



الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية  
RÉPUBLIQUE ALGÉRIENNE DÉMOCRATIQUE ET POPULAIRE

وزارة التعليم العالي و البحث العلمي  
MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE



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

جامعة الاخوة منتوري قسنطينة  
كلية علوم الطبيعة و الحياة

**Département :** Biologie Animale

**قسم :** بيولوجيا الحيوان

**Mémoire présenté en vue de l'obtention du Diplôme de Master**

**Domaine :** Sciences de la Nature et de la Vie

**Filière :** Sciences Biologiques

**Spécialité :** Immunologie et oncologie

Intitulé :

---

## **Aspect épidémiologique, biologique et clinique de myélome multiple dans la région de Constantine (étude rétrospective 2010/2017)**

---

**Présenté et soutenu par :** LABED Chafia

**Le :** 12/07/2017

**Jury d'évaluation :**

**Président du jury :** Dr BOULKANDOUL Ramzi (MAA - UFM Constantine).

**Rapporteur :** Dr CHETTOUM Aziez (MCA - UFM Constantine).

**Examineur :** Dr MESSAOUDI Sabar (MAA - UFM Constantine).

**Année universitaire  
2016 - 2017**

## **Remerciement**

Nous tenons tout d'abord à remercier DIEU tout puissant :

Merci de nous avoir tenues en bonne santé pour la réalisation de ce mémoire.

A l'issue de la réduction de ce modeste travail, je suis convaincue qu'un mémoire est loin d'être un travail individuel. En effet, je n'aurais jamais pu réaliser ce travail sans le soutien d'un grand nombre de personnes dont la générosité, la bonne humeur et l'intérêt manifestés à l'égard de mon mémoire m'ont permis de progresser dans cette phase délicate.

Nous tenons aussi à remercier mon directeur de mémoire, monsieur **Chettoum Aziez** pour la confiance qu'elle m'a accordée en acceptant d'encadrer ce travail, pour ses multiples conseils et pour toutes les heures qu'elle m'a consacrées à diriger ce mémoire. J'aimerais également lui dire à quel point j'ai apprécié sa disponibilité et son respect sans faille des délais serrés de relecture des documents que je lui est adressé.

Je souhaiterais exprimer ma gratitude au docteur **Massaoudi Sabar** pour avoir accepté d'examiner mon travail.

Je remercie également docteur **Boukandoul Ramzi** pour l'honneur qu'il m'a fait de accepter de présider mon jury d'évaluation.

Je remercie sincèrement et chaleureusement tous mes enseignants durant mon cursus universitaire.

## *Dédicace*

*Je vaudrai avant tout remercier Dieu le tout puissant qui me guide et me protège à chaque pas de ma route.*

*A mes très chers parents que j'aime le plus au monde.*

*Aucune dédicace, aucun mot ne pourrait exprimer à leur juste valeur la gratitude et l'amour que je vous porte. Chaque ligne de ce mémoire, chaque mot et chaque lettre vous exprime la reconnaissance, le respect, l'estime et le merci d'être mes parents.*

*A toutes ma famille et mes amies.*

*Je dédie ce modeste travail. Que dieu vous protège tous*

# *Liste des abréviations*

**Liste des abréviations**

**Ac** :Anticorps

**Ag** :antigène

**BAFF** : B-cell Activating Factor

**BCL-2** : Cell Lymphoma

**BCL-9** : B-Cell Lymphoma 9 Protein

**BLIMP-1** : B lymphocyte-induced maturation protein-1

**BOM** :biopsieostéomédullaire

**Cbfa1** : core binding factor a1

**CCL-3** : CC motif ligand chimiokine 3

**CCND-1** : Gène conduisant a une hyper expression de cycline D1

**CCND-3** : Gène conduisant a une hyper expression de cycline D3

**CCR-1** :Chemokine, CC motif, receptor de type 1

**CD** : Cluster Differentiation

**CHU** : Centre Hospitalier Universitaire

**C-IAP1/2** : cellular inhibitor of apoptosis 1 and 2

**CKS1B** :Cyclin-dependent kinases regulatory subunit 1

**C-Myc** : proto-oncogène associer au phénomène d'apoptose

**Créat** : Créatininémie

**CSH** : Cellule Souche Hématopoïétique

**CXCL** : C-X-C motif Ligand

**CXCR** : C-X-C chimiokine Receptor

**Del** : Délétion du chromosome

**DKK1** :Dickkopf 1

**EPO** : érythropoïétine

**EPPS** : électrophorèse des protéines sériques

**Fab** : Fragment fixant l'antigène

**FAO** : Facteur Activateur Ostéoclaste

**Fc** : Fragment Cristallisable

**FGF** : Fibroblast growth factor

**FGFR-3** : fibroblast growth factor receptor 3

**FISH** : Fluorescent in situ hybridization

**GB** : Globule Blanc

**G-CSF** : Granulocytic Colony Stimulating Factor

**GDF-15** : Growth/differentiation factor 15

**GM-CSF** : Granulocytic Monocytic Colony Stimulating Factor

**GMSI** : gammagraphie monoclonale de signification indéterminée

**Hb** :Hémoglobine

**HGF** : hepatocyte growth factor

**HIF-1 $\alpha$**  : Hypoxia-Inducible Factor-1  $\alpha$

**HMRUC** : l'Hôpital Militaire Régional Universitaire Constantine

**HTA** : Hypertension Artérielle.

**ICAM** : inter cellular adhesion molecule

**Ig** :immunoglobuline

**IGF-1** : insulin growth factor-1

**IgH** :Chaînelourded'Immunoglobuline

**I $\kappa$ B- $\beta$**  : I-kappa-B-beta a protein of the NF-kappa-B inhibitor family

**IL** : interleukine

**IL-1 $\beta$**  : interleukine 1 $\beta$

**IMWG** : International Myeloma Working Group

**IR** :insuffisancerénale

**IRM** :Imagerie par Resonance Magnétique

**ISS** : International Staging System

$\kappa$  : kappa

**KDa** :kilodalton

**LB** : Lymphocyte b

**LFA-1** : Lymphocyte function-associated antigen 1

**LIGHT** :Lymphotoxin, exhibits Inducible expression and competes with HSV Glycoprotein D for binding to Herpesvirus entry mediator, a receptor expressed on T lymphocytes

**LT** : Lymphocyte T

**MAF** : Macrophage Activating Factor

**M-CSF** :Monocytic Colony Stimulating Factor

**MGG** : May-GrünwaldGiemsa

**MGUS** : monoclonal gammopathy of undetermined significance

**MIP-1 $\alpha$**  : macrophage inflammatory protein-1 $\alpha$

**MM** : myélome multiple

**MMP** : Matrix Metalloproteinase

**MMSET** : Gène conduit à la formation d'un gène chimérique sur le dérivé du chromosome 4

**MO** :Moelleosseuse

**NF- $\kappa$ B** : nuclear factor-kappa B

**NFS** : Numération formule sanguine

**NK** :natural killer

**OMS** : organisation mondiale de sante

**OPG** :Ostéoprotégérine

**OPN** :osteopontin

**P62** :protein p62

**PC** : plasmocyte

**PQ** :Plaquettes

**RANK L** : receptor activator for nuclear factor kappa b ligand

**RANK** : Receptor Activator of NF- $\kappa$  B

**Runx2** :Runt Related Transcription Factor 2

**SCF** : Stem Cell Factor

**SD** : syndrome

**SDF-1** : stromal cell-derived factor-1

**sFRP** : Secreted Frizzled Related Protein

**SPSS** : Statistical Package for Social Sciences

**SWOG** : Southwest Oncology Group

**t** : translocation

**TDM** :Tomodensitométrie

**TGF- $\beta$ 1** : Transforming growth factor  $\beta$

**Th-17** : T helper 17 cells

**TNF** : tumor necrosis factor

**TNFSF13B** : Tumor Necrosis Factor (Ligand) Superfamily, Member 13b

**TNFSF14** : Tumor Necrosis Factor (Ligand) Superfamily, Member 14

**TNF $\alpha$**  : Tumor Necrosis Factor  $\alpha$

**TP53** : tumor protein p53

**TPO** :thrombopoiétine

**TRAF-3** : TNF Receptor Associated Factor 3

**VCAM-1** : vascular cell-adhesion molecule-1

**VEGF** : vascular endothelial growth factor

**VLA-4** :VeryLate Antigen-4

**VS** : Vitesse de Sédimentation

**Wnt** : Famille de glycoprotéines impliquées dans la signalisation cellulaire

$\lambda$  :lampda

**$\beta$ 2m** :  $\beta$ 2 –microglobuline

# *Liste des illustrations*

**Liste des figures**

<b>Figure 1:</b>	Représentation schématique de l'anatomie de la moelle osseuse.	4
<b>Figure 2:</b>	Représentation schématique des principales étapes ciblent des facteurs extrinsèques de l'hématopoïèse	5
<b>Figure 3:</b>	plasmocytes de la moelle osseuse humaine normale après coloration au MGG	6
<b>Figure 4:</b>	la structure des immunoglobulines	9
<b>Figure 5:</b>	la morphologie des plasmocytes myéломатосes	9
<b>Figure 6:</b>	représentation des relations entre la cellule myéломатосes et le micro-environnement médullaire.	18
<b>Figure 7:</b>	Mécanismes de l'ostéolyse du myéломатосe.	20
<b>Figure 8:</b>	Répartition du MM selon l'âge	29
<b>Figure 9:</b>	Répartition du MM selon le sexe.	30
<b>Figure 10:</b>	Le diagramme représente la répartition des patients selon la tranche d'âge et le sexe.	31
<b>Figure 11:</b>	Nombre annuel de diagnostics de MM de juin 2010 à février 2017	32
<b>Figure 12:</b>	la fréquence du MM selon la wilaya du résidence	33
<b>Figure 13:</b>	Diagramme représente la répartition des patients selon les antécédents personnel et familiale.	34
<b>Figure 14:</b>	La répartition des patients selon les habitudes toxique	35
<b>Figure 15:</b>	répartition du MM selon la manifestation clinique.	36
<b>Figure 16:</b>	Répartition des patients selon l'état général.	37
<b>Figure 17:</b>	répartition des patients selon la fonction de VS en 1ère heure	38
<b>Figure 18:</b>	Frottis sanguin coloré par le MGG montre des globules rouge en rouleaux	40
<b>Figure 19:</b>	plasmocyte à noyau binucléé	41
<b>Figure 20:</b>	Plasmocyte à cytoplasme en flamme et des cellules de Mott qui marqué par un cercle rouge	41
<b>Figure 21:</b>	Répartition des patients selon le pic monoclonale.	42
<b>Figure 22:</b>	répartition des patients selon les résultats d'immunofixation des protéines sérique	43
<b>Figure 23:</b>	Répartition des cas selon le type de chaîne légère	43

<b>Figure 24:</b>	Répartition de type des chaînes lourde en fonction de type de migration	44
<b>Figure 25:</b>	Répartition des patients selon la fonction rénale.	45
<b>Figure 26:</b>	Répartition des patients selon le stade de MM	46
<b>Figure 27:</b>	La répartition des patients selon l'évolution après le traitement.	46

