

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE.

MINISTRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR

ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

UNIVERSITE SAAD DAHLAB - BLIDA 1 -



FACULTE DE MEDECINE.

DEPARTEMENT DE PHARMACIE.

MYELOME MULTIPLE ET ATTEINTE RENALE

Thèse d'exercice de fin d'études

Présentée en vue de l'obtention du diplôme de docteur en pharmacie

Session : Septembre 2017.

Présentée par :

- MINA Meroua.
- REKAB Imene.

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 S. OUKID, *Maitre-assistante en microbiologie.*

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE.
MINISTRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR
ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE
UNIVERSITE SAAD DAHLAB - BLIDA 1 -



FACULTE DE MEDECINE.
DEPARTEMENT DE PHARMACIE.

MYELOME MULTIPLE ET ATTEINTE RENALE

Thèse d'exercice de fin d'études

Présentée en vue de l'obtention du diplôme de docteur en pharmacie

Session : Septembre 2017.

Présentée par :

- MINA Meroua.
- REKAB Imene.

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 S. OUKID, *Maitre-assistante en microbiologie.*

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. On vous remercie pour avoir accepté d'encadrer notre travail, et pour votre gentillesse et votre disponibilité ainsi pour votre patience et votre soutien qui nous a été précieux afin de mener notre travail à bon port. Veuillez trouver ici le témoignage de notre grande reconnaissance et de notre profond respect

A Monsieur le Docteur BOUDJELLA

Permettez-nous de vous remercier Monsieur, pour ce grand honneur que vous nous faites, en acceptant de présider le jury de notre thèse d'exercice ainsi que pour vos conseils pertinents tout au long de cette année.

A Monsieur le Docteur RENDJA, A Madame le Docteur OUKID

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

A Madame le Docteur GHEZLANE

Recevez madame nos sincères remerciements pour nous avoir toujours accueillies très chaleureusement parmi vous au CAC ainsi que pour la mise à disposition de vos données qui ont apportés à notre thèse d'importants éléments de recherche.

A Docteur REKAB

Un grand merci à vous pour nous avoir aussi accueillies, pour votre suivi, vos conseils et votre implication tout au long de notre thèse d'exercice ainsi que pour votre aide précieuse.

Un remerciement à tout le personnel de l'unité d'immunologie CHU de Blida ainsi au **Professeur Abad** et à tout le personnel de service d'hématologie CAC de Blida.

Dédicace de REKAB Imene

Je dédie mon travail

A ma mère

Ta prière et ta bénédiction m'ont été d'un grand secours pour mener à bien mes études. Aucune dédicace ne saurait être assez éloquente pour exprimer ce que tu mérites pour tous les sacrifices que tu n'as cessé de me donner depuis ma naissance, durant mon enfance et même à l'âge adulte. Je te dédie ce travail en témoignage de mon profond amour.

A mon père

Aucune dédicace ne saurait exprimer l'amour, l'estime, le dévouement et le respect que j'ai toujours eu pour vous. Rien au monde ne vaut les efforts fournis jour et nuit pour mon éducation et mon bien être. Ce travail est le fruit de tes sacrifices que tu as consentis pour mon éducation et ma formation.

A ma sœur

Qui n'a cessée d'être pour moi un exemple de persévérance, de courage et de générosité. En témoignage de mon affection fraternelle, de ma profonde tendresse et reconnaissance, je te souhaite une vie pleine de bonheur et de succès et que Dieu, le tout puissant, te protège et te garde.

A son mari

Je te souhaite une vie pleine de bonheur et de succès et que Dieu, le tout puissant, te protège et vous garde.

A mon frère

Les mots ne suffisent guère pour exprimer l'attachement, l'amour et l'affection que je porte pour toi. Je te dédie ce travail avec tous mes vœux de bonheur, de santé et de réussite.

A mes chères neveux Chakib, Housseem et Imad

Aucune dédicace ne saurait exprimer tout l'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 cousine Hadjer

En témoignage de l'attachement, de l'amour et de l'affection que je porte pour vous. Malgré la distance, vous êtes toujours dans mon cœur. Je vous remercie pour votre hospitalité sans égal et votre affection si sincère

A mon amie Maya

En souvenir de notre sincère et profonde amitié et des moments agréables que nous avons passés ensemble. Veuillez trouver dans ce travail l'expression de mon respect le plus profond et mon affection la plus sincère.

A mon binôme Meroua ; En souvenir des moments agréables que nous avons passé ensemble en réalisant ce travail. Un grand merci pour toi.

A toute ma famille. A tous mes amis. A toute l'équipe de la pharmacie Bensahli.

Dédicace de MINA Meroua

Je dédie ce mémoire à

Ma mère

Affable, honorable, aimable : Tu représentes pour moi le symbole de la bonté par excellence, la source de tendresse et l'exemple du dévouement qui n'a pas cessé de m'encourager et de prier pour moi. Aucune dédicace ne saurait être assez éloquente pour exprimer ce que tu mérites pour tous les sacrifices que tu n'as cessé de me donner depuis ma naissance. Je te dédie ce travail en témoignage de mon profond amour.

Mon père

Aucune dédicace ne saurait exprimer l'amour, l'estime, le dévouement et le respect que j'ai toujours eu pour vous. Rien au monde ne vaut les efforts fournis jour et nuit pour mon éducation et mon bien être. Puisse Dieu faire en sorte que ce travail porte son fruit ; Merci pour les valeurs nobles, l'éducation et le soutien permanent venu de toi.

Mes frères et sœurs

En témoignage de l'attachement, de l'amour et de l'affection que je porte pour vous et qui n'ont cessé d'être pour moi des exemples de persévérance, de courage et de générosité. Je vous dédie ce travail avec tous mes vœux de bonheur, de santé et de réussite.

A Mon cher petit frère Marwane Je te souhaite un avenir plein de joie, de bonheur, de réussite et de sérénité

A mon époux

Quand je t'ai connu, j'ai trouvé l'homme de ma vie, mon âme sœur et la lumière de mon chemin. Tes sacrifices, ton soutien moral et matériel, ta gentillesse sans égal, ton profond attachement m'ont permis de réussir mes études. Que dieu réunisse nos chemins pour un long commun serein.

A ma très proche amie Nawal

En souvenir de notre sincère et profonde amitié et des moments agréables que nous avons passés ensemble. Une spéciale dédicace a cette personne qui compte déjà énormément pour moi, et pour qui je porte beaucoup de tendresse et de respect.

A mon binôme Imene

En souvenir des moments agréables que nous avons passé ensemble en réalisant ce travail. Merci d'être à mes côtés dans les moments les plus difficiles.

A toute ma famille mes tantes , mes oncles , mes chers cousins et mes amis.

A l'équipe de **la pharmacie Bouzit** je ne peux trouver les mots justes et sincères pour vous exprimer mon affection et mes pensées, vous êtes pour moi des Frères, sœurs et des amis sur qui je peux compter.

Table des matières

INTRODUCTION	1
REVUE DE LA LITTERATURE	
Chapitre I : Myélome multiple	
Partie A : Rappel sur les immunoglobulines	
1. Définition	2
2. Structure générale des immunoglobulines	2
3. Classes et sous-classes des immunoglobulines	3
4. L'immunoglobuline monoclonale :	4
Partie B : Myélome multiple	
1. Définition	5
2. Historique	5
3. Epidémiologie	6
3.1. Incidence et fréquence	6
3.2. Age de survenue :	6
3.3. Mortalité :	6
4. Facteurs étiologiques	7
4.1. Facteurs génétiques :	7
4.2. Facteurs environnementaux :	7
4.3. Autres facteurs étiologiques	8
5. Physiopathologie	9
5.1. Origine de la cellule tumorale myélomateuse :	9
5.2. Oncogenèse :	10
5.3. Interaction des cellules tumorales avec leur environnement :	10
6. Les conséquences cliniques et leur physiopathologie	12
6.1. Découverte fortuite :	12
6.2. Altération de l'état général :	12
6.3. Douleurs osseuses :	12

6.4.	Syndrome anémique :	14
6.5.	Syndrome d'hypercalcémie :	15
6.6.	Atteintes neurologiques :	15
6.7.	Syndrome infectieux :	16
6.8.	Les hémorragies.....	16
6.9.	Complications thromboemboliques :	16
6.10.	Syndrome d'insuffisance rénale :	16
6.11.	Modifications biochimiques :	17
7.	Diagnostic.....	17
7.1.	Diagnostic clinique :	17
7.2.	Diagnostic biologique :	18
7.3.	Critères diagnostiques :	21
8.	Facteurs pronostiques et classifications des myélomes multiples.....	22
8.1.	Classification de Durie et Salmon :	22
8.2.	Classification selon l'International Staging System ISS:	23
9.	Prise en charge thérapeutique.....	24
9.1.	Thérapie initiale :	24
9.2.	L'autogreffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH) :	25
9.3.	Traitement d'entretien :	25
9.4.	Traitement de rechute :	25

Chapitre II : Atteinte rénale au cours du myélome multiple

1.	Rappel sur les reins	26
1.1.	Structure macroscopique du rein :	26
1.2.	Structure microscopique du rein :	27
1.3.	Fonctions du rein :	28
1.4.	Composition de l'urine :	29

2.	Les atteintes rénales au cours du myélome multiple	30
2.1.	Insuffisance rénale aiguë	31
2.2.	Insuffisance rénale chronique :	33
2.3.	Protéinurie glomérulaire et syndrome néphrotique :	33
2.4.	Protéinurie tubulaire et syndrome de Fanconi :	39
2.5.	Hypercalcémie :	40
2.6.	En pratique :	40
3.	Prise en charge	40
3.1.	Traitement préventif :	41
3.2.	Épurer les CLL circulantes préformées :	42
3.3.	Stopper la production des CLL par une chimiothérapie :	42

PARTIE_PRACTIQUE

Objectif du mémoire

Patients et méthodes	44
-----------------------------------	----

Résultats

1.	Paramètres démographiques	48
1.1.	Age :	48
1.2.	Sexe :	48
1.3.	Profession :	49
2.	Paramètres clinico-biologiques de la population étudiée	50
2.1.	Les antécédents :	50
2.2.	Motif de consultation :	51
2.3.	Isotype du composant monoclonal :	52
2.4.	Répartition des patients selon les critères de l'International Staging system (ISS): .	53
2.5.	Des patients selon la classification du Salmon et Durie :	54
2.6.	La plasmocytose médullaire :	55
2.7.	Lésions radiologiques :	56
2.8.	Protéinurie de Bence Jones :	56
2.9.	Calcémie :	57
2.10.	Créatininémie :	57
2.11.	Taux d'hémoglobine :	58
2.12.	β 2microglobulinémie :	58

2.13.	Albuminémie :	59
2.14.	Urée :	59
2.15.	LDH	60
3.	Evolution de l'atteinte rénale	61
3.1.	Répartition des patients MM+ atteinte rénale en fonction de la créatinémie :	61
3.2.	L'évolution de la fonction rénale chez les patients MM+ atteinte rénale :	62
4.	Les courbes de survie	65
4.1.	Comparaison des courbes de survie des patients MM+ atteinte rénale et MM- atteinte rénale.	65
4.2.	La survie des patients atteints d'un MM avec une atteinte rénale repartis selon l'ISS	66
4.3.	La survie des patients atteints d'un MM avec une atteinte rénale repartis selon la classification de Salmon et Durie :	67
4.4.	La survie des patients atteints d'un MM avec une atteinte rénale repartis selon la plasmocytose médullaire :	68
4.5.	La survie des patients atteints d'un MM avec une atteinte rénale repartis selon le taux du CRP :	69
4.6.	La survie des patients atteints d'un MM avec une atteinte rénale repartis selon le taux de créatinémie :	70
4.7.	La survie des patients atteints d'un MM avec une atteinte rénale repartis selon le taux de la calcémie :	71
4.8.	La survie des patients atteints d'un MM avec une atteinte rénale repartis selon le taux de l'hémoglobine :	72
4.9.	La survie des patients atteints d'un MM avec une atteinte rénale repartis selon le taux de LDH :	73
4.10.	La survie des patients atteints d'un MM avec une atteinte rénale repartis selon le taux de l'albumine :	74
4.11.	La survie des patients atteints d'un MM avec une atteinte rénale repartis selon le taux de β 2microglobulinémie :	75
	Discussion	76
	Conclusion	82
	REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	83
	Annexes	100
	Résumé	

Liste des Figures

Figure 1: Structure des immunoglobuline	2
Figure 2: Interactions entre les cellules du MM et le micro environnement médullaire.	11
Figure 3: Physiopathologie de l'activation ostéoclastique au cours du MM.....	13
Figure 4: Ostéolyse étendue de l'extrémité proximale de l'humérus.	14
Figure 5: Un pic monoclonal à l'électrophorèse des protéines sériques en gamma.....	19
Figure 6: L'immunofixation montrant un profil de dysglobulinémie à chaînes légères de type Lambda.....	19
Figure 7: Protéinurie de Bence Jones de type chaînes légères kappa.	20
Figure 8: Coupe longitudinale du rein	26
Figure 9: Représentation schématique d'un néphron et des capillaires péri-tubulaires.	28
Figure 10: Argentation de Jones (×1000). Inclusions paracrystallines intraluminales et intraépithéliales au cours d'un rein myélomateux.	32
Figure 11: Microscopie électronique (×60 000). Amylose AL avec filaments de 10nm et aspect en sac d'épingles dans le mésangium chez un patient atteint de myélome.	35
Figure 12: Trichrome deMasson (×400). Glomérulopathie membranoproliférative avec aspect nodulaire et accollement floculocapsulaire au cours d'une maladie des chaînes légères (maladie de Randall).	37
Figure 13: Immunofluorescence directe anti kappa (×400). Maladie des chaînes légères (maladie de Randall) : marquage glomérulaire mésangial et endomembraneux ainsi qu'à niveau des basales tubulaires.....	37
Figure 14: Microscopie électronique (×60 000). Structures de type microtubulaire dans le mésangium au cours d'une glomérulopathie immunotactoïde chez un patient porteur d'une gammopathie monoclonale IgG	38
Figure 15: Comparaison de l'âge chez les MM+ atteinte rénale vs MM- atteinte rénale.....	48
Figure 16: Répartition des MM+ atteinte rénale et des MM- atteinte rénale selon le sexe....	48
Figure 17: Répartition des MM+ atteinte rénale et MM- atteinte rénale selon l'ISS.	53

Figure 18: Répartition des MM+ atteinte rénale et MM- atteinte rénale selon les stades de Salmon et Durie.....	54
Figure 19: Répartition des MM+ atteinte rénale	
Figure 20: Répartition des MM- atteinte rénale selon la plasmocytose médullaire. selon la plasmocytose médullaire	55
Figure 21: Comparaison de la plasmocytose médullaire des MM+ atteinte rénale et MM - atteinte rénale.....	55
Figure 22: Répartition des patients MM + atteinte rénale selon la présence ou non d'atteinte osseuse.....	56
Figure 23: Répartition des patients MM+ atteinte rénale selon la PBJ	56
Figure 24: Comparaison de la calcémie des patients MM+ atteinte rénale et MM- atteinte rénale.....	57
Figure 25: Comparaison de la créatinémie des MM+ atteinte rénale et MM- atteinte rénale.	57
Figure 26: Comparaison du taux de l'hémoglobine des MM+ atteinte rénale et MM- atteinte rénale.....	58
Figure 27: Comparaison entre le taux de β_2m des MM+ atteinte rénale et MM- atteinte rénale.....	58
Figure 28: Comparaison de l'albuminémie chez les MM+ atteinte rénale et MM- atteinte rénale.....	59
Figure 29: Comparaison entre le taux de l'urée des MM+ atteinte rénale et MM- atteinte rénale.....	59
Figure 30: Comparaison entre le taux de la LDH des MM+ atteinte rénale et MM- atteinte rénale.....	60
Figure 31: Répartition des patients MM+ atteinte rénale en fonction de la créatinémie.....	61
Figure 32: Répartition des patients MM+ atteinte rénale selon l'évolution de la créatinémie	62
Figure 33: Répartition des patients MM+ atteinte rénale selon le délai de normalisation de la créatinémie.	62

Figure 34: Répartition des patients MM+ atteinte rénale selon le délai de l'amélioration de la créatinémie.....	63
Figure 35: Répartition des patients MM+ atteinte rénale selon le délai de l'aggravation de la créatinémie.....	63
Figure 36: Répartition des patients MM+ atteinte rénale selon le recours à la dialyse.	64
Figure 37: Comparaison des courbes de survie des patients MM+ atteinte rénale et MM- atteinte rénale.....	65
Figure 38: La survie des patients MM+ atteinte rénale repartis selon l'ISS.....	66
Figure 39: La survie des patients MM+ atteinte rénale repartis selon la classification de Salmon et Durie.....	67
Figure 40: La survie des patients MM+ atteinte rénale repartis selon la plasmocytose médullaire.....	68
Figure 41: La survie des patients MM+ atteinte rénale repartis selon le taux de la CRP.....	69
Figure 42: La survie des patients MM+ atteinte rénale repartis selon le taux de la créatinémie.....	70
Figure 43: La survie des patients MM+ atteinte rénale repartis selon le taux de la calcémie.....	71
Figure 44: La survie des patients MM+ atteinte rénale repartis selon le taux de l'hémoglobine.....	72
Figure 45: La survie des patients MM+ atteinte rénale repartis selon le taux de la LDH.....	73
Figure 46: La survie des patients MM+ atteinte rénale repartis selon le taux de l'albumine.....	74
Figure 47: La survie des patients MM+ atteinte rénale repartis selon le taux de la β 2microglobulinémie.....	75

Liste Des Tableaux

Tableau 1: Propriétés des différentes immunoglobulines.....	3
Tableau 2: Critères diagnostiques des gammopathies monoclonales IMWG.....	21
Tableau 3: Classification de Durie et Salmon.....	22
Tableau 4: Classification d'International Staging System (ISS).....	23
Tableau 5: Classification révisée de l'ISS.....	23
Tableau 6: Les principaux composants de l'urine.....	29
Tableau 7: Les différents dépôts glomérulaires d'immunoglobulines au cours des gammopathies monoclonales.....	34
Tableau 8: Caractéristiques phénotypiques de la population étudiée.....	44
Tableau 9: les valeurs normales des différents paramètres.....	46
Tableau 10: les fréquences de profession chez les MM+ atteinte rénale et MM- atteinte rénale.....	49
Tableau 11: Les antécédents personnels et familiaux chez les patients MM+ atteinte rénale et chez les patients MM- atteinte rénale.....	50
Tableau 12: Comparaison des motifs de consultation chez les patients MM+ atteinte rénale et MM- atteinte rénale.....	51
Tableau 13: Isotype du CM chez les patients MM+ atteinte rénale et MM- atteinte rénale.....	52
Tableau 14: Répartition des patients MM+ atteinte rénale et MM - atteinte rénale selon la classification de l'ISS.....	53
Tableau 15: Répartition des patients MM+ atteinte rénale et MM - atteinte rénale selon la classification de Salmon et Durie.....	54
Tableau 16: Répartition des patients MM + atteinte rénale selon le type de PBJ.....	56
Tableau 17: Répartition des patients MM+ atteinte rénale selon la créatinémie.....	61
Tableau 18: Le délai de normalisation de la fonction rénale chez les patients MM + atteinte rénale.....	62
Tableau 19: Le délai de l'amélioration de la fonction rénale chez les patients MM+ atteinte rénale.....	63
Tableau 20: Le délai de l'aggravation de la fonction rénale chez les MM +atteinte rénale.....	63
Tableau 21: La fréquence des patients MM+ atteinte rénale selon le recours à la dialyse.....	64
Tableau 22: Distribution selon l'âge et le sexe dans différentes séries de manifestations rénales et MM.....	76
Tableau 23: Résultats du myélogramme dans différentes séries.....	77
Tableau 24: Fréquence de l'hypercalcémie selon différentes études.....	77
Tableau 25: Fréquence de syndrome anémique dans différentes études.....	78
Tableau 26: Variation en fonction des différents isotopes.....	79
Tableau 27: Classification de Durie et Salmon selon une autre étude.....	79
Tableau 29: Fréquence de l'hypoalbuminémie dans différentes séries d'études.....	80

Introduction

Le myélome multiple (MM) est une hémopathie maligne d'étiologie inconnue.

C'est le second cancer hématologique le plus fréquent après le lymphome non hodgkinien et qui représente 10 % des hémopathies malignes (kyle et al, 2005) et environ 2% de tous les décès liés au cancer (D.Smith, 2013). Il touche principalement la population âgée avec un sexe ratio de 1,5/1. L'incidence mondiale du myélome varie en fonction de la race et de localisation géographique (Anne Cairoli et al, 2013) elle est de 4 pour 100 000 pour l'homme et de 2,5 pour 100 000 pour la femme (Bray et al, 2013).

Il est caractérisé par une prolifération plasmocytaire siégeant classiquement dans la moelle osseuse (MO) et induisant une surproduction d'immunoglobulines monoclonales. Cette affection est aussi appelée maladie de Kahler du nom du médecin autrichien, Otto Kahler (1849–1893), qui était le premier à publier la description en 1889 (Armoiry X, et al, 2007).

Le MM se retrouve dans le spectre des dyscrasies plasmocytaires, qui commence par une gammopathie monoclonale (GM) de signification indéterminée (GMSI) à la leucémie des cellules plasmatiques et au myélome extra-médullaire. Il est associé à une morbidité significative en raison de sa destruction d'organes finaux (Dickran, 2016).

Bien que la maladie reste essentiellement incurable (Dr Christoph et al, 2015) des améliorations ont été apportées au traitement du MM au cours des deux dernières décennies. Ces derniers ont transformé l'histoire naturelle de la maladie menant à des durées de survie plus longues (Dickran, 2016).

L'atteinte rénale au cours du MM est fréquente. Son incidence varie de 30 à 50 % selon les séries. La tubulopathie myélomateuse est la complication la plus fréquente, plus rarement, il s'agit d'une amylose de type AL ou d'une glomérulosclérose nodulaire. Cette complication rénale peut être déclenchée ou aggravée par une déshydratation, une infection, un traitement médicamenteux ou encore une hypercalcémie, compliquant la prise en charge des patients et aggravant souvent le pronostic. C'est une cause majeure de morbi-mortalité chez les patients atteints de MM (C. E. DeSantis et al, 2014).

L'objectif de notre étude est d'analyser les caractéristiques épidémiologiques, clinico-biologiques et évolutives de l'atteinte rénale au cours du MM ; étudier les facteurs prédictifs et de déterminer à partir des courbes de survies les facteurs de mauvais pronostic au cours de l'évolution du MM avec atteinte rénale chez des patients suivi en unité d'immunologie l'UHU Hassiba Ben Bouali Blida.

REVUE DE LA LITTÉRATURE

Chapitre I :

Myélome Multiple

Partie A : Rappel sur les immunoglobulines

1. Définition

Les immunoglobulines (Ig) sont des glycoprotéines présentes dans le plasma, les liquides extra vasculaires, les sécrétions. Elles ont une activité anticorps (Ac) c'est à dire un pouvoir de liaison spécifique avec le déterminant antigénique qui a provoqué leur formation. Elles sont produites par les plasmocytes. Outre leur fonction Ac spécifique, les Ig sont caractérisées par leur très grande hétérogénéité. Elles forment une vaste famille dont les membres sont doués de propriétés biologiques diverses en plus de la fonction Ac. On les regroupe en 5 classes principales : IgG, IgA, IgM, IgD, IgE, par ordre de concentration décroissante dans le sérum humain normal (voir tableau 1). (P. Letonturier, 2007)

2. Structure générale des immunoglobulines

Toutes les Ig ont un modèle de base commun. Elles ont grossièrement une forme en Y et comportent toutes quatre chaînes polypeptidiques groupées en deux paires de taille égale :

- d'une part deux chaînes lourdes dites H (heavy)
- d'autre part deux chaînes légères dites L (light)

Les chaînes lourdes sont unies entre elles par un ou plusieurs ponts disulfures. Les chaînes légères sont unies aux chaînes lourdes par un pont disulfure très proche de l'extrémité carboxy terminale.

Chaque chaîne comporte deux parties : une partie constante C terminale et une partie variable N terminale. (P. Letonturier, 2007)

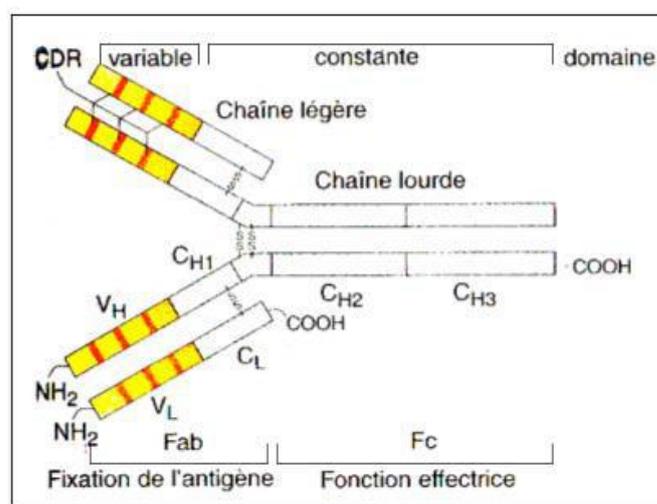


Figure 1: Structure des immunoglobulines (G.-R. Burmester et al, 2005)

3. Classes et sous-classes des immunoglobulines

Tableau 1: Propriétés des différentes immunoglobulines. (P. Letonturier, 2007)

	IgG	IgA	IgM	IgE	IgD
Chaines lourdes	Gamma γ	Alpha α	Mu μ	Epsilon ϵ	Delta δ
Sous-classe	IgG1, IgG2, IgG3, IgG4	IgA1, IgA2			
Poids moléculaire (KDa)	150	Entre 150 et 400	950	190	185
Localisation	Sang	Sécrétion des muqueuses	Lymphocytes B, sang	Basophiles mastocytes	Lymphocytes B
Rôle	Neutralisation des toxines, bactérie et virus	Agglutination neutralisation des bactéries et virus	Agglutination voie classique du complément	Allergie, neutralisation des parasites	Activation des lymphocytes B

4. L'immunoglobuline monoclonale

Une Igm se caractérise par l'augmentation sélective d'une seule espèce moléculaire d'Ig sérique et/ ou urinaire, sa synthèse est causée par la prolifération incontrôlée d'un clone unique de LB. Elle est constituée soit d'une seule classe de chaîne lourde et d'un seul type de chaîne légère, soit de chaînes légères isolés d'un seul type, soit beaucoup plus rarement de fragments de chaînes lourdes d'une seule classe. D'une manière générale, la structure d'une Igm est normale, ce qui est anormale c'est sa production excessive. Sa présence n'est pas systématiquement synonyme de malignité.

A la différence des Ig physiologiques les Igm possèdent un caractère homogène, cette homogénéité est révélée à l'électrophorèse des protéines et elle est reflétée par les critères suivants (Ifrah N, 2006). :

- **L'identité de charge électrique**

Les molécules d'Igm ayant la même structure primaire, la même séquence d'acide aminé, leur charge électrique globale est donc équivalente. Il en résulte une mobilité électrophorétique homogène, objectivée par une bande étroite sur le support de migration ou un pic étroit sur le tracé à l'électrophorèse. (Ifrah N, 2006).

- **L'identité structurale**

La population d'Igm 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'immunoélectrophorèse ou d'immunofixation. (Ifrah N, 2006).

- **L'identité immunologique**

L'ensemble des Igm ont les mêmes déterminants iso-, allo- et idiotypiques. Elles possèdent donc la même activité anticorps, mais celle-ci n'est pas recherchée (Ifrah N, 2006).

Partie B : Myélome Multiple

1. Définition

Le MM ou maladie de Kahler est une hémopathie maligne caractérisée par une prolifération monoclonale de plasmocytes. Elle s'accompagne de la sécrétion d'une Igm complète ou incomplète, et de lésions osseuses qui apparaissent d'emblée ou au cours de l'évolution de la maladie (Delmer, 1996), (Harouseau, 1992).

2. L'historique

Bien que le MM été une maladie très ancienne, le premier cas bien documenté a été la deuxième patiente décrite par Samuel Solly en 1844 (Solly, 1844).

- Cette femme de 39 ans, Sarah Newbury, a développé l'asthénie et des douleurs osseuses à partir de plusieurs fractures. A l'autopsie, 4 ans après l'apparition de symptômes, la MO a été trouvée remplacée par des substances rouges très semblables à celles de l'autopsie de Thomas Alexander McBean. Solly pensait que le la maladie était un processus inflammatoire «Action morbide» des vaisseaux sanguins
- Le cas le plus connu de MM est celui de Thomas Alexander McBean, «un commerçant hautement respectable» de Londres en 1850, 45 ans d'âge. Il avait développé une asthénie et avait noté que son « linge de corps était raidi par son urine (Kyle, 2000).
- M. McBean a excrété une grande quantité de protéine (Robert et al, 2011). Les caractéristiques de cette protéine ont été reconnues par le Dr William Macintyre, et par la suite les échantillons d'urine de M. McBean ont été étudiés en détail par Henry Bence Jones, un pathologiste chimiste bien connu qui a confirmé les résultats de Macintyre (Philos Trans et al, 1848).
- La maladie a été rarement rencontrée jusqu'en 1889, lorsque le fameux rapport de Dr Otto Kahler a été publié sur le cas de Dr Loos qui a survécu pendant 8 ans en dépit d'une chimiothérapie insuffisante (Waldeyer et al, 1875).
- En 1922, Bayne-Jones et Wilson ont identifié deux groupes distincts de la protéine Bence Jones (PBJ) (Bayne –Jones et al, 1922) mais une relation entre la PBJ et les protéines sériques du MM n'a pas été démontrée jusqu'en 1956 par les deux chercheurs Korngold et Lipari (Komgold L et al, 1956).
- La découverte majeure a été la découverte que les chaînes légères d'une protéine de myélome IgG sérique et la PBJ de l'urine du même patient étaient identiques (Edelman GM et al, 1962).

3. L'épidémiologie

3.1. Incidence et fréquence

Le taux d'incidence standardisé sur la population mondiale est de 4 pour 100 000 l'homme, et de 2,5 pour 100 000 chez la femme (Bray *et al*, 2013).

L'incidence annuelle moyenne du MM en Europe est de 6/100 000/an (Anne *et al*, 2013).

En France ; considérant les deux sexes, le MM est classé parmi les cinq plus fréquents sous-types d'hémopathie maligne en 2012 myélome/plasmocytome (4900 cas incidents). (Anne *et al*, 2013).

En Tunisie la fréquence du MM est de 0,9 % chez les hommes et de 1,2 % chez les femmes entre 2003 et 2005.

