



GAMMAPATHIES MONOCLONALES AVEC ATTEINTES RENALES : A PROPOS DE 21 CAS

Mémoire présenté par :

Dr NAJI Jamal Eddine

POUR L'OBTENTION DU DIPLOME DE SPECIALITE EN
MEDECINE

Option : Néphrologie

Sous la direction du Professeur : Mohamed Reda El Farouki


Médecin Colonel Mohamed HASSANI
M.E.S du CHU de Fès
Médecin Chef du Centre
de Néphrologie et Hémodialyse
Hôpital Militaire Moulay Ismail - Meknès
INP : 131 226 813

Session juin 2025


Médecin Lt Colonel
Mohamed Reda EL FAROUKI
Professeur Assistant en Néphrologie
Centre de Néphrologie - Hémodialyse
Hôpital Militaire Moulay Ismail - Meknès
INPE : 131 226 359

Abréviations

GM	: Gammopathie monoclonale
MM	: Myélome multiple
MGUS	: Gammopathie monoclonale de signification indéterminée
LLC	: Leucémie lymphoïde chronique
MW	: Maladie de Waldenström
LMNH	: Lymphome malin non hodgkinien
EPS	: Electrophorèse des protéines sériques
CLL	: Chaîne légère libre
λ	: Lambda
κ	: Kappa
Ig	: Immunoglobuline
AC	: Anticorps
Ag	: Antigène
IFS	: Immunofixation des protéines sériques
ECBU	: Examen cyto bactériologique des urines
PBJ	: Protéine de Bence-Jones
CRP	: C-reactive Protein
LDH	: Lactate deshydrogenase
IMWG	: International Myeloma Working Group
IRA	: Insuffisance rénale aigüe
IRC	: Insuffisance rénale chronique
DFG	: Débit de filtration glomérulaire
PBR	: Ponction biopsie rénale
MO	: Microscopie optique

IFD	: Immunofluorescence directe
ME	: Microscopie électronique
NCM	: Néphropathie à cylindres myéломateux
TDM	: Tomodensitométrie
IRM	: Imagerie par résonance magnétique
TEP	: Tomographie par émission de position
HTA	: Hypertension artérielle
DT2	: Diabète type 2
LGM	: Lésions glomérulaires minimes
AEG	: Altération de l'état général
AINS	: Anti-inflammatoire non stéroïdien
IEC	: Inhibiteur de l'enzyme de conversion
ARA II	: Antagoniste du récepteur de l'angiotensine II
CDT	: Cyclophosphamide- Dexaméthasone-Thalidomide
VTD	: Bortézomib-Thalidomide-Dexaméthasone
MP	: Mélfalan-Prédnisone
ACSP	: Autogreffe de cellules souches périphériques
VHC	: Virus de l'hépatite C
GNEC	: Glomérulonéphrite Extra-capillaire
GNMP	: Glomérulonéphrite membrano proliférative

PLAN

PLAN	4
INTRODUCTION	7
MATERIEL ET METHODES	9
I. Type d'étude :	10
II. Population cible :	10
A. Critères d'inclusion :	10
B. Critères d'exclusion :	10
III. Recueil des données :	10
IV. Paramètres étudiés :	11
A. Les paramètres anamnestiques :	11
B. Les paramètres cliniques :	11
C. Les paramètres biologiques :	11
D. Les paramètres hématologiques et radiologiques :	11
E. Les paramètres anatomopathologiques :	12
F. Les modalités thérapeutiques :	12
G. Evolution :	12
V. Définitions utilisées :	12
A. Gammopathies monoclonales :	12
B. Atteinte rénale :	13
VI. Classification pronostique :	15
VII. Critères de réponse de traitement :	15
A. Critères de la réponse rénale :	15
B. Critères de réponse hématologique :	16
VIII. Considérations éthiques :	18
RESULTATS	19
I. Données générales :	20
II. Population étudiée :	20
III. Paramètres démographiques :	20

A.	Age :.....	20
B.	Sexe :.....	21
C.	Antécédents pathologiques :	21
IV.	Paramètres cliniques :	23
A.	Mode de recrutement :	23
B.	Circonstances de découverte de la gammopathie monoclonale :.....	24
C.	Moment de découverte de la gammopathie monoclonale :.....	24
D.	Tableau clinique rénal :	25
E.	Tableau clinique extrarénal :	25
V.	Paramètres biologiques :.....	28
A.	Electrophorèse des protéines sériques :.....	28
B.	Immunofixation sérique :	30
C.	Profil biologique de l'atteinte rénale :	30
D.	Autres paramètres biologiques :	31
VI.	Paramètres hématologiques :	31
A.	Hémogramme :	31
B.	Myélogramme :	32
VII.	Paramètres radiologiques :	33
VIII.	Paramètres histologiques :	35
IX.	Classification pronostique :	35
X.	Modalités thérapeutiques :	36
A.	Traitement symptomatique et des complications :	36
B.	Epuration extrarénale :	36
C.	Chimiothérapie :	36
D.	Autogreffe de la moelle osseuse :.....	37
XI.	Evolution :.....	38
A.	Sur le plan rénal :	38
B.	Sur le plan hématologique :	39
C.	Complications :	39
XII.	Facteurs prédictifs d'une mauvaise réponse rénale :.....	40

DISCUSSION	41
I. Généralités sur les gammopathies monoclonales :	42
II. Rappel sur les Immunoglobulines :	43
III. Atteintes rénales au cours des gammopathies monoclonales :	45
A. Généralités :	45
B. Classification :	46
IV. Atteintes rénales au cours du Myélome Multiple :	52
1. Généralités	52
2. Profil Démographique	53
3. Données cliniques	55
4. Données biologiques	57
5. Données hématologiques	59
6. Données radiologiques	61
7. Données de la PBR	62
8. Modalités thérapeutiques	63
9. Profil évolutif et pronostic	67
10. Facteurs prédictifs d'une mauvaise évolution rénale	68
CONCLUSION	69
ANNEXES	71
RESUMES	78
BIBLIOGRAPHIE	86

INTRODUCTION

Les gammopathies monoclonales (GM) sont des pathologies liées à une expansion anormale et incontrôlée d'un clone unique de lymphocytes B, de lymphoplasmocytes ou de plasmocytes sécrétant des immunoglobulines identiques entières ou seulement un de leurs fragments [1].

Les atteintes rénales au cours des gammopathies monoclonales sont variées. Elles sont liées majoritairement au dépôt ou à la précipitation d'une immunoglobuline (Ig) monoclonale entière ou d'un fragment de celle-ci, et à son activité anticorps [2].

La présence de ces immunoglobulines dans le sang et/ou les urines, est traduite à l'électrophorèse des protéines par un pic étroit au niveau de la zone des γ -globulines, β_2 globulines, ou plus rarement α_2 -globulines [3].

Afin d'apprécier les particularités cliniques et les lésions histologiques rénales impliquant différents mécanismes pathologiques décrits dans la littérature, nous avons mené une étude rétrospective au sein du centre de Néphrologie et d'Hémodialyse et du service d'Hématologie de l'Hôpital Militaire Moulay Ismail de Meknès.

Notre principal objectif, consiste à décrire le profil épidémiologique, clinique, biologique, histologique, thérapeutique et évolutif de ces atteintes.

MATERIEL ET METHODES

I. Type d'étude :

Il s'agit d'une étude rétrospective à visée descriptive, étalée sur une période de 24 mois allant de Janvier 2023 à Décembre 2024, colligée aux services de Néphrologie et d'Hématologie Clinique de l'Hôpital Militaire Moulay Ismail de Meknès.

II. Population cible :

Nous avons procédé au recrutement de nos patients selon des critères d'inclusion et d'exclusion

A. Critères d'inclusion :

Ont été inclus dans notre étude tous les patients présentant une GM, répondant aux critères d'atteinte rénale, notamment une insuffisance rénale, et/ou une protéinurie persistante $\geq 0,5\text{g}/24\text{h}$ associée ou non à une hématurie, et/ou une lésion histologique évocatrice objectivée par une PBR.

B. Critères d'exclusion :

Ont été exclus de notre étude les patients présentant une GM ne répondant pas aux critères d'atteinte rénale, ceux dont l'atteinte rénale était en rapport avec une pathologie non liée à la GM, et les patients dont les dossiers ont été perdus ou inexploitable.

III. Recueil des données :

Le recueil des données a été effectué à partir des dossiers médicaux à l'aide d'une fiche d'exploitation préétablie comportant toutes les variables étudiées.

IV. Paramètres étudiés :

Pour les patients répondant aux critères d'inclusion, plusieurs paramètres ont été étudiés:

A. Les paramètres anamnestiques :

L'âge, le sexe, les comorbidités, en particulier celles pouvant avoir une répercussion sur le cours évolutif de l'atteinte rénale ou à risque de décompensation, les antécédents médicaux, chirurgicaux et familiaux, ainsi que les habitudes toxiques et les expositions professionnelles.

B. Les paramètres cliniques :

Les circonstances de découverte de la GM, le moment de découverte de l'atteinte rénale, les tableaux cliniques rénal et extrarénal.

C. Les paramètres biologiques :

Ces paramètres sont à visée diagnostique et comportent la protidémie, l'électrophorèse et l'immunofixation des protéines sériques, la protéinurie de 24h, l'immunofixation des protéines urinaires (IFU), l'urée, la créatinine sérique, l'ionogramme sanguin, la vitesse de sédimentation (VS), l'ECBU, et à visée pronostique notamment la β 2 microglobuline, la protéine C réactive (CRP), et l'albuminémie.

D. Les paramètres hématologiques et radiologiques :

Ils sont à visée diagnostique et pronostique, et incluent les données de l'hémogramme et du myélogramme ainsi que les lésions osseuses objectivées aux radiographies standards du crâne, du rachis, du bassin et des membres, complétées dans certaines situations par une TDM ou une IRM pour mieux apprécier l'atteinte osseuse.

E. Les paramètres anatomopathologiques :

L'examen anatomopathologique réalisé dans notre série est la ponction biopsie rénale (PBR). Un seul patient a bénéficié d'une biopsie ostéoméduillaire.

F. Les modalités thérapeutiques :

Elles incluent le traitement symptomatique, la chimiothérapie, le traitement des complications, le recours à un traitement de suppléance rénale, ainsi qu'une éventuelle autogreffe de cellules souches hématopoïétiques.

G. Evolution :

Les patients de notre série ont bénéficié d'un suivi régulier permettant d'apprécier l'évolution sur le plan rénal et hématologique, la tolérance de la chimiothérapie, et d'objectiver d'éventuelles complications.

V. Définitions utilisées :

A. Gammopathies monoclonales :

Selon la définition du Myélome Multiple (MM) établie par l'International Myeloma Working Group (IMWG) et révisée en 2014, le diagnostic du MM est retenu devant :

- La présence d'une plasmocytose médullaire $\geq 10\%$
- Et au moins un élément caractéristique du MM :

Présence d'au moins un critère CRAB :

- Hypercalcémie : calcémie $> 0.25\text{mmol}$ (10mg/l) de la valeur de référence ou calcémie $> 2.75\text{ mmol/l}$ (110mg/l)
- Insuffisance rénale : créatinine $> 177\text{ }\mu\text{mol/L}$ ($> 20\text{ mg/l}$), ou un débit de filtration glomérulaire (DFG) mesuré ou estimé (MDRD, CKD-EPI) $< 40\text{ ml/min}$

- Anémie : Hb < 10 g/dl ou baisse de l'hémoglobine de plus de 2 g/dl de la limite inférieure des valeurs de référence
- Lésions osseuses : ≥ une lésion ostéolytique mise en évidence par radiographie standard, TDM, IRM, ou PET-scan.

Et/ou présence d'au moins un marqueur de malignité :

- Plasmocytose médullaire ≥ 60%
- Ratio CLL monoclonales / CLL non monoclonales ≥ 100
- Plus d'une lésion focale à l'IRM

B. Atteinte rénale :

- L'insuffisance rénale aigüe (IRA) a été définie selon les K-DIGO 2012 (Kidney Disease : Improving Global Outcome)

Stades de l'IRA	Créatininémie	Diurèse
Stade 1	Augmentation de > 26umol/L (3 mg/L) en 48h Ou : Augmentation > 50% en 7 jours	< 0,5 ml/kg/h pendant 6 à 12h
Stade 2	Créatininémie x 2 en 7 jours	< 0,5 ml/kg/h pendant plus de 12 h
Stade 3	Créatininémie x 3 en 7 jours Ou : Créatininémie > 354 umol/L (40 mg/L) en l'absence de valeur antérieure Ou : Nécessité de débiter la dialyse	< 0,3 ml/kg/h pendant plus de 24h ou anurie de 12 h

Tableau 1 : Stades de l'IRA selon les K-DIGO 2012

- Le débit de filtration glomérulaire (DFG) a été estimé par la formule CKD-EPI (Chronic Kidney Disease - Epidemiology) : $DFGe = 141 \times \min(CR/k, 1)^\alpha \times \max(CR/k, 1)^{-1.209} \times 0.993^{\text{âge}} \times 1.018$ [si femme] $\times 1.159$ [si de race noire]

On distingue cinq stades de maladie rénale chronique :

Stades	Description	DFG (ml/min/1,73m ²)
1	Maladie rénale chronique avec fonction rénale normale	≥90
2	Maladie rénale chronique avec insuffisance rénale légère	60-89
3A	Insuffisance rénale légère à modérée	45-59
3B	Insuffisance rénale modérée à sévère	30-44
4	Insuffisance rénale sévère	15-29
5	Insuffisance rénale terminale	<15

Tableau 2 : Stades de la maladie rénale chronique

- Le syndrome néphrotique a été défini par une protéinurie $\geq 3g/24h$, une hypoprotidémie $\leq 60g/l$ et une hypoalbuminémie $\leq 30g/l$.
- Une rémission complète a été définie par une albuminémie $> 35g/l$ et une albuminurie $< 0.3 g/24h$. – Une rémission partielle a été définie par une diminution de l'albuminurie $\geq 50\%$ par rapport à la valeur initiale avec une albuminurie entre 0.3 et 1 g/24h.
- La protéinurie de Bence Jones correspond à la présence dans les urines de CLL d'immunoglobulines (Ig) pouvant être de type κ ou λ , elle témoigne d'une production excessive de chaînes légères (CL).

- L'hématurie correspond à la mise en évidence de plus de 10 hématies/mm³ à l'examen cytologique quantitatif des urines.

VI. Classification pronostique :

Nous avons essentiellement utilisé la classification ISS (International Staging System) pour apprécier la masse tumorale chez nos patients.

- Le stade ISS 1 est défini par un taux de β 2M < 3,5 mg/L et une albuminémie > 35 g/L
- Le stade ISS 2 est défini par un taux de β 2M < 3,5 mg/L et une albuminémie < 35 g/L ou par un taux de β 2M compris entre 3,5 et 5,5 mg/L sans tenir compte de l'albuminémie.
- Le stade ISS 3 est défini par un taux de β 2M > 5,5 mg/L.

VII. Critères de réponse de traitement :

A. Critères de la réponse rénale :

Type de réponse rénale	DFG initial (ml/min/1.73)	Meilleure réponse (DFG ml/min/1.73)
Réponse complète	< 50	≥ 60
Réponse partielle	< 15	30 - 59
Réponse mineure / dépendance à la dialyse	< 15 15 - 29	12 - 29 30 - 59

Tableau 3 : Critères de la réponse rénale

B. Critères de réponse hématologique :

Elle est évaluée après 6 mois de traitement selon les critères suivants :

Réponse complète (RC):

- Immunofixation des protéines sériques et urinaires normales
- Disparition de tout plasmocytome des tissus mous
- Plasmocytose médullaire < 5%

Réponse complète stricte (RCs):

- Critères de la réponse complète
- Ratio des CLL normal
- Absence de cellules clonales médullaire en immunohistochimie ou en immunofluorescence

Très bonne réponse partielle (TBRP) :

- Composant monoclonal détectable à l'IFS et IFU mais non détectable à l'électrophorèse
- Ou réduction d'au moins 90% du taux sérique des composants monoclonaux, et un taux urinaire des protéines monoclonales < 100mg/24h.
- Réduction de plus de 90 % de la différence entre la CLL monoclonale, et la CLL non monoclonale en cas de maladie uniquement mesurable par le taux sérique des CLL.