**Liste des tableaux**

<b>Tableau 1 :</b>	les caractéristiques phénotypiques des plasmocytes myéломatoses	10
<b>Tableau 2 :</b>	les anomalies génétiques dans le myérome multiple	14
<b>Tableau 3 :</b>	les complications les plus fréquentes dans le MM	20
<b>Tableau 4 :</b>	la classification du MM selon Durie et Selmon	22
<b>Tableau 5 :</b>	la classification du MM selon ISS	23
<b>Tableau 6 :</b>	répartition des patients selon les tranches d'âge	29
<b>Tableau 7 :</b>	répartition des patients selon le sexe	30
<b>Tableau 8 :</b>	la distribution en fonction du sexe et des tranches d'âge	31
<b>Tableau 9 :</b>	répartition des patients selon l'année de diagnostic	32
<b>Tableau 10 :</b>	Répartition des patients selon la wilaya de résidence	33
<b>Tableau 11 :</b>	répartition des patients selon l'antécédent personnel et familiale	34
<b>Tableau 12 :</b>	Répartition des patients selon les habitudes toxique.	35
<b>Tableau 13 :</b>	Répartition des patients selon l'examen clinique initial.	35
<b>Tableau 14 :</b>	répartition des patients selon l'examen radiologique.	36
<b>Tableau 15 :</b>	répartition des patients selon l'état général.	37
<b>Tableau 16 :</b>	répartition des patients selon les complications du MM	37
<b>Tableau 17 :</b>	Répartition des patients en fonction de VS.	38
<b>Tableau 18 :</b>	Répartition des patients selon le taux d'hémoglobine	38
<b>Tableau 19 :</b>	Répartition des patients selon le nombre des globules blancs (GB).	39
<b>Tableau 20 :</b>	Répartition des patients selon le taux des plaquettes	39
<b>Tableau 21 :</b>	répartition des patients selon le taux d'infiltration médullaire des plasmocytes.	40
<b>Tableau 22 :</b>	Répartition des patients selon le type de pic monoclonal.	42
<b>Tableau 23 :</b>	Répartition des patients selon les résultats d'immunofixation des protéines sérique	42
<b>Tableau 24 :</b>	Répartition des cas selon le type de chaîne légère	43
<b>Tableau 25 :</b>	Répartition des types de la chaîne lourde en fonction de la zone de migration.	44
<b>Tableau 26 :</b>	Répartition des patients selon la fonction rénale.	44
<b>Tableau 27 :</b>	Répartition des patients selon le stade du MM	45
<b>Tableau 28 :</b>	Répartition des patients selon l'évolution après le traitement	45



## **Table de matière**

<b>Introduction.....</b>	<b>1</b>
--------------------------	----------

### *Partie bibliographique*

#### **Chapitre I : Généralité**

1- Historique de Myélome Multiple (MM).....	3
2- Anatomie de la moelle osseuse.....	3
3- Hématopoïèse.....	4

#### **Chapitre II : Rappel sur les plasmocytes**

1- Plasmocyte normale.....	6
1-1- Morphologie du plasmocyte.....	6
1-2- Origine et leur maturation.....	6
1-3- Localisation et leur rôle.....	7
1-4- Structure des anticorps.....	7
2- La morphologie d'un plasmocyte tumorale.....	9
3- Immunophenotypage d'un plasmocyte tumorale.....	10

#### **Chapitre III : Myélome multiple**

1- Définition.....	12
2- Epidémiologie.....	12
2-1- facteur de risque.....	12
2-2- facteur de ethnique.....	13
2-3- répartition de la maladie selon l'âge et le sexe.....	13
3- Physiopathologie.....	13
3-1- origine de Myélome Multiple (MM).....	13
3-2- cytogénétique et altération moléculaire.....	13
3-3- interaction avec le microenvironnement médullaire.....	15
3-3-1- molécule d'adhésion.....	15
3-3-2- cytokine et chémokine.....	16

3-3-3- angéogenèse.....	17
3-4- Mécanismes de l'ostéopathie associée au myélome multiple.....	18
3-4-1- augmentation de la résorption osseuse.....	18
3-4-2- diminution de l'activité ostéoblastique.....	19
4- Conséquence clinique de l'expansion clonale myéломatose.....	20
5- Critères diagnostiques.....	21
6- Classification.....	22

***Partie pratique***

**I- Patients et méthode**

1- Patients.....	24
2- Méthode.....	24
2-1- critère d'inclusion.....	24
2-2- critère d'exclusion.....	24
2-3- recueil des données.....	24
2-4- analyse des données.....	25
2-5- étude des variables.....	25
3- Révélation du Myélome multiple (MM).....	25
3-1-examen de certitude.....	25
3-1-1-Myélogramme.....	25
3-1-2- électrophorèses des protéines sériques (EPPS).....	27

**II- Résultats**

1- Aspects épidémiologies.....	29
1-1- Age.....	29
1-2- Sexe.....	30
1-3- Répartition des patients en fonction de sexe par tranche d'âge.....	30
1-4- L'année de diagnostic.....	31
1-5- La résidence.....	32

1-6-	Les antécédents.....	33
1-7-	Habitude toxique.....	34
2-	Paramètre clinique.....	35
2-1-	Les circonstances de découverte.....	35
2-2-	Manifestation radiologique.....	36
2-3-	L'état général.....	36
2-4-	Les complications.....	37
3-	Diagnostique hématologique.....	37
3-1-	Vitesse de sédimentation.....	37
3-2-	Hémogramme.....	38
3-2-1-	La numération formule sanguine (FNS).....	38
3-2-2-	frottis sanguine.....	39
3-3-	Myélogramme.....	39
4-	Donnée biochimique.....	41
4-1-	Electrophorèse des protéines sérique (EPPS).....	41
4-2-	Immunofixation des protéines sérique.....	41
4-3-	Répartition isotypique selon la zone de migration.....	43
4-4-	Fonction rénale.....	44
5-	Classification pronostique.....	45
6-	Evolution.....	45
<b>III- Discussion.....</b>		<b>47</b>
<b>Conclusion.....</b>		<b>53</b>
<b>Référence bibliographique</b>		
<b>Annexe</b>		

# *Introduction*

## **Introduction :**

Malgré les progrès récents dans le diagnostic précoce et la prise en charge des pathologies cancéreuses, le cancer reste la principale cause de mortalité en Algérie après les maladies cardiovasculaires et l'hypertension artérielle. En outre, une augmentation de taux des hémopathies malignes qui représente actuellement 10% de la pathologie cancéreuse. Par contre, des maladies transmissibles et les problèmes de santé maternelle et infantile ont sensiblement diminué grâce à l'amélioration des conditions de vie, de la couverture sanitaire et la mise en œuvre de programmes nationaux de santé publique. Ce qui a eu pour conséquence une baisse notable de la mortalité générale. Ceci s'est accompagné d'une augmentation progressive de l'espérance de vie et d'une transition démographique plus tardive qui s'est manifestée par une modification de l'aspect de la pyramide des âges dans laquelle la proportion de la population la plus jeune (moins de 20 ans) connaît une diminution progressive alors que celle de la population adulte est en nette augmentation, ce qui a pour corollaire un vieillissement progressif de la population et une augmentation du poids des maladies chroniques (**Bureau régional de l'OMS pour l'Afrique, 2016 ; Hamladjet et al, 2014**).

Aujourd'hui on s'intéresse au cancer de myélome multiple, il représente 10% des hémopathies malignes et 1% de l'ensemble des cancers. Il ne constitue pas un problème de santé publique au regard de sa faible incidence, de son pronostic favorable et de sa faible mortalité.

Mais il est capable de conjuguer les efforts entre fondamentalistes et cliniciens pour proposer de nouvelles solutions thérapeutiques plus ciblées et adaptées qui permettront de diminuer la mortalité. Ce cancer est communément conçu comme une maladie d'origine génétique résultant d'altération d'oncogènes, de gènes suppresseurs de tumeurs ou de gènes garantissant la stabilité du génome. Cependant, le cancer est également une pathologie dans laquelle le microenvironnement tumoral, le stroma, et le système immunitaire jouent un rôle majeur. En effet, afin de se développer complètement et de proliférer, une cellule tumorale doit franchir différentes barrières.

Ces tumeurs sont actuellement traitées par une association des stratégies comprenant le plus fréquemment la chimiothérapie, la radiothérapie et plus rarement la transplantation des cellules souches hématopoïétiques (CSH) et un suivi biologique. La combinaison de ces traitements permet dans certains cas d'obtenir une éradication clinique des tumeurs, mais

l'existence de micro métastase de cellule maligne dans le sang conduit fréquemment à la rechute tumorale locale ou à distance et à l'échec thérapeutique.

Notre investigation avait plusieurs objectifs :

- Réaliser une synthèse bibliographique sur le cancer de MM.
- Effectuer une enquête rétrospective, au niveau de service d'hématologie, chez les patients atteints de MM dans différentes régions de l'Algérie, dans le but de prospecter l'implication de cette pathologie.
- Quelques techniques cytologiques ont été étudiées.

*Partie*  
*Bibliographique*



***Chapitre I : Généralité***

## 1- Historique

Le myélome multiples probablement été présent pendant des milliers d'années mais la première description clinique est réalisée par Dr. Samuel Solly en 1844 chez une femme de 39ans, « Sarah Newbury » qui souffrir de la fatigue et la douleur osseuse. Le premier patient de 45 ans, « Thomas Alexander Mac Bean », fut diagnostiqué en 1845 par le Dr. William Macintyre, un médecin londonien. qui remarque une anomalie de taux des protéines des urines, fut étudiée par le Dr. Henry Bence Jones, qui publia ses résultats en 1848 (**Robert et al., 2008**).

Le terme de myélome multiples fut utilisé pour la premier fois en 1873, par un médecin russe le docteur J.Von Rustizky et en 1889 le professeur Otto Kahler, est le premier qui à associer la protéinurie de Bence Jones et le myélome multiple. Et en 1895, a publié la meilleure description des plasmocytes et augmente la reconnaissance du myelome multiple par l'introduction de l'aspiration de la moelle osseuse qui réaliser en 1929 par Arinkin (**Robert et al., 2008 ; Oudart et al., 2012**).

En 1956, deux médecins, Korngold et Lipari, isolèrent deux protéines au sein des protéines de Bance Jones et les relièrent aux gammaglobulines sériques en utilisant des techniques d'immunodiffusion. En hommage à cette découverte, les deux protéines identifiées portent les initiales de ces deux chercheurs « la chaîne légère Kappa et Lambda » et pour faciliter le diagnostic du MM et le suivi des patients en routine, adapter et améliorée des techniques telles que l'électrophorèse (1939), l'immunoélectrophorèse (1953) et l'immunofixation (1964) (**Oudart et al., 2012**).

## 2- Anatomie de la moelle osseuse

La moelle osseuse est un organe dispersé sur le plan anatomique (**Drouet et Lagrange, 2010**). D'origine mésenchymateuse qui se développe dans les ébauches osseuses. Ces conditions de développement expliquent les étroites intrications des mélongènes et de l'ostéogenèse (**Coujard et al., 1980**), fonctionne dans un espace contraint, non extensible et très richement vasculaire, l'examen microscopique d'une biopsie ostéomédullaire met en évidence les travées osseuses, des espaces adipeux et des amas de cellule hématopoïétique entourant des sinus vasculaires (**Norbert et Prjean-Yves, 2015**). (**Fig 1**)

La moelle osseuse commence à se développer chez le fœtus vers le 3<sup>e</sup> mois. Elle est d'abord entièrement rouge jusqu'à la naissance ou l'infiltration adipeuse se manifestera

progressivement et à l'âge adulte, la moelle osseuse se subdivisera en deux principaux types, en moelle rouge qui se localisera essentiellement dans les lacunes des os spongieux : crâne, vertèbres, sternum, côtes épiphyses de l'humérus et du fémur, et en moelle jaune qui occupe les autres compartiments, et se caractérise aussi par la capacité de reprendre une activité hématopoïétique en cas de régénération sanguine. La moelle osseuse forme un ensemble important environ 4,6% du poids du corps et pèse chez l'adulte aux alentours de 2,6kg (Coujard et al., 1980).

