

Introduction :

Les gammopathies monoclonales (GM), appelées aussi dysglobulinémies monoclonales ou immunoglobulinopathies monoclonales, sont le résultat d'une prolifération monoclonale de type lymphocytaire B, plasmocytaire ou lymphoplasmocytaire, produisant en quantité variable une immunoglobuline monoclonale (Igm) que l'on peut ainsi retrouver dans le sang et/ou les urines(Pr Eric DECONINCK).

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

Sur le plan clinique on distingue deux entités de GM : les GM bénignes dites Gammopathies Monoclonales de Signification Indéterminée(GMSI) représentent 62% des GM, asymptomatiques et considérées comme des situations intermédiaires « pré-malignes » a potentiel évolutif vers la deuxième entité : les GM malignes (38% des GM) symptomatiques qui regroupe : lemyélome multiple, maladie de Waldenström, POEMS..... (Kyle RA et Rajkumar SV 2006).

Le diagnostic des GM repose sur des examens cliniques, radiologiques, biologiques et immunologiques. Parmi les outils de diagnostic immunologique : l'électrophorèse des protéines sériques (EPS), l'immunofixation (IFx) et le dosage pondérale des immunoglobulines (Ig).

EN 2003, le groupe international de travail sur le myélome a défini des critères simples dediagnostic et de classification de la GMSI, du myélome indolent et du myélome multiple (IMWG 2003).

L'objectif de ce travail est de mettre en évidence la place du laboratoire d'immunologie dans le diagnostic des Gammopathies Monoclonales et Faire un état des lieux des patients suivis pour Gammopathies monoclonale au sein du laboratoire d'immunologie de l'UHU HassibaBenbouali.

I. Historique

Première description du myélome, nommé alors « mollities and fragilitasossium » (os mous et fragiles). Le premier patient, Thomas Alexander McBean, fut identifié en 1845 par le Dr William Macintyre, un médecin londonien. L'anomalie urinaire qu'il découvrit fut complètement investiguée par le Dr Henry Bence Jones, qui publia ses résultats en 1848.

En 1846, un chirurgien, le Dr John Dalrymple, remarque et publie que la moelle osseuse contient des cellules particulières, qui seront ultérieurement identifiées comme des plasmocytes. Ce cas de myélome à chaînes légères fut publié en détails par le Dr Macintyre en 1850. Le premier cas de myélome semble toutefois avoir été rapporté en 1844 par le Dr Samuel Solly.

En 1889, Otto Kahler publie une description clinique détaillée du myélome multiple, la « maladie de Kahler ».

En 1930, Le diagnostic de routine du myélome reste difficile jusque dans les années 1930, date à laquelle les aspirations médullaires (myélogramme) deviennent un examen plus courant. De plus, le développement de la centrifugation et de l'électrophorèse des protéines sanguines et urinaires améliorent le dépistage et le diagnostic.

En 1953, L'immunoélectrophorèse est introduite pour l'identification exacte des protéines monoclonales (l'immunofixation a depuis été introduite comme une méthode plus sensible).

En 1961, Waldenström met en exergue l'importance de différencier les gammopathies monoclonales et polyclonales. Il associe les protéines monoclonales de type IgM avec la macroglobulinémie, une maladie distincte du myélome.

1975, Le système de stades est introduit par Durie et Salmon. Les patients qui justifient d'un traitement sont classés en stades (I, II et III, A ou B en fonction de l'atteinte rénale)([Brian G.M.et Durie, M.D.2005/2006](#)).

En 1978, une équipe de chercheurs dirigée par Kyle a employé pour la première fois le terme de MGUS (Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance)=GMSI([Kyle RA 1978](#)). C'est à partir de ce moment que le terme GMSI ne renvoie plus à une gammopathie bénigne, mais revêt la notion de potentiel évolutif néoplasique avec un risque de progression de 1% par an et donc rend obsolète le terme de gammopathie bénigne. La GMSI devient alors un état néoplasique qui nécessite une surveillance régulière et prolongée.

II. Immunoglobuline de la physiologie à la pathologie :

II.1. Définition et structure des immunoglobulines :

Les immunoglobulines (Ig) sont des protéines plasmatiques dont la fonction (anticorps) est de reconnaître spécifiquement des macromolécules biologiques étrangères à l'organisme (antigènes) apportées principalement par l'alimentation, la respiration ou par les invasions microbiennes ou virales (Pr. A. Raisonnier 2002 – 2003).

Ces protéines plasmatiques sont appelées:

- Immunoglobulines lorsqu'on ne préjuge pas de leur activité biologique particulière
- Anticorps lorsqu'on considère leur activité biologique de liaison à un antigène
- Gammaglobulines lorsqu'on s'adresse à leur caractéristique de migration en électrophorèse (Pr Michel Abbal 2012-2013).

Les Ig sont synthétisées par les lymphocytes B qui se différencient en plasmocytes en présence de l'antigène. Elles sont véhiculées par le sang et diffusent dans les espaces extracellulaires (Pr. A. Raisonnier 2002 – 2003).

Les Ig sont présentes :

- ✓ sous forme soluble dans le plasma et dans de nombreuses sécrétions ou milieux biologiques.
- ✓ sous forme membranaire comme élément du récepteur de l'Ag à la surface des cellules B (BCR) (Marie-Nathalie 2009).

Les immunoglobulines se distinguent en plusieurs isotypes (IgG, IgA, IgM, IgE,...) dépendant principalement de leur masse moléculaire et des types de chaînes lourdes qu'elles contiennent (Pr. A. Raisonnier 2002 – 2003).

La structure de base des immunoglobulines est illustrée dans la Figure 1. Bien que différentes immunoglobulines puissent présenter des variations structurales, elles sont toutes construites sur la même unité de base, correspondant au modèle de l'IgG (en Y).

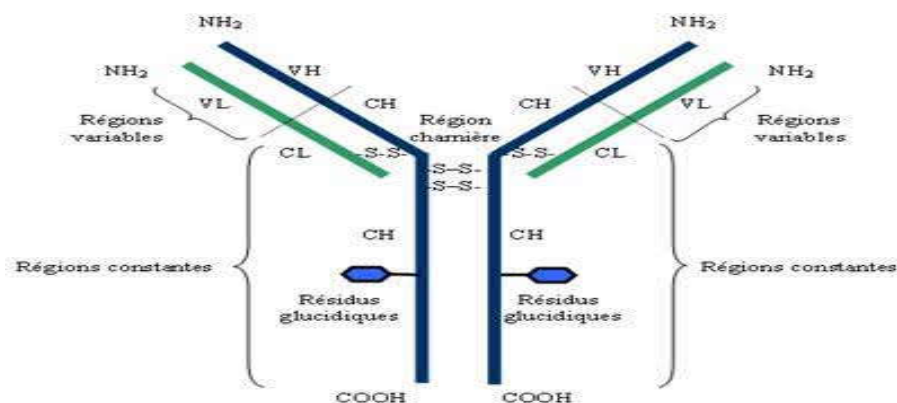


Figure 01 : Structure de base d'une immunoglobuline. (Pr. A. Raisonnier 2002 – 2003).

Toutes les immunoglobulines ont une unité de base formée d'une structure comprenant quatre chaînes. Elles sont ainsi composées de deux chaînes légères (L) identiques (23kD), d'environ 210 à 220 acides aminés (AA) et qui sont de deux types : Kappa κ ou lambda λ et qui peuvent se combiner avec n'importe quel type de chaîne lourde. Pour une Ig donnée ; les deux chaînes légères sont toujours identiques. Et de deux chaînes lourdes (H) identiques (50-70kD), d'environ 452 à 600 AA : γ , μ , α , ϵ , ou δ .

Lorsque l'on compare les séquences en acides aminés de nombreuses chaînes légères et chaînes lourdes différentes, il apparaît qu'à la fois les chaînes lourdes et les chaînes légères peuvent être divisées en deux régions basées sur la variabilité des séquences. Ce sont :

- Pour la chaîne légère : les régions variables légères (VL = 110 acides aminés) et constantes légères (CL = 110 acides aminés).
- Pour la chaîne lourde : les régions variables lourdes (VH = 110 acides aminés) et constantes lourdes (CH = 330-440 acides aminés) (Marie-Nathalie 2009).

La séparation de la partie variable et la partie constante se fait par une zone de jonction flexible de longueur variable « la région hypervariable ».

La partie variable V (chaîne lourde + chaîne légère) est spécifique à un déterminant antigénique. C'est donc sur cette partie que se fixe l'antigène.

La partie, ou fragment constant C (chaînes lourdes liées par un pont disulfure) détermine la famille d'immunoglobuline à laquelle l'anticorps appartient (IgG, IgM, IgA, IgE ...) : c'est l'isotype d'une immunoglobuline. Ce fragment constant est un site de fixation à des récepteurs situés sur des cellules de l'immunité (Pr. Joana VITTE 2014).

II.2. Caractéristiques des Ig (Hétérogénéité) :

Les immunoglobulines, prises en tant que population de molécules, sont normalement très hétérogènes car elles sont composées non seulement de différentes classes et sous-classes de molécules chacune composée de types et de sous-types de chaînes légères différentes mais aussi car elles peuvent avoir des propriétés de liaison à des antigènes différents du fait de la diversité des régions V_H et V_L .

Il existe trois niveaux d'hétérogénéité des Ig définis par des déterminants antigéniques :

- **Isotypie :**

Sont des déterminants antigéniques localisés sur le domaine constant des chaînes lourdes (classe et sous-classe) ou des chaînes légères (type). Caractères communs à tous les individus d'une même espèce.

- **Allotypie :**

Sont des déterminants antigéniques situés sur domaine constant des chaînes lourdes et légères. Ce sont des différences structurales ponctuelles sur AA ou séquences oligosaccharidiques. Permettent de distinguer les Ig des individus de la même espèce.

- **Idiotypie :**

Déterminants antigéniques qui caractérisent un anticorps d'un clone donné chez un individu.

Sont portées par les domaines variables des Ig, ce sont des différences en AA dans la région hypervariable responsables de la spécificité du site anticorps.

Cette hétérogénéité structurale des Ig est responsable des propriétés de la migration électrophorétique, qui reflète une production hétérogène et polyclonale.

A l'opposé de l'homogénéité des Igm. Figure 02 (Marie-Nathalie 2009).

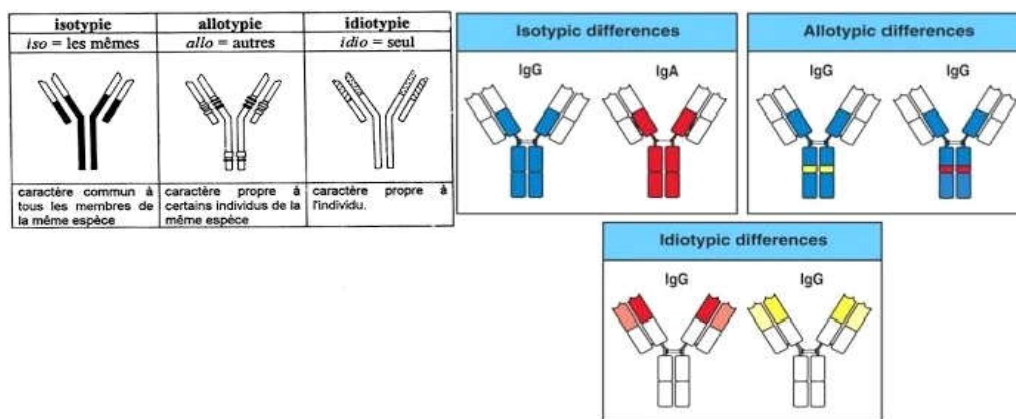


Figure02 : Hétérogénéités des Ig (Marie-Nathalie 2009).

II.3. Immunoglobulines monoclonales (Igm) :

II.3.1. Définition et caractéristiques :

Les immunoglobulines monoclonales se caractérisent par l'augmentation du taux d'un seul type d'Ig appartenant à une classe et à une sous-classe déterminée, à cause d'une prolifération excessive et incontrôlée d'un seul clone lymphocytaire hyperstimulé, plasmocytaire ou lymphoplasmocytaire, producteur d'une population monoclonale d'Ig définie par son homogénéité.

L'immunoglobuline est constituée du même type de chaîne lourde (G, A, M) et/ou même type de chaîne légère (K, L). (Identité structurales).

Les Igm ont les mêmes déterminants isotypiques, allotypiques et idiotypiques. Donc les Igm possèdent une activité anticorps. (Identité immunologique).

Cette production d'Igm se traduit par l'apparition à l'électrophorèse (EP) d'un pic étroit et homogène (évoqueur de l'homogénéité des Igm), dont la localisation et l'importance sont très variables (Figure 03) (Pr Eric DECONINCK).

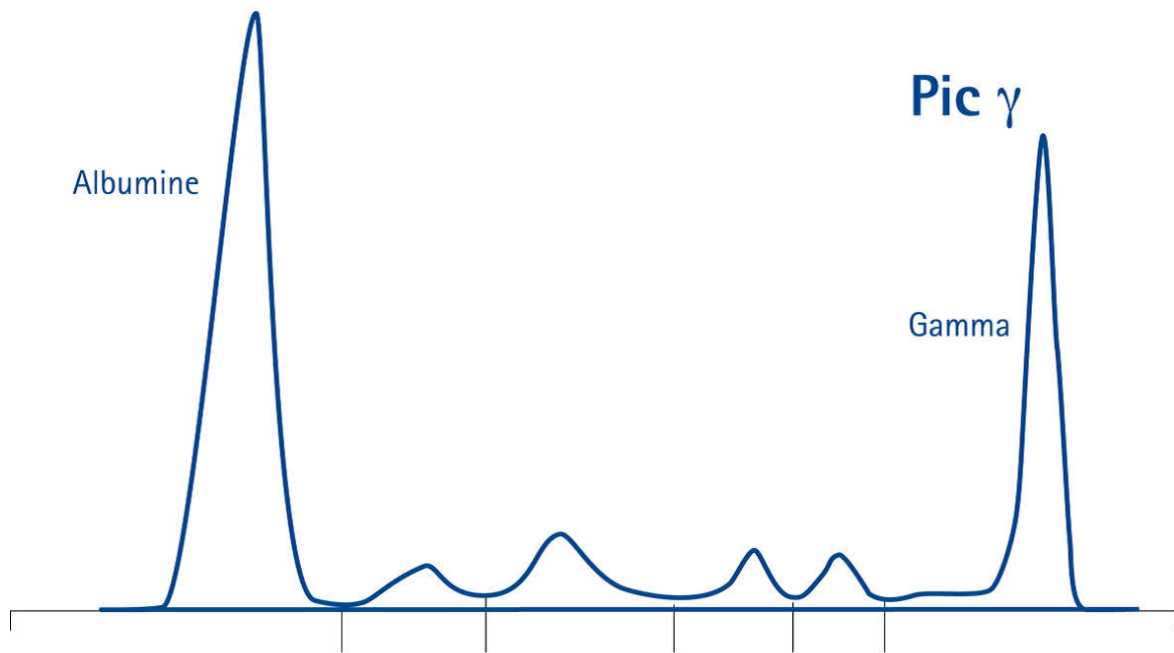


Figure 03 : Electrophorèse des protides sériques : pic dans la région des gammaglobulines.

II.3.2. Types d'Immunoglobulines monoclonales (Igm) :

Il existe 2 types d'Igm :

- Ig monoclonale **complète** (95%) :

À deux chaînes lourdes de même classe et sous-classe et deux chaînes légères de même type.

IgG (70%), IgM (12%), IgA (15%) (P. Sève 2012).

- Ig monoclonale **incomplète** :

- Chaînes légères libres monoclonales (5%) de type Kappa ou Lambda ; pic monoclonale très discret ou absent à l'EPS.
- Chaînes lourdes monoclonales (rares) de type Alpha, Gamma ou Mu, avec pic monoclonal inconstant (P. Sève 2012).

III. Physiopathologie des GM :

III.1. Facteurs de risque:

III.1.1. Héritéité :

Des facteurs génétiques semblent jouer un rôle dans l'apparition des GM(GCFLLC/MWCHU de Caen.2011).

L'existence d'une prédisposition génétique est également suggérée par une étude familiale concernant 247 parents au premier degré de 97 patients atteints de GMSI, qui a montré un risque 2 fois plus élevé de développer une GMSI chez les parents du premier degré.

En effet, des études montrent des prédispositions familiales pour la MGW ou un autre type de lymphome chez environ 20 pour cent des cas examinés(Vachon CM, Kyle RA 2009).

III.1.2. Facteurs environnementaux :

Le rôle de l'environnement dans l'apparition de la MGW est mal connu.

Alors que les facteurs de risque de développer un myélome multiple sont principalement environnementaux : le lien est clairement établi avec l'exposition répétée aux radiations ionisantes, a un moindre degré avec celle aux pesticides ou au benzène et les peintures appliquées par pulvérisation. De rares cas familiaux ont été décrits sans que des facteurs génétiques aient pu être identifiés(Bruno R. 2012 et Facon T, Yakoub-Agha I 2003).

- **Pesticides :**

Dans une étude concernant les applicateurs de pesticides (dieldrine, chlorothalonil) vivant en Iowa ou en Caroline du nord, la prévalence de GMSI, après ajustement de l'âge, était 1,9 fois supérieure (95% CI, 1,3-2,7) que chez les hommes du Minnesota, sous entendant ainsi que les pesticides avaient donc un impact sur la myélopoïèse.

Il est probable que certains polluants puissent augmenter le risque de développer un lymphome malin.(Landgren O, Kyle RA 2009).

- **Facteurs infectieux :**

Quelques études ont établi un lien entre un risque augmenté de GMSI et certaines infections (hépatite C et infection à *Helicobacter pylori*).

En effet, 68% des patients ayant une GMSI avait une infection à *H. pylori* ; l'éradication de l'infection a permis la disparition de la GMSI chez 11 des 39 patients (Hamazaki K 2003 et Rajkumar SV, Kyle RA 2002).

Plusieurs études ont établis un lien entre les infections virales comme celle par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) et le développement du MM; les patients porteurs du VIH sont 4,5 fois plus susceptibles de développer cette maladie par rapport a la population générale (Facon T, Yakoub-Agha I 2003). Un lien avec l'herpes virus HHV-8 est possible (Audrey Baur Chaubert 2005)

III.1.3. Le sexe :

Les hommes sont plus susceptibles que les femmes d'être touchés par les GM.

III.1.4. Ethnique :

La prévalence de la GMSI chez les populations noires américaines et africaines est deux fois plus élevée que chez les populations blanches (Cohen HJ, Crawford J 1998 et Singh J, Dudley AW Jr, Kulig KA 1990).

En 2007, un groupe de chercheurs a étudié la prévalence de la GMSI parmi des hommes ghanéens en comparaison de la prévalence parmi des hommes blancs de Minnesota. Il en est ressorti que la prévalence était deux fois plus élevée chez les ghanéens (1,97 fois plus (95%, 1,94-2,00)) après ajustement sur l'âge.

Ainsi une plus forte prévalence parmi les populations noires pourrait s'expliquer en partie par une prédisposition génétique puisque l'on a mis en évidence une augmentation similaire de risque de développer une GMSI aussi bien chez des ghanéens que des afro-américains.

Inversement, il a été démontré que la prévalence au Japon était plus faible que dans les populations caucasiennes (Iwanaga M, Tagawa M 2007).

L'incidence de la MGW est plus élevée chez les Blancs et est rare dans les autres groupes de la population (Owen RG, Treon SP, Al-Katib A 2003).

III.1.5. L'âge :

L'incidence des GM augmente avec l'âge. L'enfant est rarement concerné.

Le risque de MGW augmente avec l'âge. L'âge médian au moment du diagnostic est de 63 ans (GCFLLC/MWCHU de Caen.2011).

III.1.6. Obésité :

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

III.2. Immunopathologie :

Le rôle du microenvironnement de la moelle est majeur dans le développement de la maladie médullaire.

La gammopathie monoclonale est une production exagérée et homogène d'une gammaglobuline d'un seul type par un clone de plasmocytes malins.

L'activation de ces plasmocytes monoclonaux malins est provoquée par des interactions entre certains de leurs antigènes membranaires, en particulier le CD40, et leurs ligands présents dans le stroma médullaire.

