



**ROYAUME DU MAROC  
UNIVERSITE SIDIMOHAMMED BEN ABDELLAH  
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE DE FES**

**Aspect clinicobiologique et évolutif du myélome  
multiple  
Une étude au service de laboratoire d'hématologie**

**MEMOIRE PRESENTE PAR :  
Docteur TOUAOUSSA AZIZ  
Née le 23 novembre 1972**

**POUR L'OBTENTION DU DIPLOME DE SPECIALITE EN MEDECINE  
OPTION : BIOLOGIE MEDICALE**

**Sousla direction de  
Professeur M. Amrani Hassani**

**Session juin 2015**

# REMERCIEMENTS

*A mes professeurs*

*Avec toute ma reconnaissance, je vous prie d'agréer, chers maîtres,  
l'expression de mon immense gratitude pour le temps, l'attention,  
l'intérêt que vous avez bien voulu m'accorder.*

*Pr Moncef Amrani Hassani*

*Pr Mustapha Mahmoud*

*Pr Bamou Youssef*

*Pr Errami Mohammed*

# DEDICACES

*En me préparant à l'examen de fin de spécialité dont la date ne cesse de s'approcher dans une accélération effrénée me précipitant dans un chaotique programme de préparation...*

*Je me suis trouvé Soudain face à cette page blanche de dédicace, déserte et vide*

*Que faire, la remplir par le vide d'un banal « copier-coller » sans esprit et sans âme pour passer à plus important*

*Mais qu'est ce qui est vraiment plus important*

*N'est-ce pas parfois les moments jugés comme étant les plus banals ... comme cet enfant inconnu filmé par hasard dans un ancien reportage en blanc et noir*

*N'est-ce pas ce moment oublié de notre vie qu'on découvre avec beaucoup d'émotion à travers une photo banale délaissée pendant des années*

*Pourquoi ne pas profiter de ce petit espace qui s'offre à moi pour cultiver un petit jardin ou dessiner un petit tableau me suis-je dis*

*Pourquoi ne pas oser prendre non pas une photo de mon corps mais celle de mes émotions de mon esprit en cet instant pour la dédier à ma famille ou n'importe quel étranger inconnu qui passera un jour par là par hasard*

*Je dédie donc ce travail modeste*

*Au passé : A l'origine du monde, mes parents, je leur doit la chaire de mon corps qu'ils ont nourri des années sans rien demander en retour, je leur doit surtout mon âme, l'amour pour le bien qu'ils m'ont inculqué et cette passion pour le savoir. Merci.*

*Au présent : mon épouse Hasna qui m'a offerte l'amour dans les moments d'harmonie, et la sagesse de sortir hors de mon petit ego et écouter l'autre dans les moments les plus difficiles pour recréer l'harmonie. Merci*

*Au futur : à ma très chère fille Wiam, je crois que c'est vraiment pour toi que j'ai pris la décision d'écrire cette dédicace dans l'espoir de dessiner sur ton visage un sourire après 10, 15 ou 20 ans. ...*

*Merci.*

# SOMMAIRE

I – Introduction .....	6
II – Objectifs .....	8
III – Matériels et méthodes .....	9
IV – Tour d’horizon théorique.....	10
1. physiopathologie : .....	10
a. oncogenèse .....	10
* rappel physiologique .....	10
* origine de l’évènement transformant .....	12
* les différents phases de transformations .....	13
b. mécanismes de signalisation dans les cellules myélomateuses : stimulation par l’environnement.....	15
2. présentation clinique .....	19
3. signes biologiques.....	21
4. critères de diagnostic .....	39
5. formes cliniques et biochimiques.....	42
6. évaluation pronostique .....	44
7. traitement .....	48
V– Résultats descriptifs .....	52
1. Données sociodémographiques .....	53
2. Les manifestations cliniques .....	55
3. Données paracliniques.....	58
4. Traitement .....	69
5. Evolution .....	70

VI – Résultats analytiques, comparatifs et discussion .....	71
1. Comparaison des paramètres socio-démographiques.....	71
2. Comparaison des paramètres cliniques .....	72
3. Comparaison des paramètres paracliniques .....	75
4. comparaison des stades de la maladie .....	87
VII – conclusion .....	89
VIII- Résumé .....	90
IX- Références bibliographiques.....	93

# I- INTRODUCTION

Le myélome multiple ou Maladie de Kahler est une affection maligne caractérisée par la prolifération clonale de plasmocytes tumoraux envahissant la moelle osseuse , Avec souvent la sécrétion d'une immunoglobuline monoclonale [1]

Il représente 80 % des gammopathies monoclonales malignes et environ 10 % des cancers hématologiques, ce qui le situe au deuxième rang par ordre de fréquence après les lymphomes[2]avec environ 5000 nouveaux cas diagnostiqués par an en France[3].

Cette affection touche préférentiellement les sujets de plus de 40 ans avec un pic de fréquence entre 67 et 70 ans[4] et un sexe ratio de 1,7.

Les connaissances sur l'épidémiologie descriptive du MM au Maroc sont rares, Plusieurs études ont été faites à l'échelon de certaines villes mais restes éparpillées.

La survie médiane n'excède pas cinq à sept ans, mais le pronostic varie selon les patients : certains décèdent en quelques mois, d'autres, au contraire, ont une survie se prolongeant au-delà de dix ans[5].

Il survient le plus souvent dans les suite évolutives du MGUS (Monoclonal gammopathy of undetermined significance ) ou du myélome indolent (smoldering multiple myeloma (SMM)). Avec un risque respectif de l'ordre de 1% [6]et de 10 à 20% par an [7].

L'étiologie du MGUS, SMM et du MM demeure incertaine, et elle est sujette d'enquêtes récentes qui ont révélé la contribution de plusieurs facteurs parmi lesquels on trouve : la Race qui semble-t-il joue un rôle étant donné la prévalence des MGUS chez les Afro-Américains et les Noirs d'Afrique et qui est selon certaines études deux à trois fois supérieure à celle de la population générale aux Etats-Unis [8]

D'autres facteurs de risque identifiés pour MGUS incluent l'âge avancé, le sexe masculin, l'exposition aux pesticides, et des antécédents familiaux de MGUS ou MM.

[9] [10]des études plus récentes confirment le rôle de facteurs génétiques et environnementaux dans le développement du myélome multiple et ses Etats précurseurs[11]

Bien que les causes exactes de MM demeurent insaisissables, notre compréhension des événements cellulaires qui sous-tendent son développement est de plus en plus claire. Cela a été facilité par des décennies de recherche et l'amélioration de techniques scientifiques qui ont permis la dissection des changements qui se produisent au cours de la genèse du MGUS, SMM et MM.

## **II- OBJECTIFS**

Le but de cette étude est de dresser le profil clinique, radiologique et biologique des patients atteints de myélome multiple et d'établir les facteurs pronostiques. Le deuxième volet de ce travail comprend une étude comparative de ces caractéristiques avec d'autres séries de myélome.

### III-MATERIELS ET METHODES

- Il s'agit d'une étude rétrospective s'étalant sur une période de 44 mois de janvier 2011 au mois d'Aout 2014 portant sur les patients dont on a reçu les médullogrammes au service de laboratoire d'hématologie du CHU HASSAN II pour suspicion de myélomemultiple sur des critères cliniques biologiques et radiologiques.
- Seuls ont été retenus les patients avec un dossier médical complet, ayant ainsi bénéficié des examens biologiques suivants : numération formule sanguine, dosage de la CRP, mesure de la vitesse de sédimentation, ionogramme complet (comprenant calcémie, créatinine, urée ; créatinine, protéinésériques)  $\beta$ 2-microglobuline , dosage de la protéinurie, dosage pondéral des différentes fractions d'immunoglobulines , électrophorèse des protéines (EPP) sériques et urinaires, immunofixation, myélogramme parfois biopsie avec étude anatomopathologiques
- le diagnostic du MM a été retenu selon les critères établis par Southwest Oncology Group (SWOG).

# IV- TOUR D'HORIZON THEORIQUE

## 1. Physiopathologie

### a) oncogenèse

#### RAPPEL PHYSIOLOGIQUE : LA DIFFERENTIATION DES LYMPHOCYTES B

La différenciation des lymphocytes B se déroule en deux grandes phases : une phase antigène-indépendante : se déroulant au niveau de la moelle osseuse, elle commence par le stade de la cellule souche pour aboutir à la cellule lymphocytaire B mature dite naïve en passant par différents stades :

Stade pro-B : ou a lieu le réarrangement VDJ de type  $\mu$  (au hasard, indépendante de tout contact antigénique) ; avec apparition des molécules de surface : CD19, CD22, CD79b.

Stade pré-B : Apparition transitoire de CD10 et Expression du BCR sous forme de pré-récepteur.

Stade du lymphocyte B immature : Epissages  $\mu$  et  $\delta$ . Et Apparition des chaînes  $\mu$  cytoplasmiques.

Stade du lymphocyte B mature dit naïfs = le BCR est fonctionnel avec expression d'IgM.

Une phase antigène-dépendante : les lymphocytes B naïfs vont migrer vers les organes lymphoïdes secondaires (ganglions, rate, MALT) qui possèdent des zones B, des zones T et des follicules. Dans ces zones ont lieu une rencontre avec l'Ag et une collaboration avec les lymphocytes T via le complexe majeur d'histocompatibilité CMH II ainsi : Le lymphocyte B activé va emprunter deux voies : certains lymphocytes vont engendrer des plasmoblastes, puis des plasmocytes qui produisent des immunoglobulines de faible affinité pendant les premières semaines de la réponse humorale . d'autres lymphocytes vont migrer dans un follicule lymphoïde primaire et

y engendrer un centre germinatif , formant ainsi un follicule lymphoïde secondaire Contenant les centroblastes qui vont se transformer en centrocytes, dont la plupart subissent une apoptose . Les rares centrocytes sélectionnés gagnent la partie apicale de la zone claire , et vont être à l'origine soit des lymphocytes B « à mémoire » soit débutent leur différenciation en plasmocytes : Il se produit alors la commutation (= switch) isotypique (changement de la classe de l'Ig) et les hypermutations somatiques (augmentation de l'affinité à l'Ag par mutations ponctuelles dans les régions V) [12].

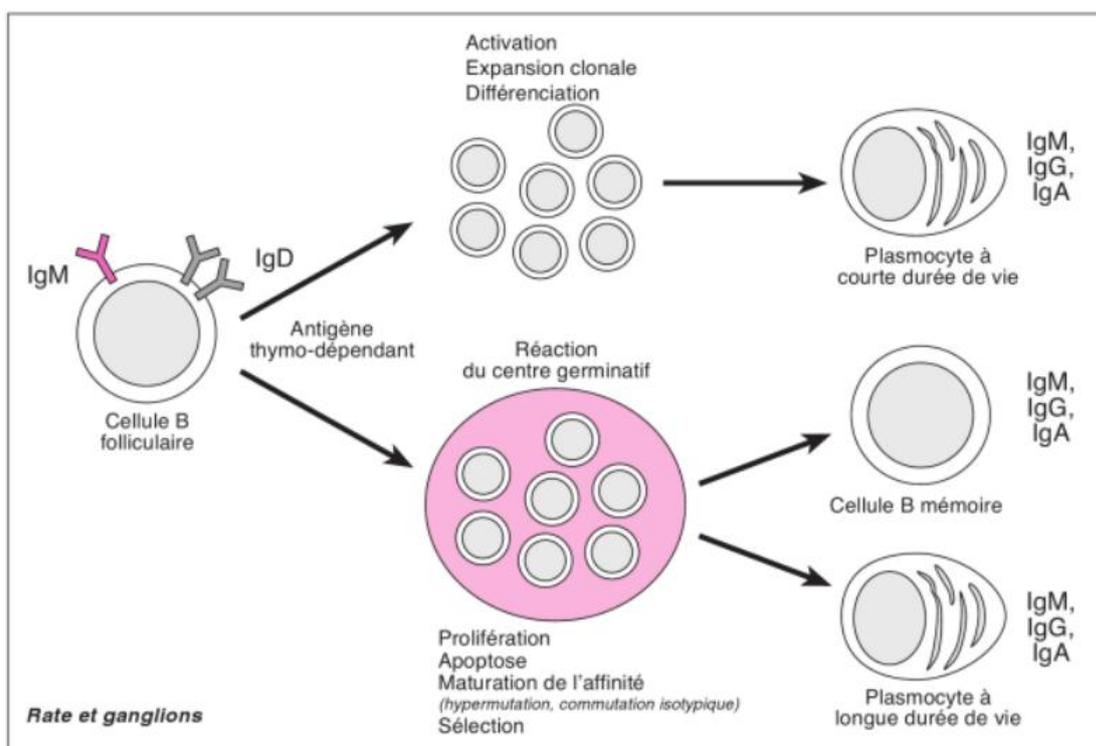


IMAGE 1 [13]

Les cellules plasmocytaires générées dans les tissus lymphoïdes périphériques vont migrer vers accessoirement vers la lamina propria des muqueuses du tube gastro-intestinal et principalement vers la moelle osseuse via la circulation sanguine, sous l'influence de diverses chemokines et leurs récepteurs, dont le couple SDF-1/CXCR4. Ainsi lorsque le lymphocyte B se transforme en plasmocyte dans le centre germinatif, il augmente sa sensibilité à SDF-1 en ré-exprimant CXCR4, tout en

diminuant l'expression de CXCR5 et CCR7 (récepteurs de chemokines jouant un rôle dans l'adressage des cellules B dans les organes lymphoïdes secondaires[14].

En outre, l'E-sélectine (endothelial-cell selectin) et VCAM-1 (vascular cell adhesion molecule-1), exprimées à la surface des cellules stroma les médullaires, participent également au homing des plasmocytes dans la moelle osseuse

Une fois au niveau de la moelle osseuse, les plasmocytes vont perdre l'antigène CD11a. Ils expriment en revanche fortement les molécules CD31, CD49d, CD49e et CD138, qui ne sont que faiblement voire pas exprimées dans les organes lymphoïdes périphériques ce qui suggère l'implication de ces quatre molécules dans l'attachement spécifique des plasmocytes au micro-environnement médullaire[14].

### Origine de l'évènement transformant

Les translocations chromosomiques en 14q32 sont caractéristiques des hémopathies malignes de la lignée B.

Elles intéressent le locus codant pour la chaîne lourde des immunoglobulines (IgH). on pense que cette erreur de recombinaison du locus IgH survient dans un lymphocyte B mémoire, activé dans les centres germinatifs ganglionnaires ou spléniques, lors de l'hypermutation somatique ou surtout de la commutation de classe.

Ces translocations vont aboutir à mettre les gènes partenaires sous dépendance des enhancers du locus IgH, et donc à les hyperexprimer.

Les principaux partenaires identifiés dans les recombinaisons 14q32 des MGUS sont :

les gènes des cyclines D1 (translocation 11q13-14q32) et D3 (translocation 6p21-14q32) dont l'hyperexpression aboutit à une dysrégulation du contrôle du cycle cellulaire.

le gène FGFR3 (translocation 4p16-14q32) qui code pour un récepteur tyrosine-kinase au FGF (fibroblast growth factor) ; ce gène n'est normalement pas exprimé

dans les plasmocytes ; il s'agit d'un oncogène pouvant induire une transformation maligne des fibroblastes ; lors des plasmocytoses monoclonales, il pourrait activer les facteurs de transduction STAT3 et MAP-kinases, permettant ainsi une survie et une croissance plasmocytaire indépendante de l'IL-6 ;

le gène c-maf (translocation 14q32 - 16p23) codant pour un facteur de transcription pouvant s'hétérodimériser avec Jun et Fos[15].

### Les différentes phases de transformations :

Selon Bergsagel et son équipe [16] , on peut considérer trois étapes dans l'évolution du MM. [17]

#### La phase initiale

Des erreurs intéressant l'ADN, se produisent lors des réarrangements VDJ, des hypermutations somatiques ou lors de la commutation isotypique. ces erreurs entraînant le dysfonctionnement de certains oncogènes par leur juxtaposition avec l'enhancer du gène IGH (plus rarement avec IGL).elles interviendraient principalement dans l'immortalisation des plasmocytes.

ces translocations dites primaires sont aussi bien présentes dans le MM qu'au cours du MGUS, contrairement aux translocations secondaires qui sont rares ou absentes dans le MGUS, suggérant la nécessité de l'adjonction des deux événements pour aboutir au MM

Ces translocations primaires simples et réciproques comptent principalement trois partenaires pour le gène des IgH : le gène CCND1 qui code la cycline D1 (11q13), les gènes FGFR3 et MMSET (4p16) et le gène C-MAF (16q23).

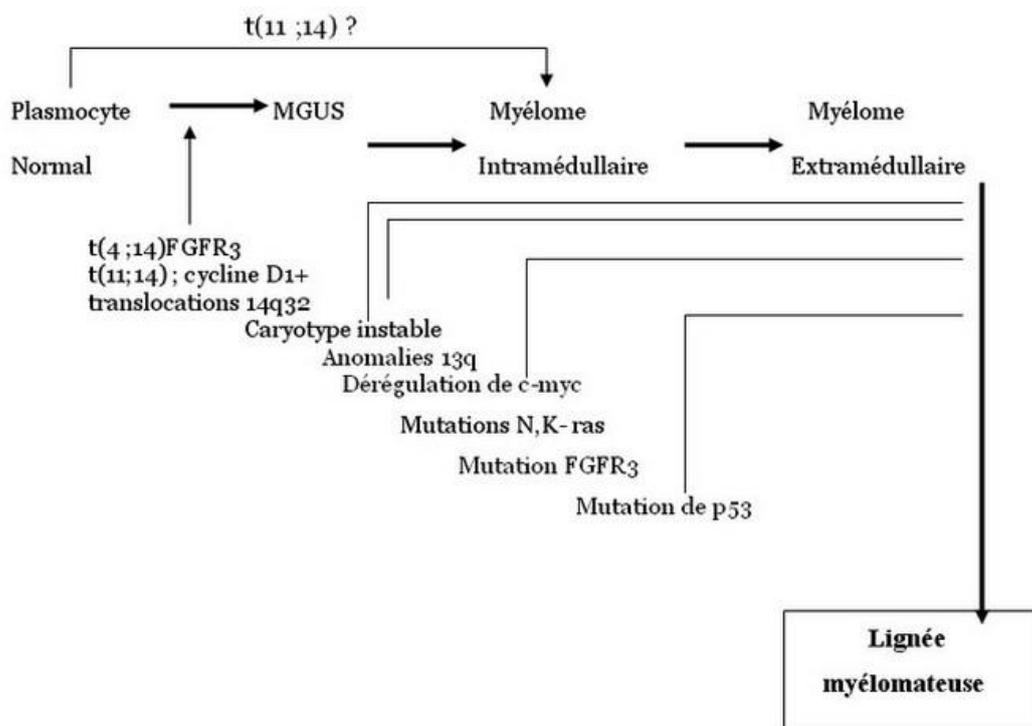
#### La phase secondaire chronique dite active

Tous ces remaniements génétiques provoquent une instabilité chromosomique. D'autres mutations sont alors observées, comme le dérèglement des oncogènes ras (N-RAS et K-RAS)[18]. Ces mutations sont rencontrées dans 40% des cas et

provoquent l'indépendance des cellules à IL6 et le blocage des phénomènes d'apoptose.

### La phase fulminante ou accélérée

Jusqu'à cette phase, les plasmocytes restent intra-médullaires ; un envahissement extramédullaire caractérise la progression de la maladie. Le gène suppresseur de tumeur p53 est muté dans 5 à 10% des cas et empêche l'apoptose des plasmocytes. Des translocations secondaires plus complexes et parfois indépendantes du gène IgH sont détectées, comme la dérégulation du gène C-MYC positionné en 8q24 qui serait impliqué dans l'immortalisation du clone tumoral.



**IMAGE 2**

Plus récemment, un autre modèle d'oncogénèse des plasmocytes a été proposé [19]

Ce modèle repose sur la corrélation entre les anomalies génétiques (14q32 et délétion du 13), le type d'Ig et les sous-types des chaînes légères et le diagnostic clinique.

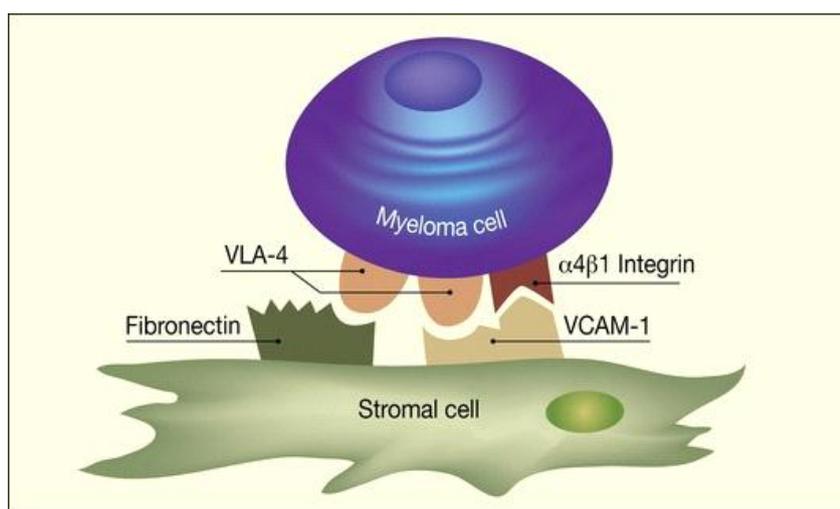
## b. Mécanismes de signalisation dans les cellules myélomateuses : Stimulation par l'environnement

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

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

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

les cytokines secrétés à la fois par les cellules stromales et par les plasmocytes malins (préalablement stimulés par les cellules stromales) vont activer plusieurs voies de signalisation cellulaire qui restent des cibles thérapeutique potentielles[20] :



**IMAGE 3**

la voie JAK/STAT : cette voie est essentiellement activée par l'IL-6. L'IL-6 se fixe sur la chaîne "a" de l'IL-6R. Ce complexe se lie à la gp130 pour former un récepteur de haute affinité capable de transduire le signal . Des protéines Janus kinases JAK-1, JAK-2 et Tyk-2 (qui sont constitutivement associées à la gp130) sont alors phosphorylées et activées, Elles phosphorylent à leur tour les six résidus tyrosines de la région intracytoplasmique de la gp130, qui vont servir d'ancrage à d'autres protéines cytoplasmiques, STAT1 et STAT3, Les protéines STAT sont des facteurs de transcription qui sont présents dans le cytoplasme sous forme non phosphorylée. Leur phosphorylation en tyrosine provoque leur hétérodimérisation STAT1/STAT3 ou STAT3/STAT3, leur translocation vers le noyau, et leur fixation à des séquences d'ADN spécifiques pour activer la transcription de gènes cibles impliqués dans la survie des cellules de MM dont les gènes Bcl-XL et Mcl-1 et des gènes impliqués dans la prolifération comme la cycline D1 [21]

La voie MAPK : est activée par la plupart des facteurs de croissance des cellules dont L'IL-6 et l'IGF-1.

L'IL-6, via la gp130, peut activer la voie des MAPK (mitogen-activated protein kinase) par le recrutement et la phosphorylation de Shc. Shc phosphorylé va alors recruter une autre « docking protein » Grb2, pour former le complexe Shc/Grb2/SOS. Ce complexe active Ras qui est à l'origine de la cascade d'activation des MAPK. Raf est alors phosphorylé, active MEK-1, qui active Erk1 et Erk2. Erk1/2 activent à leur tour plusieurs facteurs de transcription, dont ELK-1, AP-1 et NF-IL6[22]

voie PI-3K/Akt : Plusieurs études ont démontré que de nombreux facteurs de croissance et cytokines des cellules de MM dont l'IL-6, le bFGF, le VEGF et l'IGF-1 activaient la voie PI-3K/Akt in vitro et in vivo [23].

