

MAST - 5 + 1 - 07 / 01

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEEMOCRATIQUE ET POPULAIRE

MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET

DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

UNIVERSITE - ABOUBEKR BELKAID- TLEMCEM



Faculté des sciences de la nature et de la vie, de la terre et de l'univers

Département de biologie

Mémoire en vue de l'obtention du

Diplôme de master

Option : Physiologie cellulaire et physiopathologie

Inscrit Sous le N°: 7189
Date le: _____
Code: 2013 08

Thème :

Prévalence de l'hypertension artérielle et du diabète sucré dans une population atteinte d'un myélome multiple

Mémoire présenté par : M^{ELLE} .BERRICHI Meriem

Soutenu le : 01-07-2013

Devant le jury composé de :

Professeur H.MERZOUK

Dr B. Loukidi

Mme Dali Sahi



Présidente

Examinatrice

Promotrice

Année universitaire : 2012-2013

REMERCIEMENTS

A l'éternel bon dieu le tout puissant

Mes sincères remerciements à Mme. **Dali Sahi** professeur au département de Biologie de la faculté des sciences de l'Université Abou-Bekr Belkaïd de Tlemcen, pour votre disponibilité, votre patience, vos encouragements, vos conseils pour faire de nous des solides flèches vivantes, de sorte que sortis demain de vos toits respectifs nous soyons témoins de votre très bonne volonté .Veuillez recevoir ma profonde reconnaissance

Je vous exprime mes admirations pour votre qualité pédagogique.

Je tiens à exprimer ma gratitude à madame **Hafida MERZOUK** Professeur au département de biologie, pour l'honneur qu'elle nous a fait en acceptant de présider le jury de notre soutenance.

J'exprime ma profonde reconnaissance à madame **B. LOUKIDI** Professeur à l'université Abou-Bakr Belkaid d'avoir accepté d'être membre du jury

Merci à tous les enseignants du département de BIOLOGIE, artisans de notre formation universitaire. Je vous remercie infiniment pour toutes ces précieuses années d'études.

Aux médecins, infirmier(ère)s, secrétaires du service d'hématologie du Centre hospitalier universitaire de TLEMEN, je vous remercie pour votre précieuse aide et pour votre disponibilité.



DEDICACES

A ma mère de m'avoir soutenu tout le long de ces années et son amour, mon père pour sa patience.

Soyez rassurés de toute mon affection et de mes sentiments de gratitude les plus profonds pour vos prières, et tous les sacrifices que vous avez consentis. Je prie le tout puissant afin qu'il vous garde encore longtemps auprès de moi pour vous manifester toute ma reconnaissance.

A mon unique frère Mustapha, et mes sœurs Fatima et Khadidja.

A tous ceux qui me sont chers.

*A mes camarades de promotion master 2 physiologie cellulaire et physiopathologie
(2012/2013)*

Merci pour les bons moments qu'on a passé.

MERJEM

Sommaire

Remerciements

Liste des tableaux

Liste des figures

Liste des abréviations

Introduction01

Chapitre 1 : Bibliographique

1. Définition.....01

2. le développement des cellules B normal02

2.1. La lymphopoïèse B02

3. l'origine du clone myélomateux.....07

3.1. Rôle des cytokines de l'environnement médullaire07

4. pathogénie du myélome multiple08

4.1. Cliniques.....08

4.2. Tissus et organes atteints09

5. Epidémiologie10

5.1. Tranche d'âge touchée11

6. myélome multiple et diabète11

6.1.épidémiologie.....11

6.2. Relation causale entre diabète et cancer.....12

6.2.1. Relation biologique causale entre diabète et cancer12

6.2.1.1.Role de l'hyperinsulinémie dans le cancer12

6.2.1.2. Hyperglycémie et cancer13

7. Myélome multiple et hypertension artérielle13

7.1. Mécanismes possibles impliqués	14
---	----

Chapitre 2 : matériels et méthodes

1. Type et intérêt d'étude	16
2. population et méthode	16
2.1. Présentation de la zone d'étude.....	16
2.1.1. Données géographiques.....	16
2.1.2. Données démographiques.....	16
2.2. Type et durée de l'étude.....	18
2.3. Lieu de déroulement de l'étude.....	18
2.4. Méthode de collecte de données.....	18
2.5. Population d'étude.....	19
2.5.1. Critères d'inclusion.....	19
2.5.2. Critères d'exclusion.....	19
2.6. Outils d'analyse des données.....	19
2.6.1. Procédé d'analyse des données.....	19

Chapitre 3 : Résultats et interprétations

1. Etude descriptive (Description de la population d'étude)	20
1.1. Répartition de la population d'étude selon le sexe.....	20
1.2. Répartition de la population globale selon les caractéristiques sociodémographique.....	21
1.3. Répartition de la population globale selon les selon les antécédents personnels des maladie.....	21
1.4. Répartition de la population globale selon la pathologie associée	22



1.4.1. Population des hypertendus	22
1.4.2. Population des diabétiques	23
1.5. La clinique	25
1.5.1. Chez les hypertendus.....	25
1.5.2. Chez les diabétiques.....	26
1.6. Le groupe sanguin.....	27
7. Les paramètres biochimiques.....	30
7.2. Le taux de calcémie.....	30
7.3. L'urée et créatinine	32
7.3.1. Chez les hypertendus.....	32
7.3.2. Chez les diabétiques.....	33
Chapitre 4 : Discussion.....	35
Conclusion	40
Références bibliographiques	42
Annexe.....	52
Résumé	

Liste des tableaux

Tableau 1: Répartition de la population globale selon les caractéristiques sociodémographiques.

Tableau 2: Répartition de la population d'étude selon les antécédents personnels de maladies.

Tableau 3: Répartition de la population globale selon la pathologie associée (HTA).

Tableau 4: Répartition de la population globale selon la pathologie associée (diabète).

Tableau 5: caractéristiques les caractéristiques sociodémographiques de la population d'étude.

Tableau 6: Répartition de la population des hypertendus selon la clinique.

Tableau 7: Répartition de la population des diabétiques selon la clinique.

Tableau 8: Répartition de la population globale selon le groupe sanguin.

Tableau 9: Répartition de la population des hypertendus selon le groupe sanguin.

Tableau 10: la répartition de la population des diabétiques selon le groupe sanguin.

Tableau 11 : Répartition de la population d'étude selon le groupe sanguin.

Tableau 12 : les moyennes de la calcémie chez les hommes hypertendus.

Tableau 13 : les moyennes de la calcémie chez les femmes hypertendues.

Tableau 14 : les moyennes de la calcémie chez les hommes diabétiques.

Tableau 15 : les moyennes de la calcémie chez les femmes diabétiques.

Tableau 16 : les moyennes de l'urée normale et subnormale chez les hommes hypertendus.

Tableau 17: les moyennes de l'urée normale et subnormale chez les hommes et femmes hypertendus.

Tableau 18: les moyennes de l'urée normale et subnormale chez les hommes et femmes diabétiques.

Tableau 19 : les moyennes de la créatinine normale et subnormale chez les hommes et femmes diabétiques.

Tableau 20 : Répartition de la population selon l'année

Liste des figures

Figure 1 : Représentation schématique d'un Ig.

Figure 2 : la différenciation plasmocytaire.

Figure 3 : carte de découpage en zone de la wilaya de Tlemcen

Figure 4 : Répartition de la population selon le genre.

Figure 5 : Répartition de la population selon le gradient géographique.

Figure 6: Répartition de la population d'étude selon le groupe sanguin.

Liste des abréviations

ADA: American Diabetes Association

ADN : Acide désoxyribonucléique.

Ag : Antigène.

ATP : Adénosine triphosphate.

CHU : Centre universitaire hospitalier.

ERO: Espèces réactives oxygénées.

HTA : Hypertension artérielle.

Ig: Immunoglobuline.

IGF-1: Insulin-like growth factor 1.

IGF-BP1: IGF-I-binding proteins.

IL-6 : Interleukine 6.

LB : Lymphocyte B.

MM : Myélome multiple.

MO : Moelle osseuse.

OMS : Organisation Mondiale de la Santé.

RI: Récepteur d'insuline.

SO: Stress oxydatif.

VEGF: Vascular endothelial growth factor.

WHO: World Health Organization.

Introduction

Bibliographie

1. Définition :

Le myélome multiple (MM), également appelé maladie de Kahler, est une hémopathie maligne classée selon l'OMS (Organisation Mondiale de la Santé ou WHO, World Health Organization) parmi les tumeurs à cellules B matures sous la rubrique « plasma cell neoplasms ». (Swerdlow *et al*, 2008).

Le myélome multiple est une hémopathie maligne incurable, caractérisée par une prolifération clonale dans la moelle osseuse (MO) de plasmocytes tumoraux produisant le plus souvent une immunoglobuline (Ig) monoclonale. (Bertrand, 2013)

Le terme myélome ne veut pas dire que cette forme de cancer implique des cellules myéloïdes, mais des cellules plasmatiques qui sont lymphoïdes, donc elle est ainsi nommée parce qu'elle implique principalement la myelum (moelle osseuse). (Gupta *et al.*, 2013).

Lors d'un myélome, le plasmocyte transformé prolifère de façon incontrôlée et envahit la moelle osseuse d'os distants (Lamy, 2009).

