الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE

MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE

LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE





Université Dr.Yahia Fares de Médéa
Faculté de science et technologie
Département des Sciences de la Nature et de la Vie
Section de Biologie animale

Mémoire en vue de l'obtention du diplôme
Master en Biologie Médicale

Détection du myélome multiple par électrophorèse des protéines sérique et urinaire

Présenté par: M^elle Sadoki atika

M^elle Boutrig khadidja

Soutenu le : 20/09/2017

Devant la commission d'examen

Président : KADDI.A	Maitre de conférences	Université Dr.Yahia Fares de Médéa
Encadreur: ABES.R	Maitre de conférences	Université Dr.Yahia Fares de Médéa
Examinateur: BOUDHIAF.F	Maitre de conférences	Université Dr.Yahia Fares de Médéa

Année universitaire: 2016-2017

Sommaire

Introduction ……10

I-Revue bibliographique ……...11

_I_ .1-Les immunoglobulines ……...11

1.1-Définition ……11

1.2-Structure……...11

1.3-Les anomalies des immunoglobulines ……..13

1.4- Protéine monoclonale (immunoglobulines monoclonale)……..14

_I_. 2-Myélome multiple (MM)……..16

2.1-Historique ……16

2.2-Définition du MM……17

2.2.1-Incidence……19

2.2.3-Age de survenue……19

2.2.4- Mortalité……19

2.3- Les différents types de myélome……19

2.3.1-Présentation clinique……20

2.3.2-Critères de diagnostique……...21

2.3.3-Démarche de diagnostique……22

2.3.4-Classification du myélome ……25

2.3.5-Pronostique du myélome ……...27

2.3.6-Les stades du myélome ……28

2.4 -Le myélome multiple en Algérie……28

2.5 -Prise en charge et traitement du myélome multiple……29

2.6-Etiologie……33

2.6.1-facteur génétique……33

2.6.2-Facteur environnementaux ……..33

2.6.2.1-Agents chimique……33

2.6.2.2-Agents physique……34

2.6.2.3-Agents infectieux ……..34

2.6.2.4-Autres facteurs étiologique …….....34

2.7-Physiopathologie du myélome multiple……35

2.7.1-Les facteurs de croissance du clone……35

2.7.1.1-L'interleukine 6 (L'IL6)…….36

2.7.1.2-L'interleukine 3, interleukine5, G-CSF……..37

2.7.1.3-TNF alpha et interleukine 3……38

2.7.2-Les voies de signalisation impliquent dans le myélome multiple ……38

2.8 -Les aspects phénotypiques des plasmocytes normaux et tumoraux…..40

***II* -Partie pratique ……42**

II.1-Matériel et méthodes……42

1.1-Les malades ……...42

1.2-Prélèvement du sang……..43

1.3-Centrifugation du sang et obtention du sérum……..43

1.4-La technique immunochimique……...44

1.4.1-L'électrophorèse……44

1.4.2- L'immunofixation……47

II- 2-Résultats……51

2.1- Résultats relatifs à l'étude épidémiologique……....51

2.2-Résultats relatifs à l'électrophorèse sérique /urinaire /immun fixation.…57

II-3-Discussion……....65

II-4-Conclusion générale ……69

VI-Référence bibliographique ……70

La liste des figures

Figure1 : structure des immunoglobulines……12

Figure 2 : Structure tridimensionnelle d'une IgG……13

Figure3 : Aspect d'Electrophorèse……15

Figure 4 : Structure d'une immunoglobuline monoclonale ……15

Figure 5 : Amas des cellules myélomateuse. ……17

Figure 6 : La formation des cellules sanguines dans la moelle osseuse……..18

Figure 7 : schéma explicatif de démarche de diagnostique……23

Figure 8 : Stades de la maladie et évènements oncogéniques……..28

Figure 9 : Protocoles thérapeutiques en fonction de l'âge……...29

Figure 10 : voies de l'activité thalidomide contre le myélome multiple dans le microenvironnement de l'hôte……..30

Figure 11 : mécanisme d'action de bortezomib. ……30

Figure 12 : mécanisme d'action de linalidomide……31

Figure13 : Physiopathologie du myélome multiple……..35

Figure 14 : Rôle des principales cytokines et chemokines dans la physiopathologie du myélome multiple……35

Figure 15 : L'interleukine 6 est un facteur central de prolifération des cellules plasmocytaires tumorales……38

Figure 16 : Principales voies de signalisation impliquée dans la croissance des cellules Myélomateuses……..38

Figure 17 : Voie de signalisation Notch dans le MM ……39

Figure 18 : Voie de signalisation Wnt dans le MM……..39

Figure 19 : Plasmocytes de moelle osseuse humaine normale après coloration au MGG (à gauche , × 400, à droite : microscopie électronique, contraste au citrate de plomb et acétate d'uranyle)……40

Figure 20 : Plasmocytes matures au cours du myélome multiple. (À droite× 250, à gauche× 400, coloration MGG)……...40

Figure 21 : le prélèvement sanguin……44

Figure 22 : principe de l'électrophorèse capillaire……45

Figure 23 : les déférentes fractions et leur protéine de profile de l'électrophorèse (protéinogramme de l'électrophorèse)……45

Figure 24 : Application des échantillons « sérum » pour électrophorèse capillaire sur Helena V8……46

Figure 25 : Application des échantillons « urines » pour électrophorèse sur SAS 3..46

Figure 26: Traitement et lecture du gel après migration (coloration, décoloration, séchage)……..47

Figure 27 : Préparation de la migration……49

Figure 28: Fréquence de la pathologie chez les hommes selon les tranches d'âges…51

Figure29: Fréquence de la pathologie chez les femmes selon les tranches d'âges…52

Figure30 : La Comparaison de fréquence de la pathologie entre les hommes et les femmes selon les tranches d'âges ……53

Figure 31 : Fréquence de la pathologie selon le sexe ……54

Figure 32 : Répartition des patients selon les isotypes du composant monoclonale.. 55

Figure33 : Répartition selon le type des chaines légères……..56

Figure34 : Le nombre des cas par année et leur fréquence ……..57

Figure 35 : résulta relatif à la détection du myélome multiple chez un témoin……58

La figure 36 : Résulta relatifs à la détection du myélome multiple chez le patient N°1……...60

Figure 37 : Résulta relatifs à la détection du myélome multiple chez le patient N°2……...61

Figure 38 : Résulta relatifs à la détection du myélome multiple chez le patient N°3…….62
Figure 39 : Résulta relatifs à la détection du myélome multiple chez le patient N°4…….....63
Figure 40 : Résulta relatifs à la détection du myélome multiple chez le patient N°5…….64
Figure 41 : Résulta relatifs à la détection du myélome multiple chez le patient N°6……...65

La liste des tableaux

Tableau1 : les 5 classes des Ig et leurs caractéristiques……..13

Tableau 2 : les types d'Immunoglobulines monoclonales……..16

Tableau 3 : Présentation clinique du MM……...21

Tableau4 : les critères de diagnostic du différent myélome……..22

Tableau 5: International Staging System……25

Tableau 6: Classification à trois niveaux (I, II et III) de Durie et Salmon……26

Tableau 7 : Le taux normal des immunoglobulines dans le sang……..27

Tableau 8 : Les indicateurs de pronostique……28

Tableau 9 : Traitements intensifs……32

Tableau 10 : Les aspects phénotypiques des plasmocytes normaux et tumoraux…41

Tableau11 : La lecture et l'interprétation des résultats sont réalisée à l'aide d'un scanner……..47

Tableau12 : Fréquence de la pathologie chez les hommes selon les tranches d'âges……51

Tableau13 : Fréquence de la pathologie chez les femmes selon les tranches d'âges..52

Tableau 14 : représenté le nombre total des patients (homme, femme) dans les trois hôpitaux……52

Tableau 15 : Fréquence de la pathologie selon le sexe……..53

Tableau 16 : représenté la somme des types des immunoglobulines (les chaines légères)……54

Tableau 17 : représenté la somme des types des immunoglobulines……..55

Tableau 18 : représenté la fréquence des chaines légères et leur somme…….55

Tableau 19 : Le nombre de cas par année et leur fréquence……56

Tableau20 : La Comparaison de fréquence de la pathologie entre les hommes et les femmes selon les tranches d'âges……..58

Tableau 21 : Valeurs d'un profil électrophorétique normal……58

La liste des abréviations

Ac: Anticorps

BCMA: B-cell maturation antigen

BMPC: Plasmocyte mature (Bone marrow plasma cell)

BCR: B cell receptor

CMH : Complexe Majeur d'Histocompatibilité

CCR : Chemokine, CC motif, receptor

CRP : La protéine C réactive

CVID: Immunodéficience commune variable

CXCR CXC: chemokine Receptor

CD: Cluster of differenciation

DKK1: Dickkopf1

EGF: Epidermal growth factor

Erk : Extracellular signal-regulated kinase

EPS : l'électrophorèse des protéines sériques

EPU : L'électrophorèse des protéines urinaire

FGF: Fibroblast growth factor

FISH: Fluorescent in situ hybridization

Frzb :Frizzled-related protein

GM : gammapathies monoclonales

GMM :gammapathies monoclonales malignes

H : Heavy

HLA-DR : Humain Leukocyte Antigen-antigen D Related

HGF: Hepatocyte Growth Factor

ICAM: Intercellular cell adhesion molecule

IFN: interferon

IGF: Insulin like groth factor

IL, IL-R : Interleukine, récepteur d'interleukine

IFX : l'immunofixation

Ig : Immunoglobulines

JAK: Janus kinase

L: Light

LDH : Lactate déshydrogénase

LB : Lymphocyte B

LT: Lymphocyte T

La protéine-M : protéine monoclonale

Les critères majeurs : CMj

Les critères mineurs : CMi

MAPK: Mitogen activated protein kinase

MGUS: Monoclonal gammapathy of unknown signification

MIP: Macrophage Inflammatory Protein

MGG: May Grunwald et Giemsa

MM: myélome multiple

NFκB: Nuclear factor κB

PR: Polyarthrite rhumatoïde

PCL: Plasma cell leukaemia

PI-3K: Phasphatidylinositol-3 kinase

PPC: Polyclonal Plasma Cell

PCLI : La pension complémentaire libre pour indépendant

RANKL: Receptor activator of NF-κB ligand

RC: Réponse Complète

SDF-1: Stromal cell Derived Factor-1

STAT: Signal transducer and activator of transcription

TACI: Transmembrane activator and calcium modulator and cyclophilin ligand interactor

TGF: Trandforming growth factor

TNF: Tumor necrosis factor

VDJ: variable

VS : vitesse de la sédimentation

VCAM: Vascular cell adhesion molecule

VEGF: Vascular endothelial growth factor

Introduction

Les armes que l'évolution a forgées pour défendre notre organisme contre les infections nous sont a priori d'un secours pour lutter contre le cancer. Pourtant, des observations laissent penser que le système immunitaire peut nous protéger, au moins partiellement, contre le développement des tumeurs malignes. Autrement dit contre la prolifération incontrôlée, nonpas de virus ou de bactéries, mais de nos propres cellules [1].

Parmi ces cellules du soi, on note les plasmocytes est la cellule terminale de la différenciation lymphocytaire B. Il est avec les cellules B mémoires, l'aboutissement du processus de sélection et de maturation des cellules B spécifiques d'un antigène (Ag). Les lymphocytes B naïfs sont générés dans la moelle osseuse, migrent dans le sang périphérique, et peuvent, au contact de l'Ag, se différencier dans les organes lymphoïdes secondaires (ganglions, rate et tissus lymphoïdes associés aux muqueuses) en lymphocyte B mémoire ou en plasmocyte. Le plasmocyte migre ensuite vers la moelle osseuse pour se différencier en plasmocyte mature synthétisant en grande quantité une protéine extrêmement spécialisée : l'immunoglobuline (Ig) [2].
Ces dernières jouent un rôle prépondérant dans le système immunitaire pour la défense contre les antigènes en provoquant leur destruction. Chez le sujet normal, les quantités d'immunoglobulines sont stables et leur production est régulée. Dans différentes circonstances, il existe un dérèglement de cet équilibre où on distingue le myélome multiple [3].

Le myélome multiple (MM) est un néoplasie B caractérisée par l'accumulation d'un clone plasmocytaire tumoral dans la moelle osseuse. Le MM représente 1% des nouveaux cas de cancers et 10 à 15% des hémopathies malignes. On dénombre 15000 nouveaux cas par an en Europe et environ le même nombre aux Etats-Unis. L'âge médian au diagnostic est de 67 ans. Malgré une thérapeutique utilisant de hautes doses de chimiothérapie, supportées par une autogreffe de cellules souches hématopoïétiques, le MM reste un néoplasie constamment fatal dont la médiane de survie n'excède pas 6 ans [4].
Notre mémoire est divisé en deux parties ; une partie bibliographique consiste à centrer la pathologie. Et une partie pratique comportant une description du matériel et les méthodes suivie par une présentation de résultats et leurs discussions. Et l'objectif du projet est mettre en évidence le MM chez un groupe de patients de la région d'Alger par technique d'électrophorèse

des protéines sériques et urinaires.et bien sur faire une étude rétrospective étalée sur 10 ans de janvier 2006 à décembre 2016.

I-Revue bibliographique

I-1Les immunoglobulines

1.1-Définition

Les Immunoglobulines(Ig) sont des **glycoprotéines** douées d'une fonction anticorps, elles sont présentes sous forme soluble dans le Plasma, et dans de nombreuses sécrétions également sous forme membranaire comme élément du récepteur de l'Ag à la surface des cellules B (BCR). Elles sont par définition hétérogénes résultat sécrétoire de multiples clones plasmocytaires (avec plusieurs niveaux d'hétérogénéité : allotypique, isotypique, idiotypique) [5]. Elles sont représentées sous 5 classes: **IgA, IgG, IgM, IgE, IgD** [6].

1.2-Structure et caractéristiques

Les immunoglobulines sont des molécules symétriques formées de quatre chaînes polypeptidiques homologues 2 à 2 et reliées par des ponts disulfures: deux **chaînes lourdes** dites H (heavy), deux **chaînes légères** dites L (light), partie **Fab** et **Fc**.

- **Chaînes lourdes**

Il existe cinq types de chaînes lourdes, désignées par les lettres grecques **γ (gamma)**, **α (alpha)**, **μ (mu)**, **δ (delta)** et **ε (epsilon)** qui définissent les cinq classes d'immunoglobulines, respectivement **IgG, IgA, IgM, IgD, et IgE.** Certaines classes sont divisées en sous classes comme pour les IgG (IgG1 à IgG4) et les IgA (IgA1 et IgA2).

- **Chaînes légères**

Il existe deux types de chaînes légères, appelées **κ (kappa)** et **λ (lambda)** qui peuvent se combiner avec n'importe quel type de chaîne lourde. Pour une immunoglobuline donnée, les deux chaînes légères sont toujours identiques pour une même Ig.

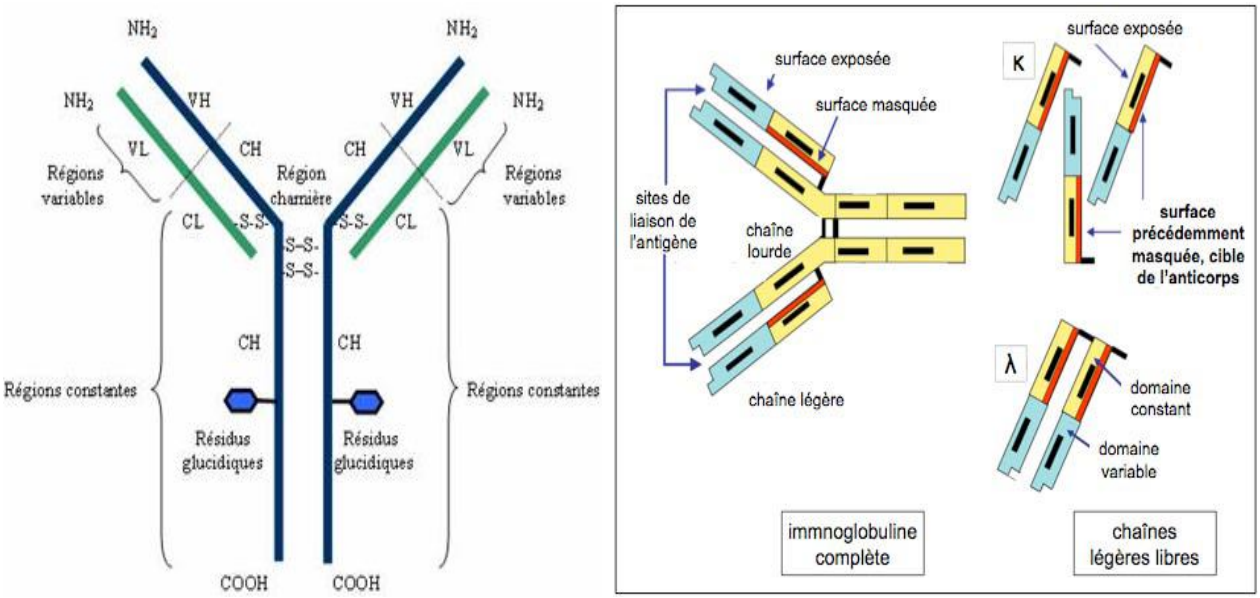


Figure1 : structure des immunoglobulines [7].

Structure d'une molécule d'immunoglobuline montrant notamment ses chaînes lourdes et légères. De la structure des chaînes légères (κ, λ) sont représentés notamment les déterminants antigéniques exposés à la surface (surface exposée), communs à la molécule complète et aux chaînes légères libres (CLL), ainsi que les déterminants cachés dans la molécule complète, mais exposés et cibles d'anticorps dans les CLL (surface auparavant cachée, démasquée et cible d'anticorps). Document mis à disposition par A.R. Bradwell, reproduit avec l'autorisation d'A.R. Bradwell [8].

- **La partie Fab et Fc**

La partie VH-VL constitue le site de **fixation de l'anticorps** pour l'antigène. On appelle (**Fab**) 'Fragment antigen binding ' l'association entre les domaines VH-VL-CH1-CL. Chaque monomère d'immunoglobuline comporte deux Fab. **La partie constante** des deux chaînes lourdes associées comportant les domaines CH2- CH3, et CH4) constitue **le Fc**. (**fragment crystallizable region**) [9].

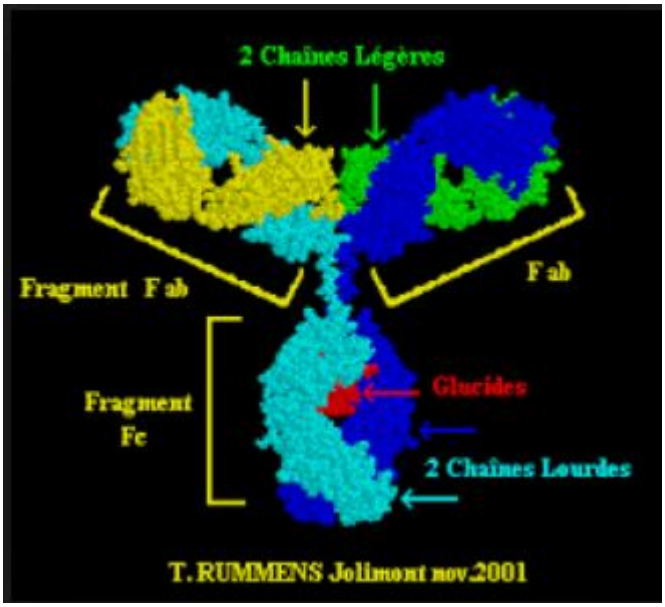


Figure 2 : Structure tridimensionnelle d'une IgG [10]

Tableau1 : les 5 classes des Ig et leurs caractéristiques [137]

	IgG	IgM	IgA	IgD	IgE
PM	150 000	900 000	160-400 000	170 000	190 000
Ch lourde	γ	μ	α	δ	ε
Ch légère	κ ou λ	κ ou λ	κ ou λ	κ ou λ	κ ou λ
Ss classes	γ1-2-3-4	μ 1-2	α 1-2	-	-
Taux sérique (g/l)	8-12	0,5-2	1,5-4	0,03-0,4	0,0001
½ vie (jours)	21	5	7	3	2
Valence	2	10	2-4	2	2
Fixation complément	+	+	-	-	-
Caractères particuliers	Support principal des Ac	Support des immunisations initiales	Ig des liquides de sécrétion	Propres à la surface des cellules B	Réactions allergiques

1.3-Les anomalies des immunoglobulines

Un dosage d'immunoglobulines (Ig) est réalisé pour quantifier une Ig anormale d'une des 3 classes d'Ig (IgG, IgA et IgM) dans le sérum et parfois dans le liquide céphalo-rachidien (LCR) ou la salive. Il est utilisé pour aider au diagnostic de plusieurs situations pathologiques ou maladies qui affectent la quantité d'une ou plusieurs des classes d'Ig. Certaines situations pathologiques entraînent une augmentation tandis que d'autres entraînent une baisse des Ig ; certaines pathologies donnent à la fois une baisse de certaines classes d'Ig et une

augmentation d'autre(s) classe(s) d'Ig. En général, les anomalies des immunoglobulines sont classées ainsi :

- **Hyper-gammaglobulinémie**
  - ✓ polyclonale : conséquences de la production d'Ig par de nombreux plasmocytes différents.
  - ✓ monoclonale : conséquence de la production d'un seul type d'Ig par les mêmes clones d'un plasmocyte.
- **Hypo-gammaglobulinémie**
  - ✓ Secondaire (acquise) : ce sont les causes les plus fréquentes et en général la conséquence d'une pathologie sous-jacente.
  - ✓ Primaire (congénitale) : ce sont des maladies rares dans lesquelles l'organisme n'est pas capable de produire une ou plusieurs classes d'immunoglobulines [11].

Une électrophorèse des protéines sériques et/ou urinaires peut aider au diagnostic et au suivi de pathologies associées à une production anormale, en excès d'immunoglobulines.
Si une quantité excessive d'un ou plusieurs types d'immunoglobulines est diagnostiqué dans un sérum, une immunofixation sérique doit être réalisée pour déterminer si les immunoglobulines proviennent d'un clone plasmocytaire anormal (typage de la gammapathie monoclonale). Selon le type de gammapathie monoclonale, il est possible de diagnostiquer un myélome multiple, un cancer des plasmocytes. Un dosage sérique des chaînes légères libres (Kappa et Lambda) pourra compléter le bilan.

1.4-Protéine monoclonale (immunoglobuline monoclonale)

Sont des Ig issues d'une seule lignée de cellules (clones), ce qui leur confère une homogénéité anormale c'est-à-dire possèdent toutes la même chaîne lourde, la même chaîne légère, les mêmes déterminants idiotypiques, la même spécificité anticorps. Cette homogénéité se traduit par l'apparition d'une bande étroite (pic) en électrophorèse [12]. Ce pic, mesurable, permet d'apprécier la quantité d'Immunoglobuline monoclonale. L'aspect qualitatif repose sur l'immuno-électrophorèse (ou immuno-fixation). Fig 3

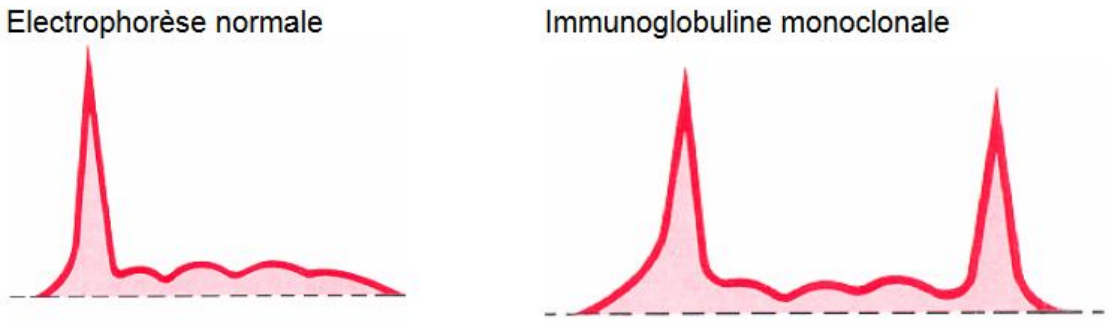


Figure3 : Aspect d'Electrophorèse

Les Ig monoclonales sont retrouvées dans les cas du myélome multiple, de la maladie de Waldenström, des hémopathies lymphoïdes, des maladies des chaînes lourdes, et elles contribuent à établir le diagnostic de ces affections. Elles peuvent accompagner un état infectieux (hépatite virale), ou une maladie auto-immune (lupus érythémateux disséminé) [13].

- **Origine**

Les plasmocytes normaux produisent des immunoglobulines, qui sont des **anticorps** nécessaires pour combattre une infection. **Les plasmocytes anormaux** présents chez les patients atteints de **Gammapathie**, ne produisent pas d'anticorps en réponse à une infection. Ils produisent en fait une **immunoglobuline monoclonale** qui ne fonctionne pas comme un anticorps. Cette immunoglobuline peut être composée de deux chaînes lourdes et deux chaînes légères (Fig 4), de chaînes légères uniquement ; ou de fragments/combinaisons de cette molécule d'immunoglobuline qui est unique chez chaque patient atteint de gammapathie.