En Lybie la fréquence du MM est de 1% chez les hommes et de même chez les femmes entre 2003 et 2005.

En Algérie la fréquence est de 0,2% chez les hommes et 0,3% chez les femmes entre 2003 et 2007 (D. Forman *et al*, 2014).

L'incidence du MM augmente en fonction de l'âge, elle atteint jusqu'à 46/100 000/an chez les patients ≥ 75 ans, et seuls 37% des patients ont moins de 65 ans au diagnostic (Anne *et al*, 2013).

3.2. Age de survenue :

L'âge médian des patients au moment du diagnostic est compris entre 63 et 70 ans (Institut national du cancer, 2013) moins de 2 % des patients étant touchés avant 40 ans (Armoiry *et al*, 2007).

3.3. Mortalité :

Dans l'Union européenne, le nombre de nouveaux cas de MM diagnostiqués chaque année est estimé à 33 000, avec environ 20 000 décès annuels dus à la maladie (Ferlay *et al*, 2013). Cependant en France, il a été rapporté que 5000 nouveaux cas et 2300 décès se produisent chaque année (Eleutherakis-Papaiakovou *et al*, 2007), (D. Alexander *et al*, 2007), (Institut National du Cancer, 2010).

4. Facteurs étiologiques

Le MM est une pathologie multifactorielle ; plusieurs facteurs ont été incriminés dans l'émergence d'un clone plasmocytaire malin.

4.1. Facteurs génétiques :

Beaucoup d'anomalies chromosomiques ont été identifiées dans la pathogénie du MM : translocations, délétions et anomalies de nombre.

Les translocations sont de loin les plus fréquentes, en particulier celles impliquant la région chromosomique 14q32. Pour la plupart des auteurs, elle est retrouvée chez 73% des patients atteints de MM (BATAILLE, 1999).

Les délétions concernent surtout les chromosomes 13 et 17. La délétion du bras long du chromosome 11 entraîne des mutations au niveau du gène p53. Ces mutations ont longtemps été considérées comme importantes dans la pathogénie du MM.

En réalité, elles sont rarement observées sauf au stade terminal de la maladie (OWEN *et al.*, 1997). Par contre, les délétions mono-alléliques du chromosome 13 atteignent souvent le gène du rétinoblastome (RB 1). Elles constitueraient un événement fréquent et précoce dans la pathogénie du MM (BERENSON JAMES .2001).

4.2. Facteurs environnementaux :

4.2.1. Agents chimiques :

Plusieurs études ont examiné la relation existant entre l'exposition à certains agents chimiques et le développement d'un MM. Il existe ainsi diverses professions augmentant le risque de survenue d'un MM. Les principales sont :

- Les secteurs d'activités impliquant le benzène (LUNDBERG, 1998).
- Les professions qui impliquent l'utilisation des pesticides : les professions agricoles ; les solvants organiques et produits chimiques (BERGSAGEL P. L.1995).

4.2.2. Agents physiques

Les radiations ionisantes : des études effectuées sur des survivants de Hiroshima et Nagasaki ont montré une augmentation de l'incidence. De même, une étude effectuée chez des employés de centrales nucléaires aux USA montrait une augmentation de l'incidence avec 85 décès imputables au myélome pour 100.000 employés.

Les rayonnements électromagnétiques : leur rôle dans la survenue du MM n'est pas encore élucidé (R. A Kyle *et al*, 1999).

4.2.3. Agents infectieux

Une étude a montré que les sujets VIH positif ont un risque de développer l'affection 4 à 5 fois plus élevé que les sujets VIH négatif. Des études récentes lient le développement du MM à une infection par l'herpès virus humain 8 (HVH 8) (HJAIGRIM *et al*, 1998).

4.3. Autres facteurs étiologiques

Les stimulations antigéniques chroniques joueraient aussi un rôle important car favorisent l'éclosion d'un clone plasmocytaire insensible aux facteurs de régulation de l'immunité (Letonturier, 2007).

La prise d'alcool, l'obésité et le tabac. Le MM est donc probablement une affection multifactorielle qui résulterait de l'expansion d'un clone de plasmocytes après que plusieurs mutations induites par des facteurs environnementaux aient altéré son matériel génétique (Delmer, 1996).

5. Physiopathologie

5.1. Origine de la cellule tumorale myélomateuse :

La nature exacte de la cellule à l'origine du MM reste mal connue. Elle est vraisemblablement, comme c'est le cas pour de nombreuses tumeurs B, centrogerminative ou post-centrogerminative, c'est-à-dire postérieure aux événements de mutations somatiques, de sélection et de commutation isotypique (S.Barillé-Nion *et al*, 2003). En effet, la protéine MC impliquée est en général une IgG (60% des cas) ou une IgA (20% des cas), seulement très rarement une IgD (1 à 2 % des cas) et exceptionnellement une IgM. L'expression d'une Ig commutée constitue un argument fort en faveur du caractère post centrogerminatif de la cellule (J. Feuillard *et al*, 2000).

La cellule à l'origine du MM présente une (ou plusieurs) anomalie(s) dans son génome, mais reste apte à migrer dans la MO et à se différencier en plasmocyte sécrétant une Ig. Il existe, chez un même patient, des populations de cellules myélomateuses de différents degrés de maturité. Il est probable que la fraction plus immature de ces cellules, qui est la fraction proliférante, soit capable d'auto renouvellement et soit ainsi responsable de l'expansion du clone malin. L'existence d'un stade plasmoblastes hautement proliférants au cours de la différenciation plasmocytaire physiologique est en faveur de cette hypothèse (G. Jego *et al*, 1999). Ainsi, la majorité des cellules myélomateuses ne constituent pas un compartiment de cellules tumorales prolifératives mais un compartiment d'accumulation de cellules plasmocytaires matures, alimenté par un petit compartiment de cellules tumorales prolifératives immatures (plasmoblastes).

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

Finalement, les étapes d'apparition du myélome pourraient être la stimulation antigénique, la sélection d'un clone anormal, l'expansion de ce clone et la progression vers la malignité à la suite d'événements génétiques comme l'activation d'oncogènes (G. Jego *et al*, 1999).

5.2. Oncogenèse :

Le MM est précédé par un état « prémyélomateux indolent » (99 % des cas) nommé GM de signification indéterminée (GMSI) et/ou par un plasmocytome solitaire osseux (M. Hallek et al, 1998).

En effet le MM serait l'étape ultime d'un processus impliquant des mutations génétiques successives. La première étape serait la translocation du gène des chaînes lourdes des Ig situé sur le chromosome 14 (locus IgH). Au stade GMSI, on s'aperçoit que 50% des patients présente une translocation du chromosome 14 lors du diagnostic.

Dans le cas des GMSI, un pic monoclonal modéré est constaté sans aucun signe clinique, radiologique ou biologique, il est décelé en général de façon fortuite, à l'occasion d'une prise de sang, chez 3 à 4 % de la population générale après 50 ans (Harousseau, S et al, 2002).

L'évolution vers un myélome est de l'ordre de 1 % par an. Ainsi à 25 ans de suivi, 1/4 des patients développeront un MM. L'évolution du stade GMSI à celui de MM est la conséquence de mutations successives des cellules tumorales. Il s'agit de phénomènes oncogéniques impliquant plusieurs gènes tels que le gène RAS, Rb, p53 et les gènes myc ou encore bcl2 dont la mutation, la perte ou la surexpression favorisent l'activation des plasmocytes. Les anomalies chromosomiques ou mutations génétiques observées au sein du MM sont des facteurs pronostiques (J. Kuipers et al, 1999).

5.3. Interaction des cellules tumorales avec leur environnement :

Au sein de la MO un réseau complexe d'interactions s'organise.

Les cellules du microenvironnement communiquent entre elles avec des contacts cellulaires et par l'action de cytokines et de facteurs de croissance, et permettent de recruter les plasmocytes. Ces derniers influencent à leur tour l'environnement afin de leur assurer une survie et une prolifération optimale. Cliniquement, cette interaction se manifeste par des lésions osseuses, qui sont un des signes cliniques majeurs du MM. Les facteurs de croissance et les cytokines vont donc permettre la progression du clone tumoral par l'intermédiaire de leur récepteur membranaire spécifique (récepteurs tyrosine kinases, récepteurs aux cytokines).

Ces facteurs sont produits de façon autocrine par les cellules de MM ou de façon paracrine par les cellules du microenvironnement (Figure 2) (P. L. Bergsagel et al, 1996).

Physiologiquement, L'IL-6 est le facteur de différenciation des LB en plasmocytes. Lors du MM cette IL est synthétisée par les cellules stromales, les ostéoclastes et les ostéoblastes mais aussi par les cellules plasmocytaires elles-mêmes. Cette IL permet l'activation de plusieurs voies de signalisation impliquées dans la protection contre l'apoptose et dans l'induction de la prolifération. Le $TNF\alpha$, l'IL-1b, le $TGF\beta$, le GDF-15 et le VEGF entrent aussi dans ces voies de signalisation (J. Corre et al, 2012).

Les cellules tumorales prolifèrent donc en contact étroit avec les cellules du microenvironnement de la MO, notamment avec les cellules souches mésenchymateuses (CSM). Le GDF 15, un facteur de croissance de différenciation, est surexprimé par ces CSM. Il augmente significativement la survie des cellules myélomateuses.

Le GDF15 active, par phosphorylation d'Akt, la voie de signalisation PI-3K/Akt et permet la prolifération des cellules responsables de la maladie. La survie et la prolifération des cellules de MM induites par les différents facteurs de croissance et cytokines passent par 4 voies de signalisation : la voie JAK/STAT, la voie PI-3K/Akt, la voie des MAPK et la voie NF -Kb. Chacune de ces voies est une cible thérapeutique potentielle (B. Bruno et al, 2005).

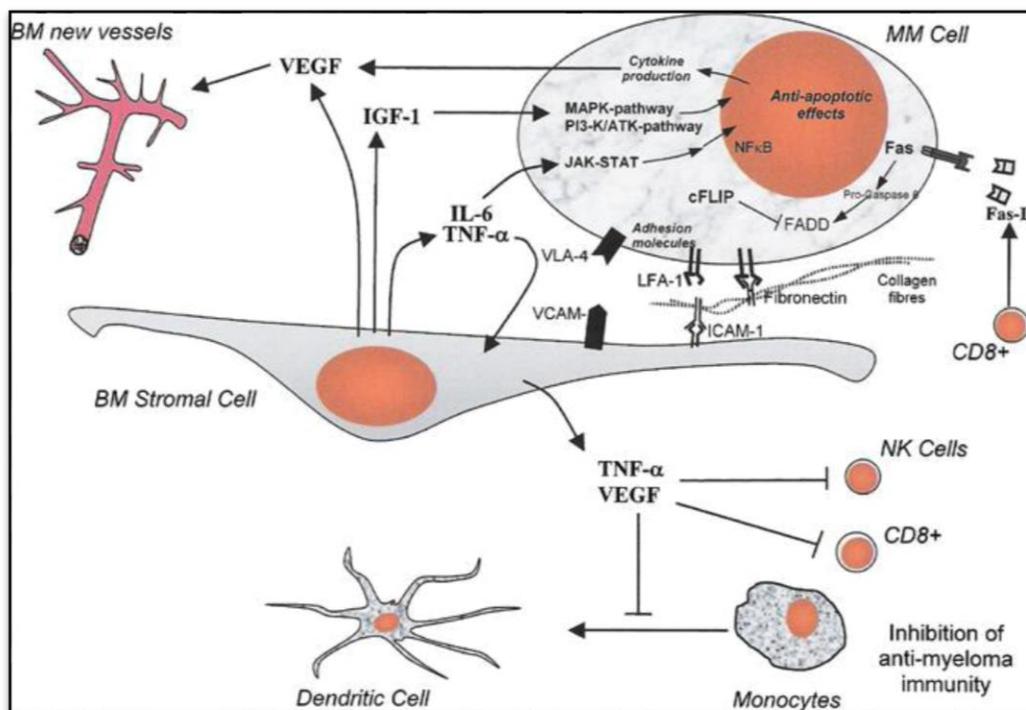


Figure 2: Interactions entre les cellules du MM et le micro environnement médullaire.

(B. Bruno et al, 2005)

6. Les conséquences cliniques et leur physiopathologie

Le comportement clinique de MM varie énormément d'un malade à l'autre. Ces différences sont en partie expliquées par les anomalies chromosomiques des cellules tumorales mais d'autre part de nombreuses questions restent inexpliquées et notamment les causes de cette maladie (Anne et al, 2013).

6.1. Découverte fortuite :

Le diagnostic de myélome est évoqué le plus souvent chez des patients asymptomatiques (près d'un tiers des cas), par exemple lors d'un bilan biologique révélant une anémie normochrome normocytaire arégénérative, une augmentation de la vitesse de sédimentation (liée à l'anémie et/ou au pic monoclonal), une dysglobulinémie monoclonale à l'électrophorèse des protéines sériques, plus rarement une hypercalcémie, une IR, une hypoalbuminémie ou une protéinurie (Kyle .1860), (Riccardi A et al, 1991).

6.2. Altération de l'état général :

Lorsque le myélome est symptomatique, c'est souvent l'altération de l'état général (asthénie notamment) et les douleurs osseuses qui dominent le tableau clinique. La faiblesse et la fatigue peuvent être une plainte majeure. Cela est souvent dû à une anémie.

6.3. Douleurs osseuses :

Elles sont présentes au diagnostic chez 70 % des patients. L'infiltration plasmocytaire s'accompagne d'une résorption ostéoclastique très augmentée mais surtout d'une inhibition profonde de la fonction reconstructrice osseuse des ostéoblastes (Raje N et al, 2011).

Les douleurs se développent rapidement, elles peuvent être à un endroit précis ou diffus. La douleur du dos s'aggrave avec les mouvements du rachis lombaire et elle irradie typiquement dans le bas du dos ou vers les fesses. Le site de fracture spontanée le plus fréquent est le rachis (55 à 70 % des cas), particulièrement lombaire et thoracique bas. Les autres sites fréquents de fracture incluent le fémur, le bassin, les côtes et l'humérus. Les lésions osseuses sont la cause majeure de morbidité dans le myélome (Lecouvet FE et al, 1997).

- **Immunophysiopathologie :**

Une étude récente, a permis de montrer que les cellules myélomateuses produisent une hormone appelée «hepatocyte growth factor» (H.G.F.). Cette hormone induit une sécrétion d'IL qui favorise la formation ostéoclastique et inhibe l'activité ostéoblastique (D Bouscary et al 2003).

En effet, les plasmocytes stimulent la sécrétion de cytokines activatrices des ostéoclastes, telles que les IL : IL-6, l'IL-1, le Tumor Necrosis Factor TNF- β , ou encore les Macrophage Protein Inflammatoire (MIP-1a, MIP-1b). De plus, il existe une dérégulation du système RANK-RANK ostéoprotégérine (système essentiel dans l'activation et la différenciation des ostéoclastes) (K. Sfridaki et al, 2011).

Le récepteur RANK est présent à la surface des ostéoclastes et appartient à la famille des récepteurs au TNF. L'agoniste de ce récepteur RANK est le RANK-L (RANK-ligand), protéine exprimée et libérée par les ostéoblastes et par les lymphocytes T .L'activation du récepteur RANK induit la maturation et l'activation des ostéoclastes et provoque une résorption osseuse contribuant à l'apparition de l'ostéoporose (figure 3). L'ostéoprotégérine, appelée OPG, également sécrétée par les ostéoblastes, est une protéine soluble qui joue le rôle de récepteur-piège pour le RANK-L (c'est-à-dire que RANK-L se fixe à OPG et est ainsi neutralisé) (D Bouscary et al, 2003).

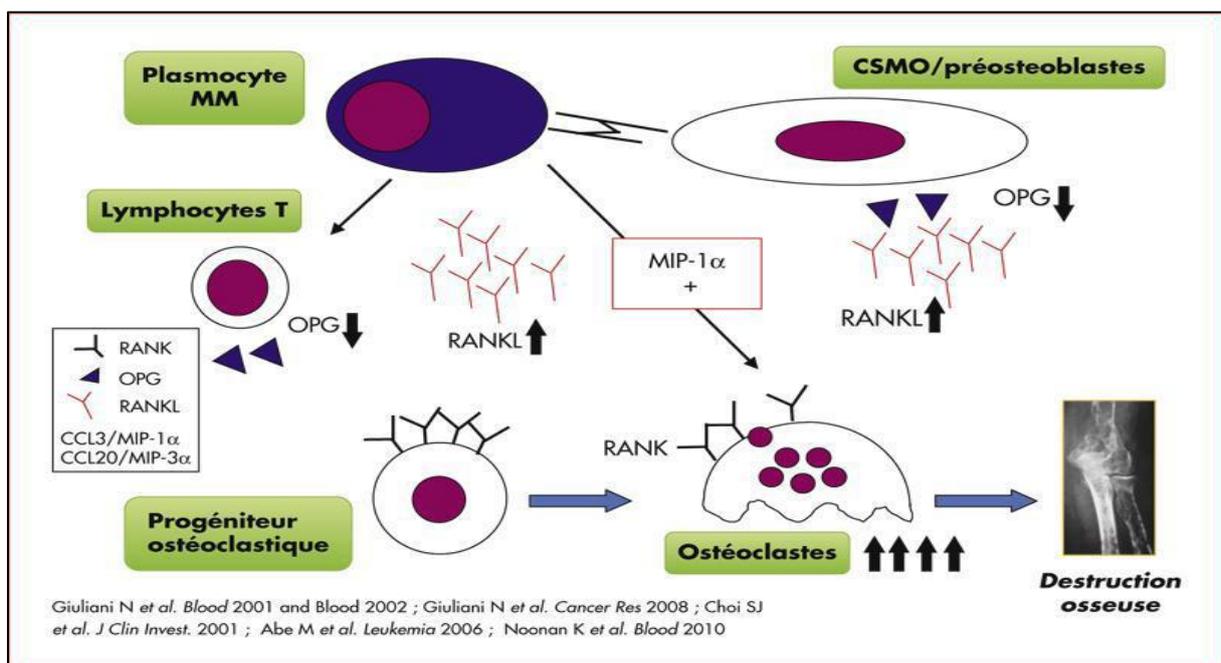


Figure 3: Physiopathologie de l'activation ostéoclastique au cours du MM

(D Bouscary et al, 2003)



Figure 4: Radiographie montrant une ostéolyse étendue de l'extrémité proximale de l'humérus.

(Callander NS et al, 2001)

6.4. Syndrome anémique :

Un syndrome anémique (asthénie, pâleur, tachycardie, dyspnée d'effort) est un motif de découverte fréquent de la maladie [\(Ludwig et al, 2007\)](#).

L'anémie est normocytaire normochrome arégénérative. Elle est présente au moment du diagnostic, chez environ 70% des patients atteints de MM symptomatique et se produit dans presque tous les patients au cours de leur maladie. L'anémie hémolytique est rare chez les patients atteints de myélome [\(Blade J et al, 1998\)](#).

- **Physiopathologie :**

Elle a souvent une origine multifactorielle : infiltration médullaire, insuffisance rénale (IR), carence d'apports. Cependant une étude belge indique que le mécanisme de l'anémie dans le MM relève surtout d'un défaut de production de globules rouges. Ce défaut de production est consécutif à une baisse de la sécrétion d'érythropoïétine. Pour d'autres auteurs, les cellules NK présentes dans la moelle des sujets myélomateux et l'interféron peuvent entraîner une diminution de la croissance des précurseurs érythroïdes [\(F. Silvestris et al, 2002\)](#).

6.5. Syndrome d'hypercalcémie :

Une hypercalcémie (≥ 11 mg/dl) est observée chez 10 à 15% des patients au moment du diagnostic. Elle peut se développer à tout moment au cours de la maladie. Les symptômes comprennent faiblesse, fatigue, polydipsie, polyurie, constipation, anorexie, nausées, vomissements, confusion, stupeur ou coma (Annesley TM et al, 1982).

- **Immunophysiopathologie :**

L'hypercalcémie est principalement due à l'augmentation de la résorption osseuse liée à l'hypersécrétion locale par le clone plasmocytaire de cytokines pro-inflammatoires entraînant une ostéolyse. Cependant pour certains auteurs le peptide apparenté à la parathormone (PTHrP) jouerait un rôle dans l'aggravation de cette hypercalcémie. En effet, comme la parathormone, il stimule localement la résorption osseuse en synergie avec les cytokines telles que l'interleukine 6, le TNF. Le PTHrP peut également majorer l'hypercalcémie en diminuant l'excrétion calcique urinaire (Korbet SM et al, 2006).

6.6. Atteintes neurologiques :

Il s'agit le plus souvent d'une polyneuropathie sensitive plus ou moins associée à des douleurs de type neuropathique (Blade J et al, 2005).

La radiculopathie est la complication neurologique la plus fréquemment observée. Elle survient chez moins de 5% des patients atteints de MM (Dispenzieri A et al, 2003).

- **Physiopathologie :**

Les compressions médullaires et radiculaires sont essentiellement liées au tassement vertébral et/ou à l'épidurite, plus rarement à l'infiltration leptoméningée ou à un hématome (Dispenzieri A et al, 2005).

Des atteintes des nerfs périphériques peuvent également s'observer. Elles peuvent être d'origine iatrogène (traitement par thalidomide ou bortézomib) ou liées à d'autres étiologies, notamment dans le cadre d'une amylose AL (Blade J et al, 2005).

6.7. Syndrome infectieux :

Les infections sont fréquentes chez les patients atteints de MM, elles sont présentes au diagnostic chez environ 10 % des cas et elle demeure la première cause de décès (dans 20 à 50 % des cas) (Blade J *et al*, 2005).

L'infection se manifeste souvent par une pneumonie, une septicémie ou une méningite. *Streptococcus pneumoniae* et les organismes Gram négatif sont les causes les plus fréquentes (Kyle RA *et al*, 1974).

Les infections récidivantes à pneumocoques restent une circonstance de découverte classique et grave (Paradisi F *et al*, 2001). Les localisations les plus fréquentes sont pulmonaires (Blade J *et al*, 2005).

- **Physiopathologie :**

La prolifération s'accompagne d'une inhibition de la lymphopoïèse B monoclonale avec pour conséquence une diminution du taux des Ig polyclonales et une susceptibilité accrue aux infections bactériennes (R. M. Hargreaves *et al*, 1995).

Cette diminution des LB est secondaire à l'action inhibitrice de certains lymphocytes T et des cellules NK sur la différenciation lymphocytaire. Pour d'autres auteurs l'origine est multifactorielle. Elle associe en plus du déficit de la synthèse, un hyper catabolisme des Ig et une diminution des fonctions anti-infectieuses des cellules de l'immunité à médiation cellulaire (F. Paradisi *et al*, 2001).

6.8. Les hémorragies

Elles sont rares et peuvent être en rapport avec un syndrome d'hyperviscosité au cours duquel l'IgM entraîne un tableau de thrombopathie fonctionnelle par inhibition des fonctions plaquettaires (A. De Gramont *et al*, 1990).

6.9. Complications thromboemboliques :

Elles intéressent 3 à 10 % des patients et sont multifactorielles mais surtout liées à l'utilisation des IMiD (drogues immunomodulatrices) (Ghobrial IM *et al*, 2003).

6.10. Syndrome d'insuffisance rénale :

L'IR est multifactorielle (PBJ, hypercalcémie, déshydratation, iatrogénie) et de type tubulaire, à la différence de l'amylose AL où le profil est glomérulaire (Dimopoulos MA *et al*, 2008).

6.11. Modifications biochimiques :

L'hyperviscosité sanguine est due à une hyperprotidémie secondaire à la sécrétion des taux importants d'Ig (J. Beaudreuil *et al*, 1996).

L'hypoalbuminémie est due à l'action de l'IL 6 qui inhibe un facteur nucléaire qui devait normalement induire la transcription de gènes codant pour la synthèse de l'albumine au niveau des hépatocytes.

De même l'augmentation des taux de la protéine C réactive (CRP) s'explique par la stimulation par l'IL 6 d'un facteur nucléaire dénommé NF-IL 6. Ce facteur entraîne la transcription des gènes codant pour la synthèse de protéines de la phase aiguë de l'inflammation telles que la CRP (B. Klein *et al*, 1991).

7. Diagnostic

7.1. Diagnostic clinique :

- **Douleurs et fractures osseuses.**
- **Infections.**
- **Anémie :**

Une Anémie, avec un taux d'hémoglobine (Hb) inférieur à 10 g/dl ou plus de 2 g/dl en-dessous de la limite inférieure normale.

- **Hypercalcémie :**

Une hypercalcémie, supérieure à 2,75 mmol/L (soit 110 mg/L) ou supérieure à 0,25 mmol/L au-dessus de la limite supérieure normale.

- **Insuffisance rénale :**

Une atteinte Rénale, avec une créatininémie supérieure à 175 µmol/L (soit 20mg/L).

- **Complications neurologiques**
- **Autres complications :**

Un syndrome d'hyperviscosité.

Enfin, environ 15 % des patients atteints d'un MM développent une amylose dont les complications incluent l'insuffisance cardiaque, l'IR et les neuropathies, et majorent le risque de toxicité liée au traitement par chimiothérapie à base d'anthracyclines, stéroïdes ou thalidomide (Smith A *et al*, 2006).

7.2. Diagnostic biologique :

7.2.1. Hémogramme :

L'hémogramme est parfois de faible apport diagnostique, les valeurs mesurées pouvant être tout à fait normales. En cas de perturbations, une anémie généralement normocytaire et normochrome est retrouvée. La présence d'hématies agglutinées à la cytologie, dites « en rouleaux », est souvent évocatrice d'un myélome. La leuconéutropénie et la thrombopénie sont fréquentes au cours de l'évolution (X. Armoiry et al, 2005).

7.2.2. Myélogramme :

Cet examen est réalisé de façon systématique et rapporte alors une plasmocytose médullaire souvent dystrophique. Quantitativement, elle constitue un critère diagnostique majeur au-delà de 30 % des éléments nucléés, et mineur pour des valeurs situées entre 10 et 30 % des cellules nucléées, la valeur normale étant inférieure à 2 %. Qualitativement, les anomalies sont l'asynchronisme de maturation nucléocytoplasmique et l'existence d'un taux élevé de plasmoblastes parfois binucléés (X. Armoiry et al, 2005).

7.2.3. Vitesse de sédimentation :

L'augmentation de la vitesse de sédimentation, toujours supérieure à 50 mm et souvent supérieure à 100 mm en l'absence de contexte inflammatoire et infectieux évident, est très évocatrice. L'augmentation est liée à la sécrétion de l'IgM, mais la vitesse de sédimentation peut être normale en cas de sécrétion uniquement de chaînes légères ou en cas de myélome non sécrétant (X. Armoiry et al, 2005).

7.2.4. Examens immunologiques :

7.2.4.1 Examens sériques

- **Protides totaux :**

Le taux sérique des protides totaux est souvent augmenté au-dessus de 80 g/l, sauf s'il s'agit d'un myélome avec une PBJ (X. Armoiry et al, 2005).

- **Électrophorèse des protéines sérique (EPS) :**

Une hyperprotidémie peut être retrouvée et, en cas d'excrétion d'une Ig entière, on distingue un pic étroit et symétrique de siège variable selon l'Ig concernée, le plus souvent en γ , assez fréquemment en β . Dans 20 % des cas, l'examen est négatif (X. Armoiry et al, 2005).

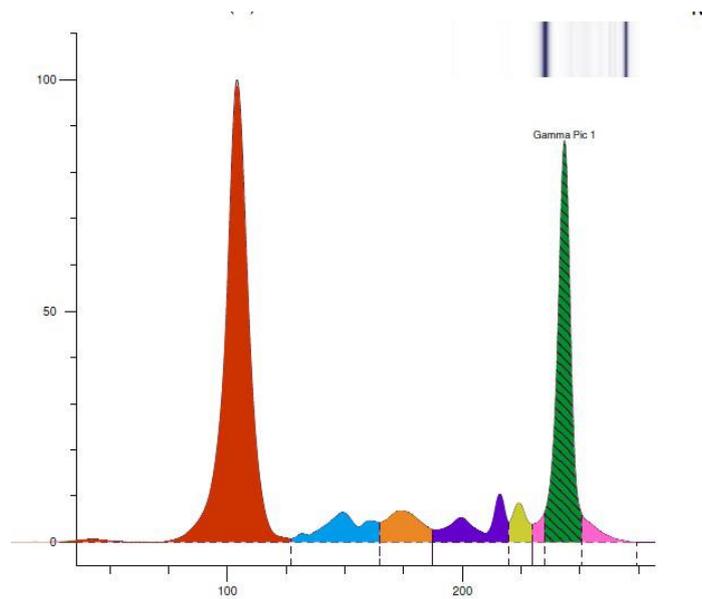


Figure 5: Un pic monoclonal à l'électrophorèse des protéines sériques en gamma (zone vert).

- **Immunofixation des protéines sériques :**

Cet examen a pour but d'affirmer l'Ig de la sécrétion en déterminant le typage de la chaîne lourde ainsi que la chaîne légère de l'Ig. Cet examen permet de classer les MM selon le typage immunochimique. On distingue ainsi le MM à : IgG (55 %) ; IgA (26 %) ; chaînes légères (14 %) ; IgD (3 %) ; non sécrétant (2 %) dont le diagnostic repose alors sur la mise en évidence de lésions osseuses et d'une plasmocytose médullaire et à IgM ou IgE dont la survenue est exceptionnelle. Ce typage sert par ailleurs de facteur pronostique (X. Armoiry *et al*, 2005).

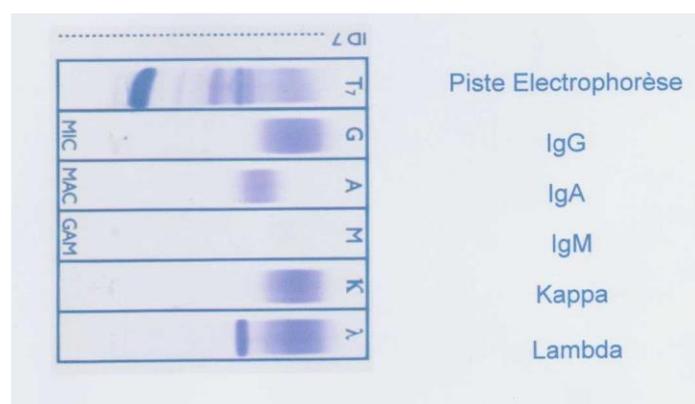


Figure 6: L'immunofixation sérique montrant un profil de dysglobulinémie à chaînes légères de type Lambda

- **Recherche de cryoglobuline :**

Les Igm peuvent se complexer soit entre elles (cryoglobulines monoclonales), soit avec d'autres Ig sériques (cryoglobulines mixtes) et précipiter au froid (X. Armoiry *et al*, 2005).