Les cellules tumorales ou myélomateuses forment des masses à des différents sites dans la MO d'où le nom myélome multiple. (Gupta *et al.*, 2013)

2. le développement des cellules B normal :

2.1. La lymphopoïèse B :

À l'âge adulte, la différenciation et les premiers stades de développement du lymphocyte B (LB) se déroulent exclusivement dans la MO. Durant la vie fœtale, ces étapes pourraient également avoir lieu dans le foie, la rate et peut-être d'autres tissus comme l'atteste la mise en évidence de nombreux précurseurs du LB dans des sites extramédullaires. Dans la MO, la cellule souche pluripotente donne naissance à des cellules qui empruntent progressivement différentes voies de différenciation, dont celle du LB. (Lassoued et Benlagha, 1995)

Les cellules souches hématopoïétiques (CSH) représentent cette petite population cellulaire responsable de la production de toutes les lignées sanguines et du maintien de leur homéostasie au cours de la vie d'un individu, grâce à deux

propriétés clés : l'autorenouvellement et la multipotence.(Cavazzana-Calva *et al.*,2006)

Le lymphocyte B évolue en 2 étapes : La première va se dérouler dans la MO, à partir d'une CSH qui va donner naissance à une cellule B en dehors de tout contact antigénique. (Anthony *et al.*, 2009)

C'est une étape de différenciation en dehors de tout contact génique, elle concerne le passage de la cellule souche lymphoïde au lymphocyte B immature (passant par le lymphoblaste, le pro B, et le pré B). Elle permet l'expression membranaire du récepteur pour l'antigène (Ag), le BCR « B-cell receptor », récepteurs de type IgM et IgD de membrane qui peut alors migrer vers les organes lymphoïdes périphériques (Lamchacht *et al.*, 2010)

Il va y avoir la génération d'une cellule B dite cellule naïve ou mature car elle a subi une sélection positive et exprime un BCR fonctionnel, cette cellule co-exprime à la fois IgM et un IgD à sa surface.(Seifert *et al.*.,2013)

Le LB quitte la MO et circule donc à travers les vaisseaux lymphatiques et sanguins, dans la rate, les ganglions, les tissus lymphoïdes des muqueuses.

(Rosen et Geha, 2010)

Le destin du LB à court terme est le suivant : mort cellulaire en l'absence de rencontre de l'antigène par apoptose, activation lymphocytaire B «T-dépendante». (Anthony *et al.*, 2009)

La seconde étape est une étape de maturation dans les organes lymphoïdes périphériques et dépend de l'activation par un antigène reconnu (Janeway *et al.*, 2003)

Formation du centre germinatif (CG) dans les organes lymphoïdes secondaires, en présence d'une co-stimulation lymphocytaire TCD4 (réponse T-dépendante), le lymphocyte B va avoir une autre destinée : il va former des follicules lymphoïdes appelés aussi CG. (Rajewsky, 1996)

Le CG est le siège d'une prolifération lymphocytaire B majeure (centroblastes, zone « sombre»), d'hypermutations somatiques au niveau des régions variable des Ig permettant l'augmentation d'affinité des anticorps sécrétés. (Seifert *et al.*., 2013)

Ces hypermutations sont des petites délétions, insertions, ou duplications (Goosens *et al.*, 1998)

Ce processus permet de sélectionner uniquement les cellules exprimant un BCR de forte affinité pour l'antigène (Ag) (stade centrocyte), Les centrocytes sélectionnés de façon positive vont ensuite subir une commutation isotypique qui engendrera un changement de classe de l'IgM vers IgG, IgA ou IgE membranaire. (Kuppers *et al.*, 1999)

La commutation isotypique autrement dit la production d'Ig d'isotypes autres que l'IgM et la constitution d'une mémoire lymphocytaire. (Lassoued et Benlagha, 1995) (figure2)

Ces LB générés vont se différencier soit en LB mémoires soit en plasmablastes qui rejoindront la MO ou les muqueuses où ils termineront leur différenciation plasmocytes matures, synthétisant des Ig en grandes quantités (plasmocytes à longue durée de vie) (Figure2). (Brostoff *et al.*., 2003)

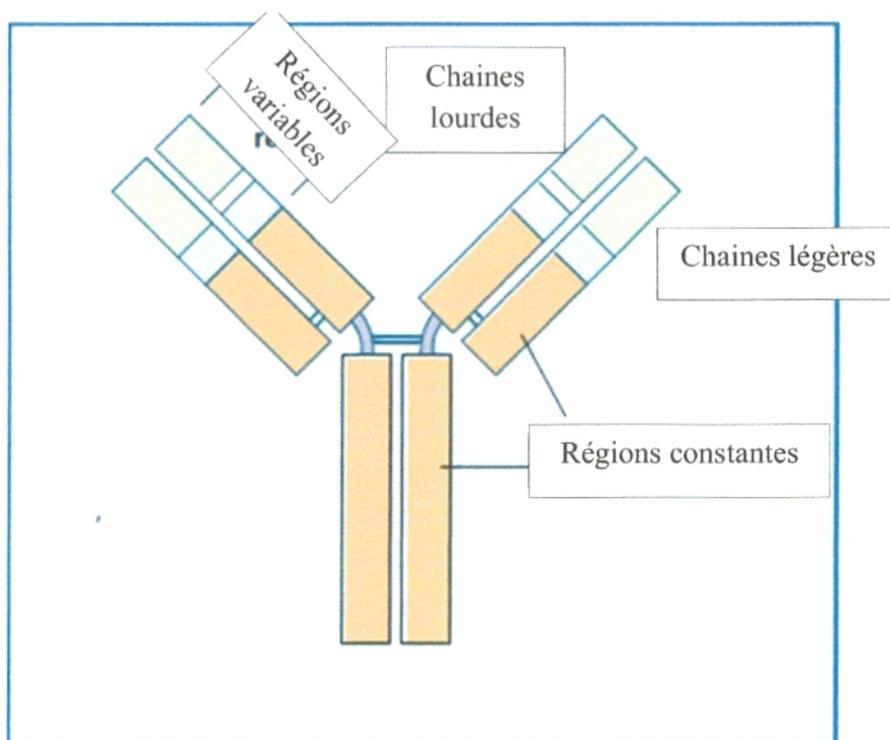


Figure 1 : Représentation schématique d'un Ig
(Kuppers *et al.*,1999)

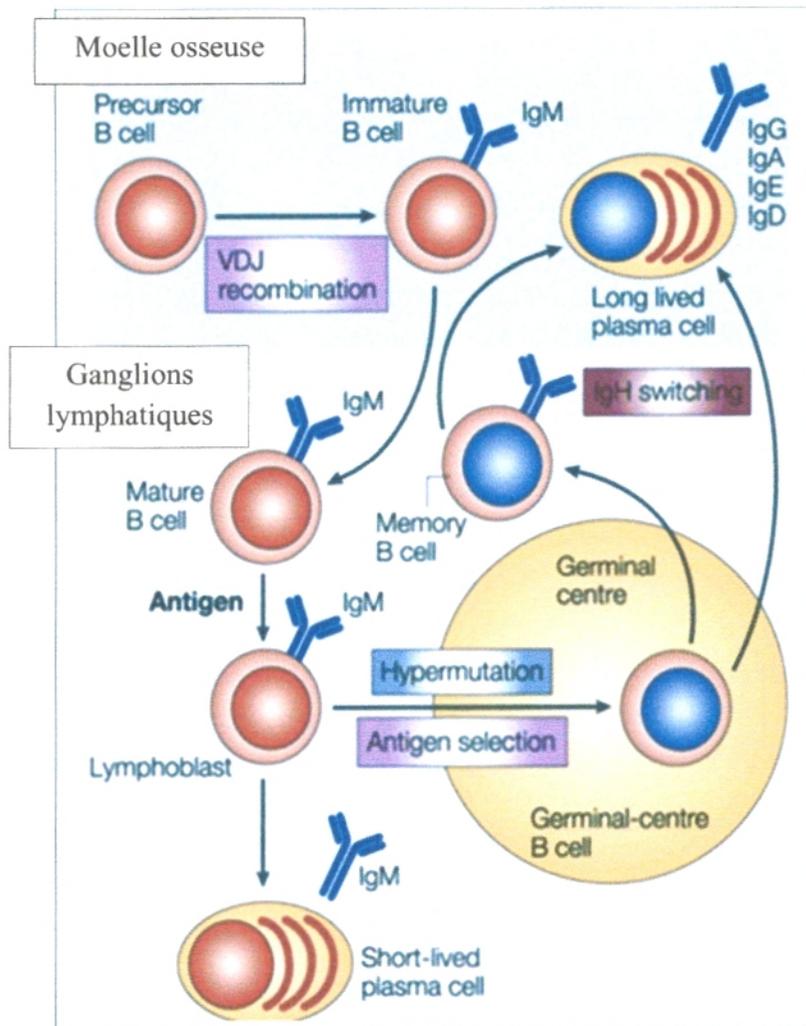


Figure 2: la différenciation plasmocytaire
(Kuehl et Bergsagel, 2002)

3. L'origine du clone myélomateux :

Le phénotype du plasmocyte tumoral est un intermédiaire entre le stade plasmablastique et plasmocytaire mature : son index de prolifération est notamment inférieur à celui des plasmablastes (moins de 1%), par ailleurs, il sécrète des taux d'Ig très inférieurs aux plasmocytes matures (Robillard *et al.*, 2005)

Lorsque le LB subi une transformation maligne, il conserve les caractéristiques de leur cellule d'origine, y compris les caractéristiques de stade de différenciation. (Klein *et al.*, 2008)

Les études génétiques des plasmocytes myélomateux ont montré la présence, dans 50 % des cas, de translocations chromosomiques impliquant le locus des chaînes lourdes des immunoglobulines (14q), survenant lors de la maturation des lymphocytes B dans le centre germinatif, au moment de la commutation isotypique. Les translocations juxtaposent le locus 14q à un oncogène, situé sur un autre chromosome (le plus souvent 4 et 11). Dans l'autre moitié des cas, on retrouve une hyperdiploïdie, associée à un pronostic plus favorable. Ces événements primitifs, retrouvés également dans les plasmocytes des gammopathies monoclonales « bénignes », sont les premières étapes d'une évolution vers l'accumulation des anomalies favorisées par l'instabilité génétique, aboutissant au stade de myélome symptomatique. (Bertrand, 2013)