Cette activation aboutit à l'expression membranaire de molécules d'adhésion qui vont renforcer le contact entre plasmocytes et cellules du stroma médullaire.

Ces interactions mettent en jeu de nombreuses cytokines dont les plus importantes sont :

- L'interleukine 6 (IL 6) : L'un des stimulants majeurs de la prolifération des cellules myélomateuses et de l'activité ostéoclastique, produite essentiellement par l'atmosphère médullaire périplasmocytaire mais aussi par les plasmocytes malins (production autocrine), dont le taux est proportionnel à celui de la protéine C-réactive (CRP) qui en découle. C'est un facteur de survie tumorale, elle inhibe l'apoptose induite par la dexaméthasone (et, inversement, la dexaméthasone diminue l'activation due à l'IL-6), mais pas celle induite par l'irradiation.
- Le transforming growth factor- β 1 (TGF- β 1) synthétisé par les cellules myélomateuses, stimule la production d'IL-6 et déprime l'immunité humorale et cellulaire des patients atteints de myélome en inhibant les cellules immunitaires normales (lymphocytes B, T et NK) et les macrophages.
- L'interleukine-1 β (IL-1 β) sécrétée par les plasmocytes myélomateux (non par les plasmocytes normaux et exceptionnellement lors des GMSI) semble être un événement initial et essentiel de l'évolution d'une GMSI vers un myélome. Elle est le principal facteur activant les ostéoclastes en stimulant la différenciation ostéoclastique des CFU-GM médullaires, la production d'enzymes ostéolytiques par les ostéoclastes et la sécrétion d'IL-6 par les cellules du stroma médullaire.
Elle joue également un rôle essentiel dans l'expression des molécules d'adhésion par les plasmocytes.
- Le vascular endothelial growth factor (VEGF) est aussi sécrété par les cellules tumorales et stromales. Il participe à l'accroissement de l'angiogenèse au sein de la moelle osseuse, c'est aussi un facteur de croissance et de migration des cellules myélomateuses.
- L'herpesvirus 8 (HHV8) possède un gène viral analogue de celui de l'IL-6. Il a été mis en évidence dans les cellules malignes des affections tumorales (sarcome de Kaposi, syndrome de Castleman, lymphome des séreuses) dans lesquelles l'IL-6 est un facteur de croissance tumorale important. L'infection des cellules dendritiques médullaires par l'HHV8 est un des événements critiques aboutissant au développement d'un myélome (Rajkumar SV 2010, Kyle RA, Plewak MF et Zhan F 2002).

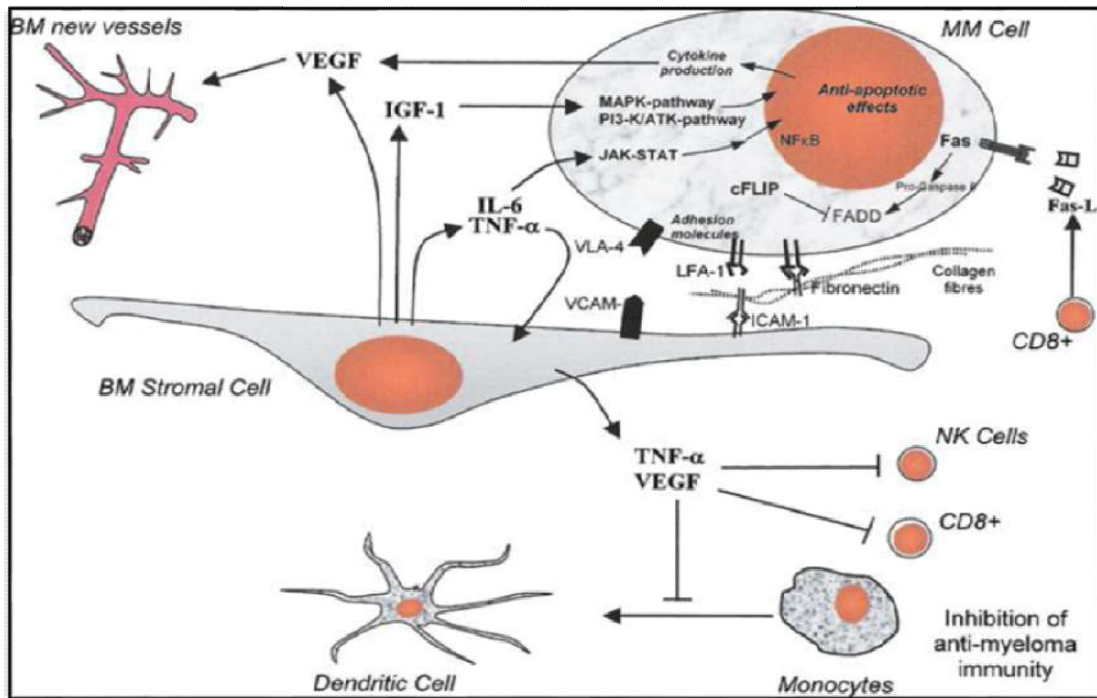


Figure 04 :Rôle du microenvironnement de la moelle dans le développement des GM.

IV. Diagnostic immunologique des GM :

Il existe des méthodes qui permettent la mise en évidence des Ig monoclonales soit dans le sérum et/ou les urines.

IV.1. Exploration sérique :

La mise en évidence des Ig monoclonale dans le sérum par :

- Electrophorèse des protéines sériques.
- Immunofixation des protéines sériques.
- Dosage pondéral des Ig sériques.
- Dosage des chaînes légères circulantes.
- Autres.

IV.1.1. Electrophorèse des protéines sériques :

L'électrophorèse des protéines sériques est un examen simple, réalisé en routine qui permet de dépister et participe au suivi de nombreuses pathologies... syndromes inflammatoires, certains cancers, désordres physiologiques ou nutritionnels.

L'électrophorèse des protéines est une technique qui consiste à séparer les différentes protéines du sérum sous l'action d'un champ électrique par migration sur gel d'agarose ou sur acétate de cellulose. La distance de migration est donc dépendante de la taille des particules, de leur charge ionique et des caractéristiques du support.

Pour détecter les protéines monoclonales, Tiselius et Kabat (Tiselius A, Kabat EA 1939) ont d'abord démontré l'activité anticorps dans la fraction gamma globuline en utilisant la méthode électrophorétique « moving-boundary ». Cette méthode était plutôt encombrante, donc en 1951 l'utilisation de papier filtre comme support et de colorant ont permis la distinction sous forme de bandes distinctes (Kunkel HG, Tiselius A 1951).

De nos jours, l'électrophorèse des protéines sériques ou urinaires sur gel d'agarose est classiquement utilisée. Cette dernière est la plus utilisée à celle sur acétate de cellulose pour la détection d'une paraprotéine sérique car elle peut détecter un composant monoclonal à une concentration inférieure à 50 mg/dl (Tiselius A, Kabat EA 1939).

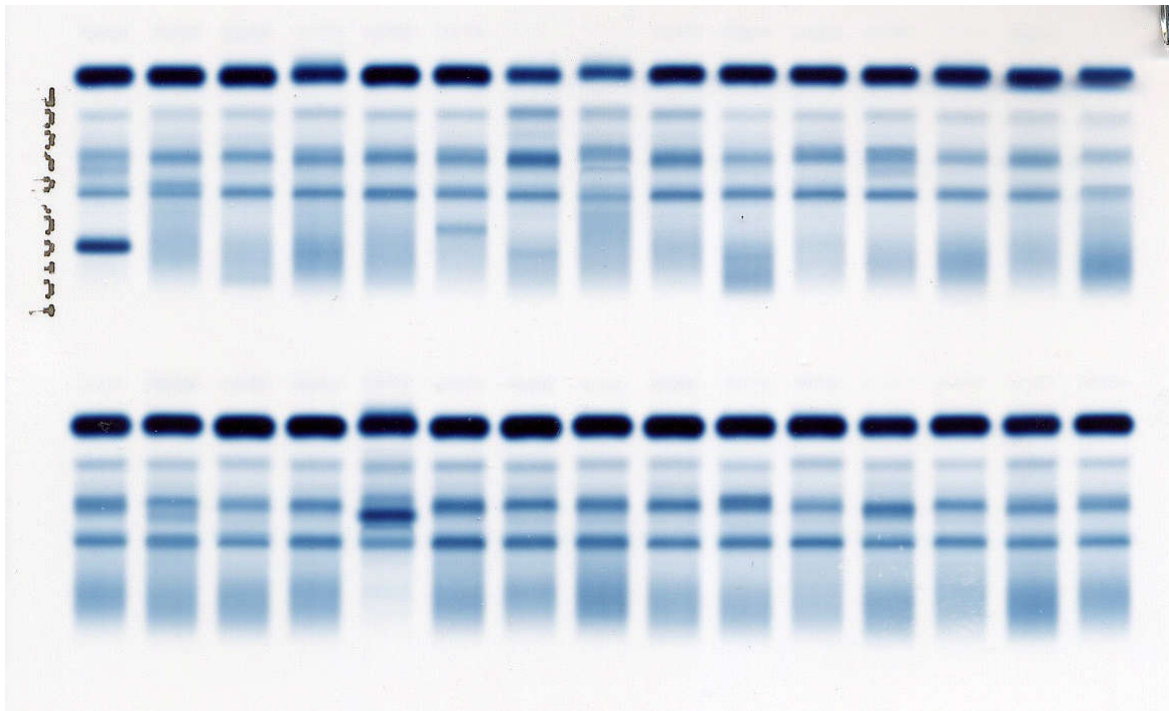


Figure05: électrophorèse de protéines sériques sur gel d'agarose.

Les protéines sériques sont séparées en 6 fractions en tampon alcalin puis colorées par l'amidoschwartz. La durée totale de cette technique est d'environ 90 minutes pour un seul gel (correspondant à 15 ou 30 sérums). Figure ci-dessous

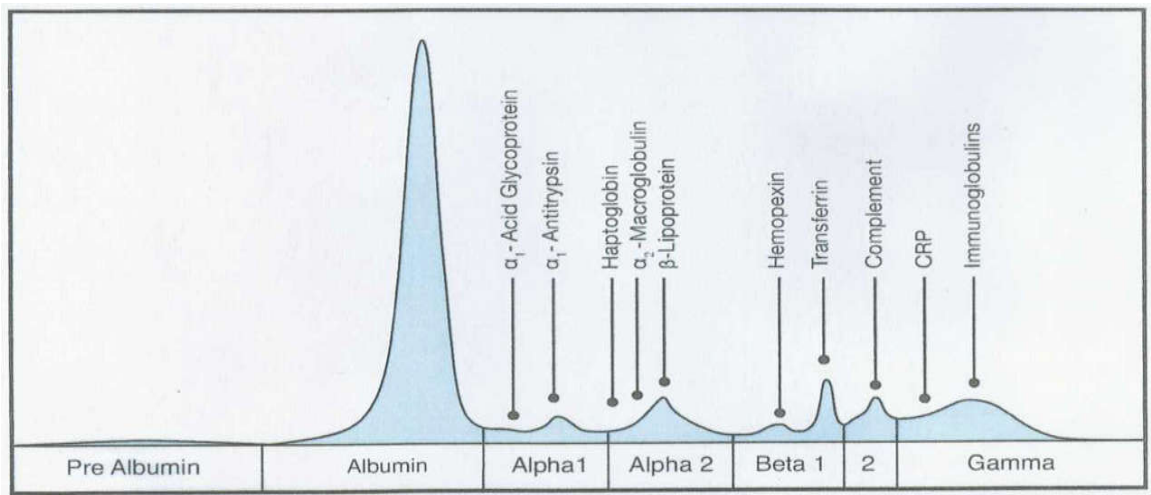


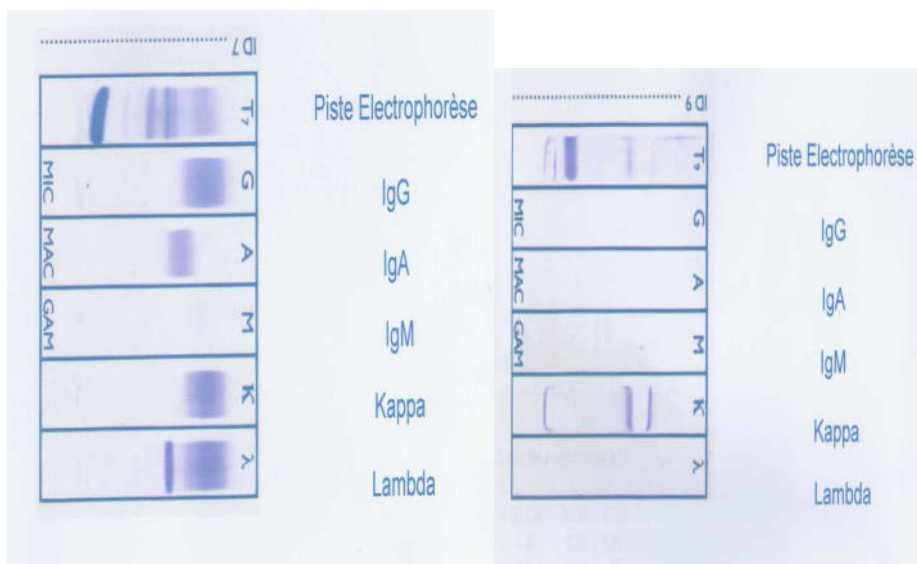
Figure06 : Le tracé électrophorétique des protéines sériques.

Plus tard, Grabar et Williams (Grabar P, Williams CA1953) ont inventé l'immunoélectrophorèse et 11 ans plus tard, l'immunofixation a été créée par Wilson (Wilson AT 1964).

IV.1.2. Immunofixation des protéines sériques :

L'immunofixation (IFx) est une technique sensible d'identification d'une immunoglobuline monoclonale (Igm).

Elle s'intègre dans une stratégie globale de recherche d'Igm, comportant une électrophorèse des protéines sériques, un dosage des immunoglobulines sériques et, éventuellement, une recherche de cryoglobuline. C'est une technique d'immunoprécipitation en gel (Beauvillain C, Jeannin P 2011).



A : Ig monoclonale de type Lambda B : Ig monoclonale de type kappa

Figure07 : Résultat d'une immunofixation sérique.

IV.1.3. Dosage pondéral des Ig sériques :

Le dosage des Ig sériques se fait par néphélométrie qui permet de quantifier les différents isotypes d'Ig (IgG, IgA, IgM) (Beauvillain C, Jeannin P 2011).

IV.1.4. Dosage des chaînes légères circulantes :

Le test Freelite® permet de doser les chaînes légères libres (CLL) κ et λ dans le sérum des patients. Des anticorps polyclonaux de mouton, dirigés contre les chaînes légères humaines κ ou λ , sont fixés sur des particules de latex. La détection des complexes antigènes/anticorps se fait soit par technique néphélométrique, soit par technique turbidimétrique. La qualité des immun-sérums spécifiques des chaînes légères libres, c'est-à-dire non liées à des chaînes lourdes d'immunoglobulines, est essentielle. Les valeurs normales vont de 3,3 à 19,4 mg/l pour les chaînes κ , et de 5,7 à 26,3 mg/l pour les chaînes λ . Normalement, le ratio κ/λ est compris entre 0,26 et 1,65 (intervalle de référence).

Un rapport κ/λ en dehors de cet intervalle de référence serait anormal et est considérée comme un **indicateur de Monoclonalité (figure 07)**.

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

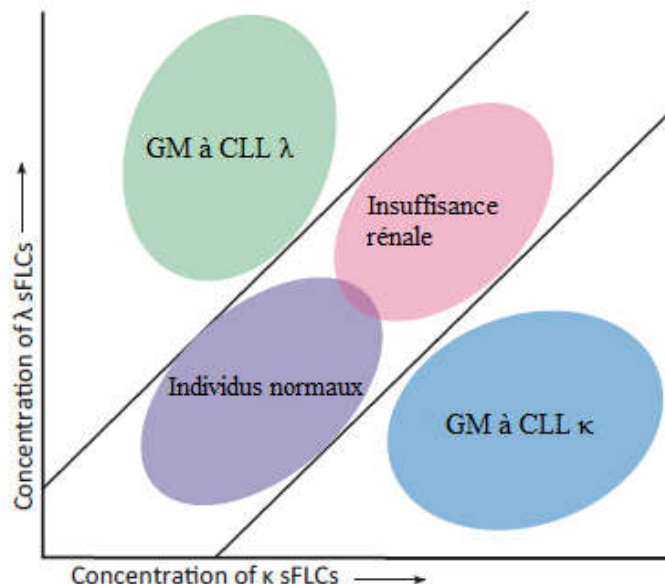


Figure 08 : Relation concentration-dépendante entre les CLL κ et CLL λ . (HAS 2006).

Les deux traits diagonaux renferment les zones qui renseignent sur les valeurs de référence du rapport κ/λ pour les individus normaux ou les insuffisant rénaux. En dehors de cette zone, ce sont les individus ayant une GM à CLL κ ou CLL λ .

Selon des données fournies par le fabricant, en ce qui concerne la précision du dosage, le coefficient de variation inter séries est de 4 % pour les chaînes légères κ , et de 6 % pour les chaînes légères λ . Le test est linéaire de 3,6 à 172 mg/l pour les chaînes légères κ , et de 5,6 à 268 mg/l pour les chaînes légères λ .

Le réactif a un seuil de détection de 3-4 mg/l de CLL. À titre de comparaison, l'électrophorèse sérique détecte 500 mg/l de composant monoclonal, l'immunofixation 150 mg/l.

Le test est un dosage sanguin, plus maniable que les dosages urinaires. Par ailleurs, vu le temps de demi-vie de 2-3 heures pour les chaînes κ , et de 5-6 heures pour les chaînes λ , le test permettrait d'avoir une estimation plus précoce de la réponse au traitement que si cette réponse était évaluée sur les immunoglobulines monoclonales entières (pour exemple, le temps de demi-vie des IgG est de 21 jours).

IV.1.5. Autres :

L'immunophénotypage par cytométrie de flux s'est développée dans les hémopathies étudiant ainsi les phénotypes des plasmocytes normaux et anormaux. Ocqueteau a ainsi démontré que la proportion de plasmocytes avec un phénotype anormal était un des critères les plus importants pour distinguer GMSI du myélome (Ocqueteau M, Orfao A 1998).

La plasmocytose circulante a également été proposée comme critère concernant le myélome (Rajkumar SV, Kyle RA 2005).

IV.2. Exploration urinaire :

Association d'une électrophorèse (EP) et une immunofixation (IFx) à la recherche d'une protéinurie de Bence Jones (PBJ) sur les urines de 24 heures.

Les chaînes légères libres (CLL) monoclonales qui existe dans les urines en quantité > 1 gr/24h, sont appelées PBJ.

La recherche systématique des CLL dans les urines a été conseillée pour apprécier la gravité du MM.

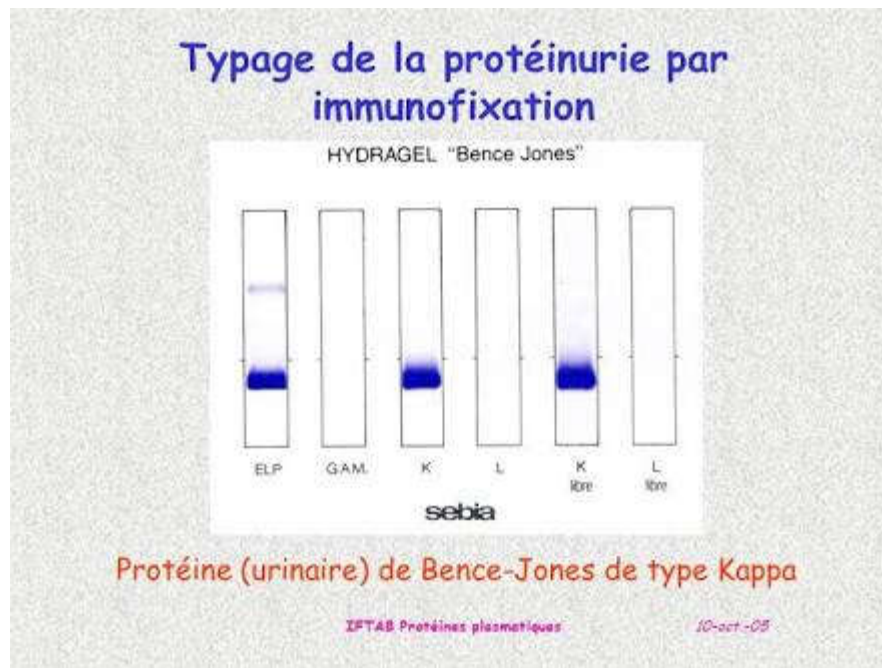


Figure 09: résultats d'une immunofixation urinaire.

