

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية

République Algérienne Démocratique et Populaire

وزارة التعليم العالي والبحث العلمي

Ministère de l'enseignement supérieur et de la recherche scientifique



Université des Frères Mentouri Constantine
Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie
Département de Biologie Animale

جامعة الاخوة منتوري قسنطينة
كلية علوم الطبيعة و الحياة
قسم بيولوجيا الحيوان

Mémoire présenté en vue de l'obtention du diplôme de Master

Domaine : Sciences de la Nature et de la Vie

Filière : Sciences Biologiques

Spécialité : *Génétique*

N° d'ordre :

N° de série :

Intitulé :

Intérêt des analyses biologiques dans le diagnostic et le suivi du myélome multiple

Présenté et soutenu par : BOUCHARÉF Chaima

Le 17/07/2019

ROUINI Soundouss

Jury d'évaluation :

Président : Mme–GHERZOULI Razika - MC-A-UFM Constantine 1.

Encadreur : Mme ZIADA-BOUCHAAR Hadia –MC-B - UFM Constantine 1.

Co-encadreur : Mme GUEZLAN Chirfa-MC-A –faculté de médecine -USD Blida.

Examineur : Dr REZGOUN Mohamed Larbi -MC-A - UFM Constantine 1.

Année universitaire
2018 – 2019

Remercîment

En tout premier lieu, Nous remercions le bon Dieu, tout puissant et miséricordieux, de nous avoir donné la force pour survivre, ainsi que l'audace pour dépasser toutes les difficultés et la patience d'accomplir ce Modeste travail.

En second lieu, Nous remercions notre encadreur Mme : ZIADA-BOUCHAR Hadia pour sa sympathie, ses conseils avisés. Ses corrections et ses qualités scientifiques qu'ont été très précieux pour mener à bien ce travail et sa disponibilité à tout moment durant toute la période du travail.

Nous remercions aussi Mme : GUEZLAN Chirfa pour son aide précieuse dans la partie pratique de notre travail et sa générosité scientifique qu'elle n'a pas manqué de nous fournir.

Nos vifs remerciements vont également aux membres du jury Mme : GHERZOULI Razika et Mr : REZGOUN Mohamed Larbi, pour l'intérêt qu'ils ont porté à notre recherche en acceptant d'examiner notre travail Et de l'enrichir par leurs propositions.

Nous tenons à remercier infiniment Mme : BOUCHARÉF – MOUNIS Asma, pour tous les efforts qu'elle a déployés pour réaliser ce travail, qui nous 'a beaucoup guider, aidés et encouragés, tous les mots ne sauraient exprimer la gratitude, la reconnaissance et le respect que nous avons pour vous. Merci pour votre soutien multiforme, Nous prie Dieu le tout puissant de vous accordé santé, et beaucoup de bonheur.

Enfin, nous remercions également toutes les personnes qui ont participé de près ou de loin à la réalisation de ce travail.

Table de matière

Liste des abréviations

Liste des figures

Liste des tableaux

Introduction et objectif du travail

Page01

Partie théorique

Chapitre I : Rappels et généralités

1. Rappel sur la physiologie des plasmocytes.....	2
1.1 Ontogénie des plasmocytes	2
1.2 Morphologie des plasmocytes normaux	3
2. Immunoglobulines	3
2.1 Structure de base.....	4
2.2 Variabilité des anticorps	4
2.3 Structure spécifique	5
3. Détection d'une immunoglobuline monoclonale sérique et/ou urinaire.....	6
4. Gammopathie monoclonales de signification indéterminée (MGUS)	6

Chapitre II: Myélome Multiple

1. Définition.....	7
2. Historique.....	7
3. Épidémiologie.....	8
4. Physiopathologie.....	9
4.1 Causes et facteurs de risques	9
4.2 Anomalies génétique au cours du myélome	10
4.3 Mécanismes lésionnelles	10
5. Manifestations cliniques et biologiques.....	11
5.1 Signes cliniques	11
5.1.1 Atteinte osseuse.....	11
5.1.2 Atteintes rénales	11
5.1.3 Syndrome infectieux	11
5.2 Signes biologiques	11
5.2.1 Insuffisance médullaire	11

5.2.2	Hypercalcémie.....	12
5.2.3	Présence de composant monoclonal dans le sérum et/ou dans les urines	12
5.2.4	Augmentation de la créatinémie.....	14
6.	Diagnostic	14
7.	Classification et pronostic.....	15
7.1	Classification selon Durie et Salmon.....	15
7.2	Classification selon ISS	15
8.	Traitement.....	15

Chapitre III : Marqueurs génétiques du MM

1.	Oncogenèse du myélome multiple.....	17
1.1	Anomalies primaires (Précoce).....	18
1.1.1	Modifications hyperdiploïdes.....	19
1.1.2	Modifications non hyperdiploïdes (Les translocations des gènes de chaînes lourdes).....	19
1.1.2.1	Translocation (11;14)	19
1.1.2.2	Translocation (4;14)	21
1.1.2.3	Translocation (6;14)	22
1.1.2.4	Translocation (14;16) et Translocation (14;20).....	22
1.2	Anomalies secondaires (Tardif).....	23
1.2.1	Translocations secondaires.....	23
1.2.2	Délétion du bras long du chromosome 13.....	23
1.2.3	Gains de copies du bras long du chromosome 1	24
1.2.4	Perte de copies du bras court du chromosome 1	24
1.2.5	Délétion du bras court du chromosome 17.....	25

Chapitre IV : Bilan biologique au cours du MM

1.	Évaluation de la plasmocytose médullaire	26
1.1	Myélogramme (ponction médullaire ou ponction de moelle osseuse)	26
1.2	Biopsie osseuse dirigée.....	26
2.	Évaluation du composant monoclonal.....	26
2.1	Électrophorèse des protéines sériques (EPS).....	26
2.2	Immunofixation des protéines sériques (IFS).....	27
2.3	Dosage de la protéinurie avec Recherche de chaînes légères libres urinaires (PBJ)	28
2.4	Dosage des chaînes légères libres sériques : avec calcul du rapport RFLC	28
2.5	Dosage pondéral des Ig sériques.....	28

3.	Évaluation des critères CRAB	29
3.1	Hémogramme ou numération-formule sanguine (NFS) avec frottis si nécessaire ...	29
3.2	Calcémie	30
3.3	Créatininémie.....	30
3.4	Bilan radiologique du squelette	30
4.	Évaluation pronostique	30
4.1	Albuminémie et béta-2-microglobuline sérique	30
4.2	Analyse cytogénétique des plasmocytes tumoraux	30

Partie pratique

Patients et méthodes

1.	Patients	32
2.	Méthodes	33
2.1.1	Bilans biologiques	33
2.1.2	Analyse statistique.....	33
2.1.3	Examens de diagnostic	34
2.1.3.1	Électrophorèse des protéines sériques (EPS).....	34
2.1.3.2	Typage du composant monoclonal	34
2.1.3.3	Électrophorèse et immunofixation des protéines urinaires (EPU)	35

Résultats

Résultats et discussion	36
Conclusion	50
Références bibliographique	51
Résumé	

Liste des abréviations

AA : Acides Aminés

ADN: Acide Désoxyribonucléique

Ag: Antigen

ANP32E: Acidic Nuclear Phosphoprotein 32 family member E

ASCT: Cellules Souches Autologues

BCL-9: B-cell CLL/lymphoma 9 protein

BCR: B-cell receptor

β-2-m : beta -2-microglobuline

CCND1: c-terminal cyclin D1

CCND2 : c-terminal cyclin D2

CCND3 : c-terminal cyclin D3

Cdk: Cyclin-dependent kinase

CDKN2C: Cyclin Dependent Kinase Inhibitor 2C

CG: Centre Germinatif

CH: Chaines Lourdes (Heavy)

CKS1B: Protein Kinase Regulatory Subunit 1B

CL : Chaines Légères (Light)

CLL : Chaînes Légères Libres

CM : Composant Monoclonal

c-myc: cellular Myelocytomatosis

CRAB: Calcium -Renal insufficiency –Anemia- Bone lesions

Créa : Créatinine

CSH : Cellules Souches Hématopoïétiques

EPO : ErythroPoïétine

EPS: Électrophorèse des Protéines Sériques

EPU : Électrophorèse des Protéines Urinaire

FAF1: Fas Associated Factor 1

FAM46C: Family with sequence similarity 46, member C

FGFR3: Fibroblast Growth Factor Receptor 3

FISH: Hybridation in Situ en Fluorescence

GR : Globules Rouges

HB : Hémoglobine

HDT: High Dose Therapy

HMT : Histone Méthyltransférase

Hte : Hématocrite

IFS : ImmunoFixation des Protéines Sériques

IFU : ImmunoFixation des Protéines Urinaires

Ig: Immunoglobulines

IgA: Immunoglobulines A

IgD: Immunoglobulines D

IgE: Immunoglobulines E

IGF1: Insulin-like Growth Factor-1

IgG: Immunoglobulines G

IgM: Immunoglobulines M

IL6: Interleukine 6

IMF: International Myeloma Foundation

IMWG: International Myeloma Working Group

ISS: International Staging System

IRM: Imagerie par résonance magnétique

LB: Lymphocyte B

MAF: Musculo Aponeurotic Fibrosarcoma

MGG: May-Grünwald- Giemsa

MGUS: Monoclonal gammopathy of undetermined significance

MM : Myélome Multiple

MO: Moelle Osseuse

MMSET : Multiple Myeloma SET domain

NFS : Hémogramme ou Numération-Formule Sanguine

OLS : Organes Lymphoïdes Secondaires

PBJ : Protéine de Bence-Jones

PCL : Leucémie à Plasmocytes

PDZK1 : PDZ Domain-Containing Protein 1

pRb : Protéine du Rétinoblastome

RE : Reticulum Endoplasmique

RFLC: Ratio Free Light Chain

p53: protéine 53

p16 : protéine 16

p18: protéine 18

PTEN : Phosphatase and TENsin homolog

SMH : Hyper mutations somatiques

TCMH : Taux Corpusculaire Moyen de l'Hémoglobine

VGM : Volume Globulaire Moyen des GR

VEGF: Vascular endothelial growth factor

VS: Viscosité Sanguine

Liste des figures

Figure 1: Plasmocytes normaux observés sur des frottis médullaires colorés au MGG.	3
Figure 2: La structure d'un anticorps	4
Figure 3: Chronologie décrivant l'histoire et le traitement du myélome multiple dès 1844.	7
Figure 4 : délocalisation du gène <i>CCND1</i> en 14q32	20
Figure 5: Le mode d'action de cyclines D.....	21
Figure 6: Représentation de la translocation t (4;14)	22
Figure 7 : Localisation du gène <i>RBI</i> dans le chromosome13.....	24
Figure 8 : Tracé électrophorétique des protéines sériques	27
Figure 9: (A) cas normale : absence de PBJ dans les urines , (B) présence de PBJ dans les urines.....	35
Figure 10 : Répartition des malades selon le sexe.....	36
Figure 11 : Répartition des patients selon l'âge.	36
Figure 12 : Répartition des patients selon l'âge et le sexe.	37
Figure 13 : Répartition des patients selon l'année de réception au l'hôpital.....	38
Figure 14 : Répartition géographique des patients.	39
Figure 15 : Répartition selon les signes révélateurs.	39
Figure 16 : Répartition des patients selon les manifestations osseuses.	41
Figure 17 : Répartition de la migration du pic monoclonal en EPP.....	44
Figure 18 : Répartition des différentes classes de gammopathie monoclonale.	45
Figure 19 : Classification des patients selon Durie et Salmon.	48

Figure 20 : Répartition des malades selon la sous-classification Durie et Salmon. 48

Figure 21 : Répartition des patients selon ISS. 49

Liste des tableaux

Tableau 01 : Propriétés structurales et biologiques des immunoglobulines humaines.....	5
Tableau 02 : Incidence des principales anomalies chromosomiques dans les MGUS et le MM.....	18
Tableau 03 : Les paramètres de la lignée rouge.....	29
Tableau 04 : Répartition des patients selon l'année de réception à l'hôpital.....	37
Tableau 05 : Répartition selon les critères CRAB.	40
Tableau 06 : Répartition selon le taux d'hémoglobine.	41
Tableau 07 : Répartition selon le volume globulaire moyen.	42
Tableau 08 : Répartition selon le taux des plaquettes.	42
Tableau 09 : Etude comparative de la fréquence de thrombopénie par rapport aux différentes séries.....	43
Tableau 10 : Répartition de l'infiltration médullaire plasmocytaire.	43
Tableau 11 : Etude comparative du myélogramme par rapport aux différentes séries.	44
Tableau 12 : Etude comparative de l'Immunofixation des protides sériques.	46
Tableau 13 : La concentration du CM.	46
Tableau 14 : Répartition des types de chaînes légères au début et au moment du diagnostic..	47

Introduction

Dans le monde, le cancer est la deuxième cause de décès, il est responsable d'environ 9.6 millions des morts en 2018. A l'échelle mondiale, près d'un décès sur 6 est dû à des maladies cancéreuses. Le « cancer » est un terme général qui désigne un grand groupe des maladies qui peuvent toucher n'importe quelle partie de l'organisme ; un autre terme utilisé est les tumeurs malignes. Les tumeurs apparaissent à partir de la transformation des cellules normales en cellules tumorales et de la prolifération rapide de ces cellules anormales (**WHO, 2018**).

Les hémopathies malignes sont l'ensemble des cancers touchant les tissus hématopoïétiques et les ganglions lymphatiques (**Diallo et al, 2005**). Elles représentent environ 10% de la pathologie cancéreuse. En Algérie, le myélome multiple (MM) représente 15,5% des hémopathies malignes et occupe la troisième place après les lymphomes (24%), la maladie de Hodgkin et les leucémies aiguës (18%) (**Hamladji, 2013**).

Le MM est une hémopathie maligne fréquente chez les sujets âgés (**Zouaoui et al, 2015**), seuls 3% des patients sont des sujets jeunes. Il est caractérisé par la prolifération anormale des plasmocytes malins dans la moelle osseuse (**Leleu et al, 2013**). Le comportement clinique de cette maladie varie énormément d'un malade à l'autre (**Cairolì et Duchosal, 2013**) dont les manifestations osseuses (douleurs, fractures pathologiques, tassements ... etc.) sont les symptômes les plus fréquents (**Leleu et Manier, 2011**) ; la maladie peut aussi entraîner une fatigue, une anémie, une insuffisance rénale, une hypercalcémie, des infections (surtout bactériennes, sont fréquentes et parfois révélatrices). Cependant, dans environ 20 % des cas, le MM ne se manifeste par aucun symptôme physique ou débute par des manifestations moins évidentes (**Chaubert et al, 2005**).

En Algérie, le MM a une incidence annuelle inférieure à celle observée dans les pays occidentaux. Notre travail a été effectué à la région du centre algérien où 54,4% des malades sont pris en charge (**Hamladji, 2013**). Les objectifs de notre étude visent à :

- Déterminer la fréquence d'atteinte par le MM dans le CAC (Centre Anti Cancer) Blida.
- Identifier et évaluer l'intérêt des analyses biologiques dans le suivi des patients du MM dans le service d'hématologie du CAC Blida.
- Décrire les aspects génétiques et cytogénétiques impliqués dans le processus de la genèse de ce cancer.

Chapitre I

Rappels et généralités

1. Rappel sur la physiologie des plasmocytes

1.1 Ontogénie des plasmocytes

La différenciation des cellules B, à partir des cellules souches hématopoïétiques (CSH), se déroule dans la moelle osseuse (MO) et aboutit à un lymphocyte B (LB) mature naïf ayant un récepteur spécifique d'antigène (Ag) récepteur B de l'antigène (BCR) représenté par une IgM de surface mais également d'IgD, ce LB dans les organes lymphoïdes secondaires (OLS) précisément au niveau des follicules primaires (zone spéciale dans les OLS où habitent les LB) va rencontrer des Antigènes portés par les agents infectieux ou autres, s'active, prolifère (très souvent à l'aide toujours des lymphocytes T) et puis se différencie en cellules mémoires et en plasmocytes (**Morlon, 2010 ; Latger-Canard et al, 2010**).

Ainsi dans un premier lieu la prolifération des LB au niveau des OLS donnent lieu à la formation d'un centre germinatif (CG) (ainsi le follicule primaire devient un follicule secondaire), Au niveau du CG les cellules B dits maintenant centroblastes subissent :

- une prolifération intense et simultanément des processus ;
- d'hyper mutations somatiques (SMH): mutations ponctuelles multiples aléatoires (touchant les gènes codant la partie variable des Igs) qui donnent un nombre élevé de centrocytes ayant des affinité très variées vis à vis de l'Ag, ces mutations minimales sont suivies d'un processus de sélection positive et de délétion clonale afin de ne sauver que les cellules ayant un BCR de très forte affinité pour l'Ag, c'est ce qu'on appelle la maturation d'affinité (**Meffre et Wardemann, 2008; Tsuiji et al, 2006; Vinuesa et al, 2010**) ;
- de commutation isotypique ou le Switch afin de modifier la classe du BCR de l'IgM vers IgG ou IgA ou même IgE qui ont des effets biologiques plus intéressants que l'IgM.

Après ces processus on obtient un centrocyte qui donne lieu à un plasmoblaste et puis à un plasmocyte de longue durée de vie, qui migre via la circulation sanguine vers la MO qui devient le réservoir majeur de plasmocytes sécrétant des Ig ou plus précisément des Ac ; support de l'immunité humorale systémique, (ou aussi la lamina propria des muqueuses du tube gastro-intestinal pour la réponse humorale muqueuse). Les plasmocytes résident et survivent dans le microenvironnement médullaire qui assure des médiateurs nécessaires pour les maintenir en longue durée de vie comme l'IL6 (**Medina et al, 2002**). Dans la MO normale, les plasmocytes représentent moins de 0,5% des éléments nucléés.

1.2 Morphologie des plasmocytes normaux

Le plasmocyte est une cellule ovalaire de taille 15 à 30 μm de grand axe et 10 à 15 μm de petit axe, de petit noyau excentré arrondi ou ovalaire et de cytoplasme abondant (plus ou moins basophile (RE) selon l'intensité de la synthèse protéique des Ac), le rapport nucléocytoplasmique (N/C) est d'environ grand ou petit 0,3 (**Boumlik, 2014**).

Les plasmocytes normaux se distinguent par une chromatine condensée juste en périphérie et le nucléole n'est pas visible, une région claire juxta-nucléaire appelée archoplasme qui correspond à l'appareil de Golgi très développé et non coloré au May-Grünwald-Giemsa(MGG) donnant une région claire juxta-nucléaire (**Morlon, 2010**).

Les caractéristiques des cellules plasmocytaires décrites se réfèrent à l'observation d'un frottis (sanguin ou médullaire) coloré au MGG (figure1).

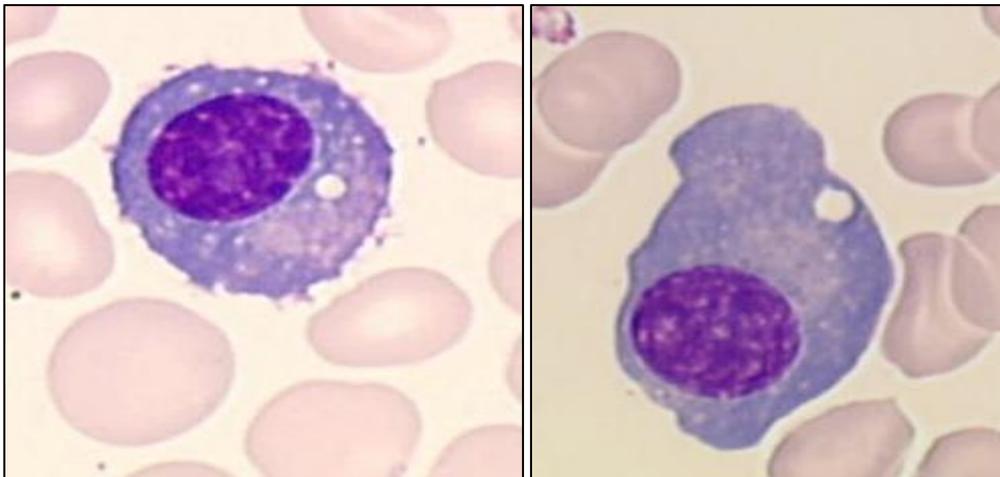


Figure 1: Plasmocytes normaux observés sur des frottis médullaires colorés au MGG (grossissement $\times 1000$) (**Boumlik, 2014**).

2. Immunoglobulines

Les immunoglobulines (Ig) sont des glycoprotéines synthétisées par les LB. Elles s'expriment à la membrane pour former le BCR. Lorsque le BCR se lie à son antigène, le lymphocyte B se transforme en plasmocyte et sécrète les Ig dans les liquides biologiques où elles jouent le rôle d'AC responsable de la réponse immunitaire humorale. Ce sont des gammaglobulines divisées en 5 classes : IgG, IgA, IgM, IgE, IgD (**Volland et al, 2012**).

