dosage des chaînes légères libres dans le suivi des gammopathies monoclonales

A partir de ces facteurs prédictifs, on a établi des scores prédictifs proposés pour notre patients.

On note que le risque de progression est accru chez les patients présentant un seul ou deux facteurs prédictifs de transformation maligne de MGUS.

Les résultats sont représentés dans le tableau 14:

*Tableau 14 : les scores prédictifs de transformation maligne de MGUS.*

Risque de progression	Nombre facteurs de risques anormaux	Nombre de patients
Faible	0	6
Faible- Intermédiaire	1	26
Intermédiaire -Elevé	2	17
Elevé	3	1

### 4.2.1.2. Etude de la relation de RFLC et la transformation MGUS vers un MM:

On note que trois quart (76%) des patients n'ont pas développés un MM, avec RFLC normal dans 55,26%.

Un quart (24%) de ces patients ont développé un MM, avec RFLC normal dans 58,33%.

Il n'existe pas une différence significative entre les RFLC chez les patients MGUS et ceux qui ont développés un MM.

Le tableau 16 représente les résultats de patients MGUS qui ont développé un MM :

*Tableau 15. Evolution de MGUS vers MM chez les patients.*

	MGUS (n=38)	MGUS évolué vers MM (n=12)	P
<b>RFLC Normal</b> 0,26-1,65	21(55,26%)	7(58,33%)	0,88
<b>RFLC anormal</b> <0,26ou >1,65	17(44,74%)	5 (41,67%)	0,88

**4.2.2. Chez les témoins :**

**4.2.2.1. Facteurs de risques du MM :**

Les 3 facteurs de risque de progression sont :

- ✓ Albumine <35g/l
- ✓  $\beta_2$  microglobuline  $\geq$  3.5 mg/l
- ✓ RFLC <0.03 ou >32

On note une diminution de la survie chez les témoins lorsque 2 ou 3 facteurs sont associés.

Les résultats sont représentés dans le tableau 16 :

*Tableau 16 .les facteurs de risques du MM et la survie des témoins.*

<b>Facteurs de risques</b>	<b>Nombre de patients</b>	<b>Survie en mois</b>
<b>0</b>	28 (49,12%)	59
<b>1</b>	16(28,07%)	39
<b>2</b>	10 (17,54%)	30
<b>3</b>	3(5,26%)	22

#### 4.3. Au cours du suivi (S2)

##### 4.3.1. Comparaison entre les différents paramètres en S1 et S2 chez les patients et les témoins

###### 4.3.1.1. Chez les patients:

###### ✚ Le taux de CM :

On remarque une stabilité de taux du CM entre S1 et S2 sans qu'il existe une différence statistiquement significative ( $P=0.9$ ). Les moyennes respectives sont :  $(14,01 \pm 7,86$  vs  $13,83 \pm 8,17$ )g/l .

Les résultats sont représentés dans le graphe (figure).

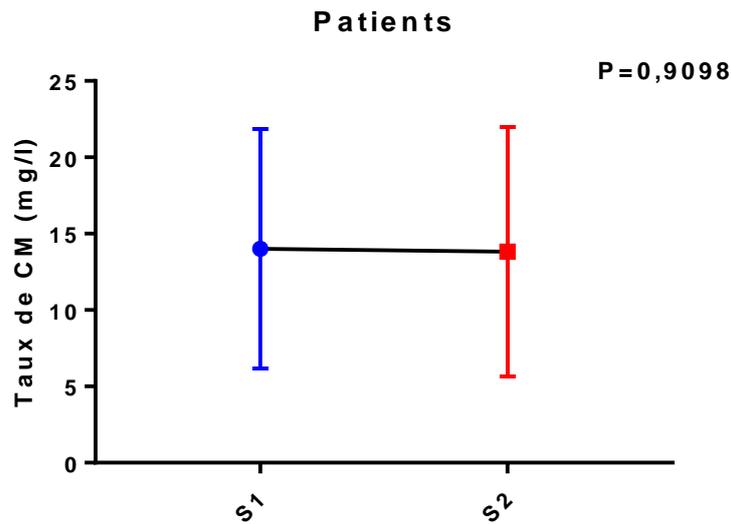


Figure 32. Comparaison entre le taux du CM en S1 et S2 chez les patients MGUS.

###### ✚ RFLC

On note une stabilité des RFLC entre S1 et S2 avec  $P=0,905$ . Les moyennes respectives sont :  $(2,31 \pm 0,428$  vs  $2,38 \pm 0,414$ ).

Les résultats sont représentés dans le graphe (figure 33) :

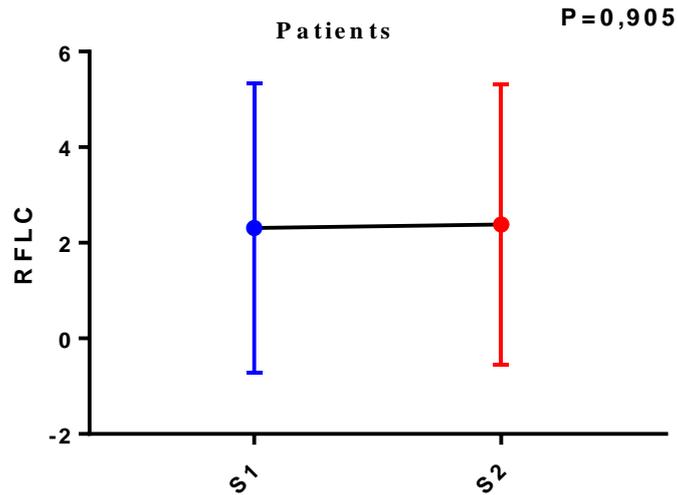


Figure 33. Comparaison entre le taux de RFLC en S1 et S2 chez les patients

#### 4.3.1.2. Chez les témoins :

##### ✚ Taux de composant monoclonal :

On remarque une diminution de moyennes du taux de CM entre S1 et S2 ( $24,8 \pm 24,26$  vs  $18,83 \pm 18,52$ )g/l sans qu'il existe une différence statistiquement significative avec un  $P=0,142$ .

Les résultats sont représentés dans le graphique (figure 34):

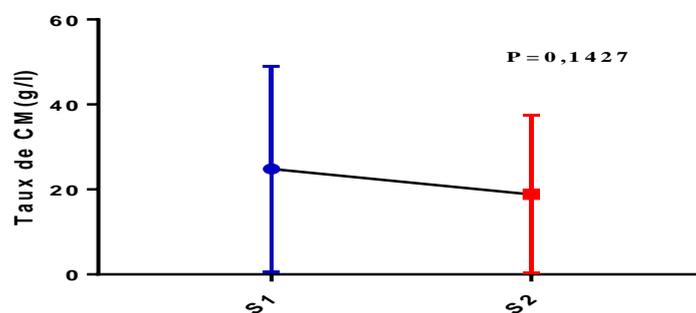
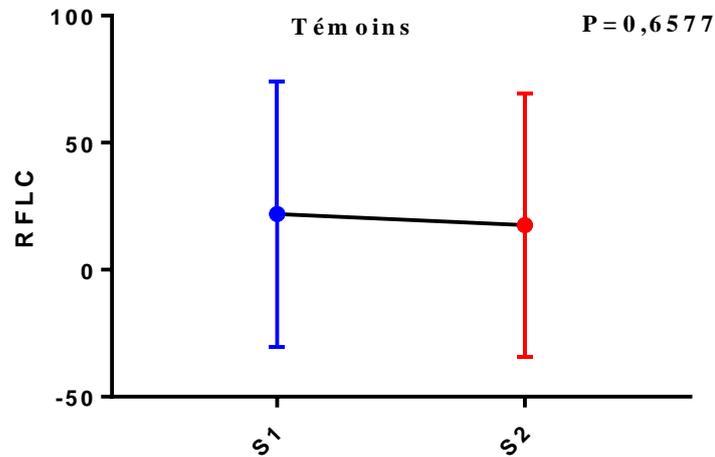


Figure 34. comparaison de taux du composant monoclonal en S1 et S2 chez les témoins.

