



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.

Mémoire de fin d'études

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

L'intérêt du dosage des chaînes légères libres dans les myélomes multiples non sécrétants

- Présenté et soutenu le :12 Juillet 2020
- Session : Juillet 2020

Encadré par :

Pr BOUDJELLA M.L *professeur en immunologie* ,
faculté de médecine de Blida

Devant les jury :

OUKID SAMIRA : Maitre de conférence B en microbiologie

MERIOUA AMEL : Assistante en immunologie

BENREBHA NESSERINE :Assistante en immunologie

Présenté par :

-GHERABLI Serine Khadidja
-ABCHI Samira

REMERCIEMENTS

A Monsieur Professeur BOUDJELLA

Nous vous remercions de nous avoir confié ce travail auquel vous avez grandement contribué en nous guidant. On vous remercie aussi pour votre patience, disponibilité et surtout vos judicieux conseils. Ça a été un honneur de travailler avec vous.

A Madame OUKID SAMIRA

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 Madame Docteur MERIOUA AMEL

On vous remercie de la spontanéité et l'extrême gentillesse avec lesquelles vous avez bien voulu accepter de juger ce travail.

A Madame Docteur BENREBHA NESSERINE

Nous avons eu la chance de vous avoir parmi les membres de notre jury, et nous vous remercions d'avoir bien voulu en toute simplicité, nous faire l'honneur de juger ce travail.

On désire aussi remercier nos familles qui ont toujours été là pour nous, on voudrait également exprimer notre reconnaissance envers les amis et collègues qui nous ont apporté leur soutien moral et intellectuel.

Un grand merci à toutes les personnes et l'équipe médicale pour avoir assuré la partie pratique de ce travail.

Dédicaces

Dédicaces de Gherabli Serine Khadidja

Je dédie ce travail à ma famille et toutes les personnes que j'aime

Particulièrement à ma mère qui m'a encouragé à aller de l'avant et qui ma donné tout son amour, que ce mémoire soit le meilleur cadeau que je puisse lui offrir .

À mes oncles Mohamed et Mahfoud qui m'ont toujours soutenu et encouragé durant ces années d'études.

À mes cousins Fayçal et Sami et leur maman Fouzia

À tous mes oncles et leurs femmes , mes tantes , mes cousines et cousins .

À tous mes amis et mes copines qui m'ont encouragé tout au long de mon parcours

Je présente mes remerciements, mon respect et ma gratitude

Dédicaces de Abchi Samira

Je dédie ce mémoire a

Ma mamoune d'amour Majda, honorable et aimable femme de ma vie, tu représente pour moi le symbole de la bonté par excellence, la source de tendresse ma mère qui n'a cessé de m'encourager et de prier pour moi je te dédie ce travail en témoignant mon profond amour.

A mon cher papa Kamel, ce travail est le fruit de tes sacrifices que tu as consentis pour mon éducation et ma formation.

A ma petite sœur unique mina ma petite source d'énergie et ma fidèle accompagnante ainsi qu'à mes deux frères Karim et Lamine mes anges gardiens.

A tous les membres de ma famille Jedo moustache, Jida, Kahina, Alilou, Hakim et tous mes oncles et leurs femmes mes deux bouts de sucre Aylan et Kayla.

A toutes mes copines et mes connaissances qui m'ont toujours encouragé.

Je présente mes remerciements, mon respect et ma gratitude.

Table des matières

Introduction	01
Partie théorique : Revue de la littérature	03
I. Rappel bibliographique	03
I.1 Myélome multiple	03
I.1.1 Historique	03
I.1.2 Epidémiologie	04
I.1.3 Rappel physiologique	05
I.1.4 Clinique du myélome multiple non sécrétant	12
I.1.5 Diagnostic immunologique du myélome multiple non sécrétant	23
a) Electrophorèse des protéines sériques	26
b) Caractérisation isotypique par immunofixation sérique et urinaire	26
c) Immunophénotype des plasmocytes des gammopathies	27
d) Les principaux pièges de l'électrophorèse	28
e) Dosage pondéral des chaînes légères libres par anticorps polyclonaux :test Freelite	29
f) Avantages du dosage Freelight Chains	31
g) Limites du dosage Freelight Chains	31
h) Recherche et quantification des cryoglobulinemies monoclonales	32
I.1.6 Diagnostic différentiel	33
I.2 Chaînes légères libres (FLC)	35
I.2.1 Définition	35
I.2.2 Physiologie des FLC	35

I.2.3 L'intérêt du dosage des FLC dans le myélome multiple (myélome multiple sécrétant , myélome multiple non sécrétant , Autres ...)	37
I.2.4 Problématique	38
II. Complications du myélome multiple non sécrétant	38
III .Critères pronostic du myélome multiple non sécrétant	42
IV. Prise en charge thérapeutique du myélome multiple non sécrétant	44
V . Surveillance du myélome multiple non sécrétant	46
Partie pratique	50
I. Objectifs	50
II. Patients et méthodes (Electrophorèse des protéines sériques,Immunofixation , Freelight chains)	50
III. Résultats	56
IV. Discussion	83
V. Conclusion	86
VI. Perspectives	89
VII . Références bibliographiques	90
VIII. Annexes	99
Résumé	106
Abstract	106

Liste des tableaux

Tableau 1. La sensibilité clinique des examens biologiques toutes pathologies confondues.	31
Tableau2.1. Classification Salmon-Durie.	42
Tableau 2.2. Classification R-ISS, 2014.	43
Tableau3. Principaux facteurs de mauvais pronostic.	44
Tableau 4. Pourcentage de la répartition des patients MM selon l'âge.	51
Tableau 5. Répartition des patients MM selon le sexe.	52
Tableau 6. Répartition des patients MM selon l'âge.	57
Tableau 7. Répartition des patients MM selon le taux d'hémoglobine .	58
Tableau 8 . Répartition des patients MM selon le taux de créatininémie.	59
Tableau 9. Répartition des patients MM selon le taux d'urée.	60
Tableau 10 . Répartition des patients MM selon le taux de calcémie .	61
Tableau 11. Répartition des patients MM selon le taux de LDH .	62
Tableau 12. Répartition des patients MM selon le taux de prothrombine .	63
Tableau 13. Répartition des patients MM selon le rapport K/L.	64
Tableau 14. Répartition des patients MM selon TCM1.	65
Tableau 15. Répartition des patients MM selon PBJ1.	66
Tableau 16. Répartition des patients MM selon PBJ2.	67
Tableau 17. Répartition des patients MM selon CRP.	68
Tableau 18. Répartition des patients MM selon l'albumine.	69
Tableau 19. Répartition des patients MM selon B2m.	70
Tableau 20. Répartition des patients MM selon TRF.	71

Tableau 21. Répartition des patients MM selon C3.	72
Tableau 22. Répartition des patients MM selon C4.	73
Tableau 23. Répartition des patients MM selon l'A2M.	74
Tableau 24. Répartition des patients MM selon l'haptoglobine .	75
Tableau 25. Répartition des patients MM selon l'orosomucoïde .	76
Tableau 26. Répartition des patients MM selon la longueur fémorale.	77
Tableau 27. Répartition des patients MM selon le 2 ^{ème} RKL .	78
Tableau 28. Répartition des patients MM selon la présence ou non de douleurs osseuses .	79
Tableau 29. Répartition des patients MM selon la présence ou non de lésions Radiologiques.	80
Tableau 30. Répartition des patients MM selon leur devenir actuel.	80
Tableau 31. Répartition des patients MM selon la survie.	82

Liste des figures

Figure 1 : Plasmocytes (Cellules Myélomateuses).	06
Figure 2 : Micro-environnement myélomateux et complexité des voies de signalisation cellulaire.	12
Figure 3 : Physiopathologie de l'activation ostéoclastique au cours du MM.	15
Figure 4. Radiographie standard de crane montrant une grosse et composant monoclonal lacune au niveau de la voute crânienne associée a plusieurs autres images lacunaires plus petites.	17
Figure 5 Radiographie standard de l'humerus montrant une lacune a l'emporte-pièces .	17
Figure 6. IRM du rachis montrant plusieurs tassements vertébraux associes a une compression médullaire.	17
Figure 7 : Schéma du rein myélomateux.	19
Figure 8 : Fond d'œil de patients présentant un myélome multiple montrant une dilatation des veines rétiniennes ainsi qu'un courant granuleux.	23
Figure 9. Structure d'une immunoglobuline entière (chaînes légères et chaînes lourdes) et des chaînes légères libres _ et _ .Figure fournie par The Binding Site©.	36
Figure 10. Répartition des patients MM selon l'âge.	51
Figure 11. Répartition des patients MM (MNS) selon le sexe .	52
Figure 12. Répartition des patients MM (TOT) selon le sexe.	52
Figure 13. Répartition des patients MM (MS) selon le sexe .	52
Figure 14. Comparaison entre l'âge au diagnostic (TOT, MNS , MS).	57
Figure 15. Répartition des patients MM selon le taux d'hémoglobine.	58
Figure 16. Répartition des patients MM selon le taux de créatininémie .	59
Figure 17. Répartition des patients MM selon le taux d'urée.	60

Figure 18. Répartition des patients MM selon le taux de calcémie.	61
Figure 19. Répartition des patients MM selon le taux de LDH.	62
Figure 20. Répartition des patients MM selon le taux de prothrombine .	63
Figure 21. Répartition des patients MM selon le rapport K/L.	64
Figure 22. Répartition des patients MM selonTCM1.	65
Figure 23. Répartition des patients MM selon PBJ1.	66
Figure 24. Répartition des patients MM selon PBJ2.	67
Figure 25. Répartition des patients MM selon CRP .	68
Figure 26. Répartition des patients MM selon l'albumine .	69
Figure 27.Répartition des patients MM selon B2m.	70
Figure 28. Répartition des patients MM selon TRF.	71
Figure 29. Répartition des patients MM selon C3.	72
Figure 30. Répartition des patients MM selon C4.	73
Figure 31. Répartition des patients MM selon A2M.	74
Figure 32. Répartition des patients MM selon l'Haptoglobine.	75
Figure 33. Répartition des patients MM selon l'Orosomucoide.	76
Figure 34. Répartition des patients MM selon la longueur fémorale.	77
Figure 35. Répartition des patients MM selon le 2 ^{ème} RKL.	78
Figure 36. Répartition des patients MM selon la présence ou non de douleurs osseuses.	79
Figure 37. Répartition des patients MM selon la présence ou non de lésions radiologiques.	80
Figure 38. Répartition des patients MNS selon leur devenir actuel .	81
Figure 39. Répartition des patients MS selon leur devenir actuel .	81
Figure 40. Répartition des patients MM selon la survie	82

LISTE DES ABRIVIATIONS

AC : Anticorps.	L : Chaîne légère.
ADN : acide désoxyribonucléique.	LB : Lymphocytes B.
Ag : antigène.	LCR : Liquide Céphalo-Rachidien.
AINS : Anti-inflammatoires non stéroïdiens.	LFA.1 :Lymphocyte function-associated antigen 1.
ATK : Artérite de Takayasu	LLA : Leucémie Lymphoïde Aigüe.
β2m : β2-microglobuline.	LLC : Leucémie Lymphoïde Chronique.
CCL3 : Chemokine (C-C motif) ligand 3	LT :Lymphocytes T.
CFU.GM :progéniteur commun granulocytaire monocyttaire.	LMNH :Lymphome malin non hodgkinien
cFLIP :Cellular caspase-8 (FLICE)-like inhibitory protein.	MAPK :Mitogen-activated protein kinases.
Chr : Chromosome.	MC : Monoclonale.
CL : Chaîne légère.	MCL : Myélome à Chaînes Légères.
CLL : Chaînes légères libres.	MCP-1 : protéine cofacteur de membrane -1
CLLi : Chaînes Légères Libres impliquées.	MDCLL :Maladie de Dépôts de Chaînes Légères Libres.
CQI :Contrôle de Qualité Interne.	MGUS :Gammopathie monoclonale de signification indéterminée.
CRP : protéine C réactive.	MH : Maladie de Hodgkin.
CSMO :cellules stromales de la moelle osseuse.	Mlg :Monoclonal immunoglobulin.
DKK₁ : Dickkopf ₁ .	MIP-1 alpha :Macrophage Inflammatory Proteins 1 alpha.
EPS : Electrophorèse des protéines sériques.	MM : Myélome multiple.
EPU : Electrophorèse des protéines urinaires.	MMS : Myélome multiple
FADD :Fas-Associated protein with	MNS : Myélome non sécrétant.
	MO : Moelle osseuse.
	MP : association Melphalan-Prednisone.
	NF :Nuclear factor.
	NGS : Séquençage Nouvelle Génération.
	NK : Natural killer.
	OAF :Osteoclast Activating Factors.
	OB : Ostéoblaste.

Death Domain.

FAS : fas cell surface Death.

FAS.L : fas cell surface Death Ligand.

FLC : Free light chains.

GB : Globule blanc.

GP : Glycoprotéine.

GR :Globule rouge.

H : Chaîne légère.

Hb : Hémoglobine.

HHV8 : Herpe Hominis Virus 8.

ICAM₁ :InterCellular Adhesion Molecule 1.

IF : Immunofixation.

IFs : Immunofixation sérique.

IFU : Immunofixation urinaire.

Ig :Immunoglobulines.

IGF₁ :Insulin like growth factor-1.

Igm : Immunoglobuline monoclonale

IL : Interleukine.

IMWG: International Myeloma Working Group.

INF α :interféron- α .

IR :Insuffisance rénale.

IRM : Imagerie par résonance magnétique.

ISS : International Staging System.

JAK_STAT :Janus kinases _signal transducers and activators of transcription.

κ : kappa.

λ : lambda.

OC :Ostéoclaste.

OMS: Organisation mondiale de la Santé.

OPG:ostéoprotégérine .

PBJ :Protéine de Bence Jones.

PI3_K:phosphoinositide-3-kinase

PM : Poids moléculaire.

POEMS:

Polyneuropathie,Organomégalie,Endocrinopathie,protéine monoclonale et anomalies cutanées.

RANKL : Receptor Activator for Nuclear factor Kappa b Ligand .

RCs : Remission Complète stringente.

SDF₁ : Stromal Derived Factor 1.

SMM : Myélome asymptomatique indolent.

TEP : Tomographie par Emission de Positions.

VCAM : vascular cell adhesion molecule

VEGF : Vascular endothelial growth factor

VLA₄ : Very late antigen-4

VS:vitesse de sédimentation.

Introduction

Les armes que l'évolution a forgé pour défendre notre organisme contre les infections nous sont a priori d'un secours pour lutter contre le cancer. Pourtant, des observations laissent penser que le système immunitaire peut nous protéger, au moins partiellement, contre le développement des tumeurs malignes. Autrement dit contre la prolifération incontrôlée, non pas de virus ou de bactéries, mais de nos propres cellules. [1] Parmi ces cellules du soi, on note les plasmocytes qui produisent des protéines appelées immunoglobulines (Ig). Ces dernières jouent un rôle prépondérant dans le système immunitaire pour la défense contre les antigènes en provoquant leur destruction. Chez le sujet normal, les quantités d'immunoglobulines sont stables et leur production est régulée. Dans différentes circonstances, il existe un dérèglement de cet équilibre où on distingue les gammopathies monoclonales (GM). Dans la littérature, la présence d'une GM témoigne de la prolifération incontrôlée d'un clone de plasmocytes producteur d'une Ig monoclonale caractérisée par un seul type de chaîne lourde (H) et un seul type de chaîne légère (L) ; cette Ig est parfois incomplète, représentée seulement par sa chaîne H ou L. [2] En effet, Les GM sont associées à un groupe très hétérogène de maladies. D'une part, les gammopathies monoclonales de signification indéterminée (MGUS) liées à certaines pathologies connues bénignes ou malignes. D'autre part les gammopathies monoclonales malignes (GMM) constituées par la maladie de Waldenström, les maladies des chaînes lourdes, l'amylose, autres syndromes lymphoprolifératifs chroniques B et essentiellement par le myélome qui est défini par une prolifération maligne des plasmocytes, initialement localisée à la moelle osseuse. [2] Des études épidémiologiques ont montré que les gammopathies monoclonales sont des pathologies du sujet âgé avec une prédominance du sexe masculin et d'isotype IgG. [3] La révélation des gammopathies monoclonales par différentes techniques immunologiques, nous permettra de confirmer la présence ou l'absence du composant monoclonal par l'électrophorèse des protéines sériques (EPS), et ensuite d'identifier la nature d'Ig monoclonale par l'immunofixation (IFX). En cas de suspicion de myélome, un myélogramme est demandé pour confirmer ce doute.

Depuis 2001, la disponibilité d'une technique de dosage spécifique des chaînes légères libres (CLL) des Ig fait de cette technique un des outils majeurs de diagnostic immunologique des GM. Devant la mise au point de ce nouveau paramètre, le nombre d'études cliniques évaluant son intérêt dans les différentes GM a augmenté de façon exponentielle [4]

L'objectif de ce mémoire est de diagnostiquer le myélome non sécrétant aussi d'évaluer la réponse du traitement.

Partie Théorique

Revue de la

littérature

I. Rappel biblio

I.1 Myélome multiple :

I.1.1 Historique.

Le myélome multiple (MM), également appelé maladie de Kahler ou myélome plasmocytaire, est une hémopathie maligne classée selon l'OMS (Organisation mondiale de la santé) dans la catégorie des tumeurs à cellules B matures (mature B-cells neoplasms) [5].

Le MM est une affection caractérisée par une prolifération clonale de plasmocytes tumoraux envahissant la moelle osseuse (MO) hématopoïétique. Le clone plasmocytaire produit et sécrète une immunoglobuline monoclonale (Igm) dans le sang et/ou dans l'urine. L'Igm, aussi appelée protéine M ou paraprotéine diffère d'un patient à l'autre (Ig complète, chaînes légères libres).

Le MM évolue d'un état pré-tumoral identifié cliniquement comme un MGUS (gammopathie monoclonale de signification indéterminée) [6]. Le MGUS est présent dans 3 à 4% de la population générale de plus de 50 ans. [7],[8]. D'une façon générale, seulement 10% des cas de MM ont une MGUS préexistante au moment du diagnostic. Ceci est dû au fait que le MGUS est asymptomatique et est découvert de manière fortuite à la suite d'une EPS (électrophorèse des protéines sériques). Cependant, des études ont montré qu'une MGUS précède presque toujours le MM et qu'environ 1% des MGUS évoluent en un MM chaque année. [7],[9]. Le MM indolent (asymptomatique) est considéré comme un stade intermédiaire entre le MGUS et le MM, et est associé à un risque plus élevé d'évolution d'environ 10% par an [10].

La présentation clinique du MM peut varier de la forme asymptomatique à des formes sévères. Le plus souvent, l'infiltration plasmocytaire entraîne des lésions osseuses lytiques avec douleurs et fractures. Les plasmocytes malins peuvent aussi infiltrer d'autres organes. L'Igm peut être la cause d'une atteinte rénale ou d'un syndrome d'hyperviscosité.

Le diagnostic est facile, basé sur l'association d'une plasmocytose médullaire excessive, d'une Igm sérique et/ou urinaire, d'une preuve des lésions osseuses et d'un tableau clinique évocateur.

Le cas le plus souvent reconnu est celui de Thomas Alexander McBean, un commerçant de Londres en 1850. M. McBean a excrété une grande quantité de protéine qui a été décrite par Henry Bence Jones au milieu du 19^{ème} siècle, le cas du Dr Loos sera pris en charge par le Dr Otto Kahler à Prague, le terme multiple myeloma apparaît pour la première fois sous la plume du Dr von Rustisky en 1873 [11] [12].

I.1.2 Epidémiologie :

Le myélome est le deuxième cancer du sang le plus courant, il représente environ 1% de tous les cancers, et environ 12% des cancers hématologiques diagnostiqués. Près de 230000 personnes sont atteintes dans le monde. On estime que 114 000 nouveaux sont diagnostiqués chaque année.

L'incidence varie d'un pays à l'autre, allant de moins de 1/100 000 en Chine, à environ 7 /100 000 au Canada et 5/100 000 individus à 50 ans, 20 /100 000 à 80 ans en France.[13]

Le sexe ratio est de 1.7, Il existe une légère prédominance masculine. L'âge médian au diagnostic est de 70 ans chez les hommes et de 74 ans chez les femmes. Comme il peut également toucher les sujets plus jeunes puisque 2; 8% des cas sont diagnostiqués avant 40 ans.

L'incidence du MM augmente en fonction de l'âge, elle atteint jusqu'à 46/100 000/an chez les patients > 75 ans, et seuls 37% des patients ont <65 ans au diagnostic. [13]
En 2005, la survie relative à 5 ans était environ de 40%. L'utilisation de nouvelles molécules (thalidomide, lénelidomide, bortézomib) devrait améliorer cette survie.[14]

En Algérie L'incidence annuelle est 0.98/100.000 habitants (M.Saidi et col : 10^{ème} congrès maghrébin d'hématologie mai 2013) avec un âge médian de diagnostic à 60 ans. Le traitement des sujets âgés (au-delà de 65 ans) a reposé pendant longtemps sur l'association Melphalan-Prednisone (MP) avec des taux de réponse partielle ne dépassant pas 50% et une survie médiane de 30 mois. [15]

Le MM est invariablement précédé par une gammopathie monoclonale, or cette anomalie biologique n'est que rarement détectée préalablement au diagnostic. En revanche, la présence d'une gammopathie monoclonale de signification indéterminée (MGUS),

présentechez 3 -4% de la population générale, ne suffit pas à elle seule à déclencher un myélomemultiple.

En effet, la progression en MM ne survient qu'à une fréquence moyenne de 1% paran.[15]

La mortalité en Europe varie entre 1,9 et 4,8/100000/an chez les hommes et 1,4 et 3,2/100000/an chez les femmes [16].

I.1.3. Rappel Physiopathologique

Facteurs favorisants

- Facteurs génétiques : l'incidence est double dans la race noire américaine et elle est au contraire très faible chez les asiatiques.
- Facteurs environnementaux : benzène, pesticides, exposition aux radiations, stimulation antigénique chronique (l'incidence du MM a augmenté de 45% en 30 ans).

Maladie liée à l'accumulation (principalement dans la moelle osseuse) de plasmocytes tumoraux monoclonaux = synthétisent tous la même Ig (immunoglobuline) (même chaîne H et même chaîne L).