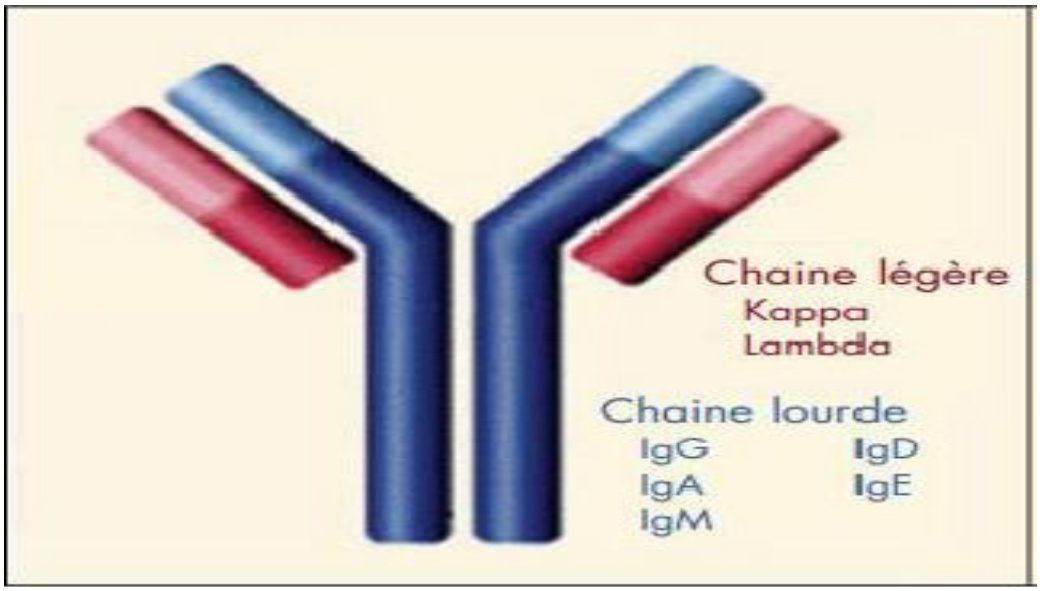


Figure 4 : Structure d'une immunoglobuline monoclonale [14]

Tableau 2 : les types d'Immunoglobulines monoclonales [138]

Ig monoclonale complète (95%)	➢ Deux chaînes lourdes de même classe et sous-classe. ➢ Deux chaînes légères de même type: IgG (70%) IgA (15%), plus rarement IgD et IgE Biclonale (3%) [15].
Ig monoclonale incomplète (5%)	➢ Chaînes légères libres monoclonales de type K ou ʎ (Pic monoclonal invisible à l'électrophorèse). ➢ Chaînes lourdes monoclonales (rares) de type α, δ ou μ (Pic monoclonal inconstant) [16].

I-2-Myélome multiple (MM)

2.1- Historique

1844 : le premier cas de **MM** rapporté [17].

1846 : Première description du myélome [18]. Le diagnostique fait par le **Dr William Macintyre**, (un médecin londonien) chez le premier patient (Thomas Alexander McBean) [19]. L'examen des urines effectué par **Bence Jones** met en évidence la protéine myélomateuse (protéine de Bence Jones) [20].

1889 : **Kahler** décrit la maladie. Et publie une description clinique détaillée du myélome multiple [21].

1965 : **Rowe et Fahey** découvrent le premier cas de myélome à IgD. Premier cas de traitement efficace [22].

1969 : **Alexanian** propose l'association melphalan - prednisone dans le traitement du myélome multiple [23].

1975 : **Durie et Salmon** établissent une classification pronostique de la maladie [24].

1980 : découverte simultanée du myélome asymptomatique par deux équipes américaines. Kyle décrit le- **smoldering myeloma** (myélome rampant) et Alexanian, **l'indolent myeloma** (myélome latent) [25].

- **En Afrique**

1951 :J.Ferrand décrit le premier cas de myélome au **Sénégal** et en Afrique

1957 :M. Payet décrit 7 cas à **Dakar**. A. Jltijs décrit 6 cas au Zaïre (actuelle république démocratique du **Congo**) J.N.P.Davies décrit 5 cas en **Ouganda**.

1963 :M.Payet, M.Sankalé, P.Péne et B.Diop rapportent 38 cas au **Sénégal** [26].

2.2-Définition du MM

Le myélome multiple (MM) ou maladie de **Kahler** est une **hémopathie maligne** caractérisée par une prolifération monoclonale de **plasmocytes** [27]. Elle s'accompagne de la sécrétion d'une **immunoglobuline** monoclonale **complète** (IgG, IgA, IgM et rarement IgD et IgE) ou **incomplète** (chaine légère kappa ou lambda), et de lésions osseuses qui apparaissent d'emblée ou au cours de l'évolution de la maladie. C'est une maladie à cinétique de croissance lente, avec un faible pourcentage de cellules myélomateuses en phase S [28].



Un médecin russe, Von Rustizky

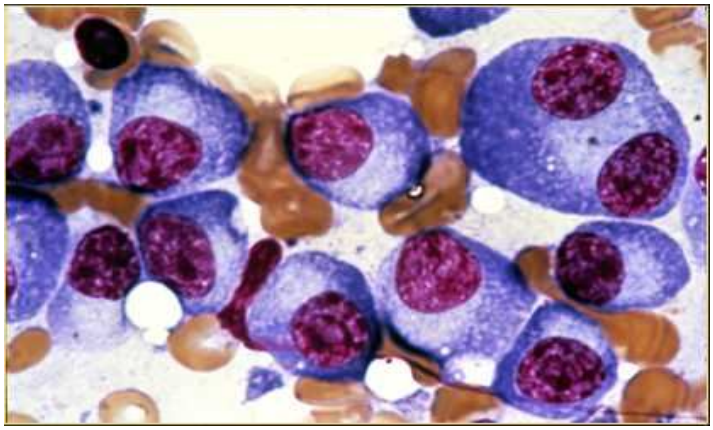


Figure 5 : Amas des cellules myélomateuse.

- **La moelle osseuse**

La moelle osseuse est une substance qui se trouve à l'intérieur des os.

Une partie de la moelle osseuse, dite tissu hématopoïétique, produit les différentes cellules du sang à partir des cellules souches hématopoïétiques qui la constituent.

Ce processus est appelé hématopoïèse. Chez l'adulte, elle est essentiellement située dans les os courts et les os plats comme ceux de la colonne vertébrale, du crâne, des côtes, du sternum et du bassin.

Deux lignées cellulaires sont issues des cellules souches hématopoïétiques : la lignée myéloïde et la lignée lymphoïde.

La lignée myéloïde donne naissance :

- aux plaquettes, qui arrêtent les saignements et contribuent à la coagulation du sang ;
- aux globules rouges, qui transportent l'oxygène vers les différents tissus et organes ; à deux types de globules blancs : les polynucléaires et les monocytes, qui combattent les infections dans le cadre du système immunitaire.

La lignée lymphoïde donne naissance, quant à elle, à un type de globules blancs appelés lymphocytes, qui participent également au système immunitaire. Il en existe deux sous-types : les lymphocytes T et les lymphocytes B [29].

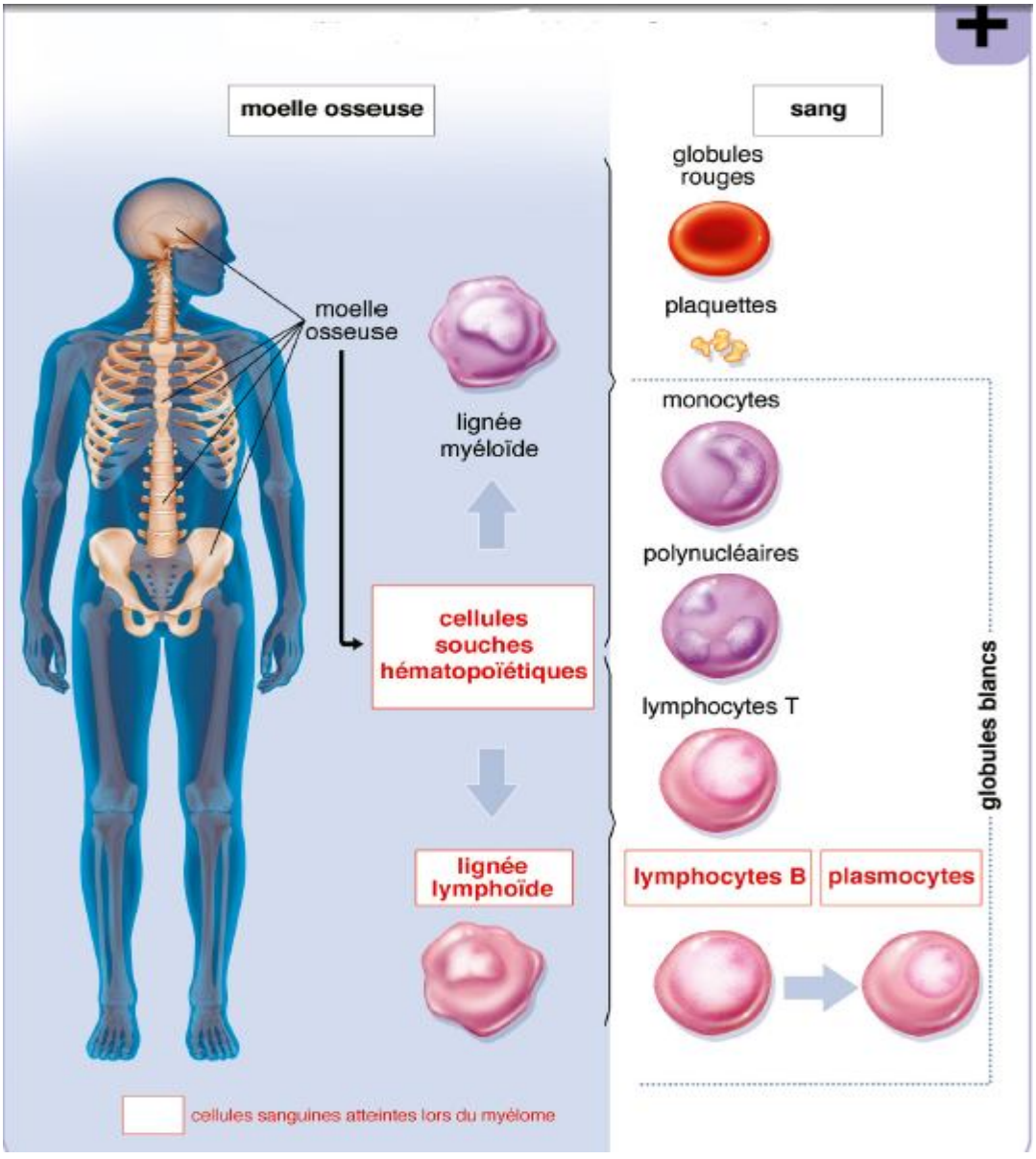


Figure 6 : La formation des cellules sanguines dans la moelle osseuse [139].

2.2.1-Incidence

Au plan **mondial**, l'incidence du **myélome multiple** est estimée à 2,8/100000/ ans pour les hommes et 2/100000/ans pour les femmes [30].

En Europe, l'incidence atteint 4/100000/ans pour les hommes et 2,7/100000/ans pour les femmes [31] Cependant une étude effectuée en 1993. Révèle que depuis 1984 il y a une légère augmentation de l'incidence du myélome qui varie selon les pays entre 3,1 et 9,5 /100000 /ans pour les hommes et entre 2,7 et 7 /100000 /ans pour les femmes [32].

-Aux U.S.A, l'incidence atteint un taux de 2 à 4 /100000 /ans dans la race blanche alors qu'elle est plus élevée 7 à 8 /100000 /ans dans la race noire [33]. Il est retrouvé également une augmentation de l'incidence entre 1960 et 1980. Cette période correspond à l'introduction dans l'industrie de substances chimiques reconnues comme facteurs de risque de myélome multiple [34].

-En Asie par contre, le myélome est moins fréquent avec une incidence de l'ordre de 1,5 /100000 /ans au Japon, en Chine et en Inde [35].

-Au Sénégal, l'étude la plus récente effectuée en 1989 révélait un taux de 4,67 cas par ans [36].

2..2 2-Age de survenue

Le myélome est une maladie des **personnes âgées**. Le pic de fréquence va selon les pays de 65 à 70 ans. Les cas observés avant 40 ans sont rares, environ 2% selon Kyle [37]. Son incidence augmente significativement avec l'âge, soit plus de 50 nouveaux cas /1 00000 /ans au des 80 ans [38].

2.2.3- Mortalité.

La mortalité en Europe varie entre 1,9 et 4,8/100000/ans chez **les hommes** et 1,4 et 3,2/100000/ans chez **les femmes** [39]. Nous ne disposons pas de données concernant les autres contrées. Mais il faut noter que pendant la décade 60-70, le taux de **mortalité** était **élevé** dans tous les pays **développés** [40].

2. 3-Les différents types de myélome

Il peut survenir (20 % des cas) chez une personne suivie pour un pic monoclonal de signification inconnue (MGUS pour Monoclonal Gammathy of Unknown Significance).

- ✓ Il s'agit d'un pic monoclonal isolé, découvert lors de bilans systématiques, et dont la fréquence augmente avec l'âge.

- ✓ Le bilan effectué ne montre pas de diminution des immunoglobulines normales, pas de lésion osseuse, pas d'hypercalcémie, la NFS est normale, et enfin l'examen de la moelle osseuse, s'il montre un discret excès de plasmocytes, ne montre pas d'anomalie morphologique de ceux-ci.
- ✓ Les différentes immunoglobulines normalement produites sont les IgM, IgG, IgA, IgD et IgE.
- ✓ La forme la plus fréquente d'immunoglobuline pathologique dans le myélome est IgG suivie de l'IgA, les myélomes à IgD ou IGE sont exceptionnels [41].
- ✓ Une forme particulière de myélome est dite à "chaînes légères". Il correspond à la sécrétion par les plasmocytes tumoraux d'une partie incomplète de l'immunoglobuline dite "chaînes légères Kappa ou Lambda " sans sécrétion de la chaîne lourde (IgG, IgA, IgD ou IgE).
- ✓ Dans ce dernier cas, il y a peu ou pas de pic monoclonal dans le sang, par contre il existe une hypogammaglobulémie sévère et une protéinurie dans les urines, faite de chaîne Kappa ou Lambda, qui est dénommée protéinurie de "BENCE JONES"[42].

2.3 1-Présentation clinique

Tableau 3 : Présentation clinique du MM [140]

Présentation clinique	Description
Un syndrome anémique	➢ Une anémie
Manifestations osseuses	➢ des douleurs osseuses sont très fréquentes ; localisées ou diffuses (le rachis, le gril costal, le bassin… ➢ des fractures pathologiques ➢ des tassements vertébraux ➢ des déformations (gibbosité : une déformation du thorax, scoliose: déformation de la colonne vertébrale) ➢ Sur le plan radiologique l'aspect le plus caractéristique est celui des géodes.
Insuffisance rénale	➢ la précipitation de cylindres, formés de chaînes légères d'immunoglobulines et de protéines de Tamm-Horsfall, dans les tubules distaux (chez 50 % des patients) [43]
Syndrome infectieux	➢ un déficit de l'immunité humorale en lien avec une hypogammaglobulinémie, parfois profonde.
Risque thromboembolique	➢ plusieurs raisons : la sécrétion de cytokines pro-inflammatoires par les plasmocytes tumoraux, la présence d'une immunoglobuline aux propriétés prothrombotiques [44].
Syndrome d'hyperviscosité	➢ Il s'observe lorsque le taux du composant monoclonal sérique (IgA ou IgG) est très élevé [45].

2.3 2-Critères de diagnostique

Des critères de diagnostiques ont été publiés depuis 1980 dans le but de poser le diagnostic avec plus de précision. Une réactualisation de ces critères a été réalisée en 1990 en y associant l'index de marquage des plasmocytes et le taux de béta 2 microglobuline, Ceci permet non seulement de poser le diagnostic avec certitude, mais aussi d'apprécier le degré de malignité [46]. Au myélome multiple on parle de deux types de critères qui orientent son diagnostic (selon **CRAB**).

❖ Les critères majeurs « obligatoires » (CMj) :

- Plasmocytes médullaires dystrophiques >10%
- Présent d'un composant monoclonal sérique ou urinaire.

❖ Les critères mineurs (CMi):

- Hyper**c**alcémie (C)
- Insuffisance **r**énale (R)
- **A**némie(A)

Lisions osseuse (B)

Tableau4 : les critères de diagnostic du différent myélome [47]

Types de myélome / Les critères		myélome multiple symptomatique	myélome multiple asymptomatique
CMj	Le composant monoclonal sérique	Présence d'un CM sérique et/ou urinaire et/ou d'un rapport de chaînes légères libres du sérum (CLL) anormal.	sérique ≥ à 30 g/l et/ou urinaire ≥ 1 g/24h
	Plasmocytes médullaires dystrophiques	Plasmocytose clonale dans la moelle osseuse et/ou une lésion plasmocytaire extra osseuse documentée	Et / ou ≥ à 10 % de plasmocytes dans la moelle
CMi	Hypercalcémie	Hypercalcémie ≥ 11,5 mg/dl (ou 2,65 mmol/l)	Pas d'hypercalcémie : calcémie ≤ 11,5 mg/dl ou 2,65 mmol/l
	Insuffisance rénale	avec créatininémie ≥ 20 mg/L	Pas d'insuffisance rénale avec créatininémie ≥ 20 mg/L
	Anémie	Anémie avec Hémoglobine ≤ 10 g/dl ou ≥ 2 g/dl en dessous de la limite inférieure de la normale,	Absence
	Lisions osseuses	Lésions lytiques osseuses ou ostéopénie	Absence

2.3.3-Démarche de diagnostic

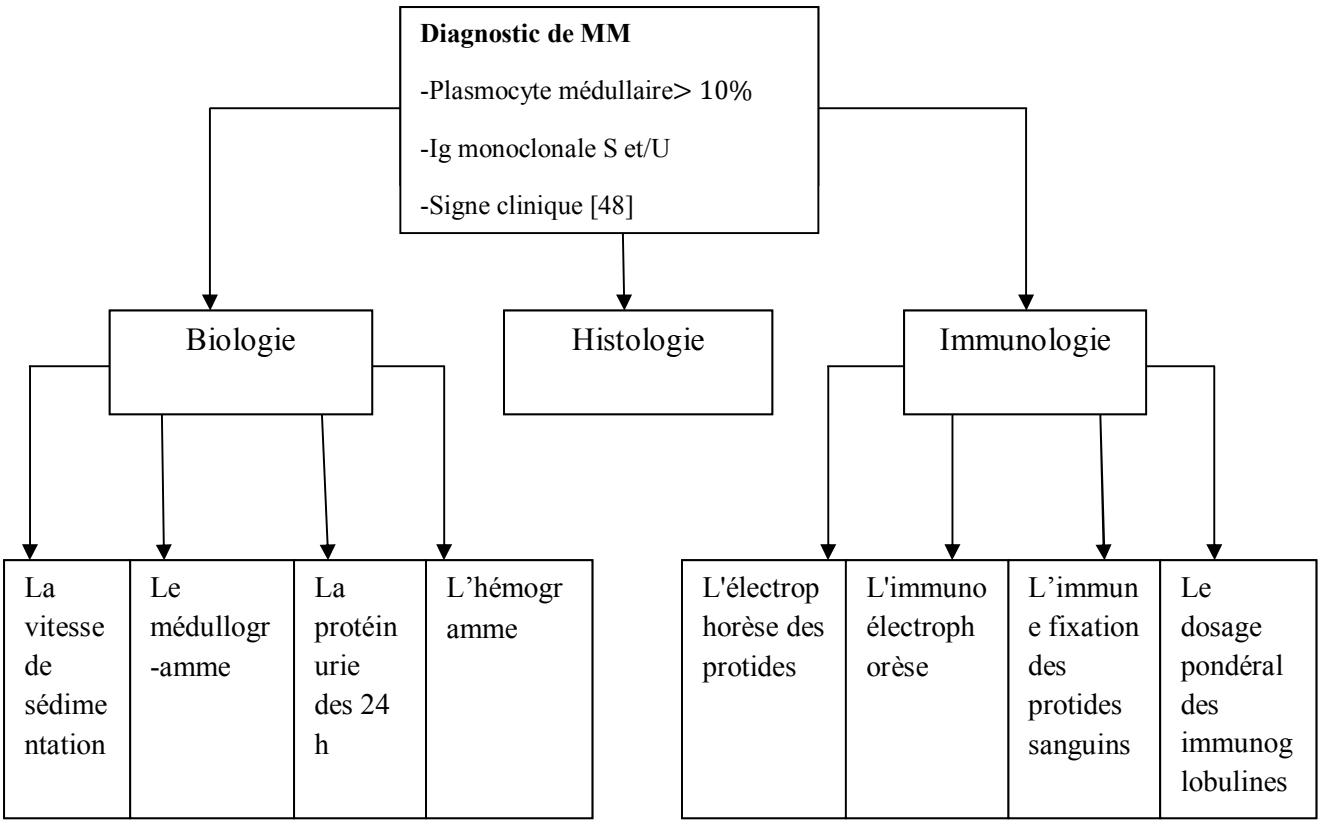


Figure 7 : schéma explicatif de démarche de diagnostique

2.3.3.1-Biologie

2.3.3.1.1.-L'hémogramme

Une **anémie normochrome normocytaire arégénérative** est très fréquente (60% des cas) avec un phénomène de **rouleaux érythrocytaires** sur le frottis sanguin. Une **leucopénie** et/ou une **thrombopénie** sont plus rares au moment du diagnostic, mais très fréquentes au cours de l'évolution sous **chimiothérapie**. On note un discret passage des éléments sanguins dans le **sang périphérique** (<À 3% **des éléments nucléés**) [49].

2.3.3.1.2-La vitesse de sédimentation

Elle est très accélérée souvent supérieure à 100 mm à la première heure. Dans certains cas, la **VS** est peu ou pas accélérée: myélomes à chaînes légères ou myélomes non excrétant.

2.3.3.1.2-La protéinurie des 24 heures

Elle est faite à la recherche d'une **protéinurie de Bence Jones** (PBJ) (précipitation à 56°C, dissolution à ébullition et réapparition après refroidissement). Cependant la complexité des

paramètres qui interviennent dans sa détermination, altère souvent sa fiabilité. Elle est donc actuellement supplantée par l'électrophorèse des protides urinaires [50].

2.3.3.1.3-Le médullogramme

Il montre dans les cas typiques une prolifération plasmocytaire anormale, supérieure à 10%. Cette prolifération est significative si elle dépasse 30% des éléments nucléés [51]. Les anomalies qualitatives sont surtout l'asynchronisme de maturation nucléo- cytoplasmique, l'existence d'un taux élevé de plasmoblastes parfois binucléés, l'existence de corps de Russel intra-cytoplasmiques traduisant la sécrétion d'immunoglobulines. Le principal critère de malignité est l'asynchronisme nucléo-cytoplasmique entre un noyau immature et un cytoplasme relativement mature. Parfois le médullogramme initial n'est pas concluant, il faut répéter la ponction en changeant de site. Ceci est dû au caractère fréquemment nodulaire de la prolifération [52]. Le taux de plasmocytes est un élément important dans le diagnostic du myélome multiple. Lorsque ce taux est supérieur à 30% des éléments nucléés, il constitue un critère majeur du diagnostic quand il est compris entre 10et 30%, il devient un critère mineur. D'autres élément sont alors nécessaires au diagnostic notamment le taux d'immunoglobuline monoclonale, le taux d'hémoglobine, la calcémie et les images radiologiques [53].

2.3.3.2-Immunologie

2.3.3.2.1-L'électrophorèse des protides

Au niveau sanguin, elle montre une **hyperprotidémie** souvent supérieure à100 mg/l. Mais l'existence d'un **pic monoclonal** migrant dans la zone des ß ou γ globulines est l'aspect le plus important. Un tracé **électrophorétique** normal est rarement observé sauf dans les cas de myélomes à chaînes légères ou non excrétant [54]. Dans les urines concentrées, elle permet de rechercher le type de chaîne légère κ ou λ [55].

2.3.3.2.2-L'immunoélectrophorèse

Elle permet de confirmer le **caractère monoclonal** de l'immunoglobuline et de la typer [56]. Cependant, la difficulté de sa réalisation et les problèmes posés par son interprétation font qu'elle est actuellement supplantée par d'autres techniques plus performantes notamment **l'immunofixation** [57].

2.3.3.2.3-L'immunofixation des protides sanguins

Elle permet de caractériser la classe et le type d'immunoglobuline monoclonale : chaîne légère (κ ou λ), immunoglobuline complète (G, A, ou rarement D) [58].

2.3.3.2.4-Le dosage pondéral des immunoglobulines

Il sert essentiellement à apprécier la diminution des immunoglobulines normales polyclonales. Cette baisse des immunoglobulines polyclonales reflète la sévérité de l'**immunodépression** [59]. Cependant ce dosage est peu fiable car peut surestimer le taux d'immunoglobuline monoclonale [60].

2.3.3-L'histologie

La **biopsie médullaire** est effectuée quand le médullogramme ne permet pas de poser le diagnostic. Elle montre l'organisation spatiale de la plasmocytose (nodulaire, interstitielle ou diffuse) qui a une valeur diagnostique et pronostique. Cette biopsie permet dans les cas de diagnostic difficile d'apporter des arguments en faveur d'une plasmocytose maligne: disposition des plasmocytes en amas notamment autour des vaisseaux ou au niveau de l'endoste, présence d'une fibrose, présence d'un remodelage osseux anormal, principalement une **hyperostéoclastose** [61].

2.3.4-Classification du myélome

En 1975, la classification de **Durie** & **Salmon** [62] a été proposée (Tableau 6). Cette classification relie les principaux paramètres cliniques à la masse tumorale (le nombre total de cellules tumorales dans l'organisme) [63]. La classification de Durie et Salmon est la plus ancienne et la plus largement utilisée. Elle envisage 3 stades, mais n'a que peu de valeur pronostique. Une nouvelle classification internationale, **ISS** (**I**nternational **S**taging **S**ystem), tient compte aujourd'hui d'un facteur pronostique, la béta2-microglobuline et du taux d'albumine (Tableau 5).