2.1 Structure de base

Les Ig sont formées sur le même modèle de deux chaînes polypeptidiques homologues reliées par des ponts disulfures: deux chaînes lourdes (CH) (H: heavy) et deux chaînes légères (CL) (L: light). Les CH sont identiques et spécifiques de chaque classe, désignées par les lettres grecques γ (gamma), α (alpha), μ (mu), δ (delta), ϵ (epsilon) qui définissent les cinq classes d'Ig, respectivement IgG, IgA, IgM, IgD, et IgE. Les CL sont de 2 types : Kappa et lambda, elles sont identiques dans la même molécule (**Batteux et al, s.d**).

La molécule est stabilisée par des ponts disulfures qui relient les CH entre elles et aux CL. Chaque chaîne est formée de plusieurs domaines, qui sont des boucles de 110 acides aminés (AA) reliés par un pont disulfure : un domaine variable : VL ou VH, comprennent 3 régions hypervariables varient selon la spécificité de l'AC et un domaine constant : CL ou CH, peu variables en AA et assurent des fonctions effectrices de la réponse immunitaire (Figure 2). Les régions variables et constantes des CH sont codées par un gène situé sur le chromosome 14 et celle des CL de type Kappa sur le chromosome 2, le chromosome 22 synthétise les chaînes légères de type Lambda (**El Idrissi, 2010**).

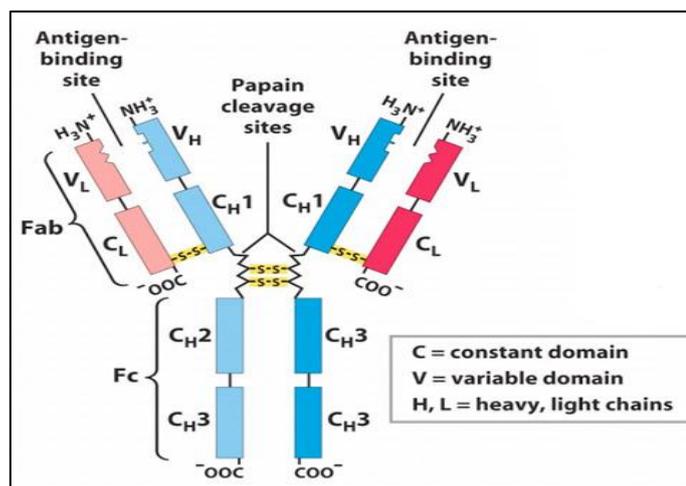


Figure 2: La structure d'un anticorps (**El Idrissi, 2010**).

2.2 Variabilité des anticorps

- **Variation isotypique**

Chaque chaîne d'Ig définit un isotype avec une structure en AA qui lui est propre dans chaque espèce, comme les Ac anti-IgA humaines ne reconnaissent que les IgA de l'homme.

- **Variation allotypique**

La variation allotypique (allotypes) concerne quelques AA, rend compte un polymorphisme à l'intérieur d'une même espèce et implique le plus souvent les régions constantes des CL.

- **Variation idiotypique**

Les modifications de la séquence en AA dans la zone hypervariable sont responsables de la spécificité du site Ac, déterminent l'existence des idiotypes liés aux réarrangements VDJ et VJ des gènes des Igs survenant lors de la maturation des LB dans la MO (**Batteux et al, s.d**).

2.3 Structure spécifique

Les Igs diffèrent par leur composition en aa, en sucres et par conséquent par leur masse moléculaire et leur charge. A ces différences entre les classes s'ajoute l'hétérogénéité des sous-classes à l'intérieur de chaque classe.

Tableau 01 : Propriétés structurales et biologiques des immunoglobulines humaines (**Morlon, 2010**).

Classe des Igs	Sous-classe	Forme	Emplacement	Poids moléculaire	Taux sérique
IgG	IgG1	Monomères	Intra- et extravasculaires	150 kDa	13g/l
	IgG2				
	IgG3				
	IgG4				
IgA	IgA1	-Sériques monomérique	Sérum et dans les sécrétions	-160 kDa	3g/l
	IgA2	- Sécrétoire dimérique		-400 kDa	
IgM		-Pentamère sérique -Monomères à la surface du LB	Intra-vasculaire	970 kDa	1.5g/l
IgD		Monomères	Intra-vasculaire	70 kDa	0.03g/l
IgE		Monomères	Sérum soit fixées à la surface des mastocytes et des basophiles	72 kDa	0.001g/l

3. Détection d'une immunoglobuline monoclonale sérique et/ou urinaire

Chez le sujet sain, la sécrétion d'Ac est hétérogène, c'est-à-dire que la synthèse des Ig est polyclonale afin de répondre à la diversité du monde microbologique. Leur synthèse est élaborée par différents clones de plasmocytes activés par la présentation d'Ag qui provoque la différenciation et la prolifération de LB naïfs.

L'immunoglobuline synthétisée est de deux types :

- IgM en réponse primaire (lymphoplasmocytes) ;
- IgG ou A ou D ou E en réponse secondaire (plasmocytes).

La détection d'une Ig monoclonale sérique et/ou urinaire est un signe de la présence dans l'organisme d'un clone de lymphoplasmocytes ou plasmocytes, sécrétant une Ig de même isotype et idiotype et de caractère physico-chimique unique. En effet seule une production par des cellules strictement identiques, et donc monoclonales, peut expliquer la présence d'une Ig ayant des propriétés strictement identiques. L'expansion non contrôlée d'un clone plasmocytaire peut être maligne, définissant une entité pathologique nommée le **myélome multiple (MM)**, ou bénigne définissant la gammopathie monoclonales de signification indéterminée (**MGUS**).

4. Gammopathie monoclonales de signification indéterminée (MGUS)

Les MGUS représentent un état dit Pré-Malin parce il précède le MM, les MGUS sont définies par la présence d'un pic d'Ig monoclonale, avec une plasmocytose médullaire inférieur à 10% et bien sur l'absence de signes cliniques (signes de CRAB), Elles affectent particulièrement les sujets âgés ; leur prévalence est de 1 % pour les sujets qui ont un âge inférieur à 60 ans, 5% entre 60 et 70 ans et de 10 % chez les plus de 80 ans. Environ 25 % des MGUS évoluent dans les 20 ans qui suivent le diagnostic vers un MM ou une autre hémopathie lymphoïde maligne. Aucun facteur ne permet d'identifier les patients qui évolueront vers un MM (**Pascal et al, 2002**).

Chapitre II

Myélome Multiple

MM

1. Définition

Le MM ou maladie de Kahler est une hémopathie maligne caractérisée par une prolifération clonale incontrôlée de plasmocytes tumoraux envahissant la MO et sécrétant une Ig monoclonale (Bouatay et al, 2013 ; Manier et al, 2011). L'accumulation des cellules malignes se traduit cliniquement par des manifestations osseuses (douleurs, fractures pathologiques) et des autres manifestations (atteinte rénale, animée...) (Lodé et al, 2005). Cette affection atteint préférentiellement les sujets âgés de plus de 40 ans (Gaougaou et al, 2014).

2. Historique

L'histoire de la maladie MM est résumée dans la figure ci-dessous

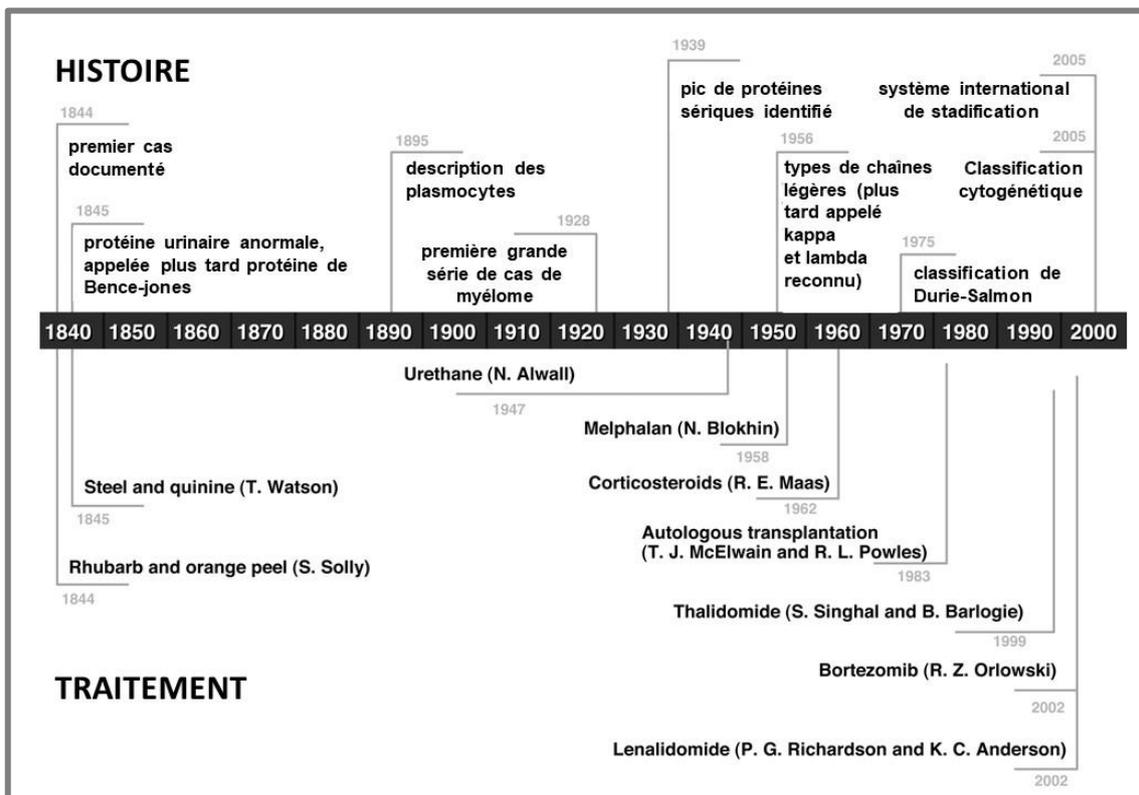


Figure3: Chronologie décrivant l'histoire et le traitement du myélome multiple dès 1844 (Kyle et al, 2008).

En 2005 : L'International Staging System (ISS) est développé par IMWG.

En 2009 : Une analyse de l'IMWG rapporte la valeur pronostique de la combinaison de certaines anomalies cytogénétiques.

En 2011 : L'IMWG publie des recommandations pour le traitement des patients éligibles à l'autogreffe.

En 2014 : L'IMWG publie une mise à jour des critères diagnostiques du myélome.

3. Épidémiologie

Le MM représente 10% des cancers hématologiques et 1% de l'ensemble des cancers, Il représente environ 2% des morts liées au cancer (**Zouaoui et al, 2015**), L'âge moyen des patients au diagnostic se situe entre 65 et 70 ans. Ce cancer est plus fréquent chez l'homme que chez la femme (**Cairolì et al, 2013**).

L'incidence annuelle du MM est de 4 à 7/100000 dans la plupart des pays occidentaux; les taux de myélome les plus élevés se retrouvent chez les individus afro-américain dépassant ceux chez les individus caucasiens (**Riedel et al, 1992**) et ces taux sont toujours bas (1/100000) en Chine (**Fouquet et al, 2015**).

En Algérie, l'incidence annuelle est de 0.9 à 1,1/100.000 habitants, selon les résultats d'une enquête nationale exposée lors du 10e congrès maghrébin d'hématologie, organisé du 23 au 25 mai 2013 à Oran (**Zouaoui et al, 2015**).

4. Physiopathologie

Le MM est caractérisé par l'émergence et l'accumulation dans la MO d'un (ou parfois plusieurs) clones de plasmocytes malins. Le pourcentage de ces dernières est augmenté, dans la plupart des cas : supérieur à 10%, et pouvant atteindre 90% (**IMWG, 2003 ; Kyle et al, 2003**).

La transition des plasmocytes de l'état normal vers la transformation maligne, implique plusieurs évènements oncogéniques, et une fois transformées les cellules plasmocytaires entraînent un envahissement médullaire au niveau de la MO responsable de lésions différentes.

4.1 Causes et facteurs de risques

Il n'existe pas à l'heure actuelle de cause connue du MM. Les données sur les facteurs de risque du MM sont controversées (**Sergentanis et al, 2015 ; Schinasi et al, 2016**). Seules les radiations ionisantes à de très fortes doses liées à des expositions accidentelles, sont reconnues comme facteur de risque avéré (**Alexander et al, 2007**). Certains facteurs peuvent toutefois augmenter le risque de développer la maladie:

- l'exposition à certaines substances toxiques (amiante, pesticides, etc.);
- une MGUS;
- une prédisposition héréditaire (dans de rares cas);
- une forte surcharge pondérale;
- l'âge (à partir de 50 ans), le sexe, l'origine (afro-américaine).

La probabilité de développer la maladie augmente lorsqu'une personne cumule plusieurs facteurs de risque.

Cette maladie n'est pas contagieuse mais elle peut être héréditaire ou familiale. Dans certaines familles, il y a une accumulation de MM, ce phénomène est lié à une modification génétique congénitale, et il est rare et concerne au maximum 3% des cas (**Berne, 2018**). Lorsqu'il existe un risque familial de MM, il peut être judicieux pour les proches parents de se soumettre à des examens de dépistage spécifiques (**Berne, 2018**).

4.2 Anomalies génétique au cours du myélome

Il existe plusieurs événements oncogéniques conduisant à la perte du control prolifératif (transformation maligne) des plasmocytes, ces événements se chevauchent et chacun qui apparait, persiste et les autres se surajoute ; mais ces évènements ne surviennent pas tous ensemble chez tous les individus atteints (**Dewald et al, 1985 ; Calasanz et al, 1997**).

4.3 Mécanismes lésionnelles

Au niveau de la MO, il existe des interactions mutuelles entre les plasmocytes et le microenvironnement médullaires ou matrice extracellulaire, qui se fait via des molécules d'adhésion (intégrines, cadhérines, sélectines et molécules d'adhésion cellulaire) et aussi via la sécrétion de cytokines : IL6, VEGF, IGF1.

Le résultat de ces interactions conduit d'une part à :

- La croissance tumorale des plasmocytes, leurs survies, leurs métastases ainsi que la résistance au traitement.

Et d'autre part à :

- La destruction osseuse :
 - Activent les ostéoclastes qui sont les macrophages des os, responsables de la résorption du tissu osseux par le processus de l'ostéolyse ;
 - Inhibent les cellules responsables de la réparation des os : les ostéoblastes.

Ces deux phénomènes provoquent des trous dans les os et les vertèbres, donc l'ostéolyse peut toucher tout le squelette mais prédomine là où l'hématopoïèse est plus active, notamment le rachis, les côtes, le sternum, le crâne et les extrémités proximales des fémurs et humérus.

La destruction du tissu osseux libère du calcium. Un taux de calcium trop élevé (hypercalcémie) peut entraîner des lésions rénales. Il peut également provoquer une déshydratation, de la constipation, des nausées et des vomissements, des troubles de la conscience et des états confusionnels (**Berenson, 2016 ; Berne, 2018**).

- L'envahissement médullaire par les plasmocytes entraîne également:

Une diminution de la génération des autres lignées principalement les globules rouges (anémie), inhibition de la lymphopoïèse B (déficit immunité humorale: hypo- γ -polyclonale).

5. Manifestations cliniques et biologiques

La maladie ne se manifeste par aucun symptôme dans environ 20 % des cas, et elle est découverte de façon fortuite lors d'un examen sanguin. L'envahissement de la MO par ces plasmocytes anormaux à différentes conséquences pouvant être le mode de révélation de la maladie (**CHU Bordeaux ,2013**).

5.1 Signes cliniques

5.1.1 Atteinte osseuse

La multiplication des plasmocytes s'accompagne d'une ostéolyse qui se traduit cliniquement et/ou radiologiquement (**CHU Bordeaux ,2013**) par : des douleurs osseuses (présentes au diagnostic chez 70% des malades), risque augmenté de fractures spontanées et par des compressions médullaires (**Song ,2017**).

5.1.2 Atteintes rénales

La principale cause de l'atteinte rénale est l'hypercalcémie (50% des cas) qui engendre une déshydratation extracellulaire responsable d'une insuffisance rénale fonctionnelle. Aussi la sécrétion d'Ig monoclonale type chaîne légère au cours du MM à chaîne légère ou même en association avec l'Ig monoclonal entière au cours du MM à composant entier ; peut induire la précipitation des chaînes légères (protéine de Bence-Jones (PBJ)) et la formation de dépôts au niveau du rein entraînant des atteintes rénales (**Song, 2017**).

5.1.3 Syndrome infectieux

Le MM induit un déficit de l'immunité humorale due à une hypogammaglobulinémie, parfois profonde (< 3 g/L), dont la conséquence est l'augmentation du risque d'infections principalement à germes encapsulé (**manier et al, 2011**).

5.2 Signes biologiques

5.2.1 Insuffisance médullaire

Ce syndrome se caractérise par la triade anémie/thrombopénie/leucopénie. Il est présent en cas d'infiltration médullaire massive, d'infection sévère ou de prise de chimiothérapie (**Bailleux ,2016**).

- **Anémie**

La lignée la plus touchée par l'envahissement médullaire est les globules rouges parce qu'elle est la plus renouvelée. L'anémie est causée par l'envahissement médullaire, par le clone malin, mais aussi par l'insuffisance rénale qui engendre un défaut d'érythropoïétine (EPO), une suppression de l'érythropoïèse induite par les cytokines et l'hémodilution liée à l'hyperprotidémie (**Bailleux ,2016**).

- **Thrombopénie et leucopénie**

Il est à préciser que la survenue d'une thrombopénie et d'une leucopénie reste rare au cours du myélome multiple. En effet, l'Ig monoclonale inhibe l'agrégation et les fonctions plaquettaires pouvant entraîner, de ce fait, des manifestations hémorragiques (**Bailleux ,2016**).

5.2.2 Hypercalcémie

Elle engendre une déshydratation extracellulaire responsable d'une insuffisance rénale aigue fonctionnelle (**Song ,2017**).

5.2.3 Présence de composant monoclonal dans le sérum et/ou dans les urines

Le composant monoclonal résulte de l'augmentation en quantité anormale élevée et sélective d'une seule espèce moléculaire d'Ig, qui s'accumule dans le sang et/ou est excrétée dans les urines en pic monoclonal ; causée par la prolifération incontrôlée d'un clone unique de plasmocytes ; La protéine monoclonale produite en excès.

Le CM est constitué soit d'une :

- immunoglobuline monoclonale intacte : Les MM à immunoglobuline intacte sont les plus fréquents (80 %), l'isotype de l'Ig monoclonal complètes est souvent (IgG 55 %) puis IgA 20 %, rarement IgD 1 % et très rarement IgE et IgM ;
- chaîne légère « protéines de Bence Jones » ; dans le MM à chaîne légère qui représente 15 à 20% ;
- immunoglobulines non secrétées dans les MM non sécrétant qui sont rares et représentent 1–3 % (**Morlon, 2010**).

Il existe aussi des MM très rares à Ig biclonaux résultants de la prolifération de deux clones de plasmocytes tumoraux.

La présence du CM n'est pas systématiquement synonyme de malignité car on peut le détecter au cours du MGUS.

La recherche et la caractérisation du CM s'effectue dans les liquides biologiques (sérum, et/ou urine visent à affirmer son homogénéité :

- de charge par électrophorèse ;
- D'isotype (type de chaîne lourde, de chaîne légère) par immunoelectrophorèse, immunfixation ou immunsoustraction.

L'identification du CM est un des critères nécessaires au diagnostic de MM. Une fois le diagnostic posé, l'évaluation de la réponse au traitement est basée sur l'évolution de la concentration du CM (**La Revue de médecine interne ,2009**).

NB :

Les chaînes légères d'Ig ne sont pas retrouvée seulement dans le MM à chaîne légère, elles sont aussi fréquemment retrouvées dans le MM à chaîne complète (15 à 20 % des cas) en association avec l'Ig monoclonal entière (les chaînes légères libres sont produites en excès par rapport aux chaînes lourdes).

Ces chaînes légères libres subissent la filtration glomérulaire et la réabsorption tubulaire, mais comme leurs synthèse est accrue, la réabsorption tubulaire est dépassée et ces chaînes se retrouvent dans les urines : PBJ ; et leurs concentration dans le sérum est très faible ce qui implique qu'elles ne sont pas détecté à l'EPS; et leur recherche s'effectuent dans les urines : recherche de PBJ.

Dans les plasmocytes myélomateux, une ou plusieurs mutations des gènes impliqués dans la formation des Igs peuvent être observées, et les protéines monoclonales qui en résultent sont malformé, il due à la perte de la fonction Ac de l'Ig. Ces anomalies de structure et de fonction ont un certain nombre de conséquences, et l'Ig monoclonal peut avoir des effets pathologiques propres en raison de particularités physicochimiques :

- augmentation de la viscosité sanguine (VS) (taux élevé d'Igs) : Les molécules monoclonales anormales ont la capacité d'interagir entre elles et/ou avec d'autres tissus tels que les cellules sanguines, les parois vasculaires ... Ces interactions peuvent entraîner une réduction du flux sanguin, causant un syndrome d'hyperviscosité (**Boumlik, 2014**) ;
- La fixation des protéines monoclonales à certains facteurs de la coagulation, entraînant un risque accru d'hémorragies ou de thromboses.