La cellule à l'origine du myélome est mal connue, vraisemblablement centro-germinative ou post centro-germinative du ganglion, présentant une ou des anomalies acquises de son génome, mais restant apte à migrer dans la MO et à se différencier en plasmocyte.

Pour la majorité des patients Il existe une étape préalable appelée « gammopathie monoclonale de signification indéterminée », de durée variable et souvent non diagnostiquée car asymptomatique. On sait seulement que les MGUS sont très fréquentes et qu'environ 1% transforme en MM chaque année.

La maladie est liée à 2 éléments importants:

- Anomalies intrinsèques aux plasmocytes (génome).
- Anomalies de dialogue entre plasmocytes et microenvironnement (conséquence d'anomalies du génome ?).

Nature de la cellule souche tumorale :

La cellule cytologiquement reconnue tumorale dans le MM est le plasmocyte qui s'accumule dans la moelle osseuse.

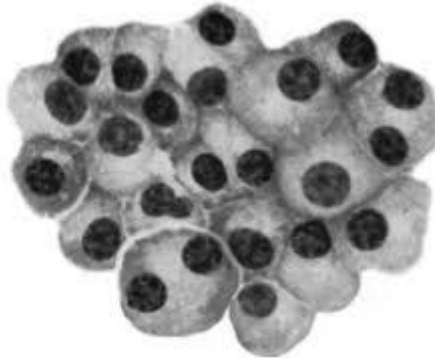


Figure 1 : Plasmocytes (Cellules Myélomateuses) [17]

Les plasmocytes représentent une population de lymphocytes B activés à un stade de différenciation terminale au cours duquel ils produisent des anticorps. Ils se trouvent normalement dans tous les tissus, sauf dans le sang. Ce sont des cellules basophiles, hormis à proximité de leur noyau, région qui est nommée archoplasme. Cette basophilie est due à la présence de chromatine dans le noyau. Ces cellules sont productrices d'anticorps (AC), et elles sont le stade final de différenciation des lymphocytes B. À la différence d'autres lymphocytes B, qui présentent leurs anticorps au niveau de leur surface membranaire, les plasmocytes sont capables de produire des anticorps solubles. De plus, ces cellules se caractérisent par une incapacité de prolifération (contrairement aux autres stades d'activation des lymphocytes). Le marqueur les caractérisant est l'expression du CD138 ou syndecan-1 un récepteur de la matrice extracellulaire. Les lymphocytes B matures migrent de la MO vers la rate. Après activation par leur rencontre avec l'antigène, elles se différencient en plasmocytes responsables de la production des anticorps. Les cellules tumorales du MM ont un phénotype de plasmoblaste mais la nature du précurseur myélomateux reste inconnue. La principale caractéristique des cellules myélomateuses est la production et la sécrétion dans le sang et/ou les urines d'une protéine monoclonale. Lors de l'évaluation d'un myélome, il est primordial de savoir si les cellules myélomateuses du patient produisent beaucoup, peu ou ne sécrètent pas de protéine libérée dans le sang ou les urines. Une fois la relation entre le taux de protéine et la quantité de myélome dans la

MO connue, il est possible d'interpréter et de comprendre la relation entre le taux d'une protéine particulière et la charge de la tumeur. Cette protéine monoclonale est parfois appelée protéine myélomateuse, para-protéine ou pic monoclonal. Cette dernière dénomination est liée à l'aspect du tracé électrophorétique [18].

Origine de la cellule tumorale myélomateuse :

La nature exacte de la cellule à l'origine du MM reste mal connue. Elle est vraisemblablement, comme c'est le cas pour de nombreuses tumeurs B, centrogerminative ou post-centrogerminative, c'est-à-dire postérieure aux événements de mutations somatiques, de sélection et de commutation isotypique[19]. En effet, la protéine monoclonale impliquée est en général une IgG (60% des cas) ou une IgA (20% des cas), seulement très rarement une IgD (1 à 2 % des cas) et exceptionnellement une IgM. L'expression d'une Ig commutée constitue un argument fort en faveur du caractère post-centrogerminatif de la cellule [20].

La cellule à l'origine du MM présente une (ou plusieurs) anomalie(s) dans son génome, mais reste apte à migrer dans la MO et à se différencier en plasmocyte sécrétant une Ig. Il existe, chez un même patient, des populations de cellules myélomateuses de différents degrés de maturité. Il est probable que la fraction plus immature de ces cellules, qui est la fraction proliférante, soit capable d'auto renouvellement et soit ainsi responsable de l'expansion du clone malin. L'existence d'un stade plasmoblastes hautement proliférants au cours de la différenciation plasmocytaire physiologique est en faveur de cette hypothèse [21]. Ainsi, la majorité des cellules myélomateuses ne constituent pas un compartiment de cellules tumorales prolifératives mais un compartiment d'accumulation de cellules plasmocytaires matures, alimenté par un petit compartiment de cellules tumorales prolifératives immatures (plasmoblastes). La cause de la prolifération plasmocytaire maligne n'est pas connue, mais une instabilité génétique est vraisemblablement impliquée, se manifestant par des erreurs au cours des modifications spécifiques de l'ADN des cellules B que sont la recombinaison VDJ, le switch de classe d'Ig, ou l'hypermutation somatique. Ces erreurs peuvent conduire à des réarrangements chromosomiques dont la résultante est une

activité cellulaire anormale traduisant la malignité. Finalement, les étapes d'apparition du myélome pourraient être la stimulation antigénique, la sélection d'un clone anormal, l'expansion de ce clone et la progression vers la malignité à la suite d'événements génétiques comme l'activation d'oncogènes.

Les anomalies du génome plasmocytaire :

Acquises et quasi-constantes au diagnostic du MM (= presque tous les patients sont aneuploïdes), mais il n'y a ni anomalie spécifique ni anomalie constante, les anomalies cytogénétiques sont nombreuses : 5 à 15 anomalies différentes chez le même patient au diagnostic, témoin d'une évolution clonale.

Plusieurs anomalies ont un lien pronostique :

- Groupe hyperdiploïde (60% des MM; 47-60 chromosomes) montre des trisomies portant surtout sur les chromosomes impairs (3, 5, 7, 9, 11, 15, 19), avec incidence faible d'anomalies structurales. Pronostic favorable, sauf si + 15 (signe de maladie avancée).
- Groupe non-hyperdiploïde (40% des MM; = ou < 46 chromosomes; mauvais pronostic). On y retrouve souvent une translocation impliquant IgH (14q32) et l'un des divers gènes suivants :
 - 11q13 (CCND1) [15-20% du total des MM] → Pronostic favorable.
 - 4p16 (FGFR/MMSET) [15% des MM] → Pronostic défavorable (mais sensibilité au Velcade).
 - 16q23 (MAF) [5-10% des MM] → Pronostic défavorable.
 - 20q11 (MAFB) [1% des MM] → Pronostic défavorable.
 - 6p21 (CCND3) [1% des MM] → Pronostic défavorable.
 - Sont également de mauvais pronostic : délétion 1q (associée à la résistance au Velcade), délétion 1p et la délétion 17p (10 - 15% des MM au diagnostic : mauvais pronostic; association à une maladie extra-médullaire, une rechute)
 - La délétion du chr. 13 (40% des patients) n'a plus de caractère défavorable avec les traitements actuels.

Études moléculaires.

Définissent plusieurs catégories de MM. Le séquençage nouvelle génération (NGS) pratiqué en France (246 gènes d'intérêt, 2548 SNP (dont de nombreux autour de 17p et de séquences impliquant IgH pour repérer les translocations pertinentes [t(11;14), t(4;14), t(14;16), t(6;20)]).

Les plasmocytes tumoraux:

Forment un clone, qui sécrète la même Ig, parfois seulement une chaîne légère, voire aucune Ig (= variants du MM).

La sécrétion de la chaîne légère est en relation étroite avec l'insuffisance rénale (IR). Les plasmocytes sécrètent ou induisent la sécrétion de cytokines par le microenvironnement (IL-6, IL-1b, TNF α , MIP1 α ou macrophage inflammatory protein produite par les plasmocytes), qui stimulent la croissance plasmocytaire mais également la croissance et le recrutement des ostéoclastes. C'est l'activation excessive de ces ostéoclastes qui entraîne une hyperrésorption osseuse (les cytokines sont appelées globalement OAF ou Osteoclast Activating Factors).

Des modifications de la réponse immune sont observées (réaction de l'hôte contre sa tumeur) avec inhibition de la production d'Ig normales (= polyclonales) responsable de l'hypo gamma globulinémie. Il est possible qu'un déficit immunitaire T favorise la tolérance immune dans le myélome.

La PHYSIOPATHOLOGIEde la maladie évolue en plusieurs phases :

1/Le début de la maladie, la croissance tumorale se fait surtout par accumulation cellulaire et repose sur l'inhibition de l'apoptose. L'évolution de la maladie est marquée par des modifications phénotypiques, cytogénétiques et moléculaires des cellules malignes. Ces modifications se traduisent par une capacité croissante de prolifération du clone plasmocytaire.

Le précurseur du clone plasmocytaire est un lymphocyte B mémoire, ayant été activé dans les centres germinatifs ganglionnaires ou spléniques. L'événement critique initial survient lors du réarrangement de la région du chromosome 14 codant pour les gènes des chaînes lourdes des immunoglobulines.

La cellule clonale initiale, prémédullaire, circule dans le sang et va se loger dans la moelle osseuse. Cette fixation médullaire est possible grâce à des interactions entre des antigènes membranaires plasmocytaires (en particulier VLA-4) et des molécules d'adhésion présentes sur les cellules du stroma médullaire et dans la matrice médullaire extracellulaire.[22]

2/Lors de la deuxième étape il va y avoir prolifération lente de cette cellule B pour former un clone de cellules B identiques produisant la même immunoglobuline ; l'immunoglobuline monoclonale. Cette phase est asymptomatique et peut durer plusieurs années. Durant cette phase il y a instabilité chromosomique majeure avec apparition d'anomalies numériques des chromosomes, marquée par la survenue d'une translocation chromosomique dans une cellule lymphoïde B. Cette translocation primaire juxtapose les promoteurs des gènes de synthèse des Ig (IgH: chromosome 14q32, plus rarement IgL) et un oncogène critique sur le chromosome partenaire impliqué dans la translocation (cycline D1 sur le 11, cyclone D3 sur le 6, FGFR3 sur le 4...). Cette translocation constante est responsable de l'immortalisation de cette cellule B.[22]

3/Puis survient la phase active de la maladie liée à l'apparition de nouvelles mutations chromosomiques (N-ras, c-myc, p-53) qui vont augmenter le pouvoir de prolifération des cellules tumorales.

L'activation des plasmocytes monoclonaux est provoquée par des interactions entre certains de leurs antigènes membranaires, en particulier le CD 40, 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 et favoriser leurs interactions.

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

- **L'interleukine-1 β (IL-1 β)** sécrétée par les plasmocytes myélomateux. Les plasmocytes ne produisent jamais d'IL-1 β à l'état normal et exceptionnellement lors des GMSI. L'apparition

d'une production d'IL-1 β par les plasmocytes semble être un événement initial et essentiel de l'évolution d'une GMSI vers un myélome. L'IL-1 β est le principal facteur activant les ostéoclastes.

Elle stimule la différenciation ostéoclastique des CFU-GM médullaires et la production d'enzymes ostéolytiques par les ostéoclastes. Elle joue aussi un rôle essentiel dans l'expression des molécules d'adhésion par les plasmocytes. Enfin, l'IL-1 β stimule la sécrétion d'IL-6 par les cellules du stroma médullaire.

- **L'interleukine-6(IL-6)** est principalement sécrétée par les cellules du stroma médullaire. Sa sécrétion est activée par l'adhésion des plasmocytes à celles-ci.

L'IL-6 joue le rôle d'un facteur de survie tumorale en inhibant l'apoptose des plasmocytes monoclonaux. Elle stimule aussi la prolifération plasmocytaire et constitue un véritable facteur de croissance tumorale.

L'hypothèse d'une sécrétion autocrine d'IL-6 (produite par le stroma médullaire) semble aujourd'hui écartée. Les plasmocytes vont sécréter d'autres cytokines telles l'OAF, qui seront responsables de l'ostéolyse caractéristique de la maladie.

Il semble que l'herpe hominis virus 8 (HHV8) possède un gène viral analogue de celui de l'IL-6. L'HHV8 a été mis en évidence dans les cellules malignes de pathologies tumorales (sarcome de Kaposi, syndrome de Castleman, lymphome des séreuses) dans lesquelles l'IL-6 est un facteur de croissance tumorale important. C'est la raison pour laquelle on a évoqué l'hypothèse de son intervention au cours du myélome.

Cependant, les cellules infectées par HHV8 ne sont pas les plasmocytes monoclonaux mais des cellules du stroma médullaire, les cellules dendritiques. L'infection des cellules dendritiques médullaires par l'HHV8 semble être un des événements critiques aboutissant au développement d'un myélome.

- **Le TGF- β 1** est synthétisé par les plasmocytes myélomateux. Il joue un rôle dans l'immunodéficience humorale et cellulaire des patients atteints de myélome en inhibant les cellules immunitaires normales (lymphocytes B, T (LB,LT) et natural-killer (NK)) et les macrophages. De plus, il stimule la production d'IL-6 par les cellules du stroma médullaire.[22]

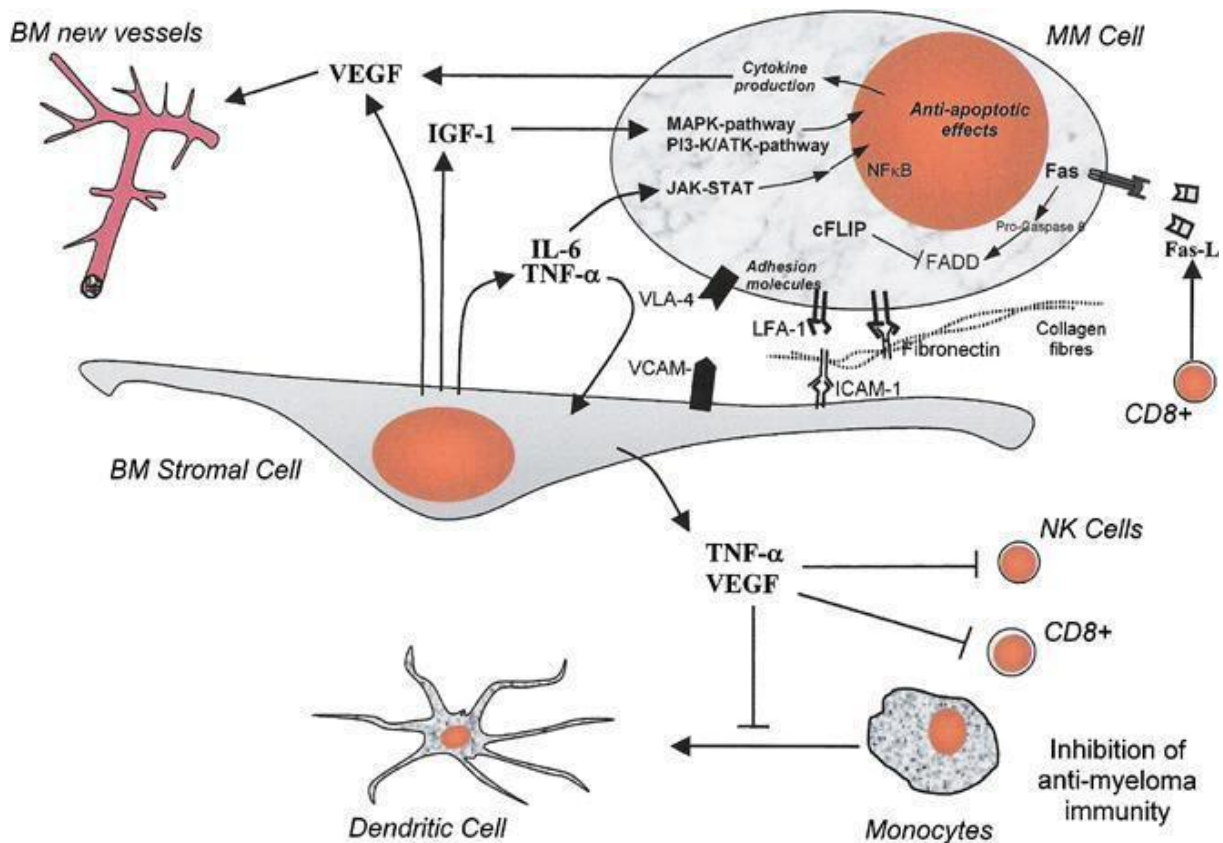


Figure 2 : Micro-environnement myélomateux et complexité des voies de signalisation cellulaire. [23].

I.1.4 Clinique du myélome multiple non sécrétant :

Formes immunochimiques :

Le MM peut être défini en fonction de sécrétion de l'immunoglobuline monoclonale en MM sécrétant et non sécrétant.

1. MM sécrétant :

Le MM sécrétant est défini par rapport au type d'Ig sécrété et par ordre décroissant :

- Myélome à IgG : 55% des cas.
- Myélome à IgA : 20% des cas.
- Myélome à chaîne légère : 14 % des cas, la VS est normale ou peu augmentée et l'électrophorèse des protéines montre une hypogammaglobulinémie. Il donne fréquemment une insuffisance rénale.
- Myélome à IgD : forme rare et grave. Il se complique d'insuffisance rénale et d'amylose.
- Myélome IgM et IgE : Sont exceptionnels. [24]

2. MM non sécrétant :

Il survient chez près de 2% de tous les patients atteints d'un myélome.

Des signes cliniques évocateurs de myélome associés à l'absence de la protéine M dans le sérum et l'urine, une absence de pic monoclonal, une Hypogammaglobulinémie, une VS normale font suspecter la rare possibilité d'un myélome non sécrétant. Le diagnostic ne peut en être fait que par l'analyse en immunofluorescence directe des plasmocytes médullaires obtenus par ponction.

Le prélèvement de moelle est fait sur tube hépariné, et les frottis sont réalisés après sédimentation sur macromolécules de dextran (type Plasmion Rou Géloufusine R) et lavages. Le simple frottis à visée hématologique est inutilisable.

Les patients atteints d'un myélome non-sécréteur sont traités de la même façon que les patients atteints d'un MM.[25]

1/ Signes généraux

La fatigue est un symptôme non spécifique très fréquent dans la population générale, qui ne conduit qu'inconstamment à consulter un médecin. Les hyperprotidémies du myélome multiple ou de la maladie de Waldenström figurent parmi les étiologies somatiques des asthénies apparemment isolées [26]. L'asthénie, l'amaigrissement et l'anorexie sont modérés au début du MM mais évoluent progressivement vers une profonde altération de l'état général du patient [27].

2/ Remodelage osseux

L'accumulation des cellules myélomateuses dans la MO est associée à une augmentation du turn over osseux. Il en résulte un envahissement et une destruction de l'os, événements caractéristiques du MM. L'ostéolyse associée au MM est la conséquence d'une augmentation de l'activité de résorption ostéoclastique dans la proximité des plasmocytes tumoraux (augmentation du recrutement et différenciation des ostéoclastes, augmentation de leur activité résorptive) associée à une inhibition de la formation osseuse. [28]

2-1 Augmentation de la résorption osseuse

L'activité ostéoclastique est augmentée de façon marquée dans le MM, sous l'effet de diverses cytokines et chemokines produites par les cellules myélomateuses, ou par les cellules stromales stimulées par les cellules myélomateuses. Plusieurs molécules ont été identifiées, dont RANK ligand (RANKL, receptor activator for nuclear factor kappa b ligand), l'ostéoprotégérine, MIP-1 α , l'IL-6 et l'IL-3, ainsi que MCP-1, IL-8 et SDF-1 (Figure 3). En retour, certaines molécules produites directement ou indirectement par les ostéoclastes sont essentielles pour la croissance et la survie des cellules myélomateuses (IL-6 par exemple). Cela crée un « cercle vicieux » dans lequel le processus de résorption osseuse relargue des facteurs de croissance qui augmentent la masse tumorale qui, en retour, exacerbe le processus ostéolytique.[28]

2-2 Diminution de l'activité ostéoblastique

En plus de l'augmentation de l'activité ostéoclastique, l'activité ostéoblastique est fortement diminuée dans le MM, sous l'influence de divers inhibiteurs de la différenciation des ostéoblastes comme l'IL-3 - 57 - et l'IL-7, ainsi que Dickkopf (DKK1), produit par les plasmocytes tumoraux, inhibiteur de la voie de signalisation Wnt qui joue un rôle important dans l'ostéogénèse. Outre les lésions osseuses lytiques, les principales conséquences de la prolifération plasmocytaire clonale du MM qui se manifestent sur le plan clinique et biologique sont la production de l'Ig monoclonale, l'insuffisance médullaire, l'atteinte rénale et l'hypercalcémie.[28]

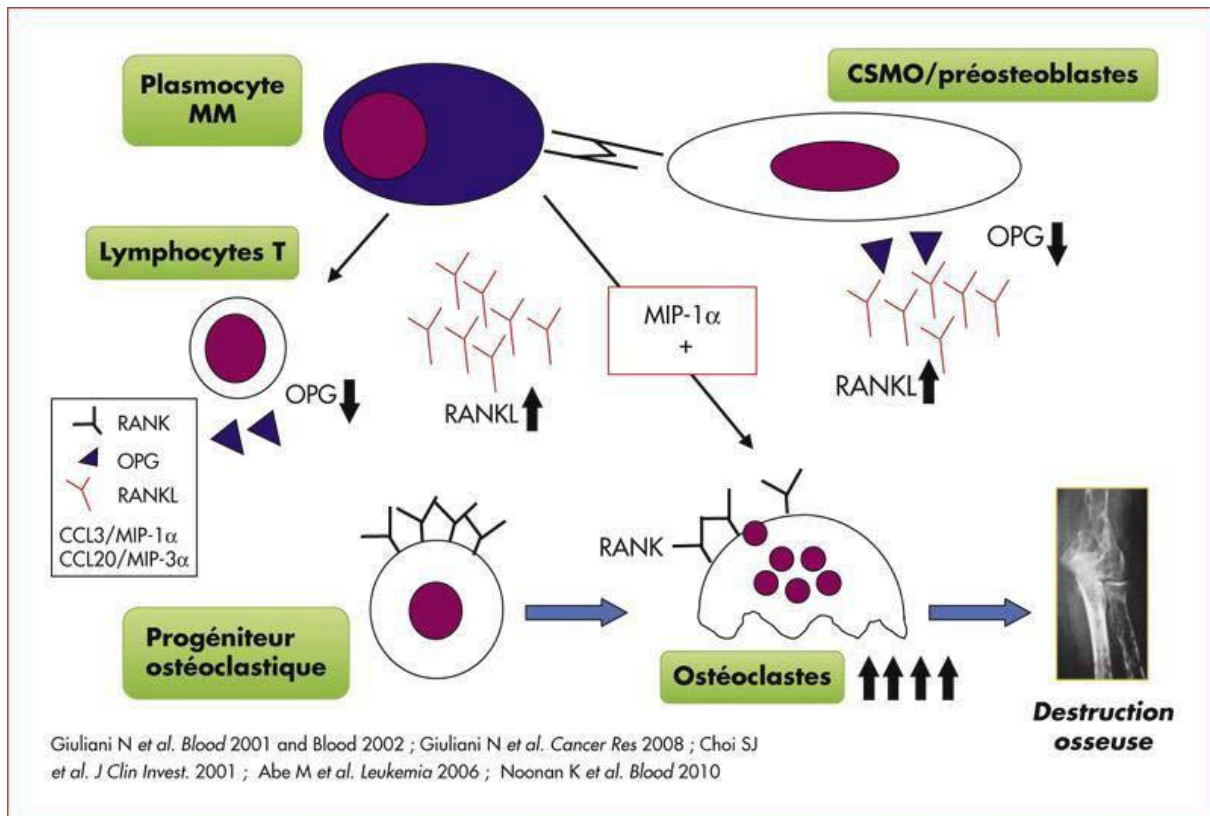


Figure 3 : Physiopathologie de l'activation ostéoclastique au cours du MM.