### ✚ RFLC

On remarque une diminution de moyennes de RFLC entre S1 et S2 sans qu'il existe une différence statistiquement significative ( $P=0,6577$ ). Les moyennes respectives sont :  $(21,9 \pm 6,9$  vs  $17,57 \pm 6,87)$ .

Les résultats sont représentés dans le graphe (**figure 36**):



*Figure 35. Comparaison entre le taux de RFLC en S1 et S2 chez les témoins*

#### 4.4. Les courbes de survie :

Les courbes de survie suivantes ont été étudiées sur une période de 75 mois (février 2012-mai 2018).

##### 4.4.1. Les courbes de survie des patients et témoins :

Il existe une différence statistiquement significative entre la médiane de survie des patients comparée aux témoins (69 mois VS indéfinie),  $P < 0,0001$ , HR 6,324, IC 95% de 2,807 à 14,24.

Les résultats sont représentés dans le graphe (**figure 38**) :

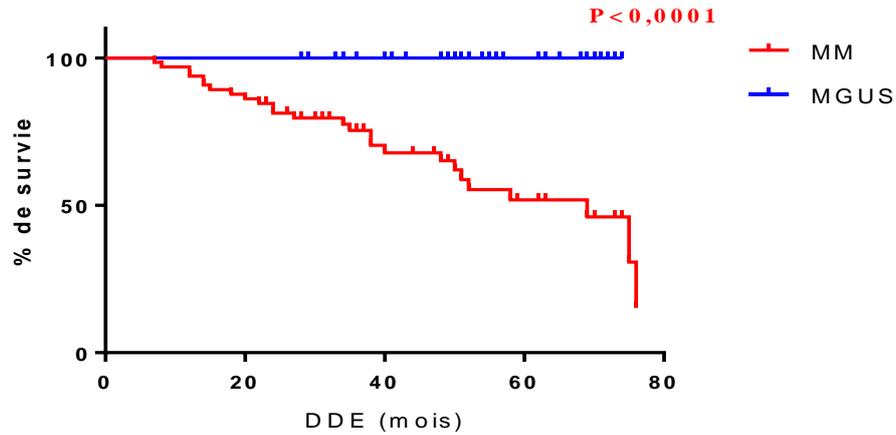


Figure 36. Comparaison des courbes de survie des patients et témoins.

#### 4.4.2. La survie des patients MM selon ISS :

Concernant la survie des témoins selon l'ISS, Il n'existe pas une différence statistiquement significative concernant la médiane de survie chez les témoins(MM) selon les stades de ISS, ( $P=0,12$ ).

Les résultats sont représentés dans la figure 39 :

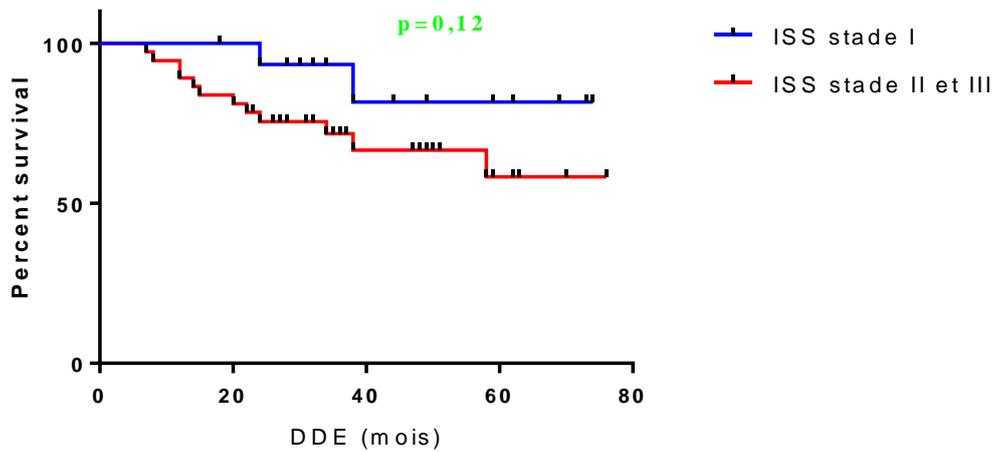


Figure 37. la survie des témoins repartis selon ISS.

- La survie des patients MM repartis selon RFLC :

La médiane de survie pour le groupe de patients ayant un rapport  $\kappa/\lambda$  normal est de 51,5 mois alors que celle du groupe de patients ayant un rapport  $\kappa/\lambda$  anormal était de 69 mois. La différence entre ces valeurs est statistiquement non significative avec un  $P < 0,44$ .

Les résultats sont représentés par le graphe (figure 40)

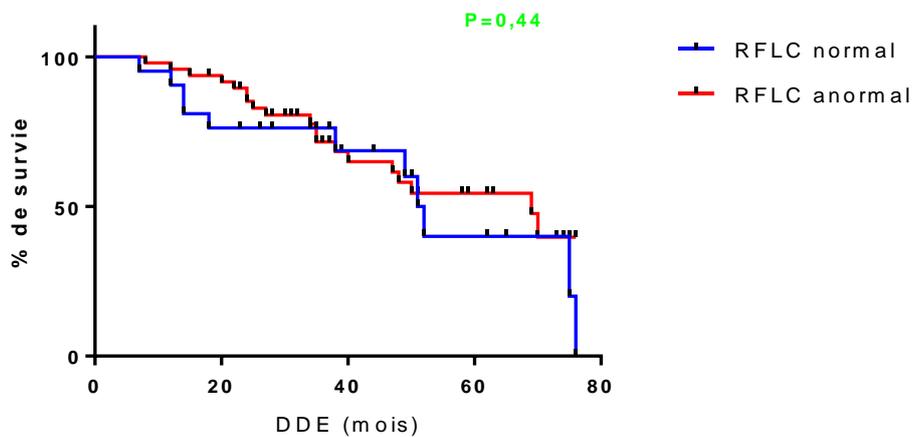


Figure 38. la survie des patients MM repartis selon RFLC.

- ❖ Les GM sont une pathologie du sujet âgé, dans notre étude la moyenne d'âge chez les patients ayant un MGUS est estimée à 63,14 ans, se révèle proche de la valeur obtenue par l'étude de Kyle et al en 2004 (64 ans) (Kyle & al. 2004).

