

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية  
وزارة التعليم العالي و البحث العلمي  
People's Democratic Republic of Algeria  
The Minister of Higher Education and Scientific Research  
ⵜⴰⴳⴷⴰⵢⵜ ⵜⴰⵎⴳⴷⴰⵢⵜ ⵜⴰⵏⵓⵔⴰⵢⵜ ⵜⴰⵎⴳⴷⴰⵢⵜ

ABOU BEKR BELKAID UNIVERSITY  
TLEMCEM  
FACULTY OF MEDICINE- Dr. B. BENZERDJEB  
PHARMACY DEPARTMENT



جامعة أبو بكر بلقايد - تلمسان  
كلية الطب - د. ب. بن زرجب  
قسم الصيدلة

**MEMOIRE DE FIN D'ETUDES POUR  
L'OBTENTION DU DIPLOME DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

THÈME :

**Myelome multiple au CHU Tlemcen: etude épidémiologique, biologique et pronostique.**

Présenté par :

**Bechlaghem Ahlem  
Hachelaf khouloud**

Soutenu le

**21 Juin 2022**

**Jury**

**Président :**

Dr Borsali.L

Maitre de conférence classe B en anatomopathologie

**Membres :**

Dr Boukenkoul.W

Maitre assistante en hémobiole et transfusion sanguine

Dr Baouch.A

Maitre assistant en biochimie

**Encadrant :**

Dr Beghdadi.F

Maitre assistante en hémobiole et transfusion sanguine

**Co-Encadrant**

Pr Merad boudia.N

Professeur en hémobiole et transfusion sanguine

**Année universitaire : 2021-2022**

### ***Remerciements***

Tout d'abord, on remercie DIEU le tout puissant et le bienfaiteur glorifié de nous avoir donné la santé, la volonté, le courage et la force d'entamer et achever ce mémoire sur le droit chemin et d'aller jusqu'au bout du rêve.

A notre encadreur ***Dr Beghdadi .F***

On tient à remercier en premier lieu Dr **Beghdadi F** qui nous a menées à diriger ce travail pour tous ses judicieux conseils, son écoute active, son soutien, sa disponibilité et sa confiance, qui ont contribué à alimenter notre réflexion en partageant ses connaissances et expériences dans ce milieu. Envers qui on exprime notre plus grand respect et hommage.

A notre Co-encadreur ***Dr Merad-Boudia .N***

Nous tenons à remercier aussi Dr **Merad Boudia .N** pour son aide précieux et pour son soutien et sa confiance.

A Madame la présidente de jury Professeur ***Borsali.L***

Nos remerciements les plus respectueux pour nous avoir fait l'honneur de présider le jury de ce mémoire.

A Madame Professeur ***Mesli.N***

Nous remercions madame **Mesli N** en nous donnant le privilège d'accéder aux dossiers médicaux des patients.

Aux ***Membres de jury***

Dr **Boukenkoul .W** Vous nous honorez en évaluant ce modeste travail,

Veillez trouver ici l'expression de nos remerciements pour vos précieux conseils et votre gentillesse.

Dr **Baouch. A** Merci d'avoir accepté d'examiner et de juger ce travail.

Au personnel des services d'hémiobiologie, banque de sang et d'hématologie qui nous ont soutenu dans l'élaboration de ce mémoire.

Enfin, on tient à remercier toutes les personnes qui ont participé de près ou de loin à la réalisation de ce travail.

## Dédicaces

Du profonds de mon cœurs je dédié ce modeste travail à ceux qui me sont chère ma source de courage et ma raison de vivre, mes chers parents, quoi que je fasse ou que je dise, je ne saurai points vous remercier comme il se doit, votre affection me couvre, votre bienveillance me guide et votre présence à mes côtés a toujours pu me soutenir pour affronter les différents obstacles, merci pour vos sacrifices et pour l'amour que vous m'avez apporté, que Dieu vous gardes pour moi pour toujours.

A ma très chère grande sœur, mon très cher frère et mon mari Boumediene pour leurs encouragements et leurs confiances en moi.

Toutes mes chères amies qui sans leur présence ce travail n'aura jamais vu le jour et surtout ma chère binôme khouloud.

***Bechlaghem Ahlem.***

C'est avec un grand plaisir que je dédié ce modeste travail aux êtres les plus chers de ma vie, mes bijoux, mes parents, qui m'ont encouragé toujours d'aller vers l'avant, dont leurs confiances, leurs sacrifices et leurs amour m'ont permis de vivre ce jour, merci pour votre présence et pour votre soutien que DIEU vous bénisse et protège pour moi.

A mes très chères sœurs, mes très chers frères et mon mari Mohamed qui m'ont toujours soutenu et encouragé.

A mes chères amies pour leurs encouragements et leurs présences et surtout ma chère binôme Ahlem.

***Hachelaf Khouloud.***

*Liste des abréviations*

**BCR** : B CellReceptor

**CCMH** : concentration corpusculaire moyenne en hémoglobine

**CD** : Cluster de différenciation

**CDR** : Complementary Determining Regions

**CH** : Constant Heavy

**Chr** : chromosome

**CL** : Constant Light

**CRAB** : C= calcium ; R =rein ; A=anémie ; B =bone

**CSH** : cellule souche hématopoïétique

**Del** : délétion

**EDTA** : globule rouge

**EPS** : électrophorèse des protéines

**Fab**: Fragments Antigen Binding

**Fc** : Fragment Cristallisable

**FGF**: fibroblaste growth factor

**FSP** : frottis sanguins périphérique

**GB** : globule blanc

**GR** : globule rouge

**HLA** : typage des antigènes d'histocompatibilité

**Ig** : Immunoglobuline

**IL** : interleukine

**IRM** : imagerie par résonance

**IRM**: imagerie par résonance magnétique

**MCP** : monocyte chemottractantprotein

**MGUS** : Gammopathies monoclonale de signification indéterminée

**MIP** : protéine inflammatoire macrophagique

**MM** : myélome multiple

**MMA** : myélome multiple asymptomatique

**MMS** : myélome multiple symptomatique

**NFS** : numération formule sanguine

**NGS** : séquence nouvelle génération

**OAF** : Osteoclast Activating Factors

**PLQ** : plaquettes

**RANKL** : receptor activator for nuclear factor kappa ligand

**t** : translocation

**TCMH** : teneur corpusculaire moyenne en hémoglobine

**TDM** : tomodensitométrie

**TDM** : tomodensitométrie

**TEP** : tomographie par émission de positrons

**TNF** : facteur de nécrose tumoral

**TPA** : activateur tissulaire du plasminogène

**VAD** : Vincristine adriamycine Dexaméthasone

**VGM** : volume globulaire moyen

**VH** : Variable Heavy

**VL** : Variable light

**VS** : vitesse de sédimentation

*Liste de figures*

Figure 1 : Les différentes étapes de la lymphopoïèse.....3

Figure 2 : Plasmocyte (cellule myélomateuse).....4

Figure 3 : Structure des immunoglobulines .....6

Figure 4 : Radiographie de crane .....15

Figure 5 : Hématies en rouleaux .....19

Figure 6 : Moelle osseuse riche en plasmocytes.....20

Figure 7 : Cellule de MOTT.....21

Figure 8 : Electrophorèse des protéines sériques .....22

Figure 9 : Immunofixation des protéines sériques .....23

Figure 10 : Radiographie de crane avec multiple géodes .....26

Figure 11 : Lésions géodiques et multi-lacunaires sur des os long.....28

## Liste des tableaux

Tableau 1 : Critères diagnostiques différenciant le myélome multiple symptomatique, le myélome multiple asymptomatique et la gammopathie monoclonale de signification indéterminée.....	28
Tableau 2 : Classification des facteurs pronostiques selon Durie et Salmon.....	33
Tableau 3 : Répartition des patients selon les tranches d'âges .....	34
Tableau 4 : Répartition des patients selon le sexe .....	43
Tableau 5 : Répartition selon le sexe et les tranches d'âges .....	45
Tableau 6 : Répartition des patients selon le service .....	46
Tableau 7 : Répartition des malades selon l'origine .....	47
Tableau 8 : Répartition selon le système ABO .....	48
Tableau 9 : Répartition des patients selon le niveau socio-économique .....	49
Tableau 10 : Répartition de la population selon la profession .....	50
Tableau 11: Répartition de la population selon les circonstances de découverte .....	52
Tableau 12 : Comorbidité et pathologie associées .....	54
Tableau 13 : Répartition selon le taux d'hémoglobine .....	55
Tableau 14 : Répartition selon la valeur de globules blanc .....	56
Tableau 15 : Répartition selon la valeur des plaquettes .....	57
Tableau 16 : Répartition selon le taux des plasmocytes .....	58
Tableau 17 : Répartition selon la morphologie des plasmocytes .....	58.
Tableau 18 : Répartition des malades selon la cellularité de la moelle .....	59
Tableau 19 : Répartition des malades selon la richesse des mégacaryocytes .....	60
Tableau 20 : Répartition selon la vitesse de sédimentation VS .....	61
Tableau 21 : Répartition selon l'aspect électrophorétique .....	62
Tableau 22 : Répartition selon l'Immunofixation des protéines sériques et urinaires .....	63
Tableau 23 : Répartition selon le type de chaînes légères .....	63
Tableau 24 : Répartition selon la protéinurie .....	65
Tableau 25 : Répartition selon la protéinurie de Bence Jones .....	65
Tableau 26 : Répartition des patients selon l'albuminémie .....	66
Tableau 27 : Répartition selon la B2-microglobuline .....	66

Tableau 28 : Répartition selon la calcémie .....	67
Tableau 29 : Répartition selon la fonction rénale .....	68
Tableau 30 : Les résultats de différentes séries concernant l'âge .....	68
Tableau 31 : Les résultats de différentes séries concernant le sexe .....	70
Tableau 32 : Fréquence des douleurs osseuses révélatrice dans différentes séries .....	71
Tableau 33: Valeur d'Hb rapportée par différentes études.....	73
Tableau 34: Pourcentage d'hyperleucocytose rapportée par différentes études.....	74
Tableau 35 : Pourcentage de leucopénie rapportée par différentes études.....	75
Tableau 36 : Pourcentage de thrombopénie rapportée par différentes études.....	75
Tableau 37 : Résultats du myélogramme dans différentes séries.....	75
Tableau 38: Variations de la vitesse de sédimentation à la première heure selon les auteurs.....	76
Tableau 39: Comparaison des résultats de l'EPS dans différentes séries.....	77
Tableau 40: étude comparative de l'Immunofixation des protéines sériques et urinaires.....	78
Tableau 41: Répartition des patients selon le type de chaînes légères.....	79
Tableau 42: Fréquences de l'hypoalbuminémie selon les auteurs.....	80
Tableau 43: Fréquences de Béta2 microglobuline selon les auteurs .....	81
Tableau 44 : Classification de MM selon R-ISS.....	82
Tableau 45 : Fréquence de la calcémie selon les auteurs.....	83

*Table des Matières*

REMERCIEMENTS .....	I
DEDICACES .....	III
LISTE DES ABREVIATIONS .....	IV
LISTE DE FIGURES .....	VI
TABLE DES MATIERES .....	IX
INTRODUCTION	
ETUDE THEORIQUE : REVUE BIBLIOGRAPHIQUE .....	2
I.    RAPPEL PHYSIOLOGIQUE : .....	3
I.1.    Lymphopoïèse .....	3
I.2.    Plasmocyte .....	6
I.3.    Les immunoglobulines .....	6
I.3.1.    Structure .....	7
II.    MYELOME MULTIPLE .....	8
II.1.    Histoire du myélome et son traitement .....	9
II.2.    Epidémiologie .....	9
III.    PHYSIOPATHOLOGIE DU MYELOME MULTIPLE .....	10
III.1.    Origine du myélome .....	10
III.1.1.    Cytogénétique et altérations moléculaires .....	10
III.1.1.1.    Anomalies de nombre .....	11
III.1.1.2.    Anomalies structurales .....	11
III.1.1.3.    Autres anomalie .....	12
III.1.2.    Synthèse : pathogénèse moléculaire du myélome .....	13
III.2.    Conséquences cliniques du myélome multiple .....	13
III.2.1.    Atteinte osseuse .....	14
III.2.2.    Atteinte rénale .....	15
III.2.3.    Atteinte neurologique .....	16
III.2.4.    Amylose .....	16
III.2.5.    Complications infectieuses .....	17
III.2.6.    Syndrome d'hyperviscosité .....	17
IV.    DIAGNOSTIC DU MYELOME MULTIPLE .....	18
IV.1.    Circonstances de découverte .....	18

IV.2.	Diagnostic biologique .....	18
IV.2.1.	Bilan hématologique .....	18
IV.2.2.	Bilan biochimique .....	21
IV.2.3.	Hémostase .....	25
IV.2.4.	Bilan radiologique .....	25
IV.2.4.1.	La Radiographie : .....	25
IV.2.4.2.	Imagerie par resonance magnetique (IRM) .....	26
IV.2.4.3.	Tomographie par émission de positons(TEP) .....	26
IV.2.4.4.	Tomodensitométrie(TDM) .....	27
IV.3.	Critères diagnostiques .....	27
IV.3.1.	Critères de CRAB .....	27
IV.3.2.	Gammopathie monoclonale de signification indéterminée.....	30
IV.3.3.	Myélome multiple asymptomatique .....	30
IV.3.4.	Myélome multiple symptomatique .....	30
IV.4.	Diagnostic différentiel .....	31
IV.5.1.	Les autres situations de pic monoclonal .....	31
IV.5.	Traitement .....	33
IV.6.	Critères pronostiques .....	27
IV.6.1.	Classification selon Durie et Salmon .....	35
IV.6.2.	Classification ISS .....	37
ETUDE PRATIQUE .....		39
I.	OBJECTIFS .....	40
II.	PATIENTS ET METHODES .....	40
II.1.	Type,Lieu et durée de l'étude .....	40
II.2.	Population de l'étude .....	40
a-	Critères d'inclusions .....	40
b-	Critères d'exclsions .....	41
II.3.	RECEUIL DES DONNEES .....	41
II.4.	Paramètres étudiés .....	42
II.4.1.	Données démographiques .....	42
II.4.2.	Antécédents personnels et familiaux .....	42
II.4.3.	Données cliniques .....	42
II.4.4.	Données biologiques .....	42
II.4.5.	Données cytologiques .....	43
II.4.6.	Données anatomo-pathologiques .....	43

II.5. Analyse des données .....	43
III. Résultats .....	44
III.1. Résultats socio- epidemiologiques .....	45
III.1.1. Répartition selon l'age .....	45
III.1.2. Répartition selon le sexe .....	46
III.1.3. Répartition selon le sexe et tranche d'age .....	47
III.1.4. Répartition selon le service .....	48
III.1.5. Répartition selon l'origine .....	18
III.1.6. Répartition selon le niveau socio-economique.....	50
III.1.7. Répartition selon la profession .....	51
III.1.8. Répartition selon les antécédents .....	52
III.2. Résultats cliniques .....	53
III.2.1. Circonstance de découverte .....	53
III.2.2. Comorbidité et pathologies associées .....	26
III.3. Résultats biologique .....	26
III.3.1. Hémogramme .....	55
a. NFS .....	55
b. FSP .....	56
III.3.2. Myélogramme .....	57
a. Infiltration plasmocytaire medullaire .....	57
b. Cellularité de myelogramme .....	57
c. Lignée mégacaryocytaire.....	58
III.3.3. Biochimie .....	59
a. Vitesse de sédimentation .....	59
b. Electrophorèse des proteines sériques .....	60
c. Immunofixation des preteines sériques et urinaires .....	61
d. Proteinurie des 24H .....	62
e. Proteinurie de Bences Jones .....	62
III.3.4. Paramètres à visé pronostique .....	63
a. Albumine .....	63
b. Béta2 microglobuline .....	63
c. Calcémie .....	64
d. Fonction rénale .....	65

IV. Discussion .....	66
IV.1.Résultats epidemiologiques .....	67
IV.2.Résultats cliniques .....	70
IV.3.Résultats biologiques .....	71
LIMITE DE L'ETUDE.....	81
CONCLUSION .....	82
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES .....	83
ANNEXES .....	83

**L**e myélome multiple (MM) ou maladie de Kahler est un syndrome lymphoprolifératif définis par une prolifération monoclonale lymphoïde B à expression plasmocytaire dans la moelle osseuse.

Elle s'accompagne généralement de la sécrétion d'une immunoglobuline monoclonale complète ou d'une chaîne légère, retrouvée dans le sérum et/ou les urines, associé le plus souvent à une atteinte lytique des os.

Il représente 1 à 2 % de l'ensemble des cancers. ; 80% des gammopathies monoclonales malignes et environ 10 % des cancers hématologiques, (5) ce qui le situe au deuxième rang par ordre de fréquence après les lymphomes. C'est une pathologie assez fréquente dans la population générale surtout en gériatrie.

Les signes cliniques et biologiques sont dus à la fois à la prolifération plasmocytaire et à la pathogénicité de l'Immunoglobuline monoclonale. Contrairement aux autres hémopathies malignes, le MM ne connaît aucun traitement curatif jusqu'à présent .La prolifération plasmocytaire maligne à des répercussions sur le plan hématologique, biochimique et rhumatologique.

Malgré les progrès thérapeutiques effectués depuis une dizaine d'années, le myélome reste encore une maladie incurable et responsable dans les pays occidentaux de 1% de mortalité.

Par conséquent , il a fait l'objet de nombreux travaux et recherche visant à l'amélioration de la prise en charge des patients, notamment en élargissant l'arsenal thérapeutique anti-MM mais aussi en cherchant à approfondir les connaissances sur la biologie de la pathologie.

Le but de cette étude est de :

- Dresser le profil immunologique, biochimique et hématologique des patients atteints de myélome multiple et d'établir les facteurs pronostiques.
- Comparer ces caractéristiques avec d'autres séries de myélome.

# ETUDE THEORIQUE

## I. Rappel physiologique :

### I.1 Lymphopoïèse B :

La lymphopoïèse B se définit comme la production à partir d'une CSH des lymphocytes B qui vont exprimer à leurs surfaces des immunoglobulines jouant le rôle de récepteur spécifique d'antigène, le BCR. Cette production de lymphocytes B (encore naïfs avant toute rencontre avec l'antigène) a lieu dans la moelle osseuse, qui constitue à ce titre un organe lymphoïde primaire (tout comme le thymus pour les lymphocytes T).

La différenciation lymphocytaire B démarre à partir d'un progéniteur lymphoïde commun, capable de reconstituer toute la lignée lymphoïde (T, B et NK). Puis à partir d'un progéniteur commun vont se séparer un progéniteur lymphoïde T qui va migrer vers le thymus, et un progéniteur lymphoïde B qui reste dans la moelle osseuse.

