Remerciements

Mes plus sincères remerciements

Nous tenons à remercier tout d'abord ***"ALLAH "*** *pour le peu de savoir que nous avons acquis A travers ce modeste travail. Nous adressons nos très sincères remerciements, à* ***Mme. «Abes Rachida»*** *professeure a l'université de Médéa pour son encadrement pendant tout cette période et Merci pour tout les conseils qu'elle nous a prodigués.*

Et nos plus vifs remercîments s'adressent à ***professeur Guezlane Cherifa****, Merci pour les informations précieuses et ces nombreux encouragements furent très précieux pour l'accomplissement de ces travaux. Elle n'a jamais compté le temps qu'elle a accordé.*

Et nos plus vifs remercîments s'adressent à la présidente du jury ***Mme Zaghloule Nesrine*** *et au membre de jury* ***Mme Mouzaoui Fatima zahra*** *à d'avoir acceptè d'examiner et d'évaluer notre travail.*

À ***Monsieur. Bouchedoub*** *chef de service d'hématologie Merci pour les excellents conseils. Veuillez recevoir l'expression de nos profondes gratitudes.*

À ***Mme. Boucharefe*** *l'assistante de chef service nous vous remercie sincèrement nous pour votre gentillesse et vos implications dans la réalisation de notre mémoire Merci beaucoup pour les informations précieuses. Veuillez recevoir l'expression de nos profonds respects.*

Enfin, nous remercions nos familles infiniment et plus particulièrement nos parents, nos Amis et toutes ces personnes qui ont un jour nous ont toujours encouragés.

Dédicace

*En préambule à ce mémoire nous remercions «**ALLAH**» le tout puissant de nous avoir donné la patience et le courage pour mener à bien cet humble travail.*

Je dédie ce travail

*A ma famille **Heriche** et **Fethallah**, elle qui ma doté d'une éducation digne, son amour a fait de moi ce que je suis aujourd'hui :*

*particulièrement à mes chers parents « **Mohammed**» et «**Houria**» et mon fiancé ♥ **Hasni** ♥qui m'ont soutenus et m'encourager tout au long de ma vie.*

A toi mes parents, ceci est ma profonde gratitude pour ton éternelle amour, que ce rapport soit le milleur cadeau que je puisse l'offrir.

*A vous mon frere Hichame et sours sarah et Ratiba et Bouchera qui m'avez toujour soutenu et encourage durant ces années d'etude surtout ma sœur qui n'est pas née de ma mére «**Lamia** »*

*A mon amie **Iman**, qui a une grande faveur sur moi*

*A tous mes chers amis **Wafia**, **Imane** , **Hayat** , **Loubena** et tous mes college de Master II BIOLOGIE ET PATHOLOGIE CELLULAIRE*

*A mes binômes « **Nabila**» et «**Nour**» que je souhaite à elles de bonheur dans leurs vie*

Hanane





Je dédie ce travail....

A mes parents

*A mon cher père **Ahmed** : L'épaule solide, l'œil attentif compréhensif et la personne la plus digne de mon estime et de mon respect. A ma chère mère **Khadhra** : le symbole de la tendresse. Tu m'as donné la vie, l'amour et le courage pour réussir. Aucune dédicace ne saurait exprimer mes sentiments et mon éternelle gratitude.*

Que Dieu vous préserve et vous procure santé et langue vie.

A mes chers frères et sœurs

Pour leur soutien moral, et leurs sacrifices le long de ma formation. Que j'adore et à qui je souhaite beaucoup de succès dans la vie et surtout beaucoup de joie et de bonheur.

Je vous dédie ce travail et vous souhaite tout le bonheur.

A mon fiancé Sief el islam ♥

Ton aide et tes conseils m'ont permis de surmonter les moments les plus difficiles. Aucune dédicace ne saurait exprimer mon grand amour. Tu m'as toujours soutenue, comprise et réconfortée. Tu es et tu resteras toujours ma source d'inspiration.

Merci pour ta tendresse, ton attention, ta patience et tes encouragements. Merci pour tout.

Que Dieu puisse bénir notre union.

Je dédie ce travail à la famille Lichani et Brahimi

A tout mes amis

Je vous remercie pour votre soutien tout le long de ces années de travail et pour les moments passés de joie ou de tristesse toujours on a été épaulés l'un a l'autre.

*A mes chers binôme **Hanane** et **Nour** pour les moments inoubliables qu'on a passé ensemble durant la préparation de notre projet.*

*A tous mes **Enseignants** depuis ceux qui m'ont appris à écrire mon nom, en signe de vive gratitude et reconnaissance.*

Nabila



Dédicaces

Je dédie ce modeste travail à celle qui m'a donné à la vie, qui s'est sacrifié pour mon bonheur et ma réussite, qui a attendu avec patience les fruits de

sa bonne éducation et de ce dévouement

À l'être le plus cher de ma vie, ma mère ***Fatima zahra***

À mon cher père ***Kamel****, qui a été mon ombre durant toutes les années*

des études .qui a veillé à me donner l'aide,

a m'encourager et a me protéger,

qui s'est changé la nuit en jour pour m'assurer

les bonnes conditions,

Que Dieu les gardes et les protèges.

À mon adorable sœur ***Nesrine*** *et mon frère* ***Younes***

*À toute ma famille et mes très chers amis :****selma , nassima , lamia ,wafia***

A mes binômes « ***Nabila****» et «****Hanane****»*

À tous ceux qui m'aiment

À tous ceux que j'aime ♥

je dédie ce travail

Nour el Houda



Table des matiére

Remerciements

Dedicace

Table des matières

Liste des abreviation

Index des illustrations

Index des tableau

Résumé

Introduction : 1

Revue bibliographique

Chapitre I : Les immunoglobulines

1. Anatomie de la moelle osseuse 4

2. les immunoglobulines..... 5

2.1 Définition 5

2.2 Structure des Ig..... 5

2.3 Fonction..... 7

2.4 Classification des immunoglobulines..... 7

Chapitre II : Les gammapathie monoclonale

1 Définition 9

2. Les techniques de révélation 9

2.1 L'électrophorèse des protéines..... 9

2.1.1. Electrophorèse des protéines sériques..... 10

2.1.2. Electrophorèse des protéines urinaires..... 11

2.2. L'immunofixation 11

3. Classification des gammapathie monoclonale..... 13

4 Immunoglobuline monoclonale 14

4.1 Définition 14

4.2. Les type des immunoglobulines monoclonales 15

Chapitre III : Le Myélome multiple

1. Historique et définition du myélome multiple 17

2. Etiologie 18

3 Epidémiologie 18

4. Physiopathogénie 19

4.1. Origine de la cellule tumorale myélomateuse / Genèse, croissance et survie du plasmocyte 19

4.2. Oncogenèse 19

4.2.1. Les anomalies cytogénétiques du MM 19

4.2.1.1. Le premier évènement oncogénique 20

4.2.1.2. Le deuxième évènement oncogénique 20

5. Angiogénèse 21

6. Diagnostic 21

6.1. Circonstances de découverte 21

6.2. Eléments du diagnostic 22

6.3- Bilan initial d'un myélome multiple au diagnostic 25

7. les signe du MM 26

7.1. Les signes cliniques 26

7.2. Signe biologique 27

8. Les formes du MM 31

8.1. Formes immunologiques 31

8.2. Formes particulières 31

9. Pronostic 33

9.1. Classification de Salmon & Durie (SD) 33

9.2. International Staging System (ISS) 33

9.3. Revised-International Staging System (R-ISS) 33

10. Traitement 34

10.1. Le traitement actuel du MM 34

10.2 . Traitement symptomatique 34

Partie pratique

Chapitre I : Matériels et méthodes

1. Présentation de l'étude 37

2.L'objectif de l'étude 37

3. méthodes 37

3.1. Dosage des protéines sérique 37

3.2 Révélation des composants monoclonaux 38

3.2.1. La technique immunochimique 39

A-L'électrophorèse des protéines sérique 39

B- Immunotypage 41

3.3. Le myélogramme 43

3.3.1. La technique du prélèvement et préparation du frottis 44

3.3.2. Etalement 44

3.3.3. Coloration par le May-Grunwald Giemsa (MGG) 45

Chapitre II : Résultats

1. Répartition des patients selon les caractéristiques épidémiologiques……..47

1.1. Répartition des patients selon l'âge 47

1.2 Répartition des patients selon le sexe 48

1.3 Répartition des patients selon l'origine géographique 49

1.4 Répartition des patients (n=100) selon le délai de diagnostic 49

2. Répartition des patients selon les caractéristiques cliniques 50

3 Répartition des patients selon les paramètres sériques 51

3.1 Résultats du dosage de l'hémoglobine 51

3.2 Résultats du dosage de la créatininémie 52

3.3 Résultats du dosage de la calcémie 53

3.4 Résultats de l'exploration de la vitesse de sédimentation 54
3.5 Résultats du dosage de la CRP 55
4. Caractéristiques immunologiques 56
4.1 Résultats de l'exploration de la béta2-microglobuline 56
4.2 Résultats de l'électrophorèse des protéines sériques 57
4.2.1 Résultats du dosage de la protidémie 57
4.2.2 Résultats du taux d'albumine sérique 58
4.2.3 Résultats de l'immunotypage 59
4.2.4 Répartition des patients selon la zone de migration du composant monoclonal 60
4.2.5 Répartition des composants monoclonaux selon le type de la chaine légère 61
4.2.6 Répartition des patients selon la concentration du composant monoclonal 62
5. Classement des patients 63
5.1 Classement selon les critères de Salmon Durie 63
5.2 Classement selon le score ISS 64
5.3 Classement selon le score R-ISS 65
6- Comparaison de MM IgG/ IgA 66
Chapitre III : Discussions
1. Comparaison des paramètres épidémiologiques 68
1.1. L'âge 68
1.2. Le sexe 69
1.3 L'origine 69
2- comparaison des paramètres sériques 70
2.1. L'hémoglobine 70
2.2. Créatininémie 70
2.3. La calcémie 71
2.4. La vitesse de sédimentation 72
2.5. Taux sérique de CRP 74

3. Comparaison des paramètres immunologiques 74

3.1. Taux sérique de β2 µglobuline sur la survie 74

4. comparaison des résultats d'EPP 76

4.1. Protidémie 76

4.2. L'albuminémie 77

4.3. L'immunotypage 78

4.4. La zone de migration des CM 78

4.5. L'hypogammaglobulinémie 79

5. Comparaison des classifications pronostic 79

5.1 Score ISS 79

5.2 Score R-ISS 80

6. comparaison des MM IgA versus IgG 80

Conclusion générale

Référence bibliographiques

Annexes

Liste des abréviations

- **Ac :** Anticorps.
- **ADAM23 :** a disintegrin and metalloproteinasedomain 23.
- **ADAMTS9:** A Disintegrin and MetalloproteinasewithThrombospondin motif 9.
- **Ag :** Antigène.
- **AH :** Amylose à chaines lourdes d'ig.
- **AL :** Amylose à chaines légères d'Ig.
- **Ang1 :** angiopoietin-1.
- **ATE :** Accidents thromboemboliques.
- **β2M :** β2-microglobuline.
- **BOM :** Biopsie ostéo-médullaire.
- **CGR :** concentrés de globules rouges.
- **CHU :** Centre hospitalo-universitaire.
- **CLL :** Chaines légères.
- **CM :** Composant monoclonal.
- **CMF :** La cytométrie en flux.
- **CMV :** Cytomégalovirus.
- **CRP :** C-réactive protéine.
- **CT :** computerizedtomography.
- **DMO :** densité minérale osseuse.
- **EBV :** Epstein-Barr Virus.
- **EPP :** Electrophorèse des protéines plasmatiques.
- **EPS :** Electrophorèse des protéines sérique.
- **EPU :** Electrophorèse des protéines urinaire.
- **ESAs :** les agents stimulateurs de lérythropoïèse.
- **FC :** Fragment Cristallisable.
- **FGF-2 :** fibroblastgrowth factor-2.
- **FGF9 :** Fibroblastgrowthfactors 9.
- **FISH :** hybridation in situ en fluorescence.
- **FNS :** Formule et numeration sanguine.
- **FS :** frottis sanguin.

- **GM :** gammapathie monoclonale.
- **H :** Chaîne lourde.
- **Hb :** hémoglobine.
- **HBPM :** Héparine à bas poids moléculaire.
- **HEV :** High EndothelialVenule.
- **HGF :** HepatocyteGrowth Factor.
- **HLA :** Human leucocyte antigen.
- **IFM :** Intergroupe Français du Myélome.
- **IFX :** immunofixation.
- **IGF-1 :** insulin-likegrowth factor -1.
- **Ig :** immunoglobuline.
- **IL :** Interleukine.
- **IMiDs :** Immunomodulatory imide drugs.
- **IMWG :** International Myeloma Working Group.
- **IR :** insuffisance rénale.
- **IRM :** imagerie en résonnance magnérénale.
- **ISS :** International Staging System.
- **kDa :** kilodalton.
- **L :** Chaîne légère.
- **LAP :** Leucémie à plasmocytes.
- **LB :** Lymphocyte B.
- **LDH :** lactate déshydrogénase.
- **LIMS :** Laboratory Information Management System.
- **MCP-1 :** Monocyte chemoattractant protein-1.
- **MGG :** May-Grunwald Giemsa.
- **MGUS :** monoclonal gammapathy of undetrmined significance.
- **MM :** myélome multiple.
- **MMND :** myélome multiple non diagnostiquée
- **MMP :** Matrix metalloproteases.
- **Nb** : neuropathie périphérique
- **OMS :** organisation mondiale de santé.
- **OPN :** Osteopontin.
- **PET :** Positron emissiontomography

- **POEMS :** Polyneuropathy + Organomégaly + Endocrinopathy + Monoclonal Protein + Skin changes.
- **PTEN :** Phosphatase and tensinhomolog.
- **PTH :** parathormone.
- PTH rp : parathyroid hormone-related protein.
- **R-ISS :** Revised-International Staging System.
- **Rb :** retinoblastoma.
- **RC :** Réponse Complète.
- **rFLC :** ratio of free light chain.
- **SD :** Salmon & Durie.
- **SDF-1 :** stromalcell- derived factor 1.
- **SG :** la survie globale.
- **SMM :** smoldering myeloma multiple.
- **SNC :** Système nerveux central.
- **SNP :** système nerveux périphérique.
- **SSP :** La survie sans progression.
- **SWOG :** SouthwestOncology Group.
- **TP :** Taux de protides.
- **USA :** United States of America.
- **VEGF :** Vascularendothelialgrowth factor.
- **VIH :** virus de l'immunodéficience humaine.
- **VS :** La vitesse de sédimentation.
- **WBLD :** Whole-Body Low-Dose.

Index des Illustrations

Figure 1 : Localisation de la moelle au niveau de l'os..... **5**

Figure 2 : Structure des immunoglobulines. **6**

Figure 3 : Profil éléctrophoritique normal et les principales Protéines des différentes fractions..... **9**

Figure 4 : Représentation d'un profil normal d'électrophorèse des protéines sériques. **10**

Figure 5 : Représentation d'un profil anormal d'électrophorèse des protéines sériques **11**

Figure 6 : Immunoglobuline monoclonale de type IgG Lambda. **12**

Figure 7 : Immunoglobuline monoclonale de type IgA Kappa **12**

Figure 8 : Structure d'une immunoglobuline monoclonale. **14**

Figure 9 : Aspect des cellules myélomateuse **17**

Figure 10 : Myélogramme montant un envahissement plasmocytaire anormal **22**

Figure 11 : Myélogramme montant un envahissement plasmocytaire anormal **22**

Figure 12 : Schéma d'une biopsie ostéomédullaire. **23**

Figure 13 : Electrophorèse des protéines sériques d'un sujet sain et d'un sujet atteint d'un myélome multiple. **23**

Figure 14 : Immunofixation des protéines sériques chez un patient montrant l'existence d'une immunoglobuline monoclonale de type IgG κ **24**

Figure 15 : Le principe de la centrifugation..... **38**

Figure 16 : configuration des résultats..... **40**

Figure 17 : Le principe de l'électrophorèse capillaire **41**

Figure 18 : Tracé électrophorétique anormal..... **41**

Figure 19 : Résultat de l'immunotypage par immunosoustraction sur le Capillarys révélant un CM IgG λ **43**

Figure 20 : Etalement..... **44**

Figure 21 : Observation microscopique d'un frottis médullaire montre des plasmocytes binucléés **45**

Figure 22 : Répartition des patients (n=100) selon l'âge. **47**

Figure 23 : Répartition des patients (n=100) selon le sexe **48**

Figure 24 : Répartition des patients (n=100) selon l'origine…… ……**49**

Figure 25 : Répartition des patients selon le motif de consultation **50**

Figure 26 : Répartition des patients selon résultats du dosage de l'hémoglobine. **51**

Figure 27 : Répartition des patients selon les résultats du dosage de la créatininémie..... **52**

Figure 28 : Répartition des patents (n=95) selon les résultats de dosage de la calcémie.. **53**

Figure 29 : Répartition des patients selon les résultats de l'exploration de la VS **54**

Figure 30 : Répartition des patients selon les résultats d'exploration de CRP **……..…. 55**

Figure 31 : Répartition des patients selon le dosage de la β2-microglobuline. **56**

Figure 32 : Répartition des patients selon les résultats du dosage des protides sériques.. **57**

Figure 33 : Répartition des patients selon le dosage de l'albumine..... **58**

Figure 34 : Répartition des patients selon les résultats de l'immunotypage……..**59**

Figure 35 : Répartition des patients selon la zone de migration du composant monoclonal **60**

Figure 36 : Répartition des composants monoclonaux selon le type de chaine légère..... **61**

Figure 37 : Répartition des patients selon la concentration du composant monoclonal.. **62**

Figure 38 : Classement des patients selon Salmon et Durie **63**

Figure 39 : Classement des patients selon le score ISS**…….....64**

Figure 40 : Classement des patients selon le score R-ISS **65**

Index des tableau

Tableau 1 : Classification des gammapathie monoclonale. **13**

Tableau 2 : Les types d'Immunoglobulines monoclonales **15**

Tableau 3 : Les signes cliniques. **26**

Tableau 4 : Répartition des patients (n=100) selon l'âge. **47**

Tableau 5 : Répartition des patients (n=100) selon le sexe. **48**

Tableau 6 : Répartition des patients selon le délai de diagnostic. **49**

Tableau 7 : Répartition des patients selon le motif de consultation **50**

Tableau 8 : Répartition des patients selon le taux d'hémoglobine **51**

Tableau 9 : Répartition des patients selon les résultats du dosage de la créatininémie. **52**

Tableau 10 : Répartition des patients selon les résultats de dosage de la calcémie. **53**

Tableau 11 : Répartition des patients (n=81) selon le résultat de l'exploration de la vitesse de sédimentation à la première heure. **54**

Tableau 12 : Répartition des patients (n=90) selon le résultat de l'exploration de la protéine C réactif. **55**

Tableau 13 : Répartition des patients selon les résultats de dosage de la β2-microglobuline **56**

Tableau 14 : Répartition des patients (n=93) selon les résultats du dosage des protides sériques **57**

Tableau 15 : Répartition des patients (n=98) selon les résultats du dosage de l'albumine sérique. **58**

Tableau 16 : Répartition des patients (n=98) selon les résultats de l'immunotypage. **59**

Tableau 17 : Répartition des patients (n=99) selon la zone de migration du CM **60**

Tableau 18 : Répartition des composants monoclonaux selon le type de chaine légère. **61**

Tableau 19 : Répartition des patients (n=99) selon la concentration du composant monoclonal. **62**

Tableau 20 : Classement des patients (n=100) selon Salmon et Durie. **63**

Tableau 21 : Classement des patients (n=92) selon le score ISS. **64**

Tableau 22 : Classement des patients selon le score R-ISS **65**

Tableau 23 : Comparaison de MM IgG/ IgA **66**

Tableau 24 : Les résultats de différentes séries concernant l'âge. **68**

Tableau 25 : Les résultats de différentes séries concernant le sexe..... **69**

Tableau 26 : Variations de la vitesse de sédimentation à la première heure selon les auteurs. **72**

Tableau 27 : Variations de la calcémie au cours du MM selon les auteurs..... **71**

Tableau 28 : Variations de la vitesse de sédimentation à la première heure selon les auteurs **72**

Tableau 29 : Variations de la calcémie au cours du MM selon les auteurs..... **71**

Tableau 30 : Variations de β2 µglobuline selon les études **75**

Tableau 31 : Variations de la protidémie selon les études **76**

Tableau 32 : Fréquences de l'hypoalbuminémie selon les auteurs **77**

Tableau 33 : Fréquences des différents types d'immunoglobulines monoclonales selon les auteurs..... **78**

Tableau 34 : Etude comparative des zones de migration du CM par rapport aux différentes séries **78**

Tableau 35 : Comparaison de score ISS selon les études..... **79**

Tableau 36 : comparaison de score R-ISS selon les études..... **80**

Résumé

Ce travail concerne 100 cas de myélomes multiples diagnostiqués durant l'année 2020.L'étude est réaliséeau service d'hématologie et oncologie de l'Hôpital Militaire Régional Universitaire FRANTZ FANON et le laboratoire d'immunologie de l'Hôpital BENBOULAID de Blida. L'objectif est d'étudier quelques paramètres sériques et immunologiques considérés comme marqueurs du MM. Joint à ce travail expérimental une étude rétrospective est réalisée afin d'identifier les facteurs associés à cette pathologie.

Le diagnostic était orienté par l'association des signes cliniques, radiologiques et confirmé par les bilans biologiques.L'étude indique quel'âge moyen despersonnes atteintes est de 65 avec des extrêmes d'âge de 36 et 90 avec un sexe ratio F/M de 1, les atteintes osseuses ont révélés la maladie chez 98% des patients, Sur le plan biologique, 78% des patients présentaient une anémie, une hypercalcémie supérieure à 120 mg/l a été notée dans 4% des cas. L'insuffisance rénale était une complication fréquente atteignant 9% des cas.

Le diagnostic a été principalement posépar l'électrophorèse des protéines sériques, un pic monoclonal a été noté chez 73 patients dont l'immunoglobuline prédominante est d'iso typeIgG kappa, selon la classification de Salmon et Durie, 74% des patients sont classés au stade III.

En conclusion, cette étude nous a permis de démontrer que les signes cliniques et/ou biologiques du myélome ne sont pas spécifiques de ce cancer et ne permettent donc pas à eux seuls le diagnostic d'un myélome. De ce fait, différents examens sont réalisés pour confirmer non seulement la présence d'un myélome mais aussi de déterminer son degré d'évolution et ses caractéristiques.

Mots clés : Myélome Multiple, épidémiologique, hémopathie, plasmocyte, immunoglobuline monoclonale.

Abstract

This work concerns 100 cases of multiple myeloma diagnosed during the year 2020.The study is carried out at hematology and oncology department of the Regional Military University Hospital FRANTZ FANON and the immunology laboratory of the BEN BOULAID Hospital of Blida. The objective is to study some serum and immunological parameters considered as markers of MM. In addition to this experimental work, a retrospective study is conducted to identify the factors associated with this pathology.

The diagnosis was based on the combination of clinical, radiological and biological signs. The study indicates that the average age of the affected individuals is 65 with extremes of age of 36 and 90 with an F/M sex ratio 1, bone disorders revealed disease in 98% of the patients, Renal impairment was a common complication in 9% of cases.The diagnosis was also based on serum protein electrophoresis; where a monoclonal peak was noted in 73 patients with the predominant immunoglobulin of IgG kappa, according to the Salmon and Durie classification, 74% of the patients were classified as Stage III.

In conclusion, this study has shown that the clinical and/or biological signs of myeloma are not specific to this cancer; therefore do not, on their own, allow the diagnosis of myeloma. As a result, various tests are conducted to confirm not only the presence of a myeloma but also its degree of evolution and characteristics.

Keywords: Multiple myeloma, epidemiological, hemopathy, plasmocyte, monoclonal immunoglobulin.

الملخص

يتعلق هذا العمل بـ 100 حالة من المايلوما المتعددة التي تم تشخيصها خلال عام 2020 ، ويتم إجراء الدراسة في قسم أمراض الدم والأورام في المستشفى الجامعي العسكري الإقليمي فرانتس فانون ومختبر المناعة في مستشفى بن بولايد في البليدة. الهدف هو دراسة بعض المتغيرات المصلية والمناعية التي تعتبر من علامات .MM بالإضافة إلى هذا العمل التجريبي، أجريت دراسة بأثر رجعي لتحديد العوامل المرتبطة بهذا المرض.

اعتمد التشخيص على مجموعة من العلامات السريرية والإشعاعية والبيولوجية. تشير الدراسة إلى أن متوسط عمر الأفراد المصابين هو 65 عامًا مع أقصى حد من 36 و 90 عامًا مع نسبة الجنس1 F / M ، وأظهرت اضطرابات العظام المرض في 98٪ من المرضى ، وكان ضعف الكلى من المضاعفات الشائعة في 9٪. استند التشخيص أيضًا إلى الفصل الكهربي لبروتين المصل. حيث لوحظ وجود ذروة أحادية النسيلة في 73 مريضًا يعانون من الغلوبولين المناعي السائد لـ IgG kappa ، وفقًا لتصنيف السلمون والدوري ، تم تصنيف 74 ٪ من المرضى على أنهم المرحلة الثالثة.

في الختام ، أظهرت هذه الدراسة أن العلامات السريرية و / أو البيولوجية للورم النخاعي ليست خاصة بهذا السرطان ؛ لذلك لا تسمح ، بمفردها ، بتشخيص الورم النقوي. نتيجة لذلك ، يتم إجراء اختبارات مختلفة لتأكيد ليس فقط وجود الورم النقوي ولكن أيضًا درجة تطوره وخصائصه.

الكلمات المفتاحية: المايلوما المتعددة ، الوبائية ، اعتلال الدم ، البلازما ، الغلوبولين المناعي وحيدة النسيلة.

Revue bibliographique

Introduction

Introduction

Le myélome multiple (MM) ou Maladie de Kahler est une gammapathie maligne caractérisée par une prolifération clonale de plasmocytes tumoraux dans la moelle osseuse **(Leleu et al ; 2006).** Souvent avec sécrétion d'une immunoglobuline monoclonale complète ou incomplète dans le sérum et/ou dans l'urine.

Cette prolifération clonale est souvent responsable de complications telles qu'une insuffisance rénale, ou encore de douleurs osseuses pouvant aller jusqu'à des fractures. Des formes asymptomatiques peuvent exister. Le diagnostic est basé sur l'interprétation de caractéristiques cliniques, radiologiques et biologiques.

Le MM représente 1 à 2% de l'ensemble des cancers **(Emile C ; 2015);** 80 % des gammapathies monoclonales malignes et environ 10 % des cancers hématologiques, ce qui le situe au deuxième rang par ordre de fréquence après les lymphomes **(IMF ; 2008/2009)**. L'âge médian au diagnostic est de 70 ans chez les hommes et les femmes. Le myélome multiple peut également toucher des sujets plus jeunes puisque 2,8 % des cas sont diagnostiqués avant 40 ans **(NCA ; 2010).** Certains patients sont pris en charge suite à l'apparition d'un signe évocateur d'un myélome multiple, pour d'autres, la découverte de la maladie est fortuite, à l'occasion d'un bilan de routine. .Toutefois, le myélome multiple (MM) reste une pathologie incurable dont la présentation et l'évolution peuvent être extrêmement différente d'un patient à l'autre.

Les conséquences du MM sont graves car malgré une approche 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 **(Aurore et al ; 2017).**

Nous rapportons dans ce travail une étude descriptive de 100 cas de myélome multiple explorés au sein du service hématologie du centre hospitalo-universitaire de Blida durant l'année 2020.

Notre mémoire comporte une partie théorique décrivant la physiopathologie du MM. Une partie pratique décrivant les deux techniques utilisées au laboratoire pour mettre en évidence la gammapathie, le type monoclonal ainsi que les paramètres sériques à doser.

Une dernière partie qui regroupe les résultats de notre étude accompagnée d'une discussion.

Chapitre I
Les immunoglobulines

1. Anatomie de la moelle osseuse

La moelle osseuse est un tissu hématopoïétique semi-liquide d'origine mésenchymateuse développé dans les ébauches osseuses ; ce tissu est responsable de la production de tous les éléments figurés du le sang (globules rouges, globules blancs et plaquettes). **(Wainsten ; 2009).**

On distingue la moelle rouge, la moelle jaune et la moelle grise. A l'état frais, on retrouve la moelle rouge et la moelle jaune.