Chez les patients ayant un MM, elle est de 60ans, ces résultats se rapprochent des résultats obtenus par d'autres auteurs (Voir le tableau 17).

78,93% des MM ont été diagnostiqués à un âge plus de 50 ans, avec seulement 1% ayant moins de 40 ans ce résultat prouve bien que le MM est une pathologie du sujet âgé.

*Tableau 17. Les résultats de différentes séries concernant l'âge au cours du MM.*

Auteurs	Pays	Age moyens	Maximum de fréquence	<40ans
<b>Kyle 1975</b>	<b>USA</b>	<b>61,5</b>	<b>60-69 ans : 39%</b>	<b>2%</b>
Bataille 1988	France	65	70-80 ans : 45%	1%
Koffi K.G 2000	Cote d'ivoire	58	60-70 ans : 44%	4%
Ben abdeladhim 1989	Tunis	57,6	50-59 ans : 41.5 %	7,5%
Mrabet.R 2003	Algérie	63	65-70 ans : 42%	15%
<b>Notre série</b>	<b>Algérie</b>	<b>60ans</b>	<b>60-69ans :33,33%</b>	<b>1%</b>

- ❖ Dans la littérature, le MGUS touche l'homme plus que les femmes (Kyle & al. 1997), ces résultats n'ont pas été retrouvés dans notre série (prédominance féminine), ceci pourrait être dû à la taille réduite de notre échantillon.

Chez les MM, notre étude montre une légère prédominance masculine soit 60% d'homme contre 40% femmes, ces résultats se rapprochent des résultats des autres études. (Voir tableau18).

Le sexe masculin constitue un facteur de risque (OR= 4,68).Un résultat proche du notre a été retrouvé par l'équipe de Chombart 2005.

*Tableau 18. La distribution selon le sexe dans différentes séries de MM.*

Auteurs	Homme	Femme	Sexe ratio
<b>Kyle 1975</b>	<b>61%</b>	<b>39%</b>	<b>1,5</b>
<b>Bataille 1979</b>	51%	49%	1
<b>Koffi .K.G 2000</b>	56%	44%	1,3
<b>Ben abdeladhim 1989</b>	63,2%	36,8%	1,72
<b>Notre série</b>	<b>60%</b>	<b>40%</b>	<b>1,48</b>

- ❖ La fonction rénale fait partie des critères diagnostic du MM (CRAB), cette dernière est surveillée par le dosage de la créatininémie. Dans notre série, on a trouvé que les moyennes respectives de la créatininémie chez les MGUS et MM sont respectivement 9,448mg/l et 12,61mg/l. La fonction rénale est conservée chez les MGUS, ceci corrobore avec les données de la littérature, contrairement aux MM, la fonction rénale est altérée, objectivée par une créatininémie supérieure à la norme définie par l'IMWG (> 20mg/L). Ce chiffre est en accord avec ceux rapportés par l'étude de Kyle & al. (19%) (Voire le tableau 19) :

**Tableau 19.** Variation de la créatininémie au cours du MM

<b>Auteurs</b>	<b>Créatinine mg/l</b>
<b>Bataille.R 1997</b>	<20=63.5%
	>20=36.5%
<b>Kyle 2003</b>	<b>&gt;20=19%</b>
<b>Benyaich .I 2000</b>	<20=63.26%
	>20 = 36.7%
<b>Notre série</b>	<b>&lt;20=87,04</b>
	<b>&gt;20=12,96%</b>

- ❖ Le syndrome anémique fait partie des critères diagnostics du MM (CRAB. Dans notre étude, l'anémie est absente chez les MGUS, contrairement au MM où elle est constante, La sévérité du syndrome anémique est estimée à des valeurs différentes (Voir le tableau 20), 61,11% des patients MM de notre étude, présentent une anémie au moment du diagnostic.

**Tableau 20.** Etude comparative de l'anémie par rapport à différentes séries pour les patients atteints de MM.

<b>Auteurs</b>	<b>Sévère</b>	<b>Modérée</b>	<b>Mineure</b>	<b>Normal</b>
	<b>Hb&lt;8.5g/dl</b>	<b>8.5&lt;Hb&lt;10.5</b>	<b>Hb&gt;10.5</b>	
<b>Bataille.R 1979</b>	19,7%	80,3%	-	42%
<b>Benabdeladhim 1988</b>	51%	21,5%	15,8%	11,7%
<b>Kyle 1975</b>	8%	54%	-	36%
<b>Mrabet .R 1989</b>	40%	26%	-	-
<b>Benyaich .I 2001</b>	36,2%	37,1%	17,5%	8,2%
<b>Notre série</b>	<b>14,81%</b>	<b>25,93%</b>	<b>20,37%</b>	<b>38,83%</b>

- ❖ La CRP est une protéine synthétisée par le foie sous contrôle de l'IL-6 ; son dosage est le reflet indirect de la production d'IL-6 (Rajkumar SV 2015).  
L'étude des taux de la CRP chez les MGUS et MM retrouve des moyennes respectives 6,3mg/l et 12,69mg/l, on remarque une augmentation du taux de la CRP chez les MM, ceci peut être expliqué par la sécrétion de l'IL 6 en grande quantité par le microenvironnement tumoral, Ainsi la CRP pourrait être un indicateur sensible de rechute pour les MM mis en rémission.  
Cependant, la CRP n'est pas un facteur spécifique d'activité de la maladie, car elle peut être modifiée par de multiples facteurs (infection...) (Cotten, Leleu X, Facon T 2005, San Miguel 2006).
  
- ❖ La  $\beta_2$  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, et sécrétée par les cellules tumorales.  
Dans notre étude, la  $\beta_2m$  est inférieure à 3,5 mg/l (valeur seuil de l'ISS) dans 50,8%, chez les MM, ce qui ne correspond pas aux données de la littérature (12,5%), ceci pourrait être du a la taille réduite de notre échantillon.  
La comparaison des moyennes entre les patients MGUS et MM montre une majoration chez les MM, cela est le reflet direct de la masse tumorale (Cotten, Leleu X, Facon T 2005, San Miguel 2006).
  
- ❖ Le myélogramme permet l'évaluation quantitative et qualitative de la plasmocytose médullaire et qui présente une étape cruciale de la démarche diagnostic d'une GM.  
A ce sujet tous les MGUS avaient une plasmocytose <10%, ce qui est tout à fait concordants avec les données de la littérature.  
93% des MM de notre série avaient une plasmocytose  $\geq 10\%$ . Ceci corrobore avec les données de la littérature et des autres études marocaines. (Voire le tableau 21).