Tableau 5: International Staging System (ISS) [64].

Stade	Critères
Stade I	• **α2- microglobuline sérique < 3,5 mg/dL** • **et albumine sérique = 3,5 g/dL**
Stade II	• **Ni stade I ni stade III** • **Deux possibilités pour le stade II :** • **â2- microglobuline <3,5 mg/dL, mais albumine sérique <3,5 g/dL ou** • **â2- microglobuline 3,5-5,5 mg/dL sans tenir compte de l'albumine sérique.**
Stade III	• **II â2-microglobuline sérique > 5,5 mg/dL**

Tableau 6: Classification à trois niveaux (I, II et III) de Durie et Salmon [65].

Stades	**Critères**	**Nombre de cellules myelomateuses**
Stade I : présence de tous les critères	❖ Immunoglobuline monoclonale • IgG<50 g/l • IgA<30 g/l • Chaînes légères <4 g / 24 h ❖ 91 lésions osseuses lytiques ❖ Hémoglobine >100 g/l ❖ Calcium <3 mmol/l	❖ Myélome de faible masse tumorale avec fonctions rénales normale • <0,6 x 1012 cellules/m2
Stade II : intermédiaire entre I et III		❖ Myélome de masse tumorale intermédiaire • 0,6-1,2 x 1012 cellules/m2
Stade III : présence d'un ou plusieurs critères	❖ Immunoglobuline monoclonale • IgG >70 g/l • IgA >50 g/l • Chaînes légères >12 g / 24 h ❖ >3 lésions osseuses lytiques ❖ Hémoglobine <85 g/l ❖ Calcium >3 mmol/l	❖ Myélome de forte masse tumorale avec dysfonctionnement des fonctions rénales • >1,2 x 1012 cellules/m2

Tableau 7 : Le taux normal des immunoglobulines dans le sang [66].

Unités conventionnelles		Unités SI
Les immunoglobulines		
IgA	70-400mg /dl	0.9-4.5g/l
Sous-classe d'IgA		
IgA1	57-321mg/dl	0.75-3.21g/l
IgA2	4.7-82mg/dl	0.047-0.82g/l
IgG	700-1600mg/dl	7-16g/l
Sous-classe d'IgG		
IgG1	422-1292mg/dl	4.22-12.92g/l
IgG2	117-747mg/dl	1.17-7.47g/l
IgG3	41-129mg/dl	0.41-1.92g/l
IgG4	<291mg/dl	<2.97g/l
IgG dans l'urine	10mg/dl	10mg/l
IgM	40-250mg/dl	0.4-2.3g/l
IgE	<24mg/dl ou 10-120mg/dl	<0.24g/l ou 10-120u/ml

2.3.5-Pronostique du myélome

Le pronostic du MM dépend de plusieurs facteurs, ce qu'explique le décès précoce chez certains patients et une survie plus longue chez d'autre, les principaux facteurs de mauvais pronostiques sont :

- Age > 65 ans
- Forte masse tumorale (plasmocytose élevée, lésion lytiques étendues, atteinte rénale, anémie).
- Et thrombopénie, calcémie élevée, production élevée de la protéine anormale)

  CRP et LDH élevée

- Anomalies chromosomique : t (4 ; 14), t (4 ; 16), délétion 17p, non hypodiploidie, délétion 13q
- Résistance au traitement [67].

Tableau 8 : Les indicateurs de pronostique [68].

Test	Valeurs indiquant un pronostic favorable
B 2-M	<3 µg/mL
Albumin	Valeurs indiquant un pronostic favorable
PCLI	<3 µg/mL
CRP	≥3.5 g/dL
LDH	< 1%
La morphologie plasmablastique	<6 µg/mL
Analyse chromosomique (FISH)	Age ≤60 y: 100-190 U/L Age >60 y: 110-210 U/L
La morphologie plasmablastique	Absence de morphologie plasmablastique
Analyse chromosomique (FISH)	Chromosome normal 13

2.3.6-Les stades du myélome

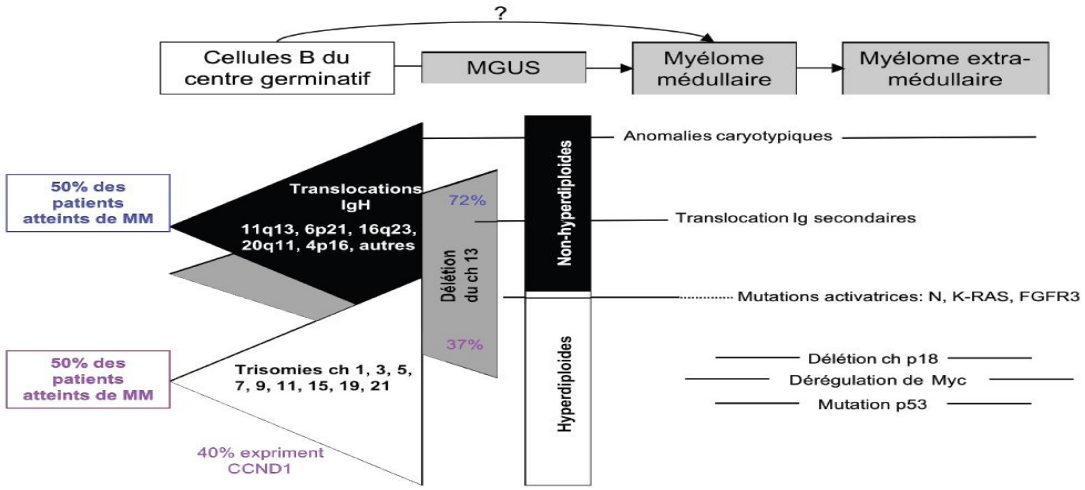


Figure 8 : Stades de la maladie et évènements oncogéniques [69].

Les évènements oncogéniques les plus précoces sont présents dans les **MGUS** et comporte deux catégories : les translocations IgH et les trisomies. Chacun de ces deux groupes peut présenter une délétion du chromosome 13. Les autres anomalies caryotypiques incluant les translocations secondaires et les changements épigénétiques peuvent se produire à tous les stades. Les mutations activatrices de **K-** ou **N-RAS** apparaissent marquer, à défaut d'en être une cause, la transition entre le stade **MGUS** et le **MM**, mais parfois surviennent durant la progression du **MM**. Les évènements oncogéniques plus tardifs, qui apparaissent lorsque les tumeurs sont plus agressives, incluent la dérégulation de **MYC**, la délétion bi-allélique de **p18**, l'inactivation de **Rb** et la perte ou la mutation de **p53** [70].

2.4. Le myélome multiple en Algérie

- ✓ Près de 2.000 Algériens souffrent de myélome multiple. Selon les résultats d'une enquête nationale, exposée lors du 10ème congrès maghrébin d'hématologie en 2013.
- ✓ Cette étude effectuée sur 6 ans (2006-2012), a relevé 1.938 patients atteints de myélome multiple. La moyenne d'âge des malades est de 63 ans. Ce résultat est dû à peut-être causé par l'utilisation excessif des pesticides, les travailleurs de la terre sont les plus touchés (13%), les maçons (près de 9%) et les travailleurs du secteur de la santé (Les médecins, les dentistes et les infirmiers) touchés à moins de (1%).
- ✓ Le témoignage d'une autre étude sur six ans, la proportion de patients atteints de cette maladie se sont aggravés, et ce chiffre est encore inférieur aux pourcentages enregistrés dans les pays développés. En outre, il a été relevé, dans cette enquête, l'apparition de la maladie chez un jeune de 22 ans, a indiqué Mme Saidi[71]

2.5 .Prise en charge et traitement du myélome multiple

❖ Traitement selon l'âge

Classiquement, on traite différemment les patients « moins de 65 ans des plus âgés, au-delà de 65 ans. En effet, les sujets jeunes sont traités par une chimiothérapie intensive suivie de réinjection de cellules souches (autogreffe), alors qu'au-delà de 65 ans, cette thérapie n'est pas habituellement proposée compte tenu d'un risque mortel toxique [72] (fig 9).



Figure 9 : Protocoles thérapeutiques en fonction de l'âge [73].

❖ Mode d'action du nouveau traitement

- ➢ **La thalidomide**

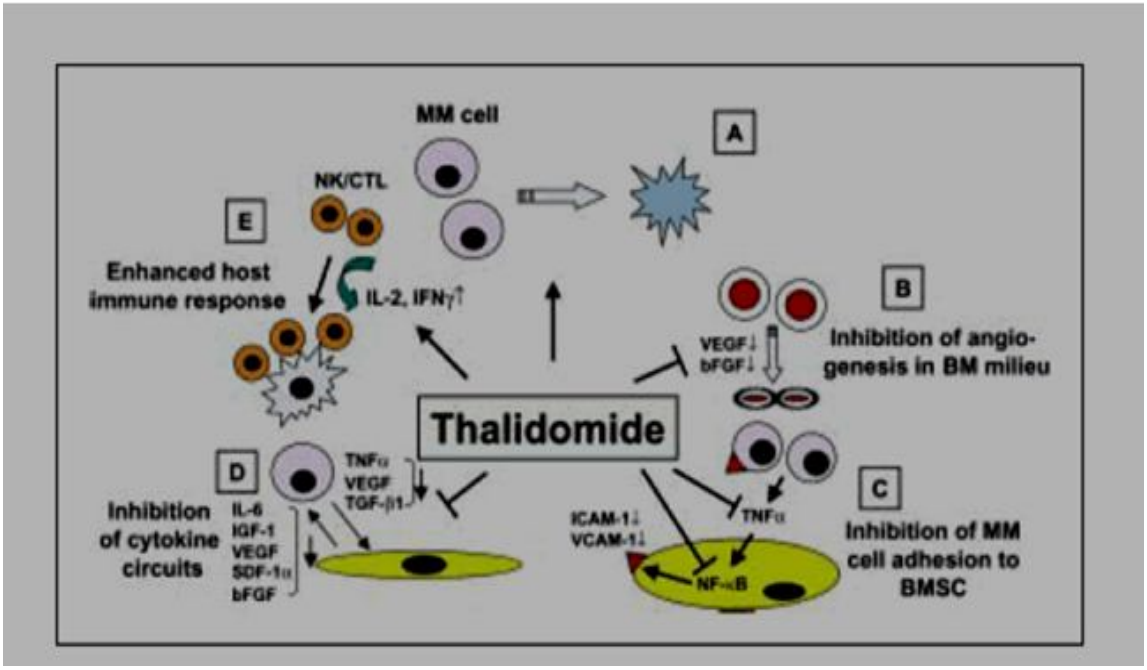


Figure 10 : voies de l'activité thalidomide contre le myélome multiple dans le microenvironnement de l'hôte [74].

A-Induction de l'apoptose ou arrêt de croissance de cellules de MM.

B-Antiangiogenes dans le milieu de la moelle osseuse.

C-Inhibition de l'adhérence cellulaire à MM aux cellules stromales de la moelle osseuse (BMSCs).

D-Inhibition de la sécrétion de cytokine à partir de cellule de MM et BMSC.

E-Augmentation de l'activité anti-MM de l'hôte.

- **Bortezomib**

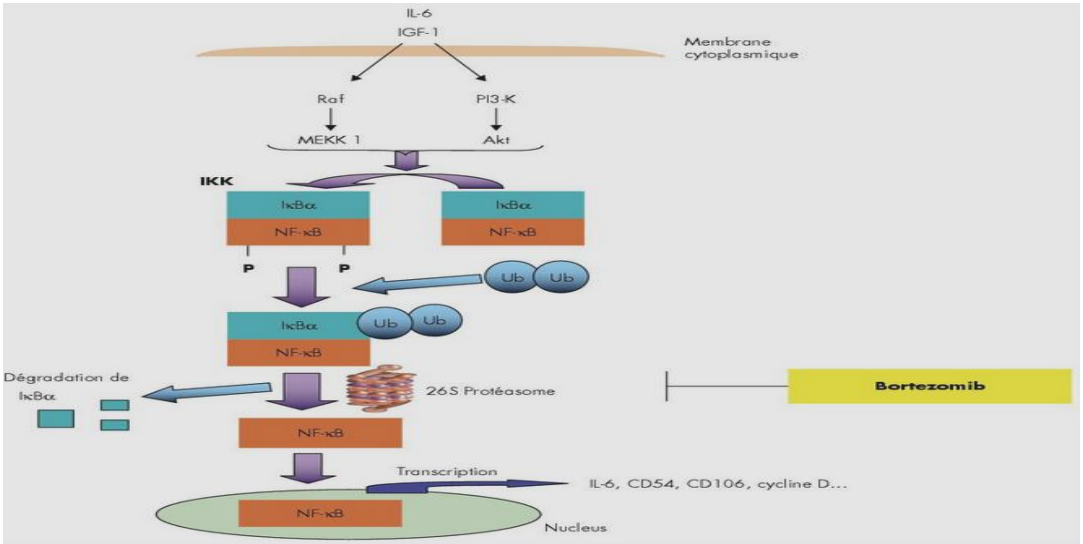


Figure 11 : mécanisme d'action de bortezomib.

Inhibition du complexe NF-κB (nuclear factor-kappa B) par le bortezomib.La stimulation de la cellule tumorale dans le myélome multiple par différents facteurs de croissance entraîne l'activation de IKK (NF-κB inhibitor (Iκ-B) kinase) qui phosphoryle (P) Iκ-B. Iκ-B phosphorylé peut fixer une molécule d'ubiquitine et être ainsi dirigé vers le complexe du protéasome pour y être dégradé, libérant NF-kB. Le facteur de transcription NF-κB peut alors passer dans le noyau et réguler l'expression de nombreux gènes. Le bortezomib bloque la dégradation de Ik-B empêchant ainsi l'activation de NF-κB. IL-6: interleukine 6. IGF-1: insulin growth factor-1. Ub : ubiquitine [75].

- **Linalidomid**

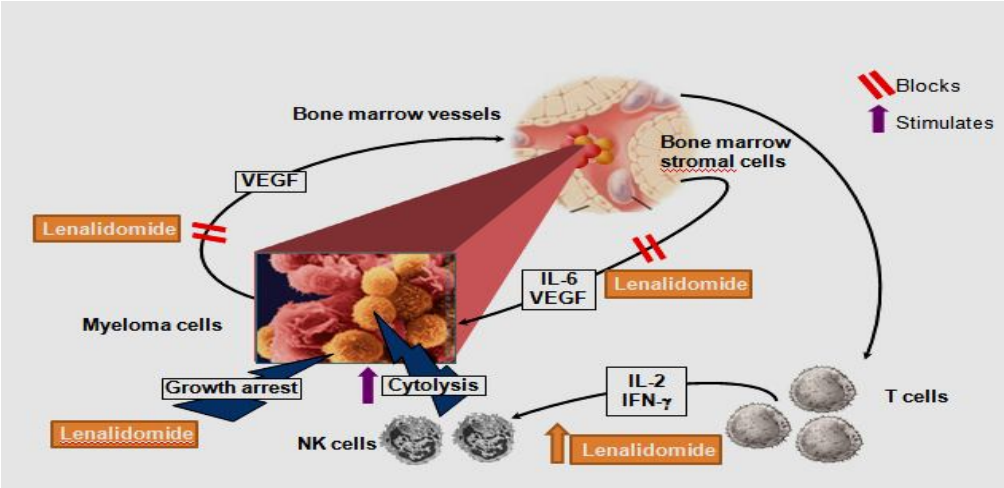


Figure 12 : mécanisme d'action de linalidomide[76].

- **Traitements intensifs**

Tableau 9 : Traitements intensifs [77].

Types	Avantage	Inconvénient
❖ Simple autogreffe	• 50% d'excellente rémission • Supérieure aux traitements conventionnels en termes de réponse et survie pour les patients de moins de 60 ans.	• Taux de rechute identiques à ceux des traitements conventionnels. • Toxicité et coût plus importants
❖ Double autogreffe	• Identiques à ceux de la simple autogreffe. • des études montrent un avantage de survie pour les patients ne présentant pas une réponse complète après une greffe.	• Bénéfice non confirmé pour l'ensemble des patients. • Plus toxique et plus chère
❖ Greffe allogénique standar	• Pas de risque de contamination du greffon par des cellules malignes. • Possible effet « greffon contre myélome ».	• Risque important de complications, voire de décès (25-30%) • Limite d'âge (< 55 ans). • Plus toxique et plus chère que • l'autogreffe.

Traitements disponibles

Les traitements utilisables comportent: des chimiothérapies éventuellement complétées ou associées à une autogreffe ; des traitements symptomatiques.

Chimiothérapie

Elle doit être débutée uniquement chez les patients présentant un myélome symptomatique c'est-à-dire avec atteinte de la fonction de certains organes (critères CRAB : l'hypercalcémie, l'insuffisance rénale, l'anémie et l'atteinte osseuse).

Les molécules les plus utilisées incluent à l'heure actuelle la dexaméthasone, la prednisone, le melphalan, la thalidomide, le lénalidomide et le bortezomib.

Autogreffe de cellules souches sanguines

La procédure d'autogreffe permet d'administrer une chimiothérapie à doses beaucoup plus fortes. Pour cette autogreffe les cellules souches sont recueillies au cours d'une cytaphérèse

avant la chimiothérapie intensive puis sont congelées et sont réinjectées une fois le traitement intensif terminé.

Traitement symptomatique

Le médecin traitant coordonne les soins en ambulatoire, et en particulier les traitements symptomatiques, en lien avec l'équipe spécialisée. En effet, le myélome multiple s'accompagne de symptômes et de complications fréquentes dont certaines nécessitent une prise en charge en urgence.

2.6- Etiologie

L'étiologie du myélome multiple est pour l'instant inconnue mais certains facteurs ont été identifiés comme favorisant l'émergence d'un clone plasmocytaire malin [78]

2.6.1-Facteur génétique

Beaucoup d'anomalies chromosomiques ont été identifiées dans la pathogénie du myélome multiple: **translocations**, **délétions** et **anomalies de nombre**. Les translocations sont de loin les plus fréquentes, en particulier celles impliquant la **région chromosomique l4q32**. Pour la plupart des auteurs, elle est retrouvée chez 73% des patients atteints de myélome multiple [79]. Les délétions concernent surtout les chromosomes 13 et **17**. La délétion du bras long du chromosome 11 entraîne des mutations au niveau du gène **p53**. Ces mutations ont longtemps été considérées comme importantes dans la pathogénie du myélome multiple. En réalité, elles sont rarement observées sauf au stade terminal de la maladie [80]. Par contre, les délétions monoalléliques du **chromosome 13** atteignent souvent le gène du rétinoblastome (**RB1**). Elles constitueraient un événement fréquent et précoce dans la pathogénie du myélome multiple [81]. Les études effectuées sur les cas familiaux de myélome multiple ne permettent pas d'affirmer l'existence formelle d'un facteur génétique dans la genèse de cette maladie. Si dans certaines études comme celle de **Brown et coll**., le risque de myélome est plus élevé chez les sujets ayant un antécédent familial de myélome [82], d'autres par contre ne trouvent pas de mécanisme génétique direct dans le développement du myélome [83].

2.6.2-Facteur environnementaux

2.6.2.1-Agents chimiques

Plusieurs études ont examiné la relation existant entre l'exposition à certains agents chimiques et le développement d'un' myélome multiple Il existe ainsi diverses professions augmentant le risque de survenue d'un myélome multiple. Les principales sont:

- ✓ L'industrie du **caoutchouc**, du **pétrole**, le groupe des **garagistes-pompistes**, **chauffeurs mécaniciens** de **garage** qui sont des secteurs d'activité impliquant notamment une exposition au **benzène** [84].
- ✓ Les **coiffeurs** et **esthéticiennes**: le nombre de substances auxquelles ces sujets sont susceptibles d'être exposés est important et aucun agent étiologique spécifique n'a ce jour été formellement identifié. Cependant l'utilisation de **teintures capillaires** est fortement incriminée [85].
- ✓ Les **fermiers**, **forestiers**, **agriculteurs**: de nombreux agents étiologiques ont été suggérés: **insecticides**, **herbicides**, **champignons** [86]…

2.6.2.2-Agents physique

Les **radiations ionisantes**: des études effectuées sur des survivants de **Hiroshima** et **Nagazaki** ont montré une augmentation de l'incidence [87]. De même, une étude effectuée chez des employés de centrales nucléaires aux U.S.A montrait une augmentation de l'incidence avec 85 décès imputables au myélome pour 100.000 employés [88]. Le myélome multiple radio-induit apparaît plusieurs années après l'exposition initiale. Les **rayonnements électromagnétiques** l'exposition aux champs **électromagnétiques** serait impliquée dans la survenue de **Leucémie.** Mais leur rôle dans la survenue du myélome multiple n'est pas encore élucidé [89].

2.6.2.3-Agents infectieux

Certains **virus** sont considérés comme **cofacteurs** ou **inducteurs** dans le développement du myélome multiple. Ainsi une étude a montré que les sujets **VIH positif** ont un risque de développer l'affection 4,5 fois plus élevé que les sujets **VIH négatif** [90]. Des études récentes lient le développement du myélome multiple à une infection par **l'herpès virus humain 8** (**HIN 8**). Mais dans d'autres études, ce lien n'est pas retrouvé [91].

2.6.2.4-Autres facteurs étiologique

Les stimulations antigéniques chroniques joueraient aussi un rôle important car favorisent l'éclosion d'un clone plasmocytaire insensible aux facteurs de régulation de l'immunité [89]. La **gammapathie monoclonale de signification indéterminée (G.M.S.I**.) peut être le précurseur d'un myélome multiple paternel. Le quart des patients atteints de G.M.S.I. développe une dyscrasie plasmocytaire maligne ou un désordre **lymphoprolifératif** après plusieurs années d'évolution [92].

Le myélome multiple est donc probablement une affection multifactorielle qui résulterait de l'expansion d'un clone de plasmocytes après que plusieurs mutations induites par des facteurs environnementaux aient altéré son **matériel génétique**.

2.7-Physiopathologie du myélome multiple

Les connaissances concernant la physiopathologie du myélome multiple sont en pleine évolution. Même si beaucoup d'interrogations subsistent encore, la plupart des auteurs s'accordent sur le rôle de certaines **cytokines** dans la croissance du clone plasmocytaire et la physiopathologie des principales manifestations clinico-biologiques (fig 13) [93]

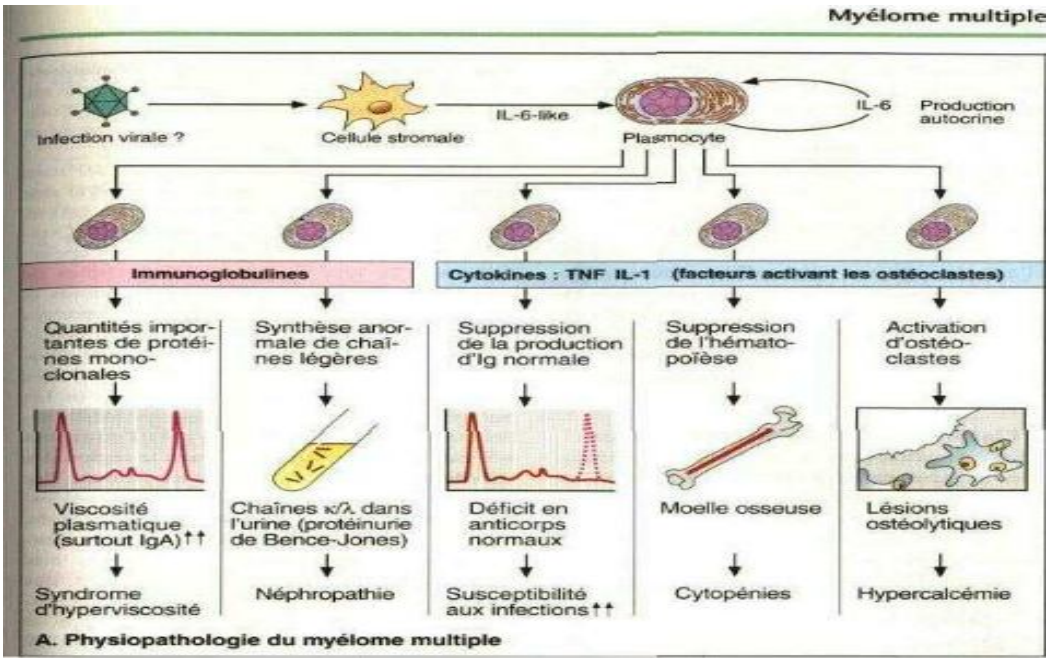


Figure13 : Physiopathologie du myélome multiple.

2.7.1-Les facteurs de croissance du clone

Ce sont principalement les cytokines qui contrôlent la prolifération plasmocytaire tumorale [94]. L'interleukine 6 est la plus importante car elle joue un rôle central aussi bien dans la prolifération que dans la survie des cellules myélomateuses [95]. Cependant, il existe d'autres

cytokines qui agissent soit en augmentant la sensibilité des cellules myélomateuses à l'interleukine 6, soit en induisant une sécrétion autocrine d'interleukine 6 dans ces cellules [96].