La moelle rouge : Tissu conjonctif se trouve dans tous les os du fœtus et de l'enfant et dans les os spongieux de l'adulte ; elle joue un rôle hématopoïétique et immunologique capital, où se forment tous les composants sanguins (hématies, polynucléaire et plaquettes). Les cellules cancéreuses en circulation dans le sang, trouvent dans la moelle rouge un bon milieu de culture des métastases qui ce développent souvent aux extrémités des os long ou/et dans les vertèbres. **(Guay M ; 2005)**

La moelle jaune (adipeuse): elle provient de la transformation de la moelle rouge dont la croissance est achevée, elle est formée presque exclusivement de grosses cellules adipeuses. Sa principale fonction est celle d'une réserve de lipides (on la trouve dans le canal médullaire). La moelle jaune garde la possibilité de se retransformer en moelle rouge ce qui se produit au cas de leucémie ou chez les personnes vivant à très haute altitude. **(Guay M ; 2005)**

La moelle grise (fibreuse): On la trouve chez les personnes très âgées, au tissu hématopoïétique et le tissu adipeux peut se transformer secondairement en tissu conjonctif de type fibreux. **(Guay M ; 2005)**

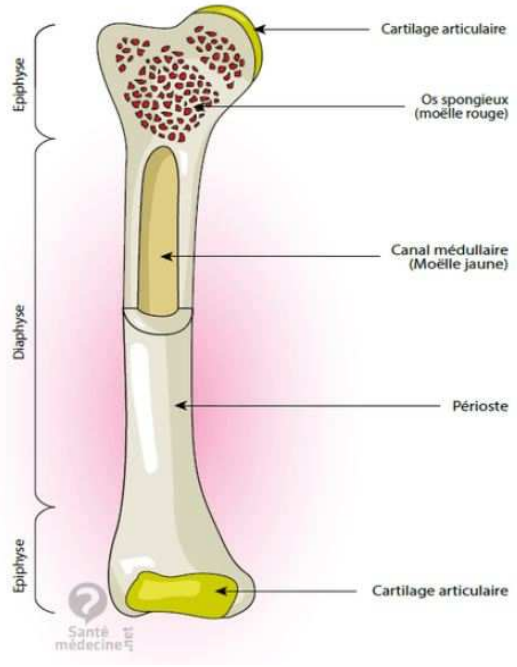


Figure 1 : Localisation de la moelle au niveau de l'os. **(Richarde et al ; 2010)**

2. les immunoglobulines

2.1 Définition

Les immunoglobulines (Ig) : appelées aussi anticorps; sont des protéines exprimées à la surface des cellules B matures et produites et sécrétées dans le sang par les plasmocytes **(Burmester GR, pezzuto A ; 2000).** Elles sont représentées sous 5 classes: IgA, IgG, IgM, IgE, IgD. **(Roitt I ; 2002)**

2.2 Structure des Ig

La molécule d'immunoglobuline a une forme en Y. Elle est constituée de trois segments de taille égale reliés par une zone de jonction flexible. Toutes les immunoglobulines ont une structure de base identique. Elles sont formées de deux paires de chaînes lourdes et légères reliées par des ponts disulfures. A l'intérieur de cette famille, on distingue cinq classes d'immunoglobulines : IgM, IgD, IgG, IgA et IgE qui peuvent être distinguées biochimiquement et fonctionnellement. **(Weill B)**

Les immunoglobulines G sont des molécules multicatenaires symétriques. Leur masse moléculaire est d'environ 150 KD. Elles sont formées de quatre chaînes polypeptidiques homologues 2 à 2. La première, d'environ 50 KD, est appelée chaîne lourde (H). La seconde, de 25 KD, chaîne légère (L). Dans une molécule d'immunoglobuline G, les deux types de chaînes sont représentés dans un rapport équimolaire, ce qui fait que la molécule d'immunoglobuline est constituée de deux chaînes lourdes et de deux chaînes légères. **(Weill B)**

2.2.1 Chaînes lourdes

Il existe cinq types de chaînes lourdes, désignées par les lettres grecques g,a,m,d,e qui définissent les cinq classes d'immunoglobulines, respectivement IgG, IgA, IgM, IgD, et IgE. Certaines classes d'immunoglobulines étant elles-mêmes divisées en sous classes comme pour les IgG et les IgA. C'est la région C terminale de chaque chaîne lourde qui conditionne l'activité fonctionnelle de l'anticorps. **(Weill B)**

2.2.2 Chaînes légères

Il existe deux types de chaînes légères, appelées k et l (kappa et lambda). Chaque type de chaîne légère peut se combiner avec n'importe quel type de chaîne lourde. **(Weill B)**

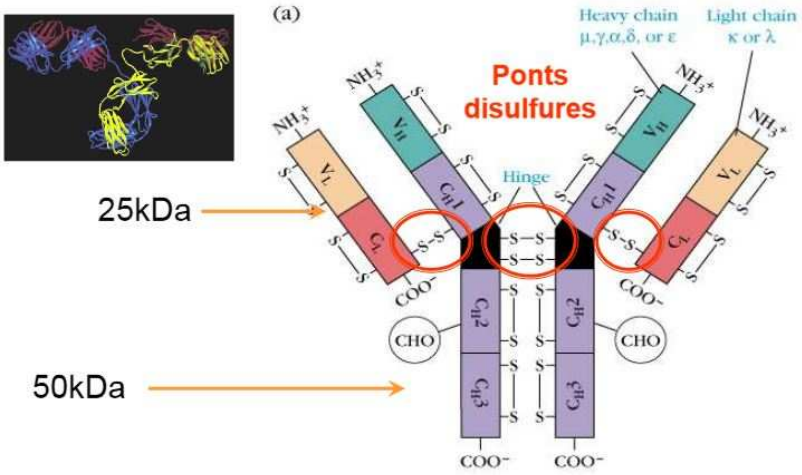


Figure 2 : Structure des immunoglobulines. **(Marie-Nathalie Kolopp-Sarda ; 2009)**

2.3 Fonction

Les Ig sont caractérisées par une dualité tant structurale que fonctionnelle :
La dualité structurale est liée à l'existence de parties constantes et de parties variables sur chaines lourdes et légères. La dualité fonctionnelle est représentée par :
-La fonction de reconnaissance de l'Ag qui est localisée au niveau du fragment Fab qui est commune à toutes les Ig.
-Les fonctions effectrices dont le support est le fragment FC et qui varient selon la classe d'Ig. **(Alliouch-Kerboua A ; 2019-2020)**

2.4 Classification des immunoglobulines

Plus de 10^8 les variétés d'anticorps pouvant être synthétisées en réponse aux nombreuses stimulations antigénique que subi chaque individu. Classée selon la nomenclature internationale reconnue par l'OMS en 5 classes grâce aux différentes méthodes d'exploration des protéines plasmatiques : IgG, IgA, IgM, IgD, et IgE. **(Bouab H ; 2018)** (Annexes 1)

Chapitre II
Gammapathie monoclonale

1. Définition

Une gammapathie monoclonale est caractérisée par la présence d'une immunoglobuline monoclonale dans le sérum et ou dans les urines. **(Pham BN ; 2003)**

Ces immunoglobulines ont tendance à augmenter en fréquence avec l'âge et sont souvent asymptomatiques. **(Glavey S ; 2016)**

Elle est mise en évidence à l'électrophorèse des protéines sériques et/ou urinaires sous forme d'un "pic monoclonal ": pic élevé, pointu à base étroite, migrant le plus souvent en position gamma rarement en position alpha ou bêta. **(Smaili F ; 2011)**

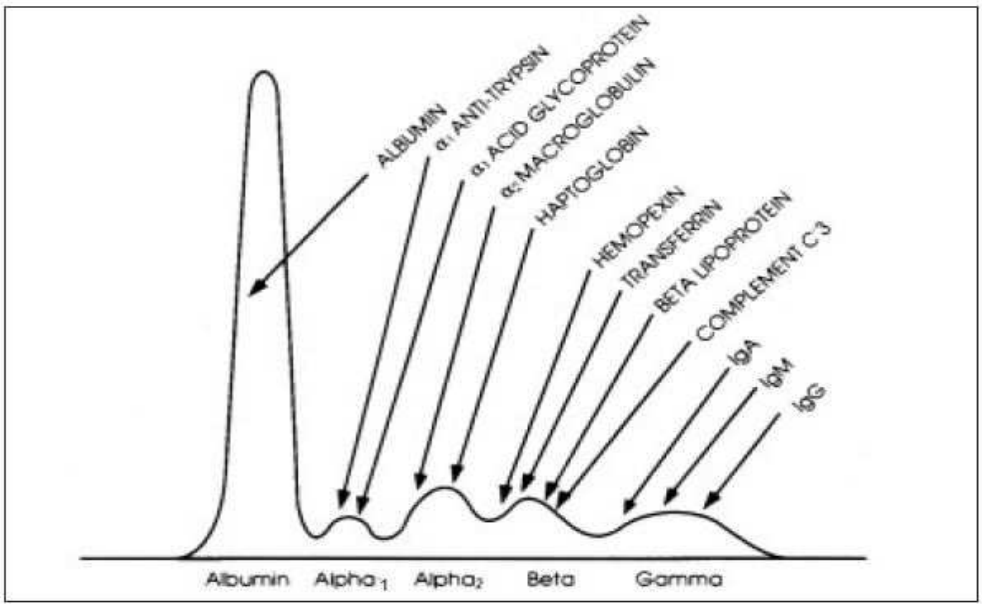


Figure 3 : Profil éléctrophoritique normal et les principales Protéines des différentes fractions. **(Pham BN ; 2003)**

2. Les techniques de révélation

La détection du composant monoclonal se fait par la technique d'électrophorèse des protéines sérique (EPS), et l'identification de sa nature par immunofixation (IFX). **(Sebia ; 2011).**

2.1 L'électrophorèse des protéines

L'électrophorèse des protéines est une technique qui consiste à séparer les différentes classes de protéines du sérum. Cela aboutit à la séparation des constituants protéiques sous l'action

d'un champ électrique par migration sur un support spécifique. La distance de migration est donc dépendante de la taille des particules, de leur charge ionique et des caractéristiques du support. **(Lefebvre ; 2013)**

2.1.1. Electrophorèse des protéines sériques

C'est une technique de séparation des protéines sériques en cinq ou six fractions « Albumine, Alpha-1, Alpha-2, Bêta (qui pourra être séparée en Bêta-1 et Bêta-2) et Gamma » selon la méthode de L'EPS utilisée par le laboratoire capillaire ou sur gel.

Les immunoglobulines normales (polyclonales) présentes dans le sérum diffèrent légèrement les unes des autres dans leur structure et leur charge électrique. Par conséquent, après l'électrophorèse, elles forment une large zone diffuse et symétrique sans aucune déformation visible (Figure. 4). **(Sebia ; 2011)**

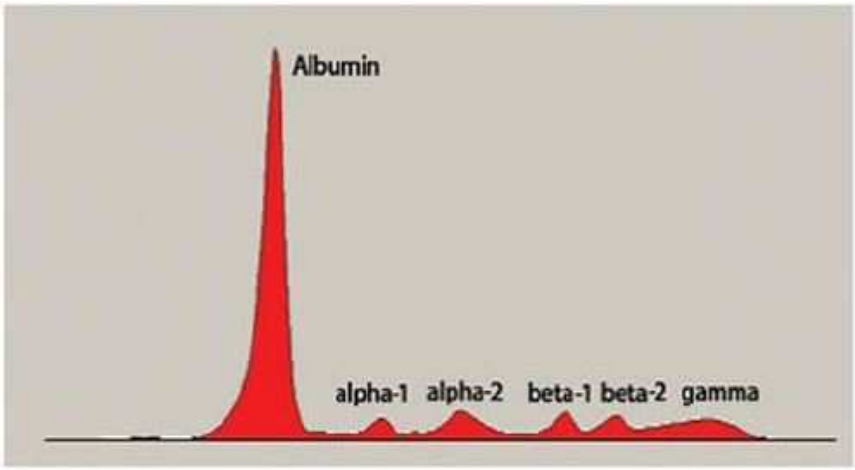


Figure 4 : Représentation d'un profil normal d'électrophorèse des protéines sériques. **(Sebia ; 2011)**

Par contre, les protéines monoclonales « sont produites par un seul clone de plasmocytes », Elles sont identiques entres elles et possèdent exactement la même charge électrique. C'est pour cette raison qu'elles migrent en formant un pic sur le tracé d'électrophorèse. La découverte d'une gammapathie monoclonale se fait à l'aide d'une électrophorèse des protéines plasmatiques (EPP). Cet examen permet la détection des GM sous la forme d'une bande étroite migrant habituellement dans la région des gammaglobulines, parfois dans la région des béta-globulines (Figure 5), ou exceptionnellement dans celle des α2-globulines. **(Lefebvre ; 2013)**

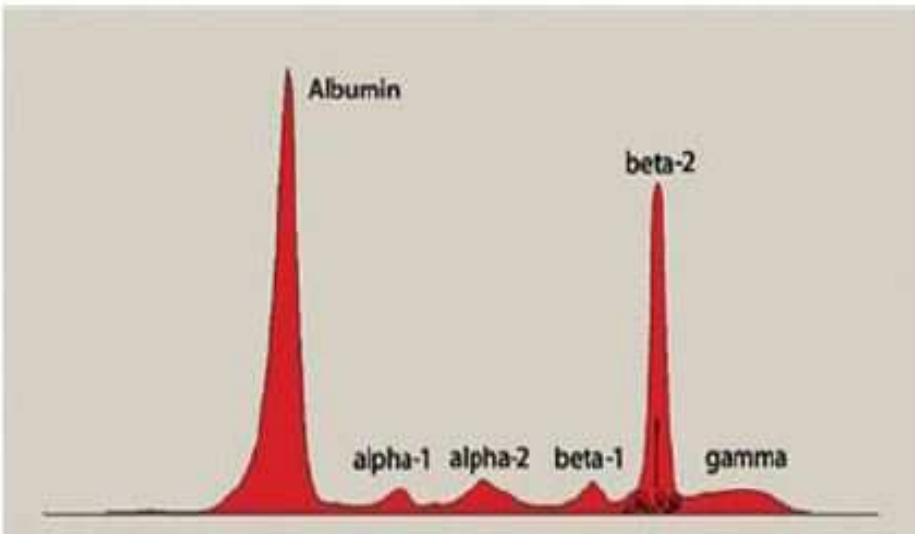


Figure 5 : Représentation d'un profil anormal d'électrophorès des protéines sériques**.**

(Sebia ; 2011)

Dans certaines formes spécifiques du myélome multiple, comme le myélome à chaines légères, le pic n'existe pas sur l'EPS. La seule anomalie sérique pouvant être détectée est une hypogammaglobulinémie sévère. **(Facon T ; 2003)**

2.1.2. Electrophorèse des protéines urinaires

L'électrophorèse des protéines urinaire (EPU) est utilisée dans le but de rechercher une protéine de Bence Jones et de suivre sa concentration dans le temps. Elles seront visibles sous forme d'un pic étroit, le plus souvent dans la zone Gamma ou Bêta. Cette technique permet également l'évaluation des lésions rénales qui représentent une complication fréquente du myélome multiple **(IMF ; 2011)**

2.2. L'immunofixation

Lorsqu'un pic étroit est détecté sur le tracé de l'électrophorèse des protéines, la présence d'une protéine monoclonale est suspectée. Il est alors nécessaire de confirmer sa présence et de déterminer la nature en identifiant le type de chaînes lourdes et légères qui la composent. La connaissance du type de la protéine-M est importante pour poser un diagnostic et assurer le suivi du patient. **(Sebia ; 2011).**

L'immunofixation ne permet cependant pas la quantification du composant monoclonal.
Par conséquent, les deux techniques sont complémentaires et sont utilisées en même temps que l'électrophorèse pour détecter et quantifier une protéine monoclonale et IFX pour la typer. **(IMF ; 2011)**

L'immunofixation est la technique la plus utilisée par les laboratoires pour la recherche d'immunoglobuline monoclonale. **(Alper CA ; 1996)**

IFX est une technique complémentaire de l'électrophorèse. Mais plus sensibles. Elle peut détecter de faibles bandes monoclonales qui ne sont pas visibles à l'électrophorèse**.** Elle est effectuée à l'aide des antisérums mono spécifiques permettant l'identification des bandes monoclonales dépistées par électrophorèse. **(Sebia ; 2011)**

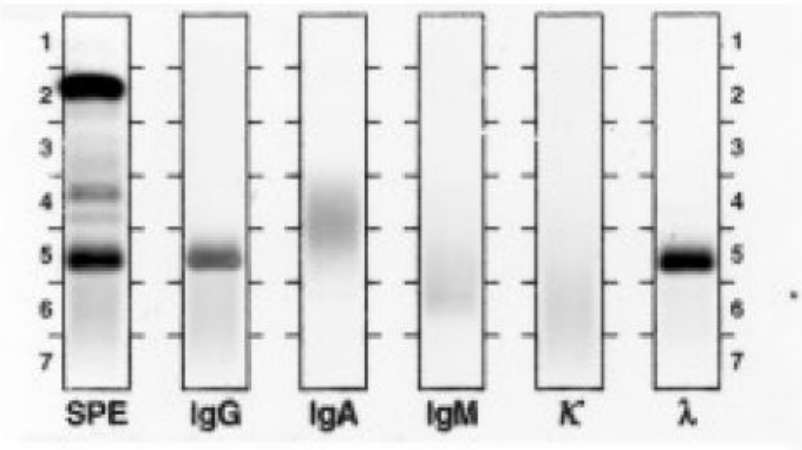


Figure 6 : Immunoglobuline monoclonale de type IgG Lambda. **(Pham BN ; 2003)**

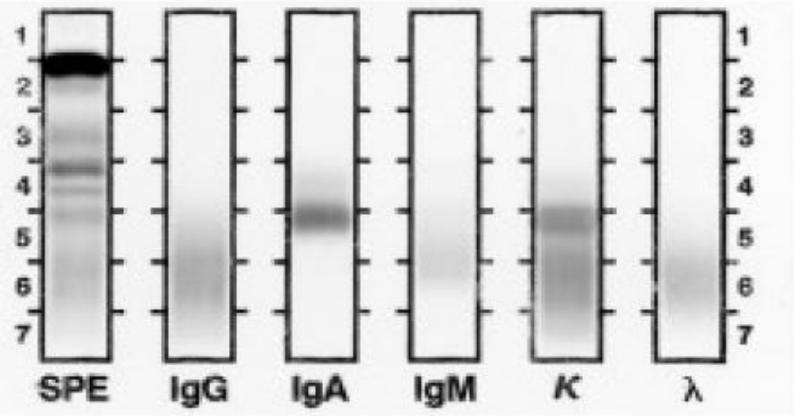


Figure 7 : Immunoglobuline monoclonale de type IgA Kappa. **(Pham BN ; 2003)**

3. Classification des gammapathie monoclonale

Tableau 1 : Classification des gammapathie monoclonale.

Classification des GM	Définition	Références
MGUS	Est définie par : - la présence d'une immunoglobuline monoclonale (M-protéine ou pic monoclonal) dans le sérum avec un taux maximal de 30 g/l. - une infiltration médullaire par des plasmocytes ne dépassant pas les 10%. - l'absence de lésions osseuses, d'anémie, d'hypercalcémie ou d'insuffisance rénale attribuée à la présence de la gammapathie.	**(Caers J ; 2014)**
GM Bénigne	C'est une Ig monoclonale isolée observée en l'absence d'une hémopathie lympho-plasmocytaire. Elles s'observent essentiellement chez les sujets âgés et leur fréquence augmente avec l'âge.	**(Smaili F ; 2011).**
GM Maligne	➢ **Myélome multiple** Le myélome multiple (MM) est une hémopathie maligne caractérisée par une prolifération clonale de plasmocytes tumoraux envahissant la moelle osseuse hématopoïétique, ce qui le situe au deuxième rang par ordre de fréquence après les lymphomes.	**(Manier S ; 2011)**
	➢ **Maladie de Waldenström** Pour les GM à IgM, le principal diagnostic est la maladie de Waldenström définie par : - la sécrétion d'une dysglobuline monoclonale de type IgM (>5 g/L). - une infiltration lympho-plasmocytaire « une prolifération lympho-plasmocytaire clonale médullaire »	**(Cofer ; 2011)**

	-une lymphocytose sanguine clonale, non systématique.	
	➢ **Leucémie lymphoïde chronique** C'est une prolifération monoclonale de siège médullaire et sanguin de lymphocytes B matures qui sont le plus souvent normaux morphologiquement, mais anormaux sur le plan fonctionnel. Elle se traduit pas un syndrome tumoral associant adénopathies, splénomégalie, hépatomégalie ; et une Ig monoclonale (IgM dans 10% des cas).	**(Cofer ; 2011)**

4. Immunoglobuline monoclonale

4.1. Définition

Une immunoglobuline (Ig) monoclonale se caractérise par l'augmentation sélective d'une seule espèce moléculaire d'immunoglobuline sérique, causée par la prolifération d'un clone unique de lymphocytes B. Elle est constituée soit d'une seule classe de chaîne lourde et d'un seul type de chaîne légère, soit de chaînes légères isolées d'un type, soit beaucoup plus rarement de fragment de chaînes lourdes d'une seule classe. Sa présence n'est nullement synonyme de malignité. Sa recherche et sa caractérisation dans les liquides biologiques visent à affirmer son homogénéité de charge par électrophorèse.

* son homogénéité d'isotypie (type de chaîne légère, classe, de chaîne lourde) par immuno-électrophorèse, immunofixation ou immuno-emreintes. **(ACEI ; 2011)**

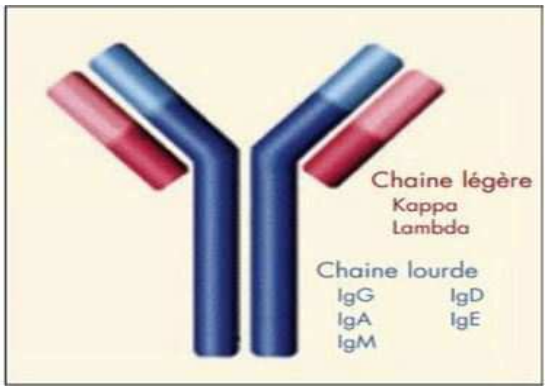


Figure 8 : Structure d'une immunoglobuline monoclonale. **(sebia ; 2011)**

4.2. Les type des immunoglobulines monoclonales

Il existe 2 types d'Ig monoclonales complètes et incomplètes et dont les caractéristiques sont résumées dans le tableau 3 :

Tableau 2 : Les types d'Immunoglobulines monoclonales. **(Deconinck E ; 2010).**

Ig monoclonale complète (95%)	**Ig monoclonale incomplète (5%)**
- Deux chaînes lourdes de même classe et sous-classe. -Deux chaînes légères de même type :IgG(70%), IgM(12%) ,IgA(15%), plus rarement IgD et E ,Biclonale (3%).	- 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).

Chapitre III
Le myélome multiple

1. Historique et définition du myélome multiple

Bien que le myélome multiple est connu depuis des milliers d'années, le premier cas vraisemblament décrit dans la littérature médicale a été raporté en 1844, par le docteur Sammelle SOLLY chez une femme de 39 ans (Sarah NERIBARY), soufrant de multiples fractures osseuses avec une asthénie **(Baudurer ; 2011).** 1846, découverte du premier cas de myélome multiple par Dalrymple. L'examen des urines effectué par Bence Jones met en évidence la protéine myélomateuse (protéine de Bence Jones). **(Sankale M et al ; 1999)**

Le myélome multiple est une maladie proliférative plasmocytaire clonale essentiellement médullaire produisant une immunoglobuline monoclonale complète ou incomplète détectée dans le sérum et/ou dans les urines**. (Landgren O, Rajkumar SV ; 2016).**

Cette prolifération excessive de plasmocytes dans la moelle osseuse présente de nombreuses conséquences comme l'immunodépression et sensibilité aux infections, des atteints osseuses surviennent car il y a destruction et invasion de la cavité de la moelle osseuse, dysfonctionnement de l'hématopoïèse normale avec notamment la survenue d'anémie, de thrombopénie et ou de leucopénie. Enfin, il est possible que des tumeurs se développent à l'intérieur (intramédullaire) ou à l'extérieur (extramédullaire) de l'os ou des tissus mous. On parle alors de plasmocytomes. Quand les plasmocytomes sont multiples il s'agit d'un myélome multiple. (**Brian GM, Durie 2011)**

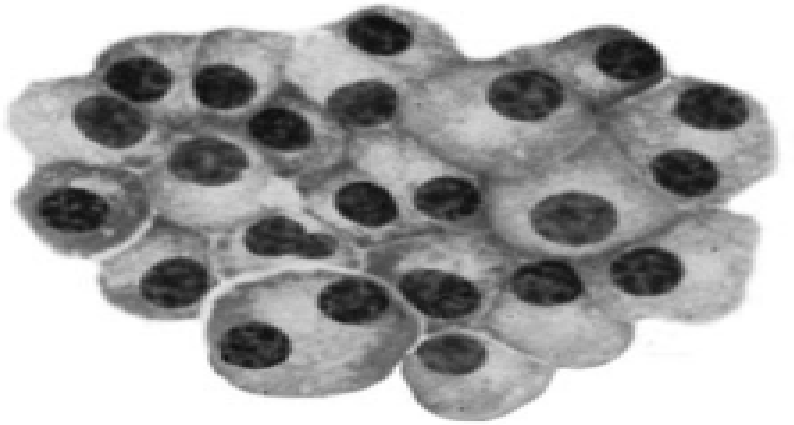


Figure 9 : Aspect des cellules myélomateuse**. (Cartwright R et al ; 1999)**

2. Etiologie

L'étiologie du MM n'est pas encore connue. Il existe de rares cas familiaux **(Grobis B et al ; 1999)** et une fréquence plus élevée chez les Afro-Américains liée à la prévalence élevée de MGUS chez les noirs **(Landgren O et al ; 2009)** Des facteurs environnementaux comme l'exposition aux toxiques (pesticides, herbicides, colorants et dérivés du pétrole) **(Kyle RA et al ; 2007**) ou à des radiations ionisantes constituent des facteurs de risque. **(Shimizu Y et al ; 1990)**

3. Epidémiologie

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

L'incidence du MM varie d'un pays à l'autre. Elle est très faible en Asie (<1/100.000 en Chine). Aux États-Unis, le MM représente 1.8% de tous les cancers nouvellement diagnostiqués et environ 15% de toutes les hémopathies malignes ; avec 30.330 nouveaux cas diagnostiqués en 2016. **(Siegel RL et al ; 2016)**.