**Tableau 21. Résultat du myélogramme dans différentes séries au cours du MM.**

Auteurs	Taux de plasmocyte en pourcentage				Non faite
	<10%	10-30%	30-60%	>60%	
<b>H. Makni 1994</b>	<b>0%</b>	<b>55%</b>	<b>30%</b>	<b>15%</b>	-
<b>Boukhir 1994</b>	17%	26%	49%		4%
<b>Bouanani et al 2009</b>	13,97%	27,39%	33,4%		-
<b>Notre série</b>	<b>0%</b>	<b>43,86%</b>	<b>26,32%</b>	<b>22,81%</b>	<b>7,02%</b>

- ❖ Les lésions radiologiques sont absentes au cours des MGUS et quasi-constante au cours du MM, l'analyse des bilans radiologiques standards a révélé des lésions osseuses (déméralisation et/ou géodes) chez 91 % des MM, ce taux élevé peut être expliqué par le diagnostic tardif des patients (stade II et III de l'ISS). Nous avons comparé ce chiffre aux autres études, les résultats sont résumés dans le tableau 22 :

**Tableau 22.** Les résultats de différentes séries concernant les lésions  
*Osseuses révélatrices du MM*

<b>Auteurs</b>	<b>Atteintes osseuses</b>
<b>Bauder 1996</b>	<b>63-90%</b>
<b>Kyle 2003</b>	<b>79%</b>
<b>Kyle et Rajkumar 2009</b>	<b>80%</b>
<b>Rachid .M 2004</b>	<b>79%</b>
<b>Benyaich .I 2001</b>	<b>65%</b>
<b>Mrabet .R 2003</b>	<b>82%</b>
<b>Notre série</b>	<b>91%</b>

- ❖ la calcémie fait partie des examens systématiques dans le bilan initial des GM (CRAB) et de surveillance.

Aucun des patients MGUS ne présente une hypercalcémie, ce qui rejoint les données de la littérature.

Une hypercalcémie  $\geq 102$ mg/l est retrouvée chez 23,53% des MM, ces résultats sont tout à fait concordants avec ceux des autres études notamment celle de Kyle et al 1975 (Voire le tableau 23).

*Tableau 23. variations de la calcémie au cours du MM.*

<b>Auteurs</b>	<b>Calcémie mg/l</b>	<b>Pourcentage %</b>	<b>Totale des cas</b>
<b>Kyle 1975</b>	<b>&lt;80</b>	<b>1%</b>	841
	<b>80-101</b>	<b>69%</b>	
	<b>102-150</b>	<b>28%</b>	
	<b>&gt;150</b>	<b>2%</b>	
<b>Bataille.R 1975</b>	<b>&gt;80</b>	112	154
	80-105	57,8	
	105-120	27	
	>120	13	
<b>Benyaich .I 2001</b>	<105	53,3	90
	150-120	23,3	
	>120	23,3	
<b>Notre série</b>	<b>&lt;80</b>	<b>9,8%</b>	<b>51</b>
	<b>80-101</b>	<b>66,67%</b>	
	<b>102-150</b>	<b>23,53%</b>	

- ❖ l'étude de l'albuminémie chez les MGUS et MM retrouve des moyennes respectives 39,27mg/l et 39,09mg/l.
- ❖ la répartition des patients MM selon les critères de l'ISS retrouve que plus de 60% sont diagnostiqués à un stade avancé. Ce pourcentage est proche des résultats d'un travail fait en 2017 au niveau du laboratoire d'immunologie UHU Hassiba Ben Bouali portant sur 110 patients atteints de MM (Voire le tableau 24) :

*Tableau 24. Classification ISS selon d'autre étude.*

<b>Auteurs</b>	<b>Stade I</b>	<b>Stade II</b>	<b>Stade III</b>
<b>LAZROUF 2016</b>	1,2%	5,8%	93%
<b>UHU HASSIBA BEN BOUALI – BLIDA- 2017</b>	<b>20%</b>	<b>16%</b>	<b>62%</b>
<b>Notre série</b>	<b>28,3%</b>	<b>33,96%</b>	<b>37,74%</b>

- ❖ Concernant, la distribution isotypique chez les MGUS et MM, le type IgG est prédominant suivi des IgA.

La place prépondérante qu'occupent les IgG dans notre série est semblable également dans toutes les autres études où leur proportion varie de 56% à 59% (voire tableau 25).

*Tableau 25. Répartition en fonction des différents types immunologiques au cours du MM.*

<b>Auteurs</b>	<b>IgG</b>	<b>IgA</b>	<b>IgD</b>	<b>Kappa et lambda</b>
<b>Kyle 1975</b>	59%	23%	1%	17%
<b>Gaougaou et Al 2014</b>	56%	20%	4%	20%
<b>Harrousseau 2010</b>	<b>59%</b>	<b>33%</b>	<b>0%</b>	<b>10%</b>
<b>Notre série</b>	<b>42,11%</b>	<b>31,58%</b>	<b>0%</b>	<b>7,02%</b>

- ❖ Depuis 2001, une méthode immunologique automatisée (Freelite TM) de dosage des CLL  $\kappa$  et  $\lambda$  est disponible : Les CLL kappa et les CLL lambda sont quantifiés séparément. Le calcul du rapport kappa/lambda (RFLC) 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 (0,26-1,65). Un RFLC supérieur à la normale témoigne de la présence d'une CLL kappa monoclonale, alors qu'un RFLC inférieur à la normale témoigne de la présence d'une CLL lambda monoclonale (Decau, O 2009).

Dans notre étude, 44% des MGUS ont un RFLC anormal, ce pourcentage est proche de la valeur donnée par la littérature (33%) (Rajkumar et al. 2005). De même que pour le MM le RFLC est perturbé chez 73,68% MM, ce qui se rapproche des données de la littérature qui est de 95% (Dispenzieri et al, 2009).

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

Dans notre série le RFLC anormal constitue un facteur de mauvais pronostic avec un OR=3,56

## Intérêt du dosage des chaînes légères libres dans le suivi des gammopathies monoclonales

---

- ❖ Nous avons étudiée la relation entre le RFLC et les différents paramètres biologiques chez les patients MGUS à savoir CRP, Albumine, Hémoglobine, créatinine et calcémie, ceci montre que le RFLC est indépendant des autres paramètres étudiée.  
Pour le taux du CM et le taux de la  $\beta_2m$ , il semble exister une relation entre la perturbation du RFLC et ces paramètres suscités, cela est probablement du au degré d'activité tumorale.
  
- ❖ Nous avons étudiée la relation entre le RFLC et les différents paramètres biologiques chez les patients MM à savoir CM,  $\beta_2m$ , CRP, Albumine, Hémoglobine et calcémie, ceci montre que le RFLC est indépendant des autres paramètres étudiée.  
Pour la créatinine, il semble exister une relation entre la perturbation du RFLC et ce paramètre, cela est probablement du à l'atteinte de la fonction rénale.
  
- ❖ Rajkumar a proposé l'association de 3 critères pour déterminer un score prédictif chez les MGUS et classer les patients en différents risques pour adapter une stratégie de prise en charge qui sont :
  - ✓ RFCL anormal.
  - ✓ Isotype autre que l'IgG.
  - ✓ une protéine monoclonale >15g/l.

Le risque de progression des patients MGUS vers une hémopathie maligne est résumé et comparé avec l'étude de Pr.Djidjik dans le tableau 26, on remarque que la plupart des patients MGUS (86%) ont un risque faible à intermédiaire (facteur 1 et facteur 2), ce qui est proche aux résultats de (Pr. Djidjik.R 2009) (65,72%).