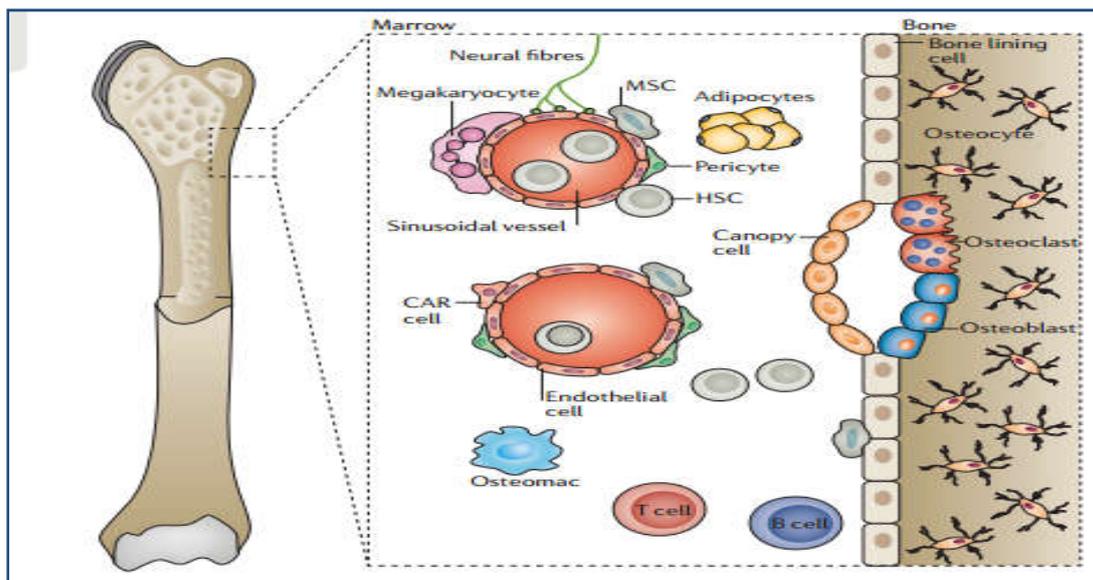


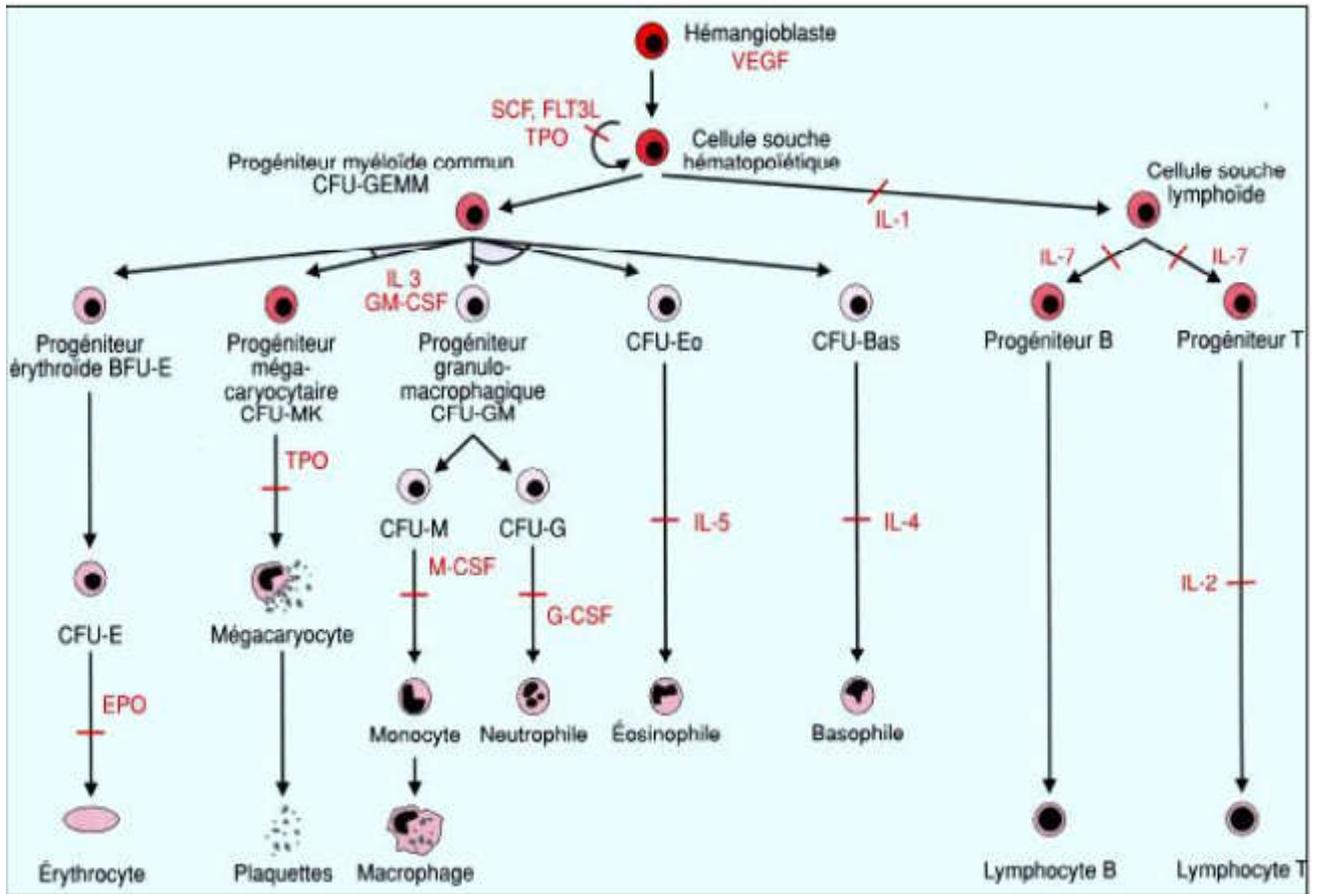
Figure 1 : Représentation schématique de l'anatomie de la moelle osseuse. (Reagan et Clifford, 2016).

### 3- Hématopoïèse

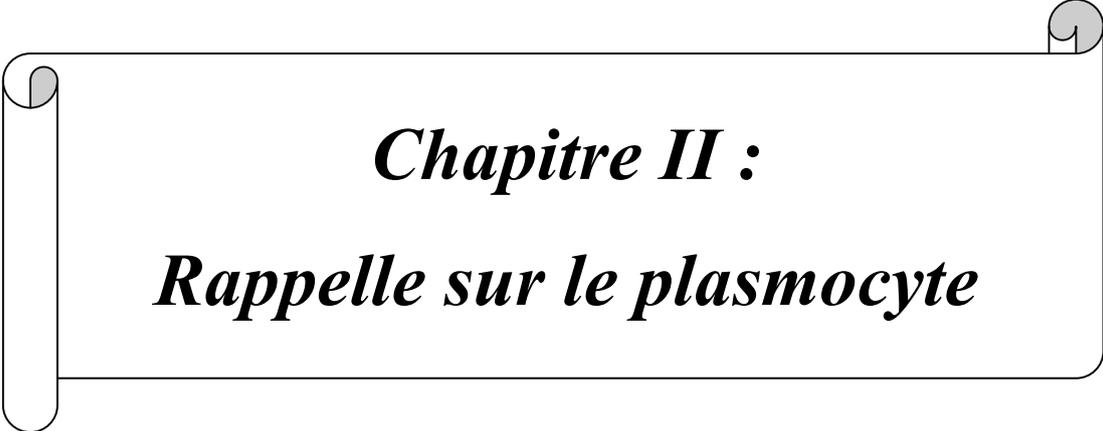
L'hématopoïèse se définit comme l'ensemble des mécanismes qui assurent le renouvellement continu et régulé des différentes cellules sanguines, à partir de CSH qui se caractérise par deux fonctions l'auto renouvellement et la production de cellule différenciées, sous l'action de multiple facteur régulatrice, positifs et négatifs (Drouet et al., 2010 ; Norbert et Prjean-Yves, 2015), ces phénomène débutant au cours de la troisième semaine durant l'embryogenèse (Sebahoun et al., 2004). L'hématopoïèse comprend donc trois compartiments cellulaires, les progénitures hématopoïétiques, les cellules matures circulantes et les Cellules souches multipotentes.

L'équilibre du système hématopoïétique impose que le nombre de cellule produite dans chaque lignée soit précisément contrôlé en fonction des besoins de l'organisme. Cette régulation très complexe fait intervenir principalement des facteurs de différenciation

terminale qui sont indispensables à la fabrication des cellules matures de chaque lignée telle que l'érythropoïétine (EPO), La thrombopoïétine (TPO), Le Granulocyte-Macrophage-Colony Stimulating Factor (GM-CSF), Le Granulocyte-Colony Stimulating Factor (G-CSF), Le Macrophage-Colony Stimulating Factor (M-CSF), L'interleukine 5 (IL-5), Le Stem Cell Factor ou kit ligand (SCF ou KL) et d'autres facteurs actifs en amont comme la chimiokine Stromal cell-Derived Factor-1 (SDF1 ou CXCL12) (Norbert et Prjean-Yves, 2015). (Fig 2).



**Figure 2** : Représentation schématisée des principales étapes ciblées des facteurs extrinsèques de l'hématopoïèse (Lacombe, 2006).



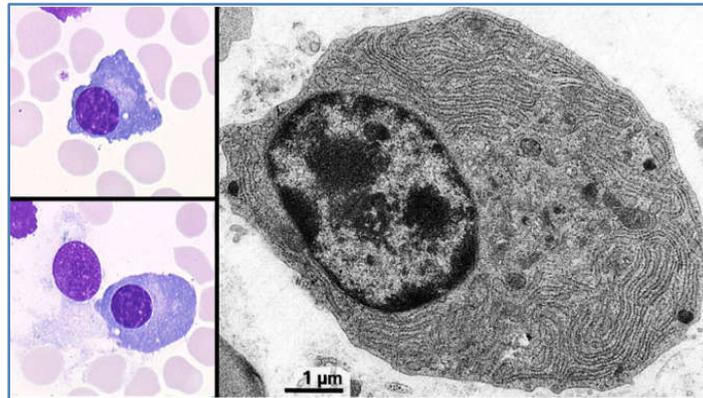
***Chapitre II :***  
***Rappelle sur le plasmocyte***

## 1- Plasmocyte normale :

### 1-1 Morphologie du plasmocyte :

Des études montre que, après la coloration de MGG d'un frottis médullaire, les plasmocytes sont également des cellules sphérique de grande taille, varie de 15 à 30  $\mu\text{m}$  de diamètre, possède un noyau petit excentrique et ovoïde, la chromatine est fortement agitée à une masses denses qui montrent le typique « rayé roue » ou « horloge ». Le cytoplasme est abondant très basophile.

La microscopie électronique révèle la présence d'un grand nombre de lamelles de réticulum endoplasmique et de mitochondries, qui correspond à la capacité de plasmocyte à synthétiser de grandes quantités de protéines (Le Guill et Harousseau, 2007 ; Ribourtout et Zandecki, 2015).(Fig 3)



**Figure 3:**plasmocytes de la moelle osseuse humaine normale après coloration au MGG (à gauche x400, à droit microscopie électronique, contraste au citrate de plomb et acétate d'uranyle)(Ribourtout et Zandecki, 2015)

### 1-2 Origine et leur maturation du plasmocyte

Les plasmocytes représentent le point final de la différenciation des lymphocytes B, et sont les effets définitifs de l'immunité humorale (Tarte et al., 2003). Les cellules B naïfs sont générés dans la moelle osseuse, migrent dans le sang périphérique, et les organes lymphoïde secondaires (OLS), et la survie de ces cellules matures dépend la reconnaissance d'un antigène (Plonquet, 2013).

Après l'activation, les lymphocytes B se différencient tout d'abord en plasmoblastes, qui représentent une étape intermédiaire de différenciation en plasmocyte incapables de se diviser **(Janeway A et al., 2003)**.

Cette transformation fait sous le contrôle de la protéine régulatrice BLIMP-1 (B-Lymphocytes- Induced Maturation Protéine-1). Il s'agit d'un répresseur de transcription dans les cellules B qui éteint les gènes requis pour la prolifération, donc augmente la synthèse et la sécrétion des immunoglobulines par les plasmocytes, et implique aussi la régulation à la baisse du CXCR5/CXCL13, et la régulation à la hausse de CXCR4, et des intégrines  $\alpha 1$ ,  $\beta 1$  **(Medina et al., 2002 ; Janeway et al., 2009)**.

Des études montrent que, les cellules plasmocytaires des organes lymphoïdes périphériques expriment des molécules qui leur confèrent une propension à l'apoptose est principalement CD95, alors que les plasmocytes médullaires présentent un phénotype non apoptotique le Bcl-2 **(Medina et al., 2002)**.

### 1-3 Localisation :

Les plasmocytes sont peu nombreux dans le sang ou ils ne représentent que moins de 0,1% des lymphocytes circulants. Normalement, leur localisation est restreinte aux organes et tissus lymphoïde secondaires **(David et al., 2007)**, mais ils sont aussi abondants dans la moelle osseuse, ou une sous population de ces cellules survivront très longtemps. Ces plasmocytes fournissent pendant longtemps une source d'anticorps de haute affinité **(Janeway et al., 2003)**.