L'incidence est deux fois plus élevée chez les Afro-Américains que chez les caucasiens **(Landgren O et al ; 2009).** En Europe, le myélome représente 1% des cancers et environ 10 % des hémopathies malignes, son incidence est de 4.5–6.0/100 000/an. **(Palumbo A et al ; 2011).**

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

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. (**Divine m et al ; 1992)**

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. (**Hoet p et al ; 1995)**

4. Physiopathogénie

4.1. Origine de la cellule tumorale myélomateuse / Genèse, croissance et survie du plasmocyte :

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

Les plasmocytes représentent 0.25 % de l'ensemble des cellules mononuclées médullaires. Après un développement médullaire, le LB Naïf accède au ganglion lymphatique par HEV et subit des sélections antigène-dépendantes dans le centre germinatif, aboutissant à la formation de LB dont la différenciation finale donne des LB mémoire (CD20+CD19+CD27+CD38-) et des plasmocytes (CD20-CD19+CD27+CD38+). Le phénotype du plasmocyte tumoral est intermédiaire entre le stade plasmablastique et plasmocytaire mature, son index de prolifération est inférieur à celui du plasmablaste et il sécrète des taux d'Ig inférieurs à ceux du plasmocyte mature **(Kuehl WM et al ; 2012).**

4.2. Oncogenèse

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

4.2.1. Les anomalies cytogénétiques du MM

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

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

Les évènements secondaires peuvent survenir dans n'importe quel sous-groupe d'anomalies primaires et influencent l'évolution de la maladie. Contrairement aux évènements primaires, ils se chevauchent et peuvent survenir à plusieurs chez le même patient. **(Van de donk NWCJ et al ; 2014).**

4.2.1.1. Le premier évènement oncogénique

a) La translocation de l'IgH

La principale anomalie cytogénétique décrite dans de MM (50-70% des cas) est une translocation au niveau des gènes codant pour l'IgH sur le locus 14q32. **(Pei Lin ; 2009)**

b) Les trisomies ou hyperdiploïdie

La seconde anomalie en termes de fréquence est l'hyperdiploïdie retrouvée dans 50 à 60 % des cas (30-40% sur caryotype). Elle touche tout particulièrement les chromosomes impairs (3, 5, 7, 9, 11, 15, 19 et 21). Les trisomies les plus fréquentes son celle du chromosome 9 (42%), suivie par celle des chromosomes 15 (37%), 11 (36%), 3 (33%) et 7 (27%). Les trisomies représentent une voie oncogénique distincte de celle liée aux t(14q32) et ce mécanisme, peu connu, survient à un stade précoce (MGUS) et est associé à un bon pronostic. **(Kumar S et al ; 2012).**

c) conséquences de la translocation et de l'hyperdiploïdie (dérégulation des cyclines D)

Ce premier évènement oncogénique va provoquer la dérégulation des cyclines D. Généralement les évènements primaires ne se chevauchent pas. **(Kumar S et al ; 2012).**

4.2.1.2. Le deuxième évènement oncogénique

a) Les anomalies du chromosome 13

L'une des premières anomalies à être reconnue, il s'agit d'une perte de matériel sur le chromosome 13 : le plus souvent une monosomie 13, plus rarement une délétion 13 (une perte centrée sur la région 13q14). Elle est l'un des évènements secondaires précoces retrouvée dans 40-50% des cas (15-20% sur caryotype). Elles sont rarement retrouvées chez les patients hyperdiploïdes (40%) et pratiquement constantes chez les patients présentant une translocation de l'gH (70%) [t(4;14), t(14;16)] ou une del17p. **(Chiecchio L et al ; 2009).**

b) L'inactivation de la p53 ou del17

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

5. Angiogénèse

Les cellules myélomateuses agissent comme un activateur des cellules endothéliales et des fibroblastes. Elles augmentent la sécrétion de cytokines intervenant dans le processus angiogénique par les fibroblastes (VEGF, FGF-2, IGF-1, OPN).Ces cytokines peuvent dès lors stimuler la prolifération, la migration, la croissance et la survie des cellules endothéliales. Les cellules myélomateuses produisent également elles-mêmes des cytokines affectant la prolifération et la migration des cellules endothéliales (VEGF-A, HGF, IGF-1, Ang1, OPN), ainsi que des métalloprotéinases (MMP2, MMP9, ADAM23, ADAMTS9) qui contribuent au processus angiogénique en dégradant la matrice extracellulaire et les membranes basales. En retour, les cellules endothéliales peuvent supporter la croissance et le homing des MMC en sécrétant différentes chémokines (IL-8, SDF-1, MCP-1), ainsi que des facteurs de croissance (VEGF, IGF-1, IL-6, HGF, OPN).. Les adipocytes, présents dans la moelle osseuse et dont le nombre augmente avec l'âge, produisent également des cytokines pro-angiogéniques (VEGF, FGF9), alors que les macrophages associés aux tumeurs permettent la transformation des cellules endothéliales contribuant à la néovascularisation au sein de la tumeur. **(Otjacques E et al ; 2013).**

6. Diagnostic

6.1. Circonstances de découverte

Le MM est une maladie très polymorphe ; toutes les disciplines médicales peuvent être confrontées aux manifestations d'un MM non connu.

-Signes ostéoarticulaires: douleurs osseuses (58%), fractures pathologiques (30%).

-Altération de l'état général, asthénie (32%), amaigrissement (25%), fébricule.

-Signes d'insuffisance médullaire : anémie (30-70%), pancytopénie.

-Infections bactériennes itératives.

-Survenue d'une complication : hypercalcémie (10%–19%) insuffisance rénale (20%) compression médullaire (10%), hyperviscosité sanguine (10%).

-Découverte fortuite (20-30%) d'une VS accélérée, d'une hyperprotidémie ou d'une protéinurie. **(Gerecke C et al ; 2016)**

6.2. Eléments du diagnostic

6.2.1. Myélogramme

Indispensable au diagnostic. Lors de la ponction, l'os peut être mou donnant l'aspect de sucre mouillé. Cet examen apporte un fondamental, c'est l'infiltration plasmocytaire est supérieure ou égale à 10%. **(Smaili F ; 2011)**

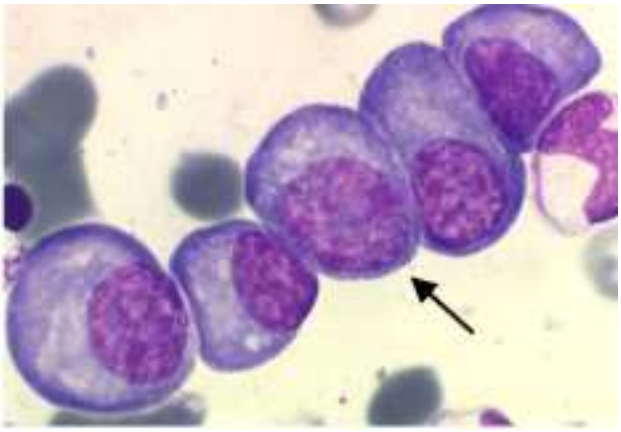


Figure 10 : Myélogramme montant un envahissement plasmocytaire anormal. **(Alain Bernadou)**

6.2.2. La biopsie ostéo-médullaire (BOM)

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

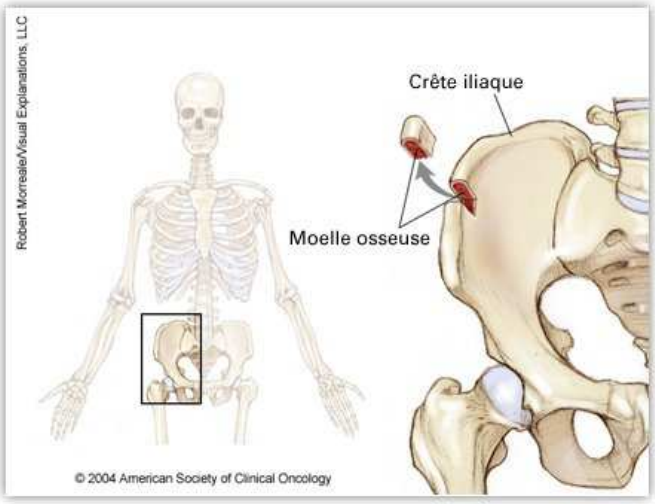


Figure 11 : Schéma d'une biopsie ostéomédullaire. **(Robert Morreale ; 2004)**

6.2.3. Electrophorèse et immunofixation des protéines sériques et urinaires

L'électrophorèse des protéines sériques permet l'analyse qualitative et quantitative des fractions protéiques : albumine, α1-globulines, α2 -globulines, β1-globulines, β2-globulines et γ-globulines **(Keren DF ; 2012)** Le tracé électrophorétique peut montrer: une hyperprotidémie> 100 g/l, une hypo-albuminémie, une protéine monoclonale dans 80% des cas et/ou une hypogammaglobulinémie (Ig résiduelles) (Figure 12). L'immunofixation des protéines sériques permet d'identifier et de caractériser une immunoglobuline monoclonale, d'isotype IgG (55%) et IgA (22%), mais également IgD ou IgE (2%), IgM (<1%), ou biclonale (2%) ou des chaines légères libres (18 %) kappa (2/3 des cas) ou lambda (1/3 des cas) migrant en zone β ou α non détectée à l'EPP. Environ 1% des MM sont non sécrétants. **(Dispenzieri A et al ; 2009)**

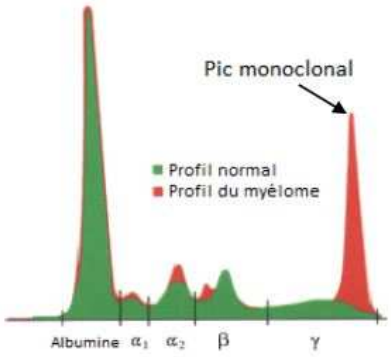


Figure 12 : Electrophorèse des protéines sériques d'un sujet sain et d'un sujet atteint d'un myélome multiple. **(Enitza D. George et al ; 1999)**

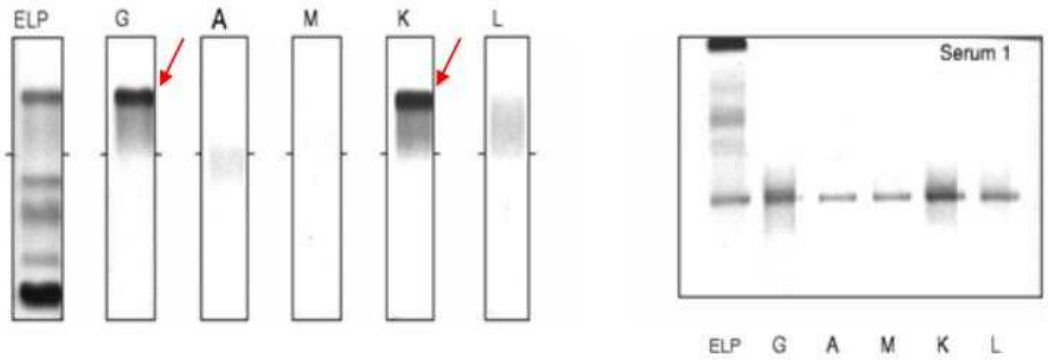


Figure 13 : Immunofixation des protéines sériques chez un patient montrant l'existence d'une immunoglobuline monoclonale de type IgG κ **(Onraed B et al ; 2004)**

*L'électrophorèse des protéines urinaires sur les urines de 24H permet l'analyse qualitative d'une protéinurie en précisant l'origine glomérulaire, tubulaire ou mixte. Elle détecte aussi les chaînes légères libres d'Ig monoclonales mettant en évidence une protéinurie de Bence Jones chez 80% des patients dont le caractère monoclonal et le type de la chaine légère associée à l'Ig monoclonale (κ ou λ) seront confirmés par immunofixation. **(Dispenzieri A et al ; 2009)**

6.2.4. Dosage des chaines légères libres ou le test Free-lite TM.

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

6.2.5. La cryométrie en flux (CMF)

Actuellement, la CMF est une analyse de routine dans le diagnostic, la classification et le pronostique du MM **(Rawstron AC et al ; 2013),** utilisée pour la compréhension de la biologie de la progression de la maladie **(Paiva B et al ; 2013)**, pour l'étude du rôle

tumoral du microenvironnement médullaire **(Paiva B et al ; 2015)** et l'identification de potentielles cibles thérapeutiques **(Raja KR et al ; 2010).** Les marqueurs antigéniques les plus utilisés pour différencier un plasmocyte normal d'un plasmocyte malin sont : CD138, CD38, CD45, CD56, CD19, et la chaine légère de l'immunoglobuline intracytoplasmique kappa et/ou lambda. Tous les plasmocytes expriment les marqueurs antigéniques CD79a, CD138 etCD38. Les plasmocytes malins sont très majoritairement CD19 négatifs et dans plus de 70 % des cas sont CD56+, contrairement aux plasmocytes physiologiques qui sont CD19+/CD56. Les plasmocytes malins perdent l'expression des immunoglobulines de surface. **(Rawstron AC et al ; 2008)**

6.2.6. Les techniques de cytogénétique.

L''étude cytogénétique des plasmocytes dans le myélome a longtemps été difficile compte tenu du faible infiltrat médullaire et du faible index de prolifération des plasmocytes malins. En pratique clinique, la recherche des anomalies cytogénétiques se fait par cytogénétique conventionnelle (caryotype) et par FISH (hybridation in situ en fluorescence). **(Kumar SK et al ; 2009).**

6.3. Bilan initial d'un myélome multiple au diagnostic

Les objectifs de ce bilan initial sont de confirmer le diagnostic de MM, de stadifier la maladie, de déterminer les facteurs pronostiques et les éléments du suivi de la réponse

• Hématologie: NFS, plaquettes, Réticulocytes.

• Biochimie: créatininémie et sa clairance, urémie, calcémie, électrolytes, LDH, CRP, β2-microglobuline sérique.

• Hémostase, bilan hépatique.

•Immunologie: protidémie, albuminémie, électrophorèse des protéines (sang + urines), immunofixation des protéines (sang + urines), dosage pondéral des immunoglobulines (IgG, IgA, IgM, IgD), dosage des chaînes légères libres sériques et leur ratio (rFLC), protéinurie des 24h et recherche de protéinurie de Bence-Jones.

• Myélogramme et biopsie ostéo-médullaire : Immunohistochimie+/-CMF, cytogénétique : caryotype et FISH [del13, del17p, t(4;14), t(11;14), t(14;16), amp 1q21]

• Radiologie: Holosquelette +/-scanner du corps entier à faible dose (WBLD/CT)+/- IRM du corps entier+/- PET/CT du corps entier +/- DMO**. (San-Miguel JF et al ; 2013).**

7. les signes du MM

7.1. Les signes cliniques

Tableau 3 : Les signes cliniques.

Signe clinique	caractéristique	référence
Atteinte général	La survenue du myélome ce traduit par des signes non spécifiques dont les symptômes les plus fréquents sont l'anorexie, l'amaigrissement, l'asthénie et la pâleur et une fatigue.	**(AFMMM ; 2009).**
Atteinte osseuse	L'atteinte osseuse (douleurs osseuses) est pour la majorité des patients le signe révélateur de la maladie. Le symptôme le plus fréquent est les douleurs osseuses persistantes au niveau du dos, du thorax, du bassin et du crâne. L'infiltration plasmocytaire s'accompagne d'une résorption ostéoclastique et d'une inhibition de la fonction reconstructrice osseuse des ostéoblastes**.**	**(kyle RA ; 2003)** **(Manier S ; 2011)**
Syndrome anémique	L'anémie est une manifestation clinique fréquente du myélome, pouvant être au premier plan et entrainer la consultation, elle est constante en phase avancée de la maladie. La présence d'une anémie au diagnostic est un des paramètres qui reflète la masse tumorale dans classification de Durie et Salmon.	**(Silvestris F et al ; 2002)**
Syndrome d'hyperviscosité	Il se rencontre rarement dans le MM. Il s'observe lorsque le taux du composant monoclonal sérique (IgA ou IgG) est très élevé. Ses signes sont neurosensorielles (troubles visuels ou auditifs), neuropsychiques (céphalées, vertiges, convulsions, coma) et hémorragiques (hémorragies au fond d'œil, épistaxis).	**(Mehta J et al ; 2003)**

Syndrome infectieux	Il est présent chez environ 10% des patients. Le myélome induit un déficit de l'immunité humorale en lien avec hypogammaglobulinémie ; parfois profonde (<3g/l) dont la conséquence est l'augmentation du risque d'infectieux principalement à germes en capsules. Infectieux bactériennes (tuberculose, endocardite, ostéomyélite, salmonellose…). Parasitaire ou virales (EBV, CMV, VIH).	**(Manier S ; 2011)** **(Vekemans MC ; 2013)**
Atteinte rénale	Les complications rénales des proliférations plasmocytaires et lymphoplasmocytaires sont fréquentes. Si certaines néphro-pathies surviennent toujours dans un contexte d'hémopathie de forte masse tumorale (néphropathie à cylindres myélomateux, infiltrat tumoral). Insuffisance rénale est une cause majeure de morbidité et de mortalitité chez les patients atteinte de MM. Lors de la présentation initiale, jusqu'à 50%des patients ont une IR et 12 à 20% ont une IR aiguë.	**(Javaugue V ; 2018)** **(Hutchison CA ; 2007).**
Les accidents thromboemboliques	Les ATE sont les thromboses veineuses profondes et l'embolie pulmonaire. Le MM, parmi tous les cancers, est associé à un risque élevé d'ATE: il survient dans 3 à 10% des cas.	**(Leebeek FW ; 2016)**

7.2. Signe biologique

7.2.1. Hémogramme

- **La formule de numération sanguine**

FNS est un examen de base pour diagnostiquer le myélome, elle permet souvent de mettre en évidence :

-Une anémie : le syndrome anémique est présent chez 87 % des patients et il est sévère (hémoglobine <8,5 g/dl) dans 33.3% des cas. L'anémie est de nature normochrome normocytaire arégénérative dans 75.9% des cas. (**Bouatay A ; 2013).**

-Une thrombopénie : elle est présente à la phase avancée de la pathologie. L'apparition d'une thrombopénie reflète généralement un degré important d'infiltration médullaire. Inférieure à 100 G/L est observée dans 5% des cas au diagnostic. **(kyle RA ; 2003).**

-une neutropénie : Rare et apparait dans les stades tardifs de la pathologie. Le nombre de lymphocytes est normal ou parfois diminué. (**Touaoussa A ; 2015**).

-une leucopénie : rarement observée d'emblée, elle est plutôt présente à la phase avancée de la maladie ou chez les patients sous chimiothérapie. (**Touaoussa A ; 2015**).

- **Le frottis sanguin**

Le passage des cellules myélomateuses dans la circulation sanguine est rare (1à 3%) sont trouvés chez 15% des patients. **(San Miguel JF ; 2006)**

L'observation du FS montre des hématies, qui s'empilent comme des assiettes (formant un rouleau d'hématies) (Figure 14). Ce phénomène est dû à l'agglutination des globules rouges par l'immunoglobuline monoclonale. Il est observé chez plus de 60% des patients atteints de MM. **(kyle RA ; 2003).**

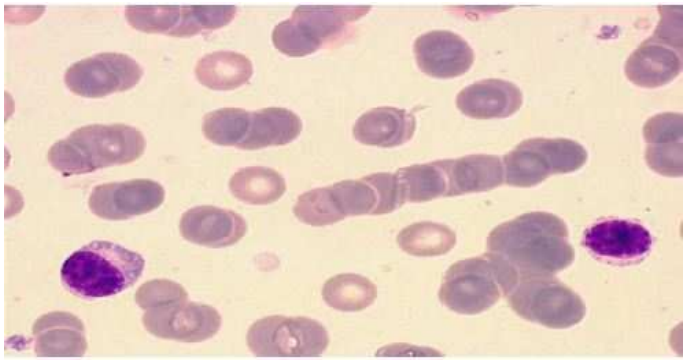


Figure 14 : Hématies en rouleaux. **(Touaoussa A ; 2015)**

7.2.2. Myélogramme

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

7.2.3. La vitesse de sédimentation

La VS est très augmentée chez la plus part des patients atteints de myélome multiple, souvent supérieure à 100 mm à la première heure. Dans certains cas, la VS est peu ou pas élevée, c'est le cas du myélome à chaîne légère et du myélome non secrétant. **(Colombat P et al ; 2016)**

Il s'agit d'un examen très sensible mais peu spécifique qui est influencé par l'anémie ou encore une inflammation. La VS est évocatrice si elle est très élevée, sans aucun syndrome inflammatoire ou infectieux marqués. Le dosage de la CRP est un indicateur de l'inflammation bien plus spécifique que la VS. **(Pottier V ; 2014)**

7.2.4 Taux sérique de la CRP

L'augmentation du taux de la CRP reflète l'action de l'IL-6. Un taux sérique élevé de CRP a été corrélé à une survie significativement plus courte. Cependant le taux de CRP est modifié dans d'autres situations comme les infections ou les inflammations, ce qui rend son interprétation en pratique difficile. **(Bataille R et al ; 1992)**

7.2.5 Albuminémie

Ce facteur biologique décrit comme prédictif de la survie dans plusieurs études **(Kyle RA et al ; 2004)** est l'un des deux critères pris en compte dans l'ISS **(Greipp PR et al ; 2005)**, des taux très bas d'albumine (en pratique inférieure à 30 mg/L) sont corrélés à une survie plus courte des MM. **(Bataille R et al ; 1986).**

7.2.6 La calcémie

Le dosage de la calcémie fait partie des examens systématiques dans le bilan initial et la surveillance du MM. Le taux de la calcémie est variable, il peut atteindre des chiffres très importants, supérieurs à 150mg/l, responsable alors de signes de déshydratation, de troubles neurologiques, cardiaques et rénaux. De ce fait, elle est considérée parmi les causes essentielles de l'insuffisance rénale au cours du MM. **(El Mezouar I ; 2010).**

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

Calcémie corrigée = calcémie mesurée -0,025 (albuminémie -40)

-Calcémie mesurée en mmol/L

-Albuminémie en g/L **(Pottier V ; 2014)**

7.2.7 Taux sérique de la beta 2 microglobuline (β2 microglobuline)

La β2 microglobuline est une protéine de 100 acides aminés, formée par une chaîne légère d'histocompatibilité de classe I (le système HLA A, B, C) **(Chombart B et al ; 2005)**. La β2 microglobuline est reconnue depuis plus de 30 ans comme l'un des facteurs pronostiques liés à l'activité de la maladie. **(Child JA et al ; 1983)**.

Il est communément admis que la valeur pronostique de la β2 microglobuline est linéairement corrélée à son taux sérique. La β2 microglobuline est éliminée par voie rénale et son taux sérique est augmenté en cas d'insuffisance rénale, situation non exceptionnelle dans le MM. La mesure de la β2 microglobuline est indispensable au diagnostic. **(Bataille R et al ; 1984).**

7.2.8 La lactate déshydrogénase

L'augmentation du taux de LDH signe le caractère prolifératif de la pathologie tumorale. Les LDH sont augmentées (>300 Ul/l) chez 15% à 20% des patients atteints de MM. **(San Miguel JF ; 2006).**

7.2.9 Créatininémie

L'atteinte de la fonction rénale dans le MM est évaluée par l'augmentation créatininémie. Celle-ci est supérieure à 175 µmol/L (20 mg/L) dans au moins 20% des cas au diagnostic, et deux fois plus fréquemment dans les formes évoluées de la maladie **(The IMWG ; 2003)**

7.2.10 la protéinurie des 24 heures

Cet examen est réalisé pour rechercher la protéinurie de Bence-Jones. Elle correspond au passage dans les urines des chaînes légères libres caractérisée pour la première fois en 1848 par le médecin anglais Henry Bence Jones**. (Touaoussa A ; 2015**).

7.2.11 Electrophorèse des parotides urinaires

Met en évidence un pic monoclonal. Dans 90% des cas on retrouve une protéinurie à chaines légères libre. **(Smaili F ; 2011).**

8. Les formes du MM

8.1. Formes immunologiques

8.1.1. Myélome à chaines légères

Il représente 18% des cas de MM. Il se caractérise par une VS normale, protidémie normale et absence d'un composant monoclonal +/- hypogammaglobulinémie. Il est de mauvais pronostic. L'atteinte rénale est fréquente, précoce et grave. Les formes leucémiques sont fréquentes. **(Dispenzieri A et al ; 2008).**

8.1.2. Myélomes à isotype d'immunoglobuline rare

Les MM à IgD (1-2% des cas) sont presque toujours de type Lambda avec composant monoclonal de faible quantité ou indétectable. Il est caractérisé par une grande incidence d'anémie, d'hypercalcémie, d'insuffisance rénale, de lésions osseuses, de localisations extra médullaires, d'amylose et de stade ISS III. Le pronostic est péjoratif. Il existe aussi des MM biclonaux, d'exceptionnels MM à IgM ou à IgE. **(Pandey S et al ; 2013)**

8.1.3. Myélome non sécrétant

Il représente environ 3% des cas. Les patients, avec immunofixation des protéines sériques et urinaires négative et un rFLC normal, sont considérés comme des MM non sécrétants. La mise en évidence de la restriction isotypique κ/λ par la CMF peut aider à établir le diagnostic. **(Tiedemann R et al ; 2008)**

8.2. Formes particulières

8.2.1. Plasmocytome solitaire

- **Plasmocytome solitaire osseux**

Il représente 3% des cas. Il s'agit d'une tumeur plasmocytaire localisée à un seul site au moment du diagnostic. Les sites sont fréquemment thoraciques, vertébraux et lombosacrés à l'origine de douleurs osseuses et de signes neurologiques. La majorité des patients (70%) vont éventuellement développer un MM en moyenne 2 à 4 ans. **(Colombat P et al ; 2016)**

- **Plasmocytome extra osseux**

Il survient majoritairement au niveau de la tête et le cou (85%) suivi par le tractus digestif. La majorité de ces tumeurs (>75%) ne produisent pas de protéine monoclonale détectable. **(Soutar R et al ; 2004)**

La progression vers un myélome, si elle se produit, a lieu habituellement dans les 3-5 ans **(Adib S et al ; 2010)**

8.2.2. Myélome condensant

Il représente 3-4% des cas. Il se traduit par des lésions ostéocondensantes plurifocales ou plus souvent, par une ostéocondensation diffuse. Il survient chez des patients plus jeunes et est volontiers associé à une neuropathie périphérique (85 % des cas).Il peut s'intégrer dans le POEMS syndrome. **(Dispenzieri A ; 2011).**

8.2.3. POEMS syndrome

Il est caractérisé par la combinaison d'une polyneuropathie sensitivomotrice, d'une organomégalie, d'une atteinte endocrinienne, d'une atteinte cutanée avec un composant monoclonal (IgA ou IgG et à chaîne légère lambda).Les lésions osseuses sont quasi constantes mais habituellement condensantes, sous forme de plasmocytomes. **(Dispenzieri A ; 2011).**

8.2.4. Leucémie à plasmocytes (LAP)

La LAP est une variante agressive du MM. Elle se définit par la présence d'au moins 20% de plasmocytes circulants dans la formule sanguine, soit 2000/µl de sang. Il existe deux formes de LAP: les primaires ou LAP de novo (60%) qui représentent au moins 5% des cas de MMND et les secondaires qui sont une transformation leucémique d'un MM (40%) qui représentent juste 1% des cas. Les patients atteints de LAP primaire sont plus jeunes et ont une plus grande incidence d'anémie, de thrombopénie, d'hépato-splénomégalie et d'adénopathies, d'hypercalcémie, d'atteinte rénale, moins de lésions osseuses, une protéine M sérique moins abondante, un taux élevé de β2 microglobulinegobuline et de LDH et un index prolifératif plus important. **(Pellat-Deceunynck C et al ; 1998)**

8.2.5. Amylose AL

Il s'agit d'une amylose primitive de type AL. Elle se voit dans 10 à 15% des cas et est relativement plus fréquente dans les cas de MM à IgD ou de MM à chaînes légères. Elle est liée au dépôt des chaînes légères monoclonales [λ (75%), κ (25%)].Le tableau clinique est très polymorphe : atteintes rénale (syndrome néphrotique), cardiaque

(cardiomyopathie restrictive), neurologique (neuropathie périphérique, dysautonomie neurovégétative), hépatique, digestive, linguale (macroglossie) et cutanée. L'atteinte rénale est la plus fréquente et l'atteinte cardiaque est la plus grave. Son diagnostic est histologique reposant sur l'analyse de la biopsie d'un organe atteint ou sur des biopsies non invasives (glandes salivaires, graisse sous- cutanée) et la mise en évidence des dépôts amorphes colorés par le rouge Congo avec dichroïsme et biréfringence en lumière polarisée. Le diagnostic tardif de l'amylose et les implications cardiaques qui en résultent constituent un problème majeur. **(Jaccard A et al ; 2015).**

9. Pronostic

9.1. Classification de Salmon & Durie (SD)

L'importance de la masse tumorale a été l'un des premiers facteurs pronostiques identifié cependant son estimation était difficile. La classification de Salmon &Durie a été développée il y a plus de 40 ans pour permettre l'estimation de la masse tumorale en routine **(Durie BG et al ; 1975)** (Annexe 2)

9.2. International Staging System (ISS)

L'ISS a été introduit par Greipp et al en 2005 sur une analyse rétrospective sur 10750 patients pris en charge entre 1981 et 2002 dans différents pays (Asie, Europe, Amérique du Nord) avec un âge médian de 60 ans .Ce modèle pronostique combine deux variables facilement disponibles la β2 microglobuline et l'albumine, permettant ainsi de classer les patients en 3 groupes pronostiques distincts : I, II et III avec une médiane de survie estimée pour chacun des groupes, respectivement, à 62, 45 et 29 mois. L'ISS était validé quel que soit la zone géographique, le type de traitement (chimiothérapie standard ou traitement intensif) et l'âge des patients (valeur seuil 65 ans). **(Greipp PR et al ; 2005)** (Annexe 3)

9.3. Revised-International Staging System (R-ISS)

Afin de créer un modèle plus fiable pour la classification pronostique, l'IMWG a développé récemment l'ISS révisé (R-ISS) combinant les facteurs de l'ISS (la β2 microglobuline sérique et l'albuminémie), le taux de LDH et les anomalies cytogénétiques de haut risque [t(4 ;14) et/ou t(16 ;14) et/ou del 17p)] détectées par FISH. En combinant l'ISS avec les anomalies cytogénétiques détectées par FISH et le taux de LDH, 03 groupes ont été identifiés : R-ISS I (871 patients=28%), incluant ISS I sans

anomalies cytogénétiques à haut risque et un taux de LDH normal ; R-ISS III (295 patients=10%) incluant ISS III, anomalies cytogénétiques à haut risque[del17p et/ou t(4;14) et/ou t(14;16)] ou un taux élevé de LDH et R-ISS II (1894 patients=62%) incluant toutes les autres combinaisons possibles. Avec un suivi médian de 46 mois, le taux de SG était de 82% dans le groupe R-ISS I, 62% dans celui du R-ISS II et 40% dans celui du R-ISS III .Le R-ISS était validé quel que soit l'âge et le type du traitement reçu. **(Palumbo A et al ; 2015)** (Annexes 4)

10. Traitement

10.1. Le traitement actuel du MM

La prise en charge du MM a connu des avancées majeures ces 15 dernières années **(Kumar SK et al ; 2014)** avec l'introduction des nouvelles molécules : la thalidomide, le bortézomib et le lénalidomide et plus récemment le carfilzomib, le pomalidomide, le panobinostat, l'ixazomib, l'elotuzumab et le daratumumab. Ces nouveaux agents ont amélioré significativement le taux de RC et les SSP et SG sont nettement meilleures. Ces drogues agissent selon différents mécanismes. La thalidomide, le lénalidomide et le pomalidomide sont des immunomodulateurs : ils ont un effet anti-tumoral direct, une activité anti-angiogénique et une action immunomodulatrice **(Linder S et al ; 2016).** Le bortézomib, le carfilzomib et l'ixazomib sont des inhibiteurs du proteasome. L'elotuzumab et le daratumumab sont des anticorps monoclonaux ciblant les protéines SLAMF7 et CD38 respectivement. Le panobinostat est un inhibiteur d'histone deacetylase. **(Rajkumar SV et al ; 2004)**

10.2. Traitement symptomatique

Les complications peuvent entrainer une altération importante de la qualité de vie et réduire l'espérance de vie. Pour cela, un traitement symptomatique associé à une prophylaxie est essentiel pour la prise en charge des MM. **(Facon ; 1999)** (Annexe 5)

Partie Pratique

Matériels et méthodes

1. Présentation de l'étude

Il s'agit d'une étude rétrospectives et descriptive et analytiques portant sur 100 dossiers des patients atteints de myélome multiple ; qui c'est déroulée au sein du service d'hématologie et oncologie de l'Hôpital Militaire Régional Universitaire FRANTZ FANON et le laboratoire d'immunologie de l'Hôpital BEN BOULAID de Blida .entre le début février et fin juin .