Réponse partielle (RP) :

- Réduction d'au moins 50% du taux sérique des composants monoclonaux
- Réduction d'au moins 90% du taux urinaire des protéines monoclonales

- Ou taux urinaire des protéines monoclonales < 200mg/l.
- Réduction d'au moins 50% de la différence entre la CLL monoclonale et la CLL non monoclonale, en cas de maladie uniquement mesurable par le taux sérique des CLL.

Si la protéine monoclonale n'est pas mesurable dans le sang et les urines et si les CLL sériques ne sont pas aussi mesurables :

- Diminution d'au moins 50% de la plasmocytose médullaire à condition qu'elle soit initialement $\geq 30\%$
- Réduction d'au moins 50% de la taille des plasmocytomes des tissus mous si présents au moment du diagnostic

Maladie stable (MS) :

- Absence des critères d'une réponse complète, d'une réponse complète stricte, d'une très bonne réponse partielle, d'une réponse partielle et d'une maladie en progression.

Maladie en progression (MP) :

- Augmentation de 25% par rapport à la meilleure réponse obtenue d'un ou de plusieurs des marqueurs suivants :
 - Composant monoclonal sérique (augmentation d'au moins 5g/l en valeur absolue)
 - Et/ou composant monoclonal urinaire (augmentation d'au moins 200mg/24h en valeur absolue)
 - Et/ou de la différence entre la CLL monoclonale et la CLL non monoclonale (augmentation > 10mg/l en valeur absolue), uniquement chez les patients dont la protéine monoclonale n'est pas mesurable dans le sang ou les urines

- Plasmocytose médullaire.
 - Apparition de nouvelles lésions osseuses ou de plasmocytomes des tissus mous ou extension des lésions osseuses ou augmentation de la taille des plasmocytomes existants
 - Apparition d'une hypercalcémie > 115 mg/l en rapport avec la prolifération plasmocytaire sous-jacente.

VIII. Considérations éthiques :

Le recueil des données a été réalisé en considérant les règles d'éthique relatives au respect de la confidentialité et à la protection des informations propres aux patients.

RESULTATS

I. Données générales :

Nous avons recensé 21 cas de gammopathies monoclonales en rapport avec un myélome multiple, sur la période s'étalant de Janvier 2023 à Décembre 2024.

II. Population étudiée :

Nous avons inclus les 21 cas de myélomes multiples répondant aux critères d'atteinte rénale.

III. Paramètres démographiques :

A. Age :

L'âge moyen de nos patients est de $58,8 \pm 11,2$, avec des extrêmes de 37 et 78 ans. Un maximum de fréquence est observé dans la tranche de 60 à 69 ans.

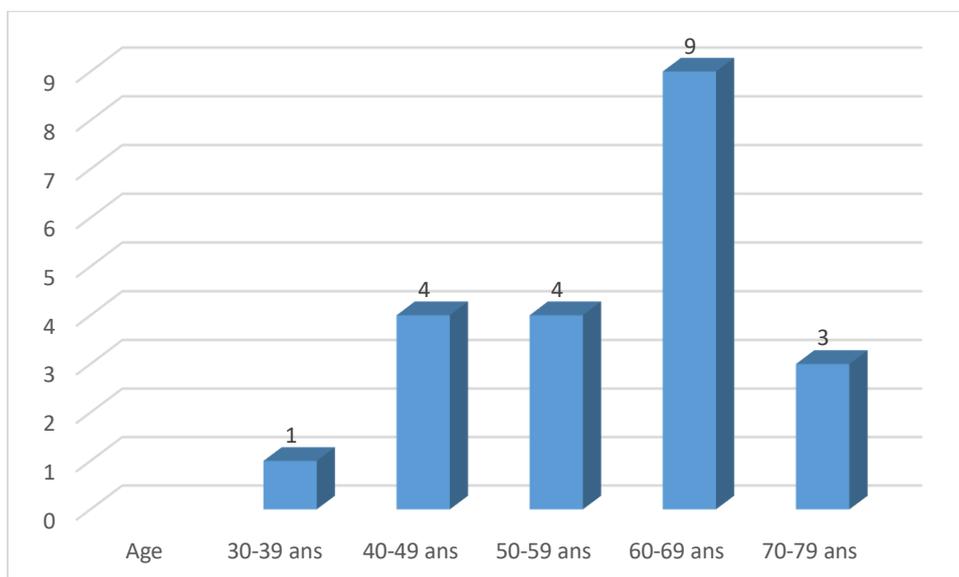


Figure 1 : Répartition des patients selon l'âge

B. Sexe :

Il y'a 13 hommes (61,9%) et 8 femmes (38%) avec un sexe ratio de 1,6.

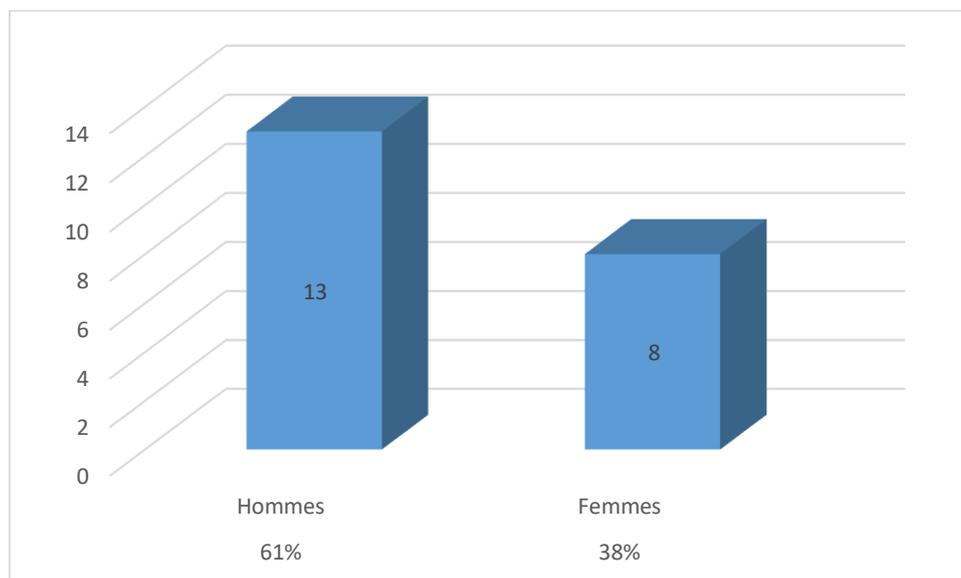


Figure 2 : Répartition des patients selon le sexe

C. Antécédents pathologiques :

L'hypertension artérielle est présente chez 9 de nos patients (42%) avec une durée d'évolution entre 1 mois et 10 ans. 5 patients (23,8%) sont sous traitement antihypertenseur, les autres ne sont pas suivis.

Le Diabète type 2 est retrouvé chez 6 patients (28,5%) avec une durée d'évolution entre 3 et 20 ans, il est compliqué de rétinopathie diabétique et de neuropathie diabétique chez un patient (4,7%) , aucune néphropathie diabétique n'est décelée.

Les autres antécédents retrouvés sont :

- 2 cas d'hypothyroïdie
- 1 cas d'AVCI
- 1 cas de maladie d'Addison
- 1 cas d'ischémie des deux membres inférieurs

- 1 cas d'hémopathie maligne dans la famille

Les habitudes toxiques décelées sont le tabagisme chronique sévère chez 8 patients (38%) , et la prise de cannabis chez un seul patient (4,7%) .

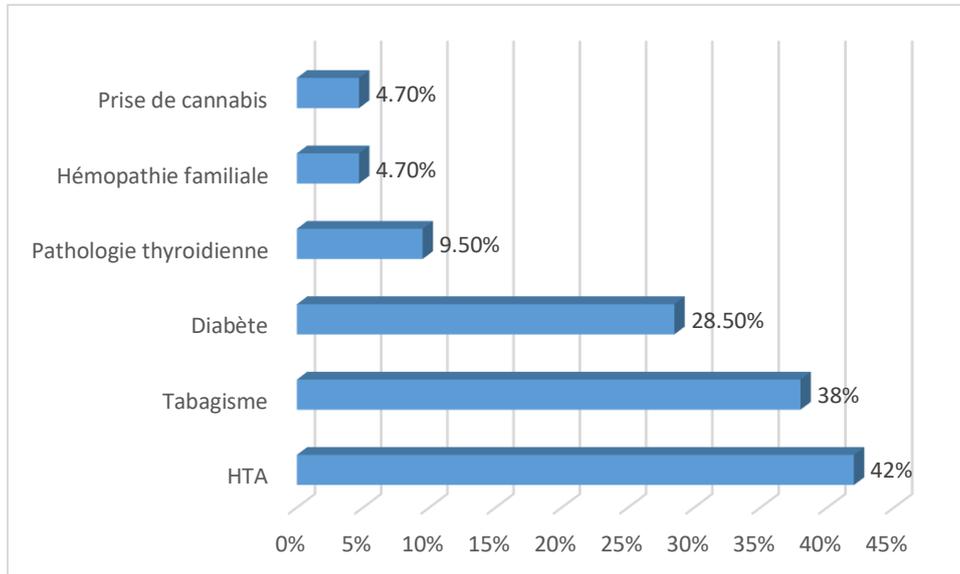


Figure 3 : Antécédents pathologiques dans notre série

IV. Paramètres cliniques :

A. Mode de recrutement :

Nous avons recruté 21 patients aux services de Néphrologie et d'Hématologie de l'Hôpital Militaire Moulay Ismail de Meknès, dont 10 admis via le service des Urgences, 8 patients via une consultation à titre externe et 3 patients référés à partir des centres hospitaliers périphériques de leurs régions de résidence.

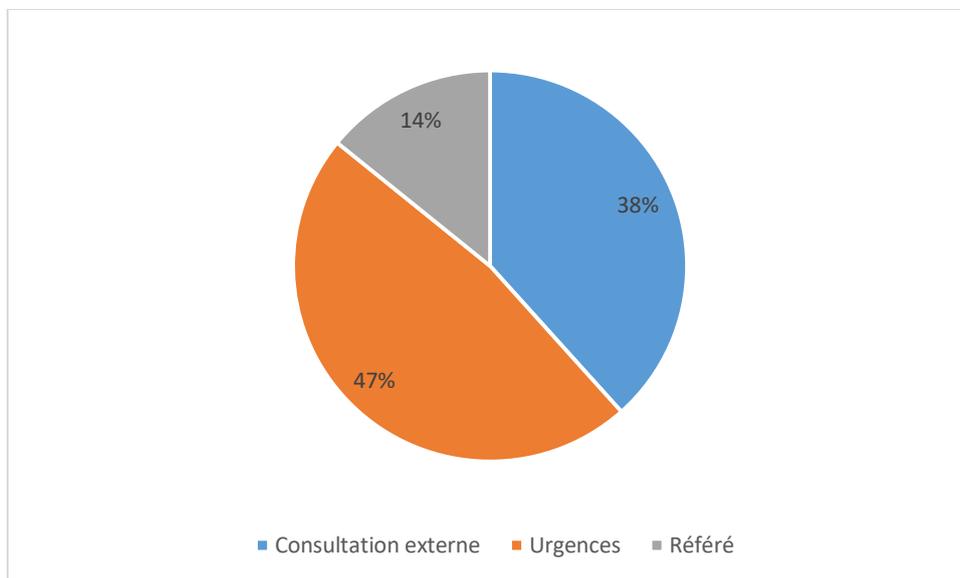


Figure 4 : Répartition des patients selon le mode de recrutement

B. Circonstances de découverte de la gammopathie monoclonale :

Les principales circonstances de découverte de la gammopathie monoclonale chez nos patients sont les douleurs osseuses (47%) et l'insuffisance rénale (38%) .

Circonstances de découverte	Nombre de cas	Pourcentage (%)
Douleurs osseuses	10	47
Insuffisance rénale	8	38
Syndrome anémique	7	33
Syndrome œdémateux	4	19
Protéinurie	2	9,5
Pic monoclonal	1	4,7
Plasmocytome	1	4,7

Tableau 1 : Circonstances de découverte de la gammopathie monoclonale

C. Moment de découverte de la gammopathie monoclonale :

L'atteinte rénale est révélatrice chez 8 patients (38%) , concomitante chez 8 patients (38%) , et secondaire chez les 5 restants (23%) .

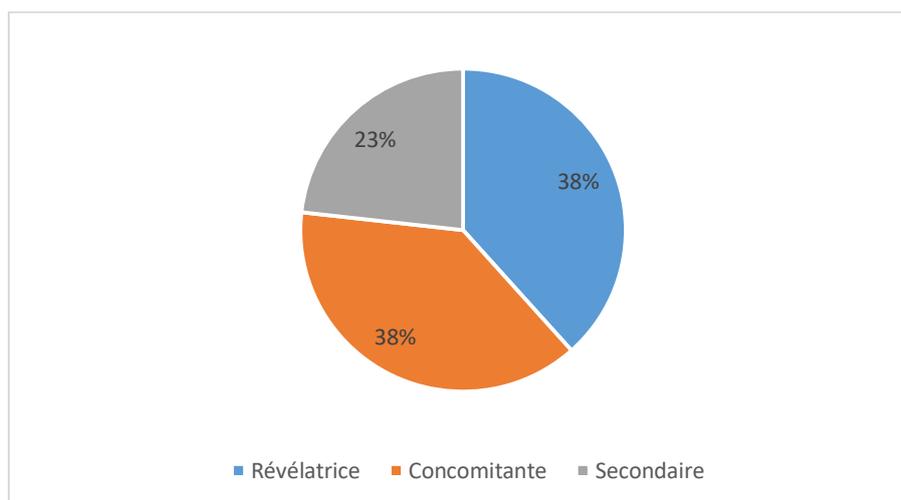


Figure 5 : Moment de découverte de la gammopathie monoclonale

D. Tableau clinique rénal :

L'atteinte rénale est dominée par la protéinurie mise en évidence sur la bandelette urinaire chez 16 patients. Les autres signes d'atteinte rénale sont le syndrome œdémateux, l'hématurie microscopique, le syndrome urémique et l'anurie.

Atteinte rénale	Nombre de cas	Pourcentage (%)
Protéinurie	16	76
Syndrome œdémateux	4	19
Hématurie microscopique	3	14
Syndrome urémique	3	14
Anurie	1	4,6

Tableau 2 : Tableau clinique rénal

E. Tableau clinique extrarénal :

a. Manifestations générales :

Elles sont représentées essentiellement par l'altération de l'état général chez 16 patients (76%) , et la déshydratation chez 8 patients (38%) liée à l'anorexie et aux pertes digestives.

b. Manifestations ostéo-articulaires :

Elles sont objectivées par les douleurs osseuses chez 13 patients (61%) , et sont essentiellement costales, lombaires, cervicales et pelviennes. Un seul patient présente une déformation des deux membres supérieurs.

Localisation des douleurs osseuses	Nombre de cas	Pourcentage (%)
Rachis lombaire	9	42
Cervicales	4	19
Costales	4	19
Pelviennes	3	14
Scapulaires	2	9,5

Tableau 3 : Principales localisations des douleurs osseuses

c. Manifestations hématologiques :

Elles sont dominées par le syndrome anémique chez 15 patients (71,4%), manifesté par l'asthénie, la pâleur cutanéomuqueuse et la tachycardie.

Un seul patient présente un syndrome tumoral mis en évidence par l'hépatomégalie.

Aucun patient ne présente de syndrome hémorragique.

d. Manifestations infectieuses :

Elles sont présentes chez 3 patients soit 14% des cas, et faites de fièvre associée à des signes pulmonaires (toux productive, râles ronflants).

e. Manifestations neurologiques :

Elles sont objectivées chez 4 patients (19%) par la neuropathie périphérique.