Les PBJ produits en excès au cours du MM et du MM à chaîne légère, peuvent également interagir entre elles et/ou avec d'autres tissus, Les conséquences de ces interactions sont :

- Une amylose : maladie dans laquelle les chaînes légères de BJ s'associent de manière organisée pour former une structure plissée, symétrique, capable de se déposer dans les tissus de l'organisme, et plus particulièrement les reins (la membrane basale glomérulaire), le myocarde et les nerfs (**Mrabet, 2018 ; Boumlik, 2014**) ;
- La maladie des dépôts de chaînes légères : les chaînes légères se déposent de manière plus désordonnée, en particulier dans les petits vaisseaux oculaires et rénaux. Il est important de remarquer que les examens biologiques de routine peuvent être perturbés du fait de l'adhésivité ou de l'hyperviscosité des prélèvements sanguins, modifiant le fonctionnement normal des automates de biologie de routine (**Mrabet, 2018 ; Boumlik, 2014**) ;
- Précipitation dans les tubules rénaux : les chaînes légères libres « CLL » en excès ont un poids moléculaire de 22 000 daltons et sont suffisamment petites pour être filtrées par les reins et ensuite réabsorbées, lorsque cette dernière est dépassée, les CLL s'accumulent dans les cellules tubulaires rénales donnant la tubulopathie myélomateuse, la principale cause des atteintes rénales (**Mrabet, 2018**).

5.2.4 Augmentation de la créatinémie

La créatinine (créa) reflète la filtration glomérulaire, ainsi, l'élévation de la créa est liée à l'insuffisance rénale qui est la complication la plus fréquente du MM.

6. Diagnostic

La maladie est découverte lors d'un : examen clinique qui est réalisé au cours d'une consultation médicale, il est systématique, et comporte notamment un interrogatoire qui a pour objectif d'évaluer l'état de santé général et de rechercher d'éventuels signes de la maladie. La découverte peut aussi être fortuite, devant la découverte systématique d'une VS très élevée ou d'un pic à l'électrophorèse des protéines sanguins.

- **Diagnostic positif**

Les critères diagnostiques du MM ont été actualisés en 2003 par le « *International Myeloma Working Group* » (IMWG).

Le diagnostic de MM repose sur la présence d'une infiltration médullaire plasmocytaire monoclonale ($\geq 10\%$) et/ou d'une paraprotéine sérique (≥ 30 g/l), ce qui différencie le MM de la MGUS (représente un état dit Pré-Malin). L'essentiel du diagnostic consiste à déterminer s'il s'agit d'un MM symptomatique (MM symptomatique est un myélome présentant une atteinte d'organe cible abrégé selon l'acronyme « CRAB » (Annexe 1)) ou asymptomatique (Annexe 2) (Cairolì et al, 2013).

7. Classification et pronostic

7.1 Classification selon Durie et Salmon

Les facteurs pronostiques classiques ont été codifiés en trois stades par Durie et Salmon : ils utilisent le taux et le type du composant monoclonal, le taux de l'hémoglobine, la calcémie, la créatininémie et l'importance des lésions osseuses (CRAB) (Annexe 3) (Eschard, 1992).

7.2 Classification selon ISS

Le stade ISS (*International Staging System*) est universellement utilisé depuis 2005 et permet de stratifier simplement le pronostic de survie des patients. La classification selon ISS détermine 3 stades en tenant compte de deux variables, l'albumine et la β -2-microglobuline (Annexe 4) (Cairolì et al, 2013).

8. Traitement

Le traitement du MM ne prend place que lorsque la masse de maladie est significative et/ou le patient symptomatique (Facon, 1997).

Le traitement prend en compte de nombreux paramètres, notamment l'âge, les antécédents et les caractéristiques de la maladie. Il repose essentiellement sur la chimiothérapie ; Les médicaments principaux sont les agents alkylants, les corticoïdes et les inhibiteurs du protéasome, D'autres médicaments sont volontiers associés, pour protéger l'os (bisphosphonates), prévenir les infections, lutter contre la douleur (CHU Bordeaux, 2013).

La considération thérapeutique dans le myélome nécessite de distinguer deux groupes de patients, des patients éligibles pour une chimiothérapie intensive (HDT) et autogreffe de cellules souches hématopoïétiques périphériques (ASCT) ou des patients non éligibles (**Cairolì et al, 2013**):

- Ceux éligibles à HDT et ASCT (moins de 65 ans),
- De ceux non éligibles à ASCT (de façon générale, les patients de plus de 65 ans) (**Manier et al, 2011**).

Chapitre III

Marqueurs génétiques du
MM

I. Marqueurs génétiques du MM

Dans le MM, les plasmocytes issus de la différenciation des LB sont anormaux, se met à se multiplier de façon anarchique et l'organisme ne contrôle plus leur prolifération, envahissement total de la MO par des cellules issues d'un seul clone et vont produire le même Ac. Cette transformation maligne des plasmocytes est due à des anomalies génétiques pouvant être classé en deux catégories : des anomalies primaires dont les plus fréquents sont la translocation touchant le chromosome 14 souvent initiées avant le stade MM (au cours de MGUS si diagnostiquée), et des anomalies secondaires comme la perte du bras court du chromosome 17 qui viennent de surajouter et déclencher la transformation vers le MM (transformation directe ou via la MGUS si diagnostiquée).

Contrairement à de nombreux cancers, le MM ne se présente pas sous forme de grosseur ou de tumeur. Les plasmocytes cancéreux (myélomateux) se développent au sein de la MO et empêchent la formation des plasmocytes normaux.

1. Oncogenèse du myélome multiple

La transformation des plasmocytes normaux en plasmocytes malignes se déroule au moment de la prolifération intense des centroblastes et surtout au cours des phénomènes de SMH où le risque d'erreur est très élevé, si la cellule anormale échappe de la surveillance du système immunitaire et la transformation maligne s'installe (erreur est établie).

A l'échelle moléculaire, la perte du contrôle prolifératif des plasmocytes passe souvent par le stade de la MGUS et implique des phénomènes oncogéniques touchant plusieurs gènes, qui se chevauchent, et chaque évènement oncogénique qui apparait, persiste et se surajoute ; mais ces évènements ne surviennent pas chez tous les individus atteints, ainsi le MM serait l'étape ultime d'un processus impliquant des mutations génétiques successives (**Hallek et al, 1998**).

Les premières études de cytogénétiques, le caryotype classique et, les dernières analyses chromosomiques par hybridation in situ en interphase (FISH) (**Avet-Loiseau et al, 2002 ; Kuipers et al, 1999**) ont permis de repérer des anomalies chromosomiques acquises. Mais ils sont également relativement peu nombreux, probablement en raison du faible index prolifératif de ces tumeurs.

De plus, dans un caryotype tumoral : les formules chromosomiques de caractère hyper manié rend difficile la détection d'anomalies récurrentes. Enfin, certaines anomalies ne sont pas accessibles car cryptiques, comme la translocation t(4;14), et d'autres difficiles à repérer, comme la t(14;16) (Bergsagel et al ,2001 ; Calasanz et al, 1997).

L'introduction des techniques récentes de biologie moléculaire a permis de dégager des pistes prometteuses sur la pathogénie moléculaire du MM et sur les relations entre MGUS et MM (John de Vos, 2001). Ces études ont permis de dresser un « catalogue » assez précis des anomalies chromosomiques les plus fréquemment rencontrées (Tableau 1).

Tableau 02 : Incidence des principales anomalies chromosomiques dans les MGUS et le MM (Decaux, et al, 2007).

Anomalies chromosomiques	Incidence dans les MGUS	Incidence dans le MM	Impact pronostic
Réarrangement IGH	60%	>50%	Inconnu
t(11;14)	15-20%	20%	Neutre
t(4;14)	2-5%	15%	Défavorable +++
t(14;16)/t(14;20)	1%	5%	Défavorable +++
Hyperdiploïdie	50-60%	50-60%	Favorable +
del(13)	30-50%	40-50%	Défavorable ++
Gains 1q	0%	30-40%	Défavorable ++
del(17p)	0%	10%	Défavorable +++

Les anomalies les plus fréquemment qui sont à l'origine du myélome :

1.1 Anomalies primaires (Précoce)

Les anomalies primaires concernent : l'hyperdiploïdie qui se trouve chez jusqu'à 55% des patients (Dewald et al, 1985 ; Smadja et al, 2001), et les translocations chromosomiques qui représentent 40 à 50% des aberrations du MM et influencent fortement le phénotype de la maladie. Ces anomalies primaires sont retrouvés dans le stade MM et aussi dès les stades précoces de la maladie (MGUS) (Kuehl et Bergsagel, 2015).

1.1.1 Modifications hyperdiploïdes

L'hyperdiploïdie implique des trisomies des chromosomes impairs (3, 5, 7, 9, 11, 15, 19 et 21). Elle est observée dans environ 50% des cas de MM (**Smadja et al, 2001**). C'est un événement plus fréquent chez les patients âgés et associé à une incidence élevée de maladie osseuse.

Des études ont démontré qu'une forte proportion de gènes de biosynthèse de protéines, en particulier de gènes de protéines ribosomales sont également surexprimés simultanément (**Chng et al, 2007 ; Agnelli et al, 2005 ; Onodera et al, 1992**).

1.1.2 Modifications non hyperdiploïdes (Les translocations des gènes de chaînes lourdes)

Les translocations du locus 14q32.3 sont retrouvées très tôt dans la maladie. Environ 46% des patients atteints de MGUS ou de MM asymptomatique présentent ces anomalies (**Avet-Loiseau et al, 1999**). Dans le MM, le locus 14q32.3 intervenait toujours dans la région de switch du gène IgH sur l'allèle non producteur d'Ig (**Bergsagel et al, 1996**). Cette observation suggère que la translocation 14q32.3 se produit au moment ou après la commutation isotypique du LB dans le centre germinatif (**Gabrea et al, 1999**).

Les conséquences physiopathologiques des translocations 14q32.3 (ou des locus des chaînes légères des Ig, (2p12,κ ou 22q11, λ)) sont communes à toutes les pathologies lymphoïdes B. Elles se traduisent par la surexpression du (ou des) gènes qui est à proximité d'un des enhanceurs du gène des IgH ou des IgL.

En effet, le promoteur et les enhanceurs des Ig sont fortement activés dans les LB, en particulier les plasmocytes. Dans la plupart des cas, le partenaire impliqué dans la translocation 14q32.3 est un oncogène, dont l'expression se trouve ainsi dérégulée.

Les partenaires du locus 14q32.3 les plus souvent retrouvés sont les suivants:

1.1.2.1 Translocation (11;14)

La t(11;14) (q13;q32) est la plus fréquente, observé chez 17% des patients du MM. Elle entraînant une surexpression du gène *CCND1* codant pour la cycline D qui a un rôle dans la régulation de la transition G1-S du cycle cellulaire (**Zhan et al, 2006 ; Chesi et al, 1996**). Les patients qui portent une t(11;14) présentent une hétérogénéité considérable et

dans certains cas, cette translocation peut se manifester par un phénotype agressif tel que leucémie à plasmocytes (PCL) (Baughn et al, 2006 ; Mao et al, 2011).

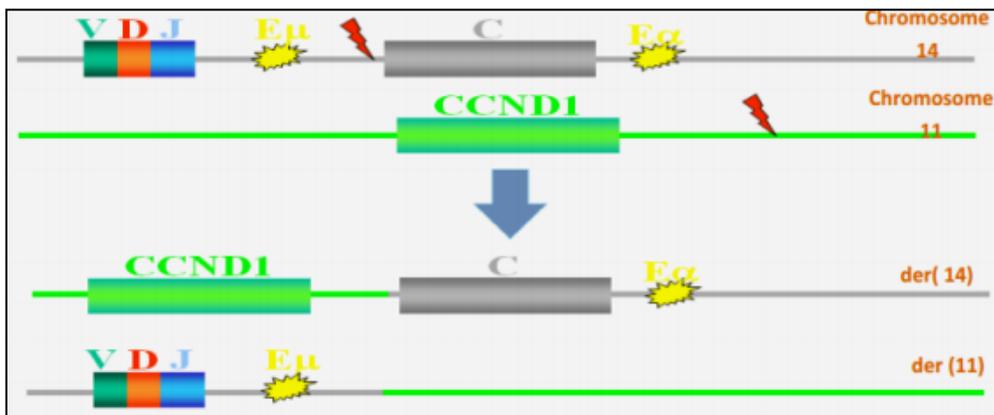


Figure 4 : délocalisation du gène CCND1 en 14q32 (Filali Mouhim, 2011).

- Dysrégulation des cyclines D

Les cyclines D sont des protéines synthétisées au cours de la phase G1 et assurent le passage de G1 vers la phase S du cycle cellulaire. Les cyclines D sont dégradées pendant la mitose de manière à empêcher la cellule d'entamer la mitose pendant les phases G1 et S. Il y a les cyclines D1, D2 et D3 ; elles se lient aux kinases Cdk pour assurer leurs fonctions.

• Mode d'action

Les cyclines D s'associent avec les Cdk, les complexes « cyclines D-Cdk » phosphorylent la protéine Rb qui séquestre le facteur de transcription E2F, ce qui permet sa libération et sa liaison à son site de fixation sur l'ADN et donc l'activation des gènes nécessaires à la réplication de l'ADN, d'où l'entrée en phase S.

La dysrégulation des cyclines D est à l'origine d'une hyperphosphorylation de Rb et une libération excessive d'E2F, un mécanisme impliqué dans la prolifération de la cellule et donc la progression de la MGUS.

Ces cyclines D sont finement régulées par une panoplie de protéines dont la plus importante est la p16.

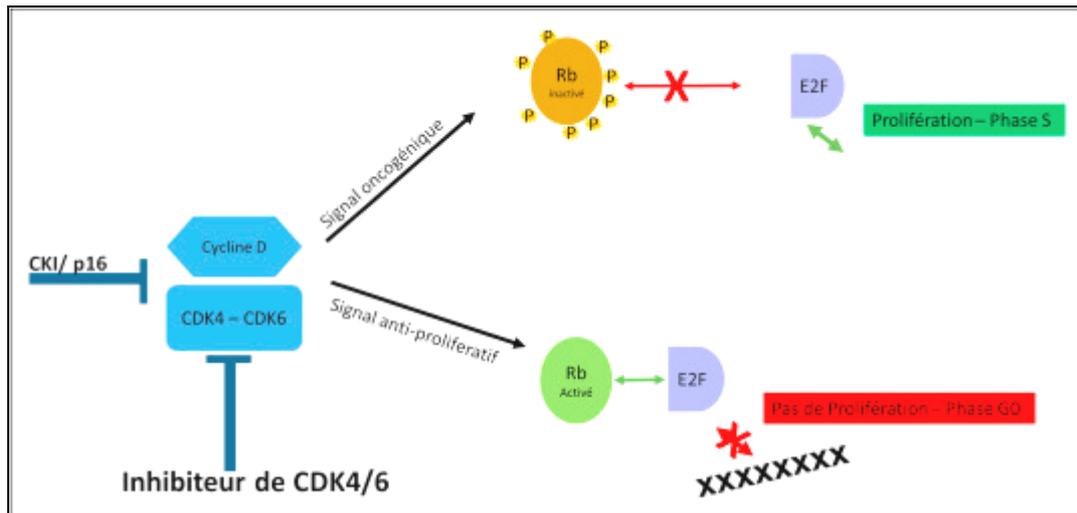


Figure 5: Le mode d'action de cyclines D (Sablin et al, 2017).

1.1.2.2 Translocation (4;14)

La t(4;14) (p16.3;q32.3) est observée dans 15% des cas de MM et a été associée à un pronostic défavorable dans divers contextes cliniques, tels que ceux recevant un traitement à haute dose avec greffe de cellules souches autologues (ASCT) (Zhan et al, 2006 ; Chang et al, 2004). Sur le plan moléculaire, la t(4;14) entraîne la surexpression de deux oncogènes : *FGFR3* (fibroblast growth factor receptor 3) et *MMSET* (Multiple Myeloma SET domain), par juxtaposition à côté des enhanceurs d'IgH (Chesi et al, 1998). Les points de cassures sur le chromosome 14 ont lieu dans la région switch des IgH et entraînent la dissociation de l'enhancer intronique E μ (associé au promoteur fort I μ) et des enhanceurs 3' E1 et 2. Sur le chromosome 4, les points de cassures surviennent au niveau télomérique ; sur une région située entre le gène *FGFR3* et l'exon 5 du gène *MMSET* (Keats et al, 2005).

La dysrégulation de *FGFR3* entraîne une surexpression du récepteur à activité tyrosine kinase *FGFR3* qui est une protéine transmembranaire à activité impliquée dans les voies de signalisation intracellulaires, régule de nombreux processus cellulaires essentiels tels que la prolifération, la survie, la migration, la différenciation. Dans la MM le rôle est probablement impliqué dans la myélogénèse : dans 30% des tumeurs t(4;14) étant déséquilibrées sont dépourvues d'expression de *FGFR3* (Keats et al, 2003 ; Santra et al, 2003).

Le second gène *MMSET* qui code pour un facteur de remodelage (protéine méthyltransférase) de la chromatine ayant une activité d'histone méthyltransférase (HMT) (Zhan et al, 2006).

Ce gène est surexprimé dans toutes les tumeurs t(4;14) mais son rôle exact dans la pathogenèse est incertain (Martinez-Garcia et al, 2011 ; Pei et al, 2011).

Conformément à l'événement de la dérégulation de la cycline D, il a été démontré que t(4; 14) avec surexpression de *MMSET* et / ou *FGFR3* renforçait *CCND2* et, dans certains cas, *CCND1*, par un mécanisme inconnu (Kuehl et Bergsagel, 2005).

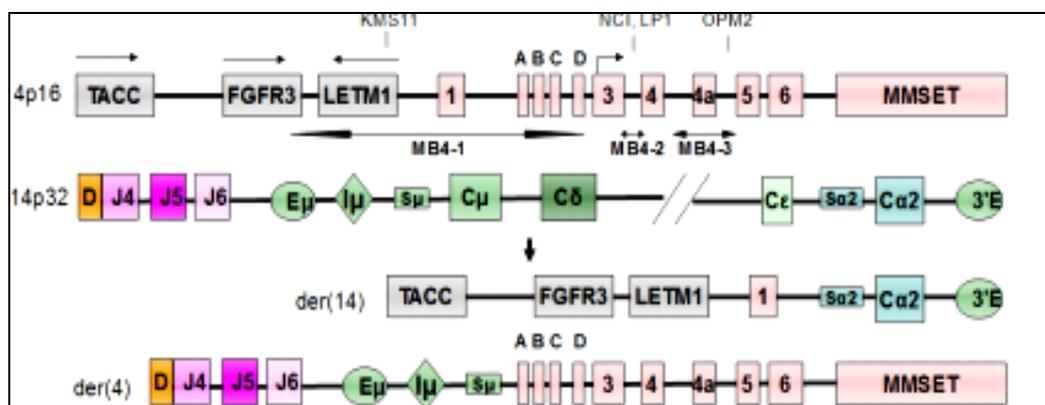


Figure 6: Représentation de la translocation t(4;14) (Brito et al, 2009).

1.1.2.3 Translocation (6; 14)

La t(6;14) (p21;q32) est une translocation rare (touche 2% des patients atteints de MM). Elle entraîne la régulation positive du gène *CCND3* par juxtaposition aux enhancers d'IgH (Zhan et al, 2006 ; Shaughnessy et al, 2001).

1.1.2.4 Translocation (14;16) et Translocation (14;20)

Les t(14;16) et t(14;20) sont combinés et entraînent toutes les deux une augmentation de l'expression d'un oncogène de la famille *MAF*. Elles sont identifiées dans 5 à 10% des cas de MM (Zhan et al, 2006). En effet, t(14;16) (q32;q23) résulte en une surexpression d'un proto-oncogène *c-MAF* ; un facteur de transcription qui régule positivement un certain nombre de gènes, dont *CCND2*, en se liant directement à son promoteur (Hurt et al, 2004).

La t(14;20) (q32;q11) est la translocation la plus rare impliquant l'IgH, elle conduit à une haute régulation d'oncogène *MAFB*. Des études de puces à ADN ont démontré que la surexpression de *MAFB* aboutissait à un profil d'expression génique très similaire à celui observé avec le *c-MAF* (Zhan et al, 2006), ce qui suggère que les cibles communes en aval, y compris *CCND2*, sont dérégulées.

Les t(14;16) et t(14;20) ont été associées à un mauvais pronostic lorsqu'elles sont présentes dans le MM (Fonseca et al, 2003; Ross et al, 2005 ; Ross et al, 2010).