### 1-4 **Rappelle sur la structure des immunoglobulines**

Les immunoglobulines (Ig), ou anticorps (Ac) sont les effecteurs solubles de l'immunité humorale spécifiques d'antigène qui a stimulé leur production Les Ig existent sous deux formes principales : soluble dans les liquides biologique et membranaire à la surface des lymphocytes B. Elles sont toutes fabriquées sur le même modèle, constitué par quatre chaînes, ces chaînes caractérisées par **(Beauvillain et al., 2008 ; Gensous et al., 2016 ) (Fig 4)**:

- Deux chaînes lourdes :

possèdent un poids moléculaire entre 50 à 70 KDa, il existe cinq types de ces chaînes :  $\mu$  (mu),  $\gamma$  (gamma),  $\alpha$  (alpha),  $\delta$  (delta),  $\epsilon$  (epsilon) qui définissent cinq classes d'immunoglobulines, respectivement IgM, IgG, IgA, IgD, et IgE Certaines classes sont

divisées en sous classes comme pour IgA subdivise en IgA1, IgA2 et pour IgG subdivise en IgG1 à IgG4.

Ces chaînes constituée aussi de quatre domaines, correspond à trois domaines constants (CH) et un domaine variable (VH), sauf les  $\mu$  et  $\epsilon$  qui possèdent cinq. Les gènes de ces chaînes lourdes situées sur le chromosome 14 (**Schroeder et Cavacini, 2010 ; Gensous et al., 2016**).

- Deux chaînes légères :

Le poids moléculaire de 25 KDa, il existe deux types de chaîne :  $\kappa$  (kappa) représente 60% et les chaînes  $\lambda$  (lambda) représente 40%, constituée de deux domaines, correspond à un domaine constant (CL) et un domaine variable (VL).

La production de chaîne légère, évaluée à environ 500 mg/jour et excédentaire d'environ 40% à celle des chaînes lourdes, les gènes de ces chaînes situés sur le chromosome 2 pour la chaîne K et le chromosome 22 pour la chaîne  $\lambda$  (**Schroeder et Cavacini, 2010 ; Gensous et al, 2016**).

- La partie Fab et Fc :

Les premières études sur la structure de l'immunoglobuline ont été facilitées par l'utilisation d'enzymes « papaïne » qui digère l'immunoglobuline en deux fragments Fab (fragment antigenbinding), et un seul Fc (fragment cristallisable) (**Jeddi et al., 2011**).

Le fragment Fab porte le site de reconnaissance de l'Ag, constituée de l'association des domaines variables des chaînes lourde et légères et du domaine CH1, et le fragment Fc confère les fonctions effectrices à l'Ac lié à l'Ag spécifique. Le fragment Fc peut être impliqué dans l'activation d'autre molécule du système immunitaire comme l'activation du complément (**Gensous et al., 2016**).

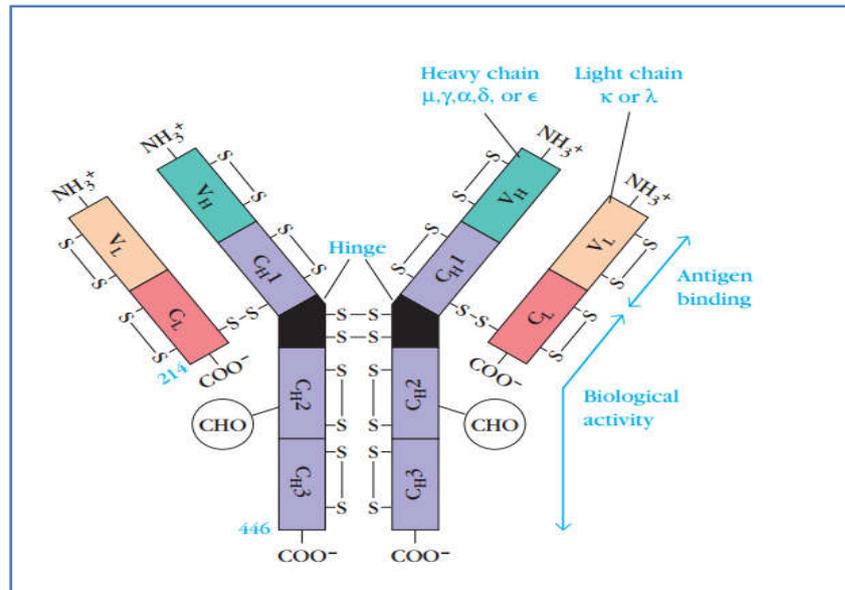


Figure 4: la structure des immunoglobulines. (Kindt et al., 2008)

## 2- La morphologie d'un plasmocyte tumoral :

Morphologiquement, les plasmocytes tumorale différent que des plasmocytes normale, lorsque possède un taille très volumineux contient souvent deux noyaux ou un noyau y compris le motif de chromatine diffuse et le contour de la membrane nucléaire irrégulier, le nucléole important, les cytoplasmes inclusions ou à des changements particuliers liés à une membrane externe a été signalée dans le myélome multiple, donc tous les critères comme correspondant à une immaturité plasmocytes (Ribourtout et Zandecki, 2015). (Fig 5)

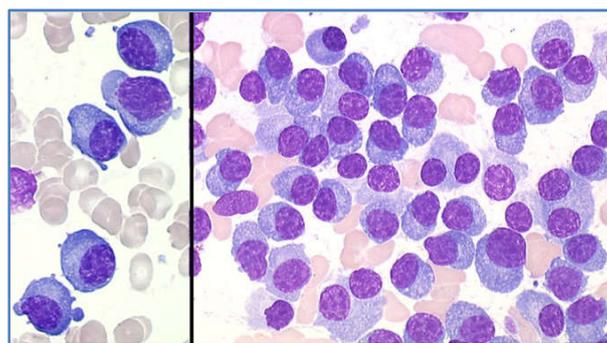


Figure 5 : la morphologie des plasmocytes myélomatoses (les cellules plasmatique présentant une maturité réseau de chromatine à droite x250, et les detail des cellules plasmatique chez un autre patient à gauche x400) (Ribourtout et Zandecki, 2015)

### 3- Immunophénotypage d'un plasmocyte tumorale :

Pendant la transformation maligne des plasmocytes, l'expression de molécule de surface peut être modifiée. Il existe plusieurs caractéristiques phénotypiques des cellules myéломatoses est les plus connu sont décrit dans le tableau ci-dessous :

**Tableau 1:** les caractéristiques phénotypique des plasmocytes myéломatoses (**Manzanera et al., 2005**).

Molécule de surface	rôle
CD20	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Exprimé à partir d'étape intermédiaire de la maturation des lymphocytes B dans la moelle osseuse, régulé négativement dans les plasmocytes normaux.</li> <li>• L'expression partielle ou totale du CD20 est observé chez ~ 20% des patients de MM et 50% des cas de leucémie à plasmocyte.</li> </ul>
CD38	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Une glycoprotéine transmembranaire avec une activité enzymatique. Exprimé à la surface des LB et en quantité exceptionnellement élevé sur les plasmocytes.</li> <li>• Dans le cas du MM le CD38 est réduit, C'est un Des marqueurs les plus utiles pour l'identification spécifique des plasmocytes.</li> </ul>
CD45	<ul style="list-style-type: none"> <li>• La protéine tyrosine phosphatase requise pour l'activation des lymphocytes et le développement, Son expression diminue lors de la différenciation plasmocytes.</li> <li>• L'expression de CD45 plus brillante a été corrélée avec une capacité proliférative plus élevée et un degré élevé d'immaturité des plasmocytes.</li> </ul>
CD52	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Caractérisé comme un antigène de différenciation des leucocytes humains. Il est présent à la surface des plasmocytes malignes des patients atteints de MGUS et de MM.</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"><li>• C'est une cible potentielle pour des immunothérapies spécifiques</li></ul>
CD138	<ul style="list-style-type: none"><li>• CD138 est un protéoglycane de sulfate d'héparine qui favorise l'adhésion de la cellule dans le collagène, la fibronectine et la thrombospondine de type I. exprimé par les plasmocytes dans la moelle osseus.</li><li>• Cette molécule est rapidement perdue dans les cellules apoptotiques et se dépose de la surface des plasmocytes dans le sérum dans les phases avancées de la maladie.</li></ul>



***Chapitre III: Myélome Multiple***

## 1- Définition

Le myélome multiple, ou maladie de Kahler, est une hémopathie maligne caractérisée par une prolifération clonale de plasmocytes au niveau médullaire, sécrétant ou non une immunoglobuline monoclonale. Il représente 10% des cancers hématologiques et 1% de l'ensemble des cancers (Emile, 2015). L'incidence est augmentée avec l'âge et l'âge moyen au diagnostic est d'environ 70 ans. Le myélome n'existe pas chez l'enfant (Norbert et Prjean-Yves, 2015).

Le MM est précédé par une prolifération clonale correspondant à un état pré-myélomateux asymptomatique appelé la gammopathie monoclonale de signification indéterminée (GMSI). La principale manifestation du myélome résulte de l'accumulation de plasmocytes malins au niveau de la moelle osseuse, pouvant entraîner :

- La production et la sécrétion d'une protéine monoclonale dans le sang et/ou les urines.
- Des lésions osseuses environnant la cavité médullaire.
- Une insuffisance médullaire avec anémie et/ou leucopénie et thrombopénie.
- Une immunodépression avec inhibition de la production des immunoglobulines normales et sensibilité accrue aux infections (Manier et Leleu, 2011).

## 2- Epidémiologie

L'incidence annuelle du myélome multiple est de 4 à 7/100000 dans la plupart des pays occidentaux et inférieure à 1/100000 en Chine (Fouquet et al., 2015), et dans une étude algérienne l'incidence annuelle est 0,98/100000 habitants avec un âge médian au diagnostic de 60 ans selon la 10<sup>e</sup> congrée magrébienne en 2013 (Zouaoui .Z et al., 2015).

### 2-1- Facteur de risque

Les facteurs pathogéniques n'ont pas encore été définitivement identifiés. Mais le seul facteur clair est la prédisposition génétique, et d'autres causes environnementales comme l'exposition aux radiations ionisantes, les pesticides agricoles et de nombreuses études ont examiné les relations entre myélome multiple et certaines pathologies, vaccinations ou traitement (Manier et Leleu, 2011).

### 2-2- Facteur ethnique :

Le MM touche plus fréquemment les sujets noirs. Les études démontrent que les personnes les plus exposées sont les noirs Américains ou les Afro-Américains et les sujets des îles du Pacifique (**Emile, 2015**), par contre chez les caucasiens le pic est moins incidence (**Fouquet et al., 2015**).

### 2-3- Répartition de la maladie en fonction de l'âge et du sexe :

Le myélome multiple est connu généralement chez les sujets âgés. Elle prédomine surtout chez les personnes de plus de 65 ans, augmente avec le vieillissement de la population, une étude démontre que les hommes sont souvent atteints que les femmes, même si elle reste exceptionnelle chez les adolescents et de jeunes adultes (**Manier et al., 2011**).

## 3- Physiopathologie du Myélome Multiple (MM) :

### 3-1-Origine de Myélome Multiple (MM) :

Le myélome multiple provient d'une altération au niveau de la moelle osseuse. Plus précisément une croissance excessive de celle plasmocytaire, on retrouve aussi chez les personnes atteintes de cette maladie une infiltration plasmocytaire au niveau médullaire, qui est révélée à l'aide d'un microscope lors de l'étude d'une biopsie de la moelle osseuse. Les cellules plasmocytaires malignes sont monoclonales et sont retrouvées par masses que l'on appelle plasmocytome, qui peuvent apparaître autant à l'intérieur de l'os qu'à l'extérieur (**International Myeloma Foundation, 2000**).

L'évolution de la maladie est marquée par des modifications phénotypiques, cytogénétiques et moléculaires des cellules myéломateuses (**Chaïbiet et al., 2000**), et aussi ces cellules produisent des cytokines activateurs des ostéoclastes (FAO) (**International Myeloma Foundation, 2000**).