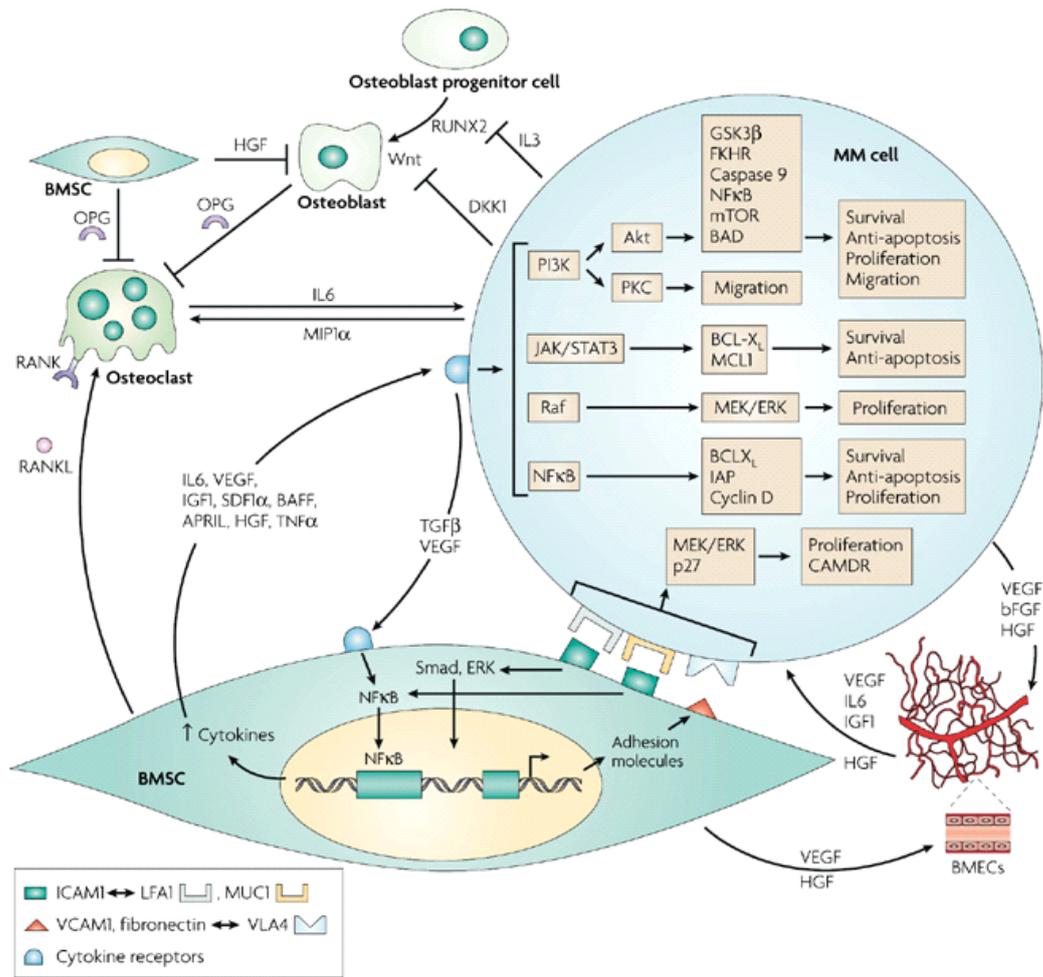
L'activation de la voie PI-3K (phosphatidylinositol 3-kinase) résulte de la génération de phosphatidylinositol phosphates dont le phosphatidylinositol-3 phosphate PIP3. Une des cibles de la PI-3K et des phospholipides est Akt.

Le PIP3 se lie au « pleckstrin-homology » domaine d'Akt qui est alors transloqué à la membrane cellulaire où il est activé par phosphorylation par PDK1 et PDK2.

L'activation d'Akt conduit également à la phosphorylation de forkheadtranscription factors FKHR, FKHRL-1 et AFX, qui empêchent leur translocation au noyau et leur activité transcriptionnelle. Akt joue aussi un rôle important dans la survie des cellules en inhibant directement la protéine pro-apoptotique Bad et la caspase-9, ou indirectement par p53, NF- $\kappa$ B et la télomérase [24].

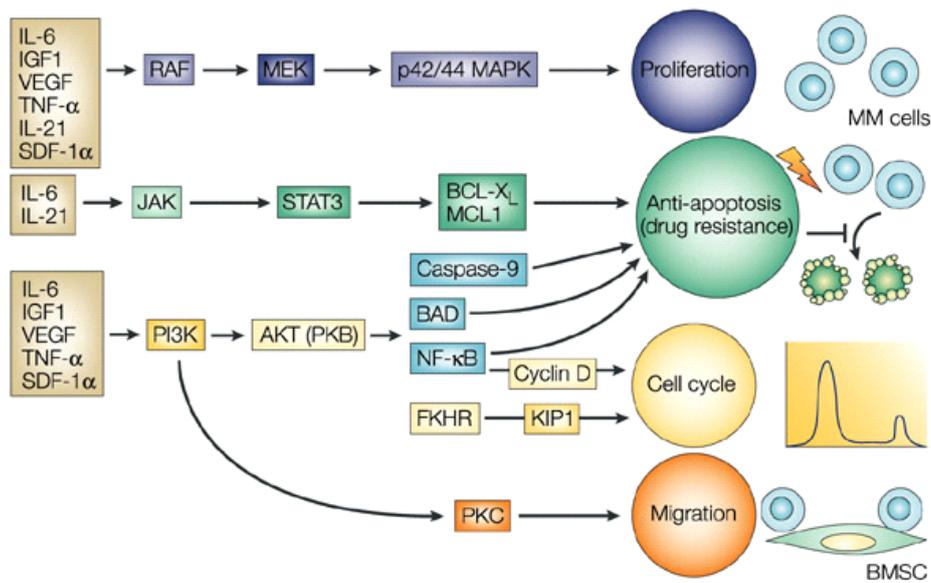
La voie NF- $\kappa$ B : elle est activée essentiellement par BAFF et APRIL, via leurs récepteurs BCMA et TACI. BAFF et APRIL entraînent une augmentation de l'expression des protéines anti-apoptotiques Mcl-1 et Bcl-2 [25]

La voie NF- $\kappa$ B est également activée par l'IGF-1. Dans une lignée de MM, il a été montré que la voie PI-3K/Akt pouvait activer la voie NF- $\kappa$ B et l'expression de plusieurs de ses cibles impliquées dans la survie cellulaire comme A1, cIAP2, XIAP2, la survivine et FLIP[26]



Nature Reviews | Cancer

IMAGE 4 [27]



Nature Reviews | Cancer

IMAGE 5 [28]

## 2. Présentation clinique

### État général

L'altération de l'état général représente un des signes les plus fréquents au diagnostic.

### Un syndrome anémique

### Manifestations osseuses

Les douleurs osseuses sont très fréquentes (70 % des cas d'emblée, 90 % au cours de l'évolution) : d'intensité et d'horaire variables ; localisées ou diffuses, intéressant surtout le rachis, le gril costal, le bassin ; elles sont parfois associées à des radiculalgies sciatiques, cervico-brachiales.

Des fractures pathologiques peuvent survenir spontanément ou après un effort minime : surtout au niveau du rachis dorsolombaire, responsables de tassements vertébraux ; de déformations (gibbosité, scoliose) ; d'une diminution progressive de la taille au cours de l'évolution ; et parfois de compression médullaire par protrusion du mur postérieur dans le canal rachidien ; ces fractures peuvent également intéresser les diaphyses des os longs.

Les tumeurs osseuses (plasmocytomes secondaires), plus rares et plus tardives, sont essentiellement observées au niveau des os plats (crâne, sternum).

Sur le plan radiologique l'aspect le plus caractéristique est celui des géodes : il s'agit de zones de lyse rondes ou ovalaires ; à l'emporte-pièce « », de taille variable, sans réaction de condensation périphérique ; très évocatrices au niveau de la voûte du crâne ; mais également observées au niveau du bassin, du gril costal et des os longs des membres.

Dans d'autres cas, il s'agit d'une *déminéralisation* osseuse diffuse isolée sans ostéolyse radiologique et simulant une ostéoporose ; ou associée à des géodes et/ou à des fractures-tassements vertébraux.

Les *fractures* les plus fréquentes sont observées au niveau du rachis, réalisant des tassements vertébraux souvent multiples, biconcaves, cunéiformes ou en galette, avec respect du disque intervertébral.

#### Insuffisance rénale

Elle est présente chez environ 50 % des patients au diagnostic, à des degrés divers. Le recours à l'hémodialyse est requis dans 5 à 10 % des cas. La cause la plus fréquente reste la tubulopathie myélomateuse (63 à 87 % des atteintes rénales). [29]

Elle est caractérisée par la précipitation de cylindres, formés de chaînes légères d'immunoglobulines et de protéines de Tamm–Horsfall, dans les tubules distaux.

Syndrome infectieux : Il est présent au diagnostic chez environ 10 % des patients. [29]

Le myélome induit un déficit de l'immunité humorale en lien avec une hypogammaglobulinémie, parfois profonde (< 3 g/L).

Risque thromboembolique : Le risque thromboembolique est élevé (incidence entre 3 et 10 %) chez les patients atteints de MM et ce pour plusieurs raisons dont la sécrétion de cytokines pro-inflammatoires par les plasmocytes tumoraux, la présence d'une immunoglobuline aux propriétés prothrombotiques,

Syndrome d'hyperviscosité : Il se rencontre rarement dans le MM, ce qui s'explique par le fait que l'IgG (monomérique) et l'IgA (dimérique) ont un poids moléculaire plus faible que l'IgM (pentamérique). Il s'observe lorsque le taux du composant monoclonal sérique (IgA ou IgG) est très élevé. Ses signes cliniques sont neurosensorielles (troubles visuels ou auditifs), neuropsychiques (céphalées, vertiges, convulsions, coma) et hémorragiques (hémorragies au fond d'œil, épistaxis)

#### Atteinte neurologique

L'atteinte neurologique majeure dans le myélome reste l'atteinte médullaire centrale, le plus souvent par compression liée à une fracture vertébrale mais aussi à une épидурite tumorale ou un plasmocytome. Les atteintes du nerf périphérique ne

sont pas à négliger . Le plus fréquemment, il s'agit d'une polyneuropathie sensitive souvent iatrogene après traitement par le thalidomide (atteinte sensitive puis motrice peu réversible) ou le bortézomib (atteinte sensitive réversible). D'autres causes de neuropathies périphériques, doivent etre évoqués liées à la dysglobulinémie, une amylose AL, une activité cryoglobulinémique ou anticorps anti-nerf de l'immunoglobuline monoclonale.

### 3. SIGNES BIOLOGIQUES

#### Signes hématologiques

Modifications de l'hémogramme : Une anémie normocytaire, normochrome, arégénérative est très fréquente (environ 60 % des cas) : souvent multifactorielle : due à l'insuffisance médullaire, l'insuffisance rénale, ou à l'hypervolémie plasmatique ; avec aspect des hématies en rouleaux sur le frottis sanguin.



IMAGE 6

Une leucopénie et/ou une thrombopénie sont plus rares au moment du diagnostic, mais très fréquentes au cours de l'évolution sous chimiothérapie.

Parfois, on note un discret passage sanguin d'éléments plasmocytaires (habituellement inférieur à 3 % des éléments nucléés).

## Anomalies biochimiques

La vitesse de sédimentation (VS) est très augmentée, souvent supérieure à 100 mm la 1ère heure. Dans certains cas, la VS est peu ou pas élevée : myélome à chaîne légère ou au cours du myélome non sécrétant.

une augmentation de la protidémie est fréquente parfois il peut être supérieure à 100 g/l.

Le dosage pondéral des diverses classes d'immunoglobulines montre une augmentation de l'immunoglobuline sécrétée par le clone plasmocytaire malin et une diminution, voire un effondrement des autres classes d'immunoglobulines. Il apporte surtout une information pronostique, puisque son taux est pris en compte dans la définition des stades de Durie et Salmon.

L'étude de la protéinurie des 24 heures est faite à la recherche de la protéinurie de Bence-Jones

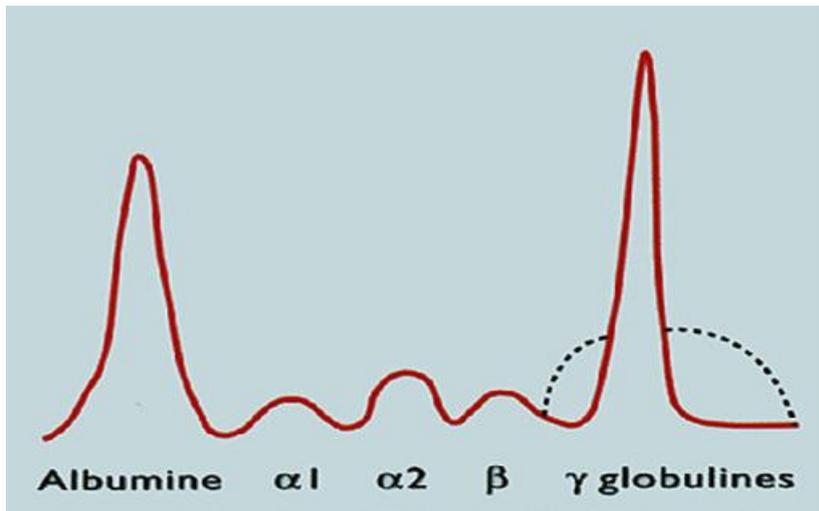
Elle correspond au passage dans les urines des chaînes légères libres

Cette protéine est thermo soluble : elle précipite à 60 °C et se dissout ensuite à 100°C.

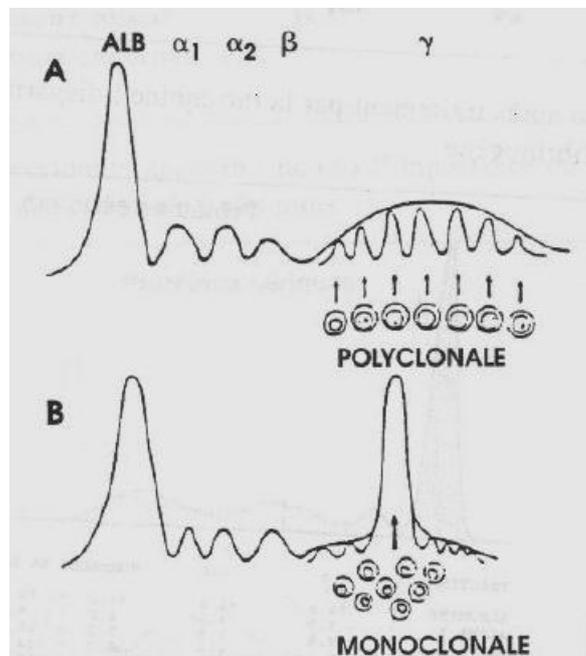
Caractérisée pour la première fois en 1848 par le médecin anglais Henry Bence Jones

### L'électrophorèse des protéines sériques EPS :

La plupart des immunoglobulines monoclonales sont visualisées par l'électrophorèse des protéines sériques (EPS) sous forme d'un pic élevé à base étroite, qui migre dans les bêta- ou les gammaglobulines, beaucoup plus rarement dans les alpha-2-globulines. Avec une limite minimale de détection estimée à 500 mg/L



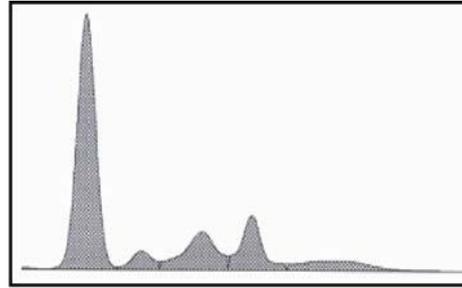
Nom	%	g / l
Albumine	55 - 65 %	36 - 50 g / l
$\alpha 1$ -globulines	1 - 4 %	1 - 5 g / l
$\alpha 2$ -globulines	6 - 10 %	4 - 8 g / l
$\beta$ -globulines	8 - 14 %	5 - 12 g / l
$\gamma$ -globulines	12 - 20 %	8 - 16 g / l



**IMAGE 7**

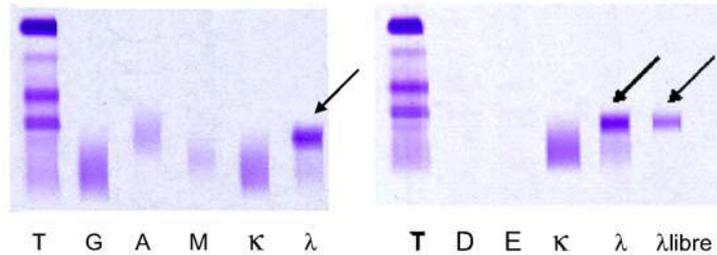
**a) Electrophorèse :**

Aspect le plus souvent normal.  
Présence d'un pic de CLL exceptionnel  
(sensibilité : 0,5 - 2 g/L)



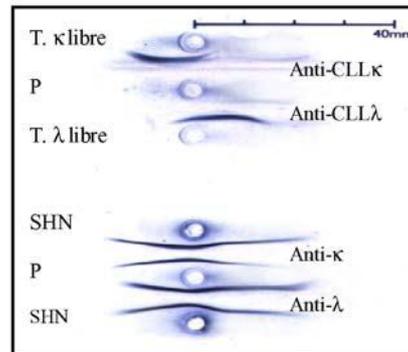
**b) Immunofixation :**

Sensibilité : 0,1 - 0,5g/L



**c) Immunoélectrophorèse :**

Sensibilité : 0,1 - 0,5g/L



l'immunofixation des protéines sériques (IFS) qui a supplanté l'immunoélectrophorèse permet d'identifier et de caractériser une immunoglobuline monoclonale détectée par l'EPS

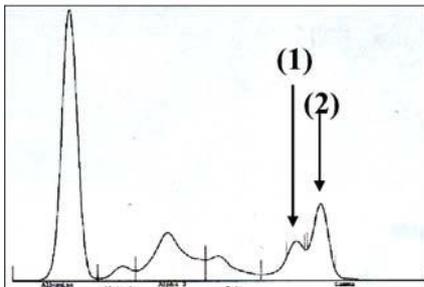
L'immunofixation est l'examen de choix pour caractériser le composant monoclonal au cours du MM et qui est par ordre de fréquence décroissant : dans 55 % une IgG, dans 25 % de type IgA, dans 15 % à chaînes légères et les 5 % restants sont constitués de variants rares (non excréteurs ou non sécrétants, biclonaux, IgD, IgM, IgE).

Concernant les chaînes légères, le type kappa est deux fois plus fréquent que le type lambda [30].

des fois l'IFS permet même de révéler une immunoglobuline monoclonale passer inaperçue à l'EPS de concentration très faible ( < 500 mg/L ) [31]

Les chaînes légères libres (CLL) sériques dont la concentration est souvent plus faible sont difficilement mises en évidence par ces techniques. Le seuil de détection d'une immunoglobuline par l' IFS est 100 mg/L[32]

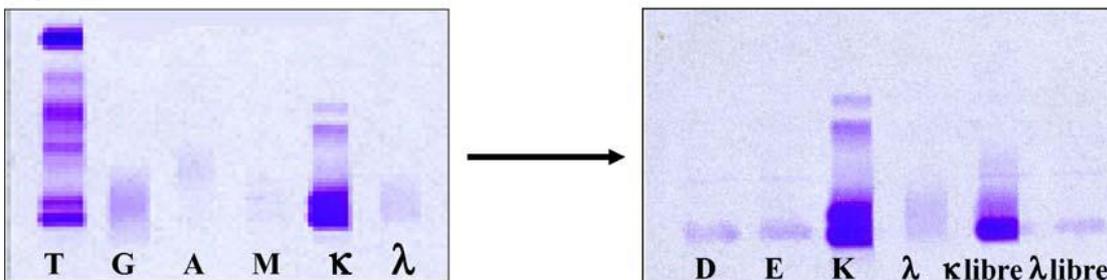
**a) Electrophorèse**



**Résultats (g/L)**

- Protidémie = 66
- Alb. = 28,5
- $\alpha_1$  = 2,3
- $\alpha_2$  = 13,2
- $\beta$  = 5,4
- $\gamma$  = 16,6
- Pic 1 = 4,4 - Pic 2 = 8,8

**b) Immunofixation**



**c) Dosages des chaînes légères libres (CLL)**

CLL  $\kappa$  = 57 300 mg/L (valeurs normales : 3,3 - 19,4 mg/L)  
 CLL  $\lambda$  = 3,2 mg/L (valeurs normales : 5,7 - 26,3 mg/L)  
 Ratio CLL  $\kappa/\lambda$  = 18 132 (valeurs normales : 0,26 - 1,6)

Le dosage des CLL est utile aussi bien dans le cas du MM a chaînes légères que dans le cas du myélome peu sécrétant ou non sécrétant ou il est difficile de mettre en évidence l'immunoglobuline sécrétée.

En effet le caractère monoclonal peut être suspecté si le ratio kappa lambda est fortement déséquilibré.

Cependant le dosage des CLL est difficile, en effet il existe une très grande variabilité interindividuelle quant à la structure de ces protéines et à leurs interactions avec le milieu environnant. En effet, les CLL d'Ig peuvent ou non se polymériser, et cela à des degrés variables (dimères, tétramères, polymères). Elles peuvent également interagir in vivo avec d'autres protéines environnantes (albumine, alpha1-antitrypsine,

alpha2-macroglobuline) ou certains médicaments. In vitro, ces particularités physicochimiques interfèrent inévitablement avec les techniques de séparations électrophorétiques ou de reconnaissance antigénique utilisées pour rechercher et quantifier ces CLL.

Les réactifs permettant le dosage des CLL ont été mis au point et commercialisés par la firme anglaise The Binding Site Ltd. (Birmingham) en 2001 sous la marque déposée de FREELITE™. Le dosage peut être réalisé par technique néphélométrique ou turbidimétrique sur divers automates (Beckman Image™, Behring Nephelometer II™...). Le réactif utilise des anticorps polyclonaux mono spécifiques anti-CLL  $\kappa$  et anti-CLL  $\lambda$  fixés sur des billes de latex. Ces anticorps reconnaissent des épitopes masqués lorsque l'Ig est intacte, et qui ne sont accessibles que si les CL d'Ig sont libres. Une calibration en six points est effectuée à partir de sérums contenant des taux relativement élevés de CLL  $\kappa$  et de CLL  $\lambda$  polyclonales.

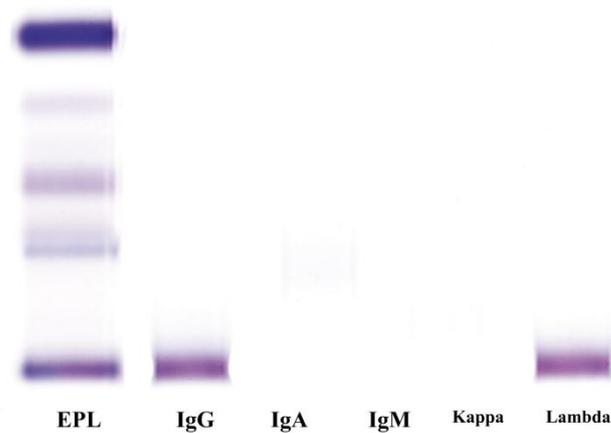
La sensibilité du test est estimée à 1,5 mg/l pour les CLL  $\kappa$  et à 3,0 mg/l pour les CLL  $\lambda$ .

Les valeurs usuelles, données par le fabricant, ont été établies notamment par Katzmann [15] en mesurant les concentrations de CLL de 300 sérums d'adultes sains : CLL  $\kappa$  : 3,3–19,4 mg/l ; CLL  $\lambda$  : 5,7–26,3 mg/l ; ratio (CLL  $\kappa/\lambda$ ) : 0,26–1,65. À noter que ces valeurs varient avec l'âge (augmentation significative des CLL  $\lambda$  après 80 ans).

Bien qu'il s'agisse d'un même réactif, fabriqué et distribué par la même société, son utilisation sur différents automates montre une variabilité des résultats en fonction des systèmes de mesures (immunonéphélométrie ou immunoturbidimétrie) et en fonction des lots. Pour cela, il est important de recommander le suivi d'un patient dans le même laboratoire et avec la même technologie (les valeurs normales peuvent être également légèrement différentes). [33]

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

#### IMMUNOFIXATION DES PROTEINES SERIQUES



**IMAGE 8**

## PONCTION MEDULLAIRE ET MYELOGRAMME

### Technique

Après ponction médullaire (sternale ou iliaque), les étalements médullaires sont colorés (MGG, protocole identique à celui des frottis sanguins).

La lecture des frottis médullaires (étalés comme des frottis sanguins) comporte plusieurs étapes successives :

1) examen au faible grossissement : appréciation générale des frottis, recherche des cellules rares,

2) examen au fort grossissement : appréciation morphologique générale (aspect qualitatif),

3) réalisation du décompte en % des éléments cellulaires (= myélogramme).

### Anomalies rencontrés lors du MM

Anomalies quantitatives : En situation physiologique, les plasmocytes sont des cellules rares qui représentent moins de 0,5% des cellules médullaires, au cours du MM la plasmocytose médullaire est habituellement franche et représente plus de 20% des éléments de la moelle (les critères minima étant la présence d'au moins 10 % de plasmocytes médullaires et/ou > 30g/l de protéines monoclonales et/ou > 1 g/jour protéinurie urinaire sous forme de chaînes légères).

Les plasmocytes sont généralement irrégulièrement répartis sur les lames ou d'un territoire médullaire à un autre et l'étude de plusieurs secteurs médullaires est nécessaire avec un décompte sur 500 cellules.

Si la plasmocytose est inférieure à 10% avec suspicion de MM sur des critères cliniques et ou biologique et radiologiques une autre ponction est demandée si non on réalise une biopsie ostéomédullaire (BOM)

## Anomalies qualitatives : les dysplasies plasmocytaires au cours du myélome

ASPECT NORMAL : Le plasmocyte est une cellule ovale de taille variable : 15 à 30  $\mu\text{m}$  de grand axe et 10 à 15  $\mu\text{m}$  de petit axe. Le noyau du plasmocyte est petit et le cytoplasme abondant. Le rapport nucléocytoplasmique (N/C) est d'environ 0,3.

Le noyau, de forme arrondie ou ovale, est excentré, déporté à un pôle. La chromatine est dense, mottée, non nucléolée. On parle d'aspect en rayon de roue ou en carapace de tortue.