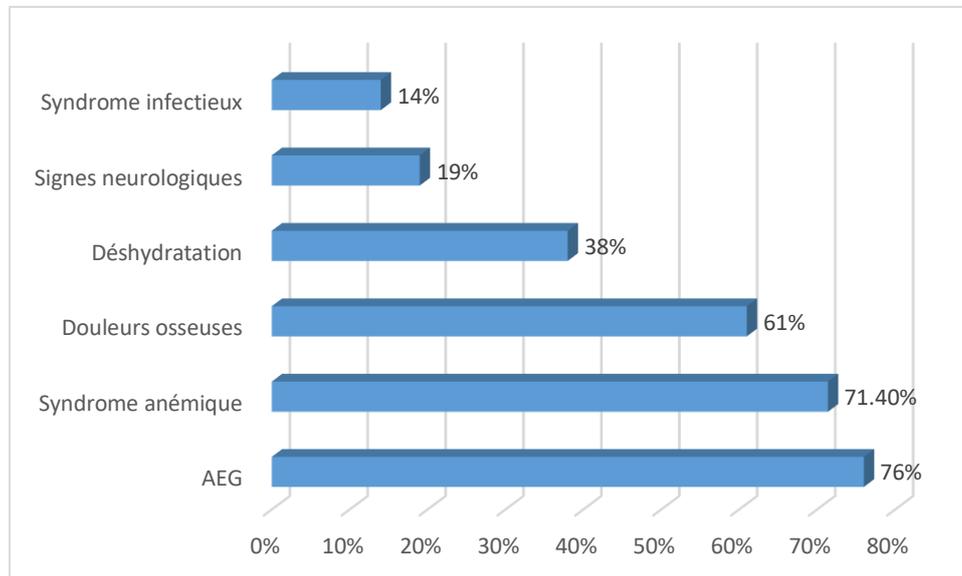


Figure 6 : Principales manifestations extrarénales

V. Paramètres biologiques :

A. Electrophorèse des protéines sériques :

Le taux moyen des protéines sériques est de $74,09 \pm 20,94$ g/L avec des extrêmes de 44 et 124 g/L . L'hyperprotidémie est retrouvée chez 3 patients (14%) , et l'hypoprotidémie chez 7 patients (33%) .

Le taux moyen d'albumine est de $29,1 \pm 8,3$ g/L avec des extrêmes de 13 et 49 g/L . L'hypoalbuminémie est objectivée chez 13 patients (61%) .

Résultats	Nombre de cas	Pourcentage (%)
Pic gamma	15	71,4
Hypoalbuminémie	13	61
Pic β_2	3	14
Hypogammaglobulinémie	2	9,5

Tableau 4 : Résultats de l'électrophorèse des protéines sériques chez nos patients

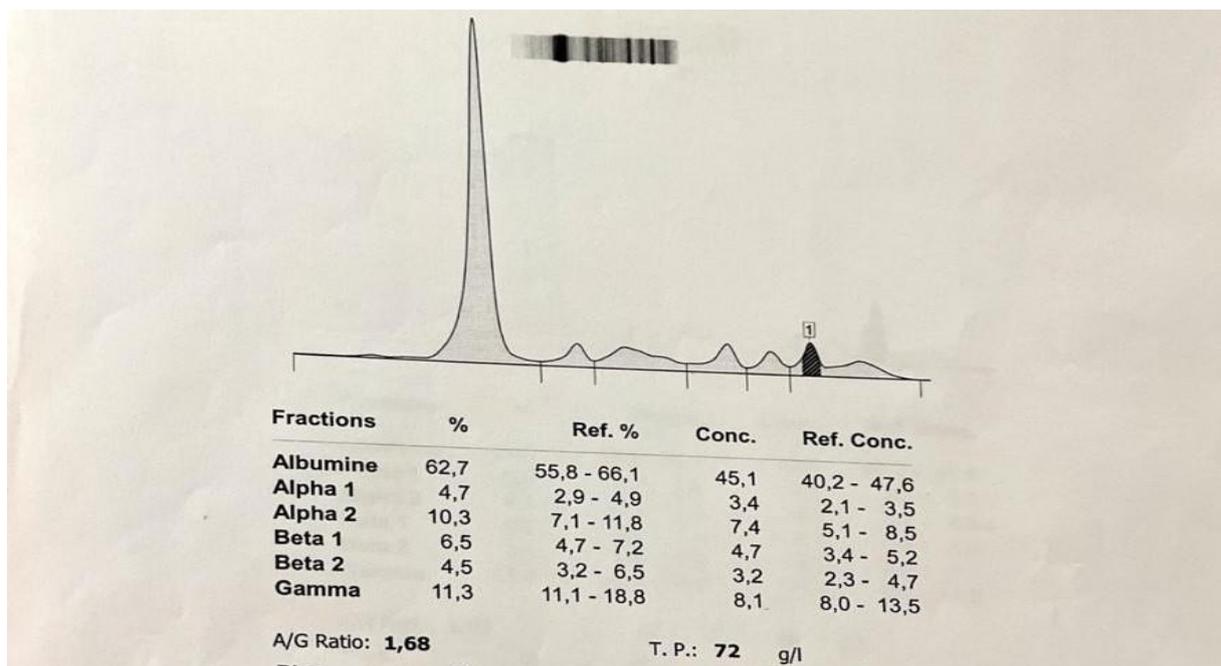
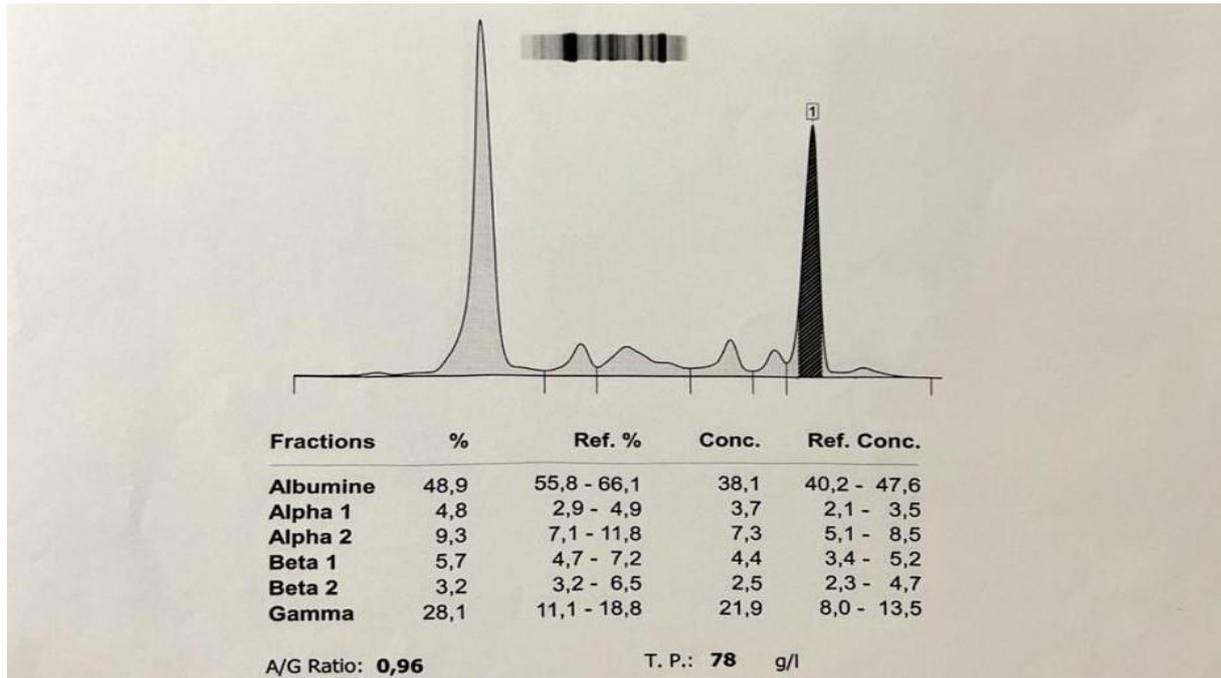


Figure 7 : Evolution d'un pic monoclonal étroit migrant dans la zone Gamma à l'EPP de l'un de nos patients à l'admission et à M6

B. Immunofixation sérique :

L'immunoglobuline monoclonale est complète chez 11 patients (52%) et représentée essentiellement par l'IgG chez 9 patients (42%) , tandis que les chaînes légères sont retrouvées chez 13 patients (61%) , et correspondent à l'isotype Kappa chez 7 patients (33%) et Lambda chez 6 patients (28%) .

C. Profil biologique de l'atteinte rénale :

Le taux moyen de créatinine sérique à l'admission est de $58,3 \pm 45,4$ mg/L . Le débit de filtration glomérulaire (DFG) a un taux moyen de 40 ± 24 ml/min/1,73m² avec des extrêmes de 4 et 89 ml/min/1,73m² .

L'insuffisance rénale est aiguë chez 13 patients (61%) , et chronique et sévère chez 3 patients (14%) .

Le dosage de la protéinurie de 24 heures est réalisé chez la totalité des patients. Elle est positive chez 19 patients (90,4%) , son taux médian est de 3,2 g/24H , avec un taux maximal de 16 g/24H , et le syndrome néphrotique est objectivé chez 3 patients (14%) .

Trois patients (14%) présentent une hématurie détectée à la bandelette urinaire et confirmée à l'examen cyto bactériologique des urines, et elle est toujours microscopique.

L'électrophorèse des protéines et l'immunofixation urinaires ne sont pas réalisées chez nos patients.

D. Autres paramètres biologiques :

a. La calcémie :

La calcémie moyenne est de $97,9 \pm 19,3$ avec des valeurs extrêmes de 79 et 147 mg/L . Elle est supérieure à 105 mg/L chez 10 patients (47,6%) .

b. Bilan inflammatoire :

La CRP moyenne est de $24,1 \pm 11,6$ mg/L avec une valeur maximale de 82 mg/L . Elle est élevée chez 7 patients (33%) .

c. LDH et $\beta 2$ microglobuline :

Une augmentation du taux sérique de LDH est noté chez 1 patient (4,7%) avec un taux maximal de 310 UI/L

Le taux moyen des $\beta 2$ microglobulines est de $12,3 \pm 8,6$ mg/L avec une valeur maximale de 37 mg/L , elle est élevée chez 2 patients (9,5%) .

VI. Paramètres hématologiques :

A. Hémogramme :

Le taux moyen de l'hémoglobine est de $8,9 \pm 2,8$ g/dL , avec une valeur maximale de 5,2 g/dL . L'anémie chez nos patients est toujours normochrome normocytaire.

Le taux moyen des leucocytes est de 9121 ± 2971 e/mm³ , et l'hyperleucocytose est objectivée chez 3 patients (14%) , liée à une augmentation sérique des polynucléaires neutrophiles (PNN).

Par ailleurs 6 patients présentent une lymphopénie (28,5%) .

Le taux moyen des plaquettes est de 243106 ± 104732 e/mm³ avec des extrêmes de 91000 et 423000 e/mm³ . La thrombopénie est retrouvée chez 5 patients (23%) .

Résultats	Taux	Nombre de cas	Pourcentage (%)
Hémoglobine	8 -10	9	42
	<8	7	33
Leucocytes	>10000	3	14
	<4000	2	9,5
PNN	>8000	3	14
	<1800	2	9,5
Lymphocytes	<1500	6	28,5
Plaquettes	<150000	5	23

Tableau 5 : Résultats de l'hémogramme chez nos patients

B. Myélogramme :

La ponction sternale est réalisée chez tous nos patients. Le taux moyen d'infiltration plasmocytaire est de $35,38 \pm 20,4$ % avec des extrêmes de 9 et 75% .

Infiltration médullaire	Nombre de cas	Pourcentage (%)
<10%	1	4,7
10 - 30%	11	52
30 - 60%	5	23
>60%	4	19

Tableau 6 : Répartition de l'infiltration médullaire dans notre série

VII. Paramètres radiologiques :

Les lésions osseuses sont mises en évidence chez 14 patients (66,6%) et sont essentiellement ostéolytiques, elles sont localisées le plus souvent au niveau du crâne, du rachis, du thorax et des os longs.

7 patients présentent une atteinte vertébrale diffuse associée des tassements vertébraux, tandis que l'atteinte craniale est constatée chez 7 patients sous forme de lésions lytiques à l'emporte-pièce ou de lésions lacunaires.

Une masse ostéolytique agressive est objectivée chez 2 patients. La première est identifiée sur BodyScan par une masse apico-dorsale avec lyse osseuse en regard, et la deuxième sur TEP-TDM et se présente par une masse médiastinale antéro-supérieure envahissant la paroi thoracique antérieure droite et refoulant en arrière les structures médiastinales.

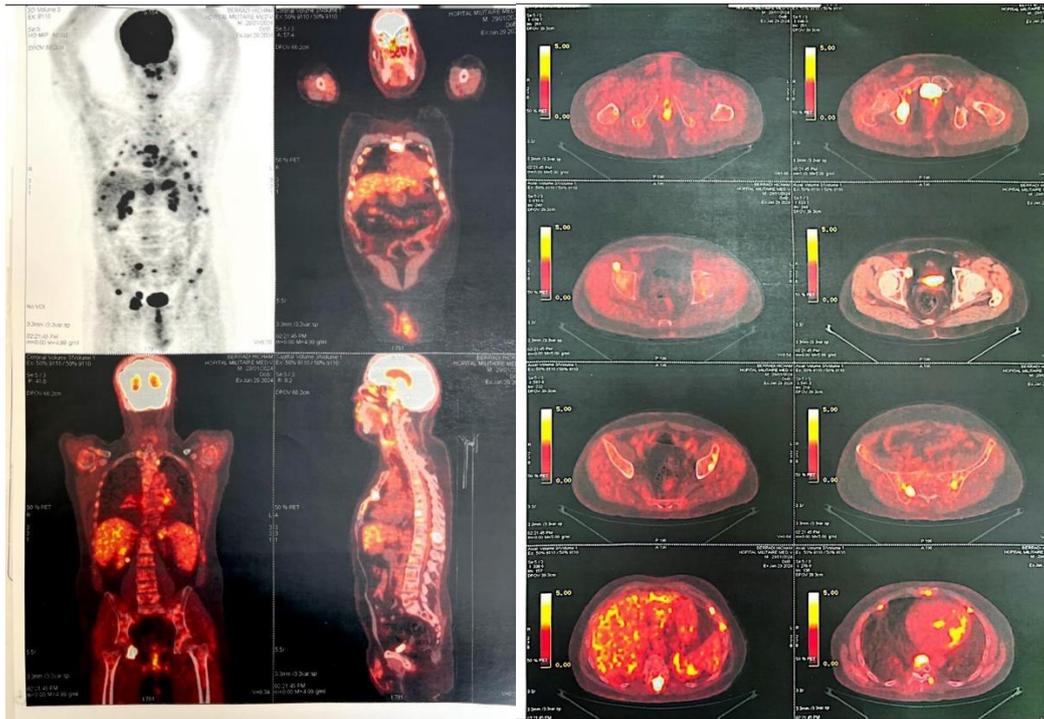


Figure 8 : Images tomographiques par émission de positons chez un de nos patients, montrant de multiples hypermétabolismes pathologiques osseux suspects intéressant le crane, le sternum, le grill costal, le rachis, le bassin et le massif trochantérien droit

VIII. Paramètres histologiques :

La PBR est réalisée chez 3 patients dans notre série soit 14% des cas, et est indiquée principalement pour un tableau d'atteinte glomérulaire.

La première lésion observée est la tubulopathie myélomateuse de type Lambda.

Le deuxième aspect est celui d'une glomérulonéphrite à dépôts monotypiques de type Randall, avec dépôt linéaire de Kappa le long des membranes basales tubulaires et glomérulaires.

Le 3^{ème} cas revient en faveur d'une amylose AL.

La biopsie ostéoméduillaire est réalisée chez un seul patient montrant une richesse massive et une prolifération tumorale plasmocytaire monotypique Lambda.

IX. Classification pronostique :

Dans notre série, les patients sont classés suivant leur score pronostique ISS . Nous constatons que 13 patients sont au stade 2, soit 61,9% des cas.

Stade Pronostique	Nombre de cas	Pourcentage (%)
1	3	14
2	13	61,9
3	5	23

Tableau 7 : Répartition des patients selon la classification ISS

X. Modalités thérapeutiques :

A. Traitement symptomatique et des complications :

La réhydratation \pm alcalinisation des urines est prescrite chez 15 patients, soit 71,4% des cas, tandis que la transfusion de culots globulaires devant une anémie sévère ou mal tolérée, est effectuée chez 7 patients (33%).

Dans notre série, les patients adoptent une prophylaxie anti thrombotique et anti infectieuse à base Cotrimoxazole et de Valaciclovir.

Un traitement antibiotique probabiliste \pm adapté à l'antibiogramme est administré chez 3 patients soit 14% des cas.

B. Epuration extrarénale :

Six patients ont nécessité le recours à l'épuration extrarénale soit 28% des cas, essentiellement devant un syndrome urémique, une hypercalcémie majeure et des troubles électrolytiques.

