الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
République Algérienne Démocratique et Populaire

Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique

Université
Dr.Yahia FARES de MEDEA

وزارة التعليم العالي و البحث العلمي

جامعة الدكتور يحي فارس بالمدية

FACULTE DES SCIENCES

Projet de fin d'étude en vue de l'obtention du Diplôme de Master II

En **Science de la Nature et de la Vie**

Spécialité : **Immunologie et maladie infectieuse**

Thème :

Diagnostic de gammapthies monoclonales et myélome multiple par électrophorèse des protéines sériques

Présenté par :

SENAINI Halima

REKIA Manel

Soutenu publiquement le 27/09/2017 devant le jury composé de :

Président	Mr BOUDIAF Fahd	Master	à l 'Université Dr Farés Yahia
Promoteur :	Mr OUMOUNA M**.**	Pr	à l 'Université Dr Farés Yahia
Examinatrice :	Mme DOUAOUI S.	MAA	à l 'Université Dr Farés Yahia
Co-promotrice :	Mme ZEROUAK N.	Master	à l 'Université Dr Farés Yahia

Promotion : 2016/2017

REMERCIEMENTS

Nous tenons à remercier tout d'abord **ALLAH** pour le peu de savoir que nous avons acquis à travers ce modeste travail. Nous adressons nos très sincères remerciements :

A Monsieur le Professeur **« OUMUONA Mustapha»** qui a accepté de diriger ce travail, nous avons été honorées d'apprendre la biologie à vos côtés. Nous vous remercions pour la qualité de votre enseignement, votre grande connaissance, votre rigueur, votre pertinence et votre esprit critique demeureront pour nous une référence.

A Mme **«ZEROUK Nawel»** pour votre encadrement pendant toute cette période ; les conseils que vous nous avez prodigué et ces nombreux encouragements furent très précieux pour l'accomplissement de ce travail. Vous n'avez jamais compté le temps que vous avez accordé à nous.

Notre examinatrice, Mademoiselle **« DOUAOUI Sanaa »** Votre compétence, votre dynamisme, votre modestie, votre rigueur, et vos qualités humaines et professionnelles ont suscité en nous une grande admiration et un profond respect, ils demeurent à nos yeux exemplaires.
Vous nous faites le grand honneur de juger cette thèse. Veuillez trouver ici l'expression de toutes nos gratitudes et de notre profond respect.

Nos plus vifs remerciements s'adressent à le président du jury monsieur **BOUDIAF Fahed** d'avoir accepté d'examiner et d'évaluer notre travail.

Ensuite, nous remercions tous les professeurs et enseignants qui ont collaboré à notre formation depuis notre premier cycle d'étude jusqu'à la fin de notre cycle universitaire.

Enfin, nos remerciements vont également à nos parents, nos frères, nos sœurs et nos amies de tous les sacrifices qu'ils ont consentis pour nous permettre de suivre nos études dans les meilleures conditions possibles et n'avoir jamais cessez de nous' encourager tout au long de nos années d'étude.

Manel et Halima

DEDICACE

Nous exprimons toutes nos gratitudes et nos reconnaissances à Monsieur le Professeur « OUMUONA Mustapha » pour l'effort fourni, les conseils prodigués, votre patience et votre persévérance dans le suivi, merci notre maitre.

A nos chers parents qui sont la source éternelle de notre bonheur, qui nous a aidés à être ce que nous sommes aujourd'hui avec tant d'amour et d'affection. Que dieu les gardes en bonne santé toujours.

A nos chères sœurs pour leur aide et leur soutien moral. A nos frères adorés pour leur compréhension. Aux membres de nos familles élargies qui nous' ont appuyé chacun à sa manière.

A nos amis et à tous ceux qui ont contribué un jour de loin ou de prés à ce mémoire et à notre éducation.

A tous ceux qu'on a omis de citer.

A nous.

Manel et Halima

La liste des abréviations :

Ac : Anticorps

Ag: Antigène

Akt : ou PKB, protéine kinase B

BAFF: B-cell activating factor

BCR: B cell Receptor

BM : Bone Marrow

BMSCs: Bone Marrow Stroma Cells

53BP1 : la protéine 1 de liaison p53

CAC : Centre Anti-Cancer

CCND3 : Cycline D3

CNV : variations de nombre de copies

CRAB : l'hypercalcémie, l'insuffisance rénale, l'anémie et l'atteinte osseuse

CSM : cellules souches mésenchymateuses

Dkk1 : Dickkopf-1

EPS : Electrophorèse des Protéines Sériques

FGFR3 : Fibroblast Growth Factor Receptor-3

GDF-15 : growth differentiation factors-15

GM : Gammapathie Monoclonale

GMSI : Gammapathie Monoclonale de Signification Indéterminée

GP : Gammapathie Polyclonale

H3K36: histone H3 Lysine 36

H4K20: Histone H4 Lysine 20

HDR : Hyperdiploïde

IF : Immunofixation

IFX : Immunofixation

Ig : Immunoglobuline

IgH : Les chaînes lourdes d'immunoglobuline

IL-1b : Interleukine-1 béta

L'IL-3 : Interleukine-3

IL-6 : Interleukine-6

IL-7 : Interleukine-7

IL-17 : Interleukine-17

IM : Immunoglobuline Monoclonale

JAK: Janus kinases

JNK: Jun N-terminal Kinase

La protéine-M : protéine monoclonale

LB : Lymphocyte B

LPL: lymphome lymphoplasmocytaire

MAPK: Mitogen-Activated Protein kinase

MAF : Musculoaponeurotic fibrosarcoma oncogene homolog

MAFB: musculoaponeurotic fibrosarcoma oncogene homolog B

MCL : Maladie des chaines lourdes

MGG: May Grunwald ET Giemsa

MGUS: Monoclonal Gammopathy of Undertermined significance

MIP-1 α : Macrophage Protein Inflamatoire

MM : Myélome Multiple

MMSET: Multiple Myeloma SET domain

MYC: Myelocytomatosis

MYD88: Myeloid differentiation primary response 88

MYEOV: Myeloma over Expressed Gene

NF-kB: Nuclear factor Kappa-B

OCs : Ostéoclastes

OPG : Ostéoprotegerine

PC : Plasma cell

PI-3K: phosphatidylinositol 3-kinase

RANK: Receptor Activator of NF kB

RANK-L: Receptor Activator of NF kB ligand

RB1: Retinoblastoma 1

SMM : Smoldering Multiple Myeloma

STAT: Signal Transducers and Activators of Transcription

TGFβ: Tumer Growth factor béta

Th17: T helper 17

TNFα: Tumor Necrosis Factor alpha

TNFSF: Tumor necrosis factor superfamily

TP53: tumor protein 53

VEGF: vascular endothelial growth factor

Wnt: Wingless Integration

WM: macroglobulinémie de Waldenström.

La liste des figures :

Figure 01: De la GMSI au myélome multiple…….07

Figure 02 : Plasmocytes de moelle osseuse humaine normale…….12

Figure 03: Plasmocytes de moelle osseuse humaine tumorale…….14

Figure 04 : Anomalies cytogénétiques ……..……17

Figure 05 : Homing des cellules souches hématopoïétiques autologues à la moelle osseuse……18

Figure 06 : Interaction de myélome multiple et le microenvironnement médullaire…….....19

Figure 07 : Mécanismes de l'ostéolyse du myélome……20

Figure 08 : A- électrophorèse des protéines. B- Immunofixation. C- Profile normal .D-gammapathie monoclonal……27

Figure 9 : identification des fractions protéiques en électrophorèse ……..….28

Figure 10: Principe de l'électrophorèse capillaire……33

Figure 11: Résultat d'un sérum normal…….34

Figure 12: Résultats d'un sérum anormal…….35

Figure 13: Les différents modes de quantification des pics. A : mode orthogonal ; B : mode tangentiel……...36

Figure 14: une de détection d'une immunoglobuline monoclonale……..36

Figure15: Pic monoclonal…… …...37

Figure 16: Fort pic monoclonal à l'électrophorèse des protéines sériques……...37

Figure 17: Gammapathies et immunoglobulines monoclonales……...38

Figure 18: IgA kappa en beta-2…….39

Figure 19:La Répartition des patients selon le sexe……..42

Figure 20:Répartition des patients selon les classes d'âge……...43

Figure 21:Fréquence de gammapathies monoclonales chez les femmes selon les tranches d'âge……..44

Figure 22: Fréquence des gammapathies monoclonales chez les hommes selon les tranches d'âge……..45

Figure 23: La distribution croisée en fonction de l'âge et du sexe…….. …46

Figure 24:Répartition des patients selon les types de gammapathies monoclonales……47

Figure 25:Répartition des patients selon les isotypes du CM……...48

Figure 26 : Répartition des patients selon le type de chaine légère……..49

Figure 27:Répartition des patients selon la zone de migration du pic monoclonal……..50

Figure 28:Protéinogramme humain normal……..51

Figure 29: représente un résultat de sérum anormal d'un des patients (IgG K)……...52

Figure 30: Les données de ce résultat……...52

Figure 31: représente un résultat de sérum anormal en position gamma …….…...53

Figure 32: les données de ce résultat……53

Figure 33: résultat d'une immunofixatin d'un sujet malade (IgM k)……54

Figure 34: Représente un pic d'allure monoclonale ……...….55

Figure 35:Les données de ce résultat……55

Figure 36:composant monoclonal correspondant à une IgG à chaine légère Lambda…….56

La liste des tableaux :

Tableau 01:les critères utilisés pour définir une GMSI……06

Tableau 02:les critères utilisés pour définir la maladie Waldenström……..09

Tableau 03:les critères utilisés pour définir le myélome multiple…….....11

Tableau 04 : Présentation clinique de myélome multiple…….25

Tableau 05 : classification de myélome multiple……..26

Tableau 06:Représente l'âge et le type de GM chez les hommes…….41

Tableau 07: Représente l'âge et le type de GM chez les femmes…….41

Tableau 08: Description de la population…….42

Tableau 09: Fréquence de la pathologie selon le sexe……..42

Tableau 10:Répartition des patients selon les tranches d'âge……...43

Tableau 11:Fréquence de gammapathies monoclonales chez les femmes selon les tranches d'âges……44

Tableau 12:Fréquence de gammapathies monoclonales chez les hommes selon les tranches d'âge……..45

Tableau 13: La distribution croisée en fonction de l'âge et du sexe…….....46

Tableau 14:Répartition des patients selon les types de gammapathies monoclonales…….47

Tableau 15:Répartition des patients selon les isotypes du CM…….48

Tableau 16 : Répartition selon le type de chaine légère……49

Tableau 17:Répartition des patients selon la zone de migration du pic monoclonal…….. 49

Tableau 18:Valeurs d'un profil électrophorétique normal……51

Tableau 19: répartition de l'âge selon les auteurs…….61

Tableau 20: sexe –ratio selon les déférentes études……..57

Tableau 21: Comparaison des études de GM malignes avec notre étude…….57

Tableau 22: Répartition selon la zone de migration…… ….……58

Tableau 23: Répartition en fonction des différents isotypes……...60

Tableau 24: Etude comparative de sous classes aux différentes séries……..60

Sommaire :

Résume

Introduction……01

I. Revue bibliographique :

1. Les Immunoglobulines :

1.1. Les dyscrasies plasmocytaires ……03

2. Gammapathie :

2.1. Définition…….....03

2.2. Gammapathie polyclonale……03

2.3. Gammapathie monoclonale…….....04

2.3.1. Découverte et caractérisation…….....04

2.3.2. Prévalence et étiologie……05

2.3.3. Nosologie des gammapathies monoclonales…….....05

2.3.3.1 Gammapathie monoclonale de signification indéterminée……...07

2.3.3.2 GM associées à diverses pathologies "non lymphoïdes"……07

2.3.3.3 Gammapathies maligne : Hémopathies maligne……...08

3. Myélome multiple :

3.1. Historique……09

3.2. Définition……...10

3.3. Epidimiologie……11

3.4. Les aspects phénotypiques des plasmocytes normaux et tumoraux…….....12

3.5. La physiopathologie de myélome multiple…….....15

3.5.1. Oncogenèse……15

3.5.2. Cytogénétique……15

3.5.3. Interaction des cellules tumorales avec leur environnement…….....18

3.5.4. Mécanisme de la perte osseuse au cours de myélome…….....20

3.6. Présentation clinique…….....25

3.6.1. Critères diagnostiques du myélome……...25

3.6.2. Détection et association de paraprotéines…….....26

3.6.3. Traitement…….....30

I. Partie pratique :

1. Matériels et méthodes :

1.1. Les patients……31

1.2. Obtention de l'échantillon sérique…….31

1.3. La technique immunochimique…….....32

1.3.1. Electrophorèse des protéines sériques……32

1.3.2. Immunofixation……...38

2. Résultats :

2.1. Analyse des résultats…….....41

2.2. Résultats relatifs à l'électrophorèse des protéines sériques…….....51

3. Discussion…….....57

Conclusion et perspectives

Références bibliographiques

Annexe

الملخص :

في العقود الأخيرة قد أظهرت العديد من الدراسات أن وجود اعتلال غامائي أحادي النسيلة يدل على انتشار استنساخ الخلايا البلازمية المنتجة للغلوبيولين المناعي أحادي النسيلة. قد يكون هذا الشرط مؤشرا لامراض الدم الخبيثة مثل "المايلوما المتعددة "، انتشار البلازما الخبيث الذي يفرز غلوبولين المناعي أحادي النسيلة أو جزء من هذا المناعي (سلسلة خفيفة)، ولكن الطابع أحادي النسيلة ليست دائما مرادفا للخبيث (MGUS).

والهدف من هذا العمل هو مقارنة الخصائص الوبائية (العمر والجنس والنمط النظري ومنطقة الهجرة وما إلى ذلك) مع سلاسل أخرى للاعتلال الغامائي أحادي النسيلة ، واستكشاف التقنيات المناعية الكيميائية (الهجرة الكهربائية و التثبيت المناعي) الخاصة بهاذا المرض ومعرفة كيفية الكشف عن ظهور اعتلال غامائي أحادي النسيلة و توضيح الصلة بينه وبين احد الأمراض المرتبطة به "المايلوما المتعددة ".

لقد قمنا بتحليل 19 حالة من أمراض الاعتلال غامائي أحادي النسيلة التي تمت معالجتها في مركز مكافحة السرطان في مستشفى فرانتز فانون في البليدة على مدى 5 أشهر (جانفي2017 إلى ماي 2017) في دراسة وصفية بأثر رجعي.

وكان متوسط عمر مرضانا 60.5 سنة مع مدى يتراوح بين 33 و 88 عاما، مع هيمنة الذكور على 63٪. مستوى الجلوبلين المناعي وحيد النسيلة هو الاعلى في الاعتلال غامائي وعلى وجه الخصوص المايلوما المتعددة (89٪). ذروة الهجرة كانت في منطقة غاما الجلوبيولين (68٪). أظهر التثبيت المناعي للبروتين هيمنة اعتلال غامائي وحيد النسيلة مع الجلوبلين المناعي (47٪) في نصف الحالات مع غلبة السلاسل الخفيفة kappa في 52.63٪ من الحالات.

الكلمات المفتاحية :اعتلال غامائي وحيدة النسيلة، الما يلُوما المتعددة، الجلوبلين المناعي وحيد النسيلة، الهجرة الكهربائية، التثبيت المناعي.

Abstract:

In recent decades, several studies have shown that the presence of monoclonal gammopathy which demonstrates the proliferation of a clone of plasmocytes producing a monoclonal immunoglobulin. This condition may be indicative of malignant homeopathies such as multiple myeloma; a malignant plasma proliferation that secretes a monoclonal immunoglobulin or a fragment of this immunoglobulin (light chain), but the monoclonal character is not always a synonym of malignancy (monoclonal gammopathy of undetermined significance).

The aim of this work is to compare the epidemiological characteristics (age, sex, isotype, migration zone, etc.) with other series of monoclonal gammopathy, to explore immunochemical techniques (electrophoresis of serum proteins and l immunofixation) of this pathology and to describe the link between GM and one of its associated diseases "multiple myeloma".

We analyzed 19 cases of monoclonal gammopathies treated in the Anti Cancer Center of the Frantz Fanon Hospital in Blida over a period of 5 months (January 2017 to May 2017), in a descriptive retrospective study.

The average age of our patients was 60.5 years with extremes ranging from 33 to 88 years, with a male predominance of 63%, a sex ratio (M / F) of 1.70.The level of monoclonal Ig is higher in malignant GM and in particular multiple myeloma (89%). Peak migrates mainly in the gamma globulin zone (68%). Immunofixation of the proteins showed the prevalence of monoclonal gammopathies with IgG (47%) in half of the cases with predominance of the kappa light chains in 52.63% of the cases.

Monoclonal gammopathy is still an incurable disease, the advent of new therapies seems to greatly improve the prognosis of this disease.

Keywords: monoclonal gammapathy, multiple myeloma,monoclonal immunoglobulin, electrophoresis, immunofixation

Résumé :

Durant les dernières décennies, plusieurs études ont montré que la présence d'une gammapthie monoclonale témoigne la prolifération d'un clone de plasmocytes producteurs d'une immunoglobuline monoclonale. Cette pathologie peut être révélatrice des hémopathies malignes comme le myélome multiple qui s'agit d'une prolifération plasmocytaire maligne qui sécrète une immunoglobuline monoclonale ou un fragment de cette immunoglobuline (chaîne légère), mais le caractère monoclonal n'est pas toujours un synonyme de malignité (Gammapathie monoclonale de signification indéterminée).

L'objectif de ce travail est de comparer les caractéristiques épidémiologiques (âge, sexe, isotype, zone de migration…etc.) avec d'autre série de gammapathie monoclonale, d'explorer les techniques immunochimiques (l'électrophorèse des protéines sériques et l'immunofixation) de cette pathologie et de décrire le lien entre la GM et l'un de ses maladies associées « le myélome multiple».

Nous avons regroupés dans une étude rétrospective descriptive, basée sur l'analyse de 19 cas de gammapathies monoclonales traité au sein du Centre Anti Cancer de l'Hôpital Frantz Fanon du Blida sur une période de 5 mois (Janvier 2017 à Mai 2017).

L'âge moyen de nos patients était de 60,5 ans avec des extrêmes allant de 33 à 88 ans, avec une prédominance masculine de 63% soit un sexe ratio (H/F) est de 1,70. Le taux de l'Ig monoclonale est plus élevé dans les GM malignes et en particuliers le myélome multiple (89%). Pic migre essentiellement dans zone des gammaglobulines (68%). L'immunofixation des protides a montré la prédominance des gammapathies monoclonales à IgG (47%) dans la moitié des cas avec prédominance des chaînes légères kappa dans 52,63% des cas.

La gammapathie monoclonale reste encore une maladie incurable, l'avènement des nouvelles thérapies semble améliorer considérablement le pronostic de cette maladie.

Mots clés: Gammapathie monoclonale, Myélome multiple, Immunoglobuline monoclonale, Electrophorèse des protéines sériques et Immunofixation.

Introduction :

La présence d'une gammapthie monoclonale (GM) témoigne de la prolifération d'un clone de plasmocytes producteur d'une immunoglobuline monoclonale(IgMc). Elle peut être révélatrice d'une hémopathie maligne, mais le caractère monoclonal n'est pas synonyme de malignité **(Andres, 2013), (Retornaz et al, 2010).**

En effet, Les GM sont associées à un groupe très hétérogène de maladies. D'une part, les gammapathies monoclonales de signification indéterminée (MGUS) liées à certaines pathologies connues bénignes ou malignes. D'autre part les gammapathies monoclonales malignes (GMM) constituées par la maladie de Waldenström, les maladies des chaînes lourdes, l'amylose, autres syndromes lymphoprolifératifs chroniques B et essentiellement par le myélome multiple qui est un cancer hématologique caractérisé par l'accumulation de cellules plasmiques malignes dans la moelle osseuse (MO) **(Andres, 2013), (Roth et al, 2013).**

Des études épidémiologiques ont montré que les gammapathies monoclonales sont des pathologies du sujet âgé avec une prédominance du sexe masculin et d'isotype IgG **(Bahamida et al, 2015)**, **(Bentabbaa I, 2013)** et **(Elherrar S et al, 2013).**

La révélation des gammapathies monoclonales par différentes techniques immunologiques, nous permettra de confirmer la présence ou l'absence du composant monoclonal par l'électrophorèse des protéines sériques (EPS) et ensuite d'identifier la nature d'Ig monoclonale par l'immunofixation (IFX).

Actuellement, les rapports de la littérature concernant la GM sont très pauvres. En Algérie peu d'étude est portée sur cette pathologie, elle reste quasiment inconnue.

Ainsi les objectifs de ce travail sont d'une part, d'explorer une étude rétrospective portée sur les dossiers de 19 cas au sein du Centre Anti-Cancer de l'hôpital Frantz Fanon du Blida pendant une période de 5 mois, allant de Janvier 2017 à Mai 2017. Et d'autre part d'explorer les techniques immunochimiques (EPS et IFX), de savoir détecter sur l'EPS l'aspect d'immunoglobuline monoclonale associée aux GM et de décrire le lien entre la GM et l'un de ses maladies associées « le myélome multiple ».

Le mémoire s'articule autour de quatre axes : une première partie de généralité sur les GM et myélome multiple, une deuxième partie plus technique sur les matériels et méthodes utilisées, une troisième partie présentant une synthèse des résultats obtenus et une dernière partie de discussion sur les différents points mis en évidence dans cette analyse.

1 -Les dyscrasies plasmocytaires :

Les dyscrasies plasmocytaires sont des maladies néoplasiques, ou potentiellement néoplasiques, liées à la prolifération clonale de plasmocytes sécréteurs d'immunoglobulines. Elles se caractérisent par la sécrétion de protéines immunologiquement homogènes (monoclonales) qui apparaissent en électrophorèse sous la forme de bandes discrètes correspondant à des immunoglobulines intactes ou incomplètes. Ces immunoglobulines monoclonales sont appelées communément protéines M, protéines myélomatoses ou paraprotéines.

Dans la majorité des dyscrasies clonales plasmocytaires, des molécules d'immunoglobulines intactes sont secrétées sous forme de protéines monoclonales (M). Chez certains patients, cependant, l'expression de la chaine lourde est complètement abolie, et seules les chaines légères monoclonales (protéines de Bence-Jones) sont secrétées. Moins souvent encore, les chaines lourdes seules sont secrétées ; on parle alors de maladie des chaines lourdes (MCL). De rares patients atteints de myélome multiple secrètent des immunoglobulines non identifiables (myélome non secrétant).**(Rajkumar, 2013)**

2-Gammapathies:

2.1 Définition :

Une gammapathie qu'on appelle également dysglobulinémie désigne une anomalie qualitative ou quantitative des globulines, et aussi une maladie bénigne ou maligne, produisant de façon clonale une Ig identique. Elles ont tendance à augmenter en fréquence avec l'âge et sont souvent asymptomatiques **(Glavey et Leung, 2016).**

Il existe 2 types de gammapathie : polyclonale et monoclonale.

2.2 Gammapathie polyclonale :

(Appelle aussi: hypergammaglobulinémie diffuse).

Elle se traduit par une augmentation des γ-globulines dite en « dôme » (on notera parfois que la migration se fait également sur les β-globulines avec le typique bloc β-γ). Il s'agit d'une stimulation polyclonale des lymphocytes B quel qu'en soit le mécanisme, qui peut être en rapport avec des pathologies infectieuses chroniques, des hépatites chroniques, des maladies auto-immunes, et lors de certains cancers **(Andrés ,2013).**

2.3 Gammapathie monoclonale :

La gammapathie monoclonal est une condition dans laquelle une immunoglobuline monoclonale ou son fragment est produit par la prolifération clonale de cellules dans la lignée des lymphocytes B **(Glavey et Leung, 2016).**

Elle est définie par la présence dans le sérum et/ou les urines d'une immunoglobuline monoclonale 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) parfois incomplète **(Andrés, 2013).**

Dans 25 % des cas, la présence d'une immunoglobuline monoclonale est associée à une hémopathie maligne (myélome multiple, macroglobulinémie de Waldenström, leucémie lymphoïde chronique, lymphome, amylose…), dans 25 % des cas elle est associée à une pathologie dysimmunitaire ou infectieuse, mais dans 50 % des cas elle n'est associée à aucune maladie sous-jacente. On retient alors le diagnostic de gammapathie monoclonale de signification indéterminée (GMSI, ou MGUS pour monoclonal gammopathy of undertermined significance chez les Anglo-Saxons). Considérées comme des états pré-tumoraux, les GMSI doivent faire l'objet d'une surveillance régulière en raison de leur risque de transformation maligne **(Retornaz et al, 2010).**

2.3.1 Découverte et caractérisation :

La découverte d'une GM, par rapport aux GP, a été introduite pour la première fois en 1960 par Jan Waldenström qui distinguait ainsi parmi les patients présentant une hypergammaglobulinémie ceux chez qui on observait une bande étroite à l'électrophorèse des protéines sériques (EPS). 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 béta-globulines, ou exceptionnellement dans celle des α2-globulines. L'électrophorèse en gel d'agarose est la technique de référence. Une quantification est possible sur l'EPS. L'immunofixation permet de confirmer l'existence d'une Ig monoclonale et de la caractériser en affirmant le type de chaîne lourde (IgG, IgM… IgE) et de chaîne légère (Kappa ou Lambda) **(Andrés, 2013).**

2.3.2 Prévalence et étiologie :

2.3.2.1 Prévalence :

La prévalence des Ig monoclonales croît en fonction de l'âge, passant de 1% à 50 ans à 3% au-delà de 70 ans, puis 10% au-delà de 80 ans. Certains éléments vont pouvoir orienter vers le diagnostic de gammapathie monoclonale bénigne ou (MGUS) **(Janvier, 2008).**

2.3.2.2 Etiologie :

Les dysglobulinémies monoclonales (communément appelées gammapathies monoclonales) sont la conséquence de la prolifération excessive et incontrôlée d'un clone de cellules B. La présence d'un pic monoclonale ne signifie pas obligatoirement malignité

(Retornaz et al, 2010).