V. Classifications des GM :

V.1. La gammopathie monoclonale de signification indéterminée « GMSI » :

V.1.1. Définition :

MGUS « Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance » (prononcer « M-gus ») est l'acronyme correspondant à Gammopathie monoclonale de signification indéterminée « GMSI », terme créé en 1978 par le professeur émérite Robert A. Kyle de la Mayo Clinic à Rochester dans le Minnesota (États-Unis).

Le terme GMSI désigne un état **bénin** et asymptomatique caractérisé par la production excessive d'un type de protéine sanguine (protéine **monoclonale**) par les cellules du système immunitaire appelées **plasmocytes**. La GMSI n'est ni un **cancer**, ni une maladie.

La protéine monoclonale est anormale et généralement ce n'est pas un anticorps totalement fonctionnel. Cependant il arrive que de tels anticorps aient une spécificité pour les antigènes normaux de l'organisme. Il s'agit d'autoanticorps, qui peuvent causer des problèmes immunitaires au patient.

La GMSI peut provenir des cellules lymphoïdes (lymphocytes plasmacytoïdes) ou des plasmocytes, et ces deux types de cellules de GMSI sont biologiquement différents. Le type issu des cellules lymphoïdes synthétise uniquement la protéine monoclonale IgM et représente environ 15 % de l'ensemble des GMSI. Ce type de GMSI, s'il évolue, se transforme en **macroglobulinémie de Waldenström (MGW)** ou lymphome.

Le type de GMSI issu des plasmocytes peut évoluer et se transformer en myélome ou autres pathologies associées aux plasmocytes (dont l'**amylose** et la maladie des dépôts de chaînes légères)([Kyle RA 2006](#)).

V.1.2. Facteurs cytogénétiques :

Plusieurs études suggèrent que le clone GMSI est déjà « malin » au stade initial ; en effet les plasmocytes des patients atteints de GMSI présentent un profil phénotypique similaire aux cellules plasmocytaires myélomateuses (CD38+, CD56+, CD19-) (34). La GMSI serait associée à une instabilité génomique avec des translocations primaires chez la moitié des patients et une hyperploïdie chez la majorité restante ([Avet-Loiseau H, Facon T 2003](#)).

Avet-Loiseau a étudié 669 myélomes et 147 GMSI : la translocation était mise en évidence dans 73% des myélomes et 48% des GMSI. La délétion du bras long du chromosome 13 est plus fréquente dans le myélome (36% \approx 50%) que dans la GMSI (21%).

L'hypothèse selon laquelle cette délétion jouerait un rôle dans la progression de la GMSI en myélome reste débattue.

Au total, ces données confirment l'existence d'un lien entre GMSI et myélome mais le lien entre le type d'anomalie génétique et le risque d'évolution maligne n'est pas clairement établi([Avet-Loiseau H, Facon T 2003](#)).

V.1.3. Epidémiologie de la GMSI dans la population générale :

La première étude établissant la prévalence de la GMSI dans une population définie a été rapportée par Kyle et son équipe en 2006 à partir de la population d'OlmstedCounty.

La GMSI représente plus de 62% des GM([Kyle R.A.1997](#))et est présente chez 3 à 4% de la population générale de plus de 50 ans et jusqu'à 5% des sujets de plus de 70 ans et de l'ordre de 10% après 80 ans([Dispenzieri A, Katzmann JA 2010](#)).

L'incidence du MGUS augmente avec l'âge et elle est plus fréquente chez les afro-américain que chez les caucasiens.

Il est également rapporté qu'après ajustement sur l'âge, les hommes sont plus touchés que les femmes (4% vs 2,7%, $p < 0,001$).

Ces résultats, obtenus en population générale, sont repris dans de nombreuses études comme référence([Kyle RA, Therneau TM 2006](#)).

V.1.4. Diagnostic de la GMSI :

La GMSI peut être détectée au cours d'un examen biologique de routine, généralement lors de la recherche de la cause de l'augmentation du taux de protéine totale dans le sang ou l'urine.

L'**électrophorèse** des protéines sériques (EPS), ou l'électrophorèse des protéines urinaires (EPU), et **par l'immunofixation (IF)** sont des tests indiquant la présence de la protéine monoclonale (Kyle RA, 2006).

Les critères de diagnostic d'une GMSI sont les suivants :

- Quantité de protéines monoclonales dans le sérum < 30 gr/l
- plasmocytes monoclonaux dans la moelle osseuse est < 10 %
- Aucun des critères CRAB, lesquels indiquent un myélome actif : taux élevé de Calcium, atteinte **Rénale** (rein), **Anémie** ou maladie osseuse (**Bonedisease** en anglais) (Kyle RA, Therneau TM 2006).

Le consensus de l'IMWG (international myeloma working group) sur la prise en charge d'un patient atteint de GMSI nouvellement diagnostiqué préconise une anamnèse et un examen physique complets du patient pour rechercher d'éventuels symptômes pouvant suggérer un myélome ou une amylose. Les tests en laboratoire doivent inclure une formule sanguine complète (FSC), un dosage du calcium sérique et de la **créatinine** sérique ainsi qu'un test permettant de déceler l'éventuelle présence de la protéine dans l'urine. En cas de présence de la protéine dans l'urine (protéinurie), une électrophorèse des protéines urinaires (EPU) et une immunofixation (IF) sont indiquées.

Pour les patients qui présentent une GMSI à risque intermédiaire ou à haut risque, un prélèvement de moelle osseuse par aspiration ainsi qu'une biopsie doivent être réalisés au départ, et une étude génétique doit être effectuée sur l'échantillon de moelle osseuse.

Si la protéine monoclonale IgM est présente chez le patient, une **tomodensitométrie axiale (CAT ou CT)** de l'abdomen doit être réalisée pour rechercher une éventuelle hypertrophie des ganglions lymphatiques. Les taux de **lactate déshydrogénase (LDH)**, de **beta 2 microglobuline (β2M)** et de **protéine C réactive (CRP)** doivent être déterminés s'il existe des signes de myélome ou de MGW. Si ces tests donnent des valeurs normales, les patients peuvent être suivis par le biais d'une EPS et d'une FSC 6 mois après, puis de manière annuelle à vie, sauf si un quelconque changement se produit qui nécessite que ces contrôles soient effectués plus fréquemment et/ou que des tests supplémentaires soient passés (Kyle RA, Therneau TM 2006).

V.1.5. Evolution de la GMSI :

La GMSI, dénomination préférable à celle de "gammopathie monoclonale bénigne", faussement rassurante, possède un potentiel évolutif incertain.

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

- plus de la moitié (52 %) des patients surveillés sont décédés de causes diverses non liées à la gammopathie ;

- 12 % ont gardé un taux stable de protéine monoclonale ;
- 10 % ont eu une augmentation progressive de leur pic sans nécessiter de chimiothérapie en l'absence d'hémopathie maligne ou d'amylose ;
- mais 26 % des patients ont développé une affection tumorale ou une amylose AL : 17 % un MM avec un délai médian de 10 ans (2 à 29 ans), 3 % une maladie de Waldenström avec un délai médian de 8,5 ans (4 à 20 ans), 3 % une amylose avec un délai médian de 9 ans (6 à 19 ans), 2 % un lymphome avec un délai médian de 10,5 ans (6 à 22 ans).

La probabilité de développer une affection maligne était ainsi de 16 % à 10 ans, 33 % à 20 ans et 40 % à 25 ans, valeurs comparables à celles de Pasqualetti et coll(Brian G.M. Durie, M.D.2005/2006).

La "transformation maligne" de la gammopathie monoclonale peut donc survenir tardivement, parfois plus de 20 ans après le diagnostic initial.

Elle reste surtout imprévisible. Aucune variable parmi les suivantes : âge, sexe, classe ou sous-classe de la paraprotéine, présence d'une organomégalie, taux d'hémoglobine, du composant monoclonal, des Ig résiduelles, présence d'une protéinurie de Bence-Jones, plasmocytose médullaire initiale, créatininémie, albuminémie, ne permet de reconnaître initialement les patients dont l'évolution sera défavorable(Kyle RA 2006).

Toutefois, le risque évolutif serait très faible pour les patients dont le taux d'Ig monoclonale est inférieur ou égal à 15 g/l et la plasmocytose médullaire de moins de 5 %, en l'absence de protéinurie de Bence-Jones décelable et d'abaissement des Igpolyclonales(Baldini L., Guffanti A 1996).

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

- 1) le taux de la protéine MC ;
- 2) l'isotype (IgGvs non IgG) ;
- 3) le rapport κ/λ .

Ce score définit quatre groupes de patients ayant des risques de transformation maligne très différents (**figure 8**). Il présente l'avantage de ne pas tenir compte de la plasmocytose médullaire.

Isotype IgG	Oui	Non
	0	1
Taux du pic MC sérique	<15g/l	>15g/l
	0	1
Rapport κ/λ : 0.26 - 1.65	Normal	Anormal
	0	1
Score total	0-3	

Tableau 01 : calcul du score pronostic des GMSI (Rajkumar& al, 2005).

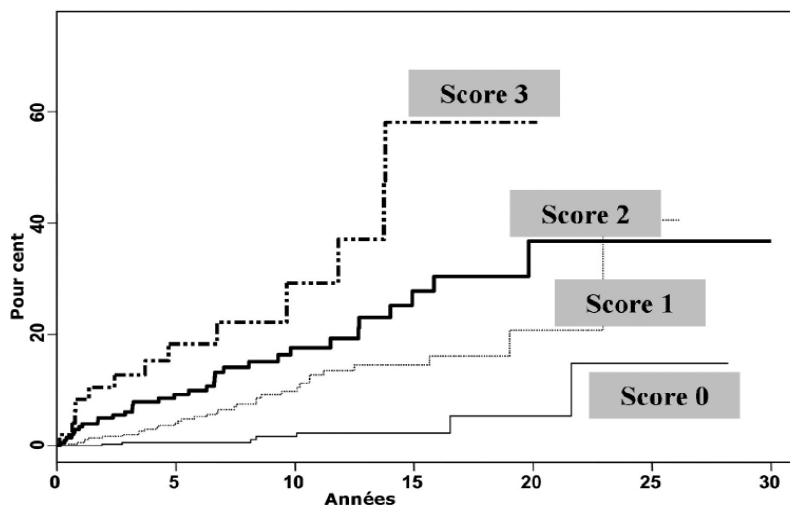


Figure 10 : Score prédictif de l'évolution des GMSI (Rajkumar& al, 2005).

V.1.6. Traitement :

Il n'existe pas un traitement spécifique (abstention thérapeutique).

Il n'y a actuellement aucun moyen thérapeutique permettant de prévenir ou de retarder la progression d'une GMSI. Cependant, l'identification de nouveaux marqueurs devrait permettre dans l'avenir de détecter l'affection précocement chez les sujets à haut risque de progression, de manière à proposer des agents thérapeutiques capables de détruire le clone anormal, et de prévenir l'apparition d'une atteinte organique irréversible (Kyle RA, Therneau TM 2006).

V.2. Myélome multiple :

V.2.1. Définition :

Le myélome multiple (MM) ou maladie de Kahler est une hémopathie maligne caractérisée par une prolifération monoclonale de plasmocytes tumoraux envahissant la moelle osseuse hématopoïétique.

Ces plasmocytes secrètent le plus souvent une immunoglobuline monoclonale complète ou non et diverses cytokines (Responsables entre autres de lésions ostéolytiques)(Manier S, Leleu X. 2011).

Les principales conséquences de la prolifération et de l'accumulation des cellules myélomateuses malignes, sont: un dysfonctionnement de la moelle osseuse, essentiellement reflétée par l'anémie, la destruction et l'invasion de l'os environnant la cavité de la moelle osseuse, une altération du fonctionnement du système immunitaire avec une susceptibilité accrue aux infections et **une atteinte rénale** et atteinte neurologique.

Néanmoins, la maladie peut rester asymptomatique pendant des années.

A la phase symptomatique de la maladie, le signe clinique révélateur le plus fréquent est les **douleurs osseuses**.(Manier S, Leleu X.2011).

V.2.2. Epidémiologie :

C'est le deuxième cancer hématologique en Europe. Il est responsable de 1 à 2 % de la mortalité par cancer. En France l'incidence annuelle est de 5 à 6/100 000 habitants, soit 3000 nouveaux cas diagnostiqués chaque année, avec une discrète prédominance masculine. Rarement rapporté en Asie, il affecte souvent les sujets noirs américains. L'âge moyen au diagnostic est de 65 ans, exceptionnel avant 40 ans.(American Cancer Society 2005 et Bruno R2012).

La plupart des myélomes symptomatiques surviennent suite à une gammopathie monoclonale de signification indéterminée (GMSI).

Le taux de transformation maligne d'une GMSI est d'environ 1 % par an.

V.2.3. Diagnostic positif du MM:

Les critères diagnostiques du MM ont été actualisés en 2003 par l'IMWG ce qui a permis une simplification et beaucoup plus de clarté dans ce domaine.

Pour poser le diagnostic de MM, il est nécessaire et suffisant d'objectiver une infiltration médullaire plasmocytaire monoclonale $\geq 10\%$ et/ou une paraprotéine sérique ≥ 30 g/l.

Par la suite, l'essentiel du diagnostic consiste à déterminer s'il s'agit d'un MM symptomatique ou asymptomatique. Est considéré comme MM symptomatique, un myélome présentant une atteinte

d'organe cible abrégé selon l'acronyme «CRAB» (calcium, renalinsufficiency, anemia or bonelesions)(The IMWG, 2003).

L'isotype du composant MC le plus représenté est IgG avec 50%, ensuite IgA avec 20% avec des chaînes légères κ dans 66% et λ 33% des cas (The IMWG, 2003) ; (Kyle et al, 2003).

Les critères d'atteintes des systèmes précités sont précisés dans le **tableau 2** :

C – Calcium: taux sérique >0,25 mmol/l de la limite supérieure de l'intervalle de référence ou >2,75 mmol/l
R – Insuffisance rénale: créatinine sérique >177 μmol/l
A – Anémie: hémoglobine <100 g/l ou 20 g/l en dessous de la limite inférieure de l'intervalle de référence
B – (Bonelesions): lésions osseuses lytiques ou ostéoporose avec fractures et compression
Autre – Infections bactériennes récurrentes (>2 épisodes en 2 mois), amyloïdose, hyperviscosité symptomatique

Tableau 2 : Les critères CRAB. (The IMWG, 2003)

V.2.4. Evolution et surveillance :

V.2.4.1. Evolution :

Le MM reste une maladie incurable, à la survie moyenne médiocre avec les traitements classiques, la médiane de survie est de l'ordre de 3 ans et demi, tous groupes confondus. Généralement, sous traitement, une amélioration apparaît, exceptionnellement complète (< 5 %), plus souvent partielle (réduction d'au moins la moitié de la masse tumorale, notamment appréciée par le pic monoclonal ou la protéinurie des 24 h), avec installation d'une phase dite de « plateau ». A ce stade, la poursuite d'un traitement n'a pas d'utilité. Cette phase peut durer de quelques mois à plusieurs années, puis survient une rechute, souvent moins facile à maîtriser. Peu à peu la maladie devient de plus en plus résistante, accélérée parfois par une complication intercurrente mortelle. Lorsque la survie est prolongée (près de 10 ans dans certains cas), une leucémie aigüe induite par les alkylants peut survenir.

Plusieurs raisons s'associent pour expliquer les résultats particulièrement décevants du traitement classique du myélome :

- le faible taux de cellules en cycle de division, qui le rapproche des autres hémopathies lymphoïdes à cinétique lente (LLC, lymphomes de bas grade) ou les remissions complètes ne sont pas la règle;

- la fréquente acquisition d'une résistance à la chimio- thérapie (notamment par la transcription du gène MDR), qui explique que l'efficacité des chimiothérapies soit limitée dans le temps ;
- la gravité propre des complications de la maladie (lésions osseuses, neurologiques ou rénales) ;

L'âge des malades (65 ans en moyenne) et leur particulière fragilité vis-à-vis des infections (en particulier par l'effondrement de l'immunité humorale), qui ont longtemps limité l'utilisation de fortes doses de chimiothérapie (Philippe Casassus 1998 et COFER 2010).

V.2.4.2. Surveillance :

Le MM est caractérisé au moment du diagnostic par un stade tumoral. Le stade ISS (International Staging System) est universellement utilisé depuis 2005 et permet de stratifier simplement le pronostic de survie des patients (Greipp PR, San Miguel J 2005). La classification selon ISS ; qui détermine 3 stades en tenant compte de deux variables, l'albumine et la beta-2-microglobuline, est illustrée dans le **tableau 3** et en **annexe 2** (classification ISS « International Staging System ») :

Stade I	Albumine ≥ 35 g/l	beta-2-microglobuline $\leq 3,5$ mg/l	Survie médiane: 62 mois
Stade II	Albumine < 35 g/l	beta-2-microglobuline $\leq 3,5$ mg/l ou beta-2-microglobuline $3,5-5,5$ mg/l	Survie médiane: 44 mois
Stade III	Albumine ≥ 35 g/l	beta-2-microglobuline $\geq 5,5$ mg/l	Survie médiane: 29 mois

Tableau 03 : critères de classification ISS (International Staging System) (Greipp PR, San Miguel J 2005).

La surveillance clinique est essentielle : la disparition de l'asthénie, des douleurs osseuses, de l'anorexie, et la stabilité du poids en sont les meilleurs critères.

Un bilan biologique standard effectuée systématiquement à chaque cycle de traitement, comprenant l'hémogramme, l'électrophorèse des protéines, la créatininémie, la calcémie, les radiographies osseuses (notamment du crâne) (Greipp PR, San Miguel J 2005).

V.2.5. Traitement :

Le traitement d'un myélome comporte deux grands volets :

- le traitement spécifique de la prolifération plasmocytaire.
- le traitement symptomatique des manifestations osseuses et des diverses complications possibles.

V.2.5.1. Traitement spécifique :

❖ Alkylants et corticoïdes :

Le traitement de référence du MM tout âge confondu est l'association d'un Alkylant quel que (cyclophosphamide, EndoxanR) et de glucocorticoïde quel que (prednisone).

Les polychimiothérapies intraveineuses comme la VAD (Vincristine + Adriamycine en perfusion continue + Dexaméthasone) peuvent être utilisées.

❖ « Nouvelles » traitement :

Ces dernières années, trois nouveaux principes actifs ont bouleversé la prise en charge thérapeutiques du MM.

- ✓ **La thalidomide** a une activité proapoptotique, immunomodulatrice et antiangiogénique.
- ✓ **Le lenalidomide** (RevlimidR) est un analogue structural de la thalidomide avec un profil de toxicité différent.
- ✓ **Le bortezomib** (VelcadeR) est le premier inhibiteur du protéasome. Il a également une activité proapoptotique. Il inhibe l'adhésion des plasmocytes malins aux cellules du microenvironnement médullaire, la sécrétion d'interleukine-6 et l'angiogénèse.

Ces nouveaux médicaments peuvent être utilisés successivement ou en association en vue d'une meilleure efficacité. Ils ont montré une grande efficacité dans le traitement du MM.

Aussi, L'allogreffe de CSH a été proposée comme traitement du MM (Facon T, Yakoub-Agha I 2003).

V.2.5.2. Traitement symptomatique :

- ✓ Les **bisphosphonates** représentent l'un des piliers du traitement du myélome, maladie dans laquelle les manifestations osseuses sont au premier plan. Ils réduisent l'incidence des complications osseuses (douleur, fracture, hypercalcémie) ; parallèlement, ils améliorent la qualité de vie.
- ✓ L'**érythropoïétine** de synthèse peut être utilisée chez des patients ayant une anémie liée au myélome, particulièrement à l'initiation des traitements spécifiques en raison de leur hématotoxicité.
- ✓ Le syndrome d'hyperviscosité nécessite la mise en route de **plasmaphèreses** en attendant l'efficacité de la chimiothérapie.
- ✓ L'hypercalcémie nécessite un traitement d'urgence : hydratation saline, bisphosphonates intraveineux, calcitonine, corticoïdes, diurèse forcée par les diurétiques.