C. Chimiothérapie :

Elle est initiée chez 18 patients soit 85,7% des cas dans notre série. Le choix des protocoles de chimiothérapie utilisés est conditionné par l'âge, l'état général et les comorbidité, et chaque patient bénéficie d'un bilan préthérapeutique correspondant aux molécules utilisées.

Les trois principaux protocoles utilisés dans notre série à la phase d'induction sont :

- Le protocole VRD (Bortézomib, Lénalidomide, Dexaméthasone) chez 10 patients (47%).
- Le protocole VCD (Bortézomib, Thalidomide, Dexaméthasone) chez 6 patients (28,5%).

- Le protocole VCD (Bortézomib, Cyclophosphamide, Dexaméthasone) chez 2 patients (9,8%).

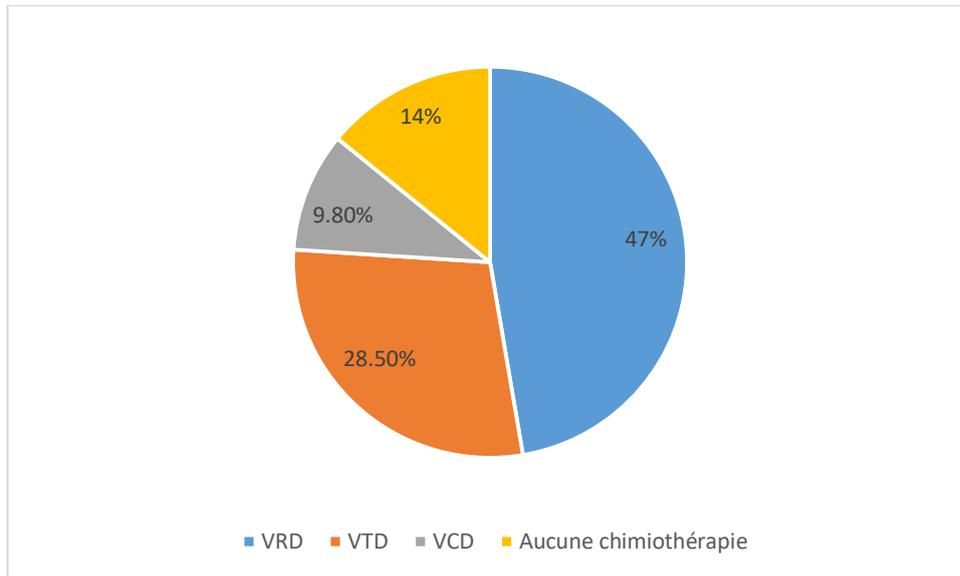


Figure 9 : Protocoles de chimiothérapie utilisés dans notre série

D. Autogreffe de la moelle osseuse :

Dans notre série, 9 patients ont bénéficié d'une autogreffe de la moelle osseuse, soit 42% des cas.

XI. Evolution :**A. Sur le plan rénal :**

Le taux moyen de la créatinine sérique à l'admission est de $58,3 \pm 45,4$ mg/L , et de $59,7 \pm 49,8$ mg/L au sixième mois du traitement initié, avec un taux moyen de DFG de 40 ± 24 ml/min/1,73m² à l'admission, puis de 37 ± 21 ml/min/1,73m² à M6.

Paramètres rénaux	A l'admission	3 ^{ème} mois	6 ^{ème} mois
Créatininémie	$58,3 \pm 45,4$	$38,1 \pm 30,1$	$59,7 \pm 49,8$
DFG	40 ± 24	31 ± 25	37 ± 21

Tableau 8 : Evolution des paramètres biologiques rénaux

B. Sur le plan hématologique :

15 patients ont été évalués au terme du traitement d'induction. Une très bonne réponse partielle est obtenue chez 8 patients, soit 38% des cas, tandis qu'une progression de la maladie est objectivée chez 4 patients soit 19% des cas. Deux patients sont en rémission partielle et deux autres présentent une maladie stable.

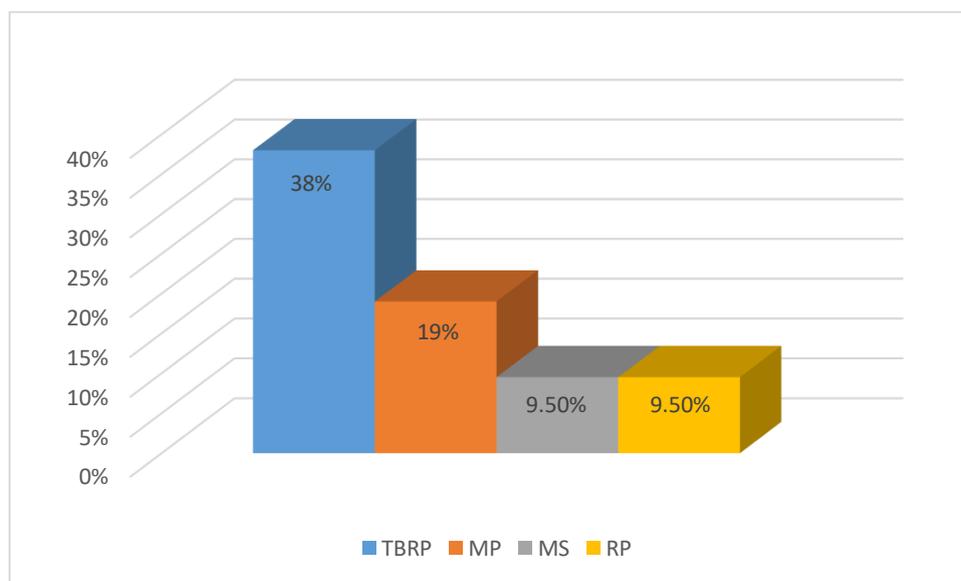


Figure 10 : Evolution hématologique chez nos patients

C. Complications :

Les principales complications décelées dans notre série sont d'origine infectieuse, essentiellement à point de départ pulmonaire d'origine bactérienne ou virale, compliquées de choc septique puis de décès chez 2 patients.

Les autres complications objectivées sont la leucopénie fébrile, la toxidermie au Cotrimoxazole, une pancréatite aigue œdémateuse et les manifestations neurologiques qui sont la convulsion et l'agitation.

XII. Facteurs prédictifs d'une mauvaise réponse rénale :

Afin de déterminer les facteurs de risque d'une mauvaise réponse rénale, nous avons scindé notre cohorte en deux groupes, puis nous avons étudié les différents paramètres décrits dans la littérature comme affectant la réponse rénale :

o Bonne réponse rénale (n=8) : patients ayant eu une réponse rénale complète ou partielle selon les critères de l'IMWG ainsi que ceux ayant préservé une fonction rénale normale tout au long de l'évolution de leur maladie.

o Mauvaise réponse rénale (n=6) : patients chez qui la fonction rénale est restée stationnaire, dépendante à la dialyse ou s'est aggravée.

En analyse uni-variée, plusieurs paramètres ont été significativement liés à une mauvaise réponse rénale.

Paramètres étudiés (en analyse uni variée)	Bonne réponse rénale (n=8)	Mauvaise réponse rénale (n=6)	P
Age moyen (années)	57,3±11,8	59,07±10,2	0,02
Sexe masculin (%)	57,2	49,1	0,007
AEG (%)	66,8	83,2	0,26
Déshydratation (%)	48,3	54,6	0,041
Créatinine au diagnostic (mg/l)	45,13±28,36	84,08±31,42	0,28
Protéinurie (g /24h)	4,39±3,08	2,92±1,02	0,94
Calcémie initiale (mg/l)	101±22,02	93,55±12,13	0,025
Taux initial Gamma à l'EPP (g/l)	12,01±7,62	11,01±8,10	0,16
Taux de plasmocytose (%)	26,51±21,01	19,14±10,22	0,21

Tableau 9 : Facteurs prédictifs d'une mauvaise réponse rénale (en analyse uni-variée)

DISCUSSION

I. Généralités sur les gammopathies monoclonales :

Les GM sont fréquentes et associées aux dyscrasies plasmocytaires caractérisées par la prolifération d'un clone de plasmocytes, localisée le plus souvent au niveau de la moelle osseuse.

Ces désordres comprennent divers sous-groupes comme la GM de signification indéterminée (MGUS), le MM, les plasmocytomes et la maladie de Waldenström (MW). Le syndrome de POEMS qui est liée à une prolifération plasmocytaire atypique, ainsi que la maladie des chaînes lourdes sont plus rarement rencontrés.

Les GM évoluent à partir d'un état non malin, appelé gammopathies monoclonales de signification indéterminée, caractérisé par l'absence de lésions d'organe, avec risque annuel de progression maligne estimé à 1%/an [4]. L'augmentation progressive de la concentration sérique du composant monoclonal pendant la première année représente un facteur de risque de cette progression [5].

Le MM correspond à une prolifération plasmocytaire maligne envahissant la moelle osseuse hématopoïétique, et est l'hémopathie la plus fréquemment associée à la production d'immunoglobulines monoclonales. Il est responsable de 15 à 20% des décès par cancer hématologique et environ 2% de tous les décès par cancer [6].

Plus de 50 % des patients avec MM présentent une atteinte rénale par production excessive de chaînes légères d'Ig monoclonales, 12 à 20% ont une insuffisance rénale aiguë et 10% d'entre eux deviennent dialyse dépendants [7].

II. Rappel sur les Immunoglobulines :

Les immunoglobulines sont des glycoprotéines ayant une fonction anticorps qui forme l'identité de la lignée lymphocytaire B. Elles sont caractérisées à l'état physiologique par leur hétérogénéité biologique et fonctionnelle nécessaire pour la diversité de reconnaissance des multiples antigènes auxquels l'organisme peut être exposé. Il existe 5 classes d'immunoglobulines déterminées par le type de chaîne lourde : IgG, IgA, IgM, IgE et IgD par ordre de concentration décroissante dans le sérum. La structure de base de chaque immunoglobuline est constituée de 4 chaînes polypeptidiques : 2 chaînes lourdes (H) identiques et 2 chaînes légères (L) identiques reliées entre elles par des ponts disulfures. Il existe deux types de chaîne légère κ et λ et cinq types de chaînes lourdes γ , α , μ , δ , et ϵ définissant respectivement les classes et sous classes d'immunoglobulines : IgG subdivisée en 4 sous classes (IgG1, IgG2, IgG3, IgG4), IgA subdivisée en 2 sous classes (IgA1, IgA2), IgM, IgD, et IgE.

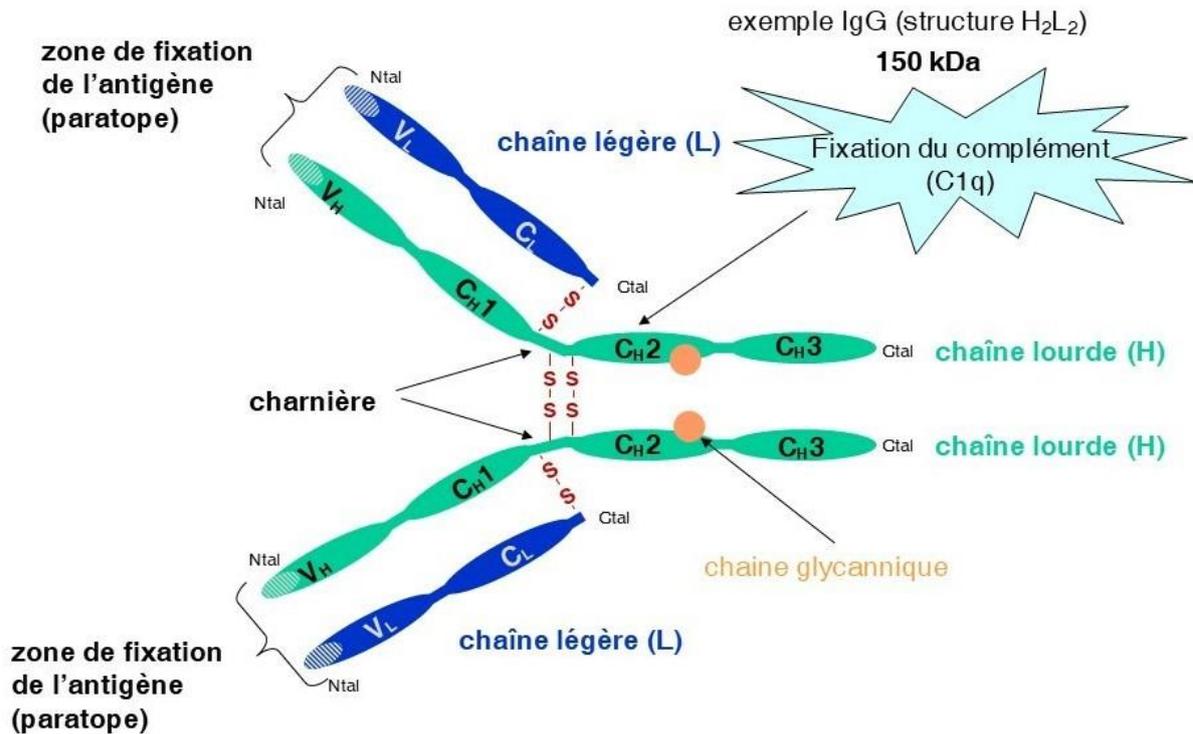


Figure 9 : Structure d'une immunoglobuline

Les immunoglobulines sont formées de domaines, les domaines N terminaux de chaque chaîne présentent une zone de variabilité des séquences d'acides aminés constituant la région variable V, cette région est composée de trois segments correspondant aux régions déterminant la complémentarité CDR (CDR1, CDR2 et CDR3), et qui constituent le site fixation de l'antigène, elles sont séparées par des segments correspondant à la région charpente (Framework). Les autres domaines des immunoglobulines sont invariants au sein d'une classe donnée et forment les régions constantes C. Les chaînes légères sont composées de 2 domaines: un domaine VL et un domaine CL, les chaînes lourdes sont formées de 4 à 5 domaines : un domaine VH et 3 (IgG, IgA, et IgD) ou 4 (IgM, et IgE) CH.

Les fragments composant les immunoglobulines sont nommés sur la base de leurs propriétés protéolytiques, le fragment Fab est formé de la chaîne légère entière (VL+ CL) et d'une partie de la chaîne lourde (VH + CH1), il renferme la portion de l'immunoglobuline nécessaire à la reconnaissance de l'antigène. Le fragment FC (fragment cristallin) est formé des segments constants des chaînes lourdes (CH2), et il est le support des propriétés biologiques de l'immunoglobuline, en particulier sa capacité à être reconnu par les effecteurs de l'immunité ou à activer le complément. Entre les régions Fab et Fc de la plupart des immunoglobulines, il existe une région charnière qui confère une flexibilité à l'immunoglobuline, ce qui lui permet de se lier simultanément à des antigènes séparés.

III. Atteintes rénales au cours des gammopathies monoclonales :

A. Généralités :

L'atteinte rénale au cours des GM est fréquente et variée, elle est le plus souvent liée à la présence des immunoglobulines monoclonales. En effet le rein est la principale cible de ces immunoglobulines ceci peut être expliqué par le flux plasmatique rénal élevé, mais aussi par la perméabilité des capillaires glomérulaires aux CLL circulantes ainsi que le rôle important que joue les tubules rénaux dans leur catabolisme [8]. Les propriétés intrinsèques de ces immunoglobulines ont aussi été incriminées dans leur potentiel néphrotoxique, leur tropisme rénal ainsi que dans l'organisation de leurs dépôts se traduisant par des lésions caractéristiques. Ces atteintes impliquent la plus souvent la précipitation ou le dépôt des composants monoclonaux

particulièrement les chaînes légères dans les différentes structures du rein (tubules, interstitium, et glomérules) [9]. Le diagnostic des néphropathies associées aux GM peut être porté sur un contexte clinique évocateur comme dans le cas de la NCM, ou par la réalisation d'une biopsie non invasive en cas de suspicion d'une amylose AL, l'indication de la PBR reste nécessaire dans les autres situations afin d'apprécier la nature de la lésion et évaluer le pronostic rénal. L'étude histologique repose sur l'examen de la biopsie en microscopie optique (MO), en immunofluorescence (IF) utilisant des anticorps spécifiques des chaînes légères et lourdes, ainsi que l'étude en microscopie électronique (ME). La confrontation des données cliniques, immunologiques et hématologiques aux résultats de l'étude histologique reste nécessaire pour porter un diagnostic final.

