

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

Université de Mouloud Mammeri de Tizi-Ouzou

Faculté de Médecine

Département de Pharmacie



Mémoire de fin d'études

N° d'ordre : 03/DP/FM/2016

Présenté et soutenu publiquement

Le 26 juin 2016

Pour obtenir

Le Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie

Thème

***Myélome multiple : Aspects immunologiques,
biochimiques et anatomo-pathologiques d'une
cohorte de 91 patients***

Réalisé par :

Melle MOUSSAOUI Thiziri

Melle KHELLAF Ouerdia

Membres du jury :

Dr. DAHMANI. D	Maitre- assistante en Biochimie	à UMMTO	Président de jury
Dr. TOUDERT.A	Assistant praticien en Immunologie	à UMMTO	Promoteur
Dr. KESSAL. F	Maitre- assistante en Hémobiologie	à UMMTO	Examineur
Dr. ARBANIS	Maitre-assistante en Hémobiologie	à UMMTO	Examineur
Dr. BELKAID.N	Maitre-assistante en Biochimie	à UMMTO	Examineur

Promotion : 2015-2016

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 vivement notre directeur de mémoire Dr **TOUDERT** Assistant praticien en Immunologie à l'Université MOULOUD MAMMERI de Tizi-Ouzou, pour son aide, ses conseils, son encouragement et sa disponibilité dans ce projet.

Nous adressons nos vifs remerciements à Dr **DAHMANI** Maitre- assistante en Biochimie à l'Université MOULOUD MAMMERI de Tizi-Ouzou et Chef de Service du Laboratoire de Biochimie du CHU de Tizi-Ouzou, de nous avoir honorées de présider le jury de soutenance du présent mémoire et de nous avoir permis de mener la pratique de notre travail de recherche au sein de son laboratoire.

Qu'il nous soit permis de remercier Dr **KESSAL** Maitre- assistante en Hémobiologie, Dr **ARBANI** Maitre-assistante en Hémobiologie, et Dr **BELKAID** Maitre-assistante en Biochimie à l'Université MOULOUD MAMMERI de Tizi-Ouzou, qui nous ont fait l'honneur d'examiner ce travail. Nous les prions de croire à notre respectueuse reconnaissance.

Nos remerciements s'adressent à Melle **IKDOUMI** Lila, technicienne chargée des Electrophorèses, qui nous a cordialement aidées. Nous avons pu rencontrer des personnes qui nous ont encouragées au cours de la réalisation de ce travail. Qu'ils trouvent ici le témoignage de notre gratitude.

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

Dédicaces

Je dédie ce travail

A mes chers parents, que nulle dédicace ne pourrait exprimer mes sincères sentiments, pour leur patience illimitée, leur encouragement continu, leur aide et leur amour.

A mes frères et sœurs qui m'ont toujours soutenue, à ma meilleure amie et binôme Thiziri.

A ma belle famille, ma belle mère qui m'a vraiment aidé à continuer mes études, merci de m'avoir été une deuxième mère.

A mon mari qui m'a offert l'amour et la sagesse de sortir hors de mon petit égo et écouter l'autre dans les moments les plus difficiles pour recréer l'harmonie.

Et enfin à mon très cher fils Mohamed Amine, tu n'as pas encore conscience de ce que tu peux m'apporter, mais durant l'élaboration de ce mémoire, tu as été un réel antistress. Depuis ta venue au monde, chaque jour je suis un peu plus fière de toi, tu m'émerveilles et me combles de bonheur. Je crois que c'est vraiment pour toi que j'ai pris la décision d'écrire cette dédicace dans l'espoir de dessiner sur ton visage un sourire après 10, 15 ou 20 ans. Ta maman qui t'aime plus que tout.

Ouerdia

Je dédie ce mémoire

A mes parents, vous avez été à mes côtés tout au long de ces années, avec un amour et une patience sans faille, vous m'avez accompagnée dans mes choix et motivée dans les moments de doute. Vous avez toujours cru en moi, et vous avez su me donner confiance. De tout mon cœur, je vous dis un immense merci, et je vous dédie ce mémoire.

A mes frères et sœurs, merci de me conseiller, de me motiver, de m'aider à anticiper les difficultés avant qu'elles n'arrivent, de me faire rire, de me rendre heureuse.

A mes nièces et à mon neveu, Léna, Loundja et Yacine, je vous adore mes petits rayons de soleil, merci pour votre amour inconditionnel, vos sourires et vos câlins, vous me comblez de joie. Bienvenue au monde petite Tinhinane.

A notre amitié, à tous ces moments que l'on a partagés, à nos efforts, à nos joies. A l'entraide. Ouerdia, on a terminé cette fois-ci.

A mes cousins et cousines, à mes ami(e)s, à nos beaux souvenirs, à nos moments de délire.

A tous ceux qui m'ont encouragée.

Thiziri

Table des matières

Partie théorique

Chapitre I : les immunoglobulines

1. Définition.....	1
2. Structure.....	1
3. Synthèse.....	3

Chapitre II : les gammopathies monoclonales

1. Définition.....	4
2. Classification.....	5

Chapitre III : le myélome multiple

1. Généralités.....	7
2. Epidémiologie.....	8
3. Etiologie.....	8
4. Physiopathologie.....	9
5. Circonstances de découverte.....	10
6. Signes cliniques.....	10
7. Signes radiologiques.....	14
8. Signes biologiques.....	16
9. Anatomopathologie.....	20
10. Diagnostic.....	21
11. Pronostic.....	27
12. Traitement.....	29
13. Conduite à tenir immunologique.....	35
14. Dosage des chaînes légères libres.....	40

Table des matières

Partie pratique

Chapitre I : Matériels et Méthodes

1. Objectifs de l'étude.....	45
2. Type de l'étude.....	45
3. Patients et méthodes.....	45

Chapitre II : Résultats

1. Répartition des patients selon l'âge.....	51
2. Répartition des patients selon le sexe	52
3. Répartition des patients selon le service d'admission.....	53
4. Résultats du dosage de la protidémie.....	54
5. Résultats de l'électrophorèse des protéines sériques.....	55
5.1. Résultats du dosage de l'albumine.....	55
5.2. Résultats de l'immunotypage.....	56
5.3. Répartition des patients selon la zone de migration du CM.....	57
5.4. Répartition des composants monoclonaux selon le type de la chaîne légère.....	58
5.5. Répartition des patients selon la concentration du composant monoclonal.....	59
5.6. Répartition selon l'estimation de l'hypogammaglobulinémie.....	60
6. Résultats des autres analyses biologiques.....	61
6.1. Résultats du dosage de la calcémie.....	61
6.2. Résultats du dosage de la créatininémie.....	62
6.3. Résultats du dosage de l'hémoglobine.....	63
6.4. Exploration des résultats de la plasmocytose.....	64
6.5. Exploration des résultats de la vitesse de sédimentation.....	65
7. Les corrélations entre les différents paramètres analysés.....	66

Table des matières

8. Etude comparative des deux sous-populations de patients : MM à IgG vs MM à IgA.....	68
--	----

Chapitre III : Discussion

1. Comparaison des paramètres socio-démographiques.....	71
1.1. L'âge.....	71
1.2. Le sexe.....	72
2. Comparaison des résultats de l'EPP.....	73
2.1. La protidémie.....	73
2.2. L'abuminémie.....	73
2.3. L'immunotypage.....	74
2.4. La zone de migration des CM.....	74
2.5. L'hypogammaglobulinémie.....	75
3. Comparaison des résultats biologiques.....	75
3.1. La calcémie.....	75
3.2. La créatininémie	76
3.3. La vitesse de sédimentation.....	77
3.4. La plasmocytose.....	78
3.5. L'hémoglobine.....	78
4. Etude comparative des résultats des corrélations entre les différents paramètres.....	79
5. Comparaison des MM à IgG vs MM à IgA.....	80
6. Les limites de l'étude.....	81

Conclusion générale

Références bibliographiques

Annexes

Résumé

Liste des abréviations

Ac : Anticorps.

Ag : Antigène.

AH : Amylose à chaînes lourdes d'Ig.

AINS : Anti-inflammatoires non stéroïdiens.

AL : Amylose à chaînes légères d'Ig.

Alb : Albumine.

BOM : Biopsie ostéomédullaire.

β2M : β2-microglobuline.

CD4 : Cluster de différenciation 4.

CHU : Centre hospitalo-universitaire.

CLL : Chaînes légères.

CLLκ : Chaînes légères kappa.

CLLλ : Chaînes légères lambda.

CM : Composant monoclonal.

CRP : C-réactive protéine.

EPO : Erythropoïétine.

EPP : Electrophorèse des protéines sériques.

EPU : Electrophorèse des protéines urinaires.

FNS : Formule de numération sanguine.

GM : Gammopathie monoclonale.

GMSI : Gammopathie monoclonale de signification indéterminée.

H : *Heavy* (chaîne lourde).

HBPM : Héparine à bas poids moléculaire.

Liste des abréviations

HLA : *Human leucocyte antigens.*

IEP : Immuno-électrophorèse.

IF : Immunofixation.

IFU : Immunofixation urinaire.

Ig : Immunoglobuline.

IL : Interleukine.

IMWG: *International myeloma working group.*

IR : insuffisance rénale.

IRM : Imagerie par résonance magnétique.

L : *Light* (chaîne légère).

MALT : *Mucosa-associated lymphoid tissue.*

MCP : *Monocyte chemoattractant protein.*

MGG : May-Grünwald Giemsa.

MGUS: *Monoclonal gammopathy of undetermined significance.*

MIP: *Macrophage inflammatory protein.*

MM : Myélome multiple.

MP : Melphalan-Prednisone.

MPT : Melphalan-Prednisone-Thalidomide.

ORL : Oto-rhino-laryngologie.

PM : Poids moléculaire.

PNN : Polynucléaires neutrophiles.

Profil F : Profil Frontal.

Profil P : Profil Pariétal.

Liste des abréviations

RANKL : *Receptor activator for nuclear factor kappa b ligand*.

Rx : Rayons X.

SDF : *Stroma cell-derived factor*

TDM : Tomodensitométrie.

TNF : Facteur de nécrose tumorale.

TP : Taux de protides.

UV : Ultra-violets.

VS : Vitesse de sédimentation.

vs : Versus.

VTD : Velcade Thalidomide Dexaméthasone.

Liste des tableaux

Tableau 1 : Critères diagnostiques différenciant le myélome multiple symptomatique, le myélome multiple asymptomatique et la gammopathie monoclonale de signification indéterminée.	
Tableau 2 : Classification des facteurs pronostiques selon Durie et Salmon	
Tableau 3 : Classification des facteurs pronostiques selon l'ISS	
Tableau 4 : Critères de réponse au traitement d'après l'International Myeloma Working Group	
Tableau 5 : Normes du ratio κ/λ dans le sérum	
Tableau 6 : Interprétation des valeurs du rapport κ/λ	
Tableau 8 : Répartition des patients selon l'âge.....	52
Tableau 9 : Répartition des patients selon le sexe.....	53
Tableau 10 : Répartition des patients selon le service d'admission.....	54
Tableau 11 : Répartition des patients selon les résultats du dosage des protides.....	55
Tableau 12 : Répartition des patients selon les résultats du dosage de l'albumine.....	56
Tableau 13 : Répartition des patients selon les résultats de l'immunotypage.....	57
Tableau 14 : Répartition des patients selon la zone de migration du CM.....	58
Tableau 15 : Répartition des composants monoclonaux selon le type de la chaîne légère.....	59
Tableau 16 : Répartition des patients selon la concentration du composant monoclonal.....	60
Tableau 17 : Répartition des patients selon l'hypogammaglobulinémie.....	61
Tableau 18 : Répartition des patients selon les résultats du dosage de la calcémie.....	62
Tableau 19 : Répartition des patients selon les résultats du dosage de la créatininémie.....	63
Tableau 20 : Répartition des patients selon le taux d'hémoglobine.....	64
Tableau 21 : Répartition des patients selon la plasmocytose.....	65
Tableau 22 : Répartition des patients selon le résultat de l'exploration de la vitesse de sédimentation à la première heure.....	66
Tableau 23 : Etude comparative des deux sous-populations de patients, MM à IgG vs MM à IgA selon le sexe et les résultats de l'EPP.....	69
Tableau 24 : Etude comparative des deux sous-populations de patients, MM à IgG vs MM à IgA selon les autres paramètres biologiques.....	70
Tableau 25 : Les résultats de différentes séries concernant l'âge.....	72
Tableau 26 : Les résultats de différentes séries concernant le sexe.....	73
Tableau 27 : Variations de la protidémie selon les études.....	74
Tableau 28 : Fréquences de l'hypoalbuminémie selon les auteurs.....	74

Liste des tableaux

Tableau 29 : Fréquences des différents types d'immunoglobulines monoclonales selon les auteurs.....	75
Tableau 30 : Etude comparative des zones de migration du CM par rapport aux différentes séries.....	75
Tableau 31 : Variations de la calcémie au cours du MM selon les auteurs.....	76
Tableau 32 : Variations de la créatininémie selon les auteurs.....	77
Tableau 33 : Variations de la vitesse de sédimentation à la première heure selon les auteurs..	78

Liste des figures

Figure 1: Représentation d'un résultat normal d'électrophorèse des protéines sériques.....	1
Figure 2: Structure d'une immunoglobuline.....	2
YFigure 3: Pic monoclonal à l'électrophorèse migrant dans la zone des γ -globulines.....	4
YFigure 4 : Envahissement plasmocytaire médullaire massif.....	8
Figure 5: Néphron montrant la filtration, le métabolisme et l'excrétion des CLL.....	13
Figure 6 : Rx montrant des lésions ostéolytiques multiples du crâne.....	16
Figure 7 : Rx montrant des lésions ostéolytiques multiples de l'humérus.....	16
Figure 8: TDM orbitaire montrant une masse tissulaire, occupant le quadrant supéro-externe de l'orbite droit et refoulant le globe oculaire en avant déterminant une exophtalmie (localisation d'un myélome multiple).....	17
Figure 9 : Hématies en rouleaux	19
Figure 10: Biopsie médullaire.....	21
Figure 11 : Plasmocyte à noyau binucléé (A) et cellule de Mott (B).....	22
Figure 12 : Plasmocyte à cytoplasme en flamme (C) et plasmocyte à noyau multinucléé (D).	22
Figure 13 : Electrophorèse des protéines (profil normal).....	37
Figure 14 : Electrophorèse des protéines (pic monoclonal).....	37
Figure 15 : Résultat de l'immunoélectrophorèse.....	39
Figure 16 : Immunofixation sur gel d'agarose (IgG λ).....	39
YFigure 17 : schéma illustrant la démarche diagnostique dans l'exploration d'une Ig monoclonale dans le sérum (laboratoire de biochimie du CHU de TO).....	47
Figure 18 : Principe de l'électrophorèse capillaire.....	49
Figure 19 : Résultat de l'immunotypage par immunosoustraction sur le Capillarys révélant un CM IgG λ	50
Figure 20 : Automate capillarys SEBIA du Laboratoire de Biochimie du CHU de Tizi-Ouzou.....	51
YFigure 21 : Répartition des patients selon la tranche d'âge.....	52
Figure 22 : Répartition des patients selon le sexe.....	53
Figure 23 : Répartition des patients selon le service d'admission.....	54
Figure 24 : Répartition des patients selon les résultats du dosage des protides.....	55
Figure 25 : Répartition des patients selon le dosage de l'albumine.....	56
Figure 26 : Répartition des patients selon les résultats de l'immunotypage.....	57

Liste des figures

Figure 27 : Répartition des patients selon la zone de migration du composant monoclonal....	58
Figure 28 : Répartition des composants monoclonaux selon le type de chaîne légère.....	59
Figure 29 : Répartition des patients selon la concentration du composant monoclonal.....	60
Figure 30 : Répartition des patients selon l'hypogammaglobulinémie.....	61
Figure 31 : Répartition des patients selon les résultats du dosage de la calcémie.....	62
Figure 32 : Répartition des patients selon les résultats du dosage de la créatininémie.....	63
Figure 33 : Répartition des patients selon le taux d'hémoglobine.....	64
Figure 34 : Répartition des patients selon la plasmocytose.....	65
Figure 35 : Répartition des patients selon les résultats de l'exploration de la VS.....	66
Figure 36: La corrélation entre la plasmocytose et la concentration du CM (A) et la corrélation entre la plasmocytose et la calcémie (B).....	67
Figure 37 : La corrélation entre la plasmocytose et la créatininémie (C) et la corrélation entre la plasmocytose et l'hémoglobine (D).....	67
Figure 38:Corrélation entre la calcémie et la concentration du CM.....	68
Figure 39 : Corrélation entre la concentration du CM et le taux de protides.....	68

Introduction
Générale

Introduction générale

Les immunoglobulinopathies monoclonales, ou gammopathies monoclonales regroupent des pathologies diverses pouvant relever d'étiologies malignes ou bénignes.

Le myélome multiple ou Maladie de Kahler est une gammopathie maligne caractérisée par la prolifération clonale de plasmocytes tumoraux envahissant la moelle osseuse, avec souvent la sécrétion d'une immunoglobuline monoclonale complète ou incomplète.

Il représente 80 % des gammopathies monoclonales malignes et environ 10 % des cancers hématologiques.

C'est une pathologie rare qui touche en grande majorité les sujets âgés, ce qui explique que l'incidence augmente, avec le vieillissement de la population. Certains patients sont pris en charge suite à l'apparition d'un signe évocateur d'un myélome multiple, pour d'autres, la découverte de la maladie est fortuite, à l'occasion d'un bilan de routine.

Les manifestations cliniques et les complications de la maladie sont très variables d'un patient à l'autre. Certains sont asymptomatiques alors que d'autres développent le plus souvent des atteintes osseuses, compliquées de tassements vertébraux, fractures pathologiques...

Comme toute pathologie tumorale, le diagnostic et la prise en charge du patient repose sur la clinique, la biologie, l'anatomopathologie et l'imagerie standard. Les avancées technologiques et le gain en sensibilité ont permis la mise au point d'outils de diagnostic qui ont amélioré la compréhension de cette pathologie et les résultats thérapeutiques des patients.

Les conséquences du MM sont graves puisque, malgré les progrès thérapeutiques réels de ces dernières années, la rechute de la maladie est toujours inéluctable, et le MM reste une maladie incurable à l'heure actuelle.

Par conséquent, le MM est l'objet de nombreux travaux de recherche visant à l'amélioration de la prise en charge des patients, notamment en élargissant l'arsenal thérapeutique « anti-MM » mais aussi en cherchant à approfondir les connaissances sur la biologie de la pathologie.

Nous rapportons une étude descriptive rétrospective de 91 cas de myélome multiple explorés au sein du service de biochimie du centre hospitalo-universitaire de Tizi-Ouzou, sur une période de 08 mois (Octobre 2015 à Mai 2016). Notre mémoire comporte une partie théorique et une partie pratique dans laquelle on a exposé les résultats de notre étude.

Objectifs de l'étude

Le but de cette étude est de dresser le profil immunologique, biochimique et hémobiologique des patients atteints de myélome multiple suivis au niveau du CHU de Tizi ouzou et d'établir les facteurs pronostiques.

Le deuxième volet de ce travail comprend une étude comparative de ces caractéristiques avec d'autres séries de myélome et une comparaison entre les deux sous populations de patients atteints de myélome à IgA vs myélome à IgG.

La revue de la littérature

Chapitre I :
Les immunoglobulines

1. Définition

Les immunoglobulines; appelées aussi anticorps; sont des protéines animales glycosylées exprimées à la surface des cellules B matures et produites et sécrétées dans le sang par les plasmocytes [1] en réponse à un antigène avec lequel elles peuvent se lier de façon spécifique [2].

Les Ig constituent le groupe des gammaglobulines des protéines sériques observées à l'électrophorèse des protéines.

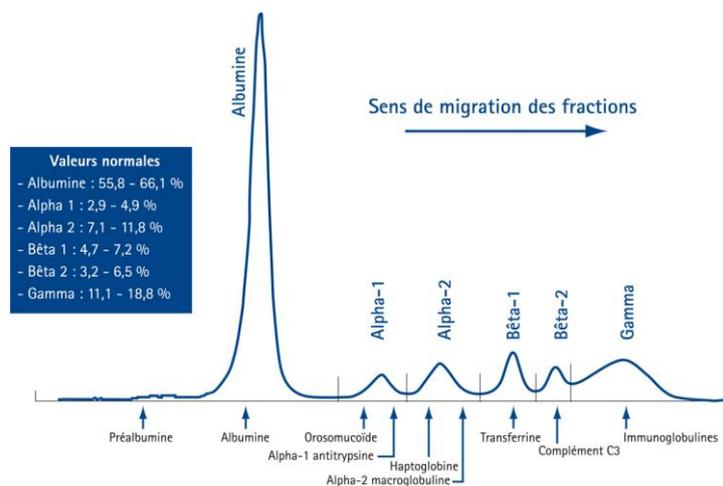


Figure 1: Représentation d'un résultat normal d'électrophorèse des protéines sériques.

Les anticorps sont élaborés en réponse à un nombre impressionnant d'antigènes différents; ils sont issus de clones différents de plasmocytes, on parle d'anticorps polyclonaux. Cette hétérogénéité est physiologique [3].

Malgré leur variété, les anticorps appartiennent à une des cinq classes d'Ig établies selon leur structure et leur fonction [2].

2. Structure

Indépendamment de sa classe, chaque anticorps possède une structure de base formée de quatre chaînes polypeptidiques reliées par des ponts disulfure (liaison soufre-soufre) dits inter-caténaux, ces ponts sont formés à partir de résidus cystéine [1] :

- Deux de ces chaînes, les chaînes lourdes ou H (Heavy = lourd) sont identiques et comportent chacune approximativement 400 acides aminés [2].

Il existe cinq types de chaînes lourdes désignées par les lettres grecques : γ (gamma), α (alpha), μ (mu), Δ (delta), ϵ (epsilon) définissant respectivement les cinq classes d'Ig : IgG, IgA, IgM, IgD, IgE [3] ;

- Les deux autres chaînes, les chaînes légères ou L (Light = léger), sont identiques entre elles aussi, mais elles sont environ deux fois plus courtes que les chaînes lourdes [2]. Il existe deux types de chaînes légères : Kappa (κ) et Lambda(λ) [3]. Les deux chaînes légères sont identiques pour une même Ig [4].

Chaque chaîne possède une région variable (V) qui diffère d'un anticorps à un autre, et une région constante (C) essentiellement identique dans différents anticorps de la même classe :

- Les régions variables constituent les sites de fixation à l'antigène ; chaque monomère d'anticorps possède donc deux sites de fixation à l'antigène [2] ;
- La partie constante des immunoglobulines déclenche les fonctions effectrices telles que la fixation du complément, l'interaction avec des récepteurs spécifiques (récepteurs Fc) de différentes cellules ou le transfert transplacentaire [1].

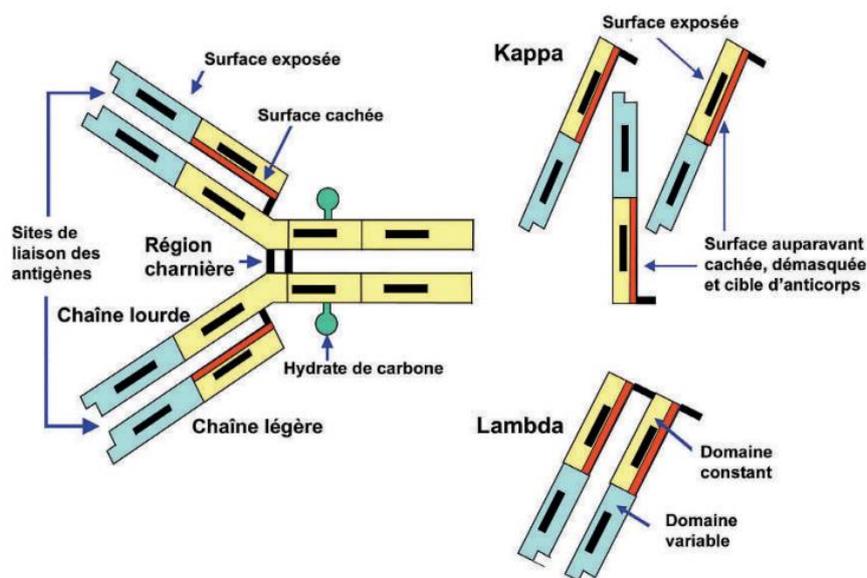


Figure 2: Structure d'une immunoglobuline [5].

Les Ig peuvent s'associer en structures multimériques di, tri ou tétramères pour les IgA à destinée sécrétaire et pentamériques pour les IgM circulantes.

Les immunoglobulines peuvent elles-mêmes être reconnues comme antigènes puisqu'elles possèdent trois déterminants antigéniques différents :

- Les déterminants isotypiques correspondent aux différences entre les différentes classes d'immunoglobulines, les sous-classes et les chaînes lourdes et légères ;
- Les déterminants allotypiques déterminent les différences entre les immunoglobulines

d'un même isotype et sont surtout trouvés dans le cas des IgG ;

- Les déterminants idiotypiques correspondent aux déterminants individuels d'un anticorps donné ; cette variation est propre à chaque clone de lymphocyte B [1].

3. Synthèse

Les lymphocytes B (LB) naïfs expriment deux classes d'anticorps liés à la membrane, les IgM et les IgD, qui servent de récepteurs d'antigène.

Après la liaison aux Ag et sous l'effet de la coopérativité des cellules B et T sous l'action de cytokines, les LB sont activés, entraînant la prolifération de cellules spécifiques de l'antigène, appelée « expansion clonale » ; ainsi que leur différenciation en cellules effectrices, les « plasmocytes », qui secrètent activement des anticorps capables de se lier de façon spécifique aux antigènes ayant déclenché leur production [6].

Chapitre II :
Les gammopathies
monoclonales

1. Définition

Une gammopathie monoclonale est définie par la présence dans le sérum et ou les urines d'une Ig monoclonale [7], ce qui se traduit à l'électrophorèse des protéines par un pic à base étroite et symétrique. La clonalité doit être confirmée par l'immunofixation [8].

Cette Ig, quand elle est complète, est caractérisée par un seul type de chaîne lourde surtout IgG et IgM, plus rarement IgA voire IgD et IgE et un seul type de chaîne légère (Kappa ou Lambda) [9]. Parfois, c'est un fragment d'Ig, il s'agit alors d'une chaîne légère, dénommée dans les urines « Protéine de Bence-Jones », ou d'une chaîne lourde [8].

Les IgG migrent dans la zone des γ -globulines et rarement un pic est retrouvé au niveau de la zone des β -globulines quand il s'agit des IgA [8].

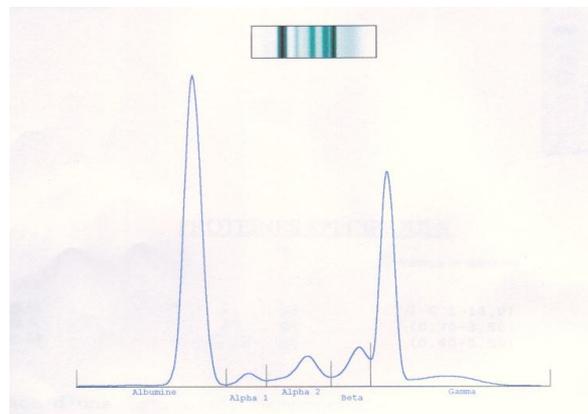


Figure 1: Pic monoclonal à l'électrophorèse migrant dans la zone des γ -globulines [4].

Il est essentiel de distinguer les gammopathies monoclonales des gammopathies polyclonales car les premières peuvent potentiellement évoluer vers une maladie néoplasique, tandis que les secondes résultent d'un processus inflammatoire ou d'un processus secondaire à une infection, une connectivite (un certain nombre d'affections présentant toutes une caractéristique commune : la dégénérescence fibrinoïde du tissu conjonctif [10]), ou une maladie hépatique...[9]

Le caractère monoclonal d'une gammopathie témoigne de l'émergence d'un clone de plasmocytes produisant des molécules d'immunoglobulines identiques [7]. Sa présence n'est pas systématiquement synonyme de malignité [9].

Il y a donc des gammopathies monoclonales traduisant une prolifération maligne, dont les principales sont myélome multiple et macroglobulinémie de Waldenström, et d'autres « bénignes ». En fait, ces dernières doivent être considérées comme des situations

intermédiaires « pré-malignes », à risque d'évolution vers une maladie maligne avérée [7] et qui requièrent donc une surveillance régulière.

2. Classification

La présence de signes cliniques évocateurs ou la découverte fortuite d'un pic monoclonal à l'électrophorèse des protéines impose la réalisation d'examen complémentaires afin de classer la gammopathie monoclonale, qui peut être « bénigne » ou maligne.

2.1. Gammopathies monoclonales dites « bénignes »

2.1.1. Gammopathie monoclonale de signification indéterminée (GMSI)

La gammopathie monoclonale de signification indéterminée ou Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance (MGUS) pour les anglo-saxons est la plus fréquente des gammopathies monoclonales [8]. Elle est caractérisée par une protéine monoclonale sérique à taux relativement faible ; une faible plasmocytose médullaire et l'absence stricte de signes cliniques [11 ; 12].

La GMSI doit être considérée non pas comme une maladie authentiquement bénigne mais comme une situation pré-maligne [7] dont l'évolution vers une pathologie maligne peut apparaître après parfois de très nombreuses années, le risque de transformation maligne est estimé à 15% à 10 ans et 30% à 20 ans [13]. Cela impose l'instauration d'une surveillance clinique au long cours.

2.1.2. Autres

Plusieurs situations peuvent être à l'origine de la découverte d'un pic monoclonal à l'électrophorèse dont les infections, les déficits immunitaires constitutionnels ou secondaires à un traitement immunosuppresseur, les maladies hépatiques, les maladies auto-immunes, les maladies dermatologiques, la maladie de Gaucher, l'amylose AL (à chaînes légères) et les neuropathies périphériques sensitivomotrices [14].