### 3-2- Cytogénétiques et altération moléculaire :

Actuellement, l'analyse cytogénétique c'est la meilleure méthode pour détecter la plupart des pathologies à proliférations malignes, généralement spectaculaire dans les hémopathies malignes, et particulièrement dans le MM parce qu'il est facilité la connaissance des réarrangements chromosomiques et génétiques impliqués dans le développement de cette maladie donc révélés à toutes les anomalies soit dans le nombre des chromosomes soit dans la structure, et donne la

compréhension des mécanismes physiopathologique de MM (**Bastard, 2003**) (**Tableau 2**).cette analyse est réalisé par technique de FISH (hybridation in situ en fluorescence).

La FISH est la technique la plus facile à mettre en œuvre dans les laboratoires de diagnostic, elle nécessite un microscope en fluorescence avec analyseur d'image et une plaque d'hybridation (**Sebaa et Eclache-Saudreau, 2011**).

**Tableau 2** : les anomalies génétique dans le myélome multiple. (**Decaux et al., 2007**).

L'instabilité génétique	Résulta de FISH	Effets de l'anomalie
Anomalie structurale Ou Réarrangement IgH	t (11, 14)	Dérégule le gène CCND1 conduisant à une hyperexpression de la cycline D
	t (4, 14)	Entraine la dérégulation de deux gènes 1-le gène FGFR3 conduisant à sa surexpression. 2-le gène MMSET conduit a la formation d'un gène chimérique sur le dérivé du chromosome 4
	t (14,16)	Dérégule l'oncogène MAF en déplaçant sur le der (14), et conduisant à une hyperexpression des gènes CCND3 codant pour la cycline D3 et MAFB respectevement.
Anomalie dans le nombre	Hyperdiploïdie	*Touche particulièrement les chromosomes impairs (3, 5, 7, 9, 11, 15, 19, et 21) *implique dans autre hémopathie B, la leucémie aigue lymphoblastique. *dans le MM represent très probablement une voie oncogénique distincte de celle liée aux t (14q32).
	Del (13)	*présente au niveau du bras long du chromosome 13 *initialement décrites comme des pertes centrées sur la région 13q14 *survient lors des premiers stades de l'oncogenèse plasmocytaire. *BcL9 representent de bons candidats potentiels comme cible de ces anomalie.

	Gain 1q	<p>*présente au niveau du bras long du chromosome 1</p> <p>*entraîne l'hyperexpression d'un gène dénommé CKS1B.</p> <p>*cette anomalie ne paraît pas primitive puisque non retrouvée dans les GMSI.</p>
	del(17)	<p>*présente au niveau du bras court du chromosome 17.</p> <p>*cible le gène TP53, qui est situé en 17p13.</p> <p>*cette anomalie ne paraît pas primitive puisque non retrouvée dans les GMSI.</p>

### 3-3- Interaction avec le microenvironnement médullaire

La relation étroite entre les cellules myéломateuses et le microenvironnement médullaire sont déterminantes dans la prolifération des plasmocytes tumoraux dans la niche médullaire. L'adhésion de ces cellules avec le stroma médullaire fait par un processus appelé « homing » qui signifie que le passage du sang vers la moelle osseuse, donc les plasmocytes tumoraux dans le myélome multiple ne sont pas « figés » dans les niches de la moelle osseuse et sont des cellules qui circulent dans le sang périphérique et réentrent au niveau de nouveaux compartiments médullaires, cette interaction est faite par des mécanismes indirects avec l'activation de voies de signalisation proliférative et anti-apoptotique (**Lapidot et al., 2005 ; Wemeau et al., 2009**).

#### 3-3-1- Molécules d'adhésion

Les molécules d'adhésion opèrent et renforcent le contact entre les plasmocytes tumoraux et les cellules du stroma médullaire, cette fixation est possible grâce à des interactions entre des molécules présentes sur les cellules de la matrice médullaire extracellulaire comme la fibronectine, la laminine, le collagène, et des molécules de surface cellulaire plasmocytaire comme la selectine et l'intégrine, est la plus connue dans ce dernier le VCAM-1 et ICAM qui se fixent sur le récepteur VLA-4 (alpha4 beta1 intégrine) ou CD49/CD29 et LFA-1 (alpha L beta2 intégrine) ou CD11a/CD18 respectivement, cette adhérence conduit à la franchissement de l'endothélium par les cellules « homing » puis envahissent la membrane basale grâce à l'accouplement des cellules tumorales à la fibronectine (**Gothot et al., 2003 ; San Miguelet et al., 2006**).

### 3-3-2- Cytokine et chémokine

La domiciliation sélective des cellules tumorales dans le microenvironnement médullaire dans le myélome multiple dépend des cytokines et des chemokines dont les plus importantes sont :

**L'interleukine-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ):** produisent par les plasmocytes myélomateux. Les plasmocytes dans l'état normale ne secrète pas cette cytokine, donc l'apparition d'une production d'IL-1 $\beta$  par les cellules tumorale semble être un événement initial et essentiel de l'évolution d'une GMSI vers un myélome, et aussi stimule la production des enzymes de la lyse osseuse, et favorise la secretion d'IL-6 (**Chaïbiet et al., 2000**).

**L'interleukine-6 (IL-6) :** l'analyse des cellules tumorales des patients atteints de MM a confirmé que l'IL-6 est un facteur de croissance autocrine pour les cellules myéломatoses (**Chatenoud et Bach, 2008**), sécrété par les cellules du stroma médullaire et activée par l'adhésion des plasmocytes à celle-ci, et aussi joue un rôle crucial dans l'inhibition de l'apoptose des plasmocytes monoclonale, elle stimule la prolifération plasmocytaire (**Chaïbi et al., 2000**).

**Les TGF- $\beta$ 1 :** sont des cytokines possède un rôle dans l'état normale la transformation des fibroblastes (**Martin et al., 2000**), mais dans le cas de MM est synthétisé par les plasmocytes myélomateux et provoquent l'immunodéficience humorale par l'inhibition des cellules immunitaire normales (LB, LT, NK, et les macrophages). De plus, il stimule la production d'IL-6 par les cellules du stroma médullaire (**Chaïbi et al., 2000**).

**CXCR-4 :** est un membre de la famille des récepteurs de chemokines couplées à la protéine G. le seul ligand naturel connu de CXCR-4 est CXCL12/SDF-1, donc la liaison SDF-1 à CXCR4 active des voie de signalisation et entraînant finalement une altération de l'adhésion cellulaire, de la migration, cette récepteur est exprimé à la surface des cellules immunitaire et par les progénitures hématopoïétique, lors d'une surexpression provoque plusieurs pathologie et joue un rôle important dans la physiopathologie du MM (**Philipp-Abbrederis et al., 2015**).

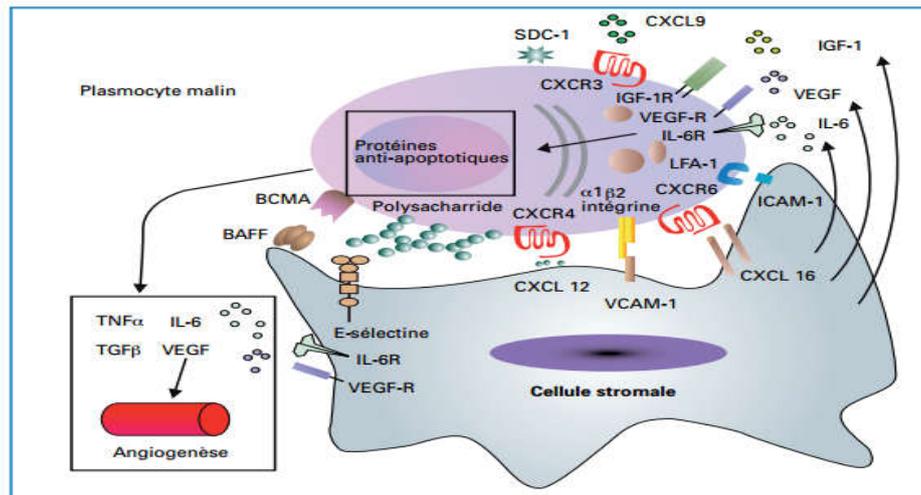
### 3-3-3- Angiogenese

L'angiogenese de la moelle osseuse joue un rôle important dans la pathogenèse et la progression de MM. Cette processus réalisé par la stimulation réciproques de la synthèse de plusieurs facteurs, qui contribuant à la croissance tumorale et à l'angiogenese, tels que le VEGF-A, le FGF-2, les métalloprotéinases (MMP2, MMP9), le TGF- $\beta$  ou le HGF, et OPN. Sont des médiateurs pro-angiogénique synthétisé par les cellules myéломatoses, donc le stroma médullaire est répondre par la sécrétion des facteurs angiogéniques, comme par exemple les cytokines IL-6, IGF-1, VEGF et CXCL12/SDF-1 (**Anderson Kenneth et Irene, 2007**).

Ainsi que les adipocytes, présents dans la moelle osseuse et dont le nombre augmente avec l'âge, occupant 90% de la cavité médullaire chez les personnes plus âgées (**Laharrague et al., 1999**), produisent également des cytokines pro-angiogénique (VEGF, FGF9) (**Anderson Kenneth et Irene, 2007**).

L'hypoxie est un autre paramètre qui favorisé la formation de l'angiogenese dans le MM, résulte en l'arrêt de la dégradation de HIF-1 $\alpha$  par l'oxygène, cette inhibition conduit à la formation d'un complexe protéique de HIF-1 $\alpha$  avec HIF-1 $\alpha$  qui agit comme un facteur de transcription activant les gènes impliqués dans la survie des cellules malignes (**Corvol, 2010**).

De plus, HIF-1 $\alpha$  peut également intervenir dans deux voies de signalisation essentielle. Premièrement la voie c-Myc, est un proto-oncogène associer au phénomène d'apoptose et à la perte de la différenciation cellulaire, et la voie du facteur nucléaire kappa B (NF- $\kappa$ B), qui activée constitutivement suite aux altération génétiques, et dans de nombreux cas de MM possèdent des mutation dans le gène de TRAF3 et c-IAP1/2 qui permettent la stabilisation de NIK (dans l'état normale est dégradée via les ligases c-IAP1/2, qui se lieront alors à TRAF2/3) qui devient capable à l'activation de la voie classique (IkB- $\beta$  phosphoryler IkB- $\alpha$ ) et la voie alternative du NF- $\kappa$ B, donc favorisant le développement tumoral (**Martin et al., 2000**).(Fig 6)



**Figure 6:**représentation des relations entre la cellule myélomatoses et le miro-environnement médullaire.(Le GouilletHarousseau, 2007)

### 3-4- Mécanismes de l'ostéopathie associée au myélome multiple

Les lésions osseuses lytiques sont une des principales caractéristiques du MM. Elle est liée à un excès d'activité des ostéoclastes, est donc l'hyper-résorption osseuse dans le micro-environnement médullaire qui associe à une inhibition de la formation osseuse ou l'ostéoblaste (Kahn et al., 2013). (Fig 7)

#### 3-4-1- Augmentation de la résorption osseuse

La résorption osseuse excessive recouvre en fait l'augmentation du recrutement des ostéoclastes, et leurs différenciation qui réaliser sous l'effet de diverses cytokines et chemokine produit par les cellules myélomatoses (Facon et al., 2009), ou par les cellules du stroma médullaire sous l'influence des cellules tumorales. Plusieurs facteurs ont été identifiés :

- IL-6 est le facteur le plus anciennement connu pour l'augmentation de la résorption osseuse (Roux, 2017).
- la cytokine (RANKL), appartient à la superfamille du TNF, exprimée à la surface des ostéoclastes et interagit avec son récepteur membranaire RANK qui est exprimé à la surface des ostéoblastes, les cellules tumorales. De plus, RANKL peut être libéré sous une forme soluble ou membranaire (Clézardin, 2017).