B. Classification :

a. Les atteintes tubulaires :

L'atteinte tubulaire au cours des GM est directement liée à l'effet toxique direct des CLL sur les tubules rénaux [10]. La NCM anciennement appelée « Rein myélomateux » représente la principale atteinte tubulaire liée aux GM, elle est définie par la présence de cylindres de CLL dans la lumière des tubules distaux du rein, elle complique typiquement un MM de forte masse sécrétant une grande quantité de chaînes légères et constitue la principale cause d'insuffisance rénale au cours du myélome [11,12]. La présence de cylindres au niveau des tubules rénaux est beaucoup plus rarement observée au cours des autres syndromes immunoprolifératifs notamment la MW et la LLC. Le syndrome de Fanconi correspond à un trouble global de la réabsorption proximale dépendante du sodium, il est lié à la précipitation souvent sous

forme de cristaux de chaînes légères presque toujours d'isotype κ dans les endolysosomes du tube contourné proximal (TCP) [13], sa forme acquise révèle le plus souvent une MGUS ou un myélome de faible masse. Il est relativement rare et sous diagnostiqué, sa prévalence est non connue mais à peu près 100 cas ont été rapportés dans la littérature. Des cas associés à une MW, une LLC et aux LMNH ont été plus rarement rapportés.

b. Les atteintes glomérulaires :

Les capillaires glomérulaires et le mésangium constituent des sites fréquents de dépôts des immunoglobulines monoclonales [14], en particulier les CLL conduisant à leur désorganisation architecturale et à une altération du filtre glomérulaire. Contrairement aux néphropathies tubulaires restreintes au rein, les néphropathies glomérulaires peuvent s'intégrer dans le cadre d'une atteinte multi systémique et elles peuvent être classées sur la base de critères ultra structuraux notamment le type de dépôts observés micro tubulaires ou fibrillaires et le caractère organisée ou non en MO (Tableau XXV) [15,16].

b-1 / L'amylose AL :

L'amylose AL est l'une des principales formes d'amylose, on considère qu'elle est 5 à 10 fois moins fréquente que le MM, son incidence est estimée à 0.8 cas/100 000 habitants par an, elle est caractérisée par le dépôt tissulaire extracellulaire de fibrilles amyloïdes constituées de CLL monoclonales le plus souvent d'isotype λ [17], l'amylose est plus rarement secondaire au dépôt de chaînes lourdes. L'amylose AL est une pathologie systémique progressive et tous les organes à l'exception du système nerveux central peuvent être le siège de dépôts amyloïdes, ils touchent préférentiellement le rein, le cœur, le foie, le tube digestif, le système nerveux périphérique et autonome, l'atteinte rénale

reste toutefois fréquente rencontrée dans 50 à 80% des cas. L'amylose AL survient généralement dans un contexte de MGUS et peut compliquer un MM de faible masse ou plus rarement une MW, les LMNH ou MM de forte masse.

b-2/ Glomérulonéphrites des cryoglobulinémies :

Les cryoglobulinémies sont définies par la présence de cryoglobulines circulantes qui correspondent à des immunoglobulines ayant la capacité de précipiter de façon réversible à une température $< 37^{\circ}\text{C}$ [18]. Les atteintes glomérulaires sont fréquentes au cours des cryoglobulinémies, particulièrement de type 2 qui impliquent le plus souvent des immunoglobulines monoclonales d'isotype IgM k, capables de fixer spécifiquement le fragment Fc des IgG polyclonales formant ainsi des complexes immuns, ce type de cryoglobulinémie est le plus souvent associé aux infections à HVC++, aux maladies auto-immunes tel que le lupus érythémateux systémique, la polyarthrite rhumatoïde et le syndrome de Gougerot-Sjögren ainsi qu'aux hémopathie lymphoïde B notamment la MW, le MM, les LMNHB et la LLC. Une atteinte glomérulaire peut également compliquer une cryoglobulinémie de type 1, constituée le plus souvent d'immunoglobulines monoclonales d'isotype IgG, parfois d'isotype IgM ou IgA et elle est associée essentiellement aux hémopathies lymphoïdes B précédemment citées ou à la MGUS.

b-3/ Glomérulonéphrites à dépôts organisés non amyloïdes :

La glomérulonéphrite fibrillaire et la glomérulonéphrite à dépôts organisés microtubulaires des immunoglobulines monoclonales (GOMMID) ou glomérulopathies immunotactoides, sont relativement rares, depuis plusieurs années seulement quelques cas isolés ou de courtes séries de patients

présentant une glomérulonéphrite à dépôts organisés non amyloïdes ont été rapportés dans la littérature, leur diagnostic repose sur l'étude de la biopsie rénale en ME, et elles se caractérisent par la présence de dépôts organisés microtubulaires ou fibrillaires non colorés par le rouge Congo. Ces glomérulopathies ont fait l'objet d'une grande confusion dans les études publiées, mais, il est clairement établi que la GOMMID est le plus souvent associée à des dépôts monoclonaux en rapport avec un syndrome lymphoprolifératif B particulièrement la LCC, les LMNH, la MGUS ou plus rarement un MM, tandis que la glomérulonéphrite fibrillaire est plus fréquemment associée à des dépôts polyclonaux et beaucoup plus rarement monoclonaux.

b-4/ Néphropathies glomérulaires à dépôts non organisés :

b-4-1/ Maladie des dépôts d'immunoglobulines type Randall :

La maladie des dépôts d'immunoglobulines (MIDD) est une complication rare des proliférations plasmocytaires. Comme l'amylose AL, elle correspond à une pathologie multi systémique à expression rénale prédominante. L'atteinte rénale est définie histologiquement par la présence de dépôts d'immunoglobulines monoclonales non colorés par le rouge Congo linéaires, diffus, continus et non organisés le long des membranes basales glomérulaires, tubulaires et vasculaires, les autres atteintes essentiellement cardiaques, du système nerveux périphérique ou hépatiques sans moins fréquentes et souvent asymptomatiques [19]. La maladie des dépôts des chaînes légères (LCDD) ou maladie de Randall est la forme la plus courante de la MIDD. Des dépôts de chaînes lourdes associés ou non à ceux de chaînes légères sont plus rarement observés correspondants à la maladie de dépôts

de chaînes lourdes (HCDD) et la Maladie de dépôts de chaînes lourdes et légères (LHCDD). La LCDD complique un MM dans à peu près 65% des cas, elle est plus rarement associée à une MGUS, une MW, une LLC ou un LMNH. La HCDD est moins fréquente, seuls une vingtaine de cas ont été rapportés dans la littérature, elle est le plus souvent en rapport avec un dépôt des chaînes lourdes γ , et sa présentation clinique est identique à celle de la LCDD.

**b-4-2/ Glomérulonéphrites à dépôts non organisés et non Randall
d'immunoglobulines monoclonales :**

De découverte récente, ces néphropathies semblent relativement fréquentes et probablement sous diagnostiquées, elles surviennent après l'âge de 50 ans et sont le plus souvent secondaires aux dépôts d'IgG monoclonales. Il a été démontré qu'en l'absence de cryoglobulines détectables, ces dépôts pouvaient engendrer une glomérulonéphrite proliférative qui mime en MO et en ME une glomérulonéphrite à complexes immuns. Le diagnostic nécessite une confirmation de la monoclonalité des dépôts par l'identification des sous classes de la chaîne lourde γ ainsi que l'isotype de chaîne légère, par ailleurs il existe également une activation de la voie classique ou alterne du complément. Ces entités pathologiques diffèrent de la MIDD par l'absence de dépôts péritubulaires ou vasculaires ainsi que la distribution non linéaire discontinue des dépôts. Elles sont le plus souvent associées à une MGUS, des cas en rapport avec la LCC, les LMNH, la MW ou un MM ont été également rapportés, cependant chez la plupart des patients aucun syndrome lymphoprolifératif n'est retrouvé [20].

b-4-3/ Autres néphropathies glomérulaires

Récemment, quelques rares observations de la maladie des dépôts denses ou GMNP de type 2 et des glomérulonéphrites à dépôt de C3 isolés associées aux GM, ont été rapportées dans la littérature. Ce type d'atteinte est inhabituel au cours des dyscrasies plasmocytaires, et survient le plus souvent dans le cadre d'une MGUS, un seul cas de glomérulonéphrite à dépôts de C3 isolés associée à une LLC a été rapporté dans la série de Zand et al [21].

Ces néphropathies glomérulaires résultent d'une activation locale ou systémique de la voie alterne du complément, probablement en rapport avec une activité anticorps des immunoglobulines monoclonales dirigée contre les protéines régulatrices notamment le facteur H. Le pronostic apparait sombre avec une évolution quasi inéluctable vers l'insuffisance rénale terminale en dépit d'une chimiothérapie.

Classification	Type de dépôts	Néphropathie	Ig monoclonale
Néphropathies à dépôts organisés	Dépôts microtubulaires	Cryoglobuline type I	IgG (IgG3 ++), IgA, IgM (k > λ)
		Cryoglobuline type II	IgM anti-IgG, IgA anti-IgG IgG anti-IgG (k > λ)
		GOMMID ou GN immunotactôïde	IgG1, IgG2, IgG3 (k > λ)
	Dépôts fibrillaires rouge Congo +	Amylose	CL (λ > k)
	Cristaux	NCM	CL (λ = k)
Syndrome de Fanconi		CL (k > λ)	
Néphropathies à dépôts non organisés	Dépôts amorphes de type Randall	LCDD	CL (k > λ)
		HCDD	HC (γ > α) Délétion CH1 ou CH1 + CH2
		LHCDD	CL et HC tronquée
	Dépôts amorphes de type non Randall	Maladie de Waldenstroëm	IgM
		Dépôts d'Ig monoclonales de type non Randall (immune complex-like)	IgG (IgG3 ++ ; k > λ) IgM, CL isolée

Tableau 9 : Classification immunopathologique des Néphropathies avec dépôts d'immunoglobulines monoclonales

IV. Atteintes rénales au cours du Myélome Multiple :

1. Généralités

Le myélome multiple (MM) est une hémopathie maligne caractérisée par la prolifération clonale de cellules B bloquées à un stade de différenciation plasmocytaire, entraînant un envahissement de la moelle osseuse hématopoïétique et une sécrétion d'une immunoglobuline monoclonale dans la majorité des cas [22].

Cette pathologie représente 80 % des gammopathies monoclonales malignes et environ 15% des cancers hématologiques, ce qui le situe au deuxième rang par ordre de fréquence après les lymphomes [23]. L'âge médian au diagnostic est proche de 70 ans. Une exposition à certains facteurs tels que les radiations ionisantes et les produits chimiques pourrait prédisposer au myélome [24][25].

Dans la plupart des cas, le MM est précédé par un état pré- myélomateux nommé dysglobulinémie monoclonale de signification indéterminée ou MGUS, et chez certains patients par un stade intermédiaire correspondant au myélome asymptomatique ou indolent, avec un risque de progression vers un myélome symptomatique estimé à 10% au cours des 5 premières années.

Au moment du diagnostic, 20 à 50% des patients présentent une insuffisance rénale aigüe ou chronique dont 1 à 13% nécessitent le recours à l'hémodialyse. L'atteinte rénale est multifactorielle, liée principalement à l'effet toxique direct des CLL monoclonales sécrétées par le clone plasmocytaire sur les tubules rénaux. La NCM constitue la principale cause d'insuffisance rénale chez les patients atteints de MM [26].

L'hypercalcémie, la déshydratation et l'utilisation de médicaments néphrotoxiques contribuent grandement à la survenue et l'aggravation de l'insuffisance rénale, et potentialisent l'effet toxique des CLL [27].

2. Profil Démographique

2.1. Incidence

L'Incidence du MM dans le monde varie entre 0.4 et 5 cas par 100 000 habitants, et augmente avec l'âge pouvant aller jusqu'à 7 pour 100 000 à 60 ans. [28][29].

L'Incidence du MM est élevée dans les pays développés notamment l'Amérique du nord, l'Australie, la Nouvelle-Zélande et l'Europe, et il apparaît 3 à 4 fois plus fréquent chez les afro-américains. Il semble moins fréquent en Asie avec une incidence de moins de 1 cas par 100 000 habitants [30][31].

L'évolution des pratiques diagnostiques, les changements démographiques avec le vieillissement de la population, et l'exposition à des facteurs de risque, peuvent expliquer l'augmentation d'incidence au cours des dernières décennies.

2.2. Âge et sexe

Le MM est une maladie des personnes relativement âgées, le pic de fréquence se situe dans la 6ème décennie avec une médiane d'âge de 66 ans [32], toutefois cette pathologie peut toucher l'adulte plus jeune avec une fréquence estimée à 2% chez les sujets moins de 40 ans, et seulement à 0.3% chez les patients âgés de moins de 30 ans [33].

Par rapport à la littérature, nos patients présentant un MM compliqué d'une atteinte rénale sont relativement plus jeunes. L'âge moyen a été de 58,8 ans. Le pic de fréquence dans notre série a été observé entre 60-69 ans (42%).

Nous avons noté une prédominance masculine soit 61% contre 38% chez la femme avec un sexe ratio de 1,6. Certains auteurs rapportent une fréquence encore plus élevée de l'atteinte rénale chez les hommes. Dans la série de M. Kleber et al [34] le sexe ratio H/F était respectivement de 2.7 et 3.06.

Auteurs	Pays	Âge moyen (ans)
Abdoulkarim et al [35]	Sénégal	57.4
N. Li et al [36]	Chine	58
Samir H. Almueilo et al [37]	Arabie saoudite	62.2
Notre série	Maroc (Meknès)	58.8

Tableau 10: Âge moyen chez les patients atteints de MM avec complications rénales

Auteurs	Pays	Hommes (%)	Sexe Ratio H/F
Bladé et al [38]	Espagne	42.5	0.70
N. Li et al	Chine	49	0.96
R. Khan et al [39]	USA	61	1.30
M. Kleber et al	Allemagne	73	2 .70
Notre série	Maroc (Meknès)	61	1.6

Tableau 11: Fréquence des hommes et sexe ratio H/F rapportés dans des études incluant des patients atteints de MM avec complications rénales

3. Données cliniques

3.1. Circonstances de découverte du MM

Dans notre série d'étude, l'atteinte rénale a été révélatrice du MM dans 38% des cas. Les douleurs osseuses et l'insuffisance rénale ont constitué les principales circonstances de découverte de leur maladie, avec des fréquences atteignant respectivement 47% et 38%.

Nos résultats rejoignent ceux d'une étude Malienne menée en 2018 par TIA.Weu et al [40], où les signes osseux sont prépondérants. En effet dans cette étude, les douleurs osseuses représentent 45, 3% des cas, et l'insuffisance rénale 14,3% des circonstances de découverte.

3.2. Signes extra-rénaux

3.2.1. Manifestations générales :

Un amaigrissement ou une fièvre inexplicables doivent systématiquement faire rechercher un myélome au même titre qu'une autre néoplasie [41].

D'après notre étude, L'altération de l'état général a été rapportée par 16 de nos patients soit 76% des cas et concernait souvent la population la plus âgée.

3.2.2. Manifestations osseuses

Dans notre étude les douleurs osseuses ont été présentes dans 61% des cas, ce qui rejoint la série tunisienne rapportée par N. Dammak et al [42]. Ces douleurs ont été lombaires dans 42% des cas, cervicales dans 19% des cas et costales dans 19% des cas, tandis qu'aucune fracture pathologique ni tuméfaction osseuse n'a été retrouvée.

3.2.3. Manifestations hématologiques

Dans notre série, le syndrome anémique a été présent dans 71,4% des cas, associé le plus souvent à une altération de l'état général, ce qui rejoint l'étude de Kortobi et al [43] faite à Casablanca avec une fréquence de 90%.

Un seul patient a présenté un syndrome tumoral mis en évidence par une hépatomégalie, et aucun cas de syndrome hémorragique n'a été rapporté.

3.2.4. Manifestations infectieuses

Dans la littérature, 10% des patients présentent un syndrome infectieux au moment du diagnostic, et sont particulièrement susceptibles aux infections virales, ainsi qu'aux infections à germes encapsulés [44]. Leurs causes sont multiples, liées d'une part à l'inhibition de la lymphopoïèse B normale, et d'autre part à l'immunosuppression induite par la chimiothérapie et la corticothérapie.