Les étiologies des GM sont très variées mais peuvent être classées en 3 catégories :

- Gammapathie monoclonale de signification indéterminée (GMSI)
- Hémopathies malignes, essentiellement myélome multiple et macroglobulinémie de Waldenström.
- Gammapathies associées à diverses pathologies « non lymphoïdes » (sous-entendu non malignes) **(Andrés, 2013).**

2.3.3 Nosologie des gammapathies monoclonales :

2.3.3.1 Gammapathie monoclonale de signification indéterminée (GMSI) :

La gammapathie monoclonale d'une signification indéterminée (MGUS) est un trouble asymptomatique des cellules plasmatiques prémalignes qui se produit principalement dans la population âgée **(Hamed, 2017).** Il se caractérise par la présence d'une concentration sérique de protéines M inférieure à 3 g / L, la présence de moins de 10% de cellules plasmatiques M dans la moelle osseuse et l'absence de dégâts organiques finaux tels que l'hypercalcémie, l'insuffisance rénale, l'anémie et les lésions osseuses (CRAB) qui peuvent être attribuées au trouble prolifératif des cellules plasmiques **(Extermann et al, 2015).** Elle s'agit d'un état précédant potentiellement l'apparition d'un myélome ou d'un syndrome lymphoprolifératif **(louvain ,2013).**GMSI est définie comme une GM sans aucun signe clinique ou biologique de myélome, de maladie de Waldenström ou d'une autre hémopathie maligne. En fait en routine clinique, il s'agit d'un diagnostic d'exclusion **(Andrés ,2013).**

Les GMSI sont la cause la plus fréquente des gammapathies monoclonales et représentent environ 50 à 60 % de celles-ci. Pour la chaîne lourde, l'isotype IgG est le plus fréquent, suivi des IgM et des IgA (respectivement 55 à 65 %, 15 à 20 % et 10 à 15 %). La présence d'un

double pic est rare (2-3 %). Pour la chaîne légère, l'isotype kappa est trouvé dans environ deux tiers des cas et l'isotype lambda dans un tiers des cas **(Retornaz et al, 2010).**

Tableau 01:les critères utilisés pour définir une GMSI **(Rajkumar, 2013)**

Type de GM	Trois doivent être respectés :
Gammapathies monoclonale de signification indéterminée	1. Protéine monoclonale sérique (IgG, IgA ou IgM) < 30 g/l 2. Plasmocytose monoclonaux dans la moelle osseuse < 10% 3. Absence de troubles attribuables à une prolifération plasmocytaire anormale, comme hypercalcémie, insuffisance rénale, anémie et lésions osseuses (ou, dans le cas de GMSI à IgM, absence d'anémie, de symptômes généraux, d'hyperviscosité, d'adénopathie ou d'hépatosplénomégalie)

- **Prévalence :**

Plus de 50 % des patients chez lesquels une protéine M sérique est détectée ont une GMSI. La prévalence des GMSI dans la population générale augmente avec l'âge, passant d'environ 1 % chez les personnes de 50 à 60 ans à plus de 5 % après 70 ans. La prévalence ajustée selon l'âge est plus élevée chez les hommes que chez les femmes, et deux fois plus élevée chez les Noirs que chez les Blancs **(Rajkumar, 2013).**

- **Evolution vers une hémopathie maligne:**

  Les GMSI doivent être considérées comme des états pré-tumoraux. En effet, le risque de transformation maligne est estimé à 1 % par an **(Retornaz et al, 2010).** Cette évolution vers une pathologie maligne peut apparaître après parfois de très nombreuses années, le risque actuel de transformation maligne est estimé à 15% à 10 ans et 30% à 20ans **(Janvier, 2008).**

  Certains éléments laissent espérer l'absence de transformation maligne:

  - Taux du composant monoclonal inférieur à 15g/l.
  - Plasmocytose médullaire inférieure à 5%.
  - Isotype IgG.

  L'apparition d'un symptôme de myélome symptomatique, défini précédemment, ou d'une hémopathie lymphoïde traduit la transformation maligne **(Janvier, 2008).**

  Environ 25% des patients avec une GMSI restent stables, tandis que 25% évoluent vers une hémopathie maligne et 50% décèdent d'une autre cause **(Retornaz et al, 2010).**

Donc on peut considérer que la GMSI correspond à une pathologie lymphoplasmocytaire monoclonale de malignité réduite, qui peut évoluer vers une hémopathie lymphoïde avérée, principalement un myélome **(Vekemans et al).**

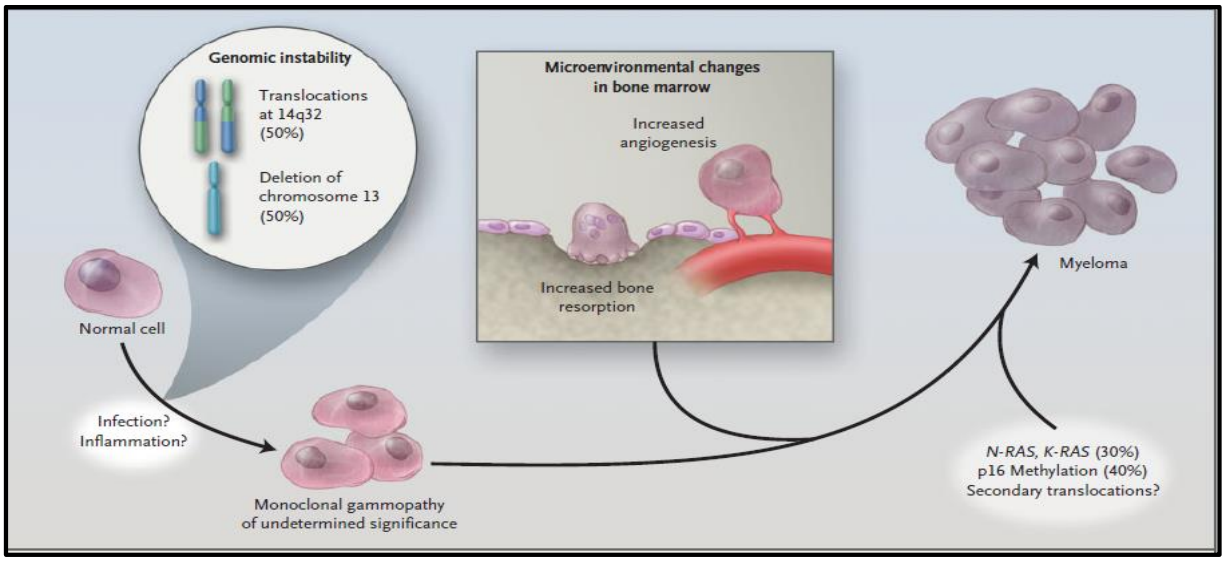


Figure 01 : De la GMSI au myélome multiple **(Guidelines, 2006)**

2.3.3.2 GM associées à diverses pathologies "non lymphoïdes" (non Malignes) :

Diverses affections « non lymphoïdes » ont été associées à l'apparition de GM :

Infections, Maladies auto-immunes, Hépatopathies chroniques, Déficits immunitaires.

Elles sont le plus souvent à l'origine d'une augmentation polyclonale des Ig **(Andrés , 2013).**

Les infections : virales (EBV, CMV, VIH), bactériennes (endocardite, ostéomyélite, tuberculose) ou parasitaires (leishmaniose, paludisme, toxoplasmose) peuvent être associées à une GM.

Les maladies auto-immunes : (polyarthrite rhumatoïde, Sjögren, LEAD…) peuvent être responsables de GM.

Les hépatopathies chroniques : quelle qu'en soit l'étiologie (auto-immune, virale [VHB, VHC], toxique…), peuvent s'accompagner d'une GM.

Un déficit immunitaire : le plus fréquent étant le déficit immunitaire commun variable (DCIV), peut être paradoxalement responsable de l'apparition d'une gammapathie monoclonale

(Andrés, 2013).

2.3.3.3 Gammapathies maligne : Hémopathies maligne :

La présence d'une Ig monoclonale est le témoin de la prolifération d'un clone lymphoplasmocytaire (lignée lymphocytaire B). En cas de monoclonalité, ce dernier peut correspondre à une prolifération maligne à type de myélome multiple, macroglobulinémie de Waldenström, leucémie lymphoïde chronique ou lymphome malin non hodgkinien **(Coffer., 2011).**

- **Maladie de Waldenström :**

La Maladie de Waldenström est une hémopathie maligne entrant dans le cadre des syndromes lymphoproliferatifs chroniques, elle fut décrite la première fois en 1944 par jean Waldenström. Elle représente un sous type de Lymphome non Hodgkinien indolent. Elle est caractérisée par une infiltration lymphoplasmocytaire de la moelle osseuse et une immunoglobuline monoclonale sérique de type IgM.

La maladie de Waldenström est une affection rare. En Algérie son incidence est de 0,24 par 100 000 habitants **(revue algerienne d'hematologie , 2016).**

La MW est considérée comme un lymphome lymphoplasmocytaire (LPL) dans la classification de l'OMS **(Leblond et al, 2013).**

La majorité des patients atteints de WM ont une mutation récurrente du gène MYD88 (MYD88 L265P). L'incidence la plus élevée de WM se produit chez les personnes âgées, avec un âge médian au diagnostic dans les années 60. Bien que près de 25% des patients soient asymptomatiques au moment du diagnostic, la plupart des patients présentent des symptômes attribuables à la charge tumorale, y compris l'anémie, la pancytopénie, l'organomégalie, la neuropathie, l'amyloïdose, la cryoglobulinémie, les sueurs nocturnes et l'hyperviscosité symptomatique **(Oza et Rajkumar, 2015).**

MYD88L265P est une mutation ponctuelle, évocatrice, mutation ponctuelle, acquise et absorbée, qui favorise la croissance et la survie cellulaire dans WM et a le potentiel de servir de marqueur utile pour distinguer le WM d'autres maladies associées aux IgM telles que le lymphome marginal et le myélome multiple IgM **(Kapoor et al, 2015).**

Tableau 02:les critères utilisés pour définir la maladie Waldenström**(Rajkumar, 2013)**

Type de GM	Deux critères doivent être respectés :
Macroglobulinémie de Waldenström	1. Gammapathie monoclonale IgM (indépendamment de la taille de la protéine M). 2. Infiltration lymphoplasmocytaire de la moelle osseuse > 10% (généralement intertrabéculaire) par de petits lymphocytes d'aspect plasmocytaire et un immunophénotype caractéristique (IgM de surface, CD5+, CD10-, CD19+, CD20+, CD23-) qui exclut de manière satisfaisante les autres syndromes lymphoprolifératifs, notamment la leucémie lymphoïde chronique et le lymphome à cellules du manteau.

3-Myélome multiple :

3.1 Historique : (Oudartc et al, 2012).

- **1844 :** La première description clinique de MM fut réalisée par Samuel Solly.
- **1847** : Le second cas probable fut décrit par le docteur Henry Bence Jones (1813-1873). Le médecin traitant, le docteur McIntyre, prescrivit au patient un prélèvement urinaire à la recherche d'albuminurie. Les urines devinrent troubles en les chauffant, avec apparition d'un précipité entre 40 ◦C et 60 ◦C qui disparurent à ébullition. Ce précipité réapparut lorsque la température diminua. Il correspondait à la première description des chaînes légères d'immunoglobulines. Cette découverte fut publiée dans *The Lancet* en 1847 par le docteur Bence Jones et prit le nom de protéinurie de Bence Jones.

- **1873 :** Le terme de myélome multiple fut utilisé pour la première fois, par un médecin russe le docteur J.VonRustizky qui travaillait dans le laboratoire du docteur Von Recklinghausen. 1889 : Une description clinique précise du MM intervient quelques années plus tard.

- **1956 :** Elle est l'œuvre d'un médecin tchèque, le professeur Otto Kahler (1849-1893), le premier à associer la protéinurie de Bence Jones et le MM. Quelques années plus tard, deux médecins, Korngold et Lipari, isolèrent deux protéines au sein des protéines

de Bence-Jones et les relièrent aux gammaglobulines sériques en utilisant des techniques d'immunodiffusion. En hommage à cette découverte, les deux protéines identifiées portent les initiales de ces deux chercheurs : la chaîne légère Kappa (Korngold) et Lambda (Lipari).

- L'adaptation et la modernisation de techniques, telles que l'électrophorèse (1939), l'immunoélectrophorèse (1953) et l'immunofixation (IF) (1964) ont facilité grandement le diagnostic du MM et le suivi des patients en routine.

- **1950 :** Les premiers traitements du MM furent disponibles à la fin de ces années.

- **1975 :** La première classification fut proposée en par Salmon et Durie. Elle est encore Très utilisée à ce jour.

- début des années 2000, le nombre de recommandations sur la prise en charge biologique des gammapathies monoclonales augmente **(Oudartc et al, 2012).**

3.2 Définition:

Le myélome multiple (MM) ou maladie de Kahler est une hémopathie maligne caractérisée par une prolifération plasmocytaire monoclonale envahissant la moelle osseuse hématopoïétique **(Charlot-Lambrechtet al, 2011).** Il représente environ 10 % des cancers hématologiques, ce qui le situe au deuxième rang par ordre de fréquence après les lymphomes. Le myélome multiple atteint le plus souvent le sujet âgé, et les manifestations osseuses (douleurs, fractures pathologiques) dominent fréquemment le tableau clinique **(S. Manier & Leleu, 2011).** Voire le tableau page 26.

MM survient dans la plupart des cas, sinon la totalité des cas de gammapathie monoclonale de signification indéterminée (MGUS) ou de myélome multiple latent (SMM). Le MGUS et le SMM sont caractérisés par la présence de la plasmacytose de la protéine M et de la moelle osseuse (BM), l'absence de lésions ostéolytiques, l'anémie, l'hypercalcémie et l'insuffisance de la fonction rénale attribuable au trouble prolifératif des cellules plasmatiques (PC). Le risque de progression vers le MM ou les troubles liés est sensiblement différent entre MGUS et SMM, environ 1% par an contre 10-20% par an, respectivement **(Mahindra et al, 2010).**

3.3 Epidémiologie:

En Algérie, le myélome multiple, quant à lui pour la période (2006-2012) a une incidence standardisée de 1,02/100.000 ha, identique à celle observée durant la période 1994-2005 qui est de 1,1/100.000 ha, elle est inférieure à celle observée dans les pays occidentaux **(revue algerienne d'hematologie , 2015).**

Aux Etats-Unis, le myélome représente 1 % des cancers et un peu plus de 10 % des hémopathies malignes. L'incidence annuelle du myélome multiple est de 4 pour 100 000 ; elle est près de deux fois plus élevée chez les Noirs que chez les Blancs. Le myélome multiple est un peu plus fréquent chez les hommes que chez les femmes. L'âge médian des patients au moment du diagnostic est d'environ 65 ans ; seulement 2 % des patients ont moins de 40 ans) **(Rajkumar, 2013).**

Environ 5 000 nouveaux cas de myélome multiple (MM) sont diagnostiqués en France chaque année dont 54 % chez l'homme. Le myélome multiple représente moins de 2 % de l'ensemble des cancers et 10 à 12 % des hémopathies malignes. L'âge médian au diagnostic est de 70 ans chez les hommes et de 74 ans chez les femmes. Le myélome multiple peut également toucher les sujets plus jeunes puisque 2,8 % des cas sont diagnostiqués avant 40 ans
(Institut National du Cancer, 2010).

Tableau 03:les critères utilisés pour définir le myélome multiple **(Rajkumar, 2013)**

Type de GM	**Trois critères doivent être respectés, sauf indication contraire :**
Myélome multiple	1. Plasmocytes monoclonaux dans la moelle osseuse > 10%. 2. Présence d'une protéine monoclonale sérique et/ou urinaire (sauf chez les patients atteints d'un vrai myélome multiple non sécrétant). 3. Troubles attribuables à la maladie prolifération plasmocytaire sous-jacente, en particulier hypercalcémie, insuffisance rénale, anémie ou lésions osseuses.

3.4 Physiologie de plasmocyte :

3.4.1 Morphologie des cellules plasmatiques dans la moelle osseuse normale :

En situation physiologique, les plasmocytes sont des cellules rares qui ne représentent que 0,14 à 0,3 % des cellules médullaires. Au plan morphologique, Les plasmocytes normaux et réactionnels sont faciles à identifier sur les frottis de moelle osseuse humaine car le plasmocyte normal est de forme ovale ou ellipsoïde et son diamètre varie entre 15 à 30 µm. Les plasmocytes normaux présentent un petit noyau excentré à chromatine mature très compacte déporté à un pôle, parfois ovalaire à grand axe perpendiculaire à celui de la cellule dont le nucléole n'est pas visible et un cytoplasme abondant et fortement basophile après coloration de MGG. Leur cytoplasme est presque totalement rempli par de longs profils parallèles de réticulum endoplasmique rugueux et par un volumineux appareil de Golgi (correspondant à l'archoplasme de la microscopie optique), montrant que leur fonction principale est la synthèse et l'excrétion protéique, dans le cas présent une immunoglobuline **(Ribourtout & Zandecki, 2015).**

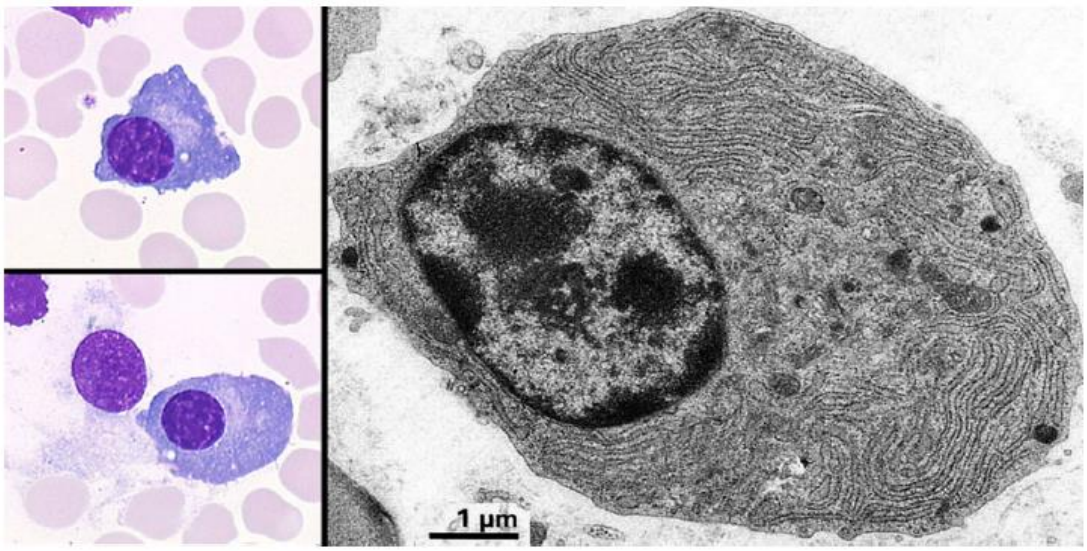


Figure 02 : Plasmocytes de moelle osseuse humaine normale. Le grand cytoplasme des plasmocytes observé après coloration au MGG (à gauche, ×400), est d'un bleu profond due aux acides ribonucléiques, des ribosomes, des nombreux empilements de réticulum

endoplasmique rugueux (à droite : microscopie électronique, contraste au citrate de plomb et acétate d'uranyle) **(Ribourtout et Zandecki, 2015).**

3.4.2 Morphologie de la cellule tumorale, phénotype tumorale :

Au cours du myélome multiple (MM) le nombre des plasmocytes médullaires dépasse habituellement 10 % du total cellulaire **(Lokhorst, 2003).**

La morphologie des cellules plasmatiques est importante et a une signification pronostique. Si certains patients ont une morphologie uniforme des cellules plasmatiques, d'autres ont un aspect de cellules plasmatiques hétérogènes à différents stades de la maladie. Trois types différents de cellules plasmatiques peuvent être reconnus: cellules matures, intermédiaires et immatures ou plasmablastiques. Les cellules plasmatiques immatures sont associées à une prolifération et à un pronostic plus faible, tout comme les cas avec des noyaux de cellules plasmatiques polyploïdes multilobulés. Ces caractéristiques inhabituelles des cellules plasmatiques sont exclues en tant que critères des classifications morphologiques actuelles, malgré le fait qu'une anomalie morphologique des cellules plasmatiques peut indiquer la présence de MM, quel que soit le pourcentage de cellules plasmatiques. La reconnaissance des variantes morphologiques des cellules plasmatiques néoplasiques, associées à un pronostic plus faible, est importante pour alerter le clinicien sur un éventuel comportement agressif de la tumeur. Trois caractéristiques cytologiques des cellules plasmatiques sont importantes dans cet aspect **(Lokhorst, 2003).**

La morphologie des plasmocytes est sensiblement normale dans 30—50 % des cas. Parfois le noyau a une morphologie normale mais le cytoplasme est détaillé réduite (10—15 % des cas). Dans les autres cas, il existe une ou plusieurs anomalies morphologiques portant sur le noyau : immaturité nucléaire (présence d'un nucléole, chromatine fine) ou un contour nucléaire irrégulier. Dans 10—15 % des cas quelques plasmocytes ressemblent à des blastes et sont appelés plasmoblastes. Ces diverses anomalies morphologiques ont un impact pronostique: les myélomes avec plasmocytes matures ont une survie globale beaucoup plus prolongée que ceux à cellules immatures, et notamment que les myélomes plasmoblastiques qui ont un pronostic très péjoratif **(Ribourtout et Zandecki, 2015).**

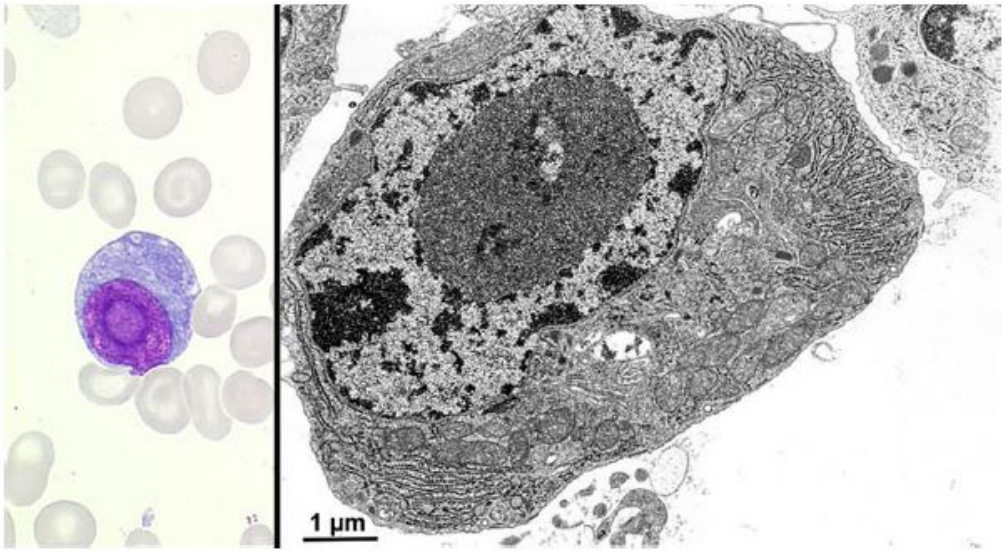


Figure 03 : Plasmocyte immature avec nucléole proéminent et chromatine finement dispersée (à gauche ; coloration MGG, × 500).