3.1. Rôle des cytokines de l'environnement médullaire :

Comme son homologue normal, la cellule myélomateuse est localisée dans la moelle en contact étroit, grâce à des molécules d'adhésion, avec les cellules du stroma médullaire et les cellules osseuses (Okado et Hawley, 1995)

Le caractère peu mitotique des plasmocytes malins suggère que le MM est essentiellement une maladie d'accumulation avec un index apoptotique faible, donc les interactions qui se créent entre la cellule plasmocytaire maligne et les différents types cellulaires de son environnement osseux constituent une sorte de « niche osseuse » favorable à la survie des plasmocytes. (Bouscary *et al.*, 2003)

L'IL 6 est un facteur de croissance et de survie des plasmocytes malins, et sa production est augmentée chez les patients atteints de MM (Bataille *et al.*, 1989)

Insulin-like growth factor 1 (IGF-1) constitue un autre facteur majeur de prolifération des cellules myélomateuses et les protège de l'apoptose induite par la dexaméthasone (Georgii-Hemming *et al.*, 1996)

. Les cellules stromales médullaires sont capables d'induire in vitro la maturation des précurseurs tumoraux, et les cellules malignes peuvent stimuler la production d'IL 6 par les cellules stromales (Lokhorst *et al.*, 1994)

L'accumulation dans la moelle osseuse des cellules plasmocytaires est plus liée à un défaut d'apoptose qu'à une prolifération élevée, et implique l'expression des protéines anti-apoptotiques, facteur de survie essentiel des cellules myélomateuses (Derennes *et al.*, 2002)

Le vascular endothelial growth factor (VEGF) est aussi sécrété par les cellules tumorales et stromales. Il participe à l'accroissement de l'angiogenèse au sein de la MO, et est un facteur de croissance et de migration des cellules myélomateuses

(Podar *et al.*, 2001)

4. pathogénie du myélome multiple :

Les plasmocytes malins auront la capacité d'envahir les tissus et organes adjacents, soit par le système lymphatique ou les vaisseaux sanguins.(Gupta *et al.*, 2013)

4.1. Cliniques :

Les douleurs osseuses représentent 60%-90% chez les patients de l'Oman atteints d'un MM. (Al-Farsi, 2013)

Biologiquement, l'anémie est rencontrée dans 55 à 86 % des cas. (Chkir et al., 2010)

Dans la littérature 47 à 84 % des patients avec un myélome multiple peuvent présenter une insuffisance rénale. (Khrouf, 1996)

L'hypercalcémie est retrouvée chez les patients entre 18 - 30%, et pour les symptômes neurologiques sont compris entre 5-15%. (Gupta *et al.*, 2013)

4.2. Tissus et organes atteints :

Les plasmocytes malins continuent de se multiplier, remplaçant progressivement la moelle osseuse saine ce qui provoque l'anémie et autres cytopénie. (Al-Farsi, 2013)

Ce qui caractérise le plus le MM est la destruction osseuse (Kyle *et al.*, 2004). Ces lésions ostéolytiques résultent de l'élévation de la résorption osseuse due à une stimulation due à une stimulation de la formation et l'activité des ostéoclastes qui apparaît à proximité des cellules myélomateuses. (Roodman, 2004).

L'anémie est liée partiellement à une infiltration des cellules myélomateuses et le remplacement de la MO, les cytokines telles que le TNF- α et IL-1 peuvent inhiber l'érythropoïèse. Enfin, la déficience en érythropoïétine due à l'insuffisance rénale provoque aussi l'anémie. (Dispenzieri *et al.*, 2004)

L'hypercalcémie est fréquente chez les patients atteints de MM (Kyle *et al.*, 2003). Le MM peut provoquer une hypercalcémie par de multiples mécanismes. Tout d'abord, les cellules plasmatiques produisent diverses cytokines, notamment TNF- β et l'IL-6, qui activent ostéoclastes et provoquent une fuite de calcium des os à la circulation sanguine (Mundy *et al.*, 1991).

Deuxièmement, certaines études suggèrent que les cellules myélomateuses peuvent sécréter parathyroïde peptide apparenté à l'hormone « PTHrP ». (Kitazawa *et al.*, 2002)

Troisièmement, la calcémie peut être faussement élevée parce d'une liaison à l'immunoglobuline. (John *et al.*, 1997)

Un autre mécanisme important est celui d'une augmentation de l'absorption du calcium au niveau du duodénum et une plus grande réabsorption au niveau des reins. (Hussain *et al.*, 2013)

L'hypercalcémie induit une déshydratation par syndrome polyuropolydipsique et en fin, l'apparition d'une insuffisance rénale. (Manier *et Leleu*, 2011)



L'insuffisance rénale est causée par la précipitation de cylindres, formés de chaînes légères d'immunoglobulines et de protéines de Tamm-Horsfall, dans les tubules distaux. (Banu-Bradou *et al*, 2011)

5. Epidémiologie :

Le myélome représente environ 12 % des hémopathies malignes (deuxième hémopathie en nombre après les lymphomes non hodgkiniens) et représente 1 % des cancers. (Kyle *et al*, 2003)

La répartition géographique révèle une grande disparité, on note une grande incidence dans les régions industrialisées de l'Australie, Nouvelle-Zélande, Amérique du nord. (Becker, 2011)

Quant à la répartition ethnique, les études menées aux états unis montrent en occurrence que le MM chez les afro-américains, ce dernier est retrouvé avec un odds ratio (OR)=2 par rapport à la population d'origine européenne. (Parkin *et al.*, 2005)

Tandis que chez les américains d'origine asiatique est beaucoup plus faible. (Coleman *et al.* 2008)

Cette tendance chez les immigrants asiatiques dans les US est respectée dans leur pays d'origine. (Becker, 2011)

Le MM touche un peu plus fréquemment les hommes que les femmes (environ 1,4 hommes pour 1 femme) dans la plupart des études. (Greipp *et al*, 2005)

En Algérie, Du point de vu sexe, le recrutement national montre une légère prédominance masculine en Algérie (sexe ratio 1.05) par rapport à ce qui est décrit dans la littérature (sexe ratio de 1.4).cette faible prédominance masculine est également retrouvée en Tunisie (Bekadja, 2009)

5.1. Tranche d'âge touchée :

D'une façon générale, l'incidence augmente rapidement avec l'âge. (Manier *et al*, 2011)

L'âge médian au moment du diagnostic est d'environ 70 ans, 37% des patients ont moins de 65 ans, 26% ont un âge compris entre 65 à 74 ans, et 37% sont âgés de 75 ans ou plus. (Antonio et Kenneth, 2011)

La prévalence du MM chez les patients âgés de 65 ans et moins est de 64% (Bekadja, 2009)

Dans d'autres séries, L'âge moyen décrit au diagnostic est de 70 ans pour les hommes et 74 pour les femmes. (Peakman, 2011)

La moyenne d'âge retrouvée en Algérie est de 60 ans correspond exactement aux données de la littérature, par contre le pourcentage des cas de myélome multiple chez les patients âgés de moins de 40 ans est beaucoup plus élevé et à ce à travers tous le territoire national avec une moyenne de 20 % soit dix fois plus élevé, taux également retrouvé chez nos voisins maghrébins 16 %.(Bekadja, 2009)

6. myélome multiple et diabète :

6.1.épidémiologie:

Le diabète de type 2 est une pathologie fréquente puisqu'elle compte 90 à 95% des diabétiques (American Diabetes Association (ADA), 2010), Il est estimé que le taux du diabète augmentera de 69% entre 2010 et 2030 dans les pays en développement. (Shaw et al., 2010).

On estime qu'environ 8-18% des patients atteints de cancer ont le diabète. (Issa *et al.*,2011)

Le diabète de type 2 est présente dans environ 10% des patients au moment du diagnostic de MM. (Chou et al., 2012)

La prévalence de diabète préexistant chez les patients âgés atteints de MM varie de 6 à 11%. (Kleber *et al.*, 2011)

6.2. Relation causale entre diabète et cancer :

La carcinogenèse est un processus complexe. Les cellules normales vont subir de multiples mutations avant l'apparition du phénotype néoplasique complet, de l'invasion, et de métastase. Ce processus de transformation maligne peut être divisé en plusieurs étapes : l'initiation (première étape irréversible vers un cancer), promotion (Stimulation de la croissance du clone cancéreux), et progression (développement des cellules de phénotype plus agressive). Le diabète peut influencer ce processus par plusieurs mécanismes. (Giovannucci, **2010**)

6.2.1. Relation biologique causale entre diabète et cancer :

6.2.1.1. Role de l'hyperinsulinémie dans le cancer :

L'insuline semble avoir un rôle primordial tout comme une autre hormone l'IGF-1. (Gariani *et al.*, **2010**)

L'hyperinsulinémie chronique, est possiblement considérée comme un facteur favorisant l'initiation et /ou sa progression chez les patients diabétique due à son effet mitogénique. (Vigneri *et al.*, **2009**)

Pour le diabète de type 1, son traitement nécessite l'insuline exogène car il existe une destruction auto-immune des cellules bêta de Langerhans sécrétrices d'insuline dans les ilots. (Peakman, **2011**)

Chez ces patients l'administration d'insuline ne peut pas mimer l'action d'insuline physiologique que ce soit du côté l'insulinémie ou la distribution de cette insuline dans les différents organes. (Vigneri *et al.*, **2009**)

Lorsque le pancréas secrète l'insuline, 80% passe dans le foie et est dégradée et le reste va être distribué vers les tissus périphériques. (Ferrannini et Cobelli, **1987**)

Par contre, l'insuline exogène lorsqu'elle est administrée va arriver au foie et au tissu périphérique en même temps et à des concentrations similaires. (Vigneri *et al.*, **2009**)

Dans une étude évaluant l'incidence de cancer chez une population suédois de diabétique type 1, y'avais une élévation des cas atteints d'un cancer par rapport à la population générale. (Zendehdel *et al.*, **2003**)



Dans le diabète de type 2, l'hyperglycémie est associée à une hyperinsulinémie endogène, causé par une insulino-résistance qui se définit comme la nécessité d'un excès d'insuline pour obtenir une réponse à l'hormone quantitativement normale. (Girard, 1999)

Dans des situations pathologiques d'insulino-résistance extrême, des concentrations en insuline très élevées peuvent activer le récepteur IGF1 qui partage 50% d'homologie avec le récepteur d'insuline (Capeau, 2003). Par contre possède un effet mitogénique plus puissant. (Vigneri *et al.*, 2009)

De plus, l'insuline diminue IGF-I-binding proteins (IGF-BP1) et, peut-être, IGF-BP2 (Kaaks et Lukanova, 2001), cela va provoquer une augmentation de l'IGF-I, forme biologiquement active du facteur de croissance. (Weinstein *et al.*, 2009)

Plusieurs cellules cancéreuses ont une augmentation de l'expression de l'RI (Papa *et al.*, 1990)

L'RI peut être exprimé en deux isoformes, A (RI-A) et B (RI-B) (Moller *et al.*, 1989).