7.2.4.2 Examens urinaires

- **Recherche de protéinurie globale :**

Sur les urines de 24 heures la recherche peut être négative. Le dosage pondéral des protéinuries rend compte de la quasi-totalité des protéines, y compris les chaînes légères des Ig (X. Armoiry *et al*, 2005).

- **Électrophorèse et immunofixation des protéines urinaires (EPU) :**

L'électrophorèse identifie le type de protéines excrétées. Elle permet de retrouver une protéinurie sélective (albuminurie liée à une glomérulopathie secondaire au MM) ou non sélective (excrétion de chaînes légères). Une PBJ est souvent mise en évidence et correspond à une protéine thermosoluble qui précipite à 56 °C et se redissout à 100 °C. L'immunofixation met en lumière le caractère monoclonal de l'Ig retrouvée dans les urines. Cela ne concerne que les chaînes légères, les lourdes n'étant retrouvées que de façon exceptionnelle compte tenu de leur poids moléculaire (X. Armoiry *et al*, 2005).

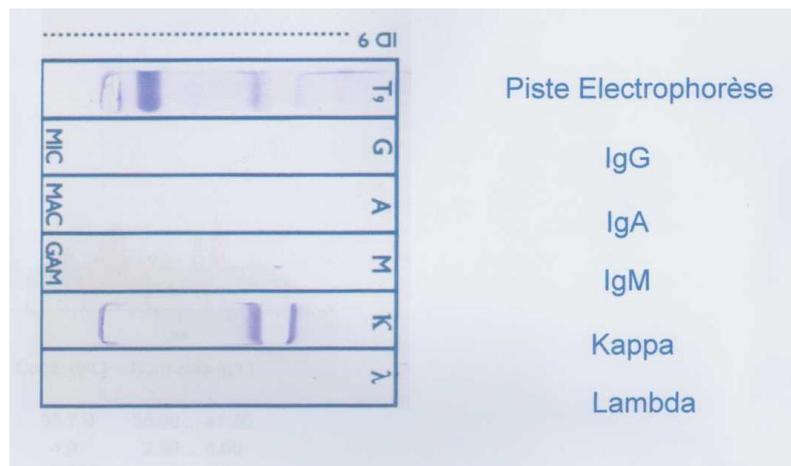


Figure 7: Protéinurie urinaire de Bence Jones de type chaînes légères kappa.

7.3. Critères diagnostiques :

Le diagnostic du MM repose sur la présence d'une plasmocytose médullaire supérieure à 10%, souvent dystrophique, ce qui le différencie de la GMSI.

En outre, les critères diagnostiques actuels distinguent MM symptomatique et MM asymptomatique, en se basant sur la présence ou l'absence d'une ou plusieurs atteintes organiques couramment désignées sous l'acronyme « CRAB » pour hypercalcémie, insuffisance Rénale, Anémie et lésions osseuses (Bone lésions) (H. Avet-Loiseau *et al*, 2002).

En 2014, l'International Myeloma Working Group (IMWG) a mis à jour ces critères. La révision principale était d'ajouter 3 biomarqueurs très spécifiques (une plasmocytose $\geq 60\%$; un ratio des chaînes légères libres (CLL) ≥ 100 ; plus d'une lésion focale d'au moins 5mm de diamètre sur l'imagerie par résonance magnétique « IRM ») à la présence d'au moins un des critères CRAB (N.B. : ratio des CLL=CLL impliquée/CLL non impliquée) (S. V. Rajkumar *et al*, 2014). Ces critères permettent un diagnostic précoce et une mise en route du traitement spécifique avant même l'apparition des signes d'atteintes organiques CRAB (R. A. Kyle, 2000).

Tableau 2: Critères diagnostiques des gammopathies monoclonales IMWG

(S. V. Rajkumar *et al*, 2014)

Gammopathie monoclonale	Atteinte organique	Signes biologiques
MGUS	Absence de critères CRAB	Ig monoclonale < 30 g/L Et plasmocytose médullaire < 10%
Myélome asymptomatique	Absence de critères CRAB	Ig monoclonale sérique ≥ 30 g/L ou urinaire ≥ 500 mg/24h et/ou plasmocytose médullaire : 10%-60% et Absence des biomarqueurs suivants de malignité : * Plasmocytose $\geq 60\%$ * Ratio des CLL ≥ 100 * > 1 lésions focales sur IRM
MM symptomatique	Présence d'au moins 1 critère CRAB	Plasmocytose médullaire $\geq 10\%$ et/ou présence d'un plasmocytome sur biopsie osseuse ou extra-médullaire. Et Présence d'une ou plusieurs des biomarqueurs suivants de malignité : * Plasmocytose $\geq 60\%$ * Ratio des CLL ≥ 100 * > 1 lésions focales sur IRM

8. Facteurs pronostiques et classifications des myélomes multiples

8.1. Classification de Durie et Salmon :

La classification la plus ancienne est celle proposée en 1975 par Salmon et Durie qui définit trois stades en fonction des taux sériques du pic monoclonal, du taux de chaînes légères urinaire, du taux de Hb, de la calcémie et de la présence de lésions osseuses. Cette classification permet notamment d'évaluer la masse tumorale et d'estimer les facteurs pronostiques. En revanche, la durée de survie des patients ne peut pas être estimée de façon précise (Bataille R et al, 1992), (Jacobson JL et al, 2003).

Tableau 3: Classification de Durie et Salmon (DURIE BG et SALMON SE, 1975)

Stade I	Absence d'anémie significative (Hb \geq 10 g/dl) Absence d'hypercalcémie (Ca ⁺⁺ \leq 120mg/l) Radiographies normales ou ne montrant qu'un plasmocytome isolé M-protéine : IgA <30 g/l, IgG <50 g/l, Bence-Jones <4 g/24h
Stade II	Aucun des critères du stade III ni du stade I
Stade III	Anémie <8,5 g/dl Calcémie >120mg/l Radiographies montrant de multiples lésions lytiques osseuses Taux élevé d'Ig monoclonale : IgG > 70 g/l, IgA >50 g/l, Ig monoclonale urinaire \geq 12 g/24 h
Sous-classification :	
A - Fonction rénale normale (créatininémie < 20 mg/L).	
B - Fonction rénale anormale (créatininémie \geq 20 mg/L).	

8.2. Classification selon l'International Staging System ISS:

En 2005, une nouvelle classification internationale dite classification ISS ou International Staging System a été publiée. Celle-ci est née de la volonté de plusieurs groupes coopérateurs internationaux d'estimer les durées de survie de patients atteints de MM (Greipp PR et al, 2005).

Ce travail a été rendu possible au moyen d'une étude de cohorte rétrospective portant sur plus de 10 000 patients atteints d'un MM entre 1981 et 2002, et issus de 17 centres, et avait pour objectifs de corrélérer près de 20 paramètres cliniques et biologiques aux durées de survie.

A l'issue de cette étude, la survie a pu être corrélée assez finement à deux paramètres biologiques : le taux d'albumine sérique et le taux de β 2m sérique (Smith A et al, 2006).

Tableau 4: Classification d'International Staging System (ISS) (Greipp PR et al, 2005)

Stade	Critères	Médiane de survie
I	Beta-2-microglobuline < 3,5 mg/l Albumine sérique \geq 3,5 g/dl	62 mois
II	Non stade I ou non stade II	44 mois
III	Beta-2-microglobuline \geq 5,5 mg/l	29 mois

Une révision de cette classification vient d'être adoptée par l'IMWG en 2015 ; elle ajoute aux anciens paramètres, le taux des lactates déshydrogénases (LDH) et 3 types d'anomalies cytogénétiques de haut risque (détectées par la technique d'hybridation in situ en fluorescence (FISH) après purification des cellules plasmatiques CD138) (tableau 5) (Palumbo A et al.2015)

Tableau 5: Classification révisée de l'ISS. (Palumbo A et al.2015)

Stade	Caractéristiques	Survie à 5 ans
I	Albuminémie \geq 35g/l ET bêta2microglobuline < 3,5 mg/l ET absence d'anomalies cytogénétiques de haut risque ET taux normal des LDH	82%
II	Ni stade I ni stade II	62%
III	bêta2microglobuline > 5,5mg/l ET présence d'anomalies cytogénétiques de haut risque [t(4 ; 14), t(14 ; 16), ou del(17p)] OU élévation des LDH	40%

9. Prise en charge thérapeutique

La prise en charge thérapeutique d'un MM dépend du caractère symptomatique ou non de celui-ci, mais également de l'âge du patient et de ses comorbidités.

En l'absence de critères CRAB, le myélome est considéré comme asymptomatique et une simple surveillance clinico-biologique est alors préconisée (A. Riccardi *et al*, 2000).

En cas de myélome symptomatique, c'est principalement l'âge qui déterminera le type de prise en charge. Les plus importantes phases du traitement sont la thérapie initiale, la greffe de cellules souches (si éligible), la consolidation /la thérapie d'entretien et le traitement de rechute (S. V. Rajkumar *et al*, 2005).

9.1. Thérapie initiale :

Plusieurs schémas thérapeutiques sont utilisés pour traiter le MM. Parmi les protocoles couramment utilisés au cours des dernières années dans le traitement du MM nouvellement diagnostiqué sont lénalidomide et dexaméthasone (Rd), bortezomib, lenalidomide, et la dexaméthasone (VRD), bortézomib, la thalidomide et la dexaméthasone (VTD), et bortezomib, cyclophosphamide, et la dexaméthasone (VCD) (S. V. Rajkumar *et al*, 2005).

Dans une étude récente menée par le Southwest Oncology Group (SWOG), la survie sans progression et la survie globale étaient significativement supérieure avec VRD par rapport à Rd (B. Durie.2015).

D'autres études ont rapporté des taux de réponses supérieurs avec VTD par rapport aux autres protocoles de doublets (P. Moreau *et al*, 2010).

Une récente étude randomisée a également constaté que le régime de triplet VTD, qui contient un inhibiteur du protéasome (bortézomib) et un agent immunomodulateur (thalidomide), est supérieur à VCD (P. Moreau *et al*, 2015).

La dexaméthasone à faible dose (40 mg une fois par semaine) préférable dans tous les régimes (Rd, VRD, VTD, VCD, etc.) afin de minimiser la toxicité et augmenter la survie globale. De même, le calendrier une fois par semaine sous-cutanée de bortézomib est préféré dans tous les régimes. Des études ont révélé que la neurotoxicité du bortézomib peut être considérablement diminuée par l'administration du bortézomib une fois par semaine au lieu de deux fois par semaine (A. Palumbo *et al*, 2014).

9.2. L'autogreffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH) :

L'autogreffe améliore la réponse et prolonge la médiane de survie globale du MM d'environ 12 mois (A. Kumar *et al*, 2003).

L'éligibilité à l'autogreffe est basée sur l'âge qui est généralement limité à 65 ans, le statut de performance et les comorbidités. Le conditionnement préféré est le mélphealan (200 mg / m²). Quatre essais randomisés ont constaté que la survie est similaire si l'autogreffe est faite tôt (immédiatement après 4 cycles d'induction) ou retardée (au moment de la rechute comme thérapie de sauvetage) (M. Attal *et al*, 2015).

9.3. Traitement d'entretien :

De nombreux essais ont été menés au cours des années testant le traitement d'entretien du MM, soit après autogreffe de CSH ou après 12 à 18 mois de la thérapie à dose standard. Toutefois, les agents utilisés étaient soit inefficaces, toxiques, ou les deux, et aucune de ces approches n'a permis un gain sur le terrain clinique. La thalidomide avait de modestes avantages sur la survie sans progression et la survie globale comme traitement d'entretien dans 2 essais randomisés mais présente les inconvénients de toxicité hématologique (A. Spencer *et al*, 2009).

Les résultats concernant le Lénalidomide à faible dose sont prometteurs en post greffe. Il prolonge la survie sans progression mais semblerait donner des cancers secondaires.

Le bortézomib a amélioré la survie sans progression et la survie globale et a montré des effets bénéfiques chez les patients à faible risque de délétion 17p (P. L. McCarthy *et al*, 2012).

9.4. Traitement de rechute :

Dans le myélome, la survenue d'une rechute survient le plus souvent dans les 3 ans suivant le diagnostic. Il faudra alors instaurer une deuxième ligne de traitement.

Si la première rémission est jugée longue (>1 an), le même schéma thérapeutique peut être envisagé lors de la rechute. Une rechute précoce justifiera l'utilisation d'une autre combinaison.

La réponse au traitement est évaluée selon les critères de réponse de l'IMWG déterminée par la quantification du CM par EPS (+/- urinaires) ou encore par le dosage sérique des CLL pour les myélomes à chaînes légères ou non sécrétant. Lorsque l'IgM n'est plus détectable dans le sérum ni dans les urines, l'affirmation de la rémission complète nécessite un myélogramme. Enfin l'évaluation de la réponse au traitement, par la TEP-FDG et l'IRM, fait l'objet d'études cliniques en cours (C. FONTAN *et al*, 2014).

Chapitre II :

Atteintes rénales au cours

du myélome multiple

1. Rappel sur les reins :

Le système urinaire est l'un des systèmes excréteurs de l'organisme. Il comporte les structures suivantes :

- 2 reins, qui sécrètent l'urine.
- 2 uretères, qui transportent l'urine des reins à la vessie.
- 1 vessie, qui collecte et stocke l'urine.
- 1 urètre, par lequel l'urine passe de la vessie vers l'extérieur (Anne et al, 2015).

1.1. Structure macroscopique du rein :

Trois aires tissulaires peuvent être distinguées sur une coupe longitudinale du rein vue à l'œil nu (figure 8) :

- une *capsule fibreuse*, externe, entourant le rein.
- le *cortex*, couche tissulaire rouge-brun immédiatement au-dessous de la capsule et extérieure aux pyramides.
- la *médullaire*, couche la plus interne, présentant des stries pâles coniques, les *pyramides rénales*.

Le hile est le bord médial concave du rein par où passent le sang et les vaisseaux lymphatiques rénaux, l'uretère et des nerfs (Anne et al, 2015).

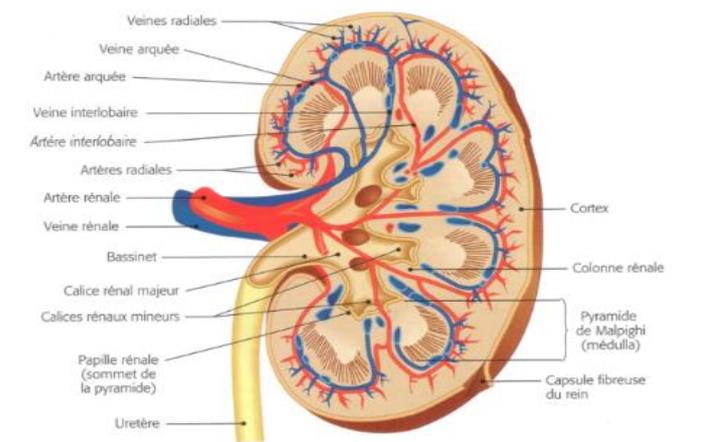


Figure 8: Coupe longitudinale du rein. (Anne et al, 2015)

1.2. Structure microscopique du rein :

Le rein contient environ 1 à 2 millions d'unités fonctionnelles, les *néphrons*, et un bien plus petit nombre de *tubules (tubes) collecteurs*. Les tubes collecteurs transportent l'urine dans les pyramides jusqu'aux calices, donnant aux pyramides leur aspect strié. Les tubes collecteurs sont soutenus par du tissu conjonctif, contenant des vaisseaux sanguins, des nerfs et des vaisseaux lymphatiques (Anne et al, 2015).

- **Néphron :**

Le néphron est un tube fermé à une extrémité, qui s'unit à un tube collecteur à l'autre extrémité. L'extrémité fermée, ou aveugle, est indentée afin de former la *capsule glomérulaire* (capsule de Bowman) en forme de coupe, qui entoure presque complètement un minuscule réseau de capillaires artériels, le *glomérule*. Le reste du néphron, faisant suite à la capsule glomérulaire, long d'environ 3 cm, comprend trois parties :

- le tube contourné proximal.
- l'anse médullaire (anse de Henlé).
- le tube contourné distal conduisant au tube collecteur.

Des tubes collecteurs se réunissent pour former un conduit de plus gros calibre (NdT : le canal collecteur) qui se vide dans un calice mineur (Anne et al, 2015).

Les reins reçoivent environ 20 % du débit cardiaque. Après être entrée dans le rein au niveau du hile, l'artère rénale se divise en artérioles. Dans le cortex, une artériole – l'artériole afférente – pénètre dans la capsule glomérulaire, où elle se divise en une masse de minuscules capillaires formant le glomérule. Les cellules mésangiales du tissu conjonctif phagocytaire se situent entre ces anses capillaires ; elles appartiennent au système de défense des monocytes–macrophages.

L'artériole efférente se divise en un second réseau capillaire péritubulaire, qui s'enroule autour du reste du tubule ; l'échange entre le liquide contenu dans le tubule et la circulation sanguine est ainsi favorisé (figure.9). Cela maintient l'apport local en oxygène et en nutriments et supprime les déchets (Anne et al, 2015).

La paroi du glomérule et de la capsule glomérulaire est faite d'une unique couche de cellules épithéliales aplaties. La paroi glomérulaire est plus perméable que celle des autres capillaires.

Le reste du néphron et le tubule collecteur sont constitués par une couche unique d'épithélium pavimenteux simple (Anne et al, 2015).

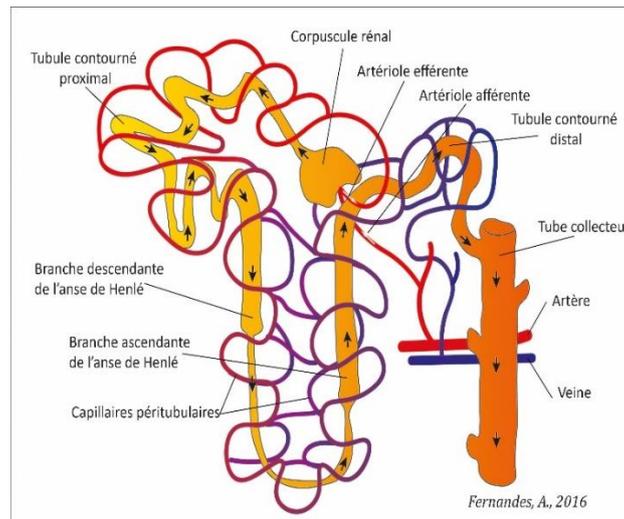


Figure 9: Représentation schématique d'un néphron et des capillaires péri-tubulaires.

(Anne et al, 2015)

1.3. Fonctions du rein :

Le système urinaire joue un rôle vital dans le maintien de l'homéostasie de l'eau et des électrolytes dans le corps.

Les reins produisent de l'urine, qui contient des produits de déchet métaboliques dont les composés azotés que sont l'urée et l'acide urique, des ions en excès et certains médicaments.

Les principales fonctions des reins sont :

- La formation de l'urine :

Trois processus sont impliqués dans la formation de l'urine : la filtration simple ; la réabsorption sélective ; la sécrétion.

- Assurer l'équilibre hydrique et l'excrétion d'urine.
- Assurer l'équilibre électrolytique : sodium ; potassium et calcium.
- Assurer l'équilibre acido-basique.
- l'excrétion de déchets.

- la production et la sécrétion de l'érythropoïétine, hormone qui stimule la formation des globules rouges.
- la production et la sécrétion de rénine, enzyme importante dans le contrôle de la pression artérielle.

L'urine est emmagasinée dans la vessie, et excrétée par le processus de la *miction* (Anne et al, 2015)

1.4. Composition de l'urine :

L'urine est claire, de couleur ambre en raison de la présence d'urobiline dérivant de la bilirubine par transformation intestinale en urobilinogène, réabsorbé et excrété dans l'urine sous forme d'urobiline. Sa densité spécifique est de 1,02 à 1,03 ; son pH est autour de 6 (normalement de 4,5 à 8). Un adulte en bonne santé élimine 1000 à 1500 ml d'urine par jour.

Le volume d'urine produite et sa densité spécifique varient en fonction de l'ingestion de liquide et de la quantité de solutés excrétés (Anne et al, 2015). Les composants de l'urine sont représentés dans le tableau suivant :

Tableau 6: Les principaux composants de l'urine. (Morin Y, 1995)

Les principaux composants de l'urine	Concentration
Sodium	De 3 à 7 g /24h
Potassium	De 2 à 4 g/24h
Calcium	De 100 à 400 mg/24h
Acide urique	De 0,35 à 1 g /24h
Urée	De 10 à 35 g /24h
Créatinine	De 0,5 à 2,5 g/24h
Protéines	< 0.05 g/24h

2. Les atteintes rénales au cours du myélome multiple :

L'atteinte rénale est fréquente au cours du myélome. Au diagnostic, l'IR est présente chez 20 à 56 % des patients, la PU chez 88 % des patients (Eleutherakis-Papaïakovou V *et al.* 2007), (Knudsen LM *et al.* 2000).

L'IR aggrave le pronostic du myélome, sauf lorsqu'elle est réversible (Solomon A *et al.* 1991).

- **La physiopathologie :**

A l'état physiologique ; les CL d'immunoglobulines, librement filtrées par le glomérule, sont réabsorbées dans le tubule proximal par un mécanisme d'endocytose médiée par le tandem de récepteurs cubiline-mégaline, puis dégradées dans le compartiment endo-lysosomal de la cellule tubulaire proximale (Hutchison CA *et al.* 2011).

Et Comme le flux plasmatique rénal représente 20% du flux plasmatique total, le glomérule est exposé directement à l'excès de protéines plasmatiques. Celles-ci peuvent, selon leur taille, leur charge et leurs propriétés physico-chimiques, être soit filtrées dans les urines donnant une atteinte tubulaire ou se déposer au niveau du glomérule donnant une atteinte glomérulaire (N. Jourde-Chiche *et al.* 2010).

Donc les néphropathies sont principalement liées à la précipitation ou aux dépôts de chaînes légères d'immunoglobulines dans les différentes structures du rein (tubes distaux ou proximaux, glomérules).

Ce sont les propriétés intrinsèques des immunoglobulines qui sont responsables de la diversité des lésions rénales observées. La symptomatologie est variable en fonction de la structure lésée. Un diagnostic précis de l'atteinte rénale est nécessaire pour adapter le traitement, surtout en cas d'IRA (Solomon A *et al.* 1991)

2.1. Insuffisance rénale aiguë :

2.1.1. Rein myélomateux aigu :

Le rein myélomateux (cast nephropathy) est la principale cause d'IRA au cours du myélome (Pasquali S *et al*, 1987) (Montseny JJ *et al*, 1998).

La PBJ est liée en partie au dépassement des capacités de réabsorption tubulaire des chaînes légères d'immunoglobulines filtrées en abondance. La protéine de Tamm-Horsfall, produite dans la branche ascendante large de l'anse de Henlé, va alors précipiter avec les CLL d'immunoglobulines dans le tubule distal (Sanders PW.1994). Le rein myélomateux est donc le résultat d'une obstruction tubulaire par des cylindres composés de CLL d'immunoglobulines et de protéine de Tamm-Horsfall. À ce phénomène d'obstruction, s'associe une réaction inflammatoire interstitielle pouvant conduire à la fibrose du parenchyme rénal et à l'IRC.

La formation des cylindres tubulaires dépend de la concentration tubulaire en calcium et en chlorure de sodium, du pH urinaire, du débit urinaire tubulaire et de l'abondance et du type de la PBJ. Ainsi, l'IRA par rein myélomateux aigu est particulièrement fréquente en cas de myélome à chaînes légères, lorsque la chaîne légère est de type kappa, et lorsqu'il existe une forte masse tumorale (dans 70 % des cas au stade 3 de Salmon et Durie). (Rota S *et al*, 1987).

- **Présentation clinico-biologique :**

Le tableau clinique est celui d'une IRA anurique ou à diurèse conservée. Il n'y a pas ou peu de symptômes associés. La protéinurie est nulle ou de faible débit (< 0,5 g sur 24 heures) constituée souvent de chaînes légères. L'ECBU ne retrouve ni leucocyturie ni hématurie. L'échographie visualise des reins de taille normale. La biopsie rénale n'est pas utile au diagnostic dans la forme classique.

Un facteur favorisant doit être systématiquement recherché : hypercalcémie, déshydratation ou traitement par diurétique, prise d'anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) ou d'autres produits néphrotoxiques (Korbet SMet *al*, 2006).

- **La biopsie :**

La biopsie révèle la présence de cylindres intratubulaires polychromatophiles contenant des cristaux de chaînes légères d'Ig et un infiltrat interstitiel composé de cellules mononucléées et de cellules géantes (figure. 10) (Rota S *et al*, 1987).

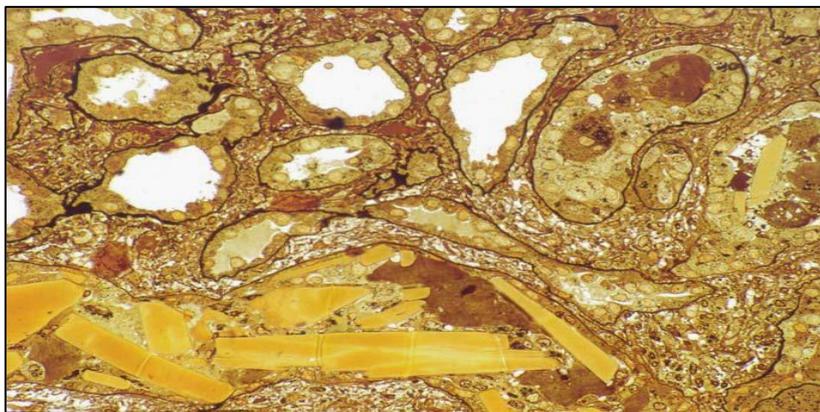


Figure 10: Argentation de Jones ($\times 1000$). Inclusions paracristallines intraluminales et intraépithéliales au cours d'un rein myélomateux.

(N. Jourde-Chiche *et al*, 2010)

- **Evolution et facteurs pronostics :**

L'IRA peut être définitive, nécessitant une épuration extrarénale au long cours dans environ 50 % des cas. Une régression est néanmoins possible surtout si l'IRA est modérée, qu'elle a été favorisée par un facteur corrigible (hypercalcémie, déshydratation) et que la PBJ est peu abondante (Korbet SM *et al*, 2000).

Le pronostic de ces patients rejoint alors celui des patients sans IR. Même chez les patients mis en dialyse, une récupération partielle de la fonction rénale est possible, d'autant plus que la chimiothérapie est débutée sans délai (Knudsen LM *et al*, 2000). Les échanges plasmatiques (Leung N *et al*, 2008) et l'utilisation de membranes de dialyse de haute perméabilité ont également été essayés pour réduire le taux de chaînes légères libres circulantes et favoriser la récupération rénale (Hutchison CA *et al*, 2007).

2.1.2. L'insuffisance rénale aiguë fonctionnelle :

L'IRA fonctionnelle est fréquente au cours du myélome souvent en rapport avec une hypercalcémie. Elle doit être prévenue par des boissons abondantes, un régime normosodé sauf contre-indication et l'utilisation prudente des diurétiques. On a vu qu'elle pouvait être un facteur favorisant le rein myélomateux aigu (Korbet SM et al, 2006).

2.2. Insuffisance rénale chronique :

Il existe une IRC chez 20 à 50 % des patients au diagnostic de myélome (Korbet SM et al, 2006). La première cause d'IRC au cours du myélome est le rein myélomateux chronique. Il s'agit d'une fibrose de l'interstitium parfois associée à un infiltrat inflammatoire, conséquence de la présence de chaînes légères d'Ig en grande quantité dans les tubules. Les tubules peuvent, en effet, se rompre et entraîner une néphrite tubulo-interstitielle réactionnelle. La fonction rénale est corrélée au degré de fibrose interstitielle et d'atrophie tubulaire plus qu'à l'importance des cylindres tubulaires (Korbet SM et al, 2006).

- **Présentation clinico-biologique :**

Cette IRC ne s'accompagne habituellement pas d'hypertension artérielle (HTA) ni de syndrome glomérulaire ou d'autre anomalie urinaire. L'échographie met en évidence des reins de taille souvent normale. La progression vers le stade terminal de l'IRC dépend de l'évolutivité du myélome.

Enfin, le diabète ou les lésions vasculaires sont des facteurs d'aggravation de l'atteinte rénale chez les patients âgés atteints de myélome (Korbet SM et al, 2006).

2.3. Protéinurie glomérulaire et syndrome néphrotique :

L'atteinte glomérulaire du myélome se manifeste par une protéinurie composée principalement d'albumine. Un syndrome néphrotique s'observe chez 15 à 25 % des patients atteints de myélome. L'atteinte glomérulaire est liée soit à des dépôts organisés de type fibrillaire ou microtubulaire, soit à des dépôts granuleux (Tableau 7). Ces dépôts, composés de fragments d'Ig ou d'Ig entières se forment dans la matrice extracellulaire, au niveau du mésangium principalement et parfois dans l'interstitium rénal. Les propriétés des fragments monoclonaux d'immunoglobulines conditionnent le type de dépôts (Korbet SM et al, 2006).

Tableau 7: Les différents dépôts glomérulaires d'immunoglobulines au cours des gammopathies monoclonales (N. Jourde-Chiche et al, 2010)

Dépôts organisés d'immunoglobulines	Fibrilles	Amylose (AL, AH) Glomérulonéphrite fibrillaire non amyloïde (rouge Congo négative)
	Microtubules	Cryoglobulines Glomérulonéphrite immunotactoïde
Dépôts non organisés d'immunoglobulines	Aspect granuleux	Maladie des chaînes légères (Randall, LCDD) Maladie des chaînes lourdes (HCDD) Maladie des chaînes légères et lourdes (LHCDD)

2.3.1. Amylose AL :

L'amylose AL est retrouvée chez 7 à 30 % des patients myélomateux biopsiés. Le rein est la première localisation de l'amylose AL au cours du myélome : jusqu'à 80 % des patients ayant une amylose AL ont des dépôts glomérulaires (Korbet SM et al, 2006). L'amylose AL est particulièrement fréquente en cas de myélome à chaînes légères (Falk RH et al. 1997) (Dember LM. 2006).