Aspect en microscopie électronique d'un plasmocyte provenant du même patient : nucléole volumineux, faible quantité d'hétérochromatine et anomalies dans la disposition du réticulum endoplasmique rugueux (à droite ; microscopie électronique, contraste au citrate de plomb et acétate d'uranyle) **(Ribourtout et Zandecki, 2015).**

3.5 Physiopathologie :

3.5.1 Oncogenèse:

Le myélome multiple (MM) se caractérise par l'accumulation (habituellement) des cellules plasmatiques tumorales (PC) dans le compartiment de moelle osseuse. Cliniquement, le MM se caractérise par une grande hétérogénéité à la fois pour les symptômes cliniques au moment du diagnostic (fractures osseuses, anémie, insuffisance rénale et localisation extramédullaire) et pour les résultats (évolution fatale rapide, survie sans progression prolongée ou même guérison). Au début des années 2000, cette hétérogénéité clinique était principalement influencée par des anomalies chromosomiques trouvées dans les PC de la tumeur **(Du Pont et al, 2017).**

Les événements primaires sont généralement divisés en sous-types hyperdiploïdes (HRD) et non HRD. Les tumeurs de DRH sont caractérisées par la présence de trisomie des chromosomes 3q, 5q, q7, 9q, 11q, 15q, 19q et / ou 21q. Les tumeurs non HRD portent des translocations affectant les gènes codant pour les chaînes lourdes d'immunoglobuline (Ig) Principalement t (4; 14), t (6; 14), t (11; 14), t (14; 16) et t (14; 20). Les événements secondaires fournissent un avantage de forme physique à un sous-clone particulier sur d'autres populations et sont requis pour la progression de la tumeur. Par exemple, la plupart des variations de nombre MAPK, NF-kB de copies (CNV), les translocations impliquant MYC et les mutations somatiques affectant et les voies de réparation de l'ADN sont observées pendant la MM, et moins fréquemment dans les étapes pré-malignes; Par conséquent, ces événements sont susceptibles d'être des événements secondaires du conducteur **(Salomon Manier et al, 2016b).**

3.5.2 Cytogénétique :

3.5.2.1 Les translocations chromosomiques :

- **Translocations IgH** : L'une des anomalies structurelles les plus fréquentes observées chez les caryotypes à myélome multiple implique le locus du gène IgH sur 14q32. Des partenaires de translocation hétérogènes ont été observés; 11q13, 4p16.3, 16q23 et

6p21 sont impliqués de façon récurrente dans des translocations 14q32 de spécimens de tumeur de myélome multiple primaire **(Seidl, Kaufmann, & Drach, 2003).**

- **Une translocation t (11; 14) (q13; q32)**:se trouve dans environ 15% des patients atteints de myélome multiple et peut conduire à une surexpression de la cycline D1. Il est probable que t(11; 14) peut également entraîner une dysrégulation d'un deuxième gène(myeloma over expressed gene, *MYEOV*),Qui est situé centromère à la cycline D1 **(Seidl et al., 2003).**

- **Translocation (4; 14)** : Le réarrangement du chromosome t (4; 14) est observé chez ~ 15% des patients atteints de MM. La juxtaposition avec l'amplificateur IGH entraîne une dérégulation de l'expression de FGFR3 et MMSET.MMSET est une protéine de la méthyltransférase, dont la régulation positive entraîne une méthylation accrue de l'histone H3K36, modulant ainsi l'expression de plusieurs gènes. Le MMSET a également été montré pour réguler la méthylation de l'histone H4K20, affectant par la suite le recrutement de la protéine 1 de liaison p53 (53BP1) au site de la destruction de l'ADN.FGFR3 est un récepteur tyrosine-kinase qui est activé par des mutations oncogènes dans plusieurs types de tumeurs solides **(Salomon Manier et al., 2016).**

- **Translocation T (14; 16) (q32; q23) :**qui déstabilise l'oncogène du MAF; Le t (14; 20) (q32; q11), dysrégulant l'oncogène MAFB; Ou le t (6; 14) (p21; q32), qui augmente le gène CCND3 **(Corre et Munshi, 2017).** Ainsi les translocations augmentent les facteurs de transcription de la famille Maf :c-Maf et Maf, dont les gènes cibles incluent également la cycline D2 **(Furukawa et Kikuchi, 2015).**

- **Translocation (14; 20) :**Translocations affectant MYC sont associées à un résultat médiocre, en particulier lorsqu'elles impliquent un partenaire Ig **(Salomon Manier et al, 2016).**

3.5.2.2 les délétions :

- **Délétion du bras long du chromosome 13 :**la perte partielle ou totale du chromosome 13 **(Decaux et al, 2007).** Une anomalie du chromosome 13 peut être associée à des translocations 14q spécifiques **(Seidl et al., 2003).** Des études moléculaires ont montré que les patients hébergeant ces délétions ont des niveaux considérablement bas du gène suppresseur de tumeur RB1 que ceux qui n'en ont pas suppressions ;ce qui pourrait entraîner une capacité réduite à réguler négativement le cycle cellulaire **(Salomon Manier et al., 2016).**
- **Délétion du bras court du chromosome 17 :** La plupart des suppressions de chromosomes 17 sont homozygotes. La région supprimée de manière minimale comprend le gène suppresseur de tumeur TP53. Le gène TP53, qui a été mappé à 17p13, fonctionne comme un régulateur transcriptionnel influençant l'arrêt du cycle cellulaire, la réparation de l'ADN et l'apoptose en réponse aux dommages causés par l'ADN. Chez les patients atteints de MM, la perte de 17p est associée à des résultats de survie globale négatifs et au développement d'une maladie extra-médullaire **(Salomon Manier et al., 2016).**

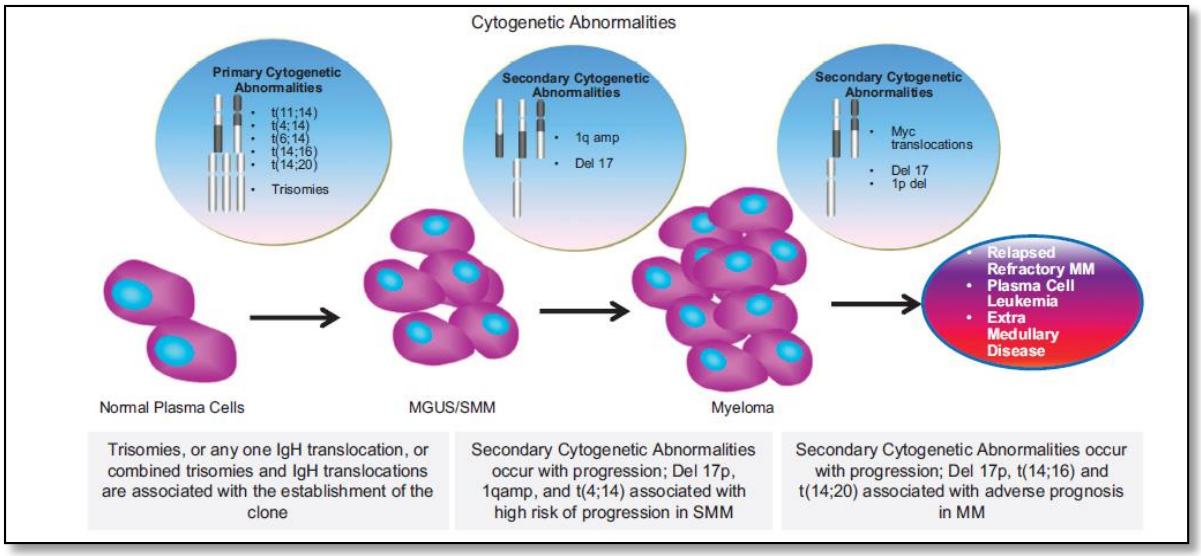


Figure 04: Anomalies cytogénétiques **(Rajan et Rajkumar, 2015).**

3.5.3 Interaction des cellules tumorales avec leur environnement :

Le myélome multiple est caractérisé par une accumulation de plasmocytes tumoraux dans la moelle osseuse. Ces plasmocytes présentent de nombreuses anomalies cytogénétiques qui ne sont pas suffisantes pour induire leur survie et leur croissance. Ces plasmocytes tumoraux restent dépendants de l'environnement médullaire. Ce microenvironnement exprime des molécules d'adhésion et synthétise des cytokines indispensables à la croissance du clone myélomateux **(Harousseau et Moreau, 2009).**

- **Rôle des molécules d'adhésion, cytokines, et du BMSCs dans le MM :**

L'adhésion des plasmocytes malins au cours du MM aux cellules stromales de la moelle osseuse déclenche la sécrétion de cytokines à médiation cellulaire nommés (cytokine-mediated tumour cell growth), qui favorisent la survie, et la migration des plasmocytes **(Harousseau et Moreau, 2009).**

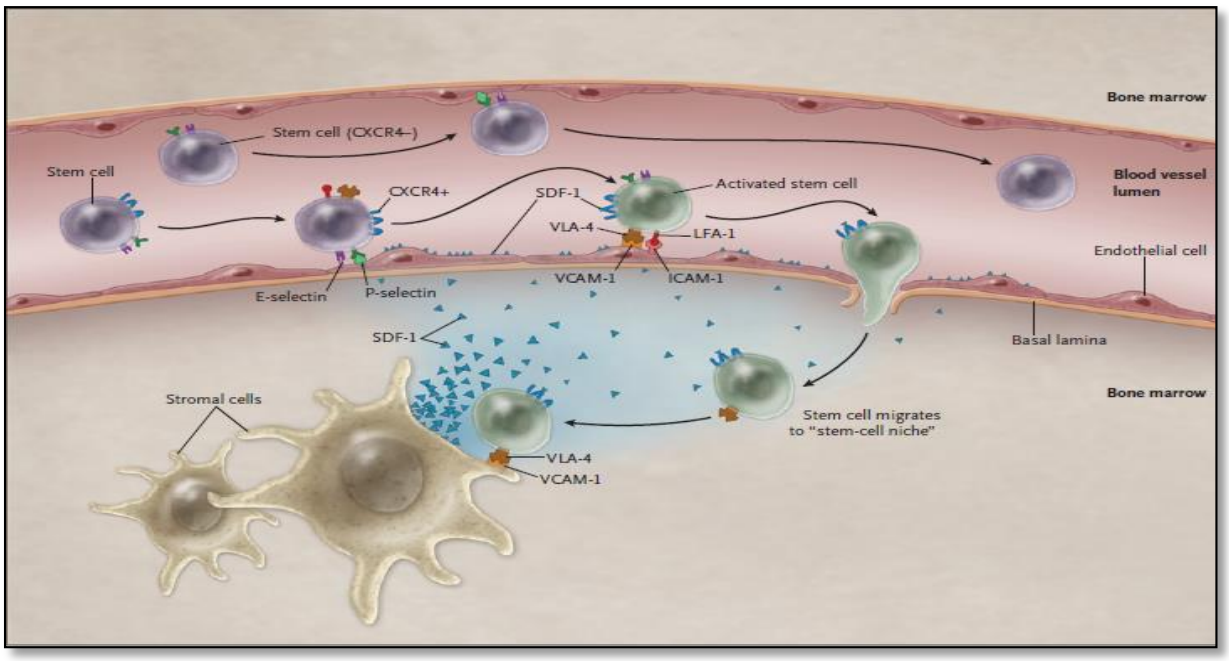


Figure 05 : Homing des cellules souches hématopoïétiques autologues à la moelle osseuse **(Harousseau & Moreau, 2009).**

Au sein de la moelle osseuse un réseau complexe d'interactions s'organise. Les cellules du microenvironnement communiquent entre elles avec des contacts cellulaires et par l'action de cytokines et de facteurs de croissance, et permettent de recruter les plasmocytes. Ces derniers influencent à leur tour l'environnement afin de leur assurer une survie et une prolifération

optimale. Physiologiquement, L'IL-6 est le facteur de différenciation des LB en plasmocytes. Lors du myélome multiple cette IL-6 est synthétisée par les cellules stromales, les ostéoclastes et les ostéoblastes mais aussi par les cellules plasmocytaires elles-mêmes. Cette IL-6 permet l'activation de plusieurs voies de signalisation impliquées dans la protection contre l'apoptose et dans l'induction de la prolifération. Le TNFα, l'IL-1b, le TGFβ, le GDF-15 et le VEGF entrent aussi dans ces voies de signalisation. Les cellules tumorales prolifèrent donc en contact étroit avec les cellules du microenvironnement de la moelle osseuse, notamment avec les cellules souches mésenchymateuses (CSM). Le GDF 15, un facteur de croissance de différenciation, est surexprimé par ces CSM. Il augmente significativement la survie des cellules myélomateuses. Le GDF15 active, par phosphorylation d'Akt, la voie de signalisation PI-3K/Akt et permet la prolifération des cellules responsables de la maladie, la survie et la prolifération des cellules de MM induites par les différents facteurs de croissance et cytokines passent par 4 voies de signalisation : la voie JAK/STAT, la voie PI-3K/Akt, la voie des MAPK et la voie NF –Kb. Chacune de ces voies est une cible thérapeutique potentielle **(Bruno et al, 2005).**

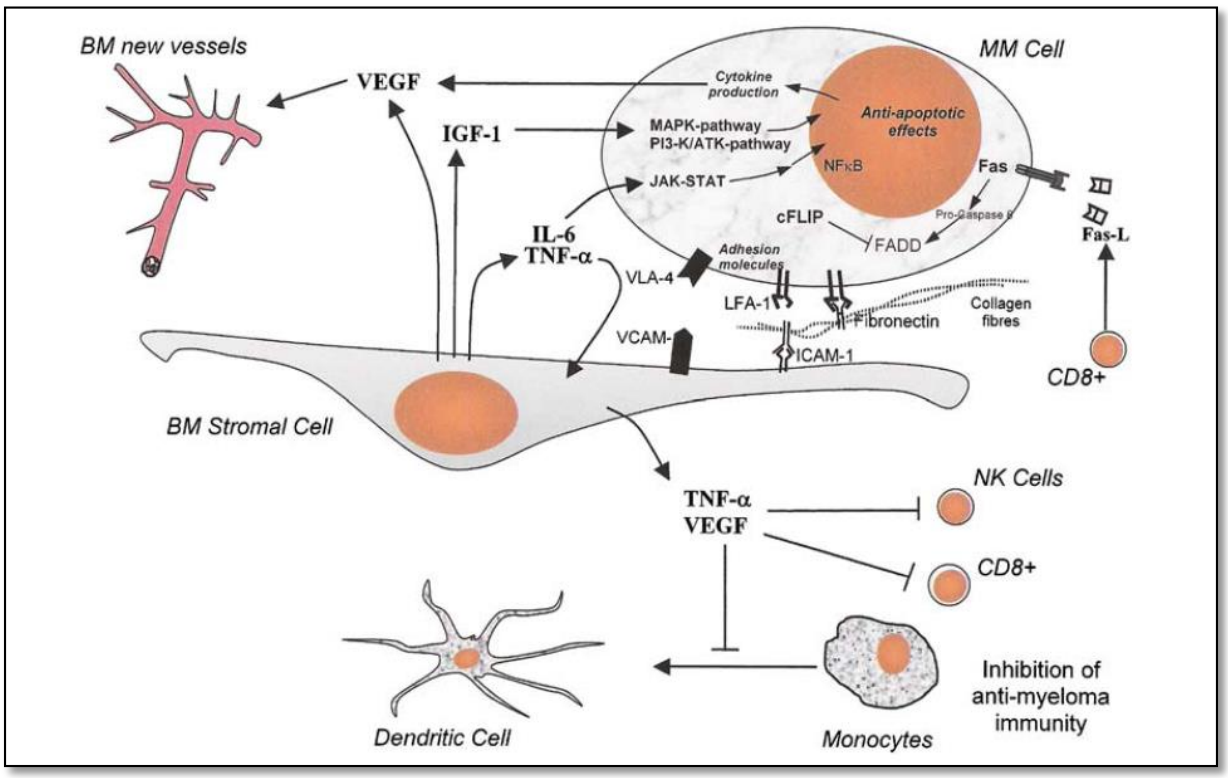


Figure 06: Interaction de myélome multiple et le microenvironnement médullaire **(Bruno et al, 2005).**

3.5.4 Mécanisme de la perte osseuse au cours de myélome :

L'homéostasie osseuse est normalement maintenue par l'activité inverse des ostéoblastes et des ostéoclastes. Les PC maligne de la moelle osseuse induit une ostéoclastogénèse et inhibe la construction osseuse par les ostéoblastes, ce qui modifie l'homéostasie osseuse et entraîne un déséquilibre du système RANK / RANK-Ligand / ostéoprotegerine (OPG) et des dommages aux os **(Romano et al, 2014),(Bouvard et al, 2010).**

Les facteurs d'activation ostéoclastique peuvent être produits par les plasmocytes tumoraux eux-mêmes, ou par les cellules du microenvironnement osseux sous l'influence des cellules myélomateuses. Les cellules myélomateuses sont ainsi responsables de l'augmentation du nombre des ostéoclastes et de leur activité. À l'inverse, la prolifération des cellules MM et leur survie dépendent de l'activité ostéoclastique **(Roux, 2017).**

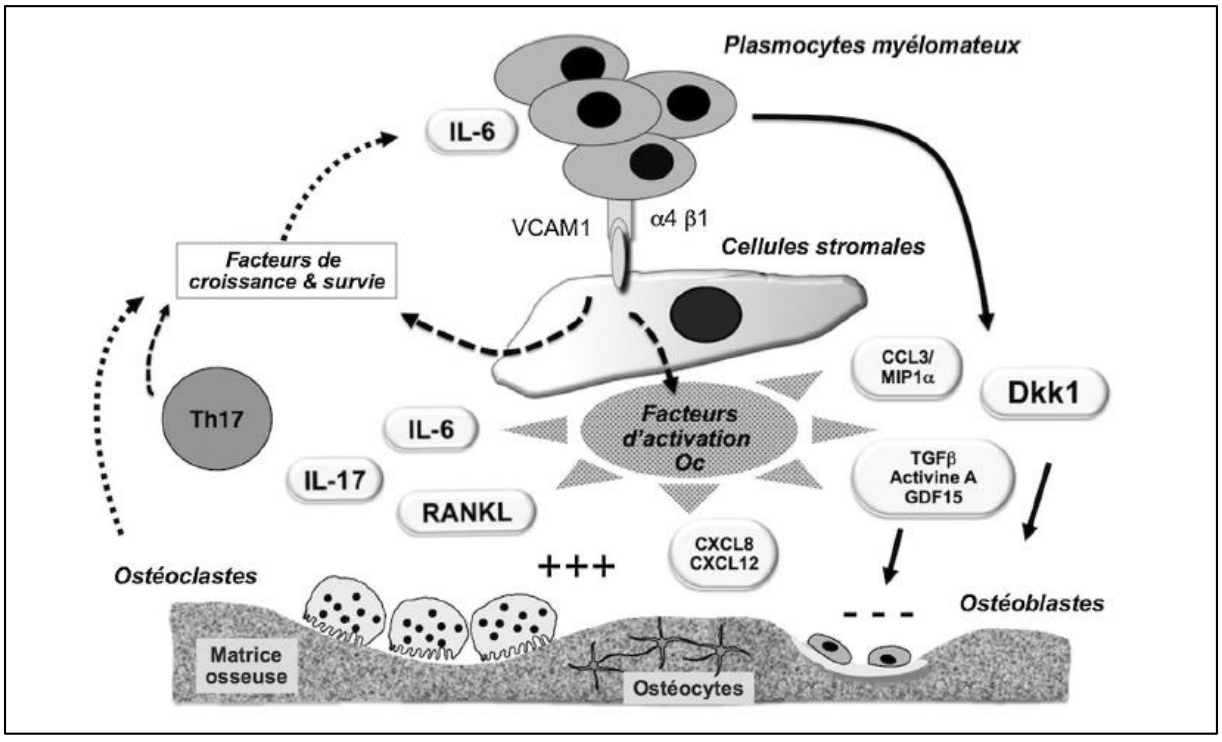


Figure 07 :Mécanismes de l'ostéolyse du myélome **(Roux, 2017).**

L'ostéolyse maligne observée à proximité des cellules tumorales est liée à une augmentation de la formation, de l'activation et de la survie des ostéoclastes, stimulées par les facteurs locaux produits par les cellules tumorales. Les mécanismes principaux impliqués dans la résorption osseuse excessive au cours du MM comprennent une dysrégulation de l'axe RANKL-OPG, et une production excessive de MIP-1 α et d'IL-6. MIP-1 α renforce les interactions entre cellules myélomateuses et cellules stromales en modulant l'expression de

molécules d'adhésion, entraînant une stimulation accrue de la production d'IL-6 et de RANKL. Enfin, les signaux de formation osseuse sont bloqués, avec une inhibition de Runx2/cbfa1 et une production excessive de Dkk1 par les cellules myélomateuses, conduisant à une inhibition des ostéoblastes, et un échec de la réparation osseuse **(Roux, 2017).**

3.5.4.1 Facteurs d'activation ostéoclastique :

Parmi les principaux facteurs d'activation ostéoclastique produits au cours du MM :

- **L'IL-7 :** IL7 est impliqué dans l'activation des ostéoclastes car il stimule la production de RANKL par les lymphocytes T in vitro et induit la perte osseuse in vivo par induction de RANKL. Constamment, les cellules MM sécrètent l'IL7 en présence d'IL6.

  Le rôle de l'IL7 sur la stimulation RANKL dans les lymphocytes T par les cellules MM a été confirmé par l'effet inhibiteur exercé par un anticorps antiIL7 dans les cultures de coco; En outre, la neutralisation de l'IL7 a inhibé l'ostéoclastogénèse in vitro induite par MM.

  Une boucle vicieuse entre IL6 et IL7 dans MM peut être postulée, car il a été démontré que l'IL7 stimule la sécrétion d'IL6 par BMSC et, à son tour, IL6 induit la production d'IL7 par des cellules MM **(Giuliani et al, 2015).**

- **L'IL-6 :**c'est le facteur de croissance cellulaire et de survie le plus anciennement connu, et son rôle dans l'hyper résorption osseuse a été largement démontré. La contribution de la voie ReceptorActivator of NF kB ligand (RANKl) est également cruciale, avec augmentation de l'expression de RANKL et diminution de celle de son inhibiteur physiologique l'ostéoprotégérine (OPG) par les cellules stromales médullaires. En dehors de l'IL-6 et RANKL qui apparaissent comme les facteurs essentiels au développement de l'ostéopathie du MM, de nombreux autres facteurs d'activation ostéoclastique pourraient contribuer à l'ostéolyse du MM **(Roux, 2017).**

- **Nouveaux membres de la superfamille du TNF-α، (TNFSF)** : Une augmentation de la production locale de BAFF (TNFSF-13B) et LIGHT (TNFSF-14 a été retrouvée au cours du MM. En dehors de son rôle dans le développement et la survie des cellules B, BAFF stimule également la différenciation ostéoclastique et l'activation des

ostéoclastes matures, indépendamment de RANKL. LIGHT stimule de manière synergique la formation ostéoclastique, via la phosphorylation des voies Akt, NF kB et JNK, et inhibe la formation ostéoblastique **(Roux, 2017).**

- **Lymphocyte Th17 et IL-17 :** L'IL-17 est produite par les lymphocytes Th17 qui sont en nombre plus élevé dans le sang et la moelle de sujets atteints de MM. L'IL-17 stimule la croissance des cellules myélomateuses et stimule également la formation et l'activation des ostéoclastes **(Giuliani et al, 2015).**

- **Chemokines:** Les cellules MM peuvent également activer directement l'ostéoclastogénèse attirant les OC à travers la production de chimiokines telles que CCL3 / MIP-1 qui interagit avec les récepteurs de chimiokines CCR1 et CCR5 présents sur les OC, ce qui active la voie de transduction du signal via Akt et MAPK **(Giuliani et al, 2015).**
- **Membres de la famille du TGF-β** :Le TGF- β, présent dans la matrice osseuse et libéré lors de la résorption, est produit par les cellules myélomateuses et les cellules stromales médullaires ; il stimule la production d'IL-6 et RANKL, le développement des Th17, et augmente l'ostéolyse et diminue la formation osseuse au cours du MM. **(Roux, 2017).**
- **La protéine p62:**La protéine p62 est impliquée dans la voie de signalisation du NF-kB, qu'elle soit activée par TNF-a, RANKL ouIL-1. La p62 est aussi impliquée dans la formation de nombreux autres complexes de signalisation favorisant la survie des plasmocytes tumoraux et la destruction osseuse **(Roux, 2017).**

3.5.4.2 Dysfonction ostéoblastique dans le myélome :

Les lésions osseuses du MM sont de manière très caractéristique purement lytique, sans réponse ostéoblastique associée. Si les cellules myélomateuses affectent la formation osseuse les ostéoblastes joueraient un rôle central dans la croissance tumorale qu'ils inhibent, en interagissant directement avec les cellules myélomateuses, ou indirectement avec les autres cellules du microenvironnement médullaire **(Reagan al, 2015).**

- **Inhibiteurs de la voie Wnt :**

  La voie de signalisation Wnt intervient dans la formation osseuse. Une expression très augmentée de Dkk1, un inhibiteur naturel de la signalisation Wnt, a été observée dans

les plasmocytes tumoraux. Dkk1 inhibe la différenciation des ostéoblastes in vitro. De manière importante, la voie de signalisation Wnt, en plus de jouer un rôle majeur dans la formation osseuse, est également un inhibiteur puissant de la résorption osseuse, en stimulant la production d'OPG par les ostéoblastes. Donc Dkk1 pourrait également augmenter la résorption osseuse en modulant l'expression d'OPG. D'autres inhibiteurs de Wnt pourraient également intervenir, comme sFRP-2 et-3, et la sclérostine **(Roux, 2017).**

- **Facteur de transcription Runx2/Cbfa1 :**

  La présence des cellules myélomateuses inhibe la différenciation ostéoblastique via une inhibition de l'activité de Runx2/Cbfa1 (principal facteur de transcription ostéogénique) dans les précurseurs ostéoblastiques. Par ailleurs, Runx2/Cbfa1 stimule également l'expression d'OPG par les ostéoblastes ; l'inhibition de l'activitéde Runx2/Cbfa1 contribuerait ainsi également à l'augmentation de l'ostéoclastogénèse au cours du MM **(Roux, 2017).** Les cellules myélomateuses pourraient également exprimer Runx2 à des taux élevés et cette production a été associée à un phénotype agressif de MM, favorisant la progression tumorale et l'ostéolyse **(Trotter et al., 2016).**

- **Interleukine-3 :** L'IL-3 est produite par les cellules de myélome multiple et les cellules T dans le microenvironnement du myélome et peut à la fois stimuler l'ostéoclastogénèse et inhiber la formation d'ostéoblastes. l'IL-3 stimule les macrophages de la moelle dans le microenvironnement du myélome pour produire de l'activine A, un membre de la famille TGF et que l'anti-activine A inhibe les effets de l'IL-3 sur la formation des ostéoclastes. **(Galson et al, 2012).**
- **Interleukine-7** :L'IL-7 est un autre facteur possible impliqué dans l'inhibition de la formation osseuse ;il inhibe la différenciation ostéoblastique, et inhibe l'activité du facteur de transcription Runx2/Cbfa1 **(Galson et al, 2012).**

Ces deux facteurs ont été retrouvés en quantité élevée dans la moelle osseuse de patients atteints de MM.