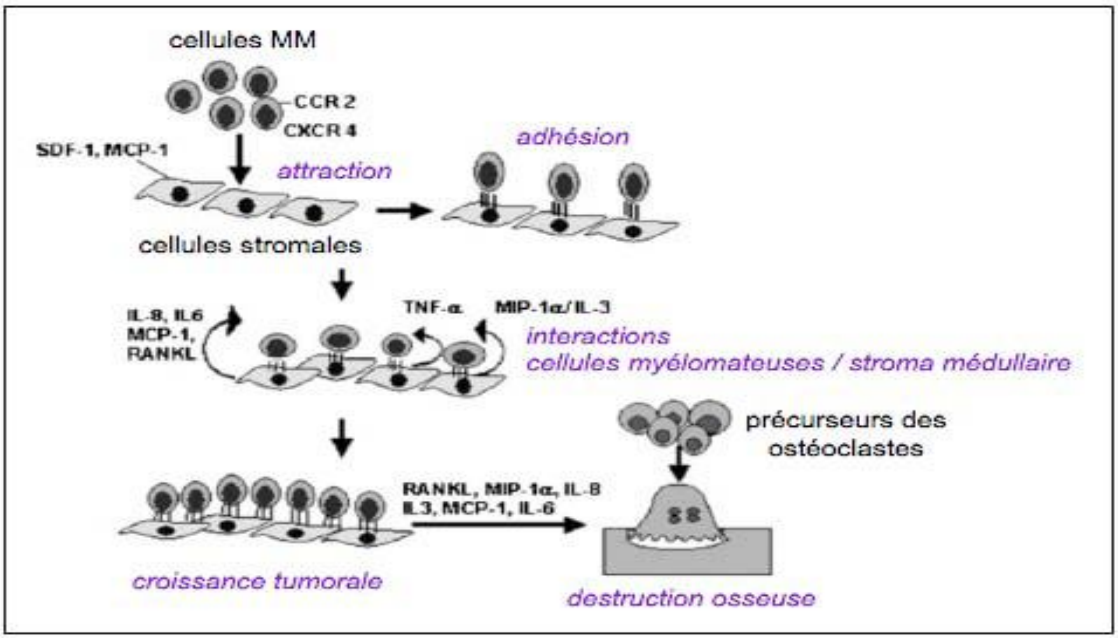


Figure 14 : Rôle des principales cytokines et chemokines dans la physiopathologie du myélome multiple

Les cytokines et chemokines impliquées dans la phathogénèse du MM. les cellules myélomateuses expriment le récepteur **CXCR4** de la chemokine **SDF-1**[97]. **L'IL-6** est un facteur de croissance et de survie essentiel des plasmocytes malins [98]. Les cellules myélomateuses sont capables de produire cette cytokine de façon **autocrine**. La synthèse d'IL-6 est notamment induite par **l'IL-1β** et le **TNF-α** libérés par les cellules myélomateuses [99].

2.7.1.1-L'interleukine 6 (L'IL6)

Lorsque les cellules myélomateuses entrent en contact avec· les cellules de l'environnement tumoral, elles induisent la sécrétion d'une **cytokine dénommée interleukine 6** [100]. Pour certains auteurs cette cytokine est produite par les cellules de **l'environnement tumoral**, notamment par les cellules myéloïdes, monocytaires et ostéoblastiques [101]. Pour d'autres comme **Kawano et coll**.cette production est **autocrine** c'est à dire effectuée par les cellules myélomateuses elles-mêmes [102]. L'action proliférative de l'interleukine 6 fait intervenir un ensemble **complexe de réactions enzymatiques** incluant notamment le système **Ras/Raf/MAP** [103].

Des études effectuées par **Klein et coll**. ont permis de démontrer que **l'interleukine 6 est un facteur essentiel dans la prolifération des cellules myélomateuses** [104]. Ainsi lorsqu'on met en culture pendant 5 jours des cellules plasmocytaires monoclonales et des cellules de l'environnement médullaire et osseux (fibroblastes, ostéoblastes, monocytes, cellules myéloïdes), on observe une prolifération spontanée de cellules myélomateuses dans environ 50% des cas.

L'addition d'anticorps anti-interleukine 6 entraîne une inhibition presque complète de cette prolifération spontanée. De même in vivo, un traitement par anticorps monoclonaux anti-interleukine 6 effectué au stade terminal de la maladie permet d'obtenir des régressions tumorales significatives [105]. Cependant dans une autre expérience visant à obtenir des lignées de myélome à partir de cellules tumorales fraîches, on constate qu'une stimulation à la fois par l'interleukine 6 et le GM-CSF était nécessaire pour obtenir des lignées de myélome. Une stimulation par l'interleukine 6 n'entraînant qu'une prolifération transitoire. Ces résultats montrent que si l'interleukine 6 est un facteur essentiel pour la prolifération plasmocytaire, elle n'est pas suffisante et que d'autres stimuli doivent être impliqués in vivo dans la croissance à long terme des cellules tumorales [106] Les progrès de la biologie moléculaire ont permis de mettre en évidence d'autres facteurs de croissance notamment les cytokines hématopoïétiques, l'interleukine 1, le TNFα. el plus récemment le facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (VEGF).

Au cours du myélome multiple, ce facteur est sécrété à la fois par les cellules médullaires et tumorales. Le VEGF aurait une action sur la prolifération plasmocytaire car ses récepteurs inhibiteurs limitent la prolifération des cellules myélomateuses.

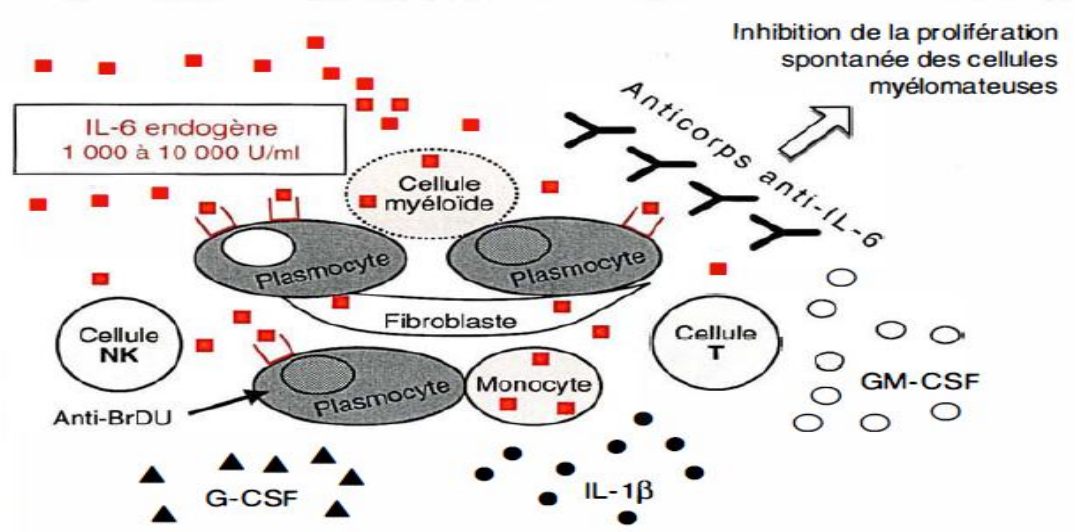


Figure 15 : L'interleukine 6 est un facteur central de prolifération des cellules plasmocytaires tumorales.

De nombreuses cytokines sont produites dans des cultures à court terme de moelle osseuse de malades atteints de myélome multiple (IL- 6, GM-CSF, /IL- 1ß, TNF, etc.). Parmi ces cytokines, 1'IL-6 est une cytokine essentielle pour la prolifération tumorale, comme en témoigne l'inhibition de cette prolifération par des anticorps anti-IL-6 [107].

2.7.1.2-L'interleukine 3, interleukine5, G-CSF

Les travaux de Klein et Bataille montre que les diverses activités biologiques de l 'IL-6 permettent d'expliquer plusieurs manifestations pathologiques majeures associées au myélome multiple ; diverses cytokines contrôlent également la prolifération plasmocytaire tumorale, soit en augmentant leur réponse à l'IL-6 (GM-C SF, G-CSF, IL-3, IL 5), soit en induisant une production d'IL-6 autocrine dans ces cellules (IFN α, IL- l ß, TNF α) [108].

2.7.1.3-TNF alpha et interleukine 3

- ✓ Le TNF (tumor necrosis factor) est classé parmi les cytokines. C'est un médiateur de l'immunité naturelle car sa sécrétion ne nécessite pas l'intervention d'un antigène.
- ✓ L'origine du terme TNF vient d'observations anciennes de nécrose hémorragique de tumeurs chez certains patients lors d'une infection bactérienne.
- ✓ Il existe un TNFa appelé cachectine et un TNFß appelé lymphotoxine a de structure voisine. Ils sont formés d'environ 200 acides aminés. Le TNF humain tend à s'associer sous forme de trimère.
- ✓ TNF alpha et interleukine 3 induite la production de l' IL'6 par les cellules myélomateuses et les cellules de l'environnement tumorale sans l'influasses direct sur la prolifération plasmocytaire [109].

2.7.2-Les voies de signalisation impliquent dans le myélome multiple

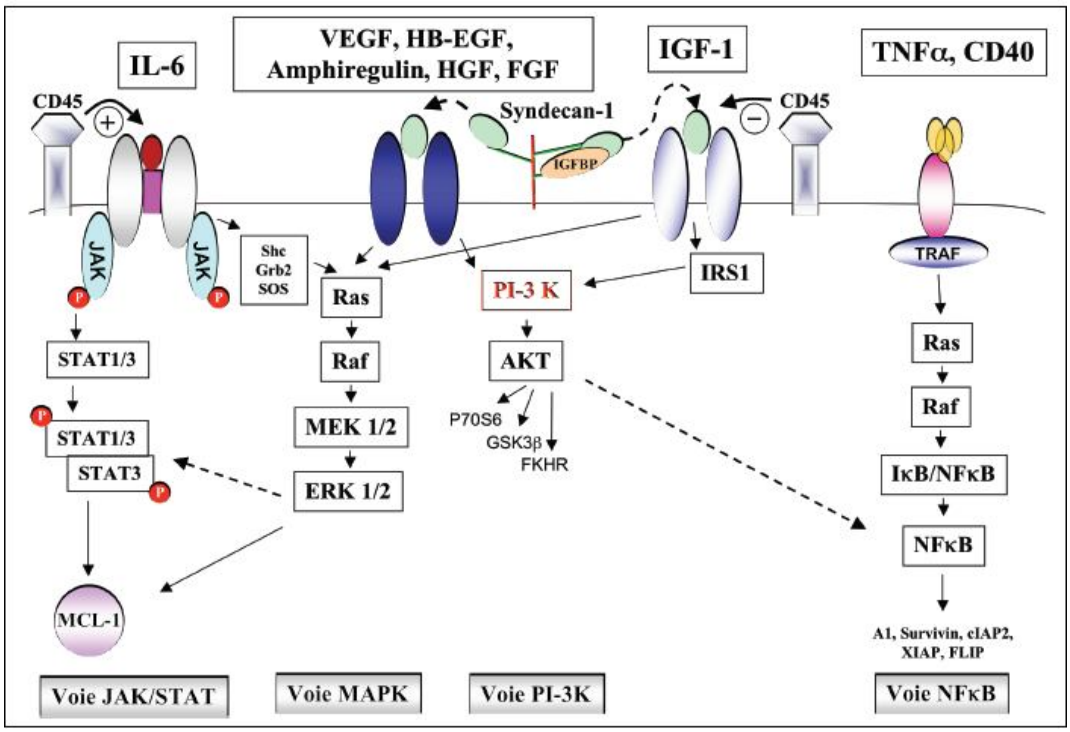


Figure 16 : Principales voies de signalisation impliquée dans la croissance des cellules Myélomateuses.

L'IL-6 est le seul facteur qui active la voie **JAK/STAT**. Les autres facteurs de croissance activent les voies **PI3K, MAPK et NFκB**. Les flèches en pointillées indiquent une communication possible entre les voies de signalisation [110].

- **La voie Notch**

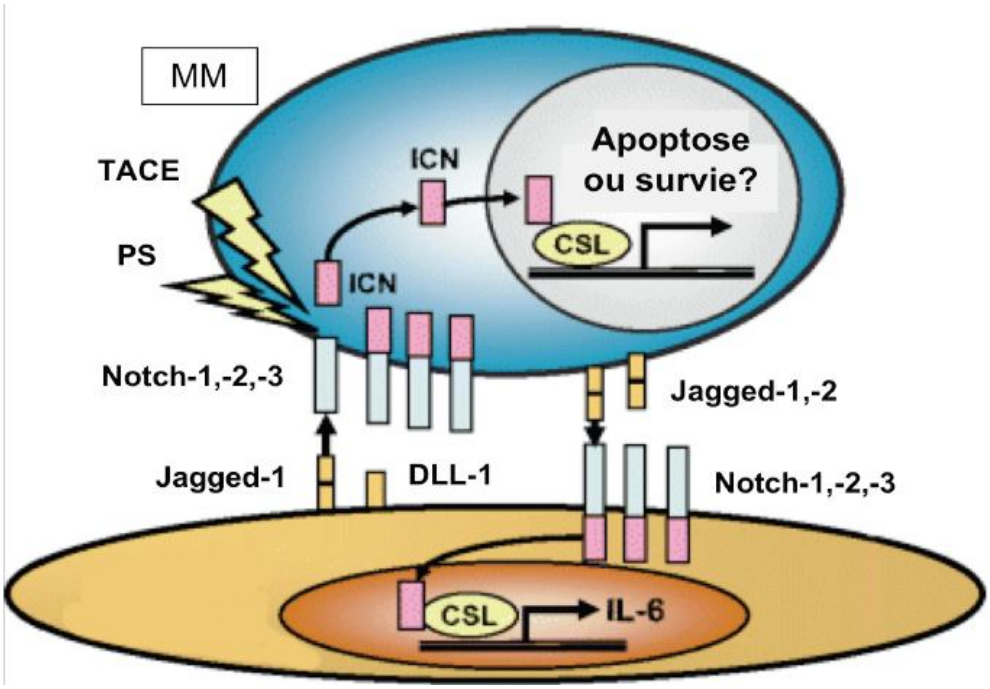


Figure 17 : Voie de signalisation Notch dans le MM.

Notch-1, 2 et 3 sont exprimés par les cellules de MM et les BMSC. L'interaction des cellules de MM avec les BMSC qui expriment les ligands Jagged-1 et Delta-like (DLL)-1, active la voie de signalisation Notch dans les cellules de MM. Les ligands Jagged-1 et Jagged-2 exprimés par les cellules de MM activent la voie Notch dans les BMSC induisant la sécrétion d'IL-6, de VEGF et d'IGF-1 dans les BMSC [111].

❖ **La voise de Wnt**

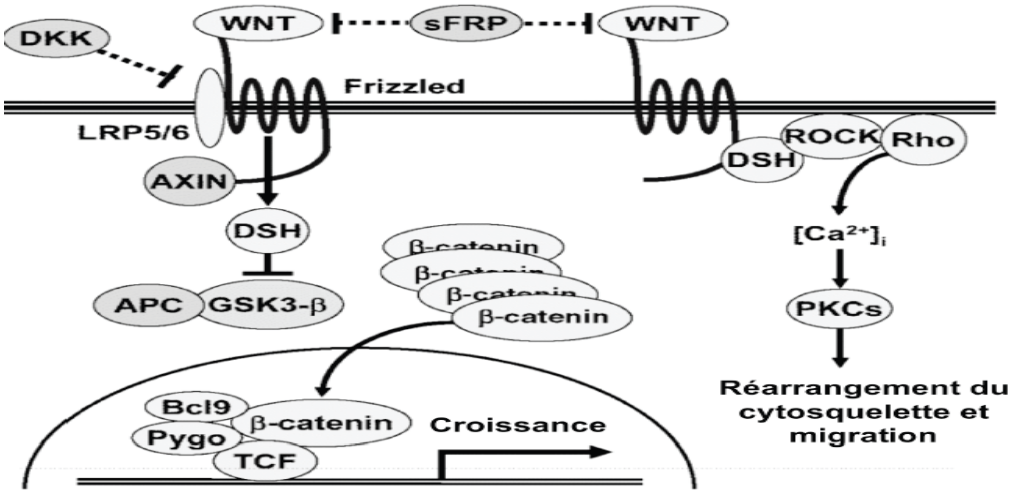


Figure 18 : Voie de signalisation Wnt dans le MM.

Dans le MM, la voie Wnt/β-catenin est activée suite au traitement par Wnt-3a. Wnt-3a se fixe aux récepteurs membranaires frizzled induisant une inhibition de l'activité de GSK-3β et bloquant ainsi la phosphorylation de la β-catenin et sa dégradation par le protéasome. Ceci entraîne une accumulation de β-catenin dans le cytoplasme, la translocation de la β-catenin dans le noyau et l'activation de la transcription des gènes cibles médiée par β-catenin/TCF (T-cell transcription factor). Wnt-3a stimule également la voie alternative Wnt/RhoA conduisant à des changements morphologiques et la migration des cellules via l'activation de PKCα, PKCβ et PKCμ. sFRP : secreted frizzled-related protein ; AXIN : axis inhibitor ; DSH : disheveled ; Pygo : pygopus ; ROCK : Rho-associated coiled-coil-containing protein kinase [112].

2.8 -Les aspects phénotypiques des plasmocytes normaux et tumoraux.

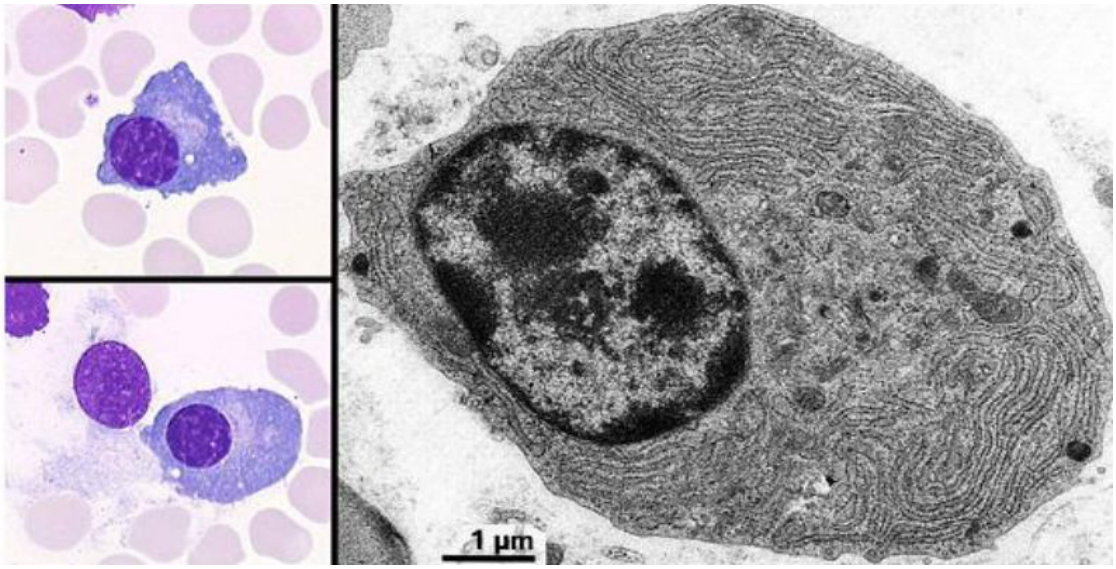


Figure 19 : Plasmocytes de moelle osseuse humaine normale après coloration au MGG (à gauche × 400, à droite : microscopie électronique, contraste au citrate de plomb et acétate d'uranyle) [113].

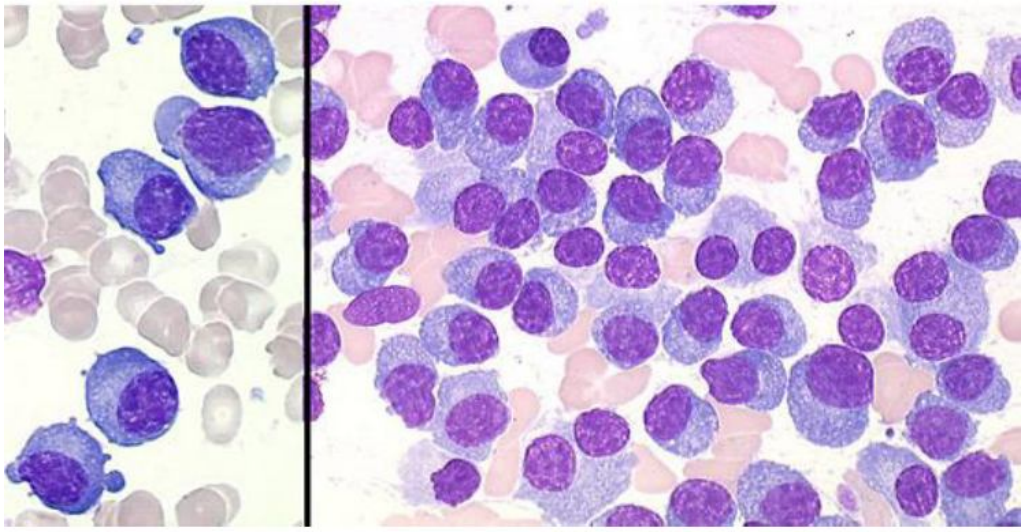


Figure 20 : Plasmocytes matures au cours du myélome multiple. (À droite× 250, à gauche× 400, coloration MGG) [114]

Tableau 10 : Les aspects phénotypiques des plasmocytes normaux et tumoraux.

Plasmocyte normale		Plasmocyte tumorale
Noyau	-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 [115]	-plasmocyte malin présente des caractères d'immaturité comme en témoigne [116]. -la présence de nucléoles dans le noyau un asynchronisme nucléo-cytoplasmique (noyau immature et cytoplasme mature) [117]. -L'existence de nombreuses mitoses est aussi un signe de malignité [118].
Cytoplasme	-cytoplasme abondant et fortement basophile [119]. -cytoplasme est presque totalement rempli par de longs profils parallèles de réticulum endoplasmique rugueux [120]. -appareil de Golgi volumineux (synthèse et l'excrétion protéique) [121]	-sécrète des taux d'Ig très inférieurs aux plasmocytes matures [122].
Membrane cytoplasmique	-les plasmocytes peuvent être considérés comme normaux s'ils expriment le CD38 fortement mais pas le CD56, le CD20, le CD28, le CD33 ni le CD117 [123].	-le plasmocyte malin peut exprimer le CD56 et le CD28 [124].

Présentation de l'étude:

Il s'agit d'une étude rétrospective, descriptive et analytique effectuée au sein des laboratoires d'immunologie du CHU Beni Messouss, à Alger, de février à mai 2017. L'étude est réalisée sur des patients hommes et femmes atteints de Myélome Multiple. En effet des examens approfondis sont nécessaires pour confirmer la présence d'un myélome ainsi que ses caractéristiques, afin de choisir un traitement adapté à la situation du patient. Dans notre travail nous nous sommes intéressés aux examens biologiques de sang et d'urine qui sont réalisés de manière systématique lors du diagnostic du MM. Ainsi deux techniques clés seront utilisées dans ce travail l'électrophorèse capillaire et l'immunofixation et ceci sur des échantillons de sang et d'urine de différents patients.

A travers ces analyses seront notamment recherchées :

1) une immunoglobuline monoclonale ainsi que sa caractérisation (le type d'immunoglobuline sécrété par les plasmocytes) et son dosage ;
2) une protéine de Bence Jones, lorsqu'une protéine monoclonale est présente dans le sérum, un excès de chaînes légères libres (protéine de Bence Jones) sera souvent présent dans l'urine, elles sont visibles sous forme d'un pic étroit, le plus souvent dans la zone Gamma ou Bêta. La recherche des protéines de Bence Jones permet l'évaluation des lésions rénales qui représentent une complication fréquente du myélome multiple.

II -Partie pratique

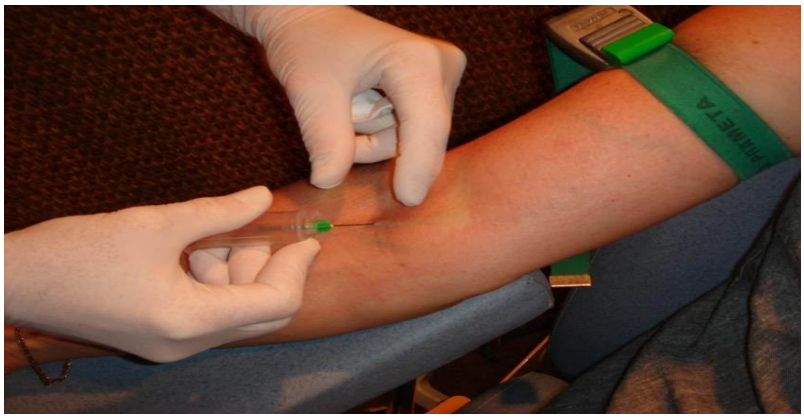
II-1-Le Matériels et les méthodes

1.1-Les malades

- Notre étude a porté âcre 6 patient qui ont été hospitalisés dans différents services d'hématologie hôpital **sahloule Tunis** et l'Hôpital **béni messeuse /Issad hassani.**
- L'étude statistique à porté sur 1744 malades (H/F: l'âge / sexe/le type des gammaglobuline.) atteints d'un myélome durant la période de février **2006** à mars **2016** au niveau de différents services de l'hématologie **France fanon** de Blida **Mustafa bacha** Alger – **béni messeuse.**

1.2-Prélèvement du sang

On procède d'abord par l'enregistrement de la demande de l'examen. Puis, L'échantillon sanguin du patient est prélevé par ponction veineuse au pli du coude en respectant un jeûne lipidique de 12 heures et recueilli sur un tube sec préalablement étiqueté avec des codes-barres contenant les renseignements du patient (figure :22).