- ✓ Le recours à la **chirurgie** est nécessaire en urgence pour réaliser une laminectomie en cas de compression médullaire (Manier S, Leleu X 2011 et Binet C 2013).

V.3. Maladie de Waldenström:

V.3.1. Définition et circonstances de découverte:

La maladie de Waldenström (MW) ou Macroglobulinémie de Waldenström (MGW) est un sous-type de lymphome non hodgkinien (LNH) selon par l'Organisation mondiale de la Santé, caractérisé par la prolifération excessive des lymphocytes B mature (plasmocytes) ou non. C'est une maladie proliférative lente et cumulative (American Cancer Society 2015).

C'est un **Syndrome lymphoprolifératif B caractérisé par :**

- Une **infiltration polymorphe** de la MO et des organes lymphoïdes secondaires par des **cellules lymphoïdes B** morphologiquement proches des lymphocytes (= lymphoplasmocytes) qui sécrètent une IgM monoclonale **appelée également macroglobuline**.
- un **pic monoclonal sérique IgM** quelle que soit sa quantité (classiquement > 5g/l) Selon la classification OMS = lymphome à cellules B matures de type lymphoplasmocytaire.

La MGW est une maladie rare : Incidence = 0,5 nouveau cas pour 100 000 habitants par an; touche l'adulte après 60 ans avec une prédominance masculine (sex ratio = 2 à 2.5).

Aucun facteur étiologique n'a pu être retrouvé, mais les chercheurs pensent que la génétique pourrait jouer un rôle dans cette maladie. Cependant dans les familles de malades sont retrouvées avec une fréquence non négligeable des anomalies des Ig ou des manifestations auto-immunes. La GMSI à IgM serait une étape préalable possible pour une partie des patients (Pr Marc Zandecki 2006).

V.3.2. Signes cliniques :

Au moins 25% des personnes atteintes de la MGW sont asymptomatiques (ne présentent aucun symptôme), et le cancer est diagnostiqué en raison de résultats anormaux d'analyses sanguines, habituellement effectuées à l'occasion d'un examen physique de routine (**Découverte fortuite dans 30 - 50% des cas**) (Owen RG, Treon SP 2003).

- **Signes d'infiltration tumorale chez 30-40% des patients ou insuffisance médullaire.**

L'infiltration de la moelle osseuse par les cellules tumorales peut être responsable d'une diminution de la production des autres cellules de la moelle osseuse donc :

Anémie en raison de la diminution des globules rouges et rarement des saignements ou hématomes liés à une diminution de la production des plaquettes.

- **Signes liés à l'hyperviscosité sanguine.**

Une diminution de la fluidité du sang provoquée par la présence en grande quantité de l'immunoglobuline. Ce « syndrome d'hyperviscosité » se traduit notamment par des maux de tête et des bourdonnements dans les oreilles.

➤ **L'immunoglobuline monoclonale peut par ailleurs être directement responsable de :**

- Une neuropathie, Celle-ci concerne le plus souvent les membres inférieurs et est révélée par des fourmillements, des crampes ou, plus rarement, des troubles de l'équilibre.
- Une diminution de la circulation sanguine au niveau des mains et des pieds par temps froid (l'immunoglobuline appelé cryoglobuline dans ce cas, peut se déposer dans les petits vaisseaux sanguins)(GCFLLC/MW 2011).

V.3.3. Diagnostic de la MGW:

Pour établir le diagnostic de la maladie de Waldenström, il faut effectuer Différents examens.

Dans un premier temps, le diagnostic repose sur la mise en évidence de l'immunoglobuline monoclonale dans le sang, soit par électrophorèse ou IFx des protides (regarder **Figure 03 et 06**), et sur le calcul de la vitesse de sédimentation (VS) qui est accélérer.

Pour confirmer ce diagnostic, on procède à l'examen de la moelle osseuse a la recherche d'une augmentation du nombre de cellules lymphocytaire B.

Lorsque les résultats des examens sanguins et de la moelle osseuse sont connus, le diagnostic est annoncé au cours d'une consultation.

Le médecin procède alors à un examen clinique complet au cours duquel il recherche des signes liés à l'immunoglobuline : Il regarde notamment si des ganglions ont augmenté de volume ou si la rate est perceptible à la palpation et les autres signes évocateurs.

A la suite de l'examen clinique, le médecin peut également prescrire des examens d'imagerie (échographie, scanner) qui permettront de détecter d'éventuels ganglions profonds atteints par les cellules de la maladie ou confirmer l'augmentation de la taille de la rate(GCFLLC/MW 2011).

V.3.4. Evolution et surveillance:

La MGW est une maladie chronique dont l'évolution est très lente, elle peut exister sans aucun retentissement sur la vie d'une personne.

Si le patient ne ressent et ne présente aucun signe apparent de la maladie, la numération formule sanguine est normale, il est uniquement observé dans le sang le « pic » de l'immunoglobuline de type M produite en excès par les lymphocytes anormaux. Aucun traitement n'est nécessaire à ce stade mais une surveillance médicale régulière est indispensable (tous les six mois).

Et si le patient présente des signes d'évolution de la maladie, en particulier une anémie, un taux important d'IgM dans le sang (atteinte neurologique, saignements, etc.), un traitement devient dans ce cas nécessaire. (Pr Marc Zandecki 2006).

V.3.5. Traitement :

Le traitement de la MGW reste soit symptomatique ou par la chimiothérapie (en monochimiothérapie ou polychimiothérapie sinon la chimiothérapie intensive chez certain patient).

La rémission complète avec disparition totale du pic est rare: le plus souvent la rémission est partielle avec amélioration des signes cliniques et baisse du pic de 50 à 75 %.

Le pronostic est globalement bon puisque la survie moyenne après début du traitement est de 8 ans. (59)(Pr Marc Zandecki 2006).

V.4. Amylose :

V.4.1. Définition et caractéristiques :

Les amyloses (ou amyloïdoses) sont un ensemble de maladies caractérisées par des dépôts (composés à 95 % de protéines fibrillaires, et à 5 % de glycoprotéines) tissulaires extracellulaires de protéines (insolubles, fibrillaires, appelés amyloïdes).

Dans les amyloses, une protéine normalement soluble va devenir insoluble et former des agrégats extracellulaires organisés en feuillets beta plissés, antiparallèles (dépôts d'amylose ou substance amyloïde).

Certaines amyloses sont des maladies acquises, d'autres sont héréditaires.

La nature biochimique de la protéine fibrillaire amyloïde donne le nom du type d'amylose (exemple : amylose type AL = chaîne légère des immunoglobulines)(Collège Français des Pathologistes (CoPath) 2013).

Cliniquement, La symptomatologie dépend des organes atteints et de l'importance des dépôts:

- Rein : protéinurie, syndrome néphrotique, et insuffisance rénale.
- Cœur : insuffisance cardiaque, troubles du rythme et de la conduction.
- Foie : cholestase.
- Nerfs : neuropathies périphériques (Collège Français des Pathologistes (CoPath) 2013).

Les principales amyloses sont résumées dans le tableau ci-dessous :

Nom de l'amylose	Synonyme	Précurseur	Causes habituelles	Principaux organes cibles
------------------	----------	------------	--------------------	---------------------------

AL	Amylose immunoglobulinique	Chaîne légère d'immunoglobuline (κ ou λ)	Associée au myélome ou autre hémopathie, ou amylose primitive	Rein, cœur, SNP
AA	Amylose réactionnelle inflammatoire	ou amyloïde A (protéine de l'inflammation)	Inflammation chronique infections chroniques polyarthrite rhumatoïde, Crohn, FMF	Rein +++ :
ATTR	Amylose portugaise	Transthyretine	Génétique (héréditaire)	SNP, cœur, rein
	Amylose sénile	Transthyretine non mutée	Idiopathique	Cœur, tissus mous, tendons
Aβ2M	Amylose de la dialyse	β 2 microglobuline	Insuffisance rénale chronique	Articulations

Tableau 04 : Les principaux types d'Amylose. (Collège Français des Pathologistes (CoPath) 2013).

V.4.2. Diagnostic :

Le diagnostic est histologique par la mise en évidence des dépôts d'amylose.

Quel que soit le type d'amylose, c'est-à-dire quelle que soit la nature biochimique de la protéine amyloïde, l'aspect histologique est identique (figures 09, a et b) :

- Dépôt extracellulaire (tissu conjonctif et/ou les parois vasculaires) ;
- Homogène, éosinophile anhiste après coloration standard (hématine éosine) ;
- colore en rouge par la coloration rouge Congo avec biréfringence vert-jaune en lumière polarisée.

La positivité de la coloration rouge Congo est liée à la disposition en feuillets beta plissés et permet d'affirmer le diagnostic d'amylose. Cette coloration est indispensable pour le diagnostic ++.

La coloration rouge Congo permet aussi de voir des dépôts peu abondants qui ne sont pas vus sur une coloration standard (augmente la sensibilité de l'examen)(Collège Français des Pathologistes (CoPath) 2013).

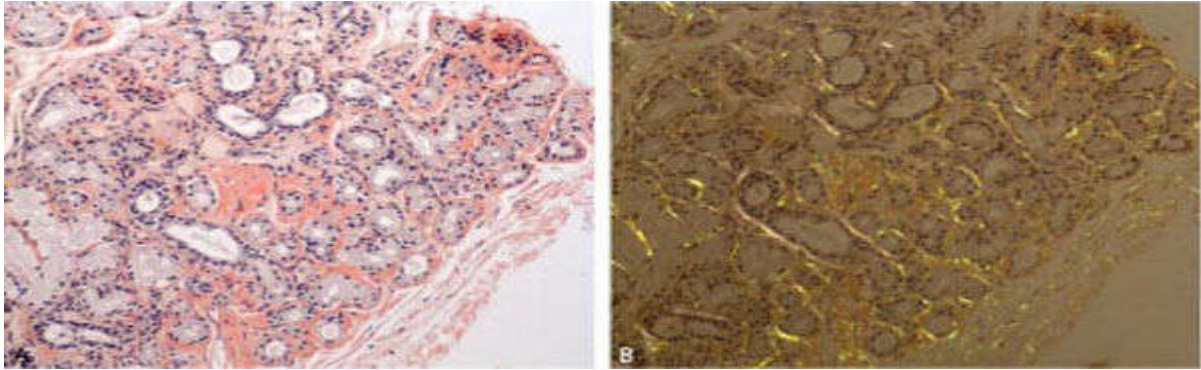


Figure 11 : Coloration rouge Congo. A : examen en lumière transmise (non polarisée) : aspect rouge des dépôts. B : examen en lumière polarisée : biréfringence vert-jaune des dépôts.

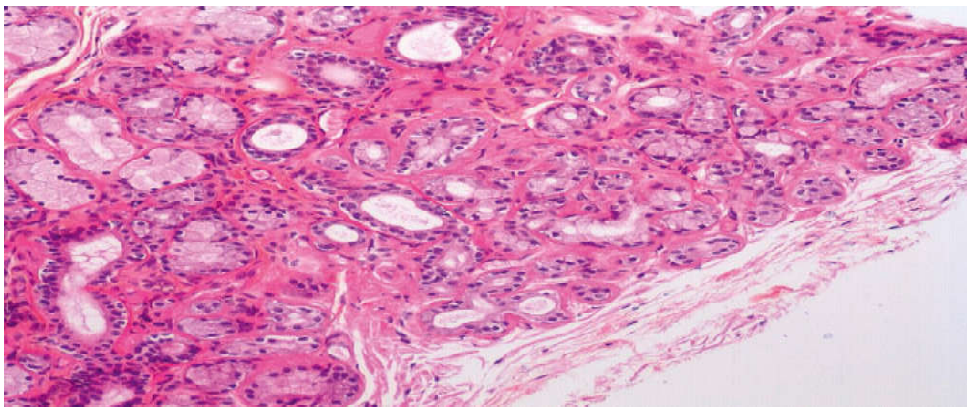


Figure 12: Biopsie de glandes salivaires accessoires avec quelques dépôts extracellulaires.

Éosinophiles homogènes autour des acini et canaux excréteurs.

V.4.3. Traitement :

Il n'y a pas de traitement commun à toutes les variétés d'amylose.

Dans les amylose AL, le traitement vise à réduire, par chimiothérapie (plus ou moins lourde), la production de l'immunoglobuline monoclonale responsable des dépôts.

V.5. Syndrome POEMS :

V.5.1. Définition :

Le syndrome POEMS est un syndrome paranéoplasique rare, secondaire à une dyscrasie plasmocytaire (mauvaise constitution ou mauvaise circulation des liquides corporels). Il est à l'origine d'une atteinte multisystémique variable, mais dont la neuropathie périphérique est une manifestation constante et le plus souvent inaugurale (Le neurologue a donc un rôle clé dans la démarche diagnostique de syndrome POEMS : c'est lui qui le plus souvent initiera et orientera le bilan étiologique de cette polyneuropathie), lui conférant un rôle diagnostique clé. Sa présentation habituelle est celle d'une polyneuropathie démyélinisante ou axonale et démyélinisante dont les troubles sensitifs symétriques, puis sensitivo-moteurs débutent et dominent au niveau des membres inférieurs.

V.5.2. Epidémiologie :

Le syndrome POEMS touche 2 hommes pour 1 femme avec un âge moyen de survenue situé entre 40 et 60 ans (Dispenzieri A, Kyle RA 2003). Cependant, des sujets jeunes, voire des adolescents, peuvent être concernés (Marina S, Broshtilova V 2006).

V.5.3. Diagnostic :

A. Dispenzieri et al a établis une liste de critères diagnostiques censés écarter des diagnostics différentiels hématologiques de type gammopathie monoclonale de signification indéterminée (GMSI), MM, MGW ou encore amylose systémique primaire, et de porter rapidement le diagnostic de syndrome POEMS. L'accent était porté sur la **polyneuropathie** et la **dyscrasie plasmocytaire**, La recherche d'une dyscrasie plasmocytaire passe tout d'abord par la mise en évidence d'une gammopathie monoclonale par électrophorèse ou immunofixation (le CM est souvent en faible quantité (le plus souvent inférieur à 3 g/dl) et constitué seulement d'une chaîne légère) (Dispenzieri A.2007).

Mais, A. Dispenzieri a tout récemment émis de nouvelles recommandations (critères diagnostic du syndrome POEMS résumés dans le tableau suivant) :

Le diagnostic repose sur (1 + 2) + (au moins 1 critère parmi 3 à 5) + (au moins 1 critère parmi 6 à 11).

Critères majeurs	<ol style="list-style-type: none"> 1. Polyneuropathie 2. Gammopathie monoclonale (chaîne légère lambda) 3. Lésions ostéosclérotiques 4. Maladie de Castleman 5. Élévation du VEGF
Critères mineurs	<ol style="list-style-type: none"> 6. Organomégalie (splénomégalie, hépatomégalie ou adénomégalie) 7. Syndrome oedémateux (oedèmes des membres inférieurs, épanchement pleural ou ascite) 8. Endocrinopathie (surrénales, thyroïde, hypophyse, gonades, parathyroïdes, pancréas) 9. Signes cutanés (mélanodermie, hypertrichose, angiomes gloméruloïdes, acrocyanose, ongles blancs) 10. OEdème papillaire 11. Thrombocytose/polycythémie
Autres signes	Hippocratisme digital, amaigrissement, hyperhydrose, hypertension artérielle pulmonaire, événements thrombotiques, diarrhée, hypovitaminose B12
Associations possibles	Arthralgies, cardiomyopathie (dysfonction systolique), fièvre

Tableau 05 : Critères diagnostiques en vigueur pour le diagnostic de syndrome POEMS (Dispenzieri A.2007).

V.5.4. Evolution :

Compte tenu du mode évolutif particulier de la polyneuropathie du syndrome POEMS, on comprend l'intérêt de commencer un traitement efficace avant la survenue d'une aggravation rapide du tableau neurologique. Celle-ci conduit en effet à un handicap fonctionnel sévère et seulement incomplètement réversible, avec le risque de persistance à distance d'un steppage bilatéral complet nécessitant l'usage d'attelles des releveurs, voire de cannes (Avet-Loiseau H, Facon T).

V.5.5. Traitement :

L'instauration précoce d'une corticothérapie contribue, dans l'attente d'un traitement plus radical, à la préservation des axones moteurs et ainsi à l'amélioration du pronostic fonctionnel à long terme. A. Dispenzieri et al décrivent même une stabilité ou une amélioration transitoire de l'état général et neurologique chez plus de 20 % des patients de leur série traités par corticoïdes seuls. Ainsi, dès que les critères diagnostiques de syndrome POEMS sont remplis, il est opportun d'entamer une corticothérapie sans attendre d'avoir entièrement complété le bilan.

La stratégie thérapeutique dépend ensuite du nombre de localisations actives de plasmocytome détectées sur le bilan systémique. Un plasmocytome unique fait l'objet d'une irradiation externe permettant une guérison complète dans environ 50 % des cas.

En revanche, en cas de lésions multiples ou en l'absence de lésions identifiables ou encore en cas d'envahissement médullaire, une autogreffe de cellules souches succédant à une chimiothérapie intensive est actuellement la thérapeutique préconisée (taux de réponse estimé à plus de 90 %)(Dispenzieri A, Gertz MA 2005).

L'atteinte neurologique ne commence à s'améliorer qu'après quelques mois. Cette amélioration se poursuit sur quelques années, jusqu'à, dans le meilleur des cas, une régression complète du déficit moteur avec persistance de troubles sensitifs distaux discrets, mais bien souvent douloureux(Kuwabara S, Misawa S 2008).

V.6. Autres syndromes lymphoprolifératifs :

V.6.1. Le myélome multiple indolent (MMI) :

Le terme de myélome multiple indolent (MMI), créé par le professeur émérite Philip Greipp de la Mayo Clinic en 1980, désigne un stade asymptomatique intermédiaire entre une GMSI et un myélome actif. Il affiche un taux plus élevé de plasmocytes dans la moelle osseuse et un taux plus élevé de protéine monoclonale dans le sang qu'une GMSI.

Comme la GMSI, le MMI n'affecte ni les reins, ni les globules rouges, ni les os. En d'autres termes, il n'engendre aucun critère CRAB, appelé aussi myélome asymptomatique (IMWG 2003).

V.6.2. Lymphomes :

Les lymphomes sont des tumeurs malignes du système lymphatique. Ce sont des tumeurs résultants d'une transformation maligne des lymphocytes T ou B.

Les lymphomes peuvent toucher isolément des ganglions lymphatiques ou d'autres organes lymphoïdes mais ils peuvent également atteindre d'autres organes tels que le cerveau, l'estomac et l'intestin, le foie, les poumons, les glandes salivaires, la peau, ou les testicules. On parle alors de lymphomes extraganglionnaires(Ligue suisse contre le cancer© 2010).

Il existe de nombreux types de lymphomes que l'on subdivise en deux groupes principaux:

- ✚ les lymphomes hodgkiniens (LH): décrits dès 1832 par Thomas Hodgkin;
- ✚ les lymphomes non hodgkiniens : telque la MGW, qui est une variété des LNH.

V.6.2.1. Les lymphomes hodgkiniens (LH) :

Ou maladie de Hodgkin – représentent environ 15% des lymphomes: deux personnes sur trois ont moins de 50 ans au moment du diagnostic. Au-delà de 70 ans, la maladie est rare.

Ce lymphome reste généralement localisé dans les ganglions lymphatiques. La dégénérescence cancéreuse touche presque toujours les lymphocytes B ganglionnaires(Ligue suisse contre le cancer© 2010).

V.6.2.2. Les lymphomes non hodgkiniens (LNH) :

Représentent environ 85% des lymphomes. Une personne sur 5 à moins de 50 ans, près de la moitié à plus de 70 ans(Ligue suisse contre le cancer© 2010).

V.6.3. Leucémie lymphoïde chronique(LLC) :

La leucémie lymphoïde chronique (LLC) est une maladie touchant des cellules du sang appelées les lymphocytes B.