Dans les cellules malignes, l'expression du RI-A est prédominante (Kalli *et al.*, 2002) et son activation contrairement au RI-B engendre un effet plus mitogénique que métabolique (Frasca *et al.*, 1999)

6.2.1.2. Hyperglycémie et cancer:

Il est connu qu'une consommation importante de sucrerie et le taux élevé de glucose sanguin est fortement associé à un risque de cancer (Krone et Ely, 2005)

Une étude montre la dépendance de certains cancers de la glycolyse pour l'énergie sous forme d'adénosine triphosphate (ATP). (Vander Heiden *et al.*, 2009)

D'autres preuves suggèrent le rôle des gènes sensibles aux stress oxydative (comme thioredoxin-interacting protein) qui sont sensibles à l'hyperglycémie et régule le taux des espèces réactives oxygénées (ERO). (Turturro *et al.*, 2007).

L'hyperglycémie favorise le stress oxydatif en inhibant la fonction de la thioredoxin par la thioredoxin-interacting protein. (Schulze *et al.*, 2004)

En fait, une élévation de la concentration des ERO générée peuvent endommager l'acide désoxyribonucléique (ADN). des cellules par oxydation ou vont interférer avec les mécanismes de la réparation d'ADN (Federico *et al.*, 2007).

Les ERO peuvent aussi réagir avec des protéines et lipides, formant des produits dérivés qui peuvent altérer l'homéostasie intracellulaire favorisant l'accumulation des mutations qui vont contribuer aux différents stades du processus de la carcinogenèse (Ohshima *et al.*, 2003)

Le diabète de type 2 est une condition associée à une immunosuppression, inflammation chronique, dysfonction de cellules B et T qui tout étaient associée au développement des désordres lymphoproliférative. (Jorge *et al.*, 2012)

7. Myélome multiple et hypertension artérielle :

L'hypertension artérielle (HTA) et le cancer sont deux pathologies prépondérantes dans le monde, et souvent coexiste chez un patients, l'incidence de ces deux pathologies augmente avec l'âge. (Ray *et al.*, 2004),

La prévalence de HTA est > 30 % après 50 ans, et elle est primaire (ou essentielle), c'est-à-dire sans cause définie, dans 95 % des cas. (Hugues *et al.* , 2005)

Il a été reporté que la comorbidité la plus commune rencontrée chez les patients atteints de tumeurs malignes est l'HTA (37%). (Piccirillo *et al.*, 2004)

Sa prévalence avant la chimiothérapie était le même que celui de la population générale (29%). (Maitland *et al.*, 2010)

Alors que le taux le plus important de l'HTA était observé après l'utilisation de certains agents chimiothérapeutes on note les inhibiteurs de l'angiogenèse 17%–80%. (Escudier *et al.*, 2007)

7.1. Mécanismes possibles impliqués :

Dans une étude l'auteur a reporté que les lymphocytes des sujets hypertendus avaient un taux élevée de dommage chromosomique après exposition à un carcinogène comparé à a des lymphocytes d'un sujet normal, suggérant que l'HTA pouvait augmenter la susceptibilité de l'ADN à des dommages au moins dans certains cellules (Pero *et al.*, 1976)

Chez les rats devenus spontanément hypertendus aussi ont été exposé à plusieurs phénomènes qui peuvent être supposés à jouer un rôle dans la carcinogenèse, cela implique la tendance à une augmentation de la prolifération cellulaire (Matityahou *et al.*, 2003), anomalies des fonctions apoptotiques (Dickhout *et al.*,1999)

Le raccourcissement des télomères était fréquent et est une altération précoce dans la carcinogenèse chez les humains (Meeker *et al.*, 2004).les anomalies de la taille des télomères étaient présentes chez les rats devenus hypertendus spontanément(Jeanclos *et al.*,2000)

Matériels et méthodes

1. Type et intérêt d'étude :

Il s'agissait d'une étude transversale et descriptive qui a couvert six ans menée au niveau du CHU (centre hospitalier universitaire) de Tlemcen-Algérie.

Cette étude a pour but de mettre en évidence d'éventuels liens épidémiologiques entre le diabète sucré et le myélome multiple d'un côté et entre l'hypertension artérielle et le myélome multiple d'une autre coté

Il s'agit de connaître d'avantage la fréquence du diabète et l'hypertension artérielle pré-existants chez les patients pris en charge pour un myélome multiple

2. population et méthode :

2.1. Présentation de la zone d'étude :

2.1.1. Données géographiques :

La région d'étude se situe dans la wilaya de Tlemcen .elle est limitée géographiquement par la mer méditerranée au nord, à l'ouest par le royaume du Maroc, au nord-est par la plaine de la Mtella (wilaya de Ain Témouchent) et à l'est par les monts de Daya (wilaya de Sidi Belabes) et enfin au sud par les hautes plaines de la wilaya de Naama. (figure3)

La wilaya de Tlemcen (Nord-ouest Algérien) se caractérise par quatre (04) grands ensembles naturels bien distincts qui peuvent être identifiés comme suit : un ensemble littoral, la plaine sublittorale, un ensemble des hautes plaines steppiques.

Les villes sur lesquelles nous avons mené notre étude sont réparties selon ces ensembles, qui présentent des caractères spécifiques concernant le climat, le réseau hydrique et l'occupation du sol.

Notre étude a été menée principalement sur la population de Tlemcen, sans exclusion de d'autre population de wilaya voisine de l'ouest algérien, parmi celles-ci on peut citer :

- Ain Témouchent, El Baid, Ain Sefra, Bechar, Mascara

2.1.2. Données démographiques :

Le recensement de la population de la zone d'étude a été estimé à 342018 habitants au 31 décembre et ce sur la base des données de l'annuaire statistiques du service de statistique de la wilaya de Tlemcen.

Elle est caractérisée par une population très jeune : 63% ont moins de 30 ans soit (214654 personnes), 43% moins de 20 ans, 16% entre 40 et 60 ans et seulement 7.53 % ont 60 ans et plus.

2.2. Type et durée de l'étude :

Il s'agit d'une étude rétrospective descriptive. Portant sur l'analyse des dossiers des patients atteints d'un MM suivis au niveau du service d'hématologie. Cette étude a couvert une période de 6 ans allant du janvier 2007 au mars 2013.

2.3. Lieu de déroulement de l'étude :

Ce travail a été réalisé dans le service d'hématologie au CHU (centre hospitalier universitaire) de Tlemcen.

2.4. Méthode de collecte de données :

Les données ont été collectées sur des fiches pré-établies, et les informations qui ont été recueillies sont les suivantes :

L'année et le mois d'hospitalisation

L'âge

Le sexe

La clinique

Les antécédents personnels

Le groupe sanguin

Région

- Les valeurs biologiques avec lesquelles le médecin a posé le diagnostic :

Le taux de calcium sanguin

Urée et créatinine

Le groupe sanguin d'une population de sujet sains de l'ouest algérien et les comparer avec notre population d'étude

2.5. Population d'étude :

2.5.1. Critères d'inclusion :

Tout patient admis en consultation pour MM dans le service, tout sexe et âge confondus

Tous patients inaugurant un MM (Sans traitement).

2.5.2. Critères d'exclusion :

Tous les patients atteints d'un MM dont les dossiers sont inexploitable (dossiers ne contenant pas d'informations utiles pour notre travail).

Ainsi, seuls 4 dossiers n'étaient pas exploitables.

2.6. Outils d'analyse des données :

2.6.1. Procédé d'analyse des données :

Les logiciels Microsoft office Excel, Microsoft office Word, ont été utilisés à cet effet. En effet, le Microsoft Word a été utilisé pour la conception des textes, la saisie des données. Le traitement de ces dernières, la présentation des tableaux et des figures des résultats ont été mis.

Résultats et interprétations

1. Etude descriptive (Description de la population d'étude) :

1.1. Répartition de la population d'étude selon le sexe

Il s'agit de patients pris en charge dans le service de 'hématologie du CHU de Tlemcen, au sein de l'unité de consultation et de l'unité d'hospitalisation. Nous avons inclus pour ce travail 100 patients, de manière rétrospective sur une durée de 6 ans. 100 patients intégrés dans cette étude présentent un myélome multiple(MM). Dont 15 patients présentent un diabète et 36 hypertendus et 57(57%) patients sans hypertension (HTA) et sans diabète. La population d'étude comprend 46% d'hommes (46) et 54% de femmes (54) (figure 4).