1.3-Centrifugation du sang et Obtention de l'échantillon sérique

- **Principe**

  La centrifugation est une technique qui utilise la force centrifuge pour séparer le plasma ou le sérum à partir de prélèvements sanguins ou pour obtenir un sédiment urinaire. Pendant la centrifugation, les composants du sang les plus lourds sont entraînés au fond du tube formant le culot (cas du sang : les cellules sanguines plus un

agrégat de fibrine). Ils sont ensuite séparés du surnageant «sérum» par aspiration de ce dernier.

Une centrifugation optimale doit être assez intense pour permettre une sédimentation totale des cellules (absence de cellules en suspension dans le surnageant) tout en étant suffisamment douce pour ne pas lyser les cellules sanguines (libération de leur contenu dans le liquide surnageant).

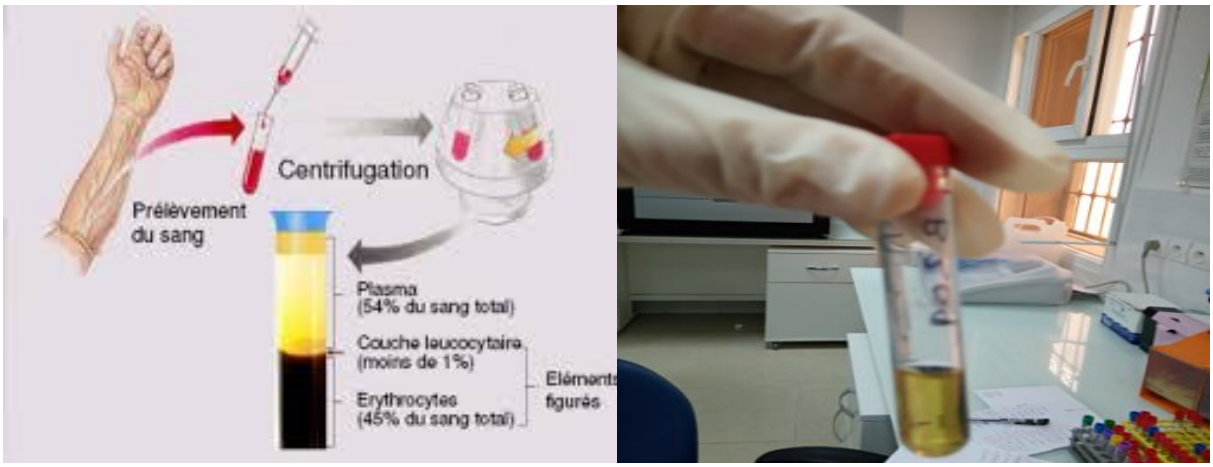


Figure 21 : le prélèvement sanguin

- **Manipulation**

  Le sang des patients recueilli dans tubes secs est centrifugé à une vitesse de 1200g pendant 15 minutes Après centrifugation le surnageant (le sérum) est récupéré dans de nouveaux tubes, conservé à 4°C pour la suite des tests.

1.4-La technique immunochimique

1.4.1-L'électrophorèse

- **Le principe**

Il s'agit d'un test de laboratoire qui permet la séparation des molécules présentes dans le sérum (sang) ou dans les urines selon leur taille et leur charge électrique (Fig22).Pour faire ce test, les laboratoires peuvent utiliser un milieu solide (tel que le gel d'agarose) ou des tubes de silice extrêmement fins remplis de liquide, appelés capillaires

Lorsqu'un échantillon contenant un mélange de protéines différentes est déposé sur un gel ou injecté dans un capillaire, Les différentes protéines du mélange seront séparées en fonction de

leur charge électrique. Pour rechercher une protéine monoclonale, les laboratoires analysent le sérum et les urines par électrophorèse des protéines qui est le seul test permettant de confirmer la monoclonalité.

En ce qui concerne les patients atteints de myélome, l'électrophorèse du sérum et des urines permet, d'une part, la quantification de la protéine monoclonale (protéine-M) et d'autre part, l'identification du pic, caractéristique de chaque patient. A l'issu de l'électrophorèse on obtient 6 fractions (fig 23)

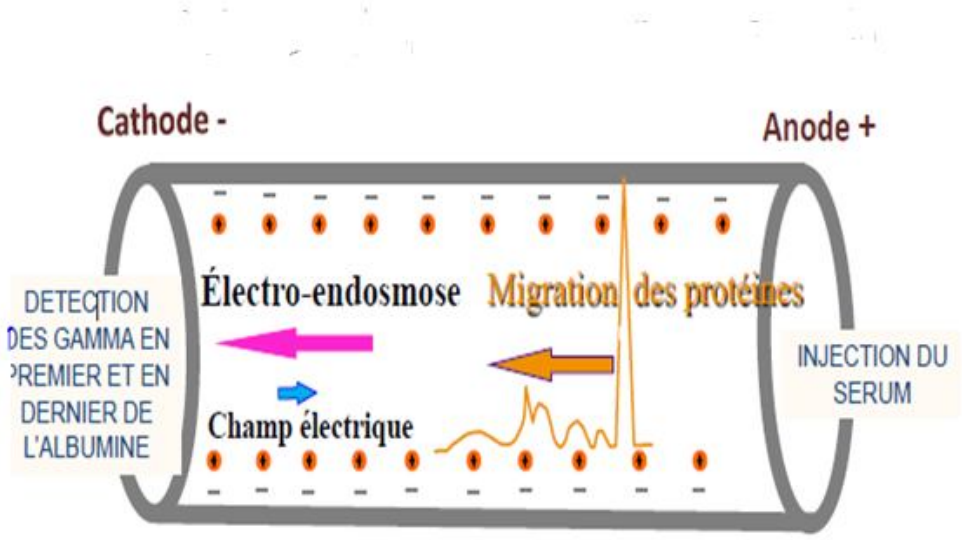


Figure 22 : principe de l'électrophorèse capillaire

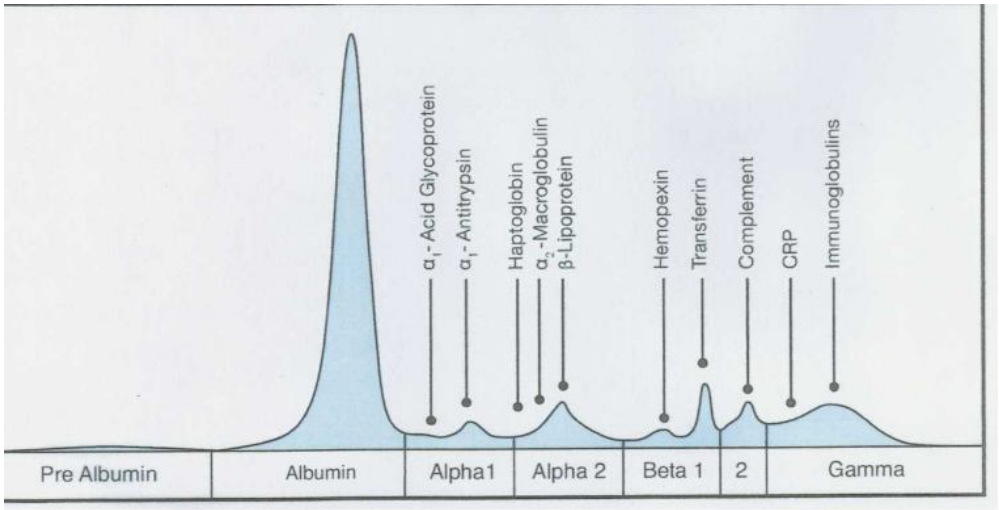


Figure 23 : les déférentes fractions et leur protéine de profile de l'électrophorèse (protéinogramme de l'électrophorèse).

- **Manipulation**

Application des échantillons « sérum » pour électrophorèse capillaire sur Helena V8

Le sérum est d'abord homogénéisé à l'aide d'un vortex pendant 15s (15ml) puis placé dans l'appareil Helena V8 (Fig 24), un système d'électrophorèse capillaire, équipé de 8 capillaires en ligne isolés dans une enceinte thermostatée l'appareil est réglé sur un programme bien défini (session V8).

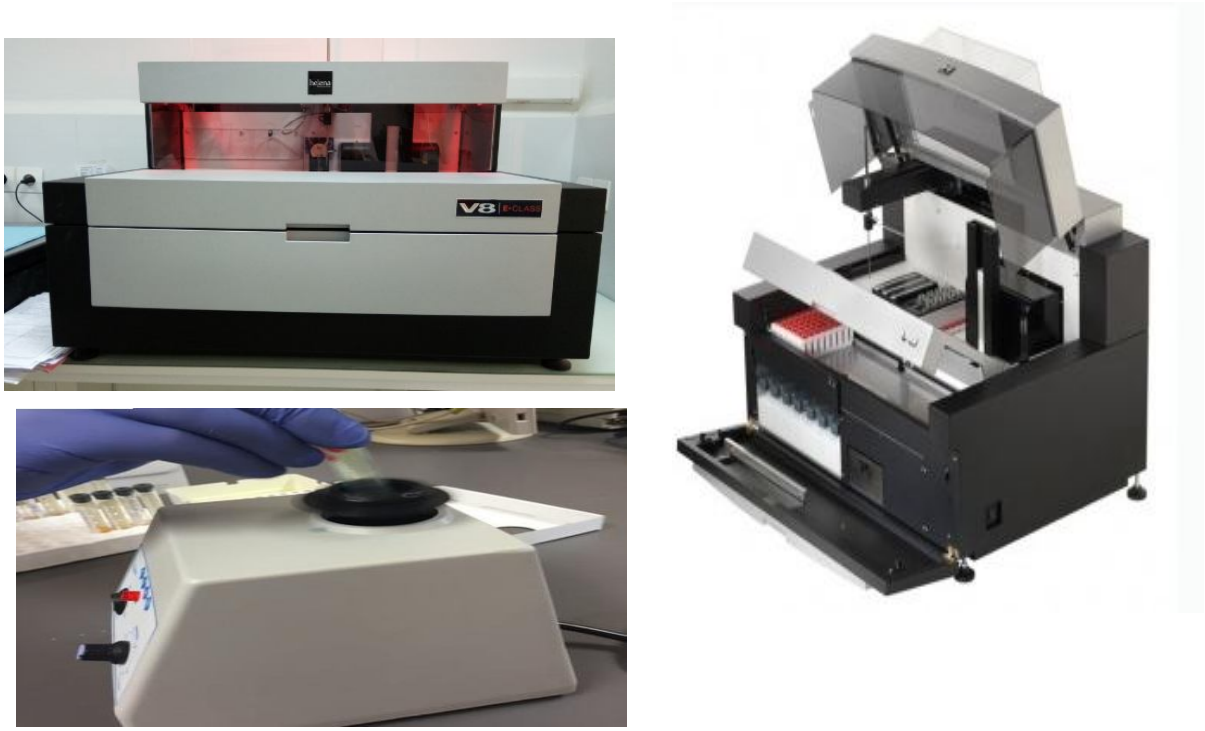


Figure 24 : Application des échantillons « sérum » pour électrophorèse capillaire sur Helena V8

Application des échantillons « urines » pour électrophorèse sur SAS 3

Les urines est d'abord homogénéisé à l'aide d'un vortex pendant 15s (35µl) puis placé dans l'appareil Helena V8 (Fig24), un système d'électrophorèse capillaire, équipé de 8 capillaires en ligne isolés dans une enceinte thermostatée l'appareil est réglé sur un programme bien défini (session V8)

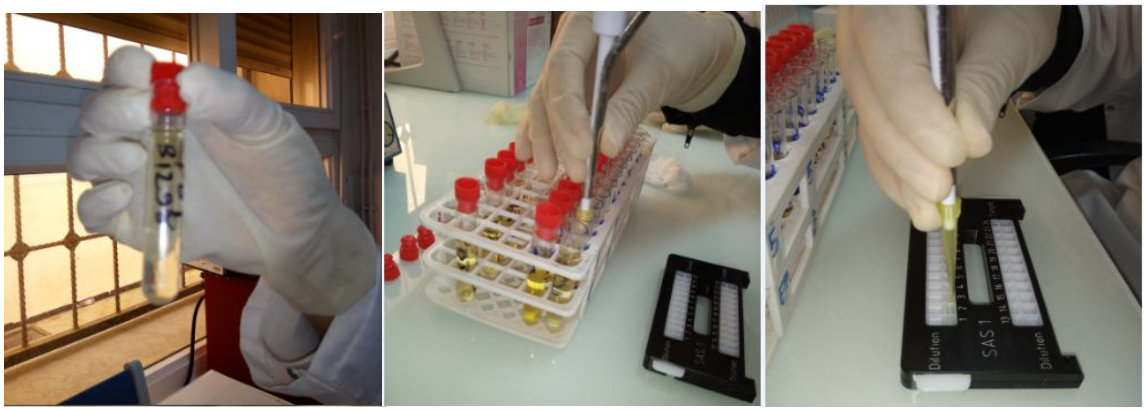


Figure 25 : Application des échantillons « urines » pour électrophorèse sur SAS 3

préparation du gel et le plateau de migration :

À la sortie du gel de son emballage, l'excès de liquide en surface est éliminé avec un papier-buvard. Ensuite le gel est placé sur le plateau de migration préalablement humidifié par 150 à 200µl d'eau distillée tout en respectant les polarités et en veillant à ce qu'il n'y ait pas de bulle d'air sous le gel. On ferme le capot du module de migration et on fait démarrer immédiatement la séquence de la migration.

Traitement et lecture du gel après migration:

A noter : les gels des protéines sériques et urinaires sont soumis aux mêmes étapes expérimentales pour la lecture.

Le film de migration est récupéré, il est placé sur le porte-film et introduit dans le module de traitement [124] (SAS4) Puis, on lance le programme de coloration du gel, décoloration, lavage et séchage.

Tableau11 : La lecture et l'interprétation des résultats sont réalisée à l'aide d'un scanner (sebia) [125].

Etape	Durée	Tº	Tension
Charger échantillon Déposer échantillon Répéter l'opération X10	10 s 10 s	21 °c 21 °c	
Electrophorèse	18 min	20 °c	100 v
Sécher	8 min	54 °c	

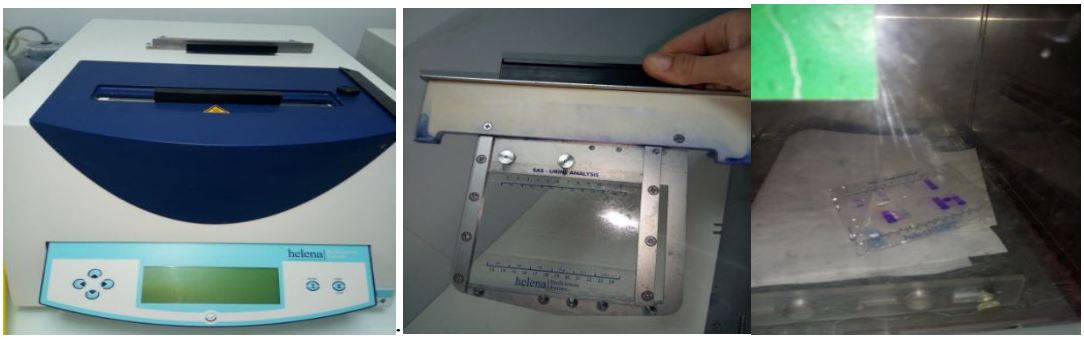


Figure 26: Traitement et lecture du gel après migration (coloration, décoloration, séchage)

1.4.2-L'immunofixation

Une deuxième technique est utilisée dans notre travail c'est l'immunofixation,étant la technique la plus sensible que l'électrophorèse des protéines, elle permet parfois de révéler une Ig monoclonale passée inaperçue à l'électrophorèse en particulier lorsqu'elle est présente en petite quantité (moins d'1 g/l)), également à caractériser le type de chaînes lourdes et légères qui la composent. Cependant et contrairement à l'électrophorèse cette technique ne permet pas de quantifier la protéine monoclonale.

Principe de l'mmunofixation :

L'immunofixation est une technique d'immunoprécipitation en gel. Sur les gels sont prédéfinies des pistes de migration électrophorétiques sur lesquelles sont déposés les échantillons plus ou moins dilués. Après séparation électrophorétique des constituants du sérum, les différentes pistes sont incubées en présence d'antisérums spécifiques. Le diagnostic d'une Ig monoclonale par immunofixation nécessite l'emploi d'au minimum 5 antisérums monospécifiques. Elle se réalise en différentes étapes :

- Séparation des protéines en gel d'agarose par électrophorèse.
- Fixation et immunoprécipitation des protéines séparées : dépôt du fixateur et des antisérums sur le gel, au niveau des pistes de migration. Le fixateur et les antisérums diffusent lentement dans le gel. Le fixateur précipite efficacement les protéines et les anticorps précipitent les antigènes correspondants.
- Élimination des protéines non précipitées par pompage et lavage or les protéines précipitées restent piégées dans le gel.
- Coloration et comparaison de la position des bandes immunoprécipitées avec celle des bandes anormales observées après électrophorèse des protéines.

Immunofixation des protéines sériques

- **Manipulation**

Préparation de la migration :

On utilise un support plastifié sur lequel on coule un gel hydraté et tamponné, dans un premier temps, on dépose 10µl de sérum sur six pistes correspondantes, puis on met en route un courant électrique de 200 V et on sélectionne le programme de migration.

Les étapes de la préparation du gel et son dépôt sur le plateau de migration sont les mêmes décrites auparavant dans l'électrophorèse.



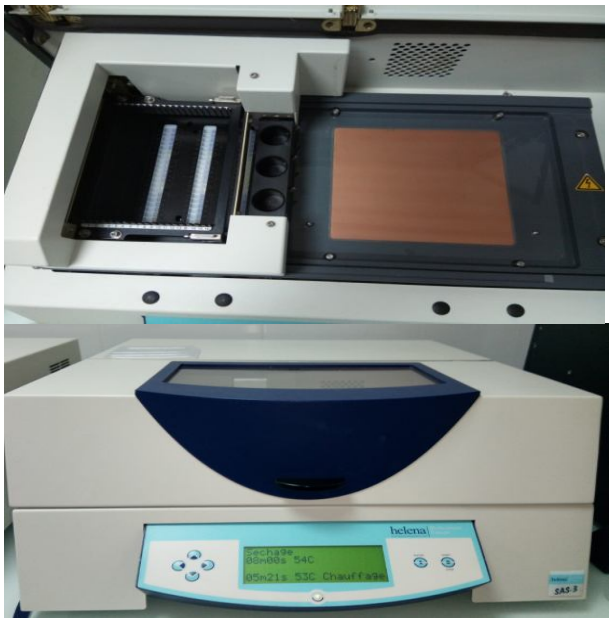


Figure 27 : Préparation de la migration

L'étape de l'immunofixation:

Après migration, le gel est laissé en place dans le module de migration. Les réactifs sont déposés en procédant comme suit : nous avons initiée par la dilution des sérums.

- On Dépose 35 ul d'échantillon dans les cupules jetable, puis on Place les cupules jetables sur le porte échantillon, et mettre en place ses derniers avec précaution à l'aide des ergots de guidage de l'embrase, s'assurer qu'il est solidement mis en place.
- On Dépose 2 ml de REP-prep au centre de la chambre.
- sécher la surface du gel à l'aide d'un buvard C
- On Place le gel dans la chambre, en respectant les polarités et en veillant à ce qu'il n'y ait pas de bulles d'air sous le gel.
- Placer les électrodes sur les plots de telle sorte qu'elles soient en contact avec les ponts d'agarose.

- Mettre en place 3 applicateurs dans l'instrument : encoches 2,8 et 14.
- Faire migrer : sélectionner le programme : utilisateur IEF et lancer l'IFix
- A la fin de l'EPP, retirer les électrodes et retirer les ponts en utilisant une raclette.
- Placer le masque applicateur antisérum sur le gel
- Déposer 60 µl de solution fixative dans le trou supérieur de la case SP et 60 µl dans le trou supérieur de chaque case immunoglobulines
- Incuber le gel.
- A la fin du temps d'incubation, déposer un buvard peigne dans les trous supérieurs du masque, laissé 2 min afin que l'excès d'antisérum soit absorbé puis retirer les mèches ainsi que le masque.
- Déposer le buvard D (face lisse vers le bas) sur le gel et repositionner le masque applicateur par-dessus, laisser le buvard.

La coloration sur SAS 4 :

- Retirer le masque et le buvard et sécher le gel
- Fixer le gel sur le portoir de coloration
- Sélectionner le programme IFE 3 sur le module de coloration sur le module de coloration et suivre les étapes : coloration- décoloration et séchage.
- A la fin du cycle de coloration, sortir le gel de la chambre de coloration.
- Fixer le gel sur le portoir de coloration
- L'appareille de la coloration liée à Solution de coloration et solution de lavage

II-2 -Résultats

2.1- Résultats relatifs à l'étude épidémiologique

L'étude a été réalisée à partir du registre des archives des malades atteints du myélome. Nous exposons les résultats selon les tranches d'âges et le sexe sur un total de 1744 patient : Sur la population totale étudiée (N=1744), on note une fréquence de cette pathologie plus élevées chez les femmes (N=854) par rapport aux hommes (N=890).

Evaluation selon l'âge :

Tableau12 : Fréquence de la pathologie chez les hommes selon les tranches d'âges.

Tranches d'âge	homme	Fréquence (%)
<40 ans	30	1,72 %
40-59 ans	301	17,25%
60-79 ans	446	25,57%
80-99 ans	77	4,41%

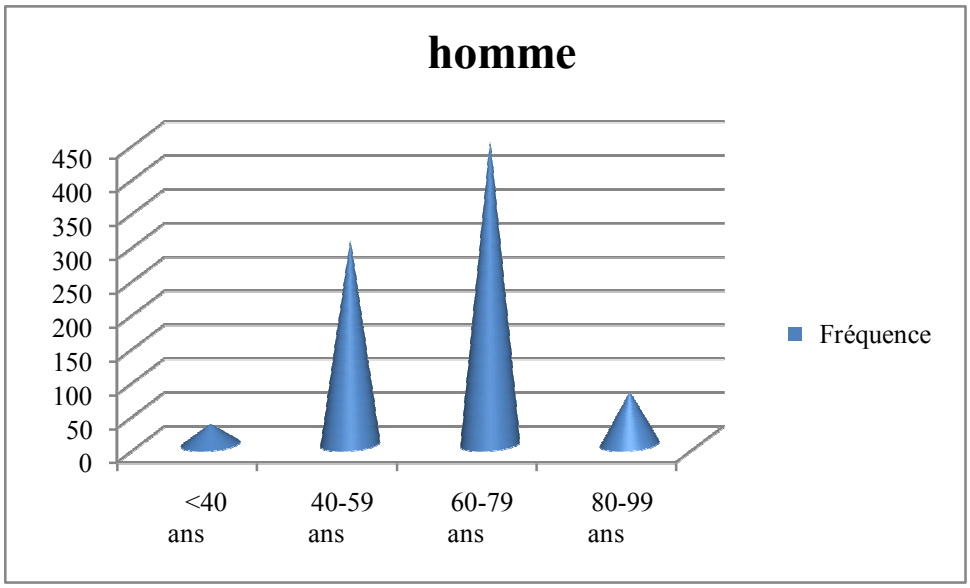


Figure 28: Fréquence de la pathologie chez les hommes selon les tranches d'âges.

Fréquence selon l'âge des hommes (Tableau 12). On note que la pathologie touche surtout la tranche d'âge 60-79 ans avec un taux de 25,57% (fig 28).

Evaluation selon l'âge chez la femme:

Tableau13 : Fréquence de la pathologie chez les femmes selon les tranches d'âges

Tranches d'âge	femme	Fréquence (%)
<40 ans	30	1 ,72%
40-59 ans	267	15,31%
60-79 ans	513	29,41%
80-99 ans	80	4,60 %

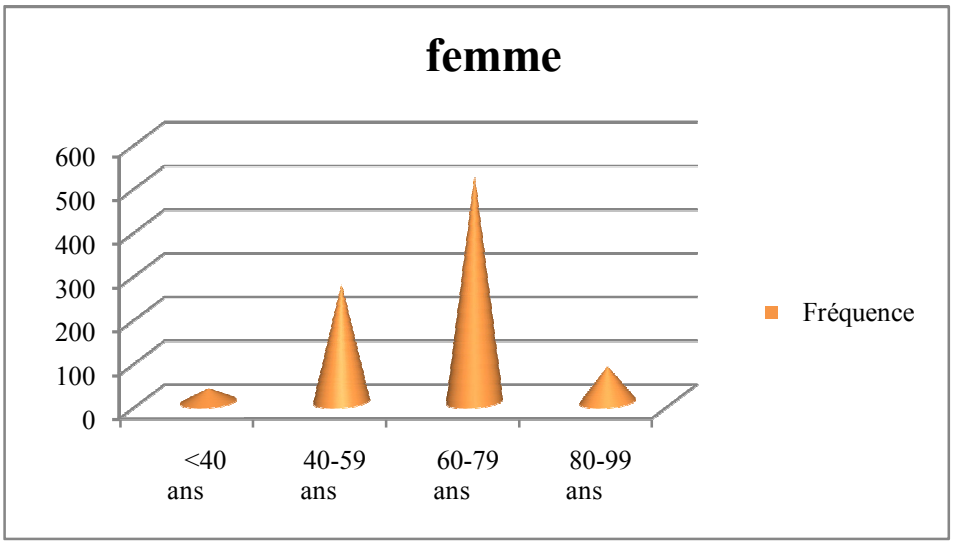


Figure29: Fréquence de la pathologie chez les femmes selon les tranches d'âges.

On note que la pathologie chez les femmes touche surtout la tranche d'âge > 60-70 ans avec un taux de 29,41% (figure29).