Il s'agit d'une chaîne légère lambda dans deux tiers des cas (Solomon A et al.1982). Plus rarement, il s'agit d'une amylose à chaînes lourdes d'Ig (amylose AH), la chaîne lourde étant alors délétée dans la région constante des domaines CH1 et CH2 (Eulitz M et al, 1990). Les dépôts sont organisés en feuilletés β -plissés, rouge Congo positifs. Ils se localisent initialement dans le mésangium, le long de la membrane basale glomérulaire et des vaisseaux (Montseny JJ et al, 1998).

- **Présentation clinico-biologique :**

La protéinurie glomérulaire est quasi-constante en cas d'amylose AL, avec un syndrome néphrotique dans plus de la moitié des cas (Montseny JJ et al, 1998) habituellement sans hématurie microscopique. Il existe une PBJ chez 70 % des patients, le plus souvent de type lambda. La taille des reins est conservée dans l'amylose AL même en cas d'IRC. Le rein myélomateux, plutôt en rapport avec les chaînes légères kappa, est rarement associé à l'amylose AL (Montseny JJ et al, 1998).

- **La biopsie :**

En microscopie électronique (Figure.11), les dépôts sont organisés en fibrilles amyloïdes de 8 à 10nm de diamètre disposées de façon aléatoire. Les cellules mésangiales et les macrophages joueraient un rôle central dans la constitution des dépôts car les fibrilles se forment dans les lysosomes de ces cellules (Dember LM.2006).

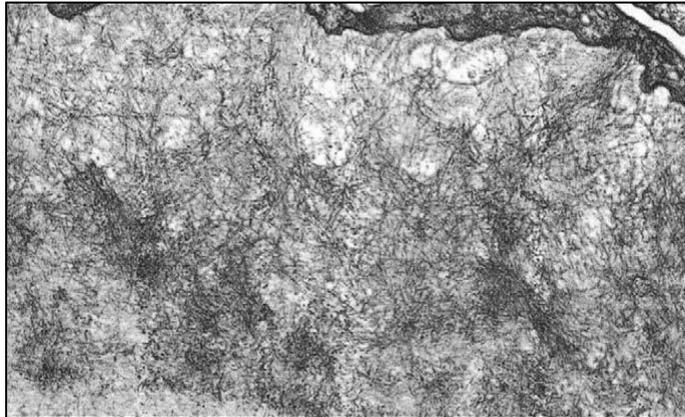


Figure 11: Microscopie électronique ($\times 60\,000$). Amylose AL avec filaments de 10nm et aspect en sac d'épingles dans le mésangium chez un patient atteint de myélome.

(N. Jourde-Chiche et al, 2010)

- **Evolution et facteurs pronostics :**

L'IRC progresse habituellement rapidement en cas d'amylose AL et conduit les patients en dialyse en moins de deux ans dans 40 % des cas. Le traitement néphroprotecteur par inhibiteurs de l'enzyme de conversion ou Sartans est souvent peu efficace et difficile à mettre en œuvre surtout en cas d'hypotension artérielle associée. La survie moyenne des patients ayant une amylose AL avec syndrome néphrotique est de 16 mois et ne dépasse pas six mois en cas d'insuffisance cardiaque amyloïde associée. Seul le traitement du myélome et la rémission hématologique permettent parfois une rémission du syndrome néphrotique (Montseny JJ et al, 1998).

2.3.2. Les glomérulopathies à dépôts non organisés d'immunoglobulines :

Ces glomérulopathies désignées par les anglo-saxons sous le terme « monoclonal immunoglobulin deposition disease » sont retrouvées chez environ 20 % des patients atteints de myélome biopsies (Korbet SM et al, 2006). Elles sont caractérisées par la présence de dépôts glomérulaires non organisés (granuleux) de chaînes légères et/ou de chaînes lourdes d'immunoglobulines (Masai R et al, 2009) :

- La maladie des chaînes légères (maladie de Randall) ou light chain deposition disease représente 70 % des cas.
- La maladie des chaînes lourdes ou heavy chain deposition disease représente 20 % des cas.
- La maladie des chaînes légères et lourdes ou light and heavy chain deposition disease représente 10 % des cas.

Dans la maladie de Randall, les dépôts sont constitués de chaînes légères kappa dans 70 à 90 % des cas. Ces chaînes kappa présentent des anomalies de leur domaine variable favorisant leur déposition sous forme granuleuse.

Dans la maladie des chaînes lourdes, on retrouve fréquemment une mutation du domaine CH1 de la chaîne lourde sécrétée, empêchant sa liaison aux autres chaînes d'immunoglobulines et entraînant sa sécrétion prématurée par les plasmocytes (Lin Jet *al*, 2001), (Ronco PM *et al*, 2001).

- **Présentation clinico-biologique :**

Les glomérulopathies à dépôts granuleux d'immunoglobulines se manifestent par une protéinurie glomérulaire modérée ou un syndrome néphrotique (25 à 50 %), une hématurie microscopique (30 à 60 %) et une IR quasi-constante. L'IR progresse souvent rapidement vers l'IRC terminale dans les glomérulopathies à dépôts granuleux (Ronco PM *et al*, 2001).

- **La biopsie :**

L'histologie rénale montre des lésions tubulaires quasi-constantes et une atteinte glomérulaire hétérogène. On retrouve une glomérulosclérose nodulaire ressemblant à celle du diabète dans 60 % des maladies des chaînes légères (figure. 12) et plus de 90 % des maladies des chaînes lourdes. La sclérose est due à l'hyperproduction de matrice extracellulaire médiée par le TGF- β en réaction à la présence des dépôts. Une fibrose interstitielle est la conséquence des dépôts le long des membranes basales tubulaires. La coloration par le rouge Congo est négative. L'immunofluorescence met en évidence les dépôts monoclonaux (figure. 13). La microscopie électronique montre des dépôts granuleux localisés le long des membranes basales glomérulaires, tubulaires et vasculaires (Ronco PM *et al*, 2001).

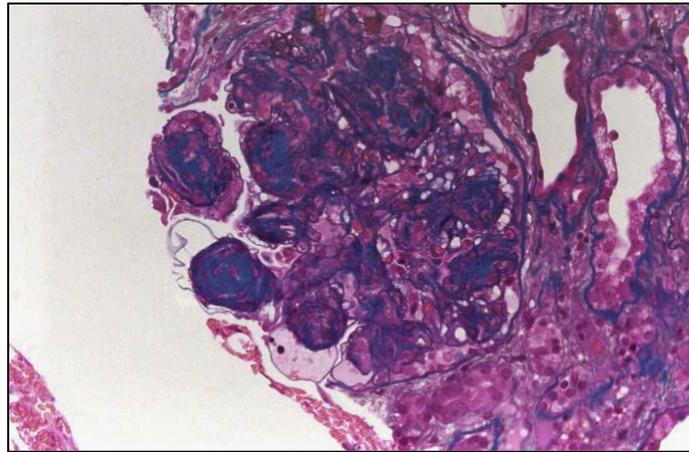


Figure 12: Trichrome deMasson ($\times 400$). Glomérulopathie membranoproliférative avec aspect nodulaire et accolement floculo-capsulaire au cours d'une maladie des chaînes légères (maladie de Randall). (N. Jourde-Chiche et al, 2010)

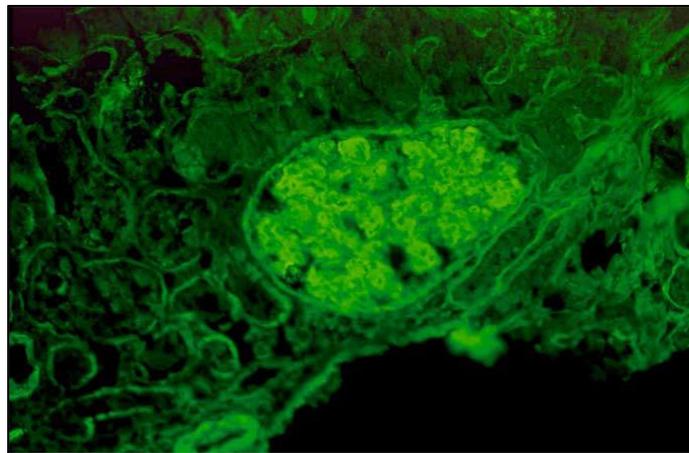


Figure 13: Immunofluorescence directe anti kappa ($\times 400$). Maladie des chaînes légères (maladie de Randall) : marquage glomérulaire mésangial et endomembraneux ainsi qu'à niveau des basales tubulaires. (N. Jourde-Chiche et al, 2010)

Un rein myélomateux peut être associé à la maladie de Randall alors qu'aucun cas n'a été décrit avec la maladie des dépôts de chaînes lourdes. Il est rare que des dépôts organisés comme au cours de l'amylose AL et des dépôts granuleux coexistent chez un même patient même si quelques cas de cette association ont été décrits. En effet, la conformation moléculaire des chaînes légères d'Ig mutées entraîne l'exposition de résidus hydrophobes ou au contraire de résidus acides impliquant une précipitation ou une déposition sous forme fibrillaire ou granuleuse (Lin J et al, 2001).

Le pronostic rénal dépend de l'âge des patients et de la créatininémie initiale. Il faut souligner que si une majorité de malades porteurs de glomérulopathies à dépôts granuleux d'Ig ont un myélome au moment du diagnostic, environ un tiers n'ont ni GM sérique ni PBJ (Lin J et al, 2001). Le pronostic vital dépend de la présence de dépôts extrarénaux de chaînes légères en particulier cardiaques, comme dans l'amylose AL. La survie des patients n'est pas influencée par la survenue d'une IRC terminale (Pozzi C et al, 2003).

2.3.3. Autres glomérulopathies au cours du myélome :

La cryoglobulinémie de type I est une cause rare de glomérulopathie au cours du MM (< 1 % des patients biopsiés) (Korbet SM et al, 2006). L'Ig monoclonale forme un cryoprécipité dans les lumières des capillaires glomérulaires (on parle de « thrombi ») qui peut conduire à une glomérulonéphrite membranoproliférative.

La glomérulopathie immunotactoïde est une atteinte très rare, liée le plus souvent à une gammopathie monoclonale IgG (Rosenstock JL et al, 2003).

Elle se manifeste par une IRC progressant rapidement, une PU glomérulaire parfois néphrotique et une hématurie microscopique. Il existe des dépôts glomérulaires d'IgG rouge Congo négatifs. C'est la microscopie électronique qui fait le diagnostic en révélant des dépôts granuleux microtubulaires au sein de la matrice extracellulaire (figure. 14).

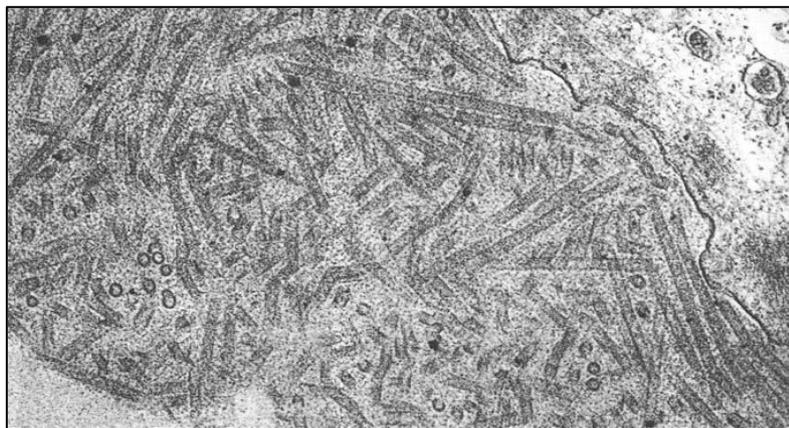


Figure 14: Microscopie électronique (×60 000). Structures de type microtubulaire dans le mésangium au cours d'une glomérulopathie immunotactoïde chez un patient porteur d'une gammopathie monoclonale IgG (N. Jourde-Chiche et al, 2010)

Les microtubules au cours des glomérulopathies immunotactoïdes et des cryoglobulinémies font habituellement plus de 30nm de diamètre. Des cas de vascularites rénales avec glomérulonéphrites extracapillaires ont également été rapportés au cours du MM (Fain O et al, 2007).

2.4. Protéinurie tubulaire et syndrome de Fanconi :

L'atteinte tubulaire du myélome, en plus du tubule distal (rein myélomateux) peut également concerner le tubule proximal.

Les CLL d'Ig filtrées en excès au cours des GM peuvent avoir une toxicité tubulaire proximale. Les propriétés intrinsèques des chaînes légères les rendent résistantes à la protéolyse par la cathepsine B, ce qui explique leur accumulation dans les lysosomes et le réticulum endoplasmique des cellules tubulaires proximale (Aucouturier Pet *al.* 1993), (Messiaen T *et al.* 2000).

Ce phénomène peut conduire à une tubulopathie proximale avec syndrome de Fanconi. Les signaux de stress des cellules tubulaires proximales conduisent à une réponse inflammatoire et à une fibrose interstitielle responsable d'une IRC (Batuman V.2007).

La tubulopathie proximale favorise le rein myélomateux. En effet, les CLL d'Ig étant moins réabsorbées par le tube proximal, le débit des chaînes légères augmente dans le néphron distal avec risque de précipitation (Lacy MQ *et al.*, 1999).

- **Présentation clinico-biologique :**

La protéinurie tubulaire est composée de protéines de faible poids moléculaire comme la β_2 -m, l' α_1 -microglobuline et la retinolbinding protein en plus des chaînes légères kappa ou lambda. Cette tubulopathie proximale pourrait être détectée précocement par le dosage de l' α_1 -microglobuline urinaire (Madalena Let *al.*, 2007). La tubulopathie proximale se manifeste par un syndrome de Fanconi plus ou moins complet. Le tableau associe de façon variable : acidose tubulaire proximale, hypokaliémie d'origine rénale, diabète phosphaté, glycosurie orthoglycémique, aminoacidurie et hypo-uricémie. Le syndrome de Fanconi peut conduire à une ostéomalacie causée par l'hypophosphorémie et exacerbée par l'hyperparathyroïdie secondaire et l'acidose métabolique d'origine rénale (Lacy MQ *et al.*, 1999).

Le traitement consiste en une supplémentation en phosphore et en vitamine D, éventuellement associée au dipyridamole qui augmente la réabsorption tubulaire du phosphate.

La tubulopathie proximale peut rester indolente. Elle peut se compliquer d'une IRA par rein myélomateux aigu ou d'une IRC par fibrose interstitielle rénale (Batuman V. 2007).

2.5. Hypercalcémie :

L'hypercalcémie favorise l'IR par différents mécanismes : déshydratation extracellulaire, vasoconstriction rénale, dépôts intra-tubulaires ou interstitiels de calcium. La concentration élevée en calcium dans le fluide tubulaire favorise également la précipitation des chaînes légères (rein myélomateux) (Korbet SMet *al.* 2006).

2.6. En pratique :

Le patient ayant un myélome doit être adressé au néphrologue lorsqu'il présente une IR (aiguë ou chronique) ou une PU (glomérulaire ou tubulaire). Une biopsie rénale sera réalisée en cas de PU glomérulaire à la recherche principalement d'une amylose AL ou d'une maladie de Randall, affections qui modifient le pronostic du myélome. Parfois la biopsie rénale est réalisée devant un tableau d'IRC ou d'IRA si le tableau clinique n'est pas typique d'un rein myélomateux. L'annexe 1 montre l'arbre diagnostique des atteintes rénales au cours du MM (N. Jourde-Chiche *et al.*, 2010).

3. Prise en charge :

Un traitement doit être proposé à tous les patients dont le MM est responsable d'une atteinte rénale, quel que soit le stade du myélome. Ce traitement est urgent (Kyle RA *et al.* 2004) et vise à diminuer au plus vite la concentration intratubulaire et vasculaire de chaînes légères, puis leur production médullaire (Alexanian R *et al.*, 1990), (Knudsen LM *et al.*, 2000).

En effet, une amélioration de la fonction rénale survient chez environ 50 % des patients et pour ceux nécessitant l'hémodialyse, un sevrage n'est possible que dans 20 à 40 % des cas (Dimopoulos MA *et al.*, 2010), (Clark WF *et al.*, 2005).

De plus, la persistance d'une IR en dépit du traitement représente un facteur de mauvais pronostic vital (Blade J *et al.*, 1998).

L'obtention d'une réponse rénale est donc un enjeu majeur du traitement de l'atteinte rénale, qui repose sur des mesures symptomatiques urgentes et l'introduction sans délai d'une chimiothérapie pour réduire rapidement la production des CL monoclonales (Clark WF *et al.*, 2005).

3.1. Traitement préventif :

Correspond aux différents moyens thérapeutiques utilisés pour corriger les facteurs d'aggravation de l'IR (DIMOPOULOS MA *et al*, 2016) et à limiter la précipitation des CLL dans les tubes contournés distaux. Ces mesures simples doivent impérativement être débutées le plus rapidement possible chez tous les patients, et poursuivies tout au long de l'évolution (H. Ludwig *et al*, 2007) :

- **Une réhydratation adéquate**

En l'absence d'anurie, expansion volémique par perfusion de soluté salé isotonique (NaCl, 9 p.mille), pour établir un débit urinaire abondant (2 à 3 litres/j), en évitant l'emploi de diurétique de l'anse. L'alcalinisation urinaire (eau de Vichy) est utile in vitro et pour la prévention de la néphropathie, car l'acidité favorise à la fois l'agrégation homotypique de la protéine de Tamm-Horsfall et sa fixation aux CL monoclonales, mais sa pertinence clinique une fois l'IR installée est incertaine (Clark WF *et al*. 2005), (Leung N *et al*, 2008).

- **Correction de l'hypercalcémie**

Les biphosphonates (Acide Zolédronique à la dose de 4mg, ou Pamidronate 90mg, tous les 3-4 semaines) et le Denosumab (120mg/mois) ont l'AMM pour le traitement de l'hypercalcémie maligne. La corticothérapie ou la Calcitonine sont des alternatives thérapeutiques possibles.

- **Le furosémide**

Ne devrait pas être utilisé, car il peut précipiter la formation de cylindres myélomateux dans les tubules rénaux (DIMOPOULOS MA *et al*, 2016).

- **Eviction des médicaments néphrotoxiques**

Tels que l'iode ou autre opacifiant utilisé en radiologie, les AINS (risque majeur), les diurétiques (par la déshydratation) et les aminosides (Dimopoulos MA *et al*. 2008).

3.2. Épurier les CLL circulantes préformées :

Une élimination rapide des CLL plasmatiques par une épuration extrarénale (EER) pourrait permettre une meilleure récupération de la fonction rénale en attendant l'efficacité de la chimiothérapie (DIMOPOULOS MA *et al.* 2016), (MADORE F.2015).

L'indication classique de la réalisation d'échanges plasmatiques au cours du myélome est le rare syndrome d'hyperviscosité. Plusieurs études randomisées ont conclu à l'inefficacité de cette technique. Cependant, des résultats obtenus par l'équipe de la Mayo Clinic en associant bortezomib et échanges plasmatiques ont relancé le débat sur l'intérêt des échanges pour diminuer la charge de CLL circulantes (Marie-Noëlle Peraldi.2014).

D'autres techniques d'extraction extracorporelle ont été testées pour abaisser rapidement la concentration de chaînes légères sériques, par hémodialyse ou hémodiafiltration (HDF) utilisant une membrane douée d'une capacité d'adsorption (Toray BG 2.1) ou de pores facilitant l'élimination de moyennes molécules, notamment les chaînes légères kappa dont le poids moléculaire est de 22,5 kD. Avec la membrane Gambre HCO 11 00, environ 40% des chaînes sériques plasmatiques sont éliminées par HDF (Kleeberg L *et al.* 2009).

Une nouvelle génération des membranes de très haute perméabilité aux protéines, appelées HCO-HD (High-cut off hemodialysis), qui ont des pores de grande taille pour une épuration optimisée les CLL, a été, selon certaines études, prometteuse pour la réduction du taux des CLL et l'amélioration de la fonction rénale (HUTCHISON CA *et al.* 2012), (GERTH HU *et al.* 2016).

L'IMWG précise dans ses dernières recommandations que l'utilisation de l'HCO-HD en association avec les traitements anti-myélomes est justifiée, et que les échanges plasmatiques pourraient avoir un bénéfice chez des patients ayant une TM, si l'HCO-HD n'est pas disponible. (DIMOPOULOS *et al.* 2016).

3.3. Stopper la production des CLL par une chimiothérapie :

En l'absence d'étude prospective, le choix de la chimiothérapie initiale à instaurer chez le malade dont le MM est révélé par une IR reste mal défini. L'utilisation de la Dex, en particulier du fait de son action anti-inflammatoire, apparaît indiscutable. La nature des cytotoxiques à lui associer n'a pratiquement pas été évaluée à ce jour. L'élimination rénale de certains d'entre eux en limite l'utilisation ; elle peut conduire à préférer, pour le choix d'un alkylant, le cyclophosphamide au melphalan.

Les schémas de type VAD ont longtemps été les plus employés, malgré la toxicité cardiaque de l'adriamycine et neurologique de la vincristine (Dimopoulos MA et al, 2010). L'introduction récente des nouveaux agents, thalidomide, puis l'inhibiteur du protéasome, bortézomib a profondément modifié le traitement initial du MM avec IR.

Le métabolisme de thalidomide en cas d'IR est mal connu. En raison d'un risque d'hyperkaliémie et de toxicité neurologique centrale avec crises convulsives, la dose utilisée ne doit pas dépasser 200 mg/j. Le lénalidomide, dérivé de thalidomide éliminé par voie rénale, nécessite une adaptation de dose en fonction du degré d'IR et ne peut pas être proposé en première intention.

Le bortézomib est utilisable sans adaptation de posologie chez l'insuffisant rénal, y compris nécessitant l'hémodialyse, avec un profil d'efficacité et de tolérance comparable à celui des sujets à fonction rénale conservée. Sa toxicité est essentiellement digestive, hématologique (thrombopénie) et neurologique périphérique. Du fait de son action inhibitrice sur la voie Nf-kB impliquée dans le déterminisme de la réaction inflammatoire tubulo-interstitielle au cours de la NCM, le bortézomib apparaît donc comme une molécule de choix (Dimopoulos MA et al. 2010).

De fait, l'association bortézomib-Dex s'est imposée comme le traitement de référence des MM avec IR. Plusieurs études rétrospectives indiquent que les protocoles à base de bortézomib permettent une réponse hématologique rapide chez environ 70 % des patients et une réponse rénale dans 60 % des cas, dont 30 % de réponses complètes (définies par le retour à un débit de filtration glomérulaire estimé supérieur ou égal à 60 ml/min/1,73m²).

Toutefois, un sevrage de l'épuration n'est possible que chez 20 % des patients dialysés, ce qui suggère l'intérêt de renforcer la chimiothérapie par bortézomib- Dex par une hémodialyse intensive utilisant une membrane de très haute perméabilité (Dimopoulos MA et al, 2009).

L'impact sur le pronostic rénal et vital des nouvelles molécules, associées aux techniques d'épuration des CL monoclonales en situation d'IR sévère, reste à évaluer. Deux études randomisées prospectives en cours (Eulite au Royaume-Uni et en Allemagne et MYRE en France) devraient permettre de répondre à ces objectifs et d'optimiser la prise en charge de la NCM (Ludwig H et al, 2010).

Partie pratique

Objectifs du mémoire :

Objectif principal :

- Analyser les caractéristiques épidémiologiques, clinico-biologiques et évolutives de l'atteinte rénale au cours du MM.

Objectifs secondaires :

- Etudier les facteurs prédictifs de l'atteinte rénale au cours du MM.
- Déterminer à partir des courbes de survies les facteurs de mauvais pronostic au cours de l'évolution du MM avec atteinte rénale.

Patients et méthode

I. Type d'étude

Il s'agit d'une étude cas-témoins à caractère rétrospectif descriptif et analytique s'étalant sur une période d'une année allant de janvier 2015 à décembre 2015.

II. Patients et témoins

Nous avons inclus 70 patients présentant un MM avec atteinte rénale comparés à 37 patients avec MM sans atteinte rénale colligés au niveau du service d'hématologie du Centre Anti Cancer (CAC) de BLIDA durant l'année 2015(voire le tableau ci-dessous).

Tableau 8: Caractéristiques phénotypiques de la population étudiée.

	Patients N=70		Témoins N=37	
Age moyen	63.64		65.16	
Age extrême	Max : 87	Min : 37	Max : 89	Min : 44
Sexe ratio H / F	1.1		0,7	

1. Recueil des données :

Nous avons procédé au recrutement des patients à partir des dossiers du laboratoire d'immunologie de l'UHU Hassiba Benbouali de Blida, dont les renseignements cliniques et certains paramètres étudiés ont été complétés à partir de dossiers archivés au niveau du service d'hématologie du CAC de Blida. Les données des dossiers ont été collectées et notées sur une fiche d'exploitation (Annexe 2) puis intégrées dans une base de données informatique.

2. Critères de sélection :

- **Critères d'inclusion :**

Notre étude a inclus les patients ayant consulté ou été hospitalisés au service d'hématologie du Centre Anti Cancer (CAC) de BLIDA et ayant aussi bénéficiées d'un suivi régulier à notre niveau et chez qui la confrontation des critères cliniques, biochimiques, cytologiques et radiologiques a permis de conclure au diagnostic de MM avec ou sans l'atteinte rénale.

Le diagnostic du MM est retenu selon les critères de l'IMWG (tableau 2).

Nous avons retenu une atteinte rénale au cours du MM lorsque la PBJ est positive et/ou une créatinémie > 20mg/l.

Et pour les témoins on a pris en considération l'absence de l'atteinte rénale lorsque la PBJ est négative et un taux de créatinine normal.

- **Critères d'exclusion :**

-Nous avons exclu les patients atteints d'autres GM.

-Les dossiers incomplets ou inexploitable ont été systématiquement exclus de l'étude.

III. Méthodes

1. L'électrophorèse des protéines sériques EPS :

Principe :

C'est une méthode de séparation des protéines selon la charge et le poids moléculaire à l'aide d'un champ électrique. Cette séparation est faite sur un support gel d'agarose imprégné dans un tampon alcalin ; conduisant à l'obtention de 5 fractions : albumine, α_1 globuline, α_2 globuline, β globuline, gammaglobuline.

Le but étant de mettre en évidence un pic monoclonal pour l'évaluation quantitative du pic d'une part et des gammaglobulines normales résiduelles d'autre part.

2. L'immunofixation IFX :

Principe :

Les protéines sont séparées dans un premier temps par électrophorèse sur gel d'agarose, ensuite l'Ag et l'Ac sont mis en contact, le ou les complexes formés précipitent. L'excès d'Ac est ensuite éliminés par lavage en eau physiologique et le complexe Ag-Ac est révèlés par coloration (bleu acide).

Cette technique est effectuée pour :

- ✓ Confirmer le caractère monoclonal du composant.
- ✓ Identification d'une Igm dans le sérum.
- ✓ Détection avec identification des PBJ dans les urines.

3. La néphélémétrie laser :

Principe :

Un rayon laser traverse le tube contenant d'éventuelles particules de précipité en suspension : La diffraction de la lumière par les particules est mesurée à la sortie.

Plus il y'a de précipité Ag-Ac plus il y'aura de signal sur le photomultiplicateur (appareil qui mesure la diffraction).

Cette méthode elle permet la réalisation d'un profil protéique comprenant les paramètres suivants :

- ✓ Taux des Ig résiduelles.
- ✓ Taux de la β 2m.
- ✓ Taux de la CRP.

Tableau 9: les valeurs normales des différents paramètres

Paramètres	IgG	IgA	IgM	Kappa	Lambda	β 2m	CRP1
Valeurs normales g/l	7-16	0.7-4	0.4-2.3	1.7-3.7	0.9-2.1	0.7-1.8	0-10

IV. Analyse statistique

Les données recueillies ont été saisies sur le logiciel Excel 2013, puis analysées par le logiciel GraphPad Prism 6.

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

Pour l'étude comparative on a utilisé le test de khi2 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 khi2, 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.

RESULTATS

1. Paramètres démographiques

1.1. Age :

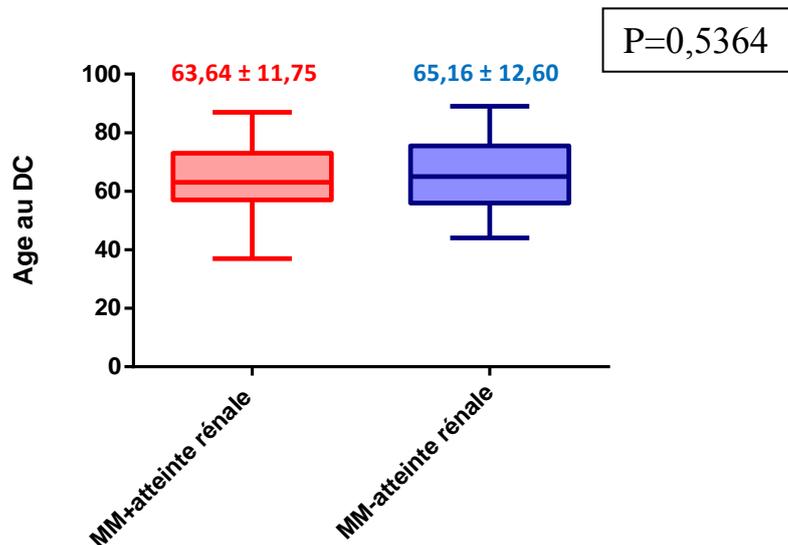


Figure 15: Comparaison de l'âge chez les MM+ atteinte rénale vs MM- atteinte rénale

Il n'existe pas une différence significative entre l'âge au moment du diagnostic chez les patients atteints de MM avec atteinte rénale et les patients atteints de MM sans atteinte rénale ; avec des moyennes respectives ($63,64 \pm 11,75$ vs $65,16 \pm 12,60$; $P=0,5364$).