3.5.4.3 Rôle des ostéocytes dans l'ostéopathie du myélome :

Les ostéocytes sont des cellules différenciées du lignage ostéogène situé dans le système lacunocanaliculaire de l'os. Des preuves croissantes suggèrent que les ostéocytes peuvent réguler le remodelage osseux physiologique local. En partie grâce à leur mort cellulaire et à leur apoptose liée spatialement, temporellement et fonctionnellement au remodelage osseux

en partie à la suite de la mort de l'ostéocyte et au moins en partie en sécrétant la sclérostine, une molécule produite spécifiquement par les ostéocytes qui agit comme un inhibiteur de formation d'os.

Les mécanismes de recrutement et de différenciation des ostéoclastes induits par l'apoptose des ostéocytes ne sont pas entièrement compris. D'une part, la mort des ostéocytes s'accompagne généralement d'une forte augmentation de l'expression de RANKL, une molécule qui non seulement favorise la différenciation des ostéoclastes, mais qui agit également comme un chimioattracteur précurseur d'ostéoclastes. D'autre part, on sait que les cellules de myélome multiple affectent les profils transcriptionnels des ostéocytes en augmentant la production d'autres cytokines ostéoclastogènes telles que l'interleukine-11 ou la MIP1a **(Giuliani et al., 2015),(Delgado-Calle et al, 2014).**

3.6 Présentation clinique :

Tableau 04 : Présentation clinique de myélome multiple (S. Manier & Leleu, 2011)**.**

Présentation clinique	**Description**
État général	-L'altération de l'état général représente un des signes les plus fréquents au diagnostic.
Cytopénies	-Le syndrome anémique est le plus fréquent. Il s'agit d'une anémie normochrome normocytaire régénérative. -Il existe aussi à moindre degré des thrombopénies et des neutropénies
Atteinte osseuse	-L'infiltration plasmocytaire s'accompagne d'une résorption ostéoclastique et d'une inhibition de la fonction reconstructrice osseuse des ostéoblastes -L'atteinte osseuse peut se compliquer de compressions neurologiques, médullaires, radiculaires ou tronculaires, secondaires à un tassement vertébral, une épi-durite ou un plasmocytome. L'IRM en urgence est nécessaire dans ces indications
Insuffisance rénale	-Elle est caractérisée par la précipitation de cylindres, formés de chaînes légères d'immunoglobulines et de protéines de Tamm-Horsfall, dans les tubules distaux.

Hypercalcémie	-L'hypercalcémie est une circonstance de diagnostic de MM dans près de 20 % des cas. -l'hyperostéoclastose induite localement par les cellules myélomateuses, via une production cytokinique telle que RANKL, TNF, MIP-1_, DKK1. À moindre mesure, la baisse du débit de filtration glomérulaire et l'augmentation de la résorption tubulaire du calcium ainsi que la diminution de l'activité ostéoblastique participent aussi à la survenue d'une hypercalcémie.
Syndrome infectieux	-Le myélome induit un déficit de l'immunité humorale en lien avec une hypogammaglobulinémie parfois profonde (< 3 g/L).
Risque thromboembolique	- plusieurs raisons : la sécrétion de cytokines pro-inflammatoires par les plasmocytes tumoraux, la présence d'une immunoglobuline aux propriétés prothrombotiques.
Syndrome d'hyperviscosité	-Il se rencontre rarement dans le MM. -Il s'observe lorsque le taux du composant monoclonal sérique (IgA ou IgG) est très élevé.
Atteinte neurologique	L'atteinte neurologique majeure dans le myélome reste l'atteinte médullaire centrale, le plus souvent par compression liée à une fracture vertébrale mais aussi à une epi-durite tumorale ou un plasmocytome.

3.6.1 Critères diagnostiques du myélome :

Le diagnostic du myélome est clinico-biologique et répond à une définition précise : la présence d'une immunoglobuline monoclonale sérique ou urinaire, et/ou une plasmocyte médullaire≥10 %, et/ou la présence de lésions organiques directement attribuables aux plasmocytes dystrophiques (selon les critères CRAB) **(Oudart et al., 2012).**

3.6.1.1 Classification de Salmon et Durie d'après Salmon :

Tableau 05 : classification de myélome multiple **(Oudart et al, 2012).**

Stade	Critères	Masse tumorale
1	Tous ces critères sont présents : ▪ Hémoglobine > 10g/dl ▪ Calcémie normale < 120mg/l ▪ Os normal ou paslmocytome isolé ▪ Taux d'Ig monoclonale faible : IgG < 50g/l, IgA < 30g/l, Ig monoclonale urinaire < 4g/24h	< 0,6 (faible)
2	▪ Aucun des critères du stade 3 ni du stade 1	0,6-1,2 (intermédiaire)
3	L'un au moins des critères suivants : ▪ Hémoglobine < 8,5 g/dl ▪ Calcémie > 120 mg/l ▪ Multiples lésions lytiques (lésions destructrice ou fractures pathologiques) ▪ Taux élevé d'Ig monoclonale : IgG > 70 g/l, IgA > 50 g/l, Ig monoclonale urinaire > 12 g/l 24h	>1,2 (élevée)
Sous-classification : A- Fonction rénale normale (créatininémie < 20 mg/l) B- Fonction rénale anormale (créatininémie > 20 mg/l)		

3.6.2 Détection et association de paraprotéines :

Les paraprotéines sont détectées par l'électrophorèse de la protéine du sérum ou de l'urine et identifiées par immunofixation. La plupart des paraprotéines sériques comprennent une chaîne lourde et légère, tandis que les paraprotéines urinaires (protéines Bence Jones) n'ont généralement que des chaînes légères car le glomérule limite le passage de protéines plus importantes **(Panopoulou & Streetly, 2017).**

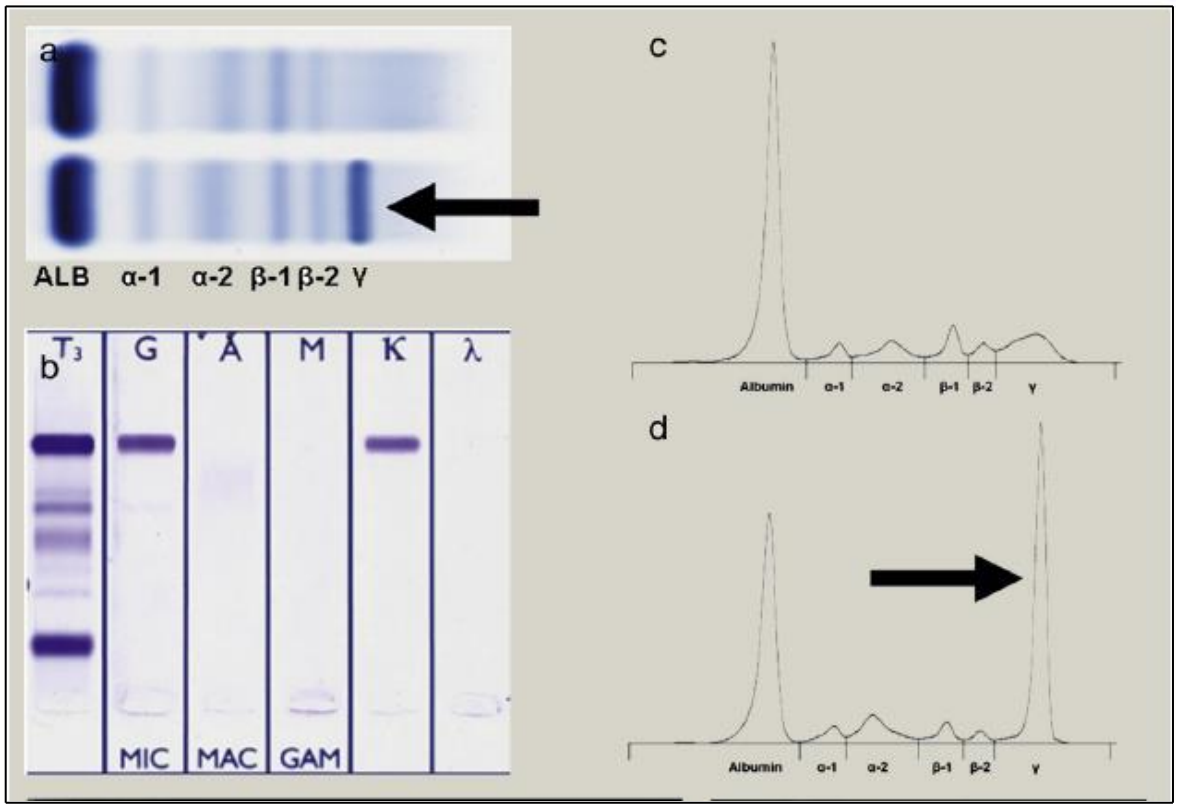


Figure 08 : A-électrophorèse des protéines. B- Immunofixation.
C-Profile normal .D- gammapathie monoclonal **(Panopoulou & Streetly, 2017).**

3.6.2.1 L'électrophorèse des protéines sériques (SPEP) :

L'électrophorèse des protéines sériques (SPEP) est le test de laboratoire le plus utilisé pour la détection de protéines monoclonales. Les protéines sériques sont chargées sur un gel ou un tube capillaire et sont séparées par Un courant électrique basé sur la charge et la taille. Les protéines sont ensuite colorées pour la visualisation. Les protéines migrent vers cinq zones ou des fractions **(Leung, 2016).**

- **Quand le test devrait-il être demander?**

Il est particulièrement utile de distinguer l'expansion monoclonale de l'immunoglobuline polyclonale lorsque l'on note des niveaux élevés d'immunoglobulines sériques **(Lee & al , 2017).** L'utilisation classique de l'électrophorèse des protéines sériques est dans le diagnostic de dyscrasies de cellules plasmatiques dans lesquelles des immunoglobulines monoclonales en excès sont produites. À l'inverse, l'identification des augmentations polyclonales des immunoglobulines suggère d'autres tests pour identifier un trouble inflammatoire tel qu'une infection, une maladie auto-immune ou plus rarement une tumeur maligne. En outre,

l'électrophorèse des protéines sériques peut être utile en tant qu'outil de surveillance pour une personne atteinte d'une gammapathie monoclonale d'importance indéterminée. L'électrophorèse sur protéines sériques peut également être utilisée pour caractériser davantage les anomalies persistantes des protéines (par exemple, une IgG élevée)
(Lee et al, 2017).

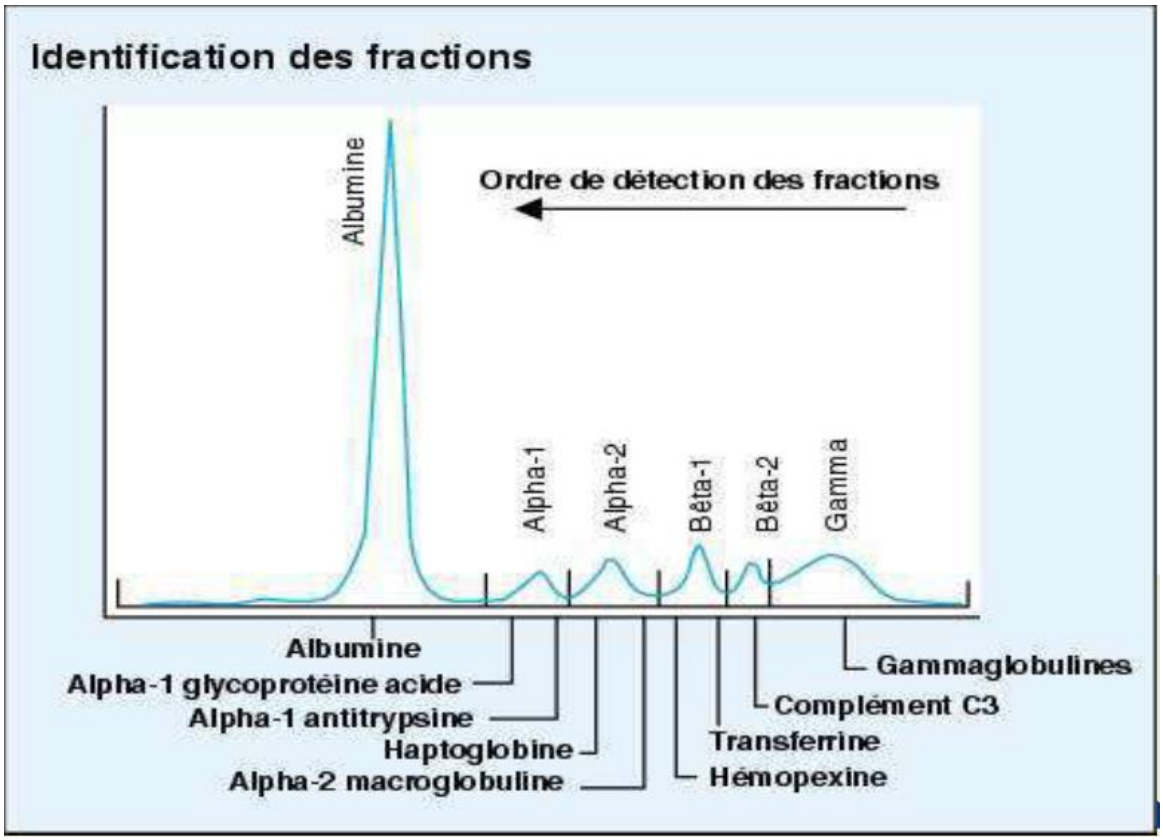


Figure 09 : identification des fractions protéiques en électrophorèse (**Guilly S, 2014).**

Donc la prescription d'une EPS devrait se limiter à des indications bien précises :

- Accélération de la vitesse de sédimentation sans syndrome inflammatoire
- Anomalie de l'hémogramme de type insuffisance de production –douleurs osseuses inexpliquées
- Lésions ostéolytiques ou fractures
- Infections à répétitions
- Neuropathie sensitivomotrice
- Hypercalcémie
- Insuffisance rénale
- Bilan d'une pathologie lymphoïde ou auto-immune
- Asthénie inexpliquée **(Retornaz et al, 2010).**

- **EPS normale :**

Les immunoglobulines normales (polyclonales) présentes dans le sérum diffèrent légèrement les unes des autres dans leur structure et leur charge électrique. Par conséquent, après l'électrophorèse, elles forment une large zone diffuse et symétrique sans aucune déformation visible (zone Gamma).

- **EPS anormale :**

Par contre, Les protéines monoclonales « sont produites par un seul clone de plasmocytes », Elles sont identiques entres elles et possèdent exactement la même charge électrique. C'est pour cette raison qu'elles migrent en formant un pic sur le tracé d'électrophorèse. Dans la plupart des cas, le pic se trouve au niveau de la zone Gamma, cependant, il est possible de le trouver dans la zone Bêta-2, Bêta1 voire même dans la zone Alpha-2 (ce dernier cas reste rare).

(Vavricka et al, 2009).

- **Signification des immunoglobulines monoclonales :**

Dès sa découverte se pose le problème de l'étiologie bénigne ou maligne de l'immunoglobuline monoclonale:

- Ig monoclonale bénigne:

- MGUS (Gammapathie monoclonale de signification indéterminée).
- Myélome indolent (SM).

=> suivi par électrophorèse sérique recommandé tous les 3-4 mois.

- Ig monoclonale maligne:

- Suivi par électrophorèse sérique et urinaire (**Guilly S, 2014).**

3.6.2.2 Immunofixation:

L'immunofixation des protéines sériques permet de confirmer la clonalité de la bande détectée à l'EPS et d'identifier l'immunoglobuline monoclonale. .Elle est réalisée par électrophorèse (capillaire automatisé) sur gel d'agarose **(Retornaz et al, 2010).**

Il s'agit d'une extension de l'électrophorèse des protéines, dans laquelle les protéines sont d'abord séparées par électrophorèse et ensuite exposées à des anticorps spécifiques de certains antigènes pour identifier les composants de chaque bande. Dans la plupart des cas, il est

utilisé pour identifier l'isotype des IgG lourdes (IgG, IgM, IgD ou IgE) et des chaînes légères (kappa ou lambda) pour identifier une paraprotéine spécifique détectée par l'électrophorèse des protéines **(Lee et al., 2017).** La révélation se fait à l'aide d'un colorant des protéines. L'immunoglobuline monoclonale apparaît sous forme d'une seule bande. Contrairement à l'EPS, l'IFS ne permet pas la quantification du composant monoclonal **(Retornaz et al, 2010).**

3.6.3 Le traitement :

Les stratégies de traitement actuelles dans MM ont entraîné une amélioration de la survie globale des patients, mais les patients continuent à rechuter et aucun traitement définitif n'a encore été atteint **(Raje et Roodman, 2011).**

1- Matériels et méthodes:

1.1 Les patients :

Il s'agit d'une étude rétrospective descriptive, basée sur l'analyse des cas de gammapathie monoclonale traité au sein du centre anti-cancer (CAC) de l'hôpital Frantz Fanon de Blida.

L'étude a porté sur ces 19 patients (H/F : 12 /7) dans la période allant de Janvier 2017 à Mai 2017 au niveau de CAC du Blida.

1.2 Obtention de l'échantillon sérique :

1.2.1 Le prélèvement sanguin :

On procède d'abord par l'enregistrement de la demande de l'examen. Puis, les prélèvements sanguins sont réalisés après par ponction veineuse au pli du coude sur tube sec préalablement étiqueté avec des codes-barres contenant les renseignements du patient.

1.2.2 La Centrifugation :

- **Principe:**

La centrifugation est une technique qui utilise le principe de la force centrifuge pour séparer les composants du sang.

Le sang des malades est centrifugé à une vitesse de 3000 (rpm) pendant 15 minutes.

Pendant la centrifugation certains éléments sanguins vont sédimenter et se déposer au fond du tube en formant ce qu'on appelle « le culot sanguin : les cellules sanguines plus un agrégat compact de fibrine ». Ils sont ensuite séparés du surnageant «sérum» par aspiration de ce dernier dans de nouveaux tubes.

- **Manipulation :**

Le sang des patients recueilli sur tubes secs est centrifugé à 3000 rotations par minute pendant 5 min. Le sérum obtenu est conservé à une température de 4°C.

1.3 Les techniques immunochimique :

1.3.1 Electrophorèse des protéines sériques :

L'année 2002 marque un tournant au laboratoire de biochimie avec la mise en place de l'électrophorèse capillaire, technique basée sur l'utilisation de fins capillaires de silice comme support de séparation des protéines.

L'automate choisi assure l'analyse des protéines sériques sur 5 capillaires en parallèle, permettant 5 migrations simultanées. Il s'agit de capillaires en silice fondue de diamètre interne inférieur à 100 µm. Les échantillons à analyser sont placés sur un carrousel, ce dernier comportant 28 positions. **(Bey . Sebia, 2013)**

A. Principale pathologies diagnostiquées :

-Cancer : gammapathies monoclonales (myélome multiple).

-Maladies génétique de l'hémoglobine : thalassémie.

-Sclérose en plaques.

-Syndromes inflammatoires.

-Trauma crâniens **(Guilly .Sebia, 2014)**

B. Principe de l'électrophorèse capillaire :

Le système analytique se présente donc sous la forme d'un tube de faible diamètre (25µm) à l'intérieur duquel circule un fort courant d'électro-endosmose induit par la différence de potentiel générée par les charges positives de la solution tampon et les charges négatives des parois en silice. L'association du courant électrolytique interne et de la forte tension électrique externe (9000 volts), induit la migration des protéines de l'anode (+) vers la cathode (-).

La mesure se fait en sortie de la capillaire spectrophotométrie UV à une longueur d'onde de 200 nm ; un logiciel permet ensuite la reconstitution des courbes sous forme de protéinogramme.

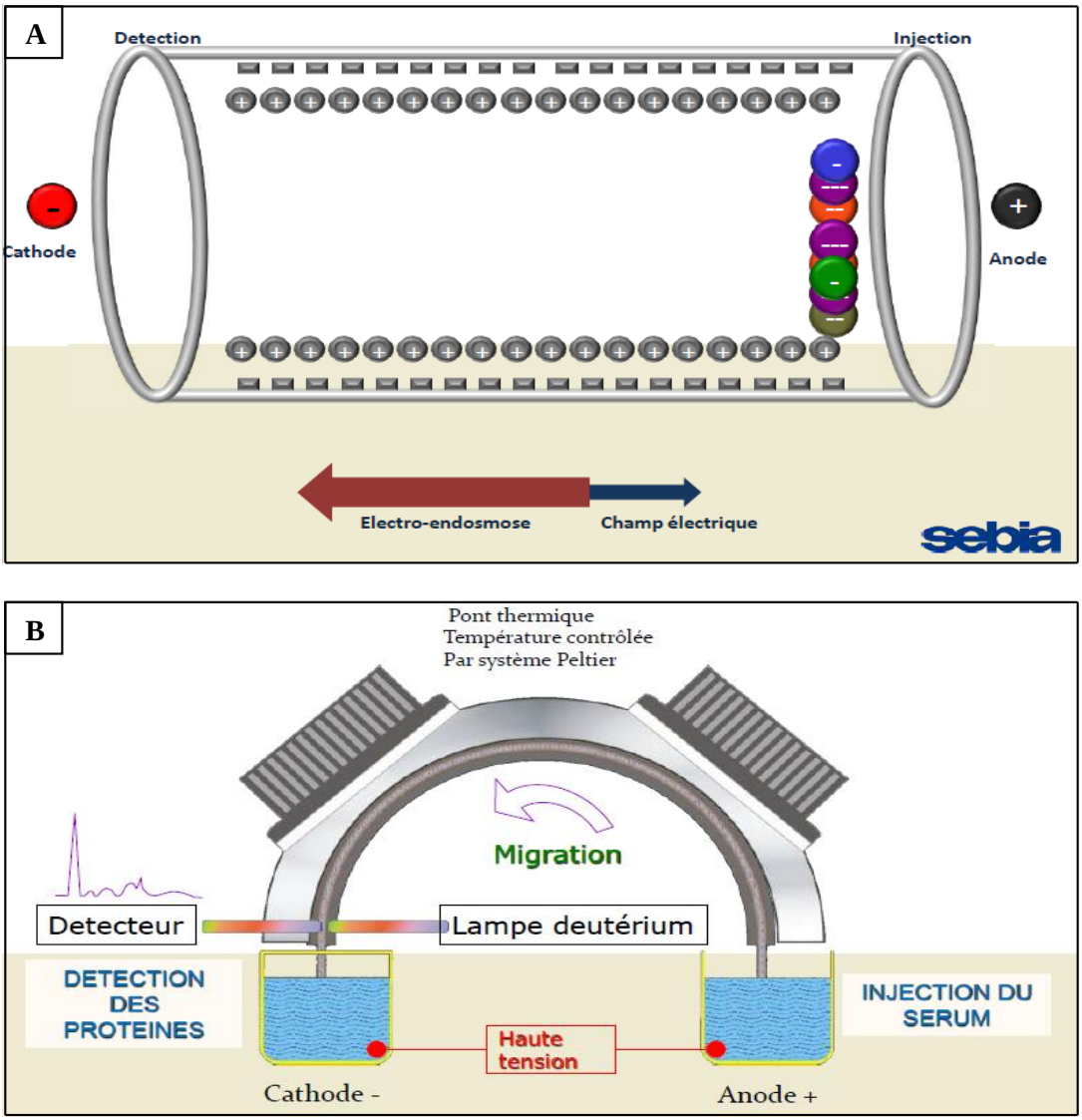


Figure 10: Principe de l'électrophorèse capillaire **(Guilly .Sebia, 2014).**

+ Charges positives de la Solution tampon

_ Charges négatives des Parois du capillaire

→ Forte différence de potentiel générant un important courant d'électro-endosmose.