2006/2016

Tableau14 : La Comparaison de fréquence de la pathologie entre les hommes et les femmes selon les tranches d'âges

Tranches d'âge	homme	femme
<40 ans	30	30
40-59 ans	301	267
60-79 ans	446	513
80-99 ans	77	80

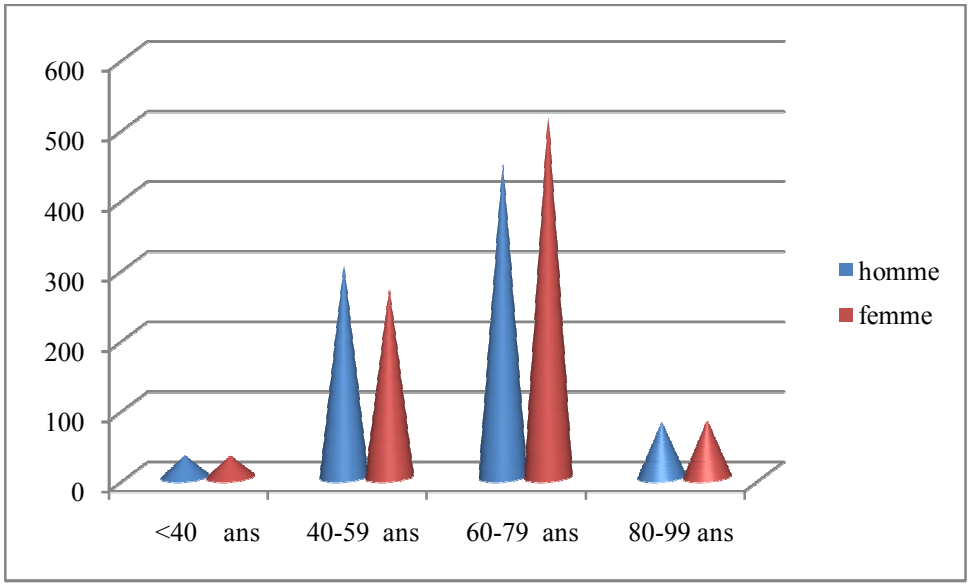


Figure30 : La Comparaison de fréquence de la pathologie entre les hommes et les femmes selon les tranches d'âges.

La Comparaison de fréquence de la pathologie entre les hommes et les femmes selon les tranches d'âges (Tableau14). Excepté la tranche d'âge 40-59 ans ce sont les hommes qui sont plus touchées par cette pathologie comme le montre les fréquences .Quant à la tranche d'âge 60-79 ans sont les femmes qui sont plus touchées par cette pathologie comme le montre les fréquences

Quant à la tranche d'âge 80 -99 ans l ration diminue parce que : L'espérance de vie en Algérie est inférieur a 80 ans ce qui explique le nombre minime de patients atteints par cette maladie dans cette tranche d'âge

Evaluation selon le sexe :

Tableau 15 : Fréquence de la pathologie selon le sexe

Sexe	Nombre	Fréquence (%)
Homme	854	48,97%
Femme	890	51,03%

Nous avons noté que le nombre total des patients atteints de MM chez la femme supérieure aux hommes

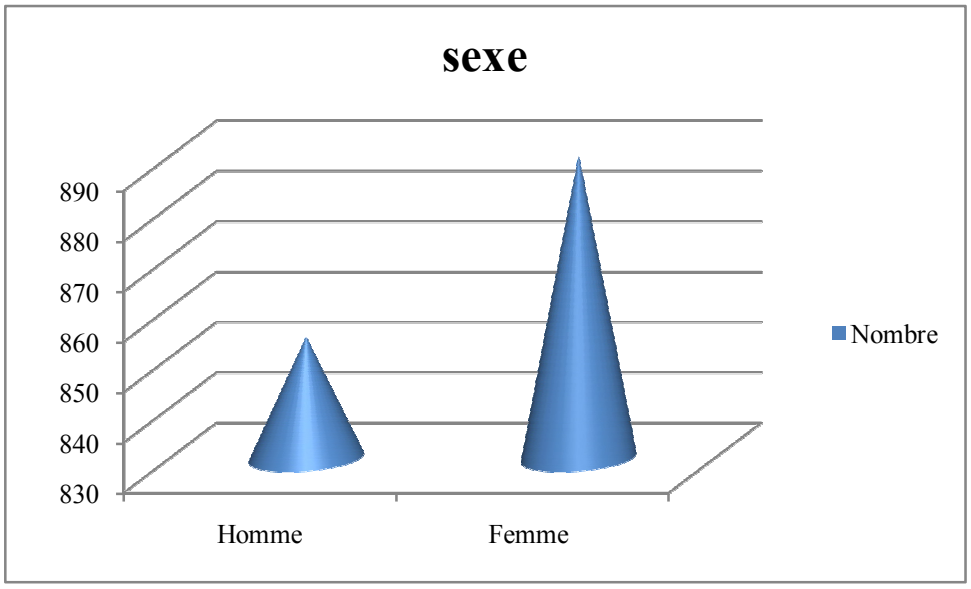


Figure31 : Fréquence de la pathologie selon le sexe

Evaluation selon les isotypes du CM :

Tableau 16 : représenté la somme des types des immunoglobulines (les chaines légères).

Les types des immunoglobulines	IgG ʎ	IgG K	IgA ʎ	IgA K	Ig M ʎ	IgM K	Ig D ʎ	Ig D K	CL	CLK	Béta	Non sécrètent
Nombre de patients	402	608	202	252	8	5	13	10	65	83	49	47
Pourcentage %	23	34 ,86	11,58	14,44	0,46	0, 29	0,74	0,57	3 , 73	4 ,76	2 ,81	2,70

Tableau 17 : représente les types des immunoglobulines.

Les types des immunoglobulines	IgG	IgA	IgM	IgD	CL	Béta	Non sécrètent
Nombre de patients	1010	454	13	23	148	49	47
Pourcentage %	57 ,9	26,03	0,74	1,32	8,49	2,81	2,69

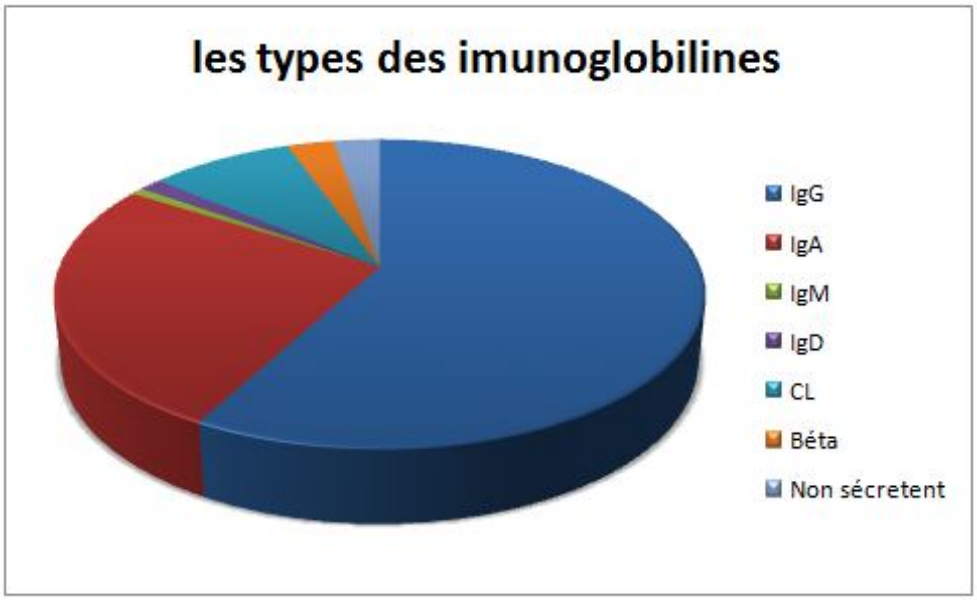


Figure 32 : Répartition des patients selon les isotypes du composant monoclonale.

Les immunoglobulines sont retrouvées par ordre de fréquence décroissante IgG>IgA>CLL >IgD>IgM.

- Les immunoglobulines (Ig) les plus souvent fabriquées par les cellules myélomateuses sont les IgG, les IgA et les IgM.
- Elles sont fabriquée moins souvent que les IgD et les IgE.

Fréquences des chaines légères Lambda et Kappa

Tableau 18 : la fréquence des chaines légères

Les types des Chaines légères	Les Chaines légères lambda	Les Chaines légères kappa
Nombre	690	958
Fréquence	41,87 %	58,13 %

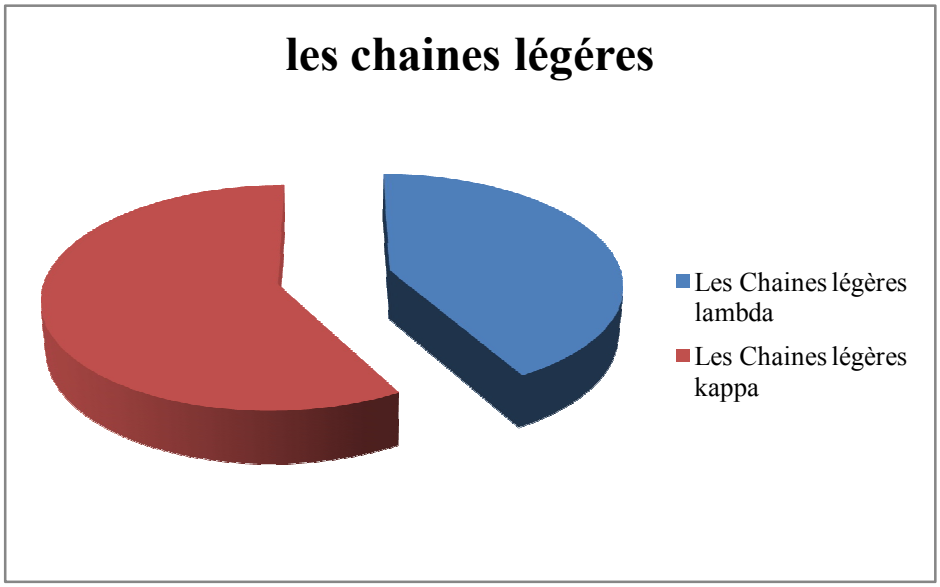


Figure 33 : répartition selon le type de chaines légère

On remarque que les immunoglobulines à chaines légères kappa sont les plus fréquentes que les chaines légères lambda (CLK>CLL).

Fréquence de la pathologie selon les années

Tableau 19 : Le nombre de cas par année et leur fréquence

Année	Le nombre des cas	Fréquence (%)
2006	84	4,82
2007	100	5,73
2008	132	7,57
2009	127	7,28
2010	142	8,14
2011	147	8,43
2012	153	8,77
2013	179	10,26
2014	205	11,75
2015	252	14,45
2016	223	12,79

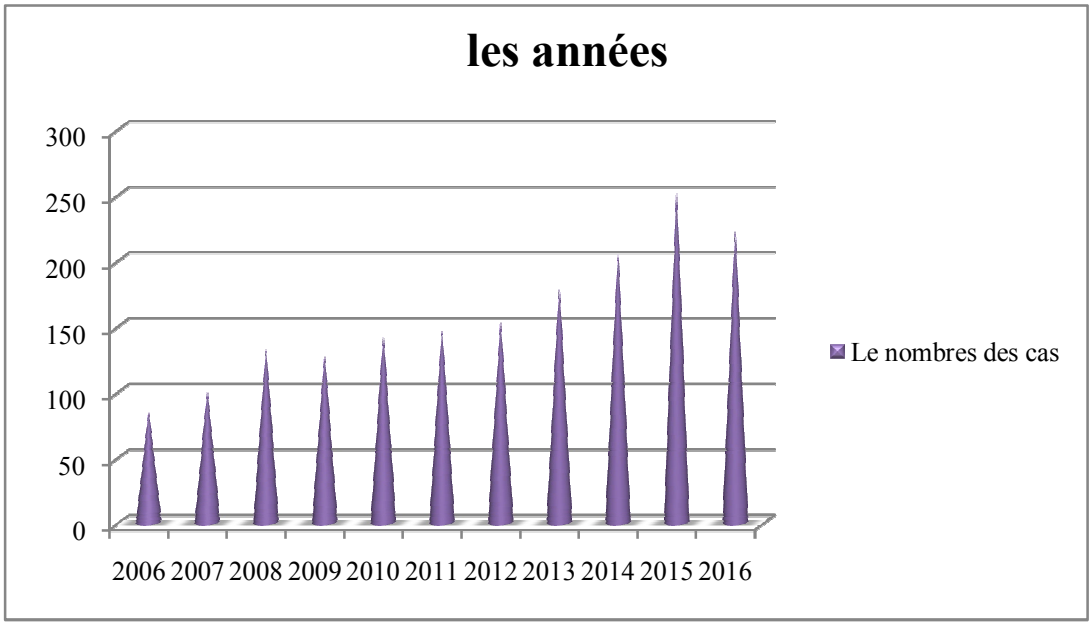


Figure34 : Le nombre de cas par année et leur fréquence

Le nombre de nouveaux cas de la maladie de Myélome multiple est en nette progression depuis 2006 au 2015 et diminue faiblement en 2016

2.2-Résultats relatifs à l'électrophorèse sérique /urinaire /immun fixation a chaque patients

Comme il a été avancé, l'étude analytique a été réalisée uniquement sur 10 patients, les résultats des analyses sont comparés aux normes. Nous avons choisi de montrer les résultats de 6 patients uniquement.

Le profil électrophorétique normal (sérique)

Les valeurs en électrophorèse sont calculées a partir les valeurs de référence du laboratoire (analyse d'échantillons des sujets sains). Ces normes diffèrent selon les techniques et les appareils utilisées dans les laboratoires.

Les valeurs normales de l'électrophorèse sérique sont :

Tableau 20 : Valeurs d'un profil électrophorétique normal.

Protéines	Pourcentage %	Concentration g/l
Albumine	55-65	36.0 – 50.0
Alpha 1	1,0-1,4	1.0 – 3.0
Alpha 2	8,0-14	4.0 – 8.0
Beta	8-14	5.0 – 12
Gamma	12-20	8.0 – 16

Le profil de migration indique 6 bandes nettement séparées correspondant aux différentes fractions : l'Albumine, alpha 1, alpha 2, béta 1, béta 2, et les gammaglobulines (fig 35A). Absence d'une bande dense se traduit par l'absence d'un composant monoclonal en position gamma ou béta (absence de myélome).

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). Dans la fig(35C) on remarque l'absence des bandes monoclonale ainsi que l'absence des chaines légères libres lambda et kappa.

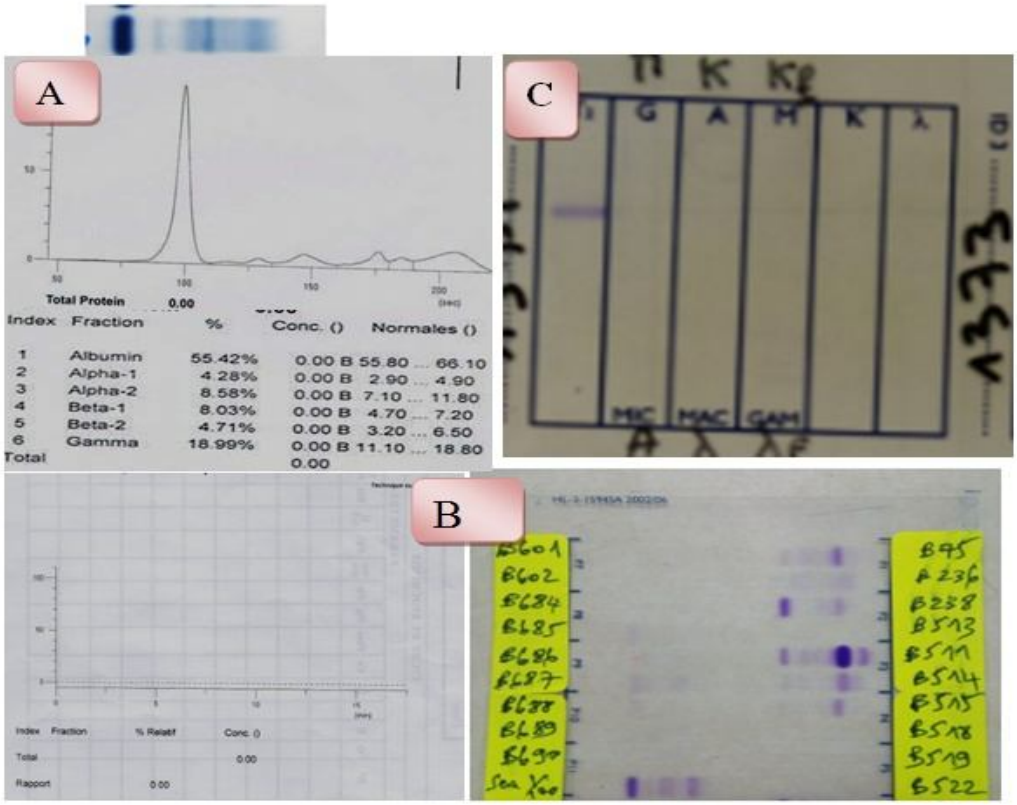


Figure 35 : résulta relatif à la détection du myélome multiple chez un témoin.

A-Electrophorèse des protéines sérique

B-Electrophorèse des protéines urinaire

C- Immunofixation

Le profil électrophorétique (sérique /urinaire /immunofixation) anormal dans le myélome multiple chez 6 patients

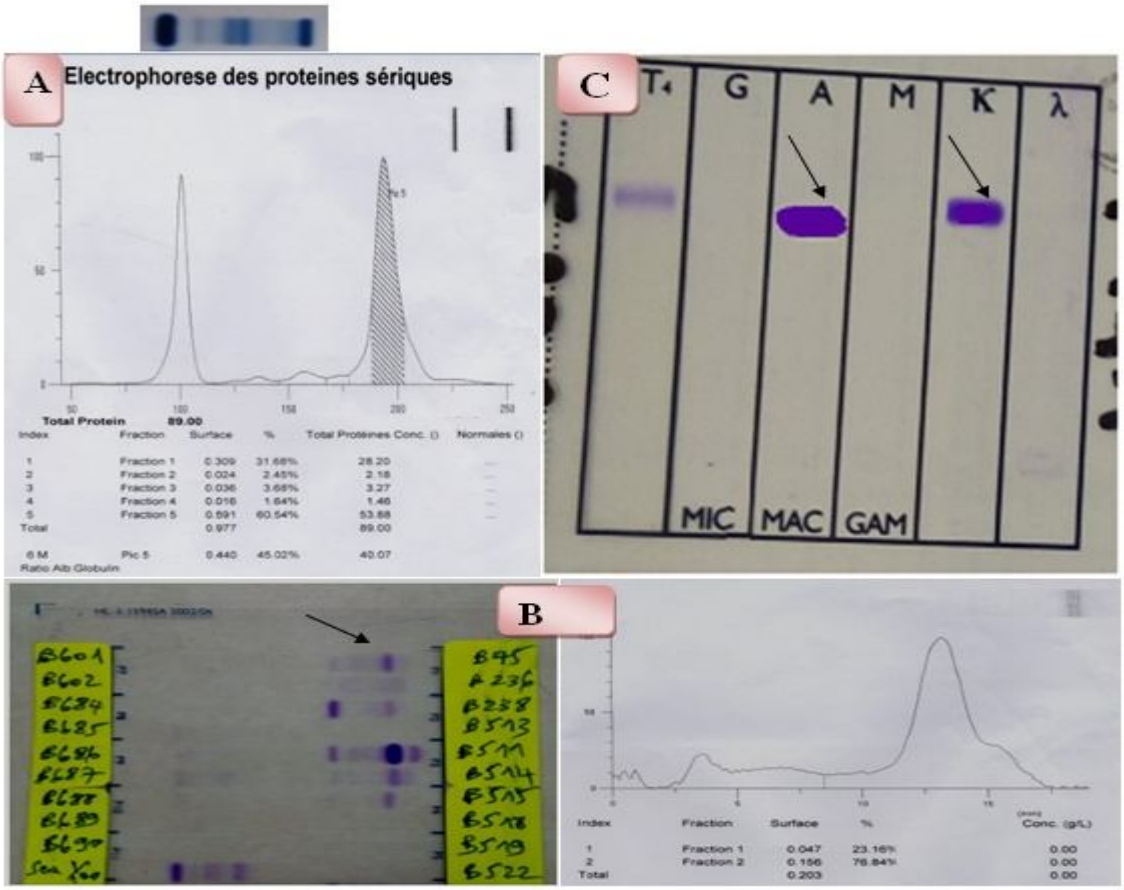
Le myélome multiple se traduit par la présence d'un pic étroit d'intensité variable, en général en position gamma. On peut observer des pics en Béta ou Gamma. Dans notre travail montre un résultat d'une 6 patients présentent des composants monoclonaux en position gamma bien identifiés sous forme d'une bande étroite.

Après migration sur membrane de gel d'agarose et le résultat finale après le scanner. Le patient développe un myélome multiple en position gamma dont le pic étroit est très claire avec une concentration du composant monoclonale(CM) égale 40.07g/l et un taux de protide (Tp) égale 89g/l(fig 36A).

Ce 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 Gammaglobuline (mais pas toujours). Un pic détecté dans cette zone doit faire évoquer un myélome multiple, c'est à dire la prolifération incontrôlée d'un clone plasmocytaire. Pour confirmer la présence d'une protéine monoclonale et afin d'identifier les chaînes lourdes et/ou légères, une électrophorèse urinaire (protéinurie de Bence Jones) et immunofixation est effectuée.

La fig (36B) représente le résultat final après le scanner de la membrane où le premier patient soufre de protéinurie de Bence Jones. Il s'agit de chaines légères kappa donc Il ya une insuffisance rénal (un passage des immunoglobulines dans les urines) et le myélome multiple est à un stade avancée. Pour confirmer la présence d'une protéine monoclonale et afin d'identifier le type de chaînes lourdes et/ou légères, une immunofixation est effectuée.

La fig (36C) indique la présence d'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). L'immunofixation des protéines urinaire sur gel d'agarose de ce patient confirme la présence d'un composant monoclonal d'isotypeIgA à chaine légère kappa.



La figure 36 : Résulta relatifs à la détection du myélome multiple chez le patient N°1.

A : Electrophorèse des protéines sérique

B : Electrophorèse des protéines urinaires

C : imunofixation urinaire

La figure 37 présence d'un composant monoclonal en position gamma, de concentration égale à 40,45 g/l avec un taux de protide égale 93.00 g/l.et la nature de CM est déjà typer il s'agit d'une IgG à chaines légères kappa.

La figure 37 indique l'absence de protéinurie de Bence Jones donc l'absence de passage des protéines dans les urines (pas d'insuffisance rénale). Et le myélome multiple dans un stade précoce

L'immunofixation des protéines sérique sur gel d'agarose de ce patient confirme la présence d'un composant monoclonal d'isotype IgG à chaine légère kappa fig (37C).

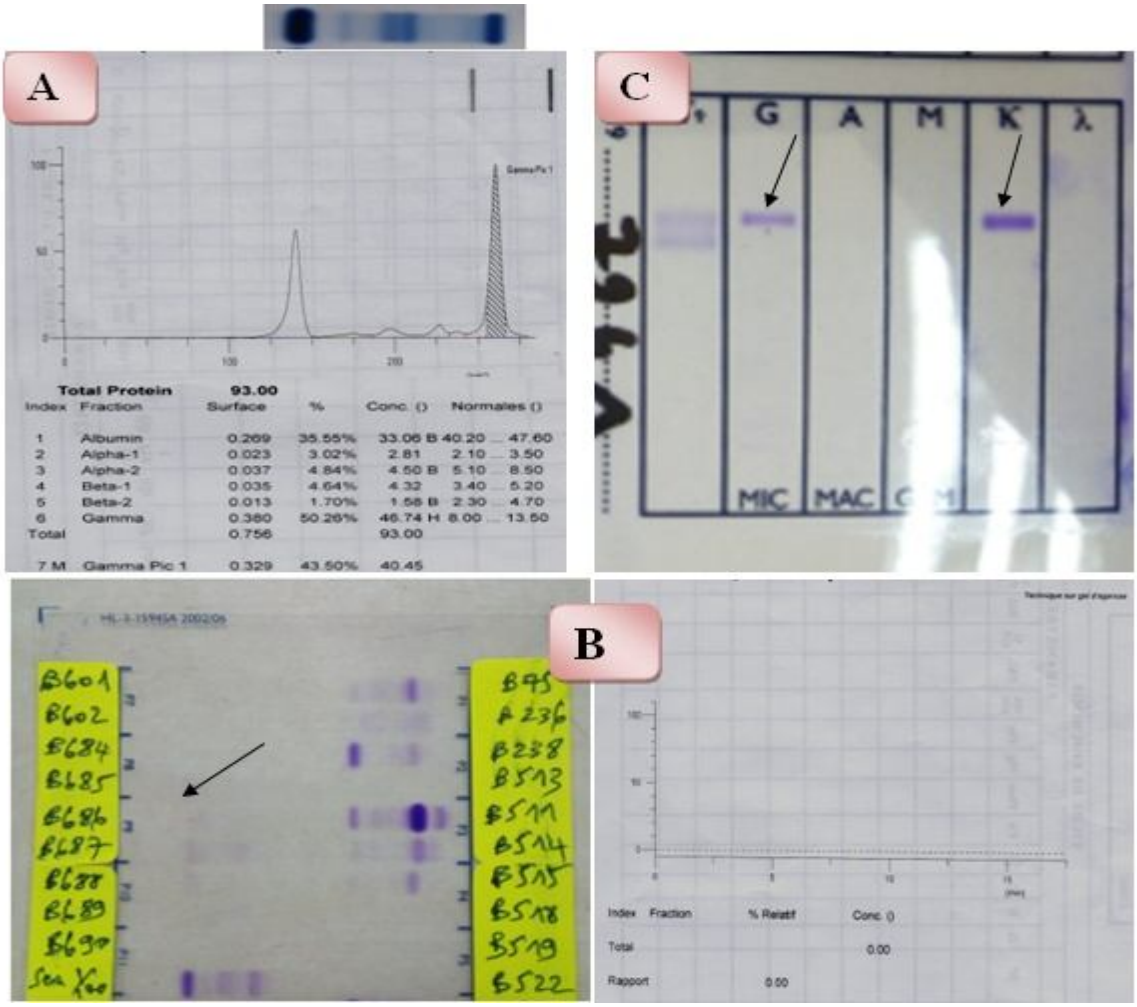


Figure 37 : Résulta relatifs à la détection du myélome multiple chez le patient N°2.