1.2 Anomalies secondaires (Tardif)

L'évolution du stade MGUS à celui de MM est la conséquence des anomalies génétiques supplémentaires (délétions, mutations). Certains MM restent de faible masse tumorale pendant des années, tandis que d'autres progressent et sont rapidement symptomatiques. Leur progression est caractérisée par une augmentation de sa cinétique et donc de la masse tumorale, elle s'accompagne de l'apparition d'autres anomalies génétiques : translocations secondaires qui conduisent à la surexpression d'oncogènes (*c-myc* et autres) et l'inactivation de gènes suppresseurs de tumeur (*p53*, *p16*, *p18*, *PTEN*), qui viennent s'ajouter aux anomalies déjà présentes.

1.2.1 Translocations secondaires

Contrairement aux translocations primaires, les translocations secondaires sont des événements indépendants de la SMH qui se produisent plus tard dans la maladie.

La translocation secondaire la plus fréquente est $t(8;14)$, elle ne concerne pas toujours l'IgH à 14q32 (**Dib et al, 2008**). Le gène typiquement dérégulé par des translocations secondaires est la *MYC*, dont la surexpression est liée directement aux stades avancés de la maladie et indirectement à un mauvais pronostic via une forte corrélation avec des taux élevés de β_2 -microglobuline sériques (**Avet-Loiseau et al, 2001 ; Greipp et al, 2005**). La surexpression de *MYC* est rarement observé dans la MGUS mais observé dans 15% des MM et dans 50% des maladies avancées (leucémie à plasmocytes) (**Avet-Loiseau et al, 2001 ; Gambia et al, 2008**).

1.2.2 Délétion du bras long du chromosome 13

La délétion du chromosome 13 est observée dans environ 50% des cas de MM et elle est généralement associée à des tumeurs non hyperdiploïdes (**Fonseca et al, 2001**). Dans environ 85% des cas, la suppression du chromosome 13 constitue une monosomie ou des pertes centrées sur la région 13q14, alors que dans les 15% restants, diverses délétions interstitielles se produisent (**Fonseca et al, 2001 ; Avet-Loiseau et al, 2000**).

Malgré que l'identification des gènes clés contribuant à la pathogenèse du MM est difficile, mais des études moléculaires ont montré que le gène suppresseur de tumeur *RBI* est inactivé en del (13 / 13q) et peut donc entraîner une régulation négative du cycle cellulaire (**Walker et al, 2010**).

L'impact du pronostic de del (13 / 13q) est difficile à établir en raison de son association fréquente avec d'autres lésions à haut risque, telles que : t(4;14), t(14;16) ou une del (17p) (Chiecchio et al, 2006).

Le gène *RB1* code pour une protéine de séquestration qui exerce un contrôle négatif sur le cycle cellulaire. Lorsque le gène *RB1* est inactivé par mutation, il y a absence de transcription et donc absence de protéine, le facteur de transcription E2F se retrouve ainsi libre sans inhibition, ce qui est à l'origine de la prolifération incontrôlée de la cellule.

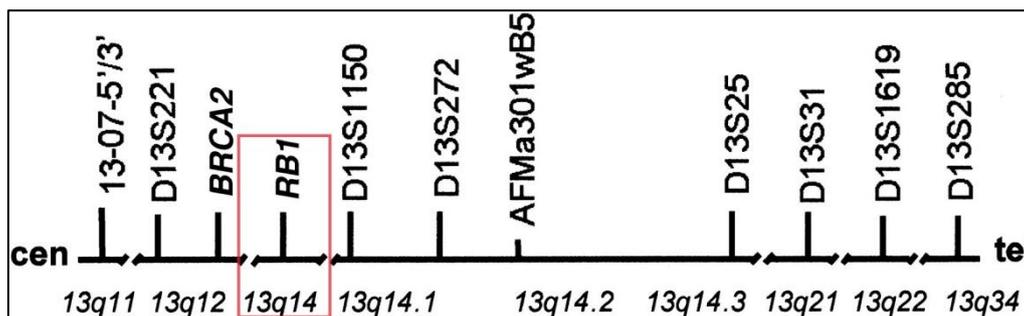


Figure 7 : Localisation du gène *RB1* dans le chromosome 13 (Shaughnessy et al, 2000).

1.2.3 Gains de copies du bras long du chromosome 1

La duplication du bras long chromosome 1 (dup 1q) est un événement observé chez 35 à 40% des cas présentant un MM et est fréquemment observé avec une perte de 1p (Boyd et al, 2012 ; Fonseca et al, 2009).

La dup 1q est associée à un mauvais pronostic chez les patients traités de manière intensive et non intensive (Walker et al, 2010 ; Shaughnessy, 2005 ; Shaughnessy et al, 2007). Les gènes portés sur 1q n'ont pas été complètement explorés, une région du bras chromosomique qui a été identifiée comme une région faiblement amplifiée ; 1q21 qui contient de nombreux oncogènes candidats : *CKS1B*, *ANP32E*, *BCL-9* et *PDZK1* (Walker et al, 2010 ; Shaughnessy, 2005 ; Shi et al, 2010).

1.2.4 Perte de copies du bras court du chromosome 1

Une délétion totale ou interstitielle du bras court (del 1p) du chromosome 1 est observée chez environ 30% des patients atteints de MM et sont associées à un mauvais pronostic dans divers contextes de traitement (Walker et al, 2010 ; Boyd et al, 2011 ; Chang et al, 2010). La génétique moléculaire a révélé que deux régions de 1p : 1p12 et 1p32.3 sont importantes dans la pathogenèse de la maladie lorsqu'elles sont supprimées :

- 1p12 contient le gène suppresseur de tumeur *FAM46C* qui a une fonction inconnue, peut être supprimé de manière hémi- ou homozygote (**Chapman et al, 2011**), bien que des études de séquençage et d'homologie aient montré que son expression est corrélée à celle des protéines ribosomales et des facteurs d'initiation / élongation, impliqués dans la traduction des protéines des eucaryotes (**Chapman et al. 2011 ; Walker et al, 2010**) ;
- 1p32.3 peut également être supprimé de manière hémi- et homozygote et contient les deux gènes cibles, *FAF1* et *CDKN2C* qui se situent approximative.
CDKN2C est un inhibiteur de la kinase 4 dépendant de la cycline impliqué dans la régulation négative du cycle cellulaire, alors que *FAF1* code pour une protéine impliquée dans l'initiation et / ou l'amélioration de l'apoptose (**Chang et al, 2010 ; Boyd et al, 2011**).

1.2.5 Délétion du bras court du chromosome 17

La dernière anomalie récurrente est la perte du bras court (p) du chromosome 17. Les études se sont concentrées sur le gène P53 (régulateur de la transcription et l'inducteur de l'apoptose), situé en 17p13, qui est supprimé chez près de 10 % des patients atteints de MM (**Drach et al, 1998 ; Avet-Loiseau et al, 1999**). La perte d'un allèle de ce gène nécessite l'inactivation du second allèle pour produire la perte de fonction (**Walker et al, 2010**). Dans le MM, la del (17p) est le résultat moléculaire le plus important pour le pronostic car il est lié à un phénotype agressif de la maladie, à un degré plus élevé des maladies extramédullaires et à une survie raccourcie (**Fonseca et al, 2003 ; Avet-Loiseau et al, 2007 ; Drach et al, 1998**).

- **Mode d'action de la p53**

Elle induit la régulation positive de Rb et stabilise sa forme hypophosphorylée, ce qui permet de maintenir le facteur de transcription E2F séquestré et empêche la progression du cycle cellulaire.

Si l'inactivation de RB1 s'accompagne d'une mutation de p53, il y a prolifération incontrôlée avec absence d'apoptose, puisque la p53 est inactive. Ce cas de figure est retrouvé dans le MM et le plasmocytome extra- médullaire.

Chapitre IV

**Bilan biologique au cours
du MM**

Le bilan recommandé par l'IMWG 2013 (Cairolì et al. 2013) au diagnostic d'un MM comporte :

1. Évaluation de la plasmocytose médullaire

Le but de l'évaluation de la plasmocytose médullaire est pour confirmer le diagnostic par myélogramme et biopsie médullaire en cas d'échec.

1.1 Myélogramme (ponction médullaire ou ponction de moelle osseuse)

Il s'agit d'un frottis de la MO, il permet d'analyser la richesse de l'étalement et la représentation normale ou non des différentes lignées cellulaires, il analyse aussi la présence ou l'absence de cellules anormales (INCa, 2015). Le myélogramme met en évidence une infiltration plasmocytaire qui représente la présence de plus de 10% de plasmocytes monoclonaux (Cairolì et al, 2013).

1.2 Biopsie osseuse dirigée

Si le myélogramme est normal, ceci n'élimine pas un MM, il faut répéter le geste dans un territoire différent s'il y a une forte suspicion, ou de procéder à la biopsie osseuse dirigée et/ou l'immunomarquage s'il y a un doute pour confirmer la clonalité.

2. Évaluation du composant monoclonal

2.1 Électrophorèse des protéines sériques (EPS)

C'est une technique qui sépare les protéines en fonction de leur différence de charge électrique, elle permet :

- D'une part la mise en évidence (appréciation qualitative); du pic d'allure monoclonale ou bande étroite correspondant à une Ig monoclonale (population homogène de protéines partageant la même taille et la même charge), signe du MM, synthétisée par un seul clone de cellules plasmocytaires (INCa ,2015) ;
- D'autre part la quantification du pic (appréciation quantitative); la technique d'intégration du pic permet une mesure séparée du pic monoclonal et du taux résiduel des gammaglobulines, mais est moins précise si le composant monoclonal est minime ou migre dans la zone des bêta-globulines (INCa ,2015).

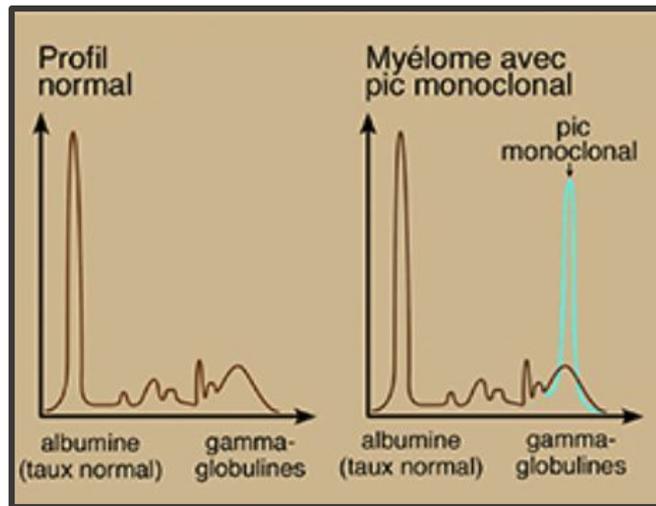


Figure 8 : Tracé électrophorétique des protéines sériques (INCa ,2015).

La présence d'un pic Ig monoclonal est fréquente dans la région γ (figure 8), des fois β et parfois même α_2 ; accompagnée ou non d'une baisse importante des autres protéines sériques surtout les protéines γ (hypogammaglobulinémie) (Cairolì et al, 2013).

- Intérêt de l'EPS: seul l'EPS permet la mise en évidence du CM avec une estimation quantitative qui permet le dosage approximatif du CM au début de la maladie et au cours des examens de control ce qui permet le suivi de la réponse de la maladie au traitement.

Les limites de l'EPS sont la faible sensibilité pour la détection des CM type chaînes légères libres et les CM à Ig entière avec des concentrations faibles ; dont les limites minimales de détection sont estimées respectivement à 500 mg/L et 100 mg/L (Decaux et Karras, 2009). Les chaînes légères libres (CLL) sériques dont la concentration est souvent plus faible sont difficilement mises en évidence par cette technique d'où l'intérêt de l'EPU urinaire.

2.2 Immunofixation des protéines sériques (IFS)

- Intérêt de l'IFS: la confirmation du caractère monoclonal et caractérisation de l'isotype de l'Ig (anti sérum pentavalent : G, A, M, κ , λ), L'IFS permet parfois d'identifier et de caractériser une Ig monoclonale non détectée par l'EPS, soit de concentration trop faible, soit masquée car migrant dans la zone des beta-globulines, voire des alpha 2 globulines (Decaux et Karras, 2009).

2.3 Dosage de la protéinurie avec Recherche de chaînes légères libres urinaires (PBJ)

Le Dosage de la protéinurie se fait par électrophorèse et immunofixation des protéines à partir d'un recueil d'urine de 24 heures. Les CLL urinaires peuvent être identifiées par électrophorèse des protéines urinaires (EPU) et immunofixation des protéines urinaires (IFU) dont le seuil de sensibilité est environ cinq fois plus bas que celui de l'IFS (**Decaux et Karras, 2009**).

- Intérêt : Mise en évidence des CM de types CLL, suivie du MM à chaîne légère et évaluation du risque de l'atteinte rénale due à la présence de PBJ.

2.4 Dosage des chaînes légères libres sériques : avec calcul du rapport RFLC

$$\text{RFLC} = \frac{\text{Concentration des chaînes légères libres Kappa}}{\text{Concentration des chaînes légères libres Lambda}}$$

Depuis 2001, le test *Freelite* permet le dosage des CLL dans le sérum. Sa sensibilité est estimée à 0,5 mg/L. Les CLL kappa (normales 3,3-19,4 mg/L) et lambda (5,7-26,3 mg/L) sont quantifiés séparément. Le calcul du rapport kappa/lambda (RFLC) (Valeur normale : 0,26 à 1,65) permet de faire la différence entre une production monoclonale des CLL et une augmentation polyclonale au cours de laquelle les concentrations des deux types de CLL sont augmentées mais le RFLC reste dans les limites normales (**Binding Site**).

Un RFLC supérieur à la normale témoigne de la présence d'une CLL kappa monoclonale, alors qu'un RFLC inférieur à la normale témoigne de la présence d'une CLL lambda monoclonale.

- Intérêt: Diagnostic du MM à CLL; l'Amylose AL : 99% versus 80%, la surveillance du MM, diagnostic et suivie du MM oligoN-sécrétant et non excréteur.

2.5 Dosage pondéral des Ig sériques

Il ne présente pas d'intérêt pour la mesure du CM ni dans l'appréciation de l'hypogammaglobulinémie, surtout s'il y a une intégration du pic monoclonal permettant la mesure du taux résiduel de gammaglobuline.

3. Évaluation des critères CRAB

Utiliser pour confirmation du caractère symptomatique du MM.

3.1 Hémogramme ou numération-formule sanguine (NFS) avec frottis si nécessaire

Permet d'évaluer la quantité et la qualité de la lignée rouge (hématies), de la lignée blanche (globules blancs) et des plaquettes (**Berthélémy, 2014**).

Au cours du MM on tient compte surtout les paramètres suivants :

Tableau 03: Les paramètres de la lignée rouge.

Nombre de globules rouges (GR)	généralement diminué < 4 x 10 ⁶ ele/ μ l	Les paramètres GR, HB et Hte définissant une anémie
Concentration de l'hémoglobine (HB)	généralement diminué < 10 g/dl	
Hématocrite (Hte)	généralement diminué < 40%	
Volume globulaire moyen des GR (VGM)	généralement normal, normocytaire	L'anémie caractérise le MM, elle est normocytaire normochrome et arégénérative
Taux corpusculaire moyen de l'hémoglobine (TCMH)	généralement normal : normochrome	
Taux de réticulocytes	Anémie arégénérative	
Taux de plaquette	thrombopénie (< 450000 ele /ul)	
Taux diminué des leucocytes (polynucléaires neutrophiles)	neutropénie (<4000 ele/ul) est un signe rare d'agressivité du myélome.	

3.2 Calcémie

Mesure de la calcémie corrigée en fonction de l'albuminémie.

3.3 Créatininémie

Mesure de la clairance de la créatinine.

3.4 Bilan radiologique du squelette

Comportant des clichés standard du crâne (face et profil), du rachis complet (face et profil), du bassin (face), du thorax (face et profil) et des grills costaux, des fémurs et des humérus (droits et gauches) (INCa, 2015).

- **IRM du rachis et du bassin** (sans et avec injection de gadolinium) ;
- **Scanner sans injection de produit de contraste iodé**, si un bilan complémentaire est nécessaire sur une lésion osseuse.

4. Évaluation pronostique

4.1 Albuminémie et béta-2-microglobuline sérique

Pour déterminer le stade du score ISS (annexe 4).

4.2 Analyse cytogénétique des plasmocytes tumoraux

Il est recommandé de réaliser sur l'échantillon médullaire une analyse cytogénétique conventionnelle qui permet de différencier les formes hyperdiploïdes des formes non hyperdiploïdes (Cairolì et al, 2013), en revanche l'étude génétique n'a pas d'intérêt dans le diagnostic, mais elle trouve un intérêt pronostic pour identifier les formes à progression rapide (mauvais pronostic) afin d'adapter un traitement approprié.

- Caryotype

Pour le MM, les anomalies du caryotype (anomalies du nombre) ne sont retrouvées que dans 20 à 30% des cas en raison du faible index prolifératif des plasmocytes tumoraux alors que par la méthode d'hybridation FISH on les retrouve dans 50 à 60% des cas (Bailleux ,2016).

- Technique d'hybridation in situ en fluorescence de type FISH

L'analyse cytogénétique est effectuée par « fluorescent in situ hybridation » (FISH).

En effet, les plasmocytes sont des cellules en différenciation très avancée, dont l'index de prolifération est faible. Il est donc difficile de générer des métaphases au sein d'un clone plasmocytaire myélomateux pour réaliser un caryotype conventionnel (**Biomnis ,2010**).

Les anomalies chromosomiques qui ont montré un impact pronostique défavorable sur la survie sans événements et survie globale au cours du myélome sont la translocation t(4;14), t(14;16) et la délétion du chromosome 17(17p)(**Decaux et al,2007**).

Partie pratique

Patients & Méthodes

1. Patients

Notre étude est rétrospective a été effectuée aux services CAC (Centre Anti Cancéreux), Elle a porté sur 60 malades suivis au service d'hématologie du CAC Blida du 2004-2018.

- **Recueil des données**

Nous avons procédé au recrutement des malades adressés à l'hôpital du jour d'hématologie « HDJ » dans le cadre :

- D'une enquête diagnostic de la maladie de Kahler (consultation initiale) ;
- Du suivi des patients connus pour diagnostic de MM à partir du registre du service d'hématologie (consultations de contrôle).

Notre étude a portée sur 70 malades muni tous d'une fiche de renseignement (annexe 6), cette dernière nous a permis de recueillir les données démographiques et cliniques ; ainsi que même les données biologiques antérieures des patients.

Parmi les 70 dossiers étudiés, 10 étaient incomplets ou inexploitable et se sont systématiquement exclus de l'étude. Et on a suit la conduite à tenir devant la suspicion ainsi que le suivi du MM chez 60 malades.

- **Critères d'inclusion**

- Les malades ayant déjà diagnostiqués pour MM (étude rétrospective),
- Les malades chez qui la confrontation des critères cliniques et radiologiques a fait l'objet d'une forte suspicion d'un MM (étude prospective),

Le diagnostic du myélome multiple est retenu selon les critères de l'IMWG (2013).

- **Critères d'exclusion**

- Les malades dont le diagnostic final retenu était une autre maladie que le MM : Waldenstrom, les syndromes lymphoprolifératifs comme LLC, les lymphomes ou autre.
- Les malades ayant une MGUS.

- **Etude descriptive de la population**

- **Données épidémiologiques**

Les données épidémiologiques générales comprenaient l'identité, l'âge à l'hospitalisation, le sexe.

- **Histoire de la maladie**

Nous avons précisé la date de début de la symptomatologie, le délai entre la consultation et le diagnostic et les signes révélateurs de la maladie.

➤ **Examen clinique à l'admission**

A l'examen clinique nous avons recherché un syndrome osseux, un syndrome anémique, un syndrome hématologique, des signes généraux et certaines complications révélatrices.

2. Méthodes

2.1.1 Bilans biologiques

Les bilans biologiques effectués se répartissent en 04 catégories :

➤ **Bilans de diagnostic positif : confirmation du diagnostic du MM**

- Le myélogramme

➤ **Recherche du composant monoclonal**

- Électrophorèse des protéines sériques et/ou urinaires (EPP, EPU), L'immunofixation sanguine IFX et urinaire.

➤ **Evaluation des critères de CRAB**

- Evaluation de la calcémie
- Evaluation de l'atteinte rénale à l'admission : créatininémie et recherche de PBJ.
- Evaluation de l'anémie : hémogramme (NFS)
- Evaluation des atteintes osseuses

➤ **Evaluation pronostic**

- **Détermination du Score pronostic international ou ISS** (Annexe 4).
- **Détermination du stade de la maladie** : Classer les malades à l'admission selon la classification de Salmon-Durie (Annexe 3).
- **Cytogénétique** : FISH

2.1.2 Analyse statistique

L'étude statistique a été réalisée par le logiciel Excel Stat 2016®. Les moyennes ont été calculées avec un intervalle de confiance à 95 %.