Ce courant, plus important que le champ électrique, entraine les protéines du coté cathodique.

L'électrophorèse capillaire (EC) est une technique de dépistage des immunoglobulines monoclonales (IM) qui permet de mettre en évidence des anomalies de très faible intensité grâce

à sa grande sensibilité analytique qui se situe entre 500 et 2000 mg/L. L'importance de cet intervalle s'explique par les différentes possibilités de localisation des composés monoclonaux : les IM peuvent être masquées par les protéines qui migrent aux niveaux desalpha-2, des bêta-1 ou des bêta-2 globulines. Capillarys est un automate multicapillaire, avec une complète automatisation (identification code barre) qui permet une analyse rapide et sécurisée **(Obiols et al, 2016), (Jahn I et al, 2008).**

Cette méthode présente de nombreux avantages en comparaison des électrophorèses réalisées sur gel :

Tout d'abord, c'est une technique complètement automatisée du prélèvement de l'échantillon jusqu'à l'émission du tracé électrophorétique.

Ensuite, c'est un système rapide effectuant 100 tests à l'heure avec la possibilité d'une alimentation en continu des échantillons. Le système de lecture par code barre permet en outre de diminuer les erreurs d'identification des tubes.

Enfin, La technique en capillaire présente une meilleure résolution que l'EP en gel d'agarose permettant une estimation plus précise des pics monoclonaux.

Des méthodes complémentaires d'exploration doivent dans tous les cas accompagner ce premier examen pour le dépistage d'une GM.

C. Résultats sur Capillarys :

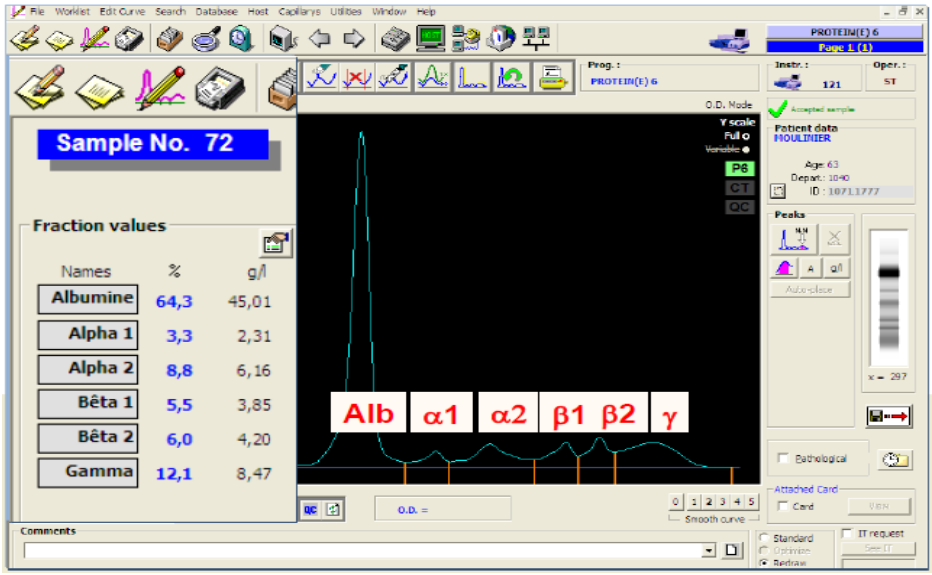


Figure 11:Résultat d'un sérum normal **(Bey . Sebia, 2013).**

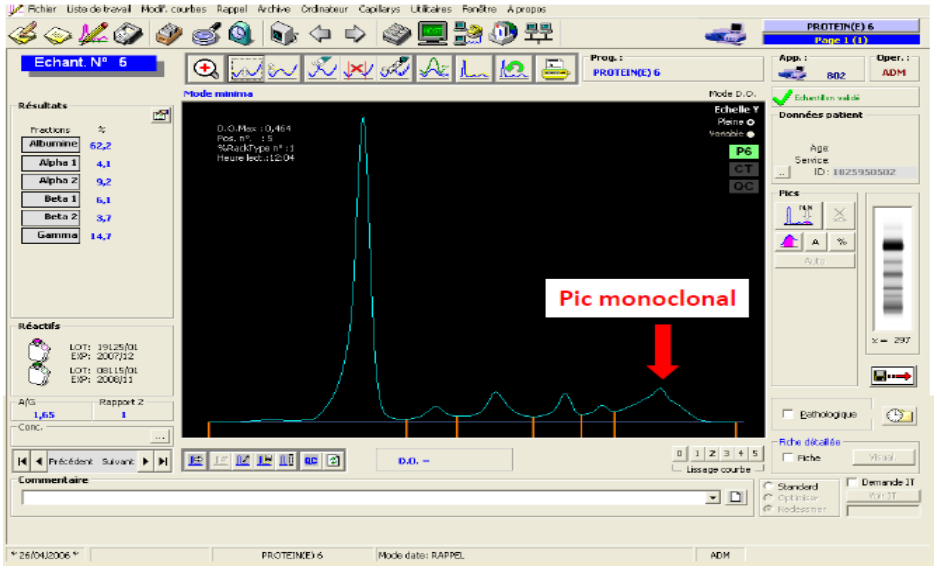


Figure 12:Résultats d'un sérum anormal **(Bey . Sebia, 2013).**

D. Quantification du pic monoclonal :

_ La classification du pic monoclonal est nécessaire pour :

- La classification d'une gammapathie (MGUS, myélome multiple).
- L'évaluation du stade du myélome multiple (stade1, stade2 et stade3).
- Pour suivre l'évolution d'une gammapathie maligne ou d'une gammapathie asymptomatique vers une gammapathie maligne.
- Pour évaluer la réponse du traitement. **(Bey . Sebia, 2013).**

_ La quantification du pic sur l'électrophorèse des protéines sériques :

- Recommandé par les experts.
- Quantification plus précis que la quantification par immunochimie.
- Requiert : une mesure précise de la concentration totale des protéines sériques : une mesure précise du pic. **(Bey . Sebia, 2013).**

_ Les types de quantification des pics monoclonales :

Deux modes de quantifications sont à ce jour utilisés :

- Un mode orthogonal : quantification du sommet jusqu'à la ligne de base.
- Un mode tangentiel : quantification uniquement au sommet du pic

(Obiols et al, 2016).

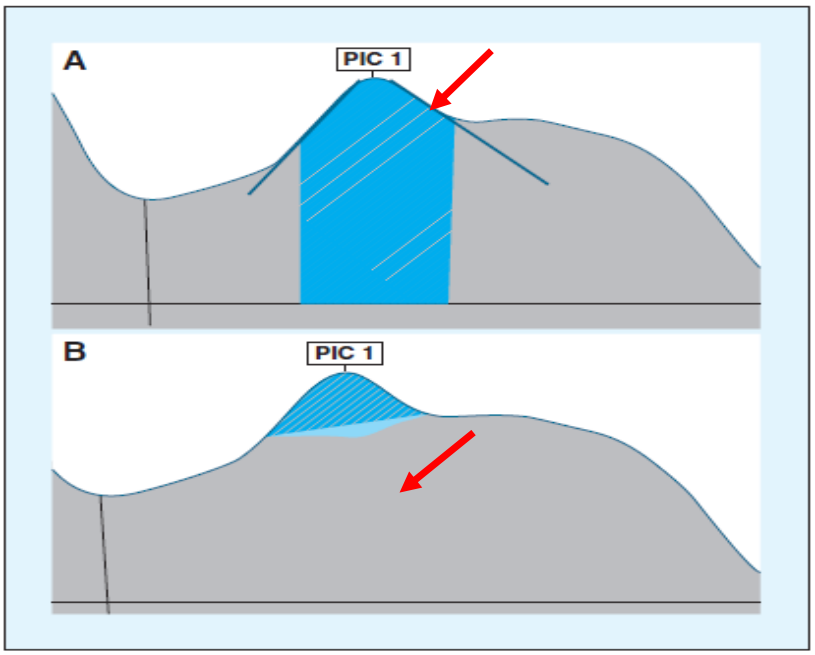


Figure 13: Les différents modes de quantification des pics. **A** : mode orthogonal ; **B** : mode tangentiel **(Obiols et al, 2016).**

La quantification d'un pic a été réalisée selon 2 modes : **(Obiols et al, 2016).**

– mode « orthogonal » (O) : aire sous la courbe entre le sommet du pic et la ligne de base, délimitée perpendiculairement entre l'intersection des tangentes passant par les 2points d'inflexions du pic, et de la ligne de base (figure A).

– mode « tangentiel » (T) : aire sous la courbe strictement au sommet du pic (figure B).

- Limite de détection des immunoglobulines monoclonales :

Entre 0,2 – 0,6 g/l en fonction de la mobilité et du fond polyclonal.

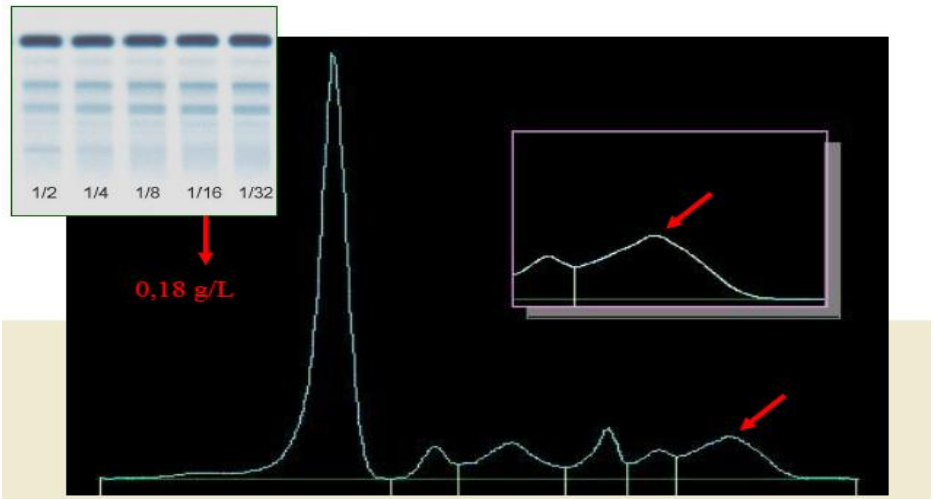


Figure 14: une de détection d'une immunoglobuline **(Bey . Sebia, 2013).**

- Information à prendre en compte pour l'interprétation :

- Aspect global du protéinogramme (alarmes sur les valeurs annoncées en % ou en g/l).
- Couleur de sérum.
- Taux des protéines sériques.
- Age de patient : l'âge moyen à partir duquel en commence à détecter des anomalies est environ 45-50 ans (néanmoins quelques rares cas ont été décrits chez des personnes plus jeunes).
- Si disponible : antériorité du patient, analyse précédente avec ou sans traitement thérapeutique, renseignements cliniques (douleurs osseuses, perte de poids, anémie, hypercalcémie…) **(Bey . Sebia, 2013).**

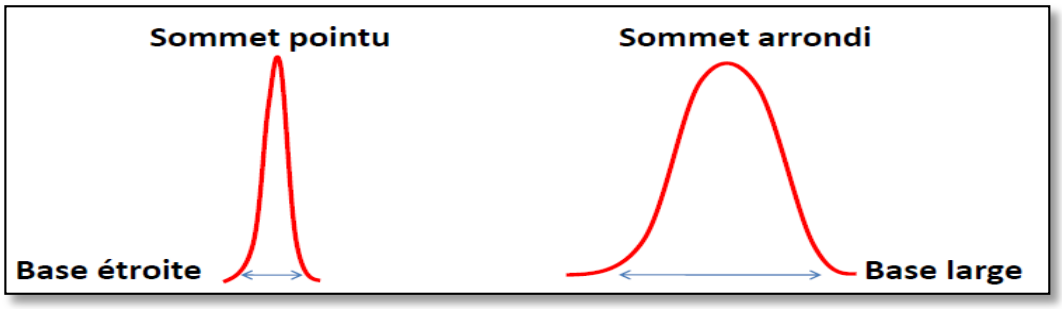


Figure 15: Pic monoclonal **(Bey . Sebia, 2013).**

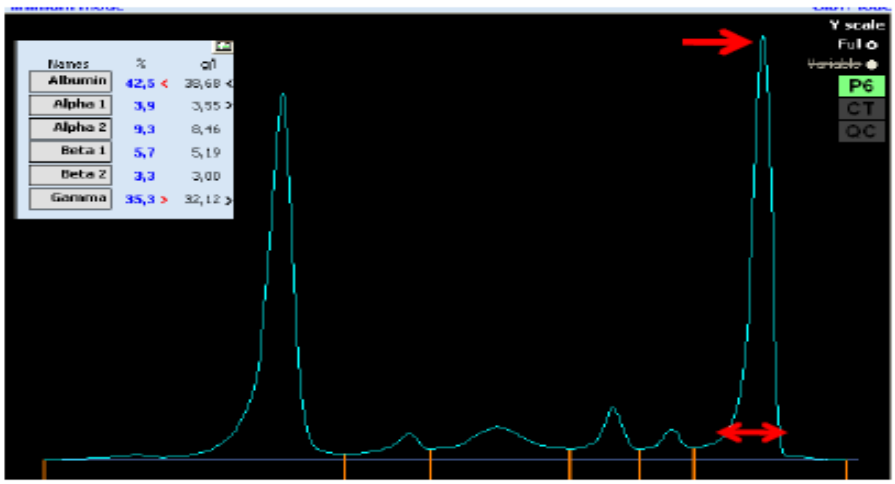


Figure 16: Fort pic monoclonal à l'électrophorèse des protéines sériques **(Bey . Sebia, 2013).**

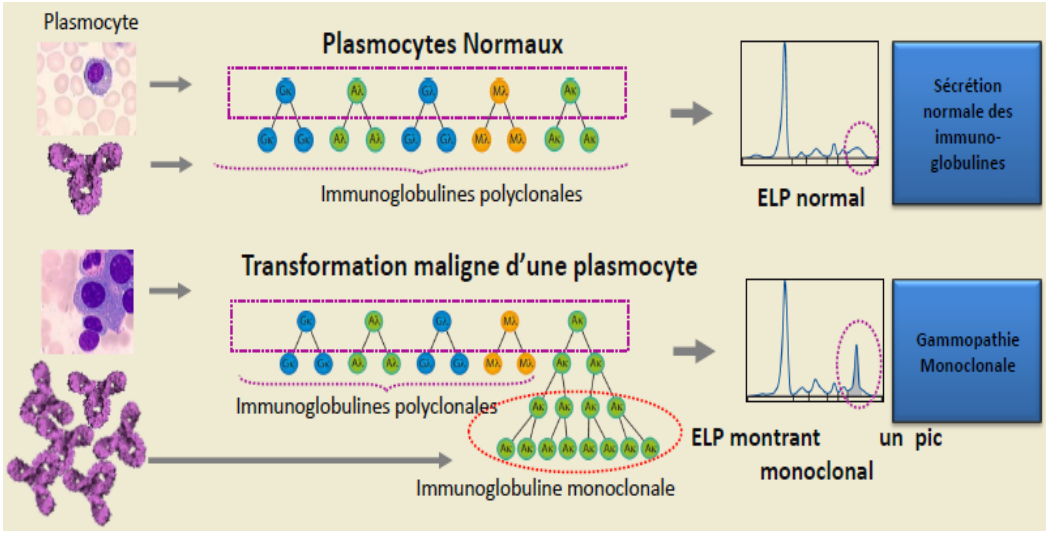
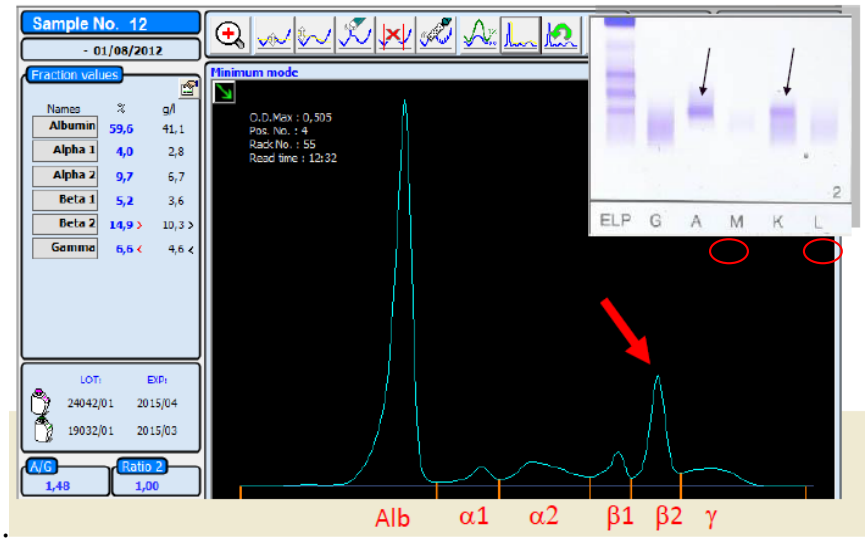


Figure 17: Gammapathies et immunoglobulines monoclonales **(Bey . Sebia, 2013).**

1.3.2 Immunofixation :

L'immunofixation se réalisée sur le même automate Minicap dont on ajoute aux sérums à analyser (qui contiennent les protéines sériques) une série des réactifs spécifiques, appelés antisérums. Chacun de ces antisérums réagit avec un type particulier de chaîne lourde ou de chaîne légère. Les protéines monoclonales réagissent habituellement avec un type d'antisérum anti-chaîne lourde et un type d'anti-chaîne légère. Certains plasmocytes peuvent produire uniquement des chaînes légères libres ; dans ce cas, la protéine monoclonale réagira uniquement avec l'un ou l'autre antisérum des deux types de chaînes légères.



<u>Figure 18:</u> IgA kappa en beta-2 **(Bey . Sebia, 2013).**

A. Les tracés nécessitant une analyse complémentaire par immunofixation:

- Pic ou déformation en zone gamma.
- Aspect inhabituel des fractions beta-1 ou beta-2 : dédoublement ou pic déformé.
- Augmentation isolée des beta-1 (hors contexte d'anémie, sérum hémolysé).
- Augmentation isolée des beta-2 sans contexte inflammatoire / atteinte hépatique.
- Augmentation isolée des alpha-2 hors contexte inflammatoire et en présence d'un taux normal de protéines totales.
- Dédoublement des alpha-2 (valeur des alpha 2 du patient > valeur de référence des alpha 2) hors contexte inflammatoire et atteinte hépatique.
- Patient avec une antériorité de pic monoclonal + absence d'anomalie sur le tracé du jour.
- Hypogamma sans anomalie visible sur les autres fractions : recherche de protéines de Bence Jones dans les urines recommandée **(Bey . Sebia, 2013).**

B. Les tracés ne nécessitant pas d'immunofixation:

- Profil normal.
- Profil inflammatoire.
- Profil néphrotique.
- Dédoublement des alpha-1
- Dédoublement et / ou augmentation des alpha-2 dans le cadre d'hémolyse.

- Dédoublement des alpha-2 hors contexte de réponse inflammatoire ou de gammapathie connue et dont la valeur des alpha-2 du patient < valeur de référence des alpha-2. Recontrôle de l'électrophorèse recommandé dans 3 mois.
- Dédoublement et / ou augmentation des alpha-2 dans le cadre d'hémolyse.
- Bisalbuminémie.
- Bloc beta 2-gamma.
- Patient connu (si la position de la migration du pic monoclonal ne change pas et s'il n y a pas d'apparitions de pics supplémentaires. **(Bey . Sebia, 2013).**

2- Résultats:

2.1 analyse des résultats :

Nous avons mis en évidence la présence d'une GM à une série de 19 cas colligés au Centre Anti Cancer (CAC) du Blida au cour de la période allant de Janvier 2017 à Mai 2017. Ces patients sont âgés de 33 à 88 ans. On a analysé nos résultats selon 7 paramètres: sexe, l'âge, l'âge et sexe, le type des gammapathies monoclonales, l'isotype du composant monoclonal, la zone de migration du pic monoclonal et la chaine légère de composant monoclonal.

Tableau 06: Représente l'âge et le type de GM chez les hommes.

Nombre de cas	Age	Gammapathies monoclonales
1	33 ans	Myélome multiple
2	88 ans	Myélome multiple
3	83 ans	Myélome multiple
4	48 ans	Myélome multiple
5	86 ans	Myélome multiple
6	83 ans	Maladie de Waldenström
7	81 ans	Myélome multiple
8	39 ans	Myélome multiple
9	76 ans	Myélome multiple
10	82 ans	Myélome multiple
11	82 ans	Myélome multiple
12	81 ans	Myélome multiple

Tableau 07: Représente l'âge et le type de GM chez les femmes.

Nombre de cas	Age	Gammapathies monoclonales
1	46 ans	Maladie de Waldenström
2	60 ans	Myélome multiple
3	76 ans	Myélome multiple
4	77 ans	Myélome multiple
5	79 ans	Myélome multiple
6	49 ans	Myélome multiple
7	70 ans	Myélome multiple

Tableau 08: Description de la population

Sexe	Nombre	Age min	Age max	Age Moyen
Homme	12	33	88	60.5
Femme	7	46	79	62.5

2.1.1 Fréquence de la pathologie selon le sexe :

Sur la population étudiée (N=19), on note une fréquence des gammapathies monoclonales plus élevées chez les hommes (N=12) par rapport aux femmes (N=7).

Tableau 09: Fréquence de la pathologie selon le sexe

Sexe	Nombre	Fréquence (%)
Homme	12	63.15%
Femme	7	36.84%

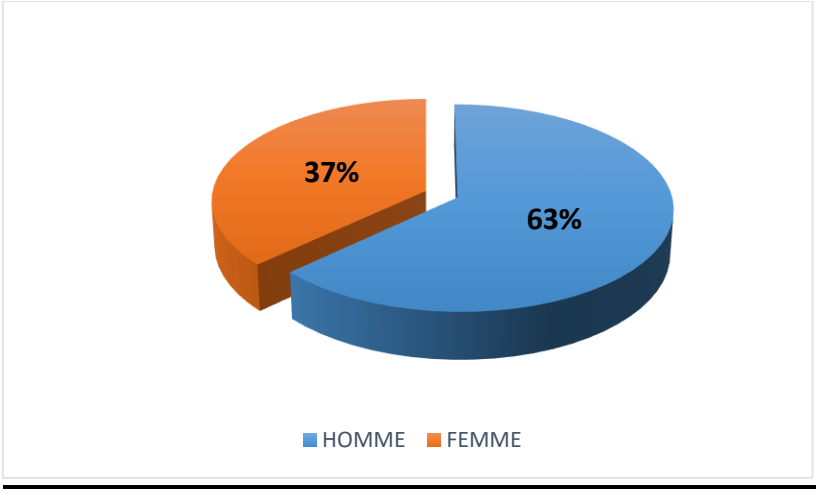


Figure 19: La Répartition des patients selon le sexe.

L'analyse de nos résultats montre une prédominance masculine avec un taux de 63%, contre 37% de femmes, soit un sexe ratio homme/femme est de 1,70.

2.1.2 Distribution en fonction de tranche d'âge:

Tableau 10:Répartition des patients selon les tranches d'âge.