- membre de la famille de  $TNF\alpha$ , dont les plus importantes BAFF (TNFSF-13B) qui stimule la différenciation et l'activation des ostéoclastes indépendamment de RANKL, et LIGHT (TNFSF-14).
- Lymphocyte Th17 et IL-17 qui sont en nombre plus élevé dans le sang et la moelle osseuse de sujets atteints de MM.
- Les chimiokines les plus connu, l'axe CCL3/CCR1 qui possède un rôle crucial dans déséquilibre ostéoclaste/ostéoblaste du MM, et le MIP-1 $\alpha$  qui produit en excès par les cellules myéломatoses, et aussi IL-8 (CXCL8) est surexprimée par les cellules de la moelle osseuse de patient atteint de MM.
- Membre de la famille du TGF- $\beta$ , comme l'activine A est produit par les cellules stromales médullaires et les ostéoclastes et le facteur de croissance GDF15 est produit par les ostéocytes.
- Protéine P62 (séquestosome-1) est impliquée dans nombreuses voies de signalisation telle que la voie NF- $\kappa$ B qui activée par TNF- $\alpha$ , RANKL ou IL-1, favorisant la survie des plasmocytes tumoraux et la destruction osseuse (**Sophie Roux, 2016**).

#### 3-4-2- Diminution de l'activité ostéoblastique :

Les ostéoblastes est un médiateur centrale de la croissance du MM, les cellules myéломatoses bloque directement ou indirectement la formation osseuse et suppriment la génération d'ostéoblaste sous l'influence de divers inhibiteurs comme (**Reagan et al., 2015**) :

- Inhibiteurs de la voie Wnt, les plus puissant la surexpression de DKK1 par les plasmocytes tumoraux qui stimule la production d'OPG par les ostéoblastes, et aussi sFRP2 et 3, la sclérostine qui produit par le microenvironnement osseux en présence des cellules myéломatose.
- Facteur de transcription Runx2/Cbfa1, stimule ainsi l'expression d'OPG par les ostéoblastes
- Rôle de IL-3 et IL-7, inhibe indirectement la formation osseuse et inhibe l'activation de Runx2/Cbfa1. Ces deux facteurs ont été retrouvés dans la moelle osseuse de patients atteints de MM (**Roux, 2017**).

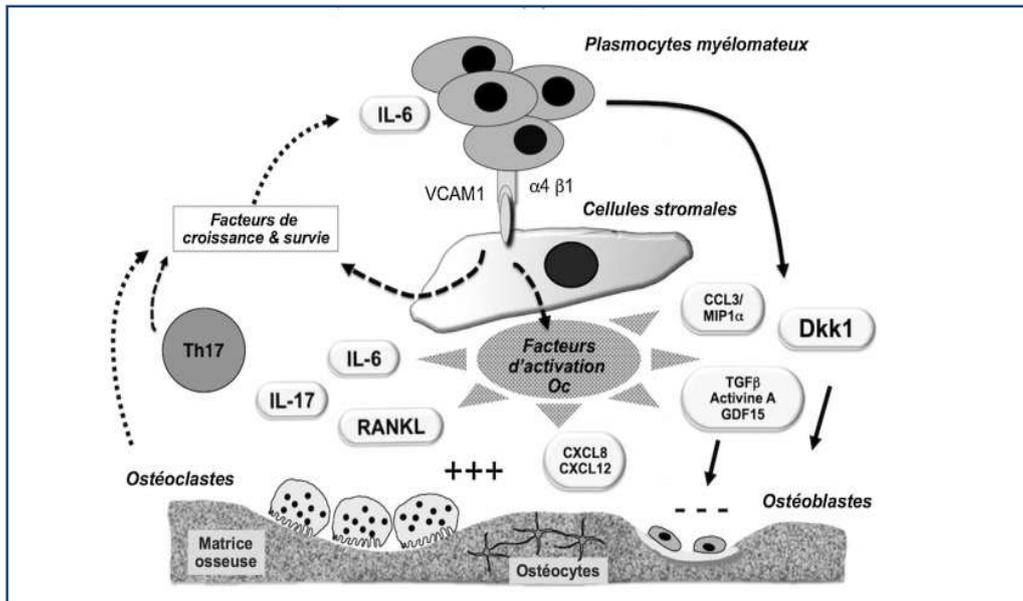


Figure 7 : Mécanismes de l’ostéolyse du myélome.(Roux, 2017).

#### 4- Conséquence clinique de l’expansion clonale myéломatose :

Le MM provoque plusieurs complications, les plus fréquents dans le tableau ci-dessous.

Tableau 3 : les complications les plus fréquentes dans le MM. (Chatenoud et Bach, 2008).

Complication du MM	description
L’insuffisance médullaire	*responsable d’une anémie arégénérative, souvent une leucopénie et une thrombopénie. *un déficit immunitaire touchant surtout les réponses humorales, responsable d’un syndrome infectieuse.
L’atteint rénale	*caractérisé par des cylindres « myéломateux » dans la lumière des tubes contournés distaux et de tubes collecteurs. *formé par l’interaction des chaînes légère monoclonale libre avec une protéine de Tamm-Horsffal. *éventuellement aggravée par la déshydratation, l’hypercalcémie.
Amylose-AL	*l’atteinte principalement glomérulaire ou protéinurie avec une insuffisance rénale chronique. *touche d’autres organes vitaux dans de nombreux cas.

L'atteinte osseuse	*est souvent révélatrice car elle est souvent douloureuse. *l'aspect radiologique le plus évocateur est celui sur les os plats ou les vertèbres.
--------------------	---

## 5 Critères diagnostiques

Le myélome multiple est une maladie qui touche tous l'organisme, peut être découvert dans un contexte hématologique, rhumatologique ou néphrologique, ce qui rend sa prise en charge multidisciplinaire.

Le diagnostic du MM repose sur un ensemble d'arguments clinico-biologiques est principalement :

### A- Selon l'IMWG (International Myeloma Working Group) :

- 1- Présence d'une immunoglobuline monoclonale dans le sérum ou dans les urines (en cas d'immunoglobuline non détectable, un rapport  $\kappa/\lambda$  anormale suffit)
- 2- Et présence d'une plasmocytose monoclonale dans la moelle osseuse > 10% et/ou présence d'un plasmocytome prouvé par biopsie.
- 3- Et au moins une des anomalies suivantes qui connu par les critères du CRAB, sont indépendante de la symptomatologie clinique, définissent les atteintes organique due a la maladie :
  - **(C)** hypercalcémie > 2,65 mmol/l (> 11,5 mg/dl).
  - **(R)** insuffisance rénale : créatininémie > 177  $\mu$ mol/l (2mg/dl).
  - **(A)** anémie : hémoglobine < 100g/l ou < 20g/l en dessous de la normale.
  - **(B)** atteinte osseuse (ostéolyse ou ostéopénie) **(Kyle et al., 2003)**.

### B- Selon SWOG (SouthWest Oncology Group)

Le diagnostic de MM requiert, chez un patient symptomatique avec maladie progressive, un critère majeur et un critère mineur ou 3 critères mineurs, dont a+b.

#### ➤ Critères majeurs (CMj):

- 1- Plasmocytome sur biopsie tissulaire.
- 2- Plasmocytose médullaire > 30%.
- 3- Composant monoclonal
  - Sérum : IgG > 35g/l, IgA > 20g/l.

- Urines : protéines de Bence-Jones (chaînes légères  $\kappa$  ou  $\lambda$  > 1g/24h).

➤ Critères mineurs (CMi):

1. Plasmocytose médullaire comprise entre 10 et 30%.
2. Pic monoclonale présent mais inférieur à tel que défini dans le Mj3.
3. Lésions osseuses lytiques du squelette.
4. Baisse des autres types d'immunoglobulines (**Chaubert et al., 2005**).

## 6 Classification pronostiques

### a- Selon la classification de Durie et Salmon

Permet d'apprécier la masse tumorale dans le MM en fonction du taux des composants monoclonaux et la cotation des lésions osseuses (**Bouatayet et al., 2013**).

**Tableau 4** : la classification du MM selon Durie et Selmon(**Cairol et Duchosal, 2013**).

stade	critère
Stade I	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Absence d'anémie significative (Hb <math>\geq</math>100 g/l)</li> <li>• Absence d'hypercalcémie (Ca<sup>++</sup> <math>\leq</math>3 mmol/l)</li> <li>• Radiographies normales ou ne montrant qu'un plasmocytome unique</li> <li>• M-protéine: IgA <math>\leq</math>30 g/l, IgG <math>\leq</math>50 g/l, Bence-Jones <math>\leq</math>4 g/24h</li> </ul>
Stade II	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Stade intermédiaire entre I et II</li> </ul>
Stade III	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Anémie <math>\leq</math>85 g/l</li> <li>• Hypercalcémie <math>\geq</math>3 mmol/l</li> <li>• Radiographies montrant de multiples lésions lytiques osseuses</li> <li>• M-protéine: IgA &gt;50 g/l, IgG &gt;70 g/l, Bence-Jones &gt;12 g/24h</li> </ul>
Sous-classification :	
A- Fonction rénale (créatininémie < 20mg/l)	
B- Fonction rénale (créatininémie >20mg/l)	

**b. Selon la classification de ISS (International Staging System) :**

ISS est un indice pronostique international basé sur la combinaison de deux paramètres biologiques, la  $\beta$ 2-microglobuline et l'albuminémie. Il en résulte une classification en trois stades (Greipp et al., 2005).

**Tableau 5:** la classification du MM selon ISS (Cairolì et Duchosal, 2013).

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

# *Parti Pratique*



***Patient et méthode***

## **1- Patients**

Notre étude est descriptive, rétrospective effectuée sur des dossiers des malades hospitalisés de 2010 à 2017 recensés dans le service d'hématologie clinique de l'Hôpital Militaire Régional Universitaire Constantine (HMRUC). Le dépouillement des dossiers s'est étendu sur 3 mois de février 2017 à mai 2017.

## **2- Méthode**

### **2-1- Critères d'inclusion**

Ont été inclus, les dossiers des patients d'âge adulte et de plus, atteints d'une maladie de Kahler et de gamopathie monoclonale de signification indéterminé (GMSI), diagnostiquée et suivis dans le services d'hématologie de HMRUC. Tout les dossiers des patients qui présentaient 2 au moins des critères suivants :

- Lésions osseuses lytiques.
- Plasmocytose médullaire significative.
- Présence d'une immunoglobuline monoclonale sérique et/ou urinaire.
- Présence d'élément non spécifique pouvant renforcer le diagnostique : hyperprotidémie, hypercalcémie, anémie.

### **2-2- Critères d'exclusion**

Les patients atteint par des autres type des hémopathies malignes, et qui suspects de MM mais présentant un dossier médical incomplet et/ou diagnostiquées et suivis dans d'autre services de l'HMRUC.

Ces différents critères d'inclusion et d'exclusion ont permis de sélectionner 53 patients de la maladie de Kahler est suivis dans le service d'hématologie.

### **2-3- Recueil des données**

Le recueil des données a été effectué par analyse des registres de l'archive de service d'hématologie de HMRUC. Pour chaque patient plusieurs paramètres ont été recueillis : âge, sexe, présence ou non des antécédents, les bilant hématologiques... : la fiche d'exploitation (Annexe 1).

## **2-4- Analyse des données**

Les données ont été saisies et analysées à l'aide du logiciel Excel 2007 et SPSS statistics 20, et pour les textes sur le logiciel Word xp.

Les résultats ont été exprimés par la moyenne  $\pm$  écart-type pour les variables quantitatives, et les variables qualitatives sont exprimées en effectif et pourcentage. Ils sont reportés dans des tableaux et/ou représentés sous formes d'histogramme, de secteurs ou de barres,...

## **2-5- Etude des variables**

Les paramètres analysés dans notre étude ont été les suivants :

- **Paramètres épidémiologiques**

- Année.
- Age.
- Sexe.
- Ville.
- Les antécédents personnels et familiaux.

- **Paramètres cliniques**

- Electrophorèse des protéines sériques.
- Immunofixation des protéines.
- Myélogramme.
- Hémogramme.
- Vitesse de sédimentation.
- Stade selon Salmon et Durée.
- Etat général.

## **3- Examen de révélation du MM**

### **3-1- Examen de certitude**

#### **3-1-1- Myélogramme :**

Nous avons fait le myélogramme pour déterminer le taux de l'infiltration médullaire par les plasmocytes ainsi que leurs caractères dystrophiques.