Pour les données qui suivent une loi normale (selon le test de normalité et le test d'ajustement d'une loi normale de Kolmogorov- Smirnov), la comparaison des moyennes des échantillons a été faite par le test paramétrique de Student. Pour les données qui ne suivent pas une loi normale, le test non paramétrique de Mann-Whitney a été utilisé. Les corrélations entre différents paramètres ont été établies en utilisant le test non paramétrique de Spearman. Les résultats sont considérés statistiquement significatifs pour des valeurs de $p < 0.05$.

2.1.3 Examens de diagnostic

2.1.3.1 Électrophorèse des protéines sériques (EPS)

- **Définition :** L'EPS est une technique qualitative et semi quantitative qui permet la séparation des protéines sériques en 5 ou 6 fractions tout en déterminant le pourcentage relatif de chaque fraction ; Elle permet de détecter une augmentation ou une baisse anormales de protéines dans le sang.
- **Principe :** Elle repose sur la capacité des protéines chargées à migrer au travers des pores d'un gel ou des capillaires lorsqu'on applique un courant électrique.
- **Prélèvement :** prélèvement du sang par ponction veineuse sur un tube sec. Le sang prélevé va être séparé par Centrifugation pour obtenir le sérum.

- **Electrophorèse capillaire**

L'électrophorèse capillaire est une microtechnique totalement automatisée, elle est réalisée sur Capillarys® (Sébia) avec le kit Capillarys protéine 6.

- **Lecture et interprétation :** une déformation du profil par rapport à la normale est un signe d'anomalie notamment l'apparition d'un pic fin et étroite dans la zone γ ou autre (β et même des fois α) reflète la présence d'un CM.

2.1.3.2 Typage du composant monoclonal

- **Définition :** Technique d'identification d'une Ig monoclonal en électrophorèse par l'utilisation des anticorps spécifiques à les Ig (anti-IgG, anti-IgM, anti-IgA, anti- κ , anti- λ), donc la détection se fait par la précipitation des complexes Ag-Ac.

- **Immunofixation**

C'est une technique réalisée sur gel d'agarose, elle consiste à faire migrer les protéines selon une électrophorèse normal répétée en 06 fois, suivie d'une réaction d'immunoprécipitation, en rajoutant au-dessus de chaque plaque d'électrophorèse des Ac spécifiques induisant la formation d'un précipité entre des Ag et des Ac: 5 traitées par les Ac chacune spécifique à une chaîne soit légère ou lourde et la 6^{ème} est un profil de référence (ELP).

- **Lecture et interprétation :** bande étroite signifie les précipités Ac-Ag.

- **Immunosoustraction**

C'est une technique capillaire, elle consiste à traiter le sérum contenant le CM à typer avec les Ac spécifiques avant la migration : Le sérum est dilué avec des Ac et 06 électrophorèses dans 06 capillaires sont effectuées : 5 traitées par les Ac chacune spécifique à une chaîne soit légère ou lourde et la 6^{ème} est un profil de référence (ELP).

- **Lecture et interprétation** : disparition de la fraction correspondant à les précipités Ac-Ag.

2.1.3.3 Électrophorèse et immunofixation des protéines urinaires (EPU)

L'EPU permet de vérifier la présence de la protéine M dans l'urine qui a été collectée au cours d'une période de 24 h. Elle permet également de détecter une partie de la protéine M appelée chaîne légère d'Ig (chaîne légère libre ou protéine de Bence-Jones).

- **Interprétation** : Il n'y a normalement pas de protéine dans les urines. La Présence de protéine dans l'urine est un argument d'un diagnostic de myélome. Souvent la protéine retrouvée est une CL κ ou λ (protéinurie de Bence Jones « PBJ »). Cette protéine est représentée par un pic.

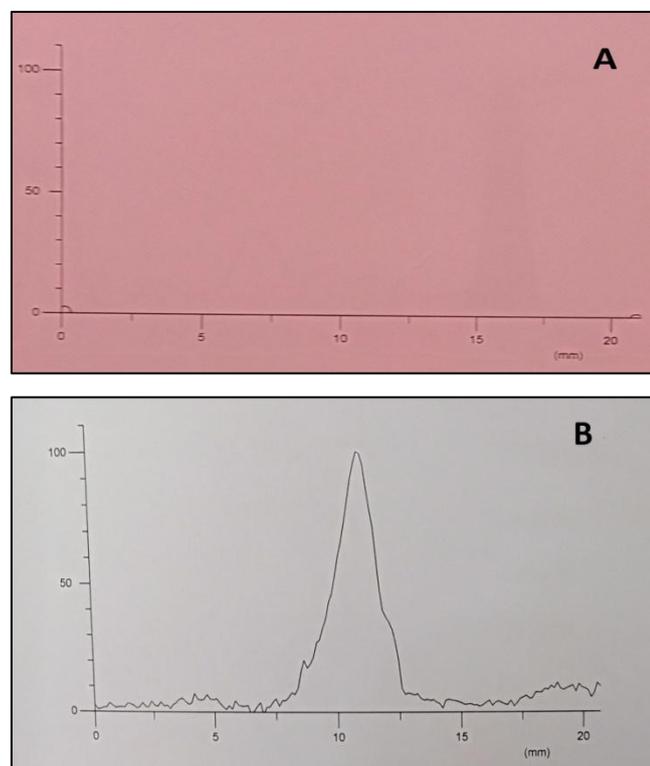


Figure 9: (A) cas normale : un résultat d'EPU qui représente une absence de PBJ dans les urines, (B) cas atteint : un résultat d'EPU qui représente une présence de PBJ dans les urines.

Résultats et discussion

1 Aspect épidémiologique

1.1 Répartition des patients selon le sexe

Notre étude comprend 60 malades dont 33 (55%) sont de sexe féminin contre 27(45%) de sexe masculin, avec un sexe ratio F/H de 1.22.

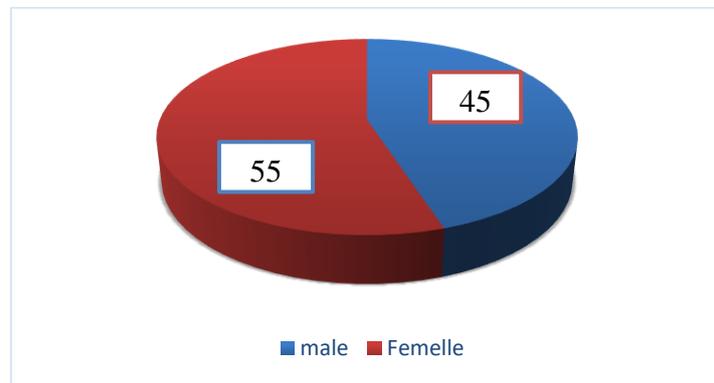


Figure 10 : Répartition des malades selon le sexe.

Un résultat similaire obtenu par **Conté et al. 2007(Chile)** et **Kodjo et al. 2014(Togo)** qui ont trouvé une sex-ratio F /M de 1,1 ; alors qu'il est opposé de la plupart des études qui ont révélés la prédominance masculine, tel que l'étude marocaine de **Gaougaou et al. 2014** (H/F : 1,68), l'étude tunisienne de **Younes et al. 2014** (H/F : 1.27) et l'étude algérienne de **Zouaoui et al. 2015** (H/F : 1.05).

1.2 Répartition des patients selon l'âge

La population analysée dans notre étude est constituée de 60 patients dont l'âge est compris entre 32 et 90 ans. L'âge moyen est de $63,65 \pm 12.25$ ans. La plupart des patients ont eu un âge entre 60 et 69 ans représenté par 20 cas (33.34%).

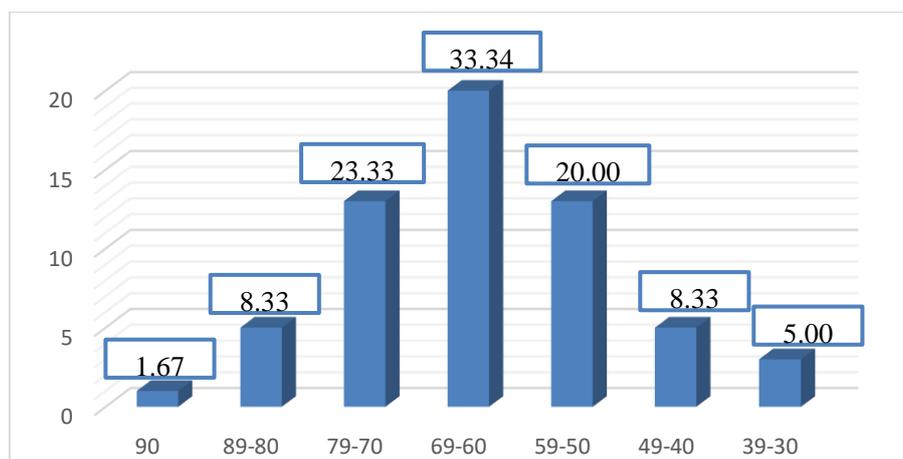


Figure 11 : Répartition des patients selon l'âge.

Ces résultats sont semblables à ceux-ci d'une étude publiée par **Younes et al. 2005 (Tunisie)**. L'âge moyen des patients trouvé par ce dernier est 63,5 ans. Elles sont proches d'autres études de **Kodjo et al. 2014 (Togo)**, de **Gaougau et al. 2014 (Maroc)** et de **Younes et al. 2014 (Tunisie)** avec des âges moyens respectivement 56, 59.5 et 64.4 ans.

Pour les sujets jeunes, on a 3 cas de 32 et 35 ans dans notre population, ces résultats sont cohérents avec la littérature telle que les études des **Kodjo et al. 2014 (Togo)** et **Koffi et al. 2000 (cote d'ivoire)** qui ont publiées des résultats semblables.

1.3 Répartition des patients selon l'âge et le sexe

Dans notre population, l'âge fréquent chez les patients du sexe masculin est entre 60 et 69 ans, tandis que chez les malades du sexe féminin est entre 50 et 59 ans. Alors que l'âge moyen des femmes (64.69 ans \pm 12.91) est plus grand que celui-ci des hommes (62.37 ans \pm 11.50).

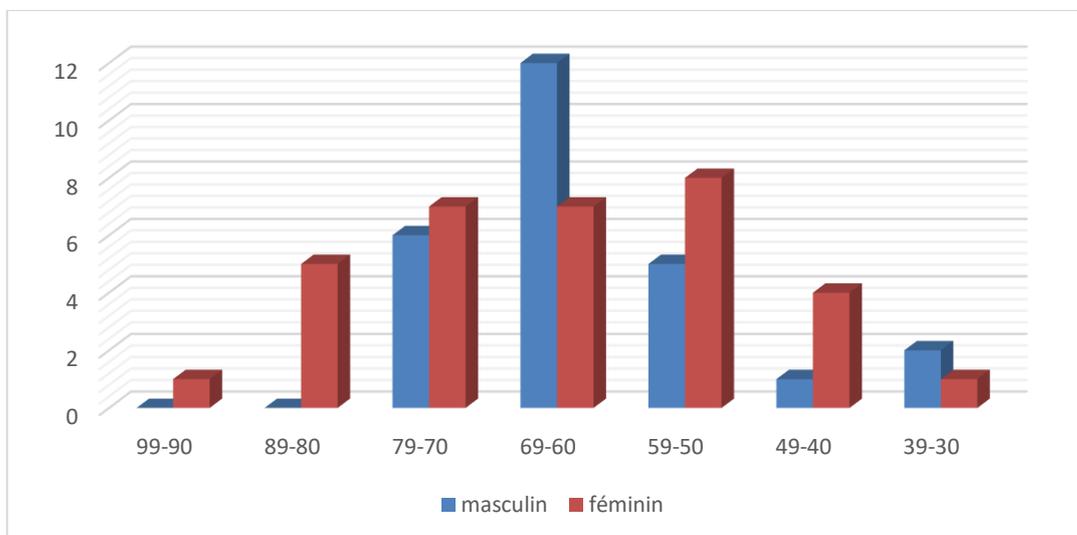


Figure 12 : Répartition des patients selon l'âge et le sexe.

Ces résultats sont proches à ceux-ci de la littérature, les femmes sont diagnostiquées à l'âge plus avancé que les hommes (**HAS. 2010 et Song. 2017**).

1.4 Répartition des patients selon l'année de réception à l'hôpital

Tableau 4 : Répartition des patients selon l'année de réception à l'hôpital.

année	2004	2005	2012	2014	2015	2016	2017	2018	Total
Patients	1	1	1	4	10	9	14	20	60
n (%)	(1.67)	(1.67%)	(1.67%)	(6.67%)	(16.67%)	15.00%)	(23.33%)	(33.33%)	(100%)

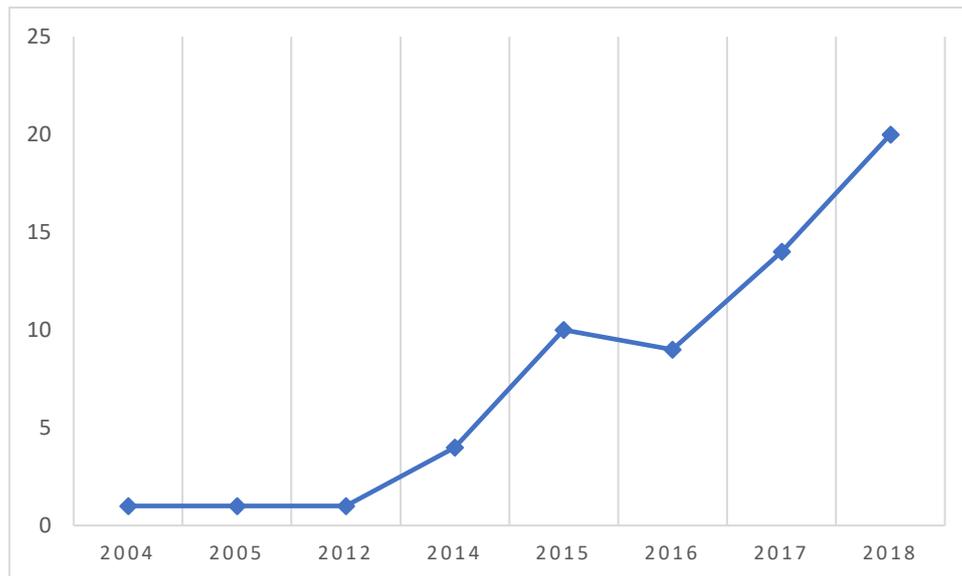


Figure 13 : Répartition des patients selon l'année de réception au l'hôpital.

La courbe (figure 14) montre que la plupart des patients dans cette population sont diagnostiqués en 2018 avec 20 cas (33.33%) et en 2017 avec 14 cas (23.33%), et ces résultats dépendent l'échantillon choisi, parce que les statistiques de la revue algérienne d'hématologie montre que l'incidence annuelle en Algérie a été diminuée dès 1994 jusqu'à 2013 : d'une incidence standardisée de 1,1 à 0.98 /100.000 ha.

1.5 Répartition géographique

Dans cette étude, la répartition géographique des patients montre que l'origine de la plupart de ceux-ci est Blida représenté par 22 cas (37.93%) suivi par Médéa avec 9 cas (15.52%) ; Ain defla, Tessimsilt et Tipaza avec 5 cas (8.62%) ; Chlef avec 4 cas (6.90%) ; Djelfa et Laghouat avec 3 cas (5.17%) et en dernier, Alger et Tiaret avec 1 cas (1.72%).

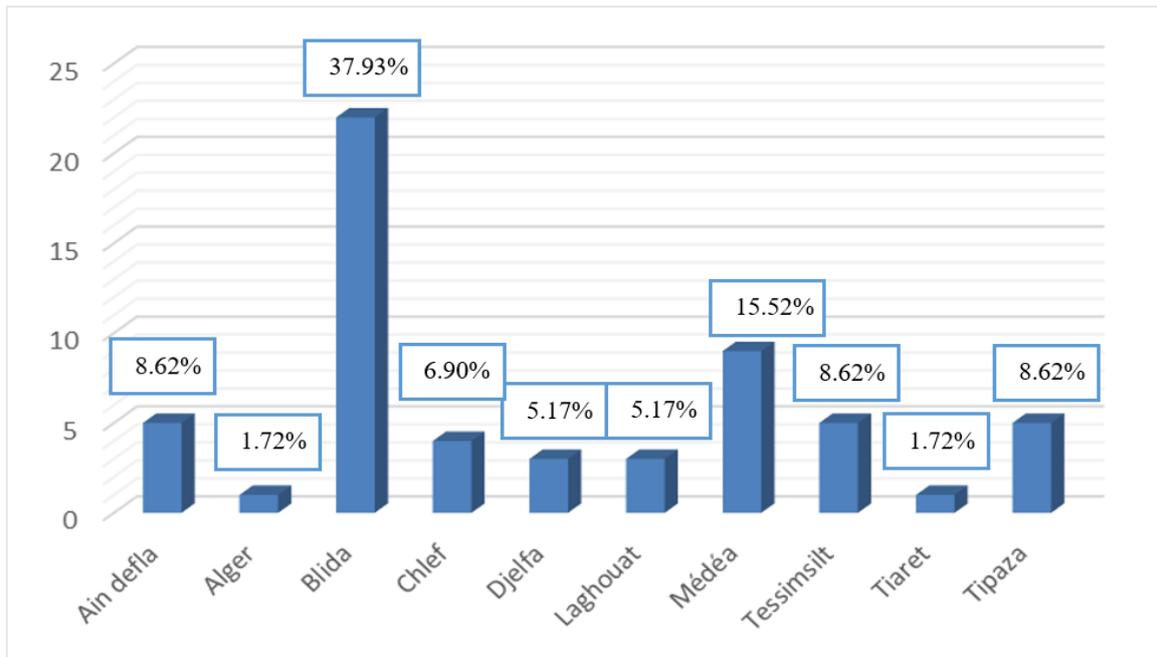


Figure 14 : Répartition géographique des patients.

Cela dû à la situation du centre anti-cancer à Blida et l’existence d’un autre centre similaire à Alger qui est aussi une autre destination pour les patients.

2 Aspects clinico-biologiques

2.1 Signes révélateurs

Dans la population étudiée, les douleurs osseuses sont le signe révélateur majeur de la maladie avec un pourcentage de 78.26%, le deuxième signe est le syndrome anémique avec un pourcentage de 28.26%, les atteintes rénales 2,17% et les autres signes 4.34%.

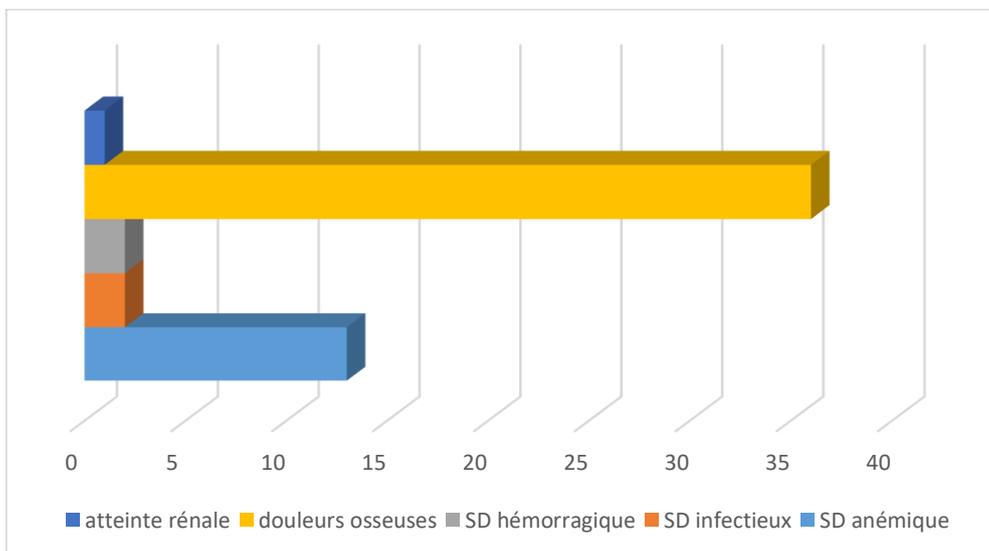


Figure 15 : Répartition selon les signes révélateurs.

Ces résultats sont semblables à ceux de la littérature, les manifestations osseuses sont le mode de révélation le plus courant du MM; selon **Chkir et al. 2010**, les douleurs osseuses étaient un motif constant de consultation associées dans 68 % des cas, pour **Fall et al.2017** les douleurs représentent chez 96.3% des malades, et le même résultat pour **Zouaoui et al. 2015** avec un pourcentage de 90% des patients pour les douleurs et de 63% pour l'anémie.

2.2 Critères de CRAB

Tableau 5 : Répartition selon les critères CRAB.

Critère	Patients	Total	Pourcentage
C : hypercalcémie	05	57	8.77%
R :Hypercréatininémie	04	59	6.77%
A : anémie	21	60	35.00%
B : lésions osseuses	41	57	71.92%

On trouve dans cet échantillon que les critères les plus fréquents étaient les lésions osseuses chez 71.92% des malades et en deuxième position l'anémie chez 35% des cas, avec des pourcentages plus faibles pour l'hypercalcémie (8.77%) et l'hypercréatininémie (atteintes rénales) (6.77%).