2. L'objectif de l'étude

L'objectif de notre étude est d'étudier les paramètres sériques et immunologiques chez des patients atteints de myélome multiple et s'initier aux techniques utilisées habituellement dans le diagnostic de cette pathologie à citer l'électrophorèse sur capillaire et sur gel, et l'immunofixation.

3. méthodes

3.1. Dosage des protéines sérique

Le prélèvement sanguin

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.

Pour déterminer la concentration de protéines dans un mélange complexe par spectrophotométrie d'absorption, des méthodes colorimétriques sont souvent employées. L'un de ces méthodes est la méthode de Bradford, basée sur le changement d'absorbance (la mesure se fait à 595 nm), se manifestant par le changement de la couleur du bleu de coomassie après liaison et complication avec les acides aminées aromatiques (phénylalanine tyrosine) et les résidus hydrophobes présents dans les protéines.

Le protocole à suivre pour réaliser un dosage par la méthode du Bradford est le suivant : on dépose les sérums des patients dans une plaque (multi puits) ; 350 µl du réactif de bleu de coomassie sont rajoutés dans chaque puit avec une micropipette puis mélangé avec les sérums, incubation 10 min suivie d'une lecture à l'automate L'automate permet de déterminer la quantité de protéine contenue dans un volume de prise

d'essai de l'échantillon à doser. On déduit ainsi la concentration de la protéine à doser. (Annexes 6 : dosage des protéines sériques.)

3.2 Révélation des composants monoclonaux

Après prélèvement du sang du patient comme décrit précédemment, l'échantillon sérique est soumis à une centrifugation.

Centrifugation et mode opératoire

La centrifugation est une technique qui utilise le principe de la force centrifuge pour séparer les composants du sang. Pendant la centrifugation certains éléments sanguins vont sédimenter et se déposer au fond du tube en formant ce qu'on appelle « le culot sanguin : les cellules sanguines plus un agrégat compact de fibrine ». Ils sont ensuite séparés du surnageant «sérum» par aspiration de ce dernier.

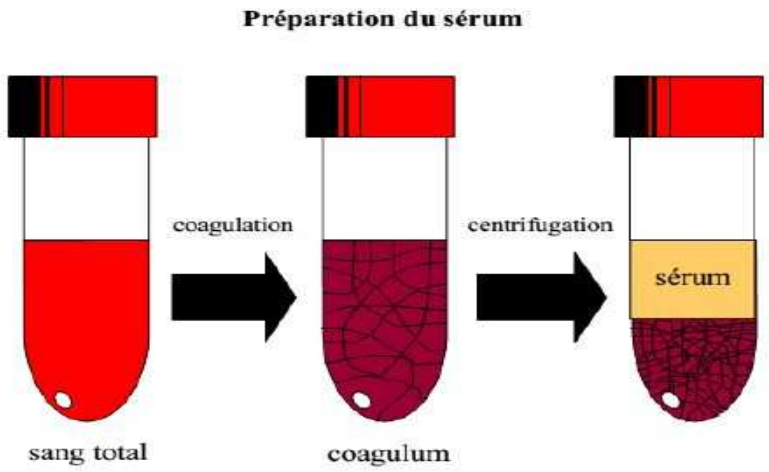


Figure 15 : Le principe de la centrifugation.

Le sang des patients recueilli sur tubes secs, est centrifugé à 3000 rotations par minute pendant 3 à 5 min. Le sérum obtenu est conservé à une température de 4°C

3.2.1. La technique immunochimique

A-L'électrophorèse des protéines sérique

Les techniques utilisées dans la réalisation de cette étude sont l'électrophorèse sur gel d'agarose, et l'électrophorèse capillaire.

***Principe**

Technique permettant la séparation, en différentes fractions les protéines sériques, sous l'influence d'un champ électrique et sur différents support (cellulose, agarose, veine liquide). De ce fait les protéines migrent en fonction de leur mobilité électrophorétique dans un tampon alcalin de faible molarité, donc elles se déplacent dans un sens déterminé, et s'arrêtent à leurs pH isoélectrique **(Pham BN ; 2013)**

L'électrophorèse des protéines est le premier examen à réaliser dans le cadre d'un diagnostic immunologique d'un MM. Cette méthode est simple, performante, rapide et reproductible, offrant en outre l'avantage d'une automatisation complète**. (Pham BN ; 2013)**

***L'électrophorèse sur gel d'agarose**

L'électrophorèse sur gel d'agarose semi-automatisée est la technique principalement utilisée dans notre étude. Elle permet la migration et la séparation des protéines sériques en tampon alcalin (pH = 9,2) sur un gel d'agarose. Les protéines séparées sont colorées par une solution d'amidoschwarz. Cette technique est réalisée via :

L'automate **SAS-1 plus,** automate de migration (Annexes 7)

L'automate **SAS-2,** automate de coloration, décoloration et séchage (Annexes 7)

***Interprétation des résultats du gel**

Le gel d'électrophorèse obtenu est ensuite analysé par le logiciel **Platinum.** Le logiciel Platinum est relié directement au système LIMS (Laboratory Information Management System) via une interface bidirectionnelle garantissant ainsi la sécurité des résultats du patient et des téléchargements de la liste de travail. De plus, le logiciel peut télécharger les résultats des données immunologiques externes directement à partir du système LIMS afin de permettre une quantification rapide et précise des bandes identifiées**.** Les résultats de cet examen se présentent sous deux formes :

- ✓ Un graphique, résultat de l'intégration par densitomètrie de la bande électrophorétique.
- ✓ Des valeurs chiffrées pour chacune des fractions en pourcentage et en concentration g/l calculée à partir de la protidémie totale.

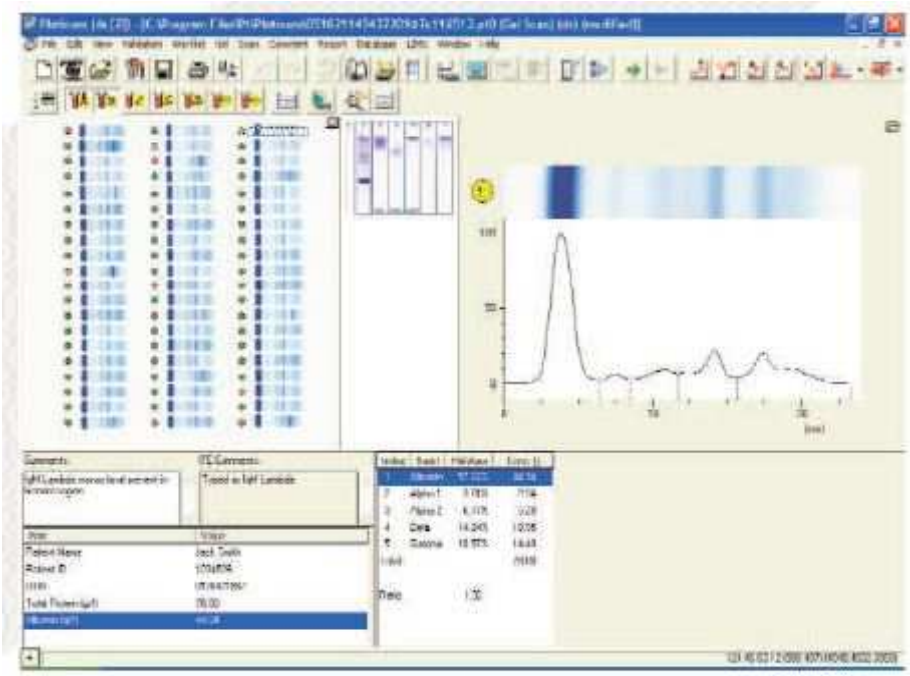


Figure 16 : configuration des résultats.

*L'électrophorèse capillaire

*Principe

Le principe général de l'électrophorèse capillaire repose sur la migration des protéines en solution, porteuses d'une charge électrique globale soumise à l'effet d'un champ électrique et au contact d'un support approprié**.** La migration se fait dans un tampon de PH 9,9 constant et de flux électro-osmotique plus ou moins important. Cette technique est réalisée sur Capillarys Sebia (système fermé automatisé) comprend quatre flacons qui contient un tampon de dilution, solution de lavage, eau distillée et un flacon de déchets.

- Après centrifugation des échantillons, le sérum est mis dans des barrettes de dilutions ces dernières sont placées dans l'appareil ou se trouve des capillaires (huit capillaires) absorbant le sérum.

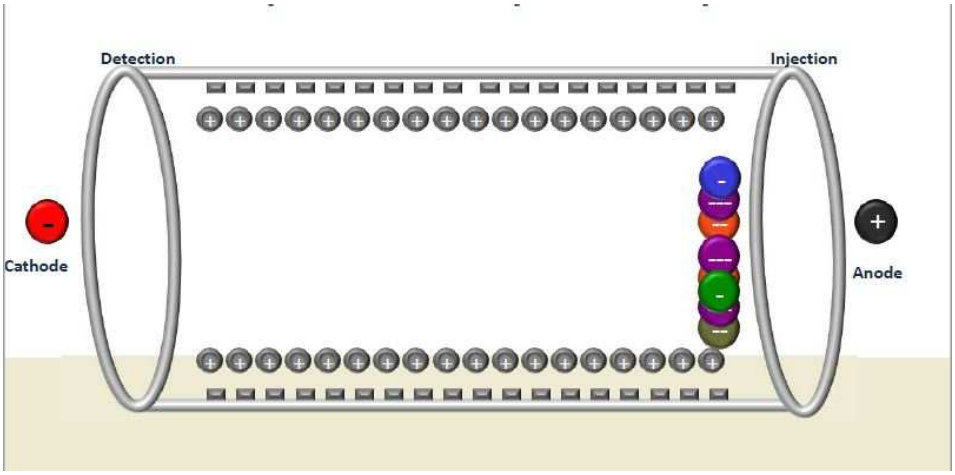


Figure 17 : Le principe de l'électrophorèse capillaire

B- Immunotypage

*Immunotypage par immunofixation

*Principe

Les Ig monoclonales, marqueurs des gammapathies, sont préalablement détectées lors de l'électrophorèse des protéines. Elles se présentent sous forme de bandes anormales situées essentiellement dans la zone bêta ou gamma globulines.

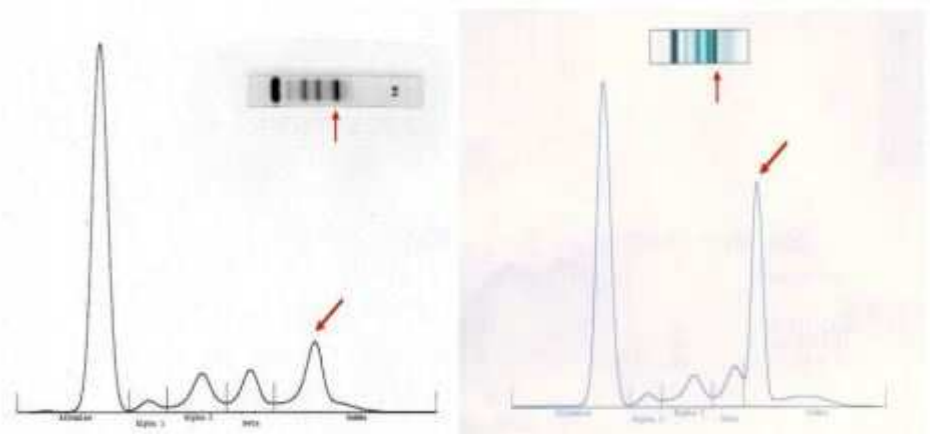


Figure 18 : Tracé électrophorétique anormal. **(sebia ; 2011)**

Afin de typer la protéine-M, une autre méthode d'électrophorèse sera utilisée et est appelée immunofixation (IFX). Lors d'une IFx, des réactifs spécifiques, appelés

antisérums, sont utilisés. Chacun de ces antisérums réagit avec un type particulier de chaîne lourde ou de chaîne légère. Les protéines monoclonales réagissent habituellement avec un type d'antisérum anti-chaîne lourde et un type d'anti-chaîne légère. Certains plasmocytes peuvent produire uniquement des chaînes légères libres ; dans ce cas, la protéine monoclonale réagira uniquement avec l'un ou l'autre antisérum des deux types de chaînes légères, Elle se réalise en quatre étapes :

- Séparation électro-phorétique des protéines en gel d'agarose.
- Fixation et immunoprécipitation des protéines séparées par électrophorèse :

Application du fixateur et des antisérums sur le gel, au niveau des pistes de migration. Le fixateur et les antisérums diffusent dans le gel. Le fixateur précipite toutes les protéines et les anticorps précipitent les antigènes correspondants.

- Élimination des protéines non précipitées par pompage et lavage. Les protéines précipitées restent piégées dans le gel.
- Coloration des protéines et comparaison de la position des bandes

immunoprécipitées avec celle des bandes anormales observées après électrophorèse des protéines.

***L'immunotypage par immunosoustraction:**

Cette Technique analytique permettant le typage d'un pic monoclonal en électrophorèse capillaire. On ajoute au sérum des anticorps fixés à des billes (anti-IgG, anti-IgM, anti-IgA, anti-κ, anti-λ).

Les complexes Ag-Ac précipitent et on réalise l'électrophorèse capillaire sur le surnagean utilisant l'automate capillarys SEBIA (Annexes 8).On visualise ainsi une disparition de la fraction correspondant à l'anti-sérum utilisé. (Annexe 8)

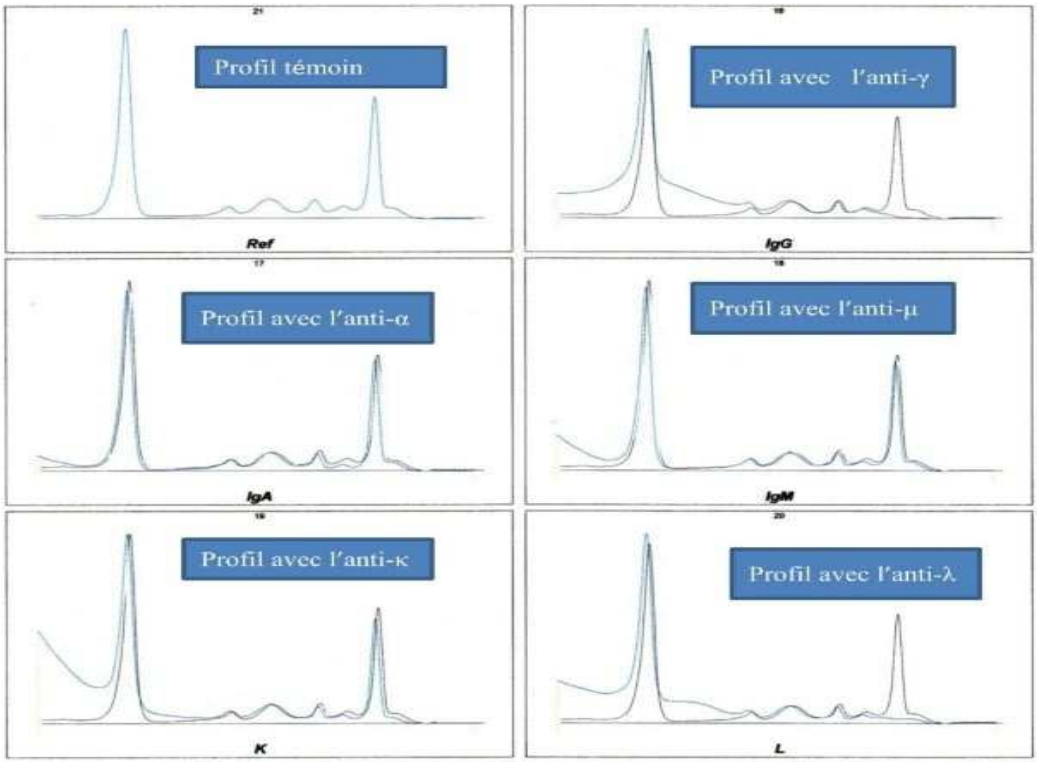


Figure 19 : Résultat de l'immunotypage par immunosoustraction sur le Capillarys révélant un CM IgG λ. (Lambda)

3.3. Le myélogramme

Le myélogramme ou appelé encore frottis médullaire est un geste médical réalisé par un médecin spécialiste (hématologue) qui correspond à l'analyse d'un prélèvement de moelle osseuse. Cet examen est indiqué dans différentes situations :

- Dans la suspicion d'une maladie de sang ou de la moelle : leucémie, maladie de vaquez, myélome multiple…etc.
- Dans la recherche des métastases d'un cancer.
- Dans un bilan d'extension des lymphomes.

***Principe**

Pour réaliser un myélogramme, il est nécessaire de prélever une petite quantité de moelle osseuse, le prélèvement de moelle osseuse s'effectue avec un trocart (habituellement au niveau de sternum) sur lequel est adaptée une seringue pour aspirer la moelle osseuse.

3.3.1. La technique du prélèvement et préparation du frottis

-Avant le prélèvement le médecin et l'infermière expliquent calmement le déroulement de l'examen, le patient doit être en position allongée sur le dos ; la ponction est pratiquée sans anesthésie locale. Le médecin introduit le trocart perpendiculairement à l'os, puis aspire une petite quantité du suc de moelle dans la seringue (environ 1 ml) ; la douleur la plus franche est ressentie lors de cette aspiration. L'aiguille et le trocart sont immédiatement retirées, une goutte de moelle est déposée sur une lame de verre et transmises au laboratoire d'analyse. L'examen dure environ 15 min. (Annexes 9)

3.3.2. Etalement

-Une goutte de suc médullaire est déposée à l'extrémité de la lame, une 2éme lame est mise sur la goutte à un angle de 45° permettant l'étalement, la lame est séchée à l'air libre avant coloration.

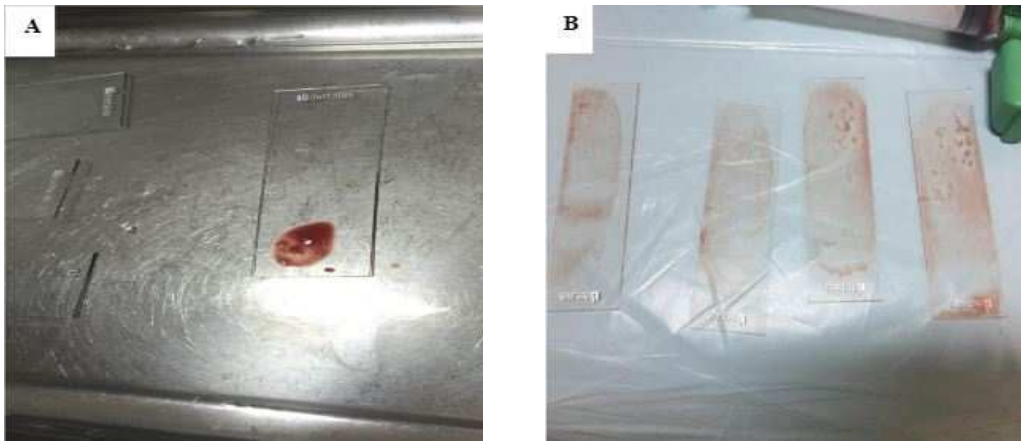


Figure 20 : Etalement.

3.3.3. Coloration par le May-Grunwald Giemsa (MGG)

Après séchage, la lame est plongée pendant une seconde dans l'alcool, puis égouttée sur papier filtre pour éliminer l'excédent. La lame est ensuite plongée pendant une seconde dans l'éosine, puis égouttée sur papier filtre. La lame est plongée pendant une seconde dans le le Giemsa. Suivie d'un rinçage à l'eau puis séchage à l'aire libre avant de procéder à l'observation au microscope optique. (Ces différentes étapes sont illustrées en annexes 10)

- ✓ **L'observation microscopique**

Après coloration et séchage, la lame est déposée sous microscope optique, et l'observation est effectuée au grossissement (G X100).

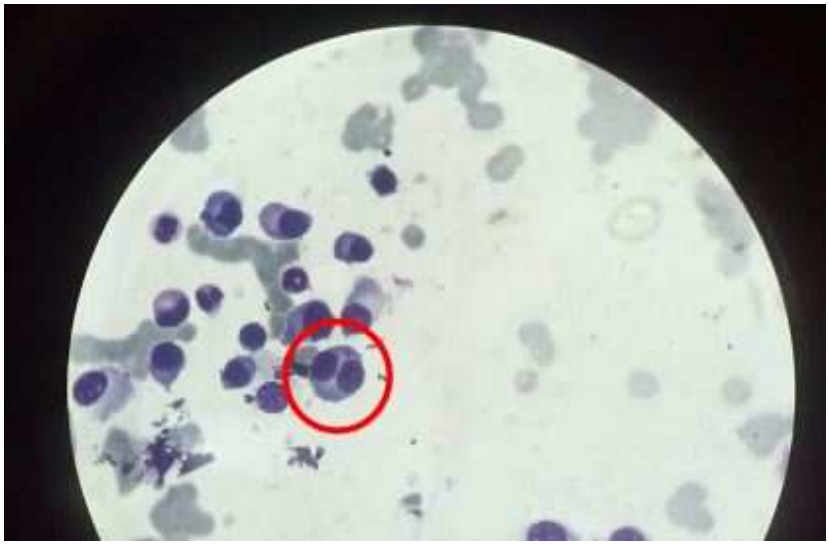


Figure 21 : Observation microscopique d'un frottis médullaire montre des plasmocytes binucléés.

Résultats

1. Répartition des patients selon les caractéristiques épidémiologiques

1.1. Répartition des patients selon l'âge

L'âge moyen de nos patients était de 65 ans avec des extrêmes d'âge allant de 36-90 ans avec un pic de fréquence entre 60-70 ans.

Tableau 4 : Répartition des patients (n=100) selon l'âge.

Age (ans)	Nombre des patients	Pourcentage des patients
<50	5	5%
[50-60[	16	16%
[60-70[	33	33%
[70-80[	27	27%
≥80	19	19%
Total	100	100%

Ces résultats sont illustrés dans le graphe ci-dessous :

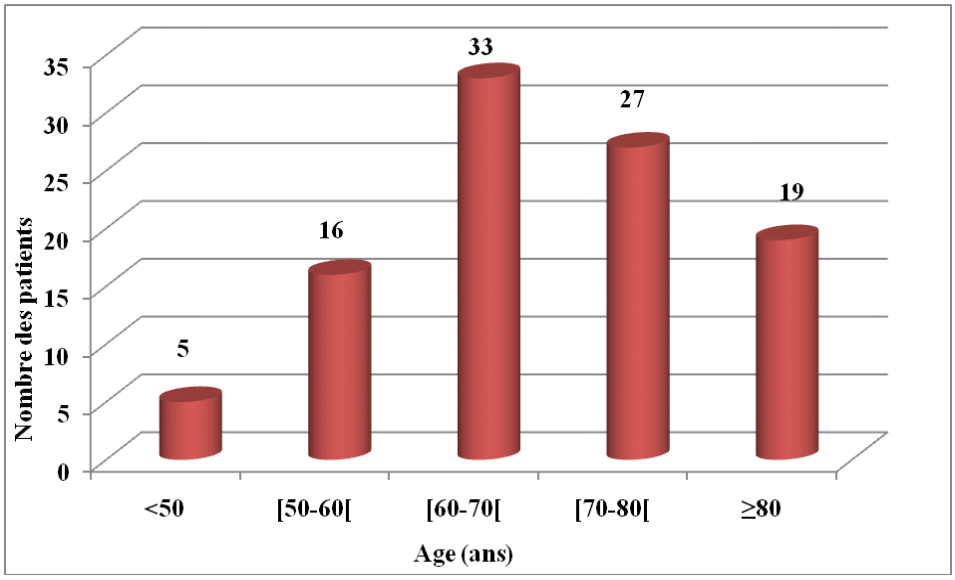


Figure 22 : Répartition des patients (n=100) selon l'âge.

1.2 Répartition des patients selon le sexe

Le sexe ratio était de 1 (50 hommes soit 50% contre 50 femmes soit 50%).

Tableau 5 : Répartition des patients (n=100) selon le sexe.

Sexe	Nombres des patients	Pourcentage des patients
homme	50	50%
femme	50	50%
Total	100	100%

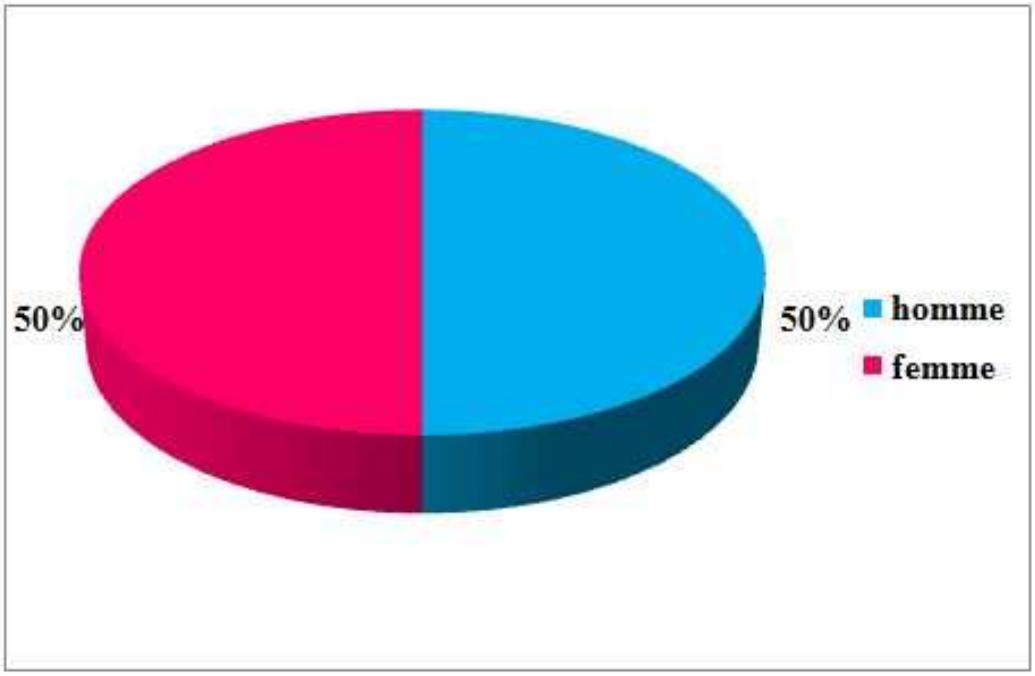


Figure 23 : Répartition des patients (n=100) selon le sexe.

1.3 Répartition des patients selon l'origine géographique

Plus d'un tiers des patients (36%) était originaire de Blida.