*Tableau 26. Comparaison des scores prédictifs chez les MGUS.*

	Nombre de patients MGUS		Risque absolu de progression sur 20 ans
<b>Risque de progression</b>	<b>CHU Béni-Messous. Pr.Djidjik 2009</b>	<b>Notre série</b>	-
<b>Faible 0 facteur</b>	11 (31,43%)	<b>6 (12%)</b>	2%
<b>Faible- Intermédiaire 1 facteur</b>	12 (34,29%)	<b>26 (52%)</b>	10%
<b>Intermédiaire – Elevé 2 facteurs</b>	11 (31,43%)	<b>17 (34%)</b>	18%
<b>Elevé 3 facteurs</b>	1 (2,85%)	<b>1 (2%)</b>	27%

- ❖ Le pronostic des MM est calculé à partir de l'association de 3 critères qui sont (*IMWG ;2009*) :
  - ✓ Albumine <35g/l.
  - ✓  $\beta 2$  microglobuline  $\geq 3.5$  mg/l.
  - ✓ RFLC <0.03 ou >32.

Chez les MM, on a trouvé que la plupart des patients MM 44(77,19%) présentent des facteurs de risques de 0 à 1.

Les patients MM ont une survie qui se situe entre 39-59mois. Cette stratification permet de donner une meilleure prise en charge des patients.

- ❖ Le suivi des patients MGUS qui ont évolué vers le MM a montré que 91,66% des patients présentent des facteurs de risques de 0 à 1, ce qui correspond aux résultats de Pr. Djidjik.R (86,66%)(Voir le tableau 27).

*Tableau 27. Comparaison des scores prédictifs chez les MGUS qui ont évolué vers MM*

Risque de progression	Nombre de MGUS évolué vers MM		Survie suggérée en mois
	CHU Béni-Messous. Pr.Djidjik 2009	Notre série	
<b>0</b>	2(13,33%)	<b>7 (58,33%)</b>	59
<b>1</b>	8(53,33%)	<b>4 (33,33%)</b>	39
<b>2</b>	5 (33,33%)	<b>1 (8%)</b>	30
<b>3</b>	0	<b>0</b>	22

- ❖ Au cours du suivi des MGUS, on a constaté une stabilité du taux de CM et du RFLC. Chez les patients atteints de MM, on a noté une diminution concomitante du taux de CM et RFLC, ceci est expliquée par la prise en charge adéquate de notre population.
- ❖ Au sujet de la survie de nos patients MGUS et MM, nous avons comparé la durée de survie de notre population avec celle d'une étude faite à UHU Hassiba ben Bouali en 2016, dans les deux cas on a trouvé une différence statistiquement significative entre la survie des 2 groupes avec un  $P < 0,0001$  dans les deux études.
- ❖ Nous avons comparé la durée de survie des patients MM Selon le stade de l'ISS ET nous n'avons pas retrouvé de différence significative contrairement aux résultats de l'étude faite à UHU Hassiba ben Bouali en 2017, ceci pourrait être dû à la taille réduite de l'échantillon.
- ❖ Nous avons étudié la durée de survie de notre population par rapport au RFLC et nous n'avons pas retrouvé de différence significative de même pour une étude faite en 2016 à UHU Hassiba Ben-Bouali, Ces résultats rejoignent les données de la littérature qui confirment que la survie est indépendante du RFLC.

Les GM forment un groupe très hétérogène de maladies. D'une part, les gammopathies monoclonales malignes (GMM) dont essentiellement le myélome multiple (MM). D'autre part, les gammopathies monoclonales de signification indéterminée (MGUS) qui sont des situations intermédiaires « pré-malignes », à risque d'évolution vers une maladie maligne avérée.

D'après notre étude comparative entre MGUS et MM, on peut déduire :

- ✓ Sur le plan général le MM et le MGUS sont des pathologies du sujet âgé.  
Les patients MGUS ont une meilleure espérance de vie comparée aux MM.  
Les stades II et III de l'ISS constituent un facteur de mauvais pronostic des patients MM.
  
- ✓ Sur le plan clinique et radiologique : les douleurs osseuses ainsi que les lésions radiologiques sont absente chez le MGUS et quasi constantes chez les MM.
- ✓ Sur le plan biologique : les signes CRAB restent les meilleurs critères diagnostics du MM.
- ✓ Sur le plan immunologique :
  - La  $\beta 2m$  est un très bon marqueur de suivi de la masse tumorale.
  - le RFLC anormal est un facteur de mauvais pronostic au cours d'évolution du MGUS.
  - Le RFLC est un très bon paramètre de suivi des patients MGUS et MM.
  - Le RFLC est un bon reflet de la prolifération monoclonale. Il peut être considéré comme un marqueur d'activité proliférative dans les GM. De plus, il pourrait représenter un outil de suivi plus performant que l'EDP.

Ce modeste travail ne constitue qu'une étape préliminaire et devrait être complété par une étude plus élargie à l'échelle régionale voire nationale avec un suivi plus régulier des patients.

- Abrahamsen B., Andersen I., Christensen S.S., et al.** Utility of testing for monoclonal bands in serum of patients with suspected osteoporosis: retrospective, cross-sectional study *BMJ* 2005 ; 330 : 818 [cross-ref].
- ALMEIDA J, ORFAO A, MATEO G, et al.:** Immunophenotypic and DNA content characteristics in multiple myeloma and monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Pathol Biol*, 1999; 47: 119-27.
- Andrès E.** Conduite à tenir devant une gammopathie monoclonale (gm). 2013 ; 1-2.
- Avet-Loiseau H, Li JY, Godon C, Morineau N, Daviet A, Harousseau JL, et al.** P53 deletion is not a frequent event in multiple myeloma. *Br J Haematol* 1999;106:717-9.
- Avet-loiseau H, Facon T, Grosbois B, et al.** **Oncogenesis of multiple myeloma:** 14q32 and 13q chromosomal abnormalities are not randomly distributed, but correlate with natural history, immunological features and clinical presentation. *Blood* 2002;99:2185-91.
- Blade J, Lopez-Guillermo A, Rozman C, Cervantes F, Salgado C, Aguilar JL, et al.** Malignant transformation and life expectancy in monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Br J Haematol* 1992; 81: 391-4.
- Bradwell AR.** Serum Free Light Chain Analysis. 4th Edition. Birmingham: The Binding Site Ltd; 2006
- C. Touzeau, P. Moreau.** Gammopathies monoclonales de signification indéterminée. *EMC - Hématologie* 2012;7(2):1-6 [Article 13-014-F-10].
- Caers J, Vekemans MC, Bries G, et al.**— diagnosis and follow-up of monoclonal gammopathies of undetermined significance, information for referring physicians. *Ann med* 2013,45, 413-422.
- Congrès de Toulouse 2009 : Actualités en néphrologie. *Néphrologie & Thérapeutique* 2010 ; 6 :1-3.
- Congrès de Toulouse 2009** : Actualités en néphrologie. *Néphrologie & Thérapeutique* **2010** ; 6 :1-3.
- Decaux O, Cuggia M, Ruelland A et al-** (monoclonal gammopathies of undetermined significance and their progression over time, retrospective study of 190 patients). *Presse Med*, 2006, 35, 1143-1150
- Dimopoulos M, Kyle R, Fermand JP, Rajkumar SV, San Miguel J, Chanan-Khan A, et al.** Consensus recommendations for standard investigative workup : report of the International myeloma workshop consensus panel 3. *Blood* 2011 ; 117 : 4701-5
- Dimopoulos M, Kyle R, Fermand JP et al.** Consensus recommendations for standard investigative workup: report of the International Myeloma Workshop Consensus Panel 3. *Blood* 2011;117(18):4701-5.
- Dosage sérique des chaînes légères libres, HAS décembre 2006
- **Dudley DD, Chaudhuri J, Bassing CH, Alt FW.** Mechanism and control of V(D)J recombination versus class switch recombination : similarities and differences. *Adv Immunol* 2005;86:43-112.
- Durie BG, Salmon SE.** A clinical staging system for multiple myeloma. Correlation of measured myeloma cell mass with presenting clinical features, response to treatment, and survival. *Cancer* 1975;36(3):842-54
- Durie BG.** Staging and kinetics of multiple myeloma. *Semin Oncol* 1986 ; 13 : 300-304.
- Djidjik.R** intérêt du dosage des chaînes légères libres dans le suivi des gammopathies monoclonales, CHU Béni-Messous 2009.