A : Electrophorèse des protéines sérique

B : Electrophorèse des protéines urinaires

C : imunofixation sérique

La figure 38A indiquez l'absence de composant monoclonale donc il ya une hypogammaglobulinimie car les anticorps sain va démunie progressivement jusqu'à ce qu'ils soient submergés par des anticorps malins

La figure 38B prouvez la présence de la protéinurie de Bence Jones dans les urines donc le passage d'une chaine légère libre d'isotype kappa traverse le glomérule rénale. Et cela montre l'installation d'une insuffisance rénale. le myélome multiple dans un stade avancé.

L'immunofixation des protéines sérique sur gel d'agarose de ce patient confirme la présence d'un composant monoclonal à chaine légère libre de type kappa fig 38C.

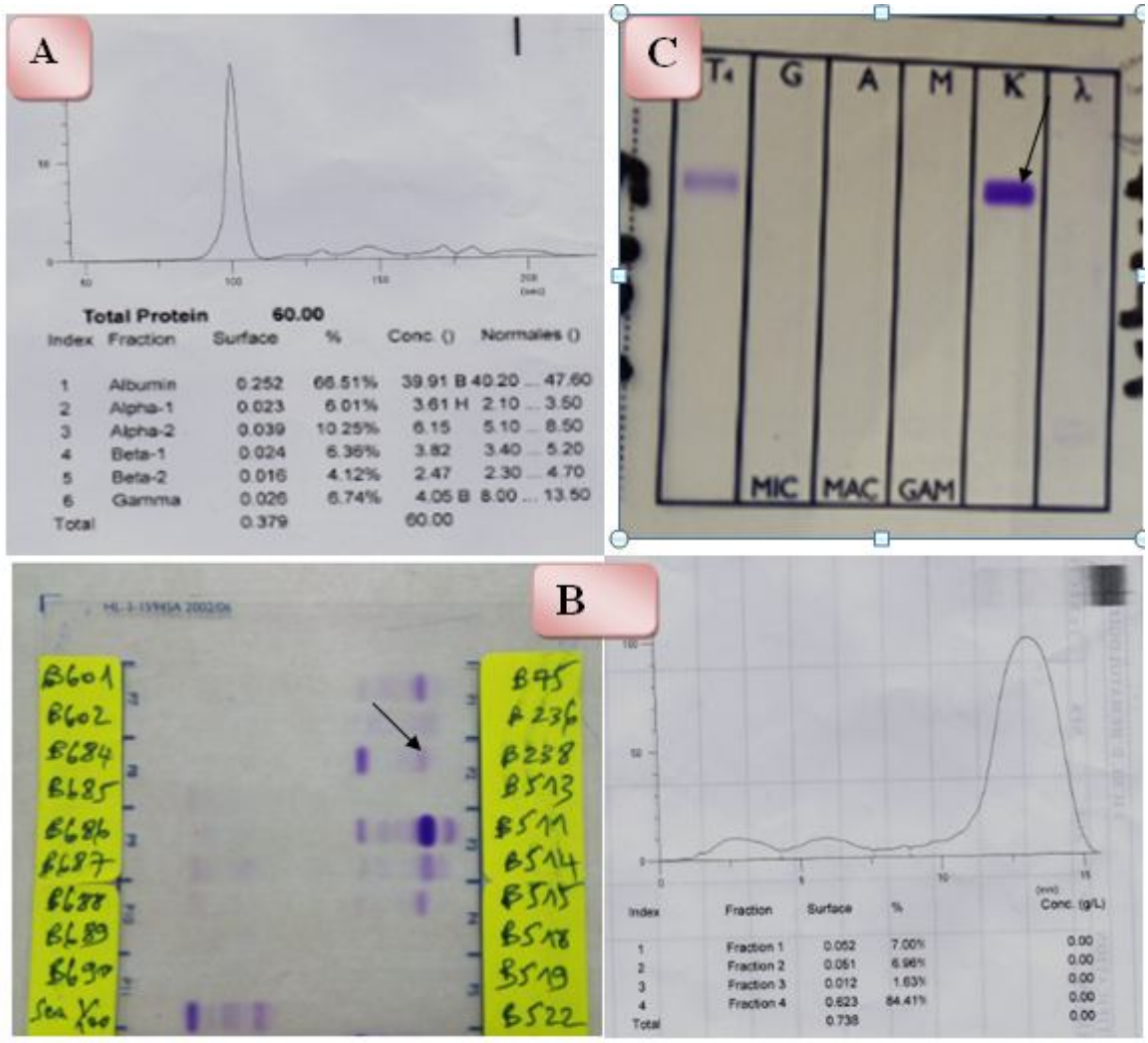


Figure 38 : Résulta relatifs à la détection du myélome multiple chez le patient N°3.

A : Electrophorèse des protéines sérique

B : Electrophorèse des protéines urinaires

C : imunofixation sérique

La figure 39A indiquela présence d'un composant monoclonal en position gamma, de concentration égale à 8,94 g/l. Et CM de type IgG à chaines légères kappa .On note aussi une hypogammaglobulinémie

La figure 39B prouvez la présence de la protéinurie de Bence Jones dans les urines donc le passage d'une chaine légère libre de type kappa a une concentration égale 0.8g/l traverse le glomérule rénale. Et cela montre l'installation d'une insuffisance rénale. D'abord le myélome multiple dans un stade avancé.

La figure 39C présente le résultat de quatrième patient qui développe un myélome multiple d'isotypeIgG à chaine légère kappa

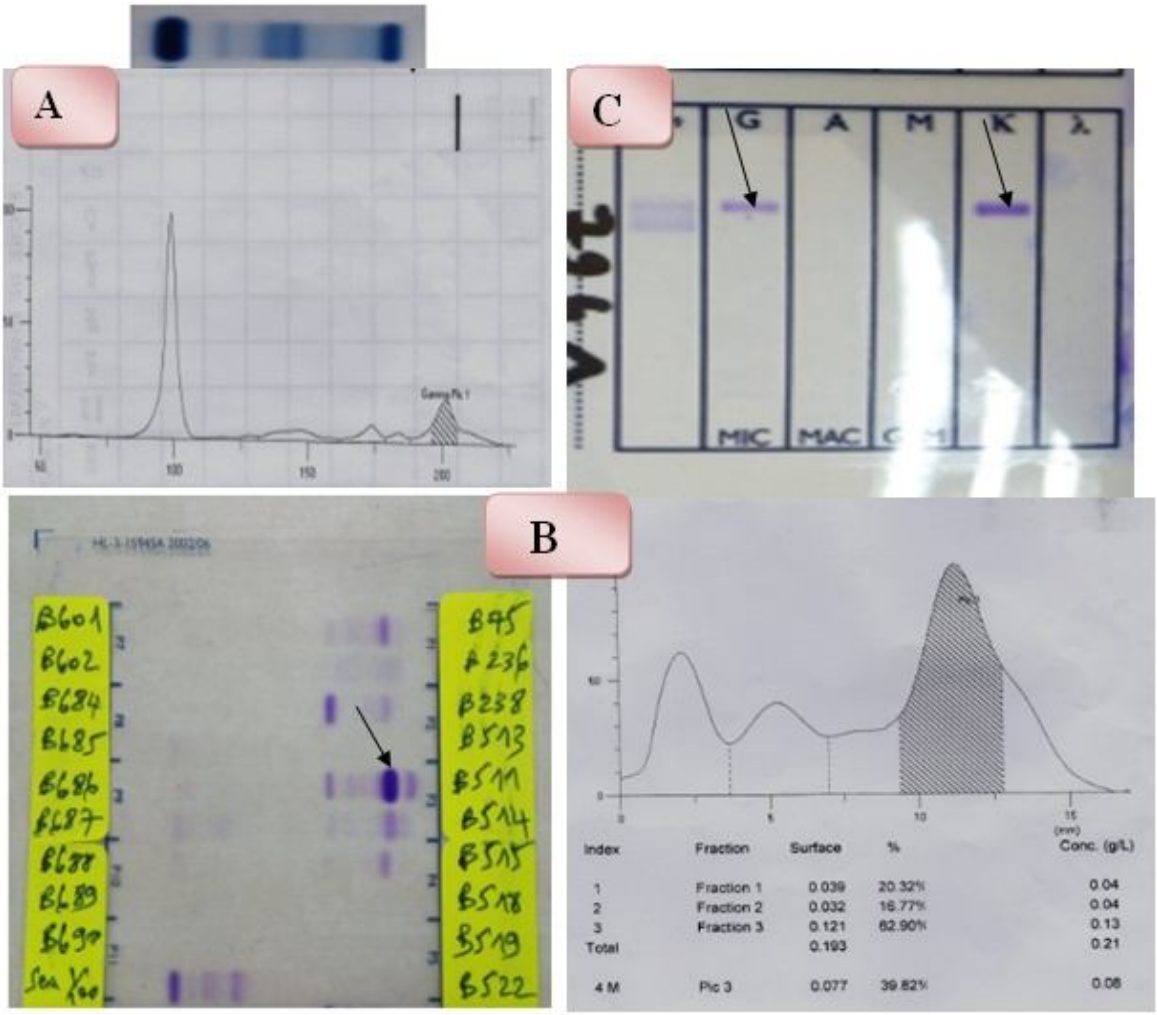


Figure 39 : Résulta relatifs à la détection du myélome multiple chez le patient N°4.

A : Electrophorèse des protéines sérique

B : Electrophorèse des protéines urinaires

C : imunofixation sérique

La figure 40A indique la présence d'un composant monoclonal de type IgG à chaine légère lambda en position gamma, de concentration égale à 4 ,51 g/l. Et aussi la présence d'une hypogammaglobulinémie.

La figure 40B indique la présence d'un CM en faible concentration de type IgG à chaine légère lambda. Ce composant passe dans le glomérule rénal donc l'insuffisance rénale s'installé et le myélome multiple dans un stade précoce (stade 2).

La figure 40C présente le résultat de cinquième patient qui développe un myélome multiple d'isotype IgG à chaine légère lambda.

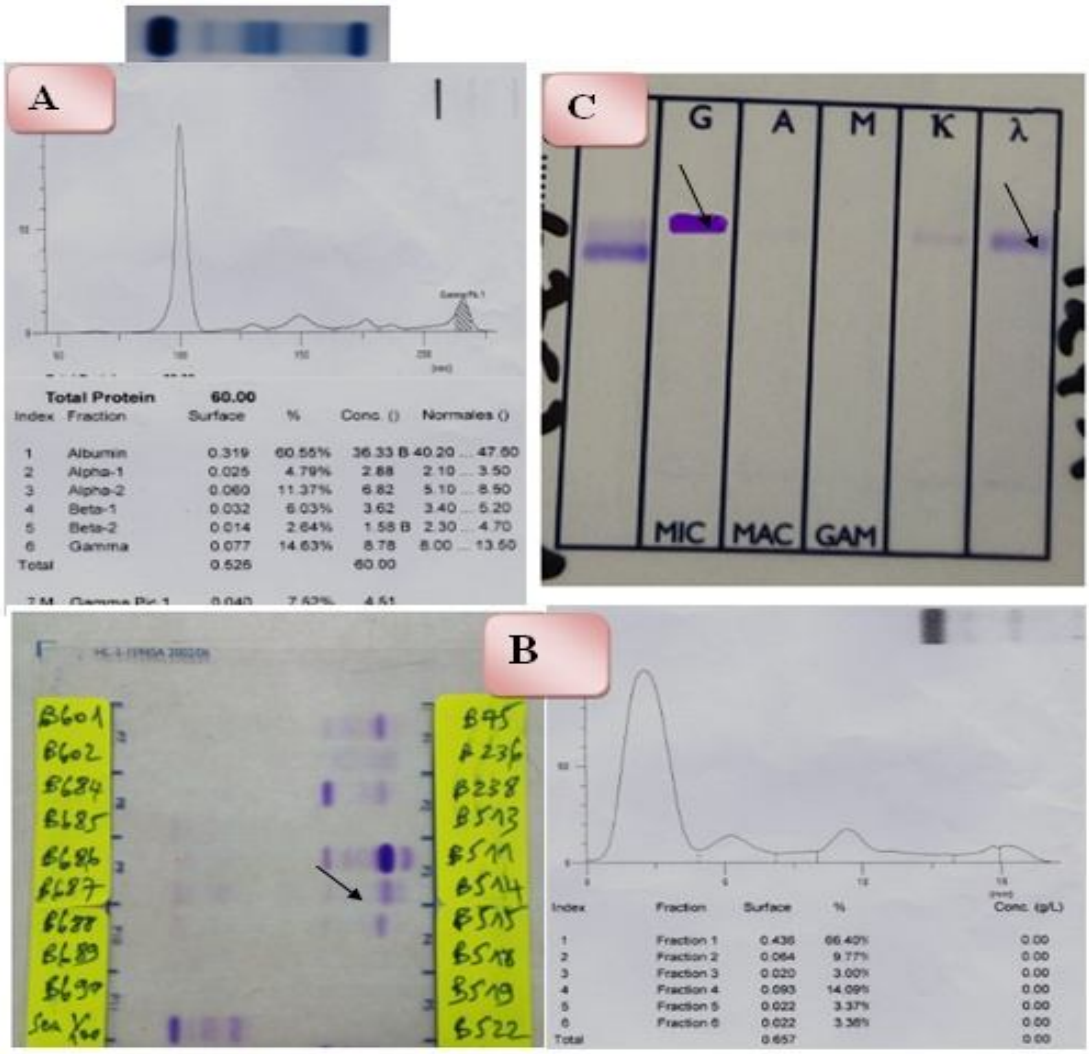


Figure 40 : Résulta relatifs à la détection du myélome multiple chez le patient N°5.

A : Electrophorèse des protéines sérique

B : Electrophorèse des protéines urinaires

C : imunofixation urinaire

La figure 41A indique la présence d'un composant monoclonal en position béta (ß) de concentration égale à 42 ,14 g/l. et le type de ce composant est IgA à chaine légère lambda et aussi la présence une hypogammaglobulinémie

Le profil de migration indique la présence d'une bande qui correspond à la fraction béta 2 globulines fig41B

La figure 41C présente le résultat du sixième patient qui développe un myélome multiple d'isotype IgA à chaine légère lambda.

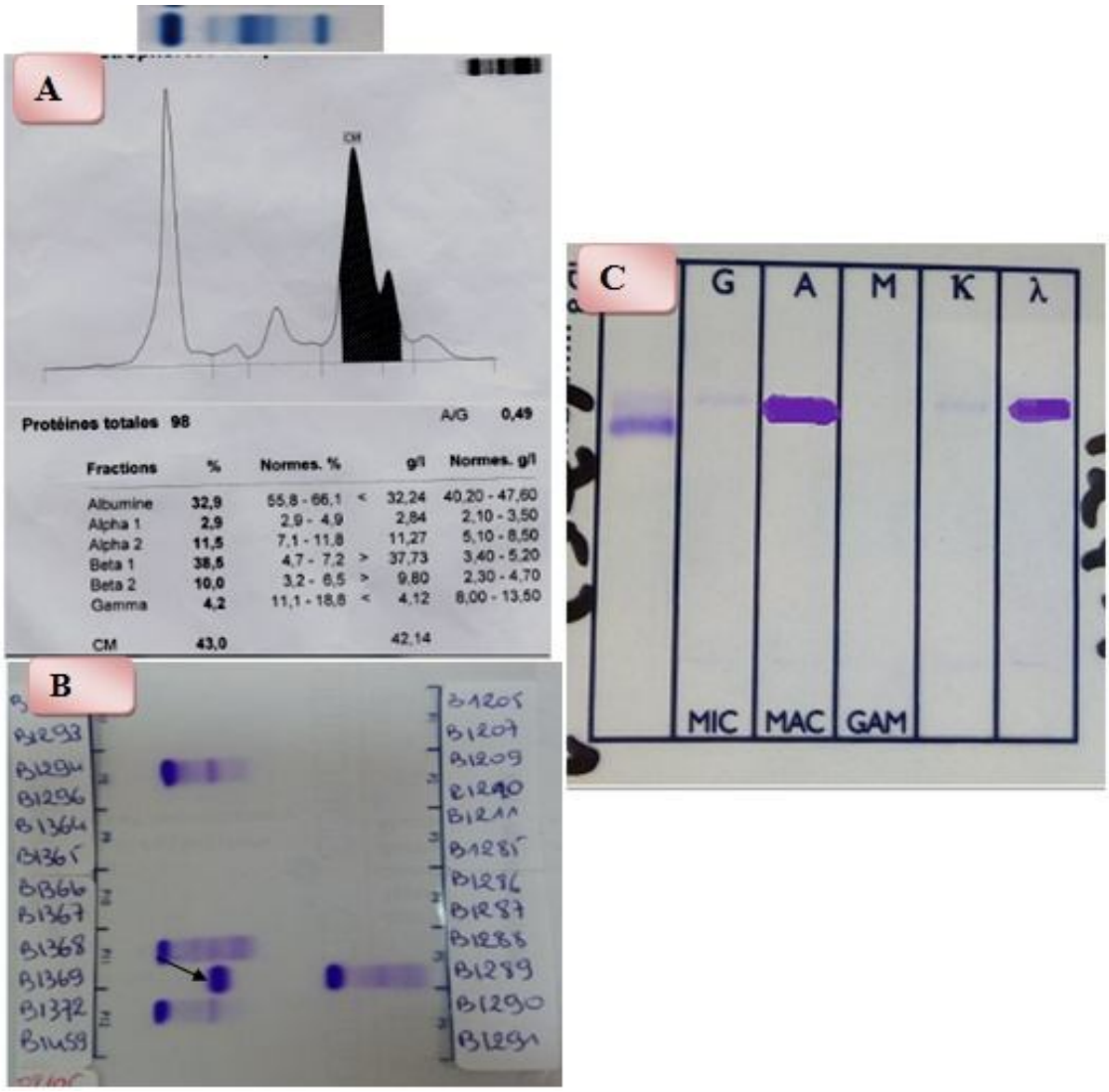


Figure 41 : Résulta relatifs à la détection du myélome multiple chez le patient N°6.

A : Electrophorèse des protéines sérique

B : Electrophorèse des protéines urinaires

C : imunofixation

II-3-Discussion

Le myélome multiple représente environ 14% des cancers hématopoïétiques, il est classé le deuxième cancer du sang le plus fréquent après le lymphome non hodgkinien.L'incidence du MM dans le monde est de 1 à 7 nouveaux cas / 100000 habitants, cette dernière varie d'un pays à l'autre [125]. Le myélome multiple est caractérisée par l'accumulation de plasmocytes dans la moelle osseuse, sécrétant une immunoglobuline (Ig) complète ou non et diverses cytokines (responsables entre autres de lésions ostéolytiques). Chez certaines personnes atteintes d'un myélome multiple (ce qui est rare), les cellules myélomateuses ne sécrètent pas suffisamment de protéines M ou de chaînes légères dans le sang ou l'urine pour être détectées par électrophorèse des protéines. Dans ce cas, l'immunoglobuline est retrouvée seulement à la surface des cellules médullaires. Dans notre travail nous nous sommes intéressées aux cas atteints de myélome multiple sécrétant.

A travers cette étude on constate que le MM est une maladie des personnes relativement âgées. Sa fréquence est en augmentation et croit avec l'âge. Le pic de fréquence va de 60 à79 ans sexe confondu .La maladie est rare chez les moins de 40ans soit 1.72 % ce qui est en accord avec l'étude de Hurez D où le résultat était de (2%) [126].La maladie est d'autant plus fréquente que l'âge devient plus grand [127].la prévalence du MM après 80 ans est de 4 à 5 %pas loin des résultats trouvés dans la littérature [128], et [129] L'analyse de nos résultats montre une légère prédominance féminine avec un taux de 51%Nos données concordent avec l'étude de O. Decaux P, RodonA ,Ruelland L et al [130]. Le sexe n'a pas de signification pronostique pour certains, alors que d'autres retrouvent un caractère péjoratif lié au sexe masculin [131]

La répartition selon le type Ig dans l'étude rétrospective ou analytique (chez les 6 patients), permet de noter une prédominance des myélomes à IgG60 %, IgA 26 %des cas. Faiblement le myélome IgD et IgM . Nous n'avons pas noté de cas de myélome à IgE . Cette répartition de la fréquence des immunoglobulines obéit aux données de la littérature [132] A noter le myélome à Ig M, constitue un sujet de controverse. Certains auteurs affirment qu'il n'existe pas de myélome à Ig M et que l'existence d'un Ig M au cours d'une gammapathie monoclonale serait due à une maladie de waldenstrom [133].En effet le myélome à IgD chez environs 2%. Ce dernier affecte les personnes un peu plus jeunes, soit autour de 50 à 60 ans. Et sont particulières par leur gravité en rapport avec la fréquence des complications. Les Ig D

sont le plus souvent de type Lambda dans 90% des cas et s'accompagnent très souvent d'insuffisance rénale avec hypercalcémie [134]

L'électrophorèse des protéines sérique et urinaire nous a permis de mettre en évidence chez nos patients la présence d'Ig monoclonale, dont le type et le taux d'expression varie d'un patient à un autre. Cette synthèse d'immunoglobulines monoclonales est détectable dans le sang sous la forme d'un pic à base étroite et symétrique qui migre dans la zone des gammas lorsqu'il s'agit d'une IgG et rarement dans la zone beta lorsqu'il s'agit d'une IgA. Conformément à la littérature, notre étude montre la prédominance des protéines migrant en gamma suivies par les protéines migrant en beta.

En effet le pic indique la présence d'un seul clone plasmocytaire maligne qui se prolifère en excès pour sécréter un seul type des immunoglobulines. Comme il a été avancé les immunoglobulines sont retrouvées par l'ordre de fréquence décroissante IgG>IgA>CLL>IgD>IgM. La plus fréquent est l'IgG et la plus rare l'IgE. L'électrophorèse nous a permis également de quantifier l'immunoglobuline monoclonale secrétée.

Quant à la technique de l'immunofixation, elle a été utilisée pour préciser le caractère monoclonal de la gammapathie et déterminer son type immunochimique.

Chez certaines personnes atteintes d'un myélome multiple, les cellules myélomateuses ne fabriquent pas une immunoglobuline complète. Chez les personnes atteintes d'un myélome à chaînes légères, seule la partie de l'immunoglobuline constituée de chaînes légères est produite et pas la partie de chaînes lourdes. Les chaînes légères appelées aussi protéines de Bence-Jones peuvent s'accumuler dans les reins et les endommager. Elles sont plus petites que les protéines M et sont plus visibles dans l'urine que dans le sang : c'est parce que les chaînes légères ont déjà été éliminées du sang quand elles parviennent aux reins.

Le MM à chaines légères représente 15 à 20% et n'est souvent diagnostiqué que par la mise en évidence des CLL Kappa ou Lambda dans les urines mais rarement dans le sérum [135].Les CLL urinaires peuvent être identifiées par électrophorèse des protéines urinaires (EPU) et immunofixation des protéines urinaires (IFU) dont le seuil de sensibilité est environ cinq fois plus bas que celui de l'Immunofixation sérique . Depuis 2001, le test Freelite™ (The Binding Site©, 38522 Saint-Egrève) permet le dosage des CLL dans le sérum. Sa sensibilité est estimée à 0,5 mg/L.Les CLL kappa (normales 3,3–19,4 mg/L) et lambda (5,7–26,3 mg/L) sont quantifiés séparément. Le calcul durapport kappa/lambda (RKL) (0,26–1,65) permet de

faire la différence entre uneproduction monoclonale des CLL et une augmentation polyclonale au cours delaquelle les concentrations des deux types de CLL sont augmentées mais le RKLreste dans les limites normales. Un RKL supérieur à la normale témoigne de la présence d'une CLL kappa monoclonale, alors qu'un RKL inférieur à la normale témoigne de la présence d'une CLL lambda monoclonale.

Notre étude comme indiqué par plusieurs auteurs, montre qu'il existe une prédominance des myélomes à chaines légères de type Kappa soit 58 % des cas contre 42%de cas de chaines légères de type lambda.

A noté que la mise en évidence des CLL kappa ou lambda dans les urines n'est évidente qu'à partir du stade 3 de la maladie (selon la **classification de Durie et Salmon (Voir tableau 6)** [136] c'est à dire taux urinaire des chaines légère (kappa ou lambda) supérieure à 12g pour une collecte des urines de 24h.Comme il a été d'ailleurs observé chez le patient N5,

Les nouveaux traitements recommandés et notamment le bortézomib permettent d'obtenir une action rapide sur la quantité des CLL produites par le clone tumoral avec une bonne tolérance [136] Le bortézomib est autorisé en Europe depuis avril 2004 sous l'appellation commerciale Velcade® pour le traitement du myélome multiple. Egalement des nouvelles membranes de dialyse à haute perméabilité permettent d'envisager une épuration extrarénale rapide et performante des CLL.