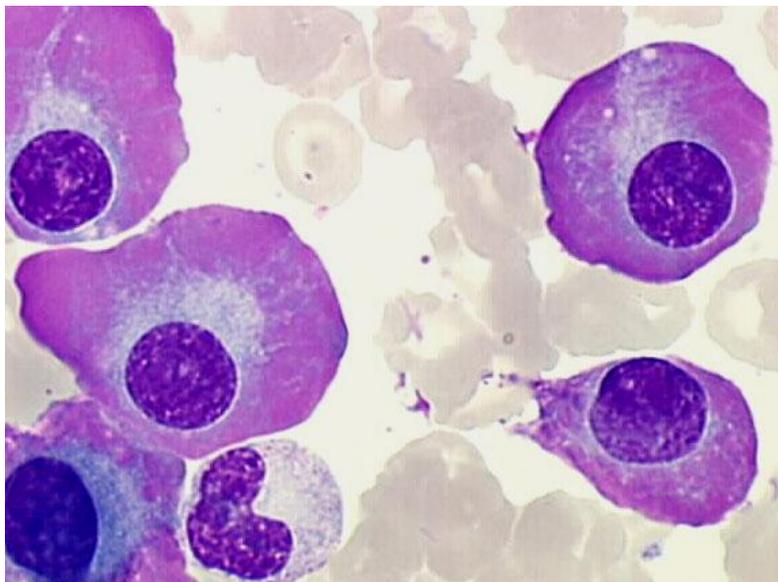
Le cytoplasme est très basophile, signe de sa grande richesse en ARN, assez dense. On distingue une région claire juxta-nucléaire appelée archoplasme qui correspond à l'appareil de Golgi très développé et non coloré au MGG. Parfois, on peut observer une petite vacuole claire dans le cytoplasme. Il s'agit d'un lysosome riche en lipides, appelé corps de Gall.

Dans la Maladie de Kahler, les plasmocytes présentent dans 50% des cas en moyenne des atypies intéressent aussi bien le cytoplasme que le noyau :

Les anomalies morphologiques cytoplasmiques se rencontrent dans de très nombreuses circonstances et ne sont en rien spécifiques du Myélome Multiple

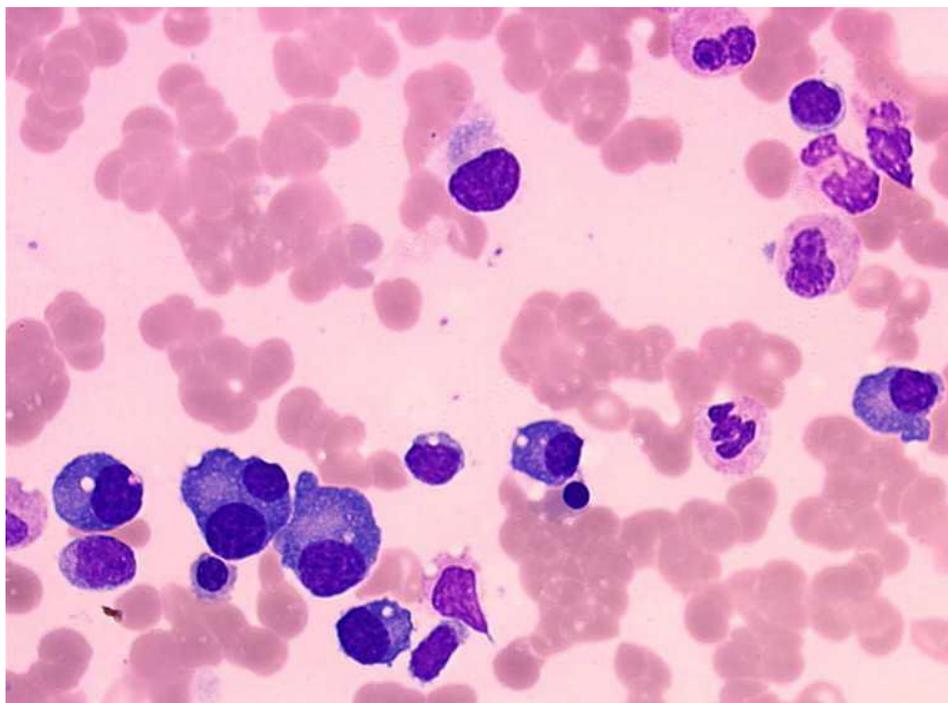
Ainsi on peut observer des anomalies secondaires à l'accumulation dans les plasmocytes d'immunoglobuline soit sous forme diffuse, sous forme condensée ou cristallisé :

Plasmocyte "flammé" : ou cellules de Undritz ce sont des cellules au cytoplasme rosé ou rouge reflet de l'accumulation intracytoplasmique de carbohydrate d'IgA.



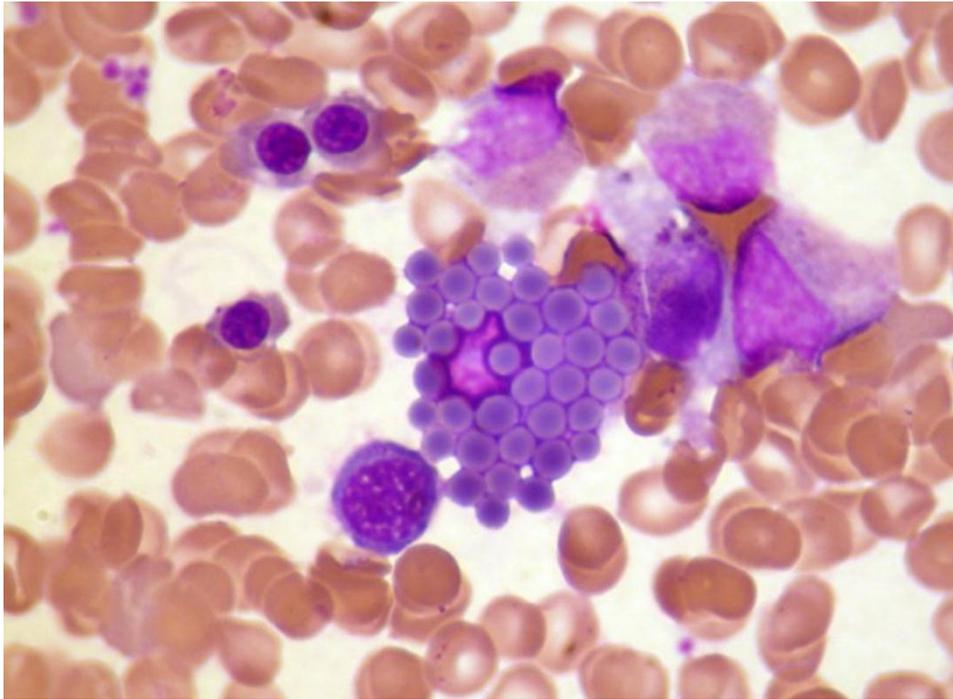
**IMAGE 9** [34]

Corps de Russell= correspondent à des vésicules du réticulum endoplasmique rugueux (sacs ergoplasmiques) rondes grises, bleutées au microscope optique après au MGG, uniques ou multiples, contenant des immunoglobulines de la classe des IgM. Ces cellules présentent un déficit de sécrétion de leurs immunoglobulines.



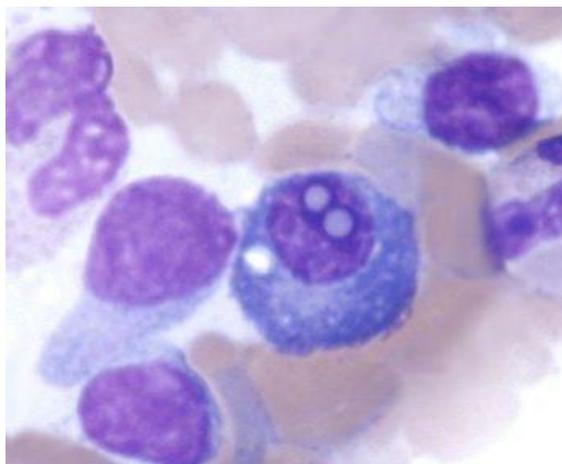
**IMAGE 10** [34]

les cellules de Mott : ce sont des cellules caractérisées par la présence de plasmocytes où les corps de Russell abondants remplissent tout le cytoplasme comprimant le noyau et l'appareil de golgi



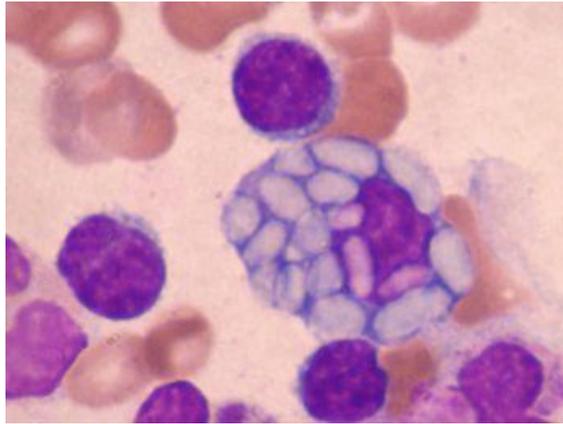
**IMAGE 11** [34]

corps de Dutcher : des fois on peut observer des vacuoles intranucléaires provenant d'une invagination de la membrane nucléaire par dilatation de la citerne périnucléaire ils sont appelés les corps de Dutcher



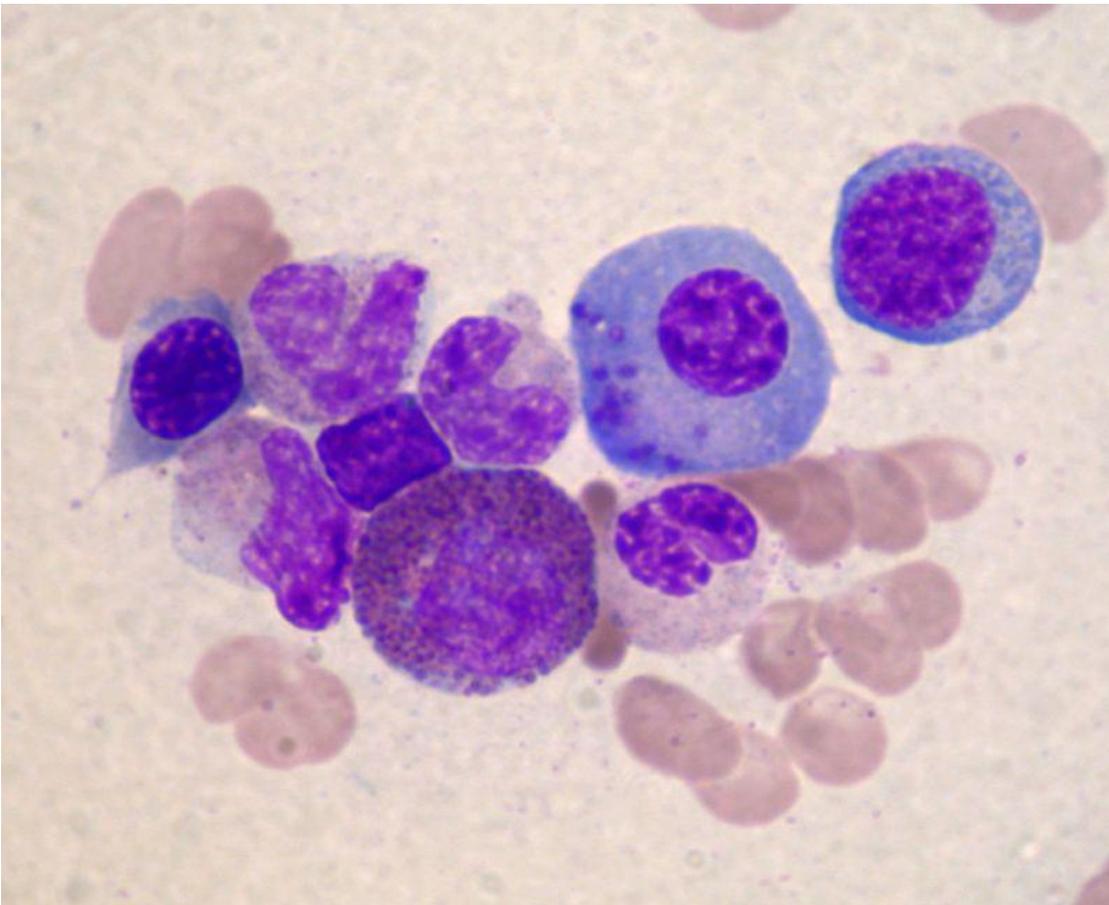
**IMAGE 12** [34]

## Inclusions cristallines d'immunoglobulines



**IMAGE 13** [34]

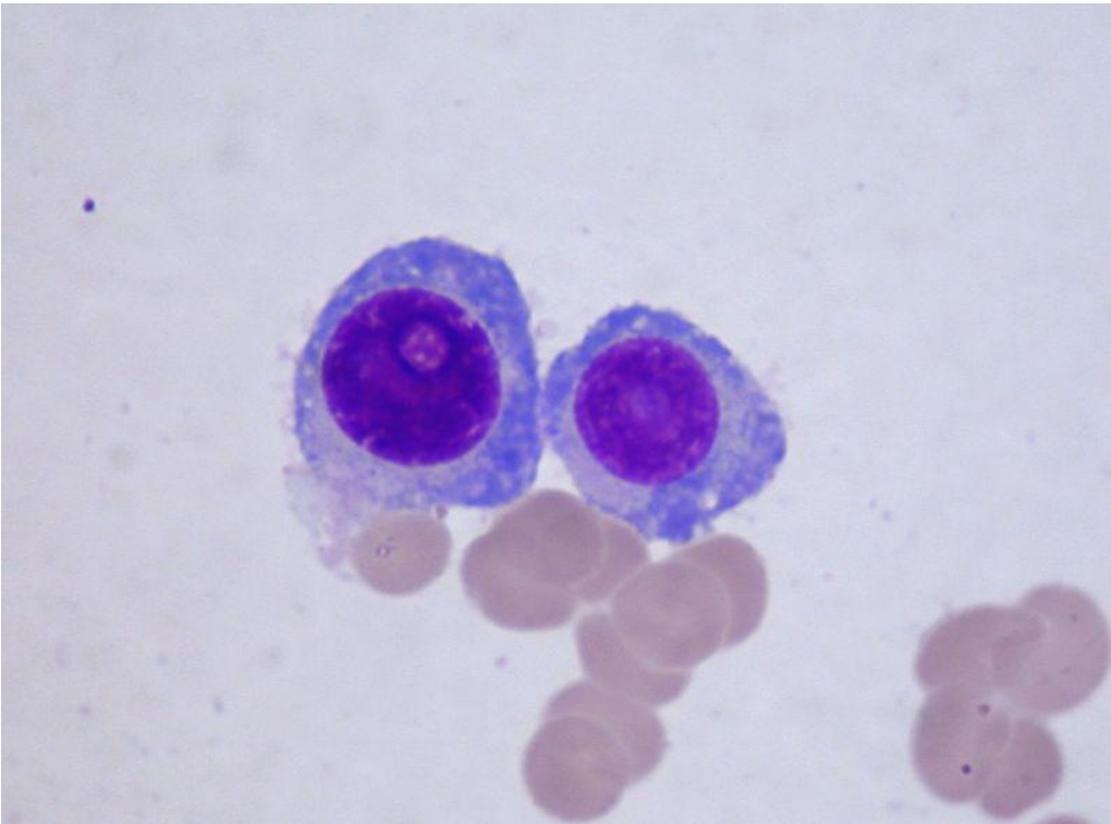
Inclusions protéiques rougeâtres dans le cytoplasme correspondant à la précipitation d'immunoglobulines



**IMAGE 14** [34]

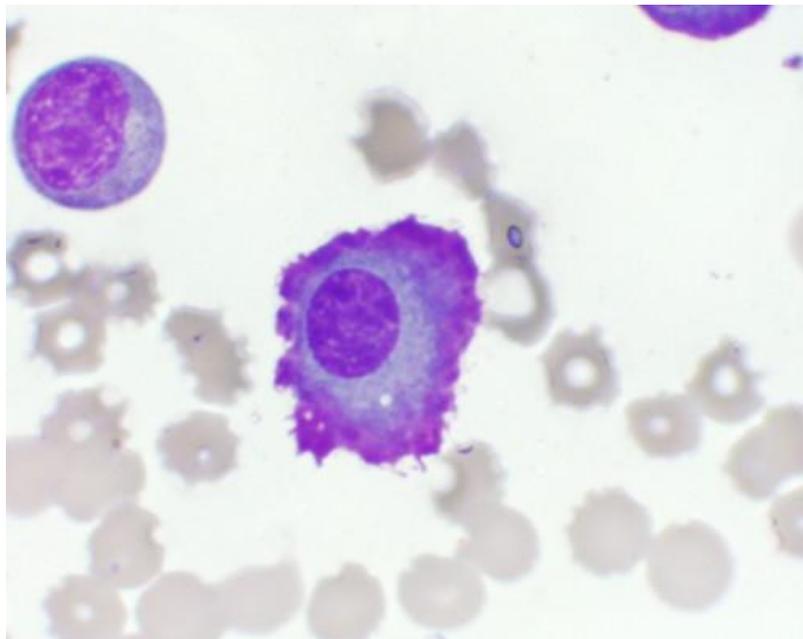
D'autres anomalies cytoplasmiques peuvent être rencontrées

Plasmocytes de petite taille (ou de taille variable : anisocytose) non excentré



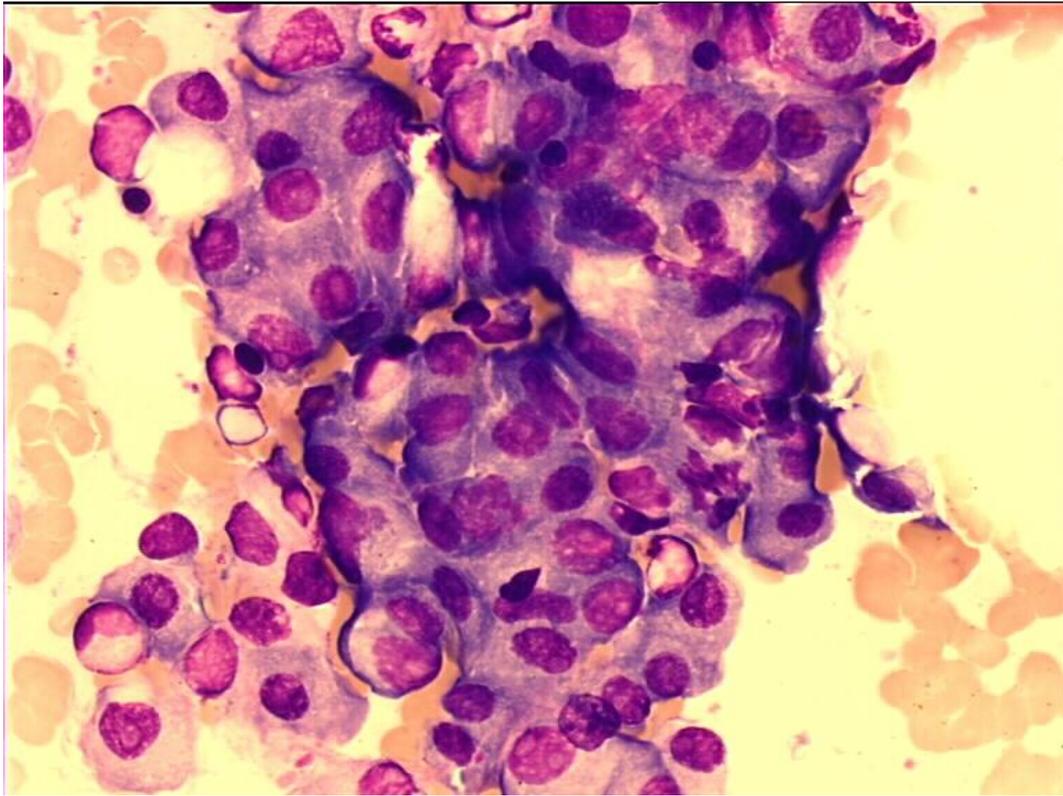
**IMAGE 15**<sup>[34]</sup>

Cytoplasme au contour déchiqueté (activation membranaire, sécrétion accrue)



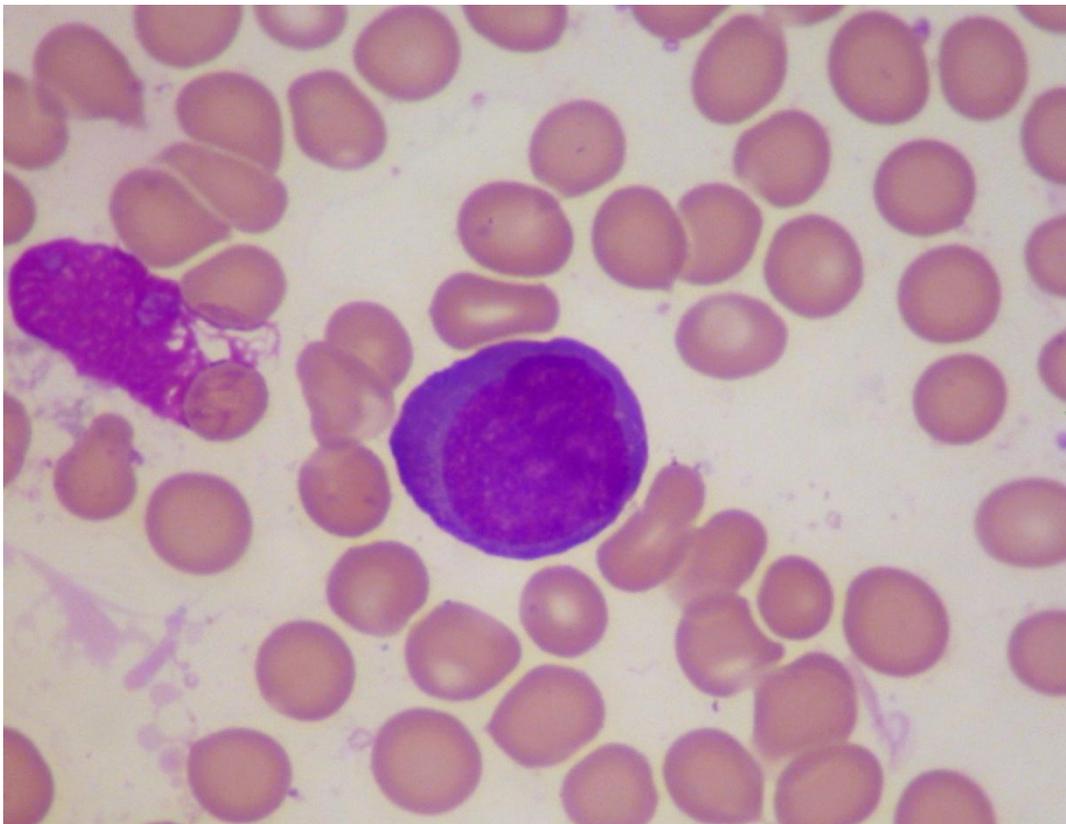
**IMAGE 16**<sup>[34]</sup>

## Amas plasmocytaires



**IMAGE 17**<sup>[34]</sup>

les anomalies nucléaires ont quant à elles une valeur diagnostique et pronostique : Immaturité chromatinienne et présence de nucléole(s)



**IMAGE 19**<sup>[34]</sup>

## Multinucléarité

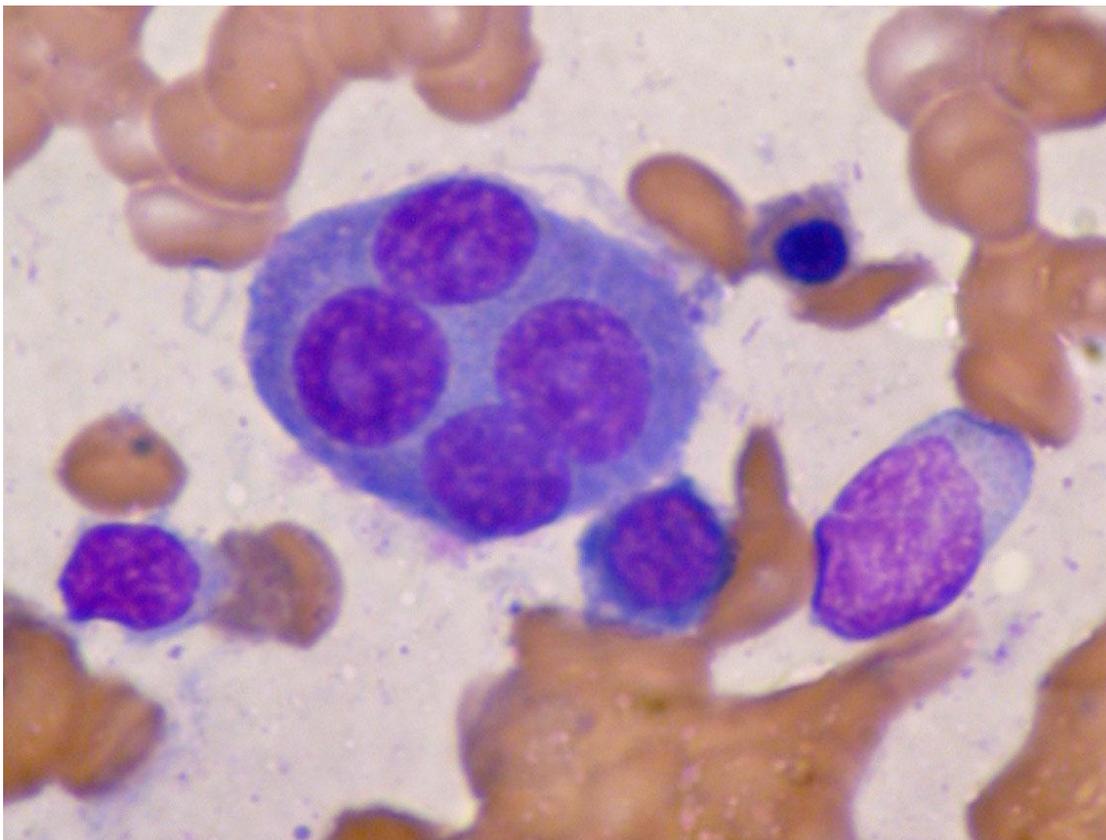


IMAGE 20 [34]