1.2. Sexe :

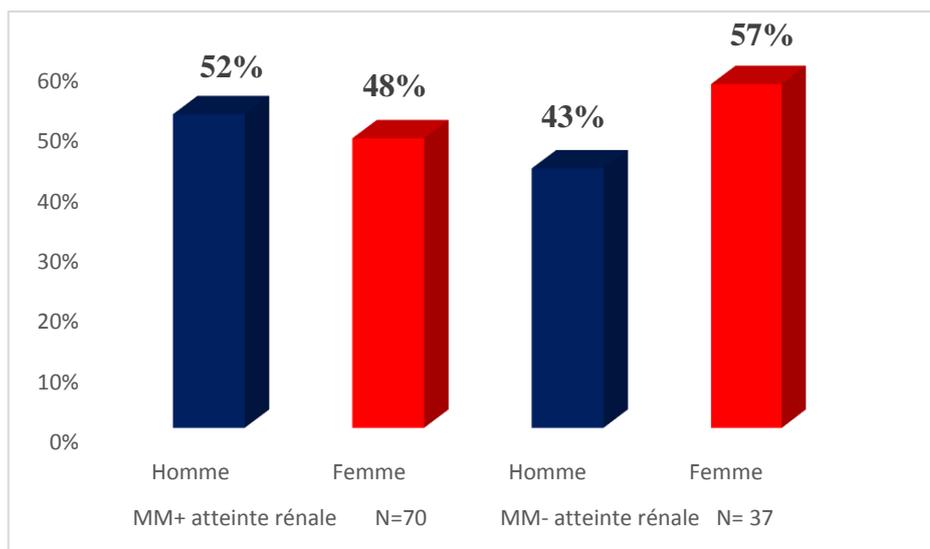


Figure 16: Répartition des MM+ atteinte rénale et des MM- atteinte rénale selon le sexe

Il n'y a pas une différence entre les fréquences des sujets de sexe masculin et féminin chez les patients atteints de MM avec atteinte rénale comparés aux patients atteints de MM sans atteinte rénale. On souligne aussi une légère prédominance masculine chez les patients MM+ atteinte rénale comparés aux patients MM- atteinte rénale.

1.3. Profession :

Tableau 10: les fréquences de profession chez les MM+ atteinte rénale et MM- atteinte rénale.

	MM+atteinte rénale N=70	MM-atteinte rénale N=37	P	OR
exposition au Benzène et solvants organique	8 (11%)	4 (11%)	1.000	-
exposition aux pesticides et herbicides	7 (10%)	7 (19%)	0.317	-
enseignant	6 (9%)	-	0.164	-
autres	49 (70%)	26 (70%)		

Selon l'analyse statistique, il n'existe pas une différence significative entre les professions des patients MM+ atteinte rénale comparés aux patients MM-atteinte rénale (leurs $p > 0.05$) ce qui signifie que la profession n'est pas un facteur prédictif de l'atteinte rénale.

2. Paramètres clinico-biologiques de la population étudiée

2.1. Les antécédents :

Tableau 11: Les antécédents personnels et familiaux chez les patients MM+ atteinte rénale et chez les patients MM- atteinte rénale.

	MM+ atteinte rénale N=70	MM- atteinte rénale N=37	P	OR
HTA	31 (44%)	14 (38%)	0.662	-
Diabète	15 (21%)	5 (14%)	0.460	-
Tabac	21 (30%)	7 (19%)	0.313	-
Cardiopathie	5 (7%)	4 (11%)	0.776	-
Asthme	1 (1%)	1 (3%)	1.000	-
Adénome de prostate	1 (1%)	2 (5%)	0.569	-
Hypothyroïdie	2 (3%)	1 (3%)	1.000	-
IR	2 (3%)	1 (3%)	1.000	-
PBCO	0 (0%)	1 (3%)	0.745	-
ATCD de pathologie maligne ds la famille	8 (11%)	4 (11%)	1.000	-
Cancer	1 (1%)	0 (0%)	1.000	-
Hépatite C	1 (1%)	0 (0%)	1.000	-
Alcool	4 (6%)	0 (0%)	0.344	-

Concernant les antécédents personnels et familiaux chez les patients MM+ atteinte rénale, l'HTA a été retrouvée chez 44% des patients, diabète chez 21% des patients et une fréquence de 30% de tabagisme.

Selon l'analyse statistique, il n'existe pas une différence significative entre les antécédents personnels des patients MM+ atteinte rénale comparés aux patients MM-atteinte rénale (leurs $p > 0.05$).

2.2. Motif de consultation :

Tableau 12: Comparaison des motifs de consultation chez les patients MM+ atteinte rénale et MM- atteinte rénale

Motif de consultation	MM+ atteinte rénale N=70	MM- atteinte rénale N=37	P	OR
Anémie	15 (21%)	4 (11%)	0.271	-
DO	38 (54%)	24 (65%)	0.396	-
Atteinte rénale	4 (6%)	-	0.344	-
EDP	8 (11%)	5 (13%)	0.998	-
Asthénie	2 (3%)	-	0.774	-
Infections	2(3%)	3 (8%)	0.458	-
Autres	10 (14%)	7 (19%)	0.730	-

Le motif de consultation le plus fréquents chez les patients MM + atteinte rénale et chez les patients MM- atteinte rénale est les douleurs osseuses (DO) avec des fréquences respectives (54% ; 65%).

Selon l'analyse statistique, il n'existe pas une différence significative entre les motifs de consultations des patients MM+ atteinte rénale comparés aux patients MM-atteinte rénale (leurs $p>0.05$).

On souligne que l'atteinte rénale est d'emblée présente chez 6% des cas

2.3. Isotype du composant monoclonal :

La présence d'un CM a été détectée chez tous les patients de l'étude (107patients) puis identifié. La répartition des patients selon l'isotype du composant MC est représentée dans le tableau ci-après :

Tableau 13: Isotype du CM chez les patients MM+ atteinte rénale et MM- atteinte rénale.

Type de CM	MM+ atteinte rénale N=70	MM- atteinte rénale N=37
IgG	41 (59%)	21 (57%)
IgA	15 (21%)	15 (41%)
IgD	3 (4%)	-
Kappa libre	7 (10%)	1 (3%)
Lambda libre	7 (10%)	-
Kappa totale	38 (54%)	24 (65%)
Lambda totale	35 (50%)	13 (35%)

Chez les patients atteints de MM avec atteinte rénale, dans plus de la moitié des cas le CM est une IgG (59%), une IgA dans 21% et IgD dans 4% des cas. Aucun cas de MM à IgE n'a été recensé parmi les patients recrutés. Les isotypes à chaîne légère kappa sont retrouvés dans 54% et lambda dans 50%.

2.4. Répartition des patients selon les critères de l'International Staging system (ISS):

Tableau 14: Répartition des patients MM+ atteinte rénale et MM- atteinte rénale selon la classification de l'ISS.

Stade ISS	MM+ atteinte rénale N=70	MM- atteinte rénale N=37
I	14(20%)	18(49%)
II	11(16%)	7(19%)
III	43(62%)	10(27%)

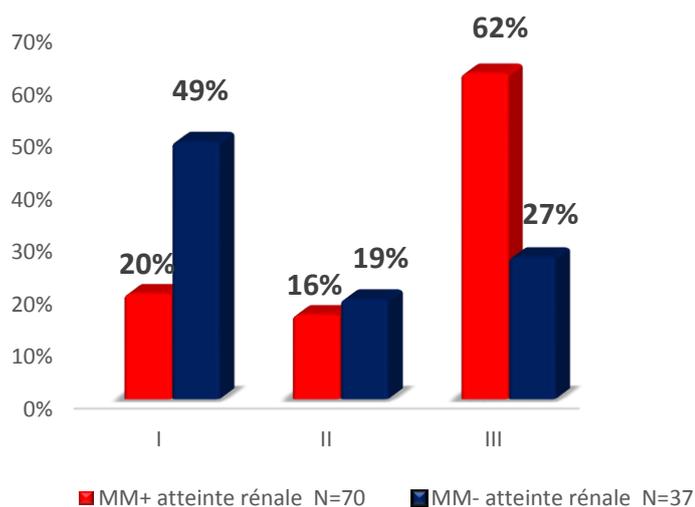


Figure 17: Répartition des MM+ atteinte rénale et MM- atteinte rénale selon l'ISS.

Selon l'index pronostic international ou ISS, plus que la moitié (62%) des patients MM avec atteinte rénale ont été diagnostiqués au stade III, 16% au stade II et 20% au stade I. Concernant les patients MM sans atteinte rénale 27% ont été diagnostiqués au stade III, 19% au stade II et 49% au stade I.

2.5. Répartition des patients selon la classification du Salmon et Durie :

Tableau 15: Répartition des patients MM+ atteinte rénale et MM- atteinte rénale selon la classification de Salmon et Durie.

stade SD	MM+ atteinte rénale	MM- atteinte rénale
	N= 70	N=37
I A	3 (4%)	6 (16%)
I B	0 (0%)	0 (0%)
II A	8 (12%)	11(30%)
II B	1 (1%)	0 (0%)
III A	33(47%)	19(52%)
III B	25(36%)	0 (0%)

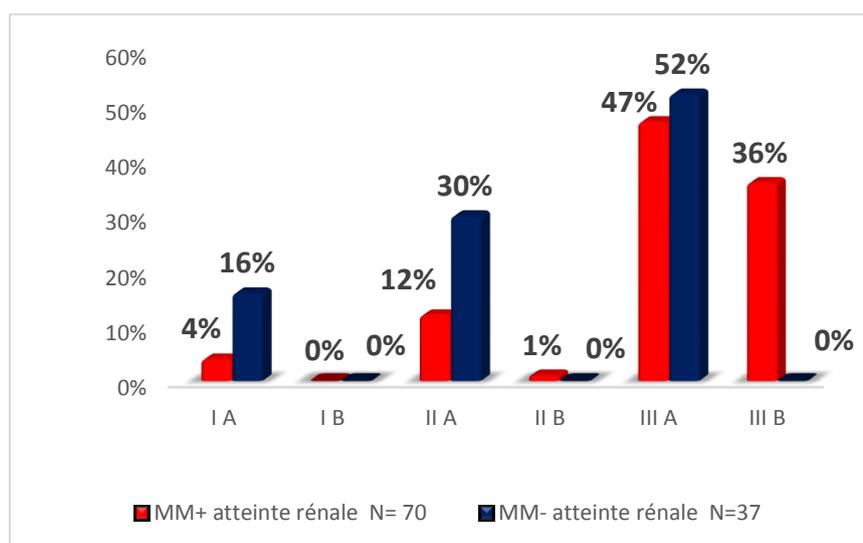


Figure 18: Répartition des MM+ atteinte rénale et MM- atteinte rénale selon les stades de Salmon et Durie.

Nous avons répartis nos patients selon la classification de Salmon et Durie. Chez les patients MM avec atteinte rénale, le stade B a été constaté chez 37% des patients, dont la majorité (36%) se trouvait au stade III.

2.6. La plasmocytose médullaire :

MM+ atteinte rénale N=70

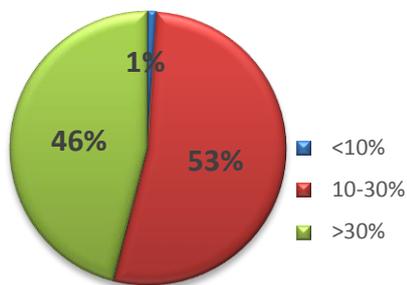


Figure 19: Répartition des MM+ atteinte rénale selon la plasmocytose médullaire.

MM- atteinte rénale N=37

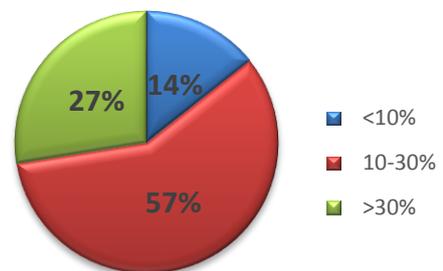


Figure 20: Répartition des MM- atteinte rénale selon la plasmocytose médullaire

Une plasmocytose médullaire entre 10% et 30% est retrouvée chez 53% des patients MM avec atteinte rénale, 46% des patients avaient une plasmocytose supérieure à 30%. Pour les patients MM sans atteinte rénale, une plasmocytose médullaire entre 10% et 30% est retrouvée chez 57% et 27% avaient une plasmocytose supérieure à 30%.

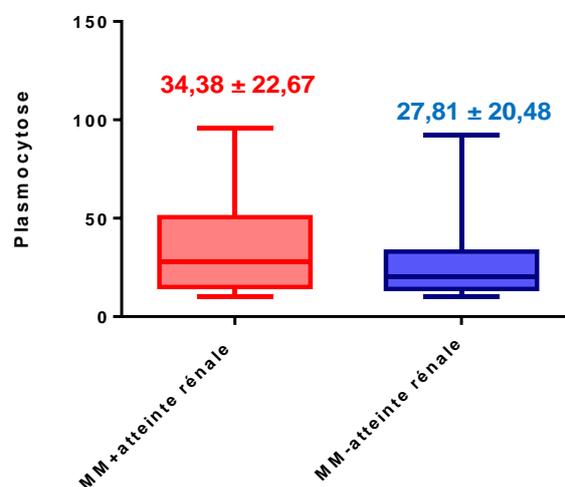


Figure 21: Comparaison de la plasmocytose médullaire des MM+ atteinte rénale et MM - atteinte rénale.

Il n'y a pas une différence statistiquement significative entre le taux de plasmocytose médullaire au moment du diagnostic chez les patients atteints de MM avec atteinte rénale et les patients atteints de MM sans atteinte rénale ; avec des moyennes respectives (34,38 ± 22,67 vs 27,81 ± 20,48 ; P=0,1708)

2.7. Lésions osseuses :

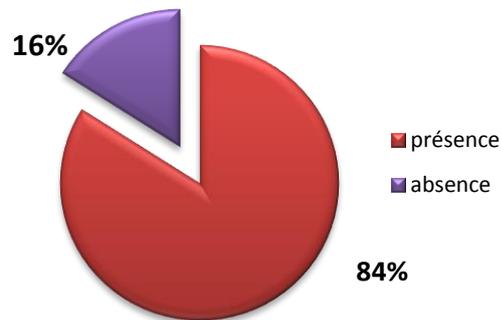


Figure 22: Répartition des patients MM + atteinte rénale selon les lésions osseuses.

Les patients MM avec atteinte rénale présentaient des lésions radiologiques dans 84% des cas.

2.8. Protéinurie de Bence Jones :

Tableau 16: Répartition des patients MM + atteinte rénale selon le type de PBJ.

PBJ	MM+ atteinte rénale N=70	%
Kappa	38	54%
Lambda	32	46%

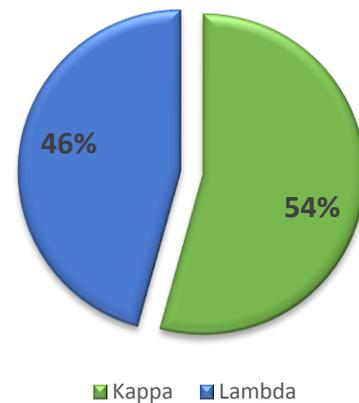


Figure 23: Répartition des patients MM+ atteinte rénale selon la PBJ

Chez les patients MM+ atteinte rénale, une légère prédominance de la chaîne légère de type kappa a été retrouvée.

2.9. Calcémie :

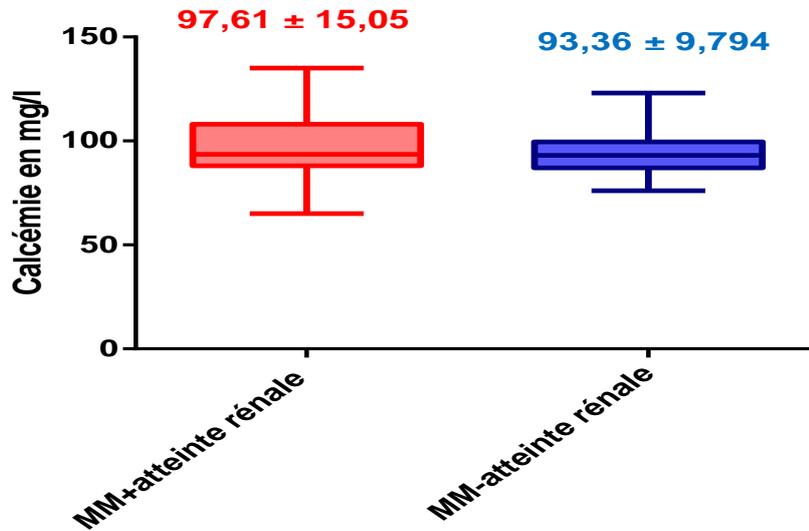


Figure 24: Comparaison de la calcémie des patients MM+ atteinte rénale et MM- atteinte rénale

Concernant la calcémie, il n'existe pas une différence significative entre le taux de calcium chez les patients MM avec atteinte rénale et les patients MM sans atteinte rénale ; avec des moyennes respectives ($97,61 \pm 15,05$ vs $93,36 \pm 9,794$; $P=0,1422$).

2.10. Créatininémie :

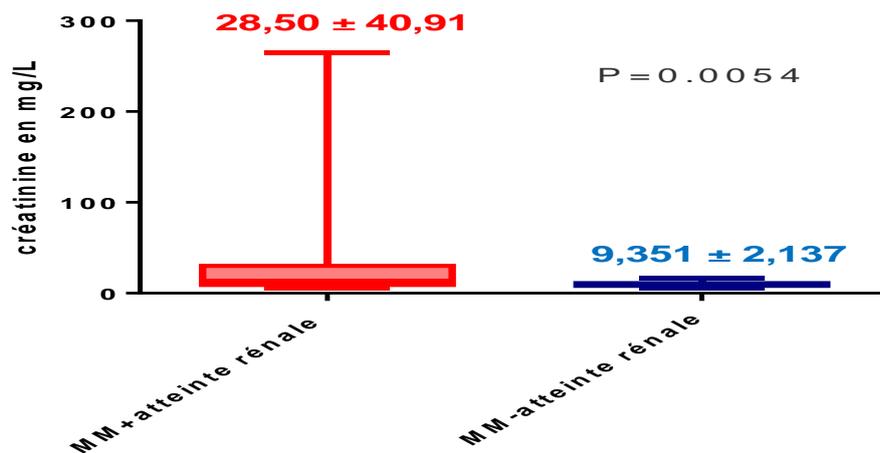


Figure 25: Comparaison de la créatinémie des MM+ atteinte rénale et MM- atteinte rénale.

En comparant le taux de créatinine, il existe une différence statistiquement significative entre les patients atteints de MM avec atteinte rénale et les patients atteints de MM sans atteinte rénale ; avec des moyennes respectives ($28,50 \pm 40,91$ vs $9,351 \pm 2,137$; $P=0,0054$)

2.11. Taux d'hémoglobine :

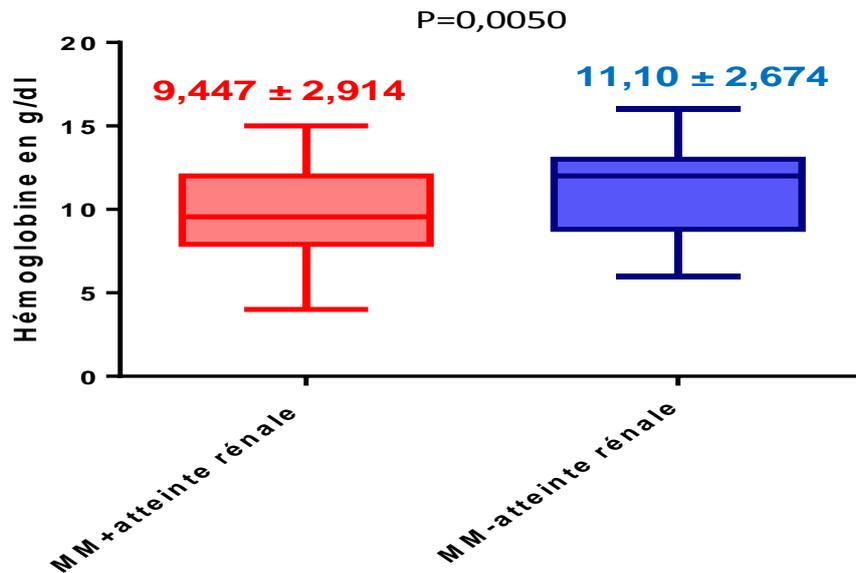


Figure 26: Comparaison du taux de l'hémoglobine des MM+ atteinte rénale et MM- atteinte rénale.

Il existe une différence statistiquement significative entre le taux de l'hémoglobine au moment du diagnostic chez les patients atteints de MM avec atteinte rénale et les patients atteints de MM sans atteinte rénale ; avec des moyennes respectives ($9,447 \pm 2,914$ vs $11,10 \pm 2,674$; $P=0,0050$).

2.12. $\beta 2$ microglobulinémie :

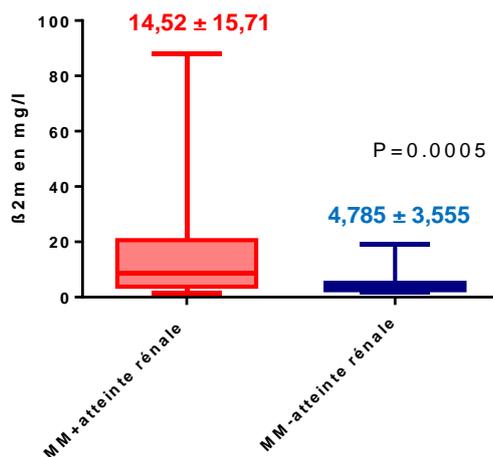


Figure 27: Comparaison entre le taux de $\beta 2m$ des MM+ atteinte rénale et MM- atteinte rénale.

Il existe une différence statistiquement significative entre le taux de la $\beta 2m$ chez les patients atteints de MM+ atteinte rénale comparés aux patients MM- atteinte rénale ; avec des moyennes respectives ($14,52 \pm 15,71$ vs $4,785 \pm 3,555$; $P=0,0005$).

2.13. Albuminémie :

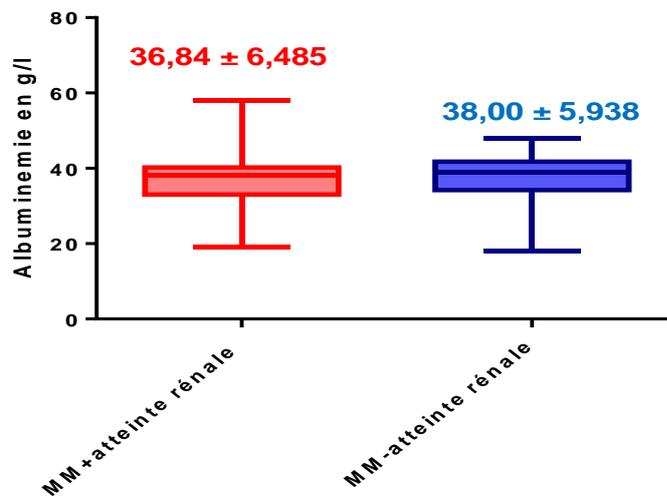


Figure 28: Comparaison de l'albuminémie chez les MM+ atteinte rénale et MM- atteinte rénale.

Il n'existe pas une différence significative entre le taux de l'albumine chez les patients atteints de MM avec atteinte rénale et les patients atteints de MM sans atteinte rénale ; avec des moyennes respectives ($36,84 \pm 6,485$ vs $38,00 \pm 5,938$; $P=0,3722$).

2.14. Urée :

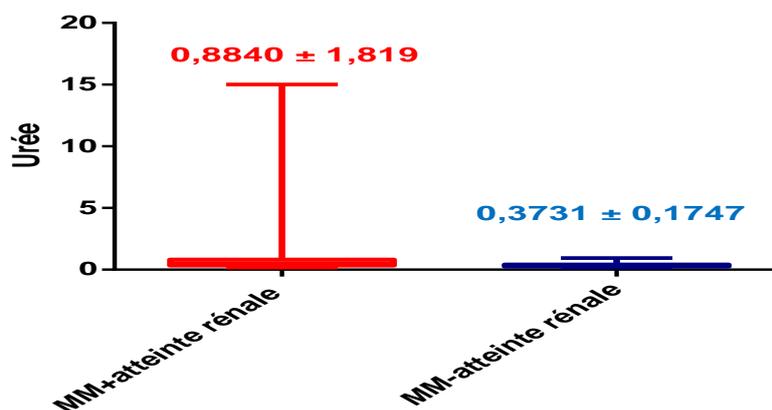


Figure 29: Comparaison entre le taux de l'urée des MM+ atteinte rénale et MM- atteinte rénale.

Il existe une différence entre les moyennes de taux de l'urée sanguine chez les patients atteints de MM avec atteinte rénale comparés aux patients atteints de MM sans atteinte rénale, ($0,8840 \pm 1,819$ vs $0,3731 \pm 0,1747$; $P=0,0965$). Cependant, cette différence n'est pas statistiquement significative.

2.15. LDH

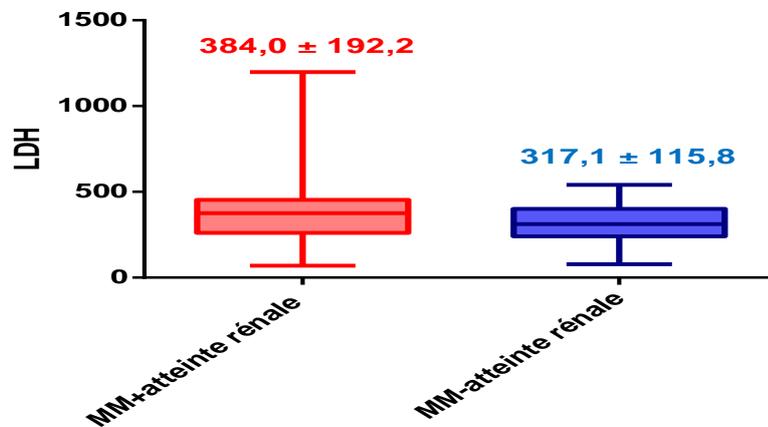


Figure 30: Comparaison entre le taux de la LDH des MM+ atteinte rénale et MM- atteinte rénale.

Il existe une différence entre les moyennes du taux de LDH chez les patients atteints de MM avec atteinte rénale comparés aux patients atteints de MM sans atteinte rénale mais cette différence n'est pas statistiquement significative, avec des moyennes respectives ($384 \pm 192,2$ vs $317,1 \pm 115,8$; $p=0,0633$).

3. Evolution de l'atteinte rénale

3.1. Répartition des patients MM+ atteinte rénale en fonction de la créatinémie :

Dans notre étude, la positivité de PBJ a été notée chez tous les patients ayant une atteinte rénale. Ces patients ont été répartis en 2 groupes : 64% des patients avaient une fonction rénale conservée (créatinine < 20mg/l) et 36% avaient une fonction rénale altérée (créatinémie \geq 20mg/l). Les résultats sont représentés dans le tableau suivant :

Tableau 17: Répartition des patients MM+ atteinte rénale selon la créatinémie

	Effectifs N=70	%
PBJ+ avec fonction rénale conservée	45	64%
PBJ+ avec fonction rénale altérée	25	36%

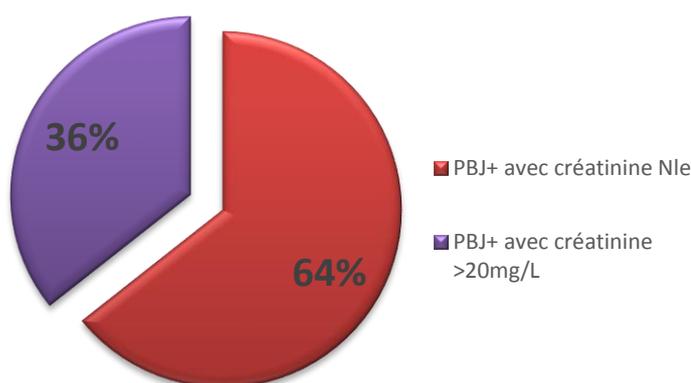


Figure 31: Répartition des patients MM+ atteinte rénale en fonction de la créatinémie

3.2. L'évolution de la fonction rénale chez les patients MM+ atteinte rénale :

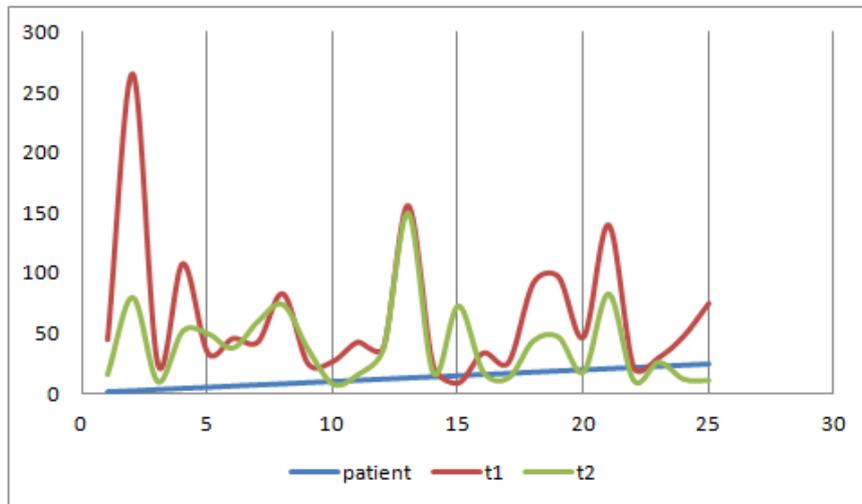


Figure 32: Répartition des patients MM+ atteinte rénale selon l'évolution de la créatinémie

Parmi les 25 patients atteints de MM + atteinte rénale et une créatinémie ≥ 20 mg/l, l'évolution du taux de créatinémie a été marquée par une normalisation chez 33% des patients, une bonne amélioration chez 26% des cas, une aggravation chez 11% des cas et stabilisation chez 22% des patients.

Tableau 18: Le délai de normalisation de la fonction rénale chez les patients MM + atteinte rénale.

Délai de la normalisation de la fonction rénale	Nombre	%
<6 mois	6	67%
≥ 6 mois	3	33%

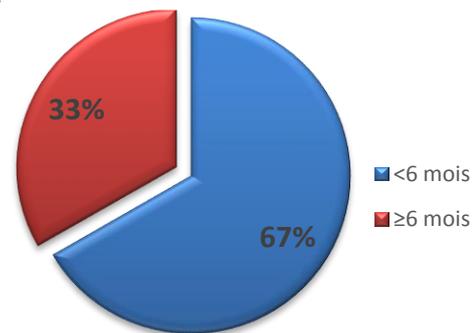


Figure 33: Répartition des patients MM+ atteinte rénale selon le délai de normalisation de la créatinémie.

Chez les patients dont l'évolution de la créatinémie initiale a été marquée par une normalisation, le délai de cette normalisation est <6mois dans 67% des cas et ≥ 6 mois chez 33% des cas.

Tableau 19: Le délai de l'amélioration de la fonction rénale chez les patients MM+ atteinte rénale

Délai de l'amélioration de la fonction rénale	Nombre	%
<6 mois	5	71%
≥6 mois	2	29%

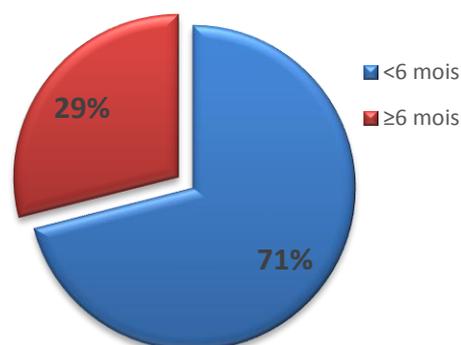


Figure 34: Répartition des patients MM+ atteinte rénale selon le délai de l'amélioration de la créatinémie.