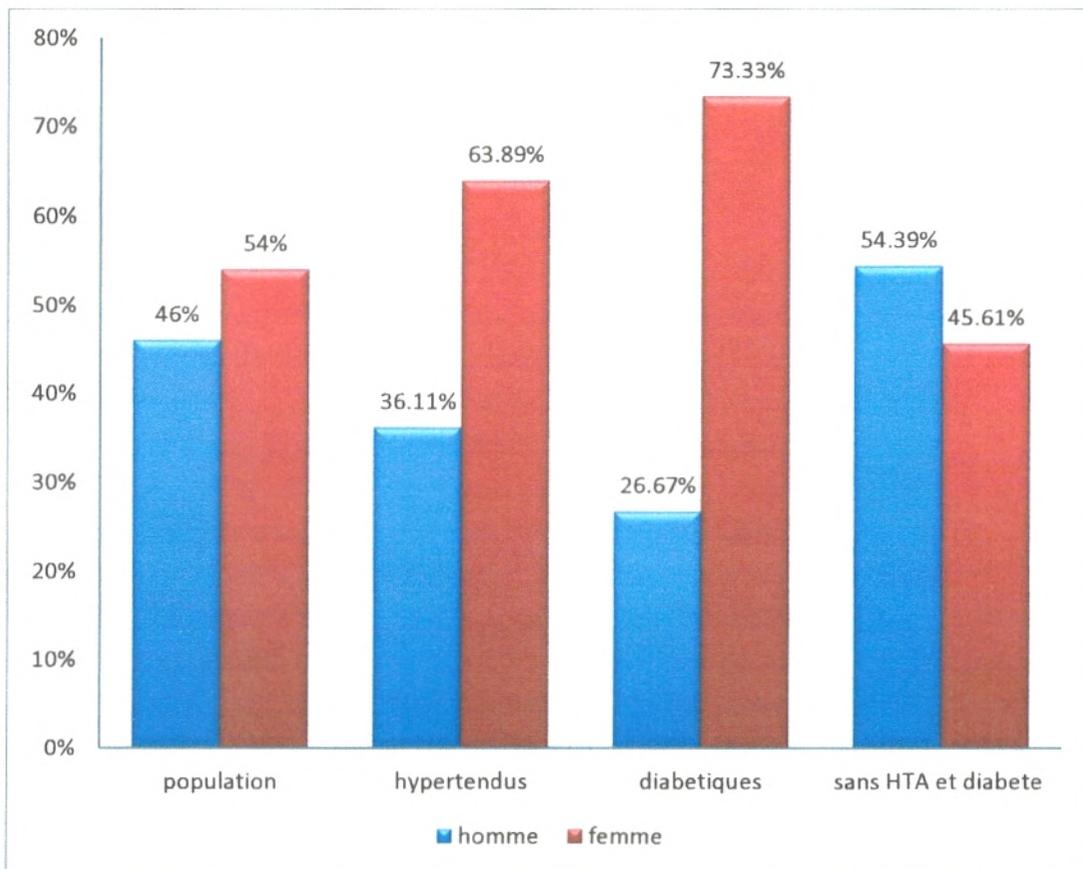


Figure 4 : Répartition de la population selon le genre

1.2. Répartition de la population globale selon les caractéristiques sociodémographiques :

Le tableau (1) résume la répartition des patients inclus dans l'étude selon la moyenne d'âge.

L'âge moyen de la population d'étude est de $67,74 \pm 10,69$ ans avec des extrêmes allant de 42 à 98 ans. La tranche d'âge de 67ans est la plus représentative 55(55 %).

Les deux domaines d'âge 42-67 ans et 67-et plus présente un lien statistiquement significatif.

Le sexe ratio (H/F) de la population d'étude est de 0,85 ;

La majorité des patients sont originaires de la wilaya de Tlemcen 83%, le pourcentage des patients des wilayas avoisinantes est de 9%, 8% restantes non déterminés (figure 5)

Tableau1 : Répartition de la population globale selon les caractéristiques sociodémographiques

Age		P
42-67 ans	45(45%)	S
67-et plus	55(55%)	
Sexe		
Homme	46(46%)	NS
Femme	54(54%)	
Région		
Wilaya de Tlemcen	83(83%)	NS
Wilayas avoisinantes	9(9%)	

1.3. Répartition de la population globale selon les selon les antécédents personnels des maladies :

Le tableau (2) ci-dessous montre le pourcentage des manifestations clinique chez :

La population d'étude : les douleurs osseuses 64%, anémie 33%, asthénie 20%, insuffisance rénale 10%, anorexie 2%, amaigrissement 2%.

Tableau 2: Répartition de la population d'étude selon les antécédents personnels de maladies

pathologie	Pourcentage (12%)	Homme	Femme
Adénome de prostate	2%	2	
Asthme	2%	2	-
Rhumatisme	2%	-	2
Dépression	1%	-	1
Dyslipidémie -obésité-	3%	1	2
Sclérose en plaque	1%	-	1
Hypothyroïdie	1%	-	1

1.4. Répartition de la population globale selon la pathologie associée :

1.4.1. Population des hypertendus :

Le tableau (3) résume la répartition des patients hypertendus inclus dans l'étude et les patients sans pathologies associées (sans HTA et sans diabète) :

Le nombre des hypertendus est de 36(36%), et le nombre des patients sans pathologies associées.

L'âge moyen des patients atteints de MM et de l'HTA est de $69,30 \pm 9,85$ et l'âge moyen des patients sans pathologies associées $64,41 \pm 10,99$.

Le sexe ratio (H/F) est de 1,77 pour les hypertendus et 1,19 pour les patients sans pathologies associées.

Le pourcentage des patients originaire de Tlemcen est de 34,94% %, et le pourcentage des patients des wilayas avoisinantes 44,44% (figure 5).



Tableau 3 : Répartition de la population globale selon la pathologie associée (HTA)

	Hypertendus	Sans pathologies associées	p
Age	69,30±9,85	64,41±10,99	0,006
42-67 ans	24(66,67%)	26(45,61%)	
67-et plus	12(33,33%)	31(54,39%)	
Sexe			NS
Homme	23(63,89%)	31(54,39%)	
Femme	13(36,11%)	26(45,61%)	
Région			NS
Wilaya de Tlemcen	29(34,94%)	48(57,83%)	
Les wilayas avoisinantes	4(44,44%)	5(55,56%)	

1.4.2. Population des diabétiques :

Le tableau (4) résume la répartition des patients diabétiques inclus dans l'étude et les patients sans pathologies associées (sans HTA et sans diabète) :

Le nombre des diabétiques est de 15 (15%), et le nombre des patients sans pathologies associées 57 (57%).

L'âge moyen des patients atteints d'un MM et de diabète est de 64,46±8,37 et l'âge moyen des patients sans pathologies associées 64,41±10,99.

Le sexe ratio (H/F) est de 0,36 pour les diabétiques et 1,19 pour les patients sans pathologies associées.

Le pourcentage des patients originaire de Tlemcen est de 12 %, et le pourcentage des patients des wilayas avoisinantes 11,11% (figure 5).

Tableau 4 : Répartition de la population globale selon la pathologie associée (diabète) :

	Diabétiques	Sans pathologies associées	p
Age	64,46±8,37	64,41±10,99	NS
42-67 ans			
67-et plus			
Sexe			NS
Homme	4(26.67)%	31(54,39%)	
Femme	11(73.33)%	26(45,61%)	
Région			NS
Wilaya de Tlemcen	12 (14,46%)	48(57,83%)	
Les wilayas avoisinantes	1(11,11%)	5(55,56%)	

Tableau 5 : caractéristiques sociodémographiques de la population d'étude

Données	La population d'étude	Hypertendus	Diabétiques	Sans pathologies associées
	100(100%)	36(36%)	15(15%)	57(57%)
Age	67,74±10,69	69,30±9,85	64,46±8,37	64,41±10,99
Le genre				
Homme	46(46%)	23(36,11%)	4(26.67)%	31(54,39%)
Femme	54(54%)	13(63.89%)	11(73.33)%	26(45,61%)
Région	92(92%)	33(33%)	13(13%)	53(53%)
Wilaya de Tlemcen	83(83%)	29(31,52%)	12(13,04%)	48(52,17%)
Les wilayas avoisinantes	9(9%)	4(44,44%)	1(11,11%)	5(55,56%)

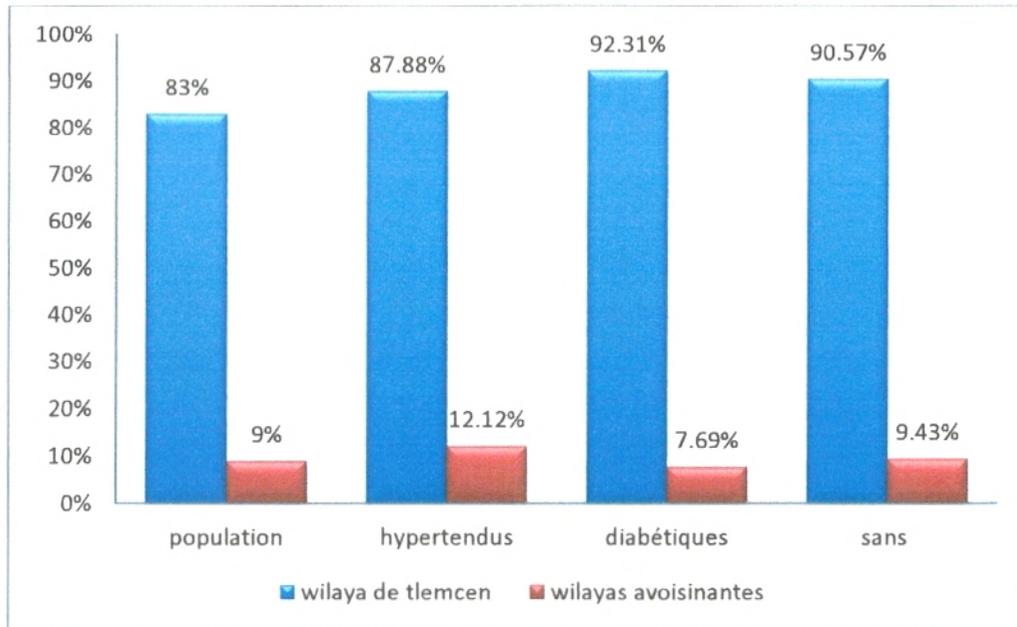


Figure 5 : Répartition de la population selon le gradient géographique

1.5. La clinique :

1.5.1. Chez les hypertendus :

Le tableau (6) ci-dessous montre le pourcentage des manifestations clinique chez :

Les hypertendus : les douleurs osseuses 21(32,81%), anémie 12(36,36%), asthénie 6(30%), insuffisance rénale 5(50%), anorexie 1(50%), amaigrissement 0%.