- **Prélèvement et préparation du frottis :**

Principe :

Le prélèvement de la moelle osseuse est un examen cytologique réalisé par une ponction du manubrium sternale (partie supérieure du sternum) ou de la crête iliaque qui est un des os plats restant le plus riche en moelle jusqu'à un âge avancé de la vie. Ce geste fait par un trocart, puis aspiration à la seringue.

Les étapes :

- Après avoir la vérification de la mobilité du mandrin du trocart et régler, précisé bien la position la plus favorable, puis fait une stérilisation du site de la ponction.
- Le médecin pique perpendiculairement le site de ponction, traverse la première couche de l'os, puis aspire une quantité infime de moelle osseuse dans la seringue.
- Le médecin enlève immédiatement l'aiguille et déposé la goutte du suc médullaire avec l'étalement sur plusieurs lames (frotti médullaire), et séché à l'aire (selon Dr Attari, Dr Otsman de service d'hématologie de l'HMRUC).

- **La coloration de May-Grunwald Giemsa(MGG):**

Principe :

Le principe de cette coloration repose sur l'action combinée de deux colorants neutre :

- 1- Le May-Grunwalde (MG : contenant un colorant acide « l'éosine », et un colorant basique « le bleu de méthylène »), colore les éléments acidophiles ainsi que les granulations neutrophiles des leucocytes.
- 2- Giemsa (G : contenant lui aussi de l'éosine, et un colorant basique « l'azur de méthylène (composition) »), colore le cytoplasme des monocytes, des lymphocytes et la chromatine des noyaux.

Manipulation :

Après le séchage des lames, on fait la coloration de MGG par trois étapes mais pas tous les lames on coloré.

- 1- Colorer les lames par le May-Grunwald pendant 3 minutes puis rinçage
- 2- Diluer le Giemsa : 1 volume de G + 4 volumes de tampon.

3- Colorer les lames par la solution obtenue pendant 10 minutes puis rinçage. (selon Dr Lamara et Dr Attari de service d'hématologie de l'HMRUC).

- **Technique de lecture au microscope :**

Le myélogramme ne donne pas de chiffres absolus, mais seulement des pourcentages de cellule médullaires. La lecture au microscope se fait en deux temps :

Dans la 1<sup>e</sup> temps : une lecture rapide, à un faible grossissement (x 10), permet d'apprécier la richesse de la moelle, de compter les mégacaryocytes, de rechercher d'éventuel amas de cellule, et enfin de choisir le meilleur endroit bien étalé, pour faire le décompte des cellules médullaire.

Dans le 2<sup>e</sup> temps : une lecture approfondie à l'immersion (x 100), pour établir le pourcentage des cellules médullaires, et pour analyser la morphologie des cellules des différentes lignées et un éventuel envahissement pour des cellules étrangers à la moelle. (Selon Dr Lamara)

### 3-1-2- L'électrophorèse des protéines sérique (EPPS) :

L'électrophorèse des protéines sérique est une analyse très important pour la révélation du MM, permettant d'identifier des immunoglobulines monoclonales. Cette examen a été réalisé par nombreuses méthode est les plus connu, soit soumis automatisé « sur gel d'agarose », soit automatisé complète « capillaire », lorsque ce dernière est la plus évolué.

Durant la période du stage, le laboratoire d'immunologie de l'HMRUC employer la technique de l'électrophorèse capillaire est réalisée sur le Capillarys® (Sébia). Cette méthode de séparation est considérée comme très performante et rapide.

#### Principe :

- En solution libre permettant la séparation de molécules chargées en fonction de leur mobilité électrophorétique propre dans un tampon de pH constant et de flux électro-osmotique plus ou moins important.
- Ce système comprend huit capillaires en parallèle, permettant huit analyses simultanées.

- Donné un résultat de six fractions sont séparées dans l'ordre suivant :  $\gamma$ -globuline,  $\beta_1$  et  $\beta_2$ - globulines,  $\alpha_1$  et  $\alpha_2$ - globulines et albumine. Un logiciel permet la reconstitution des courbes sous forme de protéinogramme.

.....Le résultat de cet examen se présente sous deux formes, un graphique (l'intégration par densitométrie de la bande électrophorétique) et des valeurs chiffrées (pourcentage et en concentration g/l).(selon Dr Haouame de laboratoire d'immunologie de l'HMRUC)



## *Résultats*

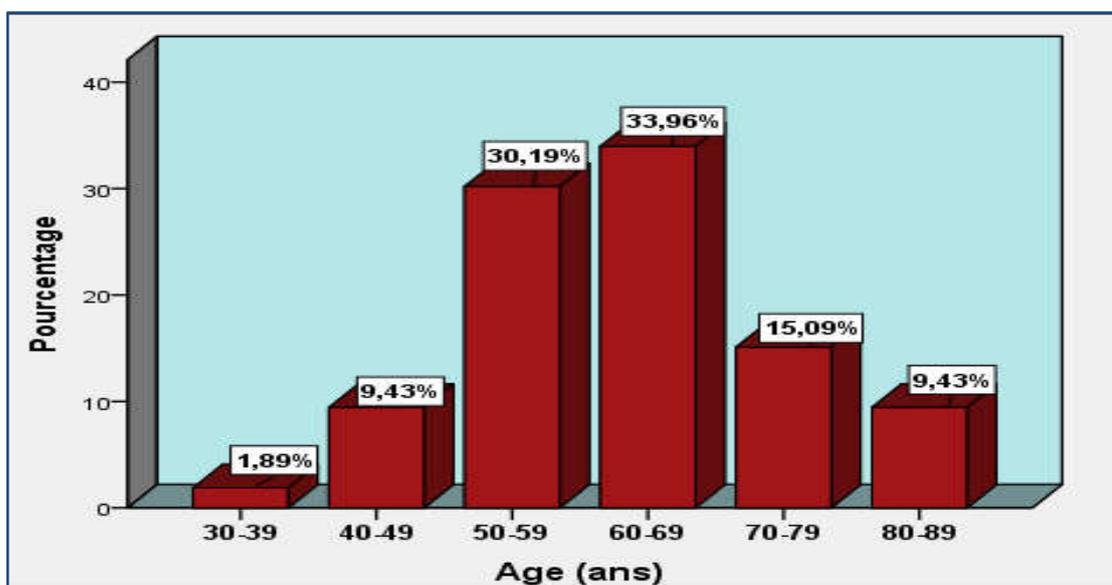
## 1- Aspects épidémiologies :

### 1-1- Répartition des cas de MM selon l'âge

L'âge au moment du diagnostic des patients de la cohorte étudiée pour les 2 sexes est varié entre 35 et 85 ans, avec une moyenne de  $62,43 \pm 11,03$  ans. Un maximum de fréquence est observé dans la tranche d'âge comprise entre 60 et 69 ans par 33,96% des cas.

**Tableau 6 :** répartition des patients selon les tranches d'âge.

Tranches d'âge (ans)	Effectifs	Pourcentage (%)
30-39	1	1,89%
40-49	5	9,43%
50-59	16	30,19%
60-69	18	33,96%
70-79	8	15,09%
80-89	5	9,43%
Total	53	100%



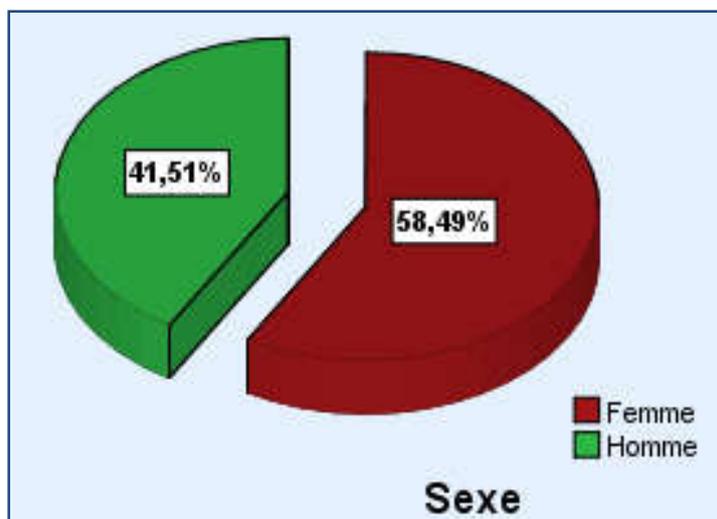
**Figure 8:** Répartition du MM selon l'âge.

**1-2- Répartition des cas selon le sexe :**

La série étudiée comprend une légère prédominance féminine avec 31 femmes soit (58,49%) et 22 hommes soit (41,51%), le sex-ratio femme/homme est de 1,41.

**Tableau 7 :** répartition des patients selon le sexe.

sexe	Effectifs	Pourcentage (%)
Femme	31	58,49%
Homme	22	41,51%
Total	53	100%



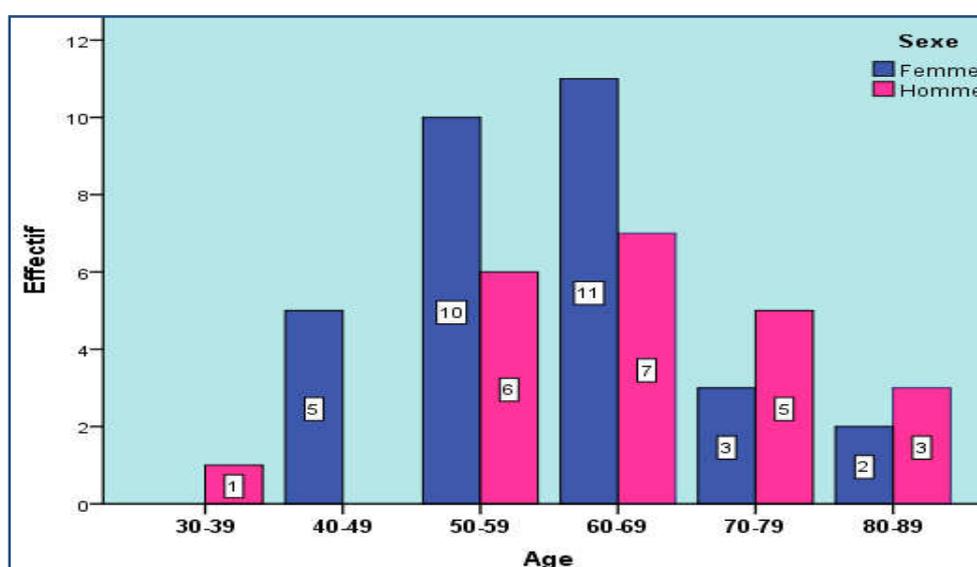
**Figure 9:**Répartition du MM selon le sexe.

**1-3- Répartition des patients en fonction du sexe et par tranche d'âge**

La distribution en fonction du sexe et des tranches d'âge faisait apparaître un pic de fréquence entre 60-69 ans par une prédominance féminine avec 35,48%, et 31,82% masculin.

**Tableau 8 :** la distribution en fonction du sexe et des tranches d'âge.

Tranches d'âge	Sexe		Total
	Femme	Homme	
30-39	0	1	1
40-49	5	0	5
50-59	10	6	16
60-69	11(35,48%)	7(31,82%)	18
70-79	3	5	8
80-89	2	3	5
Total	31	22	53



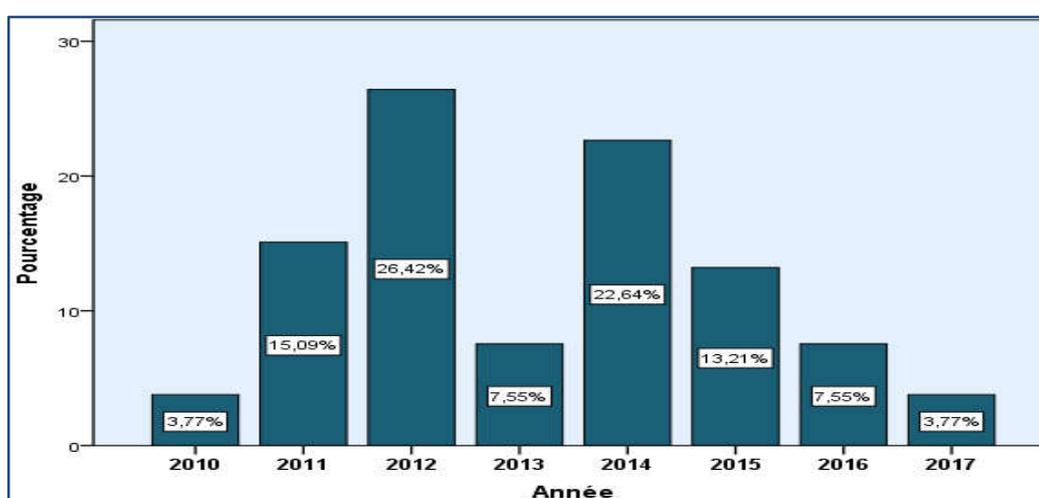
**Figure 10:** Le diagramme représente la répartition des patients selon la tranche d'âge et le sexe.