Plusieurs stades de développement de la lignée B vont alors se succéder :

- ❖ le stade de **lymphocyte pré-pro B** : les gènes des immunoglobulines sont encore en configuration germinale, mais la cellule exprime déjà le CD79a sous forme intracytoplasmique.
- ❖ le stade de **lymphocyte pro-B** : débute le réarrangement des gènes IGH des chaînes lourdes d'immunoglobulines, aboutissant à l'expression de la chaîne lourde  $\mu$  des IgM en intracytoplasmique. Le CD 19 apparaît à ce stade.
- ❖ le stade de **lymphocyte pré-B** : expression membranaire d'un pré-BCR, composé des chaînes lourdes  $\mu$  réarrangées et de pseudo-chaînes légères  $\psi$ CL (Vpré-B/ $\lambda$ 5). Ce pré-BCR joue un rôle essentiel dans la survie de la cellule et le passage au stade ultérieur, en protégeant de l'apoptose les lymphocytes ayant réussi le réarrangement de leur chaînes lourdes. Le pré-BCR est également responsable des mécanismes de l'exclusion allélique (cf.infra). Le réarrangement des gènes des chaînes légères débute à ce stade.
- ❖ le stade de **lymphocyte B naïf** : exprimant un BCR complet, fait de deux chaînes lourdes  $\mu$  ou  $\delta$  (ces lymphocytes Co-expriment donc des IgM et des IgD membranaires) et de deux chaînes légères. Il est associé à un hétérodimère Ig $\alpha$ /Ig $\beta$  (CD79a/CD79b.) qui sert d'unité de transduction du signal du BCR.

Les lymphocytes B sont alors sujets à un processus de sélection négative, visant à

éliminer par apoptose les cellules auto-réactives ayant une spécificité contre les antigènes du Soi. Cette sélection ayant lieu alors qu'ils sont encore dans la moelle osseuse, on parle de tolérance centrale.

Les lymphocytes B ayant survécu à la sélection quittent alors la moelle osseuse pour circuler dans la périphérie et vont gagner les organes lymphoïdes secondaires où se déroulent les étapes suivantes de leur maturation.

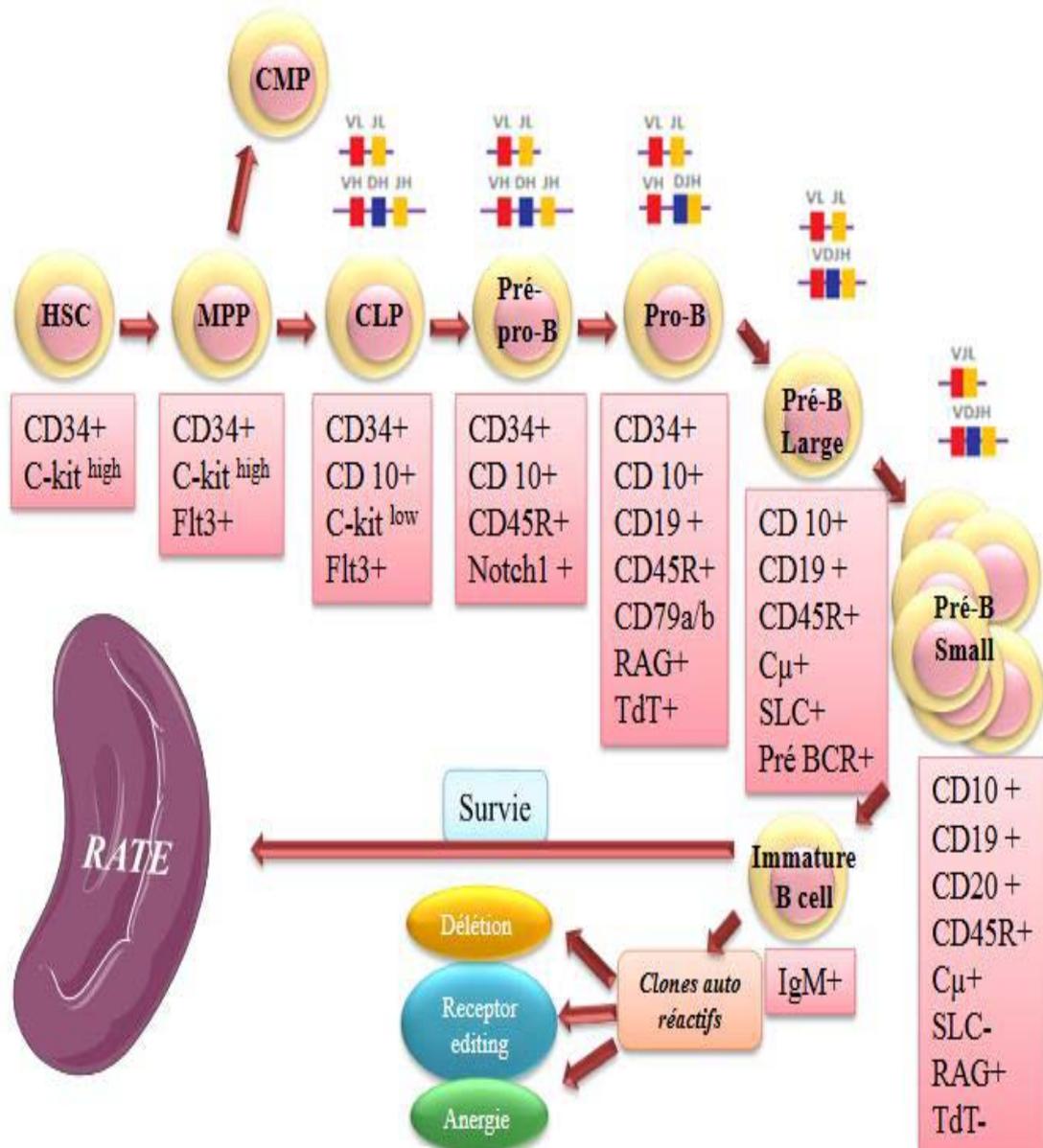


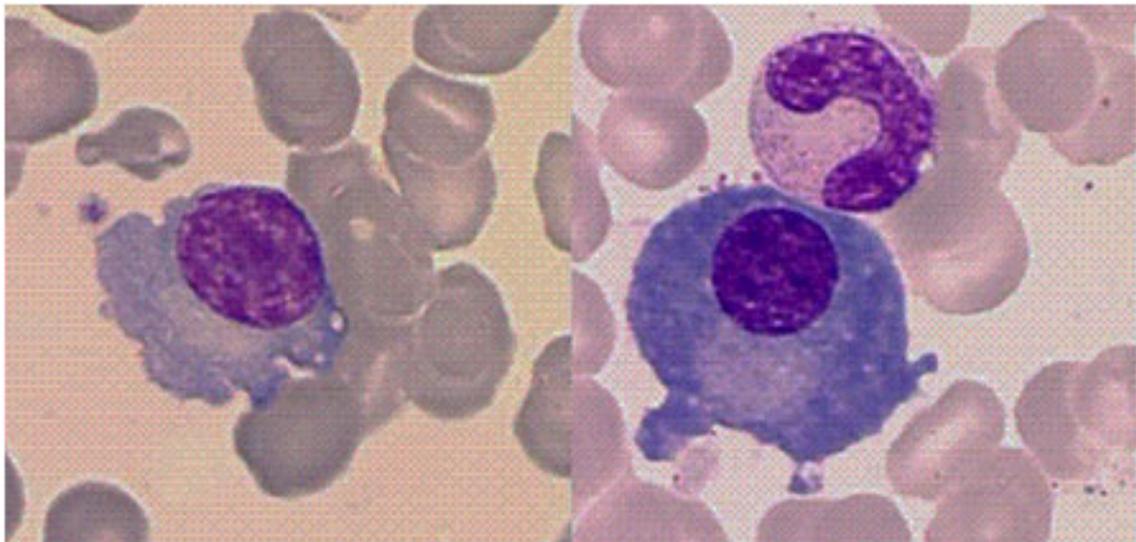
Figure 1 : Les différentes étapes de la lymphopoïèse B.

## I.1. Plasmocyte :

Le plasmocyte est la cellule terminale de la différenciation lymphocytaire B. Il est, avec les lymphocytes B mémoires, l'aboutissement du processus de sélection et de maturation des cellules B spécifiques d'un antigène.

Les lymphocytes B naïfs sont produits dans la moelle osseuse, transitent par le sang périphérique et vont, dans les organes lymphoïdes secondaires, se différencier au contact de l'antigène en lymphocyte B mémoire ou en plasmocyte.

Le plasmocyte migre ensuite vers la moelle osseuse pour se différencier en plasmocyte mature synthétisant en grande quantité une protéine extrêmement spécialisée, l'immunoglobuline (Ig), effecteur de la réponse immune humorale.



**Figure 2 : plasmocyte (cellule Myélomateuse).**

Cellules de la moelle osseuse (1-3%) et des ganglions, absentes du sang à l'état normal.

**En microscopie optique après coloration au MGG :** Cellules d'aspect ovalaire et de taille variable (20-30 de grand axe et 10-15 de petit axe), avec un petit noyau ( $N/C=0,3$ ) dont la chromatine est densément montée (aspect en carapace de tortue).

Le cytoplasme est très basophile (=très riche en ARN) ; près du noyau on trouve **une zone claire appelée archoplasme** (=appareil de Golgi).

**Aspect ultra structural :** Le noyau présente une chromatine dense et un nucléole plus ou moins net ; le cytoplasme est abondant, très riche en réticulum endoplasmique rugueux(RER) ; l'appareil de Golgi est très développé ; on trouve aussi quelques

mitochondries et quelques lysosomes. (1)

## I.2. Les immunoglobulines :

Les immunoglobulines, exprimées à la surface des lymphocytes B au sein du BCR puis sécrétées en grande quantité par les plasmocytes, constituent les effecteurs solubles de la réponse immune humorale.

Ce sont des glycoprotéines possédant une activité anticorps à l'égard d'antigènes spécifique, portée par un site de la molécule de nature variable appelé **paratope**.

Au plan structural, les immunoglobulines sont des molécules symétriques composées de 2 paires de chaînes homologues : **2chaînes lourdes H** (Heavy), et **2chaînes légères L** (Light), reliées par des ponts disulfures.

Ces chaînes lourdes et légères sont subdivisées en plusieurs domaines : 4 ou 5 pour les chaînes lourdes (suivant l'isotypes), et 2 pour les chaînes légères plus courtes. (2)

Les Ig peuvent également être décomposées en une partie amino-terminale caractérisée par son extrême variabilité d'un anticorps à l'autre : domaine VL (Variable Light) et VH (Variable Heavy), et une partie à l'inverse très constante et conservée d'un anticorps à l'autre composée des domaines CL (Constant Light ) et CH1, CH2, CH3 voir CH4 (Constant Heavy).

Pour aller plus loin dans la structure, les domaines variable VL et VH des Ig sont en fait une alternance de région peu variables dites charpentes (Framework), et de région hypervariables qui vont déterminer la complémentarité de liaison, à l'antigène (appelées donc CDR).

Le clivage enzymatique d'une molécule d'immunoglobuline donne les fragments suivants :

-2 fragments **Fab** identiques servant pour la liaison à l'antigène, et un fragment cristallisable **Fc** qui est responsable des fonctions effectrices de la molécule. Les fragments Fab sont composés des domaines VL et CL de la chaîne légère et VH et CH1 de la chaîne lourde, tandis que le fragment Fc est fait des domaines restant des chaînes lourdes CH3, CH2 voir CH4.

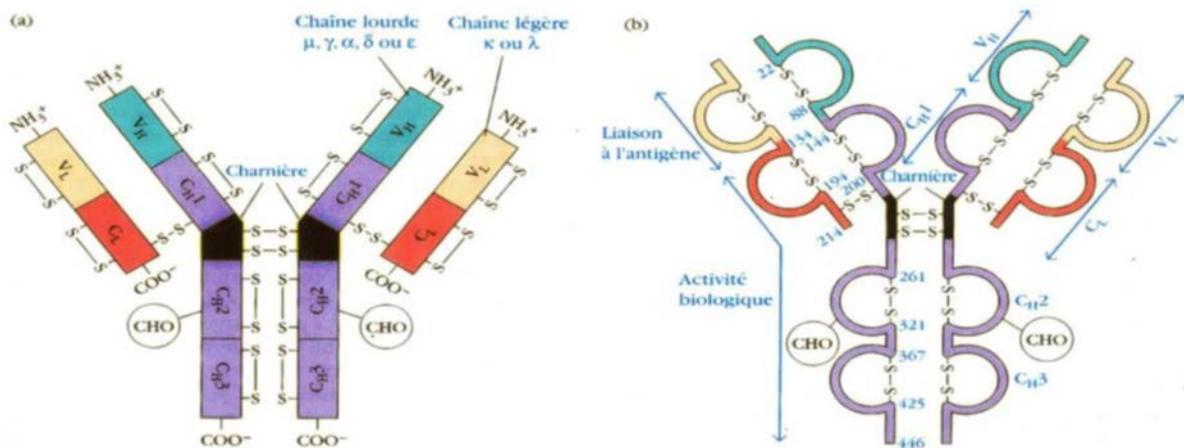


Figure 03 : Structure des immunoglobulines.

La nature de la partie constante de la chaîne lourde d'immunoglobuline vas définir 5 classes d'Ig appelée **isotypes** :

- ❖ Les **IgG** : monomérique, elles constituent l'essentiel des immunoglobulines plasmatiques et la classe majoritaire de la réponse humorale secondaire. Elles se subdivisent en 4 sous-classes IgG1, IgG2, IgG3, et IgG4, qui se différencient par leur taux plasmatique mais aussi par leur spécificité antigénique (IgG1 et IgG3 : antigènes bactériens et viraux protéiques, IgG2 : anti-gènes polysaccharidiques). Les sous-classes IgG1, IgG2, et IgG3 ont également la capacité de fixer le complément.
- ❖ Les **IgA** : elles représentent la deuxième classe en abondance dans le plasma mais sont majoritaires dans les sécrétions muqueuses (salive, larmes, colostrum, lait, sécrétions bronchiques et uro-génitales). Elles sont monomériques ou bien dimériques (forme majoritaire dans les sécrétions). Reliées alors par une chaîne de jonction J. Les dimères d'IgA sécrétoires sont synthétisés par les plasmocytes sous-épithéliaux, et sont associés à la pièce sécrétoire qui permet leur transport au travers de la barrière épithéliale et les protège de la protéolyse. Les IgA se subdivisent en 2 sous-classes, les IgA1 (majoritaires dans le plasma) et les IgA2 (majoritaire dans les sécrétions).
- ❖ Les **IgM** : elles sont exprimées à la surface des lymphocytes B naïfs non commuté au sein du BCR, et sous forme sécrétée constituent la classe majoritaire de la réponse humorale primaire. Elles ont une structure pentamérique, et sont reliées entre elles par la chaîne J. Leurs chaînes lourdes comportent 4 domaines constants. Les IgM fixent également le complément.

- ❖ Les **IgD** : elles sont fréquemment retrouvées comme les IgM à la surface des lymphocytes B naïfs, et sous forme sécrétée représentent moins de 1 % des immunoglobulines plasmatiques. Ce sont des monomères, dont la fonction biologique exacte n'est pas connue à l'heure actuelle.
- ❖ Les **IgE** : monomères dont la chaîne lourde comporte 4 domaines constants. Dans le plasma elles ne sont présentes qu'à l'état de traces, mais sont surtout fixées à la surface des mastocytes et polynucléaires basophiles via un récepteur de haute affinité (FcεRI). Elles sont impliquées dans l'immunité antiparasitaire contre les helminthes et sont responsables des réactions allergiques d'hypersensibilité immédiate. Associés à ces 5 isotypes de chaînes lourdes n'existent que 2 types possibles de chaînes légères : **κ (kappa)** ou **λ (lambda)**. Les chaînes légères κ sont plus abondantes que les λ, avec un rapport de 2/1.

## II. Myélome multiple :

Le myélome multiple (anciennement appelé maladie de Kahler) est une prolifération tumorale de plasmocytes localisée dans la moelle osseuse et à caractère multifocal (**dissémination médullaire**). Une immunoglobuline monoclonale sérique et/ou urinaire est très fréquemment associée (sauf dans les rares myélomes non sécrétant). La prolifération plasmocytaire ainsi que la protéine monoclonale engendrent des atteintes d'organes responsables de la symptomatologie de la maladie.

## II.1. Histoire du myélome et son traitement :

- **1845** : Le premier patient atteint de MM décrit dans la littérature médicale est Mr Thomas Alexander Mc Bean.
- **1848** : L'étude de l'anomalie urinaire par le Dr Henry Bence Jones qui a constaté un sédiment urinaire capable de la dissolution à chaud et de re-précipitation à froid.
- **1873** : L'apparition du terme multiple myélome pour la 1 ère fois par Dr Von Rustisky.
- **1889** : La publication de la description clinique détaillée du myélome multiple par Dr Otto Kahler qu'il dénomma « maladie de Kahler».
- **1969** : Le Dr Alexnian rapporte la combinaison melphalan-prédnisone dans le cadre thérapeutique, qui était considérée comme le traitement de référence. (3)
- **1984** : L'introduction du protocole VAD par Barlogie et Alexnian. (4)
- **2000** : L'ouverture d'une nouvelle page thérapeutique dans le myélome multiple par l'apparition de plusieurs molécules qui ont démontré leur efficacité tel que (Thalidomide, Bortézomib, Lénalidomide).

## II.2. Epidémiologie :

Le myélome multiple (MM) est une affection rare, c'est la deuxième hémopathie maligne la plus répandue après les lymphomes non hodgkinien .Il représente environ 1 % de tout le cancer et 10% de l'ensemble des hémopathies maligne. (5).

Cette pathologie touche l'adulte après 40 ans et l'incidence augmente rapidement avec l'âge. La médiane d'âge au diagnostic se situe autour de 69 ans, 1 avec une incidence augmentant rapidement avec l'âge. La survenue de cette hémopathie chez les adolescents et les jeunes adultes est exceptionnelle.

Le MM touche un peu plus fréquemment les hommes que les femmes avec des incidences respectives de 5,3/100.000h/an et de 3,5/100.000h/an. (6)

L'incidence annuelle en Algérie est de 4,13/100.000 habitants/an. (7)

Le sexe ration moyen en Algérie est de 1,4. (8)

Son incidence est double dans la race noire américaine par rapport aux caucasiens et elle est au contraire faible chez les asiatiques (5).

En France, le MM est responsable de 2 % de la mortalité par cancer, l'incidence

annuelle est de 2,5/100.000/an avec 5445 nouveaux cas/ans. (9)

En grande Bretagne l'incidence annuelle est de 4/100.000/an avec 2500 nouveaux cas annuellement. (8)

De meilleures techniques diagnostique et l'accroissement de l'espérance de vie de la population générale peuvent expliquer au moins en partie cette augmentation d'incidence au cours des dernières décennies.

### **III. Physiopathologie du myélome multiple :**

#### **III.1. Origine du myélome :**

Le MM est caractérisé par l'émergence et l'accumulation dans la moelle osseuse d'un clone de plasmocytes malins. Des modèles de plasmocytomes murins sont permis de progresser dans la compréhension des processus d'oncogenèse du plasmocyte.

La nature exacte de la cellule à l'origine du MM reste mal connue. Elle est vraisemblablement, comme c'est le cas pour de nombreuses tumeurs B, centro-germinative ou post-centrogerminative, c'est-à-dire postérieure aux événements de mutation somatique, de sélection et de commutation isotypique (10).

En effet, la protéine monoclonale impliqué est en générale une IgG (60% des cas) ou une IgA (20% des cas), seulement très rarement une IgD (1à2% des cas) et exceptionnellement une IgM.