Les patients sans HTA et diabète : les douleurs osseuses 39(60,93%), anémie 16(25%), asthénie 11(55%), insuffisance rénale 5,26%, anorexie 3(30)% , amaigrissement 1(50%).

L'analyse des données des manifestations cliniques entre les deux groupes, présente un lien statistiquement significatif (asthénie 12(36,36%) chez les hypertendus et 16(25%) chez les patients sans pathologies associées).

Tableau 6 : Répartition de la population des hypertendus selon la clinique :

	Les hypertendus 36(36%)	Sans pathologies associées	p
Douleurs osseuses	21(32,81%)	39(60,94%)	NS
anémie	12(36,36%)	16(25%)	NS
asthénie	6(30%)	11(55%)	0 ,02
Insuffisance rénale	5(50%)	3(30%)	NS
Anorexie	1(50%)	1(50%)	NS
amaigrissement	-	1(50%)	-

1.5.2. Chez les diabétiques :

Le tableau (7) ci-dessous montre le pourcentage des manifestations clinique chez :

Les diabétiques : les douleurs osseuses 21(32,81%), anémie 12(36,36%), asthénie 6(30%), insuffisance rénale 5(50%), anorexie 1(50%), amaigrissement 0%.

Les patients sans HTA et diabète : les douleurs osseuses 39(60,93%), anémie 16(25%), asthénie 11(55%), insuffisance rénale 5,26%, anorexie 3(30%)%, amaigrissement 1(50%).

L'analyse des données des manifestations cliniques entre les deux groupes, présente un lien statistiquement significatif (insuffisance rénale 3(30%) chez les diabétiques et 3(30%) chez les patients sans pathologies associées.

Tableau 7 : Répartition de la population des diabétiques selon la clinique

	Les diabétiques 36(36%)	Sans pathologies associées 57(57%)	p
Douleurs osseuses	11(17,19%)	39(60,93%)	NS
anémie	3(9,09%)	16(25%)	NS
asthénie	4(20%)	11(55%)	NS
Insuffisance rénale	3(30%)	3(30%)	0,03
Anorexie	1(50%)	1(50%)	NS
amaigrissement	1(50%)	1(50%)	NS

1.6. Le groupe sanguin :

Les tableaux (8) ci-dessous représentent la répartition de la population selon le groupe sanguin :

On observe que le pourcentage du groupe O+ est élevé (43 ,08%) par rapport aux autre groupes ; A+ 27,69%; le B+ 16,92%, le B-et A- et O- 3,08%, ainsi le AB+ et le AB- 1,54% ;(figure 6)

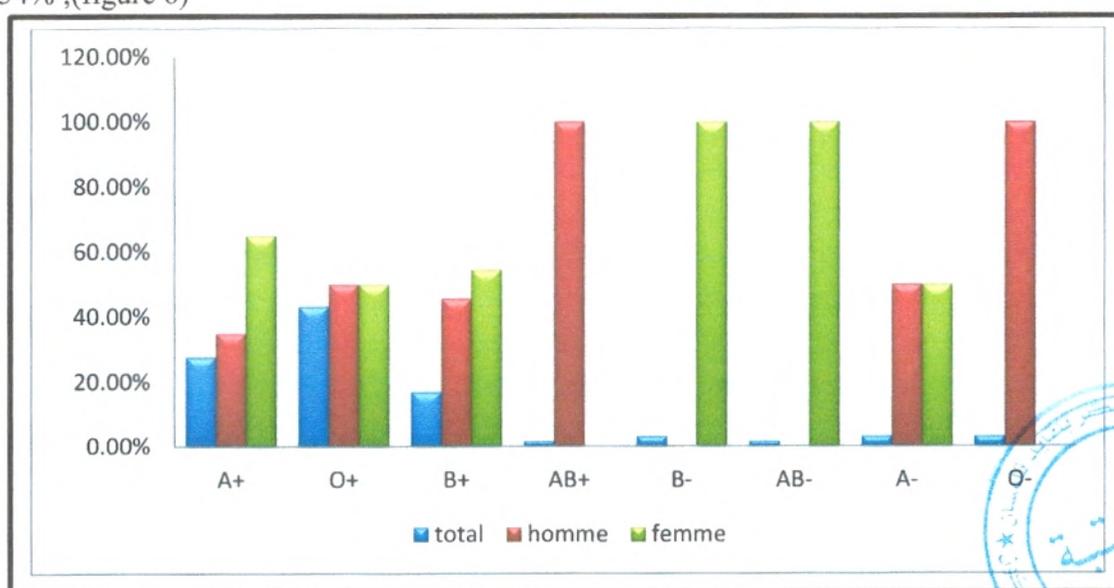


Figure 6: Répartition de la population d'étude selon le groupe sanguin.

Tableau 8 : Répartition de la population globale selon le groupe sanguin

Groupe sanguin	Pourcentage	Pourcentage	p
	Population d'étude	population saine	
A ⁺	18(27,69%)	27(41,54%)	NS
O ⁺	28(43,08%)	25(38,46%)	NS
B ⁺	11(16,92%)	8(12,31%)	NS
AB ⁺	1(1,54%)	3(4,62%)	NS
B ⁻	2(3,08%)	1(1,54)	NS
AB ⁻	1(1,54%)	-	-
A ⁻	2(3,08%)	2(3,08%)	NS
O ⁻	2(3,08%)	-	-

Les tableaux (9) ci-dessous représentent la répartition de la population des hypertendus selon le groupe sanguin :

Les tableaux 9 : Répartition de la population des hypertendus selon le groupe sanguin

GS	Hypertendus		Sans pathologies associées		p
	Homme	Femme	Homme	Femme	
A ⁺	2(11,11%)	4(22,22%)	4(22,22%)	6(33,33%)	NS
O ⁺	3(10,71%)	3(10,71%)	10(35,71%)	9(32,14%)	NS
B ⁺	1(9,09%)	4(36,36%)	4(36,36%)	1(9,09%)	NS
AB ⁺	-	-	1(100%)	-	-
B ⁻	-	-	-	2(100%)	-
AB ⁻	-	1(100%)	-	-	-
A ⁻	-	-	1(50%)	1(50%)	-
O ⁻	1(50%)	-	1(50%)	-	NS

Les tableaux (10) ci-dessous représentent la répartition de la population des diabétiques selon le groupe sanguin :

Il existe un taux statistiquement significatif entre les deux groupes, au niveau du groupe sanguin B⁺.

Tableau 10: la répartition de la population des diabétiques selon le groupe sanguin

GS	Diabétiques		Sans pathologies associées		p
	Homme	Femme	Homme	Femme	
A ⁺	1(5,55%)	2(11,11%)	4(22,22%)	6(33,33%)	NS
O ⁺	1(3,57%)	1(3,57%)	10(35,71%)	9(32,14%)	NS
B ⁺	-	3(27,27%)	4(36,36%)	1(9,09%)	S
AB ⁺	-	-	1(100%)	-	-
B ⁻	-	-	-	2(100%)	-
AB ⁻	-	1(100%)	-	-	-
A ⁻	-	-	1(50%)	1(50%)	-
O ⁻	-	-	1(50%)	-	-

Tableau 11 : Répartition de la population d'étude selon le groupe sanguin

GS	Taux chez les hypertendus		Taux chez les diabétiques		Taux chez les patients sans HTA et diabète	
	Homme	Femme	Homme	Femme	Homme	Femme
A ⁺	2(11,11%)	4(22,22%)	1(5,55%)	2(11,11%)	4(22,22%)	6(33,33%)
O ⁺	3(10,71%)	3(10,71%)	1(3,57%)	1(3,57%)	10(35,71%)	9(32,14%)
B ⁺	1(9,09%)	4(36,36%)	-	3(27,27%)	4(36,36%)	1(9,09%)
AB ⁺	-	-	-	-	1(100%)	-
B ⁻	-	-	-	-	-	2(100%)
AB ⁻	-	1(100%)	-	1(100%)	-	-
A ⁻	-	-	-	-	1(50%)	1(50%)
O ⁻	1(50%)	-	-	-	1(50%)	-

7. Les paramètres biochimiques :

Le pourcentage de l'hypercalcémie dans toute la population d'étude était de : 13,89%

Le pourcentage de l'hypercréatininémie dans toute la population d'étude était de : 45%

7.2. Le taux de calcémie :

Les tableaux (12) et (13) représentent les moyennes de la calcémie normale et subnormale chez les hypertendus et les patients sans pathologies associées chez les deux sexes.

La moyenne de la calcémie normale chez les hypertendus était de : $73,24 \pm 9,22$ chez les hommes et $70,02 \pm 10,03$ chez les femmes.

La moyenne de la calcémie normale chez les patients sans pathologies associées $83,01 \pm 11,84$ chez les hommes et $85,55 \pm 8,60$ chez les femmes.

La moyenne de la calcémie subnormale chez les patients sans HTA et diabète : $90,44 \pm 7,65$ chez les hommes et $126,18 \pm 45,92$ chez les femmes.

Tableau 12 : les moyennes de la calcémie chez les hommes hypertendus

	Hypertendus	Sans pathologies associées	p
Calcémie normale (mg/l)	$73,24 \pm 9,22$	$83,01 \pm 11,84$	NS
Calcémie Subnormale (mg/l) (80-102 mg/l)	-	$90,44 \pm 7,65$	-

Tableau 13 : les moyennes de la calcémie chez les femmes hypertendus

	Hypertendus	Sans pathologies associées	p
Calcémie normale (mg/l)	$70,02 \pm 10,03$	$85,55 \pm 8,60$	NS
Calcémie Subnormale (mg/l) (80-102 mg/l)	-	$126,18 \pm 45,92$	-

Les tableaux (14) et (15) représentent les moyennes de la calcémie normale et subnormale chez les hypertendus et les patients sans pathologies associées chez les deux sexes.

La moyenne de la calcémie normale chez les diabétiques était de : $69,51 \pm 14,73$ chez les hommes et $64,34 \pm 4,36$ chez les femmes.

La moyenne de la calcémie subnormale chez les diabétiques est de : 120,8 chez les hommes et 120,8 chez les femmes.

La moyenne de la calcémie normale chez les patients sans pathologies associées est de : $83,01 \pm 11,84$ chez les hommes et $85,55 \pm 8,60$ chez les femmes.

La moyenne de la calcémie subnormale chez les patients sans pathologies associées est de : $90,44 \pm 7,65$ chez les hommes et $126,18 \pm 45,92$ chez les femmes.

Tableau 14 : les moyennes de la calcémie chez les hommes diabétiques

	Diabétiques	Sans pathologies associées	p
Calcémie normale (mg/l)	$69,51 \pm 14,73$	$83,01 \pm 11,84$	NS
Calcémie Subnormale (mg/l) (80-102 mg/l)	-	$90,44 \pm 7,65$	-

Tableau 15 : les moyennes de la calcémie chez les femmes diabétiques

	Diabétiques	Sans pathologies associées	p
Calcémie normale (mg/l)	$64,34 \pm 4,36$	$85,55 \pm 8,60$	NS
Calcémie Subnormale (mg/l) (80-102 mg/l)	120,8	$126,18 \pm 45,92$	NS

7.3. L'urée et créatinine :

7.3.1. Chez les hypertendus :

Les tableaux (16) et (17) ci-dessus représentent les moyennes de l'urée et créatinine normale et subnormale chez les patients hypertendus et les patients sans pathologies associées :

La moyenne de l'urée normale chez les hypertendus est de $0,35\pm0,08$ (homme) et $0,26\pm0,12$ (femme) alors que chez les patients sans pathologies associées est de $0,27\pm0,02$ (homme) et $0,29\pm0,07$ (femme).

La moyenne de l'urée subnormale chez les hypertendus est de $0,68\pm0,11$ (homme) élevé de manière significative ($p=0,02$) et $0,62\pm0,17$ (femme) augmentée significativement ($p=0,009$) alors que chez les patients sans pathologies associées est de $1,12\pm0,41$ (homme) et $0,41\pm0,03$ (femme).

La moyenne de la créatinine normale chez les hypertendus est de $9,42\pm2,96$ (homme) et $7,44\pm2,11$ (femme) alors que chez les patients sans pathologies associées est de $9,8\pm2,00$ (homme) et $8,29\pm1,51$ (femme).

La moyenne de la créatinine subnormale chez les hypertendus est de $21,75\pm10,78$ (homme) montre un taux significatif élevé ($p=0,06$) et $15,82\pm2,43$ (femme) alors que chez les patients sans pathologies associées est de $35,42\pm19,33$ (homme) et $22,46\pm16,96$ (femme).

Tableau 16 : les moyennes de l'urée normale et subnormale chez les hommes hypertendus

	Hypertendus	Sans pathologies associées	p
Homme			
urée normale (g/l)	$0,35\pm0,08$	$0,27\pm0,02$	NS
Hyperurémie (g/l)(0,1-0,5g/l)	$0,68\pm0,11$	$1,12\pm0,41$	0,02
Femme			
urée normale (g/l)	$0,26\pm0,12$	$0,29\pm0,07$	NS
Hyperurémie (g/l) (0,15-0,45g/l)	$0,62\pm0,17$	$0,41\pm0,03$	0,009

Tableau 17: les moyennes de l'urée normale et subnormale chez les hommes et femmes hypertendus

	Hypertendus	Sans pathologies associées	p
Homme			
créatinine normale (mg/l)	9,42±2,96	9,8±2,00	NS
Créatinine subnormale (mg/l) (7-14mg/l)	21,75±10,78	35,42±19,33	0,06
Femme			
créatinine normale (mg/l)	7,44±2,11	8,29±1,51	NS
créatinine subnormale (mg/l) (6-11mg/l)	15,82±2,43	22,46±16,96	NS

7.3.2. Chez les diabétiques :

Les tableaux (18) et (19) ci-dessus représentent les moyennes de l'urée et créatinine normale et subnormale chez les patients diabétiques et les patients sans pathologies associées :

La moyenne de l'urée normale chez les diabétiques est de $0,30 \pm 0,1$ (homme) et $0,21 \pm 0,10$ (femme) alors que chez les patients sans pathologies associées est de $0,27 \pm 0,02$ (homme) et $0,29 \pm 0,07$ (femme).

La moyenne de l'urée subnormale chez les diabétiques est de $1,00 \pm 0,42$ (femme) montre un taux significatif ($p=0,05$) alors que chez les patients sans pathologies associées est de $1,12 \pm 0,41$ (homme) et $0,41 \pm 0,03$ (femme).

La moyenne de la créatinine normale chez les diabétiques est de $7,25 \pm 1,7$ (femme) alors que chez les patients sans pathologies associées est de $9,8 \pm 2,00$ (homme) et $8,29 \pm 1,51$ (femme).

Cette étude est la première de ce genre dans la région de Tlemcen. Elle consiste à estimer le pourcentage du diabète et de l'hypertension artérielle (HTA) chez les patients atteints d'un myélome multiple (MM) ainsi que de déterminer quelques caractéristiques de cette pathologie :

Le MM est prévalent chez les sujets âgés. (Turesson *et al.*, 2010) et les comorbidités pré-existantes sont souvent présentes au moment du diagnostic. (Jagannath *et al.*, 2008)

1. Le myélome multiple et le diabète :

De nombreuses études reportent l'association entre le MM et le diabète. (Khan *et al.*, 2006- Khan *et al.*, 2008- Atchison *et al.*, 2011)

La prévalence moyenne du diabète chez les sujets âgés atteints d'un MM est souvent comprise entre 6 à 13% (Kleber *et al.*, 2011).

Nous constatons que le pourcentage du diabète retrouvé dans notre étude (15 %) est légèrement élevé par rapport à la littérature

Une explication serait que l'âge moyen de nos patients est élevé $67,74 \pm 10,69$

Dans une étude menée en Autriche sur 8,7 ans, le taux élevé de glucose était étroitement lié au myélome multiple (Rapp *et al.*, 2006)

Une augmentation du taux de MM et d'autres cancers (du foie, pancréas...) chez les diabétiques était observé dans plusieurs études (Adami *et al.*, 1991)

Les études suggèrent qu'il n'y a pas d'association épidémiologique de ces facteurs (âge, sexe, région géographique) entre le diabète et le risque de développer un MM (Jorge *et al.*, 2012)

De même, notre étude ne montre pas un lien significatif entre ces facteurs et l'association diabète et MM

Cependant, il existe plusieurs explications biologiques de l'association entre diabète et tumeurs malignes (Vigneri *et al.*, 2009)



2. Myélome multiple et hypertension artérielle :

Une association entre l'hypertension et le cancer à des différents sites était notée pour la première fois en 1975 (Dyer *et al.*, 1975). L'association était observée dans divers cancers (Braithwaite *et al.*, 2009)

L'association était démontrée par la suite dans plusieurs autres cohortes chez les hommes et les femmes. (Lindgren *et al.*, 2001)

Dans notre étude l'HTA est présente chez les deux sexes, avec 36,11% d'hommes et 63,89% de femmes

Mais il n'y avait pas un risque significatif élevé chez les deux sexes hypertendus (Ruoling et Tunstall-Pedoe, 2002)

D'autres études suggèrent que la pression artérielle est inversement associée avec le risque du cancer parmi les personnes âgés et très âgés (Boshuizen *et al.*, 1998)

Dans une étude portant sur l'interaction entre l'âge et le risque du MM chez des patients hypertendus dont l'âge >60 ans on s'est aperçu que le risque a diminué de manière significative ($p < 0.001$) (Themistocles et Suissa, 2009)

Le taux de l'HTA dans notre études était de 66,67% chez les patients de cette tranche d'âge 42-67 ans et 33,33% chez les patients de la tranche d'âge 67 ans et plus

La prévalence moyenne de l'HTA chez les sujets âgés était de 37% dans notre étude, alors qu'elle représente 29% dans la littérature, sa prévalence avant la chimiothérapie était le même que celui de la population générale (Maitland *et al.*, 2010)

Dans une autre étude le taux de HTA chez les patients atteint d'un MM était de 31% (Banu-Bradou *et al.*, 2011)

Aussi l'HTA augmente significativement le risque de mortalité chez les patient atteint d'un cancer et représente 37% de toutes les comorbidités. (Piccirillo *et al.*, 2004)

L'HTA et le cancer partagent les mêmes facteurs de risques (Ray *et al.*, 2004) tels que l'âge (> 30 % après 50 ans) (Hugues *et al.*, 2005)

On a trouvé que la prévention et le traitement de l'HTA diminue potentiellement la morbidité et la mortalité (Stergiou et Salgami, 2004)

Les douleurs osseuses représentent 60% chez les patients du Oman atteints d'un MM (Al-Farsi, 2013) alors que dans notre étude représentent 64%,

Pour les symptômes neurologiques, elles représentent 5-15% chez les patients atteint d'un MM. (Gupta *et al.*, 2013)

Dans notre études, ils sont représentés par l'asthénie ce qui signifie 20 % qui est un peu élevé par rapport à la littérature.

Ces symptômes neurologiques sont aussi communes dans le diabète, mais dans notre étude n'est pas statistiquement significatif chez les diabétiques, mais certaines études suggèrent que 15% des patients atteint d'un MM au moment de diagnostic avant tout traitement présents ces symptômes ce qui signifie qu'ils sont caractéristiques de la pathologie elle-même (c'est-à-dire le MM) (Borrello *et al.*, 2006)

L'augmentation de ces symptômes neurologiques chez les hypertendus est due à la fréquence élevée de ces patients dans notre population d'étude, elle montre aussi un lien statistiquement significatif

L'insuffisance rénale est élevée chez les patients atteints de l'HTA (Hilton., 2006), et l'urémie est augmentée chez les hypertendus (Meyer et Hostetter, 2007)

Dans une étude le taux de (créatininémie >1.3 mg/dl) était trouver chez presque 50% des patients avec un myélome multiple. (Korbet *et al.*, 2006)

Dans notre étude la fréquence de l'hypercréatininémie était de 45%, et était significative chez les hypertendus (P=0,06)

4. Groupes sanguins:

Les groupes sanguins sont considérés comme un facteur qui nous facilite indirectement l'exploration du génome/la répartition des groupes sanguins est très souvent significativement corrèles a différents types de pathologies, cependant, l'explication de cette association reste incomprise. (Akhtar *et al.*, 2011)

Depuis la découverte d'une association entre le cancer de l'estomac et le groupe sanguin A par (Arid *et al.*, 1953),il y avait plusieurs études visant à trouver une association entre les groupes sanguins et certaines autre pathologies (Sharma *et al.*,2007)

Dans une étude faite sur le MM, il n'y avait pas de différence entre les patients et les témoins. (Festen *et al.*, 1976)

Notre étude on a trouvé, le groupe O⁺ (43 ,08%) qui est prépondérant ce qui est similaire à la population normale. (Sharma *et al.*, 2007)

Une fréquence élevée était trouvé dans une étude portant sur l'association entre le groupe sanguin B et l'hypertension artérielle, le Rhésus négative était très bas. (Chandra et Gupta, 2012)

Dans notre études le groupe sanguins B⁺ le plus élevé chez les hypertendus est le même que celui de la population des patients sans HTA et diabète, mais n'était pas significatif dans notre étude.

Le taux du groupe sanguins B⁺ était significatif pour les diabétiques.

Dans une étude faite sur une population de l'ouest algérien, il n'y avait d'association significative entre les groupes sanguins ABO/ le rhésus et le diabète sucré. (Dali Sahi *et al.*, 2011)

Références bibliographiques

Références bibliographiques

- 35-Frasca F, Pandini G, Scalia P, Sciacca L, Mineo R, Costantino A, Goldfine ID, Belfiore A, Vigneri R. (1999).** Insulin receptor isoform A, a newly recognized, high-affinity insulin-like growth factor II receptor in fetal and cancer cells. *Molecular and Cellular Biology.* 19:3278–3288.
- 36-Gariani K, Tran C, Philippe J. (2010).** Diabète et cancer : une association pernicieuse. *Rev Med Suisse.* 6:1193-8
- 37-Georgii-Hemming P, Wiklund HJ, Ljunggren O, Nilsson K. (1996).** Insulin-like growth factor I is a growth and survival factor in human multiple myeloma cell lines. *Blood.* 88:2250-2258
- 38-Giovannucci E, Harlan DM, Archer CM, Bergenstal RM, Gapstur SM, Habel AL, Pollak M, Regensteiner GJ, Yee D. (2010).** Diabetes and Cancer: A Consensus Report, *ca cancer j clin.* 60:207–221
- 39-Girard J. (1999).** Fondements physiopathologiques du diabète de type II. *La Revue du Praticien.* 49; 22-9.
- 40-Greipp PR, San Miguel J, Durie BGM, Crowley JJ, Barlogie B, Blade J, Boccadoro M, Child JA, Avet-Loiseau H, Kyle RA, Lahuerta JJ, Ludwig H, Morgan G, Powles R, Shimizu K, Shutsik C, Sonneveld P, Tosi P, Turesson I, Westin J. (2005).** International Staging System for multiple myeloma. *Journal of Clinical Oncology.* 23:3412-3420.
- 41-Goossens T, Klein U, Küppers R. (1998).** Frequent occurrence of deletions and duplications during somatic hypermutation: Implications for oncogene translocations and heavy chain disease. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 95:2463–2468.
- 42-Gupta M, RAGK P, Tikoo D. (2013).** Multiple myeloma: the disease and its treatment. *Int J Basic Clin Pharmacol.* 2(2): 103-121
- 43-Hilton R. (2006).** Acute renal failure. *BMJ.* 333 : 786-90
- 44-Hugues M, Lantelme P, Rial MO. (2005).** Hypertension artérielle de l'adulte .la revue du praticien:55
- 45-Hussain N, Khan M, Natarajan A, Mubeenkhan M, Usman M, Yedulla K, Mirrakhimov AE. (2013).** A Case of Multiple Myeloma Coexisting with Primary hyperparathyroidism and Review of the Literature. *Case Reports in Oncological Medicine.* 8p

Les annexes

1/-les informations de la fiche utilisée pour collecter les données des patients :

Fiche pré-établies utilisées

Myélome multiple

Nom:

Prénom :

AGE :

Numéro du dossier :

Date de premier diagnostic:

Groupe sanguin :

Adresse : Tlemcen ville: environs: wilayas avoisinantes:

Symptômes:

Pathologies associées:

Calcémie :

Urée :

Créatinine:

2 /-Le tableau ci-dessous représente la répartition de la population d'étude selon l'année de confirmation du diagnostic de myélome multiple :

Tableau 20 : Répartition de la population selon l'année

2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013
9	21	9	14	21	22	4

Résumé:

L'âge moyen de nos patients était de $67,74 \pm 10,69$ ans, La tranche d'âge de 67ans est la plus représentative 55(55 %) et représente un facteur de risque pour le myélome multiple ($P < 0,0000$). Le diabète est présent chez 15 patients (15%), présente un taux significatif pour l'insuffisance rénale ($p = 0,03$). L'HTA est présente chez 36 patients (36%). Nos patients présentent d'autres maladies associées (12%). La moyenne d'âge chez les hypertendus était de $69,30 \pm 9,85$ est significative ($p = 0,006$) et présentent un taux significatif pour l'asthénie ($p = 0,02$). La différence statistique significative des moyennes de l'Hyperurémie était trouvé chez les femmes diabétiques, alors que les moyennes de l'Hyperurémie pour les hypertendus étaient significatives chez les deux sexes, l'hypercréatininémie était significative chez les hommes. On peut conclure que le diabète et l'HTA avaient une influence sur le pronostic du myélome multiple et sont des facteurs aggravant de cette pathologie.

Mots clés : myélome multiple (MM), diabète, hypertension (HTA), étiologie, épidémiologie, urée, créatinine.

ملخص:

متوسط عمر المرضى في دراستنا 67.74 ± 10.69 سنة، و سن 67 عاما هو الأكثر تمثيلا 55 (55%)، وهو عامل خطر للمايلوما المتعددة ($P < 0.0000$). وكان السكري موجودة في 15 مريضا (15%) لديهم نسبة كبيرة من الفشل الكلوي ($P = 0.03$). وكان ارتفاع ضغط الدم في 36 مريضا (36%). نسبة المرضى الذين لديهم أمراض أخرى هي (12%). متوسط العمر في مرضى ارتفاع ضغط الدم 69.30 ± 9.85 هو معبر ($P = 0.006$) و الوهن عند مرضى السكري معبر ايضا ($P = 0.02$). تم العثور على فروق ذات دلالة إحصائية في حمض البولة المرتفعة لدى النساء المصابات بداء السكري، بينما المعدلات حمض البولة المرتفعة ذات الدلالة الإحصائية فقد لوحظت لدى كلا الجنسين. الكرياتينين المرتفعة ذات دلالة إحصائية لوحظت في الرجال. يمكننا أن نستنتج أن مرض السكري وارتفاع ضغط الدم لهما تأثير تطور المايلوما المتعددة وعوامل تفاقم خطر هذا المرض.

كلمات البحث: المايلوما المتعددة، مرض السكري، وارتفاع ضغط الدم (ارتفاع ضغط الدم)، المسببات، وعلم الأوبئة، وحمض البولة، والكرياتينين.

Abstract :

The average age of our patients was 67.74 ± 10.69 years, the age of 67 years is the most representative 55 (55%) and is a risk factor for multiple myeloma ($P < 0.0000$). Diabetes was present in 15 patients (15%) has a significant rate of renal failure ($p = .03$). Hypertension was present in 36 patients (36%). Our patients have other associated diseases (12%). The average age in hypertensive patients was 69.30 ± 9.85 is significant ($p = 0.006$) and have a significant rate of asthenia ($p = 0.02$). Significant statistical difference between the mean of the high uremia was found in diabetic women, while averages high uremia for hypertension were significant in both sexes, the elevated serum creatinine concentrations was significant in men. We can conclude that diabetes and hypertension had an influence on the prognosis of multiple myeloma and are aggravating factors of this disease.

Keywords: multiple myeloma (MM), diabetes, high blood pressure (hypertension), etiology, epidemiology, urea, creatinine