Les localisations les plus fréquentes sont pulmonaires et urinaires, parfois même associées à une septicémie [45]. Dans notre série, les signes infectieux ont été présents chez 14% de nos patients, et la symptomatologie a été essentiellement pulmonaire rejoignant ainsi les données de la littérature.

3.2.5. Manifestations neurologiques

Différents signes neurologiques peuvent accompagner le MM , et sont souvent en rapport avec la compression de la racine nerveuse par une tumeur plasmocytaire paravertébrale ou plus rarement par un tassement vertébral, dont le niveau de compression est le plus souvent dorsal.

Dans l'étude de Talamo et al [46], les manifestations neurologiques étaient présentes dans 12% des cas, et s'agissaient le plus souvent de compression médullaire et d'atteintes radiculaires. Dans notre série, 19% des

patients ont eu des complications neurologiques sous forme de neuropathie périphérique.

4. Données biologiques

4.1. Électrophorèse et Immunofixation des protéines sériques

l'EPS met en évidence dans 80% des cas un pic étroit correspondant le plus souvent à une protéine monoclonale (de type IgG ou IgA) migrant dans la zone des gammaglobulines. Parfois, il n'existe pas d'aspect de pic étroit à l'EPS. Cette situation correspond surtout au MM à chaînes légères où l'anomalie sérique usuelle est une hypogammaglobulinémie [47]. Dans notre série, un pic monoclonal a été retrouvé de façon variable chez 18 patients soit 85,7% des cas, avec prédominance de la migration dans la zone des gammaglobulines dans 71,4% des cas, rejoignant la série algérienne de R. Belouni et al rapportant une fréquence de 73,1%.

Auteurs	Gamma	Bêta	Alpha
R. Belouni et al	73.1%	26.5%	0.4%
N. Dammak et al	60%	27%	3%
Notre série	71,4%	14%	0%

Tableau 12: Comparaison des résultats de l'EPS dans différentes séries

L'immunofixation des protéines sériques permet d'identifier la protéine monoclonale par sa chaîne lourde et sa chaîne légère. Environ 55% des MM sont de type IgG, 25% sont de type IgA et 15% sont à chaînes légères. Les 5% restants sont constitués de variantes rares (non excrétants ou non secrétants, biclonaux, IgD, IgM, IgE).

La classe des IgG est la plus retrouvée dans notre série (42%), ce résultat est similaire à la série de M. Zyani et al [48] avec une fréquence à 60%. Par contre, la série de N. Dammak et al a montré une gammopathie monoclonale principalement à type de CLL à 48.

Dans notre étude, La répartition des patients en fonction du type de chaînes légères a montré une prédominance des CLL type Kappa chez 33% des cas, contre 28% de type Lambda. Ce résultat rejoint celui de la série de M. Zyani et al retrouvant une fréquence plus élevée de l'isotype Kappa dans 60% de cas.

4.2. Biologie de l'atteinte rénale

La protéinurie et l'insuffisance rénale sont les principales présentations de l'atteinte rénale au cours du myélome multiple. Le taux moyen de créatinine sérique est de $36,4 \pm 31,2$ mg/L . Le débit de filtration glomérulaire (DFG) médian est de 32 ml/min/1,73m². L'insuffisance rénale a été essentiellement aiguë, sa fréquence a été estimée à 61%.

L'étude de Abdoukarim et al a rapporté une clairance de la créatinine moyenne estimée à 30 ml/min/1.73m² avec une créatinine moyenne de 60,02 mg/l, ce qui est similaire à notre étude.

La protéinurie est présente chez plus de 80% des patients atteints de MM et est le plus souvent constituée de CLL monoclonales. Elle a été positive chez 90,4% de nos patients, son taux médian est de 3,2 g/24H , avec un taux maximal de 16 g/24H , et le syndrome néphrotique est objectivé chez 3 patients (14%).

Nos résultats sont comparables à ceux de S. Azaeiz et al [49] rapportant une protéinurie positive à 86,3%.

4.3. Calcémie

L'hypercalcémie est présente au moment du diagnostic chez 18 à 30% des patients atteints de myélome. Elle est considérée parmi les causes essentielles de l'insuffisance rénale au cours du MM [50].

Dans notre série, le taux moyen de la calcémie a été de 97,9 mg/L. l'hypercalcémie a été observée chez 42% de nos patients, ce pourcentage est proche de celui rapporté par N. Dammak et al à 29%.

Auteurs	Pays	Hypercalcémie
Bladé et al	Espagne	53%
N. Dammak et al	Tunisie	29%
Notre série	Maroc (Meknès)	42%

Tableau 13 : Fréquence de l'hypercalcémie dans différentes séries de la littérature

5. Données hématologiques

5.1. Hémogramme

L'anémie est l'une des principales manifestations hématologiques du MM. Elle est le plus souvent normochrome normocytaire mais une macrocytose peut être également observée. Son mécanisme est multifactoriel notamment elle peut survenir suite à l'infiltration directe de la moelle osseuse par les cellules myélomateuses, à l'inhibition de l'érythropoïèse, ou suite à un déficit en érythropoïétine observé chez les patients présentant une insuffisance rénale [51].

Dans notre série, l'anémie a été présente chez 76% des patients, Le taux moyen de l'hémoglobine est de $8,9 \pm 2,8$ g/dL , avec une valeur maximale de 5,2 g/dL . L'anémie chez nos patients est toujours normochrome normocytaire. Ces résultats sont proches de ceux de Samir H. Almueilo et al rapportant une fréquence de 70,6%, tandis que dans l'étude de M. Bouabdellah et al [52] cette fréquence n'atteignait que 34,5% avec un taux moyen d'hémoglobine de 8,7 g/dl.

La leucopénie et la thrombopénie sont plutôt présentes à la phase avancée de la maladie ou chez les patients sous chimiothérapie [141]. Dans notre étude, Le taux moyen des leucocytes est de 9121 ± 2971 e/mm³ , et l'hyperleucocytose est objectivée chez 3 patients (14%), alors que 6 patients présentent une lymphopénie (28,5%) .

La thrombopénie résulte d'une insuffisance de production médullaire. Dans notre série, le taux de plaquettes est inférieur à 150000/mm³ au moment du diagnostic dans 23% des cas.

5.2. Myélogramme

Le myélogramme est l'examen permettant l'évaluation quantitative et qualitative de la plasmocytose médullaire et représente ainsi une étape décisive de la démarche diagnostique d'un MM.

Dans notre série, Le taux moyen d'infiltration plasmocytaire est de $35,38 \pm 20,4$ % avec des extrêmes de 9 et 75% . Ces résultats rejoignent les données de la littérature.

Auteurs	<10%	10-30%	30-60%	>60%
M. Zyani et al	–	40%	30%	10%
N. Dammak et al	5%	33%	11%	27%
Notre série	4,7%	52%	23%	19%

Tableau 14: Infiltration médullaire dans différentes séries

6. Données radiologiques

Le myélome multiple se présente par une atteinte osseuse caractéristique : au cours de leur maladie, près de 80 % des patients souffriront de l'ostéolyse myélomateuse ou de ses complications parfois révélatrices [53].

Les examens d'imagerie disponibles permettent de préciser l'importance des destructions osseuses liées au MM et d'évaluer l'infiltration médullaire plasmocytaire, le pronostic, la réponse au traitement et l'activité de la maladie. Il est nécessaire de choisir le ou les examens les plus pertinents selon les différentes présentations cliniques [54][55].

Dans notre étude, Les lésions osseuses sont mises en évidence chez 14 patients (66,6%), et sont localisées le plus souvent au niveau du crâne, du rachis, du thorax et des os longs. Sept patients présentent une atteinte vertébrale diffuse associée des tassements vertébraux, tandis que l'atteinte craniale est constatée chez 7 patients sous forme de lésions lytiques à l'emporte-pièce ou de lésions lacunaires.

Une masse ostéolytique agressive est objectivée chez 2 patients. La première est identifiée sur BodyScan par une masse apico-dorsale avec lyse osseuse en regard, et la deuxième sur TEP-TDM et se présente par une masse médiastinale antéro-supérieure envahissant la paroi thoracique antérieure droite. Ces résultats rejoignent les données de la littérature.

Auteurs	Fréquences des lésions ostéolytiques (%)
N. Dammak et al	68%
Arrayhani et al [56]	71.6%
Notre série	66,6%

Tableau 15: Fréquence des lésions ostéolytiques chez les patients dans différentes séries

7. Données de la PBR

La PBR permet d'apprécier le type de lésions rénales et d'évaluer le pronostic, cependant sa réalisation n'est pas systématique chez les patients présentant un MM compliqué d'une atteinte rénale.

Dans notre série, la PBR a été réalisée chez 3 patients soit 14% avec comme indication principale la présence d'un tableau en faveur d'une atteinte glomérulaire. La première lésion observée est la tubulopathie myélomateuse de type Lambda. Le deuxième aspect est celui d'une glomérulonéphrite à dépôts monotypiques de type Randall, avec dépôt linéaire de Kappa le long des membranes basales tubulaires et glomérulaires. Le 3ème cas revient en faveur d'une amylose AL.

Ces résultats sont différents de ceux de l'étude de AZ. Salahuddin et al rapportant comme lésions : la NCM (30%), l'amylose AL (30%), une glomérulosclérose (20%), une maladie de dépôts d'Ig monoclonales (MIDD) (10%) et une néphrite interstitielle avec fibrose (10%).

Auteurs	Amylose AL	NCM	Maladie de Randall
M. Zyani et al	14.7%	70.5%	–
N. Dammak et al	8%	17%	4%
Notre série	4.7%	4.7%	4.7%

Tableau 16: Fréquences des lésions histologiques rénales dans différentes séries

8. Modalités thérapeutiques

8.1. Traitement de l'insuffisance rénale

Le traitement symptomatique au cours du MM vise à lutter contre les facteurs favorisant la précipitation tubulaire, impliqués dans la survenue de l'insuffisance rénale [57]. Il doit être débuté le plus rapidement possible et repose sur une réhydratation saline adéquate afin d'obtenir une diurèse optimale, le traitement d'une hypercalcémie et des infections ainsi que l'arrêt de tout agent néphrotoxique. L'alcalinisation des urines reste discutable puisqu'elle n'a pas prouvé son rôle dans la réversibilité de l'insuffisance rénale au cours du myélome [58]. Enfin la chimiothérapie anti myélomateuse doit être initiée après confirmation du diagnostic.

8.2. Epuration extrarénale des CLL

L'épuration rapide des CLL circulantes soit à l'aide de membranes de dialyse de très haute perméabilité, soit par échanges plasmatiques, est proposée comme modalité thérapeutique chez les patients atteints de MM compliqué d'une IRA, d'autant plus qu'il existe une forte production de CLL monoclonales.

Selon des études randomisées, les membranes de dialyse habituelles ne permettent pas une épuration suffisante des CLL. Une nouvelle génération de membrane de dialyse dite « protein-leaking » avec de larges pores a été développée. Il a été démontré que la membrane Gambro HCO1100 permet de réduire la concentration des CLL plasmatiques de 35 à 70 % en six heures.

8.3. Chimiothérapie et autogreffe

Le traitement du MM par Melphalan- Prednisone a été pendant longtemps la référence chez les sujets de plus de 65 ans avec 53 % de patients répondeurs. L'utilisation des nouveaux agents (bortézomib, thalidomide et lénalidomide) a permis d'améliorer le taux de rémission complète avant la procédure d'intensification. Actuellement, les patients âgés de moins de 65 ans bénéficient de l'autogreffe de cellules souches périphériques suivie d'une chimiothérapie, souvent précédée par un traitement d'induction.

Les nouvelles molécules induisent un taux élevé de réponses hématologiques et rénales, souvent obtenues dans des délais courts et avec un profil de tolérance satisfaisant [59]. Le choix du type de chimiothérapie tient compte du profil de toxicité et du niveau de la fonction rénale [60].

La chimiothérapie à base d'agents Alkylants, notamment l'association Melphalan-prednisone (MP), ne permet qu'une amélioration modérée de la fonction rénale, et l'ajustement des doses du Mèlphalan est nécessaire. Il est administré à une posologie standard de 0.25 mg/kg/j et est associé à une toxicité hématologique plus élevée, d'où l'utilisation du Cyclophosphamide préféré au Melphalan en situation d'IR sévère.

Les schémas thérapeutiques avec forte dose de Dexaméthasone donnent une meilleure réponse rénale comparés aux schémas à base d'agents alkylants

avec une dose standard de corticoïdes. L'utilisation de la Dexaméthasone à forte dose permet une réduction rapide de la concentration des CL grâce à son action pro-apoptotique sur les plasmocytes, et son action anti-inflammatoire sur les lésions tubulo-interstitielles observées au cours de la NCM [61].

L'utilisation des nouveaux agents thérapeutiques notamment les immunomodulateurs (Thalidomide et Lénalidomide) et les inhibiteurs du protéasome (Bortézomib) a significativement modifié le traitement initial chez les patients présentant un myélome avec IR [62]. Il a été démontré que l'association de ces nouvelles molécules à la dexaméthasone entraînait une récupération rénale chez la plupart des patients. Les schémas thérapeutiques à base de Bortézomib sont actuellement considérés comme les traitements de choix.

Le Bortézomib peut être utilisé sans adaptation posologique chez l'insuffisant rénal, y compris celui nécessitant l'hémodialyse, avec un profil d'efficacité et de tolérance similaire à celui des sujets à fonction rénale normale.

Par ailleurs, ce traitement s'accompagne d'une réponse hématologique rapide, nécessaire dans la prise en charge de la néphropathie myélomateuse [63].

Le Thalidomide n'est pas excrété par le rein et ne nécessite pas de modification de sa posologie.

Son analogue, le Lénalidomide éliminé essentiellement par voie rénale et dont la toxicité hématologique est liée à la fonction rénale, nécessite une adaptation posologique chez les patients présentant une IR.

L'immunothérapie est une approche récente dans le traitement du MM,

visant à stimuler l'immunité antitumorale du patient afin de lutter contre les plasmocytes malins. L'emploi du Daratumumab dirigé contre le CD38 a montré les résultats les plus prometteurs. Celui-ci est administré à la dose optimale de 16 mg/kg en perfusion IV. Le débit de perfusion doit être augmenté progressivement par paliers au cours de l'administration, réparti en deux fois sur deux journées consécutives (8 mg/kg chaque jour).

Traitements récents du MM au cours de l'IR		Adaptation posologique en cas d'IR
Dérivés de la Thalidomide	Thalidomide	Aucune (100–400 mg / j PO) (surveillance de la kaliémie)
	Lénalidomide (Revlimid)	Dose standard: 25 mg / j PO DFG 30–50 ml / min : 10–15 mg / j PO DFG 15–30 ml / min : 10–15 mg 1 j / 2 PO DFG < 15 ml / min ou dialyse : 5 mg / j PO
	Pomalidomide (Imnovid, Pomalyst)	Dose standard: 4 mg / j PO Dialyse: Réduction de 25%, soit 3 mg / j PO Dose après dialyse
Inibiteurs du protéasome	Bortézomib (Velcade)	Aucune (1,3 mg / m ²) SC ou IV Dose après dialyse Pas de dialyse dans les prochaines 24 h
	Carfilzomib (Kyprolis)	Aucune (20–27 mg / m ²) IV Dose après dialyse Pas de dialyse dans les prochaines 24 h
	Ixazomib	Dose standard: 4 mg PO DFG < 30 ml / min et dialyse: 3 mg Pas d'épuration durant la dialyse
Interférence protéine de surface	Elotuzumab (anti-SLAMF7; Empliciti)	Aucune
	Daratumumab (anti-CD38; Darzalex)	Aucune

Tableau 17 : Doses des principaux agents thérapeutiques utilisés au cours de MM adaptés en cas d'IR

Dans notre série, les trois principaux protocoles utilisés dans notre série à la phase d'induction sont :

Le protocole VRD (Bortézomib, Lénalidomide, Dexaméthasone) chez 10 patients (47%).

Le protocole VCD (Bortézomib, Thalidomide, Dexaméthasone) chez 6 patients (28,5%).

Le protocole VCD (Bortézomib, Cyclophosphamide, Dexaméthasone) chez 2 patients (9,8%).

Par ailleurs, certains auteurs rapportent une amélioration de la fonction rénale $\geq 25\%$ après autogreffe chez le tiers des patients, et une survie médiane à 5 ans de presque 35% [64]. Dans notre série, 9 patients ont bénéficié d'une autogreffe de la moelle osseuse, soit 42% des cas.