## Contours nucléaires irréguliers

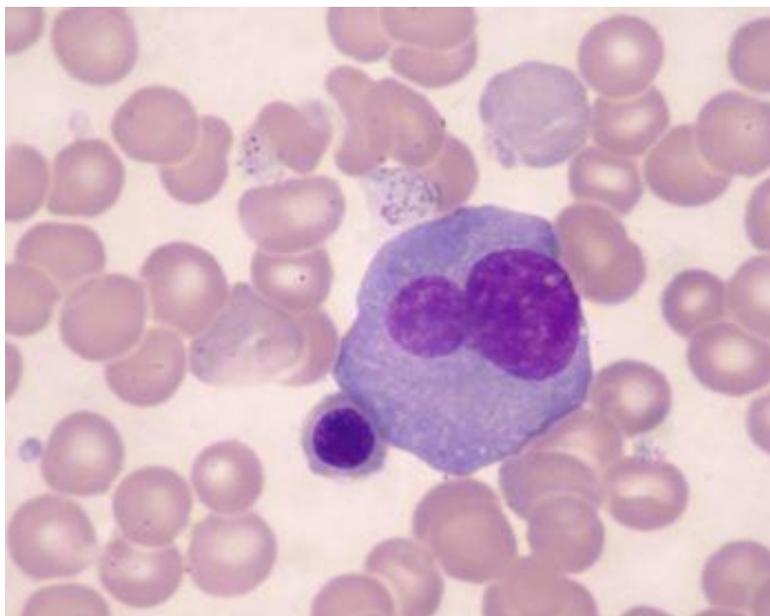


IMAGE 21 [34]

Selon l'aspect général des plasmocytes on peut les classer en trois catégories :

Plasmocytes avec noyau mature et cytoplasme réduit (aspect lymphoplasmocytaire) : ressemblent aux plasmocytes normaux, reliés à un bon pronostic

Plasmocytes " immatures " : la chromatine est immature décondensée ou fine et/ou un nucléole est visible, reliés à un pronostic intermédiaire

Plasmoblastes : il s'agit de grandes cellules au rapport N/C >0.6, avec gros noyau à chromatine fine et nucléolée et cytoplasme réduit et basophile, reliés à un mauvais pronostic

Dans une étude Goasguen et al en 1999 ont établis une classification plus détaillé corrélée au pronostic

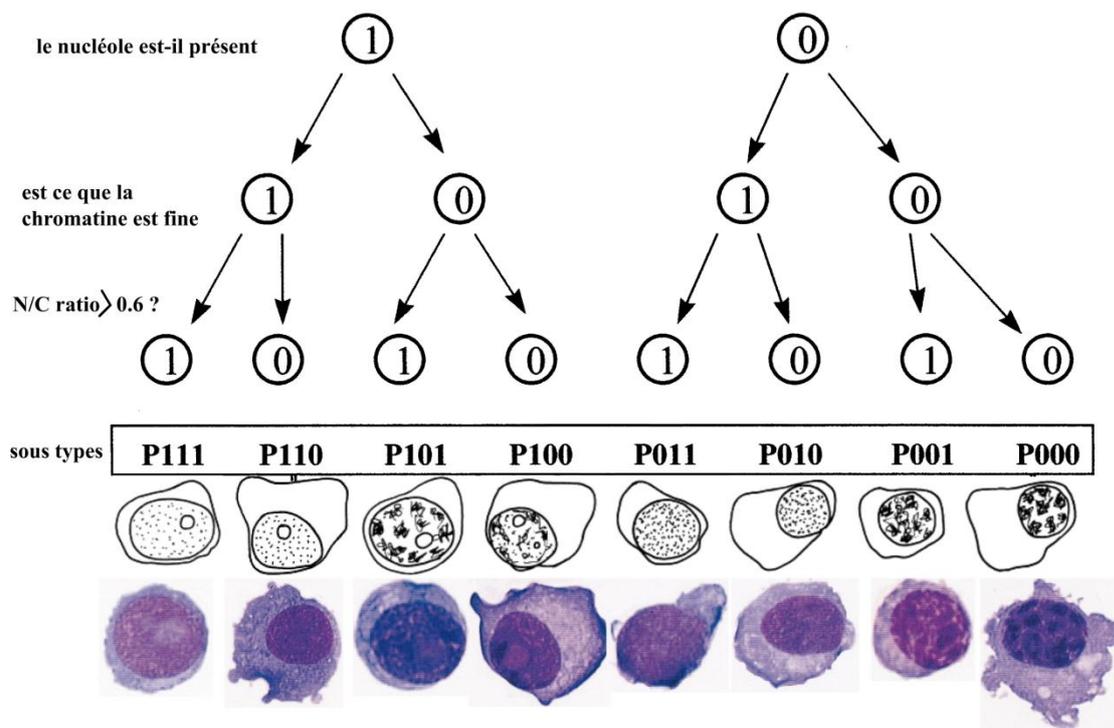


IMAGE 22[35]

Le Groupe 1 (P000 ≥ 66%) a un meilleur pronostic par rapport au groupe 2 défini par (P000 < 66% et P100 > P110 + P111) ce dernier a un meilleur pronostic par rapport au groupe trois dont les critères sont ( P000 < 66% et P100 < P110 + P111)[35]

[36]

### **Biopsie avec étude anatomo pathologique**

Indiquée lorsque le myélogramme initial n'est pas suffisant pour affirmer le diagnostic en raison d'une infiltration plasmocytaire inférieure à 30% et de lésions cytologiques minimales. Dans ces cas, qui peuvent être expliqués par le caractère fréquemment focal de la prolifération, il faut répéter la ponction en changeant de site ou plutôt réaliser une biopsie médullaire.

Dans environ 25% des cas, la prolifération est diffuse, dense ou en nodules caractéristique sous forme de nappes monomorphes avec parfois discrète fibrose.

Dans 30% des cas, l'infiltrat est interstitiel peu marqué sous forme de petits amas de 2 à 10 plasmocytes répartis irrégulièrement ou en localisation paratrabéculaire / paravasculaire dans une moelle d'aspect normal (nécessité de colos complémentaires voir infra).

Dans 30% des cas, la moelle est hypo voire aplasique, seuls la localisation paratrabéculaire et la fibrose permettent d'évoquer le diagnostic (toute moelle pauvre étant proportionnellement riche en cellules lymphoplasmocytaires).

Dans 10% des cas, la moelle est normale.

Certains auteurs préconisent l'utilisation de CD 138 pour compter les plasmocytes.

### **L'immunophénotypage par Cytométrie en flux (CMF)**

Le myélome multiple (MM) est caractérisé par l'émergence et l'accumulation dans la moelle osseuse d'un clone de cellules plasmocytaires malignes. Bien que largement utilisé et recommandé selon des référentiels bien établis dans la prise en charge des hémopathies aiguës et des syndromes lymphoprolifératifs, l'immunophénotypage des cellules malignes par Cytométrie en flux (CMF) ne fait pas partie à ce jour des analyses biologiques de pratique courante dans le MM. Pourtant, le phénotype plasmocytaire est aujourd'hui relativement bien établi, avec d'une part la présence de marqueurs caractéristiques de lignée, permettant d'identifier ces

cellules parmi les autres cellules hématopoïétiques analysées, et d'autre part l'expression de marqueurs « aberrants », permettant de différencier phénotypiquement les cellules plasmocytaires malignes de celles physiologiques. Il est ainsi possible d'identifier, caractériser et quantifier les cellules myélomateuses.

Les données publiées ces dernières années dans la littérature  
marqueurs de repérage des cellules plasmocytaires sont (CD19/CD45/CD38/CD138)[37] [38] [39] [40]

alors que les cellules myélomateux perdent souvent les marqueurs CD19, CD45 et acquisition du CD56

et des marqueurs de malignité (phénotypes aberrants) : CD13 ; CD33 (marqueur de la lignée myéloïde) ; CD14 (marqueurs monocytaires) ; CD10 (marqueur précoce des lymphocytes B).CD 20 CD21 CD22 (marqueurs du lymphocyte B)

avec expression de molécules d'adhésion : CD56, CD58, ICAM

et restriction d'hétérogénéité des chaînes légères intracytoplasmiques évocatrices de clonalité .

### ETUDE CYTOGENETIQUE

Plusieurs techniques sont utilisés dans l'étudecytogénétique du MM : le Caryotype standard, la technique FISH (fluorescence in situ hybridization), les Puces à ADN (DNA microarray).

Les anomalies du caryotype sont ainsi retrouvées dans 30 à 60% des cas , plus fréquentes dans les stades avancés du MM, elles sont de deux types :

Les anomalies numériques : de plusieurs types notamment les hyperdiploidies (55–60%) [41]

Touchant les chromosomes 3, 5, 7, 9, 11, 15, 19 et 21 ; et les pseudodiploidies ; et les Hypodiploidies ; qu'il s'agisse de délétions ou de monosomie : concernant les chromosomes : 13, 14, 16 et Y. La monosomie du chromosome 13 (délétion du gène du rétinoblastome ( Rb1)) est associée à un mauvais pronostic.

Les anomalies structurales : concernent surtout les chromosomes : 1, 6, 7, 11, 14 (25%), et 18.

La délétions : 13q14 et 17p13 et les translocations t(4;14) ; t(14;16) sont associées à un mauvais pronostic alors que la translocations : t(11;14) (q13; q32) est de bon « bon » pronostic.

## 4- critères de diagnostic:

### CRITERES DE DIAGNOSTIC DU MM DU SWOG (SOUTH- WEST -ONCOLOGY -GROUP)

- CRITERES MAJEURS
  - Plasmocytome sur biopsie tissulaire
  - Plasmocytose médullaire supérieure à 30%
  - Composant monoclonal :
    - supérieur à 35g/l s'il s'agit d'un IgG
    - supérieur à 20g/l s'il s'agit d'une IgA
    - supérieur ou égal à 1g/24H s'il s'agit de l'excrétion urinaire de chaîne lambda ou kappa en l'absence d'amylose
- Critères mineurs
  - Plasmocytose médullaire comprise entre 10 et 30%
  - Pic monoclonal présent, mais de niveau inférieur à III
  - Lésions osseuses lytiques
  - Baisse des autres immunoglobulines : IgM < 0,5g/l, IgA < 1g/l, IgG < 6g/l

Le diagnostic est confirmé, si sont associés au moins un critère majeur + un critère mineur, ou 3 critères mineurs dont au moins a + b.

1 - I + b, I + d (I + a non suffisant)

2 - II + b, II + c, II + d

3 - III + a, III + c, III + d

4 - a + b + c, a + b + d

CRITERES DE DIAGNOSTIC DU MM SYMPTOMATIQUE SELON LES RECOMMANDATIONS DE L'INTERNATIONAL MYELOMA WORKING GROUP (2003) (IMWG)

Le diagnostic de myélome multiple symptomatique (par opposition au myélome asymptomatique et au MGUS) repose sur trois critères :

D'une part la présence d'un composant monoclonal dans le sérum ou les urines, quelle que soit sa concentration. En l'absence de composant monoclonal détectable, un rapport kappa lambda anormal sur le dosage des chaînes libres urinaire peut satisfaire ce critère ;

D'autre part la présence d'une plasmocytose médullaire monoclonale ou la présence d'un plasmocytome prouvée par biopsie. En cas de myélome non sécrétant (pas de composant monoclonal et rapport kappa lambda anormal), la plasmocytose médullaire doit être supérieure à 10%;

Et enfin la présence d'au moins un des critères CRAB qui, indépendamment de la symptomatologie clinique, définissent les atteintes organiques dues à la maladie, à savoir :

- **C** pour hypercalcémie ( $\geq 115$  mg/L ou  $\geq 2,65$  mmol/L) ;
- **R** pour insuffisance rénale (créatininémie  $> 173$   $\mu$ mol/L ou  $> 20$  mg/L) ;
- **A** pour anémie (taux d'hémoglobine  $< 10$  g/dL ou plus de 2 g/dL en dessous de la limite inférieure de la normale) ;
- **B** pour lésions osseuses (*bone lesions*) (au moins une lésion lytique, ostéopénie sévère ou fracture pathologique).[\[42\]](#) [\[43\]](#) [\[44\]](#)

Le groupe de la Mayo Clinic a cependant complété ces critères par la suite, en précisant que la protéine monoclonale devait être d'isotype IgG ou IgA, et que les plasmocytes médullaires devaient avoir un caractère clonal . Ces ajouts ont été pris en compte dans la définition du SMM de l'IMWG en 2010 [\[45\]](#) [\[46\]](#)

**Tableau 1** : Critères diagnostiques différenciant le myélome multiple symptomatique, le myélome multiple asymptomatique et la gammopathie monoclonale de signification indéterminée (MGUS)<sup>[29] [47]</sup>

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

## 5. FORMES CLINIQUES ET BIOCHIMIQUES

### Myélomes à isotype d'immunoglobuline rare :

Il s'agit des myélomes à chaîne légère libres : avec une VS souvent basse ou peu augmentée, et à l'électrophorèse des protéines sériques une hypogammaglobulinémie, Ils se compliquent très fréquemment d'insuffisance rénale

Du myélome à IgD (2 % des cas) particulièrement grave, se complique souvent d'insuffisance rénale.

des myélomes à IgM et à IgE

Et des **myélomes non sécrétant** : incluant les myélome non sécrétants « vrai » ou il n'y a pas de synthèse d'immunoglobulines ou myélome non excréteur ou l'immunoglobuline est synthétisée mais non sécrétée (2 % des cas)

### Plasmocytome solitaire :

Le plasmocytome est une tumeur maligne caractérisée par une prolifération plasmocytaire monoclonale pouvant être solitaire ou secondaire à un myélome multiple.

Le plasmocytome solitaire est une tumeur plasmocytaire unique osseuse ou extra-osseuse avec absence d'envahissement médullaire. associée ou non aux mêmes anomalies biologiques que dans le MM (plasmocytome sécrétant). Il est rare et affecte typiquement des sujets plus jeunes que ne le fait le myélome.

Les plasmocytomes solitaires osseux :

- peuvent siéger sur le rachis ou bien sur les os longs ;
- ont un aspect radiologique lytique, kystique ou polykystique ;
- malgré un traitement local bien conduit, seuls 15 à 20 % des cas n'évolueront pas à la longue (à 10 ans) vers un myélome multiple.

Les plasmocytomes solitaires extra-osseux :

- siègent avec prédilection au niveau des voies aéro-digestives supérieures, parfois au niveau du tube digestif (intestin grêle, estomac notamment) ;
- évoluent vers un myélome de manière également fréquente

#### Leucémie à plasmocytes :

La leucémie à plasmocytes réalise un tableau de leucémie aiguë avec insuffisance médullaire marquée ; une hépato-splénomégalie ; présence de signes généraux, fièvre ; et plasmocytose circulante supérieure à  $2 \times 10^9/L$  (ou 20 % des cellules du sang périphérique).

Il faut distinguer les leucémies à plasmocytes primitives du passage leucémique parfois important observé secondairement dans certains cas à une phase avancée du MM. son pronostic est particulièrement redoutable.

" POEMS syndrome " : Le POEMS syndrome associe dans sa forme complète une polyneuropathie (P) ; une organomégalie (O) ; une endocrinopathie (E) ; une dyscrasie plasmocytaire (M pour " M component ") qui correspond parfois à un authentique myélome ou à un plasmocytome solitaire ; et des anomalies cutanées (S pour " skin "). L'atteinte osseuse est souvent condensante.

La chaîne légère, comme souvent lorsqu'il existe une neuropathie périphérique sensitivo-motrice, est lambda dans la grande majorité des cas.

#### Myélome condensant

Le myélome condensant (3—4 % des myélomes) 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.

## 6- EVALUATION PRONOSTIQUE

Le pronostic global du myélome multiple reste péjoratif. Il existe cependant des disparités importantes dans la survie en fonction des types de myélome.

Différents critères de pronostic sont utilisés

Facteurs liés à la masse tumorale : La détermination quantitative de la masse tumorale par des méthodes que l'on reverra est un des grands éléments pronostique ; les signes de myélome apparaissent le plus souvent pour une masse de  $10^{10}$  à  $10^{11}$  cellules/m<sup>2</sup>. La survie est rarement compatible avec une masse avoisinant  $10^{13}$  cellules/m<sup>2</sup>.

L'immunoglobuline monoclonale sécrétée : c'est un bon marqueur tumoral, à valeur diagnostique et pronostique et sera utile au suivi thérapeutique. Il faut néanmoins apporter quelques restrictions à la valeur de ce paramètre :

Le taux d'Ig n'est que le reflet de la masse tumorale sécrétant l'Ig. Ce critère d'appréciation n'est donc pas adapté à certaines situations: myélomes à chaîne légère, myélomes non sécrétants. D'autres critères peuvent être utilisés comme reflets de la masse tumorale: la Bêta 2 microglobuline qui doit être corrigée en cas d'insuffisance rénale, reflète aussi de la masse tumorale, la calcémie et le taux d'hémoglobine. Ces derniers éléments sont pris en compte dans la classification de Durie et Salmon

Tous ces éléments donnent une approche ponctuelle et non pas évolutive. Or, il est connu que dans les MGUS, le taux du composant monoclonal et donc la masse plasmocytaire peuvent être élevés sans qu'il y ait "myélome" : l'élément pronostique le plus important est alors la masse plasmocytaire proliférante, dont la détermination fait appel à d'autres paramètres :

[48] morphologique : une activité phosphatase acide plasmocytaire élevée en cytochimie, un index mitotique élevé, un rapport cluster/colonie bas sur culture en agar sont plutôt le fait des myélomes à forte croissance tumorale.

- métabolique : des taux élevés de polyamines, un contenu cellulaire élevé en DNA, un index de marquage par la thymidine tritiée élevé en autoradiographie constituent aussi des paramètres de croissance tumorale élevée.
- Mesure des plasmocytes en phase S (sur frottis) : incorporation de bromodesoxyuridine (BrdU), analogue non radioactif de la pyrimidine incorporé dans l'ADN lors de la phase S et marquage par un anticorps bromodesoxyuridine ; révélation par un conjugué marqué à un fluorochrome et repérage des plasmocytes par Co marquage des chaînes légères intracytoplasmiques . le seuil est supérieur à 1 ou 2%.

Ces éléments qui permettent de calculer le Plasma Cell Labeling Index sont difficiles à réunir en pratique clinique.

L'approche spécifique de l'interaction tumeur-hôte : Le dosage d'IL-6 et de son récepteur soluble permettent d'approcher ce paramètre pronostique important. Une approche plus simple peut être faite par le dosage de CRP qui est un très bon reflet de la synthèse d'IL-6. Ces éléments peuvent constituer tout à la fois des arguments de diagnostic différentiel et des critères pronostiques.

Deux classifications sont importantes à citer :

La Classification de Durie et Salmon permet d'évaluer l'importance de la masse tumorale au cours du MM en se basant sur des critères biologiques

**Tableau 2 :**

stade	critères	Masse tumorale estimée en $10^{12}$ cellules/m <sup>2</sup>
Stade I	<p><b>Myélome de faible masse tumorale</b> Présence de <b>tous les</b> critères suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hémoglobine &gt; 10 g/dl</li> <li>• Calcémie &lt; ou = 3 mmol/l</li> <li>• Os normal ou un seul plasmocytome osseux</li> <li>• Faible taux d'immunoglobuline monoclonale : IgG sérique &lt; 50 g/l IgA sérique &lt; 30 g/l</li> <li>• Protéinurie monoclonale &lt; 4 g/24</li> </ul>	<0.6 (faible)
Stade II	<p><b>Myélome de masse tumorale intermédiaire</b> Regroupe les myélomes multiples ne répondant ni aux critères de stade I, ni aux critères de stade III</p>	0.6-1.20 (intermédiaire)
Stade III	<p><b>Myélome de forte masse tumorale</b> Présence d'<b>un ou plusieurs</b> des critères suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hémoglobine &lt; 8,5 g/dl</li> <li>• ou Calcémie &gt; 3 mmol/l ou</li> <li>• ou Atteinte ostéolytique multiple</li> <li>• ou Taux élevé d'immunoglobuline monoclonale : IgG sérique &gt; 70 g/l IgA sérique &gt; 50 g/l</li> <li>• ou protéinurie monoclonale &gt; 12 g/24 h</li> </ul>	>1.20 (élevée)
<i>Sous-classification selon la fonction rénale</i>		
Stade A	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Créatinine &lt; 20 mg/l</li> </ul>	
Stade B	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Créatinine &gt; ou = 20 mg/l</li> </ul>	

La classification de l'ISS (International Staging System ) en 2005 tient compte d'autres facteurs pronostique : la bêta2-microglobuline et le taux d'albumine.

**Tableau 3** : Système international de classification du myélome multiple (2005).

Définition des stades de l'International Staging System (ISS) et impact sur la survie

Stade	Critères	Survie (médiane)
I	Bêta2-m < 3,5 mg/l + albuminémie > ou = 35 g/l	62 mois
II	Ni stade I, ni stade III	44 mois
III	Bêta2-m > ou = 5,5 mg/l	29 mois
Bêta2-m : bêta2-microglobulinémie sérique		

## 7- TRAITEMENT

### TRAITEMENT SYMPTOMATIQUE

L'anémie. Dès le début de la chimiothérapie, elle nécessite un traitement par l'érythropoïétine selon les modalités habituelles.

Les lésions osseuses. Associées aux douleurs qui justifient des thérapeutiques antalgiques utilisées en cancérologie, elles nécessitent parfois de la radiothérapie en cas de fractures ou de lésions lytiques menaçantes. Un geste chirurgical décompressif sur la moelle épinière est parfois nécessaire. Les biphosphonates administrés au long cours diminuent significativement la fréquence des complications osseuses.

L'hypercalcémie se traite par les biphosphonates IV, pamidronate ou zolédronate.

Les infections. Il est possible de donner un traitement préventif des infections à pneumocoque. La vaccination anti-pneumococcique est efficace chez environ un tiers des patients.

L'insuffisance rénale. Multifactorielle, une hydratation suffisante peut en prévenir l'origine fonctionnelle. Dans les formes graves une dialyse peut être indiquée selon le terrain et le caractère inaugural ou non de l'insuffisance rénale, et donc des chances de stabiliser la maladie par une chimiothérapie.

### CHIMIOThERAPIE

Indications : Elle est indiquée en cas de MM symptomatiques selon les critères de l'IMWG (ou stades II et III de la classification du Durie et Salmon)

Le myélome asymptomatique (20% des myélomes) , généralement de découverte fortuite, et qui correspond au stade I de la classification de Durie et Salmon. appelé aussi myélome « indolent » ou « latent », peut rester stable pendant longtemps. Il ne nécessite pas de traitement mais une surveillance des paramètres qui ont permis le diagnostic

## Protocoles thérapeutiques

Traitement de première ligne des patients éligibles à une intensification thérapeutique (moins de 65 ans, voire 70 ans pour certains et absence de comorbidité importante):

### **Autogreffes de cellules souches périphériques**

#### **Traitement d'induction préalable**

Le traitement classique : protocole VAD (vincristine, adriamycine et Dexaméthasone)

Les nouvelles molécules : L'utilisation des nouveaux agents (bortézomib, thalidomide et lénalidomide) a permis d'améliorer les réponses et notamment le taux de rémission complète avant la procédure d'intensification : de nombreux schémas ont été étudiés [49]. En France par exemple, le traitement d'induction de référence est l'association VTD (bortézomib, thalidomide et dexaméthasone). Ce traitement permet le meilleur rapport efficacité/tolérance à ce jour. [29]

**Intensification** : Pour l'autogreffe de cellules souches périphériques (ASCT) le conditionnement de référence reste le melphalan haute dose [50]. La double autogreffe a montré une augmentation de la survie sans progression chez les patients n'ayant pas obtenu une très bonne réponse partielle à l'issue d'une simple autogreffe mais n'est pas recommandée avec l'utilisation des nouveaux agents en consolidation.

**Consolidation et entretien** : Depuis plusieurs années, de nombreuses équipes ont cherché à consolider et entretenir l'impact du traitement de première ligne des sujets jeunes après autogreffe. Le schéma VTD a montré un bénéfice en consolidation, même chez les patients en rémission complète hématologique, s'expliquant par une amélioration de la réponse moléculaire (maladie résiduelle) [51].

## Traitement de première ligne des patients non éligibles à une intensification thérapeutique

Les patients âgés de plus de 65 ans représentent plus de 60 % des nouveaux patients diagnostiqués avec un MM. L'intensification thérapeutique par autogreffe de cellules souches périphériques n'est pas accessible aux patients âgés en raison de morbidités associées trop importantes ou un état général trop altéré.