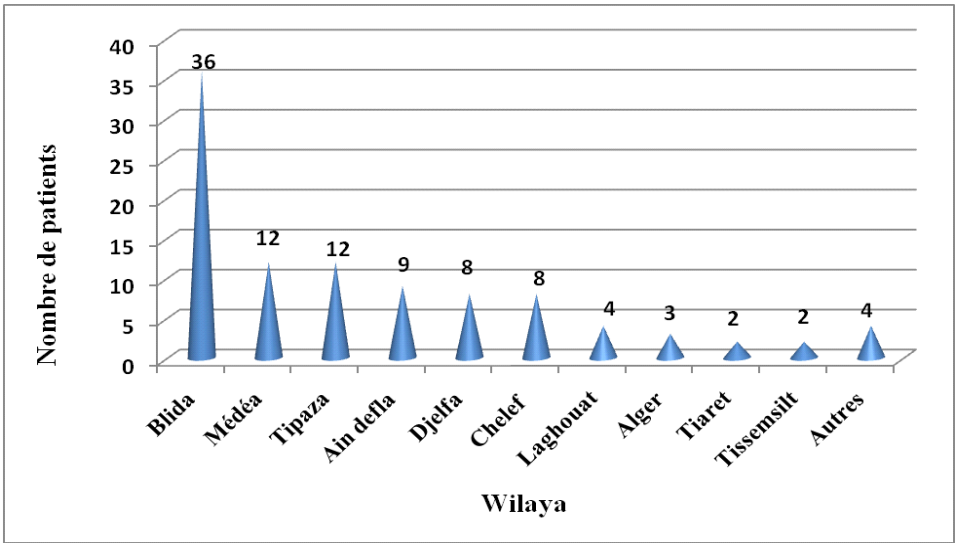


Figure 24 : Répartition des patients (n=100) selon l'origine.

1.4 Répartition des patients (n=100) selon le délai de diagnostic

Le délai diagnostique moyen est de 6 mois.

Tableau 6 : Répartition des patients selon le délai de diagnostic.

Délai de diagnostic (mois)	**Nombre des patients (n=100)**	**Pourcentage Des patients**
[0-3]	32	32%
]3-6]	49	49%
]6-12]	15	15%
>12	4	4%
La moyenne	6	
Limites	1-24	

2. Répartition des patients selon les caractéristiques cliniques

Cliniquement l'atteinte osseuse était le motif de consultation le plus fréquent (98%) ; suivi d'anémie et d'altération de l'état général à raison de 78% et de 20% respectivement.

L'insuffisance rénale et les manifestations neurologiques étaient à fréquence égale : 9% pour chacun.

Tableau 7 : Répartition des patients selon le motif de consultation.

Les signes cliniques	Nombre des patients	Pourcentage des patients
Signes osseuses	98	98%
Anémie	78	78%
AET	20	20%
Signes neurologiques	9	9%
Insuffisance rénale	9	9%

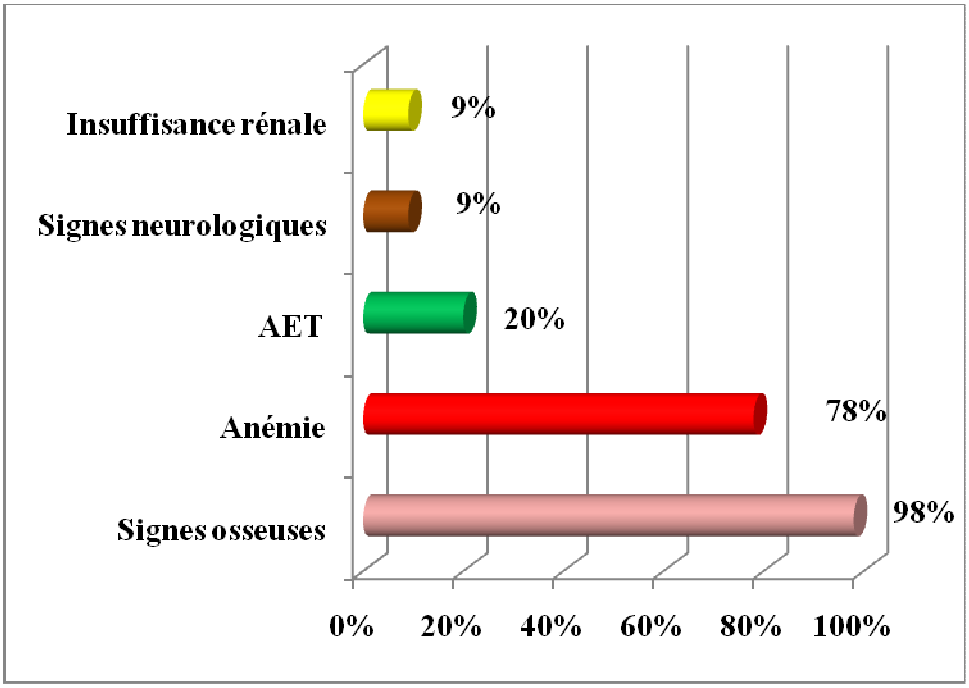


Figure 25 : Répartition des patients selon le motif de consultation.

3 Répartition des patients selon les paramètres sériques

3.1 Résultats du dosage de l'hémoglobine

L'anémie était présente chez 78 patients dont 22 malades avaient un taux d'hémoglobine < 8g/dl.

Tableau 8 : Répartition des patients selon le taux d'hémoglobine.

Hemoglobine (g/dl)	Nombre de patients	Pourcentage des patients
<8	22	22%
[8-10[	33	33%
≥10	45	45%
Total	100	100%

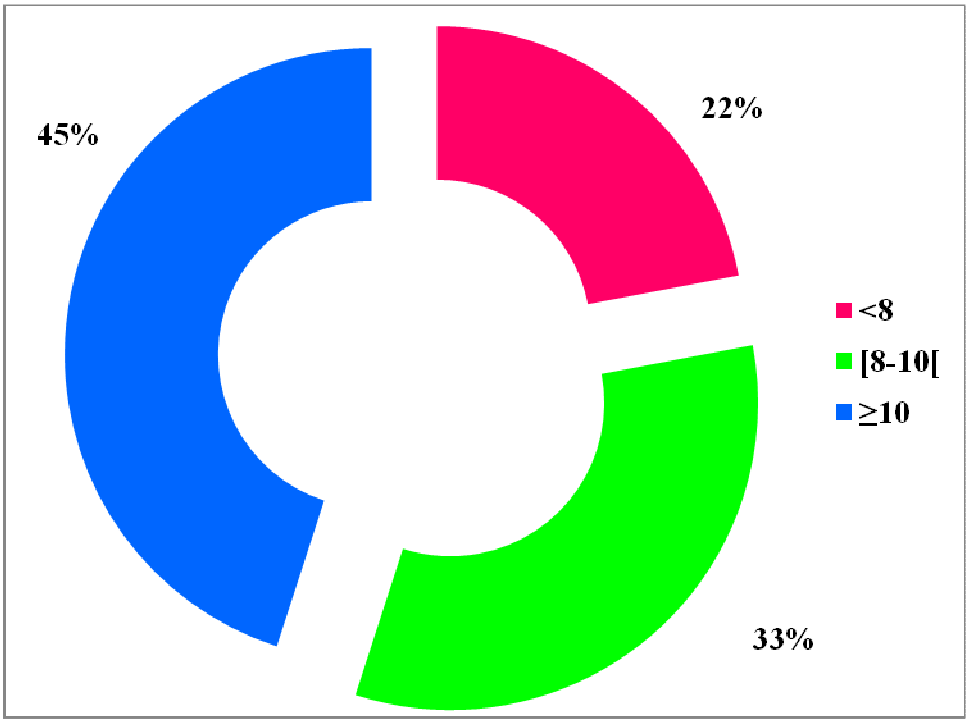


Figure 26 : Répartition des patients selon résultats du dosage de l'hémoglobine.

3.2 Résultats du dosage de la créatininémie

Sur les 99 patients, dix-sept (17%) présentaient une insuffisance rénale.

Tableau 9 : Répartition des patients selon les résultats du dosage de la créatininémie.

Créatininémie (mg/l)	Nombre de patients	Pourcentage des patients
<20	82	83%
≥20	17	17%
Total	99	100%

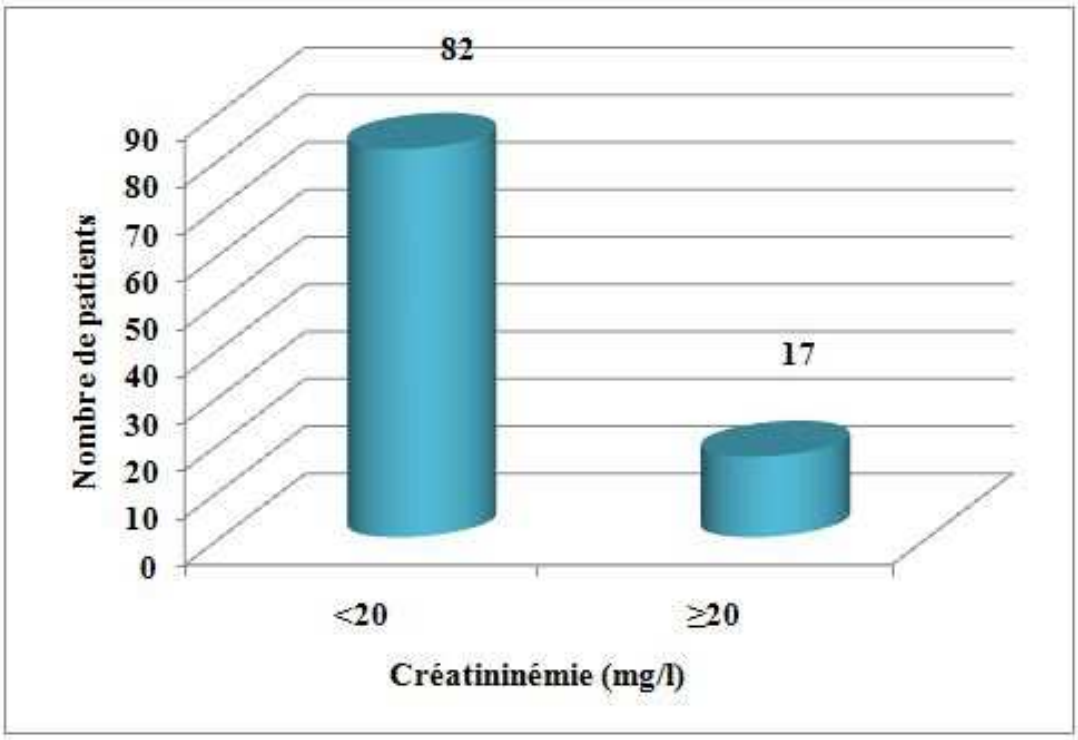


Figure 27 : Répartition des patients selon les résultats du dosage de la créatininémie.

3.3 Résultats du dosage de la calcémie

Quatre patients sur 94 se sont présentés avec une hypercalcémie.

Tableau 10 : Répartition des patients selon les résultats de dosage de la calcémie.

Calcémie (mg/l)	Nombre de patients	Pourcentage des patients
<105	75	80%
[105-120[	15	16%
≥ 120	4	4%
Total	94	100%

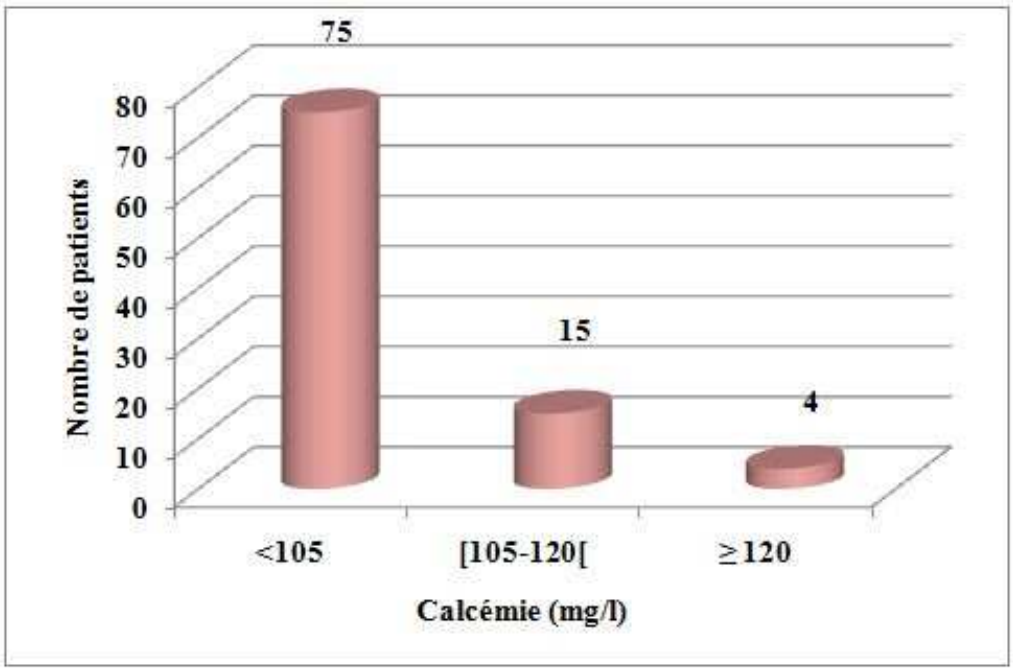


Figure 28 : Répartition des patents (n=95) selon les résultats de dosage de la calcémie.

3.4 Résultats de l'exploration de la vitesse de sédimentation

81 des patients présentaient une VS, il est accéléré dont 43% à 3 chiffres

Tableau 11 : Répartition des patients (n=81) selon le résultat de l'exploration de la vitesse de sédimentation à la première heure.

VS (mm/h)	Nombre des patients	Pourcentage des patients
<50	20	25%
[50-100[	26	32%
≥100	35	43%
Total	81	100%

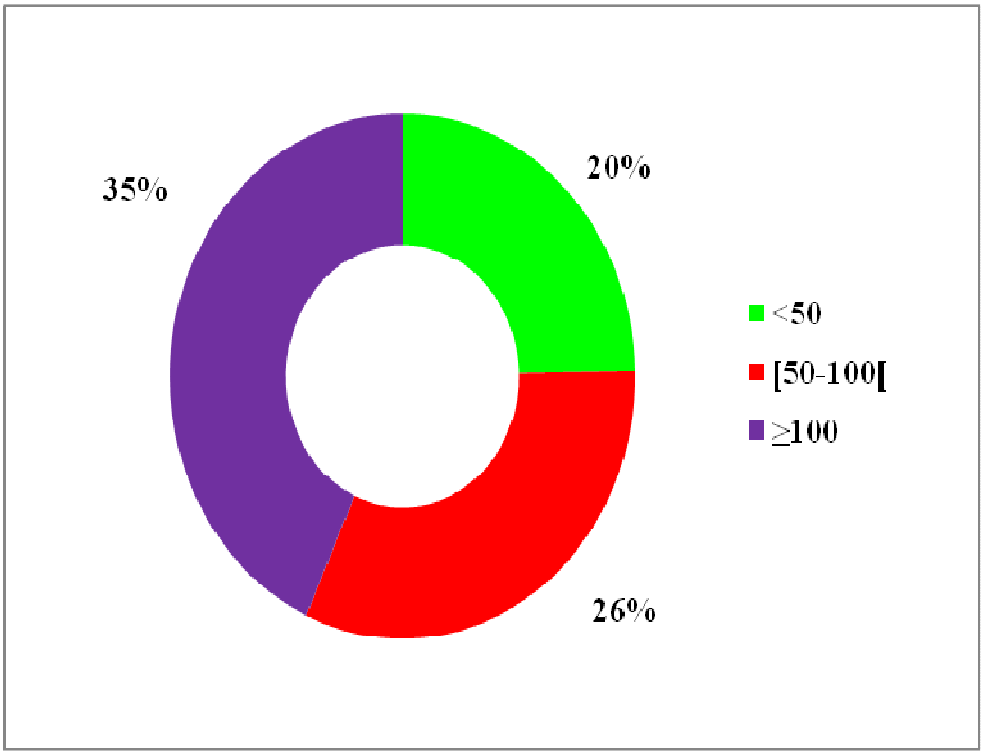


Figure 29 : Répartition des patients selon les résultats de l'exploration de la VS.

3.5 Résultats du dosage de la CRP

Tableau 12 : Répartition des patients (n=90) selon le résultat de l'exploration de la protéine C réactif.

CRP	Nombre des patients	Pourcentage des patients
<6	58	65%
≥6	32	35%
Total	90	100%

La CRP était élevée chez (35%).

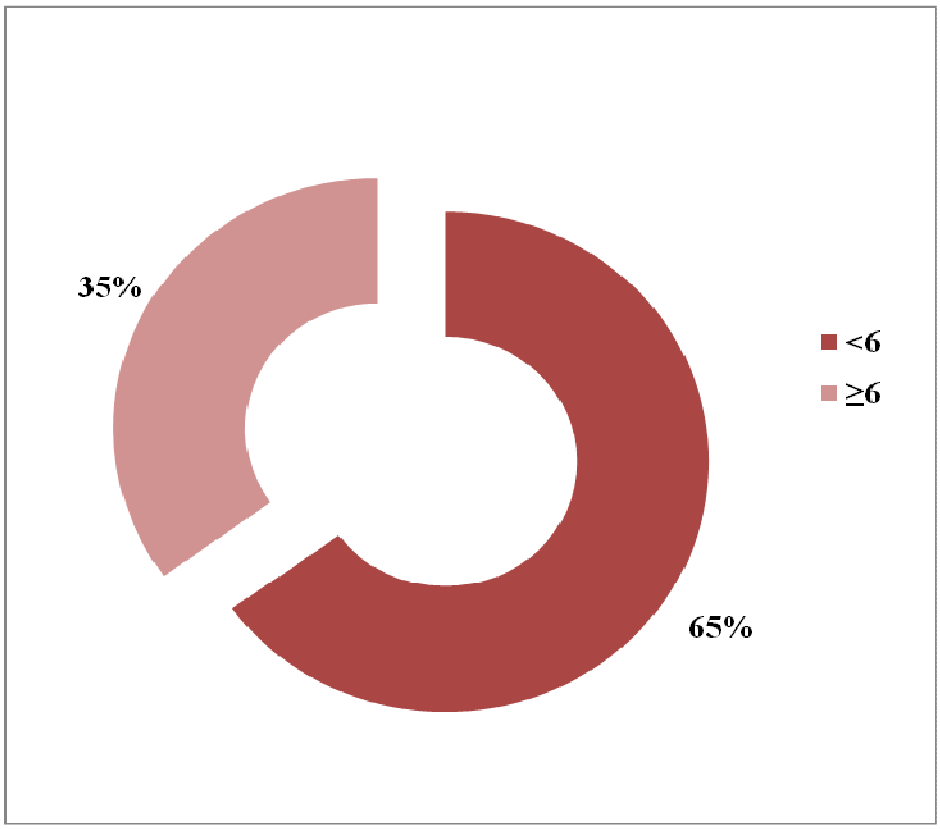


Figure 30 : Répartition des patients selon les résultats d'exploration de CRP.

4. Caractéristiques immunologiques

4.1 Résultats de l'exploration de la béta2-microglobuline

Un taux de β2-microglobuline était élevé chez 73%.

Tableau 13 : Répartition des patients selon les résultats de dosage de la β2-microglobuline.

β2-microglobuline.	Nombre des patients	Pourcentage des patients
<3.5	25	27%
[3.5-5.5[	29	31%
≥5.5	40	42%
Totale	94	100%

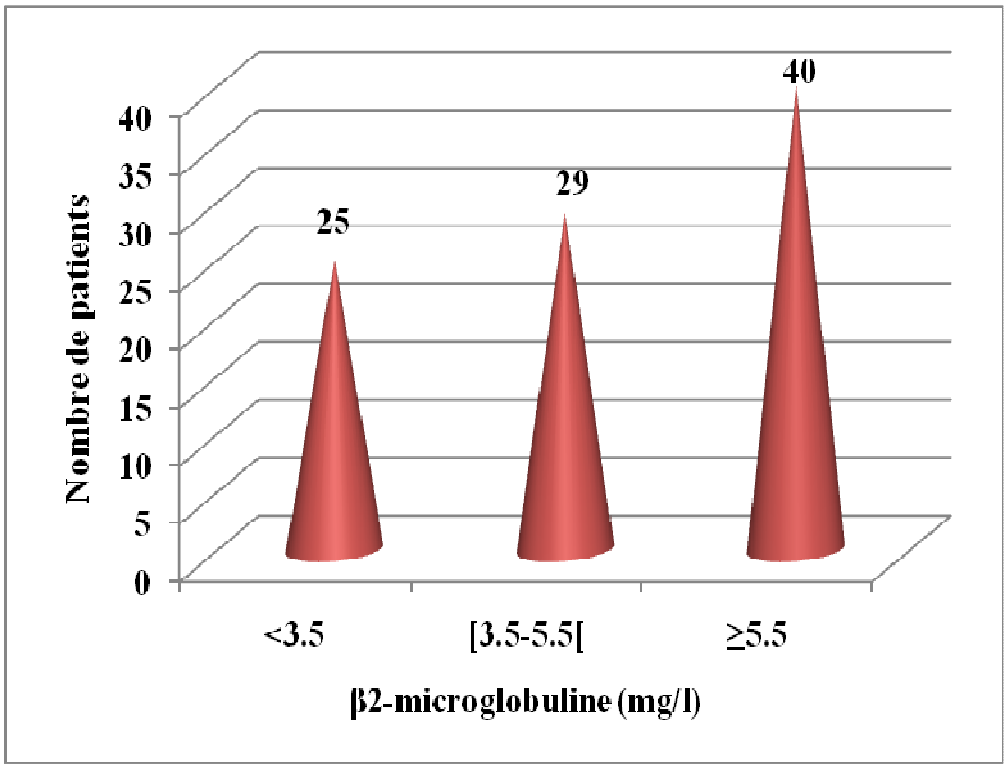


Figure 31 : Répartition des patients selon le dosage de la β2-microglobuline.

4.2 Résultats de l'électrophorèse des protéines sériques

4.2.1 Résultats du dosage de la protidémie

L'hyperprotidémie était retrouvée chez 54% des patients. Trente-sept patients soit 40% présentaient un taux de protide normal et seulement 6% des patients présentaient une hypoprotidémie.

Tableau 14 : Répartition des patients (n=93) selon les résultats du dosage des protides sériques.

Protidémie (g/l)	Nombre des patients	Pourcentage des patients
<60	6	6%
[60-80[	37	40%
≥80	50	54%
Total	93	100%

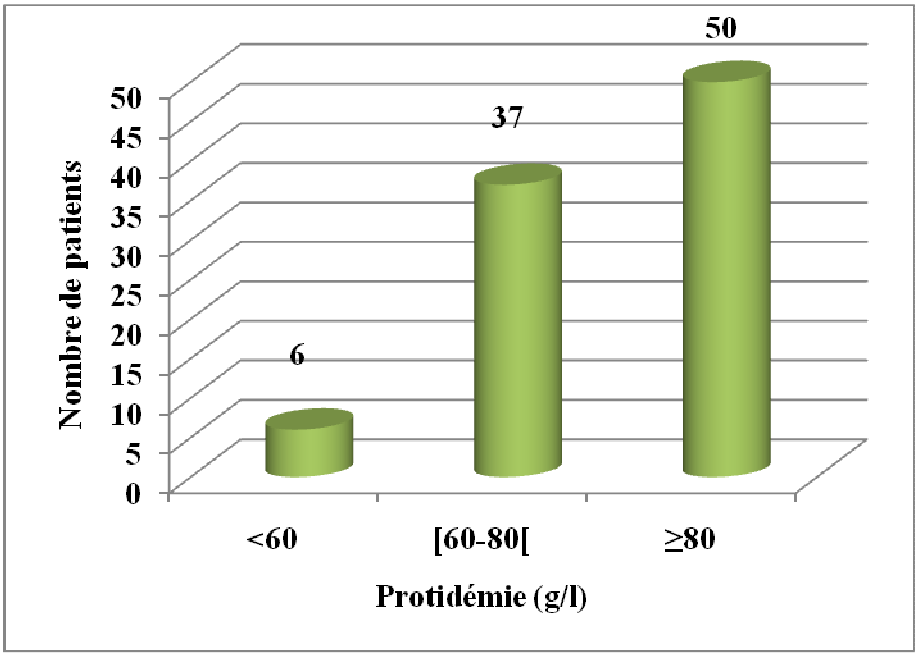


Figure 32 : Répartition des patients selon les résultats du dosage des protides sériques.

4.2.2 Résultats du taux d'albumine sérique

Cinquante-trois patients (54%) avaient une hypoalbuminémie.

Tableau 15 : Répartition des patients (n=98) selon les résultats du dosage de l'albumine sérique.

Albumine (g/l)	Nombre des patients	Pourcentage des patients
<35	53	54%
≥35	45	46%
Total	98	100%

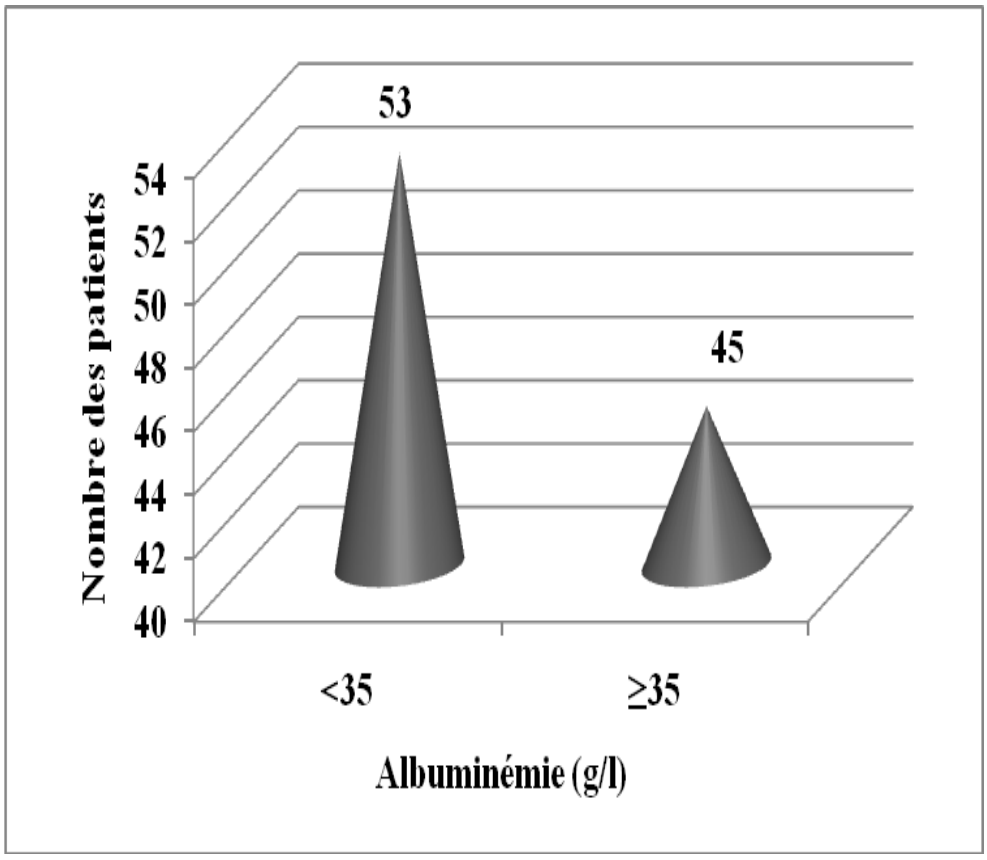


Figure 33 : Répartition des patients selon le dosage de l'albumine.

4.2.3 Résultats de l'immunotypage

L'isotype IgG était prédominant, retrouvé chez 73% des patients, l'isotype IgA dans 26% des cas et l'isotype IgM chez 1% des patients.

Tableau 16 : Répartition des patients (n=98) selon les résultats de l'immunotypage.

Type de CM	Nombre des patients	Pourcentage des patients
IgG	72	73%
IgA	25	26%
IgM	1	1%
Total	98	100%

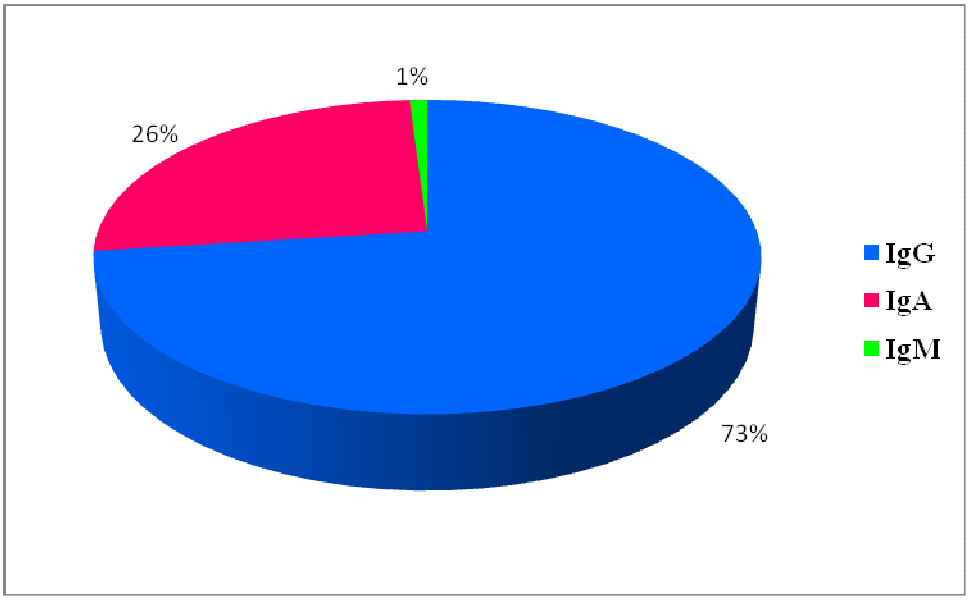


Figure 34 : Répartition des patients selon les résultats de l'immunotypage.