#### 1-4- Répartition des patients selon l'année

Le nombre annuel de diagnostic de MM, a augmenté en 2012 avec 14 patients soit 26,42% des cas, suivi par l'année 2014 avec 12 patients soit 22,64% des cas.

**Tableau 9** : répartition des patients selon l'année de diagnostic.

Année	Effectifs	Pourcentage(%)
2010	2	3,8%
2011	8	15,1%
2012	14	26,4%
2013	4	7,5%
2014	12	22,6%
2015	7	13,2%
2016	4	7,5%
2017	2	3,8%
Total	53	100%



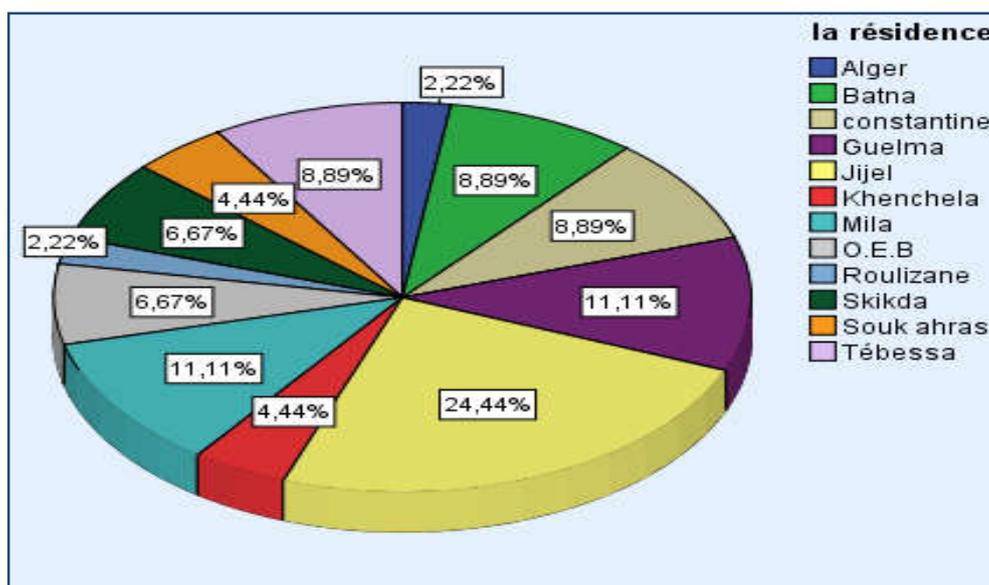
**Figure 11** : Nombre annuel de diagnostics de MM de juin 2010 à février 2017.

### 1-5- Répartition des patients selon la résidence

Dans notre étude, la wilaya de résidence n'été précisée que de 45 patients, la plupart viennent de l'Est Algérien est essentiellement de la wilaya de Jijel avec 11 patients soit 24,4% des cas, suivi par Mila et Guelma avec 5 patients soit 11,1%des cas.

**Tableau 10 :** Répartition des patients selon la wilaya de résidence.

wilaya	Effectifs	Pourcentage (%)
Alger	1	2,2%
Batna	4	8,9%
Constantine	4	8,9%
Guelma	5	11,1%
Jijel	11	24,4%
Khenchela	2	4,4%
Mila	5	11,1%
Oum El Bouaghi	3	6,7%
Roulizane	1	2,2%
Skikda	3	6,7%
Souk ehras	2	4,4%
Tébessa	4	8,9%
Total	45	100%



**Figure 12 :** la fréquence du MM selon la wilaya du résidence.

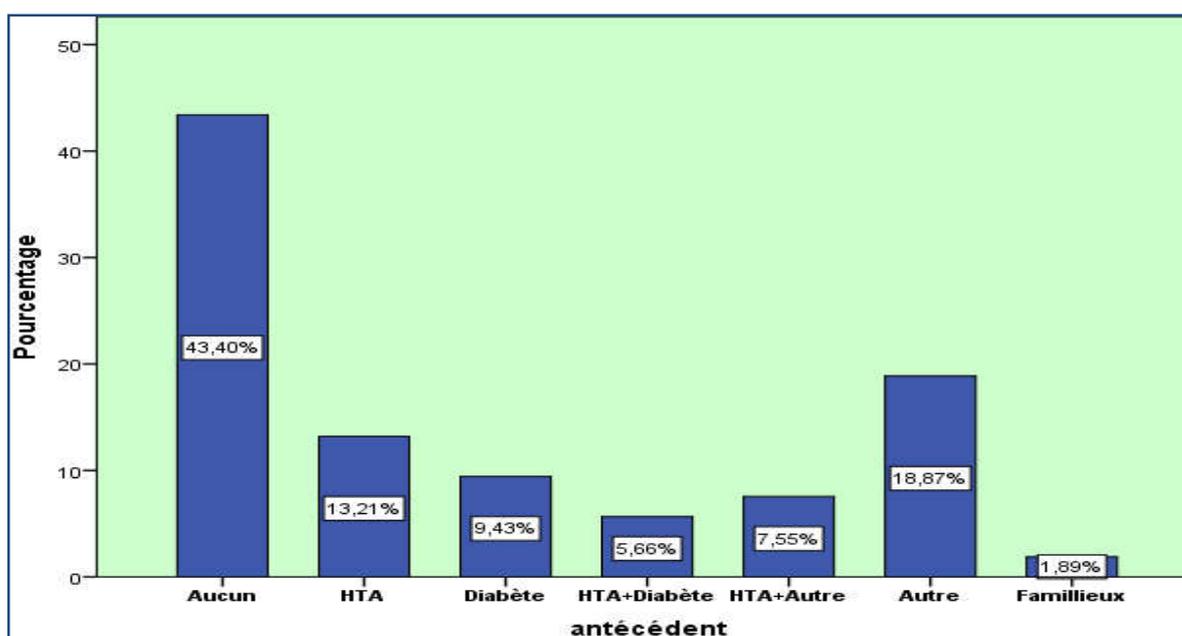
### 1-6- Les antécédents

On note que 56,6% des patients présentaient des ACDS médicaux associé à des interventions chirurgicales, et les maladies les plus fréquents l’hypertension artérielle chez 7 patients soit 13,21% des cas, suivi par le diabète chez 5 patients soit 9,4% des cas, et 10 patients soit 18,9% des cas atteint par autre pathologie différent.

Pour les antécédents familiaux on a noté que chez 1 seul patient il y avait une notion de pathologie pulmonaire.

**Tableau 11** : répartition des patients selon l'antécédent personnel et familiale.

Antécédent	Effectifs	Pourcentage (%)
Aucun	23	43,4%
HTA	7	13,2%
Diabète	5	9,4%
HTA+Diabète	3	5,7%
HTA+Autre	4	7,5%
Autre	10	18,9%
Familiaux	1	1,9%
Total	53	100%



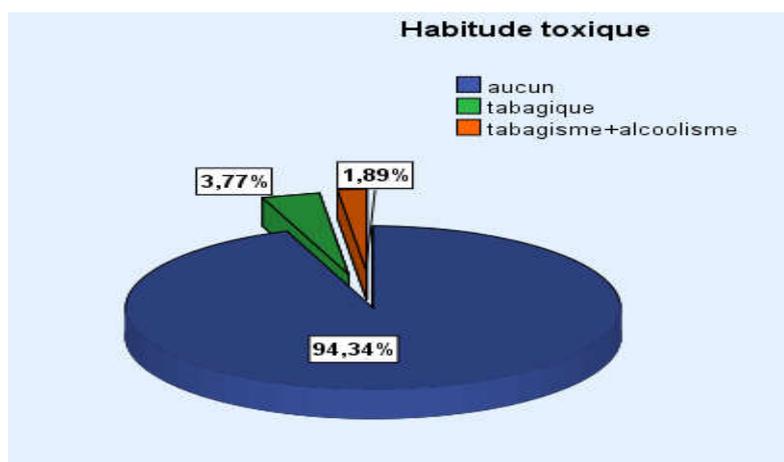
**Figure 13** : Diagramme représente la répartition des patients selon les antécédents personnel et familiale.

### 1-7- Habitudes toxique

On not que 94,34% des patients ne présentaient pas les habitudes toxique, seulement 2 (3,77%) patients tabagique et un seule (1,89%) patient tabagisme et alcoolisme.

**Tableau 12:** Répartition des patients selon les habitudes toxique.

Habitude toxique	Effectifs	Pourcentage (%)
aucun	50	94,3%
tabagique	2	3,8%
tabagisme+alcoolisme	1	1,9%
Total	53	100%



**Figure 14 :** La répartition des patients selon les habitudes toxique.

## 2- Paramètre clinique

### 2-1- Les circonstances de découverte

Pour l'ensemble des patients, les circonstances de découverte sont les suivantes :

- Le syndrome anémique dans 30,19% des cas (n= 16).
- Le syndrome hémorragique dans 3,77% des cas (n= 2).
- Le syndrome infectieux dans 5,66% des cas (n= 3).
- Le syndrome tumoral n'a été retrouvé chez aucun patient.
- Manifestations osseuse dans 33,96% des cas (n= 18)

**Tableau 13 :** Répartition des patients selon l'examen clinique initial.

Manifestation cliniques	Effectifs	Pourcentage (%)
Aucun	14	26,4%
SD anémique	16	30,2%
SD hémorragique	2	3,8%
SD infectieux	3	5,7%
Atteint osseuse	18	34,0%
Total	53	100%

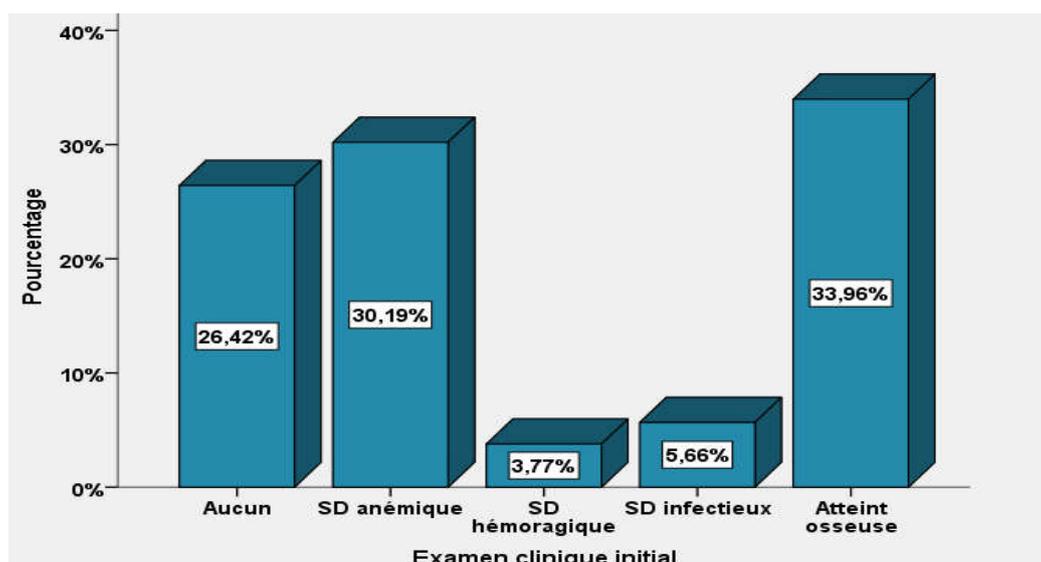