2.2. Gammopathies malignes (liées à une hémopathie)

2.2.1 Myélome multiple

Parmi les hémopathies avec gammopathie monoclonale, le myélome est la pathologie la plus fréquente [8]. Son diagnostic est posé sur l'association d'une prolifération plasmocytaire médullaire avec présence de plasmocytes dystrophiques, même en petit

nombre ; et d'une Ig monoclonale dans le sang et ou les urines ; et de signes cliniques évocateurs dont l'atteinte osseuse [7].

2.2.2 Macroglobulinémie de Waldenström

Cette maladie associe une prolifération lymphoplasmocytaire clonale polymorphe, comportant lymphocytes, lymphoplasmocytes et plasmocytes, et la sécrétion d'une IgM monoclonale retrouvée dans le sérum [7], la protéinurie de Bence Jones est le plus souvent négative ou très faible [15]. Les signes cliniques sont représentés par une altération de l'état général et une hypertrophie ganglionnaire ; splénique et hépatique [8].

2.2.3 Leucémie lymphoïde chronique (LLC)

C'est une prolifération monoclonale de siège médullaire et sanguin de lymphocytes B matures qui sont le plus souvent normaux morphologiquement, mais anormaux sur le plan fonctionnel. Elle se traduit pas un syndrome tumoral associant adénopathies, splénomégalie, hépatomégalie ; et une Ig monoclonale (IgM dans 10% des cas) [8].

2.2.4 Autres hémopathies

D'autres hémopathies peuvent s'accompagner d'une Ig monoclonale comme certains types de lymphomes non Hodgkiniens, notamment le lymphome de Burkitt et les lymphomes de MALT et de la zone marginale [7], ainsi que la leucémie à tricholeucocytes [14].

Chapitre III :
Le Myélome Multiple
(Maladie de Kahler)

1. Généralités

Le myélome multiple, ou maladie de Kahler, est une maladie hématologique caractérisée par la prolifération maligne d'un seul clone plasmocytaire au sein de la moelle osseuse [16] produisant de manière inadaptée et exagérée une immunoglobuline complète ou l'un de ses fragments et un facteur d'activation des ostéoclastes[17], cette prolifération anarchique est caractérisée par la fréquence des lésions osseuses lytiques[14].

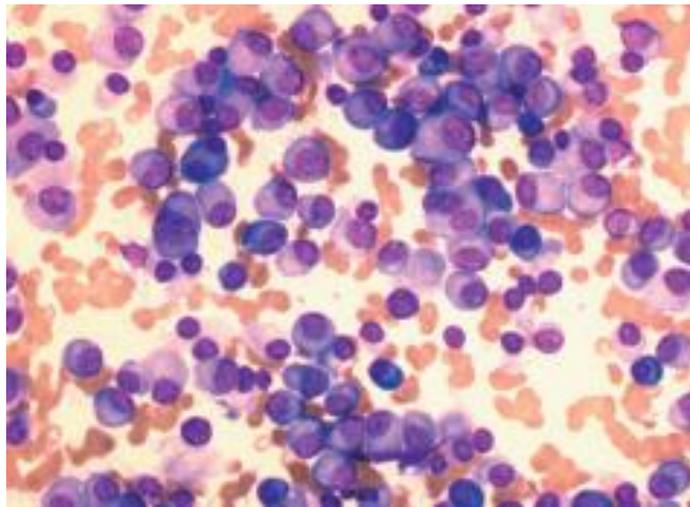


Figure 1 : Envahissement plasmocytaire médullaire massif [7].

Les lésions d'ostéolyse forment des foyers à différents endroits, particulièrement aux sites de l'hématopoïèse : côtes, sternum, colonne vertébrale, clavicules, boîte crânienne, omoplates, bassin et parties proximales du fémur et de l'humérus d'où l'appellation « Myélome multiple »[1]. Les cellules myélomateuses peuvent former une tumeur localisée dans un os ; on parle alors de « Plasmocytome solitaire » [18].

Le MM est le plus souvent précédé d'un état prémyélomateux bénin et asymptomatique dit « Gammopathie monoclonale de Signification indéterminée (MGUS) » qui ne représente pas une urgence mais qui justifie tout de même la surveillance régulière des malades présentant cette anomalie biologique.

Le pronostic de la maladie est redoutable et le seul progrès significatif dans la prise en charge thérapeutique est l'utilisation des traitements intensifs avec supports de cellules souches hématopoïétiques [14].

2. Epidémiologie

Le myélome multiple représente environ 1% de tous les cancers [16]. Il est la forme la plus commune de néoplasme osseux et le cancer du sang le plus répandu, après le lymphome non hodgkinien [19].

L'incidence annuelle moyenne du MM en Europe est de 6/100 000/an [20]. Ce cancer n'existe pas chez l'enfant [14] ; il s'agit d'une affection du sujet âgé avec une médiane de survenue à l'âge de 65ans, légèrement plus fréquente chez les hommes [21]. La médiane de survie est actuellement de 36 à 48 mois [22].

L'incidence du MM augmente en fonction de l'âge, elle atteint jusqu'à 46/100 000/an chez les patients ≥ 75 ans, et seuls 37% des patients ont moins de 65 ans au diagnostic [20]. L'incidence du myélome varie d'un pays à l'autre, avec une incidence très faible en Asie (< 1/100.000 en Chine), et très élevée chez les afro-américains. Par exemple, dans le comté de Los Angeles (Californie), l'incidence est de 9,8/100.000 chez les hommes afro-américains contre 4,3/100.000 chez leurs homologues Caucasiens [23].

Le MM est responsable, dans les pays occidentaux, de 1% de la mortalité par cancer [14].

3. Etiologie

Il semble que le MM ait été décrit pour la première fois au milieu du 19^{ème} siècle par Dalrymple, Bence-Jones et MacIntyren. Cette époque coïncide avec le début de la révolution industrielle, l'apparition des colorants synthétiques et des produits chimiques organiques, d'où l'idée que les solvants organiques, les rayons ionisants, les herbicides et des insecticides pourraient en être la cause [19, 24, 25].

En fait, MM n'est pas attribuable à une cause unique ; mais certains facteurs augmentent le risque de développer cette maladie [18] :

- Age : plus de 60 ans, le MM est, avec la leucémie lymphoïde chronique, les cancers non épithéliaux dont l'incidence augmente avec l'âge [26] ;
- Antécédents familiaux de MM : rares. Les facteurs de prédisposition génétique sont en cours d'évaluation ;
- Antécédents d'une GMSI ou d'un plasmocytome solitaire ;
- La transformation d'une leucémie lymphoïde chronique en MM a été décrite dans la littérature [27] ;
- Ascendance africaine ;

- Certains résultats suggèrent un rôle de l'infection par l'herpès-virus humain HHV-8, également associé au sarcome de Kaposi [1] ;
- Un lien avec l'infection à *Helicobacter pylori*. ou au virus de l'hépatite C [9] ;
- Une association entre l'exposition aux pesticides et la survenue d'un myélome multiple est unanimement approuvé par les différentes études, qu'elles soient de type analytique (études cohorte ou études cas-témoins) ou de type méta-analyses [28].

Il se développe la plupart du temps en l'absence de tous ces facteurs de risques.

Toutes ces données sur les facteurs de risque sont controversées. Seules les radiations ionisantes, liées à des expositions accidentelles, sont reconnues comme facteur de risque avéré [18].

4. Physiopathologie

Le MM est caractérisé par l'émergence et l'accumulation dans la moelle osseuse d'un clone de plasmocytes malins. Des modèles de plasmocytomes murins ont permis de progresser dans la compréhension des processus d'oncogenèse du plasmocyte [29].

A la différence des plasmocytes normaux, les plasmocytes myélomateux sont souvent immatures et peuvent avoir l'apparence de plasmoblastes. La prolifération est lente : moins de 1 % des cellules se divisent et ne se différencient pas totalement [21]. Leur phénotype immunologique commence à être mieux connu, ils sont habituellement CD38+, CD56++, CD19-, alors que les plasmocytes normaux sont CD19+, CD56+/- [14].

La prolifération plasmocytaire s'accompagne :

- D'une ostéolyse qui est due à une augmentation marquée de la résorption ostéoclastique sous l'effet de diverses cytokines et chemokines (RANK ligand (RANKL, *receptor activator for nuclear factor kappa b ligand*), MIP-1 α , l'IL-6 et l'IL-3, ainsi que MCP-1, IL-8 et SDF-1) produites par les cellules myélomateuses ou par les cellules stromales stimulées par les cellules myélomateuses ; ainsi qu'à la diminution de l'ostéof ormation sous l'influence de divers inhibiteurs de la différenciation des ostéoblastes comme l'IL-3 et l'IL-7, ainsi que Dickkopf (DKK1), produit par les plasmocytes tumoraux [29].

L'ostéolyse a pour conséquences la fragilité osseuse, les lésions lytiques à l'emporte-pièce, des fractures pathologiques et une hypercalcémie [30] ;

- D'une diminution des lymphocytes B polyclonaux d'où une dépression de la synthèse d'Ig polyclonales à laquelle s'associent des anomalies de la réponse anticorps primaire et secondaire qui ont pour conséquence des infections bactériennes récidivantes [29].

D'autres anomalies vont faciliter ces infections, notamment, le défaut d'opsonisation et le déficit de certaines fonctions des PNN. A la phase avancée de la maladie, l'aggravation du déficit en lymphocytes T cytotoxiques CD4 (LTc CD4) facilite l'émergence d'infections opportunistes [30];

- D'une production accrue d'Ig monoclonales responsables de lésions rénales, amylose, dépôts systémiques de chaînes lourdes ou légères, cryoglobulinémie, activité anticorps responsable de neuropathie démyélinisante, manifestations hémorragique et d'un syndrome d'hyperviscosité [30]. Le clone plasmocytaire malin peut également atteindre des sites extra-osseux, avec notamment des localisations hépatiques, spléniques, ganglionnaires, digestives ou pleuro-pulmonaires [29] ;
- D'une altération de l'hématopoïèse due à l'envahissement médullaire (notamment aux stades tardifs de la maladie) causant une anémie et plus rarement de thrombopénie et neutropénie, voire une pancytopénie [29].

5. Circonstances de découverte

Le myélome multiple est une maladie très « polymorphe », et toutes les disciplines médicales peuvent être confrontées aux manifestations d'un myélome non connu :

- Signes ostéoarticulaires : douleurs osseuses, fractures, etc ;
- Complications neurologiques : radiculalgies symptomatiques, compressions médullaires, syndrome de la queue de cheval, etc. ;
- Signes hématologiques : anémie ;
- Insuffisance rénale aigue ;
- Infections bactériennes récurrentes, hypercalcémie symptomatique, VS accélérée ou anomalie à l'électrophorèse des protéines sériques (EPP) ;
- Altération de l'état général : asthénie, amaigrissement, fébricule [17].

6. Signes cliniques

Les signes du MM peuvent être présents d'emblée ou bien apparaître avec l'évolution de la maladie [29].

6.1. Signes généraux

La fatigue est un symptôme non spécifique très fréquent dans la population générale, qui ne conduit qu'inconstamment à consulter un médecin. Les hyperprotidémies du myélome multiple ou de la maladie de Waldenstrom figurent parmi les étiologies somatiques des asthénies apparemment isolées [31].

L'asthénie, l'amaigrissement et l'anorexie sont modérés au début du MM mais évoluent progressivement vers une profonde altération de l'état général du patient [21].

6.2. Signes osseux

6.2.1. Douleurs osseuses

Les douleurs osseuses sont présentes au diagnostic dans 75 % des cas et siègent en particulier au niveau vertébral, des côtes ou du bassin, et plus tardivement dans l'évolution au niveau des os longs (humérus et fémur) [14] et sont aggravées par l'effort et le port de charges [17].

Elles sont d'horaires variables, rarement nocturnes [17], localisées ou diffuses [21], elles sont typiquement persistantes et non soulagées par le repos ni par les antalgiques de palier I, II, ou III [32].

6.2.2. Autres signes osseux

Les lésions d'ostéolyse constituent des sièges de fragilité [29] qui peuvent aboutir à des tassements vertébraux et des fractures spontanées dites « fractures pathologiques » ou qui surviennent à la suite d'un effort ou d'un traumatisme minime.

Ces fractures peuvent toucher :

- Le rachis : préférentiellement où elles sont responsables de fractures vertébrales d'aspect malin [17] et des déformations à long terme (gibbosité, scoliose) [21] pouvant se compliquer de compressions médullaires ou radiculaires [17] ;
- Les os longs : humérus et fémur (fractures pathologiques) [17] ;
- Les côtes et le sternum [17].

6.3. Atteinte rénale

Comme l'ostéopathie, l'insuffisance rénale est une cause majeure de morbidité et également de mortalité chez les patients atteints de MM [29], elle est présente chez 50 % des patients [17]. Elle s'installe en général à bas bruit mais peut évoluer rapidement vers une forme aiguë oligo-anurique hémodialyse dépendante [21].

Les plasmocytes tumoraux produisent en grande quantité une Ig monoclonale complète ou formée seulement d'une chaîne légère. Dans les 2 cas, la quantité de CLL est anormalement élevée chez les patients atteints de MM. Lorsque ces CLL en quantités excessives atteignent le rein et passent dans les glomérules, la capacité d'absorption des tubules proximaux est dépassée et les CLL passent dans les tubules distaux [29] où elles définissent 2 types anatomocliniques de néphropathie :

- La néphropathie tubulo-interstitielle qui est le résultat de la précipitation des CLL sous forme de cylindres hyalins et de la protéine de Tamm et Horsfall, protéine synthétisée par les cellules de la branche ascendante de l'anse de Henlé [17] conduisant ainsi à une obstruction tubulaire [29];
- La tubulopathie de type proximale qui est le témoin d'une toxicité particulière des CL Kappa sur le rein [17] conduisant à une atrophie de l'épithélium [29].

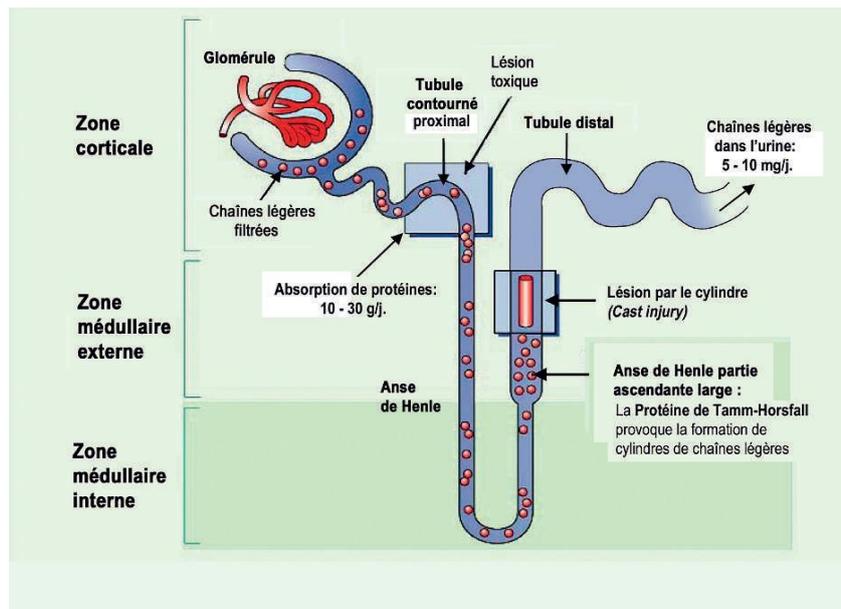


Figure 2: Néphron montrant la filtration, le métabolisme et l'excrétion des CLL [5].

Des facteurs externes peuvent déclencher ou aggraver l'atteinte rénale (déshydratation, infection, hypercalcémie, hyperuricémie, médicaments : antibiotiques néphrotoxiques ; anti-inflammatoires non stéroïdiens AINS ; produits de contraste iodés utilisés en radiologie ; diurétiques [17, 21], Le maintien d'une bonne hydratation est ainsi une mesure préventive importante chez les patients présentant un MM.

6.4. Signes de cytopénie

L'infiltration de la moelle osseuse par les plasmocytes tumoraux ainsi que les interactions entre ces plasmocytes et les différentes cellules du micro-environnement médullaire conduisent à une cytopénie [7].

- L'anémie caractérise le diagnostic du MM dans environ 70% des cas [20]. Elle est normochrome normocytaire, arégénérative [21]. Outre l'insuffisance médullaire, l'anémie associe un syndrome inflammatoire, une inhibition de l'érythropoïèse (sous l'action du TNF et de l'IL-1), et l'insuffisance rénale (déficit en érythropoïétine) [29].

L'anémie se manifeste cliniquement par une pâleur cutanéomuqueuse, asthénie, palpitations, signes neurosensoriels ;

- La thrombopénie: les manifestations hémorragiques qui y sont liées sont surtout muqueuses (épistaxis, gingivorragies), parfois cutanées (ecchymoses) [7] ;
- Une neutropénie est également possible, mais rare. Elle est responsable, avec l'hypogammaglobulinémie, d'infections récidivantes [29].

6.5. Signes d'hypercalcémie

L'hypercalcémie concerne 10 % des patients. Elle est le plus souvent symptomatique. Il s'agit d'un élément de gravité qui doit être corrigé rapidement [17], elle induit une insuffisance rénale.

En dehors des anomalies liées à cette IR, elle se révèle en général de façon aiguë avec soif, déshydratation, manifestations digestives (douleurs abdominales, nausées, vomissements), neurologiques (sommolence, confusion) et cardiovasculaires (troubles du rythme) [21].

6.6. Syndrome d'hyperviscosité

Le syndrome d'hyperviscosité, appelé aussi syndrome des « grosses molécules » [7], survient lorsque le taux de l'Ig dans le sang est très important ; en pratique jamais inférieure à 30 g/L [7]. Il est possible, quoique rare dans le MM. Il survient plus fréquemment dans la maladie de Waldenström, caractérisée par une très forte production d'IgM monoclonale (Ig pentamériques) [29].

Les symptômes sont essentiellement neurosensoriels : céphalées, vertiges, hypoacousie, troubles visuels, voire torpeur et somnolence.

L'examen du fond d'œil est un temps diagnostique essentiel, montrant une dilatation veineuse, un courant granuleux, voire hémorragies, exsudats et autres signes d'ischémie [7].

Un traitement par plasmaphérèse en urgence est nécessaire [21].

6.7. Atteinte neurologique

Des signes neurologiques peuvent être observés lors d'un MM comme la compression médullaire qui se traduit cliniquement par des signes radiculaires puis une paraplégie nécessitant, après IRM, un traitement chirurgical d'urgence [29] ; des neuropathies périphériques de mécanisme non univoque, incluant une amylose AL et une infiltration des racines médullaires [33].

Le MM peut aussi s'accompagner d'autres symptômes neurologiques : troubles de la vision, bourdonnements d'oreille ou confusion qui sont en relation avec des désordres métaboliques généraux (hypercalcémie, hyperviscosité) [29].

6.8. Syndrome infectieux

La défense de l'organisme contre les infections est totalement conditionnée par la présence de la lignée plasmocytaire, et plus précisément par l'intégrité des plasmocytes, puisque ce sont eux qui assurent l'immunité humorale par la production d'anticorps. Chez les patients atteints de MM, l'Ig produite est monoclonale, caractérisée par son homogénéité, à l'opposé de l'extrême hétérogénéité des Ig physiologiques ; et sont ainsi non protectrices vis-à-vis des différents antigènes qui envahissent l'organisme [29].

Les plasmocytes tumoraux causent aussi l'inhibition des fonctions T, ou l'activation aberrante de la fonction monocyte/macrophage. Certaines données suggèrent que les macrophages activés sécrèteraient un facteur capable d'activer les cellules myélomateuses, mais aussi d'inhiber la production d'immunoglobulines normales et les fonctions T normales [23].

Les infections sont le plus souvent bactériennes, respiratoires (50% des cas ; *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae*), rénales (30% des cas ; *Escherichia coli*, *Pseudomonas* sp., *Proteus* sp., *Klebsiella*) ou systémiques (8% des cas) [29].

7. Signes radiologiques

Les radiographies du squelette sont indispensables pour évaluer l'atteinte osseuse.

7.1. Radiologie standard

Toute suspicion de myélome doit conduire à la réalisation systématique de radiographies standards [17].

Le bilan radiologique standard comprend des clichés:

- Du crâne de face et de profil (F+P) ;
- Du rachis cervical, thoracique et lombaire (F+P) ;
- Du bassin (F) ;
- Du thorax (F+P) ;
- Des grils costaux ;
- Des os longs (humérus et fémurs) ;

- Des zones douloureuses [29].

L'aspect le plus caractéristique des lésions osseuses est celui de géode : zone lytique arrondie, sous forme de lacunes bien circonscrites, dites « à l'emporte pièce », sans ostéocondensation périphérique, de taille variable, très évocatrice au niveau de la voûte du crâne mais pouvant siéger sur tous les autres os [21], ces lésions sont à distinguer des lacunes de Pacchioni qui sont physiologiques et quelquefois trompeuses [34]. La radiologie standard permet aussi de rechercher également une déminéralisation diffuse [22].

L'atteinte osseuse peut être unique ou multiple (dans 80 % des cas) et tous les os peuvent être atteints [17].



Figure 3 : Rx montrant des lésions ostéolytiques multiples du crâne [35].

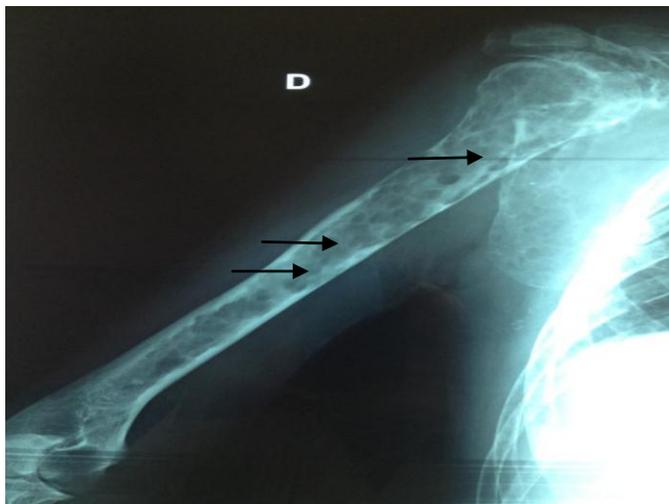


Figure 4 : Rx montrant des lésions ostéolytiques multiples de l'humérus [36].

7.2. Imagerie par résonance magnétique

L'IRM ne doit pas être systématique. Elle est indiquée devant une suspicion de compression médullaire ou radiculaire ou d'un plasmocytome solitaire [17].

L'IRM de diffusion corps entier avec injection de gadolinium permet de faire une cartographie des infiltrations myélomateuses et de mieux suivre l'action des nouvelles thérapies. L'IRM est utile si l'on suspecte une compression médullaire [29].

7.3. Tomodensitométrie

La TDM peut être nécessaire pour définir des lésions osseuses en cas de douleurs sans signes radiologiques patents. Cette technique est plus sensible que la radiographie pour détecter un envahissement osseux [11].

Le scanner est indiqué :

- En cas de suspicion de compression médullaire si l'IRM est contre-indiquée ;
- En cas d'extension aux parties molles avec nécessité de biopsie guidée.

Il peut être utilisé pour préciser des lésions radiologiques discutables [17].

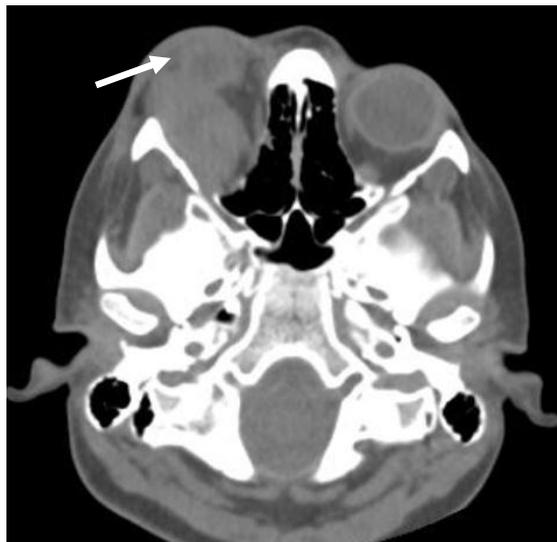


Figure 5: TDM orbitaire montrant une masse tissulaire, occupant le quadrant supéro-externe de l'orbite droite et refoulant le globe oculaire en avant déterminant une exophtalmie (localisation d'un myélome multiple) [36].

8. Les signes biologiques

8.1. Hémogramme

L'hémogramme permet d'évaluer le retentissement de l'infiltration plasmocytaire, fréquent sur la lignée érythrocytaire [13].

Il est réalisé afin de rechercher une éventuelle anémie : normochrome normocytaire et rarement une leucopénie et/ou thrombopénie [32].

8.1.1. La formule de numération sanguine

La FNS est un examen de base dans le bilan diagnostique d'un myélome, elle permet souvent de mettre en évidence:

- Une anémie : le taux d'hémoglobine peut être normal ou bas. Une anémie normochrome normocytaire arégénérative est observée dans 60% des cas. Elle peut parfois être très importante ($Hb < 8g/dl$). Son mécanisme est multifactoriel: elle peut être liée à l'infiltration médullaire tumorale, à une augmentation de cytokines inflammatoires inhibant l'érythropoïèse ainsi qu'à une production insuffisante d'érythropoïétine secondaire à une IR [37] ;
- Une leucopénie : rarement observée d'emblée, elle est plutôt présente à la phase avancée de la maladie ou chez les patients sous chimiothérapie [38] ;
- Une thrombopénie : le chiffre des plaquettes est souvent normal. La thrombopénie est comme la leucopénie, observée à la phase avancée de la maladie ou chez les patients sous chimiothérapie. La thrombopénie résulte d'une insuffisance de production médullaire, sa part dans la genèse des hémorragies est partielle. Les hémorragies au cours de MM relèvent très souvent de mécanismes complexes intriqués. Le défaut qualitatif des plaquettes serait plus fréquent que la thrombopé [38];
- Une neutropénie : Rare et apparait dans les stades tardifs de la pathologie. Le nombre de lymphocytes est normal ou parfois diminué [38].

8.1.2. Le frottis sanguin

Parfois les cellules myélomateuses passent dans la circulation sanguine, celles-ci sont observées à l'examen du frottis sanguin chez 15% des patients à des pourcentages faibles de 1 à 3%.

Sur cet examen, on peut observer des hématies en rouleaux, ce phénomène est dû à l'agglutination des globules rouges par l'immunoglobuline monoclonale.

Une plasmocytose discrète dans le sang est possible [38].

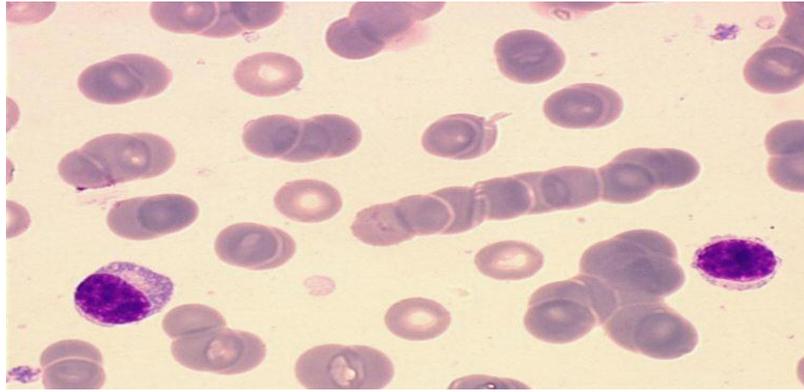


Figure 6 : Hématies en rouleaux [38].

8.2. La vitesse de sédimentation

La VS est très augmentée chez la plus part des patients atteints de myélome multiple, souvent 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 chaîne légère et du myélome non sécrétant [39].

Il s'agit d'un examen très sensible mais peu spécifique qui est influencé par l'anémie ou encore une inflammation [40].

La VS est évocatrice si elle est très élevée, sans aucun syndrome inflammatoire ou infectieux marqués. Le dosage de la CRP est un indicateur de l'inflammation bien plus spécifique que la VS [40].

8.3. La protéine C réactive

La CRP est significativement augmentée, ceci est du au rôle de l'IL-6 sécrétée en grande quantité par le microenvironnement tumoral, dans la stimulation des hépatocytes responsables de la production de certaines protéines de l'inflammation telles que la CRP.

Sa concentration sérique est corrélée à la survie et à l'activité proliférative des cellules myélomateuses. Elle est donc un bon critère d'efficacité thérapeutique et surtout, un indicateur sensible de rechute pour les MM mis en rémission [30].

Ce marqueur devient un témoin de l'agressivité de la maladie et a peu d'intérêt dans le diagnostic différentiel [41].

8.4. La lactate déshydrogénase

La LDH est un marqueur d'agressivité, elle signe le caractère prolifératif [37].

8.5. La calcémie

Le dosage de la calcémie fait partie des examens systématiques dans le bilan initial et la surveillance du MM.

Le taux de la calcémie est variable, il peut atteindre des chiffres très importants, supérieurs à 150mg/l, responsable alors de signes de déshydratation, de troubles neurologiques, cardiaques et rénaux. De ce fait, elle est considérée parmi les causes essentielles de l'insuffisance rénale au cours du MM [30].

On recherche une hypercalcémie liée à l'ostéolyse. Pour cela on détermine la calcémie que l'on corrige grâce à l'albuminémie afin de calculer la calcémie corrigée :

$$\text{Calcémie corrigée} = \text{calcémie mesurée} - 0,025 (\text{albuminémie} - 40)$$

- Calcémie mesurée en mmol/L ;
- Albuminémie en g/L [40].

8.6. La β -2 microglobuline

La bêta-2 microglobuline (β 2M) est une protéine de faible poids moléculaire (11800 Daltons), constitutive du système HLA, et présente à la surface de toutes les cellules à l'exception des érythrocytes.

Son dosage peut être déterminé par technique immunochimique : immunoturbidimétrique, immunonéphélométrique ou immunoenzymatique. Ces techniques répondent à des exigences de rapidité, de sensibilité et de spécificité.