- Facon T, Avet-Loiseau H, Guillermin G, et al.** Chromosome 13 abnormalities identified by FISH analysis and serum  $\beta_2$ -microglobulin produce a powerful myeloma staging system for patients receiving high-dose therapy. *Blood* 2001; 97:1566–71.
- Fonseca R, Blood E, Rue M, Harrington D, Oken MM, Kyle RA, et al.** Clinical and biologic implications of recurrent genomic aberrations in myeloma. *Blood* 2003;101:4569–75
- Fonseca R, Oken MM, Harrington D, Bailey RJ, Van Wier SA, Henderson KJ, et al.** Deletions of chromosome 13 in multiple myeloma identified by interphase FISH usually denote large deletions of the q arm or monosomy. *Leukemia* 2001;15:981–6.
- Gay F, Palumbo A.** Management of older patients with multiple myeloma. *Blood Rev.* 2011 mars;25:65-73
- Greipp PR, San Miguel J, Durie BG, Crowley JJ, Barlogie B, Blade J, et al.** International staging system for multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2005 ; 23 : 3412-20.
- Greco C, Ameglio F, Alvino F, Masiello A, Cianciulli AM, Ventura I, del Monte G, Giampaolo M, Tong AW, Gandolfo GM.** Phenotypic and genotypic alterations characterize patients bearing
- Honjo T.** Immunoglobulin genes. *Annu Rev Immunol* 1983;1:499-528.
- Hulin C, Facon T, Rodon P, Pegourie B, Benboubker L, Doyen C, et al.** Efficacy of melphalan and prednisone plus thalidomide in patients older than 75 years with newly diagnosed multiple myeloma: IFM 01/01 trial. *J. Clin. Oncol.* 2009 août 1;27:3664- 3670
- Hulin C.** [New treatment of multiple myeloma]. *Rev Med Interne.* 2007 oct;28:682-688.
- INSERM UMR1098 Université de Franche-Comté / SFR FED 4234 Service d'hématologie – CHU BESANÇON 2012
- **J.-L. Harousseau** et P. Moreau, « Autologous hematopoietic stem-cell transplantation for multiple myeloma », *N. Engl. J. Med.*, vol. 360, no 25, p.2645–2654, 2009.
- Kristinsson S.Y., Pfeiffer R.M., Bjorkholm M., Goldin L.R., Schulman S., Blimark C., et al.** Arterial and venous thrombosis in monoclonal gammopathy of undetermined significance and multiple myeloma: a population-based study *Blood* 2010 ; 115 : 4991-4998 [cross-ref].
- **Kumar S, Rajkumar SV, Kimlinger T.** CD45 expression by bone marrow plasma cells in multiple myeloma: clinical and biological correlations. *Leukemia* 2005;19(8):1466-70
- Kyle RA:** Monoclonal gammopathy of undetermined significance and solitary plasmacytoma. Implications
- Kyle RA, Durie BG, Rajkumar SV, et al** monoclonal gammopathy of undetermined significance and smoldering multiple myeloma, IMWG consensus perspectives risk factors for progression and guidelines for monitoring and management. *Leukemia*, 2010, 24, 1121-1127.
- Kyle RA, Therneau TM, Rajkumar SV, Larson DR, Plevak MF, Offord JR et al.** Prevalence of monoclonal gammopathy of undetermined significance. *N Engl J Med* 2006; 354(13):1362-1369.
- Kyle RA, Therneau TM, Rajkumar SV, Offord JR, Larson DR, Plevak MF et al.** A long-term study of prognosis in monoclonal gammopathy of undetermined significance. *N Engl J Med* 2002; 346(8):564-569.
- Kyle RA.** Monoclonal Gammopathy of undetermined significance: natural history in 241 cases.

- Kyle RA, Therneau TM, Rajkumar SV, Offord JR, Larson DR, Plevak MF, et al.** A longterm study of prognosis in monoclonal gammopathy of undetermined significance. *N. Engl. J. Med.* 2002 févr 21;346:564-569.
- Kyle R.A. et al, Monoclonal gammopathy of undetermined significance. Br. J. Haematol.,** 2006, 134, 573-589.
- L. Musset, S. Choquet /** *Immuno-analyse et biologie spécialisée* 21 (2006) 270–278
- Lavet-Loiseau H.** Bilan d'une gammopathie monoclonale. *La lettre du Rhumatologue* 2008 ; 343.
- Landgren O, Kyle RA, Hoppin JA, Beane Freeman LE, Cerhan JR, Katzmann JA et al.** Pesticide exposure and risk of monoclonal gammopathy of undetermined significance in the Agricultural Health Study. *Blood* 2009; 113(25):6386-6391.
- Landgren O, Rajkumar SV, Pfeiffer RM, Kyle RA, Katzmann JA, Dispenzieri A et al.**
- Landgren O, Kristinsson SY, Goldin LR, Caporaso NE, Blimark C, Mellqvist UH et al.** Risk of plasma cell and lymphoproliferative disorders among 14621 first-degree relatives of 4458 patients with monoclonal gammopathy of undetermined significance in Sweden. *Blood* 2009; 114(4):791-795
- Lacy MQ, Donovan A, Heimbach JK, Ahmann GJ, Lust JA:** Comparison of interleukin-1 $\beta$  expression by in situ hybridization in monoclonal gammopathy of undetermined significance and multiple myeloma. *Blood*, 1999; 93: 300-5.
- Leder P.** The genetics of antibody diversity. *Sci Am* 1982;246:102-15.
- Lynch HT, Ferrara K, Barlogie B, et al.** Familial myeloma. *N Engl J Med.* 2008; 359:152-157
- Myélome multiple des os.** Université médicale virtuelle francophone 2009-2010. <http://umvf.univ-nantes.fr/hématologie/cours.pdf>.
- Obesity is associated with an increased risk of monoclonal gammopathy of undetermined significance among black and white women.** *Blood* 2010; 116(7):1056-1059.
- Ogata A, Anderson KC.** Therapeutic strategies for inhibition of interleukin-6 mediated multiple myeloma cell growth. *Leuk Res* 1996; 20: 303–7.
- Ola Landgren, Robert A. Kyle, Jane A. Hoppin, Laura E. Beane Freeman, James R. Cerhan, Jerry A. Katzmann, S. Vincent Rajkumar et Michael C. Alavanja.** Pesticide exposure and risk of monoclonal gammopathy of undetermined significance in the agricultural health Study. *Blood* 2009; 113:6386-6391.
- P. Chaïbi, L. Merlin, C. Thomas, F. Piette.** Les gammopathies monoclonales de signification indéterminée. *Ann. Med. Interne*, 2002 ; 153(7) :459-466.
- Palumbo A, Gay F.** How to treat elderly patients with multiple myeloma: combination of therapy or sequencing. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2009;:566-577.
- Palumbo A, Rajkumar SV, Dimopoulos MA, et al.** Prevention of thalidomide- and lenalidomide-associated thrombosis in myeloma. *Leukemia* 2008;22:414—23.
- Palumbo A, Brinchen S, Liberati AM, et al.** Oral melphalan, prednisone and thalidomide in elderly patients with multiple myeloma: updated results of a randomized controlled trial. *Blood* 2008;112:3107–14.