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

D'après les résultats de l'EPP, on note que les CM migrent le plus souvent dans la zone des γ-globulines, rarement dans la zone des β-globulines et des α2-globulines.

Tableau 17 : Répartition des patients (n=99) selon la zone de migration du CM.

Zone de migration	Nombre des patients	Pourcentage des patients
α2	1	1%
β	2	2%
γ	96	97%
Total	99	100%

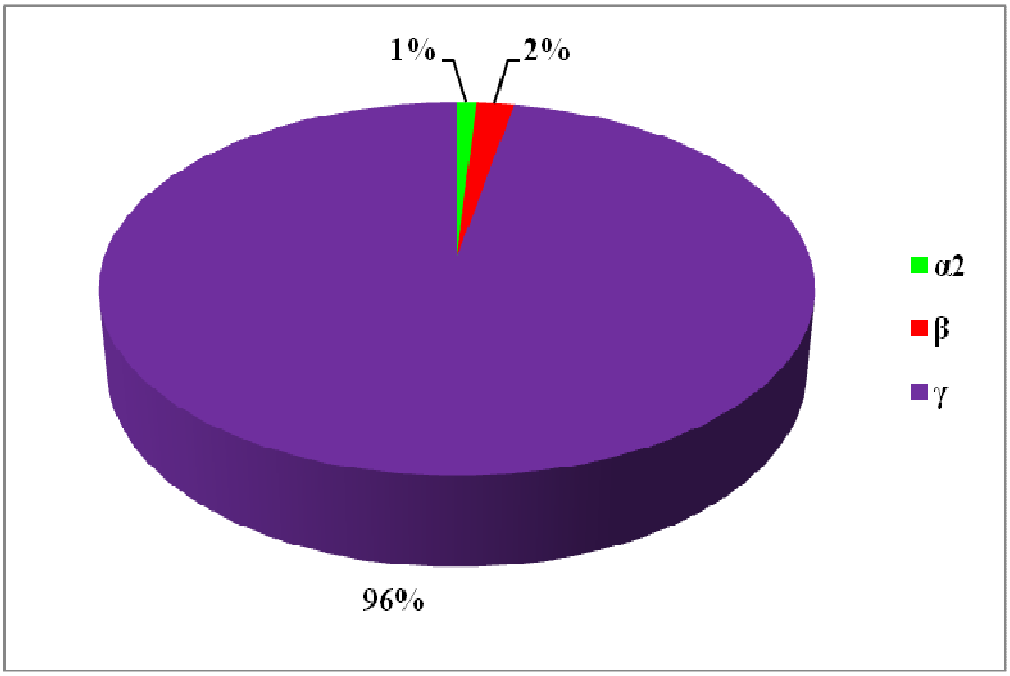


Figure 35 : Répartition des patients selon la zone de migration du composant monoclonal.

4.2.5 Répartition des composants monoclonaux selon le type de la chaine légère

La chaine légère kappa (κ) était plus fréquemment retrouvée (59%).

Tableau 18 : Répartition des composants monoclonaux selon le type de chaine légère.

Chaine légère	Nombre de patients	Pourcentage des patients
Kappa (κ)	58	59%
Lambda (λ)	40	41%
Total	98	100%

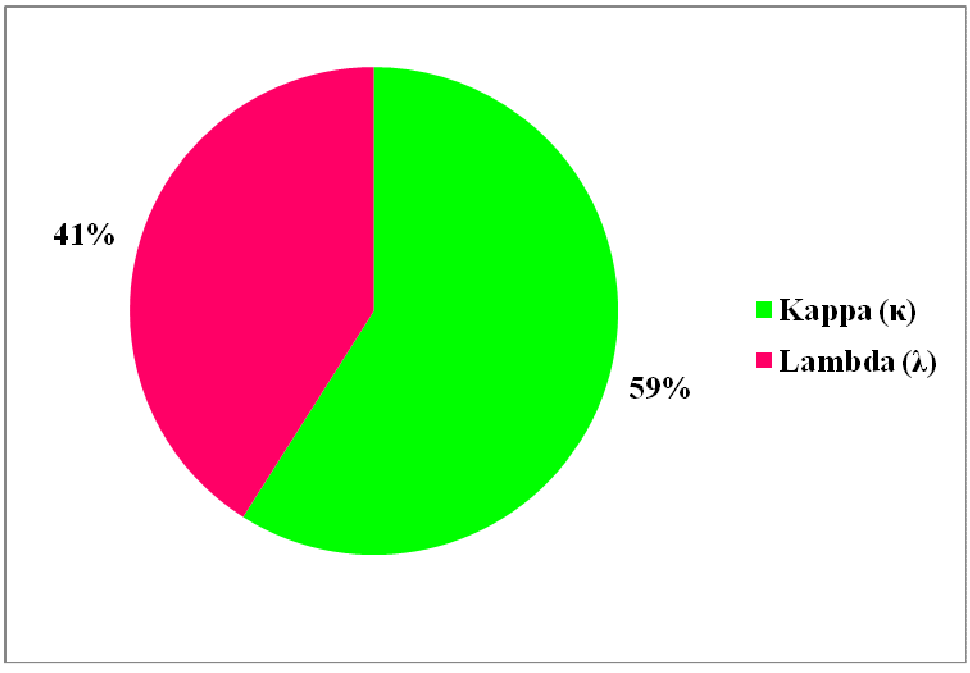


Figure 36 : Répartition des composants monoclonaux selon le type de chaine légère.

4.2.6 Répartition des patients selon la concentration du composant monoclonal

La concentration du composant monoclonal était supérieure à 20 g/l dans 49 des cas

Tableau 19 : Répartition des patients (n=99) selon la concentration du composant monoclonal.

Concentration du CM (g/l)	Nombre des patients	Pourcentage des patients
<8	25	25%
[8-20]	25	25%
>20	49	50%
Total	99	100%

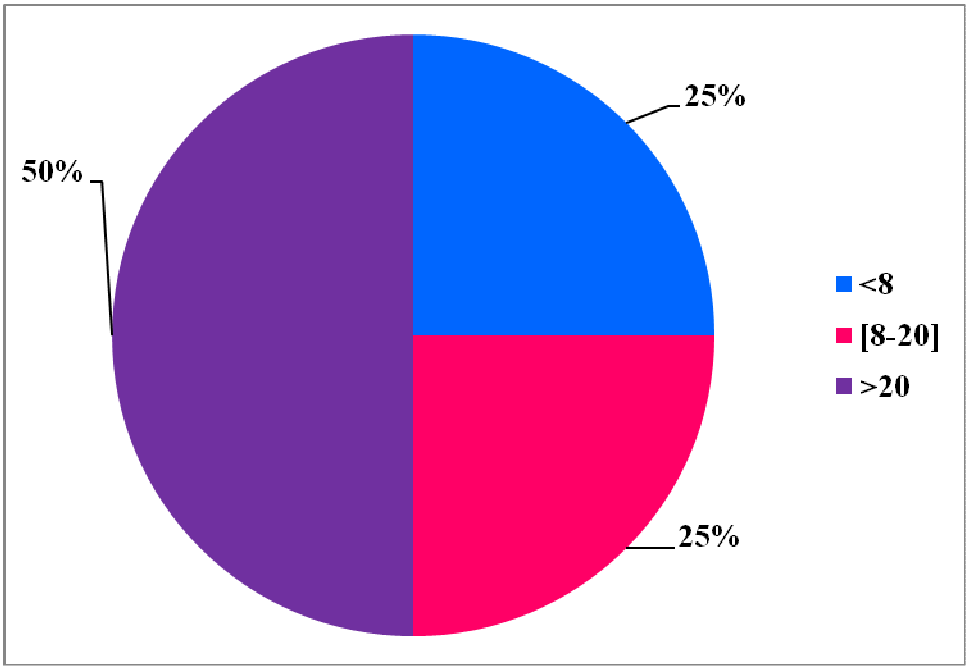


Figure 37 : Répartition des patients selon la concentration du composant monoclonal.

5. Classement des patients

5.1 Classement selon les critères de Salmon Durie

Selon la classification de Salmon & Durie, les patients ont été répartis comme suit :

IIA : 9 cas IIB : 2 cas IIIA : 74 cas IIIB : 15 cas.

La majorité des patients étaient en stade IIIA (74%)

Tableau 20 : Classement des patients (n=100) selon Salmon et Durie.

Stade	Nombre des patients	Pourcentage des patients
IIA	9	9%
IIB	2	2%
IIIA	74	74%
IIIB	15	15%
TOTAL	**100**	100%

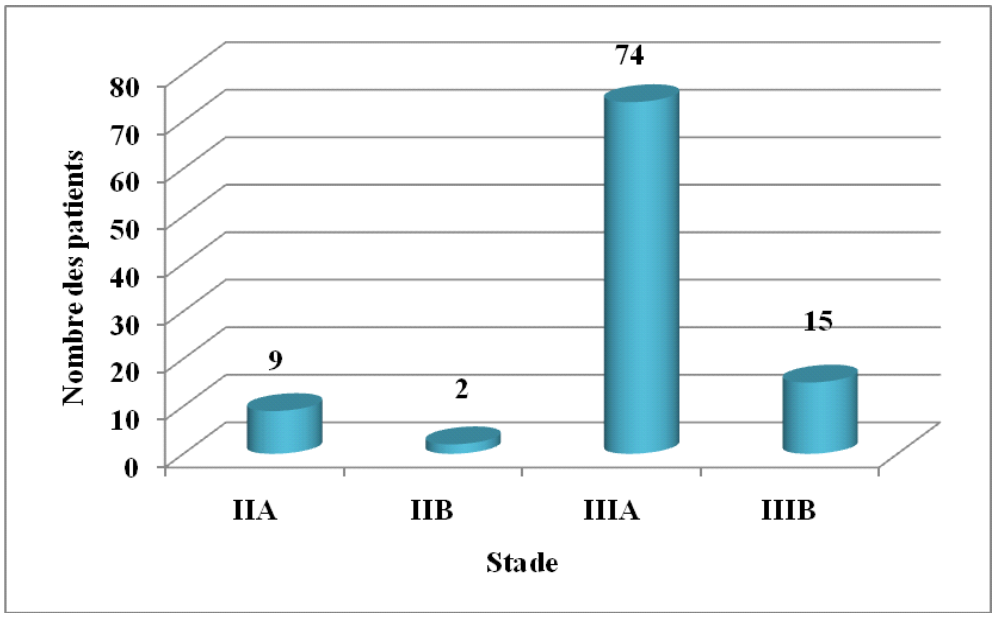


Figure 38 : Classement des patients selon Salmon et Durie.

5.2 Classement selon le score ISS

Selon Le score ISS, les patients ont été répartis comme suit :

I : 28 cas II : 31 cas III : 33 cas.

La majorité des patients étaient en stade III (36%)

Tableau 21 : Classement des patients (n=92) selon le score ISS.

ISS	Nombre de patients	Pourcentage des patients
I	28	30%
II	31	34%
III	33	36%
Total	92	100%

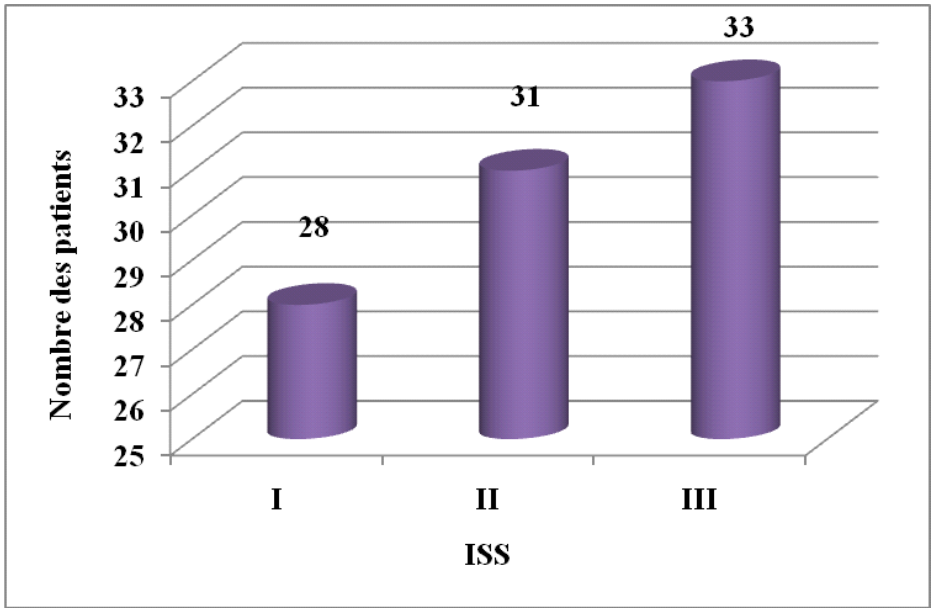


Figure 39 : Classement des patients selon le score ISS.

5.3 Classement selon le score R-ISS

Selon Le score R-ISS, les patients ont été répartis comme suit :

I : 0 cas II : 32 cas III : 7 cas.

La majorité des patients étaient en stade II (82%)

Tableau 22 : Classement des patients selon le score R-ISS.

R-ISS	Nombre de patients	Pourcentage des patients
I	0	0%
II	32	82%
III	7	18%
Total	100	100%

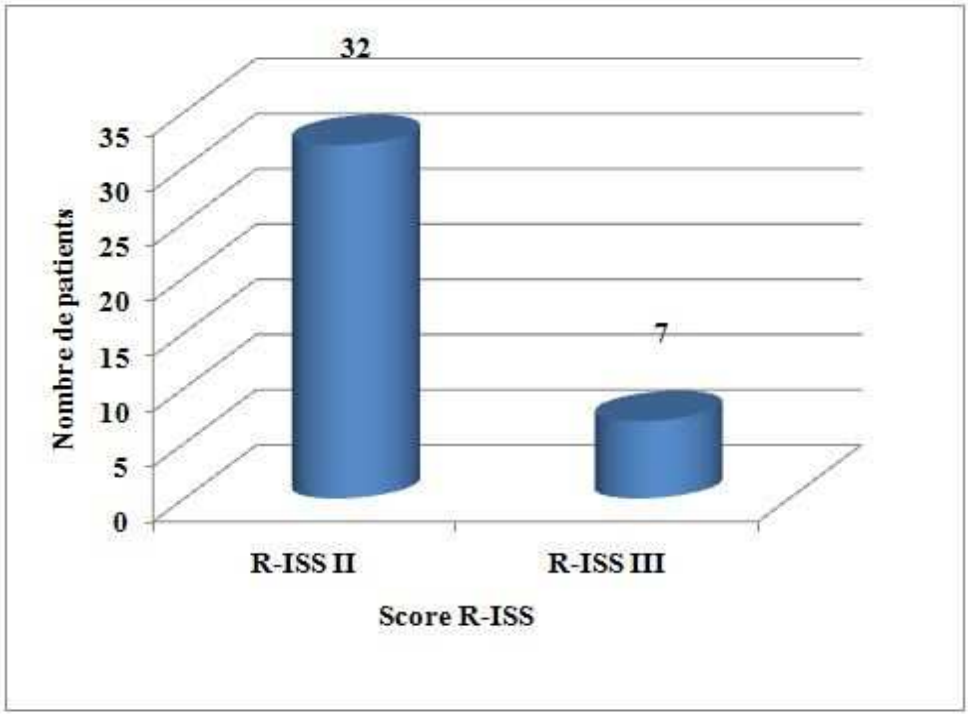


Figure 40 : Classement des patients selon le score R-ISS.

6- Comparaison de MM IgG/ IgA

Tableau 23 : Comparaison de MM IgG/ IgA

Paramètres	IgG	IgA
Hb < 8.5 gr/dl	30%	32%
Calcemie ≥ 120 mg/l	5%	0
Créatinémie ≥ 20 mg/l	14%	28%
VS > 100 mlm/ 1ère heure	43%	36%
CRP ≥6 mg/l	30%	43%
LDH > 420 UI/l	22%	18%
Alb< 35 gr/l	54%	56%
β2µ ≥ 5.5 mg/l	41%	46%
IIIA **Classification Salmon-Durie** **IIIB**	82% 11%	56% 28%
ISS III	35%	43%
R-ISS III	2%	12.5%

Discussion

1. Comparaison des paramètres épidémiologiques

1.1. L'âge

Tableau 24 : Les résultats de différentes séries concernant l'âge.

Auteurs	Pays	Age moyen	Maximum de fréquence	<40 ans
Kyle 1975	USA	61.5 ans	60-69-ans : 93%	2%
Bataille 1988	France	65 ans	70-80 ans : 45%	1%
Koffi K.G 2000	Cote d'Ivoire	58 ans	60-70 ans : 44%	4%
Mrabet.R 2003	Algérie	63 ans	60-70 ans : 42%	15%
Notre série	Algérie	65 ans	60-70 ans : 33%	1%

Dans notre étude, l'âge moyen du diagnostic est de 65 ans. Cela semble être en accord avec les résultats d'études de (**Bataille 1988**). (**Mrabet.R 2003**).

Le pic de fréquence selon les tranches d'âge est de 60-70ans dans notre étude, ce qui concorde avec plusieurs études (**Kyle 1975**), (**Koffi K.G 2000**), (**Mrabet.R 2003**). Tout cela permet de conforter les données de la littérature selon lesquelles le MM est majoritairement une maladie de la personne âgée.

L'âge avancé est un facteur de mauvais pronostic que le patient soit traité ou non.

Par ailleurs, une population jeune est décrite par d'autres études (**Koffi K.G 2000**), (**Mrabet.R 2003**) ; Dans notre étude nous avons noté 3 cas de moins de 45 ans.

1.2. Le sexe

Tableau 25 : Les résultats de différentes séries concernant le sexe.

Auteurs	pays	Hommes%	Femmes%	Sexe ratio
Kyle 1975	USA	61%	39%	1.5
Bataille 1988	France	51%	49%	1
Koffi K.G 2000	Cote d'ivoire	56%	44%	1.3
Mrabet.R 2003	Algérie	63.2%	36.8%	1.72
Benyaich.I 2001	Maroc	61.2%	38.8%	1.57
Cherqui N 2014	Maroc	58.3%	41.7%	1.39
Notre série	Algérie	50%	50%	1

La prédominance masculine est décrite dans la plupart des études (**Kyle 1975**), (**Mrabet.R 2003**), (**Benyaich.I 2001**). Dans notre série, nous n'avons pas constaté de prédominance masculine ; rejoignant ainsi les résultats de l'étude de Bataille 1988.

1.3 L'origine :

La répartition selon l'origine a révélé que Blida est la wilaya qui représente plus de cas avec 36 cas, suivie par Médéa et Tipaza avec 12 cas, Ain defla avec 9 cas, Djelfa et Chlef 8 cas, Laghouat avec 4 cas, Alger avec 3 cas, Tiaret et Tissemsilt avec 2 cas, et arrive en dernier lieu Oran, Setif, Mila et Skikda avec un seul cas. Ceci est dû probablement au fait que Blida, Médéa, Ain Defla, Djelfa et Chlef sont des wilayas dont l'agriculture est un secteur important par conséquent les habitants sont plus exposés aux pesticides. Cette constatation est soutenue par la littérature impliquant une exposition aux produits pesticides comme facteur favorisant dans la survenue du MM.Par ailleurs, quatre méta-analyses ont été publiées entre 1992 et 2009: **Blaire et al ;1992** , **Khuder et Mutgi ; 1997 , Acquavella et Coll ; 1998 ,Perrotta et al ; 2008** montrant toutes une augmentation de risque de survenue de myélome multiple allant de 9% à 39% chez les professionnels exposés aux pesticides comparés à la population générale.

Néanmoins, les données sur les facteurs de risque du myélome multiple sont controversées. Et certains études montrent que seules les radiations ionisantes, liées à des expositions accidentelles, sont reconnues comme facteur de risque avéré **(Dimopoulos M et al ; 2009).** Et que les facteurs de prédisposition génétique sont en cours d'évaluation. **(Dispenzieri A et al ; 2009)**

2- comparaison des paramètres sériques

2.1. L'hémoglobine

Selon les résultats obtenus dans notre étude, nous constatons qu'environ 78% des patients ont une anémie accompagnée d'une grande fatigue, cette anémie est sévère chez 22 patients. L'anémie résulte surtout de l'insuffisance médullaire due à l'infiltration par les cellules plasmocytaires malignes de la moelle osseuse **(Bladé J, Rosinol L ; 2005).** Par ailleurs le fonctionnement anormal de la moelle osseuse est responsable d'une diminution de la fabrication des globules rouges. La fatigue est la conséquence de l'anémie et de l'augmentation des protéines dans le sang, donc de la viscosité du sang. En effet, l'anticorps fabriqué en grande quantité peut rendre le sang tellement visqueux qu'il ne circule plus correctement au niveau des petits vaisseaux du cerveau. Ce phénomène entraîne des problèmes neurologiques qui s'accompagnent d'un ralentissement de la pensée et d'une grande fatigue **(Bladé J, Rosinol L ; 2005)**.

2.2. Créatininémie

Tableau 26 : Variations de la créatininémie selon les auteurs.

Auteurs	pays	Créatininémie	Pourcentage
Bataille R 1979	France	<20	63.5%
		≥20	36.5%
Kyle 1975	USA	<20	67%
		≥20	33%
Benyaiche I 2001	Maroc	<20	63.26%
		≥20	36.7%
Notre série	Algérie	<20	82%
		≥20	17%

Dans notre étude, l'atteinte rénale est présente chez 17% des patients, taux bas par rapport aux résultats de la littérature, ce qui pourrait s'expliquer par le fait que notre série comporte des patients nouvellement diagnostiqués avant qu'une IR ne s'installe.

En effet, le rein est normalement chargé de la filtration du sang afin de le débarrasser de ses impuretés qui sont éliminées dans les urines. Au cours du myélome, le rein est soumis à des agressions variées, mais la plus à risque est le dépôt dans le « filtre » rénal de fragments de l'immunoglobuline monoclonale, appelés « chaînes légères ». Avec le temps, des fragments des immunoglobulines éliminés par les urines peuvent en effet endommager les reins, les empêchant de remplir correctement leur fonction de filtrage du sang. La survenue d'une insuffisance rénale est une complication fréquente du myélome, survenant chez environ la moitié des patients au cours de l'évolution de la maladie. Elle est présente chez 30 à 40 % des malades au diagnostic, et jusqu'à 10 % ont d'emblée une insuffisance rénale sévère nécessitant la dialyse **(Dimopoulos MA et al ; 2005) (Levey AS et al; 2005)**.

2.3. La calcémie

Tableau 27 : Variations de la calcémie au cours du MM selon les auteurs

Auteurs	**Pays**	**Calcémie (mg/l)**	**Pourcentage**
Bataille R 1979	France	<80	10 %
		[80-105[	70 %
		[105-120[	16 %
		≥120	4%
Benyaich I 2001	Maroc	<105	53.3%
		[105-120[	23.3%
		≥120	23.3%
El Mezouar 2010	Maroc	<105	85.2%
		[105-120[	5.55%
		≥120	9.25%

Notre série	Algérie	<105	80%
		[105-120[	16%
		≥ 120	4%

Le myélome s'accompagne en outre parfois d'hypercalcémie (taux de calcium dans le sang supérieur à la normale), ce qui peut aussi être toxique pour les reins. D'ailleurs dans notre étude, l'hypercalcémie est retrouvée chez 4 %des patients ce qui se rapproche de l'étude de **El Mezouar**. Dans la majorité des cas, l'hypercalcémie est due à la production (non exclusive), par les cellules tumorales, d'un peptide mimant presque tous les effets biologiques de la PTH (parathormone): le PTHrp (parathyroid hormone-related protein) . Le PTHrp, comme la PTH, augmente la résorption osseuse ostéoclastique qui est reflétée par l'hypercalcémie, l'augmentation de la calciurie et de l'hydroxyprolinurie. De même, l'hypercalcémie due à la sécrétion de PTHrp freine la synthèse de la vitamine D active (nommée vitamine D3 ou 1,25-(OH)2-D). **(Oyajobi BO et al; 2007)**

(Tsujimura H, et al ; 1998). Ainsi lorsqu'il existe un déficit en vitamine D, l'absorption intestinale de calcium est diminuée et la tendance à l'hypocalcémie induite stimule la sécrétion de PTH favorisant le remodelage et la fragilité osseux qui, à long terme, contribuent à l'installation d'une ostéoporose. **(Lafage-Proust M-H ; 2000**).

2.4. La vitesse de sédimentation

Tableau 28 : Variations de la vitesse de sédimentation à la première heure selon les auteurs**.**

Auteurs	**Pays**	**VS à la premier heure (mm/h)**		
		VS	**Nombre des cas**	**Pourcentage**
Kyle 1975	USA	[10-50[	201	34%
		[50-100[	320	38%
		≥100	32	38%
Ben Abdeladhim 1988	Tunisie	[9-50]	16	13%
		[51-100]	19	17%

		[101-150]	54	
		≥150	23	21%
Mrabet R 2003	Algérie	<100	-	63%
		≥100	-	27%
Notre série	Algérie	<50	20	25%
		[50-100[	26	32%
		≥100	35	43%

Dans notre étude la VS à la première heure est accélérée chez la plupart des patients et elle est de 3 chiffres chez 43% des cas.

Ces résultats concordent avec les autres études, la VS est supérieure à 60 mm chez 70% des patients **(Touaoussa A ; 2015),** elle est accélérée dans 73 à 85 % des cas **(Chkir S et al ; 2010) (Makni H et al ; 1994)** et elle peut atteindre 92 % comme dans la série de Chkir et al. En effet le myélome multiple doit être évoqué devant une VS élevée du à la multiplication anarchique des plasmocytes entraînant une élévation de la concentration d'anticorps (immunoglobulines) dans le sang ce qui peut provoquer une trop grande viscosité du sang **(Touaoussa A ; 2015)**

2.5. Taux sérique de CRP

La CRP est une protéine de l'inflammation aiguë. Son taux est modifié dans d'autres situations comme les infections, ce qui rend son interprétation dans les MM difficile.

Tableau 29 : Variations de taux sérique de CRP selon les auteurs.

	CRP (mg/l)	Pourcentage des patients
Chombart et al (2005)	< 6	58.7%
	≥ 6	41.3%
Paule B et al (1978)	< 6	60%
	≥ 6	40%
Notre série	<6	65%
	≥6	35%

Dans notre série la CRP a été réalisée chez 90 malades. Un taux sérique de CRP positif (≥6mg/l) est retrouvé chez 35% des patients rejoignant ainsi les résultats des études de **(Chombart et al ; 2005). (Paule B et al ; 1978) ;** néanmoins plusieurs études chez des patients MM montrent une CRP normale devant une VS élevée, ce qui peut rendre la CRP comme facteur pronostique indépendant. (**Chombart et al ; 2005)**

3. Comparaison des paramètres immunologiques

3.1. Taux sérique de β2 µglobuline sur la survie

La β2 microglobuline est reconnue depuis plus de 30 ans comme l'un des facteurs pronostiques liés à l'activité de la maladie.

La β2 microglobuline est une protéine de 100 acides aminés, formée par une chaîne légère d'histocompatibilité de classe I (le système HLA A, B, C) (**Chombart B et al ; 2005**)

La β2µglobuline est exprimée sur la surface des plasmocytes malins. Elle est relarguée dans le sérum par clivage protéique puis éliminée par voie essentiellement rénale.

Des études montrent qu'il existe une corrélation entre la masse tumorale et le taux de β-2 microglobuine qui est d'autant plus élevé que la masse tumorale est importante **(Lodé L et al ; 2005)**.

Tableau 30 : Variations de β2 µglobuline selon les études.