Le taux chez l'adulte varie de 1,2 à 3 μ g/ml, Il est augmenté dans toute prolifération myélo- et lymphocytaire et dans les tubulopathies perdant ainsi sa valeur pronostique.

La β 2-microglobuline est surexprimée à la surface des plasmocytes malins et relarguée dans le sérum par clivage protéolytique [40]. Elle permet donc d'évaluer la masse tumorale, de surveiller la réponse au traitement et constitue un marqueur fiable d'appréciation pronostique de la maladie de Kahler.

L'élimination de la β 2M est purement rénale et son augmentation devra toujours être interprétée en fonction de l'état rénal [42].

Une corrélation entre le taux sérique de β -2 microglobuline et la survie des patients a été établie, lorsque son taux est inférieur à 6 mg/l, la médiane de survie est de 46 mois alors qu'elle n'est que de 18 mois s'il est supérieur à 6 mg/l [30].

8.7. La fonction rénale

L'IR par tubulopathie myélomateuse est une complication fréquente et de mauvais pronostic.

Les bilans sanguins servent à mesurer les taux d'urée et de créatinine, qui sont des déchets filtrés par le rein à l'état normal, dans le cas d'un myélome des concentrations élevées d'urée et de créatinine indiquent une insuffisance rénale [43].

9. Anatomopathologie

L'évaluation quantitative et qualitative de la plasmocytose médullaire représente une étape décisive de la démarche diagnostique d'un myélome multiple [30].

La biopsie médullaire consiste à insérer un trocart dans un os (généralement un os de la hanche) afin de prélever sous anesthésie locale, un faible échantillon de moelle osseuse que l'on appelle « aspirât » qui est ensuite examiné afin de déterminer le pourcentage de plasmocytes.

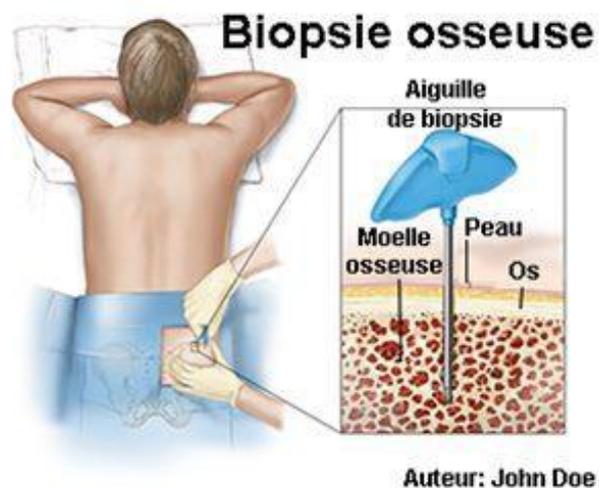


Figure 7: Biopsie médullaire.

Après ponction médullaire, les étalements sont colorés au MGG [38]. On détecte facilement le plasmocyte par son cytoplasme largement basophile, son noyau ovalaire et excentré dans la cellule, des plasmocytes souvent anormaux, binucléés avec un cytoplasme en flamme ou encore des cellules de Mott (présence de vacuoles) sont également observées [44].

Ces anomalies sont secondaires à l'accumulation dans les plasmocytes d'immunoglobuline soit sous forme diffuse, sous forme condensée ou cristallisée [38].

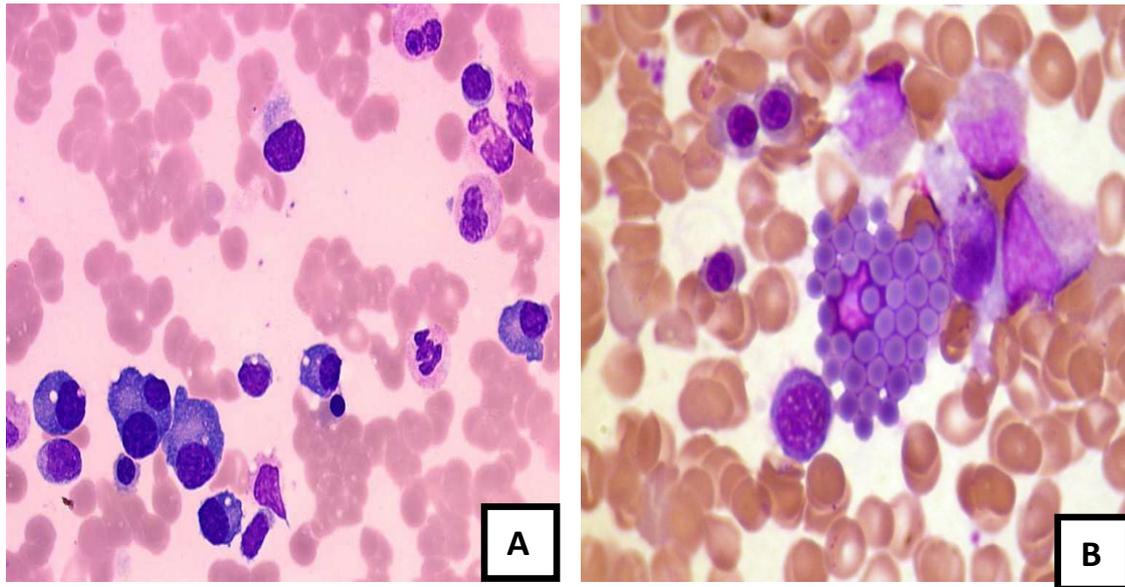


Figure 8 : Plasmocyte à noyau binucléé (A) et cellule de Mott (B) [38].

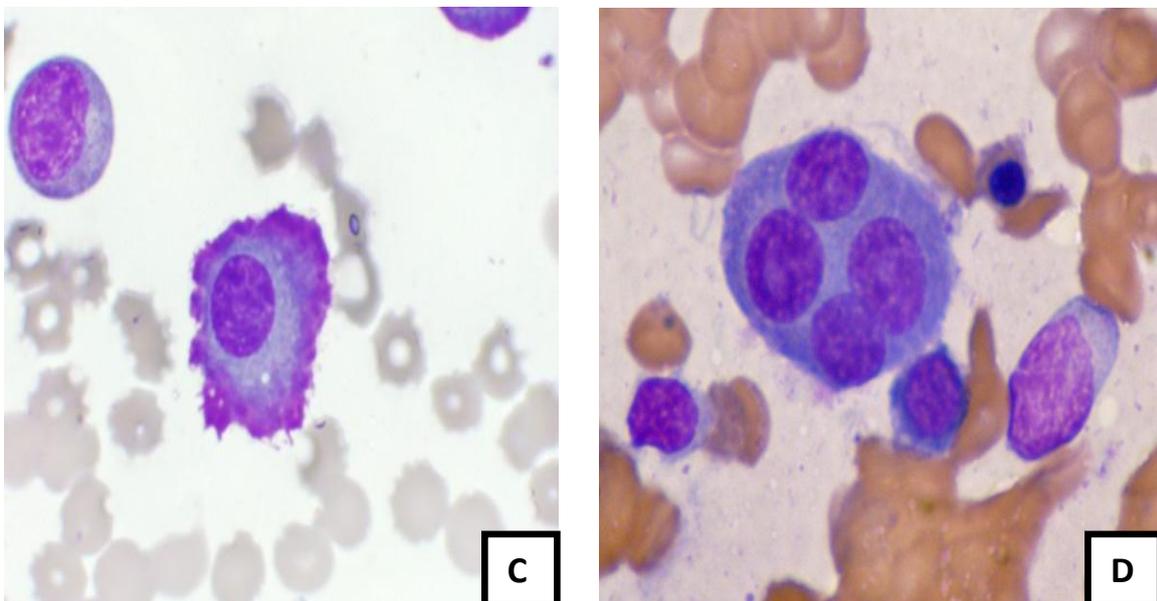


Figure 9 : Plasmocyte à cytoplasme en flamme (C) et plasmocyte à noyau multinucléé (D) [38].

10. Diagnostic

10.1. Diagnostic positif

Le diagnostic du myélome multiple est posé selon des critères définis par le groupe IMWG (International Myeloma Working Group).

Le caractère symptomatique du myélome dont dépend l'indication du traitement repose sur l'existence de symptômes cliniques ou d'une atteinte d'organe définie par au moins une des anomalies suivantes (critères CRAB) :

- **C** pour hypercalcémie (≥ 115 mg/L ou $\geq 2,65$ mmol/L) ;
- **R** pour insuffisance rénale (créatininémie > 173 $\mu\text{mol/L}$ ou ≥ 20 mg/L) ;
- **A** pour anémie (taux d'hémoglobine < 10 g/dL ou plus de 2 g/dL en dessous de la limite inférieure de la normale) ;
- **B** pour lésions osseuses (bone lesions en anglais) (au moins une lésion lytique, ostéopénie sévère ou fracture pathologique) [38].

Tableau 1 : Critères diagnostiques différenciant le myélome multiple symptomatique, le myélome multiple asymptomatique et la gammopathie monoclonale de signification indéterminée [45, 46].

Critères diagnostiques	
Myélome multiple symptomatique	Plasmocytose médullaire $\geq 10\%$
	ET présence dans le sérum ou dans les urines d'une protéine monoclonale (sauf dans le cas d'un myélome non sécrétant)
	ET présence d'une atteinte organique pouvant être attribuée à la prolifération plasmocytaire, particulièrement critères CRAB
Myélome multiple asymptomatique (indolent)	Prolifération plasmocytaire $\geq 10\%$
	ET/OU présence d'une protéine sérique monoclonale (IgG ou IgA) $\geq 30\text{g/l}$
	ET absence d'atteinte organique pouvant être attribuée à la prolifération plasmocytaire (notamment des critères CRAB)
MGUS	Plasmocytose médullaire $< 10\%$
	ET protéine monoclonale $< 30\text{g/L}$
	ET absence d'atteinte organique pouvant être attribuée à la prolifération plasmocytaire (notamment des critères CRAB)

10.2. Formes clinico-biologiques

10.2.1. Selon la forme osseuse

On distingue le MM classique ostéolytique avec géodes, la myélomatose décalcifiante diffuse (déméralisation) et le MM ostéocondensant qui est rare [4].

10.2.2. Selon le mode évolutif

MGUS → Myélome indolent → Myélome symptomatique → Leucémie à Plasmocytes (secondaire - de novo) [4].

10.2.3. Selon l'isotype de l'Ig monoclonale

10.2.3.1. Le myélome sécrétant une immunoglobuline complète

Le plus fréquent est le myélome à IgG (50%) puis vient le myélome à IgA (20%) et le myélome à chaînes légères (15%).

Le myélome à Ig D est rare et particulièrement grave, caractérisé souvent par la chaîne légère lambda et se complique habituellement d'une insuffisance rénale, d'amylose ainsi qu'une localisation extra médullaire.

Les myélomes à Ig M et à Ig E sont exceptionnels [4].

10.2.3.2. Le myélome à chaînes légères (10-15%)

Il y a une sécrétion de chaînes légères sans chaîne lourde (Ig incomplète). Par filtration glomérulaire, ces chaînes passent en totalité dans les urines où elles seront dépistées et caractérisées par immunoelectrophorèse.

Ce type de myélome est caractérisé par une absence d'Ig monoclonale à l'EPP ; une VS normale ; une hypogammaglobulinémie ; des lésions osseuses ; une plasmocytose médullaire ; une atteinte rénale fréquente et un mauvais pronostic [4]. Ce type de myélome se complique volontiers d'amylose [47]. Les chaînes légères kappa sont deux fois plus représentées que les chaînes légères lambda [47].

10.2.3.3. Myélome non excréteur

Le myélome non excréteur ou non sécrétant est rare ; il se caractérise par des lésions osseuses et une plasmocytose médullaire sans composant monoclonal sanguin ou urinaire. Le diagnostic est réalisé sur la biopsie [37], par la détection des chaînes légères à la surface des plasmocytes par immunofluorescence [4].

10.2.4. Autres formes du myélome

10.2.4.1. Plasmocytomes solitaires

Il s'agit d'une tumeur plasmocytaire unique le plus souvent osseuse, parfois viscérale, qui peut rester isolée ou évoluer dans 50 % des cas vers le myélome multiple.

Il est accompagné ou non d'Ig monoclonale [4].

C'est une lésion ostéolytique dont la biopsie révèle la nature plasmocytaire, sans autre lésion radiologique (radiographies du squelette périphérique et IRM du rachis dorsal et lombaire normales) avec ponction sternale (et BOM) normale ou contenant moins de 10 % de plasmocytes non dystrophiques [17].

10.2.4.1.1. Plasmocytomes solitaires osseux

Prolifération plasmocytaire localisée sur les os long, sans infiltration de la moelle osseuse. Les plasmocytomes solitaires ont un aspect radiologique lytique, kystique ou polykystique. Malgré un traitement local bien conduit, seuls 15 à 20 % des cas n'évolueront pas à la longue (à 10 ans) vers un myélome multiple [39].

10.2.4.1.2. Plasmocytomes solitaires extra-osseux

Ils sont localisés au niveau des voies aérodigestives supérieures: ORL et gastrique. Le diagnostic est histologique. Trois évolutions sont possibles :

- Aigue sarcomateuse ;
- Lente ;
- Dissémination vers un myélome multiple [44].

Le diagnostic est porté par la biopsie de la lésion ; en dehors de l'atteinte initiale, on ne retrouve pas d'autre localisation sur l'IRM ou le petscan.

Le myélogramme est normal. Le plasmocytome reste longtemps isolé avant d'évoluer vers un myélome [17].

Les localisations myélomateuses extra-osseuses sont le signe d'une maladie très agressive, peu chimiosensible et de pronostic sombre [48].

10.2.4.2. Leucémie à plasmocytes

Elle est définie par un chiffre absolu de plasmocytes sanguins supérieur à 2 000/mm³ ; elle peut correspondre à l'évolution terminale d'un myélome connu ou survenir d'emblée, la survie moyenne est de 6 mois [37].

La leucémie à plasmocytes réalise un tableau de leucémie aiguë avec insuffisance médullaire marquée, hépato-splénomégalie, présence de signes généraux, fièvre, lésions ostéolytiques disséminées, pancytopenie et plasmocytose circulante supérieure ou égale à 20% [47].

10.2.4.3. Forme particulière du MM : Syndrome « POEMS »

Il s'agit d'un acronyme correspondant à l'association de :

- une Polyneuropathie périphérique sensitivomotrice :

- une **Organomégalie** (hépatosplénomégalie) ;
- une **Endocrinopathie** (diabète, insuffisance surrénalienne) ;
- une **gammopathie monoclonale (Monoclonal gammopathy)** : il peut s'agir d'une MGUS, d'un plasmocytome ou d'un myélome multiple ;
- une atteinte cutanée (**Skin disease**) : dépilation, hyperpigmentation, œdèmes importants, parfois tableau d'anasarque ;
- Il s'agit surtout de chaînes légères lambda [49].

Il associe aussi gynécomastie, impuissance ou aménorrhée [47].

Il survient surtout chez l'homme vers 50 ans. La moyenne de survie est de 165 mois. Le plus souvent, s'y associe une lésion osseuse unique ou multiple, condensante [17].

10.2.4.4. Myélome indolent ou asymptomatique (smoldering myeloma)

Tout comme la MGUS, celui-ci ne s'accompagne d'aucune atteinte d'organe et demeure asymptomatique.

La distinction est biologique : on retient le diagnostic du myélome indolent quand le pic d'immunoglobuline est supérieur à 30 g/L et/ou un taux de plasmocytose médullaire supérieur à 10%.

En cas d'atteinte organique on parle alors de myélome multiple.

Il a été défini pour la première fois par Kyle et Greipp [9].

10.3. Diagnostic différentiel

10.3.1. Gammopathie monoclonale de signification indéterminée

L'incidence de la gammopathie monoclonale bénigne (MGUS) est beaucoup plus grande que celle du myélome multiple [39].

Les critères diagnostiques initialement définis par Kyle en 1978 étaient principalement biologiques :

- Taux du composant monoclonal < 30g/l quel que soit le type d'Ig monoclonale ;
- Calcémie et créatininémie normales ;
- Protéinurie de Bence Jones négative ;
- Plasmocytose médullaire <10% ;
- Absence de lésions osseuses sur les radiologies standards ;
- Suivi évolutif > 1an [50] ;
- Taux de bêta-2-microglobulinémie normal ;
- La normalité du taux des immunoglobulines polyclonales ;

- La VS est peu élevée (<60mm à la première heure) ;
- Leur fréquence augmente avec l'âge.

Un pourcentage non négligeable mais mal apprécié de ces gammopathies monoclonales bénignes va évoluer au bout de quelques années vers un authentique myélome, d'où la dénomination de gammopathie monoclonale bénigne de signification indéterminée (MGUS) et la nécessité d'une surveillance [39].

10.3.2. Amylose

L'amylose est constituée d'un matériel protéique homogène, extracellulaire amorphe, d'aspect hyalin, caractérisé en microscopie optique par une biréfringence vert-jaune après coloration au rouge Congo et examen au microscope à lumière polarisée. Elle provient de la précipitation dans les tissus de diverses protéines formant des fibrilles enchevêtrées visualisées au microscope électronique.

Due à la multiplicité des sites de dépôt, l'amylose est souvent responsable d'atteintes viscérales multisystémiques au pronostic redoutable.

Si l'on exclut les très rares formes héréditaires ou familiales, les maladies à prions et l'Alzheimer, on distingue principalement deux catégories d'amyloses :

- L'amylose systémique réactive de type AA résulte d'une production excessive de protéines de la phase aiguë durant une longue période (infections chroniques, arthrite rhumatoïde, maladie inflammatoire, maladie de Hodgkin) ;
- L'amylose immunoglobulinique, secondaire à une immunoglobuline monoclonale (dont les particularités expliquent la formation des fibrilles) dans laquelle le matériel précipité est constitué de chaînes légères monoclonales entières ou tronquées (amylose AL) ou, exceptionnellement de chaînes lourdes porteuses de délétions internes (amylose AH). Les chaînes légères amylogènes sont plus souvent de type λ .

Il peut s'agir d'une complication d'un myélome multiple ou d'une maladie de Waldenström, mais plus souvent d'une situation en apparence primitive.

Ainsi, l'amylose AL s'observe dans des gammopathies monoclonales de signification indéterminée. L'absence de prolifération maligne décelable contraste avec la gravité de la maladie. C'est aussi un bon exemple des situations dans lesquelles une Ig monoclonale particulière par sa structure (comme dans les maladies de dépôts d'Ig monoclonale) ou son activité anticorps (anémies hémolytiques, neuropathies, etc.) est cliniquement « parlante » à un stade évolutif précoce de la prolifération, avant que toute prolifération maligne avérée soit décelable [8].

10.3.3. La maladie de Waldenström

C'est une prolifération lymphoplasmocytaire associée à une gammapathie monoclonale à IgM, la maladie de Waldenström se caractérise cliniquement par :

- Une polyadénopathie superficielle et profonde, une splénomégalie, plus rarement des localisations viscérales (notamment pleurales) ;
- Des manifestations liées à la dysglobulinémie monoclonale par hyperviscosité ou hypervolémie : céphalées, somnolence, vertiges, amaurose, insuffisance cardiaque, neuropathie périphérique ;
- Des signes liés à l'insuffisance médullaire.

Le diagnostic repose sur l'association :

- D'anomalies de l'hémogramme : anémie normochrome normocytaire arégénérative majorée par l'hémodilution avec phénomène de rouleau ;
- D'une hyperlymphocytose modérée dans un tiers des cas ;
- D'une thrombopénie tardive ;
- D'une infiltration lymphoplasmocytaire au myélogramme et la BOM avec présence fréquente d'une myélofibrose réticulinique sur celle-ci ;
- Au bilan biochimique, augmentation de la VS, pic monoclonal IgM avec possibilité de chaînes légères dans les urines ;
- L'IgM peut être dotée d'une activité anticorps responsable de manifestations cliniques : syndrome hémorragique, thrombopathie, neuropathie par activité antimyéline, cryoglobulinémie.

La médiane de survie est d'environ 7 ans, les complications étant surtout infectieuses ou liées à la progression de la maladie [39].

11. Pronostic

Le pronostic du myélome multiple est mauvais, la moyenne de survie sous un traitement est de 48 mois. Il existe cependant des disparités importantes avec des formes peu actives (myélome latent ou asymptomatique, évoluant à bas bruit pendant parfois de nombreuses années), et d'autres formes très agressives avec décès rapide [17].

Le processus de détermination du stade du myélome est essentiel pour la mise en place d'un traitement efficace.

Deux classifications du myélome multiple sont, à ce jour, disponibles :

11.1. Selon Durie et Salmon

C'est la classification la plus utilisée, elle comprend trois cotations.

Tableau 2 : Classification des facteurs pronostiques selon Durie et Salmon [17]

Classification de Durie et Salmon (1975). Trois niveaux de cotation	Critères	Nombre de cellules myélomateuses
1. Cotation du stade du myélome multiple		
I	Tous les critères suivants sont présents : <ul style="list-style-type: none"> - Hémoglobine > 10 g/100 mL ; - Calcémie < 2,60 mmol/L ; - Cote osseuse 0 ou lésion solitaire ; - Taux du composant sérique : <ul style="list-style-type: none"> • IgG < 50 g/L; • IgA < 30 g/L; - Taux du composant monoclonal urinaire < 4 g/24 h. 	$< 0,6.10^{12}/m^2$ (faible masse tumorale)
II	Ni ceux du I, ni ceux du II.	$> 0,6.10^{12}/m^2$ $< 1,2.10^{12}/m^2$ (masse tumorale intermédiaire)
III	Un ou plusieurs des critères suivants : <ul style="list-style-type: none"> - Hémoglobine < 8,5 g/100 mL ; - Calcémie > 3 mmol/L ; - Cote osseuse 3 ; - Taux du composant monoclonal sérique : <ul style="list-style-type: none"> • IgG > 70 g/L; • IgA > 50 g/L; - Taux du composant monoclonal urinaire > 12 g/24 h. 	$> 1,2.10^{12}/m^2$ (haute masse tumorale)
2. Cotation de l'insuffisance rénale		
A	Fonction rénale normale : Créatinémie < 170 µmol/L	
B	Insuffisance rénale : Créatinémie ≥ 170 µmol/L	
3. Cotation des lésions ostéolytiques		
0	Absence de lésion osseuse ou lésion ostéolytique isolée	
1	Ostéoporose sans fracture ni lésion ostéolytique	
2	<ul style="list-style-type: none"> - Soit ostéoporose avec fractures ; - Soit deux lésions ostéolytiques ; - Soit ostéoporose avec fractures et une ou deux lésions ostéolytiques. 	
3	Au moins 3 lésions ostéolytiques avec ou sans fractures	

11.2. La classification pronostique selon l'International Staging System (ISS)

Cette classification de valeur pronostique ; est basée sur les taux de β -2-microglobuline et de l'albumine.

Tableau 3 : Classification des facteurs pronostiques selon l'ISS [51].

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

La $\beta 2M$ est reconnue comme le marqueur pronostique individuel le plus puissant [50].

11.2. Autres facteurs pronostiques

D'autres facteurs biologiques apparaissent d'un intérêt pronostique, bien que de moindre importance :

- Le taux sérique d'interleukine 6, et la CRP, dont le taux est corrélé au taux d'IL-6 circulant ;
- Le taux de lactate déshydrogénase (LDH) ;
- Le taux de thymidine kinase ;
- Le phénotype immunologique des plasmocytes (expression de l'antigène CD10) ;
- La cinétique de la tumeur appréciée par l'index de marquage des plasmocytes [37].

12. Traitement

Le MM est un cancer incurable, néanmoins la survie médiane dans la population globale excède 5 ans avec les thérapies actuelles.

Sachant qu'un MM asymptomatique qui représente environ 20% des cas peut rester stable une longue période sans traitement, on opte alors dans ce cas pour l'abstention thérapeutique jusqu'à progression [20]. Un traitement est donc introduit dans le MM symptomatique prenant en compte de nombreux paramètres, notamment l'âge et les antécédents du patient et les caractéristiques de la maladie (par exemple l'existence ou non d'une insuffisance rénale) [59].

Deux différentes stratégies thérapeutiques s'offrent aux patients: s'agit-il d'un patient éligible pour une chimiothérapie intensive (HDT) et autogreffe de cellules souches

hématopoïétiques périphériques (ASCT) ou s'agit-il d'un patient non éligible pour une thérapie intensive?

Cette distinction est essentiellement liée à l'âge; les patients de ≤ 65 ans sont habituellement considérés comme éligibles pour HDT et ASCT.

Toutefois, en raison d'importantes comorbidités chez le patient jeune ou au contraire d'un excellent état général chez le patient de plus de 65 ans, cette distinction peut être modulée [20].

Le traitement vise deux buts :

- Éradiquer ou abaisser en plateau la masse tumorale plasmocytaire le plus bas possible ;
- Traiter les symptômes [44].

12.1. Traitement spécifique

12.1.1. Substances utilisées (très souvent en association)

12.1.1.1. Agents alkylants et corticostéroïdes

Le Melphalan reste une molécule essentielle dans la prise en charge du MM que ce soit à dose intensive chez le sujet jeune ou à faible dose et en association chez le sujet âgé.

Les corticostéroïdes sont partie intégrante de tous les traitements dans le MM, le plus souvent sous forme de Dexaméthasone ou, chez les patients âgés, de Prednisone.

Le Cyclophosphamide est également utilisé en association en traitement d'induction ou en progression [20].

12.1.1.2. Les inhibiteurs du protéasome

Les molécules utilisées sont le Bortezomib (Velcade) et le Carfilzomib.

Le protéasome est une enzyme complexe qui dégrade les protéines intracellulaires, en particulier les protéines régulatrices du cycle cellulaire et des facteurs transcriptionnels [13].

L'inhibition du protéasome conduit à une accumulation intracellulaire de protéines résistantes à la dégradation, à une inhibition du facteur transcriptionnel NF-kappaB et à un arrêt du cycle cellulaire puis à l'apoptose des cellules myélomateuses [20].

12.1.1.3. Les imides

Le Thalidomide, Lenalidomide et Pomalidomide sont des agents antiangiogéniques très efficaces dans le MM.

Ces agents agissent de façon complexe au niveau des interactions des cellules myélomateuses et du microenvironnement de la moelle osseuse [20].

12.1.1.4. Les anthracyclines

La Doxorubicine reste utilisée en association dans certains régimes de rattrapage [20].

12.1.1.5. Les bisphosphonates

L'injection systématique mensuelle (Pamidronate ou Zolédronate) réduit l'incidence des complications osseuses (douleur, fracture, hypercalcémie) ; le Clodronate oral est utilisé également.

Ils sont essentiels en cas d'hypercalcémie [17].

Un effet antitumoral est également attribué aux bisphosphonates par le biais de différents mécanismes: induction de l'apoptose, modulation de molécules d'adhésion et expansion de lymphocytes T cytotoxiques [20].

12.1.2. Chimiothérapie conventionnelle (chez le sujet âgé)

L'intensification thérapeutique par autogreffe de cellules souches périphériques n'est pas accessible aux patients âgés en raison de morbidités associées trop importantes ou un état général trop altéré.

Le traitement de référence est l'association séquentielle orale de Melphalan et de Prednisone (MP) décrite par Alexanian il y a de nombreuses années, c'est le traitement de choix pour les sujets âgés : Melphalan per os à 0,25 mg/kg/j pendant 7 jours associé à 60 mg/j de Prednisone, une cure toutes les 6 semaines avec un contrôle de la NFS pendant l'intercure.

La supériorité de l'association MPT (Melphalan-Prednisone-Thalidomide) versus MP en termes de réponse et de survie a été démontrée dans cinq études de phase 3.

L'association MP + Bortézomib est aussi une stratégie thérapeutique chez le sujet âgé, le Bortézomib est le premier inhibiteur du protéasome introduit dans l'arsenal thérapeutique. La combinaison MPV s'est avérée supérieure au MP pour la survie sans progression [38].

Le traitement est habituellement poursuivi pendant 12 à 18 mois et stoppé après obtention d'un plateau (stabilité du pic monoclonal) [32].

Lors de la rechute, la reprise du même traitement peut engendrer une nouvelle réponse si le délai entre l'arrêt du traitement et la reprise évolutive est relativement long.

Dans le cadre de la prévention des thromboses veineuses un traitement par l'Aspirine® ou les HBPM est conseillé [13].

12.1.3. Chez le sujet jeune; traitement intensif

Le traitement du patient jeune (≤ 65 ans) répond à une logique qui vise à obtenir la meilleure réponse possible après un court traitement «d'induction» pour pouvoir ensuite procéder à un traitement intensif «de consolidation » afin de prolonger le plus longtemps possible la survie [20].

12.1.3.1. Traitement d'induction préalable

Le traitement classique est l'association VAD (Vincristine, Adriamycine et Déxaméthasone). L'utilisation des nouveaux agents (Bortézomib, Thalidomide et Lénalidomide) a permis d'améliorer les réponses et notamment le taux de rémission complète avant la procédure d'intensification.

Ce traitement permet le meilleur rapport efficacité/tolérance à ce jour [38].

12.1.3.2. Traitement d'intensification

Pour l'autogreffe de cellules souches périphériques (ASCT) le conditionnement de référence reste le Melphalan à haute dose. La double autogreffe a montré une augmentation de la survie sans progression chez les patients n'ayant pas obtenu une très bonne réponse partielle à l'issue d'une simple autogreffe mais n'est pas recommandée avec l'utilisation des nouveaux agents en consolidation [38].

L'administration de cellules souches hématopoïétiques autologues utilisées après une phase de réduction tumorale par chimiothérapie, permet de réduire significativement la durée d'aplasie induite par le Melphalan à hautes doses.

Celles-ci sont recueillies avant la chimiothérapie au cours d'une cytophérèse, puis elles sont congelées. Une fois le traitement intensif terminé, elles sont décongelées et réinjectées au patient afin de renouveler la population de cellules du sang. Cette procédure nécessite une hospitalisation de plusieurs semaines. La durée globale du traitement de première intention est habituellement de six à huit mois [52].