- Pérez-Andrés M, Almeida J, Martín-Ayuso M et al.** Clonal plasma cells from monoclonal gammopathy of undetermined significance, multiple myeloma and plasma cell leukemia show different expression profiles of molecules involved in the interaction with the immunological bone marrow microenvironment. *Leukemia* 2005;19(3):449-55.
- Pr. Facon T.** Myélome multiple des os. *La revue du praticien* 2002, 52: 63-70.
- Rajkumar SV, Dimopoulos MA.** International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *Lancet Oncol* 2014 ; 15 : e538-48.
- Rivier O.** Chaînes légères libres d'immunoglobulines et gammopathies, utilité du dosage dans le sérum. *Forum Med Suisse* 2012: 12(29-30):585-592.
- Robert G, Josse, MD** division d'endocrinologie et du métabolisme, Hôpital St Michael's professeur de médecine, Université de Toronto, Toronto, ON 2009.
- Stanisic S, Saluan MA, McLain D, Cakulev I, Rybicki L, Hussein MA.** MGUS: comparison of patients who converted to multiple myeloma. *Blood* 1998; 92 Suppl 1: 271
- Sezer O, Heider U, Zavrski I, et al.** RANK ligand and osteoprotegerin in myeloma bone disease. *Blood* 2003;101:2094-8.
- SOLOMON A.,** Light chains of human immunoglobulins. *Methods Enzymol.*, 1985, 116, 101-121.
- SOLOMON A.,** Bence-Jones proteins and light chains of immunoglobulins. *N. Engl. J. Med.*, 1976, 294,17-23.
- Touzeau P, Moreau P.** Gammopathies monoclonales de signification indéterminée. EMC - Hématologie. Elsevier, 2012, [Article 13-014-F-10].
- Van de Donk NW, Lokhorst HM, Bloem AC.** Growth factors and antiapoptotic signaling pathways in multiple myeloma. *Leukemia* 2005; 19: 2177-85.
- Van De Donk NWCJ, Mutis T, Poddighe PJ, Lokhorst HM, Zweegman S.** Diagnosis, risk stratification and management of monoclonal gammopathy of undetermined significance and smoldering multiple myeloma. *Int Jnl Lab Hem.* 2016;38(Suppl. 1):110-22.
- Vital A.** Paraproteinemic neuropathies. *Brain Pathol* 2001;11:399-407.
- Waldenström J.** Studies on conditions associated with disturbed gamma globulin formation. *Harvey lect* 1960 ; 56 : 211-31
- ZANDECKI M, GENEVIEVE F, JEGO P, GROSBOIS B :** Les gammopathies monoclonales de signification indéterminée. *Rev Med Interne*, 2000 ; 21 : 1060-74..

**ANNEXE 1**

Critères diagnostiques internationaux

(D'après *The IMWG, 2003 ; Kyle et al, 2009 ; Swerdlow et al, 2008*)

<b>Diagnostic</b>	<b>Critères diagnostiques</b>
<b>MGUS</b>	Présence d'une Ig monoclonale sérique (non IgM) < 30 g/L Plasmocytose médullaire < 10% et faible infiltration plasmocytaire à la BOM, si réalisée Absence d'atteinte organique compatible avec la présentation clinique d'un MM, c'est-à-dire absence de critère « CRAB » Absence d'un syndrome lymphoprolifératif B.
<b>SMM (MM indolent ou asymptomatique)</b>	Présence d'une Ig monoclonale sérique ≥ 30 g/L Et/ou Plasmocytose médullaire ≥ 10% Absence d'atteinte organique compatible avec la présentation clinique d'un MM, c'est-à-dire absence de critère « CRAB »
<b>MM (symptomatique)</b>	Présence d'une Ig monoclonale sérique ou urinaire* (exceptés les cas de MM non sécrétant) Plasmocytose médullaire ≥ 10% plasmocytome** Présence d'atteinte organique compatible avec la présentation clinique d'un MM, c'est-à-dire présence d'au moins un des critères « CRAB », à savoir : - Hyper <b>C</b> alcémie : calcémie > 110 mg/L (soit 2,75 mmol/L) - Atteinte <b>R</b> énale : créatininémie > 20 mg/L (soit 175 µmol/L) - <b>A</b> némie : normocytaire normochrome avec un taux d'Hb < 10 g/dL ou > 2 g/dL en-dessous de la limite inférieure normale. - Lésions osseuses ( <b>B</b> one lesions) : lésions lytiques, ostéopénie sévère, fractures pathologiques
<b>Autres gammopathies monoclonales</b>	Macroglobulinémie de Waldenström Amylose AL systémique Syndrome POEMS

## **ANNEXE 2**

### Protocole de dosage FREELITE® de The Binding Site®

#### **1-Début de la journée :**

##### **1-1 mise en route.**

- Remplir de flacon d'eau distillé.
- Vider le flacon de déchets liquides.

##### **1-2 Chargement des réactifs :**

- Mettre le réactif à la position voulue
- Si un nouveau lot de réactif a été chargé, il est nécessaire de calibrer ce réactif avant toute autre action

##### **2-Gestion des contrôles de qualité :**

- Réaliser les contrôles de qualité.
- Gérer les résultats des contrôles de qualité.

##### **3- Réalisation des analyses :**

Faire entrer les noms des malades avec leur numéro de sérum correspondant et les configurer pour un dosage des CLL kappa et lambda, CRP, B2microglobuline.

Certains échantillons peuvent présenter une non linéarité lors d'un dosage à différentes dilutions. Afin de quantifier correctement de tels échantillons nous avons suivi le protocole de dilution

##### **4-Visualisation et impression des résultats.**

##### **5-Fin de journée : Maintenances et procédures d'arrêt.**

- Vérifier l'état d'usure des cuvettes réactionnelles.
- Réaliser un lavage des cuvettes réactionnelles.
- Eteindre l'appareil.