Les douleurs osseuses sont fréquemment révélatrices du MM, et concernent environ 70 % des patients au moment du diagnostic .Elles sont localisées principalement au rachis et aux cotes, évocatrices quand elles sont diffuses [29]

3/Douleurs osseuses

L'atteinte osseuse est très importante chez ce type de patients. Elle résulte de la destruction du tissu osseux suite à un déséquilibre du ratio ostéoblastes/ostéoclastes(OB/OC). Ces douleurs surviennent chez plus de 70% des patients au moment du diagnostic. [30]

Les douleurs sont souvent d'apparition brutale, rarement nocturnes, et sont aggravées lors des mouvements ou le port de lourdes charges. [31] Elles ne sont pas soulagées par la prise d'antalgiques ou par une position de repos.

Les douleurs touchent majoritairement le squelette axial :

- Au niveau du rachis où les lésions sont très évocatrices (celles-ci démarrent par des fractures vertébrales d'aspect malin et peuvent se compliquer de compression médullaire ou radiculaire),
- Au niveau du gril costal et du sternum,
- Et au niveau des os longs (humérus et fémur principalement).

En cas d'activité ostéoclastique importante, des lacunes osseuses peuvent apparaître. Toutefois, on n'observe des lésions lytiques que chez 60% des patients.

Dans tous les cas, une enquête d'imagerie devra être effectuée, par radiographie ou IRM (Imagerie par Résonance Magnétique), sur le squelette complet pour rechercher les lésions spécifiques de cette maladie (lésions en emporte-pièce, géode d'ostéolyse, crâne léopard...).

a. Fractures osseuses et tassements vertébraux

On note que des fractures spontanées surviennent chez plus d'un tiers des patients.

Une déminéralisation osseuse et/ou des lésions lytiques peuvent être à l'origine des fractures au niveau des os longs ou des côtes. Celles-ci apparaissent alors dans des circonstances inhabituelles. Des mesures chirurgicales seront parfois nécessaires pour réparer les fractures. Une radiothérapie locale pourra compléter la démarche si la lésion est riche en plasmocytes tumoraux.

Les lacunes présentent dans la corticale des os sont souvent responsables de douleurs osseuses lors de l'appui et constituent un facteur de risque pour l'apparition des fractures. [32]

b. Compression médullaire

La compression médullaire résulte des complications liées aux lésions vertébrales. Elle est due à la prolifération locale des plasmocytes tumoraux en dehors du tissu osseux.

Il s'agit d'une urgence thérapeutique nécessitant une intervention chirurgicale de décompression et un traitement médicamenteux par corticoïdes à fortes doses. Une radiothérapie pourra être effectuée avant ou après l'intervention.



Figure 4. Radiographie standard de crâne montrant une grosse lacune et composant monoclonal au niveau de la voûte crânienne associée à plusieurs autres images lacunaires plus petites [33]



Figure 5 Radiographie standard de l'humerus montrant une lacune à l'emporte-pièce.[33]



Figure 6. IRM du rachis montrant plusieurs tassements vertébraux associés à une compression médullaire.[33]

4/Atteinte rénale

Comme l'ostéopathie, l'insuffisance rénale est une cause majeure de morbidité et également de mortalité chez les patients atteints de MM. Au diagnostic, plus de 50% des patients présentent une atteinte rénale ; 12 à 20% ont une insuffisance rénale aigüe et 10% d'entre eux deviennent dialyse dépendants . Pour permettre une conformation correcte de l'Ig, le plasmocyte produit un excès de chaînes légères par rapport aux chaînes lourdes . Des chaînes légères libres (CLL) sont donc produites en conditions physiologiques et sont rapidement épurées et métabolisées par le rein, filtrées au niveau glomérulaire, réabsorbées par le tubule proximal et finalement sécrétées par les muqueuses du tubule distal. Les plasmocytes tumoraux produisent une Ig monoclonale en grande quantité. Elle est soit complète, soit formée seulement d'une chaîne légère. Dans les deux cas, la quantité de CLL est anormalement élevée chez les patients atteints de MM. Lorsque ces CLL en quantités excessives atteignent le rein et passent dans les glomérules, la capacité d'absorption des tubules proximaux est dépassée. Les CLL entrent alors dans les tubules distaux et précipitent sous forme de cylindres hyalins, conduisant à une obstruction tubulaire. Les CLL ont également une action tubulotoxique propre responsable d'une atrophie de l'épithélium. L'atteinte rénale du MM est donc principalement liée à une néphropathie tubulo-interstitielle par précipitation intra-tubulaire de CLL (« rein myélomateux »). Cela explique qu'elle soit observée plus fréquemment dans les MM à chaînes légères. Cliniquement, la tubulopathie myélomateuse se présente comme une insuffisance rénale de constitution progressive, à diurèse conservée. Elle est souvent aggravée par une déshydratation (fièvre, vomissements), une infection, des traitements médicamenteux (notamment l'administration intraveineuse de produits iodés), ou encore l'hypercalcémie, autant de facteurs qui favorisent la précipitation intratubulaire des chaînes légères d'Ig. Elle peut alors se présenter sous forme d'une insuffisance rénale oligo-anurique. Enfin, d'autres facteurs sont susceptibles de concourir à l'atteinte rénale associée au MM, tels qu'une amylose, des dépôts d'Ig monoclonale, la surcharge calcique, une cryoglobulinémie, ou encore l'hyperviscosité .[34]

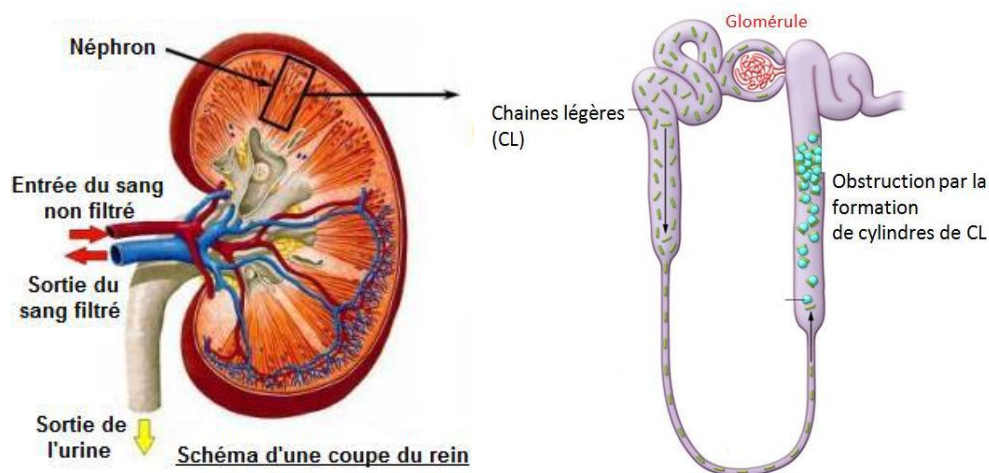


Figure 7 : Schéma du rein myélomateux [35][36]

5/ Atteintes neurologiques

l'atteinte neurologique majeure dans le MM reste l'atteinte médullaire centrale, le plus souvent par compression liée à une fracture vertébrale mais aussi à une épidurite tumorale ou un plasmocytome. La symptomatologie d'apparition brutale se manifeste par un syndrome rachidien, un syndrome lésionnel avec radiculalgie et d'un syndrome sous-lésionnel (syndrome pyramidal, troubles sensitifs et troubles sphinctériens).

Les atteintes du nerf périphérique ne sont pas à négliger du fait de leur fréquence élevée, de la morbidité qu'elles impliquent et de leur caractère parfois irréversible [37]. Le plus fréquemment, il s'agit d'une polyneuropathie sensitive plus ou moins associée à des douleurs de type neuropathiques. Les polyneuropathies iatrogènes sont les plus fréquentes notamment après traitement par le thalidomide (atteinte sensitive puis motrice peu réversible) ou le bortézomib (atteinte sensitive réversible) et imposent des réductions de doses voire l'arrêt du traitement incriminé.

D'autres causes de neuropathies périphériques, cette fois liées à la dysglobulinémie, doivent être évoquées, notamment une amylose AL, une activité cryoglobulinémique ou anticorps anti-nerf de l'immunoglobuline monoclonale. Enfin il est possible d'observer des

neuropathies périphériques d'origine métabolique dans le cadre d'une insuffisance rénale chronique. [38]

4./ L'insuffisance médullaire

L'effet de la prolifération tumorale sur la moelle hématopoïétique est double :

-La production de cytokines, tout particulièrement d'IL6, par le clone tumoral est en grande partie responsable des complications osseuses.

-Un envahissement des espaces médullaires avec diminution des lignées osseuses normales aboutissant à une aplasie médullaire (anémie, thrombopénie puis neutropénie).

Par ailleurs, il existe une baisse des autres immunoglobulines.

4.1 L'anémie

L'anémie est présente chez la moitié des patients et peut être révélatrice du myélome. Il s'agit d'une anémie normocytaire normochrome peu ou pas régénérative. L'envahissement médullaire par les plasmocytes malins et la présence des cytokines du micro environnement inhibitrice de l'érythropoïèse (action du TNF et de l'IL1) explique d'une part cette anémie.

Le syndrome inflammatoire et l'insuffisance rénale avec baisse du taux plasmatique de l'érythropoïétine contribue aussi à l'anémie. Le taux d'hémoglobine se situe plus souvent vers 10 g/dl. La fatigue est donc un symptôme classique du myélome multiple.

En 2002 Silvestri et al ont décrit le mécanisme principal d'altération de l'érythropoïèse dans le myélome, le contact direct entre érythroblastes immatures et plasmocytes malins par l'intermédiaire des molécules Fas-L et Trail entraîne une cytotoxicité sur ces précurseurs de la lignée rouge, une inhibition de leur maturation et une apoptose. [39]

4.2 Le syndrome hémorragique :

Les syndromes hémorragiques sont souvent aggravés par :

- La thrombopénie : d'origine centrale due à une infiltration plasmocytaire.
- La thrombopathie : qui est un déficit qualitatif de la fonction plaquettaire lié à l'activité immunologique de la protéine monoclonale dirigée contre une glycoprotéine de membrane plaquettaire (complexe GPIIb/IIIa ou GPIb).
- Une activité immunologique de la protéine monoclonale, dirigée contre un facteur de la coagulation (facteur VIII ou exceptionnellement facteur VII).
- Un déficit électif du facteur X, dû à l'amylose AL qui est une cause du déficit acquis en facteur X par une probable adsorption sur les fibrilles amyloïdes [40]. Il est identifié chez environ 8% des patients porteurs d'amylose AL à un taux inférieur à 50% de la normale. Les patients peuvent avoir des manifestations hémorragiques sévères pouvant mettre en jeu le pronostic vital. Les traitements intensifs de la prolifération plasmocytaire semblent pouvoir améliorer ce déficit.[41]

4.3 Les infections

La défense de l'organisme contre les infections est totalement conditionnée par la présence de la lignée plasmocytaire, et plus précisément par l'intégrité des plasmocytes, puisque ce sont eux qui assurent l'immunité humorale par la production d'anticorps. Chaque pathogène présentant un mélange d'antigènes(Ag), la stimulation antigénique est toujours polyclonale. Chaque clone de plasmocytes produit des anticorps spécifiques d'un antigène et ces anticorps appartiennent à différentes classes d'Ig. Lorsqu'une cellule plasmocytaire est transformée, il peut en résulter une prolifération illimitée d'un seul clone. C'est ce qui se passe dans le MM. L'Ig produite est monoclonale, caractérisée par son homogénéité, à l'opposé de l'extrême hétérogénéité des Ig physiologiques. Elle est mono-spécifique (identité des régions variables des chaînes lourdes et légères) et ne contribue pas à la défense immunitaire. En outre, la prolifération plasmocytaire maligne s'accompagne d'une inhibition de la lymphopoïèse B normale, d'où une dépression de la synthèse des Ig

normales, à laquelle s'associent des anomalies de la réponse anticorps et des anomalies des cellules T (diminution des CD4, augmentation des CD8). Le MM s'accompagne donc d'un déficit de l'immunité, responsable de l'apparition de complications infectieuses fréquentes et sévères, souvent causes de décès. Elles sont le plus souvent bactériennes, respiratoires (50% des cas ; Streptococcus pneumoniae, Staphylococcus aureus, Haemophilus influenzae), rénales (30% des cas ; Escherichia coli, Pseudomonas sp., Proteus sp., Klebsiella) ou systémiques (8% des cas).[42]

5. Signes d'hypercalcémie

L'hypercalcémie concerne 10 % des patients. Elle est le plus souvent symptomatique. Il s'agit d'un élément de gravité qui doit être corrigé rapidement [43], elle induit une insuffisance rénale.

En dehors des anomalies liées à cette IR, elle se révèle en général de façon aiguë avec soif, déshydratation, manifestations digestives (douleurs abdominales, nausées, vomissements), neurologiques (sommolence, confusion) et cardiovasculaires (troubles du rythme) [44].

6. Syndrome d'hyperviscosité

(pour Myélome multiple sécrétant) Le syndrome d'hyperviscosité reste assez rare chez les malades atteints de myélome multiple. Il est généralement présent lorsque les taux sériques de l'immunoglobuline monoclonale sont très élevés. L'hyperviscosité est donc liée à l'hyperprotidémie observée dans ce cas.

Les symptômes liés à l'hyperviscosité sanguine sont de plusieurs types :

- Neurosensoriels : flou visuel et acouphènes, diplopie.
- Neuropsychiques : céphalées, vertiges, troubles de la vigilance, convulsions, coma.
- Et hémorragiques : épistaxis, hémorragies du fond d'œil.

Cliniquement, ce syndrome peut être décelé par un examen du fond d'œil où l'on retrouve une dilatation des veines rétiniennes, un œdème papillaire et un courant granuleux (Figure 8).



Figure 8 : Fond d’oeil de patients présentant un myélome multiple montrant une dilatation des veines rétiniennes ainsi qu’un courant granuleux [45]

Il sera nécessaire de tenir compte de l’hyperviscosité lors de l’interprétation d’un bilan biologique. En effet, celle-ci peut faussement aggraver une anémie par le mécanisme d’hémodilution. De ce fait une transfusion de culots globulaires ne doit être réalisée qu’en cas d’urgence et avec prudence.[46][47]

I.1.5 : Diagnostic immunologique du Myélome multiple non sécrétant :

Le myélome : Est diagnostiqué devant l’association d’une prolifération plasmocytaire: plasmocytose médullaire > 10 %, avec plasmocytes anormaux, ou tumeur plasmocytaire (plasmocytome) osseuse ou extra-osseuse, et d’au moins une de ces 3 anomalies :

- Immunoglobuline monoclonale (en général supérieure à 30 g/l).
- Protéinurie de Bence-Jones.(PBJ)
- Lésions ostéolytiques.

Les nouveaux critères diagnostiques de myélome multiple sont les suivants :

- Plasmocytose médullaire clonale $\geq 10\%$ ou plasmocytome prouvé histologiquement.
- Présence d’au moins un des critères suivants :
 - **Critères CRAB :**
 - Hypercalcémie (> 0,25 mmol/L par rapport à la normale ou > 2,75 mmol/L).
 - Insuffisance rénale (créat. > 177 mmol/L ou Cl créat. < 40 ml/min).
 - Anémie (Hb (hémoglobine) < 2 g/dl par rapport à la normale ou < 10 g/dL).

- ≥ 1 lésion ostéolytique (radiographies standard, scanner corps entier faibles doses, TEP (Tomographie par Émission de Positons) scanner).[48]

- **Nouveaux biomarqueurs de malignité :**

- Plasmocytose médullaire clonale ≥ 60 %.
- Rapport κ/λ (kappa/lambda) ou $\lambda/\kappa \geq 100$ (avec concentration de la chaîne légère monoclonale ≥ 100 mg/l).
- > 1 lésion focale IRM.[48]

Environ 1 à 3 % des myélomes sont non sécrétant [49,50], définis par l'absence de composant monoclonal détectable par EPS/EPU (électrophorèse des protéines urinaires) et IF (immunofixation), associée à un ratio κ/λ normal [50]. Le critère de normalité du ratio, ajouté récemment, a permis de reclasser une majorité de patients étiquetés «non sécrétant» en MCL (myélome à chaînes légères)[51]. Le dosage des CLL est donc nécessaire devant un myélome sans pic monoclonal, afin d'en vérifier le caractère sécrétant ou non, cette distinction ayant un impact sur le pronostic, la méthode de suivi, et la thérapeutique (les patients ayant un véritable myélome non sécrétant étant exclus des essais thérapeutiques). Le dosage des CLL est donc obligatoire lors du bilan initial d'un myélome sans pic monoclonal, ou d'un myélome avec pic sans critère CRAB afin de déterminer si le ratio $CLLi/CLLni$ (Chaînes Légères Libres impliquées / Chaînes Légères Libres non impliquées) est supérieur à 100. Il est recommandé mais non obligatoire devant un myélome avec pic et présence d'au moins un critère CRAB.

Plusieurs publications ont conclu à l'apport diagnostique du dosage des CLL (rapport κ/λ anormal dans environ 80 % des cas [52, 53]) et à son utilité pour le suivi. L'apport de ce nouveau dosage aboutit à la conclusion que seul un quart des cas sont de réels myélomes non sécrétants [54]. Désormais le Groupe international du myélome [55] inscrit le dosage des CLL dans les examens recommandés pour le diagnostic et le suivi des myélomes peu ou non sécrétants.

Le diagnostic de MM est donc parfois difficile selon la présentation : des critères ont été formulés récemment par l'International Myeloma Working Group (IMWG). En plus des critères de suivi publiés par le The International Staging System (ISS) de l'International

Myeloma Working Group en 2005, c'est une classification qui permet de distinguer 03 stades évolutifs du myélome:

- **Stade I:** $\beta 2$ -microglobuline ($\beta 2M$) < 3,5 mg/L, albumine \geq 3,5 g/dL.
- **Stade II:** $\beta 2M$ < 3,5 et albumine < 3,5; ou $\beta 2M \geq 3.5$ et < 5,5
- **Stade III:** $\beta 2M \geq 5,5$. [56]

Précautions à prendre au diagnostic :

La plupart des explorations sanguines d'immunochimie sont effectuées sur du sérum et le recueil de l'échantillon primaire est donc effectué sur un tube sec, entre autre, pour l'analyse qualitative des immunoglobulines (immunoélectrophorèse, immunofixation) et leur analyse quantitative (dosage néphélométrique). Il est conseillé de placer des inhibiteurs enzymatiques dans le tube de recueil en cas d'un myélome à IgD.

Il est impératif de coupler l'analyse électrophorétique des urines à celle du sérum. Seule cette analyse conjointe permet d'identifier avec certitude la présence d'une protéine de Bence Jones (chaîne légère libre monoclonale de même type que l'immunoglobuline monoclonale sérique, qu'elle soit complète ou uniquement composée de chaîne légère).

Les urines de 24 heures, exemptes de sang, sont recueillies sur antiseptique, conservées à froid pendant le recueil et transportées dans la glace au laboratoire. Le non-respect de ces conditions crée un risque majeur de protéolyse qui peut rendre l'étude ininterprétable. L'échantillon, destiné à l'analyse électrophorétique, doit être représentatif de la diurèse des 24 heures, car l'excrétion des chaînes légères varie au cours du nyctémère. Cet échantillon nécessite d'être concentré (à +4°C si la concentration dure longtemps), soit par dialyse contre une solution hypertonique, soit par concentration sur une membrane sélectionnant la masse moléculaire des analytes (avec un risque de la fuite des protéines de bas poids moléculaires ou l'adsorption de certaines protéines, et en particulier des PBJ, sur certaines membranes). En cas de protéinurie non-mesurable, il faut concentrer environ 1000 fois les urines.[57]

a) L'électrophorèse des protéines sériques :

L'électrophorèse sur gel d'agarose ou capillaire donne une meilleure résolution que sur support classique (acétate de cellulose). La migration se fait en tampon alcalin de faible molarité pour diminuer l'effet Joule.

L'immunoglobuline monoclonale donne, en règle, une bande étroite (pic électrophorétique) en raison de son homogénéité de charge, généralement dans les β - ou les γ -globulines. L'enregistrement densitométrique est plus difficile à évaluer que la simple analyse du tracé, une augmentation des α_2 - ou des β -globulines est parfois interprétée à tort comme un pic.

La sémiologie électro-phorétique des immunoglobulines monoclonales se résume à deux signes :

- Un pic, qu'il est préférable de quantifier par intégration (planimétrie), plutôt que par néphélométrie, mais qui n'est pas toujours visible.
- Une hypogammaglobulinémie résiduelle secondaire, qui peut apparaître isolée (protéine de Bence Jones indétectable dans le sérum, IgA monoclonale masquée dans les β -globulines). Toute hypogammaglobulinémie, chez un sujet de 45 ans et plus, doit faire rechercher une immunoglobuline monoclonale, qu'il y ait ou non un pic à l'électrophorèse. Au vu de l'existence d'un pic, on se doit d'en préciser l'importance (appréciation subjective semi-quantitative), la position et le retentissement sur les gammaglobulines.[57]

b) Caractérisation isotypique par immunofixation sérique et urinaire :

L'immunofixation, qui est une variante méthodologique de l'immunoélectrophorèse, a l'avantage d'être plus rapide (délai de réponse en trois heures), un peu plus sensible, en partie automatisable et donc accessible à un plus grand nombre de laboratoires. C'est la méthode adoptée par les laboratoires polyvalents.