L'expression d'une Ig commutée constitue un argument fort en faveur de caractère post-centrogerminatif de la cellule (11).

La cellule à l'origine du MM présente une(ou plusieurs) anomalie(s) dans son génome, mais reste apte à migrer dans la moelle osseuse et à se différencier en plasmocyte sécrétant une Ig. Il existe chez un même patient, des population de cellules myélomateuses de différente, soit capable d'auto-renouvellement et soit ainsi responsable de l'expansion du clone malin.

L'existence d'un stade plasmoblastes hautement proliférant au cours de la différenciation plasmocytaire physiologique (12)) *est* en faveur de cette hypothèse. Ainsi, la majorité des cellules myélomateuses ne constituent pas un compartiment de cellules tumorales prolifératives mais un compartiment d'accumulation de cellules plasmocytaires matures,

alimenté par un petit compartiment de cellules tumorales proliférative immatures (plasmoblastes).

La cause de la prolifération plasmocytaire maligne n'est pas connue, mais une instabilité génétique est vraisemblablement impliquée, se manifestant par des erreurs au cours des modifications spécifiques de l'ADN des cellules B que sont la recombinaison VDJ, le Switch de classe d'Ig, ou l'hypermutation somatique. Ces erreurs peuvent conduire à des réarrangements chromosomiques dont la résultante est une activité cellulaire anormale traduisant la malignité.

Finalement, les étapes d'apparition du myélome pourraient être la stimulation antigénique, la sélection d'un clone anormal, l'expansion de ce clone et la progression vers la malignité à la suite d'événements génétiques comme l'activation d'oncogènes.

### **III.1.1. Cytogénétique et altérations moléculaires :**

L'étude cytogénétique du MM est difficile du fait de la faible prolifération des plasmocytes. Le prélèvement médullaire étudié est un mélange en proportions très variables de cellules plasmocytaires et d'éléments myéloïdes normaux beaucoup plus proliférant. Ces derniers produisent des mitoses normales qui peuvent submerger les quelques mitoses anormales des plasmocytes.

On sait aujourd'hui que dans le MM les anomalies chromosomiques sont quasi-universelles, observées chez près de 90% des patients (13). Ce sont des événements précoces qui participent au processus de pathogénèse.

Sur le plan des anomalies cytogénétiques, le MM se rapproche des tumeurs solides non hématopoïétiques. En effet, alors que l'étude des leucémies montre assez souvent une seule anomalie cytogénétique (un seul événement détectable), le MM est caractérisé par l'existence d'anomalie cytogénétiques nombreuses et complexes, numérique et/ou structurales. Le caryotype peut ainsi présenter jusqu'à quinze à vingt anomalies chromosomiques, différentes d'un patient à l'autre. Il est important de retenir que, jusqu'à présent, la biologie moléculaire n'a pas permis de mettre en évidence une anomalie récurrente, spécifique du MM. Notons également la progression de la fréquence des anomalies cytogénétiques en fonction du stade et de l'évolution de la pathologie. Cela peut être interprété comme le reflet de l'augmentation de la prolifération plasmocytaire au cours de la progression de la maladie, ou bien l'accumulation progressive d'anomalies du génome supplémentaires, témoignant d'une

évolution clonale.

### **III.1.1.1. Anomalies de nombre :**

La ploïdie apparaît comme un paramètre important, à la fois dans la biologie et dans l'évolution clinique du MM ( (14)). D'ailleurs, le MM est caractérisé par la fréquence d'occurrence d'aneuploïdie. On trouve une hyperdiploïdie (47 à 60, voir 75 chromosomes) chez plus de la moitié des patients ( (14)) et une hypodiploïdie dans environ 30 à 40 % des cas ( (13)).

Les anomalies de nombre peuvent occasionner la perte de gènes suppresseurs de tumeurs, comme c'est le cas pour la délétion du chromosome 13. Cette anomalie est très fréquente dans le MM, comme dans les autres proliférations plasmocytaires malignes, et est trouvée chez à peu près la moitié des patients ( (13); (12); (14))

.Il peut s'agir d'une délétion partielle (del 13 q-), mais dans la plupart des cas c'est une délétion totale du chromosomes, ou monosomie 13(**del 13**). La délétion du chromosome 13 n'est pas simplement un marqueur de variant hypodiploïde du MM. Elle confère des caractéristiques biologiques particulières aux cellules, supportant leur expansion clonale ( (12)).

### **III.1.1.2. Anomalies structurales :**

Dans la plupart des cas, une ou plusieurs anomalie(s) structurale(s) accompagne(nt) les anomalies de nombre. Ces altérations sont souvent complexes et multiples, sous forme de translocations. De nombreux chromosomes sont concernés, mais les anomalies structurales les plus remarquables font intervenir le chromosome 14, et plus particulièrement le locus 14q32 des chaînes lourdes des Ig(IgH). Des translocations impliquant ce locus sont détectables dans 55 à 70 % des MM. D'autres translocations impliquant les loci des chaînes légères des Ig, IgLK (2p12) et IGLλ (22q11) ; elles sont moins fréquentes ( (12)) et moins étudiées.

Ces translocations résultent d'erreurs au cours du switch isotypique, l'un des trois mécanismes de modification de l'ADN spécifiques des cellules B, qui a lieu durant le développement des cellules B dans les centres germinatifs ( (10))

Les conséquences sont communes à toutes les pathologies lymphoïdes B et se traduisent par la surexpression du (des) gène(s) qui est (sont) venu(s) à proximité de l'un des enhanceurs du gène des IgH ou des IGL. En effet, les enhanceurs des Ig sont fortement activés dans les cellules B, et tout particulièrement dans les plasmocytes. Or, les partenaires impliqués dans

ces translocations sont dans la plupart des cas des oncogènes, dont l'expression se trouve dérégulée.

Ainsi, parmi les loci partenaires les plus fréquemment impliqués dans les translocations IgH figure celui de la cycline D1 qui intervient dans la régulation du cycle cellulaire : la translocation **t (11 ; 14)** (q13 ; q32) est retrouvée dans environ 20% des MM ( (13) ; (14)). La translocation **t (4 ; 14)** (p16 ; q32) est observée dans environ 15% des MM ( (13) (14)). Elle entraîne la dérégulation de FGFR-3 (*fibroblast growth factor receptor-3*, locus 4p16), récepteur transmembranaire pour les FGF exprimés par les cellules stromales, dont la forme activée est un oncogène. Dans 2 à 10% des cas c'est le locus 16q23(c-maf) qui est impliqué (**t (14 ; 16)** (q32 ; q23)) ( (13)). D'autres loci sont trouvés de façon récurrente, bien que plus rare.

Comme dans d'autres tumeurs B, il est fort probable que les translocations IgH jouent un rôle dans la pathogénèse du MM. Plusieurs arguments sont en faveur ( (12)). D'abord, ces translocations sont trouvées dans la plupart si ce n'est la totalité des cellules plasmocytaires, dans la majorité des MM. Elles sont récurrentes et ont été rapportées avec une prévalence similaire par plusieurs équipes. Elles résultent en la juxtaposition des enhanceurs des gènes d'Ig à côté d'oncogènes qui sont ainsi dérégulés. Enfin, elles sont apparemment très conservées au cours du processus d'évolution de la maladie.

Notons que lorsqu'elles ne prennent pas la forme de translocations, les anomalies structurales peuvent consister en des délétions partielles, touchant notamment les chromosomes 13 et 17.

### III.1.1.3. Autres anomalies :

Outre les translocations impliquant le gène des Ig les anomalies de nombre, d'autres altérations moléculaires ont été rapportées dans le MM, telles que des mutations ou des méthylations de promoteurs de gènes suppresseurs de tumeur, ou encore la phosphorylation d'oncogènes.

P53 est le gène suppresseur de tumeur, le plus fréquemment muté dans les pathologies malignes humaines. Il est considéré comme le gardien du génome. Son inactivation, par délétion (del17p13) ou mutation, est observée dans certains cas du MM, plus particulièrement dans les stades avancés de la maladie. La délétion **del17p** est détectable chez environ 10% des patients ( (13)).

Les mutations de p53 sont observées avec une prévalence de 5% au diagnostic, et 20-40% des MM avancés ( (12)).

### **III.1.2. Pathogénèse moléculaire du myélome :**

Les deux types d'anomalies cytogénétiques observées dans le MM (numériques/structurales) divisent grossièrement les patients en deux groupes : l'un **hyperdiploïde** avec peu de modifications structurales (translocation IgH observé dans moins de 30% d'entre eux) et l'autre pouvant présenter des pertes de chromosomes, appelé groupe **non hyperdiploïde**, caractérisé par une très forte prévalence de translocation IgH (supérieur à 85% ) et à moindre degré à une fréquence plus élevée de del13 ( (15) : (14)). Ces deux sont à peu près également distribués ( (10) ; (14)).

La mise en évidence, sur la base des anomalies cytogénétiques, de deux groupes du MM semble suggérer l'existence de deux voies de pathogénèse plus ou moins distinctes (Fonseca al, 2004).

L'une impliquerait une translocation IgH précoce comme premier événement responsable de l'immortalisation. Ce mécanisme est associé à un contenu chromosomique non hyperdiploïde. Au contraire, la seconde voie est associée à un contenu chromosomique hyperdiploïde qui pourrait refléter l'instabilité génétique intrinsèque. L'événement immortalisant impliqué dans cette voie reste à définir, mais pourrait être lié à l'acquisition de l'hyperdiploïdie ( (12)).

### **III.2. Conséquences cliniques du myélome multiple :**

Les éléments cliniques qui caractérisent le MM peuvent être présents dès le diagnostic, ou apparaître au cours de l'évolution de la maladie.

Ils comprennent des symptômes généraux, non spécifiques mais habituels et précoces, tels qu'une altération de l'état générale. L'asthénie constitue un symptôme majeur trouvé chez environ 30% des patients, souvent liée à un syndrome anémique. Une perte de poids modeste est observée chez environ un quart des patients ( (16)).

A côté de cela, le MM se manifeste par des symptômes plus spécifiques, notamment osseux et rénaux.

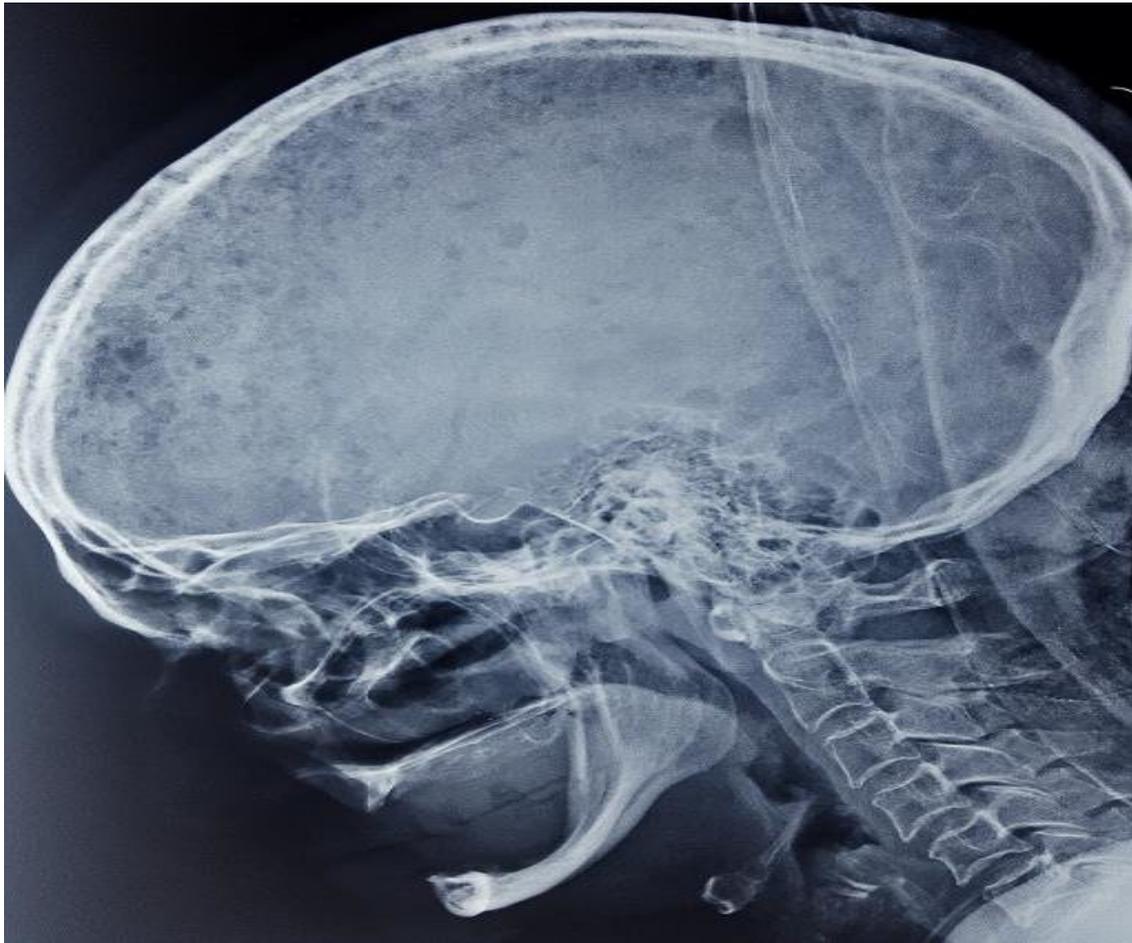
### **III.2.1. Atteinte osseuse :**

La symptomatologie du MM est dominée par les signes osseux. Les lésions ostéolytiques sont une cause majeure de morbidité chez les patients atteints de cette hémopathie.

Les lésions d'ostéolyse forment des foyers à différents endroits, particulièrement aux sites de l'hématopoïèse. Elles constituent des zones de fragilité qui peuvent aboutir à des fractures et des tassements vertébraux, parfois compliqués de compression médullaire.

La radiologie standard est la technique de référence pour l'exploration de l'atteinte osseuse associée au MM (). Le bilan radiologique comprend des clichés du crâne, du rachis complet, du bassin, du thorax et des grils costaux, sans oublier les os longs (humérus et fémur). Il existe des lésions radiologiques dans près de 70% des cas au diagnostic, et 80% des cas dans les MM évolués (). L'aspect radiologique des lésions est généralement celui de lacunes bien circonscrites, sans condensation périphérique, dites à l'emporte-pièce. L'atteinte osseuse peut aussi se manifester sous forme de fracture, de tassement, de tuméfactions osseuses, ou encore d'une déminéralisation osseuse diffuse pouvant simuler une ostéoporose. Les aspects de condensation sont très rares.

D'autres techniques d'imagerie se sont montrées plus ou moins adaptées pour évaluer l'ostéopathie dans un contexte de MM. La scintigraphie osseuse n'a aucun intérêt car les lésions associées au MM sont purement lytique. Le TDM ou L'IRM peuvent être nécessaires pour définir des lésions osseuses en cas de douleurs sans signes radiologiques patents ( (17)). Ces techniques sont plus sensibles que la radiographie pour détecter un envahissement osseux (17)). L'IRM de diffusion corps entier avec injection de gadolinium permet de faire une cartographie des infiltrations myélomateuses et de mieux suivre l'action des nouvelles thérapies. L'IRM est aussi essentielle si l'on suspecte une compression médullaire.



**Figure 3: Radiographie du crâne.**

Multiple plages d'ostéolyse sous forme de lacunes «à l'emporte-pièce» caractéristique du myélome multiples.

### **III.2.2. Atteinte rénale :**

Comme l'ostéopathie, l'insuffisance rénale est une cause majeur de morbidité et également de mortalité chez les patients atteints de MM. Au diagnostic, plus de 50% des patients présentent une atteinte rénale ; 12à20% ont une insuffisance rénale aigue et 10% d'entre eux deviennent dialyse-dépendants (Hutchison et al, 2007).

Pour permettre une conformation correcte de l'Ig, le plasmocyte produit un excès de chaines légères par rapport aux chaines lourdes ( (18)). Des chaines légères libre (CLL) sont donc produites en conditions physiologiques et sont rapidement épurées et métabolisées par le rein, filtrées au niveau glomérulaire, réabsorbées par le tubule proximale et finalement sécrétées par les muqueuses du tubule distal. Les plasmocytes tumoraux produisent une Ig monoclonale en grande quantité. Elle est soit complète, soit formée seulement d'une chaine légère. Dans les deux Cas, la quantité de CLL est anormalement élevée chez les patients

atteints de MM. Lorsque ces CLL en quantité excessive atteignent le rein et passent dans le glomérule, la capacité d'absorption des tubules proximaux est dépassée. Les CLL entrent alors dans les tubules distaux et précipitent sous forme de cylindres hyalins, conduisant à une obstruction tubulaire. Les CLL ont également une action tubulotoxique propre responsable d'une atrophie de l'épithélium.

L'atteinte rénale du MM est donc principalement liée à une néphropathie tubulo-interstitielle par précipitation intra-tubulaire de CLL (rein myélomateux). Cela explique qu'elle soit observée plus fréquemment dans le MM à chaînes légères. Cliniquement, la tubulopathiemyélomateuse se présente comme une insuffisance rénale de constitution progressive, à diurèse conservée.

Elle est souvent aggravée par une déshydratation (fièvre, vomissement), une infection, des traitements médicamenteux (notamment l'administration intraveineuse de produits iodés), ou encore l'hypercalcémie, autant de facteurs qui favorisent la précipitation intratubulaire des chaînes légères d'Ig. Elle peut alors se présenter sous forme d'une insuffisance rénale oligo-anurique.

Enfin, d'autres facteurs sont susceptibles de concourir à l'atteinte rénale associée au MM, tel qu'une amylose, des dépôts d'Ig monoclonale, la surcharge calcique, une cryoglobulinémie, ou encore l'hyperviscosité ((12)).

### **III.2.3. Atteintes neurologiques :**

IL s'agit le plus souvent de compression médullaire, compression de la gaine nerveuse par la prolifération plasmocytaire, par contiguïté avec l'atteinte osseuse, par une vertèbre fracturé. La compression médullaire se traduit cliniquement par des signes radiculaires puis une paraplégie nécessitant, après IRM, un traitement chirurgical d'urgence.

On peut également observer des neuropathies sensitivomotrices, rare, souvent associées à un plasmocytome localisé ostéocondensant ou à une amylose.

Enfin, d'autres symptômes neurologiques comme des troubles de la vision, des bourdonnements d'oreille ou une confusion peuvent accompagner le MM, en relation avec des désordres métaboliques généraux (hypercalcémie, hyperazotémie, hyperviscosité).

### **III.2.4. Amylose AL :**

Elle se rencontre dans 10% des cas (surtout les MM à IgD et à chaînes légères

lambda). La substance amyloïde est composée de chaînes légères d'Ig. Elle peut entraîner des lésions rénales isolées ou être diffuse, touchant la peau, le cœur, le tube digestif, la langue, les muscles, le système nerveux.

### **III.2.5. Complications infectieuses :**

La défense de l'organisme contre les infections est totalement conditionnée par la présence de la lignée plasmocytaire, et plus précisément par l'intégrité des plasmocytes, puisque ce sont eux qui assurent l'immunité humorale par la production d'anticorps, la stimulation antigénique est.