Les lésions osseuses et l'anémie sont toujours placées dans les critères les plus fréquents de MM selon plusieurs études, on mentionne parmi eux l'étude de **Chkir et al. 2010** qu'ils sont présentent chez 84 % des malades, l'hypercalcémie et l'insuffisance rénale sont présentent respectivement chez 8% et 20% des cas. Une autre étude de **Gaougaou et al. 2014** a trouvé le critère des lésions osseuses chez 40% et l'anémie chez 55% des patients.

2.2.1 Bilan radiologique

Pour le bilan radiologique, on trouve que les lésions ostéolytiques sont les plus fréquents par un pourcentage de 38.46% de notre population. Dans la deuxième position, on a les déminéralisations par 25% des cas, suivi par les tassements et les fractures qui représentent respectivement 17.30% et 15.38% des cas, et en dernière position, les ostéoporoses ont été classé avec 7.69% des patients.

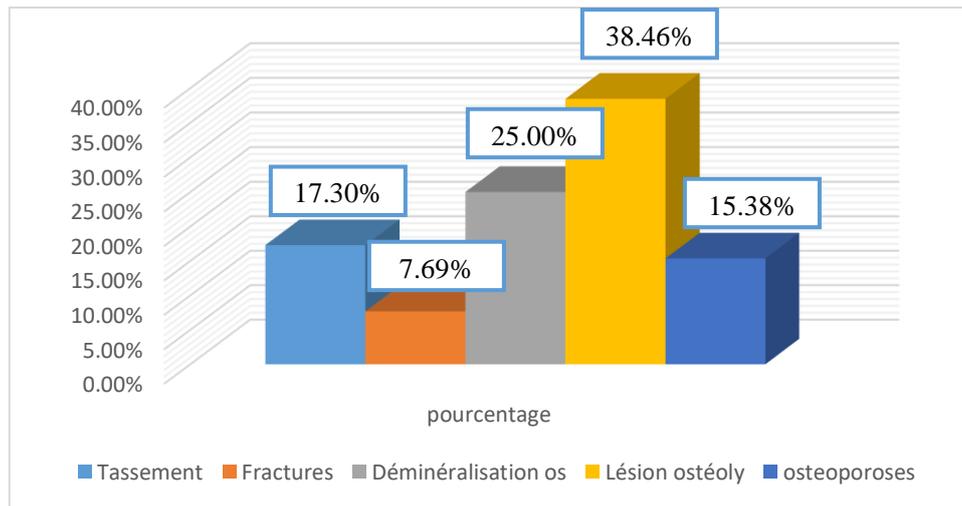


Figure 16 : Répartition des patients selon les manifestations osseuses.

Alors qu'on trouve différents résultats et d'autres classements des manifestations osseuses dans la littérature. Des études ont trouvées que les ostéolyses étaient en première position chez 52.5% des cas (**Kodjo et al. 2014**) ; les tassements vertébraux ont été classés en premier selon **Zouaoui et al. 2015** chez 52% des cas et les ostéolyses en dernier chez 12% des patients.

Une autre étude de **Chkir et al. 2010** a trouvé que les déminéralisations sont les plus dominantes avec 95.7% des cas, suivi par ostéolyses, tassement et en dernière position les fractures.

2.2.2 Formule Numération sanguine (FNS)

Dans notre série d'étude, la FNS a été réalisée chez 60 cas, et nous avons étudié les paramètres suivants :

2.2.2.1 La lignée globulaire

- **Hémoglobine (Hb)**

Tableau 6 : Répartition selon le taux d'hémoglobine.

Taux de l'Hb	Patients n (%)
Hb > 10 g/dl	39 (65%)
8,5 ≤ HB < 10 g/dL	13 (21.66%)
Hb < 8,5	8 (13.33%)
Total	60 (100%)

- **Volume globulaire moyen (VGM)**

Tableau 7 : Répartition selon le volume globulaire moyen.

Taux de VGM	Patients n (%)
VGM < 80 FL	2 (9.52 %)
80 ≤ VGM < 100 FL	12 (57.14 %)
VGM ≥ 100 FL	7 (33.33%)
Total	21 (100%)

L'anémie a été observée dans 21 cas soit 35%, Cette anémie est normochrome normocytaire arégénérative chez la majorité des malades (12 cas soit 57.14 %), ceci concorde très bien avec les données de la littérature qui décrit que le MM est caractérisé par une anémie normocytaire normochrome, l'anémie est normochrome macrocytaire chez 7 cas soit 33.33 % et ceci peut être expliqué par une carence vitaminique associée (vitamine B12 et/ou B9 (acide folique)) conséquence d'une mal nutrition, syndrome tumoral ou même de la chimiothérapie, et normochrome microcytaire dans 2 cas soit 4.16% ; la présence de microcytes peut être expliquée par une carence martiale en fer phénomène qu'est très fréquent.

La fréquence du syndrome anémique biologique et le degré de sa sévérité différent d'une étude à une autre : 87% pour **Bouatay .2013**, dans une étude maghrébine est 53.56% pour **El mezouar. 2010**. Donc nos résultats sont en accord avec les données de ces deux scientifiques.

2.2.2.2 Plaquettes (PLQ)

Tableau 8 : Répartition selon le taux des plaquettes.

Taux de PLQ	Patients n (%)
PLQ <150 × 10³/μL	8 (13.33 %)
150 ≤ PLQ < 450 × 10³/μL	50 (83.33 %)
PLQ ≥ 450 × 10³/μL	2 (3.33 %)
Total	60 (100%)

Dans notre série, on observe que 83.33% des cas ont un taux de plaquettes normal et 13.33% représentaient une thrombopénie ($PLQ < 150 \times 10^3/\mu L$) au moment du diagnostic résultant de l'insuffisance de production médullaire. Elle est observée à la phase avancée de la maladie ou chez les patients sous chimiothérapie, et dans 3.33% des cas ils ont une thrombocytose ($PLQ > 450 \times 10^3/\mu L$).

Le tableau suivant montre la fréquence de thrombopénie selon les auteurs.

Tableau 9 : Etude comparative de la fréquence de thrombopénie par rapport aux différentes séries.

Auteurs	Thrombopénie
Benyaich I .2001	24.44 %
EL MEZOUAR. 2010	14.8 %
Notre série	13.33 %

3 Aspect hématologique

3.1 Myélogramme

Tableau 10 : Répartition de l'infiltration médullaire plasmocytaire.

Infiltration médullaire	Patients n (%)
< 10 %	9 (16.60%)
[10 – 30 %]	20 (37.03 %)
[30 – 60 %]	17 (31.48 %)
>60 %	8 (14.81%)
Total	54 (100%)

Dans notre série, le myélogramme a été réalisé chez tous les malades, mais le myélogramme était concluant (c'est à dire interprétable) chez 54 soit 90 %, parmi ces 54 malade, 45 soit 83, 33% avaient une plasmocytose médullaire $\geq 10\%$ dont la plupart avaient des cellules d'allure dystrophiques.

9 malades soit 16.60 % avaient un taux de plasmocytes inférieur à 10% et d'allure normale.

Pour ces derniers et pour le reste des malades (6) qui avaient des myélogrammes non concluants, avec une clinique très évocatrice de MM, le diagnostic de MM a été posé par **la biopsie osseuse dirigée** qui a confirmé la présence des plasmocytes dystrophiques.

Le taux moyen de l'infiltration plasmocytaires de nos patients est de 38 % \pm 0,33 [37.67 à 38.33 %].

Tableau 11: Etude comparative du myélogramme par rapport aux différentes séries.

Auteurs	Infiltration médullaire			
	< 10 %	[10 – 30 %]	[30 – 60 %]	>60 %
A. Bouatay .2013	24 %	26 %	50 %	
Boumlik Med. 2014	13.4 %	29.3 %	36 %	21.3 %
Notre série	16.66 %	37.03 %	31.48 %	14.81 %

Nos résultats concordent plus ou moins avec l'étude maghrébine de **Bouatay. 2013** et de **Boumlik. 2014**, qui ont prouvé la présence de plus de 10% des plasmocytes dystrophiques chez la majorité des patients, l'infiltration médullaire est donc anormale quantitativement mais aussi qualitativement.

3.2 Électrophorèse des protéines sériques (EPS)

L'analyse de l'EPS a montré que le pic monoclonal est présent chez 100% des patients, ce qui se rapproche un peu aux donnés de la littérature qui montrent que le MM sécrétant (présence de CM) est le plus fréquent 97% contre 1-3% pour le MM non sécrétant.

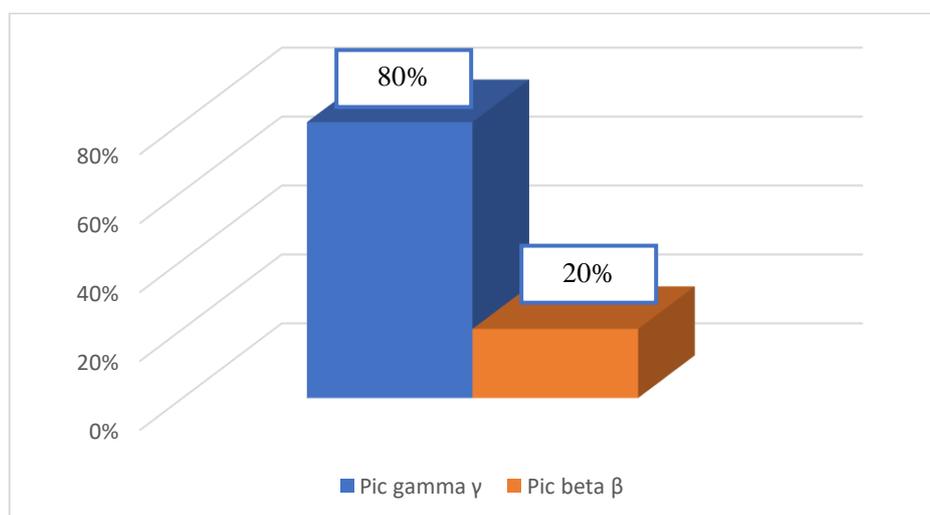


Figure 17 : Répartition de la migration du pic monoclonal en EPP.

Le pic monoclonal a été retrouvé chez 100% des cas, dont 80% des cas avaient une migration dans la zone gamma globuline (γ) (une hypogammaglobulinémie a été constaté chez 3 patients (5%)) et 20% des cas une migration dans la zone bêta (β).

Ces données sont proches à celle de l'étude de **Boumlik. 2014** qui a trouvé un pic monoclonal localisé dans la zone γ chez 76% des cas, et 21.2% localisé dans la zone β , et cel de **Bouatay .2013** qui a prouvé que la migration du pic est dans un ordre décroissant : 65.8% gamma, 19.5% Beta.

3.3 Immunofixation des protéines sériques (IFS)

IFS montre la présence des différentes classes de gammopathie monoclonale. L'analyse du de l'isotype du CM a montré que l'IgG est l'Ig monoclonale la plus dominante dans notre série chez 43 cas, soit 71.66 % avec prédominance de l'IgG kappa par rapport aux chaines Lambda soit 41.66% et 30% respectivement, l'isotype IgA est présent chez 17 malades avec un pourcentage de 4.34%; dont les IgA à chaine légère Kappa représentent 18.33% et les IgA à chaine légère Lambda 10%.

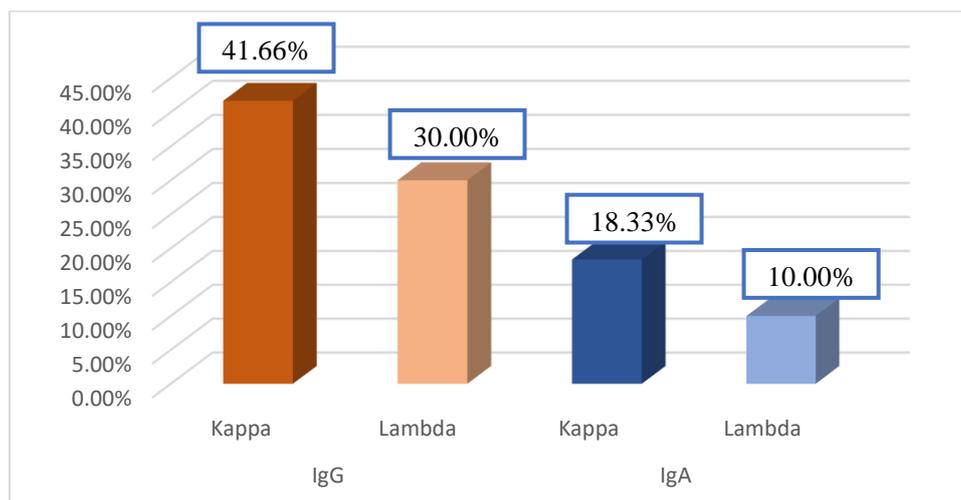


Figure 18 : Répartition des différentes classes de gammopathie monoclonale.

Tableau 12 : Etude comparative de l'Immunofixation des protéides sériques.

Type de l'immunoglobuline	IgG	IgA	IgM	IgD	IgE	Non sécrétant
EL HOUZI. A., 2017	67.5 %	17.5 %	0	0	0	2.5 %
EL KHALIFA. Y ., 2017	60 %	10 %	0	0	0	10 %
Boumlik Med., 2014	59,4 %	23,3 %	-	0,7 %	0	5,3 %
S. Elherrar ., 2013	51.1 %	17.6 %	-	0.7 %	-	3.1 %
Notre série	71.66 %	28.33 %	0	0	0	0

Plusieurs études ont prouvé la prédominance d'IgG suivi par IgA, ce qui concorde avec nos résultats, aussi aucun cas de MM à IgM, IgD et IgE n'a été détecté ce qui ne correspond pas aux autres études qui trouvent un faible pourcentage d'IgD; ceci prouve ce qui est décrit dans la littérature que le CM dans le MM est souvent une IgG puis IgA et très rarement IgM, IgD et exceptionnellement IgE, ceci prouve très bien que les plasmocytes transformés sont en vrais emblance des plasmocytes post germinative switchés de IgM vers IgG surtout et minoritairement vers les IgA.

De plus on remarque toujours que les Ig a chaîne légère kappa sont majoritaire et plus fréquente que celle a chaîne lambda ; ceci peut être expliqué par la fait que à l'état physiologique normal les chaînes légères Kappa représentent 2/3 et Lambda 1/3, donc la probabilité pour que les plasmocytes à chaînes légères Kappa se détourne vers la malignité est deux fois plus élevé que les plasmocytes à CL Lambda.

La majorité des composants monoclonaux d'isotype IgG (58.33%) avaient des concentrations inférieures à 50 g/l, et un seul malade avait un CM IgG supérieur à 70 g/l, quand pour les IgA la majorité avait des concentrations inferieurs à 30 g/l.

Tableau 13 : La concentration du CM.

Concentration du CM		Patients n (%)
IgG	< 50 g/l	35 (58.33%)
	50 < IgG < 70	7 (11.66%)
	> 70	1 (1.66%)
IgA	< 30 g/l	13 (21.66%)
	30 < IgA < 50	2 (3.33%)
	> 50	2 (3.33%)

3.4 Electrophorèse (EPU) et Immunofixation (IFU) des protéines urinaires

La recherche de la Protéinurie de Bence Jones (PBJ) est nécessaire pour la détermination de l'existence d'un passage de CLL monoclonales ou d'Ig entière dans les urines.

Tableau 14: Répartition des types de chaînes légères au début et au moment du diagnostic.

PBJ	Au début du diagnostic		Après traitement	
	Nombre de cas	Pourcentage %	Nombre de cas	Pourcentage %
Kappa(κ)	14	60.87 %	7	30.43 %
Lambda (λ)	8	34.78 %	4	17.40 %
Ig complète	1 isotype IgA λ	04.34 %	0	00.00%

La PBJ urinaire est positive chez 23 malades soit 38.33% des cas (au début du diagnostic), sous forme d'une CL kappa dans 60.87 %, et 34.78 % de type lambda et d'une Ig entière (isotype IgA) soit 4.34%.

Ceci concorde plus ou moins avec l'étude de **Boumlik. 2014** qui a trouvé la présence de CL de type kappa dans 57,6% cas et de type lambda dans 42,4% des cas.

On remarque que le pourcentage des PBJ urinaires a diminué avec le traitement, ainsi la recherche de PBJ urinaire permet un bon suivie du MM après la thérapie et une évaluation précise du risque de l'atteinte rénale.

4 Cytogénétique

Une seule étude par FISH des anomalies génétiques dans le MM (del 17p, t(4 ;14)) a été effectuée pour le patient numéro 8 âgé 61.

Les résultats étaient comme suit:

- Recherche de délétion du Chromosome 17 : l'analyse de 100 noyaux ne montre pas de délétion significative.
- La t(4;14) : l'analyse de 100 noyaux montre la présence d'une translocation entre le chromosome 4 (4p16.3) et le chromosome 14 (14q23) dans 60 noyaux (60%).

5 Classification pronostique

5.1 Classification Durie-Salmon

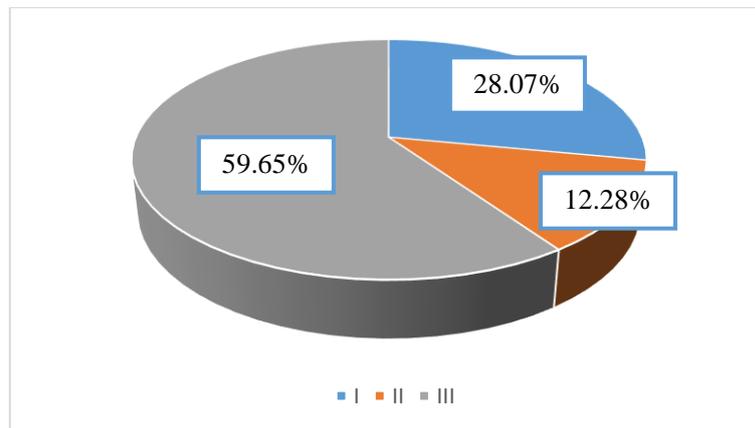


Figure 19 : Classification des patients selon Durie et Salmon.

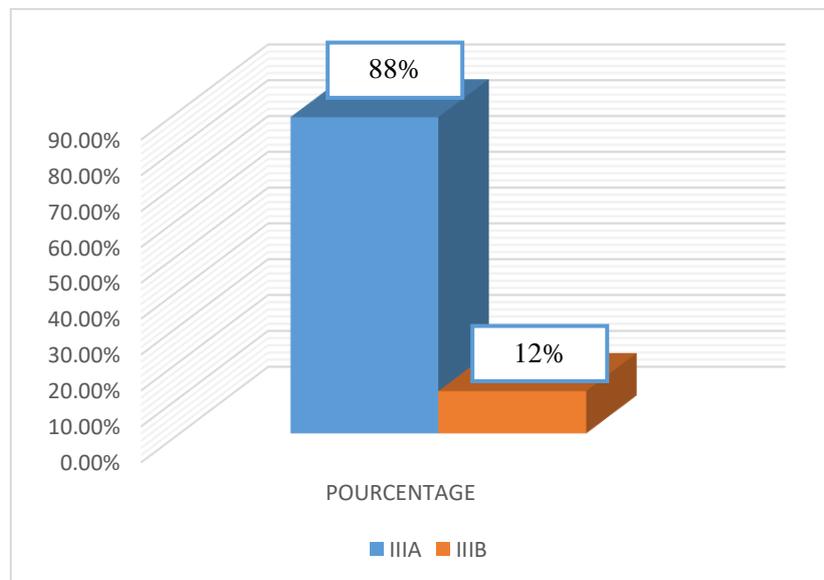


Figure 20 : Répartition des malades selon la sous-classification Durie et Salmon.

Dans cette étude et selon la classification de Durie et Salmon, Plus de la moitié des malades (60%) sont classés au stade III dont 88% au sous-classe III A.

Ce résultat s'accord avec la littérature telle que l'étude de **Kodjo et al. 2014**, **Hamladji et al. 2014**, **Younes et al. 2014**, **Gaougaou et al. 2014** et **Bouatay et al. 2013** qui ont trouvé la plupart des patients au stade III précisément III A.

Cette prédominance du stade III au moment du diagnostic est expliquée dans l'étude de **Bouatay et al. 2013** par le retard de consultation et de diagnostic pour la majorité des patients.

5.2 Score pronostic international ou ISS

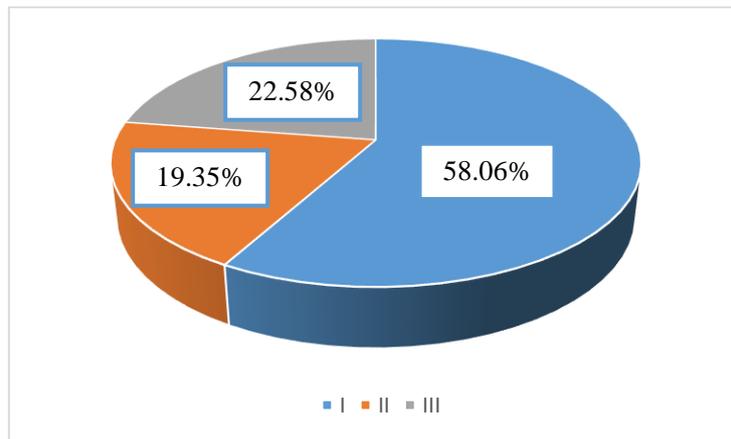


Figure 21 : Répartition des patients selon ISS.