Tranches d'âge	Nombre de patients de sexe féminin	Nombre de patients de sexe masculin	Nombre total de patients	La fréquence de la tranche d'âge
De 33 à 44	0	2	2	10.52%
De 44 à 55	2	1	3	15.78%
De 55 à 66	1	0	1	5.26%
De 66 à 77	2	1	3	15.78%
De 77 à 88	2	8	10	52.63%

L'âge : Notre population est constituée de 13 hommes et 7 femmes. L'âge moyen de nos patients est de 60.5 ans, les extrêmes d'âge sont : 33 ans et 88 ans. La distribution des malades selon les tranches d'âge, est représentée par le diagramme suivant :

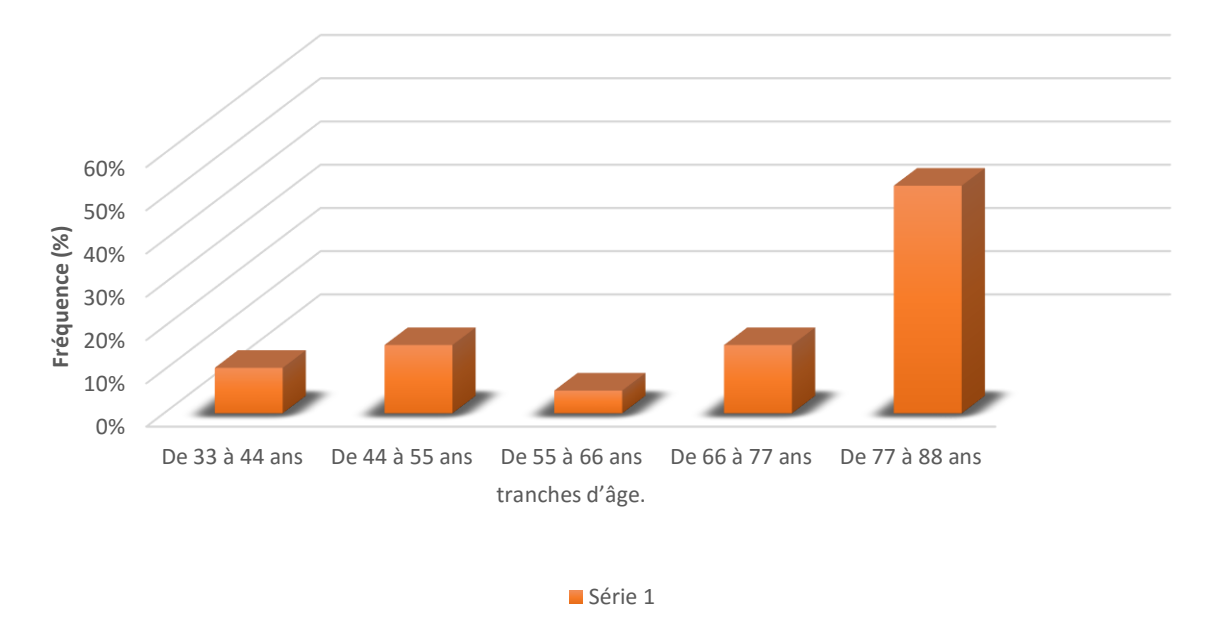


Figure 20:Répartition des patients selon les classes d'âge.

Les extrêmes d'âge de notre série allants de 33 à 88 ans. On remarque facilement, que la tranche d'âge la plus concernée par les gammapathies monoclonales est celle située entre 77 et 88 ans. Ce qui montre que les GM sont des maladies du sujet âgé.

- **Fréquence selon l'âge des femmes :**

Tableau 11: Fréquence de gammapathies monoclonales chez les femmes selon les tranches d'âge.

Tranche d'âge	Nombre	Fréquence (%)
De 33 à 44 ans	0	0
De 44 à 55 ans	2	28.5%
De 55 à 66 ans	1	14%
De 66 à 77 ans	2	28.5%
De 77 à 88 ans	2	28.5%

On note que les GM touchent tous les tranches d'âge de 44 à 88 ans à part la première classe qui ne comporte pas de patients.

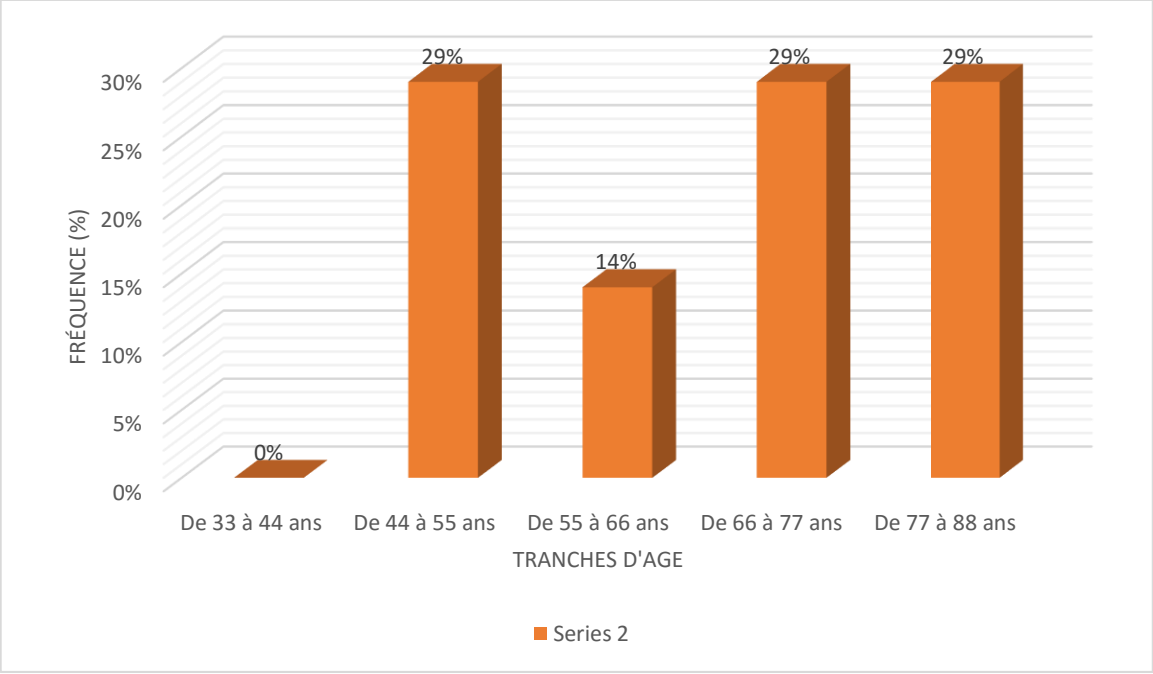


Figure 21: Fréquence de gammapathies monoclonales chez les femmes selon les tranches d'âge.

- **Fréquence selon l'âge des hommes :**
  - **Tableau 12:** Fréquence de gammapathies monoclonales chez les hommes selon les tranches d'âge.

Tranche d'âge	Nombre	Fréquence (%)
De 33 à 44 ans	2	16.66%
De 44 à 55 ans	1	8.33%
De 55 à 66 ans	0	0%
De 66 à 77 ans	1	8.33%
De 77 à 88 ans	8	66.66%

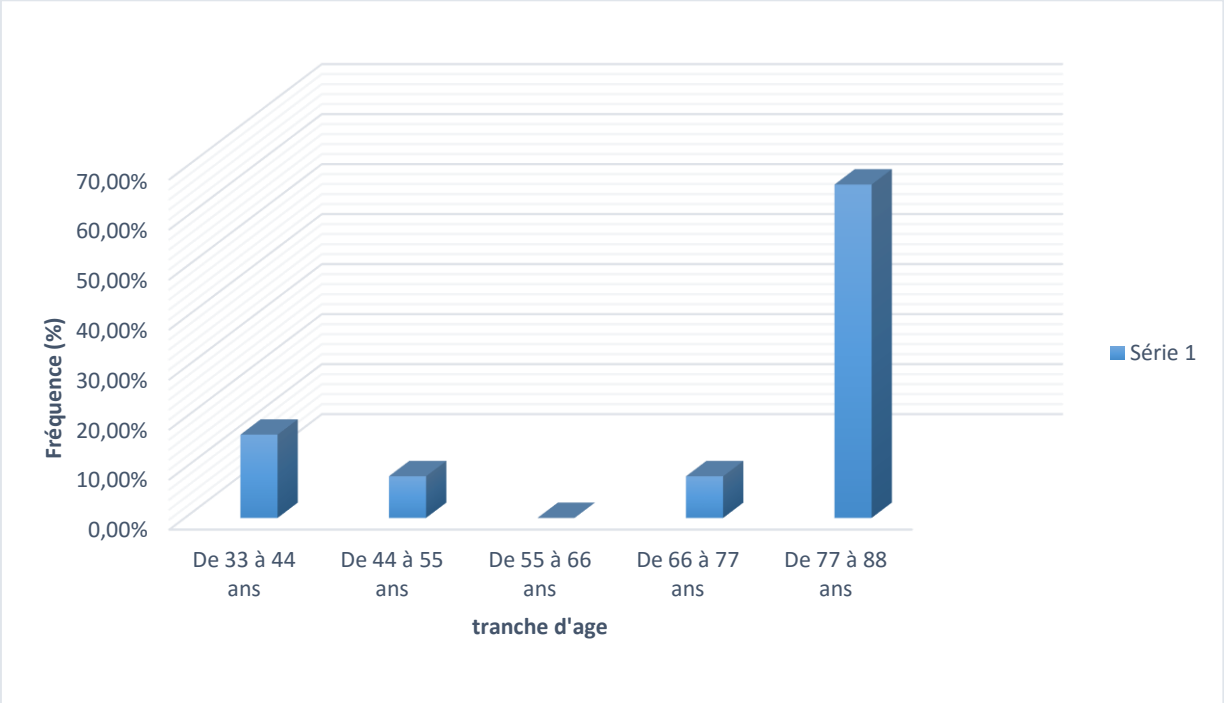


Figure 22: Fréquence des gammapathies monoclonales chez les hommes selon les tranches d'âge.

On note que les gammapathies malignes que ce soit le myélome multiple ou bien la maladie de Waldenström touchent beaucoup plus les personnes âgées.

2.1.3 La distribution croisée en fonction de l'âge et du sexe :

Tableau 13: La distribution croisée en fonction de l'âge et du sexe.

Les tranches d'âge	Nombre de patients de sexe masculin	Nombre de patients de sexe féminin
De 33 à 44 ans	2	0
De 44 à 55 ans	1	2
De 55 à 66 ans	0	1
De 66 à 77 ans	1	2
De 77 à 88 ans	8	2

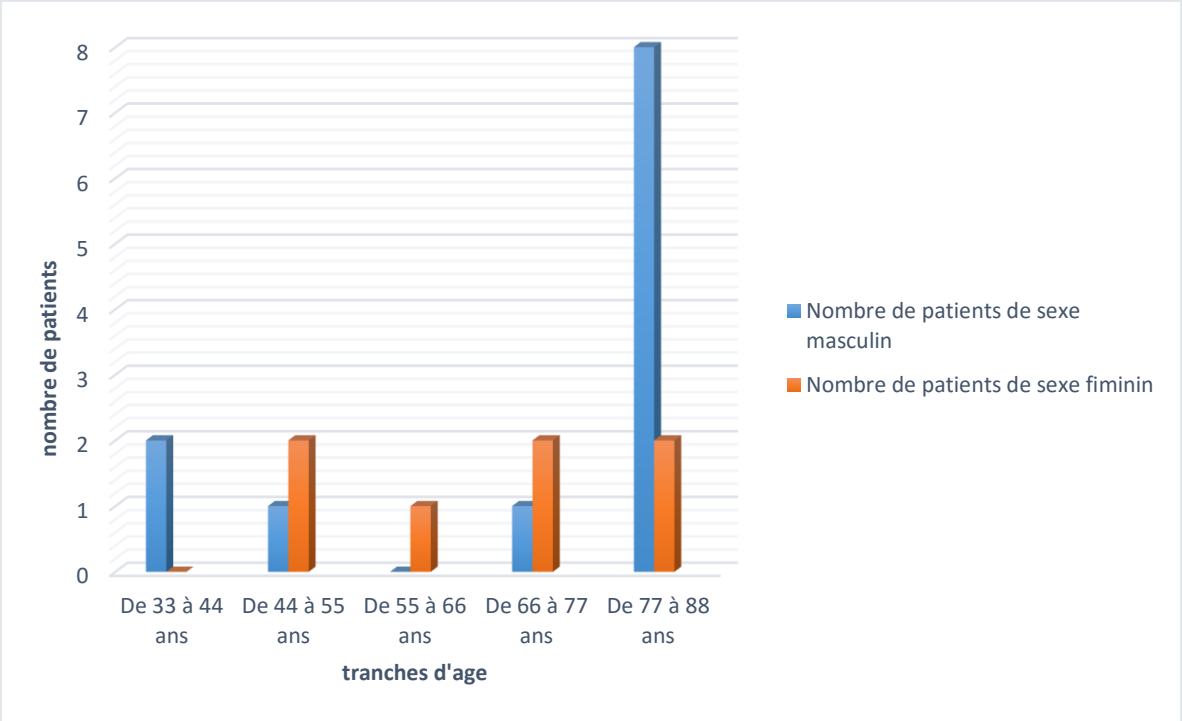


Figure 23: La distribution croisée en fonction de l'âge et du sexe.

Elle est plus équilibrée pour les tranches d'âge situées entre 44 et 55 ans et entre 66 et 77 ans; par contre, au-delà de 77 ans, il y'a une prédominance masculine.

Les âges extrêmes des hommes : 33- 88 ans.

Les âges extrêmes des femmes : 46- 79 ans.

2.1.4 Evaluation selon le type des gammapathies monoclonales :

Tableau 14:Répartition des patients selon les types de gammapathies monoclonales.

Gammapathies monoclonales	Nombre de cas	Fréquence (%)
Myélome multiple	17	89%
La maladie de Waldenström	2	11%

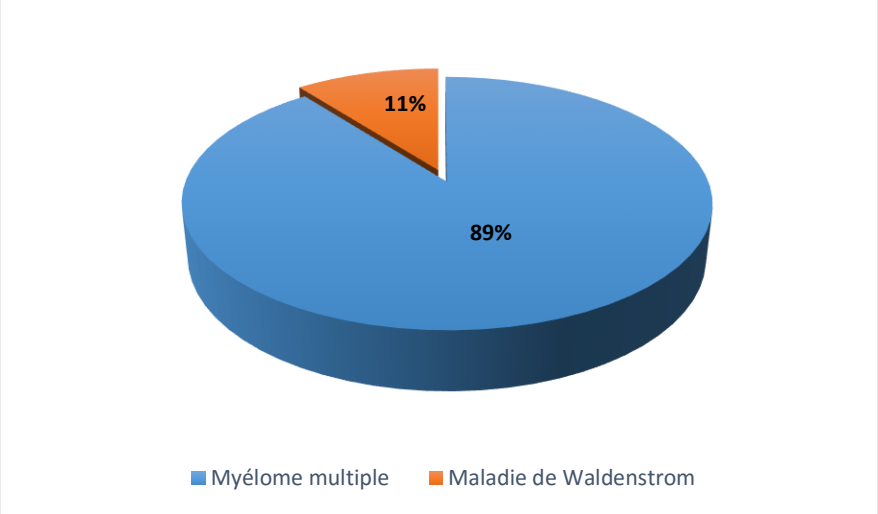


Figure 24:Répartition des patients selon les types de gammapathies monoclonales.

Concernant la répartition des patients selon les types de gammapathies monoclonales, on constate la prédominance du myélome multiple qui représente 89% des cas suivi par la maladie de Waldenström avec 11% (dont les deux maladies faisant partir aux gammapathies malignes).

2.1.5 Evaluation selon les isotypes du composant monoclonal:

Tableau 15: Répartition des patients selon les isotypes du CM.

Type d'immunoglobulines	IgG		IgA		IgM	
	Kappa	Lambda	Kappa	Lambda	Kappa	Lambda
Nombre de patient selon le type des chaines	5	4	3	3	2	2
Nombre total selon le type de chaine lourde	9		6		4	
Fréquence selon le type de chaine lourde	47.36%		31.50%		21.05%	

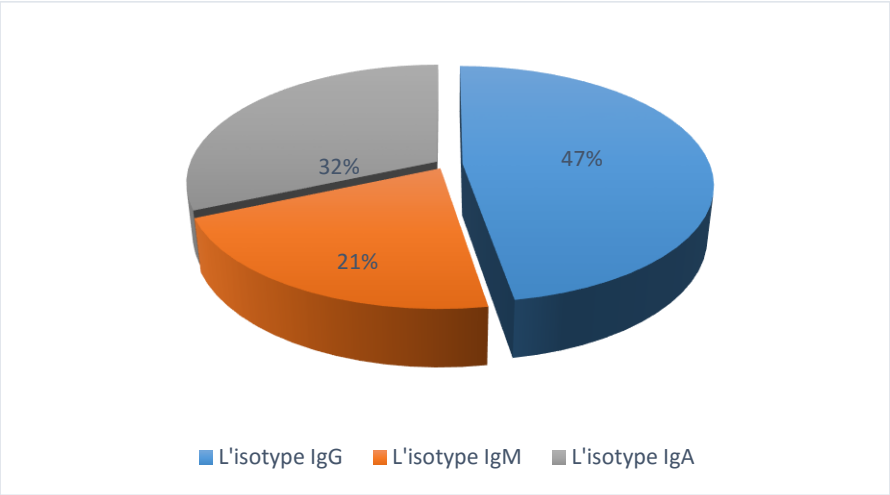


Figure 25: Répartition des patients selon les isotypes du CM.

De façon générale, les gammapathies malignes à IgG viennent en premier lieu avec 47% des cas, suivis des gammapathies malignes à IgA (31%), puis ceux à IgM avec 22%.

Dans notre étude ; on n'a pas trouvé de cas à IgD ou à IgE.

2.1.6 Répartition des patients selon le type de chaine légère :

Tableau 16: Répartition des patients selon le type de chaine légère.

Type de chaine légère	Kappa	Lambda
Nombre total selon le type de chaine légère	10	9
Fréquence selon le type de chaine légère	52.63%	47.36%

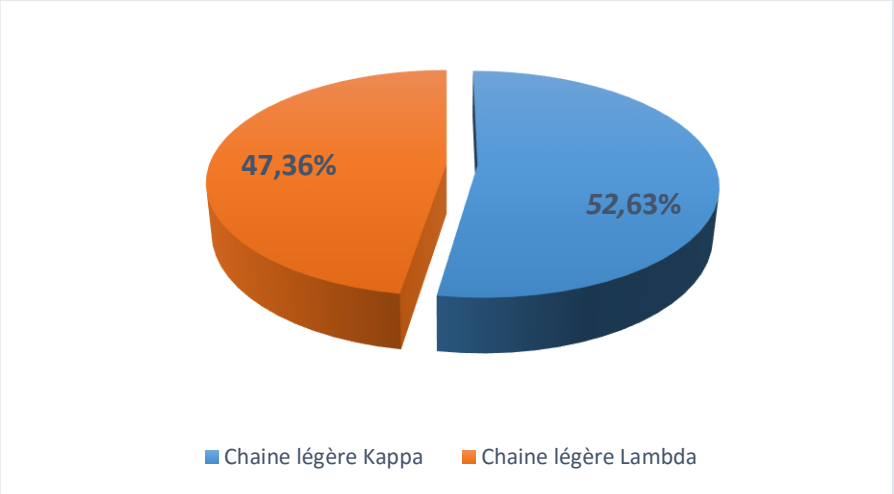


Figure 26 : Répartition des patients selon le type de chaine légère.

Concernant la répartition des patients selon le type de chaine légère, on constate une prédominance légère de chaine légère Kappa avec 52.63% suivi par la chaine légère Lambda avec 47.36%.

2.1.7 Evaluation selonla zone de migration du pic monoclonal :

Tableau 17:Répartition des patients selon la zone de migration du pic monoclonal.

La zone de migration	Nombre de cas	Fréquence (%)
Région Gamma	13	68%
Région Beta	5	26%
Région Alpha	1	6%

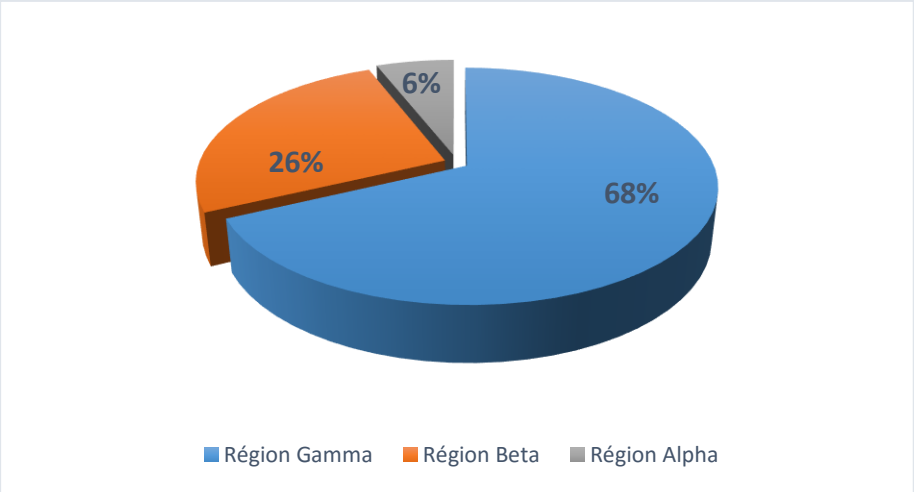


Figure 27: Répartition des patients selon la zone de migration du pic monoclonal.

Le pic monoclonal a migré par ordre de fréquence : vers la zone des gammaglobulines dans 68% des cas, vers la zone des bêta -globulines dans 26% des cas, et vers la zone des alpha-globulines dans 6% des cas.

Les pics migrant vers la zone des gammas globulines, sont majoritairement des gammapathies malignes à IgG (8 patients) en deuxième lieu, viennent les gammapathies malignes à IgM (4 patients) et en dernier lieu, viennent les gammapathies malignes à IgA (Un cas).

Par contre, les pics monoclonaux migrant vers la zone des betas globulines sont en majorité des gammapathies malignes à IgA (4 cas) secondairement à IgG (un cas).

Les pics monoclonaux vers la zone des alphas globulines sont rares dont on a trouvé un seul cas.

2.2 Résultats relatifs à l'électrophorèse sérique:

2.2.1 Le profil électrophorétique normal :

Comme pour d'autres tests, les valeurs calculées en électrophorèse sont comparées aux valeurs de référence du laboratoire (valeurs déterminées par l'analyse d'échantillons de donneurs sains). Ces normes diffèrent selon les techniques utilisées par les laboratoires (selon les appareils utilisés).

Les valeurs normales de l'électrophorèse des protéines sériques sont comme suit :

Tableau 18: Valeurs d'un profil électrophorétique normal.

Protéines	Pourcentage %	Concentration g/l
Albumine	55 – 65	36.0 – 50.0
Alpha 1	1.0 – 4.0	1.0 – 3.0
Alpha 1	8.0 – 14	4.0 – 8.0
Beta	8 – 14	5.0 – 12
Gamma	12 – 20	8.0 – 16

Le profil normal se caractérise par des pics de protéines nettement séparés (pas d'augmentation ni de déformation d'un pic ni de pic additionnel en gamma béta et alpha).

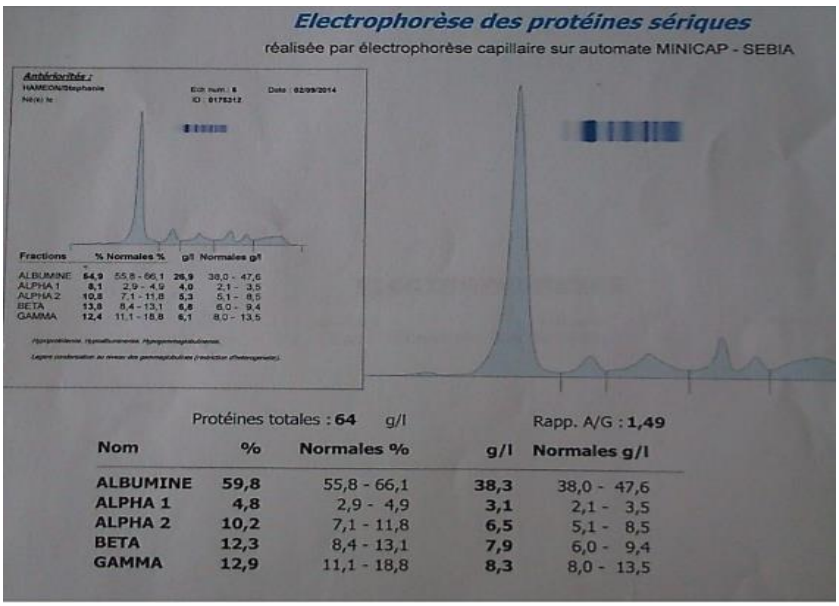


Figure 28: Protéinogramme humain normal.

2.2.2 Le profil électrophorétique anormal (gammapathies monoclonales):

Les résultats sont à la fois qualitatifs (courbe d'intégration) et semi-qualitatifs (pourcentage que représente chaque bande par rapport à l'ensemble des protéines de l'échantillon).

Les gammapathies monoclonales se traduisent par la présence d'un pic étroit d'intensité variable, en général en position gamma. On peut observer des pics en béta ou gamma et également en alpha.