12.1.3.3. Consolidation et entretien

Elle vise à consolider et entretenir l'impact du traitement de première ligne des sujets jeunes après autogreffe.

Le schéma VTD a montré un bénéfice en consolidation, même chez les patients en rémission complète hématologique [38].

12.1.4. Radiothérapie

Elle est utilisée en cas de compression médullaire par épидурite ou d'épidurite menaçante (en urgence, de douleurs osseuses persistantes (lésions lytiques non fracturées et tassements) malgré la chimiothérapie et les bisphosphonates, de plasmocytome solitaire (dose éradicatrice) et en complément d'un traitement chirurgical [17].

12.1.5. Traitement chirurgical

Il est indiqué en urgence en cas de signes neurologiques graves (compression médullaire, syndrome de « la queue de cheval » par compression osseuse) nécessitant une libération avec ou sans ostéosynthèse ou en cas de fracture périphérique (réduction et fixation) ; Il sera à discuter en cas de lésion osseuse avec risque important d'instabilité ou de fracture [17].

12.1.6. L'interféron alpha 2 recombinant

L'Interféron alpha2 recombinant, utilisé en traitement d'entretien après l'obtention d'un plateau par chimiothérapie, permettrait de prolonger la durée de survie sans rechute [39].

12.2. Traitement symptomatique

12.2.1. Le traitement de la douleur

Il fait appel :

- Aux antalgiques, y compris les antalgiques mineurs, les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) puis les antalgiques morphiniques ;
- A l'irradiation de localisation lytique hyperalgique ;
- A l'immobilisation et aux moyens de contention ;
- Aux diphosphonates au long cours [39].

12.2.2. La prévention de l'insuffisance rénale

Elle est effectuée par :

- Le maintien d'une bonne hydratation ;
- La proscription de drogues néphrotoxiques ;
- La prudence dans l'utilisation des produits de contraste iodés s'ils s'avèrent nécessaires ;
- La correction des troubles métaboliques tels qu'hypercalcémie et hyperuricémie ;
- Parfois, le recours à l'épuration extra-rénale ne peut être évité [39].

12.2.3. Traitement de l'hypercalcémie

Nécessite un traitement d'urgence : hydratation saline, diphosphonates intraveineux, calcitonine, corticoïdes, diurèse forcée par furosémide [39].

12.2.4. Les complications neurologiques

La survenue d'une compression médullaire impose un geste de décompression, le plus souvent chirurgical lorsqu'elle est révélatrice du myélome ; et la radiothérapie dans le cas contraire [39].

12.2.5. Le syndrome d'hyperviscosité

Elle nécessite la mise en route de plasmaphérèses en attendant l'efficacité de la chimiothérapie [39].

12.2.6. Fracture pathologique de membre

Le traitement chirurgical s'impose, suivi le plus souvent d'une radiothérapie locale [39].

12.2.7. Traitement d'une insuffisance médullaire

Une transfusion globulaire ou plaquettaire s'impose en cas de nécessité. L'anémie peut être traitée avec de l'érythropoïétine [39].

12.2.8. Traitement des infections

Les infections peuvent être traitées par une antibiothérapie précoce en évitant si possible les antibiotiques néphrotoxiques, la prévention des complications infectieuses par la perfusion d'immunoglobuline polyvalentes à forte posologies n'est pas courante.

La vaccination contre la grippe n'est pas contre indiquée et le recours à la vaccination anti-pneumococcique est discuté [17].

12.3. Evaluation de la réponse au traitement

Tableau 4 : Critères de réponse au traitement d'après l'International Myeloma Working Group [53]

Type de réponse	Critères de réponse
RC stricte	RC avec rapport des CLL normal et immunohistochimie ou immunofluorescence médullaires normales
réponse complète	Immunofixation sérique et urinaire négatives avec plasmocytose médullaire $\leq 5\%$ et disparition de tout plasmocytome des tissus mous
très bonne réponse partielle	Immunofixation positive avec électrophorèse négative ou réduction $\geq 90\%$ du composant monoclonal sérique et composant monoclonal urinaire $< 0,10$ g/24 h
réponse partielle	Réduction $\geq 50\%$ du composant monoclonal sérique et $\geq 90\%$ du composant monoclonal urinaire ou $< 0,20$ g/24 h
maladie stable	Ni RC stricte, ni RC, ni TBRP, ni RP

Abréviations : **RC** : réponse complète ; **TBRP** : très bonne réponse partielle ; **RP** : réponse partielle ; **MS**: maladie stable ; **CLL** : chaînes légères libres.

13. Conduite à tenir immunologique devant la suspicion d'un myélome multiple

Elle repose sur la recherche et l'identification de l'Ig monoclonale au niveau sérique et/ou urinaire.

13.1. Analyse sérique

13.1.1. Recherche du composant monoclonal

13.1.1.1. Electrophorèse des protéines sériques

L'électrophorèse des protéines est une technique qui consiste à séparer les différentes classes de protéines du sérum. Cela aboutit à la séparation des constituants protéiques sous l'action d'un champ électrique par migration sur un support spécifique.

La distance de migration est donc dépendante de la taille des particules, de leur charge ionique et des caractéristiques du support.

La découverte d'une gammopathie monoclonale se fait à l'aide d'une électrophorèse des protéines plasmatiques (EPP). Cet examen permet la détection des GM sous la forme d'une

bande étroite migrant habituellement dans la région des gammaglobulines, parfois dans la région des bêta-globulines, ou exceptionnellement dans celle des α_2 -globulines [9].

Deux méthodes sont utilisées en routine à savoir:

13.1.1.1.1 L'électrophorèse sur gel d'agarose ou sur membrane d'acétate de cellulose

L'électrophorèse des protéines sériques sur gel d'agarose est plus utilisée que celle sur acétate de cellulose car elle peut détecter un composant monoclonal à une concentration inférieure à 50 mg/Dl [9].

L'électrophorèse sur gel d'agarose est la technique de référence car elle permet une analyse à la fois qualitative réalisée visuellement en inspectant attentivement le gel, et quantitative réalisée à partir de la courbe densitométrique. La concentration de chaque fraction protéique peut être extrapolée à partir de la protidémie [29].

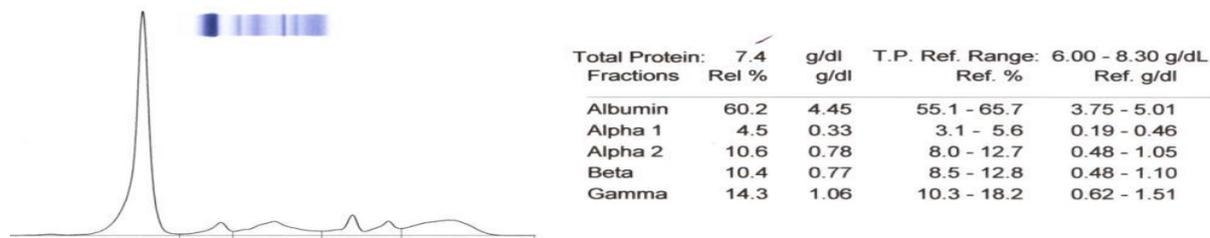


Figure 10 : Electrophorèse des protéines (profil normal).

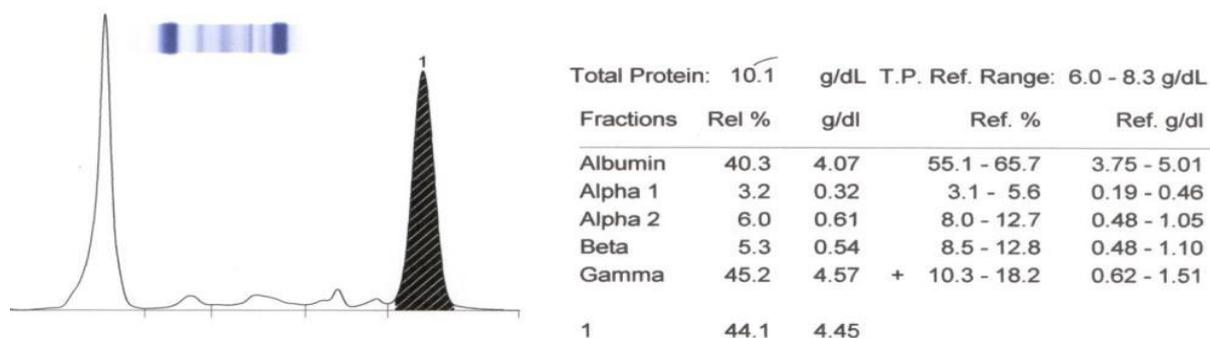


Figure 11 : Electrophorèse des protéines (pic monoclonal).

13.1.1.1.2 L'électrophorèse capillaire

L'électrophorèse capillaire est une microtechnique destinée à l'analyse qualitative et quantitative de solutions complexes, à partir d'échantillons de très faible volume.

Elle permet une séparation rapide de molécules organiques de masse moléculaire et de structure très variées telles que les sucres, les lipides, les peptides et les protéines.

Son principe est basé sur la séparation des espèces chargées sous l'effet d'un champ électrique continu dans un tube capillaire de 50 à 100 μm de diamètre rempli d'une solution d'électrolytes [54].

13.1.2. Identification du composant monoclonal

Toute anomalie du profil électrophorétique nécessite l'immunotypage du composant monoclonal qui s'effectue par plusieurs méthodes.

13.1.3. Immunoélectrophorèse

Il s'agit d'une réaction d'immunoprécipitation qualitative en milieu gélifié, qui se déroule en deux temps : le premier temps consiste en une migration électrophorétique en gel d'agarose ou de gélose après dépôt du sérum dans un puits. Cette migration est effectuée en tampon alcalin de faible molarité. À la fin de la migration une rigole transversale est creusée dans la gélose et un antisérum y est déposé. Ce deuxième temps immunologique consiste donc en une double diffusion dans un plan perpendiculaire à l'axe de migration électrophorétique.

Aux zones d'équivalence respectives il se forme autant d'arcs de précipitation qu'il y a des systèmes antigène-anticorps.

Initialement les protéines sont séparées selon leur charge, et se répartissent selon le profil électrophorétique habituel, des plus négatives aux plus positives : albumine, α_1 -, α_2 -, β - et γ -globulines.

L'utilisation d'antisérums globaux, reconnaissant toutes les protéines du sérum humain, permet ensuite de dénombrer chaque groupe en visualisant les arcs respectifs de précipitation.

L'analyse peut être poursuivie, en cas de pic à l'électrophorèse ou d'anomalie à l'IEP, en utilisant des antisérums mono spécifiques de chaque chaîne lourde et de chaque chaîne légère des immunoglobulines [42].

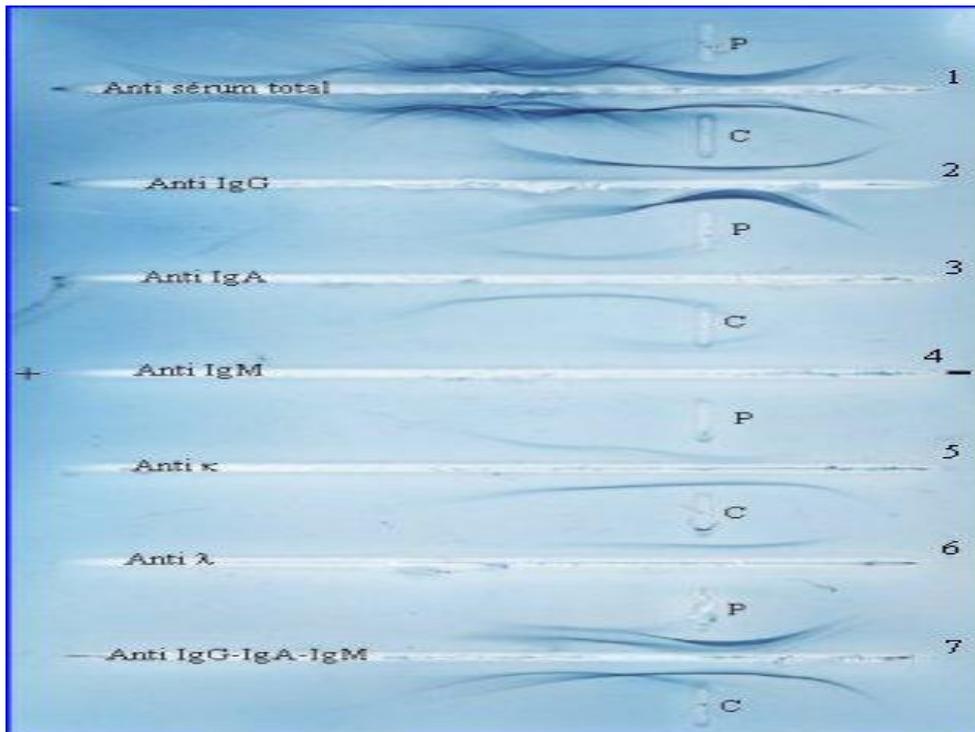


Figure 12 : Résultat de l'immunoélectrophorèse [42].

13.1.2.1. Immunofixation sur gel d'agarose

C'est une technique qualitative d'immuno-précipitation sur gel qui se déroule en deux temps : la séparation électrophorétique des protéines sur gel d'agarose ; puis l'immunofixation, par ajout des antisérums monospécifiques (anti- γ , anti- α , anti- μ , anti- κ , anti- λ).

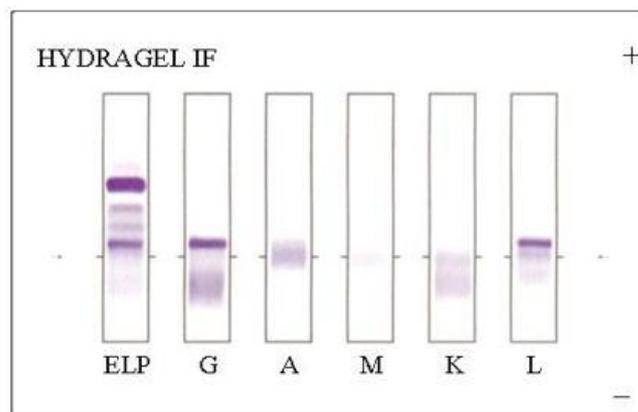


Figure 13 : Immunofixation sur gel d'agarose (IgG λ) [4].

L'immunofixation ne permet cependant pas la quantification du composant monoclonal. Par conséquent, les deux techniques sont complémentaires et sont utilisées en même temps : l'électrophorèse pour détecter et quantifier une protéine monoclonale et l'immunofixation pour la typer [55].

13.1.2.2. Immunotypage par immunosoustraction

C'est une technique analytique permettant le typage d'un composant monoclonal en électrophorèse capillaire. On ajoute au sérum des anticorps fixés à des billes (anti-IgG, anti-IgM, anti-IgA, anti- κ , anti- λ). Les complexes Ag-Ac précipitent au fond des puits et on réalise l'électrophorèse capillaire sur le surnageant, on visualise alors une disparition de la fraction correspondant à l'anti-sérum utilisé [56].

13.1.4. Dosage pondéral des immunoglobulines

Le dosage pondéral des Ig par néphélométrie ou immunodiffusion radiale apprécie l'éventuelle baisse des autres classes d'Ig, Le taux d'Ig physiologiques renseigne sur les risques infectieux encourus par le patient [29].

13.2. Analyse urinaire

13.2.1. Dosage des protéines totales urinaires (protéinurie)

Un recueil des urines de 24 heures est nécessaire pour la détermination de la quantité totale de protéines excrétée par jour.

Une protéinurie significative, souvent $> 1\text{g}/24$ heures, peut évoquer l'existence d'un passage de CLL monoclonales dans les urines que l'on appelle la protéinurie de Bence Jones (PBJ).

La plupart des bandelettes urinaires utilisées pour la recherche de protéinurie ne mettent en évidence que de l'albumine et ne détectent pas les chaînes légères d'Ig, la protéinurie seule n'est donc pas significative et elle doit être complétée par une EPU et IFU après concentration d'un échantillon des urines de 24h [29].

13.2.2. Electrophorèse urinaire

L'électrophorèse des protéines urinaires est utilisée dans le but de rechercher une protéine de Bence Jones et de suivre sa concentration dans le temps. Cette technique peut également permettre l'évaluation des lésions rénales qui représentent une complication fréquente du myélome multiple [55].

13.2.3. Immunofixation urinaire

L'immunofixation ou recherche de protéinurie de Bence-Jones est une technique qualitative permettant d'identifier les composants monoclonaux (Ig complètes et/ou chaînes légères libres)

Cette technique combine une séparation des protéines classiques par électrophorèse, et une immunoprécipitation en gel par cinq immunosérums : trivalent anti-GAM, λ libres et liées, κ libres et liées, λ libres et κ libres. Le seuil de détection d'une chaîne légère libre est de 50mg/l.

La détection de chaînes légères libres urinaires est plus sensible que dans le sérum par immunofixation, car l'urine est pauvre en protéines, et toute anomalie est facile à identifier. Pour cette raison, lors de la découverte d'une immunoglobuline monoclonale sérique et du suivi d'un patient, il est habituel de rechercher une protéinurie de Bence-Jones, car les chaînes libres sont un facteur aggravant en raison de leur néphrotoxicité [57, 58].

13.2.4. Immunotypage par immunosoustraction urinaire

Elle est systématique en cas de présence d'un pic étroit dans la zone des γ , β , ou encore α_2 sur le tracé électrophorétique urinaire à fin de typer l'Ig monoclonale.

14. Dosage des chaînes légères libres

14.1. Définition

Les « protéines de Bence Jones » sont constituées de chaînes légères libres (CLL) monoclonales d'immunoglobulines, d'isotype kappa ou lambda de poids moléculaire 23000Da, elles peuvent être détectées dans le sang et/ou les urines (protéinurie de Bence Jones). Ces chaînes légères peuvent se polymériser sous forme de dimères ou de multimères surtout pour les chaînes légères lambda, et atteindre ainsi des PM élevés (900 KDa).

Elles peuvent également interagir avec d'autres protéines (albumine, alpha 1 et alpha 2 globulines). Toutes ces caractéristiques rendent délicate leur recherche et dosage [15].

14.2. Physiopathologie

Lors de la synthèse des immunoglobulines par les plasmocytes, les chaînes légères sont synthétisées en excès par rapport aux chaînes lourdes pour permettre une conformation correcte de l'Ig.

La proportion de CCL κ et CLL λ produite est dans un rapport de deux pour un, les monomères κ sont éliminés rapidement du sang, 2 à 4 heures tandis que les dimères ou les polymères λ sont éliminés en 3 à 6 heures. Donc le sérum contient plus de CLL λ en dépit d'une production plus importante de CLL κ .

En situation physiologique, ces chaînes légères sont présentes en faible quantité et du fait de leurs faible PM elles sont filtrées par le glomérule puis réabsorbées et métabolisées au

niveau du tube proximal, une quantité infime est donc éliminée dans les urines (1 à 10 mg par jour).

Dans certaines situations pathologiques tel que l'insuffisance rénale et les maladies hématologiques, ces CLL vont s'accumuler dans le sang ou être éliminées de façon plus importante dans les urines du fait de la saturation des mécanismes de réabsorption.

En cas d'insuffisance rénale, il va y avoir accumulation des deux isotypes des CLL, dans le cas d'une hémopathie à chaîne légère monoclonale, il n'y aura accumulation que d'un seul des deux isotypes.

Ces CLL produites en excès vont précipiter au niveau du tube distal et provoquer une insuffisance rénale ou encore une aggravation de cette dernière, alors que leur dépôt au niveau tissulaire va engendrer des complications multiviscérales (Amylose AL, Maladies de dépôt de CLL, neuropathies...) [15].

14.3. Intérêt du dosage

La recherche et le dosage des chaînes légères libres sont indiqués en cas de symptomatologie évocatrice d'amylose, de myélome ou autre gammopathie monoclonale y compris si l'électrophorèse des protéines est normale.

La concentration sérique et urinaire des CLL ont des cinétiques différentes au cours de l'évolution tumorale : les concentrations sériques de CLL monoclonales augmentent parallèlement au développement tumoral, alors que des CLL n'apparaissent dans les urines que lorsque la capacité de réabsorption tubulaire est dépassée. Les quantités de CLL retrouvées dans les urines sont plus dépendantes de la fonction rénale que de la synthèse tumorale, même lorsque la production est considérablement accrue [38].

Seul le dosage dans le sérum est donc recommandé actuellement pour la mise en évidence d'une stimulation des lymphocytes de la lignée B, apprécier le degré de gravité d'une gammopathie monoclonale et suivre, sous traitement, l'évolution de la maladie proliférative [5].

14.4. Dosage des CLL

Depuis 2001, une méthode immunologique automatisée (Freelite™) de dosage des chaînes légères libres κ et λ est disponible.

Cette technique permet le dosage des CLL dans le sérum ou les urines par technique néphélométrique ou turbidimétrique avec une sensibilité de 0.5 mg/l.

Le réactif utilise des anticorps polyclonaux mono spécifiques anti-CLL κ et anti-CLL λ fixés sur des billes de latex. Ces anticorps vont réagir et former des complexes immuns, dont la quantité est directement proportionnelle à la lumière diffractée.

Les CLL κ et λ sont quantifiées séparément et le calcul κ/λ permet de faire la différence entre une augmentation polyclonale des CLL (les concentrations des deux types de CLL sont augmentées mais le rapport κ/λ reste normal) et une production monoclonale de l'une des CLL (rapport κ/λ perturbé) [42].

14.5. Valeurs de référence dans le sérum

- Chaines légères kappa : 3,3 à 19,4 mg/l ;
- Chaines légères lambda : 5,7 à 26,3 mg/l [42].

Le ratio κ/λ varie selon la fonction rénale : la diminution du débit de filtration glomérulaire entraîne une augmentation sérique des CLL κ et λ par le biais de l'augmentation de leur demi vie jusqu'à 2 à 3 jours.

- Chez les sujets à fonction rénale normale, les CLL κ sont produites deux fois plus mais leur élimination est trois fois plus rapide que celle des CLL λ , de ce fait le ratio κ/λ est de 2/3 environ, soit 0,66 ;
- Chez les patients à fonction rénale altérée, l'augmentation des CLL κ est plus importante car leur élimination est moindre. De fait, le rapport κ/λ augmente au delà de 1, valeur moyenne de l'ordre de 1,8 ;

De nouvelles normes du rapport κ/λ ont été adaptées aux patients ayant un myélome et une insuffisance rénale, permettant ainsi de diagnostiquer un myélome y compris en cas d'insuffisance rénale [15].

Tableau 5 : Normes du ratio κ/λ dans le sérum [15].

Pathologies	Normes du ratio κ/λ	Spécificité
Avec insuffisance rénale	0,3 à 3,3	99%
Sans insuffisance rénale	0,26 à 1,65	93%

14.6. Interprétation

Tableau 6 : Interprétation des valeurs du rapport κ/λ [15]

Rapport κ/λ	Interprétation
Si rapport k/l normal avec augmentation des chaînes légères k et l	Augmentation polyclonale ou insuffisance rénale
Si rapport k/l augmenté	Présence d'une CLL kappa monoclonale
Si rapport k/l diminué	Présence d'une CLL lambda monoclonale

14.6. Intérêt clinique du dosage des CLL

Dans les gammopathies monoclonales (myélome plasmocytaire, maladie de Waldenström, amyloïdose), la mesure des CLL et du rapport κ/λ fait partie intégrante du bilan initial y compris la recherche de prolifération clonale ainsi que des facteurs de risque d'agressivité clinique, et du suivi sous ou après thérapie.

Pour l'interprétation des résultats, il est important de tenir compte de la fonction rénale [5].

14.7.1. Gammopathies monoclonales à IgG ou IgA

En plus de l'évaluation clinique et biologique (calcémie, créatininémie, hémoglobine, recherche de lésions lytiques des os, examen de la moelle hématopoïétique, quantification de la production monoclonale par intégration du pic électrophorétique), le dosage sérique des CLL est un élément important du bilan initial de ces différentes formes de gammopathies ainsi que du suivi sous traitement (monitoring) puis du dépistage de récives [5].

14.7.2. Les MGUS

La concentration de la CLL en est un facteur de risque, lorsqu'elle augmente suffisamment pour altérer le rapport κ/λ le risque augmente et les contrôles cliniques et biologiques doivent être intensifiés.

Si, par contre, le rapport κ/λ reste dans les normes, le pronostic est bon et les contrôles (électrophorèse et dosage des CLL) peuvent être espacés [5].

14.7.3. Le myélome indolent

Dans le myélome indolent, le rapport κ/λ est le plus souvent déjà pathologique au moment du diagnostic, sa péjoration permet de détecter de façon précoce l'évolution vers un myélome symptomatique.

Lorsque, chez un patient qui présente un myélome indolent, le rapport κ/λ des CLL sériques descend en-dessous de 0,06 ou s'élève au-dessus de 6,6, le risque d'évolution agressive augmente nettement [5].

14.7.4. Le myélome symptomatique

Dans le myélome symptomatique, 95% des cas produisent une CLL monoclonale, le plus souvent accompagnant une immunoglobuline monoclonale intacte.

Le dosage sérique des CLL représente un facteur indépendant de pronostic [5].

Partie Pratique

Matériels et méthodes

1. Objectifs de l'étude

L'objectif principal de notre étude est de rapporter les caractéristiques épidémiologiques ainsi que les résultats de l'exploration immunologique et biochimique sériques d'une population de patients atteints de myélome multiple.

2. Type de l'étude

C'est une étude épidémiologique descriptive rétrospective des résultats de l'exploration biochimique et immunologique chez une cohorte de patients atteints de la maladie de Kahler.

3. Patients et méthodes

3.1. Patients

Notre étude s'est faite au CHU de Tizi Ouzou au niveau des services de biochimie et d'hématologie où des informations ont été recueillies concernant un groupe de 91 patients dont le diagnostic de myélome multiple est établi selon les critères de l'IMWG, et s'étalant sur une période de 08 mois (Octobre 2015 à Mai 2016).

Les patients inclus sont, pour la plupart, originaires de Tizi-Ouzou 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, VS, Calcémie, ...) ou d'un bilan d'extension d'une autre pathologie.

Il n'y a que les patients ayant présenté un pic monoclonal visible à l'EPP qui ont été inclus dans cette étude. Nous avons pris en considérations les résultats des premiers bilans effectués aux patients au moment de la découverte de leur maladie.

Dans notre étude, les résultats des dosages de quelques paramètres biologiques manquent chez certains patients parce qu'on n'a pas pu retrouver leurs dossiers médicaux.

3.2. Démarche diagnostique

Les étapes d'investigation suivant la démarche adoptée au laboratoire de biochimie du CHU de Tizi-Ouzou suit 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 et une EPP sont réalisés. Lors de l'interprétation de l'EPP, un immuno-typage par immuno-soustraction est effectué sur les prélèvements présentant un pic monoclonal.

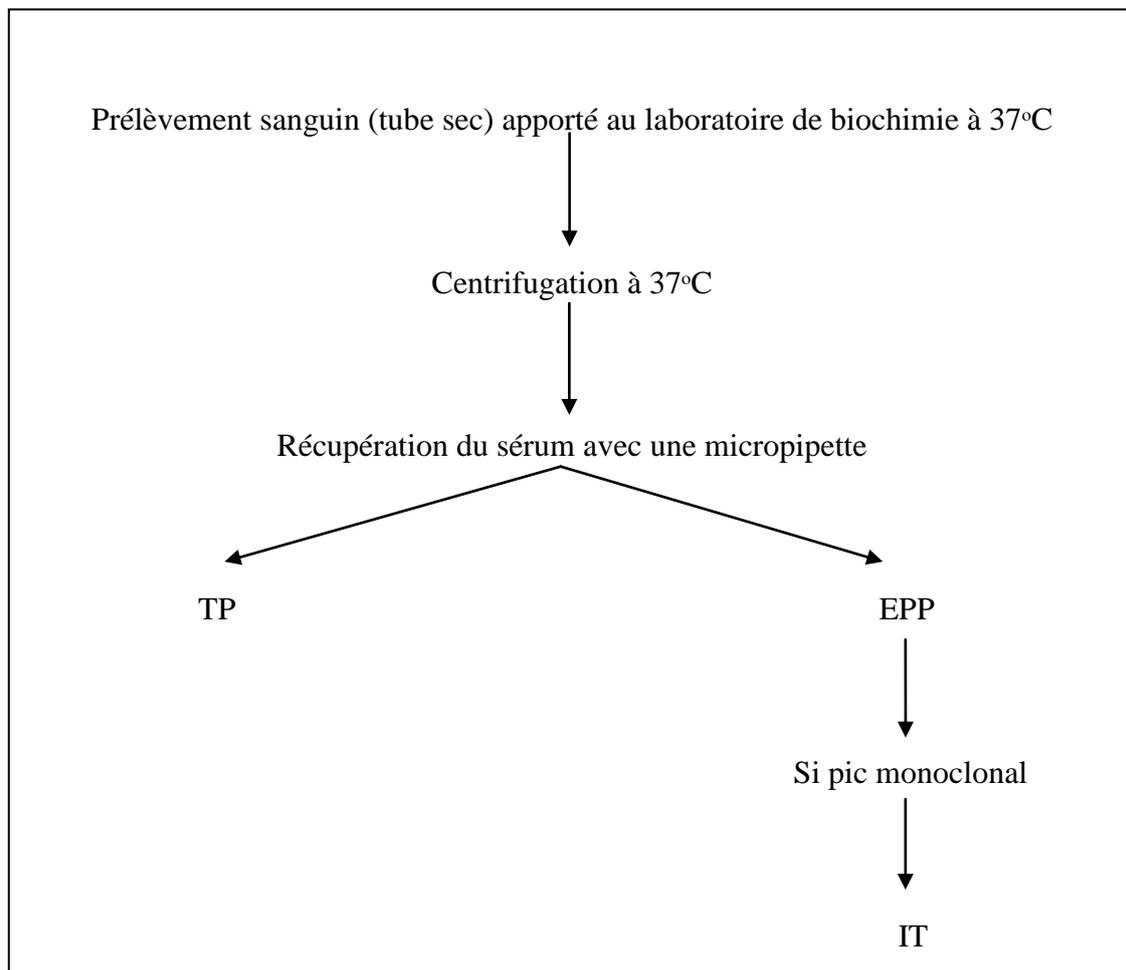


Figure 1 : schéma illustrant la démarche diagnostique dans l'exploration d'une Ig monoclonale dans le sérum (laboratoire de biochimie du CHU de TO).