Chaque pathogène présentant un mélange d'antigène est toujours polyclonale. Chaque clone de plasmocytes produit des anticorps spécifiques d'un antigène et ces anticorps appartiennent à différentes classes d'Ig. Lorsqu'une cellule plasmocytaire est transformée, il peut en résulter une prolifération illimitée d'un seul clone. C'est ce qui se passe dans le MM. L'Ig produite est monoclonale, caractérisée par son homogénéité, à l'opposé de l'extrême hétérogénéité des Ig physiologiques. Elle est mono-spécifique (identité des régions variables des chaînes lourdes et légères) et ne contribue pas à la défense immunitaire.

En outre, la prolifération plasmocytaire maligne s'accompagne d'une inhibition de la lymphopoïèse B Normale, d'où une dépression de la synthèse des Ig normales, à laquelle s'associent des anomalies de la réponse anticorps et des anomalies des cellules T (diminution des CD4, augmentation de CD8).

Le MM s'accompagne donc d'un déficit de l'immunité, responsable de l'apparition de complications infectieuses fréquentes et sévères, souvent causes de décès. Elles sont le plus souvent bactérienne, respiratoires (50% des cas), rénale (30% des cas) ou systémiques (8% des cas).

### **III.2.6. Syndrome d'hyperviscosité :**

Le syndrome d'hyperviscosité survient lorsque le taux de l'Ig dans le sang est très important. Ce syndrome peut donc être observé dans le MM, plus particulièrement dans les MM à IgA, puisque ces molécules ont tendance à polymériser, ou dans les rares MM à IgM (pentamériques). Cependant, il s'agit d'un événement très rare dans le MM. Il survient plus fréquemment dans la maladie de Waldenström, caractérisée par une très forte production d'IgM monoclonale.

Cliniquement, l'hyperviscosité se manifeste par une asthénie, des étourdissements, des

---

symptômes neurologiques, des troubles de la vision, des bourdonnements d'oreilles et des saignements muqueux.

#### **IV. Diagnostic du myélome multiple :**

##### **IV.1. Circonstance de découverte :**

Le myélome multiple est suspecté chez les patients de plus de 40ans présentant des douleurs osseuses persistantes surtout pendant la nuit ou au repos.

Elles sont le plus souvent accompagnées avec d'autres symptômes qui permettent de le distinguer, tel que : l'altération de l'état générale, les fractures spontanées, les anomalies biologiques ...

Sinon le diagnostic est évoqué par la découverte d'un pic à l'électrophorèse des protéines sanguines ou une VS très élevée lors d'un bilan de contrôle ou de l'exploration pour une autre affection.

Donc, en confrontant les critères cliniques, radiographiques, biochimiques et cytologiques on peut aisément poser le diagnostic positif de myélome multiple. (19)

##### **IV.2. Diagnostic biologique :**

Différents examens biologiques de sang et d'urines sont réalisés systématiquement.

###### **IV.2.1. Bilan hématologique :**

Les examens sanguins de routine comprennent une NFS, FSP, une VS et un myélogramme.

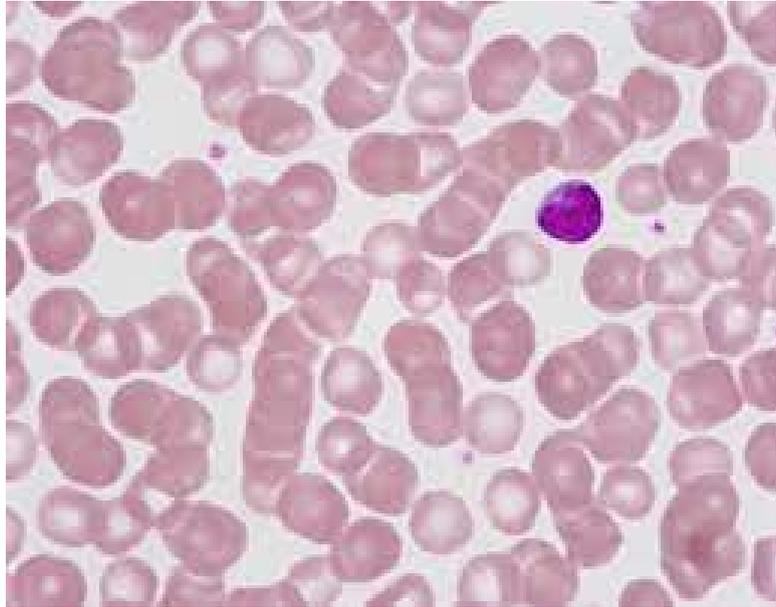
###### **- La numération formule sanguine (NFS) :**

C'est le premier examen biologique effectuer pour dépister, explorer et suivre la plupart des hémopathies. Il se fait à partir d'un échantillon de sang prélevé par ponction veineuse franche sur un tube contenant une substance anticoagulante (EDTA). Il a pour but de vérifier l'état quantitatif et qualitatif des trois lignées sanguines : GR, GB et PLQ. (20) L'interprétation des résultats obtenus se varie selon l'âge, le sexe, les manifestations cliniques...

La lignée érythrocytaire : l'anémie est présente dans la plupart des cas généralement normocytaire normochrome arégénérative. L'hémogramme contient aussi d'autres paramètres

calculés ou bien mesurés à partir du taux de GR comme : l'hématocrite, VGM, CCMH, TCMH ...

Dans certains cas les hématies ont tendances à se mettre en rouleaux ce qui est liés à l'existence d'un taux élevé d'immunoglobuline monoclonale.



**Figure 4 : Hématies en rouleaux.**

La lignée leucocytaire : le nombre de globules blancs se trouvent généralement dans les normes.

La lignée megacaryocytaire : le taux de plaquettes peut diminuer lors d'une atteinte de la moelle osseuse.

On a très rarement la présence de plasmocytes dans le sang périphérique. (21)

- **Le frottis sanguin périphérique (FSP) :**

- Il est demandé en deuxième lieu lorsque les résultats de NFS sont anormaux.
- Il permet une étude morphologique de différents éléments de sang.
- Au cours de diagnostic de myélome multiple le FSP est systématiquement obligatoire.

(22)

- **La vitesse de sédimentation :**

C'est une mesure non spécifique de l'inflammation, utilisée fréquemment comme test biologique d'orientation. (23).

Elle représente un rôle assez important pour le dépistage de MM, car elle est rarement

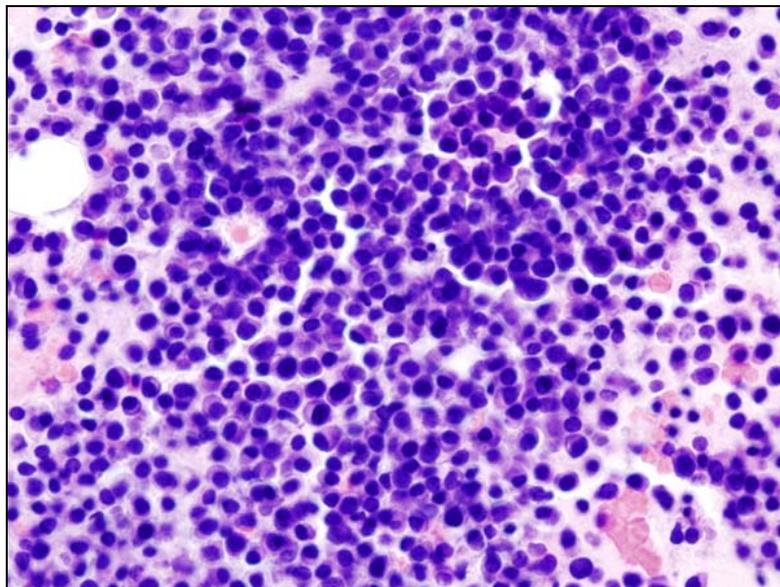
normale. Elle se trouve souvent accélérée avec des valeurs de 50 à 80mm/h, parfois très accélérée > à 100mm/h, dans ce cas-là c'est un argument en faveur de myélome multiple. (24).

- **Le myélogramme :**

Le myélogramme est un examen indispensable pour établir le diagnostic de myélome multiple. Il permet de détecter l'infiltration médullaire des plasmocytes ainsi que leurs caractères dystrophiques. Il est systématiquement prescrit en cas de suspicion d'hémopathie maligne notamment le myélome multiple. (25)

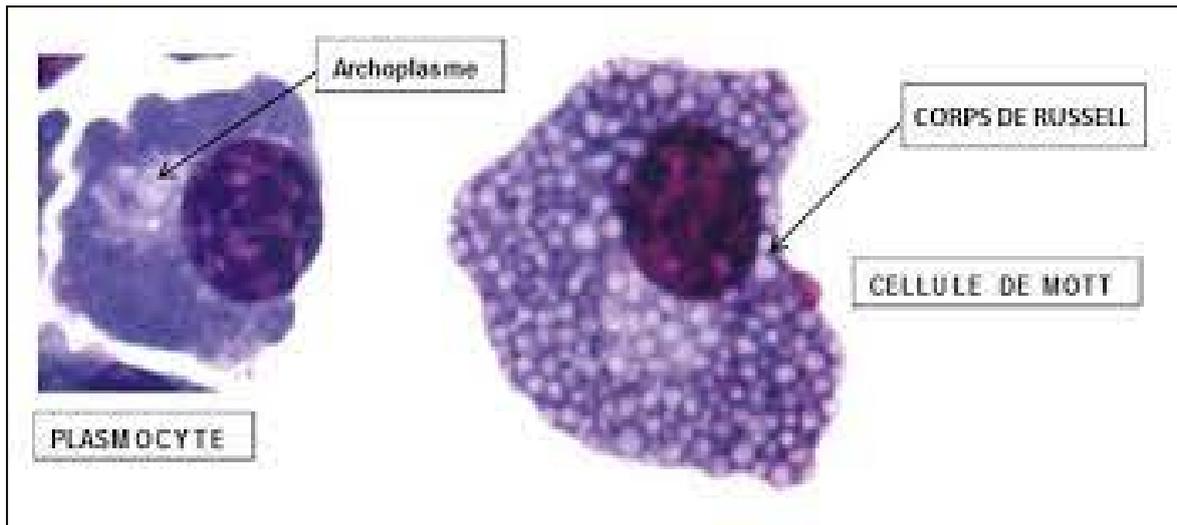
Le prélèvement : Il est réalisé sous anesthésie locale, au niveau de sternum ou de la crête iliaque. L'échantillon recueilli est ensuite étalé sur une lame par écrasement et séchage rapide.

La lecture : Elle se fait en deux temps : Sur grossissement faible a pour but de déterminer la richesse de la moelle osseuse qui doit être toujours précisée sur la feuille de résultats.



**Figure 5 :** moelle osseuse riche en plasmocytes.

La deuxième lecture à l'immersion a pour but de donner le pourcentage des cellules Médullaires et leurs morphologies. (26)



**Figure 6: Cellule de Mott.**

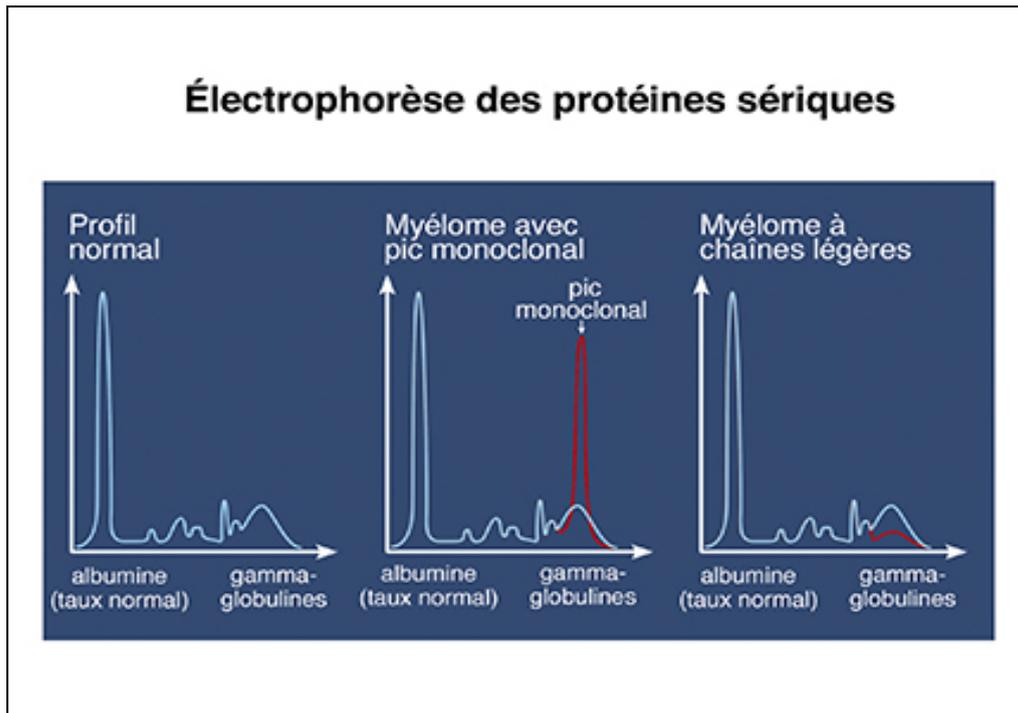
#### **IV.2.2. Bilan biochimique :**

##### **- Electrophorèse des protéines :**

C'est une technique qui cherche à identifier et séparer les protéines soumise à l'action d'un champ électrique.

Elle représente un examen d'actualité, rapide et simple à effectuer Elle est demandée en générale suite à une élévation inexplicée de la vitesse de sédimentation. (27)

Cette dernière est indispensable pour poser le diagnostic de myélome multiple car elle mette en évidence un pic étroit correspondant à une protéine monoclonale de type IgG ou IgA migrant dans la zone des gammaglobulines, beta-globulines et plus rarement dans alpha2-globulines. (28)



**Figure 7: électrophorèse des protéines sériques.**

L'électrophorèse des protéines met en évidence 5 protéines principales :

L'albumine, alpha1-globuline, alpha2-globuline, beta-globuline ainsi que gammaglobuline.

L'albumine : C'est la principale protéine qui circule dans le sang. Elle est synthétisée par le foie. Dans le cas de la maladie de Kahler on la trouve souvent au-dessous des valeurs normales c'est-à-dire qu'on retrouve des hypoalbuminémies (<35g/l).

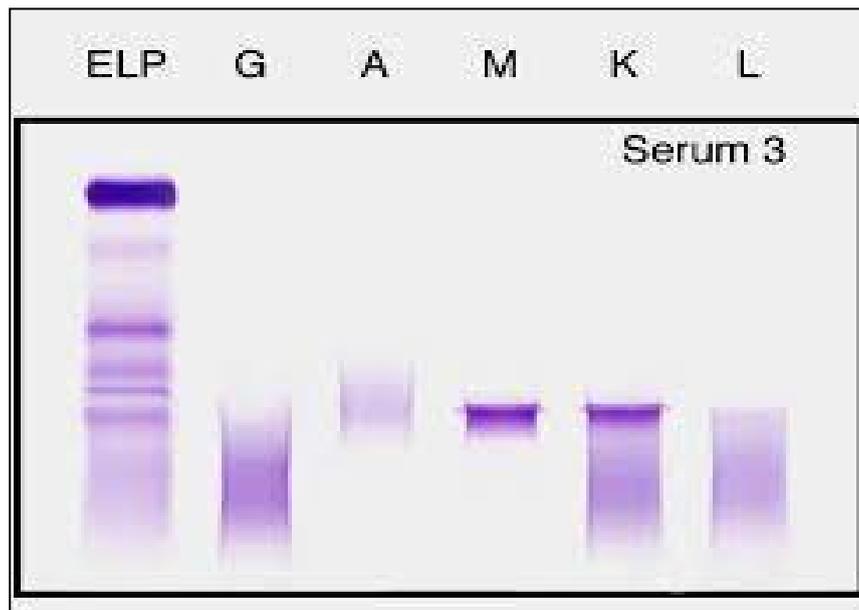
**- Immunofixation des protéines :**

L'immunofixation des protéines sériques est réalisée systématiquement après la détection d'un pic monoclonal à l'électrophorèse. C'est une méthode qualitative qui permet d'identifier la protéine monoclonale par sa chaîne lourde (IgG ou IgA ...) et sa chaîne légère (kappa ou lambda) dans le sérum et les urines.

Les méthodes d'immunofixation sont plus sensibles que les méthodes d'électrophorèse des protéines. Elles peuvent détecter de faibles bandes monoclonales qui ne sont pas visibles à l'électrophorèse.

Un résultat qui revient négatif informe qu'il n'y a pas des immunoglobulines (Ig) anormales. Avec ce résultat, il n'aura pas besoin de tests supplémentaires tandis qu'un résultat

positif du test indique la présence d'Ig anormales qu'il faut les préciser. (29)



**Figure 8: Immunofixation des protéines sériques.**

Les immunoglobulines (Ig) se constituent de deux types de chaînes : chaînes lourdes et chaînes légères.

Il existe 5 types de chaînes lourdes, et chacun d'eux est nommé par une lettre spécifique (IgG, IgA, IgD, IgE et IgM). Par contre, il n'existe que deux types de chaînes légères (Kappa (k) et Lambda ( $\lambda$ )).

Chaque Ig est composée d'un seul type de chaîne lourde et un seul type de chaîne légère. Donc, en tout, il y a que 10 sous-types d'immunoglobulines normales en dehors d'un myélome multiple. En cas de MM, un taux très élevé de chaînes légères est détecté.

- **Protéinurie des 24h :**

L'excrétion des protéines dans les urines ne doit pas dépasser 100 à 150 mg/L dans l'état normal. Elle est positive ( $>0.150$  mg/L) dans le cas de myélome multiple ou lors d'une atteinte rénale. (30)

- **Protéinurie de Bence Jones :**

La protéine de Bence Jones est une protéine monoclonale de globuline présente dans le sang ou l'urine. Elle est composée de chaînes légères libres kappa ou lambda. Sa présence confirme le diagnostic de myélome multiple. En absence de myélome multiple elle n'existe pas donc protéinurie de Bence Jones négative. (28)

- **Bêta2-microglobuline :**

La bêta-2 microglobuline ( $\beta$ 2M) est une protéine de faible poids moléculaire (11800Daltons), constitutive du système HLA, et présente à la surface de toutes les cellules normales et tumorales à l'exception des érythrocytes. Elle représente un marqueur pronostique initial et de suivi thérapeutique. (31)

Lorsqu'elle est présente et quantifiée, elle permet la classification de myélome multiple selon trois stades :

- **Stade1** :bêta2-microglobuline sérique < 3,5 mg/L et albumine sérique > 35 g/L.
- **Stade2** : bêta2-microglobuline < 3,5 mg/L et albumine < 35 g/l ou bêta2-microglobuline comprise entre 3,5 et 5,5 mg/L.
- **Stade3** :bêta2-microglobuline sérique > 5,5 mg/L. (32)

- **Calcémie :**

C'est l'un des critères les plus importants pour le diagnostic de myélome multiple car, l'ostéolyse induite par le myélome peut libérer du calcium dans le sang, ce qui provoque une hypercalcémie.