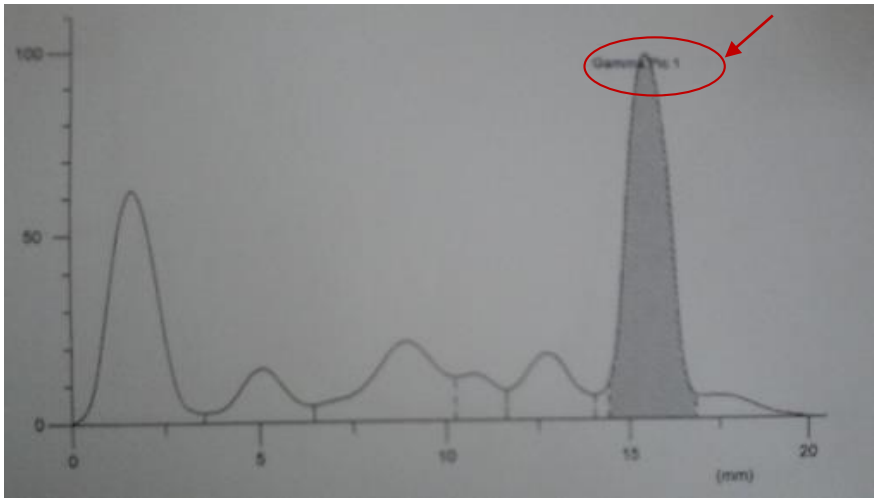
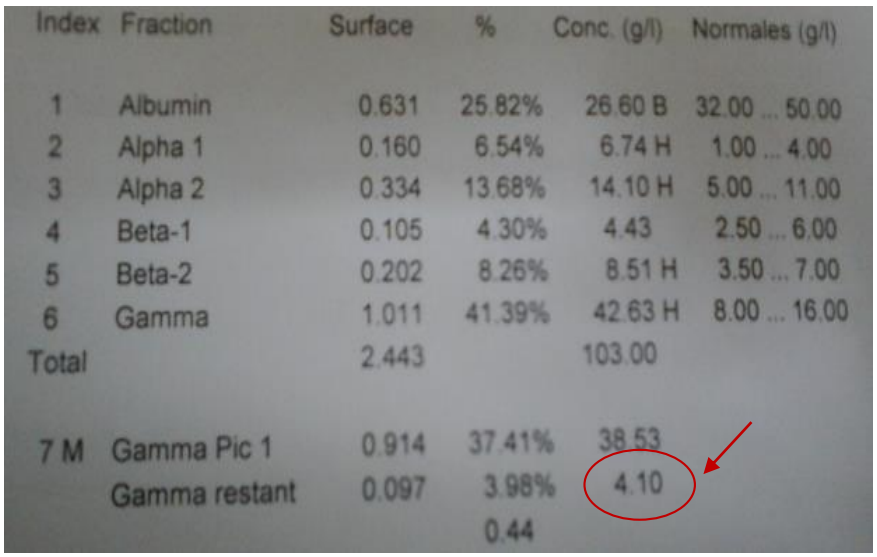


figure 29: représente un résultat de sérum anormal d'un des patients qui développe une gammapathie monoclonale en position gamma dont le pic étroit est très clair avec une concentration du CM égale à 38.53 g/l



Index	Fraction	Surface	%	Conc. (g/l)	Normales (g/l)
1	Albumin	0.631	25.82%	26.60 B	32.00 ... 50.00
2	Alpha 1	0.160	6.54%	6.74 H	1.00 ... 4.00
3	Alpha 2	0.334	13.68%	14.10 H	5.00 ... 11.00
4	Beta-1	0.105	4.30%	4.43	2.50 ... 6.00
5	Beta-2	0.202	8.26%	8.51 H	3.50 ... 7.00
6	Gamma	1.011	41.39%	42.63 H	8.00 ... 16.00
Total		2.443		103.00	
7 M	Gamma Pic 1	0.914	37.41%	38.53	
	Gamma restant	0.097	3.98%	4.10	
			0.44		

Figure 30: Les données de ce résultat.

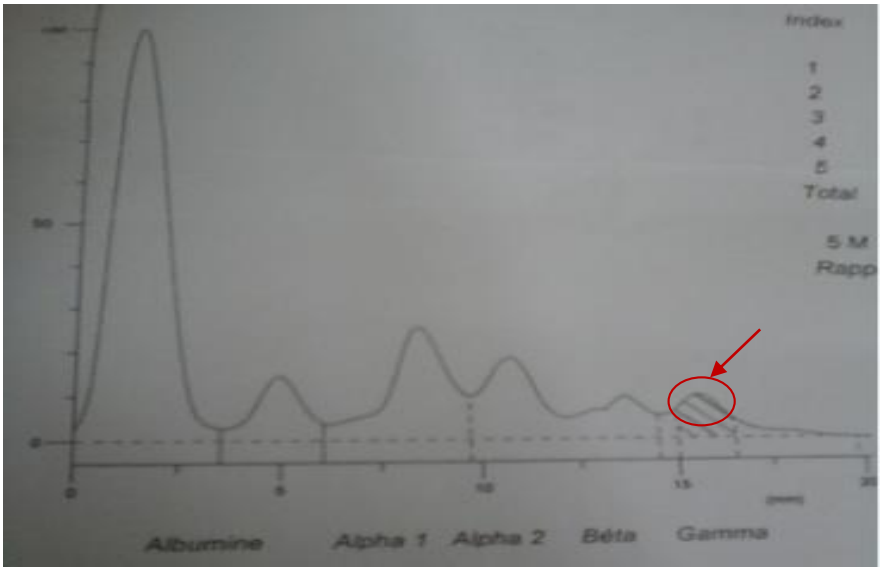
Le pic est une conséquence d'une sécrétion excessive d'un seul type d'Ig ou une chaine légère libre. Ces immunoglobulines migrent dans la zone des Gamma (mais pas toujours). Un pic détecté dans cette zone doit faire évoquer une gammapathie monoclonale, c'est à dire la prolifération incontrôlée d'un clone lymphoplasmocytaire.

Pour confirmer la présence d'une protéine monoclonale et afin d'identifier les chaînes lourdes et/ou légères, une immunofixation du sérum est effectuée. La gammapathie (présence d'une immunoglobuline monoclonale) est caractérisée par une bande étroite détectée avec l'une des

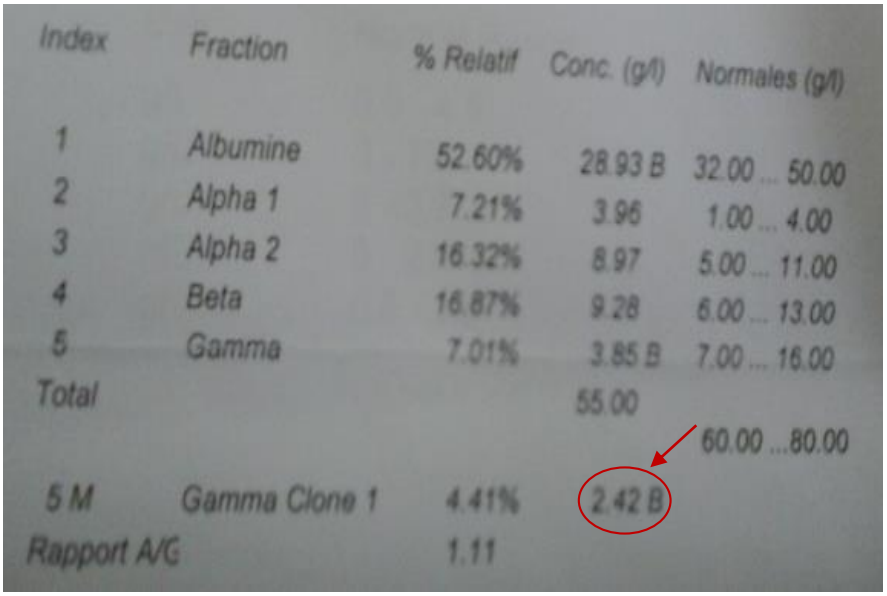
anti-chaînes lourdes (gamma, alpha ou mu) et avec l'une des anti-chaînes légères (kappa ou lambda). La fraction monoclonale mise en évidence, généralement étroite et bien visible, doit être située au même niveau de migration que la bande détectée sur la piste de référence (témoin).

Le typage par immunofixation révèle qu'il s'agit d'une IgG à chaine légère Kappa avec hypogammaglobulinémie.

D'autres résultats :



La figure 31: représente un résultat de sérum anormal en position gamma avec une concentration du CM égale à 2.42 g/l.



Index	Fraction	% Relatif	Conc. (g/l)	Normales (g/l)
1	Albumine	52.60%	28.93 B	32.00 ... 50.00
2	Alpha 1	7.21%	3.96	1.00 ... 4.00
3	Alpha 2	16.32%	8.97	5.00 ... 11.00
4	Beta	16.87%	9.28	6.00 ... 13.00
5	Gamma	7.01%	3.85 B	7.00 ... 16.00
Total			55.00	60.00 ...80.00
5 M	Gamma Clone 1	4.41%	2.42 B	
Rapport A/G		1.11		

Figure 32: les données de ce résultat.

L'immunofixation des protéines sériques sur l'automate de ce patient confirme la présence d'un composant monoclonal d'isotype IgM à chaine légère Kappa.

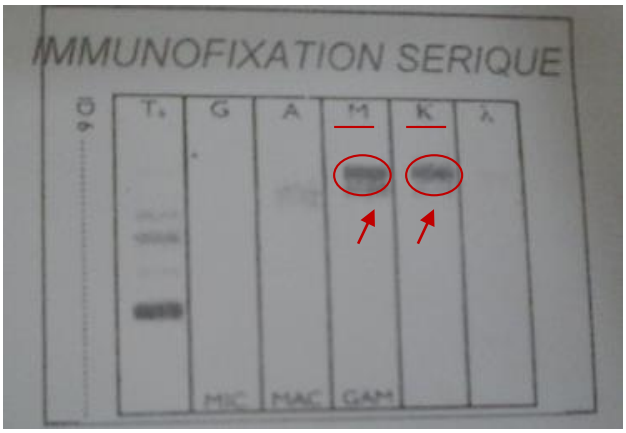
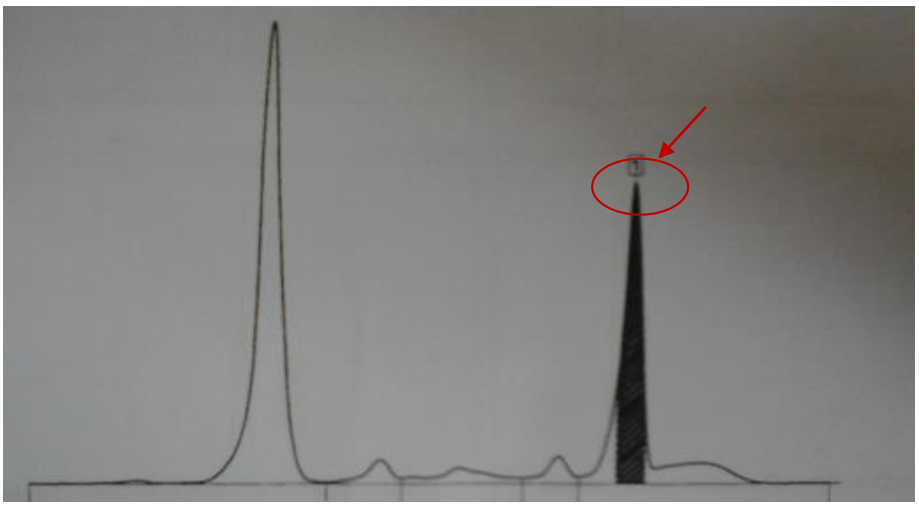
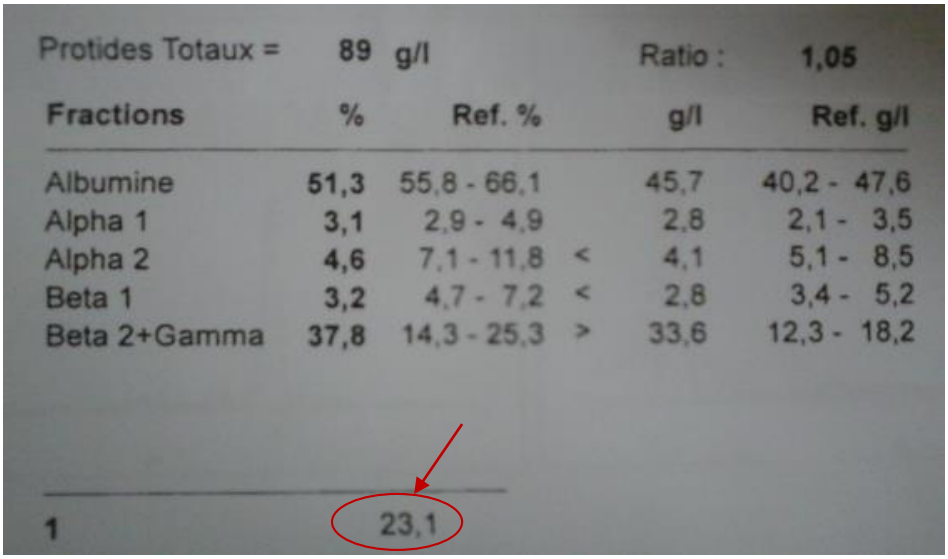


Figure33: résultat d'une immunofixatin d'un sujet malade (IgM k)



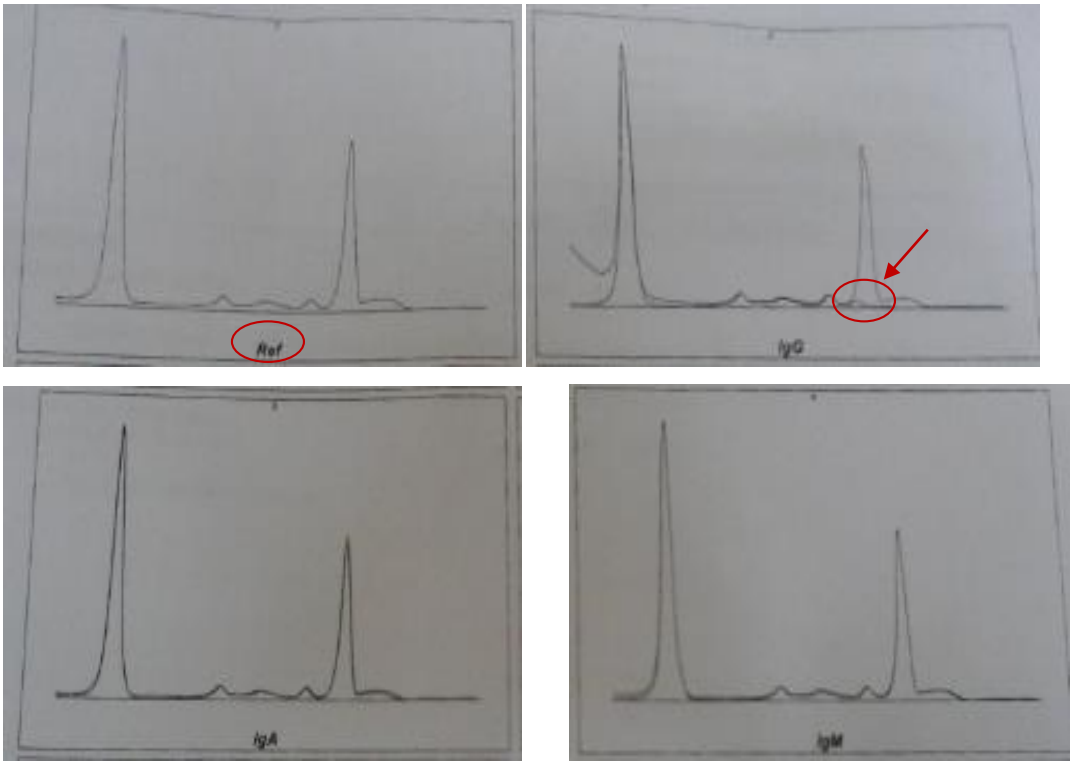
La figure 34: Représente un pic d'allure monoclonale évalué par 23.1 g/l en Beta-2 gamma.



Protides Totaux =	89 g/l			Ratio :	1,05
Fractions	**%**	**Ref. %**		**g/l**	**Ref. g/l**
Albumine	51,3	55,8 - 66,1		45,7	40,2 - 47,6
Alpha 1	3,1	2,9 - 4,9		2,8	2,1 - 3,5
Alpha 2	4,6	7,1 - 11,8	<	4,1	5,1 - 8,5
Beta 1	3,2	4,7 - 7,2	<	2,8	3,4 - 5,2
Beta 2+Gamma	37,8	14,3 - 25,3	>	33,6	12,3 - 18,2
1	23,1				

Figure 35: Les données de ce résultat.

Résultat de l'immunotypage :



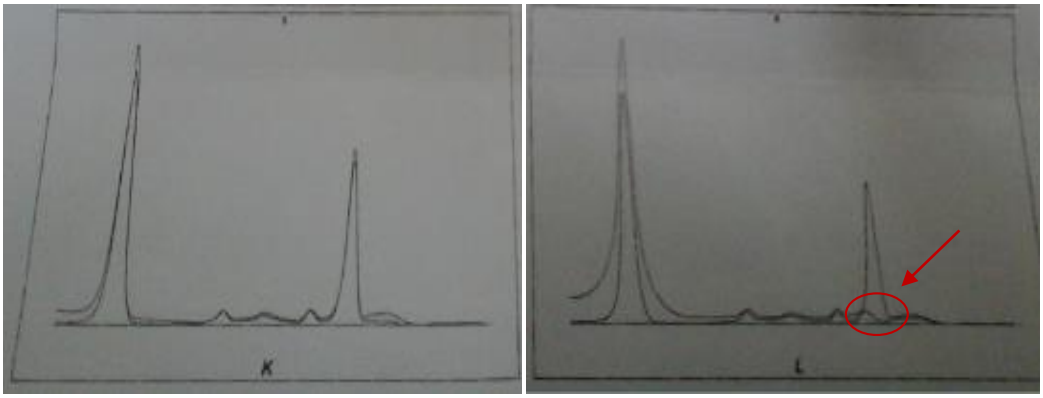


Figure 36:composant monoclonal correspondant à une IgG à chaine légère Lambda

3- Discussion :

3.1 Sexe :

Notre étude est en faveur d'une prédominance masculine avec un sexe ratio (Hommes/Femmes) de 1,70. Cette prédominance masculine a été déjà rapportée dans différentes séries magrébines notamment celle de **(Elherrar S et al, 2013)** en Maroc et de **(Bouatay A, 2012)** en Tunisie. Cette différence n'existe pas dans les séries occidentales ou le sexe ratio reste proche de 1 comme dans l'étude de **(Duvauferrier D, 2013)** en France.

En effet tous ces auteurs affirment qu'il n'y a pas de prédominance d'un sexe sur l'autre.

On note aussi que l'origine géographique des patients joue un rôle dans la variation du sexe ratio puisque dans les pays africains (Cote d'Ivoire, Algérie, Tunisie, Maroc…etc.), le sexe ratio est supérieur à celui des pays européens.

Tableau 20: sexe –ratio selon les déférentes études.

Auteur	pays	Sexe ratio
Bouatay A, 2012	Tunisie	1.25
Elherrar S et al, 2013	Maroc	1.67
Duvauferrier D et al, 2013	France	0.9
Notre série n=19	Algérie	1.70

Tableau 21: Comparaison des études de GM malignes avec notre étude.

	Notre série	Série de Maroc (Elherrar S et al, 2013)	Série de Tunisie (Laanania A et al, 2013)
Nombre total de patients	19	131	66
Durée de l'étude	5 mois	33 ans	11 ans
Sexe			
Homme	12 (63.15%)	82 (62.6%)	46 (69.7%)
Femme	7 (36.85%)	47 (37.4%)	20 (30.3%)
Sexe ratio	1.70	1.67	2.3

3.2 L'âge :

Dans notre série l'âge moyen est 60.5 ans avec des extrémités de 33 ans et 88 ans.
Par rapport à la littérature, nos patients paraissent moins jeunes, mais reste très proche de ceux des séries de **(Bahamida et al., 2015)** en Algérie et **(Bentabbaa I, 2013)** en Maroc**.**
Ceci est aussi convergent avec l'étude rétrospective de **(Mseddi-hdiji et al., 2005)** en Tunisie, réalisée sur une série de 288 patients présentant des GM malignes dont l'âge moyen des patients de leur série se situent aux alentours de 65 ans témoignant aussi que les GM malignes sont des maladies du sujet âgé **(Mseddi-Hdiji et al, 2005), (Decaux et al,2007).**

Tableau 22: répartition de l'âge selon les auteurs.

Auteur	Pays	L'âge moyen
Bahamida et al, 2015	Algérie	59 ans
Boutay A et al, 2012	Tunisie	67 ans
Bentabbaa I, 2013	Maroc	61 ans
Bennanni N et al, 2015	Maroc	59 ans
Leleu X, 2011	France	61.5 ans
Khan R et al, 2015	USA	57 ans
Mayara M, 2012	USA	69 ans
Li N et al, 2012	Chine	56 ans
Jung S et al, 2015	Corée	64 ans
Kleber M, 2012	Allemagne	66 ans
Notre série	Algérie	60.5 ans

3.3 Type de GM :

Le Myélome multiple représente environ 1 % de tous les types de cancers et 10 % des hémopathies malignes, ce qui en fait la deuxième hémopathie maligne la plus fréquente après les lymphomes **(Siegel et al, 2015)**.

En Algérie le myélome multiple, quant à lui pour la période (2006-2012) a une incidence standardisée de 1,02/100.000 ha identique à celle observée durant la période 1994-2005 qui est de 1,1/100.000 ha et elle est inférieure à celle observée dans les pays occidentaux **(revue algerienne d'hematologie , 2015)**.

Environ 24 050 nouveaux cas et 11,090 décès imputables à cette affection ont été enregistrés aux Etats-Unis en 2015 **(Siegel et al, 2015)**. Outre, il a été remarqué que l'incidence du myélome est très élevée chez les Noirs américains (incidence à 9.8 / 100000) par rapport à leurs homologues caucasiens (4.3 / 100000). Les chiffres en Europe ne sont pas loin avec pas moins de 21.420 nouveaux cas/an et environ 15.000 décès/an selon les estimations du Réseau européen des registres des cancers. À tout moment plus de 77.000 personnes en Europe sont en cours de traitement pour cette pathologie **(Jordan et al, 2014)**

En France, le myélome représente 5000 nouveaux cas recensés chaque année et on dénombre de l'ordre de 15 000 malades en France. Le myélome est la deuxième hémopathie en fréquence représentant 2% de tous les cancers après le lymphome non hodgkinien (**Leleu X, 2011).**

Bien que l'incidence annuelle globale modifiée par âge de la macroglobulinémie de Waldenström soit de 3,8 cas par million de personnes par année, représentant environ 1% à 2% des tumeurs malignes hématologiques **(Kapoor P et al, 2015).**

En Algérie la maladie de Waldenström est rare, son incidence est de 0,24 par 100 000 habitants **(revue algerienne d'hematologie , 2016).**

Conformément à la littérature, notre série a montré une prédominance du myélome multiple avec 89% des cas suivi par la maladie de Waldenström qui représente 11% des cas (dont les deux maladies faisant partir aux hémopathies malignes).

3.4 Répartition selon l'isotype du composant monoclonal :

Dans notre série l'immunofixation des protides est réalisée chez nos patients, elle avait montré des différentes classes de gammapathie monoclonale : IgG chez 47.36% des cas, IgA chez 31.50% des cas et IgM chez 21.05% des cas.

Nos résultats sont en accord avec l'étude de **(Mseddi-Hdiji et al, 2005)**, la place prépondérante qu'occupent les IgG de leur série varie de 48 à 64 % et les IgA occupent la 2ème place avec plus de 21 % des cas. Alors que dans la plupart des séries internationales les IgM occupent la seconde place avec une proportion allant de plus de 20% à près de 33 %. Ces différences peuvent en partie être expliquées par la plus forte prévalence de la maladie de Waldenström en Europe de l'Ouest par rapport au bassin méditerranéen.

Tableau 23: Répartition en fonction des différents isotypes.

Les auteurs	L'isotype du composant monoclonal			
	IgG	IgA	IgM	IgD
Elherrar S et al, 2013	50%	17.6%	-	-
Laanania A et al, 2013	65%	20%	-	-
Duvauferrier D et al, 2013	54.1%	33%	-	2%
Bouatay A et al, 2012	61.8%	29.1%	2%	0
Notre série	47.36%	31.50%	21.05%	0

3.5 Répartition selon le type de chaine légère :

La répartition des patients en fonction de type de chaines légères dans notre série a montré une prédominance des chaines légères de type Kappa chez 52.63% des cas, contre 47.36% des cas des chaines légères de type lambda. Ce qui concorde avec les résultats de la littérature **(Bouaouad M, 2011)** et **(Bouatay A et al, 2012)** de Tunisie**.**

Le tableau suivant montre une étude comparative de type de chaîne légère aux différentes séries :

Tableau 24: Etude comparative de sous classes (Kappa et Lambda) aux différentes séries.

Auteurs	Kappa	Lambda
Bouaouad M, 2011	80%	20%
Bouatay A et al, 2012	53%	47%
Notre série	52.63%	47.36%

3.6 Zone de migration :

Conformément à la littérature, notre série a montré un pic monoclonal chez 68% des cas, migrant dans les ¾ des cas dans la zone des gammaglobulines.

Le tableau ci-dessous montre une étude comparative de zone de migration des immunoglobulines par rapport à notre série :

Tableau 25: Répartition selon la zone de migration.