3.3. Méthodes

3.3.1 Les paramètres analysés

Les paramètres analysés dans cette étude sont essentiellement :

- Le taux de protides ;
- Les résultats de l'EPP ;
- Les résultats de l'immunotypage ;
- Le taux des composants monoclonaux, des immunoglobulines polyclonales et la concentration de l'albumine sérique ;
- Le bilan biologique : calcémie, créatinine, hémoglobine, VS et la plasmocytose.

3.3.2 Les techniques analytiques

3.3.2.1 Prélèvement et conservation des échantillons

La recherche d'une Ig monoclonale se fait sur un échantillon de sérum frais, obtenu après centrifugation du sang prélevé par ponction veineuse au pli du coude sur un tube sec. Le patient doit être à jeun depuis 12h, les sérums troubles peuvent être à l'origine d'une fausse interprétation des résultats (cryoglobulines faussement positives).

Les échantillons après centrifugation peuvent être conservés au maximum 10 jours au réfrigérateur (entre 2 et 8°C). Pour des conservations prolongées, congeler les échantillons rapidement (au maximum dans les 8 heures après le prélèvement). Les sérums congelés sont stables 1 mois.

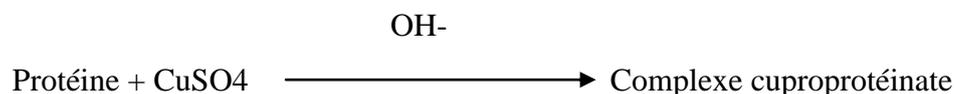
3.3.2.2 Dosage des protides

La technique utilisée pour le dosage des protéines sériques est le Biuret sur automate ADVIA Chemistry.

- Principe

Les liaisons peptidiques des protéines interagissent avec les ions cuivre en milieu alcalin pour former un complexe de couleur violette dont l'intensité est mesurée à 545 nm.

- Equation de la réaction



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.

3.3.2.3 Electrophorèse des protéines sériques

La technique utilisée dans la réalisation de cette étude est l'électrophorèse capillaire sur automate SEBIA.

- Principe

Le principe général de l'électrophorèse capillaire repose sur la migration des protéines en solution, porteuses d'une charge électrique globale soumise à l'effet d'un champ électrique et au contact d'un support approprié. Dans l'électrophorèse capillaire, des tubes de silice

extrêmement fins de diamètre $<100\mu\text{m}$ remplis d'un milieu électrolyte liquide, appelés capillaires, sont utilisés.

Lorsqu'un échantillon contenant un mélange de protéines différentes est injecté dans un capillaire, les différentes protéines du mélange seront séparées en fonction de :

- La différence de mobilité électrophorétique : entre les analytes à séparer, ce qui se traduit par des vitesses de migration différentes dans le tampon d'électrophorèse à l'intérieur du capillaire,
- Le courant d'électroosmose : qui est plus important, il permet dans la même manipulation de séparer à la fois les anions et les cations.

Les protéines sont séparées selon leur charge, mais du fait du courant d'électroosmose, ce sont les gammaglobulines qui sont détectées en premier par mesure de l'absorbance UV (214 nm) au niveau de l'extrémité cathodique capillaire [7]. (Annexe I).

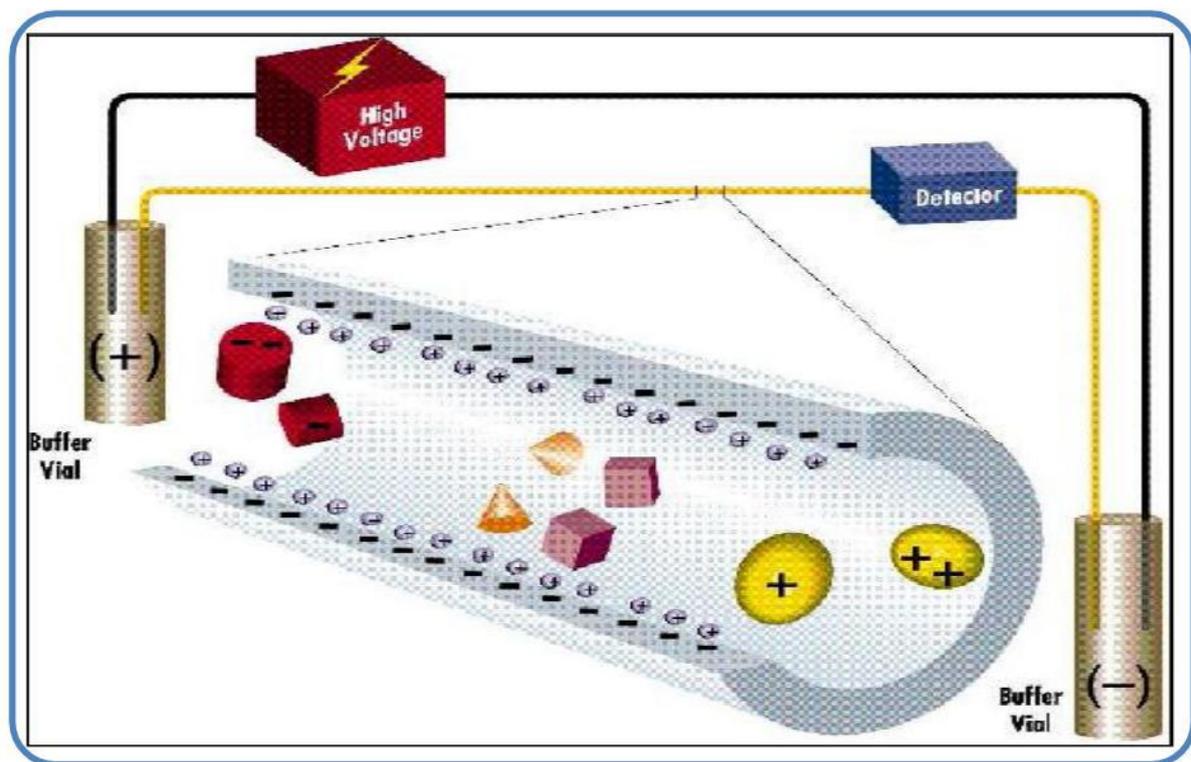


Figure 2 : Principe de l'électrophorèse capillaire.

3.3.2.4 Immunotypage et immunosoustraction

La première étape consiste à mettre en contact les protéines et les anticorps spécifiques fixés sur des billes de sépharose. Chaque échantillon dilué est déposé dans cinq puits différents contenant chacun des billes couplées respectivement à un antiserum anti- γ , μ , α , κ ,

ou λ réagissant de manière spécifique avec les chaînes lourdes γ , μ , α et les chaînes légères κ et λ . Un sixième puits, sans billes ajoutées, sert de référence.

Les complexes Ag-Ac précipitent au fond des puits par sédimentation (immunosoustraction). Les surnageants sont ensuite prélevés et injectés dans les capillaires où a lieu l'étape de séparation électrophorétique.

La présence d'une Ig monoclonale se traduit par la disparition ou la diminution d'un pic observé en superposant l'électrophorégramme de référence [7]. (Annexe II).

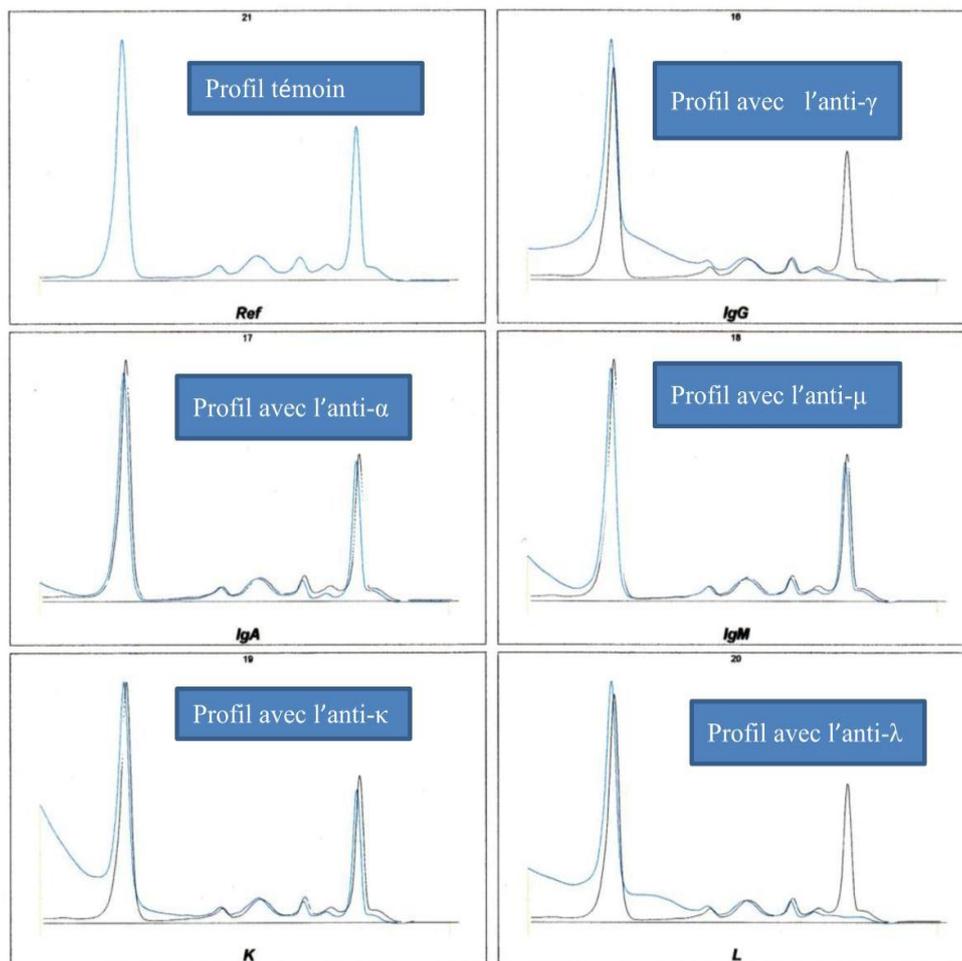


Figure 3 : Résultat de l'immunotypage par immunosoustraction sur le Capillarys révélant un CM IgG λ .

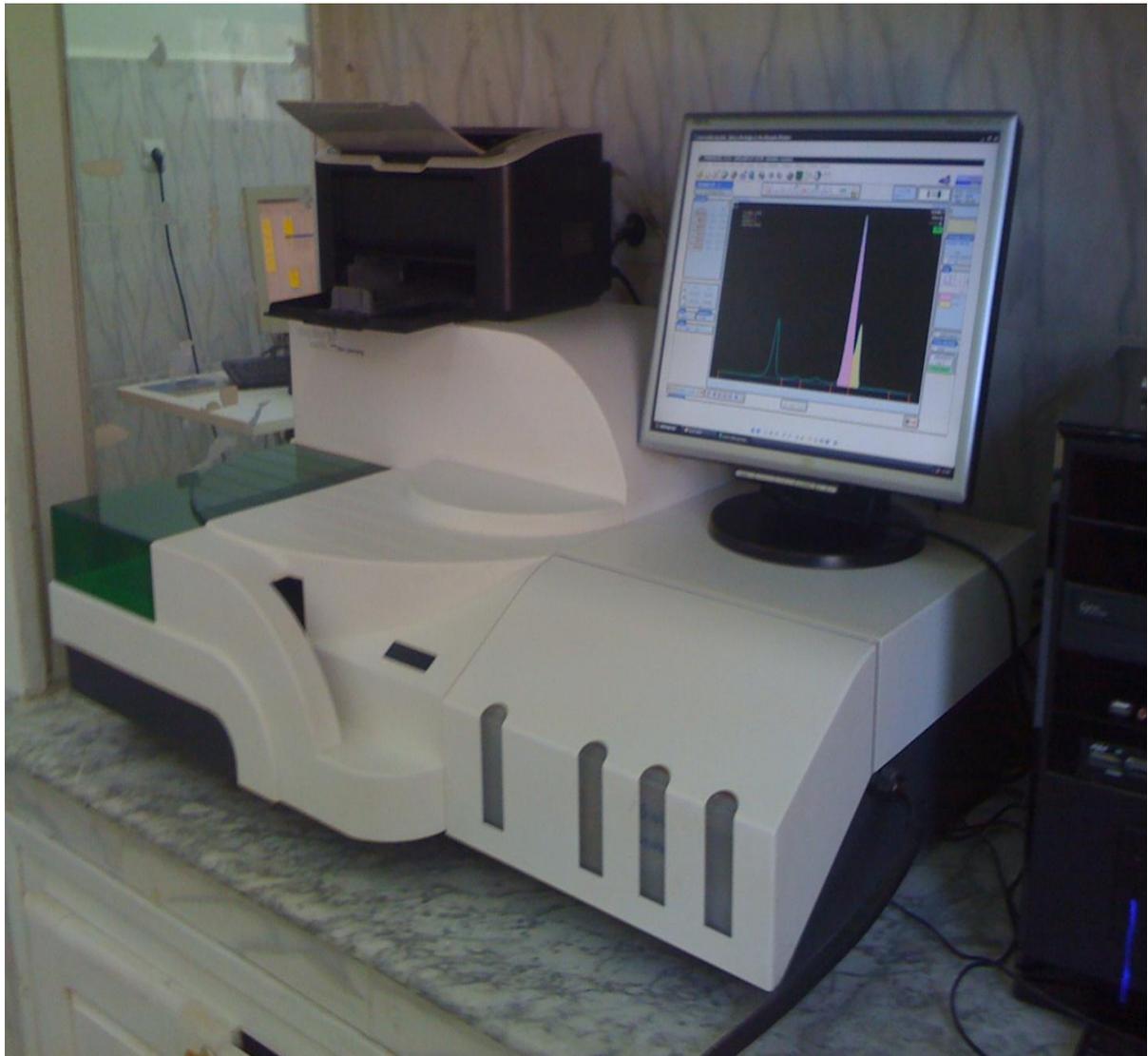


Figure 4 : Automate capillarys SEBIA du Laboratoire de Biochimie du CHU de Tizi-Ouzou.

3.4. Les outils statistiques

- **Excel** : utilisé pour le calcul des fréquences et des moyennes.
- **Le test de khi deux par le logiciel Compare 2** : Pour la comparaison des fréquences. La correction de Yathes est utilisée pour les échantillons réduits.
- Un résultat est considéré comme statistiquement significatif pour un : **P<0.05**

Résultats

1. Répartition des patients selon l'âge

L'âge moyen des patients de la série étudiée au moment du diagnostic est de 64 ± 8 ans avec des extrêmes d'âge de 29 et 89 ans. La figure 21 montre un aspect pyramidal, la fréquence la plus élevée a été enregistrée dans la tranche d'âge comprise entre 60 et 70 ans.

Tableau 1 : Répartition des patients selon l'âge

Age (années)	Nombre de patients	Pourcentage
< 50	9	9,89 %
[50-60[17	18,69 %
[60-70[33	36,26 %
≥ 70	32	35,16 %
Total	91	100 %

Ces résultats sont illustrés dans le graphe ci-dessous :

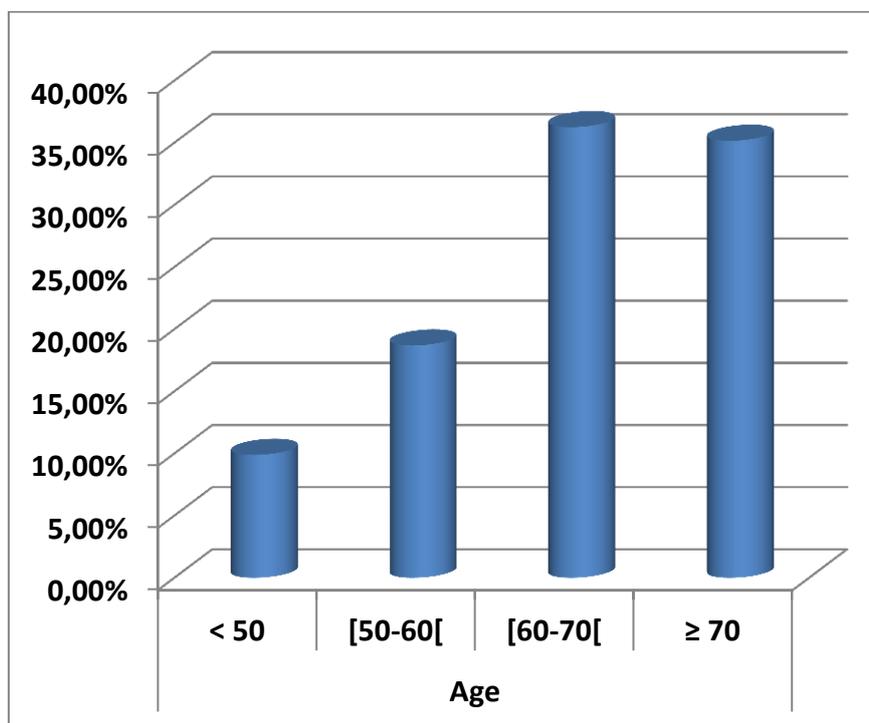


Figure 1 : Répartition des patients selon la tranche d'âge

2. Répartition des patients selon le sexe

La série étudiée comprend 47 patients de sexe masculin et 44 de sexe féminin, soit respectivement 51,65 % et 48,35 % de l'ensemble des cas. Le sex-ratio est de 1,07 H/F. La figure montre la répartition des cas de MM de notre série selon le sexe.

Tableau 2 : Répartition des patients selon le sexe.

Sexe	Nombre de patients	Pourcentage%
Hommes	47	51.65 %
Femmes	44	48.35 %
Total	91	100 %

Le graphe suivant illustre les résultats que nous avons obtenus :

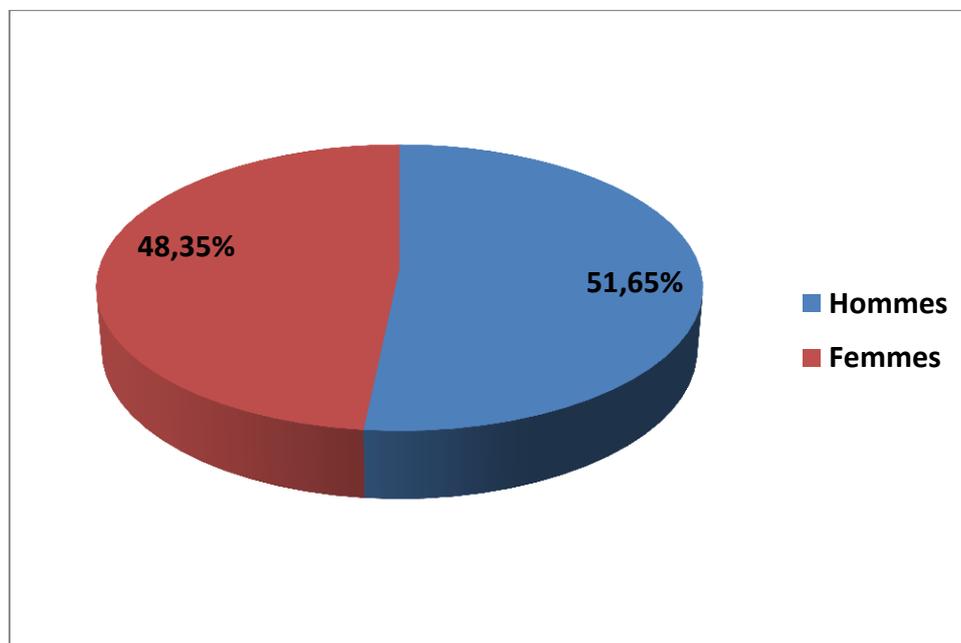


Figure 2 : Répartition des patients selon le sexe.

3. Répartition des patients selon le service d'admission

Tableau 3 : Répartition des patients selon le service d'admission.

Service	Nombre de patients	Pourcentage
Hématologie	75	82.40 %
Consultation spécialisée	4	4.40 %
Externes	4	4.40 %
Néphrologie	2	2.20 %
Réanimation médicale	1	1.10 %
Traumatologie	1	1.10 %
Sanatorium	1	1.10 %
Maladies infectieuses	1	1.10 %
Oncologie	1	1.10 %
Rhumatologie	1	1.10 %

La majorité des patients sont suivis au niveau du service d'hématologie (82,40%). Le reste des patients (17,60%) est suivi au niveau des autres services de l'hôpital à des pourcentages moindre.

La répartition des patients selon le service d'admission est illustrée dans le graphe ci-dessous :

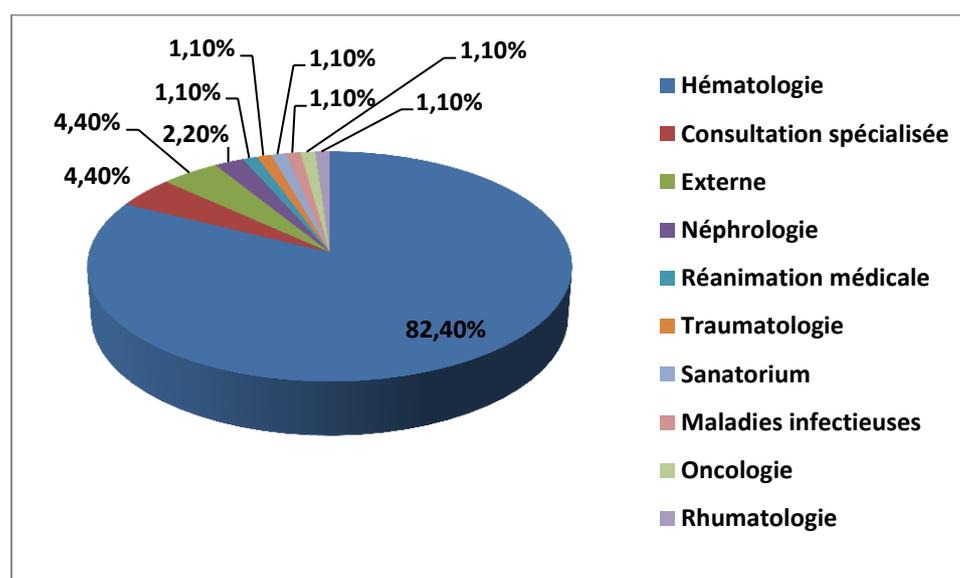


Figure 3 : Répartition des patients selon le service d'admission.

4. Résultats du dosage de la protidémie

Tableau 4 : Répartition des patients selon les résultats du dosage des protides.

TP (g/l)	Nombre de patients	Pourcentage
<60	13	14.28 %
[60-80[43	47.26 %
≥80	35	38.46 %
Total	91	100 %

D'après les résultats du dosage de la protidémie chez les patients de notre étude, l'hyperprotidémie est retrouvée chez 38,46 %.

On constate que 47,26% des patients présente un taux de protide normal et seulement 14,28% des patients présente une hypoprotidémie.

Les résultats du dosage de la protidémie sont illustrés dans le graphe suivant :

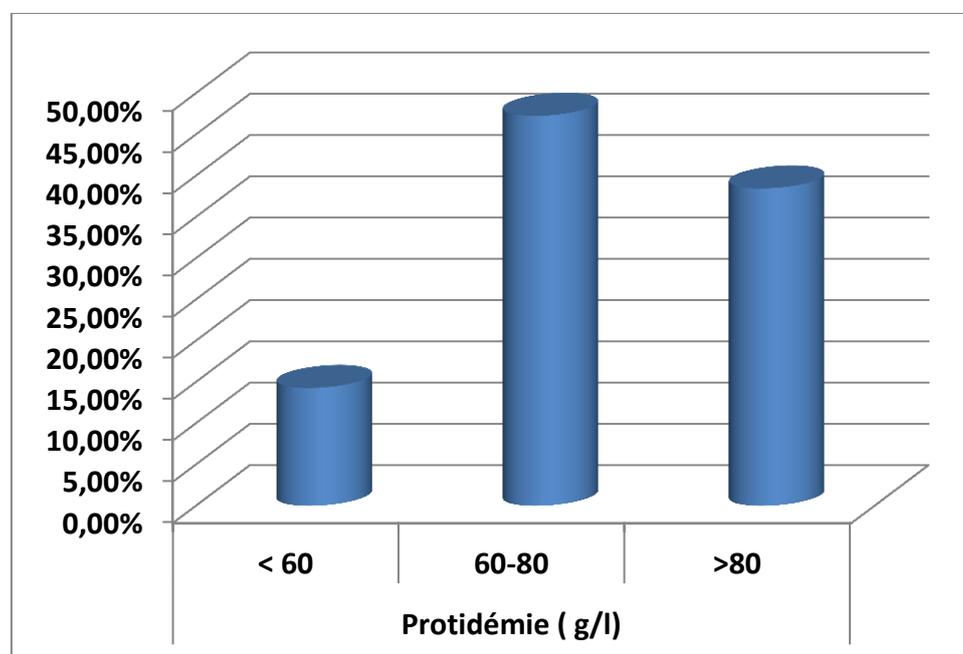


Figure 4 : Répartition des patients selon les résultats du dosage des protides.

5. Résultats de l'électrophorèse des protéines sériques

5.1. Résultats de l'exploration des taux d'albumine sérique

Tableau 5 : Répartition des patients selon les résultats du dosage de l'albumine.

Taux d'albumine sérique (g/l)	Nombre de patients	Pourcentage
< 35	46	50,54 %
≥35	45	49,46 %
Total	91	100 %

D'après les résultats d'exploration, 46 patients (50,54%) présentent un taux d'albumine inférieur à 35g/l.

Les résultats de l'exploration des taux d'albumine sont illustrés dans le graphe suivant :

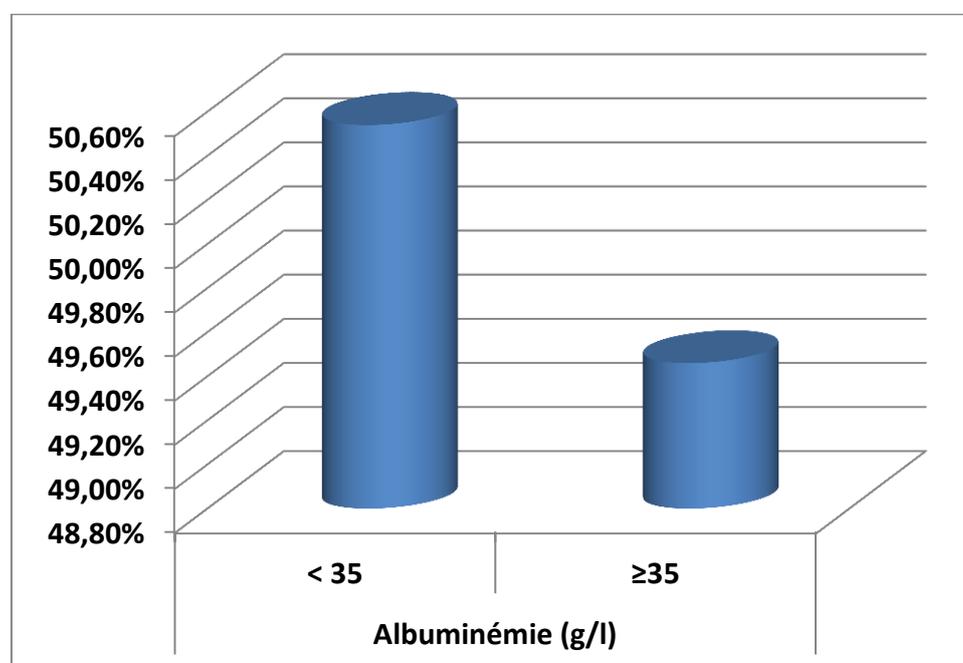


Figure 5 : Répartition des patients selon le dosage de l'albumine.

5.2. Résultats de l'immunotypage

Tableau 6 : Répartition des patients selon les résultats de l'immunotypage.

Type du CM	Nombre de patients	Pourcentage
IgG	53	58,24 %
IgA	31	34,06 %
IgM	5	5,49 %
CLL κ	1	1,09 %
CLL λ	1	1,09 %
Total	91	100 %

D'après les résultats de l'immunotypage, on constate la prédominance de l'isotype IgG (58,24%), les composants monoclonaux de type IgA présentent 34,06%.

Nous avons enregistré 5 cas de myélome à IgM (5,49%), un cas de myélome à chaîne légère κ et un cas de myélome à chaîne légère λ .

Les résultats de l'immunotypage sont présentés dans le graphe suivant :

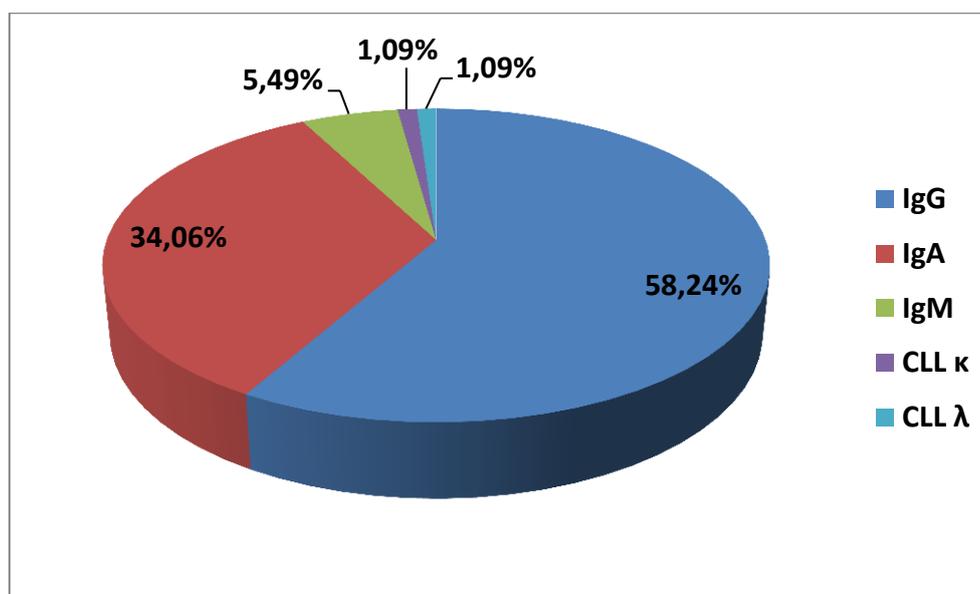


Figure 6 : Répartition des patients selon les résultats de l'immunotypage.