Au cours de la LLC, une partie des lymphocytes B ne meurt plus. Leur cycle de vie est en quelque sorte bloqué lorsqu'ils parviennent à maturité.

Comme leur production se poursuit, ces lymphocytes B finissent par s'accumuler dans le sang, dans les ganglions*, la rate et la moelle osseuse, ce qui explique l'augmentation de volume des ganglions et de la rate. (C'est une maladie plus cumulative que proliférative)(GCFLLC/MW 2011).

La leucémie lymphoïde chronique est la plus fréquente des leucémies survenant chez l'adulte.

Elle survient chez un peu moins de 3 personnes pour 100 000 habitants par an.

Cette maladie survient dans la très grande majorité des cas après 50 ans (mais elle peut apparaître plus précocement)(GCFLLC/MW 2011).

Son diagnostic est établi sur la base de trois examens effectués à partir de simples prises de sang : **Le nombre de lymphocytes et les différentes lignées médullaires, Caractéristiques des lymphocytes et L'immunophénotypage** (lymphocytes Co-expriment de façon anormale un marqueur T CD5+ CD23+ (-/)(Pr D Bordessoule 2008-2009).

V.6.4. Plasmocytome solitaire (PS):

Le plasmocytome solitaire osseux (PSO) est une tumeur osseuse primitive rare caractérisée par la prolifération monoclonale de cellules plasmocytaires malignes localisées à un segment osseux, sans signe d'envahissement systémique (Kochbati L, Ben Romdhane N K 2004 et Karakoyun-Celik Omur 2012). La localisation vertébrale est la plus fréquente. Le PS peut aussi atteindre les côtes, le sternum, l'os iliaque et les os longs (Bencheikh R, Benhammou A 2007).

V.6.5. Lymphome à chaîne lourde :

Les maladies des chaînes lourdes (MCL) sont des syndromes immunoprolifératifs observés chez l'homme et caractérisés par la production d'immunoglobulines (Ig) particulières, par l'absence de chaînes légères et par la présence de chaînes lourdes anormalement courtes, délétées. Des MCL ont été décrites pour chacune des trois principales classes de chaînes lourdes humaines μ , α et γ ; celle des chaînes α . (MCL α), décrite en 1968 est la plus fréquente (Scligmann M, Danon F 1968).

V.6.6. Maladie des chaînes lourdes α :

La maladie des chaînes alpha (MC α) est un lymphome du MALT touchant de façon élective le système IgA exocrine, principalement celui de l'intestin grêle, et caractérisé par la synthèse d'une IgA anormale monoclonale, constituée de chaînes lourdes incomplètes et dépourvue de chaînes légères (Rambaud J.C., Bognel C 1968).

I. Patients et méthodes :

I.1. Type d'étude :

Il s'agit d'une étude rétrospective et descriptive incluant 1049 patients atteints de différentes formes de gammopathies monoclonales colligés au laboratoire d'immunologie de l'UHU Hassiba BEN BOUALI Blida sur une période s'étalant de février 2012 au 30 avril 2017.

Nous avons procédé à l'étude des dossiers archivés au niveau du laboratoire d'immunologie et les données de chaque patient ont été saisies dans un fichier Excel.

I.2. Critères de sélection des patients :

I.2.1. Critères d'inclusion :

Nous avons retenus les patients répondant aux critères diagnostic internationaux consensuels des gammopathies monoclonales ([The IMWG, 2003](#) ; [Kyle & Rajkumar, 2009](#))(voir annexe 4) et ayant bénéficiés d'un suivi régulier à notre niveau. Pour chaque patient, diverses données clinico-biologiques pertinentes ont été collectées.(Voir annexe 5)

I.2.2. Critères de non inclusion :

Nous avons exclu les patients dont les dossiers sont incomplets.

I.3. Matériels et méthodes :

I.3.1. Matériel biologique :

- **Echantillon :**

Le sang est prélevé sur tube sec après ponction veineuse des patients, puis coagulé. Le sérum est obtenu après centrifugation. La conservation s'effectue à -20°C dans la sérothèque du laboratoire.

I.3.2. Matériel non biologique :

- Automate d'électrophorèse et d'IFxSAS1/SAS2 Helena[®].(Voir annexe 6)
- Automate BN Prospec[®] pour la néphélométrie laser. (Voir annexe 7)

I.3.3. Méthodes :

I.3.3.1. L'électrophorèse des protéines :

- **Principe :**

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

Un support gel d'agarose imprégné dans un tampon alcalin a été utilisé pour la séparation des protéines sériques en 6 fractions : albumine, α_1 globuline, α_2 globuline, β_1 globuline, β_2 globuline, gammaglobuline.

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

- Protocole : **voir annexe 6.**

I.3.3.2. L'immunofixation :

- **Principe :**

Une IFx sérique et urinaire a été effectuée par l'automate SAS1/SAS2 marque Helena, c'est une technique permettant de mettre en évidence et de préciser l'isotype d'une Immunoglobuline monoclonale.

Après séparation des protéines par L'EPS, l'Ag et l'Ac sont mis en contact, les complexes formé précipitent, puis ils sont révélés par coloration.

I.3.3.3. La néphélométrie laser :

Effectuée par l'automate BN prospec® pour la réalisation d'un profil protéique comprenant les paramètres suivants :

- Taux des Ig résiduelles. VN: IgG= 7-16 g/l
IgA= 0.7-4 g/l
IgM= 0.4-2.3 g/l
- Taux de la β_2 m. VN : 0.7-1.8 mg/l
- Taux de la CRP. VN : 0-10 mg/l
- **Principe :** Voir annexe 7

Le BN prospec® mesure l'intensité de la lumière dispersée sous un angle fixe de 13-24 degrés. La néphélométrie est une technique utilisée en laboratoire qui permet de doser des substances ou particules dans une suspension.

1. Caractéristiques de la population étudiée :

1.1. Répartition selon le type de GM :

Nous avons reparti nos patients selon le type de la GM, les résultats obtenus sont résumés dans le tableau suivant :

Types de GM	Nombre	Pourcentage
Myélome multiple (MM)	776	73.98 %
GMSI	183	17.45 %
Maladie de Waldenström (MGW)	55	5.24 %
Plasmocytome solitaire	15	1.43 %
LLC	14	1.33 %
Lymphome hodgkinien	5	0.48 %
Amylose	1	0.09 %
Totale	1049	100 %

Tableau 06: Répartition des patients selon le type de GM.

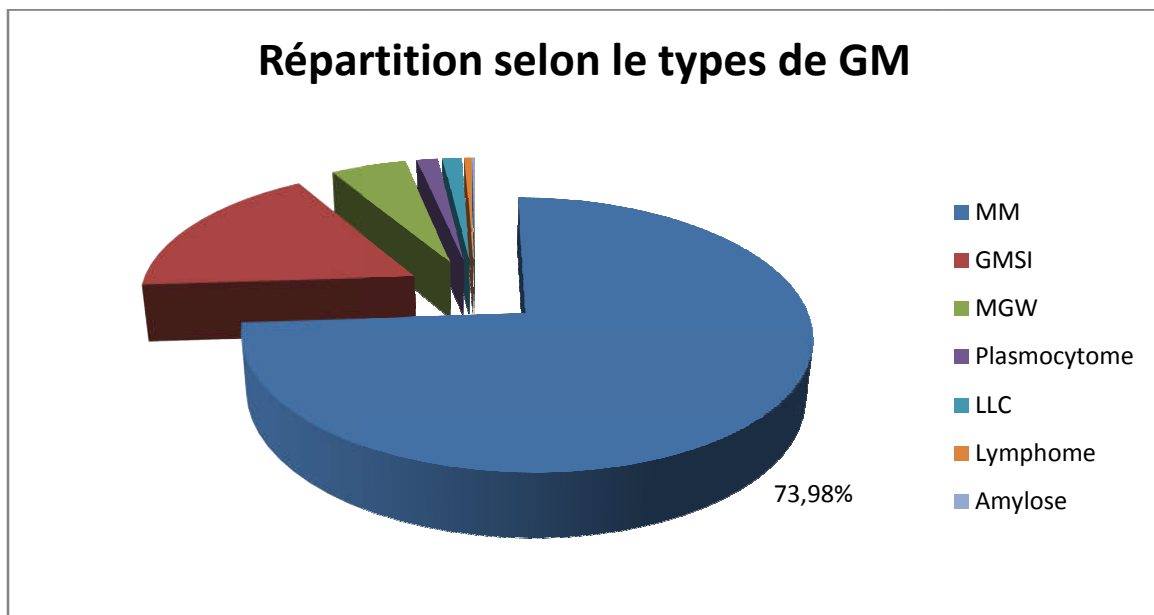


Figure 13 : Répartition des patients selon les types de GM.

Les patients à MM représentent 74% des cas de notre population alors que la GMSI ne représente que 17%.

1.2.Répartition selon l'âge au diagnostic:

Les données concernant la répartition des patients selon l'âge du diagnostic sont détaillées dans les tableaux ci-après :

Age		Nombre et pourcentage de patients selon le type de GM						
		MM	GMSI	MGW	LLC	Plasmocytome	Lymphome	Amylose
<40	<i>N</i>	13	11	6	0	1	0	0
	<i>F</i>	1.67%	6.01%	10.91%	0%	6.67%	0%	0%
40-49	<i>N</i>	71	17	3	0	4	0	0
	<i>F</i>	9.15%	9.29%	5.45%	0%	26.66%	0%	0%
50-59	<i>N</i>	128	33	2	4	4	3	0
	<i>F</i>	16.50%	18.03%	3.64%	28.60%	26.66%	60.00%	0%
60-69	<i>N</i>	223	45	14	2	3	2	1
	<i>F</i>	28.74%	24.60%	25.45%	14.30%	20.00%	40.00%	100%
70-79	<i>N</i>	221	42	21	6	2	0	0
	<i>F</i>	28.48%	22.95%	38.18%	42.85%	13.34%	0%	0%
≥80	<i>N</i>	120	35	9	2	1	0	0
	<i>F</i>	15.46%	19.12%	16.37%	14.25%	6.67%	0%	0%
Moyenne		66.5	65.1	66.9	68.8	57.2	58.5	64.5
Totale (100%)		776	183	55	14	15	5	1

Tableau 07 : Répartition des patients de chaque GM selon l'âge.

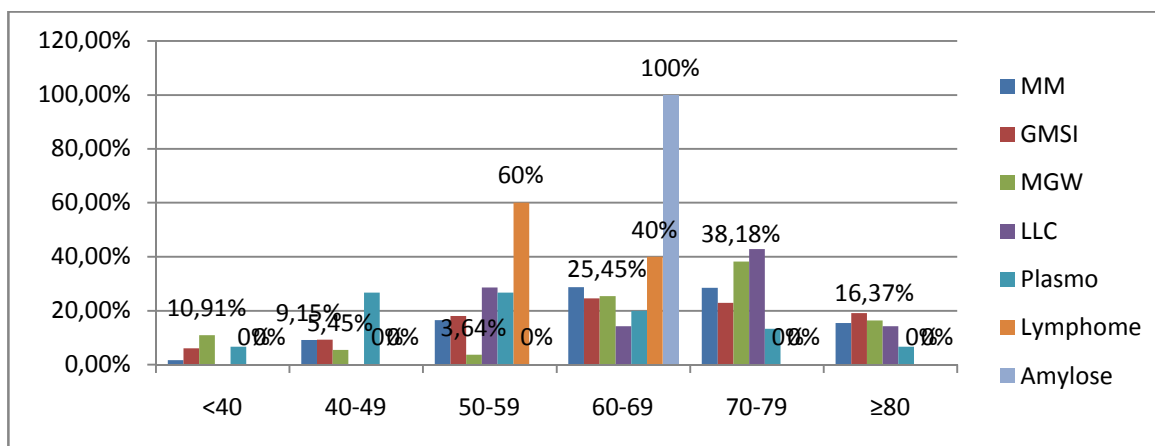


Figure 14: répartition des patients de chaque GM selon l'âge.

La tranche d'âge la plus représentée pour le MM et la GMSI est située entre 60 et 80 ans, alors que pour la MGW, la majorité des patients sont entre 70 et 80 ans.

1.3.Répartition selon le sexe:

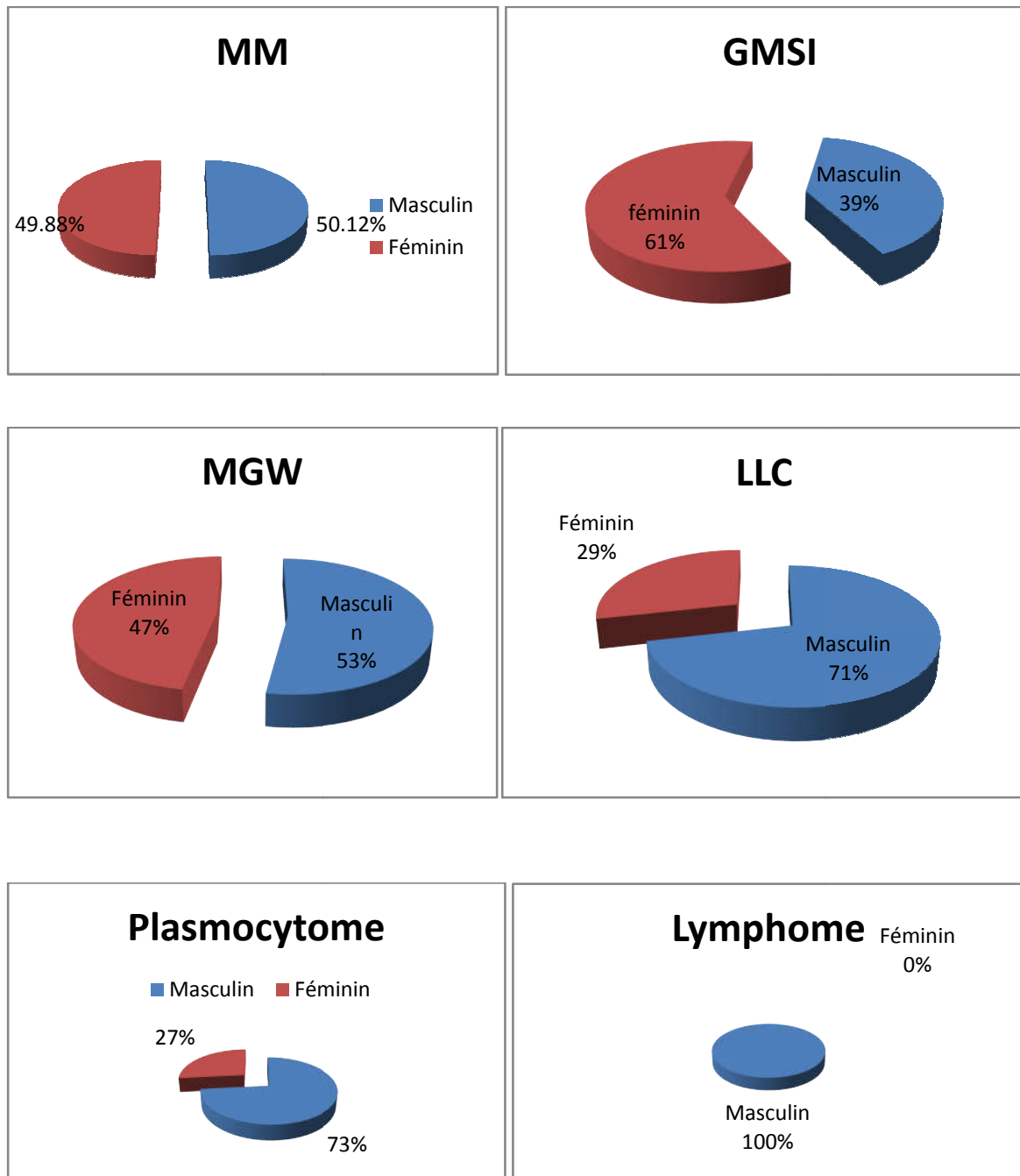


Figure 15 : Répartition des différentes GM selon le sexe.

On remarque une légère prédominance masculine chez les patients MM et MGW, alors que pour les patients ayant une GMSI, une prédominance féminine est observée.

2. Répartition des patients selon l'Isotype du composant monoclonal :

2.1 Au cours du MM :

La présence d'un CM a été détectée chez 736 patients à MM, puis le CM a été identifié pour chaque patient :

Type du CM		IgAK	IgAL	IgGK	IgGL	IgMK	IgML	Kappa	lambda	IgD	Total
M M	N	105	88	270	179	15	5	25	42	7	736
	F	14.26 %	11.96 %	36.70 %	24.32 %	2.04%	0.68%	3.40%	5.70%	0.94 %	100 %

Tableau 8 : Type du CM sérique chez les patients à MM de cette étude.

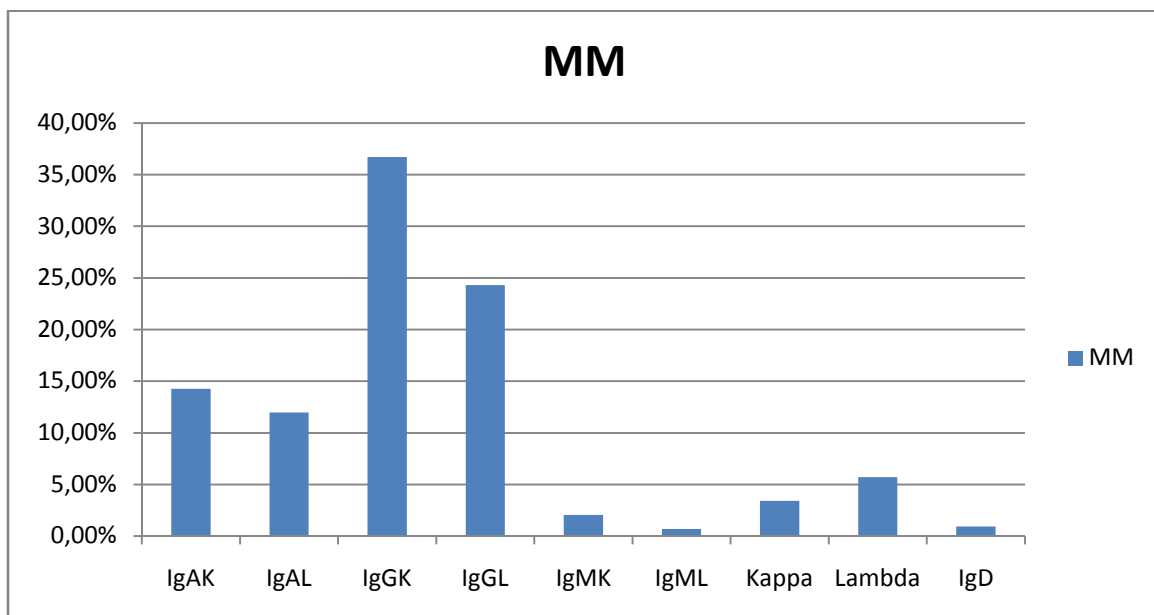


Figure 16 : Répartition des patients à MM selon l'isotype du CM.

Chez les patients atteints de MM, dans plus de la moitié des cas le composant MC est une IgG (61%) soit à chaîne légère κ (36.70%) ou λ (24.32%), et une IgA dans 26% des cas. Il y a 2.72% des cas de MM à IgM et presque 1% des cas à IgD.

Les isotypes à chaîne légère κ sont retrouvés dans 57% et λ dans 43%.

2.2 Au cours de la GMSI :

La présence d'un CM a été détectée chez 181 patients à GMSI, puis le CM a été identifié pour chaque patient :

Type du CM		IgAK	IgAL	IgGK	IgGL	IgMK	IgML	Kappa	lambda	IgD	Total
GMSI	N	15	20	76	40	7	4	10	9	0	181
	F	8.30%	11.05%	42.00%	22.10%	3.85%	2.22%	5.51%	4.97%	0%	100%

Tableau 9 : Type du CM sérique chez les patients à GMSI de cette étude.