- **Créatinine :**

La créatine est une protéine fabriquée par le foie et qui est stockée dans les muscles où elle sert à la production d'énergie. Une fois dégradé en créatinine, ce métabolite est transporté dans le sang, et éliminé par les reins.

Lorsque le taux de créatinine est trop élevé, cela indique que les reins ne fonctionnent pas correctement. Dans ce cas, des déchets toxiques issus des médicaments peuvent s'accumuler dans l'organisme. (30)

- **Urée :**

Le dosage de l'urée est demandé pour juger la fonction rénale et notamment lorsqu'une insuffisance rénale est suspectée.

Aussi il permet de surveiller la fonction rénale des personnes atteintes des autres maladies comme :le diabète, myélome multiple. ..(29)

### **IV.2.3.Hémostase :**

La présence de saignement chez les patients atteints de myélome multiple est liée à la thrombopénie, l'insuffisance rénale, l'hyperviscosité, ou l'interférence entre l'Ig monoclonale et les facteurs de la coagulation.

Les thromboses sont plus rares, par déficit en protéine S, résistance acquise à la protéine C activée, inhibition du TPA, ou apparition d'un anticoagulant lupique. (1)

### **IV.2.4.Bilan radiologique :**

Un bilan d'imagerie est réalisé afin de localiser et d'évaluer d'éventuelles lésions des os. Il comporte le plus souvent des radiographies détaillées du squelette dans son ensemble.

Des examens d'imagerie complémentaires, comme une IRM ou un scanner, peuvent être prescrits dans certains cas.

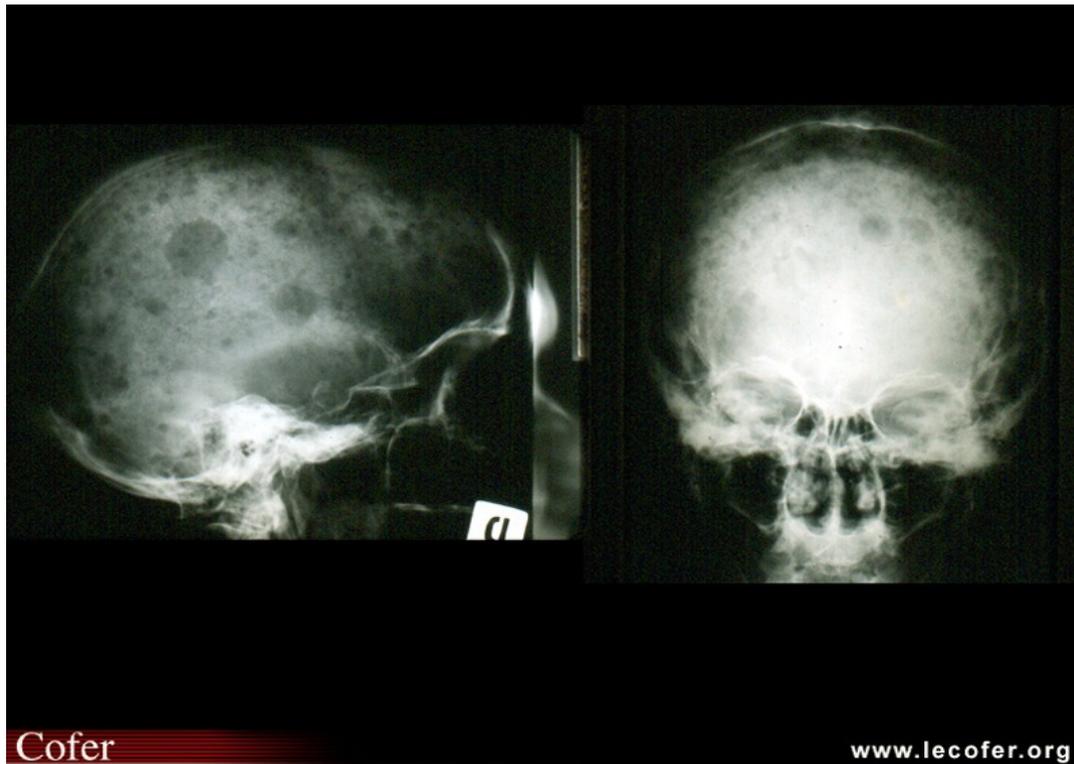
Parfois on trouve :

- Des micro-géodes.
- Ostéolyse diffuse.
- Aspect polykystique.

#### **IV.2.4.1 Bilan Radiographique :**

Le bilan radiographique du squelette est l'examen standard et systématique. Il comprend des clichés détaillés du squelette dans son ensemble. Comme les autres examens d'imagerie, le bilan radiographique permet de révéler d'éventuelles lésions osseuses lytiques.

Ce bilan contribue à l'établissement du stade de myélome selon la classification de Durie-Salmon.



**Figure 9 : Radiographie de crâne avec multiples géodes.**

#### **IV.2.4.2 IRM : Imagerie par résonance magnétique**

L'imagerie par résonance magnétique utilise un puissant aimant et des ondes radioélectriques pour produire des images en coupes du corps. Un ordinateur assemble ces images en clichés en trois dimensions.

Cet examen n'est pas systématique. Il n'est réalisée que dans certains cas, et notamment : En cas de suspicion de compression de la moelle épinière ou d'un nerf.

Lorsque la fracture de vertèbre est suspectée et/ou pour confirmer que cette fracture a bien le myélome pour cause e on pas l'ostéoporose et lorsque l'examen radiologique n'a pas fait apparaitre de lésions lytiques.

#### **IV.2.4.3. TEP : Tomographie par émission de positons :**

Cet examen est en cours d'évaluation dans le myélome et n'est pas systématique. La TEP permet de réaliser des images en coupes du corps, après injection dans le sang d'un sucre faiblement radioactif

Ce traceur a la particularité de se fixer sur les cellules cancéreuses comme les cellules du myélome.

La TEP fournit ainsi des images de la répartition du produit radioactif et donc des cellules cancéreuses sur les os / le squelette.

#### **IV.2 .4.4 TDM : Tomodensitométrie :**

Cet examen n'est pas systématique. La TDM du rachis ou scanner est un examen qui permet de réaliser des images en coupes de certaines zones du corps grâce à des rayons X.

Avant l'examen, un produit de contraste à base d'iode est parfois injecté dans une veine du bras. L'examen est interprété par un radiologue.

Il est parfois utilisé pour :

- Confirmer la présence d'une compression médullaire lorsque l'IRM n'est pas réalisable.
- Évaluer le risque qu'une fracture survienne. (33)



**Figure 10 : Lésions géodiques et multi-lacunaires sur des os long.**

### **IV.3. Critères diagnostiques :**

#### **Diagnostic positif**

Le diagnostic du myélome multiple est posé selon des critères définis par le groupe

IMWG (International Myeloma Working Group).

Le caractère symptomatique du myélome dont dépend l'indication du traitement repose sur l'existence de symptômes cliniques ou d'une atteinte d'organe définie par au moins une des anomalies suivantes (critères CRAB) :

- **C** pour hypercalcémie ( $\geq 115$  mg/L ou  $\geq 2,65$  mmol/L) ;
- **R** pour insuffisance rénale (créatininémie  $> 173$   $\mu$ mol/L ou  $\geq 20$  mg/L) ;
- **A** pour anémie (taux d'hémoglobine  $< 10$  g/dL ou plus de 2 g/dL en dessous de la limite inférieure de la normale) ;
- **B** pour lésions osseuses (bone lesions en anglais) (au moins une lésion lytique, ostéopénie sévère ou fracture pathologique) (31)

**Tableau 1 : Critères diagnostiques différenciant le myélome multiple symptomatique, le myélome multiple asymptomatique et la gammopathie monoclonale de signification indéterminée.**

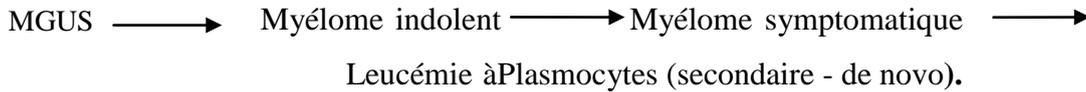
<b>Critères diagnostiques</b>	
<b>Myélome multiple symptomatique</b>	Plasmocytose médullaire $\geq 10\%$
	ET présence dans le sérum ou dans les urines d'une protéine monoclonale (sauf dans le cas d'un myélome non sécrétant)
	ET présence d'une atteinte organique pouvant être attribuée à la prolifération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

## Formes clinico-biologiques

### Selon la forme osseuse

On distingue le MM classique ostéolytique avec géodes, la myélomatose décalcifiante diffuse (déminéralisation) et le MM ostéocondensant qui est rare.

### Selon le mode évolutif



### Selon l'isotype de l'Ig monoclonale

#### Le myélome sécrétant une immunoglobuline complète

Le plus fréquent est le myélome à IgG (50%) puis vient le myélome à IgA (20%) et le myélome à chaînes légères (15%).

Le myélome à Ig D est rare et particulièrement grave, caractérisé souvent par la chaîne légère lambda et se complique habituellement d'une insuffisance rénale, d'amylose ainsi qu'une localisation extra médullaire.

Les myélomes à Ig M et à Ig E sont exceptionnels. (31)

#### Le myélome à chaînes légères (10-15%)

Il y a une sécrétion de chaînes légères sans chaîne lourde (Ig incomplète). Par filtration glomérulaire, ces chaînes passent en totalité dans les urines où elles seront dépistées et caractérisées par immunoélectrophorèse.

Ce type de myélome est caractérisé par une absence d'Ig monoclonale à l'EPP ; une VS normale ; une hypogammaglobulinémie ; des lésions osseuses ; une plasmocytose médullaire ; une atteinte rénale fréquente et un mauvais pronostic. Ce type de myélome se complique volontiers d'amylose. Les chaînes légères kappa sont deux fois plus représentées que les chaînes légères lambda.

#### Myélome non excréteur

Le myélome non excréteur ou non sécrétant est rare ; il se caractérise par des lésions osseuses et une plasmocytose médullaire sans composant monoclonal sanguin ou urinaire. Le diagnostic est réalisé sur la biopsie, par la détection des chaînes légères à la surface des plasmocytes par immunofluorescence.

#### Autres formes du myélome

## **Plasmocytomes solitaires**

Il s'agit d'une tumeur plasmocytaire unique le plus souvent osseuse, parfois viscérale, qui peut rester isolée ou évoluer dans 50 % des cas vers le myélome multiple.

Il est accompagné ou non d'Ig monoclonale.

C'est une lésion ostéolytique dont la biopsie révèle la nature plasmocytaire, sans autre lésion radiologique (radiographies du squelette périphérique et IRM du rachis dorsal et lombaire normales) avec ponction sternale (et BOM) normale ou contenant moins de 10 % de plasmocytes non dystrophiques.

## **Plasmocytomes solitaires osseux**

Prolifération plasmocytaire localisée sur les os long, sans infiltration de la moelle osseuse. Les plasmocytomes solitaires ont un aspect radiologique lytique, kystique ou polykystique. Malgré un traitement local bien conduit, seuls 15 à 20 % des cas n'évolueront pas à la longue (à 10 ans) vers un myélome multiple. (31)

## **Plasmocytomes solitaires extra-osseux**

Ils sont localisés au niveau des voies aérodigestives supérieures: ORL et gastrique. Le diagnostic est histologique. Trois évolutions sont possibles :

- Aigue sarcomateuse ;
- Lente ;
- Dissémination vers un myélome multiple.

Le diagnostic est porté par la biopsie de la lésion ; en dehors de l'atteinte initiale, on ne retrouve pas d'autre localisation sur l'IRM ou le PETscan.

Le myélogramme est normal. Le plasmocytome reste longtemps isolé avant d'évoluer vers un myélome.

Les localisations myélomateuses extra-osseuses sont le signe d'une maladie très agressive, peuchimiosensible et de pronostic sombre.

## **Leucémie à plasmocytes**

Elle est définie par un chiffre absolu de plasmocytes sanguins supérieur à 2 000/mm<sup>3</sup> ; elle peut correspondre à l'évolution terminale d'un myélome connu ou survenir d'emblée, la survie moyenne est de 6 mois.

La leucémie à plasmocytes réalise un tableau de leucémie aiguë avec

insuffisance médullaire marquée, hépato-splénomégalie, présence de signes généraux, fièvre, lésions ostéolytiques disséminées, pancytopenie et plasmocytose circulante supérieure ou égale à 20% .

#### **Forme particulière du MM : Syndrome « POEMS »**

Il s'agit d'un acronyme correspondant à l'association de :

- une **P**olyneuropathie périphérique sensitivomotrice ;
- une **O**rganomégalie (hépatosplénomégalie) ;
- une **E**ndocrinopathie (diabète, insuffisance surrénalienne) ;
- une gammopathie monoclonale (**M**onoclonal gammopathy) : il peut s'agir d'uneMGUS, d'un plasmocytome ou d'un myélome multiple ;
- une atteinte cutanée (**S**kin disease) : dépilation, hyperpigmentation, œdèmes importants, parfois tableau d'anasarque ;
- Il s'agit surtout de chaînes légères lambda.

Il associe aussi gynécomastie, impuissance ou aménorrhée.

Il survient surtout chez l'homme vers 50 ans. La moyenne de survie est de 165 mois. Le plus souvent, s'y associe une lésion osseuse unique ou multiple, condensante. (31)

#### **Myélome indolent ou asymptomatique (smoldering myeloma)**

Tout comme la MGUS, celui-ci ne s'accompagne d'aucune atteinte d'organe et demeure asymptomatique.

La distinction est biologique : on retient le diagnostic du myélome indolent quand le pic d'immunoglobuline est supérieur à 30 g/L et/ou un taux de plasmocytose médullaire supérieur à 10%.

En cas d'atteinte organique on parle alors de myélome multiple. Il a été défini pour la première fois par Kyle et Greipp. (31)

### **IV.4. Diagnostic différentiel :**

#### **IV.4.1. Les autres situations de pic monoclonal :**

- Un pic IgM n'est qu'exceptionnellement associé au MM.
- Une **hypogammaglobulinémie** nécessite un bilan de myélome si l'origine du déficit n'est pas évidente (LLC le plus souvent chez un adulte).
- **Ostéoporose et métastases osseuses de tumeurs solides** présentent des anomalies radiologiques, mais différentes de celles du MM (en outre dans l'ostéoporose :

hémogramme normal ; si la MO était réalisée elle serait normale).

En faveur de métastases de tumeur solide à la moelle osseuse:érythromyélie, ponction et aspiration difficiles (fibrose, remaniements divers), frottis pauvres, présence de cellules tumorales.

## IV.5. Traitement :

La maladie évolue par passage en diverses étapes de rémission (phases de plateau) et de poussées successives (insensibilité progressive aux traitements), avant l'état d'échappement terminal.

Le but du traitement : améliorer la survie et optimiser la qualité de vie. On ne traite que les malades ayant un MM symptomatique.

### - Traitement symptomatique :

- Inhibiteurs de la résorption osseuse : biphosphonates.
- Prise en charge de fractures pathologiques, d'un syndrome de compression médullaire (urgence neurochirurgicale)
- Support transfusionnel, facteurs de croissance hématopoïétiques
- Prise en charge des complications infectieuses
- Prise en charge d'une insuffisance rénale aiguë ou chronique
- Prise en charge d'une hypercalcémie maligne : réhydratation, corticothérapie, biphosphonates.

### - Traitement spécifique :

Le traitement de 1<sup>ère</sup> ligne chez les sujets jeunes (<65ans) :

Repose sur des triplets comportant des inhibiteurs de protéasome et/ou des imides puis une autogreffe.

- Induction avec 4 ou 5 cures de VCD : Velcade Cyclophosphamide Dexaméthasone, incluant un prélèvement de cellules souches périphériques
- Puis intensification thérapeutique par Melphalan haute dose et injection de cellules souches autologues (= autogreffe).
- Puis traitement de maintenance avec le lenalidomide (Revlimid).

Eventuellement : double auto greffe (très bien si anomalies cytogénétiques de mauvais pronostic).

Le traitement de 1<sup>ère</sup> ligne chez les sujets âgés : Indiqué aussi pour les patients inéligibles à l'autogreffe, repose le plus souvent sur :

- En première ligne l'association Revlimid-Dexaméthasone en continu sur 18 mois (éventuellement VMP (VelcadeMelphalanPrednisone) ou VRD (V Revlimid D).
- Puis arrêt ou poursuite jusqu'à progression ou intolérance majeure (d'après les résultats de l'essai FIRST).

Seconde option : VCD ou MP Thalidomide.

Pour les patients réfractaires ou en rechute précoce (6 à 12 mois après l'obtention d'une réponse au précédent traitement). Il existe de nombreuses options thérapeutiques :

- Une deuxième autogreffe est possible chez les patients éligibles

Le recours à l'allogreffe n'est pour le moment pas envisagé en dehors d'essais cliniques.

L'association de 2 médicaments (Revlimid-Dexaméthasone, Pomalidomide - IMiD de 3<sup>e</sup> génération, Velcade-Dexaméthasone, MelphalanPrednisone).

Les thérapies innovantes : Sont en cours d'évaluation préclinique voire clinique :

Inhibiteurs de protéasome de 2<sup>e</sup> génération (Carfilzomib par voie IV, Ixazomib, Oprozomib et Marizomib (par voie orale)

- Anticorps monoclonaux anti CD38 (Daratumumab), anti CS1 (ou anti SLAMF7 : Elotuzumab), anti CD138
- Anticorps conjugués à des toxines CAR-T cells, BiTE (Bispecific T cell engagers) Antiangiogéniques. (1)

## IV.6 Critères pronostiques :

La maladie progresse dans tous les cas et reste incurable. La médiane de survie s'est augmentée récemment à 5ans.

Les signes pronostiques défavorables au moment du diagnostic sont une baisse de l'albumine sérique, des taux élevés de béta2 microglobuline, des taux élevés de LDH et des anomalies cytogénétiques spécifiques dans les cellules tumorales.

### IV.6.1 Classification selon Durie et Salmon :

La classification de Durie et Salmon évalue l'importance de la masse tumorale .Elle tient compte du taux d'Ig monoclonale quantifiée sur l'EPS ou l'EPU, du taux d'hémoglobine, de la calcémie, de l'existence de lésions ostéolytiques sur les radiographies, de la créatinémie.