II-4-Conclusion générale

Le myélome multiple est une hémopathie maligne due à la prolifération tumorale de plasmocytes monoclonaux dans la moelle osseuse. Produisant de manière inadaptée et exagérée une immunoglobuline ou l'un de ses fragments. L'immunoglobuline monoclonale sécrétée peut être décelée dans le sang et/ou dans les urines en cas de pic monoclonal à l'électrophorèse. Il s'agira soit de la protéine d'immunoglobuline complète, IgG (60-80 % des cas), IgA (10-20%) voire IgD ou exceptionnellement IgE, une immunofixation des protéines sériques ou urinaire est réalisée pour typer la protéine monoclonale pour sa chaîne lourde et sa chaîne légère (Kappa ou Lambda).

De l'étude rétrospective effectuée sur 1744 cas au service d'hématologie du CHU Beni Messouss Alger, nous pourrons déduire que le MM en Algérie touche surtout les sujets âgés (60 -79 ans) avec une légère prédominance féminine (51%) et isotypique IgG (58%).

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

Le traitement du MM est choisi en fonction de l'état clinique du patient et de son âge à citer la chimiotherapie, la greffe de cellules souches et la radiotherapie. Face à cette maladie incurable, le traitement a pour but, selon les cas, de faire disparaitre les manifestations de la maladie, de contenir son évolution et/ou de traiter les complications pour assurer une meilleure qualité de vie au patient. Aujourd'hui, la survie moyenne pour des patients de plus de 65 ans est d'environ 4 à 5 ans ; pour les moins de 65 ans, elle est de 7 à 10 ans. De nombreuses molécules sont aussi en cours de développement ou en attente de commercialisation. Elles devraient permettre d'apporter de nouveaux espoirs pour les patients.

VI- Référence bibliographique

[1] Gammapathie monoclonale et myélome multiple : Approches épidémiologique et technique. Le 09/06/2016.

[2]Analyse moléculaire du myélome : vers de nouvelles perspectives thérapeutiques. Le 19 décembre 2001

[3] Mseddi-Hdiji S, Haddouk S, Ben Ayed M et al. Gammapathies monoclonales en Tunisie : analyse épidémiologique, immunochimique et étiologique d'une série de 288 cas. Pathologie Biologie. 2005 ;53(1) :19-25

[4] Stevenson F, Sahota S, Zhu D, Ottensmeier C, Chapman C, Oscier D, et al. Insight into the origin and clonal history of B-cell tumors as revealed by analysis of immunoglobulin variable region genes. Immunol Rev 1998 ; 162 :247-59.

[5] Les immunoglobulines et leurs fonctions Marie-Nathalie Kolopp-Sarda MCU-PH Laboratoire d'Immunologie Centre de Biologie Lyon Sud Octobre 2009.

[6] Roitt I. Immunologie Médicale. Paris : Maloine.2002 ; 33-46.

[7] Kuby J, Owen J, Punt J et al. Immunologie. 7th ed. Paris : Dunod ; 2014 :65-90.

[8] Chaînes légères libres d'immunoglobulines et gammapathies

[9] Batteux F, Garraud O, Prin L et al. Les Immunoglobulines : Structure et caractéristique 2007.

[10] Mme Boumendjel-Messarah Amel .Docteur en immunologie. Maitre de conférences (A). Laboratoire de Recherche en Biochimie et Microbiologie Appliquées. Unité d'immunologie .Département de biochimie. Faculté des sciences université Badjii Mokhtar d'Anaba(Algérie)

Kuby J, Owen J, Punt J et al. Immunologie. 7th ed. Paris : Dunod ; 2014 :65-90.

[11] Roitt I. Immunologie Médicale. Paris : Maloine.2002 ; 33-46.

[12], [14], [125], [126] International Myeloma Foundation .Comprendre l'eléctrophese avec le support de la société Sebia .2011 ;

[13] Diagnostiquer une protéine monoclonale. Le diagnostic et le traitement du myélome, de la maladie de Waldenstrom seront traités dans l'enseignement intégré d'hématologie. Le chapitre présenté ici concerne simplement le diagnostic d'une immunoglobuline monoclonale.

[15], [16] Deconink E. Diagnostiquer une Immunoglobuline monoclonale chez le sujet âgé .2010 ; 2-13

[17], [42] Les cours de myélome multiple faculté de médecine .2012 ; 2-3

[18], [20], [23] Myelome multiple aspects cliniques et evolutifs (a propos de 22 observations colligées à la clinique médicale 1 chuaristide le dantec) le 13 août 2001 ; 17

[19], [21], [23] International Myeloma Foundation Préparé par Brian G.M. Durie, MD Édition 2011/2012 ; 7

[22], [35] Nossent jc., winkel cn., van leeuwen jcj. Multiple myeloma in the afro-caribbean population of curacao 73ignificanc journal of medicine 1993 ; 43 : 210 – 214

[24] Kumi o., yoshinobu n., yasuhito n., makoto k., tamae h., mlyuki s., rie y., aki c., tomohiro m., naoki t., akiyoshi m., atsushi t., i-iihumi n., michlyo n., kiyoshi s., toyoffiko m. clinical and pathologic findings in 52 consecutively autopsied cases with multiple myeloma 73ignific journal of hematology 2001 ; 61 : 1 – 5

[25] Carlebach m., amiel a., gaber e., radnay 1., manory., fejgin m., lishner m. multiple myeloma: monoallelic deletions of the tumor suppressor genes tp 53 and rb1 in long-term follow-up. Cancer genetics and cytogenetics 2000'; 117: 57 – 60

[26] Raby p., paitel if., dorvaux v., guerci a., witz f., lederlin p., jeandel c. amylose et maladie de kahler annales de médecine interne 1997 ; 36 : 241 – 244

[27] Wainsten j. e arousse édical. Paris : larousse ; 2012 :629-630. + touaoussa a . aspect clinico biologique et évolutif du myélome multiple. Thèse pour l'obtention du diplôme de spécialité en médecine option : biologie médicale royaume du maroc université sidi mohammed ben abdellah faculté de médecine et de pharmacie de fes .2015 ; 6-42

[28], [49], [51], [53], [54], [58], [94] Delmer a. myélomes : physiopathoiogie, diagnostic, traitement impact internat 1996 ; 205 : 137 – 145

[51], [55], [56], [59], [94] Harouseau il. Myélomes : physiopathologie, diagnostic, principes du traitement revue du praticien 1992 ; 42 : 907 – 911

[29] Comprendre le myélome multiple (Guides des patients) octobre 2015.

[30], [31] Cartwright r. a., gilman e. a., 73ignifica p., allond. Epidemiology of multiple myeloma in parts of 73ignifi, 1984-1993 haematological oncology 1999 ; 17 : 31 – 38

[32], [39] Hoet p., lauwerys r. cancers du système lymphatique et hématopoïétique (leucémies, lymphomes, myélomes multiples) d'origine toxique professionnelle.

Synthèse des données épidémiologiques cahiers de médecine du travail 1995 ; 32 : 245 – 255

[33], [37] Hurez d'epidémiologie des gammapathies monoclonales revue du praticien 1993 ; 43 : 271 – 274

[34] Durle b. g. m.the epidemiology, of multiple myeloma seminars in hematology 2001 ; 38 : 1 – 5

[36], [50], [92] Zoure d. le myélome multiple à propos de 28 observations colligées à l'hôpital principal de dakar thèse médecine dakar 1989 n°63

[38], [95] Zullian gb., babare r., zagonel v., monfardini s., audisio r., zaagonel v., repeito l., apro m. multiple myeloma critical review in oncology/haematology ; guidelines for management of *cancer in the elderly 1998; 27: 165 – 167

[40] Divine m, clauvel i. p. myélome multiple : in ihématologie de bernard dreyfus médecine – sciences flammarion 1992 : 1005- 1012

[41] International myeloma foundation 12650 riverside drive, suite 206 north hollywood, ca 91607-3421 Hotline (USA and Canada) : (800) 452 CURE (2873) préparé par brian g.m. durie, m dédition 2011/2012 p 15.

[42] Informations aux patients atteints de myélome multiple + Les cours myélome multiple des os, Pr Boudjerra, Enseignement : résidents en hématologie année 2013 p 7.

[43] Manier S. Myélome multiple : diagnostic clinique et perspective de traitement. Recommandations de l'International MyelomaWorking Group (IMWG). Immuno-analyse Biologie Spécialisée. 2011 ;26(3) :125-136. Marrow. 2008/2009

[44] [45] Gyan E, Alexis M, Benboubker L et al. Référentiels de prise en charge des cancers : Onco-hématologie .2014 ; 43-51.

[46], [52], [61] Bataille r. Plasmocytomes humains : étude clinique, diagnostic et pronostic Encycl. Med. Chir. (Paris – France), Hématologie, 13-0 14-C-1 0, 1994, 6p (Critères diagnostiques des myélomes selon le« Southwest Oncology Group»).

[47] Gammapathie monoclonale et myélome multiple : Approches épidémiologique et technique. 09/06/2016.

[48] Bouatay A, Hizem S, Ben Youssef Y et al. Myélome multiple : aspect clinique, diagnostic biologique et pronostic. Immuno-analyse – Biologie Spécialisée. 2013 ;28(1) :30-35.

[57], [60] NDIAYE B. Gammapathies monoclonales : étude prospective d'Octobre 95 à Octobre 97 (à rropos de 28 observations colligées à l'hôpital principal de Dakar) Thèse Médecine Dakar 1997 N°48.

[62] G, DURIE BGM, ET. Al. Multiple Myeloma and Related Disorders, The role of imaging in myeloma.Arnold 2004.

[63] GREIPP PR, DURIE, BGM, ET. AL. International Staging System for multiple myeloma. J Clin Oncol. 2005.

[64] Audreybaur Chauberta, Françoise Delacretaza. Das Multiple Myelom , Schweiz Med Forum 2005.

[65] G, Durie Bgm, Et. Al. Multiple Myeloma and Related Disorders, The role of imaging in myeloma.Arnold 2004.

[66] Greipp Pr, Durie, Bgm, Et. Al. International Staging System for multiple myeloma. J Clin Oncol. 2005

[67] Les cours myélome multiple des os, Pr Boudjerra, Enseignement : résidents en hématologie année 2013 p 7

[68] Multiple Myeloma Dr. Gajanan Pandit Mb.P.T.Hospital, Mumbai. Rajkumar et al. Mayo Clin Proc. 2002 ; 77 :814 (power point multiple myeloma mode de compatibilité).

[69] Kuehl WM, Bergsagel PL. Early genetic events provide the basis for a clinical classification of multiple myeloma. Hematology (Am Soc Hematol Educ Program) 2005: 346-52.

[70] Fonseca R, Barlogie B, Bataille R, Bastard C, Bergsagel PL, Chesi M, et al. Genetics and cytogenetics of multiple myeloma: a workshop report. Cancer Res 2004 ; 64(4) :1546-58. +Rôle des membres de la Famille baff/april dans le Myelome multiple : Implications Physiopathologiques et Interet therapeutique le 24 novembre 2006.

[71] Santé Mag**.** 2013 ;18 :15.

[72] **Harousseau Jl, Attal M, Leleu X, Et Al.** Bortezomib plus dexamethasone as induction treatment prior to autologous stem cell transplantation in patients with newly diagnosed multiple myeloma: results of an IFM phase II study; Haematologica 2006;91:1498-1505

[73], [74] Les nouvelles prises en charge thérapeutiques du myélome en 2008 N°179 – Décembre 2008 Article consulté **1895** fois.

[75] Place actuelle des inhibiteurs du protéasome dans le traitement du myélome multiple Volume 12, numéro 1, Janvier-Février 2006

[76] Davies FE, et al. Blood 2001 ;98 :210-6. Gupta D, et al. Leukemia. 2001 ;15 :1950-61. Hideshima T, et al. Blood. 2000 ;96 :2943-50. Richardson PG, et al. Blood. 2002; 100:3063-7. [77] Maloney Dg, Sahebi F, Stockerl-Goldstein Ke, Et Al. combining an allogeneic graft-vs.-myeloma effect withhigh-dose autologous stem cell rescue in the treatment of multiple myeloma Blood 2001.

[78], [93] Myélome multiple Aspects cliniques et évolutifs (à propos de 22 observations colligées A la clinique médicale 1 CHU aristide le Dantec) Le 13 août 2001.

[79] Barille-Nion S, Barlogie B, Bataille R, Bergsagel PL, Epstein J, Fenton RG, Jacobson J,

Kuehl WM, Shaughnessy J, Tricot G (2003) Advances in biology and therapy of multiple myeloma. Hematology, American Society of Hematology Education Program Book: 248-278.

[80] Avet-Loiseau H., Facon T., Daviet A., Godon C., Rapp *Ml.,* Harousseau Jl., Grobois B., Bataille R. 14q32 translocations and monosomy 13 observed in monoclonal gammapathy of undetermined 76ignificance delineate a multistep process for the oncogenesis of multiple myeloma. Intergroupe Francophone du Myélome.

Cancer Res. 1999 ; 59 : 4546 – 4550. +Bergsagel P. L. Translocations 14q32 : trace d'un événement oncogènique critique ? : in v° Workshop international 'sur le myélome multiple Publications Med. Inter. 1995 : 11+ Fonseca R., Coignet Lia., Dewald Gw., Kyle R., Gertz Ma. Cytogenetics abnormalities in multiple myeloma Haematology/oncologyclinics of North America 1999; 11: 1169 – 1180 – 95.

[81] Owen Rg., Davis Saa., Randerson J., Rawstron Ac., Davies F., Ci-Llld Ja., Jack As., Morgan Gj. P53 gene mutations in multiple myeloma Molecular pathology 1997 ; 50 : 18 – 20.

[82] Carlebach M., Amiel A., Gaber E., Radnay 1., Manor Y., Fejgin M., LISHNER M. Multiple myeloma: monoallelic deletions ofthe tumor suppressor genes TP 53 and RB1 in long-term follow-up. Cancer genetics and cytogenetics 2000'; 117: 57 – 60

[83] Brown Lm, Linet Ms., Greenberg Rs, Silvermann Dt., Hayes Rb, Swanson Gm., Schwartz Ag., Schoenberg Jb., Pottern Lm, Fraumeni Jf. Jr. Multiple myeloma and family history of cancer among blacks and whites in the U.S. Cancer 1999; 85: 2385 – 2390.

[84] Loth Ts., Perota Al., Lima J., Whiteaker Rs., Robinson A. Genetics aspects of familial multiple myeloma Military medicine 1991; 156 : 430 – 433.

[85] Hoet P., Lauwerys R. Cancers du système lymphatique et hématopoïétique (leucémies, lymphomes, myélomes multiples) d'origine toxique professionnelle. Synthèse des données épidémiologiques Cahiers de médecine du travail 1995 ; 32 : 245 – 255. +Lundberg 1. Mllatou Smith R. Mortality and cancer incidence among Swedish paint industry workers with long-term exposure to organic solvents Scandinavian journal of work, environment and health 1998; 24: 270 275.

[86] Correa A., Jackson L., Mohan A., Perry H., Helzlsouer K. Use ofhair dyes, haematopoietic neoplasm, and lymphomas: a literature review. II. Lymphomas and multiple myeloma Cancer investigations 2000 ; : 467-479+BROWN LM., EVERETT GD., BURMEISTER LF., BLAIR A. Hair dye use and multiple myeloma in white men Americanjournal ofpublic health 1992 ; 82 : 1673 – 1674+HERRlNGTON Ll., WEISS NS., KOEPSEL ID., DALING lR., TAYLOR lW., LYON lL., SWANSON GM., GREENBERG RS. Exposure to hair- colouring products and the risk of multiple myeloma American journal of public health 1994 ; 84 : 1142 – 1144

[87], [89] CANTOR KP., BLAIR A. Agriculture et mortalité par myélome multiple : une étude cas-témoins avec utilisation de certificats de décès. Journal of the national cancer institute 1984; 72: 251 – 255+AGU VU., CHRISTENSEN BL., BUFFLER PA. Geographie patterns of multiple myeloma: racial and industrial correlates, state ofTexas, 1969-1971. J. Natl. Cancer 1980 ; 65 : 735-738. + HOET P., LAUWERYS R. Cancers du système lymphatique et hématopoïétique (leucémies, lymphomes, myélomes multiples) d'origine toxique professionnelle. Synthèse des données épidémiologiques Cahiers de médecine du travail 1995 ; 32 : 245 – 255

[88], [90], [92] BERENSON JAMES R. New Advances in the Biology and Treatment ofMyeloma Bone Disease Seminars in Hematology 2001 ; 38 : 15 – 20

[91] BOULANGER E. L'herpès virus humain 8 (HHV8). Rôle pathogène et sensibilité aux

Antiviraux Annales de biologie clinique 1999 ; 57 : 19 – 28.

HJAlGRIM H., FRISCH M., MELBYE M. Incidence rates ofKaposi's sarcoma and multiple myeloma do not correlate British journal of cancer 1998; 78: 419 – 420

[95], [102], [104], [106] BATAILLE R., KLEIN B. Role of interleukin-6 in multiple myeloma Ann. Med. Interne 1992 ; 43 : 77 -79

[96], [101], [105] KLEIN B., BATAILLE R. Interleukine 6 et myélome multiple chez l'homme Médecine – sciences 1991 ; 1 : 937 – 943

KLEIN B., BATAILLE R. Facteurs de croissance dans le myélome multiple Presse médicale 1990 ; 12 : 1972 – 1973

[97] Aggarwal R, Ghobrial IM, Roodman GD (2006) Chemokines in multiple myeloma.

Experimental Hematology, 34:1289-1295.

[98] Barille S, Thabard W, Robillard N, Moreau P, Pineau D, Harousseau JL, Bataille R, Amiot M (1999) CD130 rather than CD126 expression is associated with disease activity in multiple myeloma. British Journal of Haematology, 106:532-535.

[99] Jego G, Robillard N, Puthier D, Amiot M, Accard F, Pineau D, Harousseau JL, Bataille R, Pellat-Deceunynck C (1999) Reactive plasmocytoses are expansions of plasmablasts retaining the capacity to differentiate into plasma cells. Blood, 94:701-712.

[100], [103] ANDERSONK. C. Advances in Disease Biology : Therapeutic Implications Seminars in hematology 2001 ; 38 : 1-5

[107], [110] Klein B, Zhang XG, Jourdan M , e t al. Paracrine rather than autocrine regulation of myeloma-cell growth and differentiation by interleukin 6. Blood 1 989 ; 73 : 5 1 7-26.

Zhang XG, Bataille R , Wijdenes J , Klein B . Complete interleukin 6 dependence of advanced malignant plasma cell dyscrasias. Cancer 1991 (sous presse).

[108] Bergsagel DE, Phil D. Plasma cell myeloma : biology and treatment. Annu Rev Med 1991; 42 : 167-78

[109]http://www.pharmacorama.com/pharmacologie/hormones-cytokinesantigenes anticorps/cytokines/interferons/

[110] Kawano M, Hirano T, Matsuda T, Taga T, Horii Y, Iwato K, et al. Autocrine generation and requirement of BSF-2/IL-6 for human multiple myelomas. Nature 1988;332(6159):83-5.

[111] Zweidler-McKay PA, He Y, Xu L, Rodriguez CG, Karnell FG, Carpenter AC, et al. Notch signaling is a potent inducer of growth arrest and apoptosis in a wide range of B-cell malignancies. Blood 2005;106(12):3898-906.

Radtke F, Raj K. The role of Notch in tumorigenesis: oncogene or tumour suppressor? Nat Rev Cancer 2003;3(10):756-67.

[112] Derksen PW, Tjin E, Meijer HP, Klok MD, MacGillavry HD, van Oers MH, et al. IIIe gitimate WNT signaling promotes proliferation of multiple myeloma cells. Proc Natl Acad Sci U S A 2004; 101(16):6122-7.

Qiang YW, Walsh K, Yao L, Kedei N, Blumberg PM, Rubin JS, et al. Wnts induce migration and invasion of myeloma plasma cells. Blood 2005 ; 106 (5) :1786- 93.

[113], [114], [115], [119], [120], [121] Gammapathie monoclonale et myélome multiple : Approches épidémiologique et technique. Le 09/06/2016(Ribourtoute 2015).

[116], [117], [118], [123] Moreau P. Le myélome multiple. France : John Libbey .2010 ;1-15.

[122] Sprynski A . Rôle du système IGF-1/insuline dans le Myélome Multiple. Thèse pour l'obtention du grade de docteur. Immunologie. Université Montpellier I.2009 ; 5-38

[124] Ludwig H, Pohl G, Osterborg A. Anemia in multiple myeloma. 2004 ; 2 : 233-41.

[125] Bataille R, Klein B. Plasmocytomes humains de la biologie à la Clinique.NouvRev Fr Hématol, 1993 ; 35 : 179-182

[126] HurezD.Epidémiologie des gammapathies monoclonales. La Revue de Praticien (Paris)
1993 ; 43 (3) : 271-274

[127] Bisagni-Faure A, Ravaud B, Amor R.Myélome du sujet âgé : étude rétrospective de 17 cas en 10 ans. La Revue derhumatisme, 1991 ; 58 (6) : 485-486

[128] Bisagni-Faure A, Ravaud B, Amor R. Myélome du sujet âgé : étude rétrospective de 17 cas en 10 ans. La Revue derhumatisme, 1991 ; 58 (6) : 485-486

[129]Kyle.R.A,M.D. Multiple myeloma: Review of 869 casesMayo Clin Proc, jan 1975, vol 50: 29-40.

[130] .Epidemiology of monoclonalgammopathy in a generalHospital and a UniversityInternalMedicineDepartment. LaRevue de médecine interne. 2007 ;670-676

[131] Mseddi-Hdiji S, Haddouk S, Ben Ayed M et al. Gammapathies monoclonales enTunisie : analyse épidémiologique, immunochimique et étiologique d'une série de288 cas. Pathologie Biologie. 2005 ;53(1) :19-25 et Bauduer F, Troussard X, Delmer A.
Facteurs pronostiques du myélome multiple. Revue de la littérature. Bulletin de Cancer, 1993, 80 : 1035-1042.

[132] BURNAT P., LEBRUMANT-PAYEN C., VEST P.Le myélome à chaînes légères : diagnostic biologique.Eurobiol. 1993, 27, (208) : 361-368

[133] PASCAUD F., VERNIIER C. LAVAULT F., MAILLEFERT J. FSTRAUSS J. Myélome multiple chez sujets de plus de 80 ans, facteurs pronostiques.Sem. Hôp. Paris 1989, 65 : 2577-2581

[134] Le Goas F, Mougenot Mignon F.Complications rénales tubulo-interstitielles du myélome.La Revue du Praticien (Paris), 1993 ; 43 (3) : 307-313.

[135] HarousseauJ.L.Myélomes.La Revue du Praticien (Paris), 1995 ; 45 : 540-546.

[136] San MiguelJF, et al.Bortezomib plus melphalan and prednisone for initial treatment of multiple myeloma. N Engl J Med. *2008* ; *359*(*9*) :*906–917*

[137] Les immunoglobulines et leurs fonctions Marie-Nathalie Kolopp-Sarda MCU PH Laboratoire d'Immunologie Centre de Biologie Lyon Sud Octobre 2009

[138][140] Gammapathie Monoclonale Et Myélome Multiple : Approches Epidémiologique Et Technique. Le : 09/06/2016

[139] Comprendre le MM octobre 2005.

ملخص

شهدت العقود الأخيرة عدة دراسات أثبتت وجود مرض يدعى الميلوما المتعددة وهو احد أمراض الدم الخبيثة ويعود أصله إلي خلايا مناعية تدعي البلاسموسيت والتي تفرز الغلوبولينات المناعية السامة.

وهو متعدد الأنواع لتنوع الغلوبولينات ولا يمكن تشخيصه إلا بوجود معايير دقيقة يحددها الطبيب المعالج

وفي بحثنا هذا تطرقنا إلي وجود الميلوما المتعددة عند سلسلة من المرضى بالمستشفى الجامعي للجزائر العاصمة بني مسوس في الفترة ما بين فيفري إلى ماي 2017.

الهدف من هذا العمل هو الكشف عن الميلوما المتعددة ودراسة الخصائص الوبائية من حيث (الجنس, السن , نوع الغلوبولينات المناعية) , و الاستطلاع علي التقنيات المناعية الكيميائية منها (الهجرة الكهربائية , التثبيت المناعي) الخاصة بهذا المرض .

Abstract

In recent decades, several studies have shown the existence of a disease called MM, a malignant blood disease and the origin of its origin to immune cells called plasmocyte, which secrete toxic immune globulins

It is a multigenerational variety of globulins and can only be diagnosed with precise criteria determined by the treating physician

In this research we discussed the presence of MM in a series of patients at the University Hospital of Algiers, Beni Messous, between February and Mai 2017

The aim of this work is to detect MM and to study epidemiological characteristics in terms of sex, age, type of immunoglobulin.

Résumé

Dans des études récent il ya une maladie appelée myélome multiple c'est une maladie hématopoïétique maligne doués des cellules immunitaire nommé les plasmocytes qui est secrète des immunoglobulines maligne qui ne fonctionné pas comme des anticorps physiologique. Cette pathologie de type multiple Solon la nature des immunoglobulines sécrété (IgG, IgA, CLL, …).

Dans notre travail nous avons détecte le MM chez 6 patients par la technique électrophorèse des protéines sérique et urinaire également l'immunofixation à l'hôpital de beni messous Alger entre février et mai 2017 et aussi nous avons fait une étude rétrospective étalée sur 10 ans de janvier 2006 à décembre 2016 à l'aide des dossiers de archive de CHU pour déterminée les caractéristiques épidémiologiques en terme de sexe, l'âge, le type des immunoglobulines.