Auteur	Zone de migration			
	Pic gamma	Pic béta	Pic alpha 1	Pic alpha 2
Bouatay A et al, 2012 de Tunisie	65.8%	19.5%	0%	14.6%
Notre série	68%	26%	0%	6%

- **Gammapathies monoclonales à retenir :**

- Les pics peuvent être situés entre les alpha-2 et les gammaglobulines.
- Un pic peut-être un simple décrochement, une accentuation.
- Attention aux hypogammaglobulinémies (< 6 g/l) : rechercher un pic caché dans les autres fractions.
- Toujours interpréter l'électrophorèse en fonction du service demandeur ou de la spécialité du prescripteur.
- La position du pic ne détermine pas la classe d'une Ig.
- Un traitement de dysglobulinémie monoclonale peut faire changer la migration du pic (refaire le typage).
- Ne pas hésiter à contacter les cliniciens **(Emile, 2013)**

CONCLUSION ET PERSPECTIVES :

Les gammapathies monoclonales sont un problème fréquent en pratique clinique en Algérie et au niveau international. A l'Hôpital Frantz Fanon du Blida et dans le Centre Anti Cancer (CAC), des cas de gammapathie monoclonales sont découvertes.

L'électrophorèse des protéines sériques nous a permis de révéler la présence des gammapathies monoclonales chez plusieurs patients, et puis d'identifier la nature du composant monoclonal selon l'isotype et la chaine légère correspondante grâce à l'immunofixation.

Notre étude a porté sur 7 femmes et 12 hommes d'âge moyen de 60.5 ans et les extrêmes d'âge sont 33 ans et 88 ans. . Nos évaluations statistiques de janvier 2017 à Mai 2017 montrent que les GM sont des pathologies de sujets âgés (77-88 ans) avec une prédominance masculine (63%) et isotypique IgG (47.63%) dans la zone des gammaglobulines (68%). L'ensemble de ces malades tous originaire du centre algérien sont atteint d'hémopathies malignes (le myélome multiple et la maladie de Waldenström).

Le taux de l'Ig monoclonale est nettement plus élevé dans les GM malignes et en particulier le myélome (89%). Le MM est une gammapathie monoclonale relativement rare, de diagnostic le plus souvent fondé sur la présence d'une infiltration plasmocytaire médullaire maligne qui est dévoilée par le myélogramme et la présence d'une bande étroite (un pic monoclonal) à l'électrophorèse des protéines sériques(EPS).

Les études d'autant plus difficiles et longues, si bien qu'aujourd'hui on est incapable de dire pourquoi telle personne va déclencher un myélome multiple. En plus cette maladie n'est pas guérissable même si, aujourd'hui, des patients ont une survie très prolongée grâce à l'utilisation récente de nouveaux médicaments. Dont l'utilisation de ces nouveaux agents (bortézomib, thalidomide et lénalidomide) a permis d'améliorer les réponses et notamment le taux de rémission de cette pathologie.

Avec le vieillissement de la population et la modernisation des techniques de révélation des composants monoclonaux et ses maladies associées, qui deviennent de plus en plus sensibles, le nombre de cas de gammapathies monoclonales devrait continuer à croître régulièrement dans les années à venir. On espère qu'au futur proche, les techniques de révélation de ce genre de pathologie vont être améliorées de plus en plus pour un dépistage plus rapide et plus précoce.

Références bibliographiques :

Allart-Vorelli, P., Porro, B., Baguet, F., Michel, A., & Cousson-Gélie, F. (2015). Haematological cancer and quality of life: a systematic literature review. *Blood Cancer Journal*, *5*(February), e305. https://doi.org/10.1038/bcj.2015.29

Andrès, E. (2013). Conduite a Tenir Devant Une. *Proteus*, (fig 1), 1–6.

Bahamida, B., Saidani, M., Slimani, M., Toumi, C., Boukhlif, C., & Benabadji, M. (2015). Insuffisance rénale chronique et grossesse , étude rétrospective Myélome multiple et atteinte rénale : étude descriptive à propos de 92 cas Comment motiver un futur néphrologue ? Dépistage de la maladie rénale chronique dans la population générale : résul. *Nephrologie et Therapeutique*, *11*(5), 432–433. https://doi.org/10.1016/j.nephro.2015.07.205

Bey, L., & Sebia, D. (2013). Electrophorèse des protéines sériques en milieu capillaire.

Bouataya .A, S. Hizema, Y. Ben Youssef, F. Sayaria, N. Brahama, A. Khélif , M. Kortas Myélome multiple : aspect clinique, diagnostic biologique et pronostic. Immuno-analyse et biologie spécialisée (2013) 28, 30—35

Bouaouad.M. Myélome multiple (à propos de 40 cas). Thèse de Médecine N°: 113 /2011 p145.

Bouvard, B., Royer, M., Chappard, D., Audran, M., Hoppé, E., & Legrand, E. (2010). Monoclonal gammopathy of undetermined significance, multiple myeloma, and osteoporosis. *Joint Bone Spine*, *77*(2), 120–124. https://doi.org/10.1016/j.jbspin.2009.12.002

Bruno, B., Ospedaliera, A., Giaccone, L., & Boccadoro, M. (2005). Novel targeted drugs for the treatment of multiple myeloma : From bench to bedside, (May 2014). https://doi.org/10.1038/sj.leu.2403905

Charlot-Lambrecht, I., Salmon, J.-H., Gagneux-Lemoussu, L., Brochot, P., & Eschard, J.-P. (2011). Myélome multiple. *EMC - Appareil Locomoteur*, *6*(4), 1–12. https://doi.org/10.1016/S0246-0521(11)57251-1

Corre, J., & Munshi, N. (2017). Review Article Genetics of multiple myeloma : another

heterogeneity level ?, *125*(12), 1870–1877. https://doi.org/10.1182/blood-2014-10-567370.1870

Decaux, O., Lodé, L., Minvielle, S., & Avet-loiseau, H. (2007). Anomalies génétiques dans le myélome : rôle dans l ' oncogenèse et implications pronostiques Genetic abnormalities in multiple myeloma : role in oncogenesis and impact on survival, *28*, 677–681. https://doi.org/10.1016/j.revmed.2007.04.013

Delgado-Calle, J., Bellido, T., & Roodman, G. D. (2014). Role of osteocytes in multiple myeloma bone disease. *Current Opinion in Supportive and Palliative Care*, *8*(4), 407–13. https://doi.org/10.1097/SPC.0000000000000090

Du Pont, S. R., Cleynen, A., Fontan, C., Attal, M., Munshi, N., Corre, J., & Avet-Loiseau, H. (2017). Genomics of multiple myeloma. *Journal of Clinical Oncology*, *35*(9), 963–967. https://doi.org/10.1200/JCO.2016.70.6705

Duvauferrier.R et al. Place actuelle du scanner et de l'IRM corps entier dans le myélome multiple, Journale de radiologie diagnostic et interventionnelle (2013) 94, p : 175-189

Elherrar .S, M. Benzakour , H. Bouziane ,K. Echchilali , M. Moudatir , F.Z. Alaoui, H. Elkabli Myélome multiple : profil clinique et paraclinique en médecine interne. Rev Med Interne 2013;10:160

Emile, C. (2013). Électrophorèse Des Protéines Sériques : Principes Généraux – Vérification De Méthode – Interprétation. *Option/Bio*, *24*(483), 20–22. https://doi.org/10.1016/S0992-5945(13)71155-3

Extermann, M., Palumbo, A., Bringhen, S., Mateos, M. V., Larocca, A., Facon, T., … Jiang, R. (2015). Attenuated immunochemotherapy regimen (R-miniCHOP) in elderly patients older than 80 years with diffuse large B-cell lymphoma: A multicentre, single-arm, phase 2 trial. *The Lancet Oncology*, *4*(2), S71. https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2015.23.2

Furukawa, Y., & Kikuchi, J. (2015). Molecular pathogenesis of multiple myeloma. *International Journal of Clinical Oncology*. https://doi.org/10.1007/s10147-015-0837-0

Galson, D. L., Silbermann, R., & Roodman, G. D. (2012). Mechanisms of multiple myeloma bone disease. *BoneKEy Reports*, *1*(8), 1–7. https://doi.org/10.1038/bonekey.2012.135

Gensous, N., Turpin, D., Duluc, D., Contin-Bordes, C., & Blanco, P. (2016). Genèse des anticorps. *Revue Du Rhumatisme (Edition Francaise)*, *83*, A27–A32. https://doi.org/10.1016/S1169-8330(16)30201-0

Giuliani, N., Bolzoni, M., & Bataille, R. (2015). *Myeloma and osteoclast relationship*. *Bone Cancer* (Second Edi). Elsevier Inc. https://doi.org/10.1016/B978-0-12-416721-6/00042-X

Glavey, S. V., & Leung, N. (2016). Monoclonal gammopathy: The good, the bad and the ugly. *Blood Reviews*, *30*(3), 223–231. https://doi.org/10.1016/j.blre.2015.12.001

Guidelines, C. P. (2006). Multiple Myeloma. https://doi.org/10.1007/978-3-540-85772-3

Guilly, S., & Sebia, P. (2014). Formation Médicale Continue.

Hamed, N. A. (2017). Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance and Risk of Progression. *Cancer Therapy & Oncology International Journal*, *3*(2), 2–4. https://doi.org/10.19080/CTOIJ.2017.03.555608

Harousseau, J., & Moreau, P. (2009). Autologous Hematopoietic Stem-Cell Transplantation for Multiple Myeloma, 2645–2654.

Institut National du Cancer. (2010). Tumeur maligne, affection maligne du tissu lymphatique ou hématopoïétique. Myélome Multiple. Available from: http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-02/ald_30_gm_myelome_vf.pdf. [Accessed July 09, 2014]. *Haute Autorité de Santé*.

Janvier, M. (2008). 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, *75*, 358–361. https://doi.org/10.1016/j.rhum.2008.01.006

Jordan, K., Proskorovsky, I., Lewis, P., Ishak, J., Payne, K., Lordan, N., … Davies, F. E. (2014). Effect of general symptom level , specific adverse events , treatment patterns , and patient characteristics on health-related quality of life in patients with multiple myeloma : results of a European , multicenter cohort study, 417–426. https://doi.org/10.1007/s00520-013-1991-4

Kapoor, P., Paludo, J., Vallumsetla, N., & Greipp, P. R. (2015). Waldenström macroglobulinemia: What a hematologist needs to know. *Blood Reviews*, *29*(5), 301–319. https://doi.org/10.1016/j.blre.2015.03.001

Kuby. (2012). *Immunology*. *Uma ética para quantos?* (Vol. XXXIII). https://doi.org/10.1007/s13398-014-0173-7.2

Laanania.A et al Le myélome multiple : aspects clinicobiologiques et modalités thérapeutiques (à propos de 66 cas) La revue de médecine interne; Vol 34 - N° S2 P. A96 - décembre 2013

Leblond, V., Maloum, K., Garff-Tavernier, M. Le, Davi, F., & Nguyen-Khac, F. (2013). La maladie de Waldenström ou macroglobulinémie. *Revue Francophone Des Laboratoires*, *2013*(452), 73–82. https://doi.org/10.1016/S1773-035X(13)72034-3

Lee, A. Y., Cassar, P. M., Johnston, A. M., & Adelstein, S. (2017). Clinical use and interpretation of serum protein electrophoresis and adjunct assays. *British Journal of Hospital Medicine*, *78*(2), C18–C20. https://doi.org/10.12968/hmed.2017.78.2.C18

Leung, N. (2016). Chapter 8: Clinical Tests for Monoclonal Proteins. *Onco-Nephrology Curriculum*, 1–5.

Lokhorst, H. M. (2003). Pathology of multiple myeloma, *6053*, 322–327. https://doi.org/10.1016/S0968

Mahindra, A., Hideshima, T., & Anderson, K. C. (2010). Multiple myeloma: Biology of the disease. *Blood Reviews*, *24*(SUPPL. 1), S5–S11. https://doi.org/10.1016/S0268-960X(10)70003-5

Manier, S., & Leleu, X. (2011). My??lome multiple: diagnostic clinique et perspective de traitement. Recommandations de l'International Myeloma Working Group (IMWG). *Immuno-Analyse et Biologie Specialisee*, *26*(3), 125–136. https://doi.org/10.1016/j.immbio.2011.04.001

Manier, S., Salem, K. Z., Park, J., Landau, D. A., Getz, G., & Ghobrial, I. M. (2016a). Genomic complexity of multiple. *Nature Publishing Group*. https://doi.org/10.1038/nrclinonc.2016.122

Manier, S., Salem, K. Z., Park, J., Landau, D. A., Getz, G., & Ghobrial, I. M. (2016b). Genomic

complexity of multiple myeloma and its clinical implications. *Nature Reviews. Clinical Oncology*, *13*, 100–113. https://doi.org/10.1038/nrclinonc.2016.122

Mseddi-hdiji, S., Haddouk, S., Ayed, M. Ben, Tahri, N., Elloumi, M., & Baklouti, S. (2005). Gammapathies monoclonales en Tunisie : analyse épidémiologique , immunochimique et étiologique d ' une série de 288 cas Monoclonal gammapathies in Tunisia : epidemiological , immunochemical and etiological analysis of 288 cases, *53*, 19–25. https://doi.org/10.1016/j.patbio.2004.01.014

Obiols, J., Dupuy, A., Bargnoux, A., Boularan, A., Kuster, N., Cognot, C., & Cristol, J. (2016). Interprétation des pics en gamma < 5 g / L en électrophorèse capillaire : intérêt du ratio « tangentiel / orthogonal », *74*(3), 286–292. https://doi.org/10.1684/abc.2016.1147

Oudart, J.-B., Maquart, F.-X., & Ramont, L. (2012). [Recommendations for the management of monoclonal gammopathies in biochemistry]. *Annales de Biologie Clinique*, *70*(3), 251–61. https://doi.org/10.1684/abc.2012.0698

Oza, A., & Rajkumar, S. V. (2015). Waldenström macroglobulinemia: prognosis and management. *Blood Cancer Journal*, *5*(3), e296. https://doi.org/10.1038/bcj.2015.28

Panopoulou, A., & Streetly, M. J. (2017). Myeloma and MGUS. *Medicine (United Kingdom)*, *45*(5), 311–317. https://doi.org/10.1016/j.mpmed.2017.02.012

Rajan, A. M., & Rajkumar, S. V. (2015). Interpretation of cytogenetic results in multiple myeloma for clinical practice. *Blood Cancer Journal*, *5*(10), e365. https://doi.org/10.1038/bcj.2015.92

Raje, N., & Roodman, G. D. (2011). Advances in the biology and treatment of bone disease in multiple myeloma. *Clinical Cancer Research*, *17*(6), 1278–1286. https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-10-1804

Rajkumar, S. V. (2013). *Dyscrasies plasmocytaires*.

Reagan, M. R., Liaw, L., Rosen, C. J., & Ghobrial, I. M. (2015). Dynamic interplay between bone and multiple myeloma : Emerging roles of the osteoblast. *Bone*, *75*, 161–169. https://doi.org/10.1016/j.bone.2015.02.021

Retornaz, F., Potard, I., & Franqui, C. (2010). Conduite à tenir devant la découverte d ' un pic monoclonal à l ' électrophorèse des protéines, *3*(1), 15–21.

revue algérienne d'hematologie 2014.

revue algérienne d'hematologie. (2016).

Ribourtout, B., & Zandecki, M. (2015). Plasma cell morphology in multiple myeloma and related disorders. *Morphologie*, *99*(325), 38–62. https://doi.org/10.1016/j.morpho.2015.02.001

Romano, A., Conticello, C., Cavalli, M., Vetro, C., La Fauci, A., Parrinello, N. L., & Di Raimondo, F. (2014). Immunological dysregulation in multiple myeloma microenvironment. *BioMed Research International*, *2014*. https://doi.org/10.1155/2014/198539

Roth, J., Gabrilovich, D., Nefedova Pisklakova, Y., Condamine, T., Chase, T., Vogl, T., … Nefedova, Y. (2013). Myeloid-Derived Suppressor Cells Regulate Growth of Multiple Myeloma by Inhibiting T Cells in Bone Marrow. *The Journal of Immunology*, *190*(190), 3815–3823. https://doi.org/10.4049/jimmunol.1203373

Roux, S. (2017). L'os du myélome multiple : *Revue Du Rhumatisme Monographies*, *84*(2), 181–186. https://doi.org/10.1016/j.monrhu.2016.09.004

Seidl, S., Kaufmann, H., & Drach, J. (2003). New insights into the pathophysiology of multiple myeloma. *Lancet Oncology*, *4*(9), 557–564. https://doi.org/10.1016/S1470-2045(03)01195-1

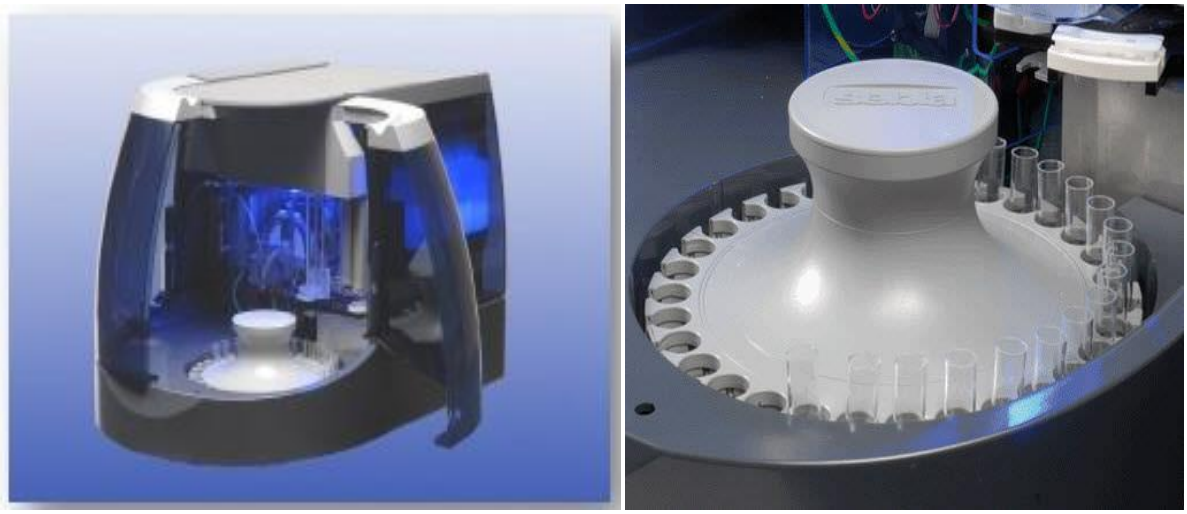
Siegel, R. L., Miller, K. D., & Jemal, A. (2015). Cancer Statistics , 2015, *65*(1), 5–29. https://doi.org/10.3322/caac.21254.

Trotter, T. N., Li, M., Pan, Q., Peker, D., Rowan, P. D., Li, J., … Suva, L. J. (2016). Myeloma cell – derived Runx2 promotes myeloma progression in bone, *125*(23), 3598–3609. https://doi.org/10.1182/blood-2014-12-613968.T.N.T.

Vavricka, S. R., Burri, E., Beglinger, C., Degen, L., & Manz, M. (2009). Serum protein electrophoresis: An underused but very useful test. *Digestion*, *79*(4), 203–210. https://doi.org/10.1159/000212077

Vekemans, M. C., Caers, J., Doyen, C., & Michaux, L. (n.d.). Gammapathies monoclonales de signification indéterminée.

Annexe :

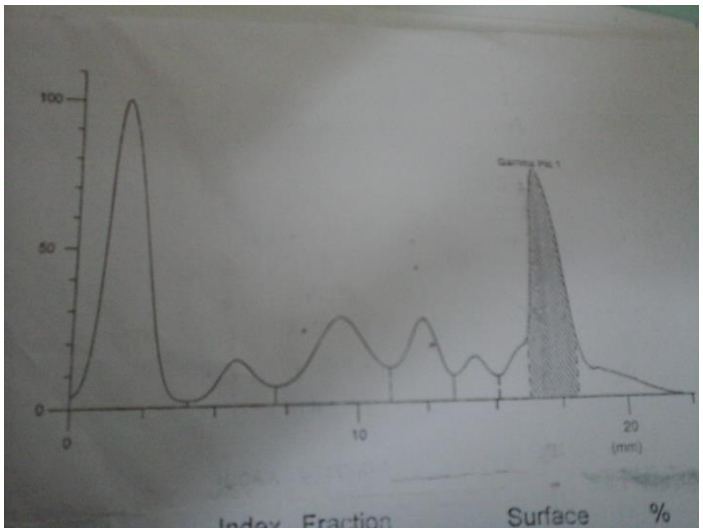


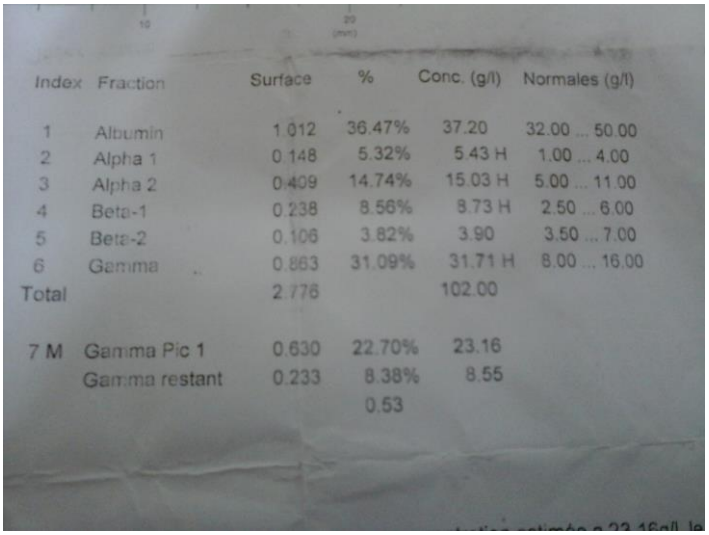
Système d'électrophorèse capillaire et son carrousel à 28 positions **(Bey L, 2013).**



Système d'électrophorèse capillaire (réactifs).

nonyme 1 : maladie de waldenstrome

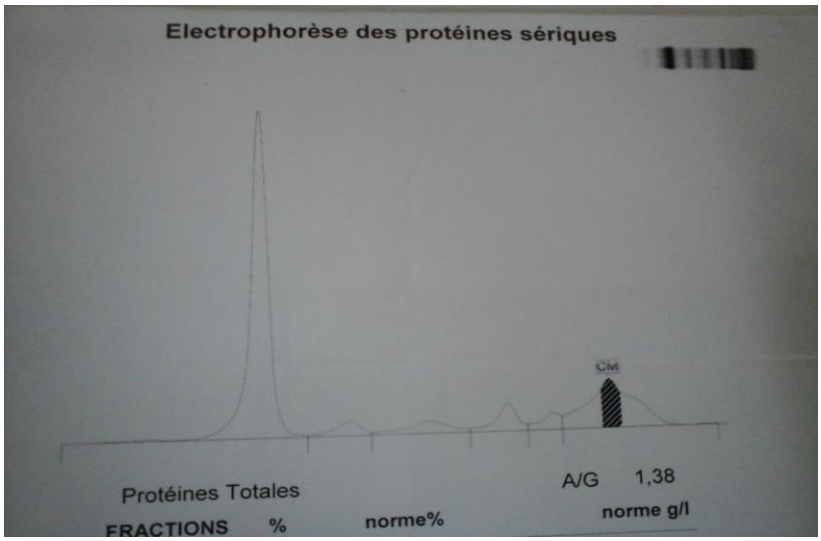




Index	Fraction	Surface	%	Conc. (g/l)	Normales (g/l)
1	Albumin	1.012	36.47%	37.20	32.00 ... 50.00
2	Alpha 1	0.148	5.32%	5.43 H	1.00 ... 4.00
3	Alpha 2	0.409	14.74%	15.03 H	5.00 ... 11.00
4	Beta-1	0.238	8.56%	8.73 H	2.50 ... 6.00
5	Beta-2	0.106	3.82%	3.90	3.50 ... 7.00
6	Gamma	0.863	31.09%	31.71 H	8.00 ... 16.00
Total		2.776		102.00	
7 M	Gamma Pic 1	0.630	22.70%	23.16	
	Gamma restant	0.233	8.38%	8.55	
			0.53		

Figure 01 : résultats de l’électrophorèse

Anonyme 2 : myélome multiple



Protéines Totales			A/G 1,38
FRACTIONS	%	norme%	norme g/l
Albumine	57,9	55,8 - 66,1	40,20 - 47,60
Alpha 1	3,7	2,9 - 4,9	2,10 - 3,50
Alpha 2	5,1	7,1 - 11,8	5,10 - 8,50
Bêta 1	5,9	4,7 - 7,2	3,40 - 5,20
Bêta 2	3,5	3,2 - 6,5	2,30 - 4,70
Gamma	23,9	11,1 - 18,8	8,00 - 13,50
CM	8,2		

Figure 02 : résultats de l'électrophorèse