### **Monochimiothérapie standard**

Melphalan +/-Prednisone (60% de réponse) : Mephalan per os à 0,25 mg/kg/j pendant 7jours associé à 60 mg/j de prédnisone, Une cure toutes les 6 semaines avec un contrôle de la NFS pendant l'intercure. [29]

### **MP + thalidomide**

La supériorité de l'association MPT versus MP en termes de réponse et de survie a depuis été démontrée dans cinq études de phase 3. Les taux de réponses complète et globale dans le bras MPT varient de 13 à 15,6 % et de 69 à 76 %, respectivement. Les médianes de survie sans progression dans le bras MPT s'étalent entre 21,8 mois et 27,5 mois. [29]

### **MP + bortézomib**

Le bortézomib est le premier inhibiteur du protéasome introduit dans l'arsenal thérapeutique. La combinaison MPV s'est avérée supérieure au MP pour la survie sans progression

**Tableau 4 :**

Critères de réponse au traitement d'après l'International Myeloma Working Group

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

RC : réponse complète ; TBRP : très bonne réponse partielle ; RP : réponse partielle ;

MS: maladie stable ; CLL : chaînes légères libres.<sup>[52]</sup>

## V- RESULTATS DESCRIPTIFS

- Sur cette période, on a reçu 101 médullogrammes pour suspicion de MM.
  - \* 43 en provenance du service de médecine interne.
  - \* 34 en provenance du service de néphrologie.
  - \* 14 patients externes.
  - \* 06 en provenance du service de rhumatologie.
  - \* 02 patients du service de gastrologie.
  - \* 02 patients du service de pneumologie.
- Les patients externes ont été écartés de l'étude.
- Sur les 87 patients restants, 15 ont également été écartés pour données incomplètes.
- Sur les 69 patients restants, le diagnostic du MM a été retenu pour 60 patients, selon les critères établis par Southwest Oncology Group (SWOG), dont 21 patients appartenant au service de néphrologie.
- Cette proportion entre les patients du service de néphrologie et les autres a été voulu, et visée, afin de respecter dans la mesure du possible, la proportion des patients hospitalisés pour insuffisance rénale (service de néphrologie), et ceux dont les circonstances de découvertes sont autres que l'insuffisance rénale (service de médecine interne, service de pneumologie, service de rhumatologie, et les patients externes).
- On a également relevé deux cas de leucémie à plasmocytes, et deux cas de maladie de Waldenström .

# 1. Données sociodémographiques:

## Distribution en fonction de l'âge et du sexe

Tableau 5

Tranche d'âge	Le nombre de patients de sexe féminin	Le nombre de patients de sexe masculin	Le nombre totale des patients	La fréquence de la tranche d'âge
De 30 à 39 ans	0	1	1	1.66%
De 40 à 49 ans	4	4	8	13.33%
De 50 à 59 ans	8	7	15	25%
De 60 à 69 ans	8	11	19	31.66%
De 70 à 79 ans	7	9	16	26.66%
De 80 à 89 ans	0	1	1	1.66%

L'âge : Notre population est constituée de, 33 hommes, et 27 femmes . L'âge moyen de nos patients est de 61.51 ans, les extrêmes d'âge sont : 30 ans et 85 ans . La distribution des malades selon les tranches d'âge, est représentée par le diagramme suivant.

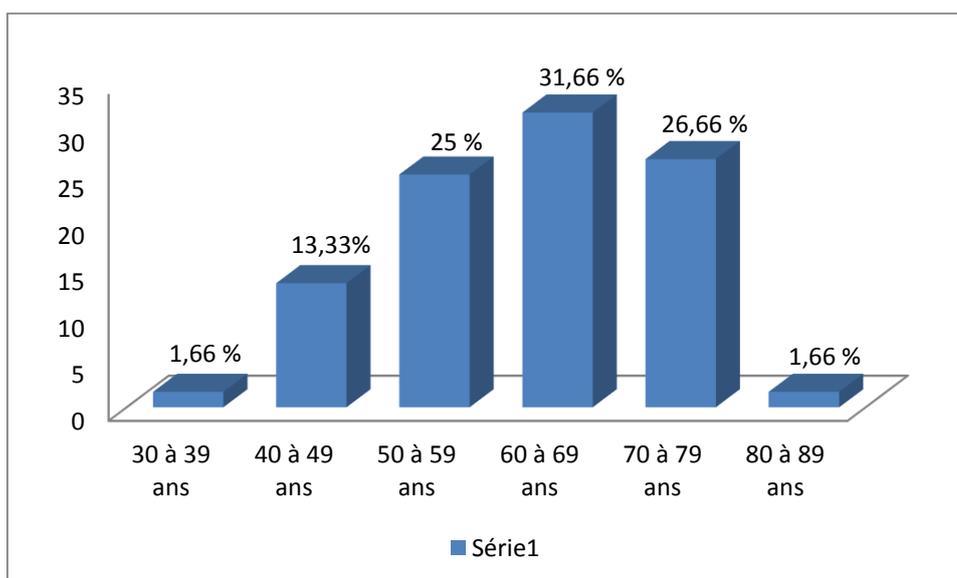


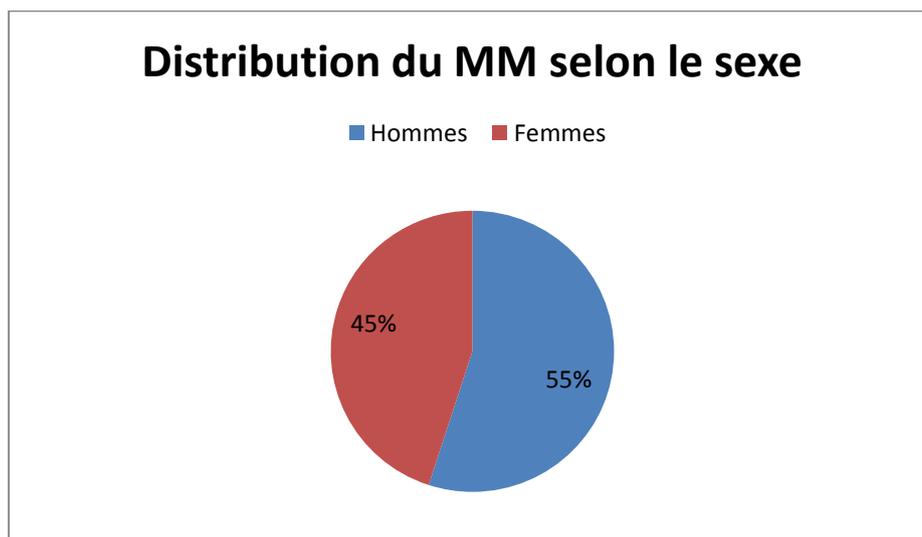
IMAGE 23

On remarque facilement, que la tranche d'âge la plus concernée par le MM est celle située entre 60 et 69 ans.

On remarque aussi, que la plupart des patients, sont distribués dans la tranche d'âge située entre 50 et 79 ans, et qui renferme 83.32 % des patients .

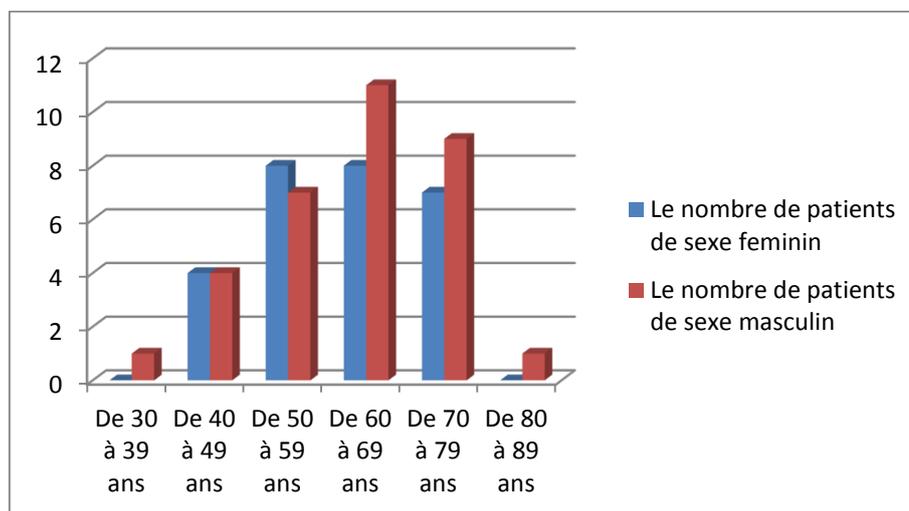
Distribution selon le sexe :

55% des patients sont des hommes, contre 45% de femmes, soit un sexe ratio de 1.22.



**IMAGE 24**

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



**IMAGE 25**

Elle est plus équilibrée pour les tranches d'âges situées entre 40 et 59 ans ; par contre, au-delà de 60 ans, il y a une légère prédominance masculine.

Les âges extrêmes des hommes : 30– 85 ans.

Les âges extrêmes des femmes : 45– 74 ans.

## 2. LES MANIFESTATIONS CLINIQUE :

### SIGNES REVELATEURS DE LA MALADIE

Tableau 7

Circonstances de découverte au cours du MM	Nombre de patients	Fréquence
<i>symptomatologie osseuse</i>	47	78.33%
Altération de l'état général	39	65%
Syndrome anémique	22	36.66%
<i>Symptomatologie neurologiques</i>	11	18.33%
insuffisance rénale	21	35%
Découverte fortuite	4	6.66%

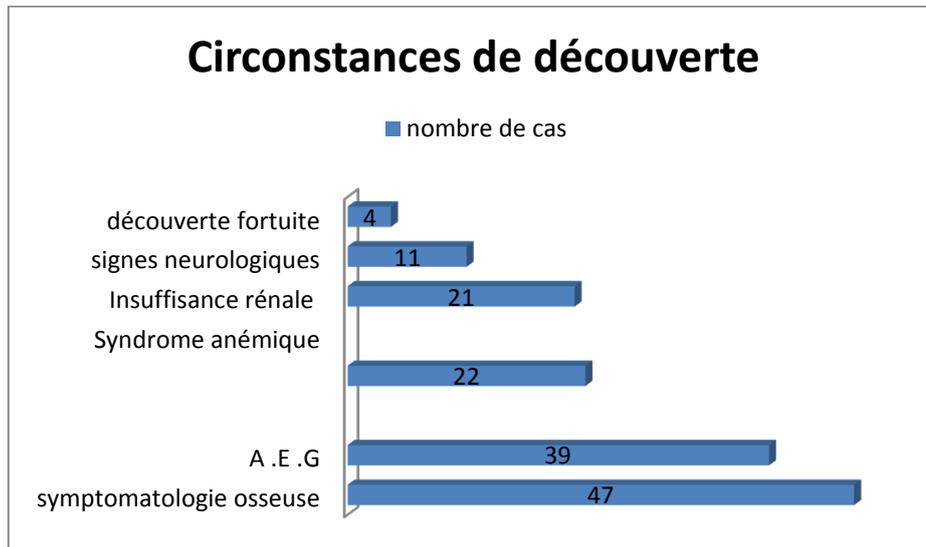
Dans notre étude, les principaux motifs de consultation sont : la symptomatologie osseuse, présente dans 78,4% des cas, et faite le plus souvent de douleurs osseuses, parfois, de fractures pathologiques, ou tuméfactions osseuses.

Les signes généraux faits de fièvre, asthénie et amaigrissement, viennent en 2ème position, et sont retrouvés chez 65% des cas.

le syndrome anémique quant à lui, vient en troisième position, présents dans 36.66% des cas.

L'insuffisance rénale fait partie des circonstances de découverte ou des motifs d'hospitalisation dans 35% des cas, des fois, elle a une expression clinique patente, d'autres fois, découverte suite à un bilan biologique.

les manifestations neurologiques, sont présentes dans 18.33% des cas, faites principalement d'un syndrome de compression médullaire.

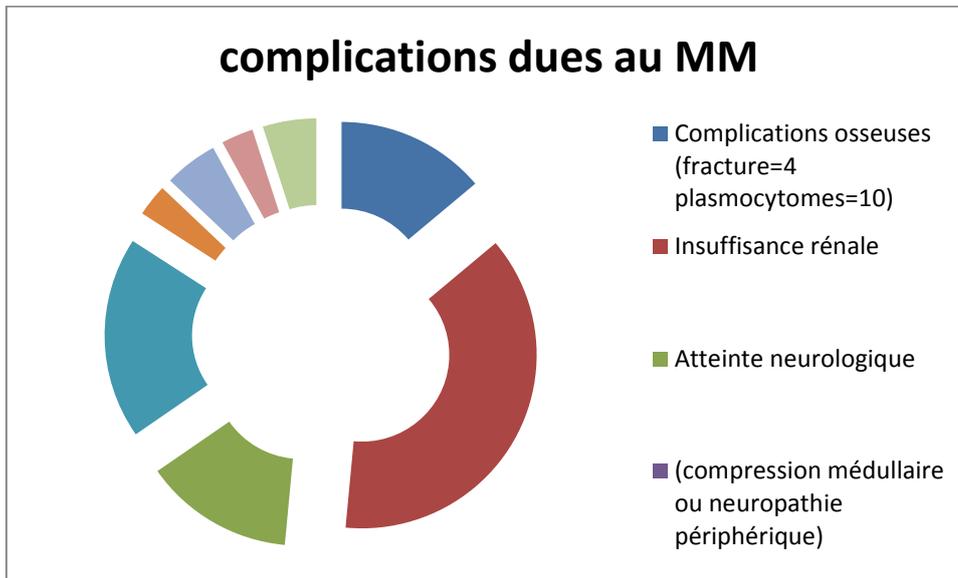


**IMAGE 27**

### Complications du MM

**Tableau 8**

Complications	Nombre de patients	fréquence
Complications osseuses (fracture=4 plasmocytomes=10)	14	23.33%
Insuffisance rénale	37	61.66 %
<i>Atteinte neurologique</i>	14	23.33 %
Infections	19	31.66 %
Amylose	3	5 %
Syndrome d'hyperviscosité	5	8.33
Complications liées à l'hypercalcémie	3	5%
Le syndrome hémorragique	5	8.33%



**IMAGE 28**

La fréquence des complications était importante chez nos patients, révélant le stade évolué de la maladie.

La complication la plus fréquente est l'insuffisance rénale (tout stade confondu), présente chez 61% des cas.

Suivie par les complications infectieuses (urinaire, infections des parties molles, infections ORL..etc.).

Et en troisième lieu, viennent les complications osseuses (plasmocytomes, fracture des os long, fracture tassement vertébral) avec 23% des cas, à égalité avec les atteintes neurologiques, qui sont soit propre à l'évolution de la maladie (compression médullaires) ou secondaires au traitement par le Thalidomide (polyneuropathie sensitivo motrices).

### 3. Données paracliniques

#### SIGNES RADIOLOGIQUES

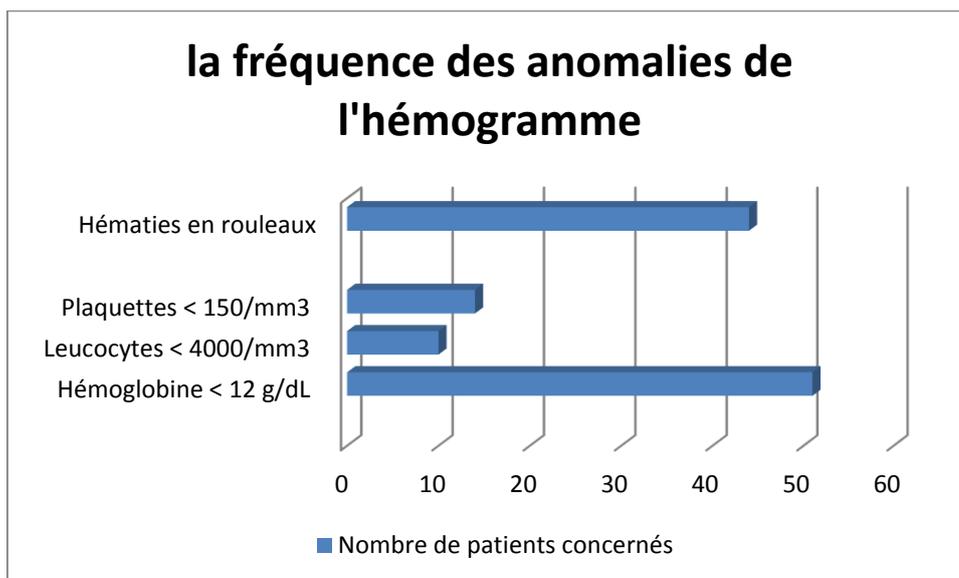
Les lésions radiologiques sont présentes chez 81% des patients. Elles sont dominées par les lésions ostéolytiques localisées essentiellement au niveau de la voûte crânienne, du bassin, des os longs et le long du rachis.

On note également d'autres signes radiologiques non spécifiques du MM, comme les fractures pathologiques les tassements vertébraux, les déminéralisation osseuses. Mais de façon moins fréquemment.

#### SIGNES BIOLOGIQUES

L'HEMOGRAMME : Tableau 9

Anomalies à l'hémogramme	Nombre de patients concernés	Fréquence de l'anomalie chez la population concernée
Hémoglobine < 12 g/dl	51	85%
Leucocytes < 4000/mm <sup>3</sup>	10	16.66%
Plaquettes < 150.000/mm <sup>3</sup>	14	23.33%
Hématies en rouleaux	44	73.33%



**IMAGE 29**

L'anémie est présente chez 85 % des patients, et elle est sévère (hémoglobine < 8,5 g/dl) chez 23 patients, soit 38.33% des cas. Il s'agit d'une anémie normochrome normocytaire arégénérative .

Une thrombopénie (PQ < 150 G/L) est retrouvée chez 10 patients, soit 16.66 % des cas.

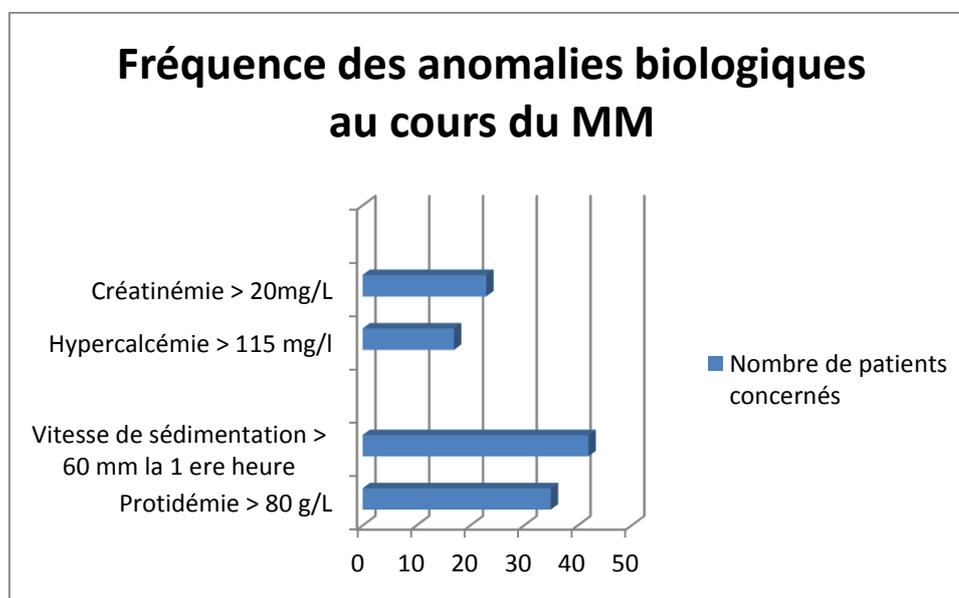
La leucopénie (GB < 4 G/L) est trouvé chez 5 personnes, soit 8.33% des cas.

Le frottis sanguin a permis de retrouver des hématies en rouleaux dans 74% des cas, et des plasmocytes circulants chez deux patients (leucémie à plasmocytes).

### AUTRES BILANS BIOLOGIQUES

Tableau 10

Les anomalies biologiques	Nombre de patients concernés	fréquence
Protidémie > 80 g/L	35	58.33%
Vitesse de sédimentation > 60 mm	42	70%
Hypercalcémie > 115 mg/l	17	28.33%
Créatinémie > 20 mg/l	23	38.33%



**IMAGE 30**

Rq : vue la fréquence de l'hypo albuminémie, la calcémie a été corrigée suivant la formule :  $\text{Calcémie corrigée} = \text{Calcémie} + 0.025 (40 - \text{Albuminémie})$  ; Avec calcémie en mmol/l, et albuminémie en g/l.

L'hypercalcémie (calcémie > 115 mg/l) reflet de l'ostéolyse est trouvée chez 28.33% des cas.

L'hyperprotidémie, qui est la conséquence de la sécrétion des chaînes d'immunoglobulines, est observée chez 58.33% des patients, avec une moyenne de 87.78 g/L (les extrêmes sont 40 g/l et 136 g/L).

Le Bilan rénal a montré quant à lui, une créatinémie supérieure à 20 mg/l chez 60% des cas.

On a alors calculé le débit de filtration glomérulaire, sur la base de l'estimation de la clairance de la créatinine, calculée par la formule de Cockcroft et Gault, incluant la créatinémie, l'âge, le sexe et le poids.

$$Cl_{Cr} = \frac{140 - \hat{Age}}{[Cr]} \times Poids \times k$$

- $Cl_{Cr}$  : L'estimation de la clairance de la créatinine en ml/min ;
- $[Cr]$  : La créatininémie en  $\mu\text{mol/l}$  ;
- $\hat{Age}$  : L'âge en année ;
- Poids : la masse corporelle en kg ;
- k : coefficient qui vaut 1,23 chez l'homme et 1,04 chez la femme

La formule peut également être formulée ainsi :

$$Cl_{Cr} = \frac{(140 - \hat{Age}) \times Poids}{7,2 \times [Cr]} \times k$$

- $Cl_{Cr}$  : L'estimation de la clairance de la créatinine en ml/min ;
- $[Cr]$  : La créatininémie en mg/l ;
- $\hat{Age}$  : L'âge en année ;
- Poids : la masse corporelle en kg ;
- k : coefficient qui vaut 1 chez l'homme et 0,85 chez la femme à partir des DFG, on a pu classer les patients selon le degré d'atteinte de la fonction rénale.

(Tableau 11)

Valeur du débit de filtration glomérulaire en ml/min/1,73m <sup>2</sup>	Nombre de patients	fréquence
> 60 = stade I et II	23	38.33%
60 - 30 = insuffisance rénale modérée. = stade III	15	25%
30 - 15 = insuffisance rénale sévère = stade IV	10	16.66%
< 15 = insuffisance rénale terminale = stade V	12	20%

Le nombre total de patients au stade d'insuffisance rénale ( III IV ET V ) est 61.66%.

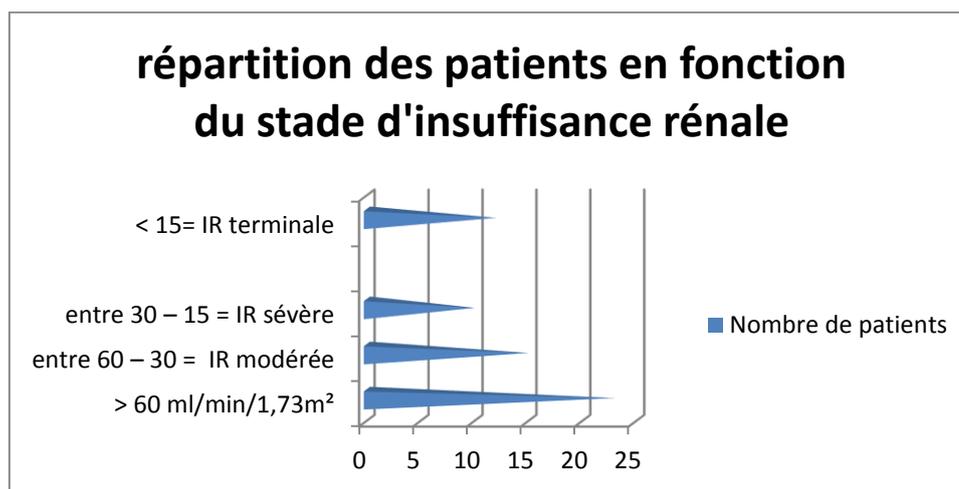


IMAGE 31

## ELECTROPHORESE DES PROTEINES SERIQUES

Tableau 12

	Nombre de patients	fréquence
Albuminémie < 35 g/L	44	73.33%
Pic monoclonal	49	81.66%

L'hypoalbuminémie a été trouvée chez 44 patients. soit 73% des cas.

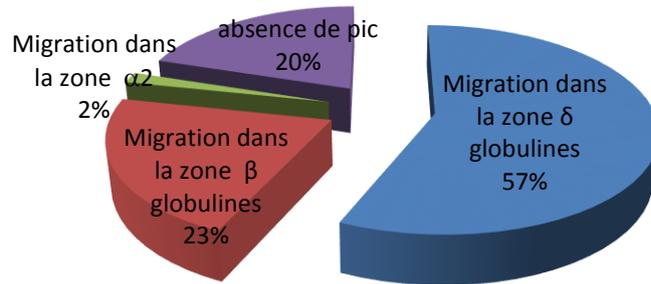
Un Pic monoclonal d'importance variable a été retrouvé chez 49 patients (83.26%).

Ce pic, a migré par ordre de fréquence : vers la zone des gammaglobulines dans 56.66% des cas, vers la zone des bêta -globulines dans 23.33% des cas, et vers la zone des alpha2- globulines dans 1.66%.