La première étape est identique et consiste en une migration électro-phorétique du sérum dans un gel d'agarose. La deuxième étape, proprement immunologique, diffère, puisque l'anticorps spécifique est déposé à la surface du gel dans lequel il va pénétrer. Un précipité va se former s'il y rencontre son antigène.

On peut soit adapter les dilutions de l'échantillon pour atteindre une fourchette de 0,5 à 2 g/l d'immunoglobuline monoclonale suspectée, soit adapter celle des antisérums

pour être dans la zone d'équivalence afin soit d'éviter les phénomènes de zone en large excès d'antigène, soit de typer un faible renforcement au sein d'une hypogammaglobulinémie.

Cette technique est principalement utilisée pour caractériser les immunoglobulines monoclonales. Elle a comme principaux inconvénients, comparée à l'immunoélectrophorèse, de totalement ignorer l'exploration des protéines sériques autres que les immunoglobulines et, surtout d'être largement utilisée (en raison de sa facilité d'exécution) par des explorateurs peu compétents et qui en ignorent les difficultés, ce qui est la cause de fréquentes erreurs de diagnostic et d'interprétation.

Pour les PBJ identifiées par immunofixation, leur quantification est un indice pronostique.[57]

c) Immunophénotype des plasmocytes des gammopathies :

Il est réalisé par cytofluorométrie de flux, les plasmocytes normaux et anormaux sont identifiés parce qu'ils expriment tous les antigènes CD45, CD79a, CD138⁺ (syndécan1) et CD38⁺ (CD138 et CD38 sont communs à tous les plasmocytes normaux et tumoraux), et sont toujours dépourvus d'Ig de surface.

De nombreux Ag peuvent être exprimés de façon aberrante à la surface des plasmocytes pathologiques : CD19, CD56, CD20, CD117, CD28, CD27, CD52, CD10, CD81, et plus rarement CD113 ou CD33 (en gras = Ag associés à un pronostic péjoratif).

Mais : pas de consensus quant à la définition de groupes pronostiques [sous groupe d'évolution défavorable : CD28⁺ CD117⁻ (15-20% des pts) ?]

En pratique :

- Les plasmocytes normaux : CD19⁺ CD56⁻
- Les plasmocytes anormaux : CD19⁻ (presque toujours) CD56⁺ (70% des cas)
- Ratio plasmocytes anormaux/plasmocytes totaux : expression des chaînes intracytoplasmiques Kappa et Lambda pour évaluer la restriction isotypique :
 - Pour le diagnostic: population monoclonale monotypique si ratio K/L > 4 ou < 0,5.
 - Critère de progression dans les MGUS si seuil chaîne L impliquée/chaine L non impliquée > 95%
 - Intérêt également pour la recherche de la maladie résiduelle.

d) Les principaux pièges de l'électrophorèse sont :

- La présence de fibrinogène (Pic début des gammas).
 - La présence de la CRP (protéine C-réactive)(Pic fin des gammas).
 - L'augmentation des α 2- ou des β -globulines (transferrine, composant C3 du complément, β -lipoprotéines, hémolyse importante).
 - Pic masqué dans les bêta (petite IgA monoclonale) : dans ce cas la baisse des IgA résiduelles peut attirer l'attention, sous forme d'une décoloration trop accentuée de la zone bg ;
 - Absence de pic en cas d'immunoglobuline monoclonale à activité cryoprécipitante pour non respect des conditions de prélèvement.
 - Existence de formes diversement polymérisées d'une immunoglobuline monoclonale, responsables de plusieurs pics.
 - Complexation de l'immunoglobuline monoclonale à d'autres protéines, lui faisant perdre son homogénéité de charge : α 1-anti-trypsine pour les chaînes légères, facteurs rhumatoïdes monoclonaux.
 - Hétérogénéité de séquence aminoterminal (due à une dégradation post-synthétique limitée) et polymérisation dans certains cas de maladies des chaînes lourdes.
- D'où l'intérêt du dosage des FLC .[57]

e) Dosage pondéral des chaînes légères libres :

Par anticorps polyclonaux : test Freelite® :

Le test FreeLite® est actuellement la méthode de référence pour le dosage des CLLs, et le seul recommandé par les sociétés savantes internationales. Ce test mesure, par méthode immuno-néphélométrique automatisée, les concentrations sériques des chaînes κ (N : 7.3 mg/l (3,3–19,4 mg/L)) et λ (N : 12.7 mg/l (5,7–26,3 mg/L)) et calcule le ratio κ/λ (N : 0.6 (0,26–1,65)) [58]. Les anticorps (Ac) polyclonaux utilisés sont conjugués à des particules de latex, réagissant uniquement avec des épitopes cryptiques des chaînes légères, accessibles uniquement lorsque celles-ci sont de type libre. Ceci permet de réduire ainsi la réactivité croisée avec les chaînes légères liées aux chaînes lourdes des Ig entières. De plus, l'utilisation d'Ac polyclonaux permet une plus large détection d'épitopes de CLLs, comparativement aux Ac monoclonaux. Le test FreeLite® fournit des résultats quantitatifs plus rapides (environ

trente minutes) que l'EPS et l'IF du fait de l'analyse automatisée et est disponible sur un grand nombre de dispositifs d'analyses néphélométriques (dont Optilite® et SPAplus® de the Binding Site®). Selon des données du fabricant, le réactif a un seuil de détection de 3–4 mg/L de CLLs, donc nettement plus bas que celui de l'EPS et de l'IF.

La principale limite de ce test est liée aux variabilités des réactifs présents dans les différents lots et appareils de mesure. D'autre part, des résultats faussement élevés peuvent être observés en cas de polymérisation des CLLs [59], phénomène se produisant dans une petite proportion de patients atteints de gammopathie monoclonale. Ainsi, la formation de multimères au lieu de monomères ou dimères, agissant comme des cibles multi-antigéniques, accélère la formation d'agrégats. De rares faux négatifs peuvent aussi être observés en l'absence de détection d'« épitopes privés » de CLLs (épitopes cibles des Ac du test Freelite®). Enfin, un effet « excès d'antigène » a été décrit en cas de concentrations très élevées de CLLs, qui vont alors modifier l'interaction antigènes–anticorps, entraînant la formation de complexes immuns plus petits et ainsi une sous-estimation des CLLs [59].

L'analyse Freelite détecte les chaînes légères libres à leur taux normaux (non élevés) dans le sang. Elle peut également détecter les chaînes légères à des taux inférieurs à la normale (c'est-à-dire qu'elle détecte la suppression). Plus important encore, cette analyse peut détecter des taux de chaînes légères libres en augmentation modérée, même lorsque l'EPS ou l'IF ne permet pas de détecter de tels taux. Cela signifie qu'il serait possible de parvenir à une détection du myélome plus précoce que ne le permettent l'EPS ou l'IF. En outre, l'analyse Freelite est particulièrement utile dans les cas où le myélome produit de petites quantités de chaînes légères.

Les analyses de chaînes légères libres doivent se faire de préférence sur le sérum plutôt que sur l'urine, en raison de la filtration réalisée par les reins. L'une des fonctions normales des reins consiste à empêcher la perte de protéines du corps dans les urines. Par conséquent, un taux élevé de protéine M peut être détecté dans le sang avant de pouvoir l'être dans les urines. Cependant, les examens urinaires restent importants, que ce soit pour le diagnostic initial ou pour la surveillance de l'amyloïdose AL. Les examens urinaires

révèlent d'autres aspects du myélome, tels que les lésions rénales, et doivent être inclus dans l'élaboration du diagnostic du myélome [60].

Rapport kappa/lambda

* Le rapport kappa/lambda FreeLite est tout aussi important pour le diagnostic et la surveillance du myélome que le sont les taux de chaînes légères kappa et lambda.

- Si rapport κ/λ augmente : CLL κ monoclonale.
- Si rapport κ/λ diminue : CLL λ monoclonale.
- Si rapport κ/λ normal avec augmentation des CLL κ et des CLL λ : augmentation polyclonale ou insuffisance rénale (hors contexte désordre lymphoplasmocytaire).
- $\frac{1}{2}$ vie CLL κ si atteinte rénale : 2 - 3 jours → Rapport κ/λ si insuffisance rénale : >1 (0.37 – 3.1) [61]

* Quand le taux de kappa ou lambda est très élevé et que l'autre chaîne légère libre est normale ou abaissée, le ratio est alors anormal et indique qu'il y a un myélome.

* Si les taux de chaînes légères kappa et lambda augmentent, le rapport peut être dans une plage normale, mais cela indique généralement la présence d'une autre maladie, l'insuffisance rénale par exemple. Lorsque les reins ne fonctionnent pas correctement, les deux types de chaînes légères restent dans le sang et ne sont pas filtrés par les reins.

* Un rapport kappa/lambda normal après traitement est le signe d'une réponse particulièrement efficace. Cela fait partie de la définition d'une rémission complète stringente(RCs), qui requiert également une immunofixation urinaire/sérique négative, ainsi que l'absence de cellules clonales dans la moelle osseuse. La normalisation du rapport kappa/ lambda est corrélée à de possibles rémissions de plus longue durée.(60)

La sensibilité clinique des examens biologiques toutes pathologies confondues (Amylose AL, myélome multiple, Waldenström, MGUS, POEMS, plasmocytome, MDCLL) est représentée dans le tableau 1.[61].

Tableau 1. La sensibilité clinique des examens biologiques toutes pathologies confondues

Examen biologique	Sensibilité
Electrophorèse sérique (EPS)	79%
Immunofixation sérique (IFS)	87%
Rapport κ/λ sérique (R κ/λ)	74.3%
EPS + IFS	94.3%
EPS + IFS + R κ/λ	97.4%
EPS + EPU +IFS + IFU + R κ/λ	98.6%

f) Avantages du dosage Free light chains : marqueur idéal

- Sensibilité analytique ++ plus basse limite de détection :< 0.1 mg / L de CLL κ ou λ dans urines et LCR(Liquide Céphalo-rachidien) < 0.5 mg / L dans sérum (lipides)
- Spécificité ++ : pas d'interférence avec les Ig entières
- Précocité : $\frac{1}{2}$ vie courte
- Quantitatif : suivi des patients par le rapport κ / λ
- Interprétation facile
- Liquide biologique accessible : sérum
- Automatisable : néphélométrie et turbidimétrie
- Valeur additive : diagnostic, suivi, pronostic
- Amélioration de la prise en charge du patient [61]

g) Limites du dosage des Free light chains :

Comme tout dosage par immunoprécipitation Ag-Ac:

- Si excès d'Ag : sous-évaluation du taux de CLL parredissolution du précipité Ag-Ac (néphélométrie).
- Si polymérisation des CLL : surestimation du taux paraugmentation de la taille du complexe Ag-Ac.
- Variabilité selon le lot de réactifs (calibration, contrôles).
- CQI bas pas assez bas et CQI haut pas assez haut.

- Attention aux dilutions trop élevées qui n'assurent plus la linéarité. Valeurs très élevées de sFLC en g/L sans pic à l'électrophorèse (déroutant).
- Coût BHN 150 : choix des paramètres du bilan.

Cependant reconnu unanimement par les experts internationaux en raison de sa grande sensibilité.[61]

Il est important d'éliminer un faux négatif, c'est le cas d'une cryoglobulinémie.

h) Recherche et quantification des cryoglobulinémies monoclonales :

Les cryoglobulines sont des Ig qui précipitent à basse température.

Elles doivent être différenciées des autres cryoprotéines : le cryofibrinogène. Les agglutinines froides, le plus souvent de type IgM, peuvent être cryoprécipitantes.

Les cryoglobulines sont des immunoglobulines ou des complexes immuns qui précipitent à une température inférieure à 37 °C et se redissolvent à 37 °C. Leur recherche nécessite le respect d'un protocole strict de prélèvement et de traitement du spécimen.

Trois types de cryoglobulinémies:

- **Type I** : cryo. monoclonale = une seule Ig, monoclonale.
- **Type II** : cryo. mixte avec MIg = une Ig monoclonale + Ig polyclonales.
- **Type III** : cryo. mixte polyclonale = Ig hétérogène.

Le précipité est isolé après centrifugation (3500 rpm x 15 min à 4 °C). Après élimination du surnageant, il est lavé 3 fois par une solution de chlorure de sodium à 0,9 %, maintenue à 4°C, d'un volume égal au volume initial de sérum. Dans un 1^{er} temps, il faut réaliser un lavage par de l'eau distillée afin de diminuer les risques de perte de cryoglobulines pendant les étapes de lavage. Le culot est remis en suspension par agitation au vortex 20 secondes. Puis le mélange est centrifugé (3500 rpm x 15 min à 4 °C) afin d'éliminer toutes traces de protéines non cryoprécipitantes. Enfin, le cryoprécipité est redissous dans 100 µL d'une solution de chlorure de sodium isotonique additionnée de 100 µL. Le précipité est agité au vortex 20 secondes, puis placé une nuit à l'étuve à 37 °C. Il convient de vortexer 20 secondes tous les quarts d'heure pour favoriser la redissolution

pendant la première heure de mise au bain-marie et la dernière heure qui précède le dosage. En fonction de l'importance du précipité, ce volume peut être modifié après concertation avec le biologiste. Le volume de reprise doit être précisément mesuré.

La concentration de la cryoglobuline peut alors être déterminée par la même méthode que celle mise en œuvre pour le dosage des protéines totales.[62]

I.1.6 Diagnostic différentiel

Gammopathie monoclonale de signification

indéterminée (MGUS) :

La découverte souvent fortuite d'une immuno-globuline monoclonale chez un patient asymptomatique et ne remplissant pas les critères du myélome multiple permet d'évoquer le diagnostic de gammopathie monoclonale de signification indéterminée. La plasmocytose médullaire est inférieure à 10%, le taux d'immunoglobuline monoclonale <30 g/l pour l'IgG et <20 g/l pour l'IgA. On note une absence de lésions lytiques squelettiques. La prévalence de cette anomalie est de 1% à partir de 50 ans et de 3% dès 70 ans. Un quart des patients, sur une période d'observation de 20 ans, évoluent en myélome multiple, en amyloïdose primaire, en macroglobulinémie de Waldenström ou en une autre hémopathie maligne lymphoïde, d'où l'importance d'un suivi justifiant des bilans approfondis lors d'apparition de symptômes ou d'augmentation du taux de l'immunoglobuline monoclonale avec fréquemment, en parallèle, une diminution des autres Ig. De telles situations impliquent un examen médullaire afin d'apprécier l'importance de la plasmocytose médullaire, ainsi qu'un bilan radiologique de squelette à la recherche de lésions lytiques..[63]

Macroglobulinémie de Waldenström

La présence d'une IgM monoclonale est évocatrice d'une macroglobulinémie de Waldenström. Cette affection se distingue du MM par une infiltration lymphoplasmocytaire localisée à la MO, aux ganglions lymphatiques et à la rate. Les lésions osseuses sont exceptionnelles. Des taux élevés de macroglobuline (immunoglobuline monoclonale de type IgM) favorisent l'apparition d'un syndrome d'hyperviscosité avec des manifestations oculaires et neurologiques souvent sévères..[63]

Syndrome POEMS

Dans le syndrome POEMS (polyneuropathie, organomégalie, endocrinopathie, gammopathie monoclonale et anomalies cutanées (skin changes)), les CLLs sont élevées chez 90 % des patients, mais le ratio k/λ est normal dans 82 % des cas à la différence des autres dyscrasies plasmocytaires, apportant ainsi peu d'intérêt pour le diagnostic positif [64]. Cette élévation des CLLs λ sans altération du ratio k/λ serait due, selon les auteurs, à une altération fréquente (mais légère) de la fonction rénale d'une part (physiologie des CLLs), et à une activation plasmocytaire polyclonale extramédullaire.

Plasmocytome

Le dosage des CLLs pour le diagnostic est inutile car peu sensible dans ce cas comparativement à l'EPS (55 % contre 72 % respectivement) [65]. En revanche, son intérêt est pronostique, un ratio k/λ anormal étant un facteur de risque de progression vers le myélome (44 % contre 26 % à cinq ans, $p = 0,039$) [66].

Amylose primitive AL

C'est une maladie rare, isolée ou annonciatrice d'un MM, dans laquelle une chaîne ou un fragment de chaîne légère d'Ig est sécrété en grand excès, polymérise et forme des dépôts (= substance amyloïde) dans divers organes (rein, cœur, foie, tractus digestif), responsable d'organomégalie, de douleurs, de purpura (vasculaire).

La substance amyloïde est biréfringente au rouge Congo (utilité en histopathologie).
Pic Ig sérique : rarement visible à l'électrophorèse mais quasi constant après immunofixation (en général $< 1,5$ g/L).

Se caractérise cliniquement par une atteinte rénale, la plus fréquente, révélée par une protéinurie (syndrome néphrotique) ou une insuffisance rénale; insuffisance cardiaque inexpliquée, syndrome du canal carpien, neuropathie périphérique, macroglossie.

Maladie difficile à traiter et de mauvais pronostic.[56]

Myélome asymptomatique, (indolent ou SMM):

-Protéine monoclonal IgG ou IgA égale ou supérieure à 30g/l ou protéine monoclonale urinaire égale ou supérieure à 500mg/24h.

ET /OU

-Plasmocytes médullaires entre 10% et 60% E.

ET

- Absence d'évènement définissant le MM (CRAB, amylose, marqueur d'évolutivité).[67].

I.2 Chaines légères libres (FLC)

I.2.1 Définition et structure des Chaines légères libres (CLL) :

Une immunoglobuline (Ig) entière est constituée de deux chaînes lourdes et de deux chaînes légères identiques comportant chacune une région variable et une région constante (Fig. 9). Il existe cinq types de chaînes lourdes définissant les isotypes d'Ig (IgG, IgA, IgM, IgD, IgE), et deux isotypes de chaînes légères, kappa (κ) et lambda (λ). Le réarrangement du locus κ précède celui du locus λ et, s'il est productif, l'expression des gènes est alors inhibée (phénomène d'exclusion isotypique) [68].

I.2.2 . Physiologie des Chaines légères libres :

Production :

Les chaînes lourdes et légères des Ig entières sont synthétisées de façon asynchrone et assemblées dans le réticulum endoplasmique des lymphocytes B avec une production de chaînes légères de 10 à 40 % supérieure à celle des chaînes lourdes [69]. Cet excès de production, dont la cause est inconnue, est excrété sous forme libre dans le sérum par les plasmocytes, représentant environ 500 mg/j de CLLs polyclonales [70]. En comparaison la synthèse d'IgG sériques est d'environ 33 mg/kg/j[71].

Métabolisme :

La concentration de CLLs dépend de la quantité synthétisée par les plasmocytes et de la clairance rénale. La demi-vie est de deux à six heures (contre vingt-et-un jours pour les IgG), les CLLs étant rapidement et librement filtrées par les glomérules, puis quasi-totalement réabsorbées au niveau du tubule proximal par endocytose, via les récepteurs

protéiques saturables mégaline et cubiline [72,73]. Ainsi, en condition physiologique, la quantité excrétée de chaînes légères libres dans les urines est très faible (environ 1–10 mg/j) [74]. Chez les individus sains, le ratio κ/λ moyen est de 0,6 (0,26–1,65) [72]. Les CLL κ sont filtrées trois fois plus rapidement que les CLL λ car ces dernières forment plus fréquemment des dimères, ce qui double leur poids moléculaire et ralentit leur clairance [75]. En cas de diminution de la filtration glomérulaire, l'élévation des CLL affecte plus κ que λ car la clairance des CLL est détournée vers le système réticuloendothélial. La clairance du système réticuloendothélial est indépendante du poids moléculaire (PM). Ainsi, en cas d'insuffisance rénale sévère, le ratio κ/λ est orienté par l'accumulation plus importante de CLL κ , d'où l'utilisation d'un plus grand intervalle de référence (0,37–3,1) [75].

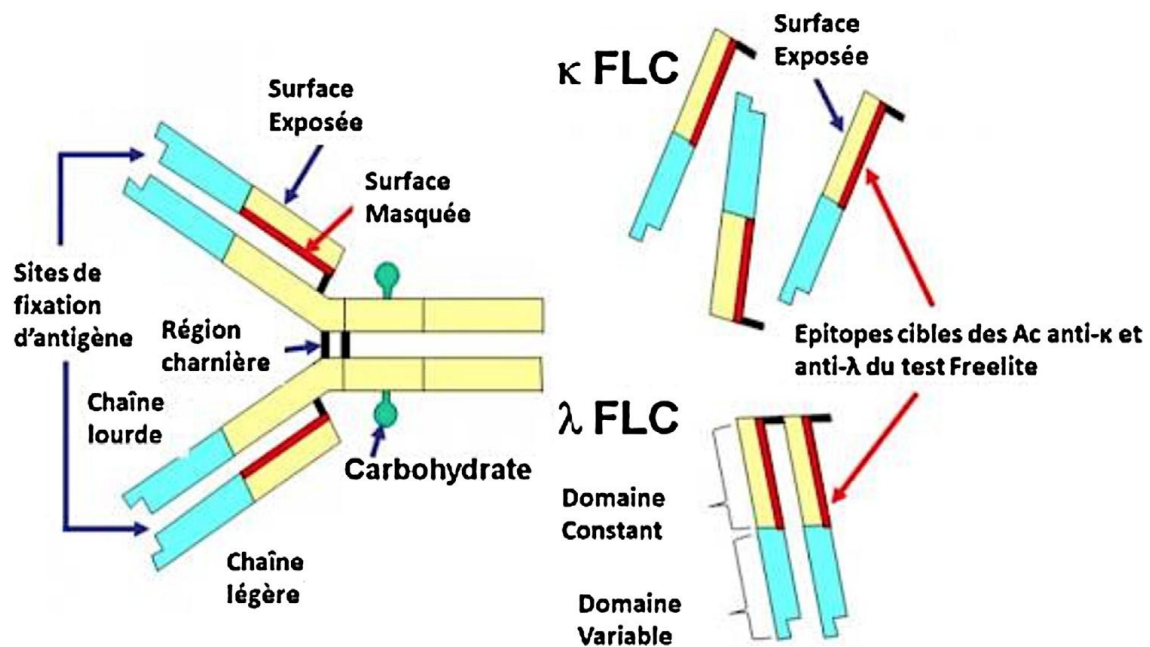


Fig. 9. Structure d'une immunoglobuline entière (chaînes légères et chaînes lourdes) et des chaînes légères libres _ et _ .Figure fournie par The Binding Site©.

I.2.3 L'intérêt du dosage des Free light chains dans Myélome multiple (Myélome multiple sécrétant ,myélome multiple non sécrétant , autres ...)

Physiologiquement, il existe un léger excès de synthèse de CLL, et les CLL vont être éliminées par le rein. Mais en situation pathologique, du fait de la prolifération plasmocytaire, il y aura une production en excès de ces CLL :

- Si la prolifération est **polyclonale** (maladies auto-immunes, infections, cancers...), les CLL produites seront alors polyclonales.
- Si la prolifération est **monoclonale** (myélomes, amylose), un seul type de CL sera produit en excès et les CLL seront monoclonales.

Ces CLL peuvent être dosées par néphélométrie ou turbidimétrie, ce dosage permettant de mieux appréhender le diagnostic, le suivi et le pronostic de certaines gammopathies monoclonales.

Dans l'amylose AL, le dosage sera utile pour le diagnostic, le suivi et comme critère de réponse au traitement. Dans le cadre de myélomes (à chaînes légères, non sécrétants, paucisécrétants), plasmocytomes et maladies de dépôts de chaînes légères libres, il sera plutôt utile dans le suivi de la maladie.

Le dosage se positionne comme un facteur de précocité de la réponse au traitement ou de rechutes ; l'évolution du taux de CLL serait ainsi associée à une survie à 5 ans de 88% pour les patients ayant un taux de CLL diminué de plus de 50% et de 39% pour ceux qui ont un taux de CLL diminué de moins de 50%. Les indications dans les suivis de gammopathies à Ig entière (myélomes, macroglobulinémie de Waldenström, MGUS) sont plus discutées.

Les recommandations préconisent le dosage en parallèle des deux CLL afin d'établir un ratio CLL, qui se pose en indicateur de monoclonalité. En effet, en cas de syndrome inflammatoire ou d'insuffisance rénale associée à une gammopathie monoclonale, on assistera à une augmentation du taux de CLL (les CLL monoclonales mais aussi de CLL polyclonales) ainsi le ratio et le delta entre le dosage des 2 CLL seront informatifs pour le suivi.

I.2.4.Problématique

Le dosage des FLC a un intérêt crucial dans les MNS , en raison de la faible quantité de CLL sécrétée (problèmes de dégradation intracellulaire ou problèmes de structure), en plus d'une EPS négative ,la détection est pratiquement impossible par immunofixation sérique et/ou urinaire. Il semblerait que 85% de patients ayant cette pathologie puissent être mis en évidence par le dosage des CLL .[76]

II Complications du myélome multiple non sécrétant :

1 -Complications osseuses

A l'état normal, il existe un équilibre entre les deux types de cellules importantes pour le remodelage des os :

1. Ostéoclastes: Cellules qui assurent la destruction des tissus osseux usés pour faire place au nouveau.
2. Ostéoblastes: Cellules qui forment de nouveaux tissus osseux. Au cours de MM la balance ostéoclastes / ostéoblastes est déséquilibré. Les cellules myélomateuses émettent des signaux qui accélèrent l'activité de destruction des tissus osseux des ostéoclastes et qui empêchent les ostéoblastes de former de nouveaux tissus osseux.

Ce phénomène pathologique entraîne dans les os des lésions ostéolytiques et des ostéoporoses qui peuvent s'accompagner de fractures pathologiques et des douleurs pénibles. Ces fractures surviennent souvent au niveau de la colonne vertébrale..[77].[78]

2. Complications rénales

Environ 50% des patients atteints de myélome présentent une atteinte rénale ; celle-ci est due à la production excessive de chaînes légères d'Ig monoclonales, réalisant deux types anatomocliniques de néphropathie :

- La néphropathie tubulo-interstitielle avec cylindres, caractéristique du rein myélomateux

– La néphropathie par dépôts (glomérulaires et/ou tubulo-interstitiels) : soit dépôts de fibrilles d'amylose de type AL, soit dépôts non fibrillaires de chaînes légères (maladie de Randall).[79]

2-1. Néphropathie tubulo-interstitielle, ou rein myélomateux

Elle est fréquente, 80% des insuffisances rénales aiguës au cours du myélome multiple sont liées à cette tubulopathie. Elle est le fait de l'obstruction tubulaire par des cylindres composés de l'agrégation de chaînes légères néphrotoxiques et d'une protéine, la protéine de Tamm et Horsfall, synthétisée par les cellules de la branche ascendante de l'anse de Henlé. Cette obstruction tubulaire conduit à la rupture de la membrane basale. La précipitation des cylindres est favorisée par :

- La déshydratation secondaire à l'hypercalcémie, aux traitements (diurétiques, chimiothérapie), et aux infections.
- Les médicaments néphrotoxiques (AINS, inhibiteurs de l'enzyme de conversion).
- Les produits de contraste iodés.

2-2. Syndrome de Fanconi

La tubulopathie de type proximal avec syndrome de Fanconi est très rare, elle est le témoin d'une toxicité particulière des chaînes légères kappa vis-à-vis des cellules tubulaires. Elle associe une tubulopathie avec glycosurie à glycémie normale, aminoacidurie généralisée, hypophosphatémie, acidose chronique.

Son traitement est symptomatique (correction de l'acidose, de l'hypophosphatémie, supplémentation en 1 alpha_hydroxy vitamine D3).

2-3. Néphropathie par dépôts d'immunoglobuline

A) Amylose :

Sa fréquence est variable : 5 à 10%. Elle se rencontre essentiellement dans le myélome à chaînes légères lambda. Les localisations tissulaires, rénales, cardiaques, neurologiques, synoviales, et la séméiologie clinique sont celles décrites dans l'amylose AL.

B) Maladie des chaînes légères : syndrome de Randall :

Les chaînes légères produites en excès ne prennent pas de structure fibrillaire. Cliniquement, le tableau associe néphropathie glomérulaire avec protéinurie, voire syndrome néphrotique.[77][78]

3- Complication hématologiques

3.1. Anémie

L'anémie est souvent présente dans l' MM. elle se traduit selon sa gravité par : fatigue, vertige, palpitations et essoufflement au moindre effort.

L'anémie peut être causée par :

- L'envahissement de la MO par les plasmocytes tumoraux réduit le nombre de précurseur de GR (Globule rouge).
- Le défaut de production d'érythropoïétine par les reins peut mener à une réduction de production de GR.
- Les médicaments utilisés dans le traitement qui ont un effet cytotoxique.

3.2. Autres manifestations sanguines

Si le nombre de plaquettes dans le sang est inférieur au taux normal, la coagulation sera affectée. Ceci peut mener à l'installation de syndrome hémorragique. [77] [78]

4. Complications métaboliques

Hypercalcémie au cours du myélome la dégradation osseuse excessive provoque une élévation importante du taux de calcium dans le sang, pouvant ainsi mettre le pronostic vital du patient en jeu par le biais de divers troubles dont : anomalies du rythme cardiaque, insuffisance rénale aiguë, troubles digestifs et neurologiques. [77] [78]

5. Complication neurologiques

5.1. Atteinte médullaire

L'atteinte neurologique se caractérise le plus souvent par une compression médullaire liée à une fracture vertébrale, une épидurite tumorale ou un plasmocytome. Elle apparaît de manière brutale et peut provoquer :

- Un syndrome rachidien.
 - Un syndrome lésionnel avec radiculalgie.
 - Et/ou un syndrome sous-lésionnel (syndrome pyramidal, troubles sensitifs et sphinctériens).
- Le diagnostic est confirmé par la réalisation d'une IRM médullaire. Celle-ci permet d'établir l'étiologie du trouble et aide à la décision thérapeutique (radiothérapie ou neurochirurgie).

5.2. Polyneuropathies

Les atteintes du nerf périphérique sont fréquentes et peuvent être irréversibles. Ils'agit, le plus fréquemment, de Polyneuropathies sensitives qui sont associées à desdouleurs neuropathiques.

Cependant, des Polyneuropathies iatrogènes sont souvent diagnostiquées après la prise de Thalidomide ou de Bortézomib. Il est alors nécessaire de réduire les dosesdes produits ou de les arrêter si l'atteinte sensitive ou motrice est trop importante[77] [78].

6. Complications infectieuses

Le myélome et certains de ses traitements peuvent affecter la production normale d'anticorps et réduire le taux de globules blancs (GB) donc altération de la capacité immunitaire. Ceci peut rendre une personne vulnérable aux infections et aux maladies. Plus particulièrement les infections respiratoires.

Il est donc important de les traiter dès l'apparition de fièvre ou d'autres signes d'infection.[77] [78]

7. Amylose AL

10% des MMse compliquent d'une amylose surtout à chaînes légères ou IgA Il s'agit d'une affection systémique touchant différents organes et qui souvent révélée par un syndrome canal carpien ou syndrome néphrotique.[77] [78]

8. Complications psychiatrique

La dépression : Comme tout patients atteints de cancer les patients touchés par le MM présentent très souvent des symptômes de dépression, d'angoisse et d'anxiété. Ils développent un sentiment de désespoir et de dévalorisation. Les patients qui souffrent de MM ont besoin d'un soutien affectif.[77] [78]

III Critères pronostic du myélome multiple non sécrétant :

Deux classifications principales sont, à ce jour, disponible mais il existe d'autres moins utilisés : [80],[81]

1. La classification de Salmon-Durie :

Permet le choix des options thérapeutiques ce système est basé sur :

- Taux de calcium dans le sang.
- La quantité d'hémoglobine.
- Le taux des protéines dans le sang.
- Les nombre des lésions osseuses.

Stade	Critère
Stade I	-HB > 10 g / dl -Structure osseuse normale à l'examen radiologique standard, ou présence de lésions osseuses solitaires uniques. -Taux faible de l'Ig monoclonale, IgG < 5 g /dl ou IgA < 3 g / dl -Chaines légère de l'Ig monoclonale urinaire détectée en électrophorèse < 4 g / 24 h.
Stade II	Ne comprend pas les éléments de stade I ni ceux de stade III.
Stade III	Au moins un des critères suivants : - HB < 8,5 g / dl. - Calcium sérique >12 mg / dl. - Lésions lytiques osseuses multiples - Taux élevés des Ig monoclonale IgG > 7 g / dl ou IgA > 5g / dl - Chaines légère de l'Ig monoclonale urinaire détectée en électrophorèse > 12 g /24 h.

Table 2.1 – Classification Salmon-Durie.

2. La classification de système international de stadification : Révisé R-ISS, 2014

Les valeurs pronostiques basées sur trois critères (A, B,C) pour déterminer le stade :

- Les taux de Beta 2 –macroglobulinémie c'est un marqueur tumoral qui augmente au cours de MM.
- Le taux d'albuminémie : car au cours de MM le taux d'albumine est diminué et plus son taux est diminué plus le stade est avancé et plus sévère.

Stade	Critère	Survie médiane
Stade I	2 beta- micro globuline (B2m) < 3,5 mg / L et Albumine > 3,5 g / dl	62 mois
Stade II	2 beta- micro globuline < 3,5 mg / L et Albumine < 3,5 g / dl	45 mois
Stade III	2 beta- micro globuline > 5,5 mg / L	29 mois

Table 2.2– Classification R-ISS, 2014

Sous classification A et B

- Stade A : la fonction rénale non perturbée la créatinémie est normale.
- Stade B : avec insuffisance rénale la créatinémie ≥ 2 g/dl.

3. Classifications cytogénétiques et moléculaires :

Il existe plusieurs sous-types moléculaires de MM, dont chacun est associé à des aspects uniques de la maladie et à un pronostic différent. Il existe des anomalies primaires, et des anomalies secondaires survenant au cours de l'évolution du MM (ex : gain de (1q); del(1p); del(17p); del(13), mutations du RAS et translocations secondaires impliquant le Myc [82; 83]. Par exemple, le MM avec une translocation t(14 ;16) est souvent associé à un taux plus élevé des CLL et à un risque plus important d'insuffisance rénale.

- Hypercalcémie : biphosphonates (ils ont révolutionné la prise en charge de ces malades), hyperhydratation, corticothérapie, éventuellement thyrocalcitonine.
- Les infections : antibiothérapie ciblée sur les gram+, perfusions de gammaglobulines.
- L'anémie : transfusions et érythropoïétine recombinante.
- L'hyperviscosité : échanges plasmatiques.
- Traitement chirurgical d'une lésion osseuse menaçante ou compressive.
- Prévenir l'insuffisance rénale : hydratation alcaline, hypo-uricémiants, éviter les produits néphrotoxiques.
- Traiter l'insuffisance rénale : hémodialyse.

▪ **Spécifiques**

- La chimiothérapie conventionnelle associant alkeran et solupred a été longtemps la référence avec des résultats décevants tant en terme de réponse que de survie.
- L'autogreffe de cellules souches hématopoïétique précédée d'une chimiothérapie intensive a été introduite dans les années 90 chez les patients de moins de 65 ans. Cette stratégie a constitué un premier progrès considérable en démontrant que le MM est une maladie chimiosensible et surtout que la durée de réponse et la survie sont liées au niveau de réduction tumorale. Ce constat a changé l'approche thérapeutique jusque là limitée à une perspective palliative à court terme.
- Ces progrès ont été facilités par l'introduction à partir des années 2000 de molécules bioactives telles que thalidomide et dérivés (Revlimid), inhibiteur du protéasome (Velcade) et les multiples combinaisons qui en résultent.[85]

▪ **Résultats et indications**

- Chez les sujets de moins de 65 ans, le traitement comprend une première ligne basée sur l'utilisation de combinaison type Velcade + Dexaméthasone ou Revlimid + Dexaméthasone, complétée par une intensification par autogreffe de cellules souches hématopoïétiques, suivie ou non d'un traitement d'entretien.
- Chez les sujets plus âgés, le traitement de référence conventionnel = association melphalan + solupred +thalidomide. Dans cette indication, l'association Revlimid+Dexaméthasone est en cours d'évaluation.[86]

V -Surveillance

a. Objectifs et professionnels impliqués

Tout comme lors du démarrage du traitement, il est nécessaire de fixer des objectifs de suivi. Les principaux points de contrôle vont porter sur :

- La détection, le plus précocement possible, des effets indésirables provoqués par les traitements
- L'organisation des soins de support s'ils sont nécessaires.
- La détection de tout signe de reprise évolutive de la maladie.
- La surveillance de la qualité de vie.
- La réinsertion sociale et professionnelle des patients encore en activité.

La collaboration entre les différents professionnels de santé reste toujours aussi fondamentale. En effet, ils sont très nombreux à intervenir en fonction des complications développées chez le patient (hématologue, médecin spécialiste en transplantation de cellules souches, médecin généraliste, gériatre, oncologue médical et radiothérapeute, radiologue, pathologiste, anesthésiste, chirurgien orthopédique, neurochirurgien, rhumatologue, néphrologue, neurologue, cardiologue, stomatologue, dentiste, spécialistes des soins palliatifs et de la douleur, psychologue et assistant social...).

b. Examens réalisés dans le cadre d'un suivi

Le suivi d'un MM est particulier. Le risque de récurrence étant très important pour ce type d'hémopathie, le patient doit accepter que le suivi soit à vie. Des examens cliniques, sanguins, urinaires et radiologiques seront régulièrement réalisés dans ce but.

Il est inutile, après une électrophorèse des protéines sériques, de procéder systématiquement à une immunofixation. De même, le dosage pondéral des immunoglobulines n'a aucun intérêt pour le suivi car celui-ci est souvent sujet aux artefacts en cas d'immunoglobuline monoclonale.

Les dates des examens de suivi à réaliser sont déterminées en fonction de la classification du MM et de la réponse au traitement obtenue.

C. Gestion de l'anxiété et de la dépression engendrées par la pathologie cancéreuse.

Les périodes de diagnostic et de traitement sont souvent des moments difficiles à vivre et génèrent un grand stress pour les malades. Des études ont montré que près de 40% des patients atteints de cancers développent des symptômes de dépression ou d'anxiété.

En effet, il n'est pas rare que les changements physiques et/ou psychologiques n'affectent l'estime ou la vision de soi. Un changement de comportement de l'entourage (aussi bien de manière positive que négative) peut également aggraver le mal être du malade.

Les professionnels de la santé accompagnant les malades doivent être particulièrement vigilants, aux termes qu'ils emploient. Ils doivent également rechercher d'éventuels signes de dépression et expliquer aux patients quels sont les symptômes qui doivent l'amener à consulter.

Le malade doit parler à un professionnel de la santé s'il ressent au moins 5 des symptômes cités pendant plus de 2 semaines :

- Sentiment de tristesse, anxiété, d'irritabilité de nervosité et/ou de culpabilité.
- Sentiment de dévalorisation ou de désespoir.
- Changements dans les habitudes de sommeil tels que des difficultés à dormir ou un sommeil plus long que la normale.
- Modification de l'appétit avec une perte ou une prise de poids involontaire.
- Perte d'intérêt dans des activités plaisantes.
- Agitation ou manque d'énergie.
- Maux de tête (persistants ou récurrents) et troubles digestifs liés à l'anxiété.
- Difficultés à se concentrer, à se souvenir ou à prendre des décisions.
- Fatigue persistante et manque d'énergie.

- Changement d'état d'esprit dans le cadre professionnel.

- Des idées suicidaires.

La simple manifestation ou mention d'idées suicidaires doit immédiatement conduire le patient(ou son entourage) à solliciter l'aide d'un professionnel. [87]

Partie Pratique

I -Objectifs

Objectif de ce mémoire est de :

- Evaluer l'intérêt du dosage des CLL dans le diagnostic des MNS.
- Evaluer l'intérêt du dosage des CLL dans le suivi des MNS et dans l'évaluation de la réponse thérapeutique.

II- Patients et méthodes

A. Patients

Il s'agit d'une étude rétrospective descriptive et analytique incluant 133 patients atteints de MM répartis en 2 groupes , un groupe de MMS (126 cas) et l'autre de MNS (7 cas) colligés au service d'hématologie du Centre Anti Cancer (CAC) de BLIDA, de 14 Octobre 2019 au 31 Juillet 2020.

Nous avons procédé au recrutement des patients à partir des dossiers du laboratoire d'immunologie de l'UHU Hassiba Benbouali de Blida, dont les renseignements cliniques ont été complétés à partir des dossiers archivés au niveau du service d'hématologie du CAC de Blida.

Pour notre étude statistique on a utilisé le logiciel GraphPad Prism 6

1-Critères de sélection :

- **Critères d'inclusion :**

Nous avons retenus les patients répondant aux critères de diagnostic internationaux consensuels du MM et du MGUS [88] et ayant bénéficiés d'un suivi régulier à notre niveau. Les critères de diagnostic internationaux de ces deux entités sont résumés en **annexe 1**.

- **Critères d'exclusion :**

- Patients présentant un myélome indolent.
- Patients atteints de maladie de Waldenström.
- Patients présentant un Cm secondaire à : une hémopathie maligne (LLA, LLC, MH, LMNH) ou une maladie auto immune

2- Caractéristiques démographiques de la population étudiée :

2.1. Répartition selon l'âge au diagnostic :

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

	30-39	40-49	50-59	60-69	70-79	>80
TOT	3 (2,25%)	25(18,79%)	29(21,80%)	42(31,57%)	23(17,29%)	11 (8,27%)
MS	3 (2,25%)	21(16,66%)	27(21,42%)	41(33,33%)	23(18,25%)	11 (8,73%)
MNS	0	4(57,14%)	2 (28,57%)	1(14,28%)	0	0

Tableau 4: pourcentage de la répartition des patients MM selon l'âge.

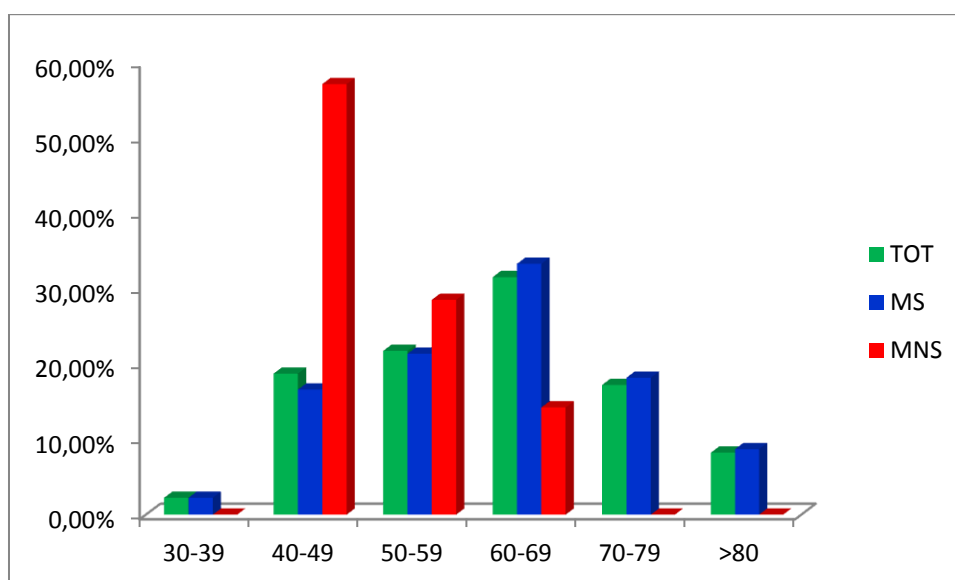


Figure10 : répartition des patients MM selon l'âge

Parmi les patients atteints de MM inclus dans l'étude, l'âge du diagnostic le plus représenté se situe entre 40 et 69 ans. Ils sont 72.16% à avoir un âge compris entre 40 et 69 ans (TOT), 71.41% (MS), 99.99% (MNS) lors du diagnostic. La moyenne d'âge est de 61.11 ans (TOT), 61.69 (MS), 50.71 (MNS).

2.2.Répartition selon le sexe :

	Total	MNS	MS
Féminin	57	3	54
Masculin	76	4	72
Total	133	7	126

Tableau 5 : répartition des patients MM selon le sexe

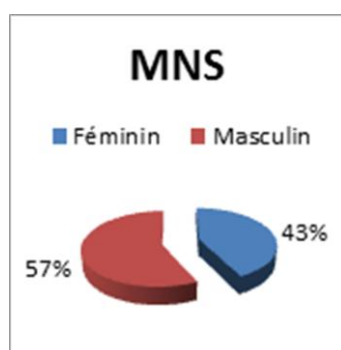


Figure 11 répartition des patients MM (MNS) selon le sexe

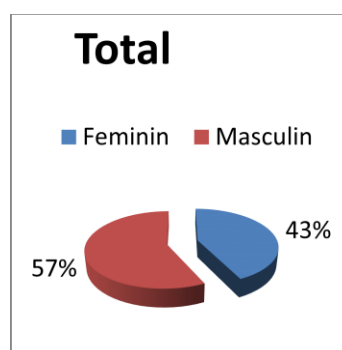


Figure 12 Répartition des patients MM (TOT) selon le sexe

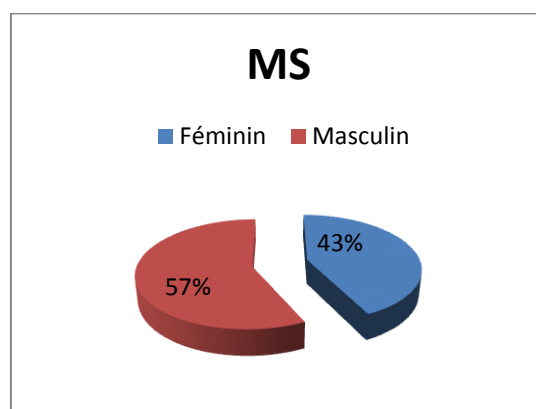


Figure 13 répartition des patients MM (MS) selon le sexe

Parmi les patients myélomateux sélectionnés, il y a une légère prédominance masculine, avec 57% d'hommes contre 43% de femmes. Le sex ratio est 57F/76H (TOT), 3F/4H(MNS) et 54F/72H (MS).

B. Matériels :

1. Matériel biologique :

- **Echantillon :**

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

2. Matériel non biologique :

- Automate d'électrophorèse et d'IFx **SAS1/SAS2 Helena**®.
- Automate **BN Prospec**® pour la néphélométrie laser.
- Automate pour le dosage des CLL **SPA Plus**® de **Binding site**® (voir annexe 4)

C. Méthodes :

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 5 fractions : albumine, α_1 globuline, α_2 globuline, β 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.

2. L'immunofixation :

- **Principe :**

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

- La confirmation de la clonalité de l'EPS.
- L'identification d'une Igm dans le sérum.
- Détection avec identification des PBJ dans les urines.

3. La néphélométrie laser :

- **Principe :**

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

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

4. Dosage des chaînes légères libres (Freelite®) :

Le dosage des CLL a été réalisé par turbidimétrie sur l'automate **SPAPLUS** de **Binding site**®, en utilisant des anticorps polyclonaux dirigés spécifiquement contre la partie cachée des CLL d'Ig.

- **Principe :**

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

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

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

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

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

- **Protocole : Voir annexe 2.**

5. Autres paramètres et données clinico-biologiques :

Pour chaque patient, diverses données clinico-biologiques pertinentes ont été collectées(**voir annexe 3**), à savoir :

- L'âge et le sexe du patient ;
- La plasmocytose médullaire ;
- La présence ou l'absence de lésions osseuses ;
- Les paramètres biochimiques : l'albuminémie, la calcémie, la créatininémie ;
- Le taux d'hémoglobine ;
- La recherche d'un syndrome infectieux ;
- La survie globale.

III. Résultats

1. Répartition des patients du MM selon l'âge :

	TOT	MNS	MS	P
Mediane	61	46	63	
Moyenne	61,11	50,71	61,69	0,0164
Ecart type	12,39	9,34	12,31	
Age extrême	31 -89	41-64	31-89	
Sex ratio	76H/57F	4H/3F	72H/54F	/

Tableau 6: répartition des patients MM selon l'âge

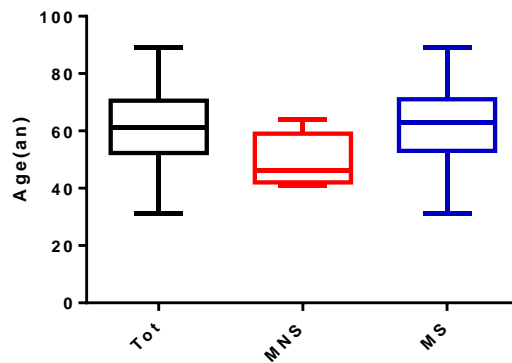


Figure 14: comparaison entre l'âge au diagnostic (TOT , MNS ,MS)

Il y'a une différence significative entre l'âge moyen des groupes TOT, MNS et MS avec les moyennes respectives (61.66 , 50.71, 61.69 , P=0.0164) . (voir tableau 6)

2. Répartition des patients MM selon le taux d'hémoglobine

Tableau 7 : répartition des patients MM selon le taux d'hémoglobine

	MNS	MS	P
MEDIANE	10	8,90	
MOYENNE	9,45	9,07	0,66
ECART TYPE	2,61	2,26	
HB EXTREME	5,6-13	3,9-14,10	
SEX RATIO	3F/4H	54F/72H	
Pourcentage	14.28%(normal) 85.7% (anormal)	8.84% (normal) 91.15%(anormal)	

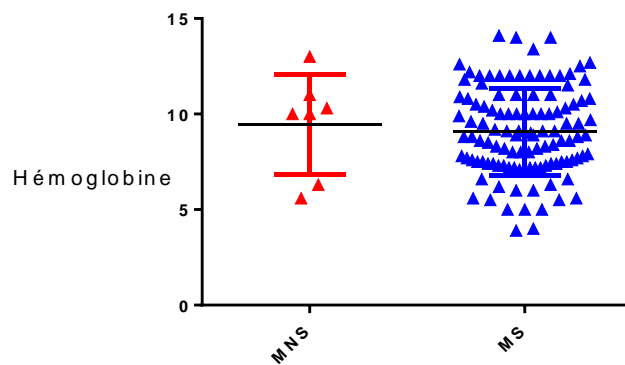


Figure 15: répartition des patients MM selon le taux d'hémoglobine

Il y'a pas une différence significative entre l'Hb des groupes MNS et MS avec les moyennes respectives (9.45 vs 9.07 , P=0.66) . (voir tableau 7).

3. Répartition des patients MM selon la créatininémie

	MNS	MS	P
MEDIANE	11	11	
MOYENNE	13,86	18,23	0,70
ECART TYPE	7,81	17,73	
CREAT EXTREME	8-29	5-89	
SEX RATIO	3F/4H	54F/72H	
Pourcentage (%)	0(normal), 100%(anormal)	3.83%(normal) , 96.46%(anormal)	

Tableau 8 : répartition des patients MM selon le taux de créatininémie

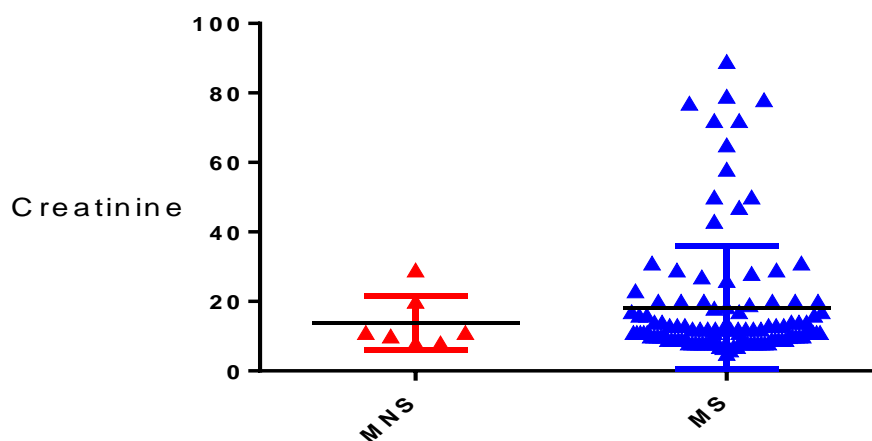


Figure 16 : répartition des patients MM selon le taux de créatininémie

Il y'a pas une différence significative entre le taux de créatininémie des groupes MNS et MS avec les moyennes respectives (13.86 vs 18.23 , P=0.70) . (voir tableau 8)

4. Répartition des patients MM selon l'urée

Tableau 9 : répartition des patients MM selon le taux d'urée

	MNS	MS	P
MEDIANNE	0,59	0,41	
MOYENNE	0,54	0,57	0,84
ECART TYPE	0,24	0,45	
UREE EXTREME	0,27-0,82	0,19-2,55	
SEX RATIO	3F/4H	54F/72H	

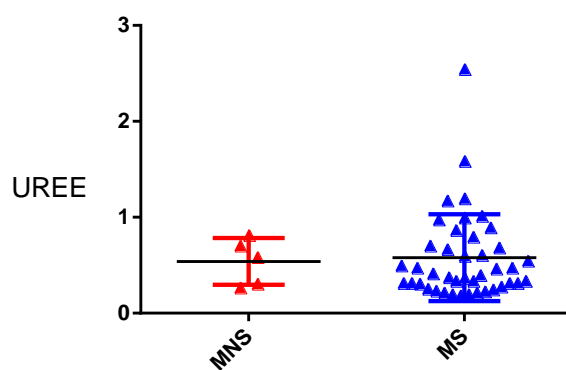


Figure 17 : répartition des patients MM selon le taux d'urée

Il y'a pas une différence significative entre le taux d'urée des groupes MNS et MS avec les moyennes respectives (0.54 vs 0.57 , P=0.84) . (voir tableau 9)

5. Répartition des patients MM selon la calcémie

	MNS	MS	P
MEDIANE	100	95	
MOYENNE	101,1	96,41	
ECART TYPE	12,21	17,14	0,27
CALCEMIE EXTREME	83-115	9,4-197	
SEX RATIO	3F/4H	54F/72H	
Pourcentage (%)	40% (normal) ,60%(anormal)	79.74%(normal) 20.25% (anormal)	

Tableau 10 : répartition des patients MM selon le taux de calcémie

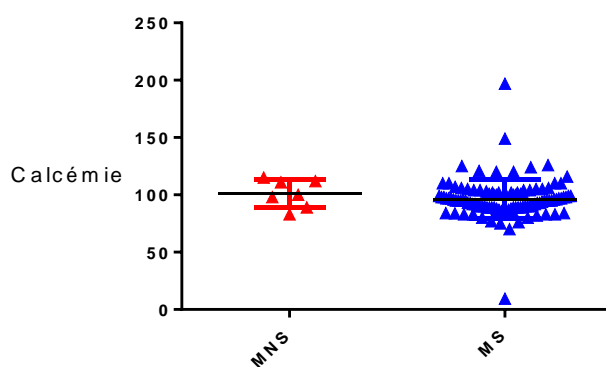


Figure 18: répartition des patients MM selon le taux de calcémie

Il y'a pas une différence significative entre le taux de calcémie des groupes MNS et MS avec les moyennes respectives (101.1 vs 96.41 , P=0.27) . (voir tableau 10)

6. Répartition des patients selon LDH

	MNS	MS	P
MEDIANE	354	292,5	
Répartition des patients MM selon LDH	358,5	344,6	0,47
MOYENNE			
ECART TYPE	118,9	189,4	
LDH EXTREME	239-567	162-1199	
SEX RATIO	3F/4H	54F/72H	

Tableau 11 : répartition des patients MM selon le taux de LDH

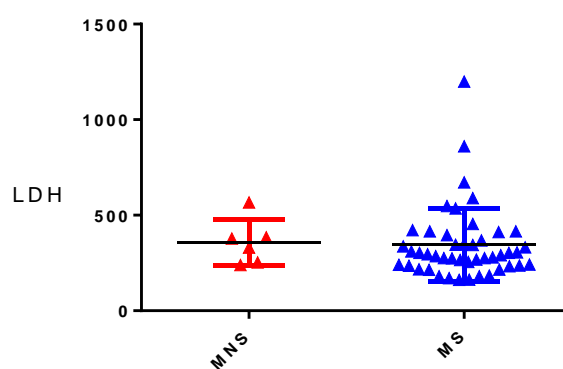


Figure 19: répartition des patients MM selon le taux de LDH

Il y'a pas une différence significative entre le taux de LDH des groupes MNS et MS avec les moyennes respectives (358.5 vs 344.6 , P=0.47) . (voir tableau 11)

1. Répartition des patients MM selon la prothrombine

	MNS	MS	P
MEDIANE	67,50	92	
MOYENNE	69,33	93,57	0,003
ECART TYPE	11,91	20,08	
PROTROMBINE EXTREME	56-87	55-137	
SEX RATIO	3F/4H	54F/72H	

Tableau 12 : répartition des patients MM selon le taux de prothrombine

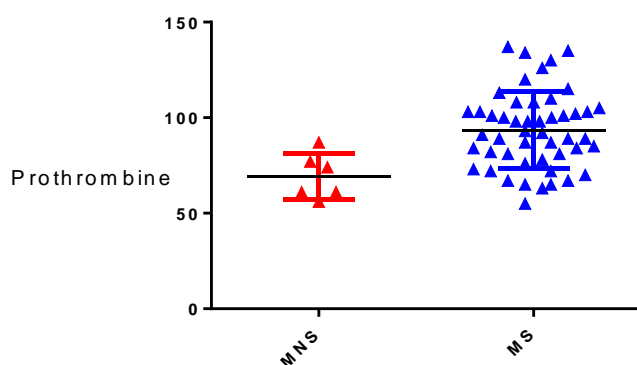


Figure 20: répartition des patients MM selon le taux de prothrombine

Il y'a une différence significative entre le taux de PT des groupes MNS et MS avec les moyennes respectives (69.33 vs 93.57 , P=0.003) . (voir tableau 12)

2. Répartition des patients MM selon le rapport kappa/lambda

	MNS	MS	P
RK/L Normal	01(14.28%)	8(15.68%)	1
RK/L Anormal	06(85.71%)	43(84.31%)	
Moyenne	0.77	212.1	

Tableau 13 : répartition des patients MM selon le rapport k/L

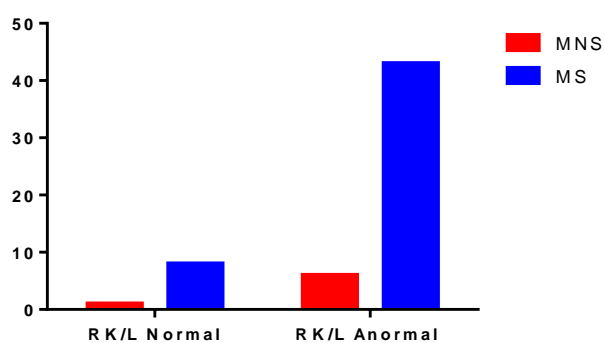


Figure 21: répartition des patients MM selon le rapport k/L

Il y'a pas une différence significative entre le RK/L des groupes MNS et MS avec les moyennes respectives (0.77 vs 212.1 , P=1) . (voir tableau 13)

3. Répartition des patients MM selon le premier taux de la concentration du CM

	MNS	MS	P
MEDIANE	10,50	35	
MOYENNE	10,50	35,27	0,017
ECART TYPE	3,53	17,28	
TCM1 EXTREME	8-13	7,3-78	
SEX RATIO	3F/4H	54F/72H	

Tableau14 : répartition des patients MM selon TCM1

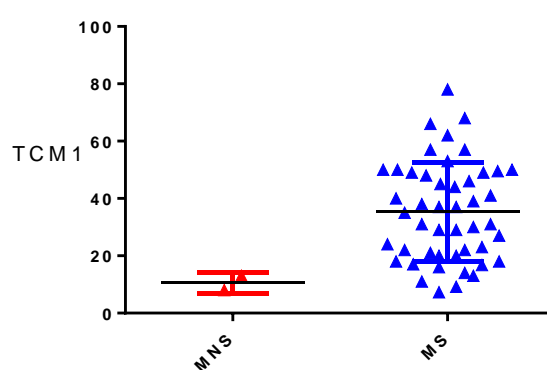


Figure 22: répartition des patients MM selon TCM1

Il y'a une différence significative entre les TCM1 des groupes MNS et MS avec les moyennes respectives (10.50 vs 35.27 , P=0.017) . (voir tableau 14)

4. Répartition des patients MM selon la PBJ1

	MNS	MS	P
PBJ ₁ +	06(100%)	64(90.14%)	1
PBJ ₁ -	00	07(9.85%)	

Tableau 15 : répartition des patients MM selon PBJ1

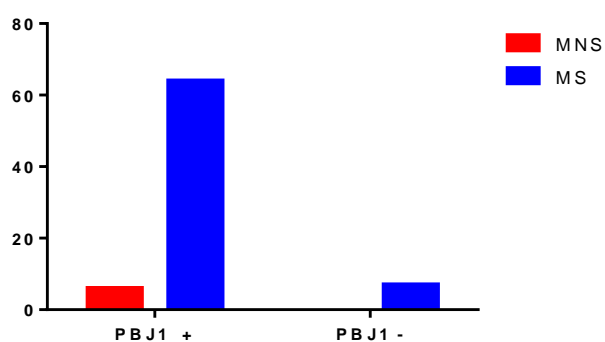


Figure 23: répartition des patients MM selon PBJ1

Il y'a pas une différence significative entre la PBJ1 des groupes MNS et MS ($P=1$) . (voir tableau 15).

5. Répartition des patients MM selon la PBJ2

	MNS	MS	P
PBJ ₂ +	03(100%)	08(88.88%)	01
PBJ ₂ -	00	01(11.11%)	

Tableau 16 : répartition des patients MM selon PBJ2

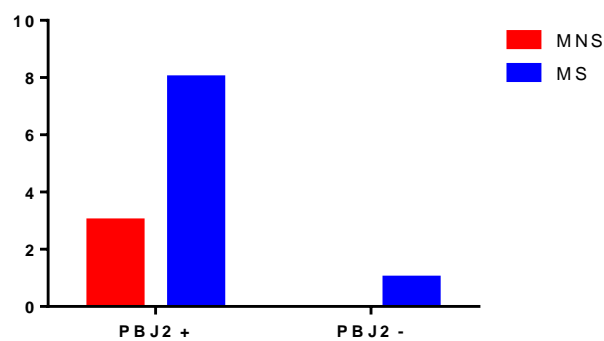


Figure 24 répartition des patients MM selon PBJ2

Il y'a pas une différence significative entre la PBJ2 des groupes MNS et MS ($P=1$) . (voir tableau 16)

6. Répartition des patients MM selon la CRP

	MNS	MS	P
CRP Normal	04(66.66%)	27(51.92%)	0,67
CRP anormal	02(33.33%)	25(48.07%)	
Moyenne	4	21.76	

Tableau 17 : répartition des patients MM selon CRP

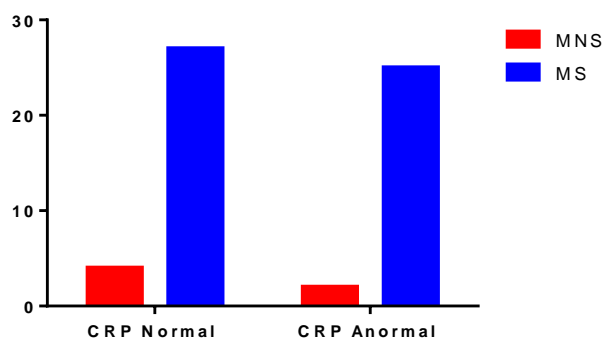


Figure 25 répartition des patients MM selon CRP

Il y'a pas une différence significative entre la CRP des groupes MNS et MS ($P=0.67$) . (voir tableau 17)

7. Répartition des patients MM selon l'albumine

	MNS	MS	P
MEDIANE	39	35	
MOYENNE	38,19	33,63	0,16
ECART TYPE	8,81	8,51	
ALBUMINE EXTREME	23-47,80	10-55	
SEX RATIO	3F/4H	54F/72H	

Tableau 18 : répartition des patients MM selon l'albumine

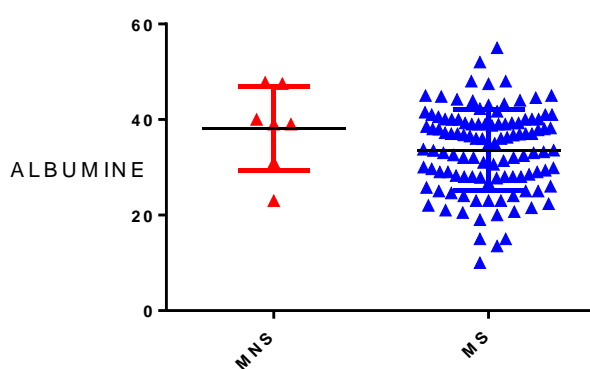


Figure 26 : répartition des patients MM selon l'albumine

Il y'a pas une différence significative entre l'Alb des groupes MNS et MS avec les moyennes respectives (38.19 vs 33.63 , P=0.16) . (voir tableau 18)

8. Répartition des patients MM selon la Beta 2 microglobuline

	MNS	MS	P
MEDIANE	10,80	5,83	
MOYENNE	9,03	11,22	0,64
ECART TYPE	4,19	14,81	
B₂M EXTREME	2,97-13,60	1,77-86,60	
SEX RATIO	3F/4H	54F/72H	
Pourcentage	0 (normal) 100% (anormal)	7.37% (normal) 92.62%(anormal)	

Tableau19 : répartition des patients MM selon B2m

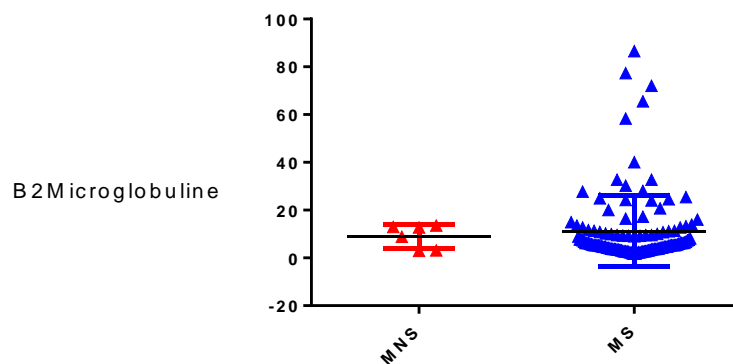


Figure27 répartition des patients MM selon B2m

Il y'a pas une différence significative entre B2m des groupes MNS et MS avec les moyennes respectives (9.03 vs 11.22 , P=0.64) . (voir tableau 19)

9. Répartition des patients MM selon TRF

	MNS	MS	P
MEDIANE	2,10	1,89	
MOYENNE	2,09	1,86	0,41
ECART TYPE	0,48	0,52	
TRF EXTREME	1,53-2,64	0,69-2,68	
SEX RATIO	3F/4H	54F/72H	

Tableau 20 : répartition des patients MM selon TRF

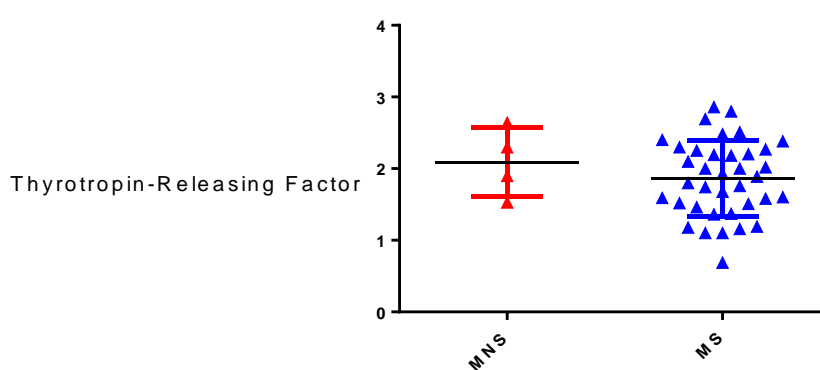


Figure 28 répartition des patients MM selon TRF

Il y'a pas une différence significative entre TRF des groupes MNS et MS avec les moyennes respectives (2.09 vs 1.86 , P=0.41) . (voir tableau 20)

10. Répartition des patients MM selon la C3

	MNS	MS	P
MEDIANE	1,48	1,43	
MOYENNE	1,38	1,41	0,95
ECART TYPE	0,57	0,48	
C₃ EXTREME	0,60-1,97	0,27-2,53	
SEX RATIO	3F/4H	54F/72H	

Tableau 21 : répartition des patients MM selon C3

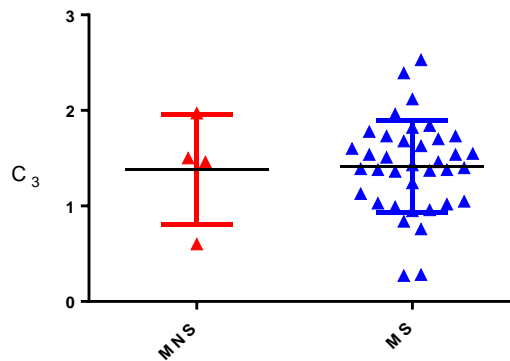


Figure 29 répartition des patients MM selon C3

Il y'a pas une différence significative entre C3 des groupes MNS et MS avec les moyennes respectives (1.38 vs 1.41 , P=0.95) . (voir tableau 21)

11. Répartition des patients MM selon C4

	MNS	MS	P
MEDIANE	0,33	0,32	
MOYENNE	0,41	0,35	0,71
ECART TYPE	0,23	0,24	
C₄ EXTREME	0,24-0,75	0,06-1,22	
SEX RATIO	3F/4H	54F/72H	

Tableau 22 : répartition des patients MM selon C4

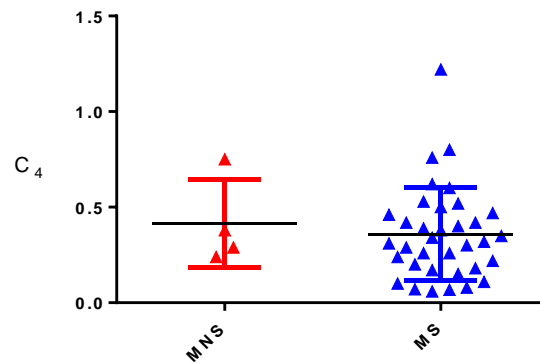


Figure 30 répartition des patients MM selon C4

Il y'a pas une différence significative entre C4 des groupes MNS et MS avec les moyennes respectives (0.41 vs 0.35 , P=0.71) . (voir tableau 22)

12. Répartition des patients MM selon l'A₂M

	MNS	MS	P
MEDIANE	1,43	1,72	
MOYENNE	1,79	1,74	0,87
ECART TYPE	0,91	0,66	
A₂M EXTREME	1,12-2,84	0,52-2,96	
SEX RATIO	3F/4H	54F/72H	

Tableau 23 :répartition des patients MM selon l'A₂M

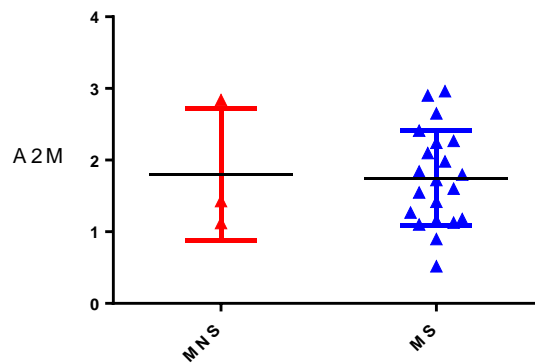


Figure 31 répartition des patients MM selon A2M

Il y'a pas une différence significative entre A₂M des groupes MNS et MS avec les moyennes respectives (1.79 vs 1.74 , P=0.87) . (voir tableau 23)

13. Répartition des patients MM selon l'Haptoglobine

	MNS	MS	P
MEDIANE	1,52	1,57	
MOYENNE	1,26	1,67	0,55
ECART TYPE	0,79	0,78	
HPT EXTREME	0,1-1,9	0,29-4,41	
SEX RATIO	3F/4H	54F/72H	

Tableau 24 :répartition des patients MM selon l'Haptoglobine

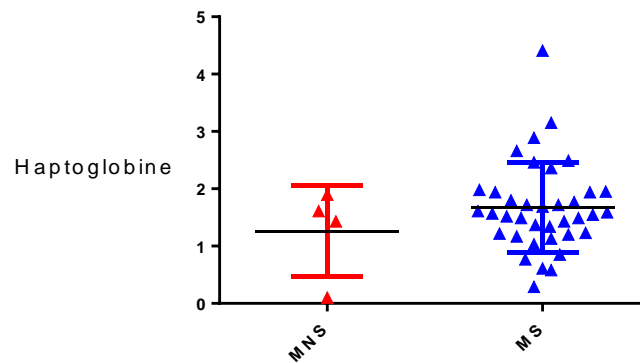


Figure 32 répartition des patients MM selon l'Haptoglobine

Il y'a pas une différence significative entre HPT des groupes MNS et MS avec les moyennes respectives (1.26 vs 1.67 , P=0.55) . (voir tableau 24)

14. Répartition des patients MM selon l'Orosomucoïde

	MNS	MS	P
MEDIANE	1,03	1,01	
MOYENNE	1,02	2,65	0,72
ECART TYPE	0,35	9,15	
ORO EXTREME	0,58-1,45	0,59-56	
SEX RATIO	3F/4H	54F/72H	

Tableau 25: répartition des patients MM selon l'Orosomucoïde

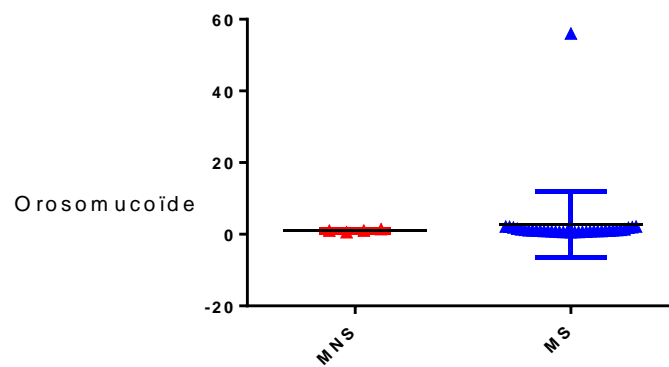


Figure 33 répartition des patients MM selon l'Orosomucoïde

Il y'a pas une différence significative entre l'ORO des groupes MNS et MS avec les moyennes respectives (1.02 vs 2.65 , P=0.72) . (voir tableau 25)

15. Répartition des patients MM selon la Longueur Fémorale

	MNS	MS	P
MEDIANE	1029	35	
MOYENNE	914,7	347	0,04
ECART TYPE	815,3	604,3	
LF EXTREME	41-1650	6,76-1890	
SEX RATIO	3F/4H	54F/72H	

Tableau 26:répartition des patients MM selon la longueur fémorale

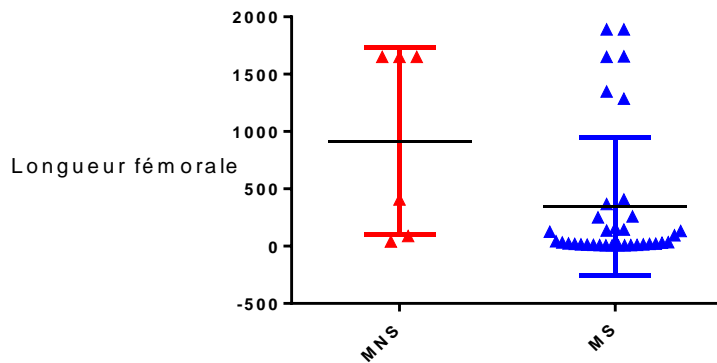


Figure 34répartition des patients MM selon la longueur fémorale

Il y'a une différence significative entre la LF des groupes MNS et MS avec les moyennes respectives (914.7 vs 347 , P=0.04) . (voir tableau 26)

16. Répartition des patients MM selon RKL

	MNS	MS	P
MEDIENE	0,06	1,02	
MOYENNE	0,20	18,59	0,05
ECART TYPE	0,35	45,79	
RKL EXTREME	0,003-0,92	0,006-236	
SEX RATIO	3F/4H	54F/72H	

Tableau 27 : répartition des patients MM selon le 2^{ème}RKL

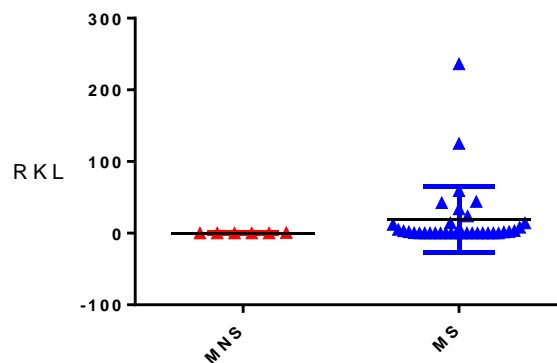


Figure 35 répartition des patients MM selon le 2^{ème}RKL

Il y'a pas une différence significative entre RKL des groupes MNS et MS avec les moyennes respectives (0.20 vs 18.59 , P=0.05) . (voir tableau 27)

17. Répartition des patients MM selon la douleur osseuse

	MNS	MS	P
Douleur osseuse +	06(100%)	37(71.15%)	0,32
Douleur osseuse -	00	15(28.84%)	

Tableau 28: répartition des patients MMS selon la présence ou non de douleurs osseuses

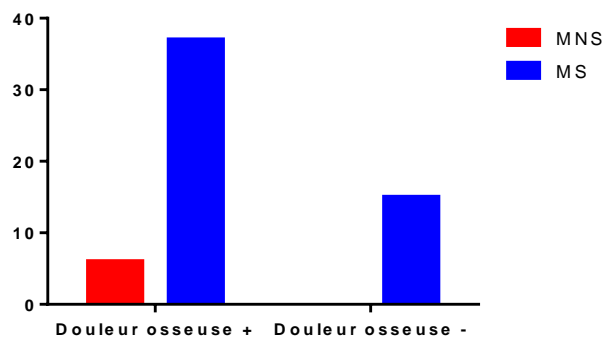


Figure 36 répartition des patients MM selon la présence ou non de douleurs osseuses

Il y'a pas de différence significative entre les deux groupes MNS et MS en terme de douleurs osseuses (P=0 .32) (voir tableau 28) .

18. Répartition des patients MM selon les lésions radiologiques

	MNS	MS	P
Lésion radiologique +	05	40	01
Lésion radiologique -	00	03	

Tableau 29 : répartition des patients MM selon la présence ou non de lésions radiologiques

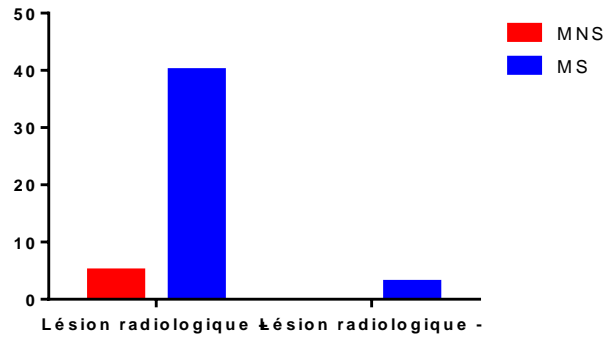


Figure 37 répartition des patients MM selon la présence ou non de lésions radiologiques

Il ya pas de différence significative entre les deux groupes MNS et MS en terme de lésions radiologiques (P=1) (voir tableau 29)

19. Répartition des patients MM selon le devenir actuel

	Décédés	Vivants
MNS	1	5
MS	26	24

Tableau 30 : répartition des patients MM selon leur devenir actuel

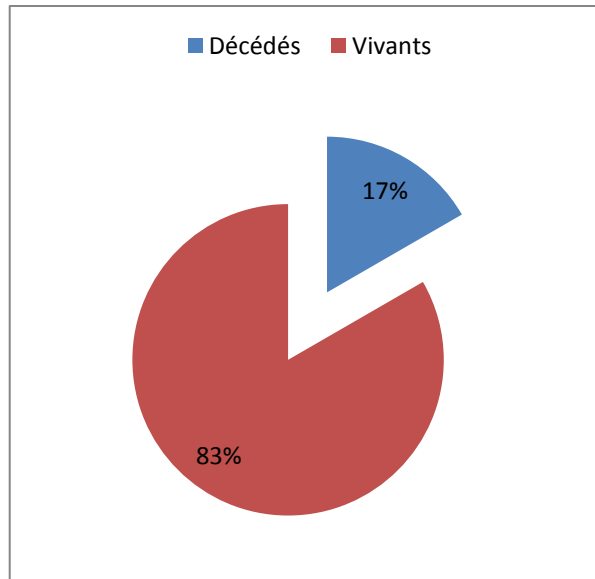


Figure 38 répartition des patients MNS selon leur devenir actuel

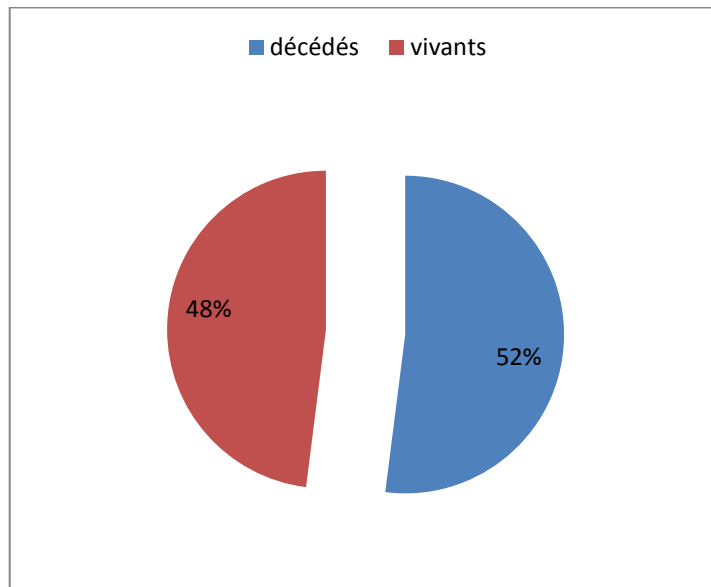


Figure 39 répartition des patients MS selon leur devenir actuel

Le MM est de mauvais pronostic dans la majorité des cas

20. Répartition des patients MM selon la survie

Mois	1-13	14-26	27-39	>39
MNS	2	2	3	/
MS	48	31	15	4

Tableau 31: répartition des patients MM selon la survie

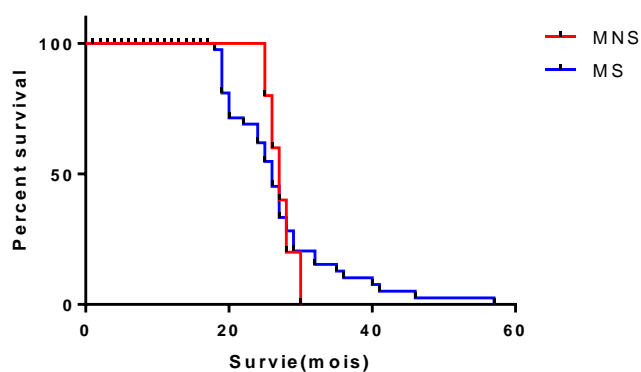


Figure 40 répartition des patients MM selon la survie

La majorité des patients MNS et MS ne dépassent pas 39 mois de survie , mais la survie s'améliore avec l'adaptation de nouvelles molécules thérapeutiques.

IV. Discussion

En premier lieu, la médiane d'âge au diagnostic de nos patients MM en gros était de 61 ans en faisant une étude détaillée on a trouvé que les patients atteints de MNS leur médiane d'âge est de 46 ans et en ce qui concerne les MS leur médiane est de 63 ans ,ces résultats sont tout à fait concordants avec ceux de la littérature [15] .

En comparaison avec la situation épidémiologique en Algérie, où la moyenne d'âge de MM est de 61 ans avec un pic de fréquence sur la tranche de 60-70 ans[89]. Le MNS présente une moyenne d'âge de 50,71 ans avec un pic de fréquence sur la tranche 50-70ans , et le MS une moyenne d'âge de 61,69 ans avec un pic de fréquence sur la tranche 60-70 ans , Ces résultats prouvent bien que le MM est une pathologie du sujet âgé.

Le sex-ratio de notre étude (1,4/1) montre une légère prédominance masculine pour le MM. Ce résultat concorde avec ceux trouvés dans les études publiées sur le MM, qui rapportent un sex ratio de 1.5 /1[90].

Concernant la stratification des patients selon l'ISS, les pourcentages de patients obtenus sont difficilement comparables avec ceux retrouvés dans la littérature, ces derniers sont d'ailleurs très hétérogènes. En effet, la répartition des patients selon les critères de classification de l'ISS dépend du stade de la maladie au moment du diagnostic, alors que pour les différentes études il s'agit du stade lors du recrutement. Ce pourcentage varie notamment selon les critères d'inclusion et les objectifs de l'étude[91].

Selon les séries, plus de 13% des patients présentent au diagnostic du MM une hypercalcémie (calcémie > 110 mg/l) [92]. Le pourcentage de notre étude pour le MS est de 20,25% et pour le MNS est de 60% . Il existe une concordance avec la littérature.

Près de 50% de l'effectif myélomateux est concerné par une atteinte de la fonction rénale [34], objectivée par une créatininémie supérieure à la norme définie par l'IMWG (> 20mg/L).

Les pourcentages de notre étude montre que 96,46% des patients avec un MS et que tous les patients avec un MNS (100%) ont une créatinémie supérieur à la norme, Ce chiffre est en accord avec ceux rapportés par l'étude de Kyle & al. (19%)[93].

La PBJ dans les résultats normaux n'existe pas. Dans notre étude il a été observé chez tous les patients atteints de MNS (100%), et elle était de 90,14% pour la PBJ₁ et 88,88% pour la PBJ₂. La présence d'une protéinurie de Bence Jones est un argument en faveur d'un diagnostic de myélome.

L'anémie est présente chez la moitié des patients et peut être révélatrice du myélome[39], en outre les études effectuées sur les personnes atteintes de MS sont 91,15% et pour les patients avec MNS 85,7%, résultat concordant avec la littérature.

La moyenne d'albuminémie retrouvée dans le groupe des patients MM était identique à celle retrouvée dans la littérature, c'est-à-dire 36 g/l [94]

La moyenne du taux de CRP pour les patients MS est 21,76mg/l est élevée et pour le MNS est de 4mg/l (échantillon peu représentatif), ceci peut être expliqué par la présence de syndromes inflammatoires non liés à une GM.

Les bilans radiographiques standards ont révélés des atteintes osseuses 95%, pour tous les patients à MNS (100%) et dans 93,02% à MS, des douleurs osseuses ont été observées chez tous les patients à MNS et de 71,15% à MS. Cette divergence peut être expliquée par le diagnostic de la plupart des patients à un stade avancé.

La β_2m est supérieur à 2,64 mg/l (valeur seuil de l'ISS) dans tous les patients à MNS et de 92,62% de la population étudiée.

Le rapport κ/λ était perturbé chez 85,71% à MNS et à 84,31% pour MS de notre étude, ce qui est approximatif à la valeur de 95% rapportée dans la littérature [95]

V. Conclusion

Le Myélome multiple est la pathologie la plus fréquente parmi les gammopathies monoclonales malignes. C'est une pathologie du sujet âgé, à légère prédominance masculine.

Dans le cadre du travail que venons de présenter, nous nous sommes focalisé sur l'étude du dosage des CLL. Malgré un effectif peu représentatif et une durée de suivi trop réduite pour disposer de données justes sur une éventuelle évolution maligne des patients MGUS, l'analyse de nos résultats combinée à celle des études publiées dans la littérature nous ont permis d'acquérir une idée plus précise sur la place du dosage des CLL sériques dans le diagnostic et suivi des patients atteints de MM et du MGUS.

A l'issue de notre étude, nous pensons que la diversité des manifestations cliniques et biologiques fait du MM une affection multidisciplinaire, ce qui implique une collaboration étroite entre biologistes et cliniciens pour une meilleure prise en charge. Des études multicentriques permettraient donc une meilleure analyse de cette pathologie.

Notre étude a révélé que les patients atteints de myélome multiple acceptent les interventions médicales qui leur sont proposées. Ils exprimaient leur satisfaction générale à l'égard des soins physiques qu'ils reçoivent. En revanche, dans la présente étude, leurs réponses indiquaient que leurs besoins primaires sont de nature émotionnelle et psychosociale.

L'apparition du dosage des CLLs a révolutionné la prise en charge des patients atteints de MM. Les principales indications du dosage en pathologie hématologique restent le diagnostic et le suivi du myélome, le diagnostic des GMSI, et le suivi de la réponse thérapeutique. Sur les trois tests disponibles à ce jour, seul le test Freelite® a validé l'ensemble de ces résultats. S'il est utilisé dans les indications correctes, le dosage des CLLs apporte ainsi une information permettant de modifier la prise en charge des malades. Progressivement, le dosage des CLLs voit ses indications s'élargir, notamment dans les pathologies non tumorales, et peut être prochainement d'autres pathologies auto-immunes comme le lupus, avec un intérêt particulier porté à l'évaluation de la réponse au rituximab. Néanmoins le niveau de preuve dans les maladies auto-immunes reste assez faible

et nécessite une meilleure évaluation afin de cerner les situations dans lesquelles ce dosage pourrait apporter une information modifiant la prise en charge des malades.

Malgré le manque de corrélation avec certains marqueurs biologiques, le rapport κ/λ est un bon reflet de la prolifération monoclonale. Il peut être considéré comme un marqueur d'activité proliférative dans les GM. De plus il pourrait représenter un outil de suivi plus performant du fait de la demi-vie très courte des CLL.

VI.Perspectives :

Le traitement du MM a beaucoup évolué cette dernière décennie notamment grâce à l'avènement des nouveaux agents thérapeutiques: thalidomide puis bortezomib et lenalidomide ce qui a permis d'améliorer la survie des patients. Toutefois, les vastes possibilités d'associations de ces molécules et de chronologie de leur administration ont créé des différences dans l'approche du traitement du MM.

*Références
bibliographiques*

- 1.(Amigorena.,2012).
- 2.(Mseddi-Hdiji et al.,2005).
- 3.(MseddiHdiji et al.,2005, Decaux.,2007).
- 4.(Rivier, 2012).
- 5.(Swerdlow & al. 2008).
- 6.(Kyle & al, 2002).
- 7.(Kyle & al, 2006).
- 8.(Dispenzieri & al, 2010).
- 9.(Landgren & al, 2009).
- 10.(Kyle & al, 2007).
11. Steven Le Gouill,
Le myélome multiple, Intergroupe Francophone du Myélome, collection FMC, 2009.
12. Kyle RA
History of multiple myeloma .2009
- 13.Cairol A, Duchosal MA.CHU Vaudois. Myélome multiple diagnostic et perspectives
thérapeutiques. Forum Med Suisse. 2013 ; 13(38) :746
51.Disponible :<http://doi.org/10.4414/fms.2013.01586>
- 14.Survie attendue des patients atteints des cancers en France : état des lieux » ; INCa ; avril
2010. Disponible : <http://www.e-cancer.fr/toutes-les-actualites/360/4211-survie-des-patientsatteints-decancers-en-france-linca-dresse-un-etat-des-lieux>
- 15.Zouaoui Z, El Mestari A, Taleb M, Touhami H, Merabet R, Bekadja MA et al. Myélome
Multiple du sujet âgé. Etude multicentrique de l'ouest Algérien. Revue Algérienne de
l'hématologie[en ligne].Décembre2015 ; n°10-11 :p77.disponible
:<https://www.hematologiedz.com/online>
- 16.Benselama A. Détection du myélome par électrophorèse de protéines sériques dans
l'ouest
algérien [mémoire de master].Oran : Université d'Oran ,2010 ;

disponible :https://www.memoireonline.com/01/14/8402/m_Detection-du-myelome-parelectrophorese-de-proteines-seriques-dans-l-ouest-algerien2.html

17. Pr Christian Berthou Myélome multiple, 6 décembre 2004.
file:///L:/MM/Mylomemultiple.htm

18. El Mezouar I Myélome multiple (à propos de 58 cas). Thèse de Médecine N°060/2010 : 199 p.

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

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

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

22. Item n° 166 : Diagnostiquer un myélome multiple des os.166_Myelome_multiple_os

23. Nicola Guitiani, New insight in the pathophysiology of multiple myeloma bone lesions, Hématologie, vol 14, n°3, Mai-Juin 2008.

24. Serraj K, Hamaz S, Alaoui H, Keller O, Morot R, Andrès E. Traitement du myélome multiple : actualités et perspectives. *mt*2015 ; 21 (4) :268-76 doi:10.1684/met.2015.0505

25. PR. Chaïm Shustik, Myélome Canada guide patients 2017.

26. Cathébras P. Asthénie. In Encycl Méd Chir, Encyclopédie Pratique de Médecine. Paris: Elsevier; 1998.

27. Stoppa AM, Laffage M, Blaise D. Myélome multiple des os (166) Marseille : Faculté de Médecine; 2011.

- 28.** Lise MORLON ,Intérêt de l'immunophénotypage plasmocytaire dans le myélome multiple 2010, FACULTE DE PHARMACIE, UNIVERSITE HENRI POINCARE - NANCY I
- 29.** D Bouscary,C Roux,P Ravaud, « Myélome multiple:manifestations cliniques », Encycl Méd Chir., 2003.
- 30.** Facon T., Yakoub-Agha I., Leleu X. Myélome multiple. *Encyclopédie Médico-Chirurgicale*. s.l. : Editions Scientifiques et Médicales Elsevier, 2003.
- 31.** *Item 166 : Myélome multiple*. [Support de cours] Université Médicale virtuelle francophone : Collège français des Enseignants en Rhumatologie, 2010.
- 32.** Arnulf Bertrand. *La Revue du Praticien VOL.63 : Myélome multiple des os*. Janvier 2013.
- 33.** La Lettre du Rhumatologue - n° 343 - juin 2008
- 34.** Lise MORLON ,Intérêt de l'immunophénotypage plasmocytaire dans le myélome multiple 2010, FACULTE DE PHARMACIE, UNIVERSITE HENRI POINCARE - NANCY I
- 35.** Nelson Leung.Treating myeloma cast nephropathy without treating myeloma. *The Journal Of Clinical Investigation*. [En ligne] 01 mai 2012. [Citation : 15 avril 2016.] <http://www.jci.org/articles/view/63248/figure/2>. 1558-8238.
- 36.** Caroline Poulton. Glomerular Disease .*Division of nephrology and hypertension*. [En ligne] [Citation : 15 avril 2016.] <http://unckidneycenter.org/kidneyhealthlibrary/glomerular-disease>.
- 37.** A. Vital,
« Paraproteinemic neuropathies », *Brain Pathol.*, vol. 11, no 4, p. 399– 407, 2001.
- 38.** S. Manier et X. Leleu,
« Myélome multiple : diagnostic clinique et perspective de traitement. Recommandations de l'International Myeloma Working Group (IMWG) », *Immuno-Anal. Biol. Spéc.*, vol. 26, no 3, p. 125-136, juin2011.
- 39.** F. Silvestris, P. Cafforio, M. Tucci, et F. Dammacco,

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

40. Uprichard J., Perry DJ.et al.,
Factor X deficiency.Blood 2002; 16: 97-

41. Choufani EB et al.

Acquired factor X deficiency in patients with amyloid light-chain amyloidosis: incidence, bleeding manifestations, and response to high-dose chemotherapy. Blood 2001; 97:1885-1887.

42.Lise MORLON ,

Intérêt de l'immunophénotypage plasmocytaire dans le myélome multiple 2010, FACULTE DE PHARMACIE, UNIVERSITE HENRI POINCARE - NANCY I

43. COFER, Collège Français des Enseignants en Rhumatologie. Cofer. [Online].: Université Médicale Virtuelle Francophone; 2010-2011 [cited 2016 Mar 22. Available from:

<http://www.lecofer.org/index.php?rub=2cycle&ssrub=items>.

44. Stoppa AM, Laffage M, Blaise D. Myélome multiple des os (166) Marseille : Faculté de Médecine; 2011.

45. D. Bordessoule. *Certificat d'Hématologie, objectif ECN n°166 : Myelome multiple*. Université de Limoges : s.n., 2013.

46. Facon T., Yakoub-Agha I., Leleu X. Myélome multiple. *Encyclopédie Médico-Chirurgicale*. s.l. : Editions Scientifiques et Médicales Elsevier, 2003.

47. S. Manier, X. Leleu.Immuno-analyse et biologie spécialisée. *Myélome multiple : diagnostic clinique et perspective de traitement. Recommandations de l'International Myeloma Working Group (IMWG)*. s.l. : Elsevier Masson, 2011.

48. 44emeColloque National des Biologistes des Hôpitaux 23-25septembre2015 -NANTES

49. Kyle RA, Gertz MA, Witzig TE, Lust JA, Lacy MQ, Dispenzieri A, et al. Review of 1027 patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Mayo Clin Proc* 2003;78:21–33.

50. Corso A, Mangiacavalli S. Non-secretory myeloma: ready for a new definition? *Mediterr J Hematol Infect Dis* 2017;9:e2017053.

51. Drayson M, Tang LX, Drew R, Mead GP, Carr-Smith H, Bradwell AR. Serum free light-chain measurements for identifying and monitoring patients with nonsecretory multiple myeloma. *Blood* 2001;97:2900–2.

52. Drayson M., Tang L.X., Drew R., Mead G.P., Carr-Smith H., Bradwell A.R., Serum free light-chain measurements for identifying and monitoring patients with nonsecretory multiple myeloma, *Blood* 97 (2001) 2900-2902.

53. Katzmann J.A., Abraham R.S., Dispenzieri A., Lust J.A., Kyle R.A., Diagnostic performance of quantitative kappa and lambda free light chain assays in clinical practice, *Clin. Chem.* 51 (2005) 878-881.

54. Shaw G.R., Non secretory plasma cell myeloma-becoming even more rare with serum free light-chain assay: a brief review, *Arch. Pathol. Lab. Med.* 130 (2006) 1212-1215.

55. Durie B.G., Harousseau J.L., Miguel J.S., Blade J., Barlogie B., Anderson K., Gertz M., Dimopoulos M., Westin J., Sonneveld P., Ludwig H., Gahrton G., Beksac M., Crowley J., Belch A., Boccadaro M., Cavo M., Turesson I., Joshua D., Vesole D., Kyle R., Alexanian R., Tricot G., Attal M., Merlini G., Powles R., Richardson P., Shimizu K., Tosi P., Morgan G., Rajkumar S.V. ; International myeloma working group, International uniform response criteria for multiple myeloma, *Leukemia* 20 (2006) 1467-1473.

56. Item n° 166 : Diagnostiquer un myélome multiple des os.166_Myelome_multiple_os

57. Alexanian R, Goeken JA, Keren DF, Kyle RA, Tomar RH, Gorevic PD. : Monoclonal Guidelines Panel.

- 58.** Bradwell AR, Carr-Smith HD, Mead GP, Tang LX, Showell PJ, Drayson MT, et al. Highly sensitive, automated immunoassay for immunoglobulin free light chains in serum and urine. *Clin Chem* 2001;47:673–80. [78]
- 59.** Tate J, Bazeley S, Sykes S, Mollee P. Quantitative serum free light chain assay -analytical issues. *Clin Biochem Rev* 2009;30:131–40.[78]
- 60.** Une publication de l'International Myeloma Foundation [78]
- 61.** 40ème Colloque National des Biologistes des Hôpitaux Angers 2011 Bernadette HENNACHECHRU LILLE – France
- 62.** FRANKLIN E.C , MELTZERM , GVGGENHEIM F,LOWENSTEIN J ,An unusual micro-gammaglobulin in the serum and urine of a patient . *Fed.Proc.*1963 ;22 :624
- 63.** Chaubert AB, Delacrétaz F, Schmidt PM. *Schweiz Med Forum.*2005;309-316.
- 64.** Dispenzieri A. POEMS syndrome: 2017 update on diagnosis, risk stratification, and management. *Am J Hematol* 2017;92:814–29.
- 65.** Katzmann JA, Kyle RA, Benson J, Larson DR, Snyder MR, Lust JA, et al. Screening panels for detection of monoclonal gammopathies. *Clin Chem*2009;55:1517–22.
- 66.** Dingli D, Kyle RA, Rajkumar SV, Nowakowski GS, Larson DR, Bida JP, et al. Immunoglobulin free light chains and solitary plasmacytoma of bone. *Blood*2006;108:1979–83.
- 67.** Leuleu X, Facon T. Mieux comprendre le myélome. *MUN13OH048.* France : Septembre 2014.
- 68.** Gubler B. Les lymphocytes B : diversité et ontogenèse. In: Carcelain G, editor. *Immunologie fondamentale et immunopathologie. Enseignements thématiques et intégré - Tissu lymphoïde et sanguin/Immunopathologie et immuno-intervention.* Paris: Elsevier; 2018. p. 70–8.[78]
- 69.** Nakano T, Matsui M, Inoue I, Awata T, Katayama S, Murakoshi T. Free immunoglobulin light chain: its biology and implications in diseases. *Clin Chim Acta*2011;412:843–9.[78]

- 70.** Basile U, Gulli F, Gragnani L, Napodano C, Pocino K, Rapaccini GL, et al. Free lightchains: eclectic multipurpose biomarker. *J Immunol Methods* 2017;451:11–9.[78]
- 71.** Cooper EL. Structure of immunoglobulins. In: Cooper EL, editor. *General immunology*. Paris: Elsevier; 2014. p. 175–94.[78]
- 72.** Bradwell AR, Carr-Smith HD, Mead GP, Tang LX, Showell PJ, Drayson MT, et al. Highly sensitive, automated immunoassay for immunoglobulin free lightchains in serum and urine. *Clin Chem* 2001;47:673–80.[78]
- 73.** Basile U, Gulli F, Gragnani L, Napodano C, Pocino K, Rapaccini GL, et al. Free lightchains: eclectic multipurpose biomarker. *J Immunol Methods* 2017;451:11–9.[78]
- 74.** Basnayake K, Stringer SJ, Hutchison CA, Cockwell P. The biology of immunoglobulin free light chains and kidney injury. *Kidney Int* 2011;79:1289–301.[78]
- 75.** Hutchison CA, Harding S, Hewins P, Mead GP, Townsend J, Bradwell AR, et al. Quantitative assessment of serum and urinary polyclonal free light chains in patients with chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008;3:1684–90.[78]
- 76.** DRAYSON M. et al., Serum free light-chain measurements for identifying and monitoring patients with nonsecretory multiple myeloma. *Blood*, 2001, 97, 2900-2902.
- 77.** Alexanian R, Goeken JA, Keren DF, Kyle RA, Tomar RH, Gorevic PD. Monoclonal Guidelines Panel. : <http://www.dokkyomed.ac.jp/dep-k/cli-path/aaa-super/ppframe.htm>
- 78.** Binet Campus numérique d'hématologie : myélome multiple des os ; Item 166. 06/03/2008.
- 79.** Item 166 : Myélome multiple des os. Support cour PDF ; université médicale virtuelle francophone, 2009 2010.
- 80.** Andrea S, Ferdinand p, et al le myélome multiple cancer des plasmocytes, maladie de kahler, LSC 11/2018 ligue suisse contre le cancer.

- 81.**Durie BG, Salmon SE. A clinical staging system for multiple myeloma. Correlation of measured myeloma cell mass with presenting clinical features, response to treatment, and survival. *Cancer* 1975 ; 36 : 842-854
- 82.** Item 166 : Myélome multiple des os. Support cour PDF ; université médicale virtuelle francophone, 2009 2010.
- 83.**Brian G.M. Durie, MD. Myélome multiple/cancer de la moelle osseuse. Revue concise de la maladie et des options thérapeutiques. 2015 ; 40p. Disponible : <https://www.af3m>.
- 84.**I. Azaïs et al. *Revue du rhumatisme* 77 (2010) 21–27
- 85.** Alexanian R, Goeken JA, Keren DF, Kyle RA, Tomar RH, Gorevic PD: Monoclonal Guidelines panel
- 86.** société française d'hématologie... 2009
- 87.** Haute Autorité de Santé, Institut National du Cancer. *ALD n°30 – Tumeur maligne, affection maligne du tissu lymphatique ou hématopoïétique : Myélome multiple*. 2010.
- 88.** The IMWG, 2003 ; Kyle & Rajkumar, 2009
- 89.** Bekadja, 2009
- 90.** Kyle & al, 2003 ; Greipp & al, 2005 ; Perez-Andres & al, 2009
- 91.** Greipp & al, 2005 ; Rajkumar & al, 2016
- 92.** The IMWG, 2003 ; Kyle & al, 2003, San Miguel & al, 2006
- 93.** The IMWG, 2003 ; Kyle & al, 2003
- 94.** Greipp & al, 2005 ; Paiva et al, 2009
- 95.** Dispenzieri & al, 200

Annexes

Plan des annexes

ANNEXE 1 : Critères diagnostiques internationaux

ANNEXE 2 : Protocole de dosage FREELITE®

ANNEXE 3 : Fiche de renseignement de l'unité hospitalo-universitaire d'immunologie.

ANNEXE 4 : Images de l'automate SPA PLUS de The Binding Site®

ANNEXE 1

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 : <ul style="list-style-type: none"> - 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 ostéoméduleaire, CRAB :hypercalcemia, renal failure, anemia, or bone lesions, Ig : Immunoglobuline, MGUS : gammopathie monoclonale de signification indéterminée, MM : myélome multiple, PEOMS : Polyneuropathy, organomégaly, endocrinopathy, monoclonal protein, skin changes.

Adapté de Lancet Oncology, 2014

ANNEXE 2

Protocole de dosage FREELITE[®]

(D'après Freelite[®] de The Binding Site)

- **Mise en place des réactifs et calibration :**

Avant de charger sur l'automate, les différents réactifs ont été agités doucement par inversion en évitant la formation de mousse et des bulles qui auraient pu poser problème lors du prélèvement de réactifs lors du dosage.

- **Control des réactifs :**

Au moins deux niveaux de contrôle doivent être testés au minimum une fois par jour. De plus, les contrôles doivent être testés après chaque calibration, à chaque nouveau lot de réactif et après les étapes de maintenance ou de réparation. Si la valeur d'un contrôle est en dehors des limites acceptables en utilisant une courbe en mémoire, il est nécessaire de faire une nouvelle calibration. Si après une nouvelle calibration, les valeurs du contrôle sont toujours en dehors des limites, les paramètres du protocole doivent être vérifiés et le test répété. Les résultats obtenus pour les échantillons ne doivent être acceptés que si les contrôles sont dans une gamme de $\pm 20\%$ par rapport à la concentration cible.

- **Programmation :**

Faire entrer les noms des malades avec leur numéro de sérum correspondant et les configurer pour un dosage des CLL kappa et lambda avec le calcul du rapport kappa/lambda.

- **Mise en place des échantillons**

- **Démarrage du dosage**

- **Récolte des résultats**

- **Remarque :**

En raison de la nature des protéines monoclonales, certains échantillons peuvent présenter une non linéarité lors d'un dosage à différentes dilutions. Afin de quantifier correctement de tels échantillons nous avons suivi le protocole de dilution.

Tous les dosages immunologiques peuvent être confrontés à un excès d'antigène. Afin d'identifier ces échantillons le SPAPLUS suit la réaction cinétique. Tout résultat avec une cinétique de réaction atypique donnera un message d'alerte «P». Les échantillons qui ont généré un message d'alertes P ont été retestés à une dilution plus élevée (à noter : le SPAPLUS effectuera les autos dilutions jusqu'au 1/100).

ANNEXE 3

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 :

Pr M. L. BOUDJELLA Pr 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 :

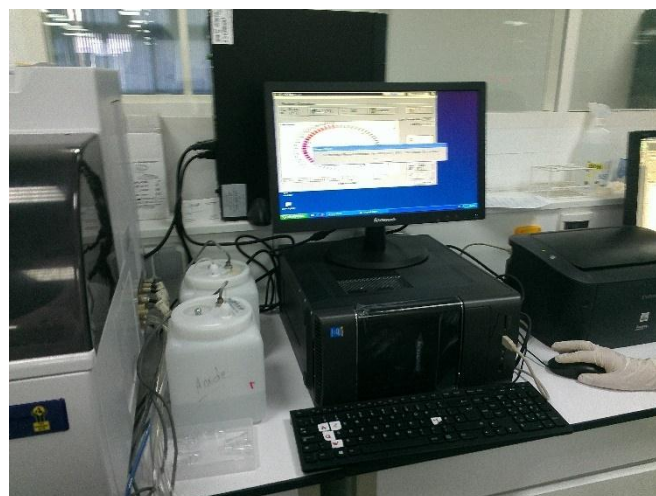
.....
.....
.....

Examens demandés :

Médecin traitant

ANNEXE 4

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



Résumé

Le myélome multiple est le second cancer hématologique le plus fréquent. Il reste malheureusement incurable à l'heure actuelle. Pourtant, ces deux dernières décennies ont été marquées par des progrès dans la compréhension de la physiopathologie du myélome, ce qui a permis le développement de nouvelles molécules thérapeutiques, améliorant la survie et la qualité de vie des patients. Les critères diagnostiques et pronostiques du myélome ont été revus et sont maintenant plus performants pour détecter des stades précoces et déterminer ainsi la stratégie thérapeutique à entreprendre. Les nouveaux régimes de traitement sont grevés d'un profil d'effets secondaires différent qu'il faut pouvoir reconnaître et traiter.

Au cours de ce mémoire, nous avons étudié une population composée de 126 patients MMS et 7 patients MNS dans le cadre d'une étude rétrospective monocentrique. Nous avons comparé ces deux groupes de patients selon que rapport κ/λ soit normal ou anormal et selon la moyenne des principaux paramètres biologiques et immunologiques.. Et enfin nous avons comparé les différents moyens de diagnostic du MM. Ceci étant dans le but de justifier tout avantage potentiel du dosage des chaînes légères libres (CLL).

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

Abstract

Multiple myeloma is the second most common hematological cancer. Unfortunately, it remains incurable at present. However, the last two decades have been marked by progress in understanding the pathophysiology of myeloma, which has enabled the development of new therapeutic molecules, improving the survival and quality of life of patients. The diagnostic and prognostic criteria for myeloma have been reviewed and are now more effective in detecting early stages and thus determining the therapeutic strategy to be undertaken. New treatment regimens have a different side effect profile that needs to be recognized and treated.

126 MMS patients and 7 MNS were gathered as part of a single-center retrospective study. We compared two groups of patients according to their κ/λ ratio, and according to the average major biological and immunological parameters. Finally, we compared different means of diagnosis of MM, in order to justify any potential benefit of the sFLC assay.

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

MOTS CLES : myélome multiple (MM) – gammopathie monoclonale de signification indéterminée (MGUS) – chaînes légères libres – Rapport Kappa/Lambda.