Chez les patients qui ont présenté une amélioration de leur créatinémie initiale, un délai d'amélioration <6mois a été noté chez 71% des patients et un délai ≥6mois chez 29% des cas.

Tableau 20: Le délai de l'aggravation de la fonction rénale chez les patients MM +atteinte rénale.

Délai de l'aggravation de la fonction rénale	Nombre	%
<6 mois	2	67%
≥6 mois	1	33%

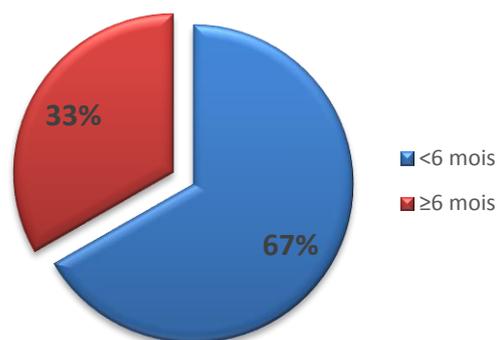


Figure 35: Répartition des patients MM+ atteinte rénale selon le délai de l'aggravation de la créatinémie.

Concernant les 11% des patients qui ont développé une aggravation de leur créatinémie initiale, 67% des cas l'ont développée dans un délai <6mois et 33% dans un délai ≥6mois.

Tableau 21: La fréquence des patients MM+ atteinte rénale selon le recours à la dialyse.

	Nombre	%
Avec Dialyse	13	52%
Sans Dialyse	12	48%

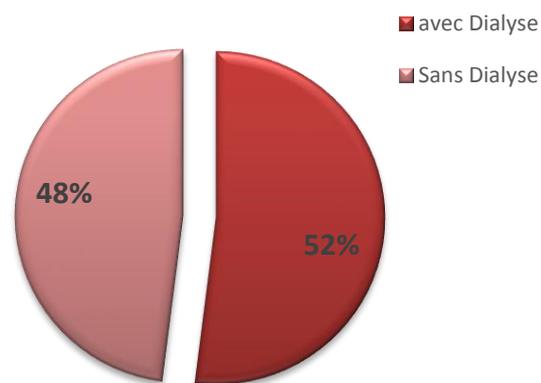


Figure36: Répartition des patients MM+ atteinte rénale selon le recours à la dialyse.

Plus que la moitié des 25 patients MM + atteinte rénale avec une créatinémie ≥ 20 mg/l ont eu recours à la dialyse.

4. Les courbes de survie

Les courbes de survies suivantes ont été étudiées sur une période de 27mois (Janvier 2015-Mars 2017).

4.1. Comparaison des courbes de survie des patients MM+ atteinte rénale et MM- atteinte rénale.

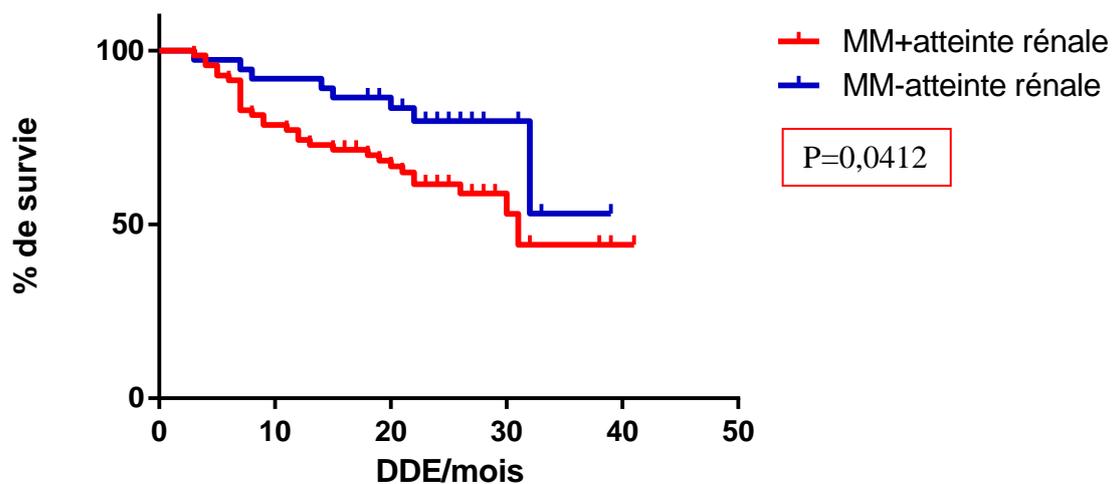


Figure 37: Comparaison des courbes de survie des patients MM+ atteinte rénale et MM- atteinte rénale.

Il existe une différence statistiquement significative entre la médiane de survie des patients MM + atteinte rénale comparée aux patients MM - atteinte rénale (31 mois vs indéfinie, $P=0,0412$; HR= 0,4667 ; IC à 95% de 0,2600 à 0,9869) ; de ce fait l'atteinte rénale chez les patients MM est un facteur de mauvais pronostic chez la population étudiée.

4.2. La survie des patients atteints d'un MM avec une atteinte rénale repartis selon l'ISS :

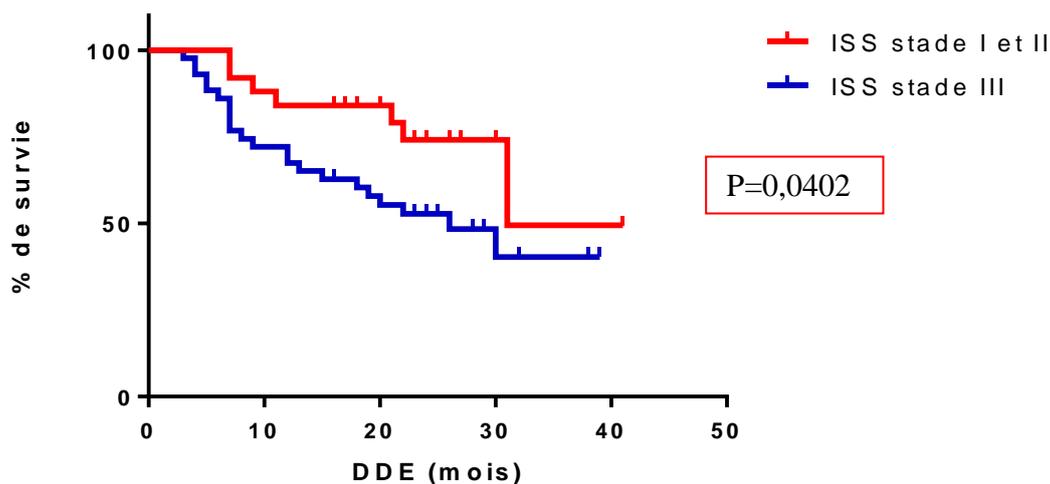


Figure 38: La survie des patients MM+ atteinte rénale repartis selon l'ISS

Il existe une différence statistiquement significative concernant la médiane de survie chez les patients MM +atteinte rénale selon les stades de l'ISS, les patients qui sont diagnostiqués au stade I et II de l'ISS ont une médiane de survie meilleure que les patients diagnostiqués au stade III. Avec des médianes respectives (31 mois vs 26 mois ; $P=0,0402$; $HR=0,4524$; IC à 95% de 0,2308 à 1,013).

4.3. La survie des patients atteints d'un MM avec une atteinte rénale repartis selon la classification de Salmon et Durie :

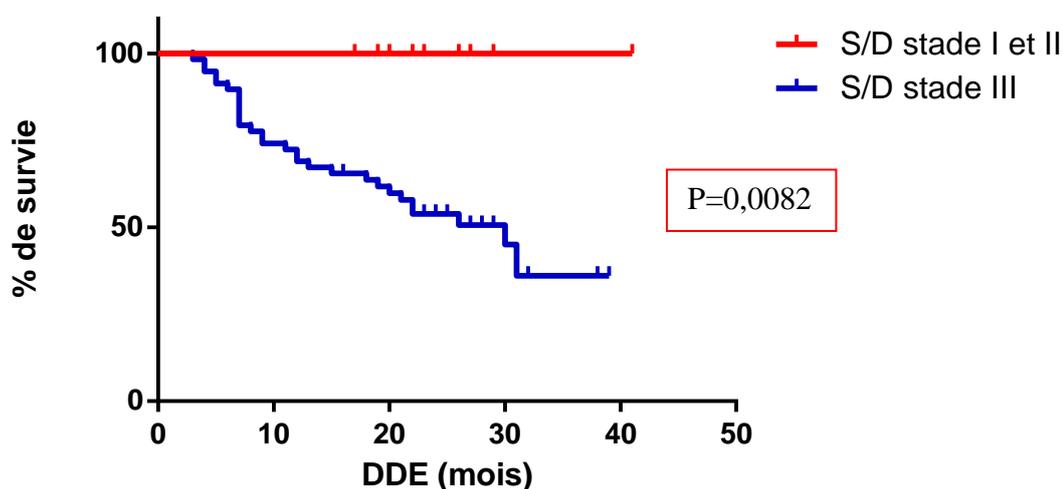


Figure 39: La survie des patients MM+ atteinte rénale repartis selon la classification de Salmon et Durie

Il existe une différence statistiquement significative concernant la médiane de survie chez les patients MM +atteinte rénale, les patients diagnostiqués au stade I et II de Salmon et Durie ont une médiane de survie meilleure que les patients diagnostiqués au stade III. Avec des médianes respectives (indéfinie vs 30mois ; $P=0,0082$; $HR=0,01$; IC à 95% de 0,1112 à 0,6783). Le recrutement des patients au stade III de Salmon et Durie est un facteur de mauvais pronostic chez la population étudiée.

4.4. La survie des patients atteints d'un MM avec une atteinte rénale repartis selon la plasmocytose médullaire :

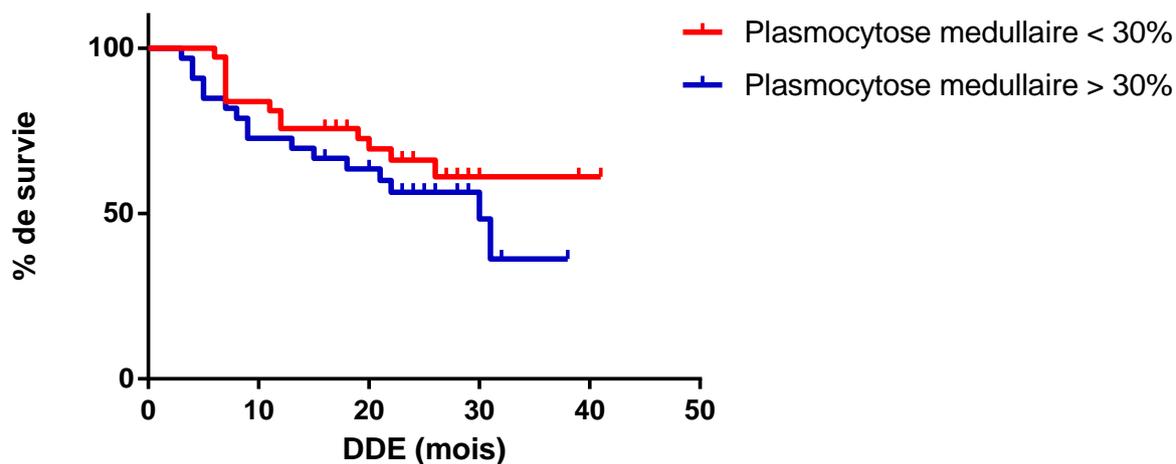


Figure 40: La survie des patients MM+ atteinte rénale repartis selon la plasmocytose médullaire

Il n'existe pas une différence statistiquement significative concernant la médiane de survie chez les patients MM+ atteinte rénale avec une plasmocytose médullaire < 30% et les patients avec une plasmocytose médullaire > 30% (indéfinie vs 30 mois $P=0,3401$).

4.5. La survie des patients atteints d'un MM avec une atteinte rénale repartis selon le taux du CRP :

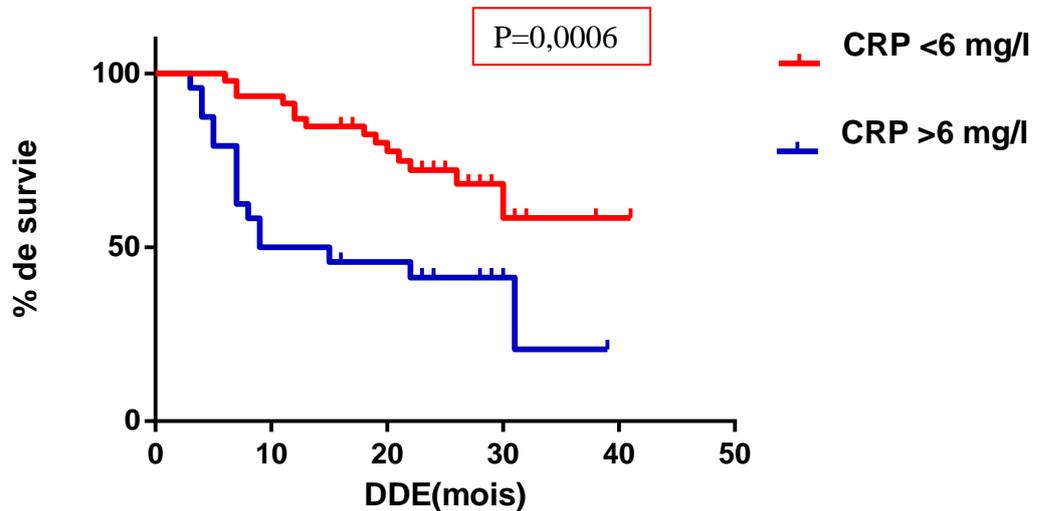


Figure 41: La survie des patients MM+ atteinte rénale repartis selon le taux du la CRP

Il existe une différence significative entre la médiane de survie chez les patients MM+atteinte rénale ayant un taux de CRP <6 mg/l et les patients ayant un taux de CRP>6 mg/l (indéfinie vs 12 mois, P=0,0006 ; HR=0,3495 ; IC à 95% de 0,1233 à 0,6323) ; de ce fait le taux de CRP >6 mg/l chez les patients myélomateux est un facteur de mauvais pronostic et d'évolution de l'atteinte rénale chez la population étudiée.

4.6. La survie des patients atteints d'un MM avec une atteinte rénale repartis selon le taux de créatinémie :

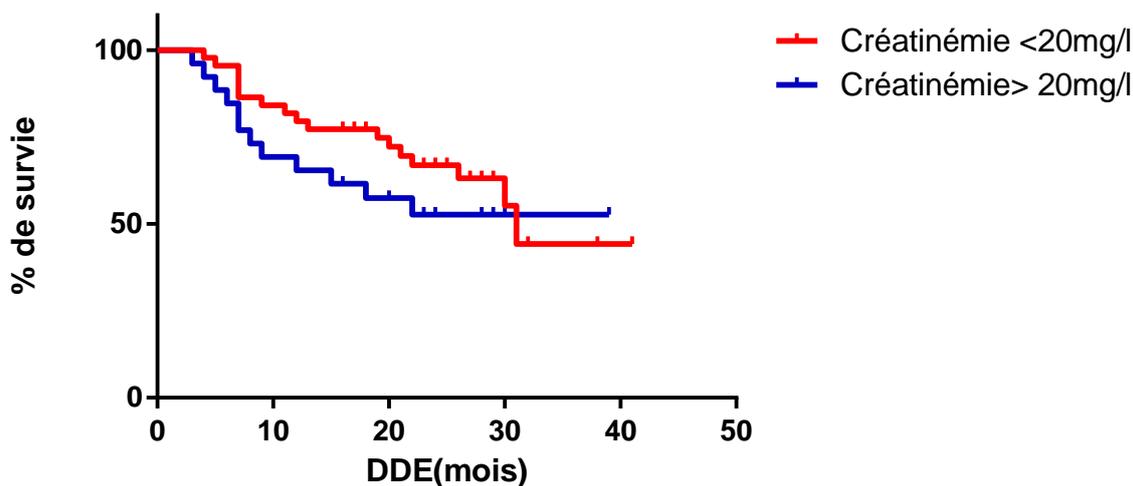


Figure 42: La survie des patients MM+ atteinte rénale repartis selon le taux de la créatinémie

Il n'existe pas une différence significative entre la médiane de survie chez patients MM+ atteinte rénale avec une créatinémie <20mg/l comparée aux patients qui ont une créatinémie >20mg/l (31mois vs indéfinie P=0,1594).

4.7. La survie des patients atteints d'un MM avec une atteinte rénale repartis selon le taux de la calcémie :

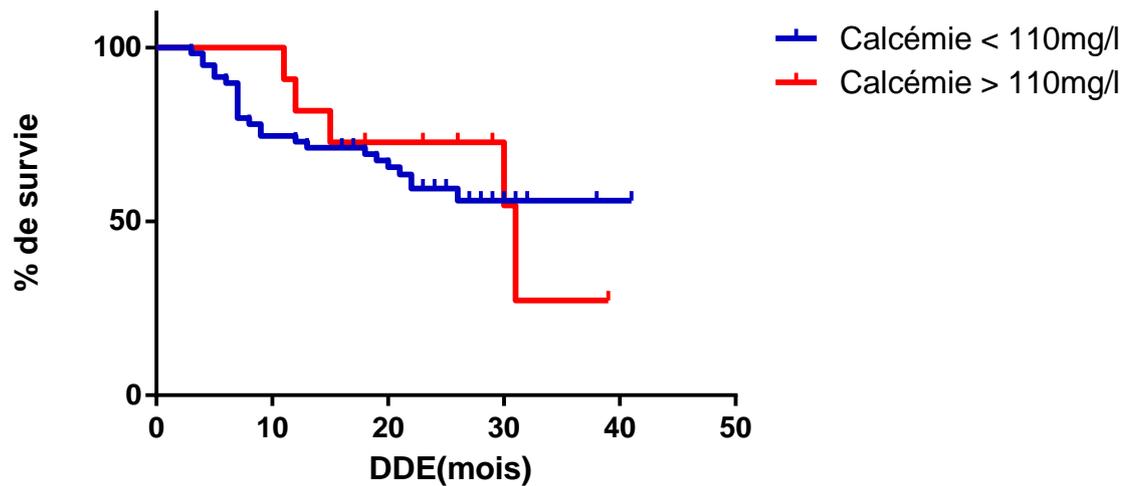


Figure 43: La survie des patients MM+ atteinte rénale repartis selon le taux de la calcémie

Il n'existe pas une différence statistiquement significative entre la médiane de survie chez les patients MM +atteinte rénale avec une calcémie <110mg/l comparés aux patients MM+ atteinte rénale avec une calcémie >110mg/l (indéfinie vs 31 mois ; P=0,3989).

4.8. La survie des patients atteints d'un MM avec une atteinte rénale repartis selon le taux de l'hémoglobine :

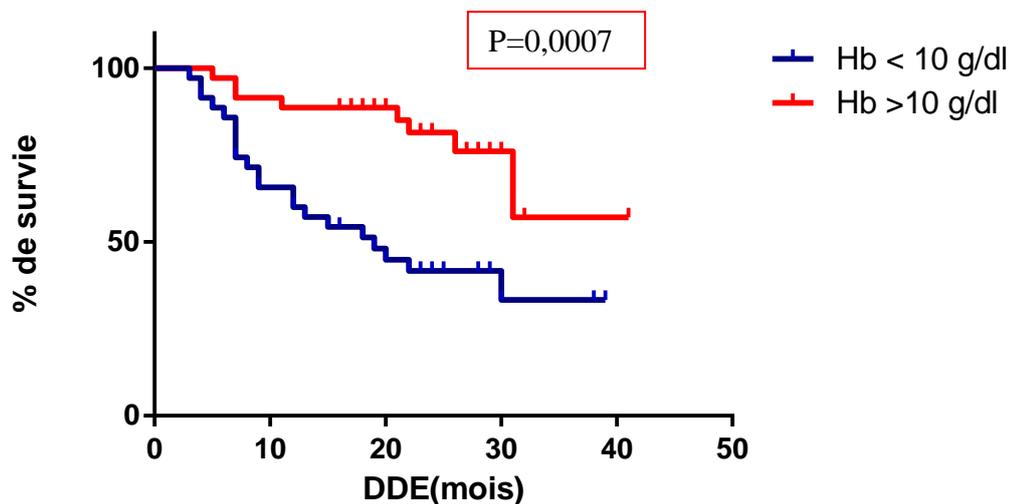


Figure 44: La survie des patients MM+ atteinte rénale repartis selon le taux de l'hémoglobine

Il existe une différence statistiquement significative concernant la médiane de survie chez les patients MM +atteinte rénale avec un taux d'hémoglobine <10g/l et les patients avec un taux d'hémoglobine >10g/l, avec des médianes respectives (19 mois vs indéfinie, $P=0,0007$; $HR=0,2887$; IC à 95% de 0,1392 à 0,6055); de ce fait le taux d'hémoglobine <10g/dl est un facteur de mauvais pronostic dans l'évolution de l'atteinte rénale chez la population étudiée.

4.9. La survie des patients atteints d'un MM avec une atteinte rénale repartis selon le taux de LDH :

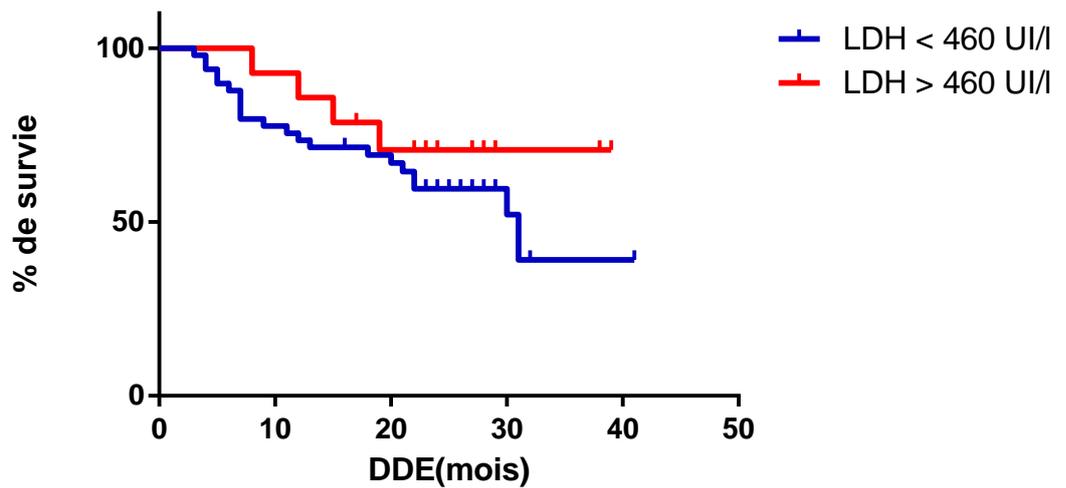


Figure 45: La survie des patients MM+ atteinte rénale repartis selon le taux de la LDH.

Il n'existe pas une différence significative entre la médiane de survie des patients MM+ atteinte rénale avec un taux de LDH<460UI/l par rapport aux patients MM+ atteinte rénale avec un taux de LDH>460UI/l (31mois vs indéfinie ; P=0,3432).

4.10. La survie des patients atteints d'un MM avec une atteinte rénale repartis selon le taux de l'albumine :

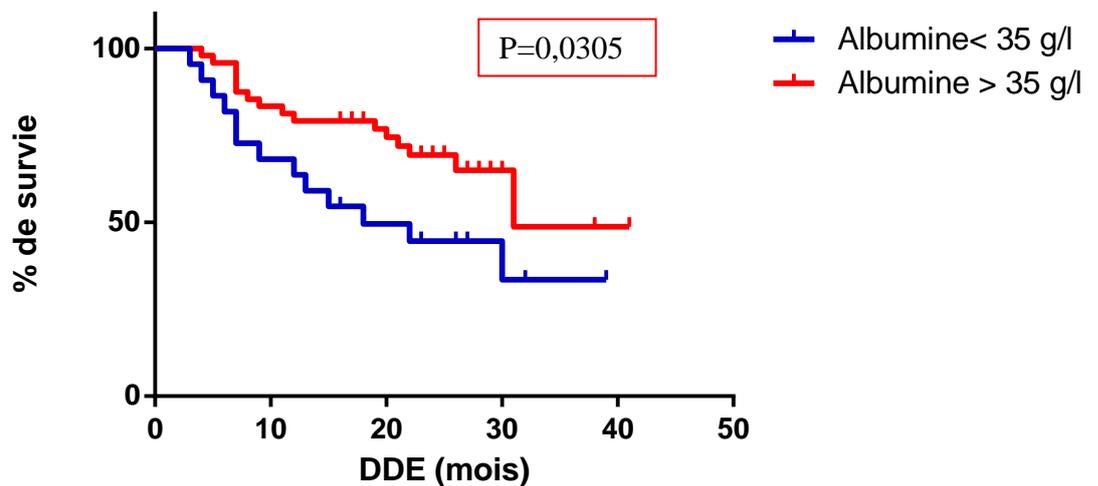


Figure 46: La survie des patients MM+ atteinte rénale repartis selon le taux de l'albumine.

La médiane de survie pour les patients MM+ atteinte rénale avec une albuminémie < 35 g/l est estimée à 18 mois alors que celle des patients MM+ atteinte rénale avec une albuminémie > 35 g/l était de 31 mois. La différence entre ces valeurs est statistiquement significative ($P=0,0305$; $HR=0,4860$; IC à 95% de 0,1930 à 0,9711). Par conséquent l'hypoalbuminémie constitue un facteur de mauvais pronostic au cours de l'évolution du MM avec atteinte rénale chez la population étudiée.

4.11. La survie des patients atteints d'un MM avec une atteinte rénale repartis selon le taux de β 2microglobulinémie :

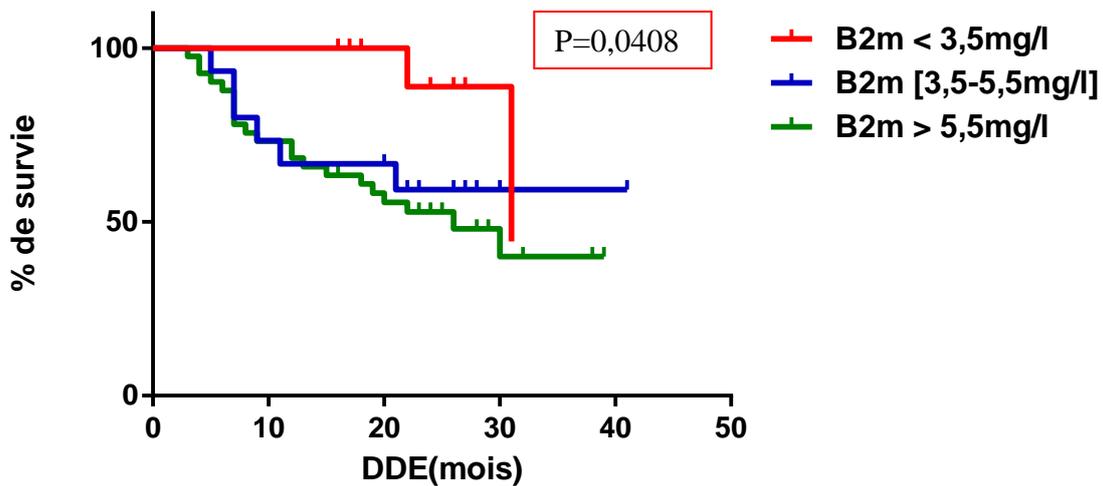


Figure 47: La survie des patients MM+ atteinte rénale repartis selon le taux de la β 2microglobulinémie

Il existe une différence statistiquement significative entre la médiane de survie chez les patients MM+ atteinte rénale répartis selon le taux de la β 2m en trois groupes [β 2m<3,5mg/l ; β 2m (3,5-5,5mg/l) ; β 2m> 5,5mg/l], avec des médianes successives (31 mois vs indéfinie vs 26 mois ; P=0,0408). Un taux de β 2m> 5,5mg/l est un facteur de mauvais pronostic au cours de l'évolution du MM avec atteinte rénale.

Discussion

- ❖ La fréquence du MM augmente avec l'âge. Le pic de survenue selon les pays est de 65 ans à 70 ans (Hurez, 1993).

Dans notre étude, la moyenne d'âge est de 64 ans. Ces résultats corroborent avec les données de la littérature et prouvent bien que le MM est une pathologie du sujet âgé.

- ❖ Notre étude retrouve une légère prédominance masculine soit 52% d'homme contre 48% chez la femme avec un sexe ratio de 1,1. Cette légère prédominance masculine a été déjà rapportée par certains auteurs qui montrent une prédominance masculine nette (voir tableau ci-dessous) (A. Bisagni-Faure et al, 1991 ; R. Bataille et al, 1993).

Tableau 22: Distribution selon l'âge et le sexe dans différentes séries de manifestations rénales et MM.

Auteurs	Pays	Age moyen	Sex ratio (H/F)
M.Kleber et al, 2012	Allemagne	66	2.7
E.Terpos et al, 2013	Grèce	69	1.3
R.Khan et al, 2015	USA	57	1.6
S.Jung et al, 2015	Corée	64	0.96
N.Li et al, 2012	Chine	56	2.3
M.Mayara et al 2012	Tunisie	63.08	1.25
N.Bennani et al, 2014	Maroc	59	1.25
I.Ben-tebbaa. 2013	Maroc	61	1.41
Bahamida et al, 2015	Algérie	59	0.7
Notre série	Algérie	64	1.1

- ❖ Le myélogramme permet l'évaluation quantitative et qualitative de la plasmocytose médullaire et qui représente une étape cruciale de la démarche diagnostique d'un MM. A ce sujet, 99% des patients MM de notre étude avaient une plasmocytose supérieure à 10%. Ceci corrobore avec les données de la littérature, qui rapporte un pourcentage de 96 %.(voire le tableau suivant) (kyle RA et al, 2009).

Tableau 23: Résultats du myélogramme dans différentes séries (Taux de plasmocytes en pourcentage)

Auteurs	<10%	10%-30%	>30%
H.Makni et al, 1994	0%	55%	45%
Boukhiri, 1994	17%	26%	49%
Bouanani et al, 2009	13,97%	27,39%	33.4%
Notre série	1%	53%	46%

- ❖ Le dosage de la calcémie fait partie des examens systématiques dans le bilan initial et l'évolution du MM .Selon les séries, une hypercalcémie>110mg/l est retrouvée dans 15 à 60% des cas. Cette hypercalcémie est responsable des signes de déshydratation de troubles neurologiques, cardiaques et rénaux. De ce fait, elle est considérée parmi les causes essentielles de l'IR au cours du MM (P. Ravaud et C. Roux, 1993).