**Tableau 13**

Isotype du composant monoclonal	Migration du pic vers la zone des gammaglobulines						Migration du pic vers la zone des bêta -globulines						Migration du pic vers la zone des alpha2- globulines				
	IgG		IgA		IgD	Chaînes légères		IgG		IgA		Chaînes légères		IgG	IgA	Chaînes légères	
	κ	λ	κ	λ	λ	κ	λ	κ	λ	κ	λ	κ	λ			κ	λ
Nombre de patients selon le type des chaînes	16	8	6	1	1	1	1	0	3	9	0	1	0	0	0	1	0
Nombre totale selon le type de chaîne lourde	24		7		1	2		3		9		1				1	
Nombre de patients selon la zone de migration du pic	34						13						1				
Fréquence selon la zone de migration du pic	56.66%						23.33%						1.66%				

## fréquence selon la zone de migration du pic monoclonal



**IMAGE 32**

Les pics migrant vers la zones des gamma globulines, sont majoritairement des MM à IgG (24 patients) en deuxième lieu, viennent les MM à IgA (08 patients) et en dernier lieu, viennent les MM à chaînes légères.

Par contre, les pics monoclonaux migrant vers la zone des beta globulines sont en majorité des MM à IgA (09 cas) secondairement à IgG (03 cas) ou à chaînes légères (02 cas)

Les pics monoclonaux vers la zone des alpha2 globulines sont rares

**Tableau 14**

Résultats de l'immunofixation	Myélome avec absence de pic						
	IgG		IgA		Chaînes légères		Non excréteur
	$\kappa$	$\lambda$	$\kappa$	$\lambda$	$\kappa$	$\lambda$	
	0	0	2	0	5	4	1
Nombre total par immunoglobuline	0		2		9		1
Nombre total des cas de myélome sans pic à l'électrophorèse	12						
Fréquence des myélomes sans pic par rapport à l'ensemble des cas de myélome	20%						

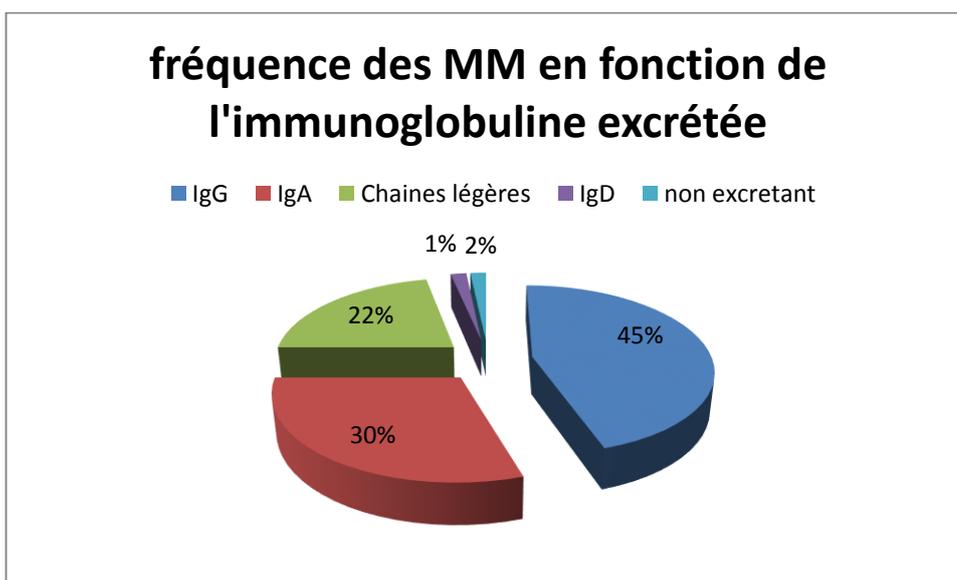
Dans 20% des cas il y'a absence de pic monoclonale alors qu'il s'agit d'un MM.  
 Dans ce cas l'immunofixation a révélé que dans 70% il s'agit d'un MM à chaînes légères

**Tableau 15**

Type d'immunoglobulines	IgG		IgA		Chaînes légères		IgD	IgM	IgE	Non excréteur
	κ	λ	κ	λ	κ	λ				
Nombre de patients selon le type des chaînes	16	11	17	1	8	5				
<b>Nombre totale selon le type de chaîne lourde</b>	27		18		13		1	0	0	1
Fréquence selon le type de chaîne lourde	45%		30%		21.66%		1.66%	0%	0%	1.66%

De façon générale, les MM à IgG viennent en premier lieu avec 45% des cas, suivis des MM à IgA (30%), puis ceux à chaînes légères (21.66%) ou la chaîne kappa est 1.6 plus fréquente que la chaîne lambda un seul cas à IgD a été recensé dans notre étude ; on n'a pas trouvé de cas à IgM ou à IgE.

Enfin on a relevé un seul cas de MM non excréteur



**IMAGE 33**

## IMMUNOFIXATION DES PROTEINES URINAIRES

**Tableau 16**

		protéinurie de Bence Jones	protéinurie de Bence Jones négative
		Positive	
Nombre de patients		39 (=65%)	21 (35%)
Type de chaîne légère trouvée à l'IFU	kappa	26	
	lambda	13	

La protéinurie de Bence Jones est positive chez 39 patients soit 65%, la chaîne kappa est deux fois plus fréquente que la chaîne lambda

### LE DOSAGE DES $\beta_2$ MICROGLOBULINES

**Tableau 17**

Taux du $\beta_2$ -microglobuline	nombre	fréquence
$\beta_2$ -microglobuline < 3.5 mg/L	7	11.66%
Ni stade I ni stade III	10	16.66%
$\beta_2$ -microglobuline > 5.5 mg/L	43	71.66%

On note que 65% des patients ont un taux des  $\beta_2$  microglobuline supérieur à 5.5 mg/L ce qui montre le stade évolué des patients.

le taux médian de la  $\beta_2$  microglobuline était de 10.65 mg/l

## RESULTATS DU MYELOGRAMME

Tableau 18

Infiltration plasmocytaire au myélogramme		Nombre de patients	fréquence
> 30 %		32	53.33%
10—30 %		18	30%
< 10 %	Ayant un MM	5	8.33%
	N'ayant pas de MM	8	
Ponction blanche	Ayant un MM	5	8.33%
	N'ayant pas de MM	7	

Sur les 87 médullogramme qu'on a reçu 12 ont été refaits soit pour moelle hémodiluée soit pour ponction blanche ou infiltration inhomogène

La ponction n'est considérée comme définitive avec demande d'effectuer une étude anatomo pathologique qu'après le deuxièmémédullogramme

Ainsi cinq cas de MM ont été confirmés par l'étude anatomo pathologique de la pièce de biopsie ostéomédullaire.

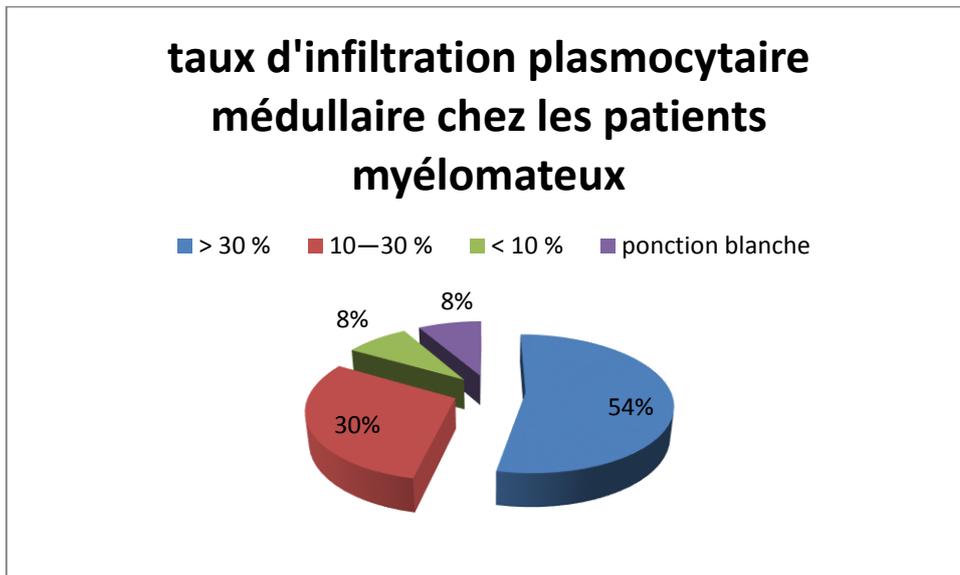
Sur les 60 patients diagnostiqués comme MM 32 (53.33%) avaient une infiltration plasmocytaire médullairesupérieure à 30%

18 patients (30%) avaient un envahissement entre 10 et 30%

Sur l'ensemble des 69 patients étudiés 14 avaient un chiffre d'envahissement de moins de 5% . neuf d'entre n'étaient pas atteints de MM contre 05 qui ont été atteints sans que le myélogramme soit concluant permettant de le confirmer

La présence de signes de dystrophies cellulaires (plasmocytes dystrophiques, plasmoblastes, proplasmocytes) a été notée chez 42 patients soit 70% des patients.

- Le taux moyen d'infiltration plasmocytaire toutes les tranches confondues est de 43.64%
- Le taux moyen d'infiltration pour les tranches entre 10 et 30% est de 16.84%
- Taux moyen pour les sup 30% = 58.31 %
- Les Extrêmes d'infiltration sont :7 et 91%



**IMAGE 34**

### caryotype

le caryotype médullaire n'a été réalisé que chez seulement deux patients dont l'un est normal et l'autre est en échec de culture

## CLASSIFICATION

Selon la classification de Salmon et Durie

**Tableau 19**

classification de Salmon et Durie en fonction de la masse tumorale			
Paramètres	Stade I Faible masse tumorale <0,6 x 10.12 cellules / m2	Stade II Masse tumorale intermédiaire entre 0,6 et 1,2 x 10.12 cellules / m2	Stade III Forte masse tumorale > 1,2 x 10.12 cellules / m2
Taux des IgG au cours du MM à IgG et le nombre des patients (p.)ayant ce taux	IgG < 50 (16 p.)	50 < IgG > 70 (07 p.)	IgG > 70 (04 p.)
Taux des IgA au cours du MM à IgA et le nombre des patients ayant ce taux	IgA < 30 (16 p.)	30 < IgA > 50 (02p.)	IgA > 50 (0 p.)
Taux des Chaînes légères urinaires (g/L) au cours du MM à chaîneslégères et le nombre des patients ayant ce taux	< 4 (07)	Entre 4 et 12 (07)	> 12 (0)
Taux d'Hb (g/100ml) et le nombre de patients ayant ce taux	> 10 (18 p.)	8 à 10 (15 p.)	< 8 (27 p.)
Taux de la Calcémie (mmol/L) et nombre de patients ayant ce taux	< 2,50 (18 p.)	2,50 < Ca > 3,0 (30 p.)	> 3,0 (12 p.)
Stade	I	II A   B	III A    B
Nombre de cas	1	6   1	30    22
<i>Fréquence</i>	1.66%	10%   1.66%	50%    36.66%
		11.66%	86.66%

L'insuffisance rénale dans la classification de Salmon et Durie est définie par une créatinémie supérieure à 180 µmol/l (20 mg/l)

On remarque que les facteurs déterminants dans la classification sont surtout la calcémie et l'anémie qui ont déterminé le nombre élevé des patients aux stade III

Alors que le taux des immunoglobulines n'est que rarement très élevé

Selon l'index pronostique international ou ISS

**Tableau 20**

Stades	Critères	nombre	fréquence
I	$\beta_2$ -microglobuline < 3.5 mg/L + albuminémie > ou = 35 g/l	3	5%
II	Ni stade I ni stade III	19	31.66%
III	$\beta_2$ -microglobuline > 5.5 mg/L	38	63.33%

## 4. TRAITEMENT

Tous les patients ont bénéficié d'une chimiothérapie a été instaurée, le choix du protocole a été dictée en fonction de l'âge et de la masse tumorale.

les patients de moins de 65 ans ont bénéficié du protocole VAD (vincristine, Adriamycine et Dexaméthasone), ou ALEXANIAN modifié (Dexaméthasone, Cyclophosphamide).

Les patients de plus de 65ans ont bénéficié du protocole MP (Melphalan, Prédnisone) ou MD (Melphalan–Dexaméthasone) associé ou non à la Thalidomide selon la présence ou non des contre-indications à cette molécule.

Des protocoles de deuxième lignée ont été administrés chez patients tels que CMVP, DCEP, CDT, Lenalidomide (Revlimid).

Le traitement d'entretien est basé sur l'utilisation de la thalidomide pour la majorité de patients sauf en cas de contre-indications.

Aucun patient n'a bénéficié de la greffe de moelle osseuse.

Les patients ayant une insuffisance rénale ont bénéficiés de séances de dialyse

## 5. EVOLUTION

La majorité des MM après traitement d'attaque présentent une réponse thérapeutique au bout de quelques mois.

### Première évaluation :

Une rémission complète est obtenue dans 20% des cas.

Une rémission partielle a été observée chez 52% des cas.

4% des cas étaient réfractaires au traitement

10% des patients ont disparu avant la première évaluation

La réévaluation est en cours chez 14% des patients

### Suivi :

Le nombre des patients perdus de vue est important il est de 68%

Pour les autres qui sont en rémission, et après une phase de stabilisation survient une au cours de laquelle les anomalies biologiques restent stables. Survient ensuite une rechute inéluctable, dans 1 délai  $\pm$  long ou la chimiothérapie y est moins efficace et avec des complications plus fréquentes.

Les décès au cours d'hospitalisation sont au nombre de quatre, les causes sont variables.

La durée de survie est difficile à évaluer vu le nombre important des patients perdus de vue

## VI- DISCUSSION

### 1. Comparaison des paramètres sociodémographiques

Nous avons pris deux études auxquelles on a entrepris de comparer nos résultats

Il s'agit de la série de Gaougaou et al. C'est une étude prospective descriptive, menée au service d'hématologie et oncologie pédiatrique de l'hôpital 20-Août de Casablanca. portant sur 51 patients, sur une durée d'une année (septembre 2011 à septembre 2012) dans la ville de Casablanca[53]

Et la série de Bouataya et al. C'est une étude rétrospective incluant 54 patients admis au service d'hématologie clinique du CHU Farhat Hached de Sousse, durant une période de trois ans, pour suspicion du MM. [54]

Sur le plan épidémiologique ; on constate donc que l'âge moyen de nos patients 61.51 ans, est parfaitement corrélé avec celui de la série casablancaise [53] 59.5 ans, par contre nos patients sont plus jeunes par rapport à ceux de la série de Bouatay dont l'âge moyen est 67 ans.

Quant au sexe ratio de notre population, il est de 1.22 , rejoignant les deux autres études qui marquent une plus nette prédominance masculine avec respectivement 1.68 et 1.7 pour les deux autres séries.

## 2. Comparaison des paramètres cliniques

Sur le plan clinique les signes osseux (douleurs osseuses, fractures pathologiques, tuméfactions osseuses) viennent en premier lieu comme circonstance de découverte avec 78.33% des cas contre 74.1% pour la série de Souss

L'altération de l'état général vient dans notre série en deuxième position avec 65% des cas contre 31.5% toujours par rapport à la même série. Cette divergence pourrait s'expliquer par le taux plus élevé de patients en IR dans notre série mais aussi à la subjectivité de l'estimation de l'état générale, qui ne peut être évaluée uniquement que par rapport à un état de santé antérieur (estimation de poids, estimation des capacités physique antérieur et de la fatigue)

Le syndrome anémique est trouvé chez 36.66% de nos patients contre 37% dans la série de Souss

L'insuffisance rénale vient en troisième lieu avec 35% et les signes neurologique avec 18.33% . contre respectivement 7.4% et 11.1% des dans la série tunisienne.

Cependant si l'insuffisance rénale représente 35% des circonstances de découverte (stades souvent avancés) sa fréquence réelle en tant que complication est de 61.66% contre 19% pour la série tunisienne et 52% pour la série casablancaise. On note ainsi une divergence avec la série tunisienne qui s'est basée pour évaluer l'insuffisance rénale uniquement sur la base de la créatinémie (supérieure à 120) par contre l'évaluation de la série casablancaise est plus détaillée se basant sur l'évaluation du débit de filtration glomérulaire (10.5% des patients au stade V, 10.5% au stade II et 31% au stade III )

Selon les données de la littérature l'insuffisance rénale reste une complication évolutive majeure du MM, présente dans environ 20 % des cas au diagnostic et survenant chez 50 % des patients au cours de l'évolution [55-56].

Il est d'autant plus élevé si le stade de la maladie est plus évolué (22 patients au stade IIIB selon la classification de Salmon et Durie dans notre série) ou si la fréquence des myélomes à chaînes légères est élevé, ainsi parmi les 13 patients de MM à chaînes légères 10 ont une insuffisance rénale.

Sur le plan physiopathologie, l'insuffisance rénale au cours du MM est liée dans plus de deux tiers des cas, à la précipitation de cylindres formés par l'interaction des CL monoclonales dans la lumière du tubule distal avec la protéine de Tamm-Horsfall [58].

Les CL d'immunoglobulines, librement filtrées par le glomérule, sont normalement réabsorbées dans le tubule proximal par un mécanisme d'endocytose puis dégradées dans le compartiment endo-lysosomal de la cellule tubulaire proximale [59].

Le risque de NCM (LA *NÉPHROPATHIE À CYLINDRES MYÉLOMATEUX* = *myeloma cast nephropathy*) est en outre proportionnel au débit urinaire de chaînes légères monoclonales (protéinurie de Bence Jones) ; il est considéré comme très important lorsque ce débit dépasse 2 g/24 heures [60,61].

C'est pour cela que la NCM s'observe dans la quasi-totalité des cas au cours de MM de forte masse tumorale (notamment à CL), responsables de la sécrétion de grandes quantités de CL par le clone plasmocytaire, dépassant alors les capacités de réabsorption tubulaire proximale.

L'IR au cours de la NCM relève non seulement de l'obstruction tubulaire par les cylindres de CL, mais aussi de l'intensité de la réaction inflammatoire provoquée par les cylindres myélomateux [62]

On parle alors de néphrotoxicité des différentes CL variant de l'une à l'autre, et ce en fonction des propriétés physicochimiques intrinsèques encore mal définies. Cela explique l'IR inaugurale de certains malades ayant un MM à CL relativement pauci

secrétant, alors que, chez d'autres, la fonction rénale peut rester longtemps préservée en dépit d'une forte élimination urinaire de CL.

La NCMs souvent inaugurale et révélatrice de la maladie, se manifeste typiquement par une IR aiguë isolée. Son diagnostic en première intention repose sur l'analyse de la composition de la protéinurie par l'électrophorèse qui montre typiquement la prédominance de CL d'immunoglobulines, l'albumine représentant en général moins de 30 % des protéines totales.

Un autre mécanisme entraînant l'IR est l'amylose de type AL, en effet le myélome est associé à une amylose dite AL (pour Amyloidosis Light-chain) qui se caractérise par le dépôt extracellulaire d'un matériel protéique composé de chaînes légères monoclonales (le plus souvent lambda) et d'autres protéines (composant amyloïde P), organisé en feuillets  $\beta$ -plissés formant des fibrilles. Elle se présente cliniquement par : syndrome néphrotique, souvent intense, associé à une hypotension artérielle et parfois à une cardiopathie sévère ;

Mais elle reste assez rare, ainsi dans notre série on a eu 03 cas d'amylose soit 5% des cas confirmés par biopsie des glandes salivaires, dans la série de Souss le taux était de 5,6 %.

Après l'IR et par ordre de fréquence viennent les complications neurologiques (23.33%) qui sont la compression médullaire : secondaire à une compression mécanique disco vertébrale, et la polyneuropathie qui peut être la conséquence d'une amylose secondaire ou directement liée à l'activité anticorps de la para protéine la plupart du temps une IgG lambda. Mais le plus souvent elle fait partie des effets secondaires du traitement par le Thalidomide. [63]

Les complications infectieuses quant à elles atteignent 31.66% des cas contre 52 % dans la série de Souss.

Ainsi si le MM peut être découvert à la consultation suite à des manifestations cliniques et d'autrefois suite à des complications inaugurales, d'autres fois la maladie

reste asymptomatique, la fréquence des patients asymptomatiques dans notre série est de 3.3% contre 7,4% dans la série de Souss

Cependant, il faut distinguer entre un MM de découverte fortuite suite à un bilan paraclinique par exemple, en l'absence de signes cliniques patents d'un coté, et le myélome asymptomatique dit indolent (smoldering multiple myeloma [SMM])

En effet ce dernier est définie selon l'IMWG (International Myeloma Working Group) depuis 2003 non pas uniquement par l'absence patente des signes cliniques mais de tous signes d'atteinte organique pouvant être attribuée à la prolifération plasmocytaire (notamment les critères CRAB)

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

### 3. Comparaison des paramètres paracliniques

#### Sur le plan radiologique

81% de nos patients ont des signes radiologiques dominés par les lésions ostéolytiques localisées essentiellement au niveau de la de la voûte crânienne, du bassin, des os longs et le long du rachis.

Pour la série de Souss les lésions radiologiques ont été observées dans 78 % des cas. Dominées aussi par les ostéolyses localisées au niveau du crâne et du bassin, suivies par les tassements vertébraux.

Ces différentes lésions radiologiques ont été rapportées par la plupart des auteurs et constituent les signes radiologiques très classiques du MM [64,65,66].

### Sur le plan biologique

L'anémie ( Hémoglobine < 12 g/dl) a été retrouvée dans 85% concordant avec les deux séries ( 87% dans la série de Souss et 84.3% dans celle de Casablanca).

L'anémie résulte surtout de l'insuffisance médullaire due à l'infiltration par les cellules plasmocytaires malignes de la moelle osseuse, de l'hémodilution liée à l'hyperprotéinémie, ainsi que de la diminution de l'érythropoïétine secondaire à l'insuffisance rénale [67].

L'anémie aurait pour certains auteurs une valeur pronostique péjorative [68,69].

16.66% de nos patients présentaient une leucopénie (globules blancs < 4 000 éléments/mm<sup>3</sup>) et 23.33% une thrombopénie (plaquettes < 150 000 éléments/mm<sup>3</sup>) contre respectivement 18 % et 22 % dans la série de Casablanca.

La leucopénie et la thrombopénie, bien que rares (8-10 %), reflètent une importante masse tumorale et aggravent de ce fait le pronostic [67,68,70]

L'hypercalcémie ( calcémie > 115 mg/l ) est présente chez 17 patients (28.33%) contre 20% à Casablanca. et 26% des patients ont une calcémie > 120 mg/l selon la série de Souss.

La fréquence de l'hyperprotidémie (Protidémie > 80 g/L) est de 58% des cas, contre 63 % dans celle de Casablanca. elle est le reflet de l'importance de la sécrétion monoclonale. Cette dernière fait augmenter par voie de conséquence la CRP et la VS , 70% de nos patients ont une VS > 60 mm. Dans les cas de MM non sécrétant ou à chaînes légères, ou quand la protéine monoclonale se comporte comme une cryoglobuline qui précipite à basse température, la VS peut être normale [72].

Mais dans la plupart des études, la VS est accélérée dans 73 à 85 % des cas [68,71] ; ce taux peut atteindre 92 % comme dans la série de Chkir et al. [68].

à l'électrophorèse on note une hypoalbuminémie dans 73.33%, contre 49 % des patients de Casablanca et 87% de ceux de Souss.

l'hypo albuminémie est due à une fuite rénale de l'albumine reflet d'une atteinte rénale, ce qui concorde avec le pourcentage d'atteinte rénale importante dans notre série, c'est considéré aussi un facteur pronostic

on a noté aussi une hypogammaglobulinémie (gammaglobulines < 5 G/L) dite aussi hypogammaglobulinémie résiduelle chez 11 patients (contre 6 % dans la série de Casablanca) dont la moitié c'est-à-dire 05 cas sont des MM à chaînes légères

l'hypogammaglobulinémie résiduelle est due à l'inhibition des clones normaux par le clone plasmocytaire malin avec déficit de l'immunité humorale, dont la conséquence est l'augmentation du risque d'infections principalement à germes encapsulés, tels que *Streptococcus pneumoniae* et *Haemophilus influenzae*. Les localisations les plus fréquentes sont pulmonaires (également favorisées par les fractures costales et les tassements vertébraux, responsables d'une insuffisance respiratoire restrictive) et urinaires ; ces infections pouvant être septicémiques. Les infections demeurent la première cause de décès chez les patients atteints de myélome, en cause dans 20 à 50 % des cas. Le risque infectieux est majoré par la chimiothérapie quand elle induit des phases neutropéniques ou par les corticoïdes, même en l'absence de neutropénie. Les vaccinations anti-pneumococcique et anti-*Haemophilus* peuvent être recommandées car elles diminuent significativement l'incidence des événements infectieux. Dans les cas d'hypogammaglobulinémie profonde, certains recommandent une antibioprophylaxie par oracilline orale. De plus, une supplémentation par immunoglobulines polyvalentes peut être recommandée chez les patients ayant une hypogammaglobulinémie, après un premier épisode infectieux.[73]

Toujours à l'EPS, on a noté une hyper  $\alpha_2$ -globulinémie dans 30% des cas. elle est satellite d'un état inflammatoire. Mais elle peut être aussi secondaire à une augmentation de la synthèse hépatique de macroprotéine (MM >100 kDa) pour limiter la diminution de la pression oncotique suite à la fuite d'albumine : avec augmentation

de la synthèse d' $\alpha_2$ -macroglobuline (725 kDa) et augmentation de la synthèse de LDL (VLDL transformés par la lipase hépatique en LDL) migrant en  $\alpha_2$  (la diminution de l'orosomucoïde (cofacteur de la LPL) favorise l'augmentation des lipoprotéines par diminution de leur épuration) et enfin une augmentation de l'haptoglobine migrant en  $\alpha_2$

Mais le plus important à l'EPS c'est la constatation du Pic monoclonal reflet de la sécrétion monoclonale. Ainsi 81.66% de nos patients ont un pic monoclonal à l'EPS concordant avec les autres séries ( Souss : 75,9% et Casablanca 82 % des cas)

Ce pic migre vers la zone des  $\gamma$ -globuline dans 56.66% (casa 69% ; Souss 65,8% ) dans la zone des  $\beta$ -globuline dans 23.33% ( casa 28% ; Souss 19,5% ) et enfin dans la zone des  $\alpha_2$ -globulines chez un seul patient (casa 3% ; Souss 14,6% )

Toutefois, le pic monoclonal peut être absent à l'EPS comme c'est le cas pour 12 % de nos patients , ce qui témoigne de son manque de sensibilité dans la détection des gammopathies monoclonales.