	ß2 µglobuline (mg/l)	**Pourcentage des patients**
Bataille et al (1984)	< 6	24%
	> 6	76%
Durie et al (1990)	< 6	58%
	> 6	42%
Chombart et al (2005)	< 6	70%
	> 6	30%
Norfolk (1980)	< 4	42%
	≥ 4	58%
Bataille et al (1983)	< 4	40%
	≥ 4	60%
Kyle et al (2003)	< 4	62%
	≥ 4	38%
Notre série	<4	40%
	≥4	60%
	<6	65%
	≥6	35%

Quatre-vingt-quatorze(94) patients ont bénéficié d'un dosage de la ß2 µglobuline. Les résultats de notre série selon les valeurs seuil choisies concordent avec les différentes études.

4. comparaison des résultats d'EPP

4.1. Protidémie

Tableau 31 : Variations de la protidémie selon les études.

Auteurs	**Pays**	**Protidémie (g/l)**		
			Nombre des cas	**Pourcentage des patients**
Ben abdeladhim 1988	Tunisie	<60	46	69%
		[60-75[	19	28%
		≥75	12	3%
Notre série	Algérie	<60	6	6%
		[60-80[	37	40%
		≥80	50	54%

D'après l'analyse des résultats, nous notons que 54% des patients présentent une hyperprotidémie qui est fortement corrélée à la concentration du composant monoclonal.

L'hypoprotidémie a été enregistrée dans l'étude de **Ben Abdeladhim** chez 69% et dans notre étude chez 6% des patients, ce qui pourrait être expliqué par l'absence dans notre étude, des cas de myélome à chaines légères et des myélomes non secrétant.

La littérature donne comme explication aux hypoprotidémies une protéinurie massive due à l'insuffisance rénale. **(Gueye N ; 2011)**

4.2. L'albuminémie

Tableau 32 : Fréquences de l'hypoalbuminémie selon les auteurs**.**

Auteurs	Pays	Hypoalbuminémie
Gaougaou 2014	Maroc	49%
Bouatay 2013	Tunisie	87%
Notre série	Algérie	54%

L'hypoalbuminémie est retrouvée chez 54% des patients, ce qui concorde avec les résultats de l'étude de Gaougaou. Elle pourrait être expliquée par l'action sur le foie de l'Il-6 produite par les plasmocytes malins **(Gaougaou ; 2014).** En effet chez les malades atteints de myélome, il y a une production importante d'IL-6 par les cellules de l'environnement tumoral, notamment les cellules myéloïdes, monocytaires et ostéoblastiques Portier M et al ; 1991). Par ailleurs l'albumine est la protéine la plus abondante du plasma ; synthétisée par le foie, cette protéine plasmatique d'un poids moléculaire de 66 kDa représente environ 50 % des protéines plasmatiques (concentration plasmatique de l'ordre de 35-50 g/l chez l'adulte). (L'albumine endogène : un pouvoir anti-oxydant majeur D'après la communication de **(MiraJP ; 2008)** .Des études montrent que l'albumine subit des modifications post-traductionnelles dans les états inflammatoires chroniques ou aigus. Ces modifications (oxydation, glycation, …) altèrent les capacités anti-oxydantes de l'albumine **(Sezer MT et al ; 2007).** De façon similaire, il a été montré que l'albumine est clivée lors de l'inflammation par l'action d'une carboxypeptidase qui est activée par les neutrophiles. Toutes ces modifications conduisent à une perte de fonctions de l'albumine, responsable d'une hypo-albuminémie **(Bar-Or Det al ; 2006)**

4.3. L'immunotypage

Tableau 33 : Fréquences des différents types d'immunoglobulines monoclonales selon les auteurs**.**

Auteurs	Pays	IgG	IgA	IgM
Kyle 1975	USA	59%	23%	-
Bataille 1979	France	51.5%	28%	-
Poncet 1997	France	59%	33%	-
Mrabet R 1992-2003	Algérie	59%	23%	-
Gaougaou 2014	Maroc	65%	20%	-
Bouatay 2013	Tunisie	61.8%	29.4%	-
Notr série	Algérie	73%	26%	1%

D'après les résultats de l'immunofixation, le composant le plus fréquent est l'IgG (73%), suivi de l'IgA (26%). Ces résultats concordent avec la littérature. Nous avons noté également 1 cas de myélome à IgM.

4.4. La zone de migration des CM

Tableau 34 : Etude comparative des zones de migration du CM par rapport aux différentes séries**.**

Auteurs	Pays	Gamma	Béta	Alpha
Kyle 1975	USA	53%	21%	1%
Ben Abdeladhim 1988	Tunisie	65.8%	8%	1.7%
Notre série	Algérie	97%	2%	1%

Conformément à la littérature, notre série montre que la plupart des composants migrent dans la région des γ-globulines (97% des cas), ceci peut être expliqué par le fait que la

majorité des composants monoclonaux sont d'isotype IgG. Par ailleurs, 2% de nos patients présentent des CM migrant dans la zone des β-protéines, dont la majorité est des composants d'isotype IgA.

4.5. L'hypogammaglobulinémie

Dans notre étude, l'hypogammaglobulinémie est présente chez environ 50% des patients, elle peut être expliquée par l'inhibition des clones normaux par les clones plasmocytaire malins avec déficit de l'immunité humorale. L'hypogammaglobulinémie a pour conséquence l'augmentation du risque infectieux qui demeure la première cause de décès chez les patient attient de MM **(Touaoussa A ; 2015). (Manier S et al ; 2011)**

5. Comparaison des classifications pronostic

5.1 Score ISS

La combinaison de β2µ globuline à l'albumine a permis de mettre en place un score pronostique validé quel que soit l'âge, le sexe, la race ou le traitement reçu et ce sur une cohorte de 4312 patients (**Avet-Loiseau H ; 2007**).
Dans notre série, le score ISS a été appliqué chez 92 patients

Tableau 35 : Comparaison de score ISS selon les études.

	ISS	**Pourcentage**
Greipp et al (2005)	I	28%
	II	33%
	III	39%
Notre série	I	30%
	II	33%
	III	36%

Les résultats de notre série en ce qui concerne le score ISS rejoignent ceux de la grande étude de (**Greipp 2005)** et ceci en dépit de la petite taille de notre échantillon.

5.2 Score R-ISS

Afin de créer un modèle plus fiable pour la classification pronostique, un nouveau score fut récemment développe= l'ISS révisé (R-ISS) combinant les facteurs de l'ISS (la β2 microglobuline sérique et l'albuminémie), le taux de LDH et les anomalies cytogénétiques de haut risque [t(4 ;14) et/ou t(16 ;14) et/ou del 17p)] détectées par FISH.

Dans notre série, le score R-ISS a été appliqué chez39 patients.

Ceci est dû à l'absence de la recherche systématique au diagnostic d'anomalies cytogénétiques

Parmi eux, 32 cas de R-ISS II et 7 cas de R-ISS III

Tableau 36 : comparaison de score R-ISS selon les études.

	R-ISS	**Pourcentage des patients**
Palumbo et al (2015)	I II III	30% 61% 9%
Notre série	I II III	0% 82% 18%

6. comparaison des MM IgA versus IgG

Des études ont démontré que dans le myélome multiple, la classe d'Ig la plus fréquente est IgG suivie par IgA, le myélome à IgA est différent du myélome à IgG en terme des caractéristiques de la maladie. **(Jacobson JN et al ; 2003). (Pasqualetti P et al ; 1991).**

(Sirohi B et al ; 2001). Par ailleurs les résultats d'une étude internationale portant sur 2375 myélomes à IgA et 5894 myélomes à IgG, montrent une médiane de survie de 40 mois chez les patients à IgA et de 49 mois chez les patients à IgG, la cause de cette différence n'a pas été élucidée **(Greipp ; 2005).** Une forte incidence de l'hypercalcémie dans le MM à IgA (45% vs 28% dans le MM à IgG) avec un P=0.001 **(Drayson M et al ; 2006).**

L'étude de Sirohi a rapporté qu'une hypercalcémie, un taux élevé de β2m, une anémie et une thrombopénie sont liés au myélome à IgA. **(Sirohi B et al ; 2001).**

Notre série comporte 72 MM à IgG (72%) contre 25 MM à IgA (25%), les perturbations biologiques sont plus fréquemment observées dans les MM à IgA. Ceci est valable pour les classifications pronostiques, nous constatons que 84% des MM à IgA (84%) étaient au stade III de Salmon Durie dont 28% au stade IIIB ; alors que seuls 11% des cas de MM à IgG étaient au stade IIIB.

Pour les score III ISS et R-ISS, nous avons confirmé cette différence entre les MM à IgA et ceux à IgG. Pour le score ISS : 43% de MM à IgA versus 34% MM à IgG et pour le score R-ISS 12.5% de MM à IgA versus 2 % de MM à IgG

Conclusion générale

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). Dans notre travail nous nous sommes intéressées aux cas atteints de myélome multiple sécrétant. L'étude a été réalisée sur 100 patients diagnostiqués au service d'hématologie en 2020.

A travers notre étude et en comparaison avec d'autres études menées dans le même cadre que la nôtre. Nous pourrons déduire que le MM en Algérie touche surtout les sujets âgés (>60 ans) sexe confondu avec prédominance isotypique IgG (73%). Ainsi 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. Les patients atteints de myélome multiple se présentent dans les deux tiers des cas au stade III de Salmon-Durie. D'ailleurs 74% des patients étaient au stade III au diagnostic. Car chez certains patients la maladie est asymptomatique alors que d'autres développent des atteintes osseuses, compliquées de tassements vertébraux, et des fractures pathologiques,…La sévérité du MM et la différence dans la réponse au traitement des patients, a conduit à l'élaboration de critères afin d'évaluer le pronostic des malades (mauvaise ou bon pronostic). De ce fait 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.

Références bibliographiques

Référence bibliographiques

1. **Association des Collèges des Enseignants d'Immunologie des Universités de langues française** –Item 126 : Immunoglobulines monoclonales –Université Médicale Virtuelle Francophone-2010-2011.
2. **Acquavella J, Olsen G, Cole P, Ireland B, Kaneene J, et coll.1998**.Cancer among farmers: a meta-analysis. NCBI. Volume 8, numéro 1, pages 64-74.
3. **Adib S, Leuleu X, Robu D, et al.** La TEP au 18F-FDG dans le diagnostic et le suivi évolutif des plasmocytomes solitaires. Med Nucl. 2010; 34(2): 88-95.
4. **Association de patients Française des Malades du Myélome Multiple (AF3M)**. Fiche d'information rédigée par les médecins de la Société Française d'Hématologie (mars 2009). Adresse : 86 ter rue Hoche, 78 390 Bois d'Arcy. E-mail : myelomemultiple@aol.com.
5. Les dysglobulinémies. Cytologie sanguine. [En ligne] **Alain Bernadou**. http://www.cytologie-sanguine.com/html/lymphocytes5.php#myelome.
6. **ALLIOUCH-KERBOUA Amina 2019-2020** les Immunoglobuline Faculté de Médecine d'Annaba 2ème année de Médecine Module d'Immunologie.
7. **ALPER C.A., JOHNSON A.M**. Immunofixation electrophoresis : a technique for the study of protein polymorphism. Vox Sang.**.1969**; 17 : 445-452.
8. **Aurore, R Lémal, C Chaleteix. 2017**. Pomalidomide dans le myélome multiple. Bulletin cancer.
9. **Avet-Loiseau H, Attal M, Moreau P, et al.** Genetic abnormalities and survival in multiple myeloma: the experience of the Intergroupe Francophone du Myelome. Blood. 2007 ; 109: 3489-3495.
10. **Bar-Or D, Rael LT, Bar-Or R, Slone DS, Craun ML**. The formation and rapid clearance of a truncated albumin species in a critically ill patient. Clin Chim Acta 2006;365(1-2):346–9.
11. **Bataille R, Donadio D, Morlock G**. Myélomes multiples des os : Etude rétrospective des facteurs pronostiques à partir d'une série de 243 malades. La Revue du rhumatisme. 1979: p. 77-83.
12. **Bataille R, Durie BG, Grenier J.** Serum beta2 microglobulin and survival duration in multiple myeloma: a simple reliable marker for staging. Br J Haemato. 1983 ; 55(3): 439-447.

13. **Bataille R, Grenier J, Sany J.**Beta-2-microglobulin in myeloma: optimal use for staging, prognosis, and treatment a prospective study of 160 patients. Blood. 1984; 63(2): 468-476.

14. **Bataille R, Durie BG, Grenier J, et al** Prognostic factors and staging in multiple myeloma: a reappraisal. J Clin Oncol. 1986; 4(1): 80-87.
15. **Bataille R, Boccadoro M, Klein B, et al.**C-reactive protein and beta-2 microglobulin produce a simple and powerful myeloma staging system.Blood. **1992** ; 80(3): 733-737.

16. **Baudurer .2011**.myélome multiple.Horizon hémato.Volume 1, numéro 2
17. **Bech A.**Denosumab for tumor-induced hypercalcemia complicated by renal failure. Ann Intern Med. **2012** ; 156(12): 906-907.
18. **Ben Abdeladhim A, Aissaoui B, Ben Othman T**. Myélome multiple. Données étiologiques générales (68 cas). Anomalies protidiques sériques et/ou urinaires (67 cas). La Tunisie Médicale. 1989 Oct: p. 607-12.

19. **Benyaich I**. MYELOME MULTIPLE: ETUDE CLINIQUE (APROPOS DE 98 CAS) [Thèse de Médecine N°151] Rabat : Faculté de Médecine et de Pharmacie; 2001.
20. **Bladé J, Rosinol L**. Renal hematologic and infectious complications in multiple myeloma. Best Pract Res Clini Haematol. 2005: p. 634-52.
21. **Blair A, Zahm SH, Pearce NE, Heineman EF, Fraumeni JF, JR.1992.** Clues to cancer etiology from studies of farmers. Pub Med. Volume 18, numéro 4, pages 209-215.

22. **Boikos SA, Hammers HJ.** Denosumab for the treatment of bisphosphonate-refractory hypercalcemia. J Clin Oncol. 2012 ; 30(29): e299.
23. **Bouab H.** Les immunoglobulines faculté de médecine de constantine .2017-2018.
24. **Bouatay, A., Hizem, S., Ben Youssef, Y., Sayari, F., Braham, N., Khélif, A., & Kortas, M. (2013).** Myélome multiple : aspect clinique, diagnostic biologique et pronostic. Immuno-Analyse & Biologie Spécialisée, 28(1), 30–35. doi:10.1016/j.immbio.2012.09.001**.**

25. **Brian G.M. Durie.** Revue de la maladie et des options thérapeutiques : Myélome multiple, cancer de la moelle osseuse. s.l : International Myeloma Foundation, 2011.
26. **Caeres J, M Binsfeld, J Muller, R Heusschen.** Revue Médicale. **2014.**
27. **Cartwright RA, Gurney KA, Moorman AV.**Sex ratios and the risks of haematological malignancies.Br J Haematol. **2002** ; 118(4): 1071-1077.
28. Cherqui N. Profil clinique et paraclinique du myélome multiple en médecine interne. Etude descriptive et analytique à propos de139 cas [Mémoire de spécialité en Médecine, option Médecine Interne] Fès : Faculté de Médecine et de Pharmacie, Université Sidi Mohammed Ben Abdellah; 2014.
29. **Chiecchio L, Dagrada GP, Ibrahim AH, et al.** Timing of acquisition of deletion 13 in plasma cell dyscrasias is dependent on genetic context. Haematologica. **2009**; 94(12): 1708-1713.
30. **Child JA, Crawford SM, Norfolk DR, et al.** Evaluation of serum beta 2-microglobulin as a prognostic indicator in myelomatosis. Br J Cancer. 1983 ; 47(1): 111-114.
31. **Chkir S, Ezzeddine M, Baklouti S.** Le myélome multiple: à propos de 25 cas. Ann Gerontol. 2010: p. 41-44.
32. **Chombart B, Gagneux- Lemoussu L, Eschard JP, et al**. Factors useful for predicting survival of myeloma patients in everyday practice. A 10-year study of 148 patients older than 55 years. Joint bone spine. 2005 ; 72(6): 544-549.
33. **Cofer Collège Français des Enseignants en Rhumatologie. Item 126 :.** Immunoglobulin monoclonal. **2010-2011** ; 7-8.
34. **Colombat P, Delmer A**. Université de Rennes. [Online]. [cited 2016. Available from: http://www.med.univ-rennes1.fr/etud/hemato-cancero/myelome_multiple_des_os.htm.
35. **Dammacco F, Castoldi G, Rodjer S.** Efficacy of epoetin alfa in the treatment of anaemia of multiple myeloma. Br J Haematol. 2001 ; 113(1): 172-179.
36. **De Larrea CF, Kyle RA, Durie BGM, et al.**Plasma cell leukemia: consensus statement on diagnostic requirements, response criteria and treatment

recommendations by the International Myeloma Working Group. Leukemia. **2013** ; 27(4): 780-791.

37. **Deconink E**. Diagnostiquer une Immunoglobuline monoclonale chez le sujet âgé .2010 ; 2-13.
38. **Dimopoulos M, Terpos E, Comenzo RL, Tosi P, Beksac M, Sezer O et al**. International myeloma working group consensus statement and guidelines regarding the current role of imaging techniques in the diagnosis and monitoring of multiple Myeloma. Leukemia 2009;23(9):1545-56.
39. **Dispenzieri A, Kyle RA, Katzmann JA, et al**.Immunoglobulin free light chain ratio is an independent risk factor for progression of smoldering (asymptomatic) multiple myeloma. Blood. 2008 ; 11(2): 785-789.
40. **Dispenzieri A, Kyle R, Merlini G, et al.**International Myeloma Working Group guidelines for serum-free light chain analysis in multiple myeloma and related disorders.Leukemia. 2009 ; 23(2): 215-224.
41. **Dispenzieri A.**POEMS syndrome: 2011 update on diagnosis, risk-stratification, and management. Am J Hematol. 2011 ; 86(7): 591-601.
42. **Divine m**, **clauvel i. p**. myélome multiple: in ihématologie de bernard dreyfus médecine –sciences flammarion **1992**: 1005-1012.
43. **Durie BG, Salmon SE.** Clinical staging system for multiple myeloma. Correlation of measured myeloma cell mass with presenting clinical features, response to treatment, and survival. Cancer. 1975 ; 36(3): 842-854.
44. **Durie BG, Stock-Novack D, Salmon SE, et al**. Prognostic value of pretreatment serum beta 2 microglobulin in myeloma: a Southwest Oncology Group Study. Blood. 1990 ; 75(4): 823-830.
45. **Duron L, Delestre F, Amoura A, et al.**Syndrome de fuite capillaire idiopathique et formes secondaires une revue systématique de la littérature. Rev Med Interne. **2015** ; 36(6) : 386-394.
46. **Drayson M, Begum G, Basu S, Makkuni S, Dunn J, Barth N, et al**. Effects of paraprotein heavy and light chain types and free light chain load on survival in myeloma : an analysis of patients receiving conventional-dose chemotherapy in

Medical Research Council UK multiple myeloma trials. Blood. 2006 Sep: p. 2013-19.

47. **El Mezouar I.** Myélome Multiples (à propos de 58 cas). Médecine .Maroc : université Sidi Mohamed Ben Abdellah faculté de médecine et pharmacie. 2010. Nombre des pages 178.
48. **Emile.C.** Le myélome multiple : actualités biologiques Option/Bio, 2015 Vol 26 (531) : p. 20-21.
49. **Enitza D. George, Richard Sadovsky**. Multiple Myeloma : Recognition and management. Am Fam Physician. s.l.: University of New York Health Science Center, Avril 1999.
50. **Facon T.** 1999.Traitement conventionnelle du myélome multiple. Revue médecine interne .Volume 20, pages 611-621.
51. **Facon T., Yakoub-Agha I., Leleu X.** Myélome multiple. Encyclopédie Médico-Chirurgicale. s.l. Editions Scientifiques et Médicales Elservier, **2003**.
52. **Gaougaou N, Bahri I, Quessar A, Benchekroun S, El Bakkouri J, Ryad M, et al.** Epidemiological, Clinical, Biological, and Pognostic Presentation of Multiple Myelome in Casablanca (Morocco). Journal africain du cancer. 2014: p. 159-165**.**
53. **Gerecke C, Fuhrmann S, Strifler S, et al.**The diagnosis and treatment of multiple myeloma. Dtsch Arztebl Int. **2016** ; 113: 27-28.
54. **Greipp PR, San Miguel J, Durie BG, et al.** International staging system for multiple myeloma.J Clin Oncol. 2005 ; 23(15): 3412-3420.
55. **Glavey S** , **Leung N**. Monoclonal gammopathy: The good, the bad and the ugly. Blood Reviews. 2016; 30:223-231.
56. **Grobois B, Jego P, Attal M, et al.**Familial multiple myeloma : report of fifteen families. Br J Haematol. **1999** ; 105(3): 768-770.
57. **Guay M**.fonctionnelle de l'appareil locomoteur : os, articulation, muscles : généralités sur les os. 3em édition. Les presses de l'université de Montréal. France. 2005. Pages 42, nombre des pages 349.
58. **Gueye N**. MYELOME MULTIPLE ASPECTS CLINIQUES ET EVOLUTIFS (A propos de observations colligées à la Clinique Medicale I CHU Aristide Le Dantec) [Thèse] Dakar: Université Cheikh Anta Diop; 2011.

59. **Hoet p., lauwerys r**. cancers du système lymphatique et hématopoïétique (leucémies, lymphomes, myélomes multiples) d'origine toxique professionnelle. 74 Synthèse des données épidémiologiques cahiers de médecine du travail **1995**; 32: 245 –255.
60. **Hutchison CA, Cockwell P, Reid S, Chandler K, Mead GP, Harrison J, Hattersley J, Evans ND, Chappell MJ, Cook M, Goehl H, Storr M, Bradwell AR (2007)** Efficient removal of immunoglobulin free light chains by hemodialysis for multiple myeloma: in vitro and in vivo studies. Journal of the American Society of Nephrology, 18:886-895.
61. **Hutchison C, Bridoux F, Fermand JP.**Renal improvement in myeloma with plasma exchange. N Engl J Med. 2011 ; 365(11): 1061.
62. **Internationale Myélome Fondation**. Comprendre l'electrophorese avec le support de la société **Sebia**. **2011.**
63. **International Myeloma Foundation. Multiple myeloma.** Cancer of the bone marrow.(ed 2008/2009).
64. **International Myeloma Working Group (IMWG) (2003)** Criteria for the classification of Monoclonal gammopathies, multiple myeloma and related disorders: a report of the International Myeloma Working Group. British Journal of Haematology, 121:749-757.
65. **Jaccard A, Desport E, Mohty D, et al.**Amylose AL La Revue de médecine interne. **2015** ; 36(2): 89-97.
66. **Jacobson JN, Hussein MA, Barlogie B**, al e. A new staging system for multiple myeloma patients based on the SouthWestOncology Group (SWOG) experience. BrJ Haematol. 2003: p. 441-450.
67. **Javaugue, V., Bouteau, I., Sirac, C., Quellard, N., Diolez, J., Colombo, A., Bridoux, F. (2018).** Classification et prise en charge thérapeutique des gammapathies monoclonales de signification rénale. La Revue de Médecine Interne, 39(3), 161–170.
68. **Keren DF.**Protein electrophoresis in clinical diagnosis. e-book ISBN : 978-089186036 Chicago: ASIP Press **2012**.

69. **Khuder SA , Mutgi AB.1997**. Meta-analyses of multiple myeloma and farming. Pub Med. Volume 32, numéro 5, pages 510-516.

70. **Koffi KG, Sanogo I, Trazo D, Touré AH, Tolo A, N'Guessan K, et al.** Caractéristiques du myélome multiple du noir africain Analyse rétrospective de 50 dossiers. Médecine d'Afrique Noire. 2000: p. 430-35.

71. **Kuehl WM, Bergsagel PL.**Molecular pathogenesis of multiple myeloma and its premalignant precursor. J Clin Invest. **2012** ; 122(10): 3456-3463.

72. **Kumar SK, Mikhael JR, Buadi FK, et al.** Management of newly diagnosed symptomatic multiple myeloma: Updated mayo stratification of myeloma and risk-adapted therapy (msmart) consensus guidelines. Mayo Clin Proc. 2009 ; 84(12): 1095-1110.

73. **Kumar S, Fonseca R, Ketterling RP, et al.** Trisomies in multiple myeloma: impact on survival in patients with high-risk cytogenetics. Blood. **2012**; 119(9): 2100-2105.

74. **Kumar SK, Dispenzieri A, Lacy MQ, et al.**Continued improvement in survival in multiple myeloma: Changes in early mortality and outcomes in older patients. Leukemia. **2014** ; 28(5): 1122-1128.

75. **Kyle RA**. Multiple myeloma: review of 869 cases. Mayo Clin Proc. 1975 Jan: p. 29-40.

76. **Kyle RA, Gertz MA, Witzig TE, Lust JA, Lacy MQ, Dispenzieri A, Fonseca R, Rajkumar V,Offord JR, Larson DR, Plevak ME, Therneau TM, Greipp PR (2003)** Review of 1027 patients withnewly diagnosed multiple myeloma. Mayo Clinic Proceedings, 78:21-33.

77. **Kyle RA, Therneau TM, Rajkumar SV, et al.** ncidence of multiple myeloma in Olmsted county, Minnesota: trend over 6 decades. Cancer. 2004 ; 101(11): 2667-2674.

78. **Kyle RA, Rajkumar SV.** Epidemiology of the plasma-cell disorders. Best Pract Res Clin Haematol. **2007** ; 20(4): 637-664.

79. **Lafage-Proust M-H**. Ostéomalacies. Encycl Méd Chir Appareil Locomoteur 2000;14-024-B-10.

80. **Landgren O, Weiss BM.**Patterns of monoclonal gammopathy of undetermined significance and multiple myeloma in various ethnic/racial groups: Support for genetic factors in pathogenesis.Leukemia. **2009** ; 23(10): 1691-1697.
81. **Landgren O, Rajkumar SV.** New developments in diagnosis, prognosis and assessment of response in multiple myeloma. Clin Cancer Res. 2016; 22(22): 5428-5433.
82. **Leebeek FW.**Update of thrombosis in multiple myeloma. Thromb Res. 2016 ; 140(Suppl 1): S76-S80.
83. **Lefebvre O**. Prise en charge d'une découverte d'une gammapathie monoclonale en ville par un médecin généraliste .Médecin .France : université de pierre et marie curie faculté de médecine paris.2013. Nombre des pages 91.
84. **Leleu, X., Coiteux, V. and Facon, T**. **(2006).** Facteurs pronostiques et nouveaux traitements du myélome multiple. Rev Prat. 56, 31-9.
85. **Levey AS, Eckardt KU, Tsukamoto Y, et al**. Definition and classification of chronic kidney disease: a position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). Kidney Int. 2005;67(6):2089–2100.
86. **Lindner S, Krönke J.**The molecular mechanism of thalidomide analogs in hematologic malignancies. J Mol Med. **2016** ; 94(12): 1327- 1334.
87. **Lodé L, Wuillème S, Avet-Loiseau H**. Facteurs pronostiques biologiques dans le myélome multiple Biological prognostic factors in multiple myeloma. Hématologie. 2005: p. 346-50.
88. **Lodé L, Eveillard M, Trichand V, et al.** Mutations in TP53 are exclusively associated with del(17p) in multiple myeloma.Haematologica. **2010**; 95 (11): 1973-1976.
89. **Makni H, Gargouri J, Frikha M, Fakhfah F**. Analyse cytologique et immunochimique de 40 cas de myélome multiple. Tunis Med. 1994: p. 707-12.
90. **Manier, S., & Leleu, X. (2011).** Myélome multiple : diagnostic clinique et perspective de traitement. Recommandations de l'International Myeloma Working Group (IMWG). Immuno-Analyse & Biologie Spécialisée, 26(3), 125–136.
91. **Marie-Nathalie Kolopp-Sarda**, Les immunoglobulines et leurs fonctions, MCU-PH. Laboratoire d'Immunologie Centre de Biologie Lyon Sud Octobre **2009.**
92. **Mehta J, Singhal S.**Hyperviscosity syndrome in plasma cell dyscrasias. Semin Thromb Hemost. **2003** ; 29(5): 467-472.

93. **Mira J P**. Journal Réanimation (2008) Hors série 3, 7-9.

94. **Mrabet R.** Myélome multiple Etude rétrospective sur 12 ans des aspects épidémiologiques (1992-2003) en Algérie.
95. **NCA Survie attendue des patients atteints des cancers en France** : état des lieux » ;; avril 2010 :http://www.e-cancer.fr/toutes-lesactualites/360/4211-survie-des-patients-atteints decancers- en-france-linca-dresse-un-etat-des-lieu.
96. **Norfolk D, Child JA, Cooper EH, et al.** Serum beta 2-microglobulin inmyelomatosis: potential value in stratification and monitoring. Br J Cancer. 1980 ; 42(4): 510-515.
97. **Onraed, B. Nguyen M. Lerche B. Hennache B.** Difficultés d'interprétation de l'immunofixation. John Libbey Eurotext. [En ligne] février 2004. [Citation: 15 avril 2016.] .
98. **Otjacques E, Bindsfeld M, Beguin Y, et al.** Aspects biologiques de l'angiogenèse dans le myélome multiple. Oncohématologie. **2013**; 7(2).