Dans notre étude l'hypercalcémie est retrouvée chez 17% des cas et ce taux s'éloigne des résultats retrouvés dans d'autres séries comme le montre le tableau ci-dessous. Ceci pourrait être dû à la taille réduite de notre échantillon.

Tableau 24: Fréquence de l'hypercalcémie selon différentes études.

Auteurs	Les fréquences
E.Suyani et al, 2012	62,5%
Kyle, 1975	30%
Gaougaou et al, 2014	20%
F.Bauder et A.Delmer, 1996	33%
Notre série	17%

- ❖ Près de 35% de l'effectif myélomateux est concerné par une atteinte de la fonction rénale objectivée par une créatininémie à la norme définie par l'IMWG (>20mg/l). Ce chiffre est contrairement aux données des autres études qui attestent une fréquence de 19% (kyle RA and rajkumar SV, 2009).
- ❖ La fréquence du syndrome anémique biologique est estimée à des valeurs différentes selon les séries. Dans notre étude la fréquence du syndrome anémique est retrouvée chez 51% des cas (avec un taux d'hémoglobine inférieur de <10g/dl de la valeur normale). (Voir le tableau suivant). Le syndrome anémique peut être du à une IR par défaut de production de l'érythropoïétine (F. Silvestris, 2002).

Tableau 25: Fréquence de syndrome anémique dans différentes études.

Auteurs	Les fréquences
Benabdeladhim et al, 1988	88,3%
R.Bataille et al, 1979	58%
Kyle, 1975	62%
Notre série	51%

- ❖ Concernant les causes du MM, l'exposition aux radiations ionisantes, les pesticides utilisés dans les professions agricoles, l'exposition au benzène, l'obésité, la prédisposition familiale et les anomalies cytogénétiques ont été incriminés (C. E. DeSantis, 2014 M. BOUAOUAD, 2011).

Dans notre étude, l'exposition à des produits chimiques tels que les pesticides a été notée dans 10% des cas, aux Benzène et solvant organiques 11% des cas, et 30% de nos patients sont tabagiques.

- ❖ L'IFX précise le caractère monoclonal de la gammopathie et détermine l'isotype. Le caractère monoclonal est précisé par l'existence au niveau de la composant monoclonal d'un seul type de chaîne légère Kappa ou Lambda. La paraprotéine la plus fréquemment retrouvée est une IgG (60%) puis IgA (20%), plus rarement IgD (2%), Ig M ou IgE (<1%). (Voir le tableau suivant) (L. Goldman et P. L. Masson, 2013).

Nos résultats corroborent avec ceux retrouvés dans d'autres études.

Tableau 26: Variation en fonction des différents isotypes.

Auteurs	IgG	IgA	IgD	CL
Kyle, 1975	59%	23%	1%	17%
Gaougaou et al, 2014	56%	20%	4%	20%
Harrousseau, 2010	59%	33%	0%	10%
Notre série	59%	21%	4%	20%

- ❖ Selon la classification de Durie et Salmon, 83% de nos patients sont diagnostiqués au stade III contre 13% et 4% pour les stades II et I. Nous avons constaté que la majorité de nos patients sont à un stade déjà avancé, ce qui est en concordance avec les données de l'étude Marocaine faite par I.AZROUF & al au service de néphrologie de CHU HASSAN II de Fès. Ceci est corrélé au retard de consultation et de diagnostic pour la majeure partie de nos patients. (Voir le tableau suivant) (I.AZROUF, 2016).

Tableau 27: Classification de Durie et Salmon selon une autre étude

Auteurs	Stade I	Stade II	Stade III
I.AZROUF, 2016 (Maroc)	4,2%	4,2%	91,6%
Notre série	4%	13%	83%

- ❖ Concernant la stratification des patients selon l'ISS, les fréquences des patients obtenus sont difficilement comparables avec ceux retrouvés dans d'autres études, ces derniers sont d'ailleurs très hétérogènes. En effet, la répartition des patients selon les critères de classification de l'ISS dépend du stade de la maladie au moment du diagnostic, alors que pour les différentes études il s'agit du stade lors du recrutement. Cette fréquence varie notamment selon les critères d'inclusion et les objectifs de l'étude (Greipp PR et al, 2005).

Tableau 28: Classification ISS selon d'autre étude.

Auteurs	Stade I	Stade II	Stade III
I.AZROUF, 2016 (Maroc)	1,2%	5,8%	93%
Notre série	20%	16%	62%

- ❖ La présence d'une hypoalbuminémie au cours du MM est un facteur de mauvais pronostic et elle est présente dans 15% des cas dans l'étude de Kyle & al(2003) (R. A. Kyle et al, 2003).

Alors que notre étude, l'hypoalbuminémie a été retrouvée chez 37% des cas (avec un taux d'albumine inférieur de 35g/l de la valeur normale).

Tableau 29: Fréquence de l'hypoalbuminémie dans différentes séries d'études.

Auteurs	Les fréquences
Gaougaou et al, 2014	49%
Hsiao et al, 2012	55,8%
Notre série	37%

- ❖ La recherche classique de PBJ thermolabile a été remplacée par l'EPP et l'IFX des urines concentrées. On détermine le CM sous forme d'Ig complète ou de chaînes légères kappa ou lambda. La PU sera dosée dans les urines de 24 heures. La fréquence de la PBJ urinaire est variable selon les auteurs. Elle est plus fréquente dans le MM à chaînes légères. La recherche de la PU est indispensable surtout dans le cas où l'EPP n'a permis de constater que l'hypogammaglobulinémie sans bande anormale, cette PBJ correspond à la présence de CLL. Dans notre étude, la PBJ était positive chez tous les patients MM+ atteinte rénale avec une fréquence de la chaîne kappa à 54% des cas et lambda à 46% des cas (Harousseau J.L Myélomes ,1992 ; Harousseau J.L. Myélomes, 1995).
- ❖ Dans le MM, la CRP est significativement augmentée. Ceci est dû au rôle de l'IL6 sécrétée en grande quantité par le microenvironnement tumoral, dans la stimulation des hépatocytes responsables de la production de certaines protéines de l'inflammation telle que la CRP. Ainsi, la CRP pourrait être un bon critère d'efficacité thérapeutique et surtout, un indicateur sensible de rechute pour les MM mis en rémission. D'après notre étude, la CRP est >6mg/l chez 24 patients (soit 34%) (CHASSANDE B. et LEGERJ.M, 1993 ; Marcellic C, 1992 ; Badros A, 2001).

- ❖ Les lésions radiologiques osseuses sont un élément du diagnostic positif. Dans une étude au Côte d'Ivoire, les lésions radiologiques classiques ont été observées dans 78% des cas. Dans notre étude, les lésions osseuses ont été observées chez 84% de la population concernées (KoffiK.G et al, 2000).

- ❖ La prévalence de l'atteinte rénale au cours de l'évolution du myélome est de 30 à 50%. La recherche d'une atteinte rénale est donc systématique lors du diagnostic et au cours du suivi des hémopathies. Dans notre série durant l'année 2015, l'atteinte rénale (PBJ+) a été objectivée chez 70 patients (53%) parmi les 133 patients qui ont été diagnostiqués du MM au CAC Blida durant l'année 2015 (N. Jourde-Chichea, et al, 2010 ; Hutchison CA et al, 2011 ; PasqualiS et al, 1987).

- ❖ Au sujet de la survie de nos patients par apport à la fonction rénale, nous avons comparé la durée de survie des patients MM+ atteinte rénale contre MM- atteinte rénale avec celle d'une étude similaire Marocaine faite par Docteur Ihssane Ben-Tebbaa en 2013 au CHU Mohammed VI de Marrakech . Dans les deux cas on trouve une différence statistiquement significative entre la survie des 2 groupes avec un $P=0,0412$ de notre étude vs $P<0.01$ pour l'autre étude (I. BEN-TEBBAA, 2013)

- ❖ Concernant l'évolution de la créatinémie chez nos patients MM+ atteinte rénale nous n'avons pas retrouvé une différence significative entre la médiane de survie des groupes de patients MM+ atteinte rénale avec créatinémie $>20\text{mg/l}$ et les patients MM+ atteinte rénale avec créatinémie $<20\text{mg/l}$ ($P=0,1594$), alors qu'une étude faite par Dr WI Gonsalves publiée par la Mayo Clinic en 2015 chez des patients entre l'année 2003 et 2010 a montré une différence significative de la médiane de survie entre les 2 groupes avec $P < 0.001$. Ceci pourrait être dû à la taille de l'échantillon étudié et à la durée de suivi qui sont réduites (WI Gonsalves et al, 2015).

Conclusion

Le myélome multiple est une affection sévère et incurable. L'atteinte rénale est fréquente, elle complique la prise en charge et aggrave le pronostic.

De cette étude, on peut déduire que le MM est une maladie des sujets âgés mais qui touche ainsi des sujets jeunes avec une très légère prédominance masculine chez les patients MM avec atteinte rénale.

D'après notre étude comparative, nous avons retrouvé que le taux de la β_2m est nettement plus élevé chez les patients avec atteinte rénale que chez ceux qui n'ont pas l'atteinte rénale, alors que pour l'hémoglobine, des taux bas sont en rapport avec cette complication. Ces deux facteurs pourraient être prédictifs d'une atteinte rénale d'où l'importance de leurs suivi.

L'évolution de la fonction rénale chez les patients MM avec atteinte rénale avec créatinémie $>20\text{mg/l}$ a été marquée par une normalisation chez 33% des patients, une bonne amélioration chez 26% des cas, une aggravation chez 11% des cas et stabilisation chez 22% des patients.

En ce qui concerne le suivi de nos patients avec atteinte rénale, la médiane de survie semble être influencée par certains facteurs qui sont représentés par : le stade III de l'ISS et stade III de Salmon et Durie ; un taux de CRP $>6\text{ mg/l}$; un taux d'hémoglobine $<10\text{g/l}$; une hypoalbuminémie et une $\beta_2m > 5,5\text{mg/l}$. Ces derniers paramètres constituent des facteurs de mauvais pronostic au cours de l'évolution de l'atteinte rénale dans notre population étudiée.

L'atteinte rénale au cours du MM reste la complication la plus redoutée d'où l'intérêt d'un suivi régulier et rigoureux des paramètres suscités.

Ce travail devra être complété par une étude comportant un échantillon de plus grande taille avec une durée de suivi plus longue.

Références bibliographiques

A. Bisagni-Faure, P. RAVAUD, B. AMOR, et C. MENKES, « Myélome du sujet âgé: Etude rétrospective de 17 patients en 10 ans », *Rev. Rhum. Mal. Ostéo-Articul.*, vol. 58, no 6, **1991**.

A. De Gramont, B. Grosbois, J. L. Michaux, A. M. Peny, J. P. Pollet, N. Smadja, M. Krulik, J. Debray, J. F. Bernard, et M. Monconduit, « Myélome à IgM : 6 observations et revue de la littérature », *Rev. Médecine Interne*, vol. 11, no 1, p. 13–18, **1990**.

A. Kumar, T. Loughran, M. Alsina, B. G. Durie, et B. Djulbegovic, « Management of multiple myeloma: a systematic review and critical appraisal of published studies », *Lancet Oncol.*, vol. 4, no 5, p. 293–304, **2003**

A. Riccardi, O. Mora, C. Tinelli, D. Valentini, S. Brugnattelli, R. Spanedda, A. De Paoli, L. Barbarano, M. Di Stasi, M. Giordano, et others, « Long-term survival of stage I multiple myeloma given chemotherapy just after diagnosis or at progression of the disease: a multicentre randomized study », *Br. J. Cancer*, vol. 82, no 7, p. 1254–1260, **2000**.

A. Spencer, H. M. Prince, A. W. Roberts, I. W. Prosser, K. F. Bradstock, L. Coyle, D. S. Gill, N. Horvath, J. Reynolds, et N. Kennedy, « Consolidation therapy with low-dose thalidomide and prednisolone prolongs the survival of multiple myeloma patients undergoing a single autologous stem-cell transplantation procedure », *J. Clin. Oncol.*, vol. 27, no 11, p. 1788–1793, **2009**.

Alexanian R, Barlogie B, Dixon D. Renal failure in multiple myeloma. Pathogenesis and prognostic implications. *Arch Intern Med*. **1990**, 150: 1693-5.

Anne Cairoli, Michel André Duchosal. Myélome multiple : diagnostic et perspectives thérapeutiques (Service et Laboratoire Central d'Hématologie, Centre Hospitalier Universitaire Vaudois, Lausanne) **2013** ; 13(38) :746–751

Anne.Waugh and Allison.Grant (Ross et Wilson Anatomie et physiologie normales et pathologiques 12e édition) chapitre 13 systèmes urinaires .**2015** P (362)

Anne.Waugh and Allison.Grant (Ross et Wilson Anatomie et physiologie normales et pathologiques 12e édition) chapitre 13 systèmes urinaires .**2015**. P(363)

Anne.Waugh and Allison.Grant (Ross et Wilson Anatomie et physiologie normales et pathologiques 12e édition) chapitre 13 systèmes urinaires .**2015** P (365-370)

Annesley TM, Burritt MF, Kyle RA. Artifactual hypercalcemia in multiple myeloma. *Mayo Clin Proc.* **1982** ; 57(9):572–5.

Armoiry X, Moreau P, Aulagner G. Prise en charge du myelome multiple : traitement standard et nouveautés thérapeutiques. *Journal de Pharmacie Clinique* **2007**; 26(1) : 33–9.

Aucouturier P, Bauwens M, Khamlichi AA, Denoroy L, Spinelli S, Touchard G, et al. Monoclonal Ig L chain and L chain V domain fragment crystallization in myeloma-associated Fanconi's syndrome. *J Immunol* **1993**; 150: 3561–8.

B. Bahamida, M. Saidani, M. Slimani, C. Toumi, C. Boukhlif, et M. Benabadji, « Myélome multiple et atteinte rénale: étude descriptive à propos de 92 cas », *Néphrologie Thérapeutique*, vol. 11, no 5, p. 432–433, **2015**.

B. Bruno, L. Giaccone, M. Rotta, K. Anderson, ET M. Boccadoro, « Novel targeted drugs for the treatment of multiple myeloma: from bench to bedside », *Leukemia*, vol. 19, no 10, p. 1729–1738, **2005**.

B. Durie, « 25 Bortezomib, Lenalidomide and Dexamethasone vs. Lenalidomide and Dexamethasone in Patients (Pts) with Previously Untreated Multiple Myeloma without an Intent for Immediate Autologous Stem Cell Transplant (ASCT): Results of the Randomized Phase III Trial SWOG S0777 Clinically Relevant Abstract », **2015**

B. Klein et R. Bataille, « Interleukin-6 et myélome multiple chez l'homme », p186, vol859, **1991**.

Badros A, Barlogie B, Siegel E, Roberts J, Langmaid C, Zangari M. Results of autologous stem cell transplant in multiple myeloma patients with renal failure. *Br J Haematol* **2001**; 144: 822–9.

Bataille R, Boccadoro M, Klein B, et al. C reactive protein ET beta 2 microglobulin produce a simple and powerful myeloma staging system. *Blood* **1992**; 80: 733–77.

Bataille R, Donadio D, Morlock G. Myélomes multiples des os : Etude rétrospective des facteurs pronostiques à partir d'une série de 243malades. *La Revue de rhumatisme*, **1979** ; 46(2) : 77-83.

BATAILLE R. 14q32 translocations and monosomy p 13 *Cancer Res.* **1999**.

Batuman V. Proximal tubular injury in myeloma. *Contrib Nephrol* **2007**; 153:87–104.

Bayne-Jones S, Wilson DW. Immunological reactions of Bence-Jones proteins: II. Differences between Bence-Jones proteins from various sources. *Bull Johns Hopkins Hosp.* **1922**; 33:119-125

Ben Abdeladhim A, Aissaoui B. Le Myélome multiple. Manifestations hématologiques cliniques et anomalies de l'hémogramme. Etude rétrospective à partir de 113 cas. *La Tunisie médicale*, juin/juillet **1988** ; 66 (6 /7) :521-526.

Bence Jones H. On the new substance occurring in the urine of a patient with mollities ossium. *Philos Trans R Soc Lond.* **1848**; 138:55-62.

BERENSON JAMES R. New Advances in the Biology and Treatment of Myeloma Bone Disease Seminars in Hematology **2001**.

BERGSAGEL P. L. Translocations 14q32: trace d'un événement oncogène critique: In *va Workshop international sur le myélome multiple Publications Med. Inter.* 1995.

Blade J, Fernandez-Llama P, Bosch F, Montolíu J, Lens XM, Montoto S et al. Renal failure in multiple myeloma: presenting features and predictors of outcome in 94 patients from a single institution. *Arch Intern Med* **1998**; 158:1889-93

Blade J, Kyle RA. Multiple myeloma in young patients: clinical presentation and treatment approach. [Review] [70 refs]. *Leuk Lymphoma.* **1998**; 30(5 6): 493–501.

Blade J, Rosinol L. Renal, hematologic and infectious complications in multiple myeloma. *Best Pract Res Clin Haematol* **2005**; 18(4): 635–52.

Bouanani et al. 6ème Congrès National d'Hématologie, 6-8 Novembre **2009**.

Boukhiri I. Le myélome multiple en médecine interne (83 cas). Thèse de médecine Rabat N° 130/**1994**.

Bray F, Ren JS, Masuyer E, Ferlay J. Estimates of global cancer prevalence for 27 sites in the adult population in 2008. *Int J Cancer.* 2013 Mar 1; 132(5):1133-45. doi: 10.1002/ijc.27711. Epub **2012** Jul 26.

C. E. DeSantis, C. C. Lin, A. B. Mariotto, R. L. Siegel, K. D. Stein, J. L. Kramer, R. Alteri, A. S. Robbins, et A. Jemal, « Cancer treatment and survivorship statistics, 2014 », *CA. Cancer J. Clin.*, vol. 64, no 4, p. 252–271, **2014**.

C. FONTAN et Valérie Pottier, « Etude du myélome multiple au travers de l'imagerie », Université de Bordeaux, Toulouse, **2014**.

Callander NS, Roodman GD. Myeloma bone disease. *Semin Hematol* **2001** ; 38 : 276–85.

CHASSANDE B., LEGERJ.M. Manifestations neurologiques des gammopathies monoclonales. *Rev Prat. (Paris)* **1993**,43:3.

Christoph Röllig, MDa, Stefan Knop, MDb, Prof Martin Bornhäuser, Volume 385, Issue 9983, 30 May–5 June **2015**, Pages 2197–2208 •

Clark WF, Stewart AK, Rock GA, Sternbach M, Sutton DM, Barrett BJ et al. Plasma exchange when myeloma presents as acute renal failure: a randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* **2005**; 143:777-84.

D Bouscary, C Roux, P Ravaud, « Myélome multiple: manifestations cliniques » *Encycl MédChir.* **2003**.

D. D. Alexander, P. J. Mink, H.-O. Adami, P. Cole, J. S. Mandel, M. M. Oken, et D. Trichopoulos, « Multiple myeloma: a review of the epidemiologic literature », *Int. J. Cancer*, vol. 120, no S12, p. 40–61, **2007**.

D. Smith et K. Yong, « Multiple myeloma », *BMJ*, vol. 346, no jun26 2, p. f3863-f3863, juin **2013**.

DELMER A. Myélobes : physiopathologie, diagnostic, traitement *Impact internat* **1996** ; 205 : 137 – 145.

Dember LM. Amyloidosis-associated kidney disease. *J Am Soc Nephrol* **2006**; 17:3458–71.

Dickran Kazandjian, Multiple Myeloma Multiple myeloma epidemiology and survival: A unique malignancy *Seminars in Oncology* Volume 43, Issue 6, December **2016**, Pages 676–681

Dimopoulos MA, Kastiris E, Rosinol L, Bladé J, Ludwig H. Pathogenesis and treatment of renal failure in multiple myeloma. *Leukemia* **2008**; 22:1485–93.

Dimopoulos MA, Kastiris E, Rosinol L, et al Pathogenesis and treatment of renal failure in multiple myeloma *Leukemia* **2008** ; 22(8) : 1485–93

Dimopoulos MA, Roussou M, Gavriatopoulou M, Zagouri F, Migkou M, Matsouka C et al. Reversibility of renal impairment in patients with multiple myeloma treated with bortezomib-based regimens: identification of predictive factors. *Clin Lymphoma Myeloma* **2009**; 9:302-6.

DIMOPOULOS MA, SONNEVELD P, LEUNG N, MERLINI G, LUDWIG H, KASTRITIS E, et al. International Myeloma Working Group Recommendations for the Diagnosis and Management of Myeloma Related Renal Impairment. *J. Clin. Oncol.* **2016** ; 34 (13) : 1544-57

Dimopoulos MA, Terpos E, Chanan-Khan A, Leung N, Ludwig H, Jagannath S et al. Renal impairment in patients with multiple myeloma: a consensus statement on behalf of the International Myeloma Working Group. *J Clin Oncol* **2010** ; 28:4976-84

Dispenzieri A, Kyle RA, Lacy MQ, et al. POEMS syndrome: definitions and long-term outcome. *Blood.* **2003**; 101(7):2496–506

Dispenzieri A, Kyle RA Neurological aspects of multiple myeloma and related disorders *Best Pract Res Clin Haematol* **2005**; 18(4) : 673–88

DURIE BG, et SALMON SE. A clinical staging system for multiple myeloma correlation of measured myeloma cell mass with presenting. *Cancer.* **1975**; 36 (3) : 842–854.

E. Suyani, G. T. Sucak, Y. Erten, M. K. Çakar, G. Ulusal, M. Yağcı, et R. Haznedar, « Evaluation of Multiple Myeloma Patients Presenting with Renal Failure in a University Hospital in the Year 2010 », *Ren. Fail.* vol. 34, no 2, p. 257-262, mars **2012**.

E. Terpos, D. Christoulas, E. Kastritis, E. Katodritou, A. Pouli, E. Michalis, I. Papassotiriou, M. A. Dimopoulos, et Greek Myeloma Study Group, « The Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration cystatin C (CKD-EPI-CysC) equation has an independent prognostic value for overall survival in newly diagnosed patients with symptomatic multiple myeloma; is it time to change from MDRD to CKD-EPI-CysC », *Eur. J. Haematol. P.* n/a-n/a, juill. **2013**.

Edelman GM, Gally JA. The nature of Bence-Jones proteins: chemical similarities to polypeptide chains of myeloma globulins and normal gamma globulins. *J Exp Med.* **1962**; 116:207-227

Edited by D. Forman, F. Bray, D.H. Brewster, C. Gombe Mbalawa, B. Kohler, M. Piñeros, E. Steliarova-Foucher, R. Swaminathan and J. Ferlay. *Cancer Incidence in Five Continents Vol. X*. Lyon : IARC Scientific Publications No. 164. **2014**

Eleutherakis-Papaiakovou V, Bamias A, Gika D, Simeonidis A, Pouli A, Anagnostopoulos A, et al. Renal failure in multiple myeloma: incidence, correlations, and prognostic significance. *Leuk Lymphoma* **2007**; 48:337–41.

Eleutherakis-Papaiakovou, A. Bamias, D. Gika, A. Simeonidis, A. Pouli, A. Anagnostopoulos, E. Michali, T. Economopoulos, K. Zervas, et M. A. Dimopoulos on behalf of the Greek Myeloma Study Group, « Renal failure in multiple myeloma: incidence, correlations, and prognostic significance », *Leuk. Lymphoma*, vol. 48, no 2, p. 337–341, **2007**.

Eulitz M, Weiss DT, Solomon A. Immunoglobulin heavy-chain associated amyloidosis. *Proc Natl Acad Sci U S A* **1990** ; 87:6542–6

F. Bauduer et A. Delmer, « Myélome multiple et manifestations osseuses. Place du clodronate », *Bull. Cancer (Paris)*, vol. 83, no 7, p. 542–547, **1996**.

F. Paradisi, G. Corti, et R. Cinelli, « Infections in multiple myeloma », *Infect. Dis. Clin. North Am.*, vol. 15, no 2, p. 373–384, **2001**.

F. Silvestris, P. Cafforio, M. Tucci, et F. Dammacco, « Negative regulation of erythroblast maturation by Fas-L+/TRAIL+ highly malignant plasma cells: a major pathogenetic mechanism of anemia in multiple myeloma », *Blood*, vol. 99, no 4, p. 1305–1313, **2002**.

Fain O, Hamidou M, Cacoub P, Godeau B, Wechsler B, Pariès J, et al. Vasculitides associated with malignancies: analysis of sixty patients. *Arthritis Rheum* **2007**; 57:1473–80.

Falk RH, Comenzo RL, Skinner M. The systemic amyloidoses. *N Engl J Med* **1997**; 337:898–909.

Ferlay J, Steliarova-Foucher E, Lortet-Tieulent J, Rosso S, Coebergh JWW, Comber H, Forman D, Bray F. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: estimates for 40 countries in 2012. *Eur J Cancer*. 2013 Apr; 49(6):1374-403. doi: 10.1016/j.ejca.2012.12.027.

G. Jego, N. Robillard, D. Puthier, M. Amiot, F. Accard, D. Pineau, J.-L. Harousseau, R. Bataille, et C. Pellat-Deceunynck, « Reactive plasmacytoses are expansions of plasmablasts retaining the capacity to differentiate into plasma cells », *Blood*, vol. 94, no 2, p. 701–712, **1999**

G. R. Burmester et P. Antonio, « Atlas de poche d'immunologie », Médecine-Sci. Flammarion, vol. 321, **2005**.

GERTH HU, POHLEN M, GÖRLICH D, THÖLKING G, KROPFF M, BERDEL WE, et al. Impact of High-Cut-Off Dialysis on Renal Recovery in Dialysis Dependent Multiple Myeloma Patients: Results from a Case Control Study. PLoS One. **2016**; 11 (5): e0154993.

Ghobrial IM, Rajkumar SV Management of thalidomide toxicity J Support Oncol **2003**; 1(3): 194–205

Greipp PR, San Miguel J, Durie BGM, Crowley JJ, Blade J, Boccadoro M, Child JA, Avet-Loiseau H, Tosi P, Westin J, INTERNATIONAL staging system for multiple myeloma. Journal of clinical oncology **2005**; 20,211-25.

Greipp PR, San Miguel J, Durie BG, et al. International staging system for multiple myeloma. J Clin Oncol **2005** ; 23(15) : 3412–20. Erratum in. J Clin Oncol 2005 ; 23(25) : 6281.

H. Avet-Loiseau, T. Facon, B. Grosbois, F. Magrangeas, M.-J. Rapp, J.-L. Harousseau, S. Minvielle, et R. Bataille, « Oncogenesis of multiple myeloma: 14q32 and 13q chromosomal abnormalities are not randomly distributed, but correlate with natural history, immunological features, and clinical presentation », Blood, vol. 99, no 6, p. 2185–2191, **2002**.

H. Avet-Loiseau, T. Facon, B. Grosbois, F. Magrangeas, M.-J. Rapp, J.-L. J. Corre, E. Labat, N. Espagnol, B. Hébraud, H. Avet-Loiseau, M. Roussel, A. Huynh, M. Gadelorge, P. Cordelier, B. Klein, et others, « Bioactivity and prognostic significance of growth differentiation factor GDF15 secreted by bone marrow mesenchymal stem cells in multiple myeloma », Cancer Res., vol. 72, no 6, p. 1395–1406, **2012**.

H. Ludwig et N. Zoje, « Supportive care in multiple myeloma », Best Pract. Res. Clin. Haematol., vol. 20, no 4, p. 817–835, **2007**.

H. Makni, J. Gargouri, M. Frikha, F. Fakhfakh, A. MZIOU, H. AYADI, et T.SOUISSI, « Analyse cytologique et immunochimique de 40 cas de myélome multiple », Tunis. Médicale, vol. 72, no 12, p. 707–712, **1994**.

HAROUSEAU JL. Myélomes: physiopathologie, diagnostic, principes du traitement Revue du praticien **1992** ; 42 : 907 – 911.

Harousseau J.L Myélomes : physiopathologie, diagnostic, principes du traitement. La Revue du Praticien (Paris), **1992** ; 42 (7) : 907-911.

Harousseau J.L. Myélomes. La Revue du Praticien (Paris), **1995** ; 45: 540-546

Harousseau, S. Minvielle, et R. Bataille, « Oncogenesis of multiple myeloma: 14q32 and 13q chromosomal abnormalities are not randomly distributed, but presentation », Blood, vol. 99, no 6, p. 2185–2191, **2002**.

Haute Autorité de Santé, Institut National du Cancer. Myélome multiple Guide - Affection de longue durée **2010**.

HJAIGRIM H., FRISCH M., MELBYE M. Incidence rates of Kaposi's sarcoma and multiple myeloma do not correlate British journal of cancer **1998**

Hurez, « Epidémiologie des gammopathies monoclonales : Gammopathies monoclonales », Rev. Prat., vol. 43, no 3, p. 271–274, **1993**.

Hutchison CA, Batuman V, Behrens J, Bridoux F, Sirac C, Dispenzieri A, et al. The pathogenesis and diagnosis of acute kidney injury in multiple myeloma. Nat Rev Nephrol; **2011** doi:10.1038/nrneph.2011.168.

Hutchison CA, Cockwell P, Reid S, Chandler K, Mead GP, Harrison J, et al. Efficient removal of immunoglobulin free light chains by hemodialysis for multiple myeloma: in vitro and in vivo studies. J Am Soc Nephrol **2007** ; 18:886–95.

HUTCHISON CA, HEYNE N, AIRIA P, SCHINDLER R, ZICKLER D, COOK M, et al. Immunoglobulin free light chain levels and recovery from myeloma kidney on treatment with chemotherapy and high cut-off haemodialysis. Nephrol. Dial. Transplant. **2012**; 27 (10) : 3823-8.

I. AZROUF thèse n=116/40 ATTEINTE RENALE AU COURS DU MYELOME MULTIPLE (à propos de 95 cas) **2016** Maroc.

I. BEN-TEBBAA, thèse N°133. Rein et myélome multiple : Prévalence, facteurs de risque et pronostic. **2013** Maroc.

Ifrah N, Zandecki M. Gammopathie monoclonale de signification indéterminée. Rev. Prat. **2006**; 56:18–24.