Cela justifie l'intérêt de compléter l'EPS par une IF des protéines sériques qui permet de déterminer l'isotype de la protéine monoclonale, et par le dosage des CLL sériques qui a une bonne spécificité et sensibilité pour la détection des Ig monoclonales à faibles concentrations, en particulier dans le cas des MM à chaînes légères.

Les résultats de l'IF ont montré que la majorité des MM dans notre série sont de type IgG : 45% (casa 65%, Souss 61.8% ) suivi par les MM à IgA 30% (casa 20%, Souss 29.4% ) et en troisième lieu les MM à chaînes légères 21.66% ( casa 20%, Souss 5.9% ).

On constate une plus grande importance des MM à IgA et à chaînes légères dans notre série, chose qui a été relevé par Certains auteurs rapportant une fréquence croissante des cas de MM à chaînes légères, à IgA indépendamment de l'âge [68,74].

On a observé un cas de myélome à IgD, et absence des MM à IgM et à IgE.

le seuil de sensibilité de l'immunofixation pour la mise en évidence des CLL notamment lambda est de l'ordre de 300 à 500 mg/l; au-delà la mise en évidence d'une

CLL monoclonale dans le sérum peut s'effectuer par dosage pondéral des CLL . La comparaison de la sensibilité de ces deux techniques montre que ce dernier est meilleur [75, 76].

En effet, une étude portant sur 224 patients [77] diagnostiqués comme ayant un MM à CLL, a démontré que 100% d'entre eux sont détectés par des résultats anormaux du dosage des CLL dans le sérum comparé à 88% pour les MM à kappa libre et 68% pour ceux à lambda libre par immunofixation.

En plus de l'intérêt du dosage des CLL dans l'établissement du diagnostic de MM à CLL, ce dosage présente l'avantage de pouvoir faire un suivi plus aisé de ces patients avec une concordance clinicobiologique significative . dans le cas du Myélomes non sécrétants ou la quantité de CLL sécrétée est très faible (problèmes de dégradation intracellulaire ou problèmes de structure), la détection est pratiquement impossible par immunofixation sérique et/ou urinaire. Il semblerait que 85% de patients ayant cette pathologie puissent être mis en évidence par le dosage des CLL [78].

Approximativement 90% des patients ayant un MM et 30% ayant une gammopathie mc de signification indéterminée (MGUS pour monoclonal gammopathy of undetermined significance), à Ig complète, présentent une anomalie du ratio kappa / lambda [79]

Si ces patients peuvent être suivis par l'électrophorèse des protéines sériques de façon aisée,

Le dosage pondéral des autres immunoglobulines complètes (IgG, IgA, IgD, IgM) est tout aussi importante, en effet il apporte surtout une information pronostique, c'est pour cela que son taux est pris en compte dans la définition des stades selon la classification de Durie et Salmon.

L'IFS des MM sans pic à l'EPP (12 cas) a montré que chez neuf patients il s'agit de MM a CLL, deux cas de MM à IgA et un cas de myélome non excréant

La protéinurie de BenceJones est positive chez 39 patients soit 65%, la chaîne kappa (43.33% contre 40,6 % dans l'étude de Casablanca) est deux fois plus fréquente que la chaîne lambda (21.66% contre 25 % des cas dans l'étude de Casablanca)

### Le myélogramme

Le myélome multiple est une hémopathie maligne caractérisée par une prolifération plasmocytaire. Le myélogramme est l'examen clef qui permet directement de mettre en évidence cette prolifération

Ainsi, il apporte des données quantitatives quant au taux d'infiltration plasmocytaire de la moelle osseuse, critère pris en considération dans les consensus internationaux : Ainsi une Plasmocytose médullaire supérieure à 30% fait partie des critères majeurs du SWOG (SOUTH- WEST -ONCOLOGY -GROUP) pour le diagnostic du MM. et une

Infiltration plasmocytaire supérieure à 10% au niveau de la moelle osseuse ou au niveau de n'importe quel tissu, fait partie des critères pour poser le diagnostic du myélome symptomatique pour l'IMWG (L'INTERNATIONAL MYELOMA WORKING GROUP)

Le myélogramme apporte aussi des données qualitatives quant aux anomalies morphologiques renseignant sur une éventuelle dysplasie ou immaturité plasmocytaires en faveur de la malignité

### Dans notre étude

La comparaison des résultats du myélogramme avec ceux de la série de Souss figure dans le tableau suivant

Tableau 21

Infiltration plasmocytaire au myélogramme	Fréquence	Infiltration plasmocytaire au myélogramme
> 30 %	Notre série	53.33%
	Souss	50%
10—30 %	Notre série	30%
	Souss	26%
< 10 %	Notre série	16.66%
	Souss	24%

On note en général une concordance entre les résultats avec 53.33% des patient myélomateux ayant un taux d'infiltration plasmocytaire supérieur à 30%.

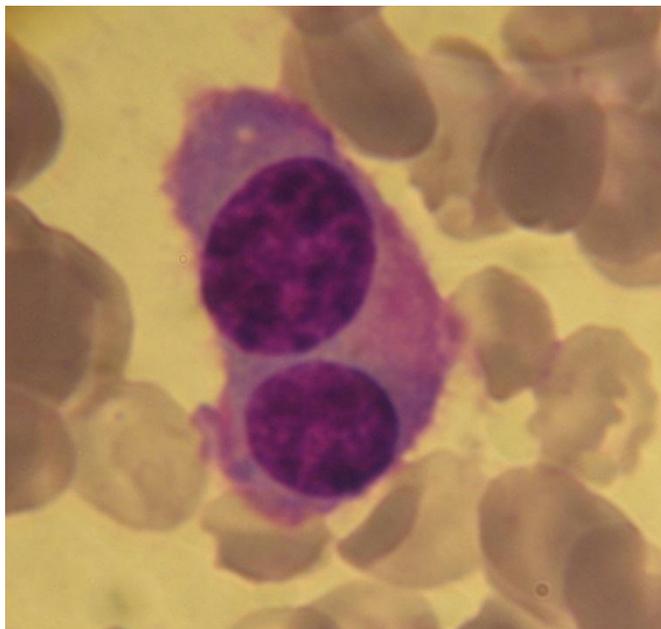
mais plus que le taux des plasmocytes, le pronostic du myélomédépend surtout de la rapidité de prolifération des plasmocytes ou index cinétique ( le *labeling index* )

il indique le pourcentage de cellules malignes en phase S de synthèse de l'ADN.

Le seuil retenu est de 1 %. Plus celui-ci est élevé, plus courte est la survie. Cet examen est peu réalisé en pratique [80] et [81].

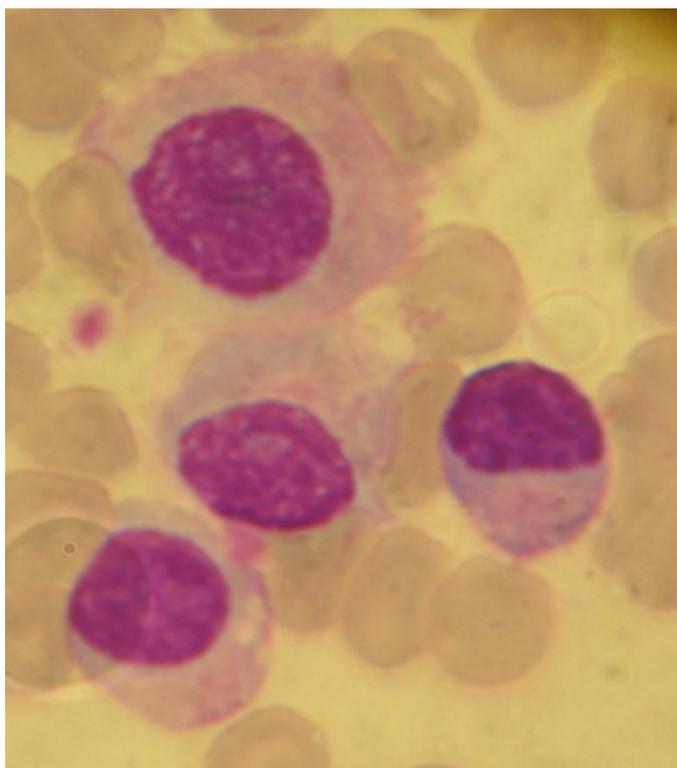
La morphologie des plasmocytes constitue aussi un facteur pronostique avec le caractère péjoratif du type plasmoblastique [82].

Les images suivantes montrent quelques types des anomalies constatés au cours de notre étude



**IMAGE 35**

multinucléarité

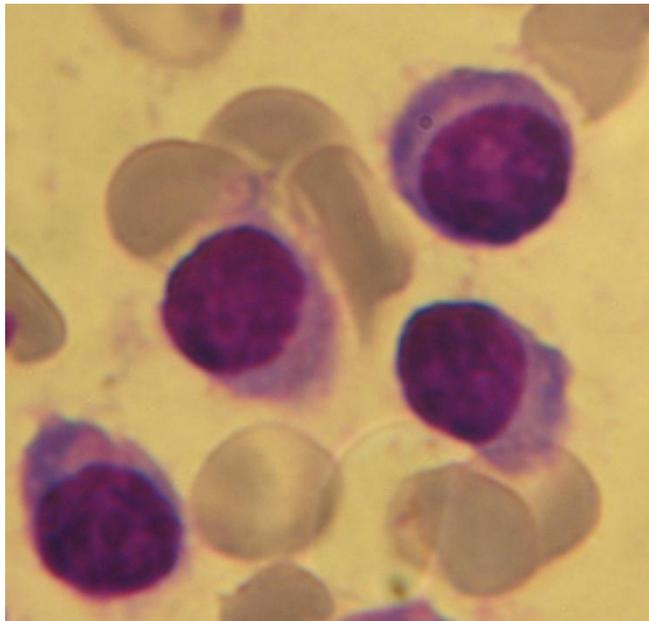


**IMAGE 36**

Cytoplasme au contour déchiqueté

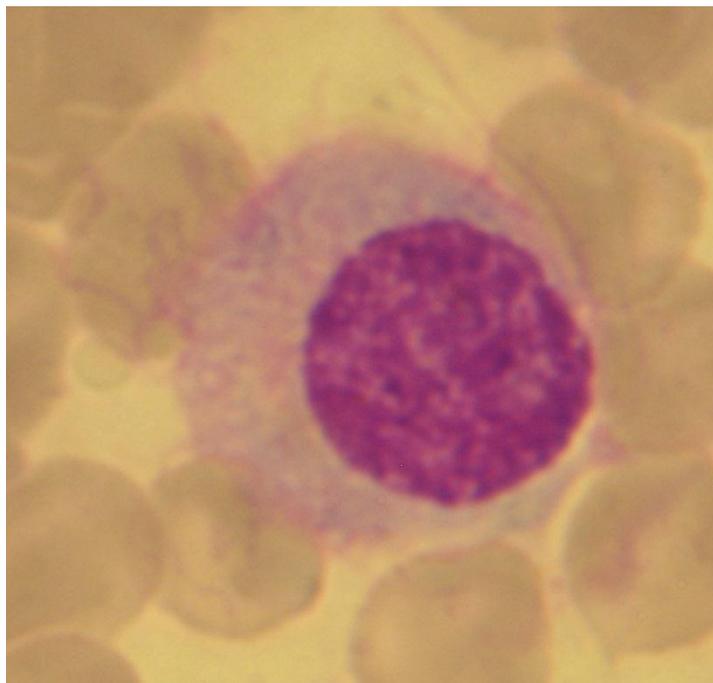
Noyau central

Chromatine lâche



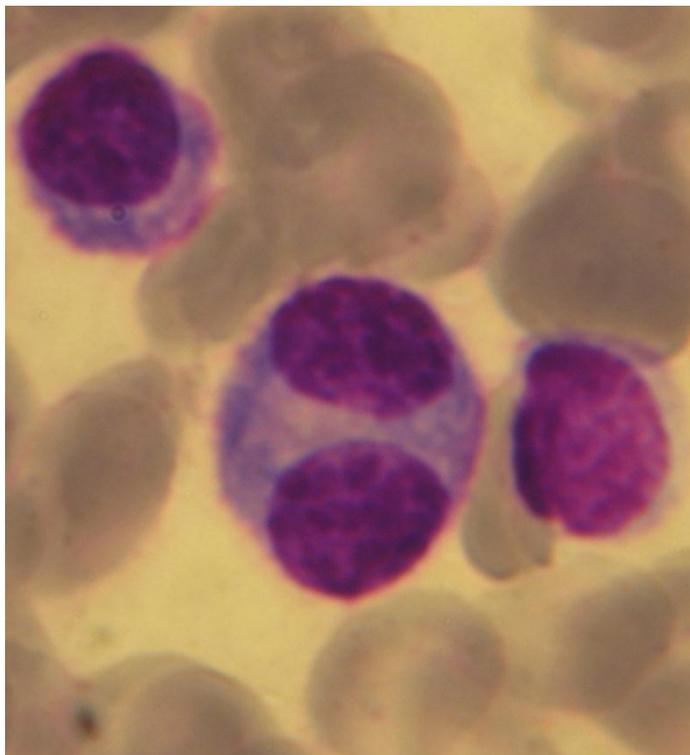
**IMAGE 37**

Cytoplasme au contour déchiqueté



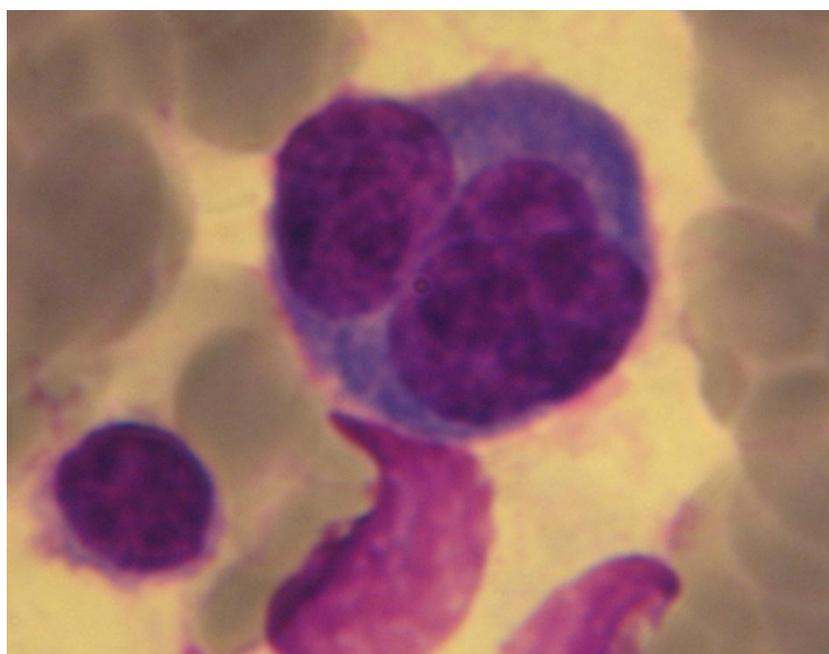
**IMAGE 38**

Chromatine lâche  
Cytoplasme peu basophile



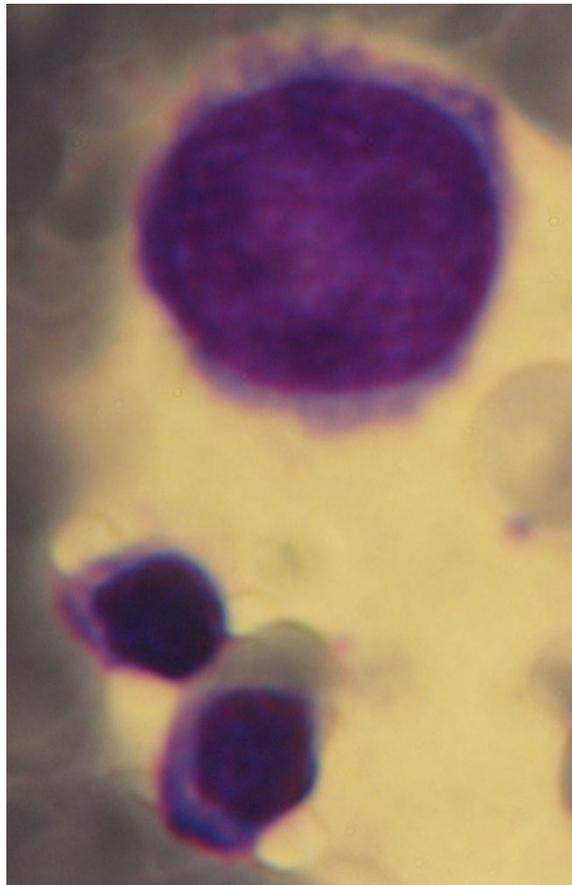
**IMAGE 39**

Multinucléarité

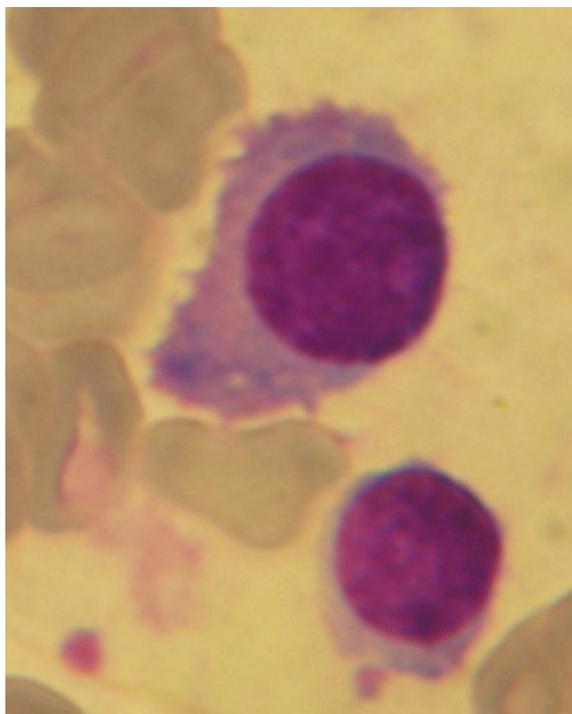


**IMAGE 40**

Contours nucléaires irréguliers



**IMAGE 41**

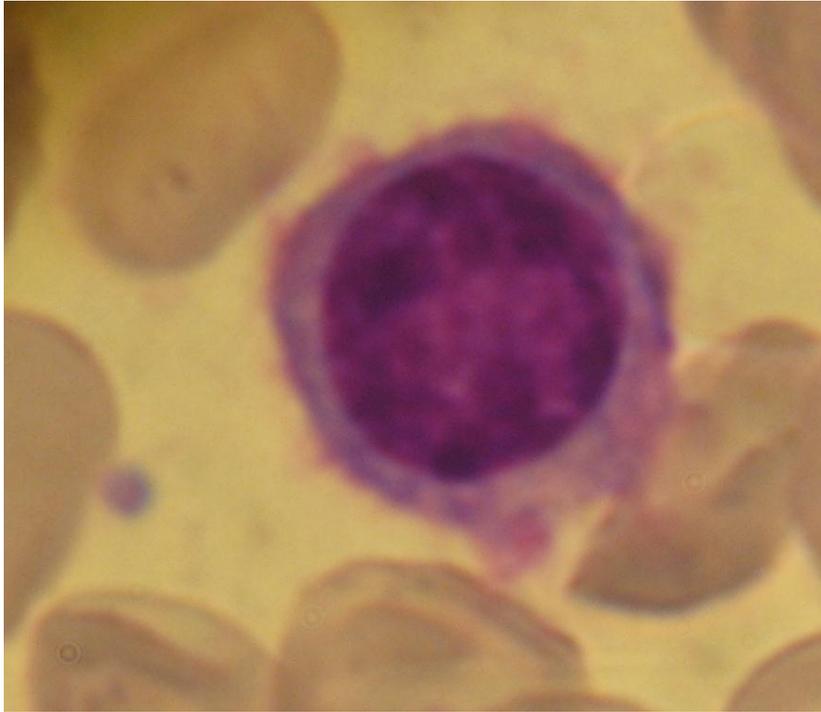


**IMAGE 42**

Contours cytoplasmiques irréguliers

Chromatine lâche nucléolée

Inclusion cristalline



**IMAGE 43**



**IMAGE 44**

l'immunomarquage des plasmocytes afin de confirmer leur caractère monoclonal n'a pas été fait

## 4. Comparaison des stades de la maladie

Au terme de ce bilan la classification de nos patients selon la classification de Salmon et Durie a donné des résultats qu'on a entrepris de comparer avec ceux de la série casablancaise et celle de Souss (voir tableau) .

selon la classification de Salmon et Durie.

**Tableau 22**

	Série	Fréquence
Stade III	Fès	86.66% (IIIA=57.69%) (IIIB =42.30%)
	Casablanca	76% (IIIA=69%) (IIIB=31%)
	Souss	100% (IIIA=64.58%) (IIIB=35.41%)
Stade II	Fès	11.66% (A= 10%)
	Casablanca	16%
	Souss	0%
Stade I	Fès	1.66%
	Casablanca	8%
	Souss	0%

Selon la classification de l'ISS : le score de l'International Staging System (ISS) basé sur les taux de la  $\beta_2\mu$  et de l'albuminémie

**Tableau 23**

	Série	Fréquence
Stade III $\beta_2$ -microglobuline > 5.5 mg/L	Fès	63.33%
	Casablanca	35%
Stade II	Fès	31.66%
	Casablanca	43%
Stade I	Fès	5%
	Casablanca	22%

La classification de Salmon et Durie est la méthode de référence dans l'évaluation du pronostic pour la majorité des centres. C'est une classification qui est largement utilisée mais qui présente certains inconvénients : elle n'a de valeur qu'au moment du diagnostic, elle apprécie la masse tumorale sur le taux de gammopathie monoclonale ; elle comporte une cotation des lésions osseuses posant parfois des problèmes d'interprétation des radiographies standard [83], n'utilise pas l'imagerie par résonance magnétique et ne prend pas en compte la cinétique de prolifération.

Dans la majorité des séries, le stade III est le plus fréquent, retrouvé dans 50 à 96,5 % des cas [68. 71. 84]

Nos résultats rejoignent ceux de la littérature. Néanmoins, la prédominance du stade III chez nos patients au moment du diagnostic pourrait être expliquée par le retard de consultation ou de diagnostic.

La  $\beta_2$ -microglobuline est une protéine probablement sécrétée par les cellules tumorales. La valeur initiale reste valide pendant deux ans, puis perd de son pouvoir pronostique. Elle est filtrée par les glomérules rénaux, réabsorbée et catabolisée au sein des cellules des tubes contournés proximaux.

Il existe une corrélation entre le taux de  $\beta_2$ -microglobuline et la survie dans le myélome multiple. Son intérêt comme facteur pronostique indépendant est confirmé par de nombreux auteurs[85.86].

Son seuil de signification pronostique varie selon les publications, soit 4 ou 6 mg/l.

Dans notre série, la  $\beta_2\mu$  est supérieure à 5.5 mg/l dans 63.33% des cas

L'analyse cytogénétique des plasmocytes par la technique FISH (fluorescent in situ hybridization) fait partie des facteurs pronostic mais elle n'a pas été pratiquée [73,85,87].

# CONCLUSION

Le MM reste une maladie incurable, toutefois sa prise en charge a connu des progrès thérapeutiques récents. Le traitement par Melphalan–Prednisone est resté longtemps le traitement de référence du myélome chez les sujets de plus de 65 ans avec 53 % de patients répondeurs. Les combinaisons de chimiothérapies ont permis d'obtenir un meilleur pourcentage de répondeurs mais sans amélioration en termes de survie. L'utilisation des nouveaux agents (bortézomib, thalidomide et lénalidomide)

a permis d'améliorer les réponses et notamment le taux de rémission complète avant la procédure d'intensification.

# RESUME

## Echantillon Patients et méthodes :

Il s'agit d'une étude rétrospective s'étalant sur 44 mois de janvier 2011 au mois d'Aout 2014 portant sur les patients dont on a reçu les médullogrammes au service de laboratoire d'hématologie du CHU HASSAN II pour suspicion de myélome multiple sur des critères cliniques biologiques et radiologiques.