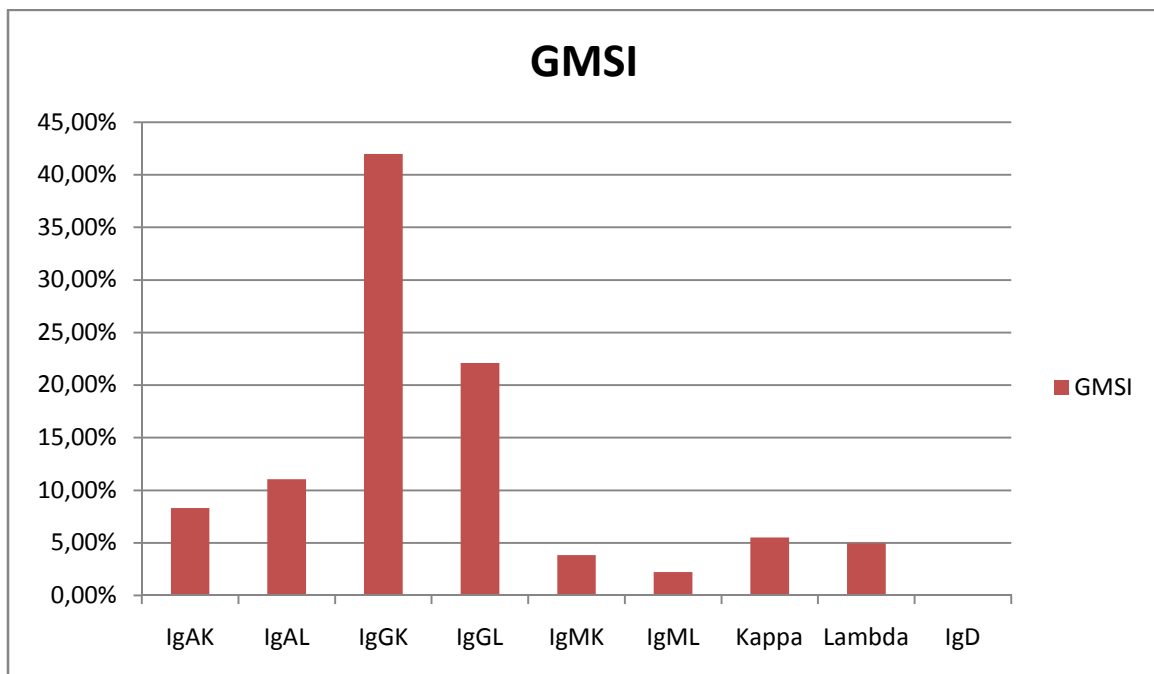


Figure 17: répartition des patients à GMSI selon l'isotype du CM.

Concernant les GMSI, 64.10% des cas ont une IgG et 19.35% ont une IgA comme composant MC. La chaîne légère κ est retrouvée dans presque 60% et λ à 40%.

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

La répartition des patients inclus dans l'étude chez qui la $\beta 2m$ a été dosée (584 patients) selon la classification de l'ISS (*annexe 2*), est détaillée dans le tableau et le graphique suivants :

Stade	Nombre de patients	% de patients
I	169	28.94%
II	153	26.20%
III	262	44.86%
totale	584	100%

Tableau 10: Répartition des patients MM selon la classification de l'ISS.

Selon la classification de l'ISS, La majorité des patients MM ont été diagnostiqué au stade III (44.86%), 26.20% au stade II et 28.94% au stade I.

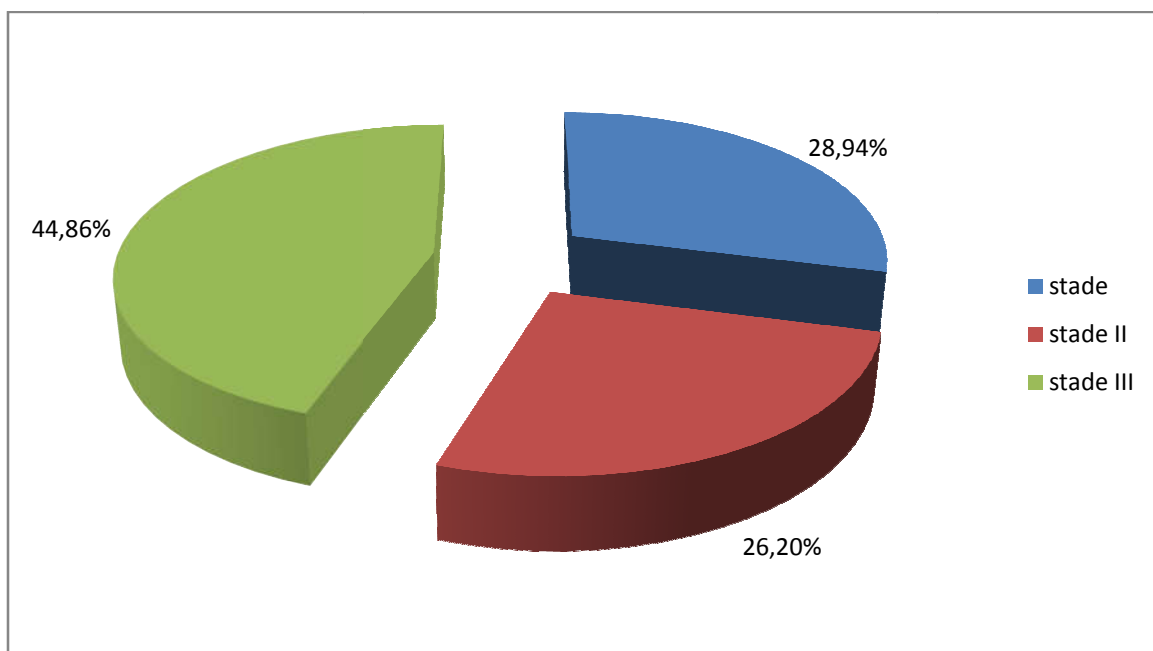


Figure18 : Répartition des patients MM selon le stade ISS.

4. Répartition des patients GMSI selon le rapport κ/λ :

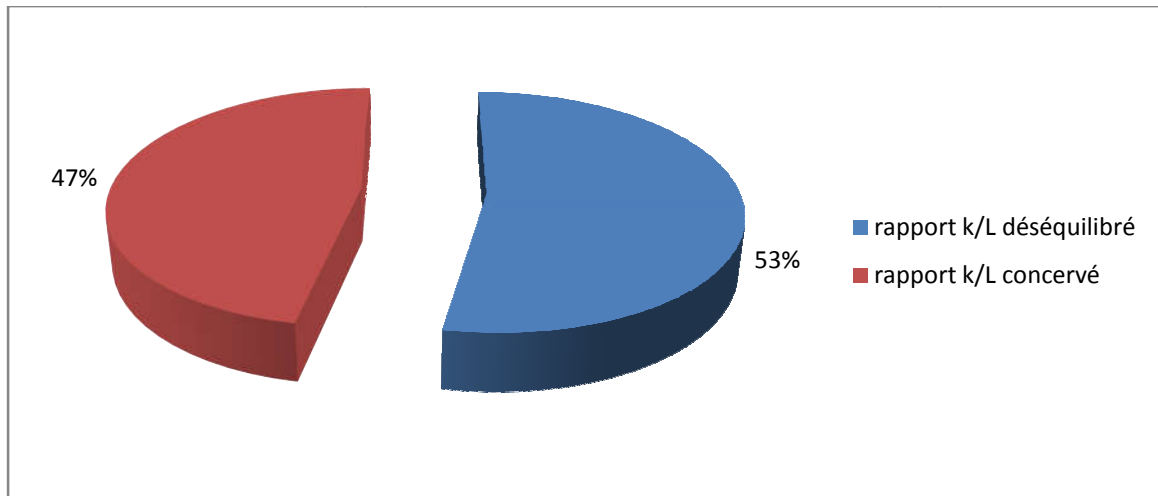


Figure 19 : Répartition des patients GMSI selon la valeur de leur rapport κ/λ du sérum de diagnostic.

Sur 85 patients GMSI, 53% avaient un rapport κ/λ déséquilibré, avec des valeurs en dehors de l'intervalle 0.26 - 1.65 mg/l à chaînes légères monoclonales κ , les 47% restant avaient un taux κ/λ conservé, compris dans cet intervalle.

5. Répartition des patients selon la présence de PBJ :

5.1 PBJ au cours du GMSI :

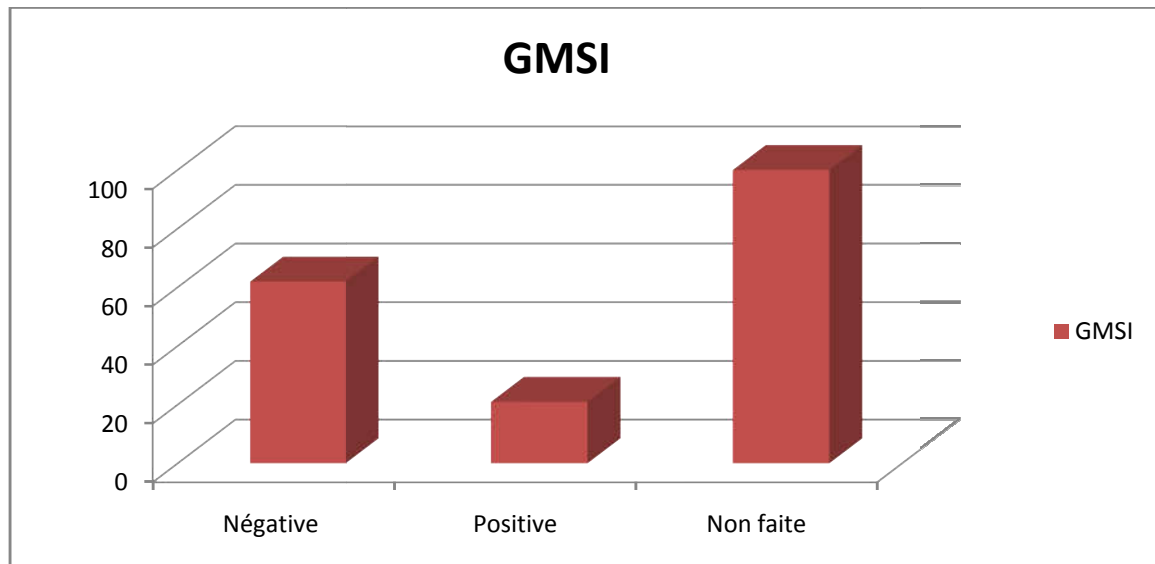


Figure20 : Résultat de la PBJ au cours de la GMSI.

Il y'a 11.5% de patients à GMSI qui a une PBJ positive.

5.2 PBJ au cours du MM :

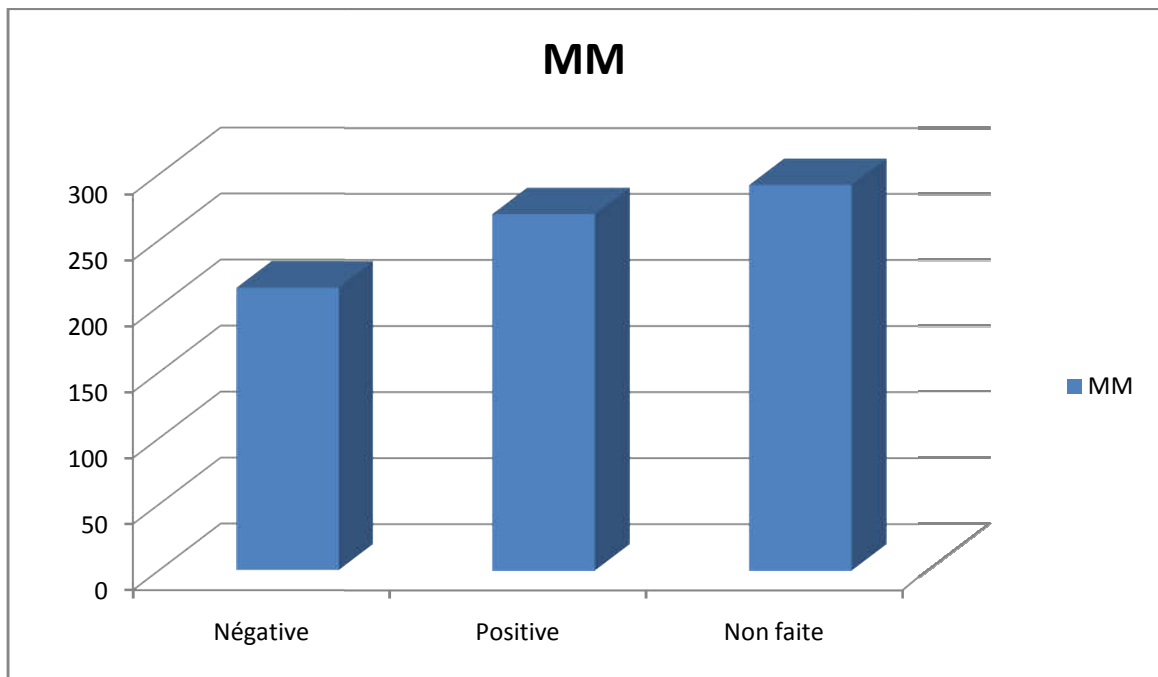


Figure 21 : Résultat de la PBJ au cours de la MM.

Il y'a 34.8% de patients à MM qui a une PBJ positive, donc l'existence de CLL dans ses urines, alors qu'il y a 214 patients qui ne possèdent pas de CLL dans les urines.

5.3 PBJ au cours du MGW :

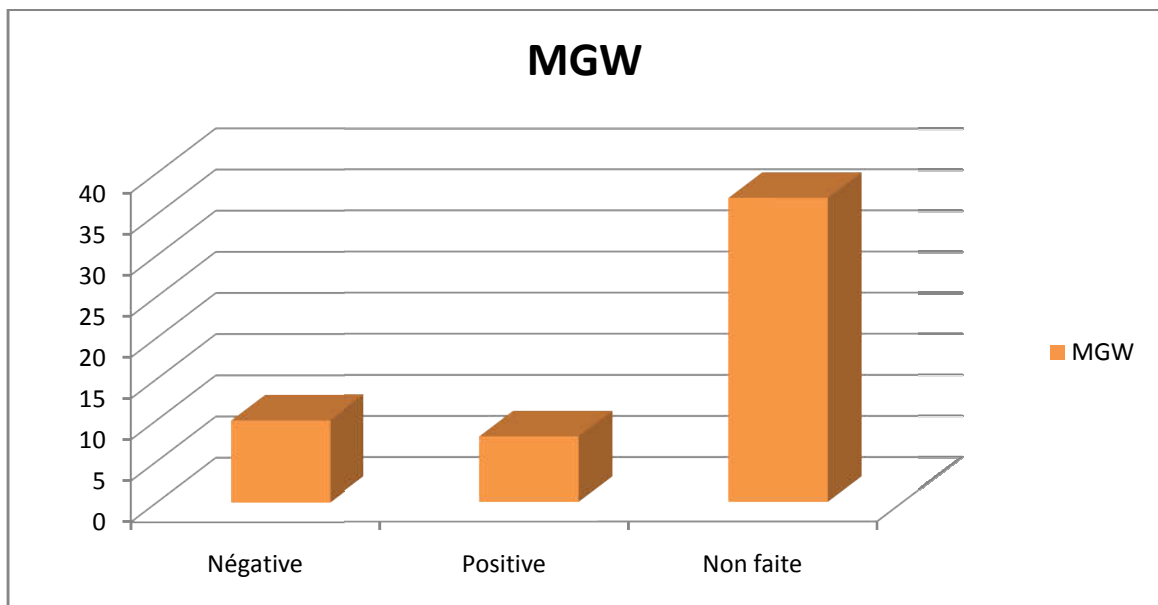


Figure 22: Résultat de la PBJ au cours de la MGW.

14.5% de patients à MGW ayant une PBJ positive, donc l'existence de CLL dans ses urines, alors qu'il y a 18.2% de patients qui ne possèdent pas de CLL dans les urines.

Il y a des patients qui n'avaient pas envoyé ses urines vers le laboratoire. Donc on n'a pas pu chercher la PBJ pour ses patients.

6. Répartition des patients selon la technique d'identification du CM:

L'ensemble des patients ont bénéficié d'une EPS, le typage du CM a été fait soit par IFx ou par LN selon la disponibilité.

6.1 Au cours du myélome :

		IFx	LN	Totale
Nombre de patients MM	N	480	274	754
	F	63.66%	36.33%	100%

Tableau 11 : Technique utilisé chez les patients ayant le MM.

Il ya 22 patients qui n'ont bénéficié que EPS, ils n'ont pas fait ni IFx ni LN.

6.2 Au cours de la GMSI :

		IFx	LN	Totale
Nombre de patients à GMSI	N	150	32	182
	F	82.40%	17.60%	100%

Tableau 12 : Technique utilisé chez les patients ayant la GMSI.

6.3 Au cours de la MGW :

		IFx	LN	Totale
Nombre de patients à MGW	N	36	19	55
	F	65.45%	34.55%	100%

Tableau 13 : Technique utilisé chez les patients ayant la MGW.

Il existe des patients ayant bénéficié les 3 techniques, 2 techniques et autres ayant subit 1 seule technique selon la disponibilité des patients et des réactifs.

- ❖ Le MM est beaucoup plus fréquent dans notre population que la GMSI avec des fréquences respectives de 74% -17%, contrairement aux données de la littérature où la GMSI est représentée à 62%, cette discordance pourrait être expliquée par le fait que les patients consultent à un stade avancé de la maladie.
- ❖ L'Age au diagnostic :
- ✓ Au cours du MM :

	Age au diagnostic
Notre série	66.5 ans
Littérature	65 ans
Etude d'Eric Low Chef de MYELOMA EURONET, Belgique	65-70 ans
Etude de Bruno R.2012	65 ans
Etude d'American Cancer Society 2005	65 ans
M.Mayara et al 2012	63.08 ans

Tableau 14 : Moyenne d'âge au diagnostic des différentes études sur le MM.

- ✓ Au cours de la GMSI :

	Age au diagnostic
Notre série	65.1 ans
Littérature	64 ans

Tableau 15 : Moyenne d'âge au diagnostic pour la GMSI.

- ✓ Au cours de la MGW :

	Age au diagnostic
Notre série	66.9 ans
Littérature	63ans
Etude du GCFLLC/MW 2011 France	67 ans
Mayo Clinic, USA	63-68 ans

Tableau 16 : Moyenne d'âge au diagnostic des différentes études sur la MGW.

La tranche d'âge la plus représentée pour nos patients est située entre 60 et 70 ans, qui révèle une similarité parfaite avec la littérature pour chaque types de GM représentées dans le tableau ci-dessus.

- ❖ le sexe ratio (H/F) des patients avec GMSI est de (1/1.5) révèle une légère prédominance féminine, résultat qui est l'inverse de la littérature ou la prédominance masculine est observée. Ceci pourrait être expliqué par la taille réduite de l'échantillon des patients ayant une GMSI.
- ❖ Le sexe ratio chez les patients ayant un MM de notre étude (1.005/1) montre presque une égalité de fréquence entre les hommes et les femmes (389 hommes à MM contre 387 femmes), contrairement à la littérature ou il existe une prédominance masculine. (Kyle & al, 2003).
- ❖ Concernant la MGW, le sexe ratio (1.15/1) montre une légère prédominance masculine, nos résultats corroborent avec les données de la littérature (1.25/1). (59)
- ❖ L'IFx précise le caractère monoclonal de la gammopathie et détermine l'isotype :

L'isotype du CM le plus retrouvé pour la GMSI est l'IgG avec 64.10% des cas.

En ce qui concerne la distribution des patients MM selon l'isotype du composant MC, les valeurs de notre étude (IgG 61% et IgA 26.22%, Les isotypes à chaîne légères κ 56.4% et λ 43.6%) se sont montrées presque semblables à celles de la littérature ; IgG 50%, IgA 20% avec des chaînes légères κ dans 66% et λ 33% des cas (*The IMWG, 2003*) ; (*Kyle et al, 2003*).

Auteur	IgG	IgA
Notre série	61%	26.22%
Kyle <i>et al</i> , 2003	50%	20%
Harrousseau, 2010	59%	33%

Tableau 17 : Fréquences des isotypes au cours du MM.