9. Profil évolutif et pronostic

En ce qui concerne le pronostic rénal, une amélioration significative de la fonction rénale est observée dans 50 % des cas environ, et elle peut être retardée de plusieurs mois. Elle dépend essentiellement de l'obtention d'une réponse hématologique avec le traitement, et de la sévérité de l'atteinte rénale initiale.

Dans notre série, le taux moyen de la créatinine sérique à l'admission est de $58,3 \pm 45,4$ mg/L , et de $59,7 \pm 49,8$ mg/L au sixième mois du traitement initié, avec un taux moyen de DFG de 40 ± 24 ml/min/1,73m² à l'admission, puis de 37 ± 21 ml/min/1,73m² à M6.

Dans les anciennes séries rapportées par la littérature, l'amélioration de la fonction rénale après chimiothérapie conventionnelle était obtenue dans 20.5 à 55% des cas.

10. Facteurs prédictifs d'une mauvaise évolution rénale

Dans notre série, les facteurs prédictifs d'une mauvaise réponse rénale retrouvés sont l'âge, le sexe masculin, la déshydratation et l'hypercalcémie. Ces résultats sont différents de la série réalisée par S. Azaiez et Al, où ces facteurs étaient plutôt liées à la protéinurie ($p=0,04$), et à l'absence du type IgG Kappa ($p=0,02$).

Par ailleurs, dans l'étude menée par L. Kortobi et Al incluant 42 cas de MM avec atteinte rénale, les facteurs de mauvaise réponse rénale étaient : le sexe masculin ($p:0,01$), l'oligoanurie ($p:0,001$), l'anémie ($p:0,04$) et le syndrome hémorragique ($p: 0,00045$). L'étude de O. Abdoukarim et AL a été faite sur un plus grand nombre de patients atteints de myélome compliqué d'IR dans 53,6% des cas. La sévérité de l'insuffisance rénale était corrélée au sexe masculin ($p = 0,026$), à la déshydratation ($p = 0,025$), et aux douleurs osseuses ($p = 0,017$).

CONCLUSION

Les GM, en particulier le MM sont souvent compliquées d'atteinte rénale. En effet, 20 à 50% des patients atteints de myélome présentent une insuffisance rénale, dans la plupart des cas secondaire à une NCM qui reflète le plus souvent une forte masse tumorale et une production massive de CLL monoclonales toxiques pour les tubules rénaux. Il est important de souligner que l'insuffisance rénale aggrave le pronostic du myélome, et augmente la morbi-mortalité.

La prise en charge thérapeutique et le pronostic du MM se sont considérablement améliorés avec l'avènement des nouveaux agents thérapeutiques notamment le Bortézomib, le Léthalidomide et le Lénalidomide, ainsi que la pratique courante de l'autogreffe des cellules souches hématopoïétiques, mais la plupart des études qui ont apprécié ces progrès thérapeutiques ont exclu les patients présentant une insuffisance rénale sévère ou même simplement avérée. Ainsi, La prise en charge du MM compliqué d'une atteinte rénale reste mal codifiée.

Cependant, les nouveaux agents thérapeutiques ont prouvé une grande efficacité dans l'amélioration de la réponse rénale, comme décrit dans la majorité des études menées chez des patients présentant un MM compliqué d'une insuffisance rénale et traités par ces molécules, et deviennent ainsi les agents thérapeutiques de premier choix chez ces patients.

Tout ceci souligne l'intérêt d'un diagnostic précoce avant l'installation de l'IR organique ou l'aggravation de celle-ci, permettant un traitement adapté et instauré dans le cadre d'une prise en charge multidisciplinaire.

ANNEXES

Fiche d'exploitation

⊗ Identité du patient

- Nom: Prénom :
- Service : Sexe : F H Age : • Origine :
- Profession :

⊗ Renseignements cliniques

1. *Motif de consultation* :

2. *Antécédents* :

Personnels :

♣ Médicaux

- Diabète : Non Oui • Hypertension artérielle : Non Oui • Maladie rénale chronique : Non Oui Type :
- Pathologie néoplasique : Non Oui Type :
- Pathologie infectieuse : Non Oui Type :
- Pathologie auto-immune : Non Oui Type :
- Pathologie hépatique : Non Oui • Autres :

♣ Uronéphrologiques :

♣ Habitudes toxiques :

- Tabagisme : Non Oui • Alcoolisme : Non Oui • Prise médicamenteuse : Non Oui Type :
- Prise de plantes médicinales : Non Oui
- Expositions professionnelles : • Pesticides : Non Oui • Radiations ionisantes : Non Oui

♣ Antécédents chirurgicaux :

- EPS : Protidémie : Albuminémie : Pic monoclonal : Non Oui Zone de migration : Taux :
- IMFP: IgG IgA IgM IgE IgD Chaîne légère : lambda kappa
- Dosage pondéral : IgG : IgA : IgM : IgE : IgD : Chaîne Légère : lambda : Kappa :
- Fonction rénale : Créatinine : Urée : DFG : IR : Non Oui
- Protéinurie de 24h :
- EPU : Pic monoclonal : Non Oui Zone de migration : Taux :
- IFPU : IgG IgA IgM IgE IgD Chaîne légère : lambda kappa
- Bilan inflammatoire : CRP : VS :
- Ionogramme : Ca²⁺+c : Ph: Acu : Autres :
- Fonction hépatique : ASAT/ALAT : GGT : PAL : BT : BD : BI :
- Béta 2 micro globuline : LDH :
- Autres :

2. Bilan hématologique

- Hémogramme : Hb : VGM : CCMH : GB : PNN : Ly : Mono : Pq :
- Frottis sanguin : Plasmocytose sanguine : Non Oui Hématies en rouleau : Non Oui Autres :

.....

- Myélogramme : Richesse MO : Mégacaryocytes : Plasmocytose :

3. Bilan anatomopathologique :

- BOM : Richesse MO: Plasmocytose :

Autres :

- Biopsie d'un processus tumoral : Plasmocytome : Non Oui

Autre :

- BGSA : Dépôts amyloïdes périvasculaires : Non Oui

Autre :

- PBR : Type de lésion : NCM Amylose AL MIDD

Autre:

4. Bilan radiologique :

- RX du crâne : Normale : Oui Non

Type de lésion :

- RX du thorax : Normale : Oui Non Type de lésion :

- RX du rachis : Normale : Oui Non

Type de lésion :

- RX du bassin : Normale : Oui Non

Type de lésion :

- RX des membres : Normale : Oui Non

Type de lésion :

- TDM : Faite : Non Oui : Normale : Oui Non : Type de lésion :

- IRM : Faite : Non Oui : Normale : Oui Non : Type de lésion :

⊗ Renseignements étiologiques :

- MGUS
- Gammopathie monoclonale maligne: Type : Myélome multiple
 Maladie de Waldenstroëm LLC Autre:
.....
- Amylose AL
- Autre :.....

⊗ Pronostic :

Myélome multiple :

- Classification de Durie : Stade 1: Stade A Stade B Stade 2: Stade A Stade B Stade 3: Stade A Stade B
- ISS : Stade 1 Stade 2 Stade 3

⊗ Traitement :

- Traitement symptomatique : Réhydratation Alcalisation des urines
 Antalgiques Autre :

- Hémodialyse : Non Oui

Nombre de séances :

- Protocole chimiothérapie :

Doses :

- Autogreffe de moelle : Non Oui

⊗ Suivi :

- Rénal : Créatinine : DFG :

Protéinurie de 24h : EPU :

IFPU : Admission/m3/m6 ?

• Hématologique : Hémogramme :

EPS :

IEPS.....

Myélogramme :

BOM :.....

⊗ Evolution :

• Réponse rénale après chimiothérapie : MM Complète Partielle
 Mineure EER ?

• Réponse hématologique après chimiothérapie : MM RC RCs TBRP RP
 MS MP

- Complications :

• Patient(e) décédé(e): Cause du décès:
.....

• Patient(e) perdu(e) de vue :

RESUMES

Résumé

La gammopathie monoclonale la plus fréquemment associée à une atteinte rénale est représentée par le myélome multiple. L'insuffisance rénale est un facteur évolutif majeur au cours de cette maladie dont elle aggrave souvent le pronostic.

Nous avons mené notre étude rétrospective étalée sur une période de 24 mois allant de Janvier 2023 à Décembre 2024, colligée aux services de Néphrologie et d'Hématologie de l'Hôpital Militaire Moulay Ismail de Meknès. Notre principal objectif consiste à décrire le profil épidémiologique, clinique, biologique, histologique, thérapeutique et évolutif des gammopathies monoclonales avec atteinte rénale, ainsi que d'étudier les différents facteurs prédictifs de mauvaise réponse rénale.

Nous avons recensé au cours de notre étude 21 cas de gammopathies monoclonales avec atteinte rénale. L'âge moyen de nos patients a été de $58,8 \pm 11,2$ ans, et nous avons noté une prédominance masculine (61,9%) avec un sexe ratio H/F de 1,6. L'atteinte rénale est révélatrice de la maladie dans 38% des cas, et concomitante chez 38% des patients. Les douleurs osseuses et l'insuffisance rénale constituent les principales circonstances de découverte avec des fréquences atteignant respectivement 47% et 38%. Le tableau clinique rénal est dominé par une protéinurie et un syndrome œdémateux respectivement dans 76% et 19% des cas. La calcémie moyenne est de $97,9 \pm 19,3$, et l'hypercalcémie est objectivée chez 10 patients (47,6%). Le taux moyen de la créatinine sérique dans notre série est de $36,4 \pm 31,2$ mg/l et des protéines sériques de $74,09 \pm 20,94$ g/l.

À l'électrophorèse des protéines sériques, la présence d'un pic

monoclonal est notée chez 85,4% des patients, et une hypogammaglobulinémie dans 9,5 % des cas. L'immunofixation sérique montre que l'immunoglobuline monoclonale est complète chez 11 patients (52%) et représentée essentiellement par l'IgG chez 9 patients (42%) , tandis que les chaînes légères sont retrouvées chez 13 patients (61%). La radiologie montre des localisations osseuses dans 66,6% des patients. Par ailleurs, nos patients sont classés selon la classification ISS, majoritairement stade II.

La biopsie rénale est pratiquée dans 14% des cas, montrant une tubulopathie myélomateuse, une glomérulonéphrite à dépôts monotypiques de type Randall et une amylose AL. Sur le plan thérapeutique, le recours à une épuration extrarénale a été nécessaire chez 28% des patients. Un traitement par chimiothérapie a été initié chez 85,7% des patients, le protocole à base de Lénalidomide, Bortézomib et Dexaméthasone a été le plus administré (47%). Au terme du traitement d'induction, une bonne réponse rénale est obtenue chez 38% des patients. Sur le plan hématologique, une très bonne réponse partielle est obtenue chez 8 patients, tandis qu'une progression de la maladie est objectivée dans 19% des cas. Deux patients présentent une rémission partielle et deux autres une maladie stable. Les principales complications décelées sont d'origine infectieuse, et deux patients ont présenté un choc septique compliqué de décès. Les principaux facteurs de mauvais pronostic rénal retrouvés sont l'âge, le sexe masculin, la déshydratation et l'hypercalcémie.

Les nouveaux agents thérapeutiques ont prouvé une grande efficacité dans l'amélioration de la réponse rénale, comme décrit dans la majorité des études menées chez des patients présentant un MM compliqué d'une

insuffisance rénale. Tout ceci souligne l'intérêt d'un diagnostic précoce permettant un traitement adapté et instauré dans le cadre d'une prise en charge multidisciplinaire.

Abstract

The monoclonal gammopathy most frequently associated with renal involvement is multiple myeloma. Renal failure is a major progressive factor in this disease and often worsens the prognosis.

We conducted a retrospective study over a 24-month period from January 2023 to December 2024, in the Nephrology and Hematology Departments of the Moulay Ismail Military Hospital in Meknes. Our main objective is to describe the epidemiological, clinical, biological, histological, therapeutic and evolutionary profile of monoclonal gammopathies with renal involvement, and to study the various factors predictive of poor renal response.

In our study, we identified 21 cases of monoclonal gammopathies with renal involvement. The mean age of our patients was 58.8 ± 11.2 years, and we noted a male predominance (61.9%) with a M/F sex ratio of 1.6. Renal involvement was indicative of the disease in 38% of cases, and concomitant in 38% of patients. Bone pain and renal failure were the main circumstances of discovery, with frequencies of 47% and 38% respectively.

The clinical renal picture was dominated by proteinuria and edematous syndrome in 76% and 19% of cases respectively. Mean serum calcium was 97.9 ± 19.3 , and hypercalcemia was observed in 10 patients (47.6%). The mean serum creatinine level in our series was 36.4 ± 31.2 mg/l, and serum protein 74.09 ± 20.94 g/l.

On serum protein electrophoresis, the presence of a monoclonal peak was noted in 85.4% of patients, and hypogammaglobulinemia in 9.5%. Serum immunofixation showed that monoclonal immunoglobulin was complete in 11

patients (52%) and represented mainly by IgG in 9 patients (42%), while light chains were found in 13 patients (61%). Radiology showed bone localization in 66.6% of patients. Our patients are classified according to the ISS classification, mostly stage II.

Renal biopsy was performed in 14% of cases, showing myelomatous tubulopathy, glomerulonephritis with monotypic Randall-type deposits and AL amyloidosis. In terms of treatment, extrarenal purification was required in 28% of patients. Chemotherapy was initiated in 85.7% of patients, with lenalidomide, bortezomib and dexamethasone being the most commonly administered regimen (47%). At the end of induction treatment, a good renal response was achieved in 38% of patients. In terms of hematology, a very good partial response was achieved in 8 patients, while disease progression was observed in 19%. Two patients showed partial remission, while two others had stable disease. The main complications were infectious in origin, and two patients developed septic shock complicated by death. Age, male gender, dehydration and hypercalcemia were the main factors associated with poor renal prognosis.

New therapeutic agents have proved highly effective in improving renal response, as described in the majority of studies carried out in patients with MM complicated by renal failure. All this underlines the importance of early diagnosis, enabling appropriate treatment to be instituted as part of a multidisciplinary approach.

ملخص

الاعتلال الجائمي أحادي النسيلة الأكثر ارتباطاً بالإصابة الكلوية هو الورم النقوي المتعدد. ويُعد الفشل الكلوي عاملاً رئيسياً في تفاقم هذا المرض، وغالباً ما يؤدي إلى تفاقم التشخيص.

أجرينا دراسة بأثر رجعي على مدى 24 شهراً، من يناير 2023 إلى ديسمبر 2024، في قسم أمراض الكلى وأمراض الدم في المستشفى العسكري مولاي إسماعيل بمكناس. يتمثل هدفنا الرئيسي في وصف الملامح الوبائية والسريرية والبيولوجية والنسجية والعلاجية والتطورية لاعتلالات الغاموباتيات أحادية النسيلة المصحوبة بإصابة الكلى، ودراسة العوامل المختلفة التي تنبئ بضعف الاستجابة الكلوية.

في دراستنا، حددنا 21 حالة من حالات الاعتلال الجائمي أحادي النسيلة المصحوب بإصابة كلوية. كان متوسط أعمار مرضانا 58.8 ± 11.2 سنة، وكان معظمهم من الذكور (61.9%) بنسبة ذكور/إناث 1.6. كانت إصابة الكلى هي السمة المميزة للمرض في 38% من الحالات، وكانت مصاحبة للمرض في 38% من المرضى. كان ألم العظام والفشل الكلوي هما السببان الرئيسيان لاكتشاف المرض، حيث بلغت نسبة التكرار 47% و38% على التوالي. سيطرت على الصورة السريرية الكلوية السريرية البيلة البروتينية والمتلازمة الوذمية في 76% و19% من الحالات على التوالي. كان متوسط مستوى الكالسيوم في المصل 19.3 ± 97.9 ، ولوحظ فرط كالسيوم الدم في 10 مرضى (47.6%). كان متوسط مستوى الكرياتينين في مصل الدم في سلسلتنا 31.2 ± 36.4 مجم/لتر، وبروتين المصل 20.94 ± 74.09 جم/لتر.