60 patients ont été retenus dont 21 patients en provenance du service de néphrologie.

## Résultats

Notre population est constituée de 33 hommes et 27 femmes. L'âge moyen de nos patients est de 61.51 ans, les extrêmes d'âge sont 30 ans et 85 ans.

La symptomatologie inaugurale était dominée par les douleurs osseuses (78.33 %), les signes généraux (65 %), le syndrome anémique fonctionnel (36.66 %) l'insuffisance rénale (35 % des cas) et les manifestations neurologiques (18.33 %).

Sur le plan biologique, 85% des patients présentaient une anémie (taux d'Hb < à 12 g/dl), cette anémie est sévère (hémoglobine < 8,5 g/dl) chez 38.33% des cas. Il s'agit le plus souvent d'une anémie normochrome normocytaire arégénérative.

Une Hypercalcémie supérieure à 115 mg/l a été notée dans 28.33% des cas.

L'insuffisance rénale était une complication fréquente atteignant 61.66% tous stades confondus, dont 12 cas au stade d'insuffisance rénale terminale.

À l'immunofixation sérique, l'isotype IgG était présent dans 45% des cas, l'IgA était retrouvée chez 30% des patients et les chaînes légères (bêta ou lambda) chez 21.66% d'entre eux.

L'étude des principaux facteurs pronostiques du MM a montré un taux élevé de bêta2-microglobuline (taux sérique  $\geq$  5,5 mg/L) chez 71.66 % des malades et une hypoalbuminémie (taux sérique < 35 g/L) chez 73.33% des cas.

Le pourcentage moyen d'infiltration de la moelle osseuse était de 39.31%.

Un bilan radiologique complet a été réalisé chez tous les patients.

Les lésions radiologiques sont présentes chez 81% des patients. Elles sont dominées par les lésions ostéolytiques localisées essentiellement au niveau de la voûte crânienne, du bassin, des os longs et le long du rachis.

Au terme de ce bilan la classification de nos patients selon la classification de Salmon et Durie a montré que la maladie était évoluée, c'est-à-dire au stade III chez 86.66% : 30 patients au stade IIIA et 22 au stade IIIB, 11.66% étaient au stade II et un seul patient au stade I.

Sur le plan thérapeutique, une chimiothérapie a été pratiquée chez tous les patients.

A base de VAD (vincristine, Adriamycine et Dexaméthasone), ou ALEXANIAN modifié (Dexaméthasone, Cyclophosphamide) chez les patients de moins de 65 ans Les patients de plus de 65ans ont bénéficié du protocole MP (Melphalan, Prédnisone) ou MD (Melphalan-Dexaméthasone) associé ou non à la Thalidomide selon la présence ou non des contre-indications à cette molécule.

### **Discussion :**

Dans notre série, le MM a la particularité de survenir à un âge plus jeune avec une nette prédominance masculine. La présence des manifestations osseuses révélatrices est au premier plan. L'électrophorèse des protéines et le myélogramme sont des éléments majeurs du diagnostic de cette pathologie qui reste à nos jours de pronostic réservé.

L'insuffisance rénale était plus fréquente par rapport à d'autres séries.

Concernant le composant monoclonal sérique, l'isotype IgA et celui à chaînes légères étaient assez fréquent.

La répartition des malades en fonction des stades selon la classification de Salmon et Durie a montré une plus grande fréquence du stade III.

## Conclusion.

Le myélome multiple est une hémopathie maligne de diagnostic souvent aisé, mais malheureusement tardif avec une forte masse tumorale, et un pronostic très réservé jusqu'à nos jours. Le traitement est basé sur la chimiothérapie ; la radiothérapie est utilisée dans un but antalgique ou décompressif. Les nouvelles thérapeutiques ont permis d'améliorer les modèles pronostiques.

## REFERANCES

- [1] Kyle RA, Rajkumar SV. Criteria for diagnosis, staging, risk stratification and response assessment of multiple myeloma. *Leukemia* 2009;23:3—9.
- [2] International Myeloma Foundation. Multiple myeloma. *Cancer of the bone marrow*. (ed 2008/2009); 2008/2009.
- [3] C. Touzeau, P. Moreau. Imagerie du myélome multiple . *Journal de Radiologie Diagnostique et Interventionnelle* Volume 94, Issue 2, February 2013, Pages 196-198
- [4] Facon T, Yacoub-Agha I, Leleu X. Myélome multiple. *EMC hématologie* 2003, 13-014-E-10:15p].
- [5] Ludwig H, Bolejack V, Crowley J, et al. Survival and years of life lost in different age cohorts of patients with multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2010;28:1599—605.
- [6] Prevalence of monoclonal gammopathy of undetermined significance.  
Kyle RA, Therneau TM, Rajkumar SV, Larson DR, Plevak MF, Offord JR, Dispenzieri A, Katzmann JA, Melton LJ 3rd  
*N Engl J Med*. 2006 Mar 30; 354(13):1362–9.
- [7] Clinical course and prognosis of smoldering (asymptomatic) multiple myeloma.  
Kyle RA, Remstein ED, Therneau TM, Dispenzieri A, Kurtin PJ, Hodnefield JM, Larson DR, Plevak MF, Jelinek DF, Fonseca R, Melton LJ 3rd, Rajkumar SV  
*N Engl J Med*. 2007 Jun 21; 356(25):2582–90

- [8] Risk of monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) and subsequent multiple myeloma among African American and white veterans in the United States.  
Landgren O, Gridley G, Turesson I, Caporaso NE, Goldin LR, Baris D, Fears TR, Hoover RN, Linet MS  
Blood. 2006 Feb 1; 107(3):904–6.
- [9] Pesticide exposure and risk of monoclonal gammopathy of undetermined significance in the Agricultural Health Study.  
Landgren O, Kyle RA, Hoppin JA, Beane Freeman LE, Cerhan JR, Katzmann JA, Rajkumar SV, Alavanja MC  
Blood. 2009 Jun 18; 113(25):6386–91.
- [10] Increased risk of monoclonal gammopathy in first-degree relatives of patients with multiple myeloma or monoclonal gammopathy of undetermined significance.  
Vachon CM, Kyle RA, Therneau TM, Foreman BJ, Larson DR, Colby CL, Phelps TK, Dispenzieri A, Kumar SK, Katzmann JA, Rajkumar SV  
Blood. 2009 Jul 23; 114(4):785–90.
- [11] Review Genetic and immune-related factors in the pathogenesis of lymphoproliferative and plasma cell malignancies.  
Kristinsson SY, Goldin LR, Björkholm M, Koshiol J, Turesson I, Landgren O  
Haematologica. 2009 Nov; 94(11):1581–9.
- [12] Jean-François Émile, Nicole Brousse . Physiologie de la réponse immunitaire humorale thymodépendante. médecine/sciences 1992 ; 8 : 588–90
- [13] CHATENOUD,BACH . Immunologie – 6e édition 2012
- [14] Shapiro-Shelef M1, Calame K. Regulation of plasma-cell development.. Nat Rev Immunol. 2005 Mar;5(3):230–42.

- [15] *Pascal CHAÏBI, Laurence MERLIN, Caroline THOMAS, François PIETTE. Les gammopathies monoclonales de signification indéterminée. Ann. Med. Interne, 2002 153, n° 7, pp. 459–466*
- [16] Bergsagel PL., Chesi M., Nardini E., Brents LA., Kirby SL., Kuehl WM. Promiscuous translocations into immunoglobulin heavy chain switch regions in multiple myeloma. Proc Natl Acad Sci USA 1996; 93 (24): 13931–6.
- [17] nadège gouy . analyse des remaniements du gene c-myc dans les lymphopathies b par hybridation in situ en fluorescence sur fibres d'adn. these pour l'obtention du diplôme de l'école pratique des hautes etudes 2004
- [18] Bezieau S., Devilder MC., Avet-Loiseau H., Mellerin MP., Puthier D., Pennarun E., Rapp MJ., Harousseau JL., Moisan JP., Bataille R. High incidence of N and K-Ras activating mutations in multiple myeloma and primary plasma cell leukemia at diagnosis. Hum Mutat 2001; 18 (3): 212–24.
- [19] Grosbois B., Decaux O., Azais I., Facon T., Avet-Loiseau H. Current treatment strategies for multiple myeloma. Eur J Internal Med 2002; 13 (2): 85–95.
- [20] Géraldine DESCAMPS. IMPACT DU CD45 SUR LA VOIE DE SIGNALISATION DE L'IGF-1R DANS LES CELLULES DE MYELOME MULTIPLE. Thèse de Doctorat de l'Ecole Pratique des Hautes Etudes Sciences de la Vie et de la Terre Spécialité : soutenue le 9 novembre 2006.

- [21] Oshiro, M. M., Landowski, T. H., Catlett–Falcone, R., Hazlehurst, L. A., Huang, M., Jove, R., and Dalton, W. S. (2001). Inhibition of JAK kinase activity enhances Fas–mediated apoptosis but reduces cytotoxic activity of topoisomerase II inhibitors in U266 myeloma cells. *Clin Cancer Res* 7, 4262–4271.
- [22] Hallek, M., Neumann, C., Schaffer, M., Danhauser–Riedl, S., von Bubnoff, N., de Vos, G., Druker, B. J., Yasukawa, K., Griffin, J. D., and Emmerich, B. Signal transduction of interleukin–6 involves tyrosine phosphorylation of multiple cytosolic proteins and activation of Src–family kinases Fyn, Hck, and Lyn in multiple myeloma cell lines. *Exp Hematol.* 1997 Dec;25(13):1367–77.
- [23] Lentzsch, S., Chatterjee, M., Gries, M., Bommert, K., Gollasch, H., Dorken, B., and Bargou, R. C. (2004). PI3–K/AKT/FKHR and MAPK signaling cascades are redundantly stimulated by a variety of cytokines and contribute independently to proliferation and survival of multiple myeloma cells. *Leukemia* 18, 1883–1890.
- [24] Akiyama, M., Hideshima, T., Hayashi, T., Tai, Y. T., Mitsiades, C. S., Mitsiades, N., Chauhan, D., Richardson, P., Munshi, N. C., and Anderson, K. C. (2002). Cytokines modulate telomerase activity in a human multiple myeloma cell line. *Cancer Res* 62, 3876–3882.
- [25] Moreaux, J., Legouffe, E., Jourdan, E., Quittet, P., Reme, T., Lugagne, C., Moine, P., Rossi, J. F., Klein, B., and Tarte, K. (2004). BAFF and APRIL protect myeloma cells from apoptosis induced by interleukin 6 deprivation and dexamethasone. *Blood* 103, 3148–3157.
- [26] Mitsiades, C. S., Mitsiades, N., Poulaki, V., Schlossman, R., Akiyama, M., Chauhan, D., Hideshima, T., Treon, S. P., Munshi, N. C., Richardson, P. G., and Anderson, K. C. (2002). Activation of NFkappaB and upregulation of intracellular anti–apoptotic proteins via the IGF–1/Akt signaling in human multiple myeloma cells: therapeutic implications. *Oncogene* 21, 5673–5683.

- [27] Teru Hideshima, Constantine Mitsiades, Giovanni Tonon, Paul G. Richardson & Kenneth C. Anderson Understanding multiple myeloma pathogenesis in the bone marrow to identify new therapeutic targets. *Nature Reviews Cancer* 7, 585–598 (August 2007) doi:10.1038/nrc2189
- [28] Teru Hideshima & Kenneth C. Anderson . Molecular mechanisms of novel therapeutic approaches for multiple myeloma  
*Nature Reviews Cancer* 2, 927–937 (December 2002) doi:10.1038/nrc952
- [29] S. Manier, X. Leleu . Myélome multiple : diagnostic clinique et perspective de traitement. Recommandations de l'International Myeloma Working Group (IMWG). Multiple myeloma: Clinical diagnosis and prospect of treatment. Recommendations of the International Myeloma Working Group (IMWG). *Immuno-analyse & Biologie Spécialisée* Volume 26, Issue 3, June 2011, Pages 125–136
- [30] Kyle RA. Multiple myeloma: review of 869 cases. *Mayo Clin Proc* 1975 ; 50 : 29–40
- [31] Bradwell AR, Carr–Smith HD, Mead GP, Tang LX, Showell PJ, Drayson MT, et al. Highly sensitive, automated immunoassay for immunoglobulin free light chains in serum and urine. *Clin Chem* 2001;47:673–80.
- [32] Bradwell AR, Carr–Smith HD, Mead GP, Tang LX, Showell PJ, Drayson MT, et al. Highly sensitive, automated immunoassay for immunoglobulin free light chains in serum and urine. *Clin Chem* 2001;47:673–80.
- [33] L. Musseta, S. Choquetb ; Dosage sérique des chaînes légères libres (CLL) d'immunoglobulines : de la biologie à la clinique Immunoglobulin free–light–chains measurement: from biology to clinical diagnosis ; *Immuno-analyse & Biologie Spécialisée* Volume 21, Issue 5, October 2006, Pages 270–278  
DOI: 10.1016/j.immbio.2006.07.002

- [34] <http://www.atlasbloodcells.es>
- [35] Goasguen JE, Zandecki M, Mathiot C, Scheiff JM, Bizet M, Ly-Sunnaram B, Grosbois B, Monconduit M, Michaux JL, Facon T.. Mature plasma cells as indicator of better prognosis in multiple myeloma. New methodology for the assessment of plasma cell morphology. *Leuk Res.* 1999 Dec;23(12):1133–40.
- [36] R. Bartl and B. Frisch . Diagnostic morphology in multiple myeloma . *Current Diagnostic Pathology* (1995) 2, 222–235
- [37] Bataille R, Jégo G, Robillard N, Barillé–Nion S, Harousseau JL, Moreau P, Amiot M, Pellat–Deceunynck C.The phenotype of normal, reactive and malignant plasma cells. Identification of "many and multiple myelomas" and of new targets for myeloma therapy. *Haematologica.* 2006 Sep;91(9):1234–40.
- [38] Cannizzo E, Carulli G, Del Vecchio L, Ottaviano V, Bellio E, Zenari E, Azzarà A, Petrini M, Preffer F. The role of CD19 and CD27 in the diagnosis of multiple myeloma by flow cytometry: a new statistical model . *Am J Clin Pathol.* 2012 Mar;137(3):377–86. doi: 10.1309/AJCP63TOCFNAMDMS.
- [39] Jeong TD, Park CJ, Shim H, Jang S, Chi HS, Yoon DH, Kim DY, Lee JH, Lee JH, Suh C, Lee KH. . Simplified flow cytometric immunophenotyping panel for multiple myeloma, CD56/CD19/CD138(CD38)/CD45, to differentiate neoplastic myeloma cells from reactive plasma cells. *Korean J Hematol.* 2012 Dec;47(4):260–6. doi: 10.5045/kjh.2012.47.4.260. Epub 2012 Dec 24.
- [40] Luiz Arthur Calheiros, BSC\*, Eliza Y.S. Kimura, BSC\*, Manuella S.S. Almeida, MD High Frequency of Aberrant Phenotype in Multiple Myeloma Patients Detected by Multiparametric Flow Cytometry. *Blood* (ASH Annual Meeting Abstracts) 2004 104: Abstract 4862

- [41] Jeffrey R. Sawyer . Metaphase Cytogenetic Techniques in Multiple Myeloma . Cancer Cytogenetics Methods in Molecular Biology Volume 730, 2011 , pp 149–158
- [42] Criteria for the classification of monoclonal gammopathies, multiple myeloma and related disorders: a report of the International Myeloma Working Group. Br J Haematol 2003;121:749–57.
- [43] Dispenzieri A, Kyle R, Merlini G, Miguel JS, Ludwig H, Hajek R, et al. International Myeloma Working Group guidelines for serum-free light chain analysis in multiple myeloma and related disorders. Leukemia 2009;23:215–24.
- [44] Kyle RA, Rajkumar SV. Criteria for diagnosis, staging, risk stratification and response assessment of multiple myeloma. Leukemia 2009;23:3—9.
- [45] R.A. Kyle, S.V. Rajkumar. Criteria for diagnosis, staging, risk stratification and response assessment of multiple myeloma . Leukemia, 23 (2009), pp. 3–9.
- [46] R.A. Kyle, B.G. Durie, S.V. Rajkumar. Monoclonal gammopathy of undetermined significance (mgus) and smoldering (asymptomatic) multiple myeloma: IMWG consensus perspectives risk factors for progression and guidelines for monitoring and management. Leukemia, 24 (2010), pp. 1121–1127
- [47] IMWG. Criteria for the classification of monoclonal gammopathies, multiple myeloma and related disorders: a report of the International Myeloma Working Group. Br J Haematol 2003;121:3412–20.
- [48] Shaji Kumar, S. Vincent Rajkumar, Philip R. Greipp, and Thomas E. Witzig . Cell Proliferation of Myeloma Plasma Cells: Comparison of the Blood and Marrow Compartments . American Journal of Hematology 77:7–11 (2004)
- [49] A.K. Stewart, P.G. Richardson, J.F. San-Miguel . How I treat multiple myeloma in younger patients . Blood, 114 (2009), pp. 5436–5443

- [50] P. Moreau, T. Facon, M. Attal et al. Comparison of 200 mg/m<sup>2</sup> melphalan and 8 Gy total body irradiation plus 140 mg/m<sup>2</sup> melphalan as conditioning regimens for peripheral blood stem cell transplantation in patients with newly diagnosed multiple myeloma: final analysis of the Intergroupe francophone du myélome 9502 randomized trial . *Blood*, 99 (2002), pp. 731–735
- [51] M. Ladetto, G. Pagliano, S. Ferrero et al. Major tumor shrinking and persistent molecular remissions after consolidation with bortezomib, thalidomide, and dexamethasone in patients with autografted myeloma . *J Clin Oncol*, 28 (2010), pp. 2077–2084
- [52] Durie BGM, Harousseau JL, Miguel JS, et al. International uniform response criteria for multiple myeloma. *Leukemia* 2006;20:1467–73.
- [53] N. Gaougaou · L. Bahri · A. Quessar · S. Benchekroun · J. El Bakkouri · M. Riyad · H. Fellah.  
Epidemiological, Clinical, Biological, and Prognostic Presentation of Multiple Myeloma in Casablanca (Morocco) ; *journal africain de cancer* (2014) 6:159–165  
DOI 10.1007/s12558-014-0315-4
- [54] A. Bouatay, S. Hizema, Y. Ben Youssef, F. Sayaria, N. Brahama, A. Khélif b, M. Kortasa; Myélome multiple : aspect clinique, diagnostic biologique et pronostic ; Multiple myeloma: Clinical aspect, biological diagnosis and prognosis ; *Immuno-analyse et biologie spécialisée* (2013) 28, 30—35
- [55] Rayner HC, Haynes AP, Thompson JR, Russell N, Fletcher J. Perspectives in multiple myeloma: survival, prognostic factors and disease complications in a single centre between 1975 and 1988. *Q J Med* 1991;79:517–25.
- [56] Sakhuja V, Jha V, Varma S, Joshi K, Gupta KL, Sud K, et al. Renal involvement in multiple myeloma: a 10-year study. *Ren Fail* 2000;22:465–77.

- [57] Profil clinique et paraclinique du myélome multiple en médecine interne.  
Etude descriptive et analytique à propos de 139 cas.  
MEMOIRE PRESENTE PAR Docteur CHERQUI NOURA POUR L'OBTENTION DU  
DIPLOME DE SPECIALITE EN MEDECINE  
Sous la direction de Professeur BONO WAFAA Mai 2014  
CHU HASSAN II FES
- [58] Rota S, Mougnot B, Baudouin B, De Meyer-Brasseur M, Lemaitre V, Michel C,  
et al. Multiple myeloma and severe renal failure: a clinicopathologic study of  
outcome and prognosis in 34 patients. *Medicine (Baltimore)* 1987;66: 126-37.
- [59] Li M, Balamuthusamy S, Simon EE, Batuman V. Silencing megalin and cubilin  
genes inhibits  
myeloma light chain endocytosis and ameliorates toxicity in human renal  
proximal tubule epithelial cells. *Am J Physiol Renal Physiol* 2008;295:F82-90.
- [60] Cohen DJ, Sherman WH, Osserman EF, Appel GB. Acute renal failure in patients  
with multiple myeloma. *Am J Med* 1984;76:247-56.
- [61] Sanders PW, Booker BB. Pathobiology of cast nephropathy from human Bence  
Jones proteins. *J Clin Invest* 1992;89:630-9.
- [62] Pirani CL, Silva F, D'Agati V, Chander P, Striker LM. Renal lesions in plasma cell  
dyscrasias: ultrastructural observations. *Am J Kidney Dis* 1987;10:208-21.
- [63] C.H. WULFF, H. HØYER, G. ASBOE-HANSEN, H. BRODTHAGEN ; Development  
of polyneuropathy during thalidomide therapy ; *British Journal of  
Dermatology* ; Volume 112, Issue 4, pages 475-480, April 1985 ; DOI:  
10.1111/j.1365-2133.1985.tb02323.x
- [64] Facon T, Yacoub-Agha I, Leleu X. Myélome multiple. *EMC hématologie* 2003,  
13-014-E-10:15p].

- [65] Kyle RA. Multiple myeloma: review of 869 cases. *Mayo Clin Proc* 1975;50:29—40.
- [66] Makni S, Zouari R, Barbouch MR, Ayed K, Moalla M, Zakraoui L. Gammopathies monoclonales en Tunisie. *Rev Fr Transfus Hem* 1990;33:31—8.
- [67]. Bladé J, Rosinol L (2005) Renal hematologic and infectious complications in multiple myeloma. *Best Pract Res Clin Haematol* 18:635–52
- [68] Chkir S, Ezzeddine M, Baklouti S (2010) Le myélome multiple : à propos de 25 cas. *Ann Gerontol* 3:41–4
- [69]. Hurez D (1993) Épidémiologie des gammopathies monoclonales. *Rev Prat* 43:3
- [70] 16. Peest D, Coldeweg R, Deicher H, et al (1993) Prognostic value of clinical, laboratory, and histological characteristics in multiple myeloma: improved definition of risk groups. *Eur J Cancer* 29A:978–83
- [71]. Makni H, Gargouri J, Frikha M, Fakhfakh F (1994) Analyse cytologique et immunochimique de 40 cas de myélome multiple. *Tunis Med* 72:707–12
- [72]. Raab MA, Podar K, Breitkreutz I, et al (2009) Multiple myeloma. *Lancet* 374:324–39
- [73]– S. Manier, X. Leleu, Myélome multiple : diagnostic clinique et perspective de traitement. Recommandations de l'International Myeloma Working Group (IMWG) ; Multiple myeloma: Clinical diagnosis and prospect of treatment. Recommendations of the International Myeloma Working Group (IMWG) ; *Immuno-analyse & Biologie Spécialisée* Volume 26, Issue 3, June 2011, Pages 125–136 DOI: 10.1016/j.immbio.2011.04.001
- [74]. Aucouturier P, Preudhomme JL (1993) Diagnostic biologique des immunoglobulines monoclonales. *Rev Prat* 43:285–8
- [75] KATZMANN J.A. et al., Serum reference intervals and diagnostic ranges for free kappa and free lambda immunoglobulin light chains: relative sensitivity for detection of monoclonal light chains. *Clin. Chem.*, 2002, 48, 1437–1444.

- [76] BAKSHI N.A. et al., Serum free light chain (FLC) measurement can aid capillary zone electrophoresis in detecting subtle FLC-producing M proteins. *Am. J. Clin. Pathol.*, 2005, 124, 214–218.
- [77] BRADWELL A.R. et al., Serum test for assessment of patients with Bence Jones myeloma. *Lancet*, 2003, 361, 489–491.
- [78] DRAYSON M. et al., Serum free light-chain measurements for identifying and monitoring patients with nonsecretory multiple myeloma. *Blood*, 2001, 97, 2900–2902.
- [79] MEAD G.P. et al., Serum free light chains for monitoring multiple myeloma. *Br. J. Haematol.*, 2004, 126, 348–354.
- [80] S.V. Rajkumar, P.R. Greipp ; Prognostic factors in multiple myeloma ; *Hematol Oncol Clin North Am*, 13 (1999), pp. 1295–1314
- [81] B. Paule ; Facteurs pronostiques du myélome multiple ; *Ann Med Interne (Paris)*, 148 (1997), pp. 534–541
- [82] H. Murakami, K. Nemoto, M. Sawamura, J. Tamura, T. Matsushima, T. Naruse, et al. Prognostic relevance of morphological classification in multiple myeloma ; *Acta Haematol*, 87 (1992), pp. 113–117
- [83] J.P. Eschard, B. Pignon ; Facteurs pronostiques et surveillance du myélome ; *Rev Med Interne*, 13 (1992), pp. 273–277
- [84] Pertuiset E (1992) Survie à long terme et facteurs pronostiques du myélome multiple stades II-III traité par chimiothérapie conventionnelle. *Ann Med Interne* 143:516–24
- [85]. Harousseau JL (2010) Ten years of improvement in the management of multiple myeloma: 2000–2010. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 10:424–42

- [86]. Bataille R, Boccadoro M, Klein B, et al (1992) C reactive protein and serum beta-2-microglobulin produce a simple and powerful myeloma staging system. Blood 80:733-7
- [87] Greipp PR, San Miguel J, Durie BG, et al. International staging system for multiple myeloma. J Clin Oncol 2005;23: 3412—20.