- ❖ Concernant la classification des 799 patients selon l'ISS, les fréquences des patients obtenus sont difficilement comparable avec ceux retrouvé dans d'autres études. la répartition des patients selon les critères de la classification ISS dépend du stade de la maladie au moment du diagnostic, alors que pour les différents études il s'agit du stade lors du recrutement.

Cette discordance peut être interpréter par :

Soit une taille d'échantillon réduite dans une étude, ou bien à cause d'un diagnostic tardif lors de l'étude d'IAZROUF faite en 2016 en Maroc, ce qui résulte une fréquence importante de patients diagnostique au stade III.

Auteurs	Stade I	Stade II	Stade III
I.AZROUF 2016 MAROC	1.2%	5.8%	93%
NOTRE SERIE	28.94%	26.20%	44.86%

Tableau 18 : classification ISS selon d'autres études.

Le diagnostic d'une gammopathie monoclonale répond à une stratégie bien définie. Celle-ci dépend de facteurs cliniques, radiologiques et biologiques.

La GMSI n'a été retrouvée que dans 17.45% des cas, de nouvelles techniques de diagnostic sont mises en pratique afin d'établir un diagnostic précoce de la GM avant le passage à la malignité. Le Myélome multiple est la gammopathie monoclonale maligne la plus fréquente ; C'est une pathologie du sujet âgé, à légère prédominance masculine.

L'isotype le plus fréquemment retrouvé fut celui de l'IgG, suivi par l'IgA.

L'analyse de nos résultats combinés à celle des études publiées dans la littérature nous ont permis d'acquérir une idée plus précise sur l'importance du diagnostic précoce des GM et dans le suivi et l'évolution de la maladie.

Le diagnostic des gammopathies monoclonales repose sur la mise en évidence d'une IgM par EPS, suivi d'une IFx, permettant de mettre en évidence le caractère monoclonal de l'immunoglobuline, qui reste la technique de référence.

Le laboratoire d'immunologie prend une grande place et incontournable dans la prise en charge diagnostique et le suivi des patients atteints de GM.

Abraham RS, Clark RJ, Bryant SC, Lymp JF, Larson T, Kyle RA, et al. Correlation of serum immunoglobulin free light chain quantification with urinary Bence Jones protein in light chain myeloma. *Clin Chem* 2002; 48:655–7.

American Cancer Society. Cancer facts & figures 2005.

[http://downloads/STT/CAFF2005f4PWSecured.pdf](http://downloads.STT/CAFF2005f4PWSecured.pdf). Consulté le 29 Mars 2013.

American Cancer Society. What are the key statistics about Waldenström macroglobulinemia? .Consulté le 13 mai 2015.

Audrey Baur Chaubert, Françoise Delacrétaz, Pierre-Michel Schmidt.

Myélome multiple. *Schweiz Med Forum* 2005; 5:309–16.

Avet-Loiseau H, Facon T, Daviet A, Godon C. 14q32 translocation and monosomy 13 observed in monoclonal gammopathy of undetermined significance delineate a multistep process for the oncogenesis of multiple myeloma. *Intergroupe francophone du myélome. Cancer Research* 59, 4546-4550.

Avet-Loiseau H, Li JY, Godon C, Morineau N, Daviet A, Harousseau J L, Facon T, and Bataille R. Deletion is not a frequent event in multiple myeloma. *Br J Haematol* 1999; 106: 717-19. Pr. A. Raisonnier Université Pierre et Marie Curie Structures fonctions des immunoglobulines 2002 – 2003.

Baldini L., Guffanti A., Cesana B.M. et coll. Role of different hematologic variables in defining the risk of malignant transformation in monoclonal gammopathy.

Blood 1996 ; 87 : 912-8. Bruno R. Prise en charge du myélome multiple ; *Rev Prat* 2012 ; 261 (890): 779-86.

Beauvillain C, Jeannin P, Renier G, Chevailler A, Immunoglobulines monoclonales : méthodes diagnostiques en 2011, *Revue francophone des laboratoires* 2011 ; 433 : 55-62

Bencheikh R, Benhammou A, Rabeh G, Benbouzid M-A, Boulaich M, Essakali L, Kzadri M. Plasmocytome solitaire osseux de la mandibule. *Rev Stomatol Chir Maxillofac.* 2007 ; 108(2): 135-8.

Binet C. Myélome <http://fmc.med.univtours.fr/Page/hemato/cours/myelome.html>.

Consulté le 13 Mars 2013.

Brian G.M. Durie, MD.

Myélome Multiple.

International Myeloma Foundation .Edition 2011/2012.p6-16

Cohen HJ, Crawford J. Racial differences in the prevalence of monoclonal gammopathy in a community-based sample of the elderly. AM J Med 1998 ; 104 : 439-44.

COFER

Abrèges connaissances et pratique en Rhumatologie

Myélome multiple 2010 ; 3:222-33.

Collège Français des Pathologistes (CoPath) 2013 c UMVF – Université Médicale Virtuelle Francophone

Dingli D, Kyle RA, Rajkumar SV, & al. Immunoglobulin free light chains and solitary plasmacytoma of bone. Blood 2006; 108(6): 1979-83.

Dosage sérique des chaînes légères libres, HAS décembre 2006.

Dispenzieri A, Katzmann JA, Kyle RA, Larson DR, Melton LJ 3rd, Colby CL, Therneau TM, Clark R, Kumar SK, Bradwell A, Fonseca R, Jelinek DF, Rajkumar SV. Prevalence and risk of progression of light-chain monoclonal gammopathy of undetermined significance: a retrospective population-based cohort study. Lancet. 2010; 15; 375(9727): 1721-8.

Dispenzieri A. POEMS syndrome. Blood Rev 2007; 21: 285-99.

Dispenzieri A, Gertz MA. Treatment options for POEMS syndrome. Expert Opin Pharmacother 2005; 6: 945-53
Dispenzieri A, Kyle RA, Lacy MQ et al. POEMS syndrome: definitions and long-term outcome. Blood 2003; 101: 2496- 506.

Dr Anne-Sophie Michallet – Pr G Salles. Service d'Hématologie Clinique-Centre Hospitalier LYON SUD.

Enseignement Pathologie Hématologie DCEM3, Pr D Bordessoule 2008-2009

Facon T, Yakoub-Agha I, Leleu X.

Myélome multiple. EMC : Hématologie 2003 ; 13-014-E-10.

Grabar P, Williams CA. Méthode permettant l'étude conjuguée des propriétés électrophorétiques et immunochimiques d'un mélange de protéines ; application au sérum sanguin. *BiochimBiophys Acta* 1953; 10 : 193-4

Greipp PR, San Miguel J, Durie BG, Crowley JJ, Barlogie B, Blade J, et al. International staging system for multiple myeloma. *J Clin Oncol.* 2005;23:3412–20

Groupe Coopératif Français Leucémie Lymphoïde Chronique/maladie de Waldenström (GCFLLC/MW). Le Pr Véronique Leblond et le Pr Hélène Merle-Béral du Service d'Hématologie du groupe hospitalier Pitié-Salpêtrière à Paris ; Le Pr Florence Cymbalista et le Dr Vincent Lévy de l'hôpital Avicenne à Bobigny ; Le Pr Alain Delmer du service d'Hématologie du CHU de Reims ; Le Pr Xavier Troussard du CHU de Caen. 2011

Hamazaki K, Baba M, Hasegawa H, et al. Chronic hepatitis C associated with monoclonal gammopathy of undetermined significance. *J Gastroenterol Hepatol.* 2003 ; 18(4) : 459-460.

IMWG, Criteria for the classification of monoclonal gammopathies, multiple myeloma and related disorders: a report of the international Myeloma working group. *Br J haematol* 2003 ; 121 : 749-57.

International Myeloma Foundation Prepared by Brian G.M. Durie, M.D. 2005/2006 Edition.

International Myeloma Foundation Prepared by Brian G.M. Durie, M.D.

2005/2006 Edition Published by the International Myeloma Foundation (USA)

© 2005, International Myeloma Foundation

Iwanaga M, Tagawa M, Tsukasaki K, et al. Relationship between monoclonal gammopathy of undetermined significance and radiation exposure in Nagasaki atomic bomb survivors. *Blood.* 2009 ; 113(8) : 1639-1650.

Iwanaga M, Tagawa M, Tsukasaki K. Prevalence of monoclonal gammopathy of undetermined significance: study of 52802 persons in Nagasaki City, Japan. *Mayo Clinic Proc* 2007 ; 82 : 1474-9.

KilciksizSevil, Karakoyun-CelikOmur, AgaogluFulyaYaman, HaydarogluAyfer. A Review for SolitaryPlasmacytoma of Bone and ExtramedullaryPlasmacytoma. ScientificWorldJournal. 2012; 2012:895765

Kochbati L, Ben Romdhane N K, Mrad K, Nasr C, Ben Salah D E, Ben Romdhane K, Maalej M. Plasmocytome solitaire osseux : aspects thérapeutiques et évolutifs. Cancer Radiother. 2004; 8(2):70-4.

Kumar S, Rajkumar SV, Kyle RA, et al. Prognostic value of circulating plasma cellsfrom monoclonal gammopathy of undetermined significance. J Clin Oncol 2005 ; 23 : 5668-74.

Kunkel HG, Tiselius A. Elecphoresis of proteins on filterpaper. J GenPhysiol 1951 ; 35: 89- 118.

Kuwabara S, Misawa S, Kanai K, et al. Neurologicimprovementafterperipheralblood stem cell transplantation in POEMS syndrome. Neurology 2008;71:1691-5.

Kyle RA. Monoclonal Gammopathy of undetermined significance: naturalhistoryin 241 cases. Am med 1978 ; 64 : 814-26.

Kyle RA, Rajkumar SV. Monoclonal gammopathy of undetermined significance. Br J Haematol 2006 ; 134 : 573-89.

Kyle RA, Therneau TM, Rajkumar SV, Larson DR, Plevak MF, Offord JR et al. Prevalence of monoclonal gammopathy of undetermined significance. N Engl J Med2006: 354(13):1362-1369.

Kyle R.A. Monoclonal gammopathy of undetermined significance and solitary plasmocytoma. Implications for progression to overt multiple myeloma. HematolOncol Clin North Am 1997 ; 11 : 71-87.

Kyle R.A. “Benign” monoclonal gammopathy - After 20 to 35 years of followup. Mayo Clin Proc 1993 ; 68 : 26-36.

Kyle R.A. Multiple myeloma. Review of 869 cases. Mayo Clin Proc 1975 ; 50 :29-40.

22. Kyle RA, Therneau TM. Prevalence of monoclonal gammopathy of undetermined significance. N ENG Med 2006 ; 354 : 1362-9.

Landgren O, Gridley G, turesson I et al. Risk of monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) and subsequent multiple myeloma among African American and white veterans in the United States. *Blood*. 2006 ; 107(3) : 904-906.

Landgren O, Rajkumar SV, Pfeiffer RM, et al. Obesity is associated with an increased risk of monoclonal gammopathy of undetermined significance among black and white women. *Blood*. 2010 ; 116(7) : 1056-1059.

Landgren O, Kyle RA. Pesticide exposure and risk of monoclonal gammopathy of undetermined significance in the agricultural Health study. *Blood* 2009 ; 113 : 6386-91.

Ligue suisse contre le cancer © 2010, 2006 Berne

Marie-Nathalie Kolopp-Sarda MCU-PH Laboratoire d'Immunologie Centre de Biologie Lyon Sud
Octobre 2009

Manier S, Leleu X. Myélome Multiple : diagnostic clinique et perspective de traitement.
Recommandations de l'International Myeloma Working Group (IMWG). *IBS* 2011 ; 26(3):125-36.

Marina S, Broshtilova V. POEMS in childhood. *Pediatr Dermatol* 2006;23:1458.

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 de MM» *nephrologie thérapeutique*, Vol.8, NO :5, p366-367, 2012.

Neriishi, Nakashima, Gen Suzuki. Monoclonal gammopathy of undetermined significance in atomic bomb survivors : incidence and transformation to multiple myeloma, *British journal of Haematology*, 2003 ; 121 : 405-410.

Ocqueteau M, Orfao A, Almeida J, et al. Immunophenotypic characterization of plasma cells from monoclonal gammopathy of undetermined significance patients. Implications for the differential diagnostic between MGUS and multiple myeloma. *Am J Pathol* 1998 ; 152 : 1655-65.

Owen RG, Treon SP, Al-Katib A, et al. Clinicopathological definition of Waldenström's macroglobulinemia: consensus panel recommendations from the Second International Workshop on Waldenström's Macroglobulinemia. *Seminars in Oncology*. 2003;30:110-115.

Pham BN. Intrator L. Immunoglobulines monoclonales : recherche et identification.
Le cahier de formation, biologie médicale n°28, bioforma, Paris, 2003 : 44-65.

Philippe Casassus.

Myélome Physiopathologie, diagnostic, évolution. Rev Prat 1998 ; 4 : 2039-44.

Pr Michel Abbal Tissu sanguin Immunologie DFGSM2 2012-13 Faculté de médecine Rangueil.

Pr. Joana VITTE 13/10/2014 GOULLILOUD Marie L2 Immunologie fondamentale et immunopathologie.

Pr Eric DECONINCK INSERM U-645 Université de Franche-Comté /IFR133 Service d'hématologie – CHU BESANÇON.

Pr Christian Berthou.

Myélome multiple. <http://fr.scribd.com/doc/77685644/myelome>.

Consulte le 04 Juin 2013

Pr Marc Zandecki ; Hématologie biologique ; Faculté de Médecine – CHU 49000 Angers France. Sous bibliographie : Zandecki et coll, Feuilles de biologie 2007 et Johnson et coll, Br J Haematol 2006, 132 :683-697.

Professeur Pascal Sève, Faculté de Médecine Lyon Sud-Charles Mérieux 2012. Item 126 : Diagnostiquer une immunoglobuline monoclonale.

Rambaud J.C., Bognel C., Prost A. et coll. Clinico-pathological study of a patient with “Mediterranean” type of abdominal lymphoma and a new type of IgA abnormality (“alpha chain disease”). Digestion 1968 ; 1 :321-36.

Rajkumar SV, Kyle RA, Plewak MF, Murray JA, Therneau TM. Helicobacter pylori infection and monoclonal gammopathy of undetermined significance. Br J Haematol. 2002 ; 119(3) : 706-708.

Singh J, Dudley AW Jr, Kulig KA. Increased incidence of monoclonal gammopathy of undetermined significance in blacks and its age-related differences with whites on the basis of a study of 397 men and one woman in a hospital setting. J Lab Clin Med 1990 ; 116 : 785-9.

Scigliemann M, Danon F, Hurez D, Mihacso E, Prcud'homme JL. Alpha chain disease: a new immunoglobulin abnormality. Scitnu 1968; 162 :1396-7.

Tiselius A, Kabat EA. Electrophoretic study of immune sera and purified antibody preparation. J Exp Med 1939 ; 69 :119-31.

Vachon CM, Kyle RA, Therneau TM. Increased risk of monoclonal gammopathy in first-degree relatives of patients with multiple myeloma or monoclonal gammopathy of undetermined significance. Blood 2009 ; 114 : 785-90.

Wilson AT. Direct immunoelectrophoresis. J Immunol 1964 ; 92 : 431-4.

Zhan F, Hardin J, Kordsmeier B, et al. Global gene expression profiling of multiple myeloma, monoclonal gammopathy of undetermined significance, and normal bone marrow plasma cells. Blood 2002 ; 99 : 1745-57.

2e édition revue et corrigée ; Effingerstrasse 40 case postale 8219 3001 Berne

info@liguecancer.ch www.liguecancer.ch

PLAN DES ANNEXES

Annexe1 : Classification de Durie et Salmon.([Iwanaga M 2007](#))

Annexe2 : Définition des stades de l'International Staging System (ISS) et impact sur la survie.([Brian G.M. Durie, M.D.2005/2006](#))

Annexe 3 : Critères de l'IMWG relatifs à la réponse au traitement du MM. ([IMWG, 2003](#))

Annexe 4 : Critères diagnostiques internationaux.([IMWG, 2003](#) ; [Kyle et al, 2009](#) ; [Swerdlow et al, 2008](#))

Annexe 5 :Fiche de renseignement de l'unité hospitalo-universitaire d'immunologie.

Annexe 6 : Protocole de l'électrophorèse.

Annexe 7 : Automate BN prospec[®] pour la néphélométrie laser.

Annexe1 : Classification de Durie et Salmon.

Stade I	Faible masse tumorale Tous les critères suivants sont présents : · Hb > 10 g/100 ml · Ca < 120 g/l (3 mmol/l) · Absence de lésion osseuse ou 1 plasmocytome isole · Taux IgG < 50 g/l IgA < 30 g/l · Protéinurie de BJ <4 g/24h
Stade II	Masse tumorale intermédiaire Ne répond pas a la définition de I et III
Stade III	Forte masse tumorale Présence d'au moins 1 des critères suivants : · Hb < 8,5 g/100 ml · Ca > 120 ml/l (3 mmol/l) · Lésions osseuses multiples · Taux IgG > 70 g/l IgA > 50 g/l · Protéinurie de BJ >12 g/24 h
A	Créatinine < 20 mg/l ou 180mmol/l
B	Créatinine ≥ 20 mg/l ou 180mmol/l

Annexe2 : Définition des stades de l'International Staging System (ISS) et impact sur la survie :

Stade	Critères	Survie médiane
I	$\beta 2m < 3,5 \text{ mg/L}$ et albumine $\geq 35 \text{ g/L}$	62 mois
II	Ni stade I, ni stade III	44 mois
III	$\beta 2m \geq 5,5 \text{ mg/L}$	29 mois

Annexe 3 : Critères de l'IMWG relatifs à la réponse au traitement du MM.

- **Réponse complète**
 - immunofixation sérique et urinaire négative
 - disparition des plasmocytomes des tissus mous
 - plasmocytose médullaire < 5%
 - en cas de maladie uniquement mesurable par le taux de sFLC :
ratio k / l normal (0,26—1,65) en complément des autres critères.
- **Réponse complète stringente**
 - réponse complète
 - et ratio k / l normal
 - absence de cellules clonales dans la moelle osseuse en immunofluorescence (par cytométrie en flux)
- **Très bonne réponse partielle**
 - protéine monoclonale détectable dans le sang et dans les urines en immunofixation mais pas à l'électrophorèse.
 - ou réduction d'au moins 90 % de la protéine monoclonale sérique et protéine monoclonale urinaire < 100 mg/24 h
 - en cas de maladie uniquement mesurable par le taux sérique de sFLC : réduction de plus de 90 % de la différence entre la chaîne légère libre clonale et la chaîne légère libre non clonale (dCLL)

Myélome multiple : Profil épidémiologique et clinique dans le Service de Rhumatologie au CHU du Point-G.

Thèse de médecine Constance dite Manian DIAWARA Page 71
- **Réponse partielle**
 - réduction d'au moins 50 % de la protéine monoclonale sérique et protéine urinaire réduite d'au moins 90 % ou < 200 mg/24 h
 - si la protéine n'est pas mesurable dans le sang ou dans les urines : réduction d'au moins 50 % de la différence entre le taux de la CLL monoclonale et celui de la CLL non monoclonale (dCLL)
 - si la protéine monoclonale n'est pas mesurable dans le sang ou dans les urines et si les CLL ne sont pas non plus mesurables : diminution d'au moins 50 % de la plasmocytose médullaire (à condition d'un pourcentage initial de plasmocytes = 30 %)
- **Maladie stable**
 - absence des critères de réponse partielle et de maladie progressive.
- **Maladie progressive**
 - augmentation de 25 % par rapport à la valeur la plus basse d'un ou de plusieurs des marqueurs suivants :
 - _ composant monoclonal sérique (en valeur absolue, l'augmentation doit être d'au moins 5 g/L)
 - _ composant monoclonal urinaire (en valeur absolue, l'augmentation doit être d'au moins 200 mg par 24 h)
 - chez les patients dont la protéine monoclonale n'est pas mesurable dans le sang ou dans les urines (et uniquement chez ces patients) :
 - _ Différence entre la concentration de la chaîne légère libre sérique monoclonale et de la chaîne légère libre (CLL) sérique non monoclonale (en valeur absolue, l'augmentation doit être supérieure à 100 mg/L) ;
 - _ Plasmocytose médullaire (en valeur absolue, le pourcentage doit être d'au moins 10 %)
 - _ Apparition de lésions osseuses ou de plasmocytome des tissus mous ou augmentation de taille des lésions osseuses ou des plasmocytomes existants
 - _ Apparition d'une hypercalcémie (calcémie sérique corrigée > 115 mg/L) liée au myélome.