Les trois stades selon la classification de Durie et Salmon :

- Stade I : myélome de faible masse tumorale : la masse tumorale est inférieure à 600 milliards de cellules malignes/m<sup>2</sup>.
- Stade II : intermédiaire : la masse tumorale va de 600 à 1200 milliards de cellules malignes/m<sup>2</sup>.
- Stade III : myélome de forte masse tumorale : la masse tumorale est supérieure 1200 milliards de cellules malignes/m<sup>2</sup>

Tableau 2 : Classification des facteurs pronostiques selon Durie et Salmon

Classification de Durie et Salmon (1975). Trois niveaux de cotation	Critères	Nombre de cellules myélomateuses
<b>1. Cotation du stade du myélome multiple</b>		
I	Tous les critères suivants sont présents : <ul style="list-style-type: none"> <li>- Hémoglobine &gt; 10 g/100 mL ;</li> <li>- Calcémie &lt; 2,60 mmol/L ;</li> <li>- Cote osseuse 0 ou lésion solitaire ;</li> <li>- Taux du composant sérique : <ul style="list-style-type: none"> <li>• IgG &lt; 50 g/L;</li> <li>• IgA &lt; 30 g/L;</li> </ul> </li> <li>- Taux du composant monoclonal urinaire &lt; 4g/24 h.</li> </ul>	$< 0,6.10^{12} /m^2$ (faible masse tumorale)
II	Ni ceux du I, ni ceux du II.	$> 0,6.10^{12} /m^2$ $< 1,2.10^{12} /m^2$ (masse tumorale intermédiaire)
III	Un ou plusieurs des critères suivants : <ul style="list-style-type: none"> <li>- Hémoglobine &lt; 8,5 g/100 mL ;</li> <li>- Calcémie &gt; 3 mmol/L ;</li> <li>- Cote osseuse 3 ;</li> <li>- Taux du composant monoclonal sérique : <ul style="list-style-type: none"> <li>• IgG &gt; 70 g/L;</li> <li>• IgA &gt; 50 g/L;</li> </ul> </li> <li>- Taux du composant monoclonal urinaire &gt;12 g/24 h.</li> </ul>	$> 1,2.10^{12} /m^2$ (haute masse tumorale)
<b>2. Cotation de l'insuffisance rénale</b>		
A	Fonction rénale normale : Créatinémie < 170 µmol/L	
B	Insuffisance rénale : Créatinémie $\geq$ 170 µmol/L	
<b>3. Cotation des lésions ostéolytiques</b>		
0	Absence de lésion osseuse ou lésion ostéolytique isolée	
1	Ostéoporose sans fracture ni lésion ostéolytique	
2	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Soit ostéoporose avec fractures ;</li> <li>- Soit deux lésions ostéolytiques ;</li> <li>- Soit ostéoporose avec fractures et une ou deux lésions ostéolytiques.</li> </ul>	
3	Au moins 3 lésions ostéolytiques avec ou sans fractures	

#### IV.6.2 Classification ISS :

Encore trois stades de la maladie sont définis :

- Stade I : béta 2 microglobuline sérique  $<3,5$  m/L et albumine  $>35$ g/L.
- Stade II : béta 2 microglobuline sérique  $<3,5$  m/L et albumine  $<35$ /L ou béta 2 microglobuline comprise entre 3,5 et 5,5 mg/L.
- Stade III : béta 2 microglobuline sérique  $>5,5$  m/L.

**Tableau 3 : Classification des facteurs pronostiques selon l'ISS**

<b>Stade I</b>	Albumine $\geq 35$ g/l beta-2-microglobuline $\leq 3,5$ mg/l Survie médiane : 62 mois
<b>Stade II</b>	$\beta 2M$ entre 3,5 et 5,5 mg/l ou Albumine $<35$ g/l survie médiane : 44 mois
<b>Stade III</b>	$\beta 2M \geq 5,5$ mg/l Survie médiane: 29 mois

# Partie pratique

## **I. Objectifs :**

- **Objectif principale :**

Déterminer les caractéristiques épidémiologiques, biologiques et pronostiques de Myélome multiple chez l'adulte au CHU Tlemcen.

- **Objectif secondaire :**

- Etude comparative de ces caractéristiques avec d'autres séries du Myélome.

## **II. Patients et méthodes :**

### **II.1 Type, lieu et durée de l'étude :**

L'étude que nous avons menée est une étude épidémiologique de nature descriptive, par analyse des dossiers médicaux, réalisée au sein du service d'hémodiagnostic et service d'hématologie clinique du CHU Tlemcen.

Il s'agit d'une étude ; rétrospective longitudinale sur une période de 17 mois allant de Décembre 2019 à Mai 2021.

### **II.2 Population de l'étude :**

Le recrutement des patients a été fait selon des critères d'inclusion bien définis. Ces derniers sont :

#### **a- Critères d'inclusion :**

Les patients inclus dans ces études :

- Ayant été hospitalisé au service d'hématologie du centre anti cancer Tlemcen (CAC).
- Entre Décembre 2019 et Mai 2021.
- Les patients avec un dossier médicale complet, ayant ainsi bénéficié des examens biologiques suivants : hémogramme avec frottis sanguin, mesure de la vitesse de sédimentation, bilan phosphocalcique, fonction rénale, albuminémie, électrophorèse et Immunofixation des protéines sériques et urinaires, dosage pondéral des différentes fractions d'immunoglobuline,  $\beta$ 2-microglobuline, myélogramme parfois biopsie ostéo-médullaire.

- Dont l'analyse des critères cliniques, biochimiques, cytologiques et radiologiques a permis de conclure au diagnostic et au suivi du myélome multiple.

**b-Critères d'exclusion :**

N'ont pas été inclus dans cette étude :

- Tous les patients n'ayant pas bénéficié d'un myélogramme.
- Tous les dossiers de myélome multiple non complet.

**II. 3 Recueil des données :**

Le recueil des données a été réalisé en septembre 2021.

Nous avons étudié 60 dossiers des patients du MM archivés entre Décembre 2019 et Mai 2021 au sein du service d'hématologie CHUT.

Les dossiers incomplets ou inexploitablement sont systématiquement exclus de l'étude.

Notre travail s'est déroulé comme suit :

- Consultation des registres d'hospitalisation au sein du service d'hématologie CHU Tlemcen afin d'avoir les numéros de dossiers des patients répondant aux critères d'inclusion.
- Sélection des dossiers des patients afin d'obtenir les différentes informations nécessaires à notre étude.
- Analyse et discussion des résultats obtenus.

Ces dossiers ont servi de base pour l'exploitation des données dans une fiche préétablie(Annexe 1 ) qui a permis de rassembler les principaux caractères de chaque adulte porteur du MM, ainsi que les explorations biologiques dont il a bénéficié.

Cette fiche comporte les items suivants :

- Données géographiques (identifications, date et lieu de naissance, résidence, lieu de prise en charge, date de diagnostic).
- Données anthropologiques (âge et sexe).
- Données cliniques.

- Motifs de consultation.
- Les moyens de diagnostic utilisés.

#### **II.4 Paramètres étudiés :**

Pour chaque dossier exploitable nous avons étudié :

##### **a. Données démographiques :**

L'identité, l'âge, le sexe, la profession .....

##### **b. ATCD personnels et familiaux :**

HTA, Diabète, cardiopathie, anémie, tabac, alcool....

##### **c. Données cliniques :**

A l'examen clinique nous avons cherché un syndrome osseux, un syndrome hématologique (syndrome anémique, infectieux, hémorragique, tumorale), des signes généraux, des signes neurologiques et certaines complications révélatrices.

##### **d. Donnés biologiques :**

###### **✓ Hémogramme :**

C'est un examen biologique automatisé de routine permettant l'analyse quantitative des éléments figurés du sang.

Tous les éléments des formules sanguines ont été précisé.

Le taux d'hémoglobine [Hb], le taux des globules blanc [GB], les plaquettes [PLQ], les polynucléaires neutrophiles [PNN], les lymphocytes.

###### **✓ Bilans inflammatoires :**

La vitesse de sédimentation [vs] et la C réactive protéine [CRP].

###### **✓ La fonction rénale :**

Urée, Créatinine et la protéinurie de 24h.

✓ **Bilan protidique :**

L'électrophorèse des protéines [EPP], L'Immunofixation des protéines sériques et urinaires [IFPP], le dosage pondéral des immunoglobulines, dosage des chaînes légères, calcul du rapport kappa/lambda (k/l).

**e. Données cytologiques :**

➤ Frottis sanguin :

L'examen du frottis sanguin permet d'établir la formule leucocytaire sanguine, ainsi il consiste à réaliser l'étude morphologique de différents composants du sang en cas d'anomalie quantitative ou qualitative détectée par l'automate.

➤ Frottis médullaire ou myélogramme :

Le myélogramme ou examen cytologique de la moelle osseuse est une étude quantitative et qualitative des cellules médullaires réalisé après ponction osseuse (au niveau de sternum chez l'adulte), aspiration et étalement sur lame.

**f. Données anatomo-pathologiques :**

➤ La biopsie ostéo-médullaire :

C'est l'examen qui permet de faire le diagnostic d'aplasie médullaire, il est obligatoire car il permet d'évaluer la richesse réelle de la moelle osseuse et d'éliminer d'autres pathologies que le myélogramme seul ne peut exclure.

**II.5 Analyse des données :**

L'analyse des données est effectuée en utilisant le logiciel SPSS. Nous avons effectué une analyse descriptive des caractéristiques sociodémographiques, cliniques, biologiques, radiologiques. Pour les variables quantitatives nous avons calculé les moyennes et écarts.

# Résultats

### III. Résultats :

#### III.1 Résultats socio épidémiologiques :

Au total 60 cas de myélome multiple ont été recensés durant la période allant de Décembre 2019 à Mai 2021.

##### III-1-1 Répartition selon l'âge :

Dans notre série, l'âge médian de survenue des MM tous types confondus, quel que soit le genre, est de 68ans [60-70].

L'âge moyen des patients dans notre étude était de 66,5ans avec les extrêmes allant de 40 à 90 ans.

La tranche d'âge [60-70] était la plus représentée avec 20 patients soit 33,3%.

**Tableau 4 : Répartition des patients selon les tranches d'âges.**

Age	Nombre des patients	Pourcentage(%)
40-50	4	6,7
50-60	11	18,3
60-70	20	33,3
70-80	19	31,7
80-90	6	10,0

Les MM touchent préférentiellement les sujets entre 60 et 80 ans, néanmoins nous constatons que le jeune adulte peut être touché.

Notant ici que le patient le plus âgé de notre série est de 90ans, et à l'inverse l'atteinte de personnes jeunes de moins de 50 ans n'est pas négligeable.

**III-1-2-Répartition selon le sexe :**

Notre série a compris 32 patients de sexe masculin et 28 de sexe féminin, soit respectivement 53,3 % et 46,7% de l'ensemble des cas.

Nous constatons que dans notre série les deux sexes sont atteints de manière sensiblement égale, avec une discrète prédominance masculine.

Le sexe ratio (hommes/femmes) était de 1,14. La figure montre la répartition des cas de MM de notre série selon le sexe.

**Tableau 5 : Répartition des patients selon le sexe.**

<b>Sexe</b>	<b>Nombres de patients</b>	<b>Pourcentage(%)</b>
<b>Homme</b>	32	53,3
<b>Femme</b>	28	46,7
<b>Total</b>	60	100

**III-1-3-Répartition selon le sexe et des tranches d'âge :**

Nous constatons que la distribution en fonction du sexe et tranche d'âge fait apparaître un pic de fréquence entre 70 et 80ans, dont la prédominance est masculine, cette prédominance est observée presque dans toutes les tranches d'âge.

La figure montre la répartition des cas de MM de notre série selon le sexe et la tranche d'âge.

**Tableau 6: Répartition des patients selon le sexe et Les tranches d'âges.**

	<b>Homme</b>	<b>Femme</b>
<b>40-50</b>	0	4
<b>50-60</b>	7	4
<b>60-70</b>	9	11
<b>70-80</b>	12	7
<b>80-90</b>	4	2

**III-1-4- Répartition selon le service de recrutement :**

Dans notre série nous avons trouvé que 23 patients, soit 38,3% étaient diagnostiqués au service d'hématologie, et 37 patients externes qui représentaient 61,7%.

Le tableau ci-dessous montre le pourcentage des patients selon le service d'origine.

**Tableau 7: Répartition des patients selon le service.**

<b>Répartition selon le service</b>	<b>Pourcentage (%)</b>
<b>Hématologie</b>	38,3
<b>Externe</b>	61,7

**III-1-5- Répartition selon l'origine :**

la répartition géographique des patients en fonction de leurs lieu de résidence montre qu'une grande majorité d'entre eux sont de la daïra de Tlemcen soit 35% des cas, 13% sont de Maghnia et Sebdou, 8% sont de Remchi et 7% sont de Nedrouma et Ouled mimoun.

Les patients venant d'autres wilayas (Ain temouchent) étaient aux nombres de 10, soit 17%.

**Tableau 8 : Répartition des malades selon l'origine.**

<b>Origine</b>	<b>Pourcentage (%)</b>
<b>Tlemcen</b>	35
<b>Maghnia</b>	13,3
<b>Nedrouma</b>	6,7
<b>Remchi</b>	8,3
<b>Sebdou</b>	13,3
<b>Ouled mimoun</b>	6,7
<b>Ain tmouchent</b>	16,7

**III-1-6-Répartition selon le niveau socio-économique :**

Nous constatons que le niveau socio-économique dans notre population était moyen chez 35 patients, soit 58,3% des cas, ainsi qu'un effectif non négligeable dans notre série avait un niveau socio-économique bas soit 18,3%.

**Tableau 9: Répartition des patients selon le niveau socio-économique.**

<b>Niveau socio-économique</b>	<b>Nombre de cas</b>	<b>Pourcentage%</b>
<b>Bas</b>	11	18,3
<b>Moyen</b>	35	58,3
<b>Bon</b>	10	16,7
<b>Assez bon</b>	4	6,7

**III-1-7-Répartition selon la profession :**

Dans notre série 25 patients étaient sans profession soit 41,66%.

**Tableau11: Répartition de la population selon la profession.**

	<b>Fréquence</b>	<b>Pourcentage%</b>
<b>Agent de sécurité</b>	2	3,33
<b>Ancien taxieur</b>	1	1,66
<b>Electricien</b>	2	3,33
<b>Couturière</b>	2	3,33
<b>Fonctionnaire</b>	3	5
<b>Coiffeuse</b>	1	3,33
<b>Maçon</b>	2	3,33
<b>Sage femme</b>	1	1,66
<b>Femme de ménage</b>	2	3,33
<b>Serveur</b>	2	3,33
<b>Informaticien</b>	2	3,33
<b>Ingénieur</b>	1	1,66
<b>Médecin</b>	1	1,66
<b>Mécanicien</b>	1	1,66
<b>Fellah</b>	12	20
<b>Sans</b>	25	41,66
<b>Total</b>	60	100

**III-1-8-Répartition des patients selon les antécédents :****Antécédents familiaux :**

Nous avons trouvé 12 patients, soit 20% des cas avec antécédents familial de 4myélome multiple, de cancer de sein et cancer de cavum.

### III.2 Résultats Cliniques:

#### III-2-1-Circonstances de découverte:

##### II-1-1 Douleurs osseuses :

Les douleurs osseuses étaient le principal motif de consultation dans notre étude, elles ont été retrouvées chez 40 cas, soit 66,7% avec des localisations variables.

##### II-1-2 Manifestations hématologiques :

Les manifestations hématologiques étaient révélatrices chez 06 patients, soit 10% dominées par le syndrome anémique.

##### II-1-3 Découverte fortuite :

Les 14 patients restant soit 22,3 % étaient de découverte fortuite.

##### II-1-4 Radiologiques :

Le myélome multiples a été découvert chez 05 patients soit 8,3%, parmi lesquels 03 patients avaient des fractures osseuses de localisation différentes, et 02 patients avaient des lésions osseuses (bilan chirurgie).

**Tableau 12 : Répartition selon les circonstances de découverte.**

<b>Motifs</b>	<b>Pourcentage(%)</b>
<b>Fracture</b>	5
<b>Bilan de chirurgie</b>	3,3
<b>Douleurs osseuses</b>	66,7
<b>Anémie</b>	10
<b>Fortuitement</b>	15

**III-2-2-Comorbidités et pathologies associées :****Tableau 13: Comorbidités et pathologies associées.**

<b>Pathologie</b>	<b>Pourcentage(%)</b>
<b>HTA</b>	23,3
<b>Diabète</b>	18,3
<b>HTA+Diabète</b>	20
<b>Cardiopathie</b>	11,7
<b>Anémie</b>	18,3
<b>Dysthyroïdie</b>	8,3

Les maladies associées observées chez nos patients sont dominées par les pathologies chroniques du sujet âgé à type de : HTA chez 17 patients soit 28,3%, Diabète chez 16 patients soit 26,6% puis association HTA+Diabète chez 12 cas soit 20%, et d'autres maladies comme cardiopathies, Dysthyroïdie, anémie....

### III.3 Résultats biologiques :

#### III-3-1-Hémogramme (NFS, Frottis) :

##### a-NFS

##### ➤ Hémoglobine :

Dans notre étude l'anémie a été observées dans 44 cas soit 73,3%. Cette anémie était normochrome normocytaire dans la majorité des cas.

Le taux d'hémoglobine a varié entre 5,2 g/dl et 13,4 g/dl avec une médiane de 9,2 g/dl et une moyenne de 8,2 g/dl.

33 patients soit 55% des cas ont une anémie légère avec un taux d'hémoglobine entre 8 et 12 g/dl.

11 patients soit 18,3% des cas ont une anémie sévère avec un taux d'hémoglobine inférieur à 8 g/dl.

**Tableau 14 : répartition selon le taux d'hémoglobine(Hb).**

Hémoglobine	Hb<8 g /dl	8g/dl<Hb< 12g/dl	Hb> 12g/dl
Nombre de cas (n=60)	11	33	16
Pourcentage (%)	18, 3	55	26,7

## ➤ Globules blancs :

La leucopénie a été observée chez 8 patients, soit 13,3 % des cas, et l'hyperleucocytose a été notée chez 5 patients, soit 8,3% des cas.

La majorités des cas avaient

**Tableau 15: Répartition selon la valeur de globules blancs.**

Globules blancs G /l	GB<4 G/l	4g/l<GB<10 G/l	GB>10 G /l
Nombre des cas (n=60)	8	47	5
Pourcentage %	13,3	78,3	8,3

## ➤ Plaquettes :

Le taux de plaquettes variait entre 70 et 470 G/L.

Une thrombopénie à été marquée chez 10 patients, soit 16,7% des cas.

46 patients soit 76,7% des cas avaient un taux compris entre 150 et 400 G/L.

**Tableau 16: Répartition selon la valeur des plaquettes.**

Valeur de plaquettes	Plq < 150.10 <sup>3</sup>	150.10 <sup>3</sup> <Plq<400.10 <sup>3</sup>	Plq>400.10 <sup>3</sup>
Nombre de cas (n=60)	10	46	4
Pourcentage %	16,7	76,7	6,7

b- Frottis sanguin :

Le frottis sanguin à été réalisé chez 25 patients, soit 41,6 %, il a montré des hématies en rouleaux.

**III-3-2 Myélogramme :**

Dans notre série, tous les patients ont bénéficié d'un myélogramme.

a-Plasmocytes :

On a constaté que 45 patients, soit 75% ont des plasmocytes supérieur à 10%.

**Tableau 17: Répartition selon le taux des plasmocytes.**

	<10	10-30%	30-60%	>60
<b>Pourcentage %</b>	25	41,7	23,3	10

**Tableau 18: Répartition selon la morphologie des plasmocytes.**

	Plasmocytes dystrophiques	Plasmocytes d'allure normale	Population polymorphe
<b>Nombre de cas (n=60)</b>	42	2	16
<b>Pourcentage %</b>	70	3,3	26,7

b-Cellularité de myélogramme :

Notre étude comporte 11 patients, soit 18,3% des cas avec une moelle osseuse riche.

47 patients, soit 78,4 % de richesse moyenne, tandis que 2 patients, soit 3,3% ont une moelle diluée.