99. Oyajobi BO. Multiple myeloma/hypercalcemia. Arthritis Res Ther 2007;9(Suppl 1):S4.

100. **Paiva B, Vidriales MB, Rosinol L, et al.** A multiparameter flow cytometry immunophenotypic algorithm for the identification of newly diagnosed symptomatic myeloma with a MGUS-like signature and long-term disease control. Leukemia. **2013**; 27(10): 2056-2061.

101. **Paiva B, Azpilikuanda A, Puig N, et al.**PD-L1/PD-1 presence in the tumor microenvironment and activity of PD-1 blockade in multiple myeloma. Leukemia. **2015** ; 29(10): 2110-2113.

102. **Palumbo A, Bringhen S, Ludwig H, et al.** Personalized therapy in multiple myeloma according to patient age and vulnerability: a report of the European Myeloma Network (EMN). Blood. **2011**; 118: 4519-4529.

103. **Palumbo A, Avet-Loiseau H, Oliva S, et al.**Revised international staging system for multiple myeloma: A report from international myeloma working group. J Clin Oncol. **2015** ; 33(26): 2863- 2869.

104. **Pandey S, Rajkumar SV, Kapoor P, et al.** Impact of FISH Abnormalities on Response to Lenalidomide in Patients with Multiple Myeloma. ASH Annu Meeting Abstr. 2013 ; 122(21): 3210.

105. **Pasqualetti P, Colantonio D, Collacciani A, Casal R, Natali G**. Classification and prognostic evaluation in multiple myeloma : a retrospective study of relationship of survivals and responses to chemotherapy to immunological types, 20 single prognostic factors, 15 clinical staging systems, and 6 morphological classification. Panminerva Medica. 1991: p. 94-111.

106. **Paule B et al.** Facteurs pronostiques du myélome multiple. Annales de médecine interne. 1978. Masson

107. **Pei Lin.**Plasma Cell Myeloma..Hematol Oncol Clin N Am. **2009** ; 23(4): 709-727.

108. **Pellat-Deceunynck C, Barille S, Jego G, et al**. The absence of CD56 (NCAM) on malignant plasma cells is a hallmark of plasma cell leukemia and of a special subset of multiple myeloma. Leukemia. 1998 ; 12(12): 1977-1982.

109. **Perrotta C, Staines A, Cocco P. 2008**. Multiple myeloma and farming. A systematic review of 30 years of research Med Toxic. NCBI. Volume 3, numéro 27.

110. **Pham BN, Fermand JP, Daunizeau A, Intrator L**, Bienvenu J, Preud'homme JL. IMMUNOGLOBULINES MONOCLONALES. Cahier de Formation Biologie médicale. **2003**.

111. **Poncet JC, Toussirot E**. Particularités du myélome à Ig D. La Revue du Rhumatisme.1997: p. 483-87.

112. **Pottier V**. Etude du myélome multiple au travers de l'imagerie médicale.[Thèse] Bordeaux : U.F.R des sciences pharmaceutiques; **2014**.

113. **Rajkumar SV.**Dyscrasies plasmocytaires.Ouvrage Goldman's Cecil Medicine Cancérologie. **2013** ; Chapitre 93 : p125.

114. **Rajkumar SV.** Multiple myeloma: 2016 update on diagnosis, risk-stratification, and management.American Journal of Hematology. **2016** ; 91(7): 719-734.

115. **Rajkumar SV, Richardson PG, Hideshima T, et al.**Proteasome inhibition as a novel therapeutic target in human cancer. J Clin Oncol. **2004** ; 23(3): 630-639.

116. **Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A, et al.**International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma.The Lancet Oncology. **2014** ; 15(12): e538-e548.

117. **Rawstron AC, Orfao A, Beksac M, et al.** Report of the European myeloma network on multiparametric flow cytometry in multiple myeloma and related disorders. Haematologica. **2008** ; 93(3): 431-438.

118. **Rawstron AC, Child JA, de Tute RM, et al.**Minimal residual disease assessed by multiparameter flow cytometry in multiple myeloma: impact on outcome in the Medical Research Council Myeloma IX Study. J Clin Oncol. 2013 ; 31(20): 2540-2547.

119. **Richard L D, A Wayen Vogl, A Adam W, M Michelle**. Gray's Anatomie - anatomie pour les étudiant .2em édition. Churchill. Franc. Elsevier Inc**.2010**. Page 78, nombre des pages 1081.

120. **Richardson PG, Delforge M, Beksac M, et al.**Management of treatment-emergent peripheral neuropathy in multiple myeloma.Leukemia. **2012** ; 26(4): 595-608.

121. **Robert Morreale**. Société de la LMC, biopsie de moelle osseuse. American Society of Clinical Oncology. [En ligne] **2004**. http://cmlsociety.org/ponction-de-moelle-osseuse.

122. **Roblot F, Le Moal G, Godand C et al.** Pneumocystis carinii pneumonia in patients with hematologic malignancies: a descriptive study. J Infect. 2003 ; 47(1): 19-27.

123. **Roitt** I. Immunologie Médicale. Paris: Maloine.**2002**; 33-46.

124. **Saidi M, Abad MT, Taoussi S, Guezlane C, et al.**Epidemiological data from the Algerian Multiple Myeloma Registry (AMMR) over 02 years (June 2014- June 2016): report of the Algerian Multiple Myeloma Study Group (GETMA).Blood. **2017;** 130(Suppl 1): 5385.

125. **San Miguel J, Weisel K, Moreau P, et al.** Pomalidomide plus low-dose dexamethasone versus high-dose dexamethasone alone for patients with relapsed

and refractory multiple myeloma (MM-003): a randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2013; 14(11): 1055-1066.

126. **San Miguel JF, Gutierrez NC, Mateo G, Orfao A (2006)** Conventional diagnostics in multiple myeloma. European Journal of Cancer, 42:1510-1519.

127. **San-Miguel JF, Paiva B, Gutierrez NC.** New tools for diagnosis and monitoring of multiple myeloma. Am Soc Clin Oncol Educ Book. **2013** ; 10: 313-318.

128. **SANKALE M., FRAMENT V**., DIOUf S.La maladie de KAHLER dans un service de médecine générale **1999**.

129. **Sezer MT, Akin H, Demir M, et al.** The effect of serum albumin level on iron-induced oxidative stress in chronic renal failure patients. J Nephrol 2007;20(2):196–203..

130. **Shimizu Y, Kato H, Schull WJ.**Studies of the mortality of A-bomb survivors, 1950-1985. Cancer mortality based on the recently revised doses (DS86). Radiat Res**. 1990** ; 121(2): 120-141.

131. **Siegel RL, Miller KD, Jemal A.** Cancer statistics CA Cancer J Clin. **2016** ; 66(4): 271-289.

132. **Silvestris F, Cafforio P, Tucci M, et al.** Negative regulation of erythroblast maturation by Fas L (+)/TRAIL(+) highly malignant plasma cells: a major pathogenetic mechanism of anemia in multiple myeloma. Blood. 2002 ; 99(4): 1305-1313.

133. **Sirohi B, Powles R, Kulkarni S, Rudin C, Saso R, Lal R, et al**. Comparaison of new patients with Bence-Jones, IgG and IgA myeloma receiving sequential therapy : the need to regard these immunologic subtypes as separate disease entities with specific prognostic criteria. Bone Marrow Transplantation. 2001: p. 29-37.

134. **Smaili F**. ABREGE D4HEMATOLOGIE compte bidagogique nationale d'hématologique. Ofiice des publications Universitaire, **2011**, p : 177-184.

135. **Snowden JA, Ahmedzai SH, Ashcroft J, et al.** Guidelines for supportive care in multiple myeloma 2011. Br J Haematol 2011. 154(1): 76-103.

136. **Soutar R, Lucraft H, Jackson G, et al.**Guidelines on the diagnosis and management of solitary plasmacytoma of bone and solitary extramedullary plasmacytoma. Br J Haematol. **2004** ; 124(6): 717-726.
137. **Tiedemann R, Gonzalez-Paz N, Kyle RA, et al.**Genetic aberrations and survival in plasma cell leukemia.Leukemia. **2008** ; 22(5): 1044-1052.
138. **Touaoussa A**. Aspect clinicobiologique et évolutif du myélome multiple Une étude au service de laboratoire d'hématologie [Mémoire] Fès : Université Sii Mohammed Ben Abdellah**; 2015**.
139. **Tsujimura H, et al.** Significance of parathyroid hormone related proteins as a factor stimulating bone resorption and causing hypercalcemia in myeloma. Am J Hematol 1998;59(2):168–70.
140. **3Van de Donk NWCJ, Sonneveld P.**Diagnosis and Risk Stratification in Multiple Myeloma. Hematol Oncol Clin N Am. **2014** ; 28(5): 791-813.
141. **Van Marion AM، Auwerda JJ, Lisman T, et al.**Prospective evaluation of coagulopathy in multiple myeloma patients before, during and after various chemotherapeutic regimens. Leuk Res. 2008 ; 32(7): 1078-1084.
142. **Vekemans MC, Caers J, Doyen C, Michaux L** - Louvain Medical, 2013 - orbi.uliege.be2013; 132 (2): 51-62.
143. **Vesole DH, Oken MM, Heckler C, et al.** Oral antibiotic prophylaxis of early infection in multiple myeloma: a URCC/ECOG randomized phase III study. Leukemia. 2012 ; 26(12): 2517-2520.
144. **Wainsten J P.** La rousse médicale. La rousse.**2009**.France.
145. **Weill B.** chapitre 10 structure et fonctions des immunoglobulines.laboratoire d'immunologie-faculté de médecine cochin-port-Royale.

Annexes

Annexes 1

Tableau : Propriétés physico-chimiques et biologiques des Ig humaines. **(Marie-Nathalie Kolopp-Sarda ; 2009)**

	IgG	**IgA**	**IgM**	**IgD**	**IgE**
Chaîne lourde	γ	α	μ	δ	ε
Variants isotypiques	IgG1 à IgG4	IgA1 IgA2	-	-	-
Formule moléculaire	L2γ2	(L2α2) n	(L2μ2)5	L2δ2	L2ε2
Nombre de domaines	4	4	5	4	5
Région charnière (nbAA)	12 à 62 γ 1=15 γ 2 =12 γ 3=62 γ 4=12	α 2=13 α 1=26	0	64	0
Chaînes J et S	Non	oui (sIgA)	oui (sIgM)	non	non
MM (kDa)	150	160 (monomère	950	175	190
Constante de Sédimentation (en S)	7	7 (monomère) 11 (sIgA)	19	7	8

Contenu en glucides (%)	3	7	10	12	11
Concentration (g/l) chez l'adulte	12	2	1.5	0.03	0.0003
% des Ig sériques	75à85	7à15	5à10	0.3	0.003
Demi-vie (jours)	21 (IgG3 :8)	6	5	3	2.5
Taux de synthèse (mg/kg poids et /jour)	33	24	6	0.4	0.016
Activation du Complément **Voie directe** **Voie alterne**	IgG1, 2,3 IgG4	Non IgA1 et A2	oui non	non oui	non non
Allotype de H	Gm (24)	Am (3)			
Liaison à Protéine A du staphylocoque	IgG1, 2, 4	Non	non	non	non

Annexe 2

Tableau : Classification de Salmon &Durie **(Durie BG et al ; 1975)**

Stade	Critères
Stade I Myélome de faible masse tumorale $< 0.6x10^{12}$ cellules	Tous les critères suivants sont présents : 1- Hémoglobine > 10 g/dl 2- Calcémie < 120 mg/l (3 mmol/l) 3- Absence de lésion osseuse ou un plasmocytome osseux isolé 4- Taux d'Ig monoclonale faible : IgG< 50 g/l, IgA< 30 g/l 5- Protéinurie de Bence Jones < 4 g/24 H.
Stade II Myélome de masse tumorale intermédiaire. $0.6\text{-}1.2x10^{12}$ cellules	Ne répond à la définition ni du stade I, ni du stade III
Stade III Myélome de forte masse tumorale $>1.2x10^{12}$ cellules	Présence d'au moins un des critères suivants : 1- Hémoglobine < 8,5 g/dl 2- Calcémie > 120 mg/l (>3 mmol/l) 3- Lésions osseuses multiples (>3) 4- Taux élevé d'Ig monoclonale IgG> 70 g/l, IgA> 50 g/l 5- Protéinurie de Bence Jones > 12 g/24 H

Sous classification	Stade A : fonction rénale préservée (créatinémie < 20 mg/l ou 180µmol/l). Stade B : insuffisance rénale (créatinémie ≥ 20 mg/l ou 180 µmol/l)

Annexe 3

Tableau : International Staging System (ISS) **(Greipp PR et al ; 2005)**

Score	Définition	Médiane de survie (mois)
ISS I	β2 microglobuline< 3,5 mg/L et albumine≥35 g/L	62
ISS II	Ni stade I, ni stade III	44
ISS III	β2 microglobuline ≥5,5 mg/L	29

Annexe 4

Tableau: Revised International Stating System (R-ISS) **(Palumbo A et al ; 2015)**

Score	Critères	Médiane de Survie (mois)
R-ISS I	Tous les critères suivants sont présents : 1. ISSI (Albumine≥35 g/l et β2 microglobuline< 3.5 mg/l) 2. Absence d'anomalies cytogénétiques de haut risque 3. Taux de LDH normal.	non atteinte
R-ISS II	Ne répond pas à la définition du stade I et du stade III	83
R-ISS III	Présence des deux critères suivants : 1. ISS III (β2 microglobuline> 5,5 mg/l) 2. Anomalies cytogénétiques de haut risque [t (4,14), t (14,16) ou la del (17p)] ou taux de LDH élevé.	43

Annexe 5

Tableau: traitement symptomatique

Traitement Symptomatique	Caractéristiques	Réferences
Traitement des complications osseuses	Les bisphosphonates, la radiothérapie, la kyphoplastie et la chirurgie constituent l'essentiel du traitement de l'atteinte osseuse dans le MM**.**	**(Colombat P et al ; 2016)**
Traitement de l'hypercalcémie	Urgence thérapeutique, l'hypercalcémie est devenue moins fréquente du fait de l'utilisation large des bisphosphonates. Les biphosphonates tels que l'acide zolédronique ou les pamidronates sont recommandés avec adaptation des doses en cas d'insuffisance rénale. Le denosumab est efficace en cas d'hypercalcémie et sera un traitement majeur dans les hypercalcémies réfractaires et chez les patients avec insuffisance rénale sévère.	**(Boikos SA et al ; 2012)** **(Bech A ; 2012)**.
Traitement de l'anémie	La transfusion de CGR est discutée chez les patients dont le taux d'Hb<9g/dl et peut être utile pour ceux nécessitant une correction rapide de leur anémie. Plusieurs études ont montré que les agents stimulateurs de l'érythropoïèse(ESAs) [EPO-α/ β et darbepoietine] réduisent le recours à la transfusion et améliorent la qualité de vie en augmentant le taux d'Hb≥ 2g/dl chez 60%-75% des patients.	**(Dammancco F et al ; 2001)**
Traitement de l'insuffisance rénale tumoral sans toxicité rénale.	L'IR au diagnostic est une urgence thérapeutique. La prise en charge repose sur des mesures préventives (hydratation adéquate, alcalinisation des urines, correction de l'hypercalcémie, limitation des médicaments et produits néphrotoxiques) associées à un traitement anti tumoral sans toxicité rénale.	**(Hutchison C et al ; 2011)**

Traitement de la neuropathie périphérique	En l'absence d'un traitement effectif de la PN, la prévention est l'élément clé pour avoir une bonne qualité de vie et pouvoir bénéficier des différentes options thérapeutiques. Tous les patients doivent être préalablement évalués sur le plan neurologique avec un outil validé (the Total Neuropathy Score). En cas d'atteinte modérée, des modifications de posologies (réduction de doses du bortézomib et de la thalidomide) et des modalités d'administration (l'administration s/c et hebdomadaire du bortézomib) peuvent prévenir la progression. Cependant en cas d'atteinte sévère, le traitement doit être arrêté et repris une fois les signes résolus à doses réduites. Les autres options thérapeutiques sont : les analgésiques, les antiépileptiques, les antidépresseurs tricycliques (amitriptyline) et les anticonvulsifs (gabapentine et pregabaline). Dans les cas sévères les analgésiques narcotiques ou le tramadol ont montré un bénéfice.	**(San Migual et al ; 2013)** **(Richardson PG et al ; 2012)**.
Traitement de l'infection	Les infections évolutives sont traitées par une antibiothérapie appropriée et précoce, en évitant si possible les antibiotiques néphrotoxiques. Les traitements préventifs contre les infections sont devenus une partie intégrante du traitement du MM. La prévention antibactérienne par letriméthoprime–sulfaméthoxazole (TMP-SMX 80/4001x/j) est recommandée ; Ains que la prophylaxie anti zostérienne.	**(Snowden JA et al ; 2011)** **(Vesol DH et al ; 2012)** **(Robolt F et al ; 2003)**.
Traitement des accidents thromboemboliques (ATE)	L'aspirine et les HBPM sont actuellement systématiquement utilisées chez les patients sous IMiDs.	**(Van Marion AM et al ; 2008)**

Annexe 6

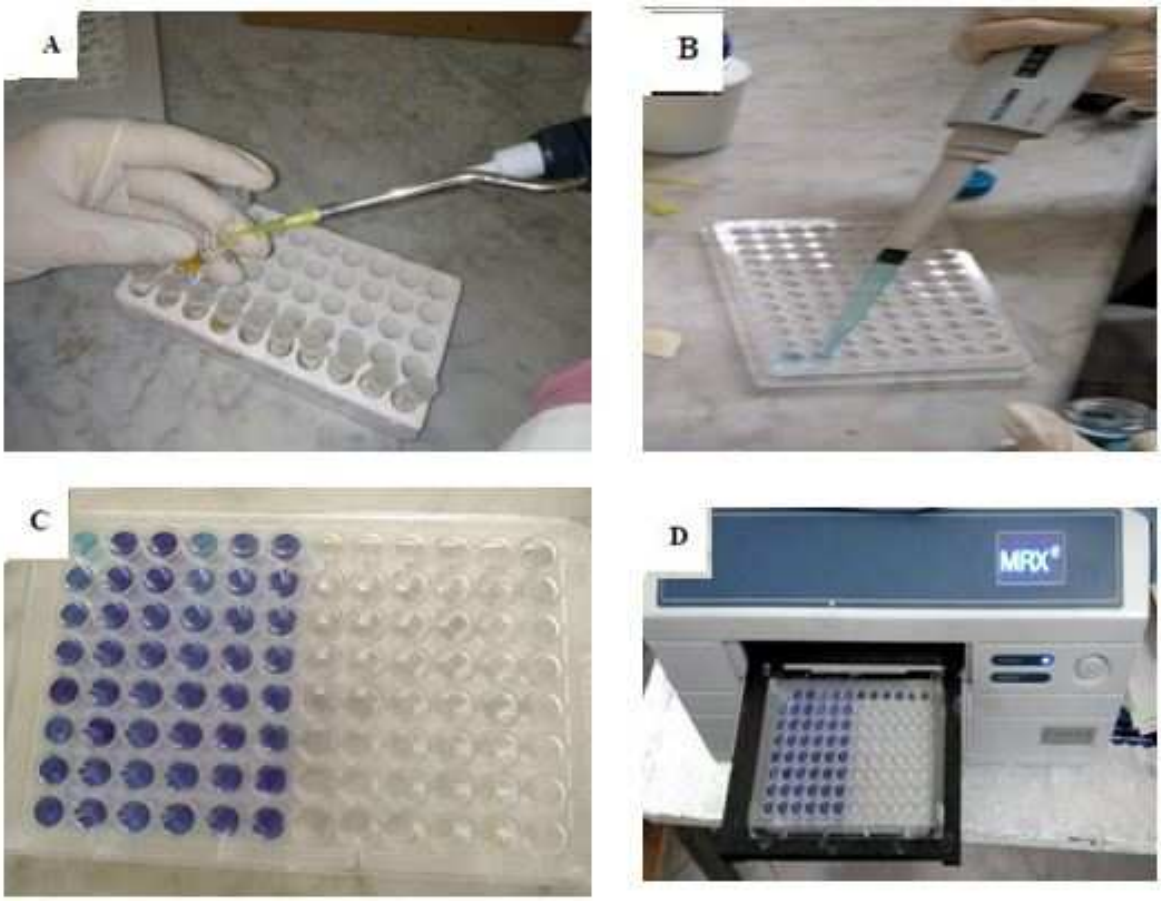


Figure : Dosage des protéines sériques.

Annexe 7

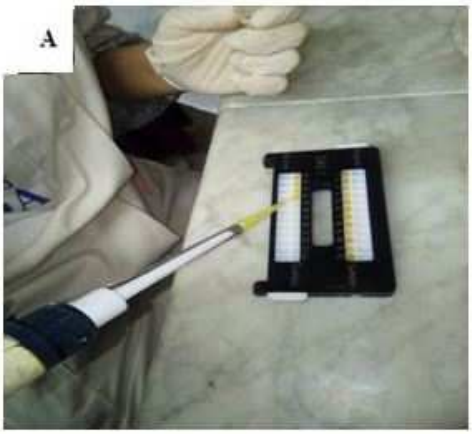


Figure : Dosage de sérum.



Figure : Automate SAS-1 plus.



Figure : Automate SAS-2.

Annexe 8

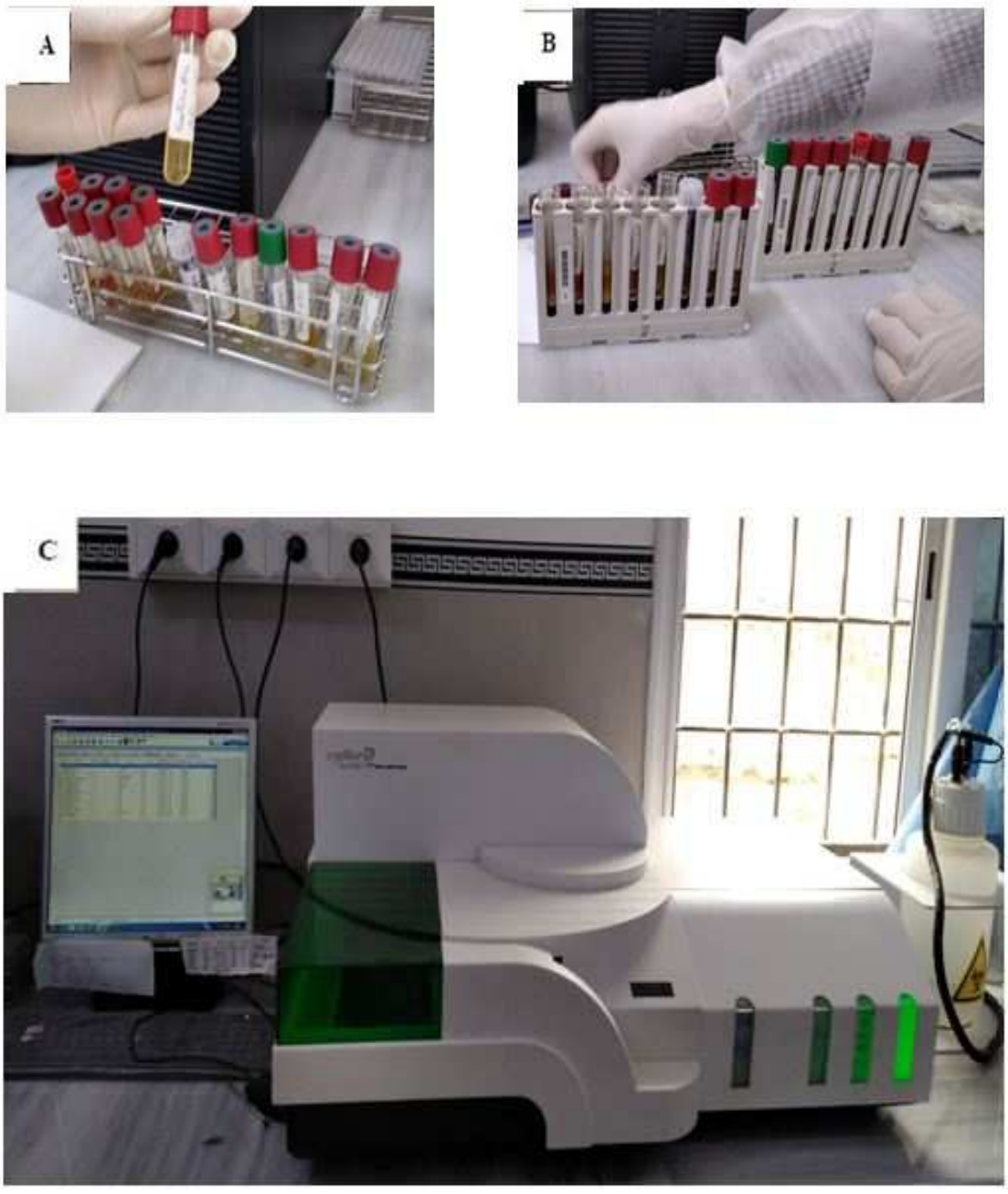


Figure : Automate capillarys SEBIA du Laboratoire de Biochimie du CHU de Blida.

Annexe 9

Matériels utilisés dans la ponction de la moelle osseuse

-compresses Stériles.

-Paire de gant Stériles.

-Bétadine (anti-septique).

-Lame.

-Trocart de moelle.

-Seringue héparinée de 10 ml.

-sparadraps.

Annexe 10

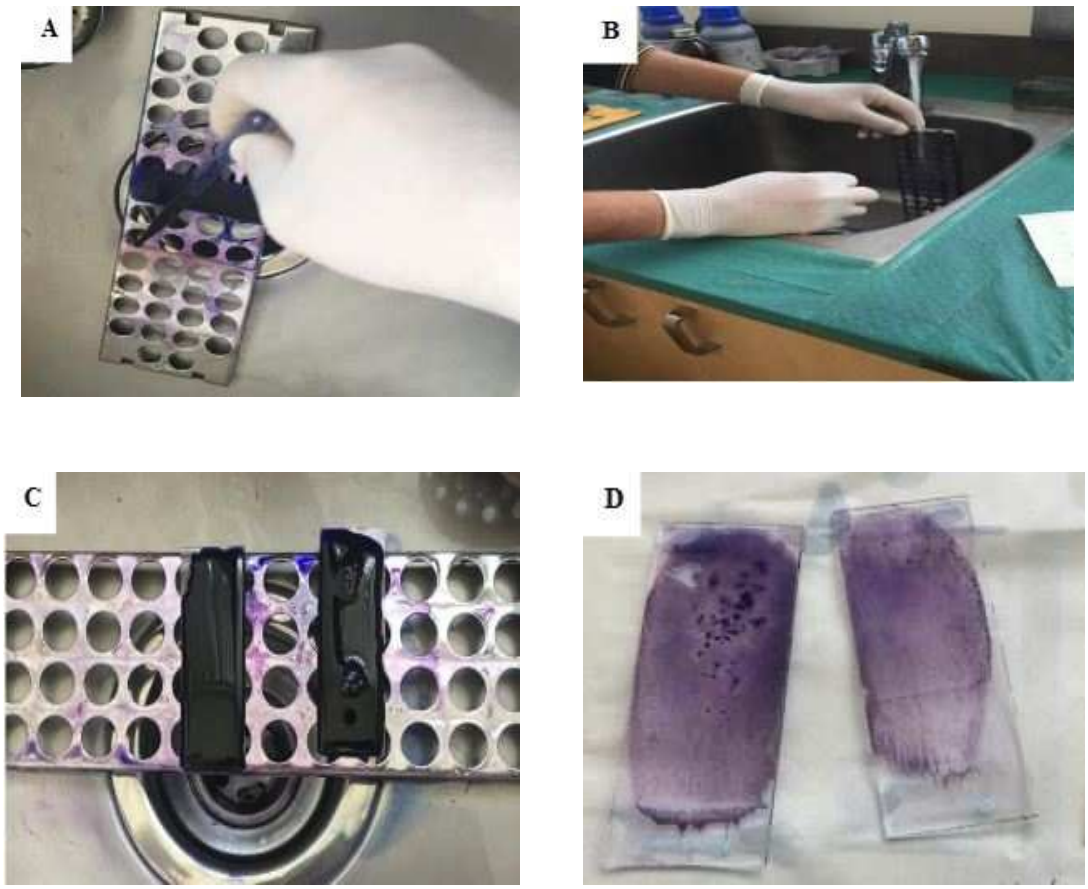


Figure : coloration de MGG.