Myélome multiple : Profil épidémiologique et clinique dans le Service de Rhumatologie au CHU du Point-G.

Thèse de médecine Constance dite Manian DIAWARA Page 72
- **Rechute**
 - Nouvelle progression chez un patient qui était sans traitement depuis plus de 60 jours.
- **Réfractaire primaire**

Patient n'ayant jamais obtenu de réponse, même minimale, au cours d'un traitement

- **Rechute réfractaire**

Patient ayant obtenu une réponse au moins minimale et qui présente une progression secondaire sous traitement.

Annexe 4 : Critères diagnostiques internationaux (D'après The IMWG, 2003 ; Kyle et al, 2009 ; Swerdlow et al, 2008)

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

* Aucune valeur seuil quantitative n'est incluse dans les critères, mais généralement IgG > 30 g/L, IgA > 25 g/L ou PBJ > 1 g/24 heures

** La plasmocytose médullaire représente généralement > 10% de toutes les cellules nucléées, mais elle peut aller de < 5% à presque 100% (IMWG, 2003).

Abréviations : AL : Amylose à chaînes légères, BOM : biopsie ostéomédullaire, CRAB : hypercalcemia, renal failure, anemia, or bone lesions, Ig : Immunoglobuline, MGUS : gammopathie monoclonale de signification indéterminée, MM : myélome multiple, PEOMS : Polyneuropathy, organomegaly, endocrinopathy, monoclonal protein, skin changes.

Adapté de Lancet Oncology, 2014

ANNEXE 5

Fiche de renseignement de l'unité hospitalo-universitaire d'immunologie

CENTRE HOSPITALO - UNIVERSITAIRE DE BLIDA
 UNITE HASSIBA BEN BOUALI
 UNITE HOSPITALO-UNIVERSITAIRE D'IMMUNOLOGIE

Chef d'Unité

Pr. A. MEGHLAOU

Personnel Médical :

Dr M. L. BOUDJELLA Dr Y. BOUCHEDOUB

Tél. : 025 41 18 95/96 poste : 220

N° d'identification : Date :
 Nom : Prénom(s) :
 Date de naissance : Sexe :
 Hospitalisé Externe
 CHU : Service : Médecin traitant :

Antécédents :

Début de la symptomatologie :

Signes cliniques :

Diagnostics suspectés :

Traitements :

Examens demandés :

Médecin traitant

Annexe 06 : Protocole de l'électrophorèse.

SAS-1plus : Automate de migration Grâce à une conception compacte, à la large gamme d'analyses qu'il supporte et à un grand nombre de caractéristiques uniques qui rendent son utilisation simple et optimisent ses performances.

SAS-2 : Automate de coloration - décoloration - séchage Suivant le même schéma de performance et de conception que le SAS-1plus.

Protocole :

1. pipeter 35 μ l d'échantillon dans les puits correspondants du porte-échantillon du SAS-1 ou dans les cupules échantillons jetables.

Placer avec précaution le porte-échantillon sur le chariot applicateur. Il faut assurer qu'il est solidement mis en place.

2. Sortir le gel de son emballage protecteur, retirer le film plastique et placer le gel dans le SAS-1, agarose vers le haut, en respectant les polarités.

3. sécher la surface du gel à l'aide d'un papier buvard.

4. fixer les électrodes sur la partie supérieure des plots que sorte qu'elles soient en contact avec les ponts d'agarose.

5. réaliser l'électrophorèse avec 80 volts, 22 min, 1dépôts.

6. une fois l'électrophorèse terminée, enlever le couvercle et fixer le gel sur le support de la chambre de coloration SAS-2.

7. une fois le cycle de coloration terminée, enlevé le gel d'agarose du support de la chambre de coloration SAS-2. Alors, il est prêt pour être examiné.

Annexe 7 :

Automate BN prospec[®] pour la néphélométrie laser.



REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE.

MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

UNIVERSITE SAAD DAHLAB - BLIDA 1 -



FACULTE DE MEDECINE.

DEPARTEMENT DE PHARMACIE.

DIAGNOSTIC IMMUNOLOGIQUE DES GAMMAPATHIES MONOCLONALES AU CHU DE BLIDA

Thèse d'exercice de fin d'études

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

Session : Septembre 2017.

Présentée par :

- CHERIF Abdelhakim.
- LATRECHE Ahmed Redha.
- MELKI Salaheddine.

Encadrée par :

- Dr L. OULD ALI, *assistante en immunologie*, CHU de Blida.

Membres du jury :

Président : Dr M.L. BOUDJELLA, *maître assistant en immunologie*, faculté de médecine de Blida.

Examineurs :

- Dr R. BABASACI, *Assistante en immunologie*, CHU Blida.
- Dr N. RACHEDI, *Assistante en immunologie*, CHU Blida.

LATRECHE ahmedredha

redha0991@gmail.com

CHERIF Abdelhakim

Cherifhakim99@gmail.com

MELKI Salaheddine

Sallahmba3@hotmail.com

RESUME :

Introduction : Les gammopathies monoclonales (GM) sont caractérisées par l'émergence et la prolifération d'un clone de lymphocyte B. Ces GM ont été classées par deux types : bénignes, c'est les gammopathies monoclonales de signification indéterminée (GMSI), ou malignes : les plus fréquentes sont le myélome multiple (MM), la maladie de Waldenström et l'amylose AL.

Objectifs : Mettre en évidence la place du laboratoire d'immunologie dans le diagnostic des Gammopathies Monoclonales et faire un état des lieux des patients suivis pour Gammopathies monoclonales au sein du laboratoire d'immunologie de l'UHU Hassiba Benbouali.

Matériels et méthodes : Il s'agit d'une étude rétrospective et descriptive incluant 1049 patients atteints de différentes formes de gammopathies monoclonales colligés au laboratoire d'immunologie de l'UHU Hassiba BEN BOUALI Blida sur une période s'étalant de février 2012 au 30 avril 2017.

Résultats et discussion : Les patients à MM représentent 74% des cas de notre population alors que le GMSI ne représente que 17%. Il y'a 34.8% de patients à MM qui a une (PBJ) positive. La tranche d'âge la plus représentée pour le MM et le GMSI est situé entre 60 et 80 ans, alors que pour la (MGW), la majorité des patients sont entre 70 et 80 ans.

La confrontation de nos données avec ceux de la littérature avait montré une corroboration relative.

Conclusion : Le diagnostic d'une gammopathie monoclonale répond à une stratégie bien définie. Celle-ci est appliquée au niveau du laboratoire d'immunologie de l'UHU Hassiba BEN BOUALI Blida mettant en jeu les techniques fiables (EPS. IFx).

Mots clés : Gammopathies monoclonales (GM) – myélome multiple (MM) – gammopathie monoclonale de signification indéterminée (GMSI)- électrophorèse des protéines sériques(EPS)- Immunofixation(IFx).

ABSTRACT :

Introduction : Monoclonal gammopathies (GM) are characterized by the proliferation of a single clone of plasma cells derived from B cells in the bone marrow. These GM are classified in two types: benign, is the monoclonal gammopathie of undetermined significance (MGUS), or malignant: the most common are multiple myeloma (MM), Waldenström's disease and AL amyloidosis.

Objectives : is to reveal the importance of immunology laboratory in the diagnostic of GM.

Materials and methods : In this paper, we studied a population composed of 1049 patients with different forms of monoclonal gammopathies in a retrospective study in the immunology laboratory from 2012 up to 2017.

Results : MM patients represent 74% of our population, while MGUS accounts for only 17%. There are 34.8% of MM patients who have a positive (PBJ). The most represented age group for MM and MGUS is between 60 and 80 years of age, whereas for MGW the majority of patients are between 70 and 80 years of age.

The comparison of our data with those of the literature showed a relative corroboration.

Conclusion: to do the diagnostic of GM we need certain strategy, which is well applied in the immunology laboratory using reliable technics (such as EPS. IFx).

Key words : Gammopathies Monoclonal (GM)- Multiple myeloma (MM)- monoclonal gammopathie of undetermined significance (MGUS)-electrophoresis of serum proteins (EPS)-Immunofixation (IFx).

Table des matières

Liste de figures.

Liste des tableaux.

Liste des abréviations.

INTRODUCTION.....	1
REVUE DE LA LITTERATURE	
I. Historique.....	2
II. Immunoglobuline de la physiologie à pathologie	3
II.1.Définition et structure des immunoglobulines.....	3
II.2.Caractéristiques des Ig	4
II.3.Immunoglobulines monoclonales	5
II.3.1.Définition et caractéristiques	5
II.3.2.Types d'Immunoglobulines monoclonales.....	6
III. Physiopathologie des GM.....	7
III.1.Facteurs de risque.....	7
III.2.Immunopathologie.....	9
IV. Diagnostic immunologique des GM	10
IV.1.Exploration sérique	10
IV.1.1.Electrophorèse des protéines sériques	10
IV.1.2.Immunofixation des protéines sériques	12
IV.1.3.dosage pondéral des Ig sériques	12
IV.1.4.Dosage des chaînes légères circulantes.....	12
IV.1.5.Autres	14
IV.2.Exploration urinaire	14
V. Classification des GM.....	15
V.1.La gammopathie monoclonale de signification indéterminée.....	15
V.1.1.Définition.....	15
V.1.2.Facteurs cytogénétiques	16
V.1.3.Epidémiologie de la GMSI dans la population générale	16
V.1.4.Diagnostic de la GMSI	17
V.1.5.Evolution de la GMSI	17
V.1.6.Traitement.....	19

V.2. Myélome multiple	20
V.2.1. Définition	20
V.2.2. Epidémiologie	20
V.2.3. Diagnostic positif du MM	20
V.2.4. Evolution et surveillance	21
V.2.4.1. Evolution	21
V.2.4.2. Surveillance	22
V.2.5. Traitement	23
V.2.5.1. Traitement spécifique	23
V.2.5.1. Traitement symptomatique	23
V.3. Maladie de Waldenström	24
V.3.1. Définition et circonstances de découverte	24
V.3.2. Signes cliniques	24
V.3.3. Diagnostic de la MGW	25
V.3.4. Evolution et surveillance	25
V.3.5. Traitement	26
V.4. Amylose	26
V.4.1. Définition et caractéristiques	26
V.4.2. Diagnostic	27
V.4.3. Traitement	28
V.5. Syndrome POEMS	29
V.5.1. Définition	29
V.5.2. Epidémiologie	29
V.5.3. Diagnostic	29
V.5.4. Evolution	30
V.5.5. Traitement	31
V.6. Autres syndromes lymphoprolifératifs	31
V.6.1. Le myélome multiple indolent	31
V.6.2. Lymphomes	31
V.6.2.1. Les lymphomes hodgkiniens (LH)	32
V.6.2.2. Les lymphomes non hodgkiniens (LNH)	32
V.6.3. Leucémie lymphoïde chronique	32
V.6.4. Plasmocytome solitaire	33
V.6.5. Lymphome a chaîne lourde	33
V.6.6. Maladie des chaînes lourdes α	33

PARTIE PRATIQUE

Objectifs du mémoire**Patients et méthodes**.....34**Résultats**

1. Caractéristiques de la population étudiée36
 - 1.1. Répartition selon le type de GM36
 - 1.2. Répartition selon l'âge au diagnostic.....37
 - 1.3. Répartition selon le sexe.....38
2. Répartition des patients selon l'Isotype du composant monoclonal39
 - 2.1 Au cours du MM39
 - 2.2 Au cours de la GMSI40
3. Répartition des patients selon les critères de l'ISS (International Staging System).....41
4. Répartition des patients GMSI selon le rapport κ/λ 42
5. Répartition des patients selon la présence de PBJ42
 - 5.1 PBJ au cours de la GMSI42
 - 5.2 PBJ au cours du MM43
 - 5.3 PBJ au cours du MGW43
6. Répartition des patients selon la technique d'identification du CM.....44
 - 6.1 Au cours du myélome44
 - 6.2 Au cours de la GMSI44
 - 6.3 Au cours de la MGW44

Discussion.....45**Conclusion**.....48**REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES**.....49**Annexes**.....56**Résumé**

Liste des Figures

Figure 01 : Structure de base d'une immunoglobuline.....	3
Figure 02 : Hétérogénéités des Ig.....	5
Figure 03 : Electrophorèse des protéines sériques : pic dans la région des gammaglobulines...6	6
Figure 04 :Rôle du microenvironnement de la moelle dans le développement des GM.....	10
Figure 05 :Electrophorèse de protéines sériques sur gel d'agarose	11
Figure 06 :Le tracé électrophorétique des protéines sériques.....	12
Figure 07 : Résultat d'une immunofixation sérique.....	12
Figure 08 : Relation concentration-dépendante entre les CLL κ et CLL λ	13
Figure 09 : résultats d'une immunofixation urinaire.....	15
Figure 10 : Score prédictif de l'évolution des GMSI.....	19
Figure 11 : Coloration rouge Congo. A : examen en lumière transmise (non polarisée): aspect rouge des dépôts. B : examen en lumière polarisée : biréfringence vert-jaune des dépôts.....	28
Figure 12 : Biopsie de glandes salivaires accessoires avec quelques dépôts extracellulaires. Éosinophiles homogènes autour des acini et canaux excréteurs.....	28
Figure 13 : Répartition des patients selon les types de GM.....	36
Figure 14 :répartition des patients de chaque GM selon l'âge.....	37
Figure 15 : Répartition des différentes GM selon le sexe.....	38
Figure 16 : Répartition des patients à MM selon l'isotype du CM.....	39
Figure 17 :répartition des patients à GMSI selon l'isotype du CM.....	40
Figure 18 : Répartition des patients MM selon le stade ISS.....	41
Figure 19 : Répartition des patients GMSI selon la valeur de leur rapport κ/λ du sérum de diagnostic.....	42
Figure 20 : Résultat de la PBJ au cours de la GMSI.....	42
Figure 21 : Résultat de la PBJ au cours de la MM.....	43
Figure 22 :Résultat de la PBJ au cours de la MGW.....	43

Liste des Tableaux

Tableau 1 : calcul du score pronostic des GMSI.....	19
Tableau 2 : Les critères CRAB.....	21
Tableau 3 : critères de classification ISS (International Staging System).....	22
Tableau 4 : Les principaux types d'Amylose.....	27
Tableau 5 : Critères diagnostiques en vigueur pour le diagnostic de syndrome POEMS	30
Tableau 6 :Répartition des patients selon le type de GM.....	36
Tableau 7 : Répartition des patients de chaque GM selon l'âge.....	37
Tableau 8 : Type du CM sérique chez les patients à MM de cette étude.....	39
Tableau 9 : Type du CM sérique chez les patients à GMSI de cette étude.....	40
Tableau 10 :Répartition des patients MM selon la classification de l'ISS.....	41
Tableau 11 : Technique utilisé chez les patients ayant le MM.....	44
Tableau 12 : Technique utilisé chez les patients ayant la GMSI.....	44
Tableau 13 : Technique utilisé chez les patients ayant la MGW.....	44
Tableau 14 : Moyenne d'âge au diagnostic des différentes études sur le MM.....	45
Tableau 15 : Moyenne d'âge au diagnostic pour la GMSI.....	45
Tableau 16 : Moyenne d'âge au diagnostic des différentes études sur la MGW.....	45
Tableau 17 : Fréquences des isotypes au cours du MM.....	46
Tableau 18 : classification ISS selon d'autres études.....	47

Liste des Abréviations

AA : Acide Aminé.

Ac : Anticorps.

Ag : Antigène.

B2m : béta2microglobuline.

BCR : Récepteur des cellules B.

CLL : Chaines légères libres.

CM : Composant Monoclonale.

CRP : Protéine C-réactive.

EPS : Electrophorèse des protéines sériques.

EPU : Electrophorèse des protéines urinaires.

FLCs :free light chains serum.

GM : Gammopathies monoclonales.

GMSI : Gammopathie Monoclonale de Signification Indéterminée.

IFx : Immunofixation.

Ig : Immunoglobuline.

Igm : Immunoglobulines monoclonales.

IMWG : Groupe International de Travail sur le Myélome.

ISS :International Staging System.

LDH :Lactate déshydrogénase

LH : lymphome hodgkinien.

LNH : Lymphome non Hodgkinien.

LLC : Leucémie Lymphoïde chronique.

LN : Néphélométrie laser.

MALT : Tissu lymphoïde associé au muqueuse.

MC : Monoclonale.

MCL : Maladie de chaînes lourdes.

MDR : gène code la glycoprotéine-p, responsable de la résistance aux cytostatiques.

MGUS : Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance.

MGW : Macroglobulinémie de Waldenström.

MM : Myélome multiple.

MMI : Myélome multiple indolent.

MW : Maladie de Waldenström.

OMS : Organisation Mondiale de Santé.

POEMS : Polyneuropathie, Organomégalie, Endocrinopathie, Monoclonale, Skin(anomalie cutané).

PS : Plasmocytome solitaire.

UHU : Unité Hospitalo-universitaire.

VAD : Vincristine+Adriamycine+Dexamethasone.

VS : Vitesse de sédimentation.

REVUE DE LA LITTÉRATURE:

PARTIE PRATIQUE :

Objectifs du mémoire :

Objectif principal :

- Mettre en évidence la place du laboratoire d'immunologie dans le diagnostic des Gammopathies Monoclonales.

Objectif secondaire :

- Faire un état des lieux des patients suivis pour Gammopathies monoclonales au sein du laboratoire d'immunologie de l'UHU HassibaBenbouali.

RESULTATS :

DISCUSSION :

CONCLUSION :

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES :

ANNEXES :

Remerciements

A Monsieur le Professeur MEGHLAOU

On vous remercie de l'intérêt que vous portez à ce travail. On vous remercie de nous avoir accueillis au sein de votre unité afin de réaliser notre travail.

A Madame le Docteur OULD ALI

C'est un honneur de vous avoir comme encadreur. On vous présente nos sincères remerciements de votre suivi durant la réalisation de ce travail ainsi que votre gentillesse et patience, et de vos précieuses remarques.

Veillez trouver ici le témoignage de notre grande reconnaissance et de notre profond respect.

A Monsieur le Docteur BOUDJELLA

Vous nous faites l'honneur de présider le jury de notre mémoire. Nous tenons à vous remercier pour l'intérêt que vous avez porté à notre travail.

A Monsieur le professeur BOUCHEDOUB

Nous tenons à vous remercier pour l'intérêt que vous avez porté à notre travail, ainsi que pour vos conseils pertinents tout au long de notre carrière.

A Madame le docteur BABASACI .R

On vous présente nos sincères remerciements suite à votre contribution à la correction de ce travail et d'y avoir apporté vos précieuses remarques.

A Madame le docteur RACHEDI .N

On vous présente nos sincères remerciements suite à votre contribution à la correction de ce travail et d'y avoir apporté vos précieuses remarques.

Dédicace

Dédicace de CHERIF Abdelhakim,

Je dédie ce modeste travail,

A mes parents, ma très chère mère et mon père : Aucune dédicace ne vaut les efforts fournis jour et nuit pour mon éducation et mon bien être. Je vous dédie ce travail en témoignage de mon profond amour. Puisse Dieu, le tout puissant, vous préserver et vous accorder santé, longue vie et bonheur.

A toute ma famille.

A tous mes amis et mes collègues.

Dédicace de LATRECHE Ahmed Redha,

Je dédie ce mémoire à :

Ma mère

Tu représente pour moi 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 serait être assez éloquente pour exprimer ce que tu mérites pour tous les sacrifices que tu n'as cessé de me donner depuis ma naissance.

Mon père

Aucune dédicace ne serait exprimer l'amour, l'estime et le respect que j'ai toujours eu pour vous.

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

Dédicace de MALKI Salah Eddine,

Je dédie ce modeste travail à :

Mon père :

Rien au monde ne vaut les efforts fournis jours et nuits 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.

Ma mère :

Je dédie ce travail en témoignage de mon profond amour

A mes frères, sœurs et amis.