Institut national du cancer. Estimation nationale de l'incidence des cancers en France entre 1980 et 2012. Partie 2 : Hemopathies malignes. septembre **2013**

J. BEAUDREUIL, M. COHEN-SOLAL, M.-X. DORE, M.-C. DE VERNEJOU, T. BARDIN, N. CELTON, V. GIRAUDEAUX, et D. KUNTZ, « Sécrétion de peptide apparenté à la parathormone au cours du myélome », *Rev. Rhum.*, vol. 63, no 7-8, p. 589–590, **1996**

J. Feuillard et M. Raphaël, « Différenciation lymphocytaire B et lymphomes B périphériques », *Hématologie*, vol. 6, no 5, p. 345–59, **2000**.

J. Kuipers, J. W. Vaandrager, D. O. Weghuis, P. L. Pearson, J. Scheres, H. M. Lokhorst, H. Clevers, et B. J. Bast, « Fluorescence in situ hybridization analysis shows the frequent occurrence of 14q32.3 rearrangements with involvement of immunoglobulin switch regions in myeloma cell lines », *Cancer Genet. Cytogenet.*, vol. 109, no 2, p. 99–107, **1999**.

J. L. Harousseau, « Ten years of improvement in the management of multiple myeloma: 2000-2010 », *Clin. Lymphoma Myeloma Leuk.*, vol. 10, no 6, p. 424–442, **2010**.

Jacobson JL, Hussein MA, Barlogie B, et al, Southwest Oncology Group. A new staging system for multiple myeloma patients based on the Southwest Oncology Group (SWOG) experience. *Br J Haematol* **2003** ; 122(3) : 441–50.

K. Sfiridaki, C. A. Pappa, G. Tsirakis, P. Kanellou, M. Kaparou, M. Stratinaki, G. Sakellaris, G. Kontakis, et M. G. Alexandrakis, « Angiogenesis-related cytokines, RANKL, and osteoprotegerin in multiple myeloma patients in relation to clinical features and response to treatment », *Mediators Inflamm.*, vol. **2011**

Kleeberg L, Morgera S, Jakob C, Hocher B, Schneider M, Peters H, et al. Novel renal replacement strategies for the elimination of serum free light chains in patients with kappa light chain nephropathy. *Eur J Med Res.* **2009**, 14: 47-54.

Knudsen LM, Hjorth M, Hippe E, Nordic Myeloma Study Group. Renal failure in multiple myeloma: reversibility and impact on the prognosis. *Eur J Haematol* **2000**; 65:175–81.

Koffi K.G., Sanogo I., Trazo D., Toure AH, Tolo A., N'Guessan K., Danho NC, Kouakou N., Sangare A Caractéristiques du myélome multiple du noir Africain Expérience de la Cote d'Ivoire Analyse rétrospective de 50 dossiers *Médecine d'Afrique Noire*: **2000**, 47(10).

Korbet SM, Schwartz MM. Multiple myeloma. *J Am Soc Nephrol* **2006**; 17:2533–45

Korngold L, Lipari R. Multiple-myeloma proteins III. The antigenic relationship of Bence Jones proteins to normal gamma globulin and multiple-myeloma serum proteins. *Cancer*. **1956** ; 9:262-272.

Kyle RA and Rajkumar SV : Criteria for diagnosis, staging, risk stratification and response assessment of multiple myeloma .*Leukimia* **2009** ;3 (1) ;3-9.

Kyle RA, Maldonado JE, Bayrd ED. Plasma cell leukemia. Report on 17 cases. *Arch Intern Med*. **1974**; 133(5):813–8

Kyle RA, Rajkumar SV Multiple myeloma *N Engl J Med* **2004** ; 351(18) : 1860–73

Kyle RA, Rajkumar SV. Multiple myeloma. *N Engl J Med* 2004; 351(18): 1860–73. Erratum in.*N Engl J Med* **2005**; 352 (11): 1163.

Kyle RA. Multiple myeloma: an odyssey of discovery. *Br J Haematol*. **2000** ; 111:1035-1044.

Kyle.R.A, M.D. Multiple myeloma: Review of 869 cases *Mayo Clin Proc* Jan **1975**, vol 50: 2940.

L. Goldman et P. L. Masson, *Goldman's Cecil Medicine Cancérologie*. ElsevierHealth Sciences, **2013**.

L.-T. Hsiao, C.-F. Yang, S.-H. Yang, J.-P. Gau, Y.-B. Yu, Y.-C. Hong, C.-Y. Liu, J.-H. Liu, P.-M. Chen, T.-J. Chiou, et others, « Chronic kidney disease stage 5 as the prognostic complement of International Staging System for multiple myeloma », *Eur. J. Haematol.*, vol. 88, no 2, p. 159–166, **2012**.

Lacy MQ, Gertz MA. Acquired Fanconi's syndrome associated with monoclonal gammopathies. *Hematol Oncol Clin North Am* **1999**; 13:1273–80.

Lecouvet FE, Malghem J, Michaux L, et al Vertebral compression fractures in multiple myeloma Part II Assessment of fracture risk with MR imaging of spinal bone marrow *Radiology* **1997** ; 204(1) : 201–5

Letonturier, *Immunologie générale*. 8ème édition Masson, **2007**

Leung N, Gertz MA, Zeldenrust SR, Rajkumar SV, Dispenzieri A, Fervenza FC, et al. Improvement of cast nephropathy with plasma exchange depends on the diagnosis and on reduction of serum free light chains. *Kidney Int* **2008** ; 73:1282–8

Lin J, Markowitz GS, Valeri AM, Kambham N, Sherman WH, Appel GB, et al. Renal monoclonal immunoglobulin deposition disease: the disease spectrum. *J Am Soc Nephrol* **2001**; 12:1482–92.

Ludwig H, Adam Z, Hajek R, Greil R, Tóthová E, Keil F et al. Light chain-induced acute renal failure can be reversed by bortezomibdodoxorubicin- dexamethasone in multiple myeloma: results of a phase II study. *J Clin Oncol* **2010** ; 28:4635-41.

Ludwig H, Zojer N Supportive care in multiple myeloma *Best Pract Res Clin Haematol* **2007** ; 20(4) : 817–35

LUNDBERG R. Mortality and cancer incidence among Swedish paint industry workers with long-term exposure to organic solvents 'Scandinavian journal of work, environment and health **1998**.

M. Attal, V. Lauwers-Cances, C. Hulin, T. Facon, D. Caillot, M. Escoffre, B. Arnulf, M. Macro, K. Belhadj, L. Garderet, et others, « Autologous transplantation for multiple myeloma in the era of new drugs: a phase III study of the intergroupe francophone du myelome (IFM/DFCI 2009 Trial) », *Blood*, vol. 126, no 23, p. 391–391, **2015**.

M. BOUAOUAD, « Myelome multiple: Données cliniques et thérapeutiques à propos de 40 cas colligés à l'Hôpital Militaire d'Instruction Mohammed VRabat », **2011**.

M. Hallek, P. L. Bergsagel, et K. C. Anderson, « Multiple Myeloma: Increasing Evidence for a Multistep Transformation Process », *Blood*, vol. 91, no 1, p. 3, janv. **1998**

M. Kleber, G. Ihorst, J. Udi, B. Koch, R. Wäsch, et M. Engelhardt, « Prognostic risk factor evaluation in patients with relapsed or refractory multiple myeloma receiving lenalidomide treatment: analysis of renal function by eGFR and of additional comorbidities by comorbidity appraisal », *Clin. Lymphoma Myeloma Leuk.*, vol. 12, no 1, p. 38–48, **2012**.

M. Mayara, S. Barbouch, H. Gaied, S. Hajri, H. Hidri, R. Goucha, F. B. Hmida, H. B. Maiz, et A. Khedher, « Atteinte rénale au cours du myélome multiple », *Néphrologie Thérapeutique*, vol. 8, no 5, p. 366–367, **2012**.

Madalena L, Facio ML, Angerosa M, Pandolfo M, Bresciani P, Alexandre M, et al. Urinary excretion of low molecular weight proteins in patients with pure monoclonal light chain proteinuria. *J Nephrol* **2007** ; 20:683–8.

MADORE F. Plasmapheresis in cast nephropathy: yes or no? *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* **2015**; 24 (2): 177-82.

Marcellic C, Aboukrat P. Intérêt du dosage de la protéine C-réactive pour la surveillance de l'évolution du myélome multiple traité. *La Presse Médicale*, mai **1992**, 21(20): 951-952.

Marie-Noëlle Peraldi. chapitre 16 : Rein et hémopathies malignes. *Néphrologie et troubles hydroélectrolytiques*. DOI : 10.1016/B978-2-294-73759-6.00016-X. **2014**

Masai R, Wakui H, Togashi M, Maki N, Ohtani H, Komatsuda A, et al. Clinicopathological features and prognosis in immunoglobulin light and heavy chain deposition disease. *Clin Nephrol* **2009** ; 71:9–20.

Messiaen T, Deret S, Mougenot B, Bridoux F, Dequiedt P, Dion JJ, et al. Adult Fanconi syndrome secondary to light chain gammopathy. Clinicopathologic heterogeneity and unusual features en 11 patients. *Medicine (Baltimore)* **2000**; 79:135–54.

Montseny JJ, Kleinknecht D, Meyrier A, Vanhille P, Simon P, Pruna A, et al. Long-term outcome according to renal histological lesions in 118 patients with monoclonal gammopathies. *Nephrol Dial Transplant* **1998**; 13:1438–45.

Morin Y, et al. *Larousse médicale* p1082. **1995**

Myeloma Working Group Recommendations for the Diagnosis and Management of Myeloma Related Renal Impairment. *J. Clin. Oncol.* **2016**; 34 (13) : 1544-57.

N. Gaougaou, L. Bahri, A. Quessar, S. Benchekroun, J. El Bakkouri, M. Riyad, et H. Fellah, « Présentation épidémiologique, clinique, biologique et pronostique du myélome multiple à Casablanca (Maroc) », *J. Afr. Cancer African J. Cancer*, vol. 6, no 3, p. 159–165, **2014**.

N. Jourde-Chiche, B. Dussol, et L. Daniel, « Les atteintes rénales au cours des hémopathies malignes. Stratégie diagnostique », *La Revue de médecine interne*, vol. 31, no 10, p. 685–696, **2010**.

N. Li, Y. Lv, H. Zeng, F. He, Y. Yao, et X. He, « Renal impairment in multiple myeloma: Presenting features in different departments », *J. Huazhong Univ. Sci. Technolog. Med. Sci.*, vol. 32, p. 65–68, **2012**.

OWEN RG, DAVIS SAA .MORGAN GJ. p53 gene mutations in multiple myeloma *Molecular pathology* **1997**.

P. L. Bergsagel, M. Chesi, E. Nardini, L. A. Brents, S. L. Kirby, et W. M. Kuehl, « Promiscuous translocations into immunoglobulin heavy chain switch regions in multiple myeloma », *Proc. Natl. Acad. Sci.*, vol. 93, no 24, p. 13931–13936, **1996**.

P. L. McCarthy, K. Owzar, C. C. Hofmeister, D. D. Hurd, H. Hassoun, P. G. Richardson, S. Giralt, E. A. Stadtmauer, D. J. Weisdorf, R. Vij, et others, « Lenalidomide after stem-cell transplantation for multiple myeloma », *N. Engl. J. Med.*, vol. 366, no 19, p. 1770–1781, **2012**.

P. Letonturier, *Immunologie générale*. 8^{ème} édition Masson, **2007**.

P. Moreau, C. Hulin, M. Macro, D. Caillot, C. Chaletteix, M. Roussel, L. Garderet, B. Royer, S. Brechignac, M. Tiab, et others, « Bortezomib, Thalidomide and Dexamethasone (VTD) Is Superior to Bortezomib, Cyclophosphamide and Dexamethasone (VCD) Prior to Autologous Stem Cell Transplantation for Patients with De Novo Multiple Myeloma. Results of the Prospective IFM 2013- 04 Trial », *Blood*, vol. 126, no 23, p. 393–393, **2015**.

P. Moreau, T. Facon, M. Attal, C. Doyen, C. Hulin, G. Marit, L. Garderet, M. Tiab, H. Avet-Loiseau, et J. Harousseau, « Comparison of reduced-dose bortezomib plus thalidomide plus dexamethasone (vTD) to bortezomib plus dexamethasone (VD) as induction treatment prior to ASCT in de novo multiple myeloma (MM): Results of IFM2007-02 study. » in *ASCO Annual Meeting Proceedings*, **2010**, vol. 28, p. 8014.

P. Ravaut et C. Roux, « Os et myélome : Gammopathies monoclonales », *Rev. Prat.*, vol. 43, no 3, p. 293–297, **1993**.

PALUMBO A, AVET-LOISEAU H, OLIVA S, LOKHORST HM, GOLDSCHMIDT H, ROSINOL L, et al. Revised international staging system for multiple myeloma: A report from international myeloma working group. *J. Clin. Oncol.* **2015** ; 33 (26) : 2863– 2869.

Palumbo, S. V. Rajkumar, J. F. San Miguel, A. Larocca, R. Niesvizky, G. Morgan, O. Landgren, R. Hajek, H. Einsele, K. C. Anderson, et others, « International Myeloma Working Group

consensus statement for the management, treatment, and supportive care of patients with myeloma not eligible for standard autologous stem-cell transplantation », *J. Clin. Oncol.*, vol. 32, no 6, p. 587–600, **2014**

Pasquali S, Zucchelli P, Casanova S, Cagnoli L, Confalonieri R, Pozzi C, et al. Renal histological lesions and clinical syndromes in multiple myeloma. *Renal Immunopathology Group. Clin Nephrol* **1987**; 27:222–8.

Pozzi C, D'Amico M, Fogazzi GB, Curioni S, Ferrario F, Pasquali S, et al. Light chain deposition disease with renal involvement: clinical characteristics and prognostic factors. *Am J Kidney Dis* **2003**; 42:1154–63

R. A. Kyle, « Multiple myeloma: review of 869 cases. », in *Mayo Clinic Proceedings*, **1975**, vol. 50, p. 29–40.

R. A. Kyle, « Multiple myeloma: an odyssey of discovery », *Br. J. Haematol.*, vol. 111, no 4, p. 1035–1044, **2000**.

R. A. Kyle, M. A. Gertz, T. E. Witzig, J. A. Lust, M. Q. Lacy, A. Dispenzieri, R. Fonseca, S. V. Rajkumar, J. R. Offord, D. R. Larson, et others, « Review of 1027 patients with newly diagnosed multiple myeloma », in *Mayo Clinic Proceedings*, **2003**, vol. 78, p. 21–33.

R. A. Kyle, GILMAN E. A., NICHOLSON P., ALLON D. Epidemiology of multiple myeloma in parts of England, 1984-1993 *Haematological Oncology* **1999**.

R. Bataille, C. ALEXANDRE, et D. Chappard, « L'atteinte osseuse myélomateuse chez l'homme », *Rev. Rhum. Mal. Ostéo-Articul.*, vol. 60, no 4, p. 261–265, **1993**.

R. Greipp, J. San Miguel, B. G. Durie, J. J. Crowley, B. Barlogie, J. Bladé, M. Boccadoro, J. A. Child, H. Avet-Loiseau, R. A. Kyle, et others, « International staging system for multiple myeloma », *J. Clin. Oncol.*, vol. 23, no 15, p. 3412– 3420, **2005**.

R. Khan, S. Apewokin, M. Graziutti, S. Yaccoby, J. Epstein, F. van Rhee, A. Rosenthal, S. Waheed, S. Usmani, S. Atrash, et others, « Renal insufficiency retains adverse prognostic implications despite renal function improvement following Total Therapy for newly diagnosed multiple myeloma », *Leukemia*, vol. 29, no 5, p. 1195–1201, **2015**.

R. M. Hargreaves, J. R. Lea, H. Griffiths, J. A. Faux, J. M. Holt, C. Reid, C. Bunch, M. Lee, et H. M. Chapel, « Immunological factors and risk of infection in plateau ;phase myeloma. », *J. Clin. Pathol.*, vol. 48, no 3, p. 260–266, **1995**

Raje N, Roodman GD Advances in the biology and treatment of bone disease in multiple myeloma *Clin Cancer Res* **2011** ; 17 : 1278–86

Reece DE. An update of the management of multiple myeloma : the changing landscape. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. **2005**.353–9.

Riccardi A, Gobbi PG, Ucci G, et al Changing clinical presentation of multiple myeloma *Eur J Cancer* **1991** ; 27(11) : 1401–5

Robert A. Kyle David. P Volume 183 de la série Résultats récents dans *Cancer Research* pp 3-23 Date : 19 mars **2011** Histoire du myélome multiple. Steensma Springerlink

Ronco PM, Alyanakian MA, Mougenot B, Aucouturier P. Light chain deposition disease: amodel of glomerulosclerosis defined at the molecular level. *J AmSoc Nephrol* **2001**; 12:1558–65.

Rosenstock JL, Markowitz GS, Valeri AM, Sacchi G, Appel GB, D’Agati VD. Fibrillary and immunotactoid glomerulonephritis: distinct entities with different clinical and pathologic features. *Kidney Int* **2003**; 63:1450–61.

Rota S, Mougenot B, Baudouin B, De Meyer-Brasseur M, Lemaitre V, Michel C, et al. Multiple myeloma and severe renal failure: a clinicopathologic study of outcome and prognosis in 34 patients. *Medicine (Baltimore)* **1987**; 66: 126–37.

S. Barillé-Nion, B. Barlogie, R. Bataille, P. L. Bergsagel, J. Epstein, R. G. Fenton, J. Jacobson, W. M. Kuehl, J. Shaughnessy, et G. Tricot, « Advances in biology and therapy of multiple myeloma », *ASH Educ. Program Book*, vol. 2003, no 1, p. 248–278, **2003**.

S. H. Jung, J.-S. Ahn, D.-H. Yang, M.-S. Cho, J.-Y. Kim, S.-Y. Ahn, Y.-K. Kim, H.-J. Kim, et J.-J. Lee, « Oliguria asm Û4:l,lgg an early indicator of mortality risk in patients with multiple myeloma and renal impairment », *Blood Res.*, vol. 50, no 3, p. 167–172, **2015**.

S. V. Rajkumar et R. A. Kyle, « Multiple myeloma: diagnosis and treatment », in *Mayo Clinic Proceedings*, **2005**, vol. 80, p. 1371–1382.

S. V. Rajkumar, M. A. Dimopoulos, A. Palumbo, J. Blade, G. Merlini, M.-V. Mateos, S. Kumar, J. Hillengass, E. Kastritis, P. Richardson, et others, « International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma », *Lancet Oncol.*, vol. 15, no 12, p. e538–e548, **2014**

Sanders PW. Pathogenesis and treatment of myeloma kidney. *J Lab Clin Med* **1994**; 124:4848.

Smith A, Wisloff F, Samson D. UK Myeloma Forum ; Nordic Myeloma Study Group ; British Committee for Standards in Haematology. Guidelines on the diagnosis and management of multiple myeloma 2005. *Br J Haematol* **2006** ; 132(4) : 410–51.

Solly S. Remarks on the pathology of mollities ossium with cases. *Med Chir Trans Lond.* **1844**; 27:435-461.

Solomon A, Frangione B, Franklin EC. Bence-Jones proteins and light chains of immunoglobulins. Preferential association of the V lambda VI subgroup of human light chains with amyloidosis AL (lambda). *J Clin Invest* **1982** ; 70:453–60

Solomon A, Weiss DT, Kattine AA. Nephrotoxic potential of Bence-Jones proteins. *N Engl J Med* **1991**; 324:1845–51.

Vital A Paraproteinemic neuropathies *Brain Pathol* **2001** ; 11(4) : 399–407

Waldeyer W. Ueber bindegewebszellen. *Arch Microbiol Anat.* **1875**; 11:176-194.

WI Gonsalves, N Leung, SV Rajkumar, A Dispenzieri, MQ Lacy, SR Hayman, FK Buadi, D Dingli, P Kapoor, RS Go, Y Lin, SJ Russell, JA Lust, S Zeldenrust, RA Kyle, MA Gertz and SK Kumar. Improvement in renal function and its impact on survival in patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Blood Cancer Journal* (2015) 5, e296 ; doi:10.1038/bcj.2015.20

X. Armoiry, G. Aulagner. Interet du bortezomib dans la strategie therapeutique du myelome multiple : etude retrospective de son utilisation en hematologie a l'hospital Louis Brabois adultes du CHU de Nancy. These pharm D, Nancy. **2005**. chapitre 27 ;p 339

ANNEXES

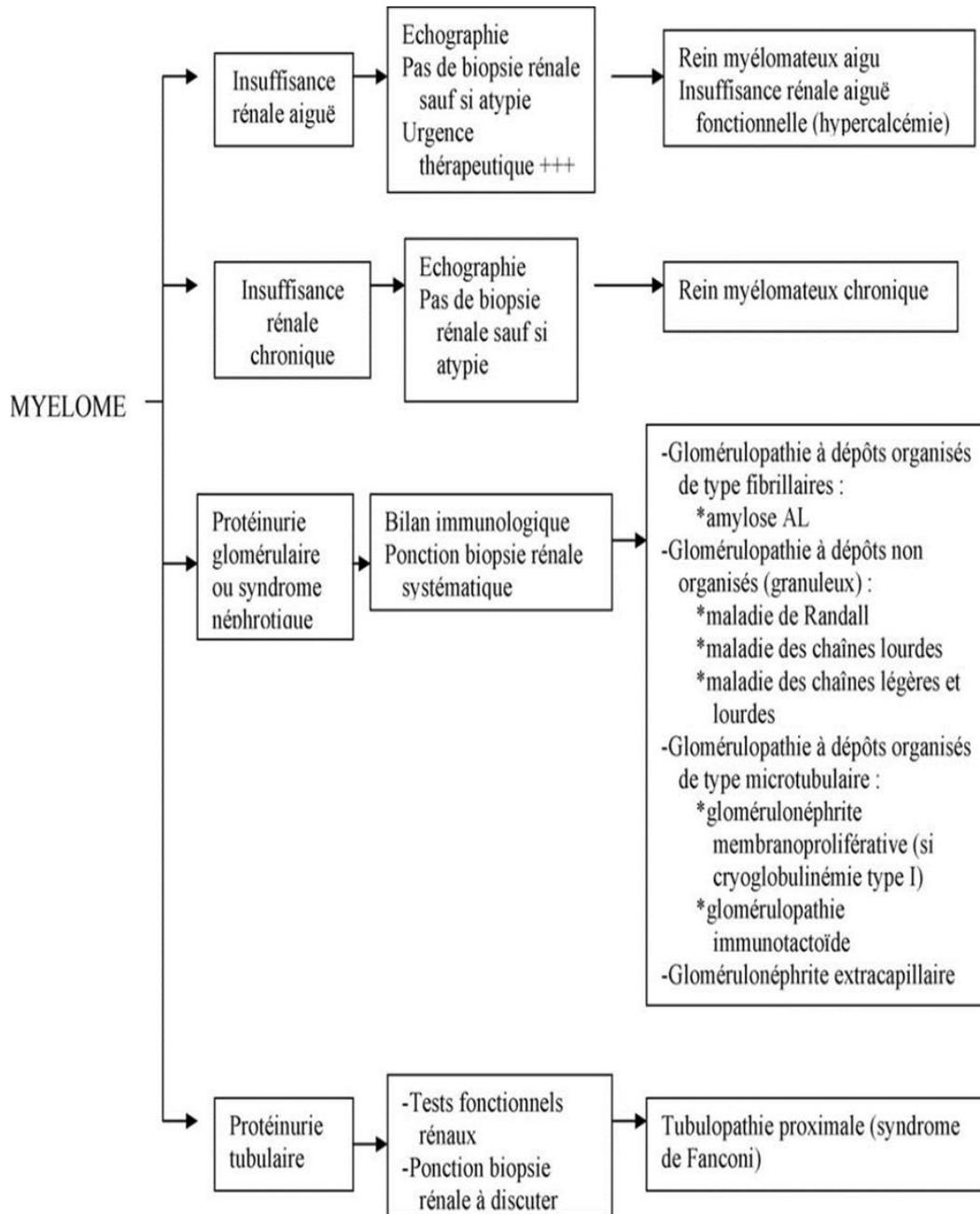
Plan des Annexes

Annexe I : Orientation diagnostique devant une atteinte rénale dans le cadre de MM

Annexe II : Fiche de renseignement.

Annexe I

Orientation diagnostique devant une atteinte rénale dans le cadre d'un myélome multiple. (N. Jourde-Chiche et al, 2010)



Annexe II

Fiche de renseignement

Patient Numéro :

Nom :

Prénom :

Age :

Sexe :

Origine :

Profession :

Antécédents :

Délai au diagnostic :

Classification SD :

ISS :

Plasmocytose médullaire : %

Lésions radiologiques Oui Non Non fait

❖ EDP : taux=	}	PT=	Alb =		
		CM en	α <input type="checkbox"/>	β <input type="checkbox"/>	γ <input type="checkbox"/>

❖ Isotype de	}	CM :	IgG <input type="checkbox"/>	IgA <input type="checkbox"/>	IgM <input type="checkbox"/>	
		CL :	kappa <input type="checkbox"/>	lambda <input type="checkbox"/>		taux=

PBJ positive :

❖ Type : CL kappa CL lambda Ig comple type :

Créatininémie :

Urée :

Calcémie :

Hémoglobininémie :

Taux de CRP :

taux de LDH :

Taux de β2m :

- Insuffisance rénale : initiale au cours de l'évolution :
- PBJ + insuffisance rénale PBJ + fonction rénale normale
- Evolution de la fonction rénale : délai (mois) :

Résumé

Introduction :

Le MM est une hémopathie caractérisée par une prolifération plasmocytaire maligne monoclonale. L'atteinte rénale au cours du MM est la complication la plus redoutée, touche 50% des patients et constitue une cause majeure de morbi-mortalité.

Objectifs :

L'objectif est d'analyser les caractéristiques épidémiologiques, clinico-biologiques et évolutives de l'atteinte rénale au cours du MM ; étudier les facteurs prédictifs et de déterminer à partir des courbes de survies les facteurs de mauvais pronostic au cours de l'évolution du MM avec atteinte rénale.

Matériels et méthodes :

Il s'agit d'une étude cas-témoins à caractère rétrospective descriptive et analytique. 70 patients atteints de MM avec atteinte rénale ont été comparés à des témoins MM sans atteinte rénale.

Résultats et discussion :

L'étude comparative entre les deux entités a révélé une différence statistiquement significative concernant la créatinémie ($P=0,0054$) ; le taux de l'hémoglobine ($P=0,0050$) et le taux de β_2m ($P=0,0005$).

L'analyse des courbes de survie de MM avec atteinte rénale a montré que les patients recrutés au stade III de l'ISS et stade III de Salmon et Durie ont une médiane de survie réduite par rapport à ceux recrutés au stade II et I ($P=0,0402$; $P=0,0082$). La médiane de survie est aussi réduite chez les patients qui ont un taux de CRP >6 mg/l ; un taux d'hémoglobine <10 g/l ; une hypoalbuminémie et un taux de $\beta_2m > 5,5$ mg/l avec des P respectives ($P=0,0006$; $P=0,0007$; $P=0,0305$; $P=0,0408$).

Conclusion :

Ces résultats soulignent l'intérêt d'un suivi régulier et rigoureux de facteurs prédictifs d'une atteinte rénale (Hb ; β_2m) ainsi que les facteurs de mauvais pronostic.

MOTS CLES : myélome multiple(MM) - atteinte rénale – facteurs prédictifs – facteurs pronostics – médiane de survie.

<p>REKAB Imene</p> <p>imenerekab@gmail.com</p>	<p>MINA Meroua</p> <p>dr.mina.marwa92@gmail.com</p>
---	---

Résumé :

Introduction :

Le MM est une hémopathie caractérisée par une prolifération plasmocytaire maligne monoclonale. L'atteinte rénale au cours du MM est la complication la plus redoutée, touche 50% des patients et constitue une cause majeure de morbi-mortalité.

Objectifs :

L'objectif est d'analyser les caractéristiques épidémiologiques, clinico-biologiques et évolutives de l'atteinte rénale au cours du MM ; étudier les facteurs prédictifs et de déterminer à partir des courbes de survies les facteurs de mauvais pronostic au cours de l'évolution du MM avec atteinte rénale.

Matériels et méthodes :

Il s'agit d'une étude cas-témoins à caractère rétrospective descriptive et analytique. 70 patients atteints de MM avec atteinte rénale ont été comparés à des témoins MM sans atteinte rénale.

Résultats et discussion :

L'étude comparative entre les deux entités a révélé une différence statistiquement significative concernant la créatinémie ; le taux de l'hémoglobine et le taux de β_2m .

L'analyse des courbes de survie de MM avec atteinte rénale a montré que les patients recrutés au stade III de l'ISS et stade III de Salmon et Durie ont une médiane de survie réduite par rapport à ceux recrutés au stade II et I. La médiane de survie est aussi réduite chez les patients qui ont un taux de CRP >6 mg/l ; un taux d'hémoglobine $<10g/l$; une hypoalbuminémie et un taux de $\beta_2m > 5,5mg/l$.

Conclusion :

Ces résultats soulignent l'intérêt d'un suivi régulier et rigoureux de facteurs prédictifs d'une atteinte rénale (Hb ; β_2m) ainsi que les facteurs de mauvais pronostic.

MOTS CLES : myélome multiple(MM) - atteinte rénale – facteurs prédictifs – facteurs pronostics – médiane de survie.

Abstract :

Introduction:

MM is a hemopathy characterized by malignant plasma proliferation of monoclonal cells. Renal involvement in MM is the most feared complication, affects 50% of patients and is a major cause of morbidity and mortality.

Objectives:

The objective is to analyze the epidemiological, clinical-biological and evolutionary characteristics of the renal involvement during the MM; to study the predictive factors and to determine from the survival curves the factors of poor prognosis during the course of the MM with renal involvement.

Materials and methods:

This is a case-control study with a descriptive and analytical retrospective character. 70 patients with MM with renal involvement were compared with MM controls without renal impairment.

Results and discussion:

The comparative study between the two entities revealed a statistically significant difference in creatinemia; the rate of hemoglobin and the level of β_2m .

Analysis of survival curves of MM with renal involvement showed that patients recruited in stage III of the ISS and Stage III of Salmon and Durie had a median survival reduced compared to those recruited in stage II and I. The median of survival is also reduced in patients with CRP > 6 mg / l; Hemoglobin $<10g / l$; A hypoalbuminemia and a level of $\beta_2m > 5.5mg / l$.

Conclusion:

These results underline the importance of a regular and rigorous follow-up of factors predictive of renal involvement (Hb, β_2m) as well as factors of poor prognosis.

KEY WORDS: multiple myeloma (MM) - renal involvement - predictive factors - prognostic factors - median survival.