في الرحلان الكهربائي للبروتين في المصل، لوحظ وجود ذروة أحادية النسيلة في 85.4% من المرضى، ونقص الغلوبولين المناعي في 9.5% من الحالات. وأظهر التثبيت المناعي في المصل أن الغلوبولين المناعي أحادي النسيلة كان كاملاً في 11 مريضاً (52%) وتمثلت بشكل رئيسي في الغلوبولين المناعي IgG في 9 مرضى (42%)، بينما وُجدت السلاسل الخفيفة في 13 مريضاً (61%). أظهرت الأشعة إصابة العظام لدى 66.6% من المرضى..

أُجريت خزعة كلوية في 14% من الحالات، وأظهرت اعتلال الأنابيب النخاعي، والتهاب كبيبات الكلى مع ترسبات أحادية النمط من نوع راندال والداء النشواني الذكري. فيما يتعلق بالعلاج، كان من الضروري إجراء تنقية خارج الكلية في 28% من المرضى. تم البدء في العلاج الكيميائي في 85.7% من المرضى، حيث كان اللينايدوميدي والبورتيزوميدي والديكساميثازون أكثر الأنظمة شيوعاً (47%).

في نهاية العلاج التحريضي، تم الحصول على استجابة كلوية جيدة في 38% من المرضى. من ناحية أمراض الدم، تحققت استجابة جزئية جيدة جداً لدى 8 مرضى، بينما لوحظ تطور المرض في 19% من الحالات. حصل مريضان على استجابة جزئية ومريضان آخران كان المرض مستقرًا لديهما. المضاعفات الرئيسية التي تم تحديدها كانت معدية في الأصل، وأصيب مريضان بصدمة إنتانية تعقدت بالوفاة. كانت العوامل الرئيسية التي أدت إلى سوء التشخيص الكلوي هي العمر والجنس الذكوري والجفاف وفرط كالسيوم الدم. وقد أظهرت العوامل العلاجية الجديدة فعالية كبيرة في تحسين الاستجابة الكلوية، كما هو موضح في غالبية الدراسات التي أجريت بسبب الفشل الكلوي. كل هذا يؤكد أهمية التشخيص المبكر، مما يتيح بدء العلاج المناسب كجزء من نهج متعدد التخصصات.

BIBLIOGRAPHIE

1. Glavey SV, Leung N Monoclonal gammopathy: The good, the bad and the ugly. *Blood Rev* may 2016, vol 30, No 3, pages: 223–231.
2. Robert A. Kyle, Jesus F. San–Miguel, Maria–Victoria Mateos, S. Vincent Rajkumar Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance and Smoldering Multiple Myeloma. *Hematology/Oncology Clinics of North America*, volume 28, issue 5, 2014 Pages: 775–790.
3. Giampaolo Merlini, Marvin J. Stone Dangerous small B–cell clones. *Blood journal*, October 2006, volume 108, number 8: 2520–2530.
4. Robert A. Kyle, S. Vincent Rajkumar Epidemiology of the plasma–cell disorders. *Best Practice and Research Clinical Haematology* December 2007, Vol 20, No 4, pages:637–664.
5. Xavier Leleu, Aldo M. Roccaro, Anne–Sophie Moreau et al Waldenstrom Macroglobulinemia. *Cancer Letters* October 2008, Vol 270, No 1, pages: 95–107
6. Stergios Kapoulas, Vasileios Raptis, Maria Papaioanou New aspects on the pathogenesis of renal disorders related to monoclonal gammopathies. *Néphrologie et thérapeutique* Volume 11, Issue 3, juin 2015 pages 135–143.
7. Pierre Ronco, Franc Bridoux, Pierre Aucouturier Monoclonal Gammopathies: Multiple Myeloma, Amyloidosis, and related Disorders. Chapter 60.
8. Guiampaolo Merlini, Claudio Pozzi Mechanisms of Renal Damage in Plasma Cell Dyscrasias: An Overview Herrera GA: *The Kidney in*

- Plasma Cell Dyscrasias. Contributions to Nephrology. Basel, Karger, 2007, vol 153, pages 66–86.
9. Guillermo A. Herrera, Paul W. Sanders Paraproteinemic Renal Diseases that Involve the Tubulo–Interstitialium Herrera GA: The Kidney in Plasma Cell Dyscrasias. Contributions to Nephrology. Basel, Karger, 2007, vol 153, pages 105–115.
 10. Viviane Gnemmi, Xavier Leleu et al Cast Nephropathy and Light–Chain Deposition Disease in Waldenström Macroglobulinemia American Journal of Kidney Diseases 2012, vol 60, No 3, pages: 487–491.
 11. Guray Saydam, Fahri Sahin, Hatice Demet Kiper Renal Disease in Multiple Myeloma. Book: Multiple Myeloma – An Overview, Chapter 12. Published: January 20, 2012
 12. Sanjeev Sethi, Fernando C. Fervenza, S. Vincent Rajkumar Spectrum of manifestations of monoclonal gammopathy–associated renal lesions Current Opinion in Nephrology and Hypertension journal 2016, 25: 127–13
 13. Shveta S. Motwani, Leal Herlitz, Divya Monga, Kenar D. Jhaveri, Albert Q. Lam Glomerular Diseases Associated with paraproteinemias Clinical journal of the American society of nephrology 2016, vol 11: 2260–2272.
 14. Paul W. Sanders Mechanisms of Light Chain Injury along the Tubular Nephron Clinical Journal of the American society of nephrology 2012, vol 23: 1777–1781

15. Mariana Ciocchini, Jorge Arbelbide, Carlos G. Musso Monoclonal gammopathy of renal significance (MGRS): the characteristics and significance of a new meta-entity. *International Urology and Nephrology*, April 19, 2017.
16. A. Jaccard, E. Desport, D. Mohty, F. Bridoux Amylose AL. *La revue de médecine interne* février 2015, vol 36, No 2, pages : 89–97.
17. Mohamad Zaidan, Florent Plasse, Marion Rabant et al Atteinte rénale au cours des cryoglobulinémies de type 1 *Néphrologie et thérapeutique*, Volume 12, supplément 1, Avril 2016, pages S71–S81
18. Camille Cohen, Vincent Javaugue, Florent Joly et al Maladie de dépôts d'immunoglobulines monoclonales de type Randall : du diagnostic au traitement. *Néphrologie et thérapeutique*, volume 12, issue 3, juin 2016, pages 131–139.
19. Guy Touchard, Frank Bridoux, Jean-Michel Goujon Glomérulopathies à dépôts organisés d'immunoglobulines. *Néphrologie et thérapeutique* février 2016, vol 12, No 1, pages : 57–65.
20. Ladan Zand, Andrea Kattah, Fernando C. Fervenza et al C3 Glomerulonephritis Associated with Monoclonal Gammopathy: A Case Series *American Journal of Kidney Diseases* 2013.
21. Colin A. Hutchison, Vecihi Batuman, Judith Behrens, Frank Bridoux et al The pathogenesis and diagnosis of acute kidney injury in multiple myeloma. *Natural Reviews Nephrology* november 2011, vol 8, No 1, pages: 43–51
22. A. K. Palumbo A Multiple Myeloma. *New Engl J Med* 2011;3641046–60

23. G. Defossez, S. Guyader-Peyrou Estimations nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018. Étude à partir des registres des cancers du réseau Francim, Saint Maurice Santé publique Fr. 2018, 2019
24. HT. Lynch, K. Ferrara, B. Barlogie and Al Familial myeloma. New Engl. Journal of Medecine 2008; 359152-7.
25. S. Manier, KZ. Salem, J. Park, DA. Landau and Al Genomic complexity of multiple myeloma and its clinical implications. National Revue Clin. Oncology 2017; 14100-13
26. Guray Saydam, Fahri Sahin, Hatice Demet Kiper Renal Disease in Multiple Myeloma. Book: Multiple Myeloma - An Overview, published Jan 2012, Chapter 12.
27. F. Fervenza, S. Sanjeev , V. Rajkumar Spectrum of manifestations of monoclonal gammopathy-associated renal lesions. Current Opinion of Nephrology and Hypertension Journal, 2016, 25, p 127-13.
28. J. Ferlay, I. Soerjomataram I, R. Dikshit, S. E. and Al Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. Int. J. Cancer March 2015, vol 138, No 5, E 359-386.
29. J. H. L. Junshik Hong Recent advances in multiple myeloma : a Korean perspective. Korean J. Intern. Med. Sept. 2016, vol 31, No 5, pages 820-834.
30. D. Hurez Epidémiologie des gammopathies monoclonales: Gammopathies monoclonales. Rev. Prat.,1993, vol. 43, no 3, p. 271-274.

31. J. A. Snowden, S. H. Ahmedzai, J. Ashcroft, T. L. and Al Guidelines for supportive care in multiple myeloma. *Br. J. Haematol*, 2011, vol. 154, no 1, p. 76–103.
32. Rota S, Mougnot B, B. B. and Al Multiple myeloma and severe renal failure: a clinicopathologic study of outcome and prognosis in 34 patients. *Med. J. March* 1987, vol 66, No 2, pages 126–137.
33. Bouterfas et Al Atteintes rénales au cours du myélome multiple : résultat d'une étude monocentrique au CHU de Sidi Bel Abbés. *Néphrologie thérapeutique* Sept. 2014, vol 10, No 5, page 349.
34. R. W. M. Kleber, G. Ihorst, J. Udi, B. Koch and Al Prognostic risk factor evaluation in patients with relapsed or refractory multiple myeloma receiving lenalidomide treatment: analysis of renal function by eGFR and of additional comorbidities by comorbidity appraisal C. Lin. *Lymphoma Myeloma Leuk.* 2012, vol. 12, no 1, p. 38–48.
35. D. Abdoukarim Omar, S. Fall, A.T. Lemrabott, M.M. Cissé, N. K. et Al Atteintes rénales au cours du myélome multiple en contexte subsaharien : profils épidémiologique, diagnostique, pronostique et évolutif *J. Néphro, Serv. néphrologie d'hématologie, Univ. Cheikh–Anta–Diop, Sénégal* 2017, PM. N82.
36. N. Li, Y. Lv, H. Zeng, F. He, Y. Yao, and Al Renal impairment in multiple myeloma: Presenting features in different departments. *J. Huazhong Univ. Sci. Technol. Med. Sci.*, 2012, vol. 32, p. 65–68.
37. S. H. Almueilo and Al Renal Failure in Patients with Multiple Myeloma. *Saudi J. Kidney Dis. Transplant.* 2015, Vol 26, No 3, pages 482–488.

38. Joan Bladé, Patricia Fernandez–Llama, F. B. et Al Renal Failure in Multiple Myelome presenting features and predictors of outcome in 94 patients from a single institution. Archives of Internal Medicine Journal 2000, vol 158, No 17, 1889–1893.
39. R. Khan, S. Apewokin, M. Graziutti, S. Yaccoby, J. E. and Al Renal insufficiency retains adverse prognostic implications despite renal function improvement following Total Therapy for newly diagnosed multiple myeloma. Leuk. vol. 29, no 5, p. 1195–1201.
40. TIA Weu, Guei Monlet, Sawadogo Amidou, C. P. A. et Al MANIFESTATIONS RENALES DES GAMMAPATHIES MONOCLONALES AU CHU DE YOPOUGON DE 2000 A 2016 : ETUDE RETROSPECTIVE D'UNE SERIE DE 42 CAS. MALI Med. 2018 TOME XXXIII N°1, p 6–9.
41. X. Le Loet Myélome multiple. Physiopathologie, diagnostic, évolution et pronostic, principes du traitement. Rev. Prat. 1989, vol. 39, no 15, p. 1353–1358.
42. N.Dammak, Y.Chaabouni, I.Agrebi, M.Kharrat, K. K. et Al Atteintes rénales associées aux gammopathies monoclonales. J.Nephro sept 2018, Lab. d'anatomopathologie, CHU Habib Bourguiba, Sfax, Tunisie,226.
43. L. Kortobi, H. Belymam, N. Mtioui, S. El Khayat, M. Zamd, G. M. et Al L'expression rénale au cours du myélome multiple : expérience d'un centre. J. Néphro. Serv. néphrologie, CHU Ibn Rochd, Casablanca 2018, PN 146.
44. M. Offidani, L. Corvatta, C. Polloni, S. Gentili, A. B. and Al Infectious complications in patients with multiple myeloma treated with new

- drug combinations containing thalidomide Leuk. Leuk. Lymphoma, May 2011 vol. 52, no 5, p. 776–785.
45. Archives of Internal Medicine Journal 2000, vol 158, No 17, 1889–1893.
46. G.Talamo, U. Farooq, M. Z. and Al Beyond the CRAB Symptoms: A Study of Presenting Clinical Manifestations of Multiple Myeloma. Clin. Lymphoma, Myeloma Leuk. 2010, vol 10, No 6, pages 464–468.
47. Z. O. S Filali Mouhim Myélome multiple des os: analyse épidémiologique et biochimique d'une cohort de 144 cas. Univ. médicale virtuelle Francoph. Thèse Pharm. 2011, n°52, p 66.
48. M. Zyani et Al MYELOME MULTIPLE EXPERIENCE DU SERVICE MEDECINE INTERNE HMA. Hop. Mil. AVICENNE, MARRAKECH 2017, thèse n° 83.
49. S. Azaiez, S. Barbouch, R. Aoudia, H. Kaaroud, F. B. H. et Al Atteintes glomérulaires au cours du myélome multiple : facteurs prédictifs et étude de survie. J. nephro 2018, hôpital Charles–Nicolle, Lab. Pathol. rénale, Tunis, Tunisie, 234
50. B. S. Chkir, Ezzeddine M et Al Le myélome multiple : à propos de 25 cas. Ann. gérontologie 2010, vol 3, pages 41–44.
51. L. R. Joan Bladé Renal, hematologic and infectious complications in multiple myeloma. Best Pract. Res. Clin. Haematol. 2005, vol 18, No 4, p 635–652.
52. M. Bouabdellah et Al Gammopathies monoclonales avec atteinte rénale : De la physiopathologie au diagnostic. CHU Ibn Sina–Rabat 2017, Lab. Cent. Biochim. thèse Pharm. N° 76.

53. RA. Kyle, MA. Gertz, TE. Witzig and Al Review of 1027 patients with newly diagnosed multiple myeloma. Mayo Clin Proc 2003; 78 p 21–33.
54. R. Kyle, M. Dimopoulos and Al Consensus recommendations for standard investigative workup: report of the International myeloma workshop Consens. panel 3. Blood 2011 ;117 4701–5.
55. M. Arrayhani et Al Atteintes Rénales au cours du Myélome Multiple (à propos de 95 cas) Univ. SIDI MOHAMMED FMP FES 2016, thèse n° 140.
56. H. L. MA Dimopoulos, E Kastritis, L Rosinol, J Blade and Al Pathogenesis and treatment of renal failure in multiple myeloma. Leuk. August 2008, vol 22, No 8, pages 1485–1493.
57. A. K. O. Decaux Update in multiple myeloma: International response criteria and renal complications La Rev. médecine interne, 2009, n°30, p 1080–1083.
58. Vignon M, Javaugue V, Alexander MP, El-Karoui K, Karras A, Roos-Weil D et Al Current anti-myeloma therapies in renal manifestations of monoclonal light chain associated Fanconi syndrome: a retrospective series of 49 patients. Leukemia 2017;31:123–9.,” Leuk. 2017;31123–9.
59. C. M. Femand JP, Bridoux F, Kyle RA, Kastritis E, Weiss BM and Al treat monoclonal gammopathy of renal significance (MGRS). Blood 2013; 122: 3583–90.
60. Efsthios Kastritis, Athanasios Anagnostopoulos, M. Rousseau and Al Reversibility of renal failure in newly diagnosed multiple myeloma

patients treated with high dose dexamethasone containing regimens and the impact of novel agents. *Haematol.* 2007, vol 92, No 4, p 546–549.

61. S. K. S. Vincent Rajkumar Multiple Myeloma: Diagnosis and Treatment. *Mayo Clin. Proc. J.* 2016, vol 91, No 1, pages 101–113.
62. F. B. V. Javaugue , I. Bouteau, C. Sirac, J.-P. Fermand, G. Touchard et Al Classification and therapeutic management of monoclonal gammopathies of renal significance. *La Revue médecine interne* 2017, p 8.
63. Gaurav C. Parikh, Ali Imran Amjad, R. Saliba and Al Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation May Reverse Renal Failure in Patients with Multiple Myeloma. *Biol. Blood Marrow Transplant.* July 2009, vol 15, No 7, p 812–816.