**ANNEXE 3**

Images de l'automate SPA PLUS de The Binding Site®



**MOUSSAOUI Karima**  
[Karimamoussaoui2018@gmail.com](mailto:Karimamoussaoui2018@gmail.com)

**ZAIBAK Meriem**  
[Meriemzaibak26@gmail.com](mailto:Meriemzaibak26@gmail.com)

#### Résumé :

Les GM forment un groupe très hétérogène de maladies. D'une part, les gammopathies monoclonales malignes dont essentiellement le myélome multiple (MM) D'autre part, les gammopathies monoclonales de signification indéterminée (GMSI) qui sont des situations intermédiaires « pré-malignes », à risque d'évolution vers une maladie maligne avérée.

Le diagnostic immunologique repose sur la réalisation d'une analyse conjointe du sérum et des urines, utilisant les différents outils diagnostics que sont l'électrophorèse des protéines sériques (EPS), l'immunofixation (IFx), et le dosage des immunoglobulines (Ig).

Depuis 2001, la disponibilité d'une technique de dosage spécifique des chaînes légères libres (CLL) des Ig fait de cette technique un des outils majeurs de diagnostic et de suivi des GM. Depuis, le nombre d'études cliniques évaluant son intérêt dans les différentes GM a augmenté de façon exponentielle.

**Objectif :** Evaluer l'intérêt du dosage des CLL dans le suivi des GM.

**Matériel et méthodes :** Il s'agit d'une étude cas-témoins incluant 50 patients atteints de MGUS comparés à 57 témoins présentant un MM colligés au service d'hématologie du Centre Anti Cancer (CAC) de BLIDA, de février 2012 à mai 2018. Une EPS avec une IFx sérique et urinaire ont été réalisées pour l'ensemble des sérums sur l'automate SAS1/SAS2 marque Helena. Le dosage des Igs, de la  $\beta$ 2m, de la CRP et les CLL ont été réalisés par turbidimétrie sur l'automate SPAPLUS de Binding site.

**Résultats :** Parmi les patients MGUS sélectionnés, il y a une prédominance féminine (un sex ratio est ainsi 1/3) alors qu'il y a une légère prédominance masculine chez les MM (Un sex ratio est de 1,48/1). L'étude comparative entre les deux entités (MGUS et MM) a révélé une différence statistiquement significative concernant la  $\beta$ 2m ( $P=0,014$ ), le taux de la CRP ( $P=0,01$ ), l'hémoglobine ( $P=0,001$ ), la créatinine ( $P=0,045$ ) et la plasmocytose médullaire ( $P=0,0001$ ). Dans notre série, le RFLC anormal constitue un facteur de mauvais pronostic avec ( $OR=3,56$ ). Nous avons retrouvés une relation entre la perturbation du RFLC et le taux du CM ( $P=0,0042$ ) et la  $\beta$ 2m ( $P=0,0119$ ) définie pour les patients MGUS. Une corrélation statistiquement significative entre le RFLC et la créatininémie avec ( $P=0,049$ ) a été trouvée chez les MM. Dans nos résultats, la médiane de survie des patients atteints de MM était estimée à 69 mois et elle est non définie pour les patients MGUS par absence de décès, la différence entre les deux est significative avec ( $P < 0,0001$ , Hasard ratio = 6,324). La médiane de survie pour le groupe de patients MM ayant un RFLC normal est de 51,5 mois alors que celle du groupe de patients ayant un RFLC anormal était de 69 mois. La différence entre ces valeurs est statistiquement non significative avec un  $P=0,44$ .

#### Conclusion :

Malgré un effectif peu représentatif et une durée de suivi trop réduite pour disposer de données justes, nos résultats ont permis d'acquiescer une idée sur la place du dosage des CLL sériques dans le suivi des patients atteints de MGUS et de MM. Le RFLC est un bon reflet de la prolifération monoclonale. Il peut être considéré comme un marqueur d'activité proliférative dans les GM.

**Mot clés :** Gammopathies monoclonales (GM) – myélome multiple (MM) – gammopathie monoclonale de signification indéterminée (MGUS) – chaînes légères libres – Rapport Kappa/Lambda (RFLC).

**MOUSSAOUI Karima**  
[Karimamoussaoui2018@gmail.com](mailto:Karimamoussaoui2018@gmail.com)

**ZAIBAK Meriem**  
[Meriemzaibak26@gmail.com](mailto:Meriemzaibak26@gmail.com)

**Abstract:**

GMs are a very heterogeneous group of diseases. On the one hand, the monoclonal malignant gammopathies including essentially multiple myeloma (MM) On the other hand, the monoclonal gammopathies of undetermined significance (GMSI) which are intermediate situations "pre-malignant", at risk of progression to a disease proven malignant.

The immunological diagnosis is based on the realization of a joint analysis of the serum and the urine, using the different diagnostic tools that are the electrophoresis of the serum proteins (ESP), the immunofixation (IFx), and the determination of the immunoglobulins (Ig) .

Since 2001, the availability of a specific assay technique for Ig free light chains (fLC) has made this technique one of the major tools for diagnosing and monitoring GM. Since then, the number of clinical studies evaluating its interest in different GMs has increased exponentially.

**Objective:** To evaluate the interest of the CLL assay in GM monitoring.

**Materials and methods:** This is a case-control study involving 50 patients with MGUS compared to 57 controls presenting a MM collected in the hematology department of the Anti-Cancer Center (ACC) of BLIDA, from February 2012 to May 2018 An EPS with a serum and urinary IFx was performed for all serums on the Helena SAS1 / SAS2 controller. The assay of Igs,  $\beta$ 2m, CRP and CLL were performed by turbidimetry on the BIND site SPA PLUS automaton.

**Results:** Among the selected MGUS patients, there is a female predominance (a sex ratio is thus 1/3) while there is a slight male predominance among MM (A sex ratio is 1.48 / 1). The comparative study between the two entities (MGUS and MM) revealed a statistically significant difference concerning  $\beta$ 2m (P = 0.014), the rate of CRP (P = 0.01), hemoglobin (P = 0.001), creatinine (P = 0.045) and medullary plasmocytosis (P = 0.0001). In our series, the abnormal RFLC is a factor of poor prognosis with (OR = 3.56). We found a relationship between RFLC disruption and CM level (P = 0.0042) and the  $\beta$ 2m (P = 0.0119) defined for MGUS patients. A statistically significant correlation between RFLC and serum creatinine with (P = 0.049) was found in MM. In our results, the median survival of MM patients was estimated at 69 months and it is undefined for MGUS patients by absence of death, the difference between the two is significant with (P < 0.0001, Hasard ratio = 6.324). The median survival for the MM group of patients with normal RFLC is 51.5 months, while that for the group of patients with abnormal RFLC is 69 months. The difference between these values is statistically insignificant with a P = 0.44

**Conclusion:** Despite an unrepresentative workforce and too little follow-up time to obtain accurate data, our results provided an insight into the place of serum CLL in the follow-up of patients with MGUS and MM. RFLC remains a good reflection of monoclonal proliferation. It can be considered a marker of proliferative activity in GM.

**Keywords :** Monoclonal Gammopathies (MG) - Multiple Myeloma (MM) - Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance (MGUS) - Free Light Chains - Kappa / Lambda Report (RFLC).