Dans notre population, il y a que 31 patients qu'on a leurs données pronostiques (β -2-m), on trouve 58.06% des cas sont au stade I, 19.35% au stade II et 22.58 % au stade III selon la classification d'ISS.

Dans la littérature, les résultats sont différents: **Hájek et al. 2016** ont trouvé 37.7% des cas au stade I, 30.9% au stade II et 31.4 % au stade III ; **Zouaoui et al. 2015** avec 11.62% au stade I, 37.20% au stade II et 51.16% au stade III ; et une autre étude de **Younes et al. 2014** a trouvé 24.74% des patients au stade I, 46.23% au stade II et 29.03% au stade III.

Conclusion

Conclusion :

Le myélome multiple est une maladie « polymorphe » qui affecte différentes parties de l'organisme. Plusieurs disciplines médicales peuvent être intervenir dans le diagnostic.

Un échantillon de 60 patients de CAC du Blida a été traité dans notre étude statistique en analysant les aspects épidémiologiques (âge, sexe...), cliniques (CRAB) et biologiques (EPS, EPU...).

La plupart de nos résultats ont été compatibles avec la littérature. Nous avons trouvé que le myélome touche les sujets âgés avec un âge moyen de $63,65 \pm 12,25$ ans, et il touche rarement les sujets jeunes; et que les douleurs osseuses sont le signe révélateur majeur de cette maladie.

Malgré que le MM est une maladie génétique (comme tous les cancers) mais leur diagnostic s'est fait par des analyses biologiques (hémogramme, myélogramme, EPS... etc.).

La plupart des patients sont diagnostiqués aux stades avancés, Cela est dû au fait que les stades précoces sont souvent asymptomatiques, donc le dépistage précoce est important, et de ne pas sous-estimer les symptômes mineurs tels que la fatigue et les douleurs légères qui peuvent être causés par des maladies malignes telles que le myélome.

Nos perspectives pour ce thème visent l'importance de prendre un échantillon plus grand, plus d'effectif nous permettrait d'obtenir des résultats meilleurs et plus précis. Il est impératif à d'accorder plus d'attention à l'aspect génétique de MM en pratique en utilisant certaines techniques de pointe ce qu'il nous permettrait de mieux comprendre les causes réelles de la maladie...

Références bibliographiques

1. **AGNELLI L, BICCIATO S, MATTIOLI M, et al.** 2005. Molecular classification of multiple myeloma: a distinct transcriptional profile characterizes patients expressing CCND1 and negative for 14q32 translocations. *Journal of Clinical Oncology*; 23(29):7296–7306.
2. **ALEXANDER D, PAMELA J, HANS-OLOV A, et al.** 2007. Multiple Myeloma: A Review of the Epidemiologic Literature. *International Journal of Cancer* 120 Suppl; 12: 40-61.
3. **AVET-LOISEAU H, FACON T, DAVIET, A, et al.** 1999. 14q32 translocations and monosomy 13 observed in monoclonal gammopathy of undetermined significance delineate a multistep process for the oncogenesis of multiple myeloma. *Intergroupe Francophone du Myelome. Cancer Res* 59, 4546-50.
4. **AVET-LOISEAU H, LI JY, GODON C, et al.** 1999. P53 deletion is not a frequent event in multiple myeloma. *Br J Haematol*; 106:717–9.
5. **AVET-LOISEAU H, DAVIET A, SAUNIER S, BATAILLE R.** 2000. Chromosome 13 abnormalities in multiple myeloma are mostly monosomy 13. *British Journal of Haematology*; 111(4):1116–1117.
6. **AVET-LOISEAU H, GERSON F, MAGRANGEAS F, et al.** 2001. Rearrangements of the c-myc oncogene are present in 15% of primary human multiple myeloma tumors. *Blood*; 98(10):3082–3086.
7. **AVET-LOISEAU H, ATTAL M, MOREAU P, et al.** 2007. Genetic abnormalities and survival in multiple myeloma: the experience of the Intergroupe Francophone du Myélome. *Blood*; 109(8):3489–3495.
8. **AVET-LOISEAU H, LELEU X, ROUSSEL M, et al.** 2010. Bortezomib plus dexamethasone induction improves outcome of patients with t (4; 14) myeloma but not outcome of patients with del (17p) *Journal of Clinical Oncology*; 28(30):4630–4634.
9. **BAILLEUX C.** 2016. Actualités sur le myélome multiple et conseils à l'officine. Thèse de docteur en pharmacie. Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille.
10. **BATAILLE R, KLEIN B.** 1993. Plasmocytomes humains de la biologie à la Clinique. *Nouv Rev Fr Hématol*; 35: 179-182.
11. **BATTEUX, F, GARRAUD O, PRIN L, et al.** sd. Les Immunoglobulines : Structure et fonctions.

- 12. BAUGHN LB, DI LIBERTO M, WU K, *et al.*** 2006. A novel orally active small molecule potently induces G1 arrest in primary myeloma cells and prevents tumor growth by specific inhibition of cyclin-dependent kinase 4/6. *Cancer Research*; 66(15):7661–7667.
- 13. BENYAICH I.** 2001. Myélome multiple à propos de 98 cas. Thèse de Médecine, N°151, Rabat.
- 14. BERENSON J R.** 2016. Myélome multiple - Hématologie et oncologie, Édition professionnelle du Manuel MSD, consulté le 23 mars 2019.
- 15. BERGSAGEL PL, KUEHL WM.** 2001. Chromosome translocations in multiple myeloma. *Oncogene*; 20: 5611-5622.
- 16. BERNE A. RUTH J.** 2018. Le myélome multiple Cancer des plasmocytes, maladie de Kahler. Consulté le 30 mars 2019.
- 17. BERTHELEMY S.** 2014. L'hémogramme ou numération-formule sanguine. *Actualités Pharmaceutiques*; 53(538): 53-55.
- 18. BERTHOU Ch.** 2004. Myélome multiple.
- 19. BIOMNIS.** 2010. Approche cytogénétique des proliférations plasmocytaires dans le Myélome Multiple. Focus 23 - myélome multiple.
- 20. BOUATAY A, HIZEM S, YOUSSEF Y, *et al.*** 2013. Myélome multiple : aspect clinique, diagnostic biologique et pronostic. *Immuno-analyse & Biologie Spécialisée* ; 28(1): 30-35.
- 21. BOUMLIK M.** 2014 MYELOME MULTIPLE, thèse de Médecine, N° 156 /14, Casablanca.
- 22. BOYD KD, ROSS FM, WALKER BA, *et al.*** 2011. Mapping of chromosome 1p deletions in myeloma identifies FAM46C at 1p12 and CDKN2C at 1p32.3 as being genes in regions associated with adverse survival. *Clinical Cancer Research*; 17(24):7776–7784.
- 23. BOYD KD, ROSS FM, CHIECCHIO L, *et al.*** 2012. A novel prognostic model in myeloma based on co-segregating adverse FISH lesions and the ISS: analysis of patients treated in the MRC Myeloma IX trial. *Leukemia*; 26(2):349–355.

- 24. BRITO J, WALKER B, JENNER M.** 2009. MMSET deregulation affects cell cycle progression and adhesion regulons in t(4;14) myeloma plasma cells. *Haematologica*; 94: 78–86.
- 25. CAIROLI A, DUCHOSAL MA.** 2013. Myélome multiple: diagnostic et perspectives thérapeutiques. *Forum Médical Suisse*;13(38):746–751
- 26. CALASANZ MJ, CIGUDOSA JC, ODERO M D, *et al.*** 1997. Cytogenetic analysis of 280 patients with multiple myeloma and related disorders: primary breakpoints and clinical correlations. *Genes Chromosomes & Cancer*; 18(2): 84-93.
- 27. CARSETTI R, ROSADO M M, WARDMANN H.** 2004. Peripheral development of B cells in mouse and man. *Immunol. Rev*; 197:179–191.
- 28. CHAÏBI P, MERLIN L, MARTINY, PIETTE F.** 2000. Myélome et dysglobulinémie monoclonale. *La Revue de Gériatrie*; 11.
- 29. CHAÏBI P, MERLIN L, THOMAS C, PIETTE F.** 2002. Les gammopathies monoclonales de signification indéterminée. *Ann. Med. Interne*; 153(7): 459-466.
- 30. CHANG H, SLOAN S, LI D, *et al.*** 2004. The t (4; 14) is associated with poor prognosis in myeloma patients undergoing autologous stem cell transplant. *British Journal of Haematology*; 125(1):64–68.
- 31. CHANG H, JIANG A, QI C, *et al.*** 2010. Impact of genomic aberrations including chromosome 1 abnormalities on the outcome of patients with relapsed or refractory multiple myeloma treated with lenalidomide and dexamethasone. *Leukemia and Lymphoma*; 51(11):2084–2091.
- 32. CHANG H, QI X, JIANG A, *et al.*** 2010. 1p21 deletions are strongly associated with 1q21 gains and are an independent adverse prognostic factor for the outcome of high-dose chemotherapy in patients with multiple myeloma. *Bone Marrow Transplantation*; 45(1):117–121.
- 33. CHAPMAN MA, LAWRENCE MS, KEATS JJ, *et al.*** 2011. Initial genome sequencing and analysis of multiple myeloma. *Nature*; 471(7339):467-472.

- 34. CHESI M, BERGSAGEL PL, BRENTS LA, *et al.*** 1996. Dysregulation of cyclin D1 by translocation into an IgH gamma switch region in two multiple myeloma cell lines. *Blood*; 88(2):674–681.
- 35. CHESI M, NARDINI E, LIM RSC, *et al.*** 1998. The t (4; 14) translocation in myeloma dysregulates both FGFR3 and a novel gene, MMSET, resulting in IgH/MMSET hybrid transcripts. *Blood*; 92(9):3025–3034.
- 36. CHIECCHIO L, PROTHEROE RKM, IBRAHIM AH, *et al.*** 2006. Deletion of chromosome 13 detected by conventional cytogenetics is a critical prognostic factor in myeloma. *Leukemia*; 20(9):1610–1617.
- 37. CHKIR S, EZZEDDINE M, BAKLOUTI S.** 2010. Le myélome multiple : à propos de 25 cas. *Annales de Gériatrie*.; 3(1):41-44.
- 38. CHNG WJ, KUMAR S, VANWIER S, *et al.*** 2007. Molecular dissection of hyperdiploid multiple myeloma by gene expression profiling. *Cancer Research*;67(7):2982–2989.
- 39. CONTÉ LG, FIGUEROA M G, LOIS VV, *et al.*** 2007 Clinical features and survival of Chilean patients with multiple myeloma. *Rev Méd Chile* ; 135: 1111-1117
- 40. DECAUX O, LODE L, MINVIELLE S, AVET-LOISEAU H.** 2007. Anomalies génétiques dans le myélome : rôle dans l'oncogenèse et implications pronostiques. *La revue de médecine interne* ; 28(10) : 677-681.
- 41. DECAUX O, KARRAS A.** 2009. Actualités dans le myélome multiple : critères de réponse internationaux et complications rénales. *La Revue de médecine interne* ; 30 : 1080–1083.
- 42. DEWALD GW, KYLE RA, HICKS GA, GREIPP PR.** 1985. The clinical significance of cytogenetic studies in 100 patients with multiple myeloma, plasma cell leukemia, or amyloidosis. *Blood*; 66(2):380–390.
- 43. DIALLO D A, CISSOKO L S, CISSOKO Y, *et al.*** 2005. Epidémiologie actuelle des hémopathies malignes dans les services d'hématologie oncologie médicale et de médecine interne de l'hôpital du Point G, Bamako, Mali. *Epidémiologie des hémopathies malignes. Mali Médical*; XX(4).
- 44. DIB A, GABREA A, GLEBOV OK, BERGSAGEL PL, KUEHL WM.** 2008. Characterization of MYC translocations in multiple myeloma cell lines. *Journal of the National Cancer Institute* ;(39):25–31.

- 45. DRACH J, ACKERMANN J, FRITZ E, *et al.*** 1998. Presence of a p53 gene deletion in patients with multiple myeloma predicts for short survival after conventional-dose chemotherapy. *Blood*; 92:802–9.
- 46. DUDLEY DD, CHAUDHURI J, BASSING C H, ALT FW.** 2005. Mechanism and control of V (D) J recombination versus class switch recombination: similarities and differences. *Adv. Immunol*; 86, 43–112.
- 47. ELHERRAR S, BENZAKOUR M, BOUZIANE H, *et al.*** 2013. Myélome multiple : profil clinique et paraclinique en médecine interne. *Rev Med Interne*;10:160.
- 48. EL HOUZI A.** 2017. Myélome multiple (à propos de 40 cas). Thèse de médecine, N° 106, Marrakech.
- 49. EL IDRISSE A.** 2010. Cours d'immunologie de deuxième année. Faculté de médecine et de pharmacie de Fès.
- 50. EL KHALIFA Y.** 2017. MYELOME MULTIPLE, Thèse de Médecine, N°083, Marrakech.
- 51. EL MEZOUAR I.** 2010. MYELOME MULTIPLE (A propos de 58 cas), thèse de Médecine, N°060/10, Casablanca.
- 52. ESCHARD J P, PIGNON B.** 1992. Facteurs pronostiques et surveillance du myélome. *La Revue de Médecine Interne* ; 13 (4): 273-77.
- 53. FACON Th.** 1997. Standard chemotherapy for multiple myeloma. *Hématologie*; 3 (3): 245-55.
- 54. FALL S, DIENG F, DIOUF C, *et al.*** 2017. Profil diagnostique et évolutif du myélome multiple au Sénégal: étude monocentrique de 2005 à 2016. *The Pan African Medical Journal* ; 27 :262.
- 55. FILALI MOUHIM S,** 2011. Myélome multiple des Os : analyse épidémiologique et biochimique d'une cohorte de 144 cas (étude rétrospective). Thèse. HMIMV Rabat.
- 56. FONSECA R, OKEN MM, HARRINGTON D, *et al.*** 2001. Deletions of chromosome 13 in multiple myeloma identified by interphase FISH usually denote large deletions of the q arm or monosomy. *Leukemia*;15(6):981–986.

57. FONSECA R, BLOOD E, RUE M, *et al.* 2003. Clinical and biologic implications of recurrent genomic aberrations in myeloma. *Blood*; 101(11):4569-4575.

58. FONSECA R, BERGSAGEL PL, DRACH J, *et al.* 2009. International Myeloma Working Group molecular classification of multiple myeloma: spotlight review. *Leukemia*;23(12):2210–2221.

59. FOUQUET G, MACRO M, DECAUX O, *et al.* 2015. « Le pomalidomide dans le myélome Multiple ». *La Revue de Médecine Interne* ; 36(9) : 613-618.

60. GABREA A, MARTELLI ML, QI Y, *et al.* 2008. Secondary genomic rearrangements involving immunoglobulin or MYC loci show similar prevalences in hyperdiploid and nonhyperdiploid myeloma tumors. *Genes Chromosomes and Cancer*; 47(7):573–590.

61. GAOUGAOU N, BAHRI L, QUESSAR A, *et al.* 2014. Présentation épidémiologique, clinique, biologique et pronostique du myélome multiple à Casablanca (Maroc). *Journal Africain du Cancer / African Journal of Cancer* 6(3): 159-165.

62. GEIER JK, SCHLISSEL MS. 2006. Pre-BCR signals and the control of Ig gene rearrangements. *Semin. Immunol* ;18 :31–39.

63. GREIPP PR, SAN MIGUEL J, DURIE BG, *et al.* 2005. International staging system for multiple myeloma. *Journal of Clinical Oncology*; 23(15):3412–3420.

64. HÁJEK R, JARKOVSKY J, BOUWMEESTER W, *et al.* 2016. The Value of Risk Stratification Tools in Multiple Myeloma (MM) in the Real-World: Validation of the Revised-International Staging System (R-ISS) at Initiation of Treatment and Relevance of the ISS and the R-ISS for Risk Stratification in the Relapsed Setting Using Data from the Czech Registry of Monoclonal Gammopathies (RMG). *Blood*; 128:2418.

65. HALLEK M, BERGSAGEL PL, ANDERSON KC. 1998. Multiple Myeloma: Increasing Evidence for a Multistep Transformation Process. *Blood* ; 91(1): 3.

66. HAMLADJI RM. 2013. Etat des lieux de la prise en charge des hemopathies malignes en algerie en 2013.*Revue Algérienne d’Hématologie.* n° 08 / 09 :4.

67. HURT EM, WIESTNER A, ROSENWALD A, *et al.* 2004. Overexpression of c-maf is a frequent oncogenic event in multiple myeloma that promotes proliferation and pathological interactions with bone marrow stroma. *Cancer Cell*;5(2):191–199.

- 68. INSERM.** 2013. Myélome multiple. Pesticides – Effets sur la santé ; 251-284.
- 69. IMWG: International Myeloma Working Group.** 2003. Criteria for the classification of monoclonal gammopathies, multiple myeloma and related disorders: a report of the International Myeloma Working Group, Br .J. Haematol; 121(5):749 -757.
- 70. JOHN DE VOS.** 2001. Analyse moléculaire du myélome: vers de nouvelles perspectives thérapeutiques. Sciences du Vivant [q-bio]. Université Montpellier I, Français.
- 71. KEATS JJ, REIMAN T, MAXWELL CA, et al.** 2003. In multiple myeloma, t (4; 14) (p16; q32) is an adverse prognostic factor irrespective of FGFR3 expression. Blood; 101(4):1520–1529.
- 72. KEATS J, MAXWELL C, TAYLOR B.** 2005. Overexpression of transcripts originating from the MMSET locus characterizes all t(4;14)(p16;q32)-positive multiple myeloma patients. Blood; 105:4060–4069.
- 73. KODJO K, OWONAYO O, PRENAM H, et al.** 2014. Profil du Myélome Multiple des os en consultation rhumatologique à Lomé (Togo). Profile of Multiple Myeloma among rheumatology inpatients in Lomé (Togo). Rev Mar Rhum; 27: 48-53
- 74. KOFFI KG, SANOGO I, TRAZO D, et al.** 2000. caractéristiques du myélome multiple Du noir africain expérience de la cote d'ivoire. Médecine d'Afrique Noire ;47 (10).
- 75. KUEHL WM, BERGSAGEL PL.** 2005. Early genetic events provide the basis for a clinical classification of multiple myeloma. Hematology; 346–352.
- 76. KUIPERS JW, VAANDRAGER DO, WEGHUIS PL, et al.** 1999. Fluorescence in situ hybridization analysis shows the frequent occurrence of 14q32. 3 rearrangements with involvement of immunoglobulin switch regions in myeloma cell lines .Cancer Genet.Cytogenet; 109(2) : 99–107.
- 77. KYLE RA, GERTZ MA, WITZIG TE, et al.** 2003. Review of 1 027 patients with newly diagnosed multiple myeloma. Mayo Clin Proc; 78: 21-33.
- 78. KYLE RA, RAJKUMAR SV.** 2008. Multiple Myeloma. Blood; 111(6):2962.

79. La Revue de médecine interne (2009) ;30(12) : 1080–1083.

80. LATGER-CANARD V, MORLON L. 2010. Intérêt de l'immunophénotypage plasmocytaire dans le myélome multiple. Thèse, Service d'Hématologie Biologique CHU de Nancy.

81. LELEU X, FACON T. 2013. TRAITEMENT DU MYELOME MULTIPLE. Revue Algérienne d'Hématologie. n° 08 / 09 : 34.

82. LODE L, WUILLEME S, AVET-LOISEAU H. 2005. Facteurs pronostiques biologiques dans le myélome multiple. Hématologie;11(5):346-50.

83. MANIER S, LELEU X. 2011. Myélome Multiple : Diagnostic Clinique et Perspective de Traitement. Recommandations de l'International Myeloma Working Group (IMWG) - PDF Free Download. Immuno-analyse et biologie spécialisée ; 26 :125-136.

84. MAO X, CAO B, WOOD TE, et al. 2011. A small-molecule inhibitor of D-cyclin transactivation displays preclinical efficacy in myeloma and leukemia via phosphoinositide 3-kinase pathway. Blood;117(6):1986–1997.

85. MARTINEZ-GARCIA E, POPOVIC R, MIN D J, et al. 2011. The MMSET histone methyl transferase switches global histone methylation and alters gene expression in t(4;14) multiple myeloma cells. Blood; 117(1):211–220.

86. MEDINA F, SEGUNDO C, CAMPOS-CARO A, et al. 2002. The heterogeneity shown by human plasma cells from tonsil, blood, and bone marrow reveals graded stages of increasing maturity, but local profiles of adhesion molecule expression. Blood; 99:2154- 2161.

87. MEFFRE E. WARDEMANN H. 2008. B-cell tolerance check points in health and autoimmunity. Curr. Opin. Immunol; 20:632–638.

88. MOHTY M, MACRO M. 2012. Recommandations de l'International Myeloma Working Group pour le diagnostic, le suivi, et l'évaluation de la réponse dans le myélome multiple » Horizons Hémato; 2(1).

89. MORLON L. 2010. Intérêt de l'immunophénotypage plasmocytaire dans le myélome multiple, consulté le 20 mars 2019.

90. MOURTALLA M. 2001. Myélome multiple : Aspects cliniques et évolutifs à propos de 22 cas. Thèse. CHU Aristide Le Dantec. Dakar, Sénégal.

- 91. MRABET R.** 2018. Evaluation par cytométrie en flux de la maladie résiduelle du myélome multiple dans l'ouest algérien, thèse de médecine, Oran.
- 92. ONODERA N, MCCABE NR, RUBIN CM.** 1992. Formation of a hyperdiploid karyotype in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Blood*; 80(1):203–208.
- 93. PASCAL C. LAURENCE M. CAROLINE TH. FRANÇOIS P.** 2002. Les gammopathies monoclonales de signification indéterminée, consulté le 20 février 2019.
- 94. PATHAN N, PALUTKE M, MOHAMED A.** 2013. Homogeneously Staining Region harboring CMYC amplification in a patient with primary plasma cell leukemia. *Atlas of Genetics and Cytogenetics in Oncology and Haematology*.
- 95. PEI H, ZHANG L, LUO K, et al.** 2011. MMSET regulates histone H4K20 methylation and 53BP1 accumulation at DNA damage sites. *Nature*; 470(7332):124-128.
- 96. PELLEGRIN B, DURAND-GASSELIN B, ROSSIGNOL F, SIGURET V.** 1997. A propos d'un cas de myélome multiple chez un patient âgé de 81 ans. *Annales de Biologie Clinique* ; 55 (1): 43-44
- 97. RABINEAU D, DUPONT JM.** 2003. Notions de base en cytogénétique. Campus virtuel de la Faculté de Médecine Cochin Port-Royal.
- 98. RAJKUMAR SV, KUMAR S.** 2016. Multiple Myeloma: Diagnosis and Treatment. *Mayo Clin.Proc*; 91(1): 101-119.
- 99. RIEDEL D A, POTTERN L M.** 1992. The Epidemiology of Multiple Myeloma. *Hematology/Oncology Clinics of North America, Multiple Myeloma*; 6(2):225-247.
- 100. ROSS FM, IBRAHIM AH, VILAIN-HOLMES A, et al.** 2005. Age has a profound effect on the incidence and significance of chromosome abnormalities in myeloma. *Leukemia*; 19(9):1634–1642.
- 101. ROSS FM, CHIECCHIO L, DAGRADA G, et al.** 2010. The t(14;20) is a poor prognostic factor in myeloma but is associated with long-term stable disease in monoclonal gammopathies of undetermined significance. *Haematologica*; 95(7): 1221–1225.

102. ROUSSEL M, GASTINNE T, LELEU X. 2009. Myélome multiple des os. *La Revue de Praticien (Paris)* ; 59(10): 1143-1152.

103. SABLIN MP, RICCI F, LOIRAT D, et al. 2017. Delphine, *et al.* Les inhibiteurs du cycle cellulaire et cancer du sein hormonodépendant. *Bulletin du Cancer*, vol. 104, no 2, p. 114-122.

104. SAN MIGUEL JF, SCHLAG R, KHUAGEVA NK, et al. 2008. Bortezomib plus melphalan and prednisone for initial treatment of multiple myeloma. *The New England Journal of Medicine*; 359(9):906–917.

105. SANTRA M, ZHAN F, TIAN E, et al. 2003. A subset of multiple myeloma harboring the t (4; 14) (p16; q32) translocation lacks FGFR3 expression but maintains an IGH/MMSET fusion transcript. *Blood*; 101(6):2374–2376.

106. SCHINASI, Leah H., BROWN, Elizabeth E., CAMP, Nicola J., et al. 2016. Multiple myeloma and family history of lymphohaematopoietic cancers: results from the International Multiple Myeloma Consortium. *British journal of haematology* ; 175(1) :87-101.

107. SERGENTANIS TN, ZAGOURI F, TSILIMIDOS G, et al. 2015. Risk Factors for Multiple Myeloma: A Systematic Review of Meta-Analyses », *Clinical Lymphoma, Myeloma & Leukemia*; 15(10): 563-577.

108. SHAUGHNESSY J JR, TIAN E, SAWYER J, et al. 2000. High incidence of chromosome 13 deletion in multiple myeloma detected by multiprobe interphase FISH. *Blood* 96:1505-1511.

109. SHAUGHNESSY J JR, GABREA A, QI Y, et al. 2001. Cyclin D3 at 6p21 is dysregulated by recurrent chromosomal translocations to immunoglobulin loci in multiple myeloma. *Blood*; 98(1):217-223.

110. SHAUGHNESSY J JR, TIAN E, SAWYER J, et al. 2003. Prognostic impact of cytogenetic and interphase fluorescence in situ hybridization-defined chromosome 13 deletion in multiple myeloma: early results of total therapy II. *Br J Haematol*; 120: 44-52.

111. SHAUGHNESSY J JR. 2005. Amplification and overexpression of CKS1B at chromosome band 1q21 is associated with reduced levels of p27Kip1 and an aggressive clinical course in multiple myeloma. *Hematology*; 10(1):117–126.

112. SHAUGHNESSY J JR, ZHAN F, BURINGTON BE, *et al.* 2007. A validated gene expression model of high-risk multiple myeloma is defined by deregulated expression of genes mapping to chromosome 1. *Blood*; 109(6): 2276-2284.

113. SHI L, WANG S, ZANGARI M, *et al.* 2010. Over-expression of CKS1B activates both MEK/ERK and JAK/STAT3 signaling pathways and promotes myeloma cell drug resistance. *Oncotarget*; 1(1):22–33.

114. SHOU Y, MARTELLI M.L, GABREA A, *et al.* 2000. Diverse karyotypic abnormalities of the c-myc locus associated with c-myc dysregulation and tumor progression in multiple myeloma. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA*; 97(1): 228-233.

115. SMADJA NV, BASTARD C, BRIGAUDEAU C, *et al.* 2001. Hypodiploidy is a major prognostic factor in multiple myeloma. *Blood*; 98(7):2229-38.

116. SMADJA NV, LEROUX D, SOULIER J, *et al.* 2003. Further cytogenetic characterization of multiple myeloma confirms that 14q32 translocations are a very rare event in hyperdiploid cases. *Genes Chromosomes Cancer*; 38: 234-239.

117. SONG XY. 2017. Etude des événements génétiques associés à l'évolution du myélome multiple avec t(4;14). Thèse de doctorat de Biologie et Biotechnologie (B2T). Médecine humaine et pathologie. Université Sorbonne Paris Cité. Français.

118. TRICOT G, BARLOGIE B, JAGANNATH S, *et al.* 1995. Poor prognosis in multiple myeloma is associated only with partial or complete deletions of chromosome 13 or abnormalities involving 11q and not with other karyotype abnormalities. *Blood*; 86: 4250-4256.

119. TUSSIWAND R, BOSCO N, CEREDIG R, ROLINK, AG. 2009. Tolerance checkpoints in B-cell development: Johnny B good. *Eur. J. Immunol*; 39: 2317–2324.

120. VOLLAND H, AIT MEBAREK M. 2012. Nouvelles approches méthodologiques pour l'obtention d'anticorps monoclonaux humains. Thèse version 1-2 juin 2013. Université Paris-Sud. Faculté de pharmacie CHATENAY-MALABRY.

121. WALKER BA, LEONE PE, CHIECCHIO L, *et al.* 2010. A compendium of myeloma-associated chromosomal copy number abnormalities and their prognostic value. *Blood*; 116(15):e56–e65.

122. YOUNES M, MARZOUK M, ZROUR-HASSEN S, et al. 2005. Les facteurs pronostiques de survie au cours de myélome multiple : à propos de 52 cas. Société Française de Rhumatologie.

123. YOUNES M, HACHFI H, HAMMOUDA F, et al. 2014. Les facteurs pronostiques de survie au cours du myélome multiple. LA TUNISIE MEDICALE; 92(6) : 399-405.

124. ZHAN F, HUANG Y, COLLA S, et al. 2006. The molecular classification of multiple myeloma. Blood; 108(6):2020–2028.

125. ZOUAOUI Z, EL MESTARI A, TALEB M, et al. 2015. Myélome Multiple du sujet âgé. Étude multicentrique de l'ouest Algérien. Revue Algérienne d'Hématologie, n°10-11:57-60.

- **Sites Web:**

126. « Binding Site | Ce que disent les résultats Freelite ». s. d. Consulté le 24 juin 2019. <https://www.bindingsite.com/fr-fr/our-products/freelite-and-hevylite/freelite/overview/what-freelite-results-tell-you>

127. CHU Bordeaux. 2013. « Myélome multiple (ou maladie de Kahler) ». Consulté le 19 mai 2019. <https://www.chu-bordeaux.fr/Patient-proches/Prise-en-charge-du-cancer/Cancers-pris-en-charge/Fiche-Myelome-multiple-maladie-Kahler.pdf/>

128. INCa : Institut National du Cancer. 2015. « Le diagnostic du myélome multiple ». Consulté le 1 avril 2019. <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Comprendre-le-myelome-multiple/Diagnostic>

129. Laboratoire d'Hématologie Cellulaire du CHU d'Angers. 2016. « Myélome Multiple et gammopathies Monoclonales Idiopathiques ». Consulté le 19 mai 2019. <http://www.hematocell.fr/index.php/component/content/article/62-enseignement-de-lhematologie-cellulaire-les-principales-maladies-hematologiques/pathologie-lymphoide/128-myelome-multiple-et-gammopathies-monoclonales-idiopathiques>

130. WHO: World Health Organization. 2018. « Cancer ». Consulté le 2 juillet 2019. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cancer>

Annexe

Annexe 1: Les critères diagnostiques CRAB (Cairoli et al. 2013)

C	<i>Calcium</i>	hypercalcémie (≥ 115 mg/L ou $\geq 2,65$ mmol/L)
R	<i>Renal insufficiency</i>	créatinine sérique > 177 $\mu\text{mol/l}$ ou > 20 mg/L
A	<i>Anemia</i>	Hémoglobine < 10 g/dL ou plus de 2 g/dL en dessous de la limite inférieure de l'intervalle de référence
B	<i>Bone lesions</i>	Lésions osseuses lytiques ou ostéoporose avec fractures et compression

Annexe 2: Critères diagnostiques des maladies plasmocytaires (Mohty et al. 2012).

Gammopathie monoclonale de Signification indéterminée (« MGUS »)	<ul style="list-style-type: none"> • Protéine monoclonale sérique < 30 g/l • Plasmocytose médullaire clonale < 10 % • Absence d'atteinte d'organe (« CRAB ») attribuable à une maladie plasmocytaire
Myélome multiple asymptomatique	<ul style="list-style-type: none"> • Protéine monoclonale sérique (IgG ou IgA) ≥ 30 g/l et/ ou Plasmocytose médullaire clonale ≥ 10 % • Absence d'atteinte d'organe (« CRAB ») attribuable à une maladie plasmocytaire
Myélome Multiple Symptomatique	<ul style="list-style-type: none"> • Plasmocytose médullaire clonale ≥ 10 % • Présence de protéine monoclonale sérique ou urinaire (excepté en cas de myélome multiple non-sécrétant) • Présence d'atteinte d'organe (« CRAB ») attribuable à la maladie plasmocytaire

Annexe 3: Classification selon Durie et Salmon (1975) (Pellegrin et al. 1997).

Stade I	<p>Faible masse tumorale ($< 0.6 \times 10^{12}$ cellules/m²)</p> <p>Absence d'anémie significative (Hb ≥ 100 g/l)</p> <p>Absence d'hypercalcémie (Ca⁺⁺ ≤ 3 mmol/l)</p> <p>Radiographies normales ou ne montrant qu'un plasmocytome unique</p> <p>M-protéine: IgA ≤ 30 g/l, IgG ≤ 50 g/l, Bence-Jones ≤ 4 g/24h</p>
Stade II	<p>Masse tumorale intermédiaire (entre 0.6 et 1.2×10^{12} cellules/m²)</p> <p>Pas tous les critères de stade I mais aucun des critères de stade III</p>
Stade III	<p>Forte masse tumorale ($> 1.2 \times 10^{12}$ cellules/m²)</p>

<p>Anémie (Hb \leq85 g/l)</p> <p>Hypercalcémie (\geq3 mmol/l)</p> <p>Radiographies montrant de multiples lésions lytiques osseuses</p> <p>M-protéine: IgA >50 g/l, IgG >70 g/l, Bence-Jones >12 g/24h</p>
--

Annexe 4: Classification selon ISS (Cairoli et al. 2013).

Stade I	Albumine \geq 35 g/l	β -2-microglobuline \leq 3,5 mg/l	Survie médiane: 62 mois
Stade II	Albumine <35 g/l et	β -2-microglobuline \leq 3,5 mg/l ou	Survie médiane: 44 mois
	Albumine \geq 35 g/l et	β -2-microglobuline 3,5–5,5 mg/l	
Stade III		β -2-microglobuline \geq 5,5 mg/l	Survie médiane: 29 mois

Annexe 5: La stratification du risque du MM selon la Mayo Clinc (RAJKUMAR SV et al, 2016).

Risque du MM	Anomalies cytogénétiques
Risque standard	Trisomies t (11;14)
	t (6;14)
Risque Intermédiaire	t (4;14)
	gain (1q)
Risque élevé	t (14 ; 16)
	t (14 ; 20)
	del (17p)

Annexe 6

Etablissement Hospitalier Spécialisé en Lutte contre le Cancer .ZABANA-BLIDA

Service d'Hématologie : Unité d'exploration fonctionnelle.

Chef de service : Pr M. BADAÏ

Fiche de renseignements de myélome multiple :

Nom :

Age :

Prénom :

Sexe :

Diagnostic Suspecté :

Origine :

Diagnostic Etabli :

Bilans antérieurs :

Signes cliniques et biologique évocateurs:

Anémie

FNS:

Atteintes osseuses

Douleurs

Des lésions osseuses

Insuffisance rénale

Créatinine :

Urée :

Hypercalcémie

[Ca⁺⁺] :

VS accélérée

Protéinurie

Infections récidivantes

Myélogramme :

Composant monoclonal :

Résumé

ABSTRACT:

Multiple myeloma (MM) or Kahler's disease is a malignant hematopathy characterized by uncontrolled clonal proliferation of tumor plasma cells in the bone marrow and secretion of monoclonal immunoglobulin (Ig). The accumulation of malignant cells results clinically in bone lesions, anemia and/or kidney damage.

The statistical study is realized on 60 patients of CAC Blida for defining the relevance of each biological marker in the diagnosis, describing the cytogenetic aspects involved in the genesis of this cancer and analyzing the epidemiological and biological aspects. The average age of our patients is 63.65 ± 12.25 years with extremes ranging from 32 to 90 years and a sex ratio F / H of 1.22. The major indicator of the disease is the bone pain in 78.26% of cases followed by the anemic syndrome in 28.26%, and lastly kidney damage in 2.17%.

The diagnosis was made by the myelogram that showed a plasmocytic infiltration in 83.33% of cases. The immunofixation of serum proteins (IFS) presented that IgG is the most dominant in 71.66 % with IgG kappa predominance in 41.66%. The electrophoresis (EPU) and the immunofixation (IFU) of urinary proteins have shown that urinary PBJ is positive in 38.33% of cases at the beginning of diagnosis and with treatment; it has been reduced in 18.33%, which allowed us to evaluate the risk of renal disease.

In conclusion, our results are more or less consistent with the data in the literature, but they cannot be generalized. So, the additional studies on a larger sample and including other parameters are necessary.

Keywords: Multiple myeloma, Kahler's disease, monoclonal Ig, plasma cells, malignant hematopathy.

ملخص :

الميلوما المتعددة (MM) أو مرض كاهلر هو من أمراض الدم الخبيثة، يتميز بانتشار عشوائي لخلايا البلازما في نخاع العظم وإفراز غلوبولين مناعي أحادي النسيلة (Ig) حيث يؤدي تراكم هذه الخلايا الخبيثة إلى ظهور آفات في العظام وفقر الدم وأمراض الكلى.

أجريت الدراسة الإحصائية في هذا البحث على 60 مريضا من مركز مكافحة السرطان CAC البلدية بهدف تحديد أهمية المؤشرات البيولوجية في التشخيص، ووصف الجوانب الجينية الخلوية المشاركة في نشأة هذا السرطان وتحليل الجوانب الويائية والبيولوجية للمرض حيث أوضحت الدراسة أن متوسط عمر المرضى هو 63.65 ± 12.25 عامًا مع وجود حدود تتراوح ما بين 32 إلى 90 عامًا، وبلغت نسبة الإناث إلى الذكور المصابين به 1.22 وكانت العلامة الرئيسية لتشخيص المرض هي ألم العظام بنسبة 78.26 % تليها متلازمة فقر الدم بـ 28.26 % ، وأخيرا القصور الكلوي بـ 2.17 %.

تم التشخيص عن طريق خزعة نخاع العظام حيث أظهرت تسلل لخلايا بلازمية عند 83.33 % من الحالات. وأظهر تحليل الفصل الكهربائي لبروتينات مصل الدم أن الغلوبولين المناعي من نوع G كان الأكثر انتشارا عند 71.66 % خاصة kappa عند 41.66 % .و أثبت تحليل الفصل الكهربائي لبروتينات البول أن بروتين بنس-جونز كان إيجابيا عند 38.33 % من المرضى في بداية التشخيص وانخفض مع العلاج عند 18.33 % ، وهذا يسمح لنا بإجراء تقييم لخطر الإصابة بالقصور الكلوي.

في الختام، تتوافق نتائجنا بشكل أو بآخر مع أدبيات البحوث السابقة ولكن لا يمكن تعميمها لصغر العينة، لذلك يجب أن تكون الدراسات المستقبلية على عينة أكبر مع اضافة معايير أخرى.

الكلمات المفتاحية: الميلوما المتعددة، مرض كاهلر، غلوبولين مناعي أحادي النسيلة، خلايا البلازما، أمراض الدم الخبيثة.

Année universitaire : 2018 - 2019

Présenté par : BOUCHAREF Chaima
ROUINI Soundouss

Intérêt des analyses biologiques dans le diagnostic et le suivi du myélome multiple

Mémoire présenté pour l'obtention du diplôme de Master en Génétique

Le myélome multiple (MM) ou maladie de Kahler est une hémopathie maligne caractérisée par une prolifération clonale incontrôlée de plasmocytes tumoraux dans la moelle osseuse et une sécrétion d'une immunoglobuline (Ig) monoclonale. L'accumulation des cellules malignes se traduit cliniquement par des manifestations osseuses, d'anémie et/ou des atteintes rénales.

L'étude statistique est réalisée sur 60 patients du CAC Blida pour un objectif de définir l'intérêt de chaque marqueur biologique dans le diagnostic, de décrire les aspects cytogénétiques impliqués dans la genèse de ce cancer et d'analyser les aspects épidémiologiques et biologiques. L'âge moyen d'échantillon choisi est $63,65 \pm 12,25$ ans avec des extrêmes allant de 32 à 90 ans et un sexe ratio F/H de 1.22. Le signe révélateur majeur de la maladie est les douleurs osseuses de 78.26% suivi par le syndrome anémique de 28.26%, et en dernier les atteintes rénales 2,17%.

Le diagnostic s'est fait par le myélogramme où il a objectivé une infiltration plasmocytaire chez 83, 33% des cas. L'immunofixation des protéines sériques (IFS) a montré que l'IgG est la plus dominante chez 71.66 % avec prédominance de l'IgG kappa chez 41.66%. L'électrophorèse (EPU) et l'immunofixation (IFU) des protéines urinaires ont prouvé que le PBJ urinaire est positif chez 38.33% cas au début du diagnostic et avec le traitement, il a été diminué chez 18.33 %, ceci nous a permis d'évaluer précisément le risque de l'atteinte rénale.

En conclusion, nos résultats concordent plus ou moins avec les données de la littérature, mais ils ne peuvent pas être généralisés sur l'ensemble de la population. Donc, des études supplémentaires sur un échantillon plus large et incluant d'autres paramètres sont nécessaires.

Mots-clés : myélome multiple, maladie de Kahler, Ig monoclonale, plasmocytes, hémopathie maligne.

Laboratoires de recherche :

Laboratoire de service d'hématologie du CAC Blida.

Président du jury : Dr GHARZOULI Razika (MC.A- UFM, Constantine 1).

Encadreur : Dr ZIADA-BOUCHAAR Hadia (MC.B - UFM, Constantine 1).

Co-encadreur : Dr GUEZLAN Chrifa (MC-A –faculté de médecine -USD Blida).

Examineur : Dr REZGOUN Mohamed Larbi (MC.A- UFM, Constantine 1).