**Tableau 19: Répartition des malades selon la cellularité de la moelle.**

	Moelle de richesse moyenne	Moelle diluée	Moelle riche
<b>Fréquence</b>	47	2	11
<b>Pourcentage (%)</b>	78,4	3,3	18,3

c- Lignée megacaryocytaire :

Notre étude comporte 12 patients, soit 20% des cas avec un nombre important de mégacaryocytes, et 44 patients, soit 73,3 % avec un nombre moyen, tandis que 4 patients, soit 6,7% ont un nombre rare.

**Tableau 20: Répartition des malades selon la richesse de mégacaryocytes.**

	<b>Richesse moyenne</b>	<b>Richesse importante</b>	<b>Rare</b>
<b>Fréquence</b>	44	12	4
<b>Pourcentage (%)</b>	73	20	7

**III-3-3 Marqueurs Biochimiques :****a-Vitesse de sédimentation :**

D'après ces résultats, la VS est accélérée chez la plupart des patients de notre série, une VS à 3 chiffres est enregistrée chez 43,3% des cas.

**Tableau 21: Répartition selon de la vitesse de sédimentation (VS).**

<b>VS (mm à la 1<sup>ère</sup> heure)</b>	<b>10&lt;VS &lt;25</b>	<b>25&lt;VS&lt;50</b>	<b>50&lt;VS&lt;100</b>	<b>VS &gt;100</b>
<b>Nombre de cas (n=60)</b>	8	9	17	26
<b>Pourcentage %</b>	13,3	15	28 ,3	43,3

**b-Electrophorèse des protéines sériques :**

Un pic monoclonal a été constaté chez 59 patients soit 98,3% des cas, avec une migration dans l'ordre de fréquence décroissante : 93,3% gammaglobuline ,05% béta globulines.

L'hypogammaglobulinémie a été rencontré chez un seul patients soit 1,7%.

**Tableau 22: Répartition selon l'aspect électrophorétique.**

	<b>Pic gamma</b>	<b>Pic Béta</b>	<b>Pic alpha 2</b>	<b>Hypo Gamma</b>
<b>Fréquence</b>	56	3	0	1
<b>Pourcentage (%)</b>	93,3	5	0	1,7

**c-Immunofixation des protéines sériques et urinaires :**

Le myélome multiple (MM) à IgG vient en premier lieu au nombre de 43 patients, soit 71,66% des cas dans notre étude, suivie par MM à IgA au nombre de 9 patients, soit 15% des cas, puis ceux à chaînes légères avec 8 patients, soit 13,33% des cas.

On n'a pas trouvé des cas de MM à IgD et IgE.

**Tableau 23 : Répartition selon l'Immunofixation des protéines sériques et urinaires.**

	<b>IgG</b>	<b>IgA</b>	<b>IgM</b>	<b>IgD</b>	<b>Chaînes légères</b>
<b>Fréquence</b>	43	9	0	0	8
<b>Pourcentage (%)</b>	71,66	15,0	0	0	13,33

Le typage des chaînes légères a été réalisé chez nos patients, avec 24 cas de chaînes légères de type lambda soit 40 % et 36 cas de chaînes légères de type kappa soit 60% pour un rapport kappa/lambda de 2.

**Tableau 24: Répartition selon le type de chaînes légères.**

	<b>Lambda</b>	<b>kappa</b>
<b>Fréquence (nombre de cas)</b>	24	36
<b>Pourcentage (%)</b>	40	60

**d- Protéinurie des 24H:**

-La protéinurie de 24H était positive chez 33 patients, soit 55% des cas.

**Tableau 25: Répartition selon de la protéinurie.**

<b>Protéinurie des 24H</b>	<b>Positive(+)</b>	<b>Négative (-)</b>
<b>Nombre de cas</b>	33	27
<b>Pourcentage %</b>	55	45

**e- Protéinurie de Bence Jones :**

-La protéinurie de Bence Jones urinaire a été recherchée chez nos patients, elle était positive chez 12 patients, soit 20%des cas.

**Tableau 26: Répartition selon la protéinurie de Bence Jones.**

<b>Protéinurie de Bence Jones</b>	<b>Positive(+)</b>	<b>Négative (-)</b>
<b>Nombre de cas</b>	12	48
<b>Pourcentage %</b>	20	40

**III-3-4 Paramètres à visé pronostique :**

f-Albuminémie :

L'hypoalbuminémie a été trouvée chez 30 patients, soit 50%.

L'hyperalbuminémie a été trouvée chez 30 patients, soit 50%.

**Tableau 27: Répartition des patients selon l'albuminémie.**

<b>Albuminémie (g /l)</b>	<b>&lt;35</b>	<b>&gt;35</b>
<b>Nombre de cas ( n=60)</b>	30	30
<b>Pourcentage %</b>	50	50

g- Béta-2 microglobuline :

La béta-2 microglobuline a été trouvée chez 22 patients, soit 36,7 % des cas.

**Tableau 28: Répartition selon la B2-microglobuline.**

<b>B2 Microglobuline (mg/l)</b>	<b>&lt;6</b>	<b>&gt;6</b>
<b>Nombre de cas</b>	38	22
<b>Pourcentage %</b>	63,3	36,7

h- Calcémie :

L'hypercalcémie a été trouvée chez 06 patients, soit 10% des, tandis que le reste avaient une calcémie normale.

**Tableau 29: Répartition des patients selon la calcémie.**

<b>Calcémie (mg/l)</b>	<b>Ca&lt;105</b>	<b>105 &lt;Ca&lt;120</b>
<b>Nombre de cas (n=60)</b>	54	06
<b>Pourcentage (%)</b>	90	10

i-Fonction rénale :

L'insuffisance rénale a été notée chez 10 patients, soit 16,7 % des cas.

**Tableau 30: Répartition selon la fonction rénale.**

	Créatinine < 20mg /l	Créatinine > 20mg /l
<b>Nombre de cas</b>	50	10
<b>Pourcentage %</b>	83,3	g16,7

# Discussion

## IV. Discussion :

Notre étude a recensé 60 cas de Myélome Multiple diagnostiqués au service d'hématologie et pris en charge au service d'hématologie du CHU Tlemcen, sur une période de 17 mois allant du Décembre 2019 au Mai 2021.

### IV.1 Résultat épidémiologiques :

#### ➤ Répartition selon l'âge :

**Tableau 31: Les résultats de différentes séries concernant l'âge.**

Auteur	Pays	Age Moyen	Maximum de fréquence	<40 ans
Kyle 1975 (34)	USA	61,5 ans	60-69 ans :39%	2%
Bataille 1988 (35)	France	65 ans	70-80ans :45%	1%
Mrabet.R 2003 (36)	Algérie	63 ans	60-70 :42%	4%
Moussaoui.O 2016 (37)	Algérie	64ans	60-70 :36%	15%
Notre série	Algérie	66,5 ans	60-70 :33,3%	0%

Dans notre étude, l'âge moyen du diagnostic est de 66,5 ans.

Cela semble être en accord avec les résultats de certaines études (35) , (37).

Le pic de fréquence selon les tranches d'âge est de 60-70ans dans notre étude, ce qui concorde avec plusieurs études (34), (35), (36).

Tout cela permet de confronter les données de la littérature selon lesquelles le MM est majoritairement une maladie de personne âgée.

Par ailleurs, une population jeune est décrite par d'autres études (36) ; Dans notre cas on a pas noté des cas de moins de 40 ans.

Nous pouvons conclure que l'atteinte préférentielle des sujets âgés est due aux modifications physiologiques anatomiques liées à l'âge et à la plus grande fréquence des polymédications et aux maladies chroniques associée.

➤ **Répartition selon le sexe :**

La prédominance masculine est décrite dans la plupart des études.

Dans notre série, nous avons constaté une prédominance masculine avec 32 patients, soit 53,3% contre 28 patients, soit 46,7% chez le sexe féminin avec un sex-ratio de 1,14, ce qui est concordant avec les résultats de l'étude de Bataille. (35)

**Tableau 32: Les résultats de différentes séries concernant le sexe.**

Auteurs	Pays	Hommes%	Femmes%	Sexe-ratio
Kyle 1975 (34)	USA	61%	39%	1.5
Bataille 1988 (35)	France	51%	49%	1
Mrabet.R 2003 (36)	Algérie	63,2%	38,8%	1.72
Chergui N 2014 (38)	Maroc	58,3%	41,7%	1.39
Moussaoui.O 2016 (37)	Algérie	51,66%	48,35%	1.07
Notre série	Algérie	53,3%	46 ,7%	1.14

➤ **Région sanitaire d'origine :**

Les données concernant l'origine des patients étaient retrouvées chez la totalité des patients de notre série.

La répartition montre que la majorité des patients proviennent de la wilaya de Tlemcen

Nos patients étaient majoritairement originaires de la commune de Tlemcen, Cela pourrait s'expliquer par le fait que le myélogramme n'est réalisé que dans les zones urbaines en raison du niveau socio-économique bas dans les zones rurales.

Ces résultats ne peuvent refléter la réelle répartition des Myélomes Multiples dans la région de Tlemcen à cause du manque d'exploitation de tous les dossiers.

➤ **Comorbidité :**

A ce jour, les causes du MM ne sont pas encore totalement élucidées. L'exposition aux radiations ionisantes, les pesticides utilisés dans les professions agricoles, l'exposition au benzène, l'obésité, la prédisposition familiale et les anomalies cytogénétiques ont été incriminés. (39)

Dans notre étude 28,33 % de nos patients sont tabagiques, et la notion de prise d'alcool a été notée dans 6,66% des cas.

➤ **Répartition selon les antécédents :**

**a. Personnels :**

Parmi les 60 patients, 37 patients soit 61,66 % des cas ont mentionné avoir au moins un antécédent personnel particulier ce qui représente un pourcentage plus que la moyenne.

**b. Familiaux :**

On note de plus 20% des cas qui ont confirmé au moins un antécédent familiale dont un cas de cancer de sein, et 2 cas de cancer de cum nos résultat corrélerent avec celles de la littérature 50% des malades avait des antécédents familiaux au 1 er degré de maladies malignes, le plus souvent un cancer. 9 malades avaient un antécédent familial de myélome multiple. (40)

## IV.2 Résultats cliniques:

### ➤ Circonstance de découverte :

Nos résultats montrent que les circonstances de découverte sont très variées mais dominées par les douleurs osseuses. Les douleurs osseuses sont fréquentes dans la pluparts des cas du MM. Ce sont des douleurs profondes permanentes, à récurrence nocturne, non soulagée par le repos qui siègent préférentiellement au niveau du rachis, du bassin et du thorax, voire diffuse. Elles apparaissent et s'aggravent progressivement devenant résistantes aux antalgiques simples entraînant une importance fonctionnelle douloureuse.

**Tableau 33: Fréquence des douleurs osseuses révélatrice dans différentes séries.**

Auteur	Pays	Douleur osseuses
Kyle (34)	France	68%
Bataille (35)	USA	70%
Mrabet (36)	Algérie	82%
Notre série	Algérie	66,7%

Dans notre étude la douleur osseuse isolée était le motif de consultation le plus fréquent, présent chez 66.7 % des cas. Elle a siégé essentiellement au niveau lombaire, nos résultats rejoignent les données de la littérature.

### IV.3 Discussion biologique :

#### IV.3.1 Hémogramme :

##### a- NFS :

##### ➤ Hémoglobine :

Selon les résultats obtenus dans notre étude, on constate qu'environ 73,3% des patients ont une anémie, cette anémie est sévère chez 11 patients soit 18,3% des cas. L'anémie résulte surtout de l'insuffisance médullaire due à l'infiltration par les cellules plasmocytaires malignes de la moelle osseuse et de la diminution de l'érythropoïétine secondaire à l'insuffisance rénale. (41)

**Tableau 34: Valeur d'Hb rapportée par différentes études**

Auteur	Anémie sévère Hb<8,5g/dl	Anémie modérée Hb>8,5g/dl	Normal Hb>12g/dl
Chombart.B (France)	Hb<10g/dl = 39,2%	-	d'Hb>10g/dl=60,8%
Bouataya (Tunisie)	33,3%	53,7%	13%
EL Mezouar.I (Algérie)	23%	30,3%	46,4%
Ozaki.S et al	Hb<10g/dl = 52,7%	-	47,3%
Notre series	18,3%	55%	26,5%

Nos résultats concordent avec les données de l'étude de Bouataya (26)

##### ➤ Globules blancs :

La leucopénie est rarement observée d'emblée, elle plutôt présente à la phase avancée de la maladie ou chez les patients sous chimiothérapie, l'hyperleucocytose n'est pas rare selon : 9,5 % Kyle.

Dans notre étude la leucopénie par envahissement médullaire a été retrouvée dans 13,3% des cas, alors que l'hyperleucocytose représente uniquement 8,3% ce qui concorde avec l'étude de Kyle et l'étude de EL Mezouar. (26)

**Tableau 35: Pourcentage d'hyperleucocytose rapportée par différentes études**

Auteur	Hyperleucocytose
Ngoné.G	22,7%
EL Mezouar.I (Algérie)	9,4%
Ndomocrah.A et al	40%
Kyle et al ( 4 2 ) ( U S A )	9,5%
Notre série	8,5%

**Tableau 36 : Pourcentage de leucopénie rapportée par différentes études**

Auteur	Leucopénie
Kyle et al ( 4 2 ) ( U S A )	16%
EL Mezouar.I (Algérie)	13.2%
Bouataya.A (Tunisie)	14,8%
Ngoné.G	4,5%
Notre série	13,3%

➤ **Plaquettes :**

La thrombopénie résulte d'une insuffisance de production médullaire. Le défaut qualitatif des plaquettes était plus fréquent que la thrombopénie.

Dans notre série le taux de plaquettes est inférieur à 150000/mm<sup>3</sup> au moment de diagnostic dans 16,7% des cas c qui concorde avec les résultats de l'étude de Kyle et Ngoné. (26)

**Tableau 37 : Pourcentage de thrombopénie rapportée par différentes études**

Auteur	Thrombopénie
Kyle (USA)	13%
Bouataya (Tunisie)	33,3%
Ndomocrah.A	6,7%
Ngoné.G	22,7%
Notre série	16,7%

**b- Frottis sanguin périphérique :**

Le frottis sanguin montre des hématies en rouleaux, Ce qui concorde avec l'étude de Bouaouad.M (43)

Sont des amas de globules rouges qui ressemblent à des assiettes empilées. Leur formation est due dans notre cas à la présence de l'immunoglobuline en quantité anormale dans le sang.

### **VI.3.2 Myélogramme :**

#### **a- Plasmocytes :**

Dans notre cas plus de 75% des cas avaient une plasmocytose supérieure à 10% ce qui

Auteur	La valeur de plasmocytes en pourcentage			
	<10 %	10 -30 %	30-60%	>60 %
Bouataya.A, (Tunisie)	12%	15%	27%	46%
Makni.H (Maroc)	0%	55%	15%	-
Bouaouad (Maroc)	20%	22,5%	40%	17,5 %
Notre série	25%	41,7%	23,3%	10%

concorde avec l'étude de Bouaoud et de Bouataya. (26)

**Tableau 38 : Résultats du myélogramme dans différentes séries.**

#### **b- Cellularité de myélome :**

Nous avons constaté que notre série d'étude comporte les trois différentes situations de myélogramme avec des pourcentages différents ; la moelle de richesse moyenne était la plus dominée avec 47 patients soit 78,4% des cas, suivi par la moelle riche 11 patients soit 18,3% tandis que la moelle osseuse diluée étaient uniquement chez 2 patients soit 3,3% des cas

#### **c- Lignée megacaryocytaire :**

Notre étude comporte 12 patients, soit 20% des cas avec un nombre important de mégacaryocytes, et 44 patients, soit 73,3 % avec un nombre moyen, tandis que 4 patients, soit 6,7% ont un nombre rare.

## VI.3 .3 biochimie :

## a- Vitesse de sédimentation :

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

Ces résultats concordent avec les autres études, tels que l'étude de KYLE (42) qui représente une VS supérieure à 100 mm chez 38% des patients

**Tableau 39: Variations de la vitesse de sédimentation à la première heure selon les auteurs**

Auteurs	Pays	VS à la première heure			Total des cas
		VS	Nombre de cas	Pourcentage	
Kyle 1975	USA	[10-50]	201	34 %	<b>841</b>
		[50-100]	320	38 %	
		≥100	32	38 %	
Ben Abdeladhim 1988 [64]	Tunisienne	[9-50]	16	13 %	<b>113</b>
		[51-100]	19	17 %	
		[101-150]	54	49 %	
		≥150	23	21 %	
Mrabet. R 2003 (44)	Algérie	<100	-	63 %	<b>852</b>
		≥100	-	27 %	
Notre série	Tlemcen	[10-50]	16	28,3 %	<b>60</b>
		[50-100]	12	28,3 %	
		≥100	<b>40</b>	<b>43,3 %</b>	

**b-Electrophorèse des protéines sériques :**

Dans 98,3% des cas, l'EPS met en évidence un pic étroit correspondant le plus souvent à une protéine monoclonale (de type IgG ou IgA) migrant dans la zone des gammaglobulines, des  $\beta$ -globulines, plus rarement des  $\alpha$ 2-globulines.

Parfois, il n'existe pas d'aspect de pic étroit à l'EPS. Cette situation correspond surtout au MM à chaînes légères où l'anomalie sérique usuelle est une hypogammaglobulinémie.

Rarement, l'absence de pic étroit sur l'EPS est en rapport avec un MM non excréteur.

**Tableau 40: Comparaison des résultats de l'EPS dans différentes séries.**

Auteur	Gamma	Bêta	Alpha	Bloc bêta-gamma
Kyle (USA)	53%	21%	1%	-
El Mezouar (Algerie)	31%	6,7%	-	-
Benyaiche (Marroc)	51%	11,22 %	0%	3,06%
Bouaouad (Marroc)	67,5%	17,5 %	2,5%	0
Notre série	93,3 %	05%	0	-

**c-Immunofixation des protéines sériques :****Tableau 41: étude comparative de l'Immunofixation des protéines sériques.**

Type de l'immunoglobuline	IgG	IgA	IgM	IgD	Chaînes légères	Non excréta nt
Asmaa EL HOUZI (Marroc)	67,5%	17,5%	0	0	12,5%	2,5 %
Kyle (USA)	59%	23%	0%	1%	-	-
Bataille.R (France)	51.5%	28%	-	-	20.5%	-
Notre série	71,66%	15%	0%	0%	13,33%	-

L'Immunofixation des protéines sériques permet d'identifier la protéine monoclonale par sa chaîne lourde et sa chaîne légère.

Environ 55% des MM sont de type IgG, 25% sont de type IgA et 15% sont à chaînes légères. Les 5% restants sont constitués de variantes rares (non excréta nt ou non sécréta nt, biclonaux, IgD, IgM, IgE).

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

Dans notre série, l'Immunofixation sérique a montré la prédominance des MM à IgG chez 71,66 % des patients avec prédominance des chaînes légères kappa dans 60% des cas. Ceci se concorde fortement avec les résultats de KYLE.