5.3. Répartition des patients selon la zone de migration du composant monoclonal.

Tableau 7 : Répartition des patients selon la zone de migration du CM.

Zone de migration	Nombre de patients	Pourcentage
γ	62	68,13%
B	27	29,67%
$\alpha 2$	2	2,20%
Total	91	100%

D'après les résultats de l'EPP, on note que les CM migrent le plus souvent dans la zone des γ -globulines, un peu moins dans la zone des β -globulines, rarement dans la zone des $\alpha 2$ -globulines.

Les résultats sont illustrés dans le graphe suivant :

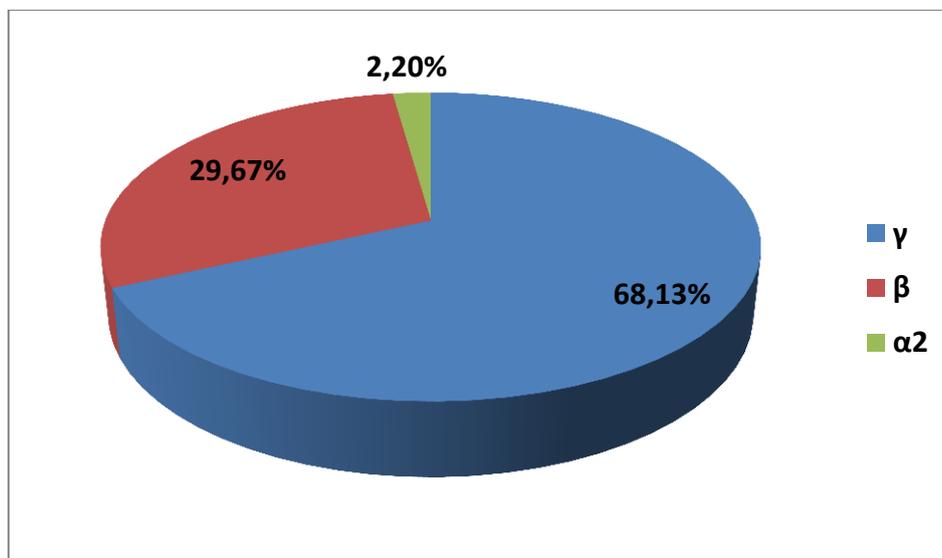


Figure 7 : Répartition des patients selon la zone de migration du composant monoclonal.

5.3. Répartition des composants monoclonaux selon le type de la chaîne légère.

Tableau 8 : Répartition des composants monoclonaux selon le type de la chaîne légère.

CL	Nombre de patients	Pourcentage
κ	48	52,74%
λ	43	47,26%
Total	91	100%

D'après les résultats du tableau, on note une légère prédominance des chaînes légères kappa (κ).

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

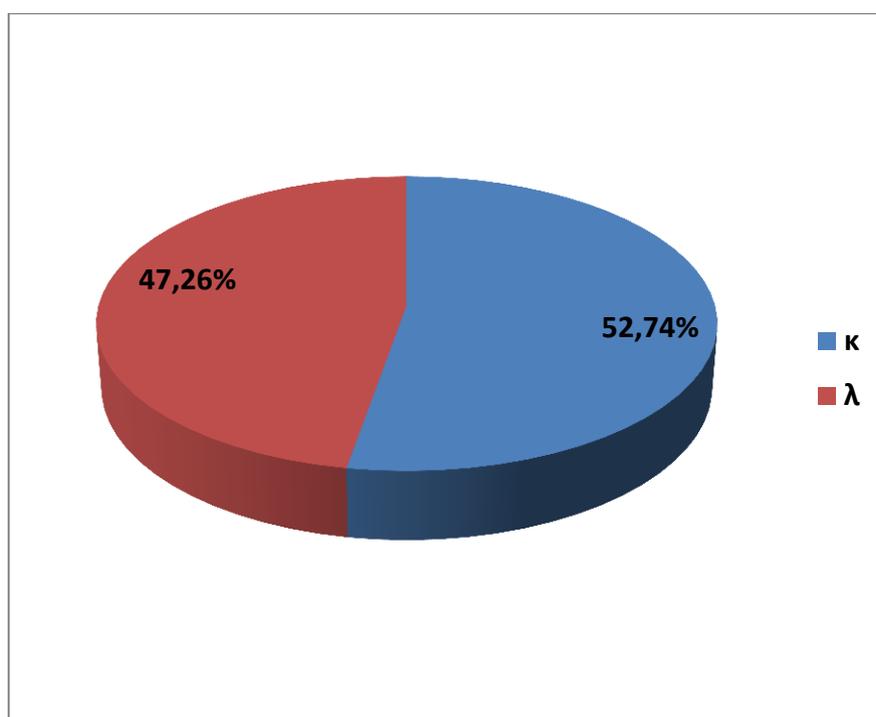


Figure 8 : Répartition des composants monoclonaux selon le type de chaîne légère.

5.4. Répartition des patients selon la concentration du composant monoclonal

Tableau 9 : Répartition des patients selon la concentration du composant monoclonal.

Concentration du CM (g/l)	Nombre de patients	Pourcentage
<8	28	30.76 %
[8-20]	24	26.39 %
>20	39	42.85 %
Total	91	100 %

On constate que la concentration élevée du composant monoclonal est observée dans 42.85% des cas, elle est inférieure à 8 g/l chez 30.76% des patients, et comprise entre 8 et 20 g/l dans 26.39% des cas.

Ces résultats sont illustrés dans le graphe suivant :

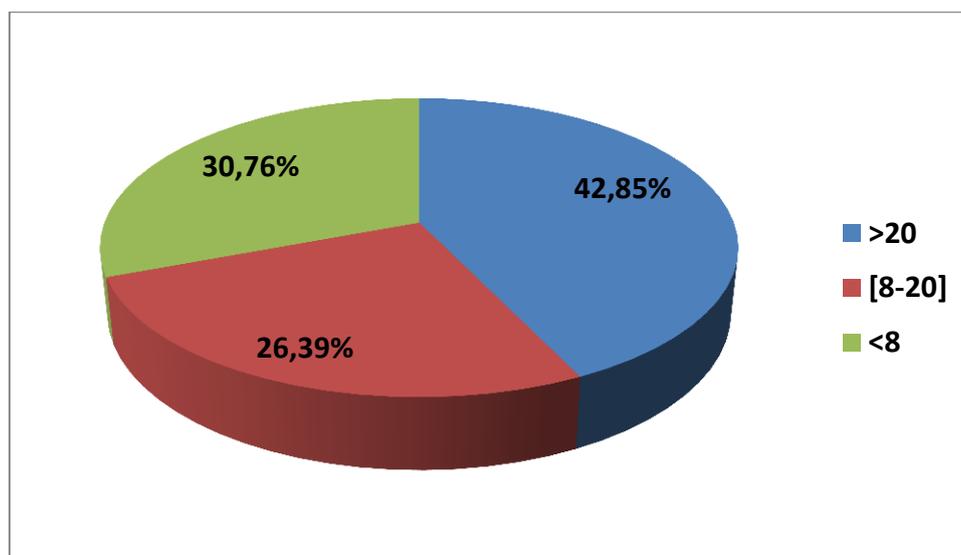


Figure 9 : Répartition des patients selon la concentration du composant monoclonal.

5.5. Répartition selon l'estimation de l'hypogammaglobulinémie

Tableau 10 : Répartition des patients selon l'hypogammaglobulinémie.

Hypogammaglobulinémie (g/l)	Nombre de patients	Pourcentage
≥ 8 (absente)	8	8.79%
[3-8[(présente)	15	16.48%
< 3 (sévère)	68	74.73%
Total	91	100%

L'analyse des résultats de l'évaluation de l'hypogammaglobulinémie, montre que la majorité (89,04%) des patients de l'étude présentent un taux de gammaglobulines polyclonales $< 8g/l$.

Les résultats sont illustrés dans le graphe ci-dessous :

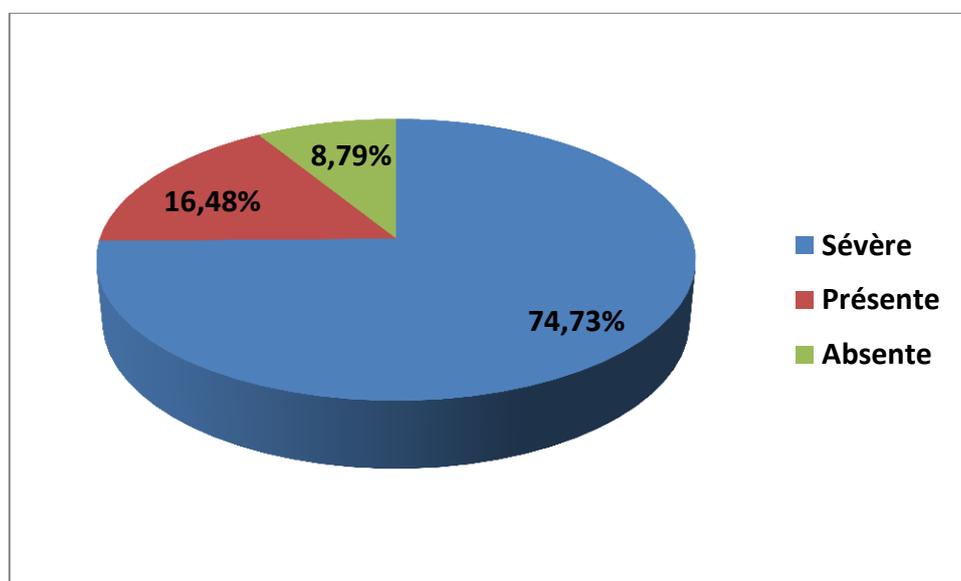


Figure 10 : Répartition des patients selon l'hypogammaglobulinémie.

6. Résultats des autres analyses biologiques.

6.1. Résultats du dosage de la calcémie.

Tableau 11 : Répartition des patients selon les résultats du dosage de la calcémie.

Calcémie (mg/l)	Nombre de patients	Pourcentage
< 115	77	84,62%
≥ 115	14	15,38%
Total	91	100%

On constate que 15,38% de la population étudiée présente une hypercalcémie.

Les résultats du dosage de la calcémie sont illustrés dans le graphe ci-dessous :

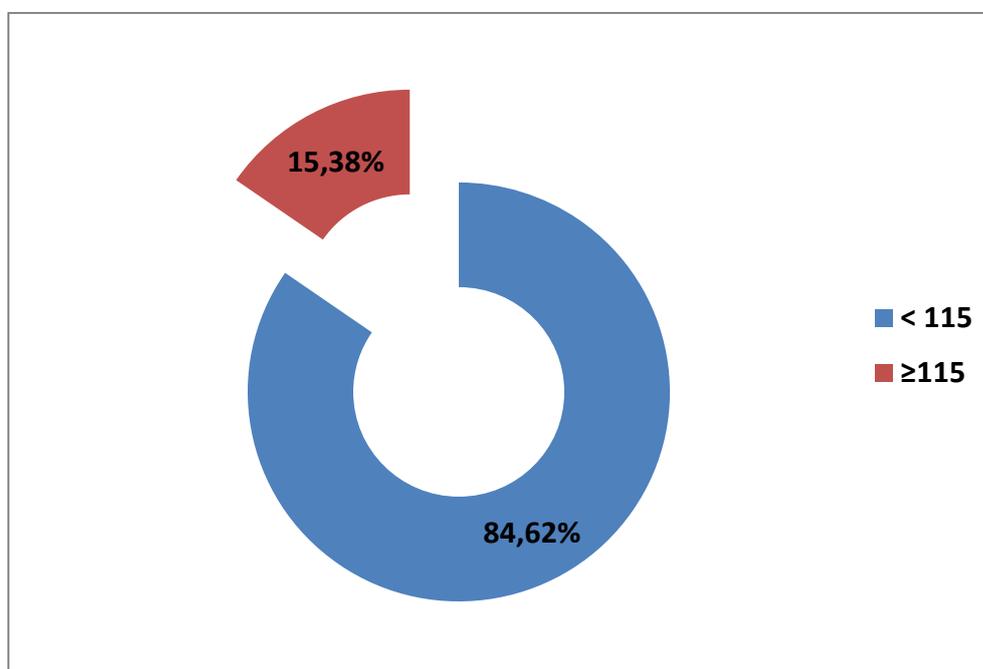


Figure 11 : Répartition des patients selon les résultats du dosage de la calcémie.

6.2. Exploration des résultats du dosage de la créatininémie

Tableau 12 : Répartition des patients selon les résultats du dosage de la créatininémie.

Créatininémie (mg/l)	Nombre de patients	Pourcentage
< 20	73	80,22%
≥ 20	18	19,78%
Total	91	100%

On constate que l'altération de la fonction rénale est retrouvée chez 19,78% des patients.

Le graphe suivant illustre les résultats obtenus :

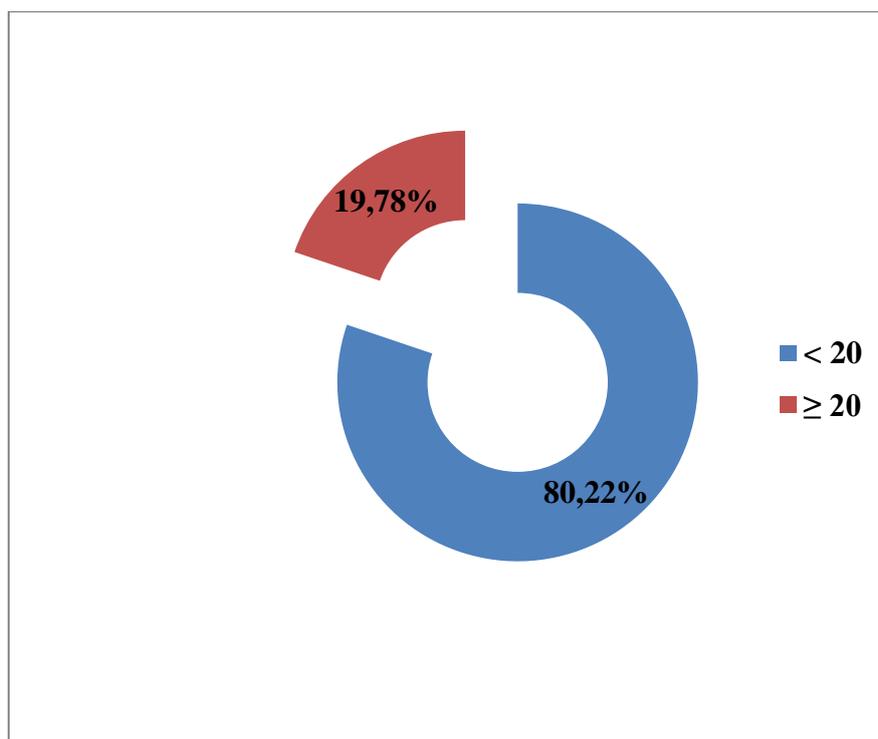


Figure 12 : Répartition des patients selon les résultats du dosage de la créatininémie.

6.3. Exploration des résultats du dosage de l'hémoglobine

Tableau 13 : Répartition des patients selon le taux d'hémoglobine.

Hémoglobine (g/dL)	Nombre de patients	Pourcentage
<8	26	48.16%
[8-10[14	25.92%
≥10	14	25.92%
Total	54	100%

Selon les résultats obtenus, on constate qu'environ 75% des patiente une anémie, cette anémie est sévère chez 26 patients.

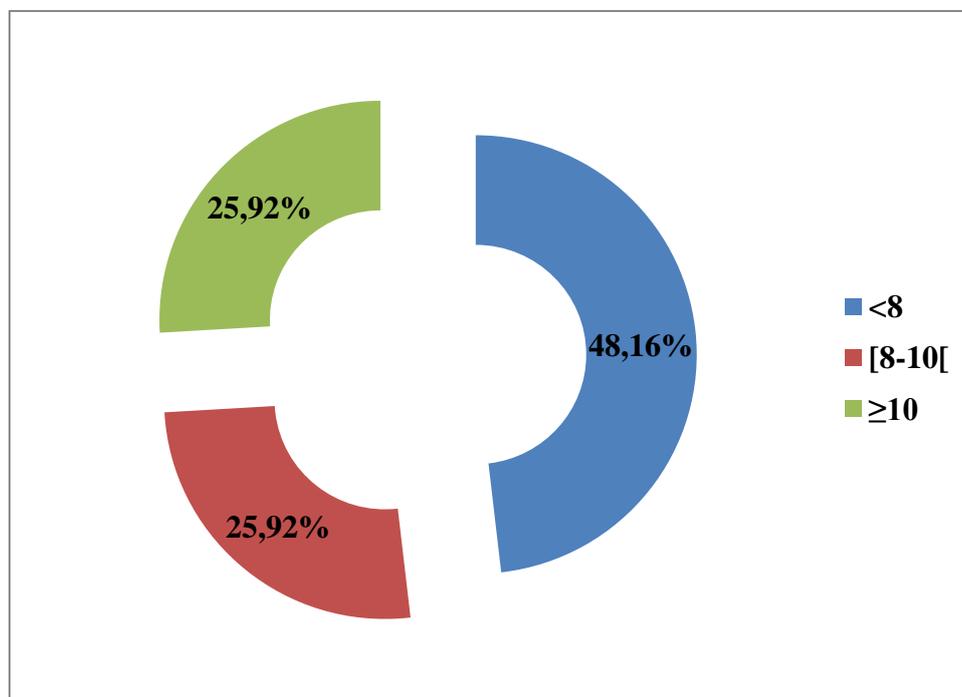


Figure 13 : Répartition des patients selon le taux d'hémoglobine.

6.4. Résultats de l'exploration de la plasmocytose

Tableau 14 : Répartition des patients selon la plasmocytose.

Plasmocytose(%)	Nombre de patients	Pourcentage
< 20	30	32,97%
[20-50[34	37,36%
≥ 50	27	29,67%
Total	91	100%

On constate que la plasmocytose est inférieure à 50% chez environ 70% de la population étudiée, et elle est supérieure à 50% chez 30% des cas.

Ces résultats sont illustrés dans le graphe suivant :

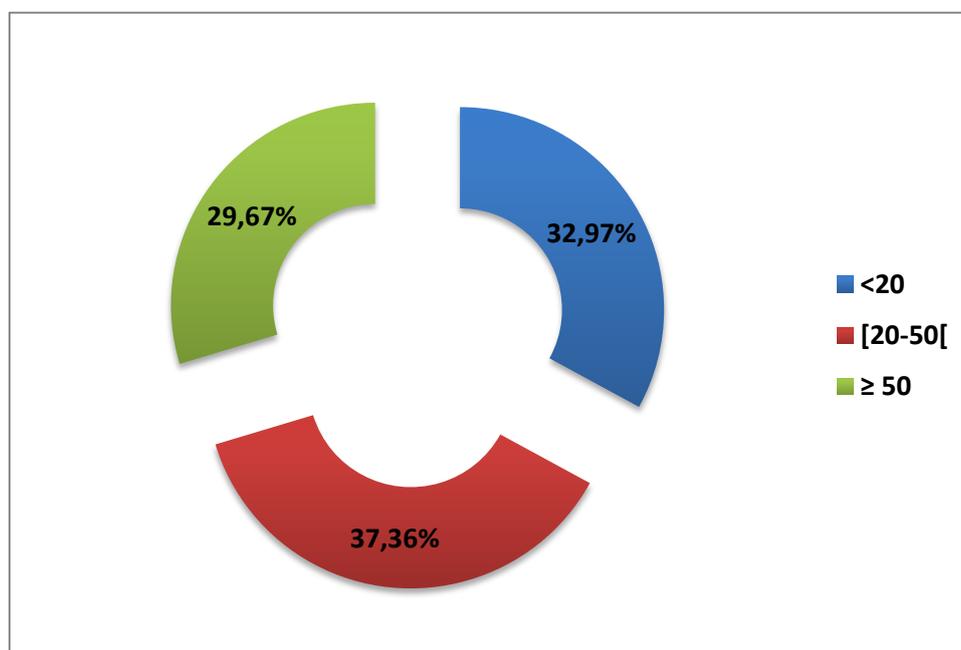


Figure 14 : Répartition des patients selon la plasmocytose.

6.5. Résultats de l'exploration de la vitesse de sédimentation

Tableau 15 : Répartition des patients selon le résultat de l'exploration de la vitesse de sédimentation à la première heure.

VS (mm/h)	Nombre de patients	Pourcentage
[10-50[16	23,54%
[50-100[12	17,64%
≥ 100	40	58,82%
Total	68	100%

D'après ces résultats, la VS est accélérée chez la plupart des patients de l'étude, une VS à 3 chiffres est enregistrée chez 58,82% des cas.

Les résultats sont représentés sur le graphe suivant :

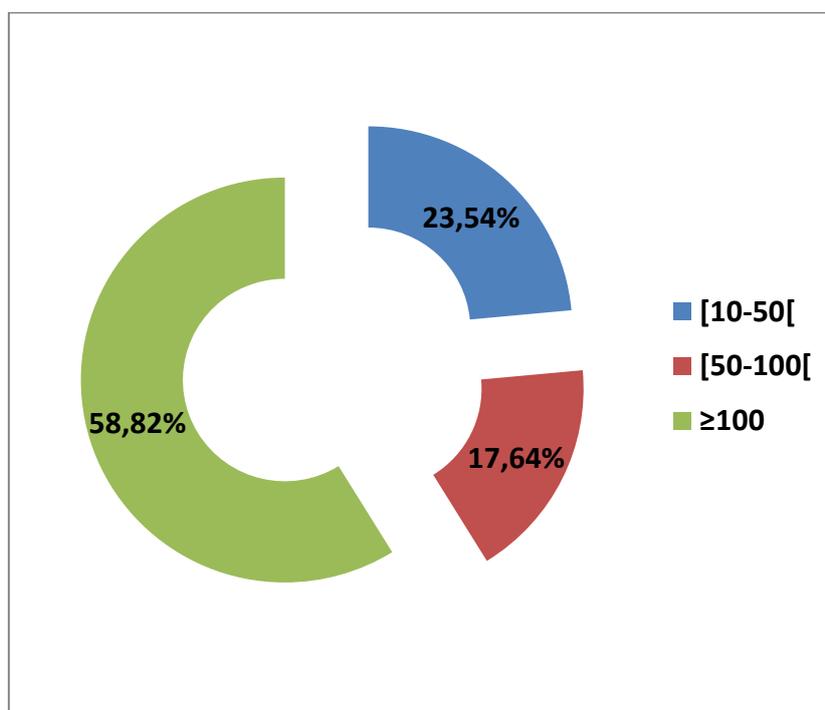


Figure 15 : Répartition des patients selon les résultats de l'exploration de la VS.

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 :

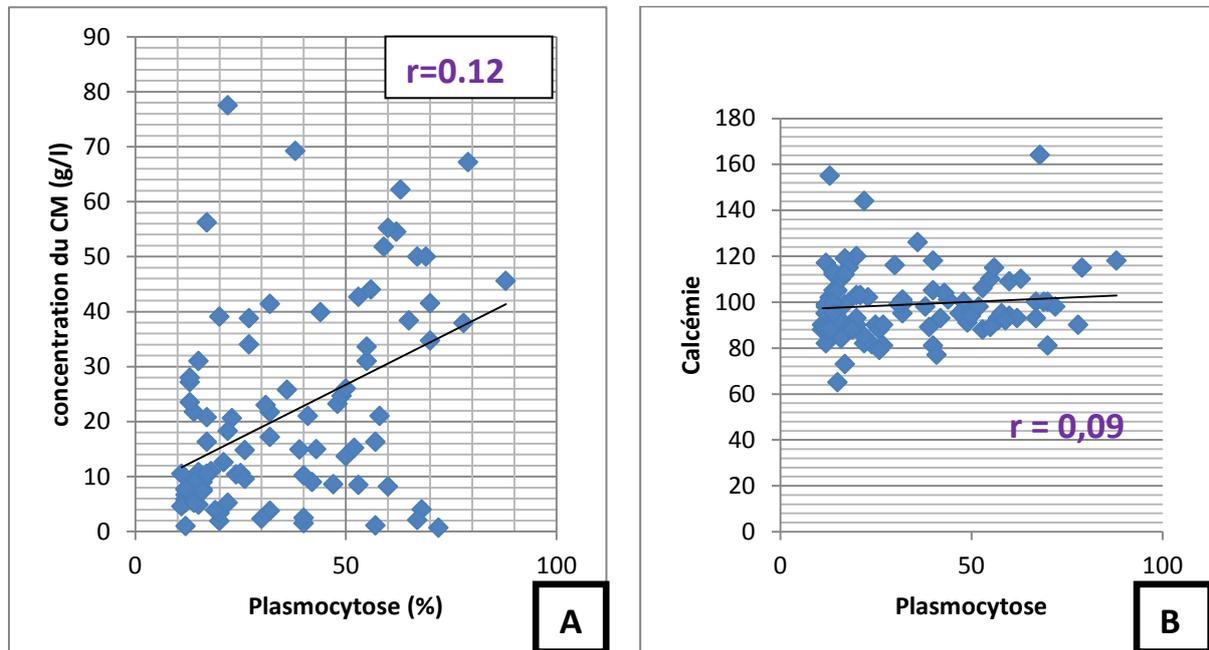


Figure 16: La corrélation entre la plasmocytose et la concentration du CM (A) et la corrélation entre la plasmocytose et la calcémie (B)

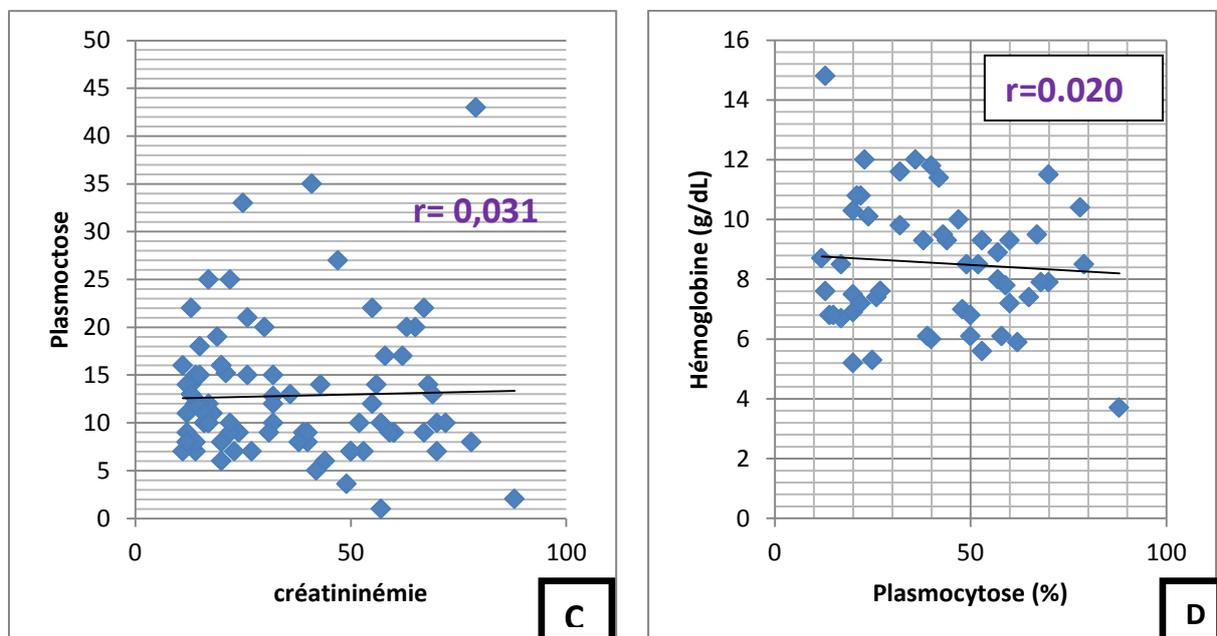


Figure 17 : La corrélation entre la plasmocytose et la créatininémie (C) et la corrélation entre la plasmocytose et l'hémoglobine (D).

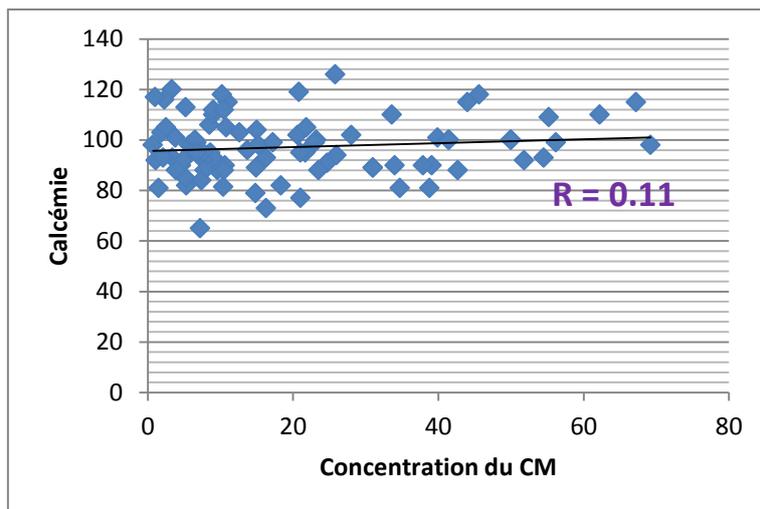


Figure 18:Corrélation entre la calcémie et la concentration du CM.

Ces résultats ne montrent pas une corrélation significative entre les paramètres étudiés, la plupart étant linéaires.

