



RÉPUBLIQUE ALGÉRIENNE DÉMOCRATIQUE ET POPULAIRE

Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique

UNIVERSITE SAAD DAHLEB BLIDA -1-



Faculté des sciences de la nature et de la vie

Département de biologie

*Mémoire de fin d'étude*

*En vue de l'obtention du diplôme de master académique dans le domaine SNV*

Filière sciences biologique

Option biochimie

Thème

**Etude rétrospective et prospective de l'exploration  
immunologique du myélome multiple**

**Présenté par :**

**Mlle** Chourar Habiba et **Mlle** Ouldkaci Saadia

**soutenu le :** 18/07/2021

**Devant le jury :**

---

<b>Mme</b> Hamzi W.	<b>MCB</b>	<b>USDB1</b>	<b>Présidente</b>
<b>Mme</b> KHaldoun H.	<b>MCA</b>	<b>USDB1</b>	<b>Examinatrice</b>
<b>Mr</b> Bouchedoub Y.	<b>PROF</b>	<b>USDB1</b>	<b>Promoteur</b>
<b>Mme</b> Abdul Hussain A.	<b>MCA</b>	<b>USDB1</b>	<b>Co-promotrice</b>

---

**Promotion:** 2020/2021

## **Remerciements**

Au terme de ce travail, nous tenons à exprimer notre gratitude et nos remerciements pour toutes les personnes qui ont contribué à sa réalisation.

Nous tenons tout d'abord, à remercier Mme la présidente **Mme Hamzi** maitre assistante classe « A » à l'université Saad Dahleb Blida et **Mme KHaldoun** maitre de conférences classe « B » à l'université de Saad Dahleb Blida, qui nous ont fait l'honneur d'examiner ce travail. Nous les prions de croire à notre respectueuse reconnaissance.

Nous adressons nos vifs remerciements à **Pr Bouchedoub** professeur en immunologie à l'université de Saad Dahleb Blida et chef de service au laboratoire centrale C.A.C Blida, de nous avoir honorées d'accepter d'encadrer notre projet de fin d'étude , de nous avoir permis de mener la pratique de notre travail de recherche au sein de son laboratoire, de nous faciliter l'accès aux autres services dans le cadre de notre travail et surtout son aide pour avoir le réactif qui nous maque.

Qu'il soit permis de remercier Mme la Co-promotrice **Mme Abdul Hussain** maitre de conférence classe « B » à l'université de Saad Dahleb Blida pour son aide et surtout sa disponibilité à notre besoin.

On adresse nos sincère remerciements à **Pr guezlane**, professeur agrégée hématologie pour sa gentillesse, de nous accepter dans son bureau, de nous donner de son temps et surtout son aide pour la réalisation de notre recherche malgré les conditions défavorable. Qu'elle trouve ici le témoignage de notre gratitude.

Nous tenons aussi à remercier vivement **Mr Darem** qui nous a sauvées et aider dans la partie statistique.

Nos remerciements s'adressent à l'ensemble des personnes au sein de laboratoire central qui nous ont encouragées et cordialement aidées au cours de la réalisation de ce travail.

Enfin, nous présentons notre profonde gratitude à nos familles qui nous ont encouragées et toujours soutenues pour l'aboutissement de notre projet

## *Dédicaces*

A ma très chère mère

Que nulle dédicace ne pourrait exprimer mes sincères sentiments, quoique je fasse ou quoique je dise. Ton affection me couvre, ta présence à mes côtés a toujours été ma source de force pour affronter les différents obstacles et surtout ta patience illimitée.

Qu'elle trouve ici le témoignage de ma profonde reconnaissance.

A mon très cher père

Tu es toujours mon exemple dans la vie, l'exemple de la réussite tu es toujours à mes coté pour me soutenir, m'encourager continuellement. Ton amour, ta patience illimitée est ma source de force. Que ce travail traduit mes gratitude.

A mes sœurs Dihia et Imène qui m'ont toujours soutenue, merci de me conseiller, de me motiver, de partager avec moi tous les moments d'émotions lors de la réalisation de ce travail. Elles m'ont chaleureusement supporté et encouragé tout au long de mon parcours.

A ma famille, à mes proches qui m'ont encouragé et qui m'ont motivé même si à distance, dont je cite ma chère tante Naima, qui m'a offert de l'amour, du courage et me rend heureuse.

A ma meilleure copine Nour el houda, que je considère ma moitié, elle était avec moi dans tous les moments, qui m'a encouragé pour surmonter les difficultés.

A ma binôme Habiba avec j'ai partagé tout le travail.

A mes cousins, à tous mes amis, à tous ceux qui m'ont encouragé.

*Saadia*

## *Dédicaces*

Toutes les lettres ne sauraient trouver les mots qu'il faut...tous les mots ne sauraient exprimer la gratitude, l'amour, le respect, la reconnaissance...aussi, c'est tout simplement que...je dédie ce mémoire a :

Mes parents, qui n'ont jamais cessé, de formuler des prières à mon égard, de me soutenir et de m'épauler pour que je puisse atteindre mes objectifs.

A mes frères Mohamed, Iyes et sa femme Fahima et mon neveu Abd el monaim pour leur appui et leur encouragement,

A mes sœurs adorées Nour el houda, Meriem et son mari Mohamed et leurs enfants Nada et Ali, vous m'avez remonté le moral lorsque ma détermination flanchait, j'espère que vous appréciez le fruit de tant d'effort,

A toute ma grande famille : mes chers oncles, mes tantes, à mes chers cousins et cousines

A ma chère binôme Saadia pour son entente et sa sympathie

Monsieur « Darem. A » pour sa gentillesse, ses conseils

*Habiba*

## Résumé

Le myélome multiple (MM) ou Maladie de Kahler est une hémopathie maligne caractérisée par la prolifération clonale de plasmocytes tumoraux envahissant la moelle hématopoïétique, Le clone tumoral sécrète sauvant une immunoglobuline complète ou l'un de ces fragment (chaîne légère libre). Il représente 80% des gammopathies monoclonales et 15% des hémopathies alignes.

L'objectif de notre travail était d'exploiter et d'étudier le profil épidémiologique, clinique, biologique, radiologique, les aspects thérapeutiques et évolutifs du myélome multiple au Laboratoire d'Hématologie de l'Hôpital universitaire Frantz fanon Blida, Il s'agit d'une étude rétrospective et prospective analytique, basée sur l'analyse des 70 cas de MM diagnostiqués au sein du Service du Laboratoire d'Hématologie de FFB, Notre population était faite de 33 hommes et 37 femmes. L'âge moyen de nos malades était de 63. La symptomatologie clinique est dominée par les douleurs osseuses, le syndrome anémique vient en 2eme position. Sur le plan radiologique, les atteintes osseuses sont présentes chez 74.29% des cas et elles sont de siège différent. Le bilan biologique a montré une vitesse de sédimentation (VS) élevée entre 50 à 100 mm chez 46%, et très accéléré supérieur à 100 chez 40% de nos malades, A l'électrophorèse et l'Immunosoustraction sérique, l'isotype IgG était présent dans 61% des cas, l'IgA était retrouvée chez 25%, l'isotype IgD chez 3% des patients et les chaines légères (kappa ou lambda) chez 10% d'entre eux. et 1% de myélome non sécrétant. L'atteinte rénale et l'hypercalcémie sont respectivement présentes dans 66 % et 34% des cas alors que l'anémie est retrouvée dans 96%. La plasmocytose médullaire significative est retrouvée dans des cas 93%. L'étude des principaux facteurs pronostiques du myélome multiple a montré un taux élevé de la bêta2- microglobuline chez 90% des malades et une hypoalbuminémie chez 14.29% des cas.

Mots clés : myélome multiple, électrophorèse, immun soustraction, immunoglobuline

## **Abstract**

Multiple myeloma (MM) or Kahler's disease is a malignant hemopathy characterized by the clonal proliferation of tumor plasma cells invading the hematopoietic marrow, The tumor clone secretes saving a complete immunoglobulin or one of these fragments (free light chain). It represents 80% of monoclonal gammopathies and 15% of aligned hemopathies.

The objective of our work was to exploit and study the profile, clinical, biological, therapeutic and evolutionary aspects of multiple myeloma at the Laboratory of Hematology of the University Hospital Frantz fanon blida, it is an analytical study, based on the analysis of the 70 cases. 40 retrospective patients and 30 prospective patients, of MM diagnosed within the Department of the Hematology Laboratory of FFB, Our population was 33 men and 37 women.. The average age of our patients was 63. The clinical symptoms are dominated by bone pain, the anemic syndrome comes in 2nd position. Radiologically, bone damage is present in 74.29% of cases and has a different site. The biological assessment showed a high sedimentation rate (VS) between 50 to 100 mm in 46%, and very accelerated greater than 100 in 40% of our patients, On electrophoresis and serum immunosubtraction, the IgG isotype was Present in 61% of cases, IgA was found in 25%, the IgD isotype in 3% of patients and light chains (kappa or lambda) in 10% of them. And 1% non-secreting myeloma. Renal involvement and hypercalcemia are respectively present in 66% and 34% of cases while anemia is found in 96%. Significant medullary plasmacytosis is found in 93% cases. The study of the main prognostic factors of multiple myeloma showed a high level of beta2-microglobulin in 90% of patients and hypoalbuminemia in 14.29% of cases.

Keywords: multiple myeloma, electrophoresis, immunosubtraction, immunoglobulin

## ملخص:

الميلوم المتعدد أو مرض كالر هو اعتلال دم خبيث يتميز بالتكاثر النسيلي لخلايا البلازما الورمية التي تغزو نخاع المكونة للدم، يفرز استنساخ الورم حفظ الغلوبولين المناعي الكامل أو أحد هذه الأجزاء (السلسلة الخفيفة الحرة). يمثل 80% من اعتلالات الدم وحيدة النسيلة و15% من اعتلالات الدم المتوافقة.

كان الهدف من عملنا هو استغلال ودراسة الجوانب السريرية والبيولوجية والعلاجية والتطورية للورم النخاعي المتعدد في مختبر أمراض الدم في مستشفى جامعة فرانتز فانون البلدية، وهو عبارة عن دراسة تحليلية بأثر رجعي ومستقبلي، بناءً على تحليل 70 حالة من حالات الميلوم المتعدد 40 المرضى بأثر رجعي 30 المرضى المحتملين التي تم تشخيصها داخل قسم مختبر أمراض الدم في مستشفى فرانتز فانون البلدية، كان عدد مرضانا مكوناً من 33 رجلاً و37 امرأة.

كان متوسط عمر مرضانا 63 سنة. الأعراض السريرية تهيمن عليها آلام العظام، وتأتي متلازمة فقر الدم في المرتبة الثانية. إشعاعياً، تلف العظام موجود في 74.29% من الحالات وله موقع مختلف. أظهر التقييم البيولوجي معدل ترسيب مرتفع (VS) يتراوح بين 50 إلى 100 ملم في 46%، وتسارع شديد أكبر من 100 ملم في 40% من مرضانا. في الهجرة الكهربائية والطرح المناعي في المصل، كان النمط النظري IgG موجوداً في 61% من الحالات، تم العثور على IgA في 25%، و IgD في 3% من المرضى والسلاسل الخفيفة (كابا أو لامدا) في 10% منهم. و1% من الميلوم غير المفرز.

توجد إصابة الكلى وفقرت كالسيوم الدم على التوالي في 66% و34% من الحالات بينما يوجد فقر الدم في 96%. تم العثور على داء البلازما النخاعية في 93% من الحالات. أظهرت دراسة العوامل الإنذارية الرئيسية للورم النخاعي المتعدد ارتفاع مستوى بيتا 2 ميكروغلوبولين في 90% من المرضى ونقص ألبومين الدم في 14.29% من الحالات.

الكلمات المفتاحية: الميلوم المتعدد، الهجرة الكهربائية، الطرح المناعي، الغلوبولين المناعي

## Liste des abréviations

µg : microgramme.

Ac : Anticorps.

ACSH : autogreffe de cellule souche hématopoïétique.

ADCC : La cytotoxicité à médiation cellulaire dépendante des anticorps.

Ag : Antigène.

ATE : accidents thromboemboliques.

BCR: B cell receptor.

C.C.M.H : La Concentration Corpusculaire Moyenne en hémoglobine.

CDR : complementarity determining regions.

CLL : chaîne légère libre.

CRP : C- réactive protéine.

CT : tomodesitométrie.

Fab : Fragment antigen Binding.

Fc : fragment cristallisable.

FNS : Formule de numérotation sanguine.

GB : globule blanc.

GR : globule rouge.

Hb : hémoglobine.

HBPM : héparines de bas poids moléculaires.

Hct: Hématocrite.

HEV: high endothelial venules.

Ig: immunoglobuline. IgH: heavy immunoglobuline.

IMWG: international myeloma working group.

IR : insuffisance rénale.

IRM : l'imagerie par résonance magnétique.

ISS: International Staging System.

κ: kappa.

λ: lambda.

LB: lymphocytes B.

LDH : Lactico-déshydrogénase.

MGUS : gammopathie monoclonale de signification indéterminée.

MM : Myélome Multiple

NK : les cellules Naturel killer (NK)

P24h : Protéinurie des 24 heures.

PBJ : protéine de bance jones.

PH : potentiel hydrogène.

PET-CT : l'imagerie par Transmission et Émission de Positons.

rFLC: free light chain kappa/lambda ratio.

R-ISS: Revised-International Staging System.

SMM: smoldering multiple myeloma.

SWOG: social work oncology group.

TRAIL: tumor-necrosis-factor-related apoptosis-inducing ligand.

VGM : Volume Globulaire Moyen.

VS : vitesse de sédimentation.

β<sub>2</sub>μg<sub>l</sub> : Beta 2 microglobuline.

## Liste des figures

Figure	Titre	Page
<b>1</b>	Représentation d'un résultat normal d'électrophorèse des protéines sériques	<b>4</b>
<b>2</b>	Structure d'une immunoglobuline	<b>6</b>
<b>3 ( A et B)</b>	<b>A :</b> Rx montrant des lésions ostéolytiques Multiple du l'humérus <b>B :</b> Rx montrant des lésions ostéolytiques Multiples du crane	<b>12</b>
<b>4</b>	TDM orbitaire montrant une masse tissulaire, occupant le quadrant supéroexterne de l'orbite droit et refoulant le globe oculaire en avant déterminant une exophtalmie (annexe 3)	<b>13</b>
<b>5</b>	Infiltration de la moelle osseuse par des plasmocytes malins	<b>14</b>
<b>6 (A et B)</b>	<b>A :</b> Tracé électrophorétique normal <b>B :</b> Tracé en présence d'un pic monoclonal	<b>15</b>
<b>7</b>	Immunofixation des protéines sériques	<b>15</b>
<b>8</b>	La conduite à tenir chez les MMND	<b>21</b>
<b>9</b>	Automate SEBIA CAPILLARYS 2 FLEX PIERCING Au niveau de laboratoire centrale C.A.C Blida	<b>31</b>
<b>10</b>	Automate de dosage SPA plus (dosage de la $\beta_2\mu\text{g/l}$ ) (annexe 9)	<b>34</b>
<b>11</b>	XT-4000i MC de Sysmex (annexe 10)	<b>34</b>
<b>12</b>	COBAS INTEGRA® 400 plus (annexe 11)	<b>35</b>
<b>13</b>	Spectrophotomètre mindray BA-88A. (annexe 12)	<b>36</b>
<b>14</b>	centrifugeuse hettich rototfix 32 a (annexe 13)	<b>36</b>
<b>15</b>	Répartition des patients selon le sexe	<b>37</b>
<b>16</b>	Répartition des patients selon les tranches d'âge	<b>38</b>
<b>17</b>	répartition des patients selon l'origine	<b>39</b>
<b>18</b>	Répartition des patients selon le type des chaines légères	<b>41</b>
<b>19</b>	répartition des patients selon la zone de migration du CM	<b>42</b>
<b>20</b>	répartition des patients selon la concentration du CM	<b>43</b>
<b>21</b>	répartition des patients selon le taux d'albumine	<b>43</b>
<b>22</b>	répartition des patients selon le taux de la $\beta_2\mu\text{g}$	<b>45</b>

<b>23</b>	répartition des patients selon le taux de la CRP	<b>46</b>
<b>24</b>	Répartition des patients selon l'hémogramme	<b>47</b>
<b>25</b>	répartition des patients selon la présence ou l'absence de l'anémie	<b>47</b>
<b>26</b>	Répartition des patients selon le taux de la VS	<b>49</b>
<b>27</b>	la répartition des patients selon la présence ou l'absence de l'atteinte rénale	<b>49</b>
<b>28</b>	la répartition des patients selon le taux de la calcémie	<b>50</b>
<b>29</b>	répartition des patients selon la P24h	<b>51</b>
<b>30</b>	répartition des patients selon le taux de LDH	<b>52</b>
<b>31</b>	Répartition des patients selon RFLC	<b>52</b>
<b>32</b>	La corrélation entre la plasmocytose et la concentration du CM (A) et la corrélation entre la plasmocytose et la calcémie (B)	<b>53</b>
<b>33</b>	La corrélation entre la plasmocytose et la $\beta 2\mu\text{gl}$ (C) et la corrélation entre la plasmocytose et l'hémoglobine (D)	<b>54</b>
<b>34</b>	Corrélation entre la Hb et la concentration du CM (E), et la corrélation entre la concentration du CM et le taux d'albumine (F)	<b>55</b>

## Liste des tableaux

<b>Tableau</b>	<b>Titre</b>	<b>Page</b>
<b>I.</b>	Répartition des anomalies cytogénétiques (annexe1)	<b>8</b>
<b>II.</b>	Les translocations IgH récurrentes et les gènes dérégulés respectifs (Annexe 2)	<b>8</b>
<b>III.</b>	Critères diagnostiques révisés du MM et du MM indolent de l'IMWG	<b>9</b>
<b>IV.</b>	Classification de Salmon & Durie (annexe4)	<b>20</b>
<b>V.</b>	International Staging System (ISS) (annexe5 )	<b>20</b>
<b>VI.</b>	Revised International Staging System (R-ISS) (annexe6)	<b>20</b>
<b>VII.</b>	Etiologies de l'atteinte rénale au cours du MM (annexe 7)	<b>25</b>
<b>VIII.</b>	Les résultats de différentes séries concernant le sexe	<b>37</b>
<b>IX.</b>	Répartition des patients selon les résultats de l'immunotypage	<b>40</b>
<b>X.</b>	Etude comparative des zones de migration du CM par rapport aux différentes séries	<b>42</b>
<b>XI.</b>	Etude comparative du taux d'albumine par rapport aux Différentes séries	<b>44</b>
<b>XII.</b>	répartition des patients selon la présence ou l'absence des PBJ	<b>44</b>
<b>XIII.</b>	Variations de taux sérique de CRP selon les auteurs	<b>46</b>
<b>XIV.</b>	étude comparative de l'anémie par rapport à différentes	<b>48</b>

	séries	
<b>XV.</b>	répartition selon la plasmocytose médullaire	<b>50</b>
<b>XVI.</b>	répartition des patients selon le taux de LDH	<b>51</b>
<b>XVII.</b>	Etude comparative des deux sous-populations de patients, MM à IgG vs MM à IgA selon l'anémie, l'atteinte rénale, la calcémie, la protéinurie des 24h, la vs, l'albumine et la plasmocytose	<b>56</b>

# Sommaire

Remerciements	
Dédicace	
Résumé	
Abstract	
ملخص	
Liste des abréviations	
Liste des tableaux	
<b>I. Introduction générale</b>	<b>1</b>
<b>II. Rappels bibliographies</b>	
II.1 Généralité	<b>2</b>
II.2 Définition	<b>2</b>
II.3 Historique	<b>2</b>
II.4 Epidémiologie	<b>3</b>
II.5 Etiologie et facteurs favorisants	<b>3</b>
II.6 Rappel physiologique	<b>3</b>
II.6.1 Immunoglobulines	<b>3</b>
II.7 Physiopathologie	<b>7</b>
II.7.1 Origine de la cellule tumorale myélomateuse/ Genèse, croissance et survie du plasmocyte	<b>7</b>
II.7.2 Oncogenèse	<b>7</b>
II.7.3 Anomalies cytogénétiques du MM	<b>8</b>
II.7.3.1 Premier évènement oncogénique	<b>8</b>
II.7.3.2 Deuxième évènement oncogénique	<b>9</b>
II.7.3.3 Autres évènements secondaires	<b>9</b>
II.8 Diagnostic	<b>9</b>
II.8.1 Circonstance de découvertes	<b>9</b>
II.8.2 Signes cliniques	<b>10</b>
II.8.2.1 Signes osseux	<b>10</b>

II.8.2.2 Syndrome anémique	<b>10</b>
II.8.2.3 Signes généraux	<b>10</b>
II.8.3 Signes radiologiques	<b>11</b>
II.8.3.1 Radiographies standard	<b>11</b>
II.8.3.2 Scintigraphie	<b>12</b>
II.8.3.3 Imagerie par Résonance Magnétique (IRM)	<b>13</b>
II.8.3.4 Tomodensitométrie (TDM) ou scanner	<b>13</b>
II.8.4 Signes anatomo-pathologiques	<b>13</b>
II.8.4.1 Myélogramme	<b>13</b>
II.8.4.2 Biopsie ostéo-médullaire (BOM)	<b>14</b>
II.9 Signes biologiques (immunologiques /hémobiologies/ Biochimiques)	<b>14</b>
II.9.1 Immunologiques	<b>14</b>
II.9.2 Hémobiologies	<b>16</b>
II.9.3 Biochimiques	<b>17</b>
II.10 Critères de diagnostics du MM	<b>18</b>
II.10.1 Myélome non sécrétant	<b>20</b>
II.11 Classification	<b>20</b>
II.11.1 Classification de Salmon & Durie (SD)	<b>20</b>
II.11.2 International Staging System (ISS)	<b>20</b>
II.11.3 Revised-International Staging System (R-ISS)	<b>20</b>
II.12 Traitement	<b>21</b>
II.12.1 Traitement actuel	<b>21</b>
II.12.2 Traitement des rechutes	<b>22</b>
II.12.3 Greffe	<b>22</b>
II.12.4 Traitement symptomatique	<b>23</b>

II.13 Evolution et complication	25
<b>III. Matériel et méthodes</b>	
III.1 Objectif de l'étude	26
III.2 Type de l'étude	26
III.3 Cadre d'étude	26
III.4 Patient	26
III.5 Critères d'inclusion	26
III.6 Critères de non inclusion (exclusion)	26
III.7 Analyse des données	27
III.8 Recueil des données	27
III.9 Démarches diagnostiques	27
III.10 Etude des paramètres	27
III.11 Examen biologique	27
III.12 Matériel	28
III.12.1 Matériel biologique	28
III.12.1.1 Population (échantillon)	28
III.12.1.2 Le sang	28
III.12.1.3 Le plasma	29
III.12.1.4 Le sérum	29
III.12.1.5 Urine	30
III.12.2 Matériel non biologique	30
III.12.2.1 Différents tubes et matériel de prélèvement	30
III.13 SEBIA CAPILLARYS 2 FLEX PIERCING	31
III.14 Automate de dosage SPA plus (dosage de la $\beta_2$ µg/l)	34
III.15 Automate utilisé pour l'hémogramme	34
III.16 Automates utilisés en poste de biochimie COBAS INTEGRA® 400 plus	35
III.17 Spectrophotomètre mindray BA-88A	36
III.18 Centrifugeuse hettich rotifix 32a	36
<b>Résultats et discussion</b>	
IV.1 Données épidémiologiques	37
IV.1.1 Répartition des patients selon le sexe	37

IV.1.2 Répartition des patients selon les tranches d'âge	<b>38</b>
IV.1.3 Répartition des patients selon l'origine	<b>38</b>
IV.4 Données biologiques	<b>40</b>
IV.4.1 Immunologique	<b>40</b>
IV.4.1.1. Résultat de l'immunotypage	<b>40</b>
IV.4.1.2 Répartition des composants monoclonaux selon le type des chaînes légères	<b>41</b>
IV.4.1.3 Répartition des patients selon la zone de migration du composant monoclonal	<b>41</b>
IV.4.1.4 Répartition des patients selon la concentration de composant monoclonal	<b>42</b>
IV.4.1.5 Répartition des patients selon le taux d'albumine	<b>43</b>
IV.4.1.6 Répartition des patients selon la présence ou l'absence de PBJ	<b>44</b>
IV.4.1.7 Répartition des patients selon la beta2microglobuline	<b>45</b>
IV.4.1.8 Répartition des patients selon le taux de la CRP	<b>45</b>
IV.5 Donnée hématologique	<b>47</b>
IV.5.1 Répartition des patients selon l'hémogramme	<b>47</b>
IV.5.2 Répartition des patients selon le taux de l'anémie	<b>47</b>
IV.5.3 Répartition des patients selon la VS	<b>48</b>
IV.6 Donnée biochimique	<b>49</b>
IV.6.1 Répartition des patients selon la présence ou l'absence de l'atteinte rénale.	<b>49</b>
IV.6.2 Répartition des patients selon la calcémie	<b>50</b>
IV.6.3 Répartition des patients selon la plasmocytose médullaire	<b>50</b>
IV.6.4 Répartition des patients selon la P24h	<b>51</b>
IV.6.5 Répartition des patients selon le taux de LDH	<b>51</b>
IV.6.6 Répartition des patients selon RFLC.	<b>52</b>
IV.7 Les corrélations entre les différents paramètres analysés	<b>53</b>
IV.8 Etude comparative des deux sous populations de patients, MM à IgG vs MM à IgA	<b>56</b>
V. Conclusion générale	<b>57</b>
Références bibliographiques	
Annexes	

# **Introduction générale**

Les dyscrasies plasmocytaires sont des maladies néoplasiques ; ou potentiellement néoplasiques, liées à la prolifération clonale de plasmocytes sécréteurs d'immunoglobulines monoclonales. Les syndromes associés aux dyscrasies plasmocytaires et aux immunoglobulines monoclonales (Igm) comprennent la gammopathie monoclonale de signification indéterminée (MGUS), le myélome multiple, la maladie de Waldenström, la cryoglobulinémie et l'amylose primaire.

Le myélome multiple est une maladie proliférative plasmocytaire clonale essentiellement médullaire, Produisant une immunoglobuline monoclonale complète ou incomplète détectée dans le sérum et/ou dans les urines, Caractérisée par une hétérogénéité cytogénétique Précédée quasi systématiquement par un stade pré-malin asymptomatique appelé gammopathie monoclonale de signification indéterminée (MGUS).

Le MM est considéré comme la deuxième hémopathie maligne après les lymphomes, il est légèrement plus fréquent chez les hommes que chez les femmes.

Le myélome multiple ou maladie de Kahler est une hémopathie maligne du tissu lymphoïde, c'est une prolifération souvent maligne, touchant les cellules de la lignée lymphoïde (lymphocytes ou plasmocytes) le diagnostic est souvent facile mais malheureusement dans la majorité des cas tardif, ce qui expose le malade à des complications graves, d'où l'intérêt de l'exploration immunologique devant la suspicion de ces pathologies.

Notre mémoire comporte une partie théorique et une partie pratique dans laquelle on a exposé les résultats de notre étude.

Le but de cette étude est l'apport de l'exploration immunologique dans le diagnostic de myélome multiple chez les patients atteints de MM, suivi au niveau du C.A.C Blida et d'établir les facteurs pronostiques et de montrer l'intérêt de l'exploration immunologique devant la suspicion de ces pathologies

# Rappels bibliographies

## I.1 Généralité

Les syndromes lymphoprolifératifs chroniques (SLPC) regroupent un ensemble, relativement hétérogène, d'hémopathies malignes tant par la nature des cellules malignes (à l'origine des différentes entités qui le composent) que par les stratégies thérapeutiques spécifiques ou leur pronostic très variable.

C'est une prolifération maligne sans blocage de maturation, touchant les cellules de la lignée lymphoïde (lymphocytes ou plasmocytes), qui peut être localisée au niveau de la moelle et du sang (Leucémie lymphoïde chronique, Waldenström), la moelle uniquement (Myélome Multiple) ou les organes lymphoïdes secondaires (lymphomes) (Adil kh, 2012).

## I.2 Définition

Le myélome multiple (MM) est une maladie proliférative plasmocytaire clonale essentiellement médullaire produisant une immunoglobuline (Ig) monoclonale complète ou incomplète détectée dans le sérum et/ou dans les urines (Landgren et Rajkumar, 2016), caractérisée par une hétérogénéité cytogénétique précédée quasi systématiquement par un stade pré-malin asymptomatique appelé gammopathie monoclonale de signification indéterminée (MGUS) (Rajkumar et al., 2014).

## I.3 Historique

Sarah Newbury est probablement le premier cas de MM décrit dans la littérature médicale. Elle souffrait de multiples fractures et de tassements avec asthénie. Son état s'aggravant, elle a été admise aux urgences du St Thomas' hôpital. Le traitement à base d'opiacés incorporés dans des infusions d'orange et de rhubarbe sera un échec et Sarah Newbury décédera quelques jours plus tard. Deux médecins, les Drs Solly et Mc Birkett, pratiqueront l'autopsie. Ils observent une intense vascularisation médullaire et notent l'abondance de cellule ainsi décrites : « très clair, leur bord étant remarquablement distinct et le contour ovale clair contenait un noyau central brillant, rarement deux, jamais plus ». Grâce à cette description, il est très probable que Sarah Newbury soit décédée des suites d'un MM à l'âge de 39 ans, le 20 avril 1844 à Londres.

Puis d'autres cas permettront de caractériser cette pathologie. L'histoire a retenu qu'Alexandre McBean, dont les urines ont été étudiées par le Dr Bence-Jones, est le premier cas avéré de MM. En 1873 Von RUSTIZKY a introduit le terme « myélome multiple » pour désigner la présence de multiples lésions plasmocytaires dans les os.

Le cas de Dr Loos sera pris en charge par le Dr Otto Kahler à Prague et le terme de multiple myeloma apparait pour la première fois sous la plume du Dr Von Rustitsky en 1873(Kyle et Rajkumar, 2009).

#### I.4 Epidémiologie

Le MM est la deuxième hémopathie maligne après les lymphomes (Rajkumar, 2013). Il est légèrement plus fréquent chez les hommes que chez les femmes, Le ratio hommes/femmes est de 3/2(Cartwright et al., 2002). L'âge médian des patients au moment du diagnostic est d'environ 65 ans et juste 2% des patients ont moins de 40 ans (Rajkumar, 2016).

L'incidence du MM varie d'un pays à l'autre. Elle est très faible en Asie (<1/100.000 en Chine). Aux États-Unis, le MM représente 15% de toutes les hémopathies malignes. En Europe, le myélome représente 10 % des hémopathies malignes (Palumbo et al., 2011).

En Algérie le MM est la deuxième hémopathie maligne après les lymphomes non-hodgkiniens. L'incidence a été évaluée à 1.71/100 000 habitants/an (GETMA : 2014-2016). L'âge médian était de 65 ans (29- 100) dont 65% avaient moins de 65 ans avec un sexe ratio M/F de 1(Saidi et al., 2017).

#### I.5 Etiologie et facteurs favorisants

L'étiologie du MM n'est pas encore connue. Il existe de rares cas familiaux (Altieri et al., 2006) et une fréquence plus élevée chez les Afro-Américains liée à la prévalence élevée de MGUS chez les noirs (Landgren et al., 2014). Des facteurs environnementaux comme l'exposition aux toxiques (pesticides, herbicides, colorants et dérivés du pétrole) (Kyle et Rajkumar, 2007) ou à des radiations ionisantes (Shimizu, 1990) constituent des facteurs de risque.

#### I.6 Rappel physiologique

##### I.6.1 Immunoglobulines

Les immunoglobulines (Ig) sont des glycoprotéines sériques solubles dans les liquides biologiques, produites par les plasmocytes (les lymphocytes B en fin de différenciation) et présentes comme récepteur pour antigène (B cell receptor (BCR)) sur la membrane des lymphocytes matures.

Les Ig sont sécrétées dans les liquides biologiques (Burmester et Pezzuto, 2000).

Elles sont le support de la réponse immunitaire adaptative humorale. Les Ig constituent le groupe de gammaglobulines des protéines sériques observées à l'électrophorèse des protéines.

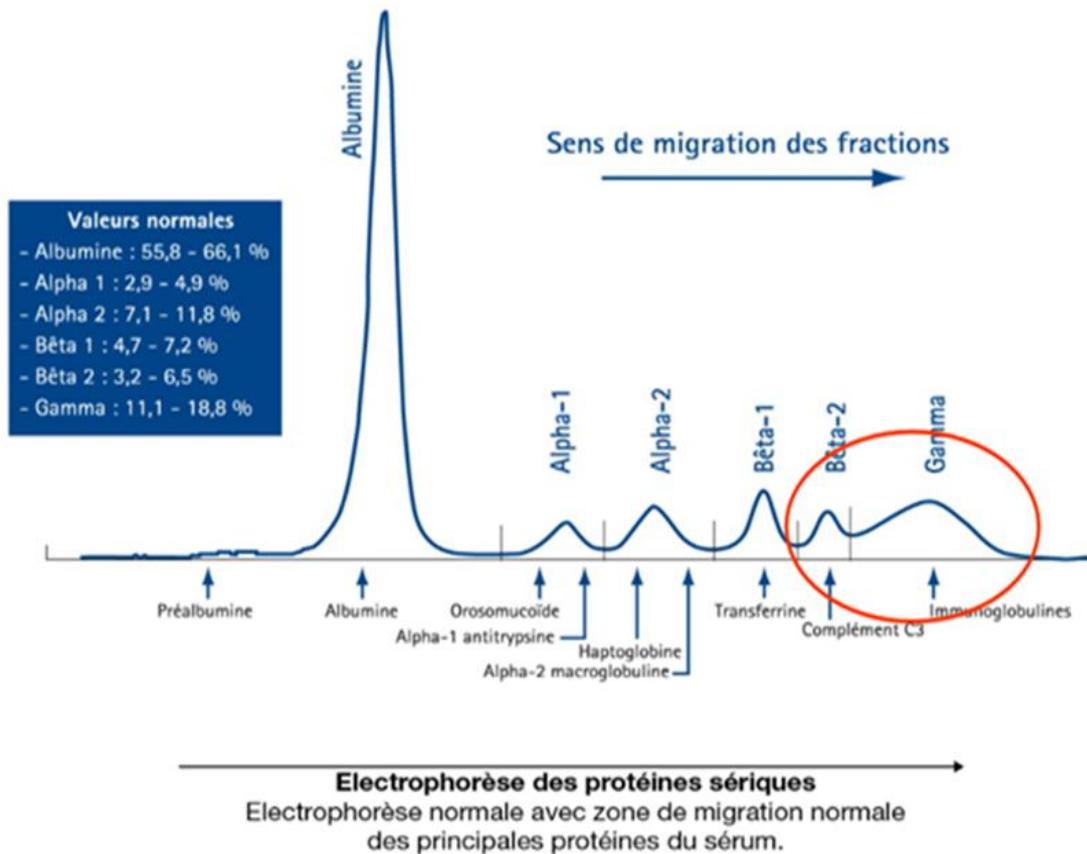


Figure 1 : Représentation d'un résultat normal d'électrophorèse des protéines sériques

### A. Structure des Ig

Les Ig sont des glycoprotéines possédant une structure de base commune formée de quatre chaînes polypeptidiques homologues deux chaînes lourdes et deux chaînes légères, Chaque chaîne légère est reliée à une chaîne lourde par des ponts disulfures (S-S) inter-chaînes qui relie aussi entre les deux chaînes lourdes, ces ponts peuvent être présents au sein d'une même chaîne et on parlera de ponts intra-chaînes (Monya Bake, 2015).

Les chaînes des immunoglobulines sont composées de domaines structuraux, il existe des liaisons disulfures inter-chaîne qui forcent la séquence d'acide aminé (AA) à se replier sur elle-même en boucles peptidiques de 60 à 70 résidus d'acides aminés.

Chaque boucle représente la partie centrale d'une région globulaire contenant 110 AA. Le nombre de domaines varie selon la classe et le type d'Ig. La comparaison des séquences de

plusieurs chaînes légères ou lourdes de même type entre elles montrent qu'elles possèdent chacune deux régions : la partie N terminale est variable et la C terminale est constante. La partie variable est constituée de régions hypervariables (CDR = complementarity determining regions) qui participent à la structure du paratope, c'est la région principale qui contient les acides aminés qui fixent et interagissent avec l'épitope (l'antigène : Ag). Une molécule d'immunoglobuline possède ainsi 2 paratopes identiques, d'où la possibilité de lier 2 structures antigéniques identiques par anticorps. Cette partie constante n'interagit pas avec l'antigène mais permet d'activer le complément et d'être reconnu par les récepteurs des immunoglobulines (FcR) des cellules immunitaires telles que les macrophages, les cellules Naturel killer (NK) (**Burmester et Pezzuto, 2000**).

Les immunoglobulines présentent une région charnière c'est une courte séquence des chaînes lourdes (H) d'anticorps (Ac) liant le Fab (Fragment antigen Binding) au Fc (fragment cristallisable). Ce fragment a été appelé FC car il cristallisait facilement. Appelée « charnière » car c'est à ce niveau que la molécule présente une grande flexibilité des chaînes lourdes(H). Les chaînes lourdes contiennent sur leur partie carboxy-terminale des chaînes oligosaccharidique (glycanniques) en nombre variable (1 à 7) selon la classe (**Marieb, 1999**).

#### ➤ **Chaînes lourdes**

Deux chaînes lourdes (H pour heavy) avec une taille 50000 à 70000 Da et contient environ de 450 à 600 acides aminés (**Frédéric et al.**). Il existe cinq types de chaînes lourdes, désignées par les lettres grecques  $\gamma$  (gamma)  $\alpha$  (alpha)  $\mu$  (mu)  $\Delta$  (delta)  $\epsilon$  (epsilon) qui définissent les cinq classes d'immunoglobulines, respectivement IgG, IgA, IgM, IgD, et IgE, et domaines constants (CH). Les régions variables VH constituées de 110 AA et les régions constantes de 330-440 AA. Sur chaque chaîne lourde il y a 4 à 5 domaines : un domaine variable et 3 ou 4 domaines constants (**Frédéric et al.**).

#### ➤ **Chaînes légères**

Deux chaînes légères (L pour light) avec une taille de 25000 da sont formées de 210 à 220 acides aminés. Il existe deux types de chaînes légères, appelées K (kappa) et  $\lambda$  (lambda) qui peuvent se combiner avec n'importe quel type de chaîne lourde. Pour une immunoglobuline donnée, les deux chaînes légères sont toujours identiques.

Les régions variables (VL) sont constituées de 110 AA et les régions constantes (CL) de 110 AA. Sur chaque chaîne légère il y a 2 domaines : un domaine variable et un domaine constant (**Frédéric et al.**). Les Ig peuvent s'associer en structure multimérique :

Monomérique : IgG, IgD, IgE.

Dimérique : IgA.

Pentamérique : IgM.

Les Ig sont caractérisées par une très grande hétérogénéité et elles-mêmes peuvent être reconnues comme des antigènes car elles ont trois déterminants antigéniques différents : les déterminants isotypiques, allotypiques et idiotypiques. (Burmester et Pezzuto, 2000).

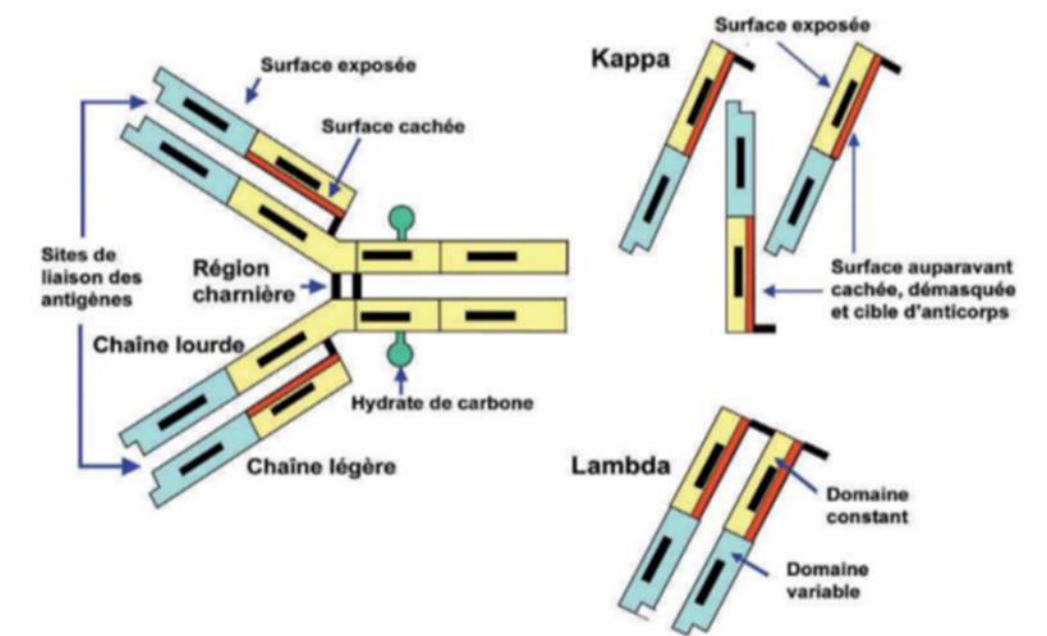


Figure 2 : Structure d'une immunoglobuline (Rivier D)

## B. Relation structure / fonction

Le clivage d'une molécule d'Ig par l'enzyme papaïne ou la trypsine produit deux fragments identiques capables de fixer l'Ag (fragment Fab : fragment fixant l'AG) et un fragment Fc ne peut pas lier l'Ag. (Burmester et Pezzuto, 2000).

Les Ig sont caractérisées par une dualité tant structurale que fonctionnelle :

- La dualité structurale est liée à l'existence de parties constantes et de parties variables sur chaînes lourdes et légères.
- La dualité fonctionnelle est représentée par :

**Fonction de reconnaissance de l'Ag :** c'est la fonction anticorps, portée par le fragment Fab, qui est commune à toutes les Ig. L'interaction Ac-Ag (impliquant l'épitope sur l'Ag et le paratope sur l'Ac) est basée sur la complémentarité de structure qui détermine l'affinité de

l'anticorps pour l'antigène. Cette interaction est spécifique mais, il peut exister des réactions croisées : Un même Ac reconnaît un épitope présent sur deux molécules d'Ag différentes.

**Fonction biologique :** Liée au fragment Fc des immunoglobulines.

Trois fonctions effectrices essentielles, résultent de l'interaction entre le Fragment Fc des Ig et d'autres protéines sériques ou des récepteurs membranaires des cellules :

- L'activation de la voie classique du complément.
- L'opsonisation.
- La cytotoxicité à médiation cellulaire dépendante des AC : ADCC (Román, 2014).

**Autres fonctions biologiques :**

Le transfert placentaire, (IgG)

Les fonctions biologiques des Ig sont liées aux régions constantes des chaînes lourdes qui diffèrent d'une classe à une autre, ceci implique que toutes les classes d'immunoglobulines n'ont pas les mêmes propriétés fonctionnelles. (Román, 2014).

## I.7 Physiopathologie

### I.7.1 Origine de la cellule tumorale myélomateuse/ Genèse, croissance et survie du plasmocyte

La majorité des MM (77%) sécrètent une immunoglobuline complète de type IgG ou IgA, cela implique que l'origine de la cellule myélomateuse est post germinative (Kuehl et Bergsagel, 2017).

Les plasmocytes représentent 0.25 % de l'ensemble des cellules mononuclées médullaires. Après un développement médullaire, le LB Naïf accède au ganglion lymphatique par high endothelial venules (HEV) et subit des sélections antigène-dépendantes dans le centre germinatif, aboutissant à la formation de LB dont la différenciation finale donne des LB mémoire (CD20+CD19+CD27 +CD38-) et des plasmocytes (CD20-CD19+CD27+CD38+). Le phénotype du plasmocyte tumoral est intermédiaire entre le stade plasmablastique et plasmocytaire mature, son index de prolifération est inférieur à celui du plasmablaste et il sécrète des taux d'Ig inférieurs à ceux du plasmocyte mature (Kuehl et Bergsagel, 2017).

### I.7.2 Oncogénèse

Une phase de MGUS précède presque tous les cas de myélome en rapport avec la présence d'un terrain génétique prédisposant (Landgren et Weiss, 2009) (Landgren et al., 2009).

### I.7.3 Anomalies cytogénétiques du MM

L'apparition du MM est liée à la survenue d'événements chromosomiques et moléculaires. Plusieurs anomalies cytogénétiques récurrentes sont observées tout au long de l'évolution de la maladie du stade de MGUS vers le stade smoldering multiple myeloma (SMM) puis au stade du MM symptomatique. Certaines surviennent au cours de la phase initiale (MGUS) alors que d'autres surviennent plus tard au cours de l'évolution de la maladie. Il existe deux types d'anomalies cytogénétiques : les anomalies primaires et les anomalies secondaires.

Les évènements initiaux classent MGUS et le MM en plusieurs sous-groupes distincts qui ne se chevauchent pas. Ils sont de 2 types : les translocations impliquant le gène de la chaîne lourde heavy immunoglobuline (IgH) [t(11;14), t(4;14), t(6;14), t(14;16) et t(14;20)] et les trisomies (touchant les chromosomes impairs 3, 5, 7, 9, 11, 15, 17 et 21). Ils surviennent précocement et paraissent jouer un rôle dans l'étiopathogénie des MGUS favorisant la survenue d'évènements secondaires. **(Facon et al., 2001).**

Les évènements secondaires peuvent survenir dans n'importe quel sous-groupe d'anomalies primaires et influencent l'évolution de la maladie. Contrairement aux évènements primaires, ils se chevauchent et peuvent survenir à plusieurs chez le même patient. Plusieurs anomalies secondaires ont été décrites dans le MM : monosomie 13/del13q (qui peut se produire dans les 2 groupes), délétion impliquant le chromosome 17 (17p), duplication du chromosome 1q21, translocation myc et délétion 1p21 **(Tableau I) (voir annexe 1) (Van de Donk et Sonneveld, 2014).**

#### II.7.3.1 Premier évènement oncogénique

##### Translocation de l'IgH

La principale anomalie cytogénétique décrite dans de MM (50-70% des cas) est une translocation au niveau des gènes codant pour l'IgH sur le locus 14q32 **(Tableau II) (voir annexe 2).**

##### Trisomies ou hyperdiploïdie

La seconde anomalie en termes de fréquence est l'hyperdiploïdie retrouvée dans 50 à 60 % des cas (30-40% sur caryotype). Elle touche tout particulièrement les chromosomes impairs (3, 5, 7, 9, 11, 15, 19 et 21). Les trisomies les plus fréquentes son celle du chromosome 9 (42%), suivie par celle des chromosomes 15 (37%), 11 (36%), 3 (33%) et 7 (27%). Les

trisomies représentent une voie oncogénique distincte de celle liée aux t(14q32) et ce mécanisme, peu connu, survient à un stade précoce (MGUS) et est associé à un bon pronostic (**Kumar et al., 2012**).

### **Conséquences de la translocation et de l'hyperdiploïdie (dérégulation des cyclines D)**

Ce premier évènement oncogénique va provoquer la dérégulation des cyclines D.

Généralement les évènements primaires ne se chevauchent pas.

#### **II.7.3.2 Deuxième évènement oncogénique**

##### **Anomalies du chromosome 13**

L'une des premières anomalies à être reconnue, il s'agit d'une perte de matériel sur le chromosome 13 : le plus souvent une monosomie 13, plus rarement une délétion 13 (une perte centrée sur la région 13q14). Elle est l'un des évènements secondaires précoces retrouvée dans 40-50% des cas (15-20% sur caryotype). Elles sont rarement retrouvées chez les patients hyperdiploïdes (40%) et pratiquement constantes chez les patients présentant une translocation de l'gH (70%) [t (4 ; 14), t (14 ; 16)] ou une del 17p (**Chiecchio et al., 2009**).

##### **Inactivation de la p53 ou del17**

Les mutations de la p53 sont relativement rares dans les MM au diagnostic (5%) mais cette fréquence semble augmenter avec la progression tumorale (**Tiedemann et al., 2008**). Les délétions de p53 se produisent dans 10% des MM. Elles surviennent à un stade avancé de la maladie. Elles sont l'une des anomalies cytogénétiques les plus importantes associées à un mauvais pronostic (**Lodé et al., 2010**).

#### **II.7.3.3 Autres évènements secondaires**

- La dérégulation de MYC
- Les mutations de RAS
- L'activation de la voie NF-κB
- La voie du rétinoblastome (Rb) : p16, p18
- Le gain du chromosome 1q21 et perte du chromosome 1p21
- La mutation de PTEN 3.2

## **I.8 Diagnostic**

### **I.8.1 Circonstance de découvertes**

Le MM est une maladie très polymorphe ; toutes les disciplines médicales peuvent être confrontées aux manifestations d'un MM non connu (**Gerecke et al., 2016**). Cependant un

tiers des patients n'ont aucune symptomatologie clinique au moment du diagnostic. Ce que seuls les examens paracliniques amènent au

diagnostic : Le myélome asymptomatique : indolent ou smoldering myeloma

- Signes ostéoarticulaires : douleurs osseuses (58%), fractures pathologiques (30%).
- Altération de l'état général, asthénie (32%), amaigrissement (25%), fébricule.
- Signes d'insuffisance médullaire : anémie (30-70%), pancytopénie.  
Infections bactériennes itératives.
- Survenue d'une complication : hypercalcémie (10%–19%) insuffisance rénale (20%)  
compression médullaire (10%), hyperviscosité sanguine (10%).
- Découverte fortuite (20-30%) d'une VS accélérée, d'une hyperprotidémie ou d'une protéinurie.

## I.8.2 Signes cliniques

### I.8.2.1 Signes osseux

#### ➤ Douleur

Les douleurs osseuses sont présentes au diagnostic chez 70 % des patients. Elles sont d'apparition le plus souvent brutale souvent trompeuses car d'allure banale rarement nocturnes, d'intensité et d'horaires variables, permanents ou intermittentes, localisées ou diffuses touchant souvent le squelette axial (rachis, côtes, bassin). Il peut aussi s'agir d'algies radiculaires, bilatérales ou symétriques et aggravées par l'effort et le port de charges. Elles nécessitent volontiers le recours aux antalgiques majeurs et retentissent sur les capacités fonctionnelles des patients. (Stoppa et al., 2011)

#### ➤ Fractures pathologiques

Spontanées ou provoquées par un effort ou un traumatisme minime, elles peuvent toucher n'importe quel os mais intéressent particulièrement le rachis dorso-lombaire où elles sont responsables de tassements vertébraux et de déformations à long terme (gibbosité, scoliose). Elles peuvent aussi être responsables de compression médullaire par protrusion du mur postérieur dans le canal rachidien.

➤ **Plasmocytomes** ou tumeurs plasmocytaires osseuses ou extra osseuse  
(Adhérent à l'os sous-jacent Vertèbre, cote, sternum, aile iliaque).

### I.8.2.2 Syndrome anémique

Est le signe clinique prédominant, entraînant asthénie, dyspnée d'effort et précordialgie. L'anémie a souvent une origine multifactorielle : infiltration médullaire, insuffisance rénale, carence en fer, ou hémodilution (**Haematol, 2003**).

### I.8.2.3 Signes généraux

L'altération de l'état général représente un des signes les plus fréquents au diagnostic. Une asthénie associée à une anorexie avec amaigrissement même modérés peuvent conduire progressivement à une altération profonde de l'état général. L'existence d'une fièvre spécifique est exceptionnelle.

Habituellement, il n'existe pas de tuméfactions des organes hématopoïétiques (**Stoppa et al., 2011**).

## I.8.3 Signes radiologiques

C'est en 1903 que Weber rapporte que ces lésions ostéolytiques pouvaient être identifiées sur les radiographies.

Les méthodes d'imagerie utilisées dans l'exploration de la maladie sont la radiographie conventionnelle, la tomodensitométrie (CT), l'imagerie par résonance magnétique (IRM) et l'imagerie par Transmission et Émission de Positons (PET-CT).

Elles permettent d'évaluer l'atteinte osseuse ainsi que celle des tissus mous. Tout patient suspect de MM doit avoir un bilan radiologique osseux, la radiologie conventionnelle restant la référence. Même en l'absence de symptomatologie osseuse, ce bilan d'imagerie est recommandé. (**Shah et Oldan, 2017**).

### I.8.3.1 Radiographies standard

Tout patient suspect du MM doit avoir un bilan radiologique osseux, la radiologie conventionnelle restant la référence (**Dumas et al., 2015**). Il s'agit du bilan standard comprenant des radiographies du crâne, du rachis entier, du grill costal, des os longs et du bassin.

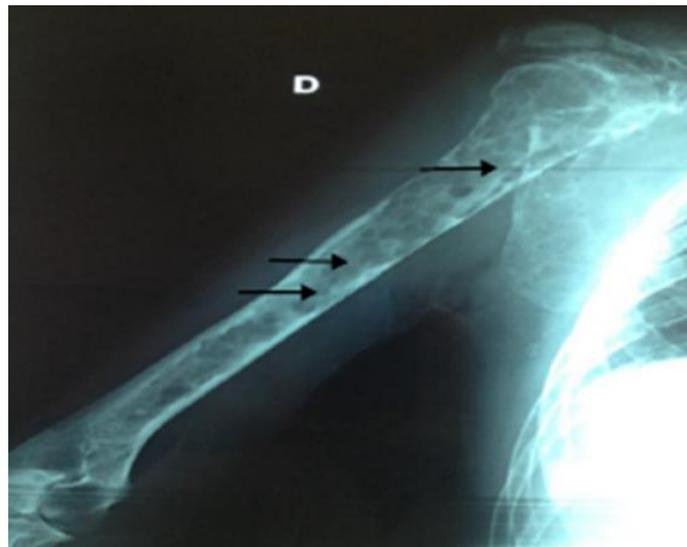
Elles permettent de déterminer le stade selon la classification de Salmon et Durie (1975). Les atteintes osseuses ne sont visibles qu'après une lyse de plus de 30 % de l'os, elles sont donc d'une sensibilité faible et 10 à 20 % des lésions ne sont pas diagnostiquées. Les lésions lytiques les plus fréquemment retrouvées atteignent le rachis (65 % des MM avec atteinte

osseuse). Les clichés du squelette entier montrent soit un os normal, soit la présence des géodes disséminées sur le crâne (F + P), le bassin(F), rachis cervical thoracique et lombaire.

(F + P), gril costal (F), les os longs (Humérus et fémurs) (F), ou encore une déminéralisation diffuse à l'origine d'un aspect radio transparent des vertèbres ou des côtes (**Marolla et al., 2008**).

L'aspect le plus caractéristique est celui de lésion lytique dite « géode à l'emporte-pièce » : lacune ovalaire ou ronde bien limitée multiple de taille variable (80 % des cas) très évocatrice au niveau de la voûte de crâne mais pouvant siéger sur tous les autres os (**Stoppa et al., 2011**). Sur le crâne, il faut bien distinguer des lacunes physiologiques de Pacchioni, quelquefois trompeuses. Dans 5 à 10% des cas, une ostéopénie (myélomatose décalcifiante diffuse) en particulier au niveau du rachis, peut exister stimulant une ostéoporose. Des lésions ostéocondensantes (3 % des cas) (syndrome POEMS) peuvent se voir.

20 % des myélomes multiples ne présentent aucune lésion osseuse décelable en imagerie standard.



**Figure 3.A : Rx montrant des lésions ostéolytiques Multiple du l'humérus (Bordessoule D)**



**Figure 3.B : Rx montrant des lésions ostéolytiques Multiples du crane (Bordessoule D)**

### **I.8.3.2 Scintigraphie**

Son utilité est désormais réduite. La scintigraphie osseuse n'a pas ou peu d'intérêt elle est le plus souvent normale; les atteintes osseuses myélomateuses sont rarement hyperfixantes ; sa prescription est donc limitée aux diagnostics difficiles, afin d'éliminer d'autres pathologies néoplasiques ou infectieuses. (Ngoné, 2001).

### **I.8.3.3 Imagerie par Résonance Magnétique (IRM) :**

Cet examen est devenu très important dans l'évaluation des lésions du myélome. L'imagerie par résonance magnétique est supérieure aux radiographies standards et à la scintigraphie dans la détection de l'envahissement médullaire, surtout au niveau du rachis lombaire (Baur et al., 2002).

### **I.8.3.4 Tomodensitométrie (TDM) ou scanner :**

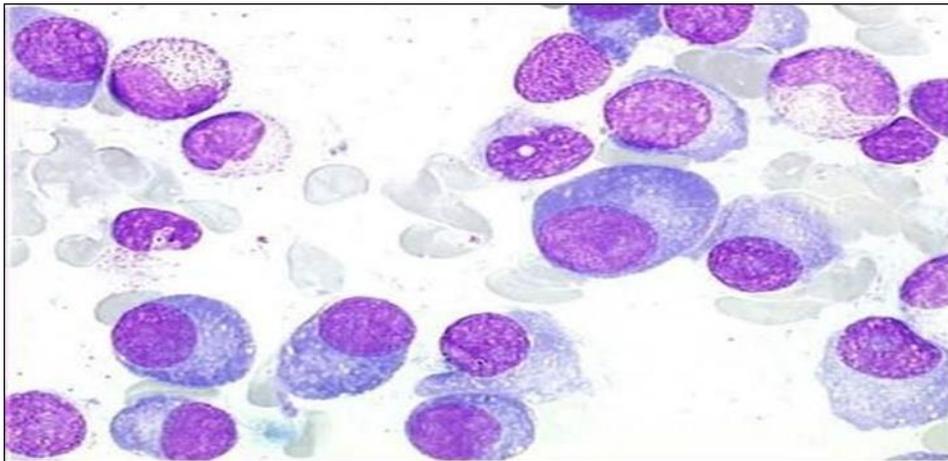
Le scanner peut détecter de petites lésions ostéolytiques dans le myélome, qui sont invisibles sur radiographie standard. L'imagerie par scanner est plus rapide que la radiologie conventionnelle et permet une excellente reconstruction en trois dimensions des images. De plus, le scanner peut, de manière précise, montrer l'étendue de lésions extra-osseuses et permet de faire des biopsies à l'aiguille fine pour obtenir une preuve histologique de la nature de ces lésions (Dimopoulos et al., 2009).

Elle apprécie mieux les lésions osseuses et l'extension lésionnelle que les radiographies standards. Elle permet de retrouver des lacunes osseuses lytiques de petites tailles, elle est inutile en cas de lésions osseuses typiques visibles sur les clichés standards.( **figure 4**) (Voir annexe 3) (Walker et al., 2007).

## I.8.4 Signes anatomo-pathologiques

### I.8.4.1 Myélogramme

Le myélogramme montre un envahissement plasmocytaire supérieur à 10 %, avec ou sans présence de plasmocytes atypiques et dystrophiques (**Figure5**) (**Berentsen et al., 2006**).



**Figure5 : Infiltration de la moelle osseuse par des plasmocytes malins**

(**Berentsen et al., 2006**).

### I.8.4.2 Biopsie ostéo-médullaire (BOM)

La BOM n'est pas obligatoire, réalisée si le myélogramme est d'aspect normal ou l'infiltration plasmocytaire est <10 %. L'envahissement plasmocytaire peut être diffus et massif avec destruction de l'activité médullaire normale ou d'architecture focale, touchant seulement certains espaces médullaires (**De Larrea et al., 2013**). Dans les deux cas, La clonalité doit être établie en mettant en évidence une restriction  $\kappa / \lambda$  (kappa/ lambda) en cytométrie en flux, par immunohistochimie ou par immunofluorescence (**Rajkumar et al., 2014**).

## I.9 Signes biologiques (immunologiques /hémobiologies/ Biochimiques)

### I.9.1 Immunologiques

#### ➤ Electrophorèse et immunofixation des protéines sériques et urinaires

L'électrophorèse des protéines sériques permet l'analyse qualitative et quantitative des fractions protéiques : albumine,  $\alpha 1$ -globulines,  $\alpha 2$ -globulines,  $\beta 1$ -globulines,

$\beta$ 2-globulines et  $\gamma$ -globulines (Keren, 2012). Le tracé électrophorétique peut montrer une hyperprotidémie > 100 g/l, une hypo-albuminémie, une protéine monoclonale dans 80% des cas et/ou une hypogammaglobulinémie (Ig résiduelles) (Figure 6 A). L'immunofixation des protéines sériques permet d'identifier et de caractériser une immunoglobuline monoclonale, d'isotype IgG (55%) et IgA (22%), mais également IgD ou IgE (2%), IgM (<1%), ou biclonale (2%) ou des chaînes légères libres (CLL) (18 %) kappa (2/3 des cas) ou lambda (1/3 des cas) migrant en zone  $\beta$  ou  $\alpha$  non détectée à l'EPP (Dispenzieri et al., 2009) (Figure 6 B). Environ 1% des MM sont non sécrétants.

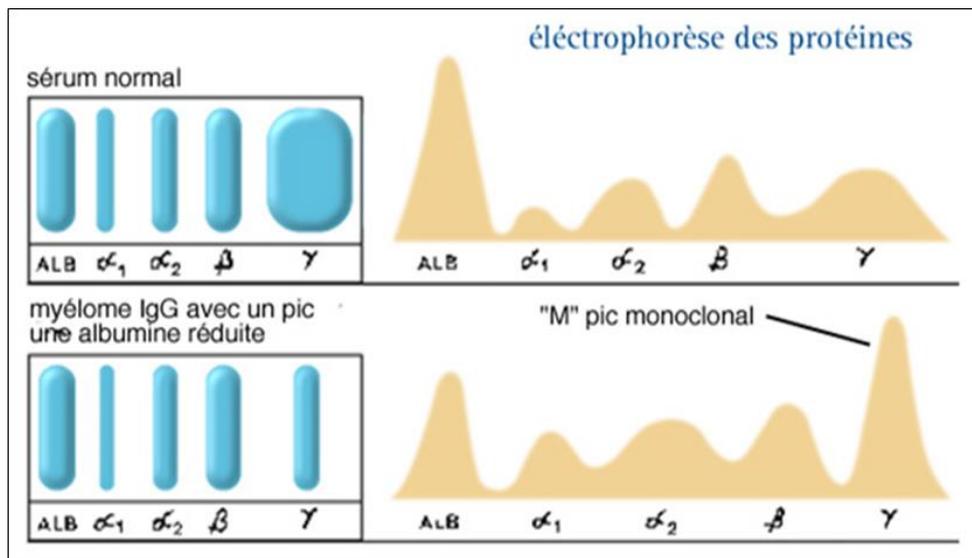
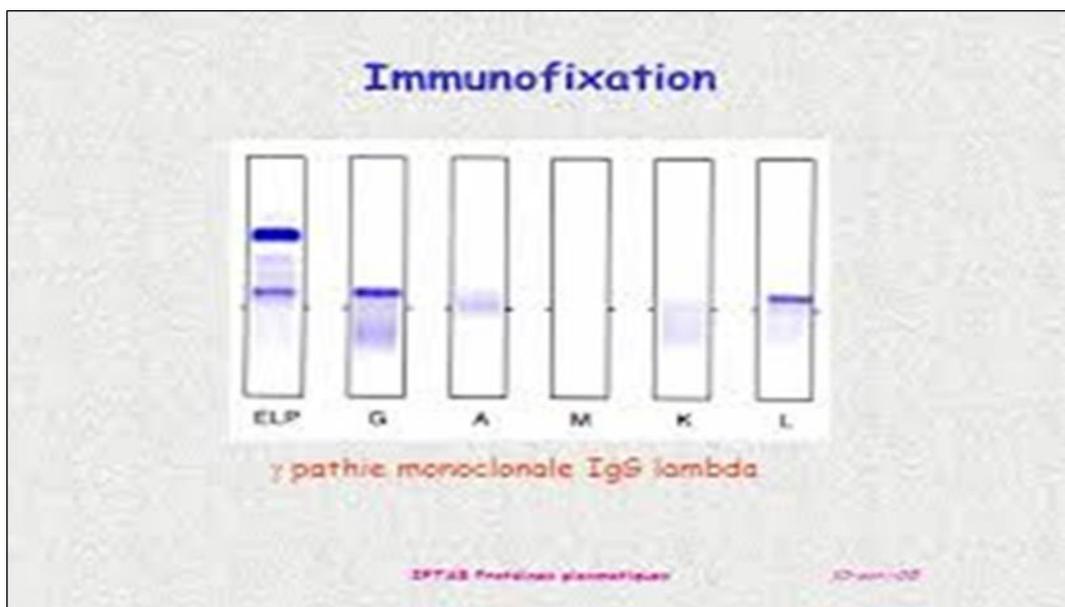


Figure 6 : A) Tracé électrophorétique normal.

B) Tracé en présence d'un pic monoclonal.



### Figure 7 : Immunofixation des protéines sériques.

L'électrophorèse des protéines urinaires sur les urines de 24H permet l'analyse qualitative d'une protéinurie en précisant l'origine glomérulaire, tubulaire ou mixte. Elle détecte aussi les chaînes légères libres d'Ig monoclonales mettant en évidence une protéinurie de Bence Jones (PBJ) chez 80% des patients dont le caractère monoclonal et le type de la chaîne légère associée à l'Ig monoclonale ( $\kappa$  ou  $\lambda$ ) seront confirmés par immunofixation.

#### ➤ Dosage des chaînes légères libres ou le test Free lite TM.

Introduit depuis 2001, ce test permet le dosage des chaînes légères libres dans le sérum et les urines. Les CLL kappa (normales 3,3-19,4 mg/L) et lambda (5,7–26,3 mg/L) sont quantifiées séparément. Le calcul du rapport kappa/lambda, (rFLC) (0,26–1,65) permet de faire la différence entre une production monoclonale des CLL, et une augmentation polyclonale au cours de laquelle le rFLC reste dans les limites normales. Ce test est aussi utile dans l'évaluation et le suivi des patients dont la maladie n'est pas mesurable sur le taux du CM (Dispenzieri et al., 2009).

#### ➤ Beta 2 microglobuline ( $\beta 2\mu\text{gl}$ )

Le dosage de la  $\beta 2\mu\text{gl}$  reflète en grande partie de la masse tumorale. En effet la  $\beta 2\mu\text{gl}$  est sur exprimée à la surface des plasmocytes malins et relarguée dans le sérum par clivage protéolytique. Une augmentation de son taux peut aussi être due à une insuffisance rénale. (Valérie, 2014).

Il existe différentes méthodes de dosages de  $\beta 2\mu\text{gl}$  (dosages immunologiques). Donc, les valeurs de références peuvent varier selon la technique utilisée. Par exemple, chez un adulte et par immuno-néphélométrie :

- Dans le sang :  $<2.5\text{mg/l}$
- Dans les urines :  $<0.37\text{mg}/24$  heures ou  $<0.28\text{mg/g}$  de créatinine.
- Dans le LCR :  $<2.3\text{mg/l}$  (Rima et al., 2020).

#### ➤ La C- réactive protéine (CRP)

C'est une protéine synthétisée par le foie sous contrôle de l'Il-6. Le dosage de la CRP rend spécifiquement compte de l'inflammation bien plus que la vitesse de sédimentation (VS). Dans le MM, la CRP est significativement augmentée. Cependant, ce n'est pas un

marqueur spécifique du myélome, car elle peut être augmentée par de nombreux autres facteurs. (Valérie, 2014).

## I.9.2 Hémobiologies

### ➤ Hémogramme

L'hémogramme est un examen de base dans le bilan diagnostique d'un myélome, peut être normal. L'anomalie la plus fréquente est une anémie normochrome, normocytaire, arégénérative. Le taux d'hémoglobine est inférieur à 12 g/dL dans près de 70% des cas de MM : généralement modérée en intensité (autour de 10 g/dL) mais peut être importante avec hémoglobine inférieure à 8 g/dl. Des rouleaux érythrocytaires sont observés sur le frottis. De multiples mécanismes peuvent expliquer l'anémie : la prolifération plasmocytaire médullaire, l'insuffisance rénale, un déficit relatif en érythropoïétine, une suppression de l'érythropoïèse médiée par les cytokines, un phénomène d'hémodilution, et ultérieurement les traitements administrés.

La leucopénie et la thrombopénie sont rares et de mauvais pronostic, reflétant une masse tumorale importante. Au cours de l'évolution, l'insuffisance médullaire peut s'installer jusqu'à une pancytopenie franche, résultat de l'augmentation de la masse tumorale et aggravée par les chimiothérapies reçues. IL est exceptionnel observer, au diagnostic, des plasmocytes circulants.

### ➤ Les éléments de la formule de numération sanguine (FNS)

Le NFS une étude qualitative et quantitative des trois lignées des cellules sanguines circulatoires (globule blanc (GB), globule rouge (GR) et les plaquettes). Cet examen est essentiel afin d'évaluer le dysfonctionnement de la moelle osseuse ou des troubles périphériques (anémie, polyglobuline, leucocytose, problème de coagulation...etc.).

Le NFS est influencé par : l'âge, le sexe et manifestations cliniques. (Rima et al., 2020)

- Hématie (GR)
- L'hémoglobine (Hb)
- Hématocrite (Hct)
- Volume Globulaire Moyen (VGM)
- La Concentration Corpusculaire Moyenne en hémoglobine (C.C.M.H)
- Les plaquettes.

### ➤ Vitesse de sédimentation

Chez les patients atteints de maladie de Kahler, la VS est généralement accrue, supérieure à 100 mm à la première heure. Dans certains cas, la VS est peu ou pas élevée, c'est le cas du myélome à chaînes légères, du myélome non sécrétant ou en cas de présence d'une cryoglobuline (Valérie, 2014).

### I.9.3 Biochimiques

#### ➤ Dosage de la calcémie

Le dosage de la calcémie fait partie du bilan initial du MM.

Une hypercalcémie >110mg/l est retrouvée dans 15 à 60% des cas. Elle est due à l'hyper-résorption ostéoclastique. Le taux de la calcémie est variable, il peut atteindre des chiffres très importants, >150mg/l (El Mezouar, 2010).

La calcémie corrigée est la calcémie que l'on corrige grâce à l'albuminémie

Calcémie corrigée = calcémie (mmol/l) mesurée -0,025 (albuminémie g/l -40)  
 Dosage de la créatininémie : mesure de la clairance de la créatinine 60 et 95  $\mu\text{mol/L}$  ou (7 à 11 mg/L), pour les femmes qui possèdent une faible masse musculaire, et entre 80 et 110  $\mu\text{mol/L}$  (9 à 12.5 mg/L), pour les hommes (Valérie, 2014).

#### ➤ Dosage de LDH

Un dosage de LDH est souvent prescrit lors de diagnostic du myélome multiple pour apprécier la masse tumorale. Ses valeurs normales sont entre 190 – 400 UI/L. Elles varient en fonction de l'âge et de la méthode de dosage. Le taux des LDH traduit le caractère prolifératif du myélome. (Rima et al., 2020), et son augmentation au-delà de 420UI/L est considérée comme un facteur de mauvais pronostic (Valérie, 2014).

### I.10 Critères de diagnostics du MM

Les critères diagnostiques du MM historiquement admis étaient ceux du SWOG (Durie et Salmon, 1977). Ils sont actuellement délaissés.

Une nouvelle classification a été proposée en 2003 par l'IMWG. Elle différencie la gammopathie monoclonale de signification indéterminée (MGUS), le myélome multiple indolent (SMM=smoldering myeloma multiple) et le MM. La décision de traiter est prise sur la présence de l'un des critères CRAB (hypercalcémie, insuffisance rénale, anémie, atteinte osseuse) qui traduit une atteinte d'organe.

Elle fut actualisée en 2014 (**Rajkumar et al., 2014**) (voir annexe 4). Les nouveaux critères constituent un changement majeur dans la prise en charge du myélome, puisqu'ils visent à identifier, parmi les patients sans critères CRAB, ceux avec un risque imminent de progression vers un MM et pouvant donc bénéficier d'un traitement précoce avant une atteinte d'organe parfois irréversible.

**Tableau III : Critères diagnostiques révisés du MM et du MM indolent de l'IMWG (Rajkumar et al., 2014).**

### Définition du myélome multiple symptomatique

Présence d'une plasmocytose médullaire clonale  $\geq 10\%$  ou biopsie osseuse en faveur ou plasmocytome extra médullaire et de l'un ou plusieurs des événements liés au myélome (MDE) suivants :

Les événements liés au myélome :

- ✓ Présence d'une atteinte organique pouvant être attribuée à la gammopathie sous-jacente, particulièrement (CRAB) :
- ✗ **C** pour hyperCalcémie : calcémie  $> 0.25 \text{ mmol/l}$  ( $> 10 \text{ mg/l}$ ) par rapport à la limite supérieure ou  $\geq 2,75 \text{ mmol/l}$  ( $> 110 \text{ mg/l}$ )
- ✗ **R** pour insuffisance Rénale : clearance de la créatinine  $< 40 \text{ cc/minute}$  ou créatinémie  $> 177 \text{ mmol/l}$  ( $> 20 \text{ mg/l}$ )
- ✗ **A** pour Anémie : taux d'hémoglobine  $> 2 \text{ g/dl}$  en dessous de la limite inférieure ou  $< 10 \text{ g/dl}$
- ✗ **B** pour Bones : une ou plusieurs lésions ostéolytiques sur les radiographies du squelette, le scanner ou le PET/CT.
- ✓ L'un ou plusieurs des nouveaux biomarqueurs d'évolutivité (SLiM) :
  - ✗ Plasmocytose médullaire clonale  $\geq 60\%$
  - ✗ Ratio chaînes légères libres sériques impliquées/non impliquées  $\geq 100$
  - ✗  $> 1$  lésion focale à l'IRM (d'au moins 5 mm de taille) Définition multiple myélome indolent

Les 2 critères doivent être respectés :

- ✓ Composant monoclonal sérique (IgG or IgA)  $\geq 30 \text{ g/l}$  ou composant monoclonal urinaire  $\geq 500 \text{ mg/24 h}$  et/ou plasmocytose médullaire clonale 10–60%
- ✓ Absence des événements liés au myélome (CRAB et SLiM) ou amylose

### I.10.1 Myélome non sécrétant

Il représente environ 3% des cas. Les patients, avec immunofixation des protéines sériques et urinaires négative et un rFLC normal, sont considérés comme des MM non sécrétants. La mise en évidence de la restriction isotypique  $\kappa/\lambda$  par la CMF peut aider à établir le diagnostic. La détection de la t (11 ; 14) peut confirmer le diagnostic de MM et exclure les lymphomes plasmablastiques et les LNH à grandes cellules B avec différenciation plasmablastique (Tiedemann et al., 2008). La majorité des patients restent non sécrétants tout au long de l'évolution de la maladie. Ces patients ne développent pas d'atteinte rénale myélomateuse. Ils seront surveillés par l'étude du médullogramme et par l'imagerie jusqu'à ce que le rFLC devienne anormal. Le traitement est le même que celui des patients atteints de myélome typique ; la survie est également semblable.

## I.11 Classification

### I.11.1 Classification de Salmon & Durie (SD)

L'importance de la masse tumorale a été l'un des premiers facteurs pronostiques identifié cependant son estimation était difficile. La classification de Salmon & Durie a été développée il y a plus de 40 ans pour permettre l'estimation de la masse tumorale en routine (Durie et Salmon, 1975). Il y a trois (03) stades pour estimer la masse tumorale (Tableau IV) (voir annexe 4).

### I.11.2 International Staging System (ISS)

L'ISS a été introduit par Greipp et al en 2005 sur une analyse rétrospective sur 10750 patients pris en charge entre 1981 et 2002 dans différents pays (Asie, Europe, Amérique du Nord) avec un âge médian de 60 ans (Greipp et al., 2005). Ce modèle pronostique combine deux variables facilement disponibles la  $\beta_2$   $\mu\text{g/l}$  et l'albumine (Tableau V) (voir annexe 5), permettant ainsi de classer les patients en 3 groupes pronostiques distincts :

I, II et III. L'ISS était validé quel que soit la zone géographique, le type de traitement (chimiothérapie standard ou traitement intensif) et l'âge des patients (valeur Seuil 65 ans).

### I.11.3 Revised-International Staging System (R-ISS)

Afin de créer un modèle plus fiable pour la classification pronostique, l'IMWG a développé récemment l'ISS révisé (R-ISS) combinant les facteurs de l'ISS (la  $\beta_2$   $\mu\text{g/l}$  sérique et l'albuminémie), le taux de LDH et les anomalies cytogénétiques de haut risque [t (4 ; 14) et/ou t (16 ; 14) et/ou del 17p] détectées par FISH (Tableau VI) (voir annexe 6). En

combinant l'ISS avec les anomalies cytogénétiques détectées par FISH et le taux de LDH, 03 groupes ont été identifiés : R-ISSI R-ISSII R-ISS III.

Le R-ISS était validé quel que soit l'âge et le type du traitement reçu (**Palumbo et al., 2015**).

**I.12 Traitement**

**I.12.1 Traitement actuel**

La prise en charge du MM a connu des avancées majeures ces 15 dernières années (**Kumar et al., 2014**) avec l'introduction des nouvelles molécules : la thalidomide, le bortézomib et le lénalidomide et plus récemment le carfilzomib, le pomalidomide, le panobinostat, l'ixazomib, l'elotuzumab et le daratumumab. La stratégie thérapeutique est dictée par l'éligibilité pour une autogreffe des cellules souches (ACSH) et par la stratification du risque (**Rajkumar, 2011**) (**Sonneveld, 2016**).



**Figure 8 : La conduite à tenir chez les MMND (Moreau et al., 2017).**

**• Traitement de première ligne chez les patients éligibles à une ACSH**

Pour les sujets éligibles à un traitement intensif, le traitement de référence en première ligne repose sur une chimiothérapie d'induction triple, associant la dexaméthasone et le bortézomib à un IMiD (thalidomide ou lénalidomide) ou au cyclophosphamide, suivie d'une ACSH et d'une consolidation +/- une maintenance.

- **Traitement de première ligne chez les patients non éligibles à une autogreffe de cellule souche hématopoïétique (ACSH)**

L'ACSH n'est pas accessible à ces patients âgés en raison de comorbidités trop importantes ou d'un état général trop altéré. Les deux protocoles MPT et VMP sont utilisés en Europe donnés pendant une durée fixe (12–18 mois) alors qu'aux USA c'est le protocole Rd donné jusqu'à progression ou intolérance.

Le rôle de la maintenance chez les patients non transplantables a été étudié dans plusieurs essais avec la thalidomide, le bortézomib et le lénalidomide (**Palumbo et al., 2014**). La maintenance chez les sujets non transplantables peut être indiquée chez les patients à intermédiaire et à haut risque cytogénétique.

### **I.12.2 Traitement des rechutes**

Le MM est caractérisé par la survenue de rechutes successives et à chaque reprise évolutive, les réponses sont de plus en plus rares et de plus en plus courtes (**Kumar et al., 2012**). Plusieurs traitements efficaces sont disponibles. Le choix du traitement de la rechute est compliqué et dépend de plusieurs facteurs : le patient (âge, état général, comorbidités), les modalités de la rechute (en cours ou à distance du traitement, précoce ou tardive, explosive ou lente), les traitements préalablement reçus, la réponse obtenue et les toxicités observées. Chez les patients éligibles, si un greffon est disponible, une ACSH doit être considérée pour les patients jamais greffés ou si la durée de la rémission après autogreffe est > à 18 mois (sans traitement d'entretien) ou > à 36 mois (avec traitement d'entretien) (**Gertz et al., 1999**). La durée du traitement chez les patients MMRR n'est pas encore bien codifiée.

### **I.12.3 Greffe**

- **Autogreffe : de cellules souches sanguines**

La procédure d'autogreffe permet d'administrer une chimiothérapie à doses beaucoup plus fortes. Pour cette autogreffe les cellules souches hématopoïétiques sont isolées par cytophérèse, une technique qui permet de séparer les différentes cellules sanguines.

Le patient peut avoir une ou deux autogreffes en fonction du nombre de cellules souches recueillies et du résultat de la première autogreffe sur le pic monoclonal résiduel. (**Harousseau et al., 2009**).

Ces intensifications ont permis un prolongement de la survie des patients atteints de myélome au cours des 10 dernières années ; et c'est donc le traitement de référence pour les sujets aptes à supporter ce traitement qui concerne en général les patients âgés de moins de 65 ans, Et si l'équipe médicale considère qu'un patient de plus de 65 ans peut recevoir des doses importantes de chimiothérapie, une greffe de cellules souches pourra lui être proposée **(Roussel et al., 2010)**.

➤ **Allogreffe**

L'allogreffe de la moelle osseuse est réalisée chez les malades possédant un donneur HLA identique et âgés de moins de 50 ans. Elle ne concerne donc qu'un nombre très limité des malades atteints du MM. en raison de la moyenne d'âge des patients atteint de cette immunopathie. Elle implique la collecte des cellules souches chez un donneur (généralement un membre de la famille) qui sont ensuite réintroduites par perfusion chez le patient atteint du myélome **(Gahrton, 2019)**.

Aujourd'hui, ce type de greffe est rare en raison du risque élevé de complications bien qu'il offre des effets bénéfiques. **(Lokhorst et al., 2010)**.

#### **I.12.4 Traitement symptomatique**

Les complications peuvent entraîner une altération importante de la qualité de vie et réduire l'espérance de vie. Pour cela, un traitement symptomatique associé à une prophylaxie est essentiel pour la prise en charge des MM.

- **Traitement des complications osseuses**

Les bisphosphonates, la radiothérapie, la kyphoplastie et la chirurgie constituent l'essentiel du traitement de l'atteinte osseuse dans le MM **(Maneir et al., 2012)**.

- **Traitement de l'hypercalcémie**

Urgence thérapeutique, l'hypercalcémie est devenue moins fréquente du fait de l'utilisation large des bisphosphonates. Les bisphosphonates tels que l'acide zolédronique ou les pamidronates sont recommandés avec adaptation des doses en cas d'insuffisance rénale. Le denosumab est efficace en cas d'hypercalcémie **(Boikos et Hammers, 2012)**, et sera un traitement majeur dans les hypercalcémies réfractaires et chez les patients avec insuffisance rénale sévère **(Bech, 2012)**.

- **Traitement de l'anémie**

La transfusion de CGR est discutée chez les patients dont le taux d'Hb < 9g/dl et peut être utile pour ceux nécessitant une correction rapide de leur anémie. Plusieurs études ont montré

que les agents stimulateurs de l'érythropoïèse (ESAs) [EPO- $\alpha/\beta$  et darbepoïetine] réduisent le recours à la transfusion et améliorent la qualité de vie (**Dammacco et al., 2001**) (**Hedenus et al., 2003**) en augmentant le taux d'Hb $\geq$  2g/dl chez 60%-75% des patients.

- **Traitement de l'insuffisance rénale (IR)**

L'IR au diagnostic est une urgence thérapeutique. La prise en charge repose sur des mesures préventives (hydratation adéquate, alcalinisation des urines, correction de l'hypercalcémie, limitation des médicaments et produits néphrotoxiques) associées à un traitement anti tumoral sans toxicité rénale (**Ronco et al., 2001**).

- **Traitement de la neuropathie périphérique**

Tous les patients doivent être préalablement évalués sur le plan neurologique avec un outil validé (the Total Neuropathy Score). En cas d'atteinte modérée, des modifications de posologies (réduction de doses du bortézomib et de la thalidomide) et des modalités d'administration (l'administration s/c et hebdomadaire du bortézomib) (**San Miguel et al., 2013**) (**Benboubker et al., 2014**) (**Brighen et al., 2010**) (**Moreau et al., 2011**). Peuvent prévenir la progression. Cependant en cas d'atteinte sévère, le traitement doit être arrêté et repris une fois les signes résolus à doses réduites. Les autres options thérapeutiques sont : les analgésiques, les antiépileptiques, les antidépresseurs tricycliques (amitriptyline) et les anticonvulsifs (gabapentine et pregabaline). Dans les cas sévères les analgésiques narcotiques ou le tramadol ont montré un bénéfice (**Richardson et al., 2012**).

- **Traitement de l'infection**

Les infections évolutives sont traitées par une antibiothérapie appropriée et précoce, en évitant si possible les antibiotiques néphrotoxiques (**Snowden et al. , 2011**). Les traitements préventifs contre les infections sont devenus une partie intégrante du traitement du MM (**Eleutherakis-Papaiakovou et al., 2010**) (**Vesole et al. , 2012**). La prévention antibactérienne par letriméthoprime–sulfaméthoxazole (TMP-SMX 80/4001x/j) est recommandée (**Roblot et al. , 2003**). Ainsi que la prophylaxie anti zostérienne.

- **Traitement des accidents thromboemboliques (ATE)**

L'aspirine et les HBPM sont actuellement systématiquement utilisées chez les patients sous IMiDs (**Kyle et al., 2003**).

### I.13 Evolution et complication

Le MM est une maladie incurable. La rechute est inéluctable. Les principales causes de décès sont dues aux complications.

- **Atteinte osseuse**

L'atteinte osseuse (douleurs osseuses et fractures pathologiques) est responsable de morbidité et de mortalité (**Kyle et al., 2003**).

- **Hypercalcémie**

L'hypercalcémie est une urgence thérapeutique, elle est devenue moins fréquente du fait de l'utilisation large des bisphosphonates. C'est une circonstance de diagnostic de MM dans près de 20% des cas. Elle peut mettre en jeu le pronostic vital. Elle peut en final entraîner l'apparition d'une insuffisance rénale (**Brighen et al., 2013**).

- **Syndrome anémique**

C'est la complication la plus fréquente, retrouvée dans 30-70% des cas au diagnostic. Cependant la cause majeure est l'induction de l'apoptose des érythroblastes par les plasmocytes malins due à l'expression à leur surface des récepteurs Fas-ligand et tumor-necrosis-factor-related apoptosis-inducing ligand (TRAIL). Par ailleurs, le traitement spécifique et la radiothérapie peuvent causer une anémie ou aggraver une anémie préexistante (**Melchor et al., 2014**).

- **Insuffisance rénale**

Elle est présente chez environ 50 % des patients au diagnostic, à des degrés divers. Le recours à l'hémodialyse est requis dans 5 à 10 % des cas. La cause la plus fréquente reste la tubulopathie myélomateuse (63 à 87 % des atteintes rénales) (**Melchor et al., 2014**). Les autres causes sont résumées dans un tableau (**Tableau VII**) (**Voir annexe 7**).

- **Atteinte neurologique**

Les atteintes neurologiques sont l'atteinte médullaire centrale, Les polyneuropathies, l'encéphalopathie métabolique toxique, les plasmocytomes intracrâniens, l'encéphalite myélomateuse aiguë (**Richardson et al., 2012**).

- **Syndrome infectieux**

Le MM n'est pas, en dehors de sa phase terminale, une maladie fébrile. Les localisations les plus fréquentes sont pulmonaires et urinaires. C'est une cause majeure de morbidité et de mortalité (**Kim et al., 2008**).

- **Accidents thromboemboliques**

Surviennent dans 3 à 10 % des cas de MM. Les ATE sont les thromboses veineuses profondes et l'embolie pulmonaire (**Lymanet al., 2015**).

- **Syndrome d'hyperviscosité sanguine**

Activité autoanticorps pathogène des immunoglobulines monoclonales hyperammoniémie syndrome de fuite capillaire systémique « idiopathique » (**Dumas et al., 2015**).

# *Matériel et méthodes*

### III.1. Objectif de l'étude

L'objectif principal de notre étude est l'apport de l'exploration immunologique dans le diagnostic du myélome multiple chez une population de patients atteints de MM.

### III.2. Type de l'étude

C'est une étude rétrospective et prospective des résultats de l'exploration immunologique chez une cohorte de 70 patients atteints la maladie de kahler.

### III.3. Cadre d'étude

L'étude s'est déroulée dans le laboratoire central C.A.C de Blida.

### III.4. Patient

Notre étude s'est faite au niveau de service d'hématologie à l'hôpital Frantz fanon de Blida où des informations ont été recueillies concernant un groupe de 70 patients atteints de myélome multiple, et s'étalant sur une période de 03 mois et 10 jours (du 20 mars jusqu'au 30 juin).

### III.5. Critères d'inclusion

Les patients inclus dans notre étude, sont des patients qui suivent au service d'hématologie à l'hôpital du jour au niveau du CHU de Blida (Frantz fanon). Sont pour la plupart originaires de Blida et de ses environs. Certains sont pris en charge suite à l'apparition d'un signe évocateur d'un myélome multiple ; Pour d'autres, la découverte de la maladie était fortuite à l'occasion d'un bilan de routine (FNS, bilan rénal, Calcémie...) ou d'un bilan d'extension d'une autre pathologie.

Tous les dossiers des patients inclus dans notre travail doivent présenter quelque critère important dans le diagnostic au moins deux, parmi les suivants : présence d'une protéine monoclonale dans le sang ou les urines, plasmocytose médullaire ainsi la présence d'un des éléments CRAB (hypercalcémie, insuffisance rénale, anémie, ostéolyse).

Dans notre étude, les résultats des dosages de quelques paramètres biologiques manquent chez certains patients parce que ce sont des paramètres non demandés par leur médecin traitant.

### III.6. Critères de non inclusion (exclusion)

Les autres types d'hémopathies malignes ont été exclus de notre étude, vu que notre thème se base sur une seule hémopathie « le myélome multiple ». Les patients atteints par la

maladie de kahler avec des dossiers dans l'absence du tracé électrophorétique sont systématiquement exclus.

### III.7. Analyse des données

Les résultats sont illustrés par des tableaux, des figures et des histogrammes. L'analyse statistique a été réalisée à l'aide de logiciels statistiques (SPSS 20, Exel-2010).

### III.8. Recueil des données

Le recueil des données pour l'étude rétrospective a été effectué par l'analyse des dossiers cliniques des patients traité au service d'hématologie, disponibles dans les archives du Service et mentionnés sur une fiche d'enquête standardisée à cet effet et servant ainsi de dossier médical individuel.

Et pour l'étude prospective on a rempli une **fiche de renseignement (annexe 8)**, après une discussion avec le patient et on fait des prélèvements sanguin et urinaire pour effectuer les analyses nécessaires.

Plusieurs paramètres ont été recueillis pour chaque patient, des Données épidémiologiques (l'identité, l'âge à l'hospitalisation, le sexe, et la profession), Histoire de la maladie (la date de début de la symptomatologie, le délai entre la consultation et le diagnostic et les signes révélateurs de la maladie.) (Age, sexe, origine, présence ou non des antécédents, données cliniques et données biologiques).

### III.9. Démarches diagnostiques

Les étapes d'investigation suivant la démarche adoptée au laboratoire de biochimie du C.A.C de Blida suivent des étapes bien déterminées pour l'exploration d'un myélome multiple, cette démarche constitue la base analytique de notre travail. Pour chaque patient est réalisé un prélèvement sanguin sur tube sec (sans anticoagulant).

Ce prélèvement est ensuite acheminé au laboratoire puis centrifugé avant d'être analysé. Un dosage de la protidémie par un appareil de dosage biochimique et une EPP sont réalisés, en utilisant le sérum. Lors de l'interprétation de l'EPP, un immuno-typage par Immunosoustraction est effectué sur les prélèvements présentant un pic monoclonal.

### III.10. Etude des paramètres

Les paramètres analysés dans notre étude ont été les suivants :

### III.11. Examen biologique

- L'EDP : - Le taux de composants monoclonaux.
  - Concentration de l'albumine sérique
  - Les résultats de l'EPP
  - Immunotypage
- La beta 2 microglobuline ( $\beta_2\mu\text{gl}$ )
- Hémogramme
- La vitesse de sédimentation (VS)
- La protéine C-réactive (CRP)
- L'urée et la créatininémie
- La calcémie
- Le lactate déshydrogénase (LDH).
- La protéinurie de 24h

### III.12. Matériel

#### III.12.1. Matériel biologique

##### III.12.1.1. Population (échantillon)

Notre population est constituée de 70 patients ; dont l'âge moyen à l'admission de ces patients est de 63, avec des extrêmes d'âge de 33 et 88 ans. La plupart de nos patients travaillaient dans le secteur agricole.

- **Prise de sang** (Prélèvement sanguin)

Le prélèvement sanguin est un acte réalisé en vue de récolter un échantillon de sang.

##### III.12.1.2. Le sang

C'est un liquide biologique plus ou moins épais de couleur rouge qui circule dans les vaisseaux, c'est un tissu vivant composé de cellule qui baignent dans un liquide appelé plasma. (Evelyne et al., 2010).

Le sang total est composé à 55 % de plasma et à 45 % d'éléments figurés (les globules rouges, les globules blancs et les plaquettes) (Evelyne et al., 2010).

Le sang total n'est pas un produit stable : il coagule spontanément en quelques minutes en dehors des vaisseaux sanguins (par exemple dans un tube de laboratoire), générant

une masse semi-solide ressemblant à un gel compact et appelé « coagulum » (Evelyne et al., 2010).

Dont notre étude on utilise le sang total pour la formule numérique sanguine (FNS) et la (VS).

- Par simple centrifugation du sang prélevé on peut obtenir:

#### III.12.1.3. Le plasma

Est un liquide un peu visqueux, dans le quel baignent les cellules sanguines. Transparent et jaunâtre chez le sujet sain. Il est prélevé sur anticoagulant. Le plasma contient les protéines de la coagulation contrairement au sérum.

Le prélèvement de plasma est fait dans un tube contenant un anticoagulant qui empêche la coagulation. Les cellules sanguines sédimentent par gravité, mais la centrifugation accélère cette séparation (Evelyne et al., 2010).

Dans notre étude on utilise le plasma pour réaliser les analyses biochimique (l'urée, la créatinine, la calcémie, LDH).

#### III.12.1.4. Le sérum

Est obtenu par centrifugation du coagulum permettant la séparation en une partie solide et une partie liquide. Le surnageant liquide, appelé sérum, est proche du plasma avec une composition différente (absence des protéines de coagulation) étant donné qu'il a subi les modifications liées à la coagulation (Evelyne et al., 2010).

On utilise le sérum dans notre étude dans le dosage des protéines sérique, et la CRP.

Le prélèvement du sang est fait dans un tube sérum gel ou un tube sec. C'est-à-dire sans anticoagulant. La coagulation débarrasse le sang des facteurs de coagulation et du fibrinogène, consommés par la coagulation, Le volume de sang à prélever est un sujet d'interrogation fréquent. Un tube de 7 ml correctement rempli est suffisant pour le dosage de tous les isotypes d'immunoglobulines et la recherche d'immunoglobulines monoclonales. Pour obtenir un sérum de bonne qualité, il faut laisser le prélèvement 30 minutes à température ambiante pour permettre une coagulation complète. Après centrifugation, le coagulum perd sa structure et est séparé en une partie solide et une partie liquide (le surnageant). La partie solide est un agrégat compact de fibrine et de cellules sanguines.

Si le dosage de l'IgD est prescrit, il est conseillé de placer des inhibiteurs enzymatiques dans le tube de recueil, en raison de la susceptibilité théorique de cet isotype à la protéolyse. En cas de pic de classe IgD, celui-ci est mieux quantifié par la simple électrophorèse. Pour la recherche de cryoglobuline, il est préférable de partir d'au moins deux tubes de 7 ml.

Le patient doit être à jeun depuis 12 h. Les échantillons après centrifugation peuvent être conservés au maximum 10 jours au réfrigérateur (entre 02 et 08 °C). Pour des conservations prolongées congeler les échantillons rapidement. Les sérums congelés sont stables 1 mois.

### **Prélèvement urinaire**

Les urines de 24h ont été adressées au laboratoire afin de détecter le taux des protéines dans les urines pendant les 24 h.

#### **III.12.1.5. Urine**

C'est un liquide biologique composé de déchets de l'organisme, elle est secrétée par les reins par filtration du sang, qui sera expulsé hors le corps par le système urinaire.

Lors de toute suspicion de gammopathie monoclonale il est impératif de coupler l'analyse immuno-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), qui peut n'être détectable que dans les urines.

Les urines de 24 heures, 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 immuno-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). En cas de protéinurie non-mesurable, il faut diluer environ 10 fois les urines.

### **III.12.2. Matériel non biologique**

#### **III.12.2.1. Différents tubes et matériel de prélèvement**

- Tube sec (bouchon rouge) : Il permet l'obtention d'un sérum après coagulation pour la réalisation de la plupart des paramètres biochimiques et sérologiques ; dans notre étude on utilise ce tube pour l'électrophorèse et la CRP.
- Tube avec héparinate de lithium (bouchon vert) : L'héparinate de lithium est un anticoagulant de type antithrombine, qui empêche la transformation du fibrinogène en fibrine.

Il permet la réalisation de la majorité des analyses en chimie et en immunologie; dans notre cas on l'utilise pour le dosage de : l'urée, la créatinine, la calcémie et le LDH.

- Tube avec EDTA (bouchon violet) : L'EDTA est un anticoagulant irréversible, qui capte les ions calcium (chélateur du  $Ca^{++}$ ). Il permet une bonne conservation des éléments figurés du sang. Il est utilisé également pour : La numération formule sanguine (NFS) et la vitesse de sédimentation (VS).
- Flacon d'urine de 24 heures : un flacon stérile sans conservateur, pour le recueil des urines de 24 heures.
- Les aiguilles : Des aiguilles de différentes tailles sont utilisées selon le calibre de la veine, l'âge du patient, le nombre de tubes à prélever et l'analyse à effectuer.
- Cotton, Alcool, Garrot, Sparadrap

### III.13. SEBIA CAPILLARYS 2 FLEX PIERCING



**Figure 9 : Automate SEBIA CAPILLARYS 2 FLEX PIERCING  
Au niveau de laboratoire central C.A.C Blida (photo originale).**

La technique utilisée dans la réalisation de l'électrophorèse des protéines est l'électrophorèse capillaire sur automate SEBIA CAPILLARYS 2 FLEX PIERCING. Est un automate utilisant l'électrophorèse capillaire développé pour être polyvalent tout en offrant une séparation nette et précise des protéines avec un débit élevé.

Cet automate multiparamétrique offre un menu complet sur le sérum, l'urine et le sang total pour les tests de protéines, d'immunotypage et d'autres paramètres. Comprend quatre flacons qui contiennent un tampon de dilution, solution de lavage, eau distillée et un flacon de déchets.

A l'aide de l'automate CAPILLARYS, le kit CAPILLARYS PROTEIN(E) 6 permet de séparer :

- Protéines sériques en six fractions principales :

Albumine, Alpha-1, Alpha-2, Bêta-1, Bêta-2, Gamma.

- Protéines urinaires en cinq zones, pour une interprétation plus simple :

Albumine, Alpha-1, Alpha-2, Bêta, Gamma.

Les automates CAPILLARYS traitent automatiquement les échantillons pour obtenir des profils protéiques pour une analyse qualitative et quantitative. La détection UV directe fournit une quantification relative précise des fractions protéiques individuelles. Les profils sont interprétés visuellement pour dépister toute anomalie de modèle.

L'électrophorèse des protéines sériques et urinaires est essentielle pour détecter et quantifier les composants monoclonaux pour le diagnostic et le suivi des patients atteints de gammopathies monoclonales (Myélome multiple, MGUS, maladie de Waldenström...) (**Szymanowicz et al., 2006**).

- **Principe de l'électrophorèse des protéines sériques**

Le CAPILLARYS PROTEIN(E) 6 est basé sur le principe de l'électrophorèse capillaire en solution libre. Les protéines sériques et urinaires sont séparées dans des capillaires de silice par leur mobilité électrophorétique et leur flux électroosmotique à haute tension dans un tampon alcalin.

Le système CAPILLARYS comprend 8 capillaires en parallèle, permettant 8 analyses simultanées. Sur ce système,

Chaque échantillon est dilué dans un tampon de dilution et les capillaires sont remplis de tampon de séparation ; des échantillons sont ensuite injectés par aspiration dans l'extrémité anodique du capillaire. Une séparation des protéines à haute tension (en appliquant une différence

de potentiel de plusieurs milliers de volts aux bornes de chaque capillaire) est ensuite effectuée ; Les protéines sont directement détectées lors de la migration par absorbance UV et la quantification des différentes fractions protéiques est effectuée à une longueur d'onde spécifique à l'extrémité cathodique du capillaire.

L'ordre de migration des protéines sériques est le suivant : gamma globulines, bêta-2 globulines, bêta-1 globulines, alpha-2 globulines, alpha-1 globulines et albumine. Chaque fraction contient un ou plusieurs constituants sériques.

Après l'analyse, les capillaires sont immédiatement nettoyés avec une solution de lavage puis remplis de tampon en vue des prochains échantillons (Delaunay, 2019).

- **Immunotypage capillaire (identification immunologique automatisée des protéines monoclonales par électrophorèse)**

En cas de pic monoclonal détecté à l'électrophorèse, une immunosoustraction des protéines sériques est réalisée pour confirmer la présence de cette protéine et préciser les isotypes des immunoglobulines ainsi que les types des chaînes légères (Lambda ou Kappa).

- Le kit CAPILLARYS IMMUNOTYPING permet l'identification immunologique des composants monoclonaux dans le sérum ou l'urine humain. Ce test est entièrement automatisé sur les automates CAPILLARYS.
- L'automate CAPILLARYS effectue automatiquement toutes les séquences, de la dilution de l'échantillon à la migration, afin d'obtenir des profils protéiques pour une analyse qualitative. Les profils sont interprétés visuellement pour détecter toute anomalie de modèle.
- L'association du kit CAPILLARYS IMMUNOTYPING avec le tampon CAPILLARYS PROTEIN(E) 6 permet la détection et l'identification des composants monoclonaux.

- **Principe de l' immunosoustraction**

L'immunosoustraction, CAPILLARYS IMMUNOTYPING est basé sur le principe de l'électrophorèse capillaire en solution libre. Les protéines sériques et urinaires sont séparées dans des capillaires de silice par leur mobilité électrophorétique et leur flux électroosmotique à haute tension dans un tampon alcalin.

Les protéines sont directement détectées lors de la migration par absorbance UV.

La première étape consiste à mettre en contact protéine sérique et urinaire et anticorps spécifique fixé sur des billes de sépharose. Chaque échantillon dilué est déposé dans cinq puits différents contenant chacun des billes couplées respectivement à un antisérum anti- $\gamma$ ,  $\mu$ ,  $\alpha$ ,  $\kappa$ , ou  $\lambda$  dirigé contre :

- Chaînes lourdes Gamma- (IgG), Alpha- (IgA), Mu- (IgM)
- Chaînes légères libres et liées Kappa ( $\kappa$ ) et Lambda ( $\lambda$ )

Un sixième puits, sans billes ajoutées, sert de référence. Les immunoglobulines réagissent spécifiquement avec leur antisérum correspondant.

Les complexes Ag-Ac précipitent au fond des puits par sédimentation (Immunosoustraction). Les surnageant sont ensuite prélevés et injectés dans les capillaires où a lieu l'étape de séparation électrophorétique. A la fin de l'analyse, chaque schéma d'antisérum (IgG, IgA, IgM) est automatiquement superposé à la courbe ELP (Protein Electrophoresis).

La disparition de l'anomalie dans le schéma traité par l'antisérum indique la présence d'une protéine monoclonale.

### III.14. Automate de dosage SPA plus (dosage de la $\beta_2\mu\text{gl}$ )

Il s'agit d'un automate basé sur le principe de la turbidimétrie et tous les protocoles installés sur l'automate sont réalisés avec des réactifs développés par TBS. L'analyseur utilise une lampe halogène avec une grille de diffraction permettant le choix entre 12 longueurs d'ondes pour la mesure de la réaction. Il permet de réaliser des analyses au rythme théorique de 120 tests à l'heure.

Au manque du réactif pour le dosage de la  $\beta_2\mu\text{gl}$  au niveau de laboratoire de C.A.C, on a été obligée de doser ce paramètre au niveau de laboratoire d'immunologie au laboratoire de CHU Hassiba Ben Bouali après la récupération du sang des patients au service d'hématologie C.A.C Blida, et de le transporter nous-même (**figure 10**) (**Voir l'annexe 9**).

### III.15. Automate utilisé pour l'hémogramme

Le XT-4000i MC de Sysmex, offre aux laboratoires de volume petit ou moyen un système hématologique automatisé qui est vraiment capable de répondre à leurs attentes ou même de les

dépasser. Le XT-4000i simplifie le flux de travaux grâce au traitement rapide de jusqu' à 100 échantillons à l'heure, permettant ainsi d'accélérer le délai d'exécution (**figure 11**)

(**Voir annexe 10**).

- **Principe**

Le système hématologique automatisé XT-4000i de Sysmex utilise la puissance des technologies de la cytométrie de flux et de la focalisation hydrodynamique. Grâce à une table de travail de laser à diode unique et à la fine pointe de la technologie, la cytométrie de flux fluorescente de Sysmex offre la sensibilité nécessaire pour mesurer et pour différencier les différents types de cellules présentes dans des échantillons de sang entier et de liquides organiques. La technologie fluorescente et la focalisation hydrodynamique permettent au XT-4000i de classer de façon constante les populations normales de globules blancs, de globules rouges et de plaquettes par rapport aux populations anormales, diminuant ainsi le nombre d'interventions manuelles requises.

### III.16. Automates utilisés en poste de biochimie COBAS INTEGRA® 400 plus

C'est un analyseur chimique informatisé et entièrement automatisé. Son utilisation est prévue pour la détermination qualitative et quantitative d'une vaste gamme d'analyses dans différents liquides corporels (Urines, sang, liquide céphalo rachidien...). C'est un automate qui peut contenir 6 racks à 15 positions permettent de charger simultanément bord du système jusqu'à {90 échantillons code- barrés}.

L'automate dispose d'un système laser qui lui permet de reconnaître le nombre des racks, les numéros des tubes fixés ainsi que les types d'analyse qui doit réaliser.

Le plasma sur les analyseurs COBAS INTEGRA (**figure 12**) (**Voir l'annexe 11**).

Parmi les paramètres qu'on peut doser par cet appareil : le taux de protide

- **Dosage des protides**

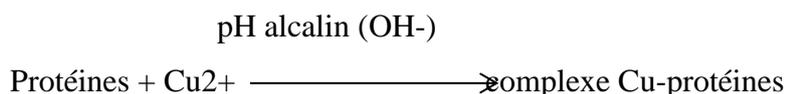
Les dosages de protéines totales sont utilisés dans le diagnostic et le suivi car une hyperprotéinémie peut être observée en cas de myélome multiple.

C'est un test in vitro pour la détermination quantitative des protéines totales dans le sérum le plasma sur les analyseurs COBAS INTEGRA.

- **Principe**

Test colorimétrique. Les ions cuivriques réagissent en solution alcaline avec les liaisons peptidiques des protéines avec formation d'un complexe violet caractéristique. Le tartate de potassium et de sodium empêchent la précipitation de l'hydroxyde de cuivre et l'iodure de potassium empêche l'auto-réduction du cuivre.

Equation de la réaction :



L'intensité de la couleur est directement proportionnelle à la concentration en protéines. Elle est déterminée en mesurant l'augmentation de l'absorbance à 552 nm.

La méthode protéines totales II (TP) est basée sur la méthode du Biuret (Sulfate de cuivre en solution alcaline).

Valeurs de référence : (5,7-8,2 g/dl). (57-82 g/l)

Une fois le TP est obtenu, on procède à l'EPP sérique (**fiche technique**)

### III.17. Spectrophotomètre mindray BA-88A

L'analyseur semi-automatique de biochimie encore appelé spectrophotomètre Modèle BA-88 est équipé d'un logiciel simple et facile à utiliser. L'écran tactile de ce spectrophotomètre favorise une utilisation aisée au laboratoire. Cet analyseur semi-automatique de biochimie est doté de deux ports USB permettant ainsi la connexion d'un clavier et d'une imprimante (**figure 13**) (**annexe 12**).

- Toutes les méthodes peuvent être facilement programmées et mémorisées. Point final, Fixe-temps, cinétique, absorbance, turbidimétrie etc.
- La solution logique pour les analyses de Biochimie Clinique.
- Larges longueurs d'onde de 340 à 670nm. Un des rares spectrophotomètres à avoir 8 filtres à savoir : 340, 405, 450, 510, 546, 578, 630, 670.
- Large écran à cristaux liquide. Ecran tactile TFT de 7.0'' et clavier numérique.
- Port externe pour clavier ou souris par l'intermédiaire d'USB Jusqu'à 200 tests peuvent être programmés.

Mode d'analyse : cellule ou cuve

Calibration linéaire et non-linéaire

Contrôle température par effet Peltier : 25, 30, 37 °C

Mémoire: 3000 résultats

Cet appareil est utilisé pour le dosage de la protéinurie des 24h, après la récupération des urines des patients au service d'hématologie.

### **III.18. Centrifugeuse hettich rototix 32a**

Cette centrifugeuse de paillasse se programme simplement ; peut accueillir par cycle de centrifugation jusqu'à 6 tubes de 94 ml, 40 tubes de prélèvements sanguins ou 8 tubes coniques 50 ml (**figure 14**) (**Voir annexe 13**).

Elle permet la centrifugation du sang afin de séparer les constituants de sang, et la récupération du sérum pour réaliser les différents dosages au laboratoire

# **Résultats et discussion**

## IV.1. Données épidémiologiques

### IV.1.1. Répartition des patients selon le sexe

La série étudiée comprend 33 patients de sexe masculin et 37 de sexe féminin, soit respectivement 47.14% et 52.86% de l'ensemble des cas. La figure montre la répartition des cas de MM de notre série selon le sexe

Ces résultats sont illustrés dans le graphe ci-dessous :

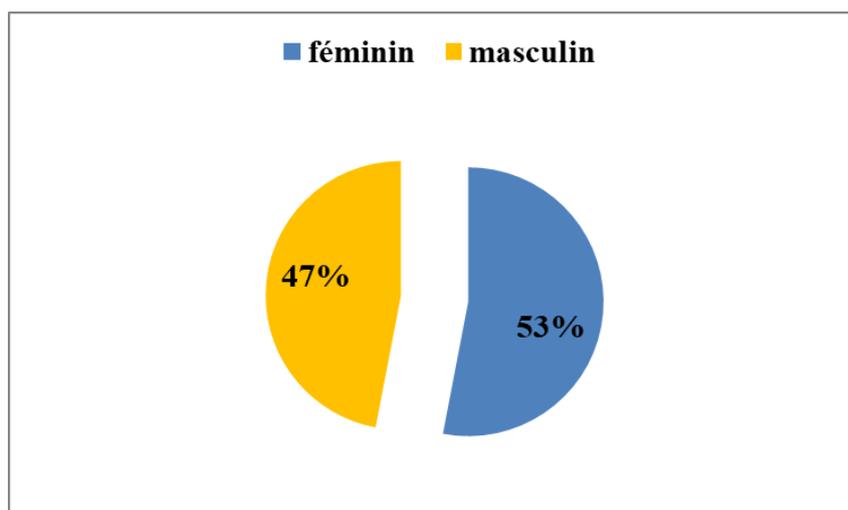


Figure15 : Répartition des patients selon le sexe.

Le résultat obtenu de notre étude montre que la fréquence de cette maladie est légèrement plus élevée chez le sexe féminin que chez le sexe masculin

Tableau VIII : Les résultats de différentes séries concernant le sexe.

Auteurs	Pays	Masculin%	Féminin%	Sexe ratio
<b>Kyle 1975</b>	USA	61%	39%	1.5
<b>Bataille 1988</b>	France	51%	49%	1
<b>Koffi K.G 2000</b>	Cote d'ivoire	56%	44%	1.3
<b>Mrabet.R 2003</b>	Algérie	63.2%	36.8%	1.72
<b>Benaich.I 2001</b>	Maroc	61.2%	38.8%	1.57
<b>Cherqui N 2014</b>	Maroc	58.3%	41.7%	1.39

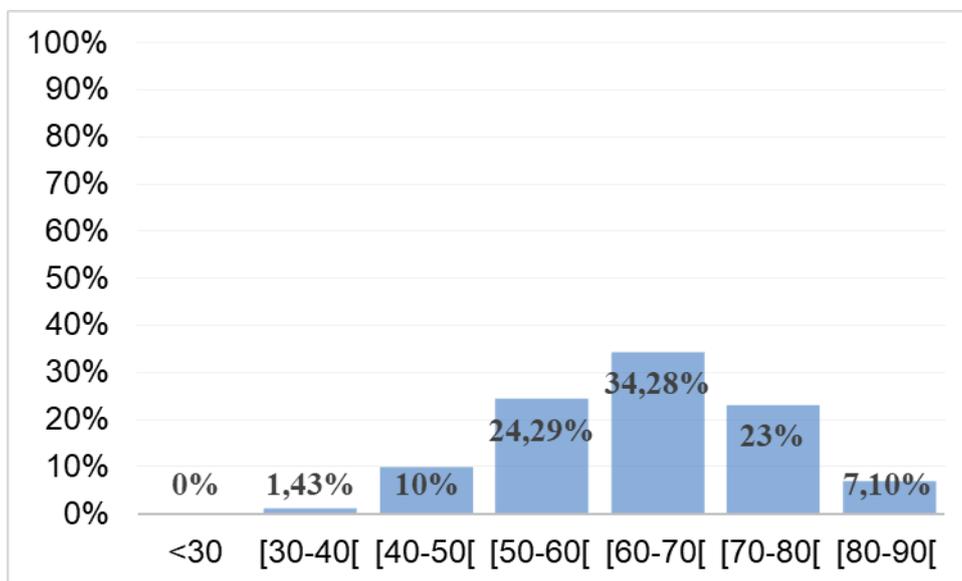
Notre série	Algérie	47.14%	52.86%	0.89
-------------	---------	--------	--------	------

La prédominance masculine est décrite dans la plupart des études. (Kyle, 1975), (Mrabet, 2003), (Benyaich, 2001). Nous n'avons constaté qu'une légère prédominance féminine soit 52.86% contre 47.14% chez le sexe masculin avec un sexe ratio F/H= 0.89. Notre résultat ne concorde pas avec les autres résultats des études.

**IV.1.2. Répartition des patients selon les tranches d'âge :**

Les patients étudiés ont été classé selon des tranches d'âge : <30 ; [30-40[; [40-50[; [50-60[; [60-70[; [70-80[.

Ces résultats sont illustrés dans le graphe ci-dessous :



**Figure 16 : Répartition des patients selon les tranches d'âge**

Un pic de fréquence de 34.28% soit 24 cas est observé chez la tranche d'âge comprise entre 60 et 70 ans, ce qui concorde avec plusieurs études (Koffi et al., 2000) et (Mrabet ,1992-2003).

Tout cela permet de conforter les données de la littérature selon lesquelles le MM est majoritairement une maladie des personnes âgées.

Par ailleurs, une population jeune est décrite par d'autres études réalisées (Bataille et al., 1979) et (Mrabet, 1992-2003) ; Dans notre étude, on a noté un seul cas de moins de 40 ans.

**IV.1.3. Répartition des patients selon l'origine**

La répartition des patients selon l'origine est illustrée dans le graphe ci-dessous.

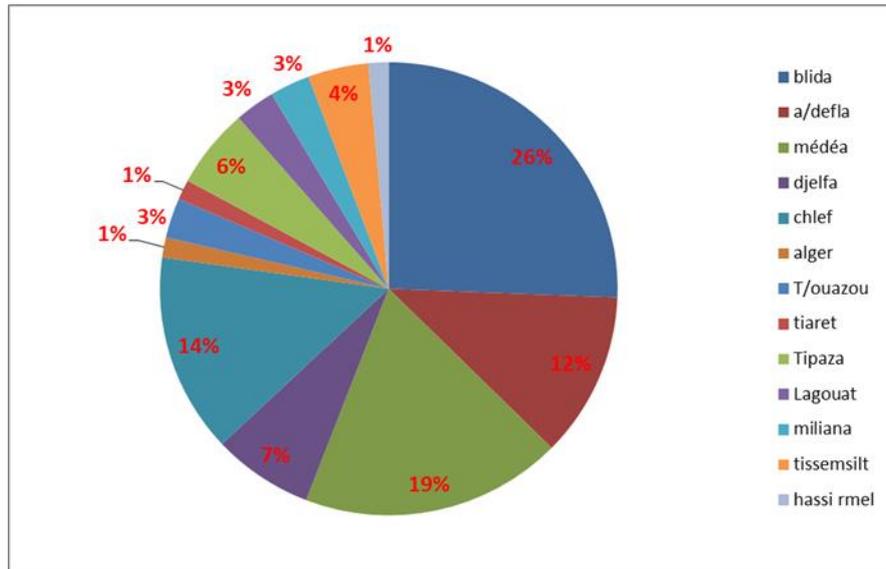


Figure 17 : répartition des patients selon l'origine.

D'après la figure qui montre la répartition des patients selon l'origine a révélé que Blida représente la wilaya la plus répondeuse avec 18 cas, suivi par Médéa avec 13 cas et Chlef avec 10 cas, Ain defla avec 8 cas, Djelfa avec 5 cas, Tipazaavec4 cas, Tissemsilt 3 cas, Tizi Ouazou,laghouat et Miliana avec 2 cas, et arrive en dernier lieu Alger, Tiaret et Hassi rmel avec un seul cas.

Blida, Médéa, Ain Defla, Djelfa et Chlef sont classés parmi les wilayas dont l'agriculture est un secteur important par conséquent les habitants sont plus exposés aux pesticides expliquant le nombre accru des malades.

Entre 1992 et 2009, quatre méta-analyses ont été publiées : **(Blair et al., 1992)**, **(Khuder et Mutgi, 1997)**, **(Acquavella et Coll, 1998)** **(Perrotta et al.,2008)** toutes montrant une augmentation de risque de survenue de myélome multiple allant de 9% à 39% chez les professionnels exposés aux pesticides comparés à la population générale.

**IV.4. Données biologiques**

**IV.4. 1. Immunologique**

**IV.4.1.1. Résultat de l'immunotypage**

**Tableau IX : Répartition des patients selon les résultats de l'immunotypage**

CM	Nombre du CM	Pourcentage (%)
IgG κ	29	40 %
IgG λ	15	21%
IgA κ	10	14%
IgA λ	8	11%
IgD κ	0	0%
IgD λ	2	3%
IgE κ	0	0%
IgE λ	0	0%
IgM κ	0	0%
IgM λ	0	0%
CLL κ	4	6%
CLL λ	3	4%
Myélome non sécrétant	1	1%
<b>TOTAL</b>	72	100%

**Remarque :** Dans notre série un patient correspond au myélome multiple non sécrétant, dans ce cas-là le totale sera 69 patients au lieu de 70 patients.

Trois patients présentent deux composants monoclonaux dans leur EPP ce qu'on appelle composants biclonale :

Deux avec un type d'immunoglobuline complète et une chaîne légère a la zone gamma, et un autre patient présente aussi un type d'immunoglobuline complète et une chaîne légère dans la zone bêta d'où on trouve le total 72 patients au lieu 69.

Les Myélome Multiple à IgG kappa viennent en premier lieu avec 40% des cas, suivie par des MM à IgG LAMBDA avec 21%, puis ceux ont IgA KAPPA puis LAMDA avec une légère différence 14%, 11%.

Nous avons enregistré 2 cas de MM à IgD LAMBDA (3%), quatre cas de MM a CLL KAPPA et trois cas de MM a CLL LAMBDA, un cas de myélome non sécrétant.

Dans nos résultats aucun cas de MM à IgM, IgE, IgD LAMBDA n'a été détecté. D'après ces résultats de l'immunotypage, on constate la prédominance de l'isotype IgG, les composants monoclonaux de type IgA est en deuxième classe, Plusieurs études telles que l'étude de (Bouatay et al., 2013), (Azrouf, 2016) ont obtenu les mems résultats.

Et on note une légère prédominance des CLL kappa ( $\kappa$ ) par rapport au CLL lambda. Cette constatation est soutenue par (Koffi et al., 2000) et (El Mezouar, 2010).

Les myélomes ont Ig complète sont les plus fréquents avec un pourcentage de 89%, les myélomes à chaîne légère représentent 10% des cas, et le myélome non sécrétant classée en dernier avec un pourcentage de 1%. Ce qui concorde avec l'étude de (kyle, 2009).

#### IV.4.1.2. Répartition des composants monoclonaux selon le type des chaînes légères

Le graphe ci-dessous, montre la répartition des CM selon le type de la chaîne légère

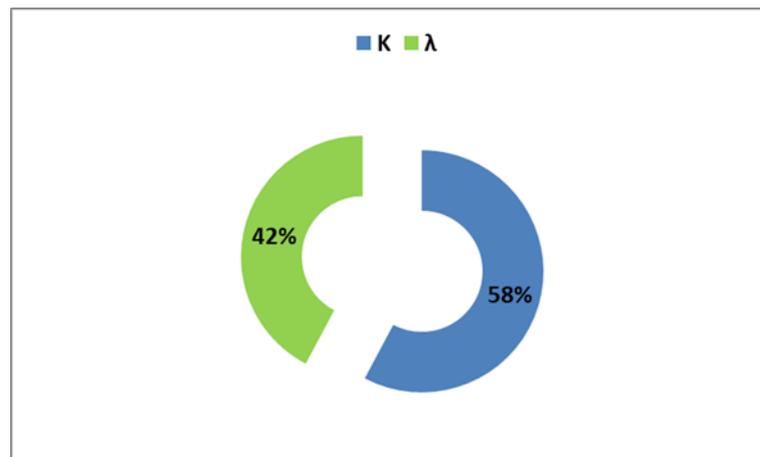
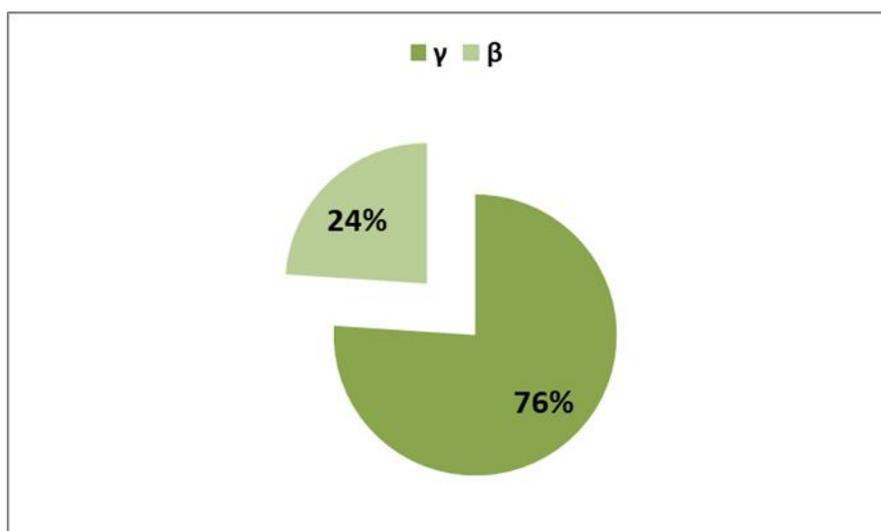


Figure 18 : Répartition des patients selon le type des chaînes légères

D'après les résultats de la figure, on note une prédominance des chaînes légères Kappa ( $\kappa$ ).

#### IV.4.1.3. Répartition des patients selon la zone de migration du composant monoclonal

La répartition des patients selon la zone de migration du composant monoclonal est illustrée dans le graphe ci-dessous



**Figure 19 : répartition des patients selon la zone de migration du CM.**

D'après les résultats de l'EPP, on note que le CM migre le plus souvent dans la zone des  $\gamma$ -globulines, un peu moins dans la zone des  $\beta$ -globulines.

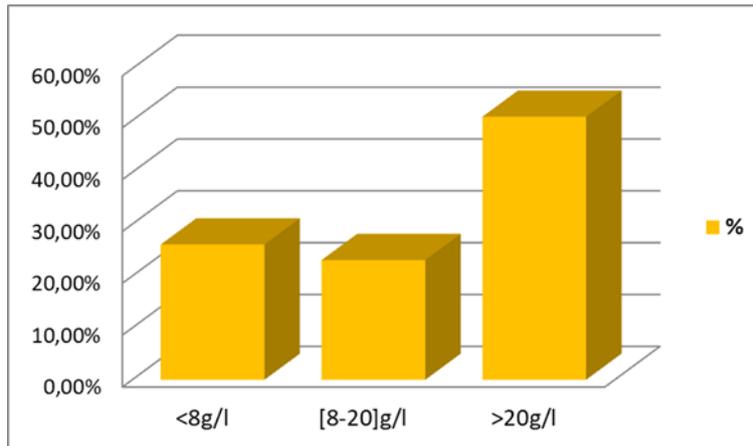
**Tableau X : Etude comparative des zones de migration du CM par rapport aux différentes séries.**

Auteurs	Pays	Gamma	Béta	Alpha
<b>Kyle</b>	USA	53%	21%	1%
<b>Ben Abdeladhim</b>	Tunisie	65.8%	8%	1.7%
<b>Notre série</b>	Algérie	76.05%	23.95%	-

Conformément à la littérature, notre série montre que la plupart des composants migrent dans la région des  $\gamma$ -globulines (76.05% des cas), ceci peut être expliqué par le fait que la majorité des composants monoclonaux sont d'isotype IgG. Par ailleurs, 23.95% de nos patients présentent des CM migrant dans la zone des  $\beta$ -globulines.

#### **IV.4.1.4. Répartition des patients selon la concentration de composant monoclonal**

Les résultats sont illustrés dans le graphe suivant :

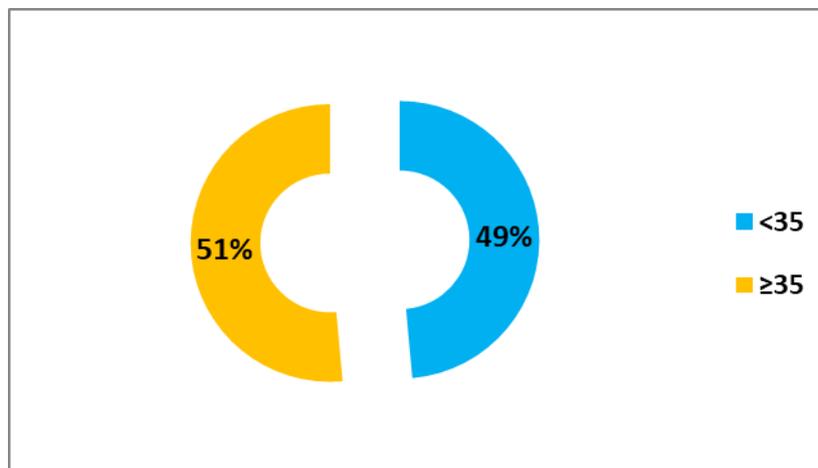


**Figure 20 : répartition des patients selon la concentration du CM.**

On constate que la concentration élevée du composant monoclonal est observée dans 50.72% des cas, elle est inférieure à 8 g/l chez 26.09% des patients, et comprise entre 8 et 20g/l dans 23.09% des cas.

#### IV.4.1.5. Répartition des patients selon le taux d'albumine

Les résultats sont illustrés dans le graphe suivant :



**Figure 21 : répartition des patients selon le taux d'albumine**

D'après les résultats obtenus on constate que plus de 50% des patients présentent un taux d'albumine  $\geq 35$  g/L (hyperalbuminémie).

**Tableau XI : Etude comparative du taux d'albumine par rapport aux différentes séries.**

Auteurs	Pays	Hypoalbuminémie
Gaouggaou	Maroc	49%
Bouatay	Tunisie	87%
Notre série	Algérie	48.57%

L'hypoalbuminémie est retrouvée chez 48.57% des patients, ce qui concorde avec les résultats de l'étude de **Gaouggaou**. Elle pourrait être expliquée par l'action sur le foie de l'Il-6 produite par les plasmocytes malins.

Une hypoalbuminémie inférieure à 35g/L témoigne d'une maladie avancée. Ce paramètre est corrélé avec le taux de l'immunoglobuline monoclonale, donc avec la masse tumorale. Le taux d'albumine et de la  $\beta$ 2-microglobuline permettent d'établir l'ISS qui tend à remplacer la classification de Durie et Salmon.

#### IV.4.1.6. Répartition des patients selon la présence ou l'absence de PBJ

**Tableau XII : répartition des patients selon la présence ou l'absence des PBJ.**

PBJ	Nombre de patients	Pourcentage %
Absence	27	38.57%
Présence	33	41.14%
Non fait	10	14.29%
Total	70	100%

Les résultats obtenus montrent que 33 patients (41.14%) présentent dans leurs urines des protéines de bence jones ; un nombre de 27 patients (38.57%) absence d PBJ dans leur urines ,10 patients (14.29%) non pas fait.

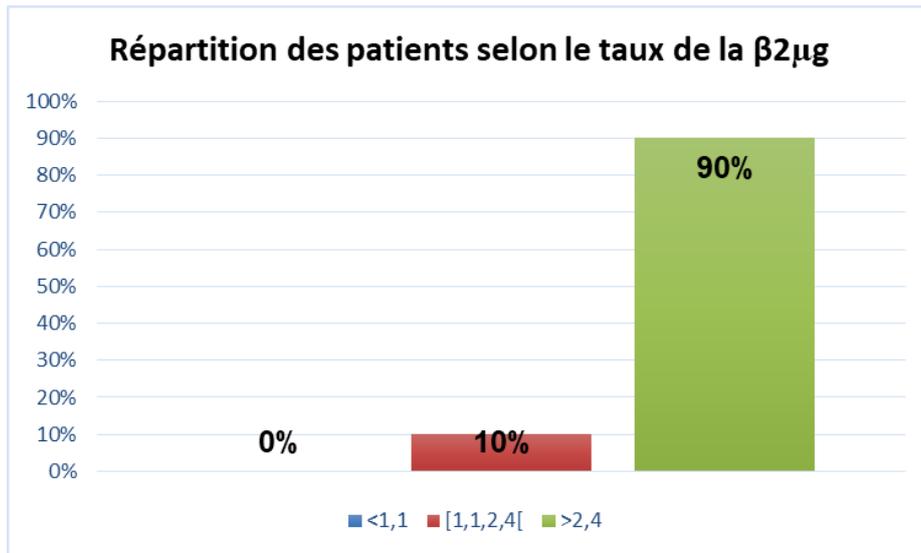
La protéinurie sera dosée dans les urines de 24 h, cette protéinurie de bence jones correspond à la présence de chaîne légère libre.

Dans notre étude, la protéinurie de bence jones a été dosée chez 60 Patients, mais elle n'était présente que chez 33 patients (41.14%), ce qui concorde avec les résultats de l'étude de **kyle.R.A ( El Mezouar, 2010 )**.

**IV.4.1.7. Répartition des patients selon la beta2microglobuline**

La figure suivante montre la répartition des patients selon les trois intervalles en (mg/l) de taux de la  $\beta_2\mu\text{g}$  :

- <1.1: Inferieur à la normale
- [1.1-2.4 [: normale
- $\geq 2.4$ : supérieur à la normale



**Figure 22 : répartition des patients selon le taux de la  $\beta_2\mu\text{g}$**

Nos résultats ont montré que la majorité de nos patients présenter un taux élevé de la  $\beta_2\mu\text{g}$ , avec un pourcentage de 90%. Cela semble cohérent avec les résultats de certaines études (Mohamed Rachid, 2011).

**IV.4.1.8. Répartition des patients selon le taux de la CRP**

Plus de 50% de l'ensemble des patients présentent un taux de CRP inférieur à 06.

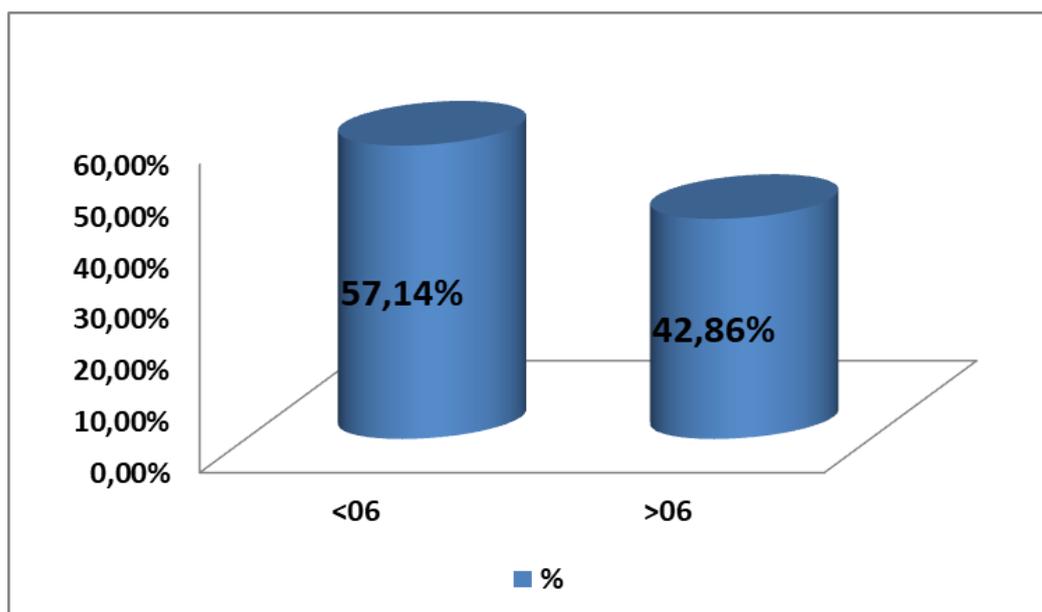


Figure 23: répartition des patients selon le taux de la CRP

Tableau XIII : Variations de taux sérique de CRP selon les auteurs

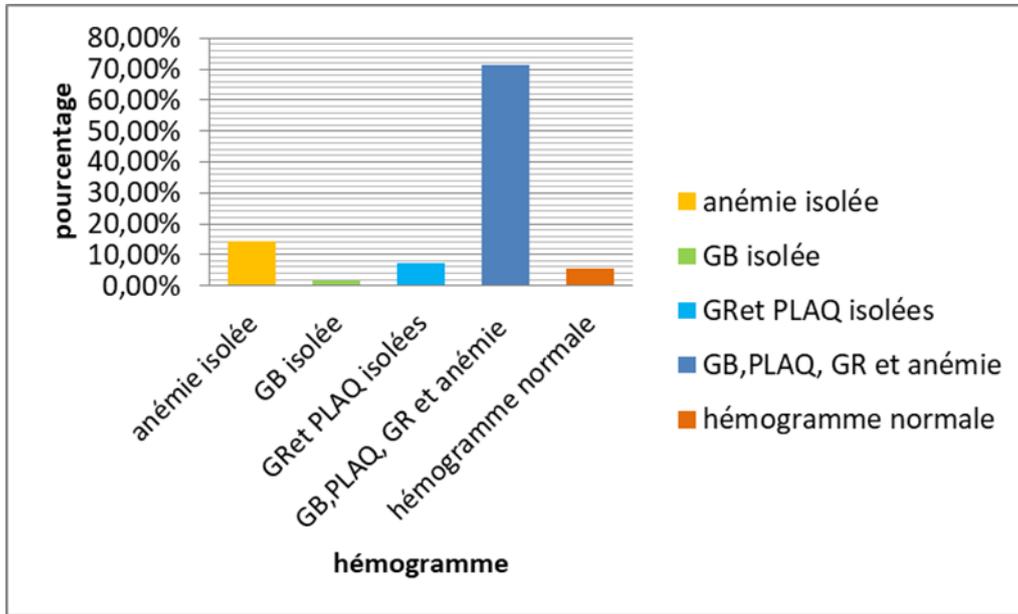
Auteurs	CRP (mg/l)	Pourcentage des patients
Chombart et al (2005)	< 6	58.7%
	≥ 6	41.3%
Paule B et al (1978)	< 6	60%
	≥ 6	40%
Notre série	<6	57.14%
	≥6	42.86%

Dans notre série la CRP a été réalisée chez 70 malades. Un taux sérique de CRP positif (>6mg/l) est retrouvé chez 42.86% et le taux sérique de CRP négatif (<6mg/l) est retrouvé chez 57.14% ; des patients rejoignant ainsi les résultats des études de (Chombart et al., 2005) et (Paule et al., 1978).

**IV.5. Donnée hématologique**

**IV.5.1. Répartition des patients selon l'hémogramme**

Les résultats sont illustrés dans le graphe suivant :



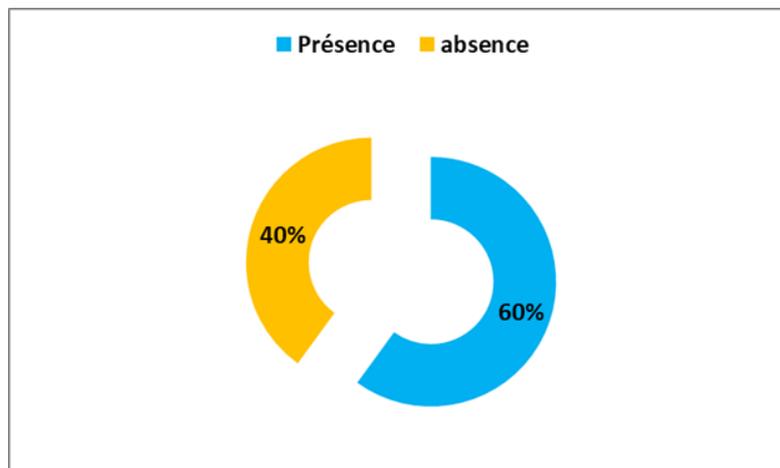
**Figure 24 : Répartition des patients selon l'hémogramme**

D'après les résultats obtenus de l'exploration, 50 patients (71.43%) présentent en même temps anémie, leucopénie et thrombopénie isolées ; 10 patients (14.29%) présentent une anémie isolée et des patients rarement avec leucopénie et thrombopénie isolées ; un nombre de quatre (04) patients (5.71%) présentent un hémogramme normal.

**IV.5.2. Répartition des patients selon le taux de l'anémie**

La majorité des patients de notre étude marque une anémie

Les résultats sont illustrés dans le graphe suivant :



**Figure 25: répartition des patients selon la présence ou l'absence de l'anémie.**

Selon les résultats obtenus dans notre étude, nous constatons que 61.43% des patients ont une anémie, cette anémie est sévère chez 26 patients. L'anémie résulte surtout de l'insuffisance médullaire due à l'infiltration par les cellules plasmocytaires malignes de la moelle osseuse et de la diminution de l'érythropoïétine secondaire à l'insuffisance rénale (Bladé et Rosinol, 2003).

**Tableau XIV : étude comparative de l'anémie par rapport à différentes séries.**

Auteurs	Sévère	Modérée	Mincure	Normal
	Hb<8,5g/dl	[8,5-10,5]	>10,5 g/dl	Hb=nl
<b>Bataille. R</b>	19.7%	38.3%	-	42%
<b>Benabdeladhim</b>	51%	21.5%	15.8%	11.7%
<b>Kyle</b>	8%	54%	-	36%
<b>Mrabet.R</b>	40%	26%	-	-
<b>Benyaich.I</b>	36.2%	37.1%	17.5%	8.2%
<b>Notre série</b>	37.14%	24.29%	7.14%	31.43%

Dans notre série on constate que plus de 37% des patients présente une anémie sévère (Hb<8.5g/dl), ce qui est concordant avec les résultats de l'étude de **Benyaich.I**

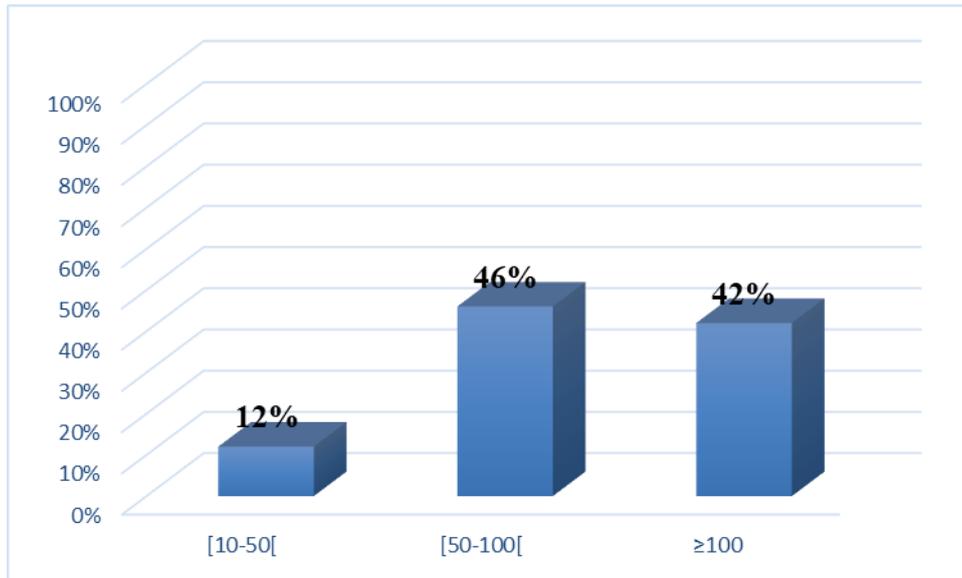
**IV.5.3. Répartition des patients selon la VS**

La figure suivante représente la répartition des patients selon trois intervalles de taux de la VS :

[10-50]: la VS est normale

[50-100]: la VS est accélérée

≥100 : la VS est très accélérée



**Figure 26 : Répartition des patients selon le taux de la VS**

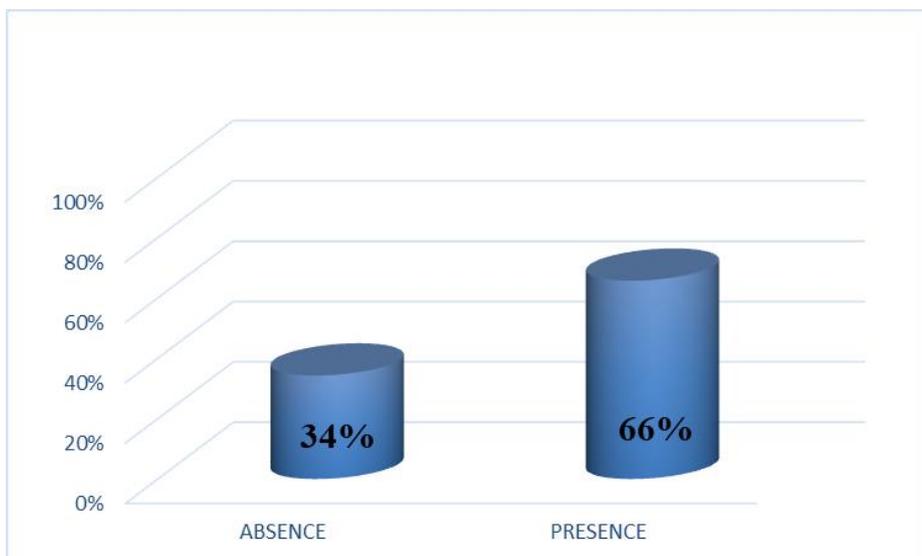
Dans notre série on note que la VS a été réalisé chez 70 patients ; trouvé accéléré chez 46% patients de l'étude, et une VS très accélérée, à 3 chiffres est enregistrée chez 28% des cas, ce résultat correspond aux résultats rapportés par plusieurs étude à titre d'exemple : **(Ben Abdeladhim, 1988)**, **(La Tunisie Médicale, 1989)** et **(Mrabet, 2003)**.

La VS moyenne de nos patients est de 87,98mm dans la première heure.

La vitesse de sédimentation accélérée est la forme la plus rapportée dans la littérature comme l'étude de **(Touaoussa, 2015)** et celle de **(Boumalik, 2014)**.

**IV.6. Donnée biochimique**

**IV.6.1. Répartition des patients selon la présence ou l'absence de l'atteinte rénale.**



**Figure 27 : la répartition des patients selon la présence ou l'absence de l'atteinte rénale**

Dans notre étude, l'atteinte rénale est présente chez 66% des patients, (avec une créatinémie moyenne de 14.43) ; par rapport aux résultats de la littérature, la fréquence de l'atteinte rénale est importante ce qui pourrait s'expliquer par le retard de consultation ou la découverte de la maladie.

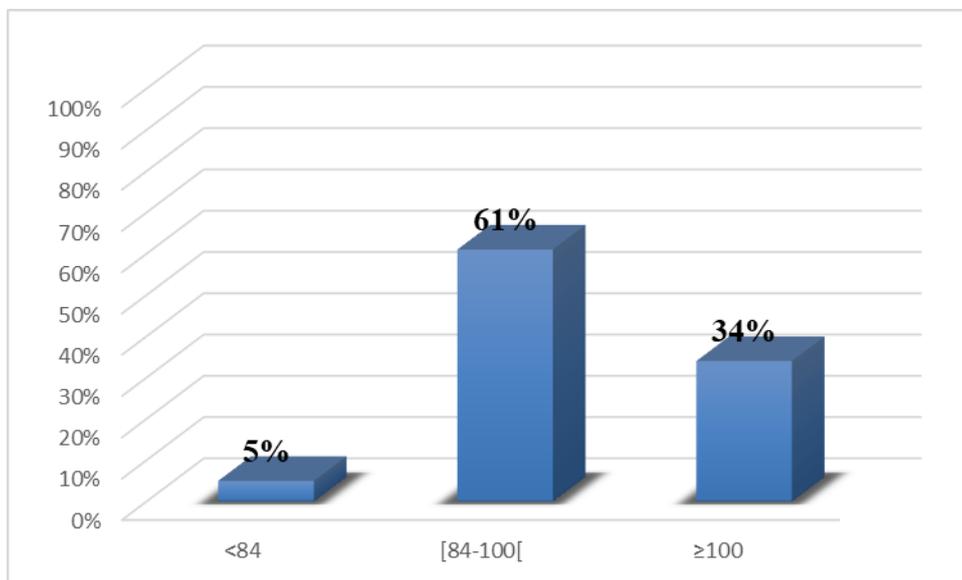
**IV.6.2. Répartition des patients selon la calcémie**

La figure suivante représente la répartition des patients selon trois intervalles en (mg/l) de taux de la calcémie :

**<84** : Le taux de la calcémie est diminué, on parle alors d'hypocalcémie

**[84-102[**: le taux de la calcémie est normal

**≥102** : le taux de calcémie est supérieur par rapport les normes, c'est l'hypercalcémie



**Figure 28 : la répartition des patients selon le taux de la calcémie**

Parmi les 70 patients de notre échantillon, On constate que 34% présente une hypercalcémie. Ce qui concorde avec plusieurs études étude (**Benyaich,2001**), (**Manier et Leleu,2011**) et (**Avet-Loiseau, 2008**). Ceci peut être expliqué par l'hyperostéoclastose induite localement par les cellules myélomateuses.

**IV.6.3. Répartition des patients selon la plasmocytose médullaire**

**Tableau XV : répartition selon la plasmocytose médullaire**

Plasmocytose %	Nombre des patients	Pourcentage
<20	25	38,46%
[20 – 50[	24	36 ,92%
≥50	16	24,62%

<b>Totale</b>	65	100%
---------------	----	------

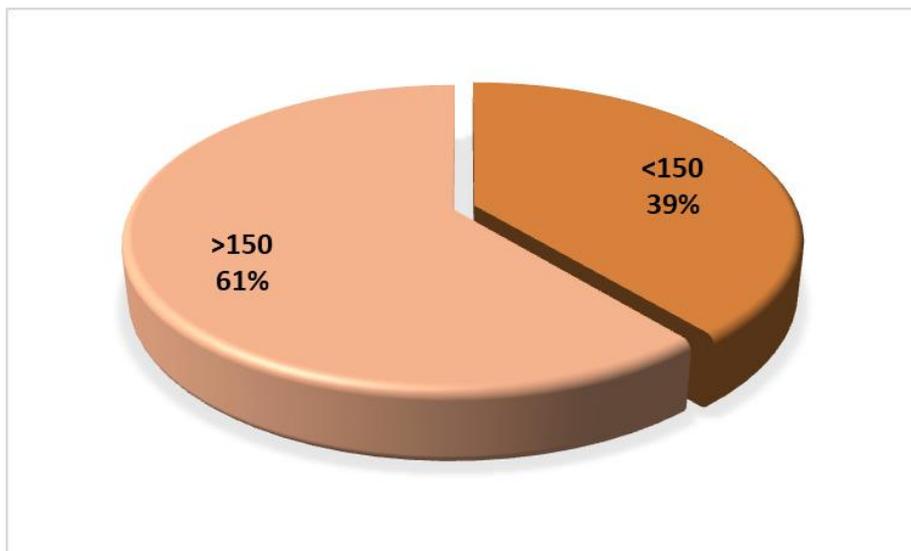
Un nombre de 05 patients n'ont pas la valeur de la plasmocytose médullaire dans leurs dossiers car leur cas ne nécessite pas de savoir le taux de la plasmocytose dans le diagnostic.

On constate que la plasmocytose est inférieure à 50% chez environ 75% de la population étudiée, et elle est supérieure à 50% chez 25% des cas.

La répartition selon la plasmocytose médullaire montre que dans la plus part des cas, la plasmocytose était révélatrice du MM car 100% des patients ayant une plasmocytose supérieur à 20 % et nos résultats rejoignant ainsi les résultats d'étude de **H.Makni, Makni H, Gargouri J.**

#### IV.6.4. Répartition des patients selon la P24h

La figure suivante représente la répartition des patients selon le taux de la protéinurie de 24 h.



**Figure 29 : répartition des patients selon la P24h**

Dans notre série 61% des patients présente un taux de protéinurie des 24h élève. La discussion de ce paramètre n'est pas possible à cause du manque d'autre étude, alors on ne peut pas faire une comparaison et avec la littérature.

#### IV.6.5. Répartition des patients selon le taux de LDH

**Tableau XVI : répartition des patients selon le taux de LDH.**

LDH	Nombre des patients	Pourcentage %
<135 U/L	4	5.71%
[135-250] U/L	37	52.86%
>250 U/L	29	41.43%

TOTALE	70	100%
--------	----	------

D'après les résultats rarement des patients avec un taux de LDH inférieurs à 135, la majorité supérieure à 135.

La figure suivante représente la répartition des patients selon le taux de LDH.

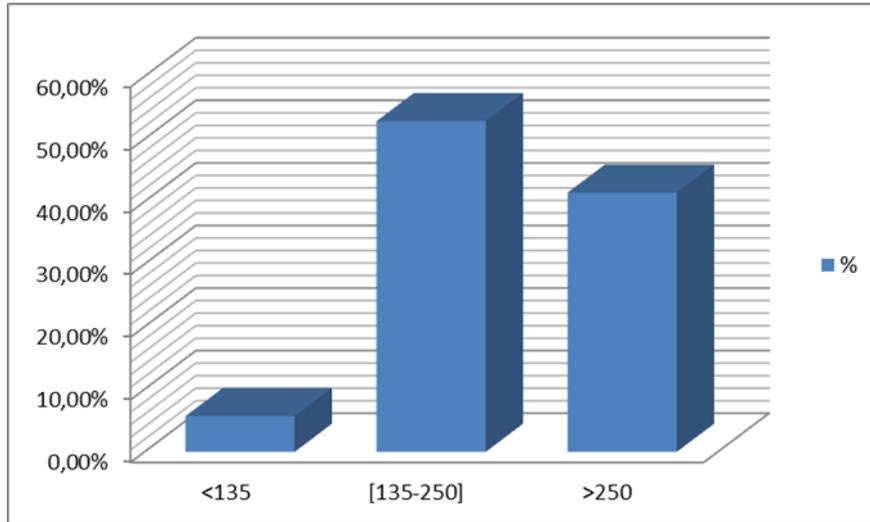


Figure 30 : répartition des patients selon le taux de LDH.

#### IV.6.6. Répartition des patients selon RFLC.

Les résultats sont illustrés dans le graphe suivant :

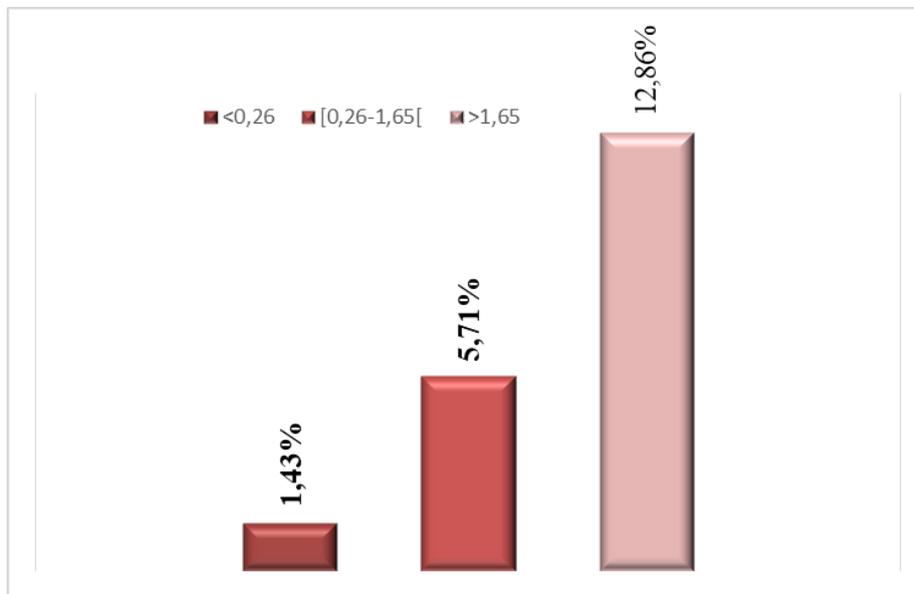


Figure 31 : Répartition des patients selon RFLC

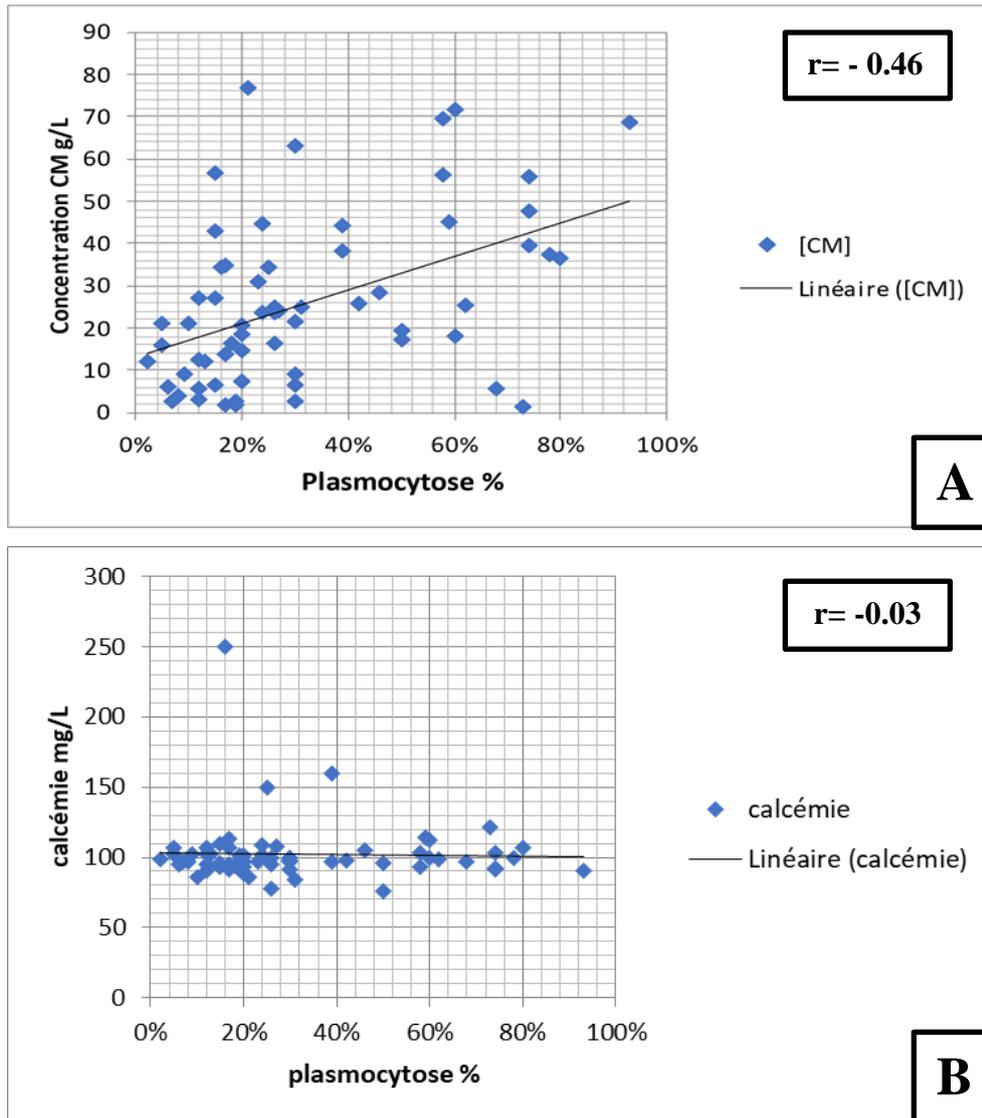
Parmi 70 patients seulement 14(20%) patient qu'ils sont faits ce dosage, car le dosage de l'RFLC n'est demandé qu'en en présence des conditions suivants :

- Dans le cas où le composant est disparu après le traitement.

- La dysurie
- Patients candidat pour l'autogreffe.

**IV.7. Les corrélations entre les différents paramètres analysés**

L'étude de la corrélation entre différents paramètres est représentée dans les graphes suivants en forme de nuages de points :



**Figure 32 : La corrélation entre la plasmocytose et la concentration du CM (A) et la corrélation entre la plasmocytose et la calcémie (B).**

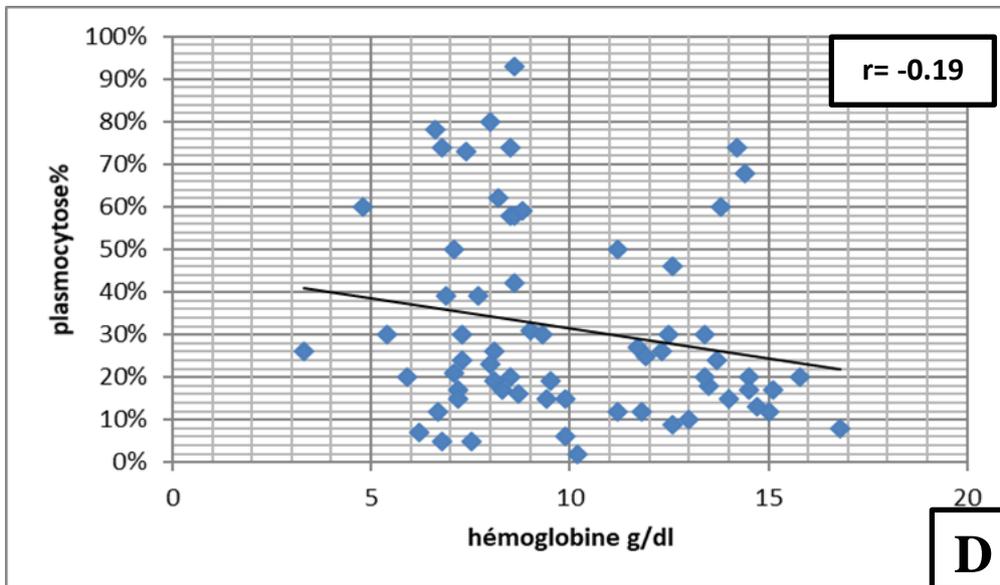
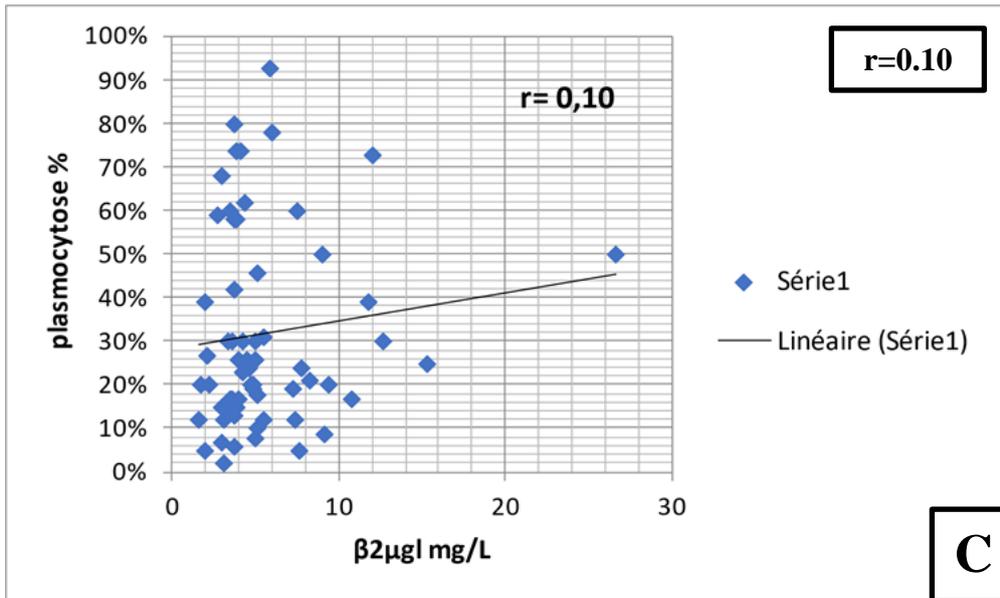
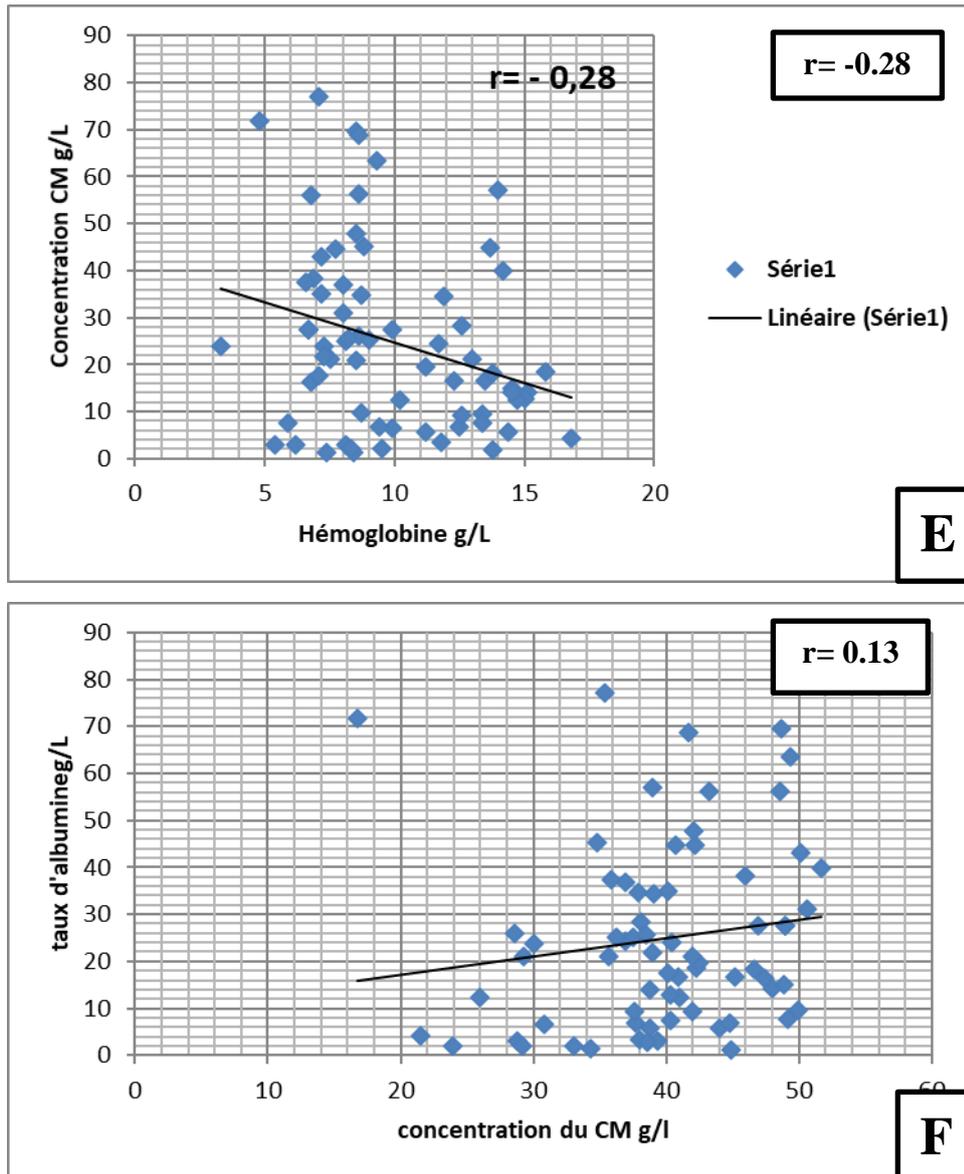


Figure 33 : La corrélation entre la plasmocytose et la  $\beta 2 \mu\text{g/L}$  (C) et la corrélation entre la plasmocytose et l'hémoglobine (D).



**Figure 34 : Corrélation entre la Hb et la concentration du CM (E), et la corrélation entre la concentration du CM et le taux d'albumine (F).**

La prolifération des cellules plasmatiques au cours du MM peut provoquer divers troubles des paramètres biologiques, notamment le calcium sérique, l'albuminémie et l'hémoglobine. C'est la raison pour laquelle nous associons l'augmentation des plasmocytes à ces paramètres dans notre étude. Ces paramètres peuvent représenter des facteurs de mauvais pronostic pour prédire la survie des patients individuels ( **Lodé,2005**).

Aucune corrélation n'est notée entre la prolifération plasmocytaire et le taux d'Ig monoclonales, on pourrait expliquer cela par le fait que les taux corréleront de manière imparfaite et qu'il faut prendre en compte la demi-vie des Ig, ainsi que le taux de sécrétion

des plasmocytes. Il a été bien démontré que ce taux varie avec le degré de différenciation, et que la capacité sécrétoire des plasmocytes diminue avec la progression de la maladie **(Lodé, 2005)**.

L'hypercalcémie est l'un des paramètres évalués, et elle reflète en partie l'activation des ostéoclastes. Dans notre étude, nous n'avons pas remarqué de corrélation entre la plasmocytose et la calcémie, ce qui est cohérent avec les données de la littérature **(Lodé, 2005)**.

Les résultats que nous avons obtenus ne montrent aucune corrélation entre la plasmocytose et le taux d'hémoglobine des patients, ceci est expliqué dans la littérature par le fait que l'insuffisance médullaire ne soit sans doute pas uniquement corrélée à la masse tumorale. Certains facteurs sécrétés par le clone tumoral ou par l'environnement médullaire peuvent réguler négativement l'érythropoïèse et la méga-caryocytopoïèse **(Lodé, 2005)**.

Il existe une corrélation entre la masse tumorale et le taux de  $\beta$ -2 microglobuline qui est d'autant plus élevé que la masse tumorale est importante **(Lodé, 2005)**.

Le taux sérique d'albumine est également corrélé à la survie. Les taux bas étant associés à une survie plus courte **(Bataille, 1986)**.

Dans les résultats que nous avons obtenus, il y a une corrélation entre la plasmocytose et l'hypoalbuminémie **(Lodé, 2005)**.

#### **IV.8. Etude comparative des deux sous populations de patients, MM à IgG vs MM à IgA.**

**Tableau XVII : Etude comparative des deux sous-populations de patients, MM à IgG vs MM à IgA selon l'anémie, l'atteinte rénale, la calcémie, la protéinurie des 24h, la vs, l'albumine et la plasmocytose.**

		<b>MM IgG</b> N=44	<b>MM IgA</b> N = 18
<b>Anémie</b>	<b>Présence</b>	29(65,91%)	7(41,18%)
	<b>Absence</b>	15(34,09%)	10(58,82%)
<b>P</b>		0,1	0,039
<b>atteinte rénale</b>	<b>Présence</b>	25(65,82%)	15(83,33%)
	<b>Absence</b>	19(43,18%)	3(16,67%)
<b>P</b>		0,75	0,19
<b>Calcémie</b>	<b>&lt;84</b>	1(2,27%)	2(1,11%)
	<b>[84-102[</b>	27(61,36%)	10(55,55%)
	<b>≥102</b>	16(36,36%)	6(33,33%)

<b>P</b>		0,88	0,5
<b>p24H</b>	<b>&lt;150</b>	18(40,91%)	6(33,33%)
	<b>≥150</b>	26(59,09%)	12(66,67%)
<b>P</b>		0,6	0,005
<b>VS</b>	<b>[10-50[</b>	6(13,64%)	2(11,11%)
	<b>[50-100[</b>	21(47,73%)	8(44,44%)
	<b>≥100</b>	17(38,64%)	8(44,44%)
<b>P</b>		0,3	0,82
<b>Albumine</b>	<b>&lt;35</b>	7(15,91%)	4(22,22%)
	<b>≥35</b>	37(84,09%)	14(77,78%)
<b>P</b>		0,5	0,95

<p><b>plasmocytose</b></p> <p><b>IgG = 41</b></p> <p><b>IgA = 18</b></p>	<20	16(39,02%)	5(27,75%)
	[20-50[	15(36,59%)	8(44,44%)
	≥50	10(24,39%)	5(27,78%)
<b>P</b>		0,004	0,002

L'analyse des résultats de cette comparaison montre l'absence d'une différence significative entre les deux sous populations pour la plupart des paramètres à l'exception de la protéinurie des 24h.

Un taux de protéinurie élevé est statistiquement liée au myélome à IgA avec un P=0.005

L'anémie est plus prononcée dans le myélome à IgA (58.8%) que dans le MM à IgG (34.09%). L'atteinte rénale est liée à le MM a IgG avec un pourcentage de 34.18% par rapport à IgA qui présente un pourcentage de (16.67).

On a constaté dans notre étude qu'un taux faible d'albumine (<35g/l) est associé aux myélomes à IgA avec 22.22% vs 15.91% dans le MM a IgG. De plus une vitesse de sédimentation normale est associée au myélome à IgG alors qu'une VS à 3 chiffres est associée au myélome à IgA.

Une étude effectuée sur 71 patients a rapporté que la masse tumorale est similaire entre les deux sous populations de myélome multiple (**Lodé, 2005**).

D'après les résultats de notre étude et les données de la littérature, le myélome à IgA est lié à plus de perturbations biologiques (**Sirohi, 2001**).

# **Conclusion générale**

Cette étude a été l'occasion d'exploiter des données biologiques (immunologiques, hématologiques et biochimiques) d'une série de 70 malades dans 30 patients prospectives et 40 patients rétrospectives, atteints du MM diagnostiqués durant l'année 2017-2021 au niveau du laboratoire C.A.C Blida, et de les comparer avec les résultats de nombreuses autres études menées dans le même cadre que le nôtre.

Les résultats de notre travail, mené sur une cohorte de 70 cas, rejoignent les données de la littérature. La maladie de Kahler est une maladie du sujet âgé mais, cela n'exclut pas la survenue même rare chez des sujets jeunes (inférieure à 40 ans). La symptomatologie est dominée par les douleurs osseuses.

Nous avons constaté aussi que le MM n'est pas une pathologie à prédominance masculine. Elle peut toucher les 2 sexes puisque nous avons enregistré un nombre important de patients de sexe féminin que de sexe masculin, dans la tranche d'âge la plus touchée est entre 60 ans et 70 ans.

Les patients atteints de myélome multiple se présentent dans les deux tiers des cas au stade III de Salmon-Durie. Ceci est observé dans notre étude : 74% des patients étaient au stade III au diagnostic.

La sévérité du MM et la différence dans la réponse au traitement des patients, a conduit à l'élaboration de critères afin d'évaluer le pronostic des malades (mauvais ou bon pronostic).

Notre étude nous a permis de confirmer certaines particularités comme la prédominance de l'isotype IgG dans le MM, aussi nous avons individualisé une population de patients de myélome multiple dont le composant monoclonal est d'isotype IgA, qui serait de mauvais pronostic. Pour conforter ce résultat, l'analyse des données clinico-biologiques, une EPS de contrôle et évolutives de ces patients semble être nécessaire.

# *Références bibliographiques*

1. **A Touaoussa.** Aspect clinicobiologique et évolutif de myélome multiple .Maroc : université sidi Mohamed ben abd ellah faculté de médecine et de pharmacie de FAS. JUIN 2015. Nombre des pages 89.
2. **Adil kh, 2012.** Les syndromes lymphoprolifératifs chroniques: Aspects épidémiologiques, cliniques et cytologiques. A propos de 101 cas. Thèse POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE, UNIVERSITE CADI AYYAD UNIVERSITE CADI AYYAD FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE, MARRAKECH. P. 160.
3. **Alain COSSON, Jacques ROUFFY,**« SANG – Composition et propriétés », *Encyclopædia Universalis* [en ligne], consulté le 9 juillet 2021.
4. **Altieri A, Chen B, Bermejo JL, et al.** Familial risks and temporal incidence trends of multiple myeloma. *European Journal of Cancer.* 2006; 42(11): 1661-1670.
5. **Avet-Loiseau H.** Bilan d'une gammopathie monoclonale. *La lettre du Rhumatologue* 2008; 343.
6. **Azrouf.** (2016), Percy LA, D'Sa S. Multiple myeloma and paraproteinaemia. *Medicine (Baltimore).* 2009;37(4):212–216.
7. **Bataille R, Donadio D, Morlock G.** Myélomes multiples des os : Etude rétrospective des facteurs pronostiques à partir d'une série de 243 malades. *La Revue du rhumatisme.* 1979: p. 77-83.
8. **Bataille R, Durie BG, Grenier J, Sany J.** Prognostic factors and staging in multiple myeloma: a reappraisal. *J Clin Oncol.* 1986: p. 80-87
9. **Baur, et al., 2002.** "Magnetic Resonance Imaging as a Supplement for the Clinical Staging System of Durie and Salmon" *Cancer* 95 (6): 1334–45.
10. **Bech A.** Denosumab for tumor-induced hypercalcemia complicated by renal failure. *Ann Intern Med.* 2012 ; 156(12): 906-907.
11. **Ben Abdeladhim** 1988 (Ben Abdeladhim A, Aissaoui B, Ben Othman T. Myélome multiple. Données étiologiques générales (68 cas). Anomalies protidiques sériques et/ou urinaires (67 cas).
12. **Benboubker L, Dimopoulos MA, Dispenzieri A, et al.** Lenalidomide and dexamethasone in transplant-ineligible patients with myeloma.
13. **Benyaich I.** MYELOME MULTIPLE: ETUDE CLINIQUE (A PROPOS DE 98 CAS) [Thèse de Médecine N°151] Rabat : Faculté de Médecine et de Pharmacie; 2001.

14. **Berentsen S, Ulvestad E, Langholm R, Beiske K, Hjorth-Hansen H, Ghanima W, et al.** Primary chronic cold agglutinin disease: a population based clinical study of 86 patients. *Haematologica* 2006; 91/4 : 460-466.
15. **Boikos SA, Hammers HJ.** Denosumab for the treatment of bisphosphonate-refractory hypercalcemia. *J Clin Oncol.* 2012 ; 30(29): e299.
16. **Bordessoule D.** Certificat d'hématologie Objectif ECN: N° 166 MYELOME MULTIPLE; 2013.
17. **Bouatay et al.** (2013),
18. **Br J Haematol.** 2003 ; 121: 3412-3420. Atlas de poche Immunologie Bases, analyses biologiques,
19. **Brighen S, Larocca A, Rossi D, et al.** Efficacy and safety of once-weekly bortezomib in multiple myeloma patients. *Blood.* 2010 ; 116: 4745-4753
20. **Brighen S, Mateos MV, Zweegman S, et al.** Age and organ damage correlate with poor survival in myeloma patients: meta- analysis of 1435 individual patient data from 4 randomized trials. *Haematologica.* 2013; 98(6): 980-987.
21. **Burmester GR, Pezzuto.** Atlas de poche Immunologie Bases, analyses biologiques, pathologies. 2nd ed. Paris: Flammarion Médecine-Sciences; 2000. *Clin Cancer Res.* 2016 ; 22(22): 5428-5433.
22. **Cartwright RA, Gurney KA, Moorman AV.** Sex ratios and the risks of haematological malignancies. *Br J Haematol.* 2002; 118(4): 1071-1077.
23. **Chiecchio L, Dagrada GP, Ibrahim AH, et al.** Timing of acquisition of deletion 13 in plasma cell dyscrasias is dependent on genetic context. *Haematologica.* 2009; 94(12): 1708-1713.
24. **Bataille R, Boccadoro M, Klein B, Durie B, Pileri A, et al.** Criteria for diagnosis, staging, risk stratification and response assessment of multiple myeloma. *Leukemia* 2009; 23 (1) : 3-9. Bataille R, Boccadoro M, Klein B, Durie B, Pileri A.
25. Criteria for the classification of monoclonal gammopathies, multiple myeloma and related disorders: a report of the International Myeloma Working Group.
26. **Dammacco F, Castoldi G, Rodger S.** Efficacy of epoetin alfa in the treatment of anemia of multiple myeloma. *Br J Haematol.* 2001 ; 113(1): 172-179
27. **De Larrea CF, Kyle RA, Durie BGM, et al.** Plasma cell leukemia: consensus statement on diagnostic requirements, response criteria and treatment recommendations by the International Myeloma Working Group.

28. **Dimopoulos M, Terpos E, Comenzo RL, Tosi P, Beksac M, Sezer O, et al.** International working group consensus statement and guidelines regarding the current role of imaging techniques in the diagnosis and monitoring of multiple myeloma. *Leukemia* 2009;23:1545-56
29. **Dispenzieri A, Kyle R, Merlini G, et al.** International Myeloma Working Group guidelines for serum-free light chain analysis in multiple myeloma and related disorders. *Leukemia*. 2009; 23(2): 215-224.
30. **Dumas G, et al.** Syndrome d'hyperviscosité plasmatique. *Rev Med Interne* (2015)
31. **Durie BG, Salmon SE.** Clinical staging system for multiple myeloma. Correlation of measured myeloma cell mass with presenting clinical features, response to treatment, and survival. *Cancer*. 1975; 36(3): 842-854.
32. **Durie BG, Salmon SE.** Multiple myeloma, macroglobulinemia and monoclonal gammopathy. Hoffbrand AV, Brian MC, Hirsh J. *Recent advances in hematology*. Churchill, Livingstone Edinburgh, London, NY. 1977 : 224-261
33. **El Mezouar I.** MYELOME MULTIPLE (A propos de 58 cas) [Thèse] Fès : Université Sidi Mohammed Ben Abdellah; 2010.
34. **Eleutherakis-Papaiakovou E, Kostis E, Migkou M, et al.** Prophylactic antibiotics for the prevention of neutropenic fever in patients undergoing autologous stem-cell transplantation: results of a single institution, randomized phase 2 trial. *Am J Hematol*. 2010; 85(11): 863-867.
35. **Facon, et al. 2001.** "Chromosome 13 Abnormalities Identified by FISH Analysis and Serum beta2-Microglobulin Produce a Powerful Myeloma Staging System for Patients Receiving High-Dose Therapy." *Blood* 97 (6): 1566-71.
36. **Frédéric B, Olivier G, Lionel P, Yves R, Laurent V**
37. **Gerecke C, Fuhrmann S, Striffler S, et al.** The diagnosis and treatment of multiple myeloma. *Dtsch Arztebl Int*. 2016; 113: 27-28.
38. **Gertz MA, Lacy MQ, Inwards DJ, et al.** Early harvest and late transplantation as an effective therapeutic strategy in multiple myeloma. *Bone Marrow Transplant*. 1999; 23(3): 221-226.
39. **Greipp PR, San Miguel J, Durie BG, et al.** International staging system for multiple myeloma. *J Clin Oncol*. 2005; 23(15): 3412-3420.
40. **Harousseau JL, Dreyling M, ESMO Guidelines Working Group.** Multiple myeloma: ESMO clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 2009; 20(Suppl4):97-9.

41. **Hedenus M, Adriansson M, San Miguel J, et al.** Efficacy and safety of darbepoetin alfa in anaemic patients with lymphoproliferative malignancies: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Br J Haematol.* 2003; 122(3): 394-403.
42. International Myeloma Working Group Criteria for the classification of monoclonal gammopathies, multiple myeloma and related disorders: a report of the International Myeloma Working Group. *Br J Haematol.* 2003 Jun; 121(5):749–57. *Leukemia.* 2012; 26(1): 149-157. *Leukemia.* 2013; 27(4): 780-791. *Leukemia.* 2014; 28(7): 1537-1542.
43. **Keren DF.** Protein electrophoresis in clinical diagnosis. E-book ISBN: 978-089189-6036 Chicago: ASIP Press 2012.
44. **Kim SJ, Kim K, Kim BS, et al.** Bortezomib and the increased incidence of herpes zoster in patients with multiple myeloma. *Clin Lymphoma Myeloma.* 2008 ; 8(4): 237-240
45. **Koffi KG, Sanogo I, Trazo D, Touré AH, Tolo A, N'Guessan K, et al.** Caractéristiques du myélome multiple du noir africain Analyse rétrospective de 50 dossiers. *Médecine d'Afrique Noire.* 2000 : p. 430-35.
46. **Kuehl WM, Bergsagel PL.** Molecular pathogenesis of multiple myeloma and its premalignant precursor. *J Clin Invest.* 2012; 122(10): 3456-3463.
47. **Kumar S, Fonseca R, Ketterling RP, et al.** Trisomies in multiple myeloma: impact on survival in patients with high-risk cytogenetics. *Blood.* 2012; 119(9): 2100-2105.
48. **Kumar SK, Dispenzieri A, Lacy MQ, et al.** Continued improvement in survival in multiple myeloma: Changes in early mortality and outcomes in older patients. *Leukemia.* 2014; 28(5): 1122-1128.
49. **Kumar SK, Lee JH, Lahuerta JJ, et al.** Risk of progression and survival in multiple myeloma relapsing after therapy with IMiDs and bortezomib: A multicenter international myeloma working group study.
50. **Kyle RA, Gertz MA, Witzig TE, et al.** Review of 1027 patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Mayo Clin Proc.* 2003;78(1): 21-33.
51. **kyle RA, Rajkumar SV,** criteria for diagnosis, risk stratification and reponse assesment of multiple myeloma leukemia 2009 :23:3-9
52. **Kyle RA, Rajkumar SV.**
53. **Kyle RA, Rajkumar SV.** Epidemiology of the plasma-cell disorders. *Best Pract Res Clin Haematol.* 2007; 20(4): 637-664.
54. **La Tunisie Médicale.** 1989 Oct: p. 607-12.)

55. **Landgren O, Graubard BI, Katzmann JA, et al.** Racial disparities in the prevalence of monoclonal gammopathies: a population-based study of 12,482 persons from the National Health and Nutritional Examination Survey.
56. **Landgren O, Kyle RA, Pfeiffer RM, et al.** Monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) consistently precedes multiple myeloma: a prospective study. *Blood*. 2009; 113(22): 5412-5417.
57. **Landgren O, Rajkumar SV.** New developments in diagnosis, prognosis and assessment of response in multiple myeloma.
58. **Landgren O, Weiss BM.** Patterns of monoclonal gammopathy of undetermined significance and multiple myeloma in various ethnic/racial groups: Support for genetic factors in pathogenesis. *Leukemia*. 2009; 23(10): 1691-1697.
59. **Lodé L, Eveillard M, Trichand V, et al.** Mutations in TP53 are exclusively associated with del (17p) in multiple myeloma. *Haematologica*. 2010; 95 (11): 1973-1976.
60. **Lodé L, Wuillème S, Avet-Loiseau H.** Facteurs pronostiques biologiques dans le myélome multiple Biological prognostic factors in multiple myeloma. *Hématologie*. 2005: p. 346-50.
61. **Lokhorst H, Einsele H, Vesole D, Bruno B, San Miguel J, Pérez-Simon JA, et al.** International Myeloma Working Group consensus statement regarding the current status of allogeneic stem-cell transplantation for multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2010; 28:4521–30.
62. **Lyman GH, Bohlke K, Khorana AA, et al.** Venous thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update 2014. *J Clin Oncol*. 2015; 33(6): 654-656.
63. **M Boumalik.** Myélome Multiple. Médecine .Maroc : sidi Mohammed ben Abdallah faculté de médecine et pharmacie FES. 30 décembre 2014. Nombre des Pages 189
64. **Manier S., Leleu X.** Myélome multiple : diagnostic clinique et perspective de traitement. Recommandations de l'International Myeloma Working Group (IMWG). *Immunoanal Biol Spec* (2011); 26: 125-36
65. **Marieb EN.** ANATOMIE ET PHYSIOLOGIE HUMAINES. 4th ed. Paris, Bruxelles: Editions du Renouveau pédagogique; 1999.
66. **Marolla M., Lefrère F., Traineau R.** (2008). Hématologique, transfusion sanguine et infirmiers : Myélome multiple. Ed: 4<sup>ème</sup> lamarre p 200, p 118-119.

67. **Melchor L, Brioli A, Wardell CP, et al.** Single-cell genetic analysis reveals the composition of initiating clones and phylogenetic patterns of branching and parallel evolution in myeloma. *Leukemia*. 2014 ; 28(8): 1705-1715
68. **Mohamed Rachid Anouar, Ahmed Idmoussa, Younès El Jahiri et al** Intérêt du dosage de la bêta-2-microglobuline dans différents milieux biologiques 2011.
69. **Monya Bake**, « *Antibody anarchy: A call to order* », *Nature*, vol. 527, 25 novembre 2015, p. 545–551 *N Engl J Med*. 2014 ; 371(10): 906-917.
70. **Moreau P, Pylypenko H, Grosicki S, et al.** Subcutaneous versus intravenous administration of bortezomib in patients with relapsed multiple myeloma: A randomised, phase 3, non-inferiority study. *Lancet Oncol*. 2011; 12(5): 431-440.
71. **Moreau P, San Miguel J, Sonneveld P, et al.** Multiple myeloma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*. 2017; 28 (Suppl 4): iv52-iv61.
72. **Mrabet R.** Myélome multiple Etude rétrospective sur 12 ans des aspects épidémiologiques (1992-2003) en Algérie.
73. **Mrabet R.** Myélome multiple Etude rétrospective sur 12 ans des aspects épidémiologiques (1992-2003) en Algérie.
74. **Mrabet.R** 2003 (.Mrabet R. Myélome multiple Etude rétrospective sur 12 ans des aspects épidémiologiques (1992-2003) en Algérie.)
75. **Ngoné G, (2001).** MYELOME MULTIPLE ASPECTS CLINIQUES ET EVOLUTIFS (A propos de 22 observations colligées à la Clinique Médicale 1 CHU Aristi de Le Dantec) : UNIVERSITE CHEIKH ANTA DIOP DE DAKAR. Pathologies. 2nd ed. Paris: Flammarion Medicine-Sciences; 2000
76. **P. B. Thorsten Derlin** imaging of multiple myeloma: current concepts. *World J. Orthop*. 2014 July 18, 5(3)272-282.
77. **Palumbo A, Avet-Loiseau H, Oliva S, et al.** Revised international staging system for multiple myeloma: A report from international myeloma working group. *J Clin Oncol*. 2015; 33(26): 2863- 2869.
78. **Palumbo A, Brinchen S, Ludwig H, et al.** Personalized therapy in multiple myeloma according to patient age and vulnerability: a report of the European Myeloma Network (EMN). *Blood*. 2011; 118: 4519-4529.
79. **Palumbo A, Rajkumar SV, San Miguel J, et al.** International Myeloma Working Group consensus statement for the management, treatment, and supportive care of patients with

- myeloma not eligible for standard autologous stem-cell transplantation. *J Clin Oncol*. 2014; 32(6): 587-600.
80. Persistent overall survival benefit and no increased risk of second malignancies with bortezomib-melphalan-prednisone versus melphalan-prednisone in patients with previously untreated multiple myeloma. *J Clin Oncol*. 2013; 31: 448-455.
  81. pharmaceutiques. 2014. dumas-01020645.RECEPTEUR D'ANTIGENE ET GENERATION DU REPERTOIRE DES LYMPHOCYTES B Les Immunoglobulines : Structure et fonctions
  82. **Rajan AM, Rajkumar SV.** Interpretation of cytogenetic results in multiple myeloma for clinical practice. *Blood Cancer J*. 2015; 5(10): e365.
  83. **Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A, et al.** International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *The Lancet Oncology*. 2014; 15(12): e538-e548.
  84. **Rajkumar SV.** Dyscrasies plasmocytaires. Ouvrage Goldman's Cecil Medicine Cancérologie. 2013 ; Chapitre 93 : p125.
  85. **Rajkumar SV.** Multiple myeloma: 2016 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *American Journal of Hematology*. 2016; 91(7): 719-734.
  86. **Rajkumar SV.** Treatment of multiple myeloma. *Nat Rev Clin Oncol*. 2011; 8(8): 479-491.
  87. **Richardson PG, Delforge M, Beksac M, et al.** Management of treatment emergent peripheral neuropathy in multiple myeloma. *Leukemia*. 2012; 26(4): 595-608.
  88. **Richardson PG, Delforge M, Beksac M, et al.** Management of treatment-emergent peripheral neuropathy in multiple myeloma. *Leukemia*. 2012; 26(4): 595-608.
  89. **Rima G, Nesma S, Mohammed Ch.** Myélome Multiple: étude descriptive des données en pratique clinique. [Rapport de recherche] Biomedical Engineering Laboratory, Tlemcen University Algeria. 2020.
  90. **Rivier D.** Chaines légères libres d'immunoglobulines et gammopathies: Utilité du dosage dans le sérum. *Forum Med Suisse*. 2012: p. 584-592. Figure 2
  91. **Roblot F, Le Moal G, Godand C et al.** Pneumocystis carinii pneumonia in patients with hematologic malignancies: a descriptive study. *J Infect*. 2003; 47(1): 19-27.
  92. **Román, V. R. G.; et al.** Antibody-Dependent Cellular Cytotoxicity (ADCC). *Antibody Fc. Academic Press*. 2014: 1-27.
  93. **Ronco PM, Aucouturier P, Mougenot B.** Monoclonal gammopathies: multiple myeloma, amyloidosis, and related disorders. In: Schrier, Gottschalk. *Dis Kindey* 2001:2205-53.

94. **Saidi M, Abad MT, Taoussi S, Guezlane C, et al.** Epidemiological data from the Algerian Multiple Myeloma Registry (AMMR) over 02 years (June 2014- June 2016): report of the Algerian Multiple Myeloma Study Group (GETMA). *Blood*. 2017; 130(Suppl 1): 5385.
95. **San Miguel JF, Schlag R, Khuageva NK, et al.**
96. **Shah SN, Oldan JD.** PET/MR Imaging of Multiple Myeloma. *Magn Reson Imaging Clin N Am*. 2017; 25(2): 351-65. Faculté de médecine Pierre et Marie Curie. Hématologie DCEM 3 Polycopié national Paris; 2006.
97. **Shimizu Y, Kato H, Schull WJ.** Studies of the mortality of A-bomb survivors, 1950-1985. Cancer mortality based on the recently revised doses (DS86). *Radiat Res*. 1990; 121(2): 120-141.
98. **Sirohi B, Powles R, Kulkarni S, Rudin C, Saso R, Lal R, et al.** Comparaison of new patients with Bence-Jones, IgG and IgA myeloma receiving sequential therapy: the need to regard these immunologic subtypes as separate disease entities with specific prognostic criteria. *Bone Marrow Transplantation*. 2001: p. 29-37
99. **Snowden JA, Ahmedzai SH, Ashcroft J, et al.** Guidelines for supportive care in multiple myeloma 2011. *Br J Haematol* 2011. 154(1): 76-103.
100. **Sonneveld P, Avet-Loiseau H, Lionel S, et al.** Treatment of multiple myeloma with high-risk cytogenetics: a consensus of the International Myeloma Working Group. *Blood*. 2016; 127: 2955-2962.
101. **Stoppa AM, Laffage M, Blaise D.** Myélome multiple des os (166) Marseille : Faculté de Médecine; 2011.
102. **Tiedemann R, Gonzalez-Paz N, Kyle RA, et al.** Genetic aberrations and survival in plasma cell leukemia. *Leukemia*. 2008; 22(5): 1044-1052.
103. **Tiedemann R, Gonzalez-Paz N, Kyle RA, et al.** Genetic aberrations and survival in plasma cell leukemia. *Leukemia*. 2008 ; 22(5): 1044-1052
104. **Valérie P.** Étude du myélome multiple à travers de l'imagerie médicale. *Sciens*
105. **Van de Donk NWCJ, Sonneveld P.** Diagnosis and Risk Stratification in Multiple Myeloma. *Hematol Oncol Clin N Am*. 2014; 28(5): 791-813.
106. **Vesole DH, Oken MM, Heckler C, et al.** Oral antibiotic prophylaxis of early infection in multiple myeloma: a URCC/ECOG randomized phase III study. *Leukemia*. 2012 ; 26(12): 2517-2520

- 107. Walker R, Barlogie B, Haessler J, Tricot G, Anaissie E, Shaughnessy JD Jr, et al.**  
Magnetic resonance imaging in multiple myeloma : diagnostic and clinical implication. J  
clin Oncol 2007; 25:1121-28.

# *Les annexes*

## Annexes 1

**Tableau I : Répartition des anomalies cytogénétiques (Rajan et Rajkumar, 2015).**

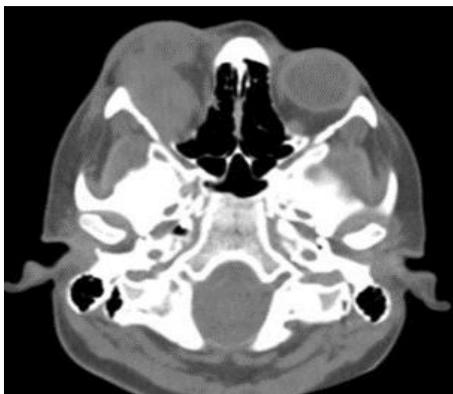
Anomalie génétique	Incidence (%)
Del(13q)	~50
Translocation 14q32	~ 50 – 70
Hyperdiploïdie	~ 50
T (4 ;14)	~ 15
T (11 ;14)	~ 15
T (14 ;16)	~ 5
T (14 ;20)	~ 1
Del(17p)	~ 10
Amp (1q21)	~30-43
Del(1p21)	~ 20

## Annexe 2

**Tableau II : Les translocations IgH récurrentes et les gènes dérégulés respectifs (Pel, 209).**

Chromosome	Gène	Fréquence (%)	Fonctions
11q13	CCDN1	15-20	Régulation du cycle cellulaire
4p16	FGFR-3 et MMSET	15	Récepteur de facteur de croissance Tyrosine kinase Facteur de transcription
16q23	C-MAF	5	Facteur de transcription
6p21	CCND3	3	Régulateur du cycle cellulaire
20q11	MAFB	2	Facteur de transcription

## Annexe3



**Figure 4: TDM orbitaire montrant une masse tissulaire, occupant le quadrant supéroexterne de l'orbite droite et refoulant le globe oculaire en avant déterminant une exophtalmie (localisation d'un myélome multiple)**

## Annexe 4

**Tableau IV: Classification de Salmon & Durie (Durie et salmon, 1975).**

Stade	Critères
<p><u>Stade I</u></p> <p>Myélome de faible masse tumorale</p> <p><math>&lt; 0.6 \times 10^{12}</math> cellules</p>	<p>Tous les critères suivants sont présents :</p> <p>1- Hémoglobine <math>&gt; 10</math> g/dl</p> <p>2- Calcémie <math>&lt; 120</math> mg/l (3 mmol/l)</p> <p>3- Absence de lésion osseuse ou un plasmocytome osseux isolé</p> <p>4- Taux d'Ig monoclonale faible : IgG <math>&lt; 50</math> g/l, IgA <math>&lt; 30</math> g/l</p> <p>5- Protéinurie de Bence Jones <math>&lt; 4</math> g/24 H.</p>
<p><u>Stade II</u></p> <p>Myélome de masse tumorale intermédiaire.</p> <p><math>0.6-1.2 \times 10^{12}</math> cellules</p>	<p>Ne répond à la définition ni du stade I, ni du stade III</p>
<p><u>Stade III</u></p> <p>Myélome de forte masse tumorale</p> <p><math>&gt; 1.2 \times 10^{12}</math> cellules</p>	<p>Présence d'au moins un des critères suivants :</p> <p>1- Hémoglobine <math>&lt; 8,5</math> g/dl</p> <p>2- Calcémie <math>&gt; 120</math> mg/l (<math>&gt; 3</math> mmol/l)</p> <p>3- Lésions osseuses multiples (<math>&gt; 3</math>)</p> <p>4- Taux élevé d'Ig monoclonale IgG <math>&gt; 70</math> g/l, IgA <math>&gt; 50</math> g/l</p>

	5- Protéinurie de Bence Jones > 12 g/24 H
Sous classification	<p>Stade A : fonction rénale préservée (créatinémie &lt; 20 mg/l ou 180µmol/l).</p> <p>Stade B : insuffisance rénale (créatinémie ≥ 20 mg/l ou 180 µmol/l)</p>

## Annexe 5

**Tableau V: International Staging System (ISS) (Greipp et al., 2005).**

Score	Définition	Médiane de survie (mois)
ISS I	$\beta_2$ microglobuline < 3,5 mg/L et albumine ≥ 35 g/L	62
ISS II	Ni stade I, ni stade III	44
ISS III	$\beta_2$ microglobuline ≥ 5,5 mg/L	29

**Annexe 6 :****Tableau VI: Revised International Staging System (R-ISS) (Palumbo et al., 1989).**

Score	Critères	Médiane de Survie (mois)
R-ISS I	Tous les critères suivants sont présents :  1. ISSI (Albumine $\geq$ 35 g/l et $\beta$ 2 microglobuline $<$ 3.5 mg/l)  2. Absence d'anomalies cytogénétiques de haut risque  3. Taux de LDH normal.	non atteinte
R-ISS II	Ne répond pas à la définition du stade I et du stade III	83
R-ISS III	Présence des deux critères suivants :  1. ISS III ( $\beta$ 2 microglobuline $>$ 5,5 mg/l)  2. Anomalies cytogénétiques de haut risque [t (4,14),  t (14,16) ou la del (17p)] ou taux de LDH élevé.	43

## Annexe 7

**Tableau VII : Etiologies de l'atteinte rénale au cours du MM**

Localisations de l'atteinte	Causes
Rénale Tubulaire	<ul style="list-style-type: none"><li>• Tubulopathie myélomateuse (tubes distaux)</li><li>• Nécrose tubulaire aiguë (notamment après utilisation de produits de contraste iodés)</li><li>• Syndrome de Fanconi : traduction clinique d'une atteinte tubulaire proximale (tubulopathie«microcristalline»proximale)</li></ul>
Glomérulaire	<ul style="list-style-type: none"><li>• Amylose AL</li><li>• Maladie à dépôts monotypiques (de chaînes légères et/ou De chaînes lourdes) non organisés = syndrome de Randall</li><li>• Dépôts organisés non amyloïdes : ces dépôts glomérulaires Ont une organisation microtubulaire</li><li>• Atteintes glomérulaires au décours des cryoglobulinémies (De type I ou II)</li></ul>
Post-rénale	<ul style="list-style-type: none"><li>• Lithiase (secondaire à une hypercalciurie chronique)</li></ul>

## Annexe 8

Etablissement Hospitalier Spécialisé en Lutte contre le Cancer (C.A.C), BLIDA  
Service Laboratoire Central  
Chef de service : Pr Bouchedoub

Fiche de renseignements pour l'électrophorèse des protéines

- Nom : .....
- Prénoms : .....
- Service : .....
- Age : .....
- Sexe : .....
- Origine : .....

• Diagnostic suspecté : .....

• Diagnostic établi : .....

• Date de début des symptômes : .....

• Les premiers symptômes : .....

• Plasmocytose médullaire : .....

• Signes radiologiques : .....

• Signes cliniques et biologiques :

<input type="checkbox"/> Anémie	<input type="checkbox"/> Autres signes biologique :
<input type="checkbox"/> Atteintes osseuses	<input type="checkbox"/> Autres signes cliniques :
<input type="checkbox"/> atteinte rénale	
<input type="checkbox"/> VS accélérée	
<input type="checkbox"/> Protéinurie	
<input type="checkbox"/> Infection récidivantes	
<input type="checkbox"/> Altération de l'état général	
<input type="checkbox"/> Céphalées, vertiges	
<input type="checkbox"/> Maladie des agglutinines froides	
<input type="checkbox"/> Syndrome de Raynaud	

Blida le : .....  
Médecin traitant

## Fiche de renseignement

## Annexe 9



Figure 10 : Automate de dosage SPA plus (dosage de la  $\beta_2\mu\text{gl}$ ) ( photo originale ).

## Annexe 10



**Figure 11 : XT-4000i MC de Sysmex (photo originale).**

## Annexe 11



**Figure 12 : COBAS INTEGRA® 400 plus( photo originale).**

## Annexe 12



**Figure 13 : Spectrophotomètre mindray BA-88A (photo originale).**

## Annexe 13



Figure 14 : centrifugeuse hettich rotofix 32 a (photo originale).