La répartition des patients en fonction de type de chaînes légères dans notre série a montré une prédominance des chaînes légères de type Kappa chez 60% des cas, contre 40% des cas des chaînes légères de type lambda. Ce qui concorde avec les résultats de la littérature. Nous pouvons cependant dire que le type de chaînes légères observé doit être dépendant du type d'Ig et de la sévérité du myélome multiple, ce d'autant plus que la nature de la chaîne légère observée à moins d'intérêt diagnostique que pronostique.

**Tableau 42: Répartition des patients selon le type de chaînes légères**

Auteur	Kappa	Lambda	Ratio K/L
Kyle (USA)	60%	30%	2
Bataille.R (France)	64.2%	35.8%	1.79
Kofi K.G (Marroc)	75%	25%	3
Notre série	60%	40%	1,5

Dans notre étude, l'hypogammaglobulinémie est présente chez environ 1,7 % des patients, elle peut être expliquée par l'inhibition des clones normaux par les clones plasmocytaires malins avec déficit de l'immunité humorale.

L'hypogammaglobulinémie a pour conséquence l'augmentation du risque infectieux qui demeure la première cause de décès chez les patients atteints de MM.

#### IV-3-4 Autres paramètres :

##### a- Albumine :

**Tableau 43: Fréquences de l'hypoalbuminémie selon les auteurs.**

Auteur	Pays	Hypoalbuminémie
Gaougaou (Marroc)	Maroc	49 %
Bouatay (Marroc)	Tunisie	87 %
Notre série	Algérie	50 %

L'hypo albuminémie est retrouvée chez 50% des patients, ce qui concorde avec les résultats de l'étude de Gaougaou. Elle pourrait être expliquée par l'action sur le foie de l'Il-6 produite par les plasmocytes malins.

**b- Béta2 microglobuline :**

La  $\beta$ 2-microglobuline est un facteur pronostique essentiel. Son élévation est liée à une forte masse tumorale et corrélée à une survie plus courte.

La valeur seuil considérée est 3,5 mg/l.

Dans notre série, la  $\beta$ 2-microglobuline, en l'absence d'une insuffisance rénale, était supérieure à 6mg/l chez 22 patients, soit 36,7% des cas ce qui concorde avec l'étude de Bouataya. (26)

**Tableau 44: Fréquences de Béta2 microglobuline selon les auteurs.**

Auteurs	Pourcentage de Beta-2 microglobuline
Chkir.S (marroc)	20%
Bouataya.A ( Tunisie)	28,6%
Chombart.B	27,7 %
Notre séries n =40	36,7%

**Classification de myélome multiple :****R-ISS**

La version révisée du score ISS est née d'un consensus de l'IMWG publié en 2016 et intègre en plus de la  $\beta$ 2-microglobuline sérique et de l'albuminémie, le dosage sérique des LDH et les caractéristiques cytogénétiques des plasmocytes. (45)

**Tableau 45 : Classification de MM selon R-ISS.**

Stade	Stade I	Stade II	Stade III
Critères	Beta2< 3,5 <b>ET</b> albumine > 35 <b>ET</b> LDH normale	<b>Ni I ni III</b>	Beta2>5,5 <b>ET</b> présence d'anomalie cytologique <b>OU</b> LDH élevée
Survie-globale médiante	62 mois	44mois	29mois

Dans notre série d'étude nous avons adopté la classification **R-ISS**, uniquement 48 patients ont bénéficié de cette dernière par le manque d'information et de données de la valeur de LDH.

On a trouvé que:

Le stade I : se compose de 10 patients.

Le stade II : 29 patients.

Le stade III : 9 patients.

### c- Calcémie :

Le dosage de la calcémie fait partie des examens systématiques dans le bilan initial et dans la surveillance du MM. L'hypercalcémie représente une urgence médicale. Elle est considérée comme la cause essentielle de l'insuffisance rénale au cours du MM. Elle est le reflet de la résorption ostéo-calcique.

Elle est présente au moment du diagnostic chez la plupart des patients.

Dans notre série, l'hypercalcémie a été notée chez 06 patients, soit 10% des cas,

Tandis que le reste avait une calcémie normale

**Tableau 46 : Fréquence de la calcémie selon les auteurs**

Auteur	Hyper calcémie
Kyle	30%
Bataille.R	27%
Benyaiche	46,6%
Boudaoud	35%
Notre série	10%

(46)

**d- Créatinine :**

L'atteinte rénale est fréquente au cours du MM, et pose des problèmes de diagnostic et de choix thérapeutique.

Dans la classification de Durie et Salmon, le MM est dit de stade B dès qu'il existe une atteinte rénale (créatinine  $> 175\mu\text{mol/l}$  ou  $20\text{mg/l}$ ).

Dans notre série, l'insuffisance rénale était présente chez 10 patients, soit 16,7 des cas ce qui concorde avec l'étude de Bouataya (26)

**Tableau 47 : Fréquence de la creatinine selon les auteurs**

Auteurs	Insuffisance rénale
Ndomocrah.A, et la [109]	40%
Bouataya.A, et al [104]	19%
Ngoné.G [110]	27%
Lee.H et al [58]	23%
Notre série	16,7%

## Limite de l'étude :

Notre étude aurait certainement plus de crédibilités si toutes les contraintes étaient surmontées. Pour celles-ci, nous pouvant citer :

- Les patients perdus de vue ayant changé de ville et le diagnostic de MM avait été posé avant même parfois de la classer.
- Perte de certains dossiers liés à n problème d'archivage.
- L'absence de certaines informations importantes dans les dossiers,

## CONCLUSION

Le myélome multiple ou maladie de Kahler est une hémopathie maligne caractérisée par une prolifération plasmocytaire monoclonale. Elle représente 10% des hémopathies malignes et 1 à 2% des autres cancers.

L'étude rétrospective à visée descriptive que nous avons menée a permis de mieux cerner les caractéristiques épidémiologiques, biochimiques et pronostiques de myélome multiple au CHU Tlemcen.

Nous avons constaté aussi que le MM est une pathologie à prédominance masculine. Mais elle peut toucher les 2 sexes puisque on a enregistré un nombre important de patients de sexe féminin.

Notre étude nous a permis de confirmer certaines particularités comme la prédominance de l'isotype IgG dans le MM, grâce au diagnostic qui se base sur l'étude morphologique : myélogramme, FSP, NFS, EPP, complétée par les autres paramètres biochimiques réalisés chez l'ensemble de nos patients.

Malgré les progrès significatifs réalisés depuis plus de 20 ans, le myélome reste une pathologie de mauvais pronostic. Néanmoins l'analyse des résultats biologiques à visée pronostics (B2 micro) nous a permis de classer nos patients selon la classification ISS-R en 10 de stade I, 29 patients de stade II et 9 patients de stade III dont seulement 9 patients avaient une survie plus courte.

En perspective et pour compléter ce modeste travail, nous suggérons la réalisation d'études plus élargies afin d'optimiser la prise en charge des patients atteints de cette hémopathie qui reste toujours incurable.

La médiane de survie est d'environ trois à quatre ans après un traitement conventionnel et de cinq à sept ans après un traitement intensif et autogreffe de cellules souches quand l'indication le permet.

---

## *Bibliographie*

1. hematocell myélome multiple. <https://www.hematocell.fr>. [En ligne] <https://www.hematocell.fr/index.php/enseignement-de-lhematologie-cellulaire/62-enseignement-de-lhematologie-cellulaire-les-principales-maladies-hematologiques/pathologie-lymphoide/128-myelome-multiple-et-gammopathies-monoclonales-idiopathiques#:~:text=H%C>.
2. structure des Ig. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov>. [En ligne] 13 05 2022. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20176268/>.
3. <https://jamanetwork.com>. [En ligne] 23 05 2022. <https://jamanetwork.com/journals/jama/article-abstract/346198>.
4. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov>. [En ligne] 12 05 2022. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2301376/>.
5. <http://www.jle.com>. [En ligne] 02 05 2022. [http://www.jle.com/en/revues/abc/e-docs/interet\\_de\\_la\\_cytometrie\\_en\\_flux\\_multiparametrique\\_8\\_couleurs\\_dans\\_la\\_prise\\_en\\_charge\\_des\\_gammopathies\\_monoclonales\\_296757/article.phtml](http://www.jle.com/en/revues/abc/e-docs/interet_de_la_cytometrie_en_flux_multiparametrique_8_couleurs_dans_la_prise_en_charge_des_gammopathies_monoclonales_296757/article.phtml).
6. <https://www.unboundmedicine.com>. [En ligne] 16 05 2022. [https://www.unboundmedicine.com/medline/citation/10357409/Multiple\\_myeloma\\_and\\_family\\_history\\_of\\_cancer\\_among\\_blacks\\_and\\_whites\\_in\\_the\\_U\\_S\\_](https://www.unboundmedicine.com/medline/citation/10357409/Multiple_myeloma_and_family_history_of_cancer_among_blacks_and_whites_in_the_U_S_).
7. source algeria. <https://gco.iarc.fr>. [En ligne] 16 03 2022. <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/12-algeria-fact-sheets.pdf>.
8. <https://www.hematologie-dz.com>. [En ligne] 24 05 2022. <https://www.hematologie-dz.com/online/uploads/Revue%20de%20la%20SAHTS%20Septembre%202014.pdf>.
9. <https://www.em-consulte.com>. [En ligne] 05 05 2022. <https://www.em-consulte.com/traites/SA/dernieremiseajour>.
10. <https://citeseerx.ist.psu.edu>. [En ligne] 14 05 2022. <https://citeseerx.ist.psu.edu/viewdoc/download?doi=10.1.1.321.5570&rep=rep1&type=pdf>.
11. <http://campus.cerimes.fr>. [En ligne] 12 05 2022. [http://campus.cerimes.fr/hematologie/enseignement/hematologie\\_164/site/html/6.html](http://campus.cerimes.fr/hematologie/enseignement/hematologie_164/site/html/6.html).
12. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov>. [En ligne] 17 05 2022. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4149918/>.
13. <https://www.academie-medecine.fr>. [En ligne] 22 04 2022. <https://www.academie-medecine.fr>.
14. <https://www.researchgate.net>. [En ligne] 28 04 2022. [https://www.researchgate.net/publication/51369567\\_Ploidy\\_as\\_detected\\_by\\_fluorescence\\_in\\_situ\\_hybridization\\_defines\\_different\\_subgroups\\_in\\_multiple\\_myeloma](https://www.researchgate.net/publication/51369567_Ploidy_as_detected_by_fluorescence_in_situ_hybridization_defines_different_subgroups_in_multiple_myeloma).
15. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov>. [En ligne] 02 05 2022. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2301376/>.
16. <http://oncologik.fr>. [En ligne] 23 05 2022. [http://oncologik.fr/uploads/files/Myelome\\_multiple.pdf](http://oncologik.fr/uploads/files/Myelome_multiple.pdf).

- 
17. myelome multiple. *mémoire limoge*. [En ligne]  
<https://www.google.com/url?esrc=s&q=&rct=j&sa=U&url=https://aurore.unilim.fr/theses/nxfile/default/1c0903a4-c9da-4e1d-8f8d-5f3b08517af3/blobholder:0/M20113143.pdf&ved=2ahUKEwjw1-vK25v4AhVrDEQIHVQFCUgQFnoECAoQAg&usg=AOvVaw2jHvmRehVPyKg6OiUq4ktv>.
18. conséquence du MM. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov>. [En ligne] 22 04 2022.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8369640/>.
19. Diagnostic de myélome multiple. <https://www.msmanuals.com/fr>. [En ligne] [Citation : 01 01 2022.] [https://www.msmanuals.com/fr/professional/h%C3%A9matologie-et-oncologie/troubles-plasmocytaires/my%C3%A9lome-multiple#v976291\\_fr](https://www.msmanuals.com/fr/professional/h%C3%A9matologie-et-oncologie/troubles-plasmocytaires/my%C3%A9lome-multiple#v976291_fr).
20. hemogramme. <http://campus.cerimes.fr>. [En ligne] 2009.  
[http://campus.cerimes.fr/hematologie/enseignement/hematologie\\_316/site/html/cours.pdf](http://campus.cerimes.fr/hematologie/enseignement/hematologie_316/site/html/cours.pdf).
21. diagnostic de myélome. <https://www.msmanuals.com/fr>. [En ligne]  
[https://www.msmanuals.com/fr/professional/h%C3%A9matologie-et-oncologie/troubles-plasmocytaires/my%C3%A9lome-multiple#v976287\\_fr](https://www.msmanuals.com/fr/professional/h%C3%A9matologie-et-oncologie/troubles-plasmocytaires/my%C3%A9lome-multiple#v976287_fr).
22. Myélome multiple . <https://hal.archives-ouvertes.fr>. [En ligne] 2020. <https://hal.archives-ouvertes.fr/hal-02435378/document>.
23. wikipedia vitesse de sédimentation. <https://fr.wikipedia.org/>. [En ligne]  
[https://fr.wikipedia.org/wiki/Vitesse\\_de\\_s%C3%A9dimentation](https://fr.wikipedia.org/wiki/Vitesse_de_s%C3%A9dimentation).
24. Diagnostic. <https://www.msmanuals.com/fr>. [En ligne]  
[https://www.msmanuals.com/fr/professional/h%C3%A9matologie-et-oncologie/troubles-plasmocytaires/my%C3%A9lome-multiple#v976291\\_fr](https://www.msmanuals.com/fr/professional/h%C3%A9matologie-et-oncologie/troubles-plasmocytaires/my%C3%A9lome-multiple#v976291_fr).
25. myelogramme. <https://www.e-cancer.fr>. [En ligne] <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Comprendre-le-myelome-multiple/Diagnostic#toc-my-logramme>.
26. **Houzi, Asmaa El**. <http://wd.fmpm.uca.ma/biblio/theses/>. *Mémoire marroc myélome multiple*. [En ligne] <http://wd.fmpm.uca.ma/biblio/theses/annee-htm/FT/2016/these106-16.pdf>.
27. L'interet de l'electrophorèse. <http://dspace.univ-bouira.dz>. [En ligne] 2020. <http://dspace.univ-bouira.dz:8080/jspui/bitstream/123456789/9836/1/L%E2%80%99int%C3%A9r%C3%AAt%20de%20%E2%80%99%C3%A9lectrophor%C3%A8se%20des%20prot%C3%A9ines%20s%C3%A9riques%20et%20de%20%E2%80%99immunofixation%20dans%20le%20diagnostic%20du%20my%C3%A9lo>.
28. **Chikh, Rima Guilal Nesma Settouti Mohamed**. <https://hal.archives-ouvertes.fr>. *memoire de base de donnée*. [En ligne] 01 2020. <https://hal.archives-ouvertes.fr/hal-02435378/document>.
29. Memoire myélome multiple base de donnée. <https://hal.archives-ouvertes.fr>. [En ligne] 01 2020.  
<https://hal.archives-ouvertes.fr/hal-02435378/document>.
30. **chikh, Rima Guilal Nesma settouti Mohamed**. <https://hal.archives-ouvertes.fr>. *Memoire base de donnée*. [En ligne] 01 2020. <https://hal.archives-ouvertes.fr/hal-02435378/document>.
31. **ouerdia, MOUSSAOUI thziri KHELAF**. etude finale sur myelome multiple. *Memoire tizi ouzou*. [En ligne] 26 06 2016.  
<https://docs.google.com/viewerng/viewer?url=https://dl.ummtto.dz/bitstream/handle/ummtto/6122/M%C3%A9moire+final.pdf?sequence%3D1&isAllowed=y>.
-

- 
32. Les stades de myélome multiple. *google*. [En ligne] 26 08 2019. <https://www.google.com/search?q=les+stades+du+my%C3%A9lome+multiple&oq=les+stades+du+my%C3%A9lome+multiple+&aqs=chrome..69i57.19098j1j7&sourceid=chrome&ie=UTF-8>.
33. Diagnostic de myélome multiple imagerie. *https://www.e-cancer.fr*. [En ligne] [https://www.e-cancer.fr](https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Comprendre-le-myelome-multiple/Diagnostic#toc-mylogramme). [En ligne] <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Comprendre-le-myelome-multiple/Diagnostic#toc-mylogramme>.
34. *https://europepmc.org*. [En ligne] 12 05 2022. <https://europepmc.org/article/med/1110582>.
35. *http://www.revues-ufhb-ci.org*. [En ligne] 12 03 2022. [http://www.revues-ufhb-ci.org/fichiers/FICHIR\\_ARTICLE\\_717.pdf](http://www.revues-ufhb-ci.org/fichiers/FICHIR_ARTICLE_717.pdf).
36. <https://theses.univ-oran1.dz>. [En ligne] 02 04 2022. <https://theses.univ-oran1.dz/these.php?id=1012018015t>.
37. *https://www.umtmo.dz*. [En ligne] 20 01 2022. <https://www.umtmo.dz/dspace/bitstream/handle/umtmo/9883/Abes%20Sandra%20%26%20Chebli%20Belkacem.pdf?sequence=1&isAllowed=y>.
38. *https://www.em-consulte.com*. [En ligne] 16 05 2022. <https://www.em-consulte.com/article/855125/myelome-multiple%C2%A0-profil-clinique-et-paraclinique->.
39. *https://scirp.org*. [En ligne] 26 05 2022. <https://scirp.org/reference/referencespapers.aspx?referenceid=3124095>.
40. *https://www.onclive.com*. [En ligne] 15 03 2022. <https://www.onclive.com/view/how-anderson-transformed-multiple-myeloma-care>.
41. . Bladé J, Rosinol L. Renal hematologic and infectious complications in multiple myeloma. *Best Pract Res Clini Haematol*. 2005; p. 634-52. [En ligne]
42. Kyle RA. Multiple myeloma: review of 869 cases. *Mayo Clin Proc*. 1975 Jan; p. 29-40. [En ligne]
43. 105. Bouaouad.M. 105. *Bouaouad.M*. [En ligne]
44. Mrabet R. Myélome multiple Etude rétrospective sur 12 ans des aspects épidémiologiques (1992-2003) en Algérie. [En ligne]
45. *https://www.myelome.fr*. [En ligne] <https://www.myelome.fr/le-myelome/connaitre-le-myelome/les-stades-du-my%C3%A9lome.html>.
46. El Mezouar I. MYELOME MULTIPLE ( A propos de 58 cas) [Thèse] Fès : Université Sidi Mohammed Ben Abdellah; 2010. [En ligne]
47. hematocell critères diagnostiques. *https://www.hematocell.fr*. [En ligne] <https://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>.
48. *https://www.google.com*. [En ligne] 12 05 2022. <https://www.google.com/url?esrc=s&q=&rct=j&sa=U&url=https://www.theses.fr/2018NANT1027.pdf&ved=2ahUKEwi5253D1Jv4AhUBDkQIH5SQ2ArUQFnoECAMQAg&usg=AOvVaw2FdanntH7MYeXfZG9wTdtJ>.
-

49. <https://www.google.com>. [En ligne] 13 05 2022.

<https://www.google.com/url?esrc=s&q=&rct=j&sa=U&url=https://www.theses.fr/2018NANT1027.pdf&ved=2ahUKEwi5253D1Jv4AhUBDkQIH5Q2ArUQFnoECAMQAg&usg=AOvVaw2FdanntH7MYeXfZG9wTdtJ>.

50. <https://pubmed.ncbi>. [En ligne] 16 05 2022. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24122403/>.