Cependant, il existe une forte corrélation entre la concentration du composant monoclonal et le taux de protides avec un coefficient de corrélation $r=0,8$; c'est-à-dire que le taux de protides augmente avec l'augmentation de la concentration du composant monoclonal.

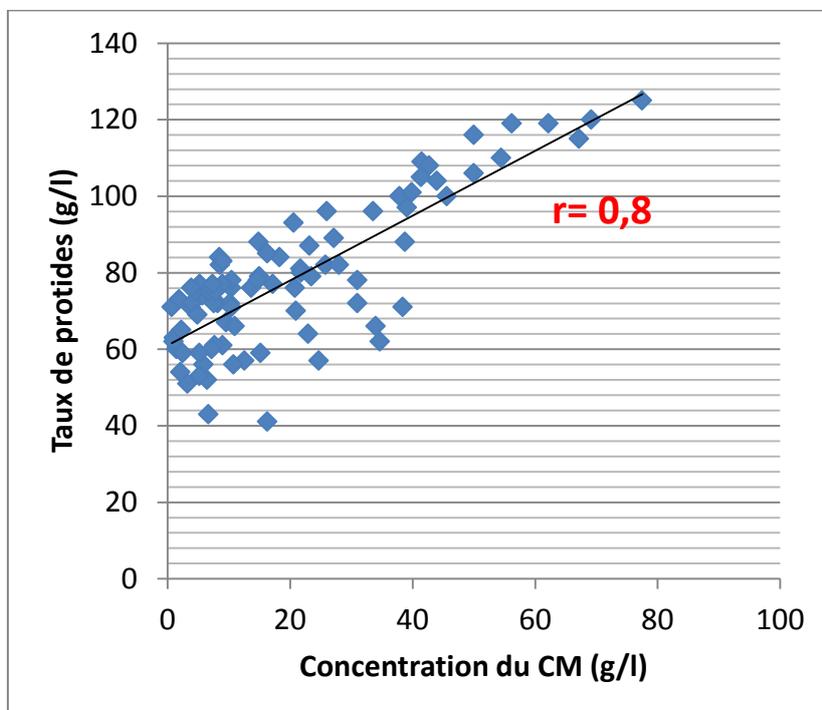


Figure 19 : Corrélation entre la concentration du CM et le taux de protides.

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

8.1. Selon le sexe et les résultats de l'EPP

Tableau 16 : Etude comparative des deux sous-populations de patients, MM à IgG vs MM à IgA selon le sexe et les résultats de l'EPP.

		MM IgG (N=53)	MM IgA (N=31)	P	X ²
Sexe	H	28(52,83%)	17(54,84%)	0,85	0,032
	F	25(47,17%)	15(48,39%)	0,91	0,012
TP (g/l)	< 60	5(9,43%)	8(25,81%)	0,091	4,008
	[60-80[25(47,17%)	13(41,94%)	0,642	0,216
	≥ 80	23(43,40%)	10(32,26%)	0,313	1,017
ALB (g/l)	< 35	22(41,51%)	21(67,74%)	0,02	5,387
	≥ 35	31(58,49%)	10(32,26%)	0,02	5,387
Zone de migration	α 2	1(1,89%)	1(3,23%)	1	0
	B	4(7,55%)	23(74,19%)	1,3 10⁻⁹	36,835
	Γ	48(90,57%)	7(22,58%)	1,2 10⁻⁹	37,042
[CM] (g/l)	< 8	14(26,42%)	10(32,26%)	0,567	0,327
	[8-20[16(30,19%)	7(22,58%)	0,616	0,259
	≥ 20	23(43,40%)	14(45,16%)	0,875	0,025
Hypogamma-globulinémie	Présente	49(92,45%)	28(90,32%)	0,733	0,116

8.2. Selon l'exploration des autres paramètres biologiques

Tableau 17 : Etude comparative des deux sous-populations de patients, MM à IgG vs MM à IgA selon les autres paramètres biologiques

		MM IgG N=53	MM IgA N=31	P	X ²
Calcémie (mg/l)	< 115	46 (86,79%)	24 (77,42%)	0,266	1,237
	≥ 115	7 (13,21%)	7 (22,58%)	0,419	0,654
Créat (mg/l)	< 20	44 (83,02%)	25 (80,65%)	0,784	0,075
	≥ 20	9 (16,98%)	6 (19,35%)	1	0
Hb (g/dL) N IgG=35 N IgA=17	< 8	15 (42,86%)	9 (52,94%)	0,698	0,15
	[8-10[7 (20%)	6 (35,29%)	0,398	0,728
	≥10	13 (37,14%)	2 (11,76%)	0,117	2,46
Plasmocytose (%)	< 20	16 (30,19%)	11 (35,48%)	0,616	0,251
	[20-50[25 (41,17%)	8 (25,81%)	0,089	2,901
	≥ 50	12 (22,64%)	12 (70,97%)	1,3 10⁻⁵	18,97
VS (mm/h) N IgG=35 N IgA=31	< 25	0	12 (38,71%)	1,8 10⁻⁴	14,059
	[25-100[7 (20%)	7 (22,58%)	1	0
	≥ 100	28 (80%)	12 (38,71%)	0,001	11,739

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 l'albumine, la plasmocytose, la VS et la zone de migration du composant monoclonal.

Une hyperalbuminémie est statistiquement liée au myélome à IgG avec un **P=0,02** (Odds ratio=1,81 et intervalle de confiance à 95% [1,04-3,17] alors qu'une hypoalbuminémie est associée au myélome à IgA avec un **P=0,02** (Odds ratio=0,61 et intervalle de confiance à 95% [0,41-0,92]).

Une plasmocytose élevée est statistiquement liée au myélome à IgA avec un **P=1,3 10⁻⁵** (Odds ratio=0,317 et intervalle de confiance à 95% [0,18-0,55]).

Une VS normale est statistiquement associée au myélome à IgA avec un **P=1,8 10⁻⁴** (Odds ratio=0) alors qu'une VS à 3 chiffres est associée au myélome à IgG avec un **P=0,001** (Odds ratio=6,33 et intervalle de confiance à 95% [1,87-22,36]).

On note également une différence significative en terme de zone de migration à l'EPP, avec une migration préférentielle des composants monoclonaux d'isotype IgA dans la zone des béta-globulines avec un **P=1,3 10⁻⁹** (Odds ratio=0,1 et un intervalle de confiance à 95% [0,004-0,27] et une migration des composants d'isotype IgG au niveau de la zone des gamma-globulines avec un **P=1,2 10⁻⁹**, (Odds ratio=4,011 et intervalle de confiance à 95% [2,08-7,74]).

Discussion

1. Comparaison des paramètres sociodémographiques

1.1. L'âge

Tableau 1 : Les résultats de différentes séries concernant l'âge.

Auteurs	Pays	Age moyen	Maximum de fréquence	<40 ans
Kyle 1975 [59]	USA	61.5 ans	60-69 ans : 39%	2%
Bataille 1988 [60]	France	65 ans	70-80 ans : 45%	1%
Koffi K.G 2000 [61]	Cote d'Ivoire	58 ans	60-70 ans : 44%	4%
Mrabet.R 2003 [62]	Algérie	63 ans	60-70 ans : 42%	15%
Notre série	Algérie	64 ans	60-70 ans : 36%	3.3%

Dans notre étude, l'âge moyen du diagnostic est de 64 ans. Cela semble être en accord avec les résultats de certaines études [60], [62].

Le pic de fréquence selon les tranches d'âge est 60-70ans dans notre étude, ce qui concorde avec plusieurs études [59], [61], [62]. Tout cela permet de conforter les données de la littérature selon lesquelles le MM est majoritairement une maladie de la personne âgée. L'âge avancé est un facteur de mauvais pronostic que le patient soit traité ou non. Ce n'est pas en rapport avec un problème de tolérance à la chimiothérapie [30].

Par ailleurs, une population jeune est décrite par d'autres études [61], [62] ; Dans notre étude, on a noté 3 cas de moins de 40 ans.

1.2. Le sexe

Tableau 2 : Les résultats de différentes séries concernant le sexe.

Auteurs	Pays	Hommes %	Femmes %	Sexe ratio
Kyle 1975 [59]	USA	61%	39%	1.5
Bataille 1988 [60]	France	51%	49%	1
Koffi K.G 2000 [61]	Cote d'Ivoire	56%	44%	1.3
Mrabet.R 2003 [62]	Algérie	63.2%	36.8%	1.72
Benyaich.I [63]	Maroc	61.2%	38.8%	1.57
Cherqui N 2014 [36]	Maroc	58.3%	41.7%	1.39
Notre série	Algérie	51.65%	48.35%	1.07

La prédominance masculine est décrite dans la plupart des études [59], [62], [36]. Dans notre série, nous n'avons constaté qu'une légère prédominance masculine soit 51.65% contre 48.35% chez la femme avec un sexe ratio de 1.07, ce qui est concordant avec les résultats de l'étude de Bataille [60].

2. Comparaison des résultats de l'EPP

2.1. La Protidémie

Tableau 3 : Variations de la protidémie selon les études.

Auteurs	Pays	Protidémie (g/l)		
			Nombre de cas	Pourcentage
Ben Abdeladhim [64]	Tunisie	<60	46	69 %
		[60-75[19	28 %
		≥75	12	3 %
Notre série	Algérie	<60	13	14.28 %
		[60-80[43	47.26 %
		≥80	35	38.46 %

D'après l'analyse des résultats, on remarque que la plupart de nos patients ont un TP normal, donc un taux de protide normal n'élimine pas le diagnostic d'un myélome. On note également, que 38.46% des patients présentent une hyperprotidémie qui est fortement corrélée à la concentration du composant monoclonal.

L'hypoprotidémie a été enregistrée dans l'étude de Ben Abdeladhim chez 69% et dans notre étude chez 14.28 % des patients, ce qui pourrait être expliqué par l'exclusion, de notre étude, des cas de myélome à chaînes légères et les myélomes non sécrétants.

La littérature donne comme explication aux hypoprotidémies une protéinurie massive due à l'insuffisance rénale [47].

2.2. L'albuminémie

Tableau 4 : Fréquences de l'hypoalbuminémie selon les auteurs.

Auteurs	Pays	Hypoalbuminémie
Gaougaou [65]	Maroc	49 %
Bouatay [66]	Tunisie	87 %
Notre série	Algérie	50.54 %

L'hypoalbuminémie est retrouvée chez 50.54% des patients, ce qui concorde avec les résultats de l'étude de Gaougaou. Elle pourrait être expliquée par l'action sur le foie de l'II-6 produite par les plasmocytes malins.

2.3. L'immunotypage

Tableau 5 : Fréquences des différents types d'immunoglobulines monoclonales selon les auteurs.

Auteurs	Pays	IgG	IgA	IgM	Chaines légères
Kyle [59]	USA	59%	23%	-	17%
Bataille [60]	France	51.5%	28%	-	20.5%
Poncet [67]	France	59%	33%	-	10%
Mrabet.R [62]	Algérie	59%	23%	-	18%
Gaougaou [65]	Maroc	65%	20%	-	20%
Bouatay [66]	Tunisie	61.8%	29.4%	-	5.9%
Notre série	Algérie	58.24%	34.06%	5.49%	2.18%

D'après les résultats de l'immunofixation, le composant le plus fréquent est l'IgG(58.24%), suivi de l'IgA (34.06%). Ces résultats concordent avec la littérature.

On a noté également 5 cas de myélome à IgM.

2.4. La zone de migration des CM

Tableau 6 : Etude comparative des zones de migration du CM par rapport aux différentes séries.

Auteurs	Pays	Gamma	Beta	Alpha 2
Kyle [59]	USA	53%	21%	1%
Ben Abdeladhim [64]	Tunisie	65.8%	8%	1.7%
Notre série	Algérie	68.13%	29.67%	2.2%

Conformément à la littérature, notre série montre que la plupart des composants migrent dans la région des γ -globulines, ceci peut être expliqué par le fait que la majorité des composants monoclonaux sont d'isotype IgG. Par ailleurs, 29.67% de nos patients présentent des CM migrant dans la zone des β -protéines, dont la majorité sont des composants d'isotype IgA.

2.5. L'hypogammaglobulinémie

Dans notre étude, l'hypogammaglobulinémie est présente chez environ 91 % des patients, elle peut être expliquée par l'inhibition des clones normaux par les clones plasmocytaires malins avec déficit de l'immunité humorale. L'hypogammaglobulinémie a pour conséquence l'augmentation du risque infectieux qui demeure la première cause de décès chez les patients atteints de MM [38 ; 46].

3. Comparaison des résultats biologiques

3.1. La calcémie

Tableau 7 : Variations de la calcémie au cours du MM selon les auteurs.

Auteurs	Pays	Calcémie (mg/l)	Pourcentage %
Bataille.R [60]	France	<80	2.2 %
		[80-105[57.8 %
		[105-120[27 %
		≥ 120	13 %
Benyaich.I [63]	Maroc	<105	53.3 %
		[105-120[23.3 %
		≥ 120	23.3 %
El Mezouar [30]	Maroc	<105	85.2 %
		[105-120[5.55 %
		≥ 120	9.25 %
Notre série	Algérie	<115	84.62 %
		≥ 115	15.38 %

Dans notre étude, l'hypercalcémie est retrouvée chez 15.38 % ce qui concorde avec l'étude d'El Mezouar. Elle pourrait être expliquée par l'hyper résorption ostéoclastique [30].

3.2. La créatininémie

Tableau 8 : Variations de la créatininémie selon les auteurs.

Auteurs	Pays	Créatininémie (mg/l)	Pourcentage %
Bataille.R [60]	France	<20	63.5 %
		≥20	36.5 %
Kyle [59]	USA	<20	67 %
		≥20	33 %
Benyaich.I [63]	Maroc	<20	63.26 %
		≥20	36.7 %
Notre série	Algérie	<20	80.22 %
		≥20	19.78 %

Dans notre étude, l'atteinte rénale est présente chez 20% des patients, taux bas par rapport aux résultats de la littérature, ce qui pourrait s'expliquer par le fait que les résultats de notre étude ont été pris au moment du diagnostic de la maladie avant qu'une IR ne s'installe.

3.3. La vitesse de sédimentation

Tableau 9 : Variations de la vitesse de sédimentation à la première heure selon les auteurs.

Auteurs	Pays	VS à la première heure (mm/h)			Total des cas
		VS	Nombre de cas	Pourcentage	
Kyle 1975 [59]	USA	[10-50[201	34 %	841
		[50-100[320	38 %	
		≥100	32	38 %	
Ben Abdeladhim 1988 [64]	Tunisie	[9-50]	16	13 %	113
		[51-100]	19	17 %	
		[101-150]	54	49 %	
		≥150	23	21 %	
Mrabet.R 2003 [62]	Algérie	<100	-	63 %	852
		≥100	-	27 %	
Notre série	Algérie	[10-50[16	23.54 %	68
		[50-100[12	17.64 %	
		≥100	40	58.82 %	

Dans notre étude la VS à la première heure est accélérée chez la plupart des patients et elle est de 3 chiffres chez 58,82% des cas.

Ces résultats concordent avec les autres études, la VS est supérieure à 60 mm chez 70% des patients (38), elle est accélérée dans 73 à 85 % des cas [68], [69] et elle peut atteindre 92 % comme dans la série de Chkir et al [68].

3.4. La plasmocytose

Auteurs	Pays	Plasmocytose %	Pourcentage
H.Makni [69]	Tunisie	<10	0 %
		[10-30[55 %
		[30-60[30 %
		≥60	15 %
		Non faite	-
Boukhari [70]	Maroc	<10	17 %
		[10-30[26 %
		[30-60[49 %
		≥60	
		Non faite	4 %
Koffi K.G [61]	Cote d'Ivoire	<10	8 %
		[10-30[50 %
		[30-60[42 %
		≥60	
		Non faite	-
Notre série	Algérie	<10	0 %
		[10-30[49.45 %
		[30-60[34.06 %
		≥60	16.49 %

Dans tous les cas que nous avons étudiés, la plasmocytose est supérieure à 10%, ce qui concorde avec l'étude de Makni.

3.5. L'hémoglobine

Selon les résultats obtenus dans notre étude, on constate qu'environ 75% 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 [71].

4. Etude comparative des résultats des corrélations entre les différents paramètres

La prolifération plasmocytaire lors du MM induit un désordre de différents paramètres biologiques dont la calcémie, l'albuminémie, la créatininémie...etc C'est cela qui nous a conduit à corrélér, dans notre étude, la plasmocytose et ces paramètres qui peuvent représenter des facteurs de mauvais pronostic permettant de prédire la survie individuelle des patients [72].

Il existe une corrélation entre la masse tumorale et le taux de β -2 microglobuline qui est d'autant plus élevé que la masse tumorale est importante [72]. Cependant, nous ne disposons pas dans notre étude des résultats du dosage de la β 2M.

Nous n'avons pas trouvé de corrélation entre la prolifération plasmocytaire et le taux de créatinine, cela pourrait s'expliquer par le fait que nous avons recueilli les taux de créatininémie enregistrés lors des premiers bilans effectués aux patients au CHU de Tizi Ouzou, l'IR ayant été absente ou à son premier stade.

De même, 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 corrélerent de manière imparfaite et qu'il faut prendre en compte la demi-vie des Ig, ainsi que le taux de sécrétion des plasmocytes. Or il est bien montré que ce taux varie avec le degré de différenciation, et que la capacité sécrétoire des plasmocytes diminue au fil de l'évolution de la maladie [72]. Par ailleurs, cette concentration du CM est corrélée avec le taux de protides avec un coefficient de corrélation $r=0,8$.

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 mégacaryocytopoïèse[72]. Ainsi l'anémie résulte principalement d'un étouffement médullaire liée à l'infiltration de la moelle osseuse par des cellules plasmocytaires malignes et de la diminution de la sécrétion de l'érythropoïétine (EPO) consécutive à une insuffisance rénale [71].

Dès les premières études analysant l'hétérogénéité pronostique dans le MM, l'étendue des lésions osseuses est apparue comme un facteur pronostique prépondérant [73]. Ce facteur est difficile à analyser étant donnée la subjectivité de l'interprétation des radiographies osseuses et le fait que ces dernières n'évaluent pas l'ensemble du squelette [72]. L'hypercalcémie fait partie des paramètres évalués, elle reflète en partie l'activation ostéoclastique. Dans l'étude que nous avons réalisée, nous n'avons pas noté une corrélation significative entre la plasmocytose et la calcémie et, ce qui concorde avec les données de la littérature [72]. Cela pourrait s'expliquer par l'existence d'autres facteurs, que nous n'avons pas inclus dans notre étude, et qui influenceraient la résorption osseuse comme les pyridolines urinaires dont les taux élevés sont associés à un pronostic plus sombre mais là encore sans significativité majeure [74], et l'ostéoprotégérine sérique [75] qui a pour rôle physiologique essentiel l'inhibition de l'activation ostéoclastique induite par le système RANK/RANKL [72].

Le taux sérique d'albumine est également corrélé à la survie. Les taux bas étant associés à une survie plus courte [76]. Dans les résultats que nous avons obtenus, il n'y a pas de corrélation entre la plasmocytose et l'hypoalbuminémie. La littérature avance que l'impact pronostique n'est réellement apparent que chez les patients présentant un taux très abaissé d'albumine, en pratique inférieur à 30 mg/l [72].

5. Comparaison des MM IgA vs IgG

Des études ont démontré que dans le myélome multiple, la classe d'Ig la plus fréquente est l'IgG suivie par l'IgA, le myélome à IgA est différent du myélome à IgG en termes des caractéristiques de la maladie [77], [78], [79].

Les résultats d'une étude internationale portant sur 2375 myélomes à IgA et 5894 myélomes à IgG, montrent une médiane de survie de 40 mois chez les patients à IgA et de 49 mois chez les patients à IgG, la cause de cette différence n'a pas été élucidée [80]. Une forte incidence de l'hypercalcémie dans le MM à IgA (45% vs 28% dans le MM à IgG) avec un $P=0,001$ [81].

L'étude de Sirohi a rapporté qu'une hypercalcémie, un taux élevé de $\beta 2M$, une anémie et une thrombopénie sont liés au myélome à IgA [79].

Une étude effectuée sur 71 patients a rapporté que la masse tumorale est similaire entre les deux sous populations de myélome multiple [73] alors que dans notre étude on a constaté qu'une plasmocytose élevée est associée au myélome à IgA.

Une hyperviscosité est plus prononcée dans le myélome à IgA que dans le MM à IgG, cela pourrait s'expliquer par la structure des IgA qui peuvent se présenter sous forme de monomères, dimères ou polymères [82].

On a constaté dans notre étude qu'un taux faible d'albumine (<35g/l) est associé aux myélomes à Ig A, alors qu'un taux élevé (≥ 35 g/l) est associé aux myélomes à Ig G. De plus une vitesse de sédimentation normale est associée au myélome à IgA alors qu'une VS à 3 chiffres est associée au myélome à IgG.

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

6. Les limites de l'étude

Le manque d'information pour un grand nombre de patients, de même que la perte de certains dossiers anciens, nous a obligé à les soustraire de la cohorte.

Notre étude est limitée à l'exploration du sérum. Par manque de réactifs, nous n'avons pas pu effectuer l'analyse des urines, à la recherche de la protéinurie de Bence Jones, qui permet d'établir le diagnostic du myélome à chaînes légères.

Devant l'impossibilité d'effectuer cette analyse des urines, nous avons exclu de notre étude, même les cas de myélome non sécrétant, qui se traduisent à l'EPP sérique par une hypogammaglobulinémie, et dont la certitude diagnostique est établie devant l'absence d'un composant monoclonal urinaire.

La technique d'immunotypage utilisée dans cette étude, présente un inconvénient majeur : elle ne nous permet pas de typer les composants monoclonaux d'isotype IgD et IgE (les antisérums spécifiques de ces isotypes ne sont pas commercialisés pour les techniques capillaires).

Pour toutes ces raisons, le nombre de patients répertoriés durant la période d'étude nous semble sous-estimé.

Conclusion
Générale

Conclusion générale

Cette étude a été l'occasion d'exploiter des données biologiques, épidémiologiques et biochimiques du MM, recueillies pendant une période de 8 mois, par le laboratoire de biochimie du CHU de TIZI OUZOU, et de les comparer avec les résultats de nombreuses autres études menées dans le même cadre que la nôtre.

Ainsi les résultats de notre travail, mené sur une cohorte de 91 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 (inférieurs à 40ans). 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 on a enregistré un nombre important de patients de sexe féminin.

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 on a individualisé une population de patients atteints de myélome multiple dont le composant monoclonal est d'isotype Ig A, qui serait de mauvais pronostic. Pour conforter ce résultat, l'analyse des données clinico-biologiques et évolutives de ces patients ainsi que le dosage de la β 2-microglobuline et les CLL semble être nécessaire.

Références bibliographiques

Références bibliographiques

- [1]. Burmester GR, Pezzuto A. Atlas de poche Immunologie Bases, analyses biologiques, pathologies. 2nd ed. Paris: Flammarion Médecine-Sciences; 2000.
 - [2]. Marieb EN. ANATOMIE ET PHYSIOLOGIE HUMAINES. 4th ed. Paris, Bruxelles: Editions du Renouveau pédagogique; 1999.
 - [3]. Ohresser A. Détection d'un pic monoclonal à l'électrophorèse: examens complémentaires et suivi biologique. Informations biologiques Laboratoire de la Primaube. 1999 Avr.
 - [4] Pole ABDOMEN-HEMATO-CANCERO. Université de Rennes. [Online]. Rennes; 2005 [cited 2016 Juin 3. Available from: https://facmed.univ-rennes1.fr/wkf/stock/RENNES20100412031405foulonGammopathies_monoclonales.pdf
 - [5]. Rivier D. Chaines légères libres d'immunoglobulines et gammopathies: Utilité du dosage dans le sérum. Forum Med Suisse. 2012: p. 584-592.
 - [6]. Abbas AK, Lichtman AH. Les bases de l'immunologie fondamentale et clinique. 3rd ed. Issy-les-Moulineaux: Elsevier Masson; 2009.
 - [7]. Pham BN, Fermand JP, Daunizeau A, Intrator L, Bienvenu J, Preud'homme JL. IMMUNOGLOBULINES MONOCLONALES. Cahier de Formation Biologie médicale. 2003.
 - [8]. COFER Collège Français des Enseignants en Rhumatologie. Item 126 : Immunoglobuline monoclonale. 2010-2011.
 - [9]. Lefebvre O. PRISE EN CHARGE D'UNE DECOUVERTE D'UNE GAMMAPATHIE MONOCLONALE EN VILLE PAR LE MEDECIN GENERALISTE [Thèse de doctorat en médecine] Paris : Université Pierre et Marie Curie; 2013.
 - [10] . Quevauvilliers J, Somogyi A, Fingerhut A. DICTIONNAIRE MEDICAL avec atlas anatomique. 6th ed. Issy-les-Moulineaux: Elsevier Masson; 2009.
 - [11] . Kyle RA, Rajkumar SV. Criteria for diagnosis, Staging, risk stratification and response assessment of multiple myeloma. Leukemia. 2009: p. 3-9.
 - [12] . Vekemans MC, Caers J, Doyen C, Michaux L. GAMMAPATHIES MONOCLONALES DE SIGNIFICATION INDETERMINEE. Louvain Medical. 2013: p. 51-62.
-

Références bibliographiques

- [13] . Janvier M. Immunoglobuline monoclonale et myélome. Devenir et suivi des immunoglobulines monoclonales, nouveaux aspects diagnostiques et thérapeutiques du myélome Monoclonal gammopathy. New tools and new drugs for diagnosis and treatment in myeloma. Revue du Rhumatisme. 2008 Mar 28; p. 358-361.
- [14] . Harousseau JL. Myélome multiple. In Encycl Méd Chir; AKOS Encyclopédie Pratique de Médecine. Paris: Elsevier; 1998.
- [15] . Biomnis. CHAINES LEGERES D'IMMUNOGLOBULINES LIBRES OU "PROTEINES DE BENICE-JONES". PRECIS DE BIOPATHOLOGIE REVUE MEDICALE SPECIALISEE. 2011: p. 3.
- [16] . Otjacques E, Bindsfeld M, Beguin Y, Noel A, Cataldo D, Caers J. Aspects biologiques de l'angioenèse dans le myélome multiple. Oncohématologie. 2013: p. 1-7.
- [17] . COFER, Collège Français des Enseignants en Rhumatologie. Cofer. [Online].: Université Médicale Virtuelle Francophone; 2010-2011 [cited 2016 Mar 22. Available from: <http://www.lecofer.org/index.php?rub=2cycle&ssrub=items>.
- [18] . Société Canadienne du Cancer. Myélome multiple : Comprendre le diagnostic. Le cancer : une lutte à finir. 2008.
- [19] . Stucki TD. MANIFESTATIONS BUCCALES DU MYELOME MULTIPLE [Thèse de Chirurgie Dentaire] Genève: Faculté de Médecine; 2004.
- [20] . Cairoli A, Duchosal AM. Myélome multiple: diagnostic et perspectives thérapeutiques. Forum Med Suisse. 2013 Sept 18;(38): p. 746-751.
- [21] . Stoppa AM, Laffage M, Blaise D. Myélome multiple des os (166) Marseille : Faculté de Médecine; 2011.
- [22] . Bideault de l'Isle L, Colavolpe N, Busuioc M, Loundou A, Costello R, Auquier P, et al. INTERET DE L'IRM CORPS COMPLET DANS LA PRISE EN CHARGE DU MYELOME. [Online]. Marseille (CHU Marseille) [cited 2016 Juin 3. Available from: <http://pe.sfrnet.org/Data/ModuleConsultationPoster/Pdf/2008/1/88559547-2ddf-4ba5-a670-3f8a02b8c734.pdf>.
-

Références bibliographiques

- [23] . Durie BG. Revue de la maladie et des options thérapeutiques Myélome Multiple Cancer de la moelle osseuse. International Myeloma Foundation. 2011-2012.
- [24] . Lambert F, Iriate Ortabe J, Noel H, Marbaix E, Reychler H. Plasmocytome isolé. Considérations diagnostiques et attitude pratique à propos d'un cas à localisation mandibulaire. Rev Stomato Chir Maxillofac. 1993; p. 348-53.
- [25] . Cotran RC, Kumar V, Collins T. Pathological Basis of Disease. 6th ed. Saunders WB, editor. Philadelphia; 1999.
- [26] . Gozy M, Antoine EC, Auclerc G, Nizri D, Khayat D. Épidémiologie et cancer. In Encyclopédie Médico-Chirurgicale, AKOS Encyclopédie Pratique de Médecine. Paris: Elsevier; 1998.
- [27] . Sutton L, Binet JL, Maloum K. Leucémie lymphoïde chronique : quand l'évoquer, comment l'affirmer ? In Encycl Méd Chir, AKOS Encyclopédie Pratique de Médecine. Paris: Elsevier; 1998.
- [28] . Chanson C. LES MALADIES PROFESSIONNELLES HORS TABLEAUX : ÉTUDE ÉPIDÉMIOLOGIQUE RÉTROSPECTIVE (2005-2011) AUPRÈS DES COMITÉS RÉGIONAUX DE RECONNAISSANCE DES MALADIES PROFESSIONNELLES (CRRMP) LORRAINS [Thèse] Lorraine : Faculté de Médecine de Nancy; 2013.
- [29] . Morlon L. Intérêt de l'immunophénotypage plasmocytaire dans le myélome multiple [Thèse] Nancy : Université Henri Pointcare; 2010.
- [30] . El Mezouar I. MYELOME MULTIPLE (A propos de 58 cas) [Thèse] Fès : Université Sidi Mohammed Ben Abdellah; 2010.
- [31] . Cathébras P. Asthénie. In Encycl Méd Chir, Encyclopédie Pratique de Médecine. Paris: Elsevier; 1998.
- [32] . HAS Haute Autorité de Santé et Institut du Cancer. Tumeur maligne, affection maligne du tissu lymphatique ou hématopoïétique Myélome multiple. Guide Affections de longue durée. 2010 Déc.
-

Références bibliographiques

- [33] . Léger JM, Chassande B, Bombelli F, Viala K, Musset L, Neil J. Académie Nationale de Médecine. [Online].; 2009 [cited 2016 Mars 27. Available from: <http://www.academie-medecine.fr/publication100036025/>.
- [34] . Faculté de médecine Pierre et Marie Curie. Hématologie DCEM 3 Polycopié national Paris; 2006.
- [35] . Bordessoule D. Certificat d'hématologie Objectif ECN: N° 166 MYELOME MULTIPLE; 2013.
- [36] . Cherqui N. Profil clinique et paraclinique du myélome multiple en médecine interne. Etude descriptive et analytique à propos de 139 cas [Mémoire de spécialité en Médecine, option Médecine Interne] Fès : Faculté de Médecine et de Pharmacie, Université Sidi Mohammed Ben Abdellah; 2014.
- [37] . Taki Imrani H. REGULATION DU CYCLE CELLULAIRE ET HEMOPATHIES MALIGNES : LE MYELOME MULTIPLE COMME MODELE [Thèse] Maroc; 2013.
- [38] . Touaoussa A. Aspect clinicobiologique et évolutif du myélome multiple Une étude au service de laboratoire d'hématologie [Mémoire] Fès : Université Sii Mohammed Ben Abdellah; 2015.
- [39] . Colombat P, Delmer A. Université de Rennes. [Online]. [cited 2016. Available from: http://www.med.univ-rennes1.fr/etud/hemato-cancero/myelome_multiple_des_os.htm.
- [40] . Pottier V. Etude du myélome multiple au travers de l'imagerie médicale.[Thèse] Bordeaux : U.F.R des sciences pharmaceutiques; 2014.
- [41] . Burattini V. DEPISTAGE D'UNE IMMUNOGLOBULINE MONOCLONALE A L'OCCASION D'UN DON DE SANG A PROPOS DE 127 DOSSIERS POUR LA PERIODE DE 1992-2002 Nancy : Université Henri Poincaré; 2005.
- [42] . Sadouke K. Les IM : Etude épidémiologique, biochimique et étiologique d'une cohorte de 214 cas. [Online]. [cited 2016 Mai 19. Available from: <http://docplayer.fr/685269-Les-im-etude-epidemiologique-biochimique-et-etiological-d-une-cohorte-de-214cas.html>.
-

Références bibliographiques

- [43] . Low E. Myélome multiple Guide essentiel pour les patients, leurs familles et leurs amis. MYELOMA EURONET. 2010 Avr.
- [44] . certificat d'hématologie université de limoges; 2013.
- [45] . IMGW. Criteria for the classification of monoclonal gammopathies, multiple myeloma and related disorders: a report of the International Myeloma Working Group. Br J Haematol. 2003: p. 3412–20.
- [46] . Manier S, Leleu X. diagnostic clinique et perspective de traitement. Recommandations de l'International Myeloma Working Group (IMWG) ; Multiple myeloma: Clinical diagnosis and prospect of treatment. Recommendations of the International Myeloma Working Group (IMWG). Immuno-analyse & Biologie Spécialisée. 2011 Juin: p. 125-136.
- [47] . Gueye N. MYELOME MULTIPLE ASPECTS CLINIQUES ET EVOLUTIFS (A propos de observations colligées à la Clinique Medicale I CHU Aristide Le Dantec) [Thèse] Dakar: Université Cheikh Anta Diop; 2011.
- [48] . Mathieu O, de Bazelaire C, Uzunhan Y, Zagdanski AM, Nahon V, de Kerviler E, et al. MYELOME ET PLASMOCYTOME Aspects radiologiques des localisations extra-osseuses Expériences de l'hopital Saint Louis et revue de la littérature..
- [49] . Facon T, Yacoub-Agha I, Leleu X. Myélome multiple. In Encycl Méd Chir. Paris: Editions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS; 2003. p. 15.
- [50] . Decaux O. RECHERCHE DE MARQUEURS MOLECULAIRES PREDICTIFS DANS LE MYELOME MULTIPLE [Thèse] Nantes : Faculté de Médecine; 2009.
- [51] . Attal M, Babameeur S, Boisseau M, Botreau Y, Brousset P, Canonge JM, et al. Hématologie Traitement de Myélome Multiple. Oncomic Référentiel Régional de Prise en Charge. 2011.
- [52] . Société française d'hématologie. SFH Société Française d'Hématologie. [Online].; 2009. Available from: <http://sfh.hematologie.net/pages/?page=6>.
- [53] . Durie BG, Harousseau JL, Miguel JS, al e. International uniform response criteria for multiple myeloma. Leukemia. 2006: p. 1467-73.
-

Références bibliographiques

- [54] . Le Carrer D, Bach-Ngohou K. L'électrophorèse capillaire automatisée en biologie clinique. SPECTRA BIOLOGIE. 2005 Juin.
- [55] . International Myeloma Foundation. Comprendre L'électrophorèse des protéines. International Myeloma Foundation. 2011.
- [56] . MemoBio. [Online].; 2013 [cited 2016 Mai 22. Available from: http://www.memobio.fr/html/immu/im_el_gmo.html.
- [57] . Le Bricon T. Identification et dosage des protéines urinaires au laboratoire d'analyses. 2002: p. 525-540.
- [58] . Szymanowicz A, Neyron MJ, Denis I. Proposition de textes interprétatifs prêts à l'emploi pour l'électrophorèse des protéines urinaires. Spectra Biol. 2006: p. 41-51.
- [59] . Kyle RA. Multiple myeloma: review of 869 cases. Mayo Clin Proc. 1975 Jan: p. 29-40.
- [60] . 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.
- [61] . 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.
- [62] . Mrabet R. Myélome multiple Etude rétrospective sur 12 ans des aspects épidémiologiques (1992-2003) en Algérie.
63. . Benyaich I. MYELOME MULTIPLE: ETUDE CLINIQUE (A PROPOS DE 98 CAS) [Thèse de Médecine N°151] Rabat : Faculté de Médecine et de Pharmacie; 2001.
- [64] . Ben Abdeladhim A, Aissaoui B, Ben Othman T. Myélome multiple. Données étiologiques générales (68 cas). Anomalies protidiques sériques et/ou urinaires (67 cas). La Tunisie Médicale. 1989 Oct: p. 607-12.
-

Références bibliographiques

- [65] . Gaougaou N, Bahri I, Quessar A, Benchekroun S, El Bakkouri J, Ryad M, et al. Epidemiological, Clinical, Biological, and Pognostic Presentation of Multiple Myelome in Casablanca (Morocco). *Journal africain du cancer*. 2014: p. 159-165.
- [66] . Bouatay A, Hizema S, Ben Youssef Y, Sayara F, Brahama N, Khélif B, et al. Myélome multiple: aspect clinique, diagnostic biologique et pronostic; Multiple myeloma: Clinical aspect, biological diagnostis and prognosis. *Immuno-analyse et biologie spécialisée*. 2013: p. 30-35.
- [67] . Poncet JC, Toussirot E. Particularités du myélome à Ig D. *La Revue du Rhumatisme*. 1997: p. 483-87.
- [68] . Chkir S, Ezzeddine M, Baklouti S. Le myélome multiple: à propos de 25 cas. *Ann Gerontol*. 2010: p. 41-44.
- [69] . Makni H, Gargouri J, Frikha M, Fakhfah F. Analyse cytologique et immunochimique de 40 cas de myélome multiple. *Tunis Med*. 1994: p. 707-12.
- [70] . Boukhari I. Le myélome mutiple en médecine interne (83 cas) [Thèse de médecine, N° 130] Rabat : Faculté de Médecine et de Pharmacie; 1994.
71. . Bladé J, Rosinol L. Renal hematologic and infectious complications in multiple myeloma. *Best Pract Res Clini Haematol*. 2005: p. 634-52.
72. . 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.
- [73] . Durie BG, Salmon SE. A CLINICAL STAGING SYSTEM FOR MULTIPLE MYELOMA Correlation of Measured Myeloma Cell Mass with Presenting Clinical Features, Response to Treatment and Survival. *Cancer*. 1975: p. 842-54.
- [74] . Hernandez JM, Suquia B, Queizan JA, al e. Bone remodeling markers are useful in the management of monoclonal gammopathy. *Hematol*. 2004: p. 480-8.
- [75] . Seidel C, Hjertner O, Abildgaard N, Group ftNMS. Serum osteoprotegerin levels are reduced in patients with multiple myeloma with lytic bone disease. *Blood*. 2001: p. 2269-71.
-

Références bibliographiques

- [76] . Bataille R, Durie BG, Grenier J, Sany J. Prognostic factors and staging in multiple myeloma: a reappraisal. *J Clin Oncol*. 1986: p. 80-87.
- [77] . Jacobson JN, Hussein MA, Barlogie B, al e. A new staging system for multiple myeloma patients based on the SouthWest Oncology Group (SWOG) experience. *BrJ Haematol*. 2003: p. 441-450.
- [78] . Pasqualetti P, Colantonio D, Collacciani A, Casal R, Natali G. Classification and prognostic evaluation in multiple myeloma : a retrospective study of relationship of survivals and responses to chemotherapy to immunological types, 20 single prognostic factors, 15 clinical staging systems, and 6 morphological classification. *Panminerva Medica*. 1991: p. 94-111.
- [79] . 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.
- [80] . Greipp PR, San Miguel J, Durie BG, al e. International Staging System for multiple myeloma. *J Clin Oncol*. 2005: p. 3412-3420.
- [81] . Drayson M, Begum G, Basu S, Makkuni S, Dunn J, Barth N, et al. Effects of paraprotein heavy and light chain types and free light chain load on survival in myeloma : an analysis of patients receiving conventional-dose chemotherapy in Medical Research Council UK multiple myeloma trials. *Blood*. 2006 Sep: p. 2013-19.
- [82] . Preston FE. Antibody-mediated tissue damage Hyperviscosity and other complications of paraproteinaemia. *J Clin Path*. 1979: p. 85-89.
-

Annexes

Annexe I : L'électrophorèse capillaire

I. Généralités

L'électrophorèse capillaire est une technique d'électrophorèse conduite dans une veine liquide, contenue dans un tube capillaire de faible diamètre, de 10 à 200 μm .

La géométrie des systèmes utilisés autorise des tensions très élevées (quelques dizaines de kilovolts), qui réduisent considérablement le temps de migration. En même temps, les pertes de résolution par diffusion ou convection sont particulièrement réduites.

L'électrophorèse capillaire est applicable à la séparation de très nombreux types de molécules, des plus petites (ions, acides aminés, peptides de synthèse ou médicaments), jusqu'aux plus grosses (macromolécules complexes telles que protéines ou des acides nucléiques).

L'électrophorèse capillaire présente de nombreux avantages sur les méthodes classiques :

- Simplicité d'utilisation ;
- Séparation très rapide ;
- Séparation, identification et quantification en une seule étape ;
- Très faible volume d'échantillon ;
- Excellent refroidissement qui limite l'effet Joule ;
- Haute résolution ;
- Faible coût de fonctionnement.

En revanche, l'investissement dans un système d'électrophorèse capillaire est relativement important.

II. Instrumentation

L'appareillage est constitué d'un générateur de haute tension, d'un système d'injection des échantillons à analyser, d'un capillaire dont les deux extrémités sont en contact avec le tampon, et d'un dispositif de détection à travers le capillaire. Les différentes étapes de l'analyse sont contrôlées par un ordinateur.

II.1 Le générateur

Le plus souvent, les séparations sont faites à tension constante, à des valeurs pouvant atteindre 30 kV. Les courants peuvent atteindre 100 à 200 mA. La programmation du générateur permet d'effectuer des paliers, contrôlés en temps et en tension.

II.2 Les capillaires

Les capillaires ont des diamètres internes de l'ordre de 20 à 100 μm et des longueurs variant de quelques centimètres jusqu'à un mètre. Les deux extrémités des capillaires plongent dans des récipients contenant le tampon.

La composition des tubes capillaires, souvent faits de silice fondue, rend possible la détection directe des molécules à travers le tube par absorption lumineuse.

La paroi interne des tubes peut être traitée pour diminuer l'adsorption de certaines molécules telles que des ions ou des protéines.

II.3 Le système d'injection

Les volumes d'échantillon injectés dans un capillaire sont de l'ordre de quelques nanolitres.

Il est nécessaire d'automatiser l'injection pour obtenir une reproductibilité satisfaisante dans le maniement d'aussi faibles volumes. On dispose de systèmes mécaniques par pression ou par dépression pendant un temps déterminé (les plus utilisés), ou de systèmes d'électro-injection par application d'une tension entre l'échantillon et le tube pendant une durée définie.

II.4 Le dispositif de détection

Le mode de détection de loin le plus fréquent est l'absorption lumineuse, en lumière ultraviolette ou en fluorescence. La mesure est effectuée à travers le capillaire, au fur et à mesure que les molécules se déplacent vers son extrémité.

D'autres modes de détection sont utilisés de façon plutôt expérimentale : la fluorimétrie par excitation au laser, la conductimétrie, la réfractométrie ou encore, l'électrochimie qui procure une très grande sensibilité.

III. Application à la séparation des protéines du sérum

L'électrophorèse des protéines du sérum est une technique utilisée quotidiennement dans les laboratoires, d'une part pour évaluer la répartition des protéines, mais surtout, pour mettre en évidence un composant monoclonal.

Deux systèmes d'électrophorèse capillaire sont actuellement commercialisés pour répondre aux besoins de la biologie médicale : le Paragon CZE 2000 (Beckman Coulter), et le système Capillarys (Sebia) dont le principe est celui de l'électrophorèse de zone. Plusieurs capillaires en silice sont installés en parallèle pour une productivité accrue. Les protéines sont séparées sous une tension de 9 000 volts en quelques minutes, en fonction de leur taille. Le courant d'électroosmose entraîne toutes les molécules vers l'extrémité cathodique du capillaire, où se trouve un détecteur qui mesure leur absorbance à 214 nm.

La technique permet d'identifier une dizaine de protéines avec une très bonne séparation des fractions β_1 , qui contient la transferrine, et β_2 où se situe le complément C3.

L'orosomucoïde est beaucoup mieux détecté qu'avec les techniques utilisant des colorants, ce qui donne un pic d' $\alpha 1$ -globulines nettement plus important.

La reproductibilité des mesures est meilleure que celle des techniques classiques ; on observe par exemple des CV de l'ordre de 0,5 % pour l'albumine en électrophorèse capillaire, contre 2 à 3 % pour les techniques habituelles.

En revanche, la limite de détection de l'ordre de 500 mg/L est sensiblement moins bonne que pour les techniques classiques où il n'est pas exceptionnel d'observer des bandes correspondant à 200 mg/L voire 150 mg/L de protéines.

IV. Interprétation des résultats

La séparation des protéines sériques par électrophorèse capillaire comporte 6 zones dont les valeurs normales ont été établies par le fournisseur : albumine, $\alpha 1$, $\alpha 2$, $\beta 1$, $\beta 2$, et γ -globulines. En raison du fort courant d'electroendosmose, le sens de migration des fractions protéiques est inverse par rapport au gel d'agarose. L'injection se fait à l'anode, la détection UV à la cathode et les γ -globulines sont la première fraction détectée.

Pour le biologiste, l'interprétation des traces ne pose pas de problème majeur après un rapide apprentissage. Un élément déstabilisant au départ est toutefois l'absence de support, les gels d'agarose permettant en effet un contrôle visuel de cohérence avec le tracé (notamment en cas de bandes monoclonales), ce qui n'est plus possible en électrophorèse capillaire. Pour le clinicien, un élément rassurant est la grande similitude du tracé par rapport à celui obtenu par intégration des gels d'agarose séparant également les zones $\beta 1$ et $\beta 2$. Si l'interprétation d'un trace d'électrophorèse capillaire des protéines est très proche de celle du tracé obtenu après intégration d'un gel d'agarose, quelques particularités propres à chacune des six zones analysées doivent toutefois être connues par le biologiste, comme certaines interférences analytiques spécifiques à l'électrophorèse capillaire.

Annexe II : Immunotypage par immunosoustraction

L'électrophorèse des protéines de l'urine ou du sérum humains est une analyse très utile en laboratoire d'analyses cliniques pour rechercher les modifications du profil protéique. Parallèlement aux techniques d'électrophorèse sur différents supports, dont le gel d'agarose, la technique d'électrophorèse capillaire a été développée car elle offre l'avantage d'une automatisation complète de l'analyse, de séparations rapides et d'une bonne résolution. Elle se définit comme une technique de séparation électrocinétique effectuée dans un tube de diamètre interne inférieur à 100 µm rempli d'un tampon composé d'électrolytes. Par de nombreux aspects, elle se présente comme un intermédiaire entre l'électrophorèse classique de zone sur support et la chromatographie liquide.

Le système CAPILLARYS utilise le principe de l'électrophorèse capillaire en solution libre, qui représente la forme la plus courante de l'électrophorèse capillaire. Il permet la séparation de molécules chargées en fonction de leur mobilité électrophorétique propre dans un tampon de pH donné, et, selon le pH de l'électrolyte, d'un flux électro-osmotique plus ou moins important.

Les immunoglobulines monoclonales, marqueurs des gammopathies, sont détectées lors de l'électrophorèse des protéines. En électrophorèse capillaire, elles se présentent sous forme de pics anormaux situés essentiellement dans les zones bêta ou gamma globulines du profil électrophorétique. Dans les techniques CAPILLARYS IMMUNOTYPING et CAPILLARYS IMMUNOTYPING URINE, l'immunotypage est effectué à l'aide d'antisérums monospécifiques et permet l'identification de ces pics monoclonaux dépistés par électrophorèse.

Le système CAPILLARYS comprend 8 capillaires en parallèle. Sur ce système, l'échantillon à analyser est injecté, par aspiration à l'anode, simultanément dans six capillaires. Pour l'immunotypage, le profil protéique de référence (profil ELP) est obtenu par injection de l'échantillon en présence de la solution ELP dans le capillaire N° 1. Les profils antisérums sont obtenus par injection du même échantillon en présence des antisérums de différentes spécificités anti-Ig G, anti-Ig A, anti-Ig M, anti-Kappa et anti-Lambda, dans les cinq autres capillaires (N° 2 à 6).

La séparation est ensuite réalisée en appliquant une différence de potentiel de plusieurs milliers de volts aux bornes de chaque capillaire et la détection directe des protéines est

Annexes

effectuée à 200 nm côté cathode. Les capillaires sont lavés entre chaque analyse par une solution de lavage, puis par le tampon d'analyse.

La superposition d'un des profils antisérum avec le profil ELP permet de visualiser la disparition et / ou la diminution d'un pic monoclonal sur le profil antisérum et d'en déduire une gammopathie.

REMARQUE : Avec le tampon utilisé à pH basique, l'ordre de migration des protéines est le suivant, de la cathode à l'anode : gamma globulines, bêta-2 globulines, bêta-1 globulines, alpha-2 globulines, alpha-1 globulines et albumine. Chaque fraction contient un ou plusieurs constituants.

Les complexes immunoglobulines de l'échantillon (urine ou sérum) - immunoglobulines de l'antisérum spécifique apparaît en position très anodique (zone inter alpha-1/albumine ou plus anodique que l'albumine).

L'immunotypage se réalise en quatre étapes :

1. Dilution du sérum ou de l'urine dialysée dans un diluant spécifique contenu dans le double puits de la barrette antisérums. La dilution est adaptée à la concentration en immunoglobulines de l'échantillon.
2. Mélange de l'échantillon dilué avec les différents antisérums. Le complexe antigène - anticorps se forme rapidement en milieu liquide sans étape d'incubation, ni de sédimentation.
3. Injection des échantillons traités par aspiration dans 6 capillaires (côté anodique) puis séparation électrophorétique des protéines en milieu alcalin par application d'une différence de potentiel de plusieurs milliers de volts aux bornes des capillaires. La détection directe des protéines est effectuée à 200 nm (côté cathodique).
4. Superposition du profil ELP et des profils antisérums (Ig G, Ig A, Ig M, Kappa et Lambda) permettant la caractérisation de la protéine monoclonale.

L'analyse des sérums et des urines peut être réalisée avec la version 5.50 du logiciel PHORESIS et les versions suivantes.

- lavage des capillaires ;
- injection des échantillons dilués ;
- séparation et détection directe des protéines sur les capillaires.

Les étapes manuelles sont les suivantes :

- lecture des codes-barres des tubes primaires et du portoir ;
- dilution des échantillons à partir des tubes primaires ;

Annexes

- mise en contact des sérums avec la solution ELP et avec les antisérums des différentes spécificités ;
- mise en contact des sérums avec la solution ELP et avec les antisérums des différentes spécificités ;
- lavage des capillaires ;
- injection des échantillons dilués ;
- séparation et détection directe des protéines sur les capillaires.

Les étapes manuelles sont les suivantes :

- mise en place des tubes primaires sur les portoirs ;
- mise en place d'une barrette antisérums désoperculée sur chaque portoir ;
- introduction dans le système CAPILLARYS ;
- récupération des portoirs après analyse.

Une analyse électrophorétique préalable effectuée sur le système CAPILLARYS avec le kit CAPILLARYS PROTEIN(E) 6 aura permis de sélectionner les échantillons dont le profil protéique présente un pic anormal par examen visuel.

I. PRÉPARATION DE L'ANALYSE ÉLECTROPHORÉTIQUE

1. Sélectionner les échantillons dont le profil protéique obtenu par la technique CAPILLARYS PROTEIN(E) 6 a permis de détecter un pic anormal après analyse qualitative.
2. Mettre CAPILLARYS et l'ordinateur de contrôle sous tension.
3. Démarrer le logiciel, l'automate est alors automatiquement initialisé. Après 10 minutes environ, le système CAPILLARYS est prêt pour l'utilisation.
4. Pour chaque échantillon, sélectionner le mode de dilution à appliquer automatiquement selon sa concentration en immunoglobulines :
 - " HYPERGAMMA " si la concentration en immunoglobulines est supérieure à 20 g/L (cas d'hypergammaglobulinémie),
 - " HYPOGAMMA " si la concentration en immunoglobulines est inférieure à 8 g/L (cas d'hypogammaglobulinémie),
 - " STANDARD " dans tous les autres cas (mode de dilution sélectionné par défaut).
5. Pour l'analyse des sérums, utiliser le kit CAPILLARYS IMMUNOTYPING avec le programme d'analyses "IMMUNOTYPING 6" et le tampon d'analyse CAPILLARYS-

Annexes

PROTEIN(E) 6. Pour sélectionner le programme d'analyses "IMMUNOTYPING 6" et mettre en place le flacon de tampon CAPILLARYS PROTEIN(E) 6, lire attentivement le manuel d'instructions de CAPILLARYS.

REMARQUE : Le passage de la technique CAPILLARYS PROTEIN(E) 6 à la technique CAPILLARYS IMMUNOTYPING (et réciproquement) ne nécessite pas de changement de flacon de tampon.

6. Placer 1 seul tube primaire en position 1 sur chaque portoir, en prenant bien soin de placer le code-barres du tube en face de la fenêtre de lecture. Dans le cas où l'échantillon placé sur le portoir ne ferait pas partie des sérums préalablement sélectionnés, le mode de dilution " STANDARD " sera appliqué.

7. Pour chaque échantillon à analyser, prendre une barrette antisérums neuve, enlever son opercule et la placer sur le même portoir que le tube primaire (en cas d'absence de barrette, le portoir est éjecté).

NOTE : Les barrettes ont une forme caractéristique avec détrompeur afin de bien les positionner sur les portoirs du système CAPILLARYS.

8. Introduire le (ou les) portoir(s) avec tube primaire et barrette antisérums dans le système CAPILLARYS par l'orifice d'entrée situé au milieu de l'appareil. Treize portoirs peuvent être introduits successivement et de nouveaux portoirs pourront être introduits en continu au fur et à mesure des analyses.

9. Retirer du plateau de sortie, situé à gauche de l'appareil, les portoirs dont le contenu du tube a déjà été analysé.

10. Retirer avec précaution la barrette antisérums usagée et la jeter.

ATTENTION : Manipuler avec précaution les barrettes antisérums contenant des échantillons biologiques.

- DILUTION - MIGRATION - DESCRIPTION DES SÉQUENCES AUTOMATIQUES

1. Lecture des codes-barres de chaque tube primaire d'échantillon et du portoir correspondant.

2. Dilution du sérum dans le diluant contenu dans le double puits de la barrette, puis répartition de l'échantillon dilué dans les 6 autres puits (solution ELP, anti-Ig G, anti-Ig A, anti-Ig M, anti-Kappa et anti-Lambda) avec rinçage de l'aiguille de prélèvement entre chaque dilution.

Le mode 8 de dilution préalablement sélectionné pour cet échantillon sera automatiquement appliqué. Si celui-ci n'a pas été défini, le mode de dilution « STANDARD » sera appliqué.

3. Lavage des capillaires.
4. Injection des échantillons dilués dans les capillaires.
5. Migration à voltage constant en température régulée par effet Peltier, pendant environ 4 minutes.
6. Lecture à 200 nm et apparition simultanée des profils protéiques sur l'écran de l'ordinateur.

NOTE: Ces étapes sont effectuées les unes après les autres pour le premier portoir introduit: les profils correspondant au premier échantillon analysé sont obtenus après 10 minutes. Pour le portoir suivant, les phases 1 et 2 (lecture des codes-barres et dilution du sérum) se font en temps masqué, pendant la phase 5 du portoir précédent.

II. TRAITEMENT DES DONNÉES

Dès la fin de l'analyse, chaque profil antisérums (Ig G, Ig A, Ig M, Kappa et Lambda) est superposé au profil ELP. En cas de réaction entre la protéine monoclonale et l'antisérum spécifique, le pic correspondant disparaît du profil électrophorétique de l'antisérum.

L'analyse du sérum dilué dans le diluant contenu dans la barrette antisérums, est réalisée lors de l'immunotypage et permet d'obtenir le profil protéique de l'échantillon natif (profil «Ref»). Cette courbe supplémentaire permet de vérifier la concordance entre l'analyse des protéines et l'immunotypage.

Ces comparaisons permettent d'identifier et de caractériser le ou les composants monoclonaux.

IMPORTANT : Le profil protéique natif (profil « Ref ») n'est ni superposé, ni superposable à un profil antisérums de l'immunotypage.

III. FIN DE SÉQUENCE D'ANALYSE

Une procédure d'extinction doit être lancée par l'opérateur en fin de session de travail afin de conserver les capillaires dans des conditions optimales.

IV. REMPLISSAGE DES FLACONS DE RÉACTIFS

L'automate CAPILLARYS permet une gestion automatique des réactifs.

IMPORTANT : Il est nécessaire de suivre la procédure prévue pour le changement des flacons (risques de dépressurisation des flacons et perturbation des analyses) et de respecter le code couleur flacon – connecteur lors de chaque remplacement de flacon.

- mise en place d'un nouveau flacon de tampon d'analyse et / ou,
- remplissage du flacon de lavage avec la solution de lavage reconstituée et / ou,
- remplissage du flacon de rinçage par de l'eau déminéralisée ou distillée filtrée et / ou,

Annexes

- vidange du flacon de vidange.

ATTENTION : Ne pas utiliser d'eau déminéralisée du commerce, eau pour fer à repasser par exemple (risque de détérioration importante des capillaires). Utiliser exclusivement de l'eau de qualité ultra pure, type eau pour préparation injectable.

IMPORTANT : Avant de remplir le flacon de rinçage, il est recommandé de le rincer abondamment avec de l'eau déminéralisée ou distillée.

Résumé

Le myélome multiple est une hémopathie maligne caractérisée par une prolifération plasmocytaire monoclonale envahissant la moelle osseuse.

Le but de cette étude est de déterminer le profil épidémiologique, biologique et biochimique des patients atteints de MM.

Il s'agit d'une étude rétrospective et descriptive incluant 91 cas de myélome, enregistré dans notre CHU, étalée sur une période de 8 mois. Le diagnostic est retenu selon les critères de L'IMWG.

L'âge moyen de nos patients est de 64 ± 4 ans avec des extrêmes allant de 29 à 89 ans.

Sur le plan biologique, 75% des patients présentaient une anémie, cette anémie est sévère chez 26 patients, une hypercalcémie supérieure à 115 mg/l a été notée dans 15,38% des cas.

L'insuffisance rénale était une complication fréquente atteignant 19,78% des cas.

Une VS à 3 chiffres a été retrouvé chez 58,82% des patients.

A l'immunosoustraction sérique, l'isotype IgG était présent dans 58,24% des cas, l'IgA était retrouvée chez 34,06%, l'isotype IgM chez 5,49% des patients et les chaînes légères (kappa ou lambda) chez 2,18% d'entre eux.

L'étude des principaux facteurs pronostiques du MM a montré une hypoalbuminémie chez 50,54% des cas, la $\beta 2M$ n'a pas été dosée dans notre étude.

Le MM est une hémopathie de diagnostic souvent facile, cependant tardif avec une forte masse tumorale, sa prise en charge thérapeutique doit être précoce et adéquate pour obtenir une meilleure qualité de vie.

Summary

Multiple myeloma is a hematologic malignancy characterized by monoclonal proliferation of plasma cells invading the bone marrow.

The aim of this study was to determine the epidemiological, biological and biochemical profile of patients with multiple myeloma.

This is a retrospective descriptive study including 91 cases of myeloma, registered in our CHU, in over a period of 8 months. Diagnosis is selected according to the criteria of the IMWG. The average age of our patients was 64 ± 4 years, with a range from 29 to 89 years. Biologically, 75% of patients had anemia, the anemia is severe in 26 patients, hypercalcemia greater than 115 mg / l was observed in 15.38% of cases.

Renal failure was a common complication reaching 19.78% of cases.

A 3-digit VS was found in 58.82% of patients.

At serum immunosubstraction, the IgG isotype was present in 58.24% of cases, IgA was found in 34,06%, IgM isotype in 5.49% of patients and the light chains (kappa or lambda) at 2.18% of them.

The study of the main prognostic factors of MM showed hypoalbuminemia in 50.54% of cases, the $\beta 2M$ was not measured in our study.

MM is a blood disease with an easy diagnosis, however late with high tumor burden, its therapeutic management must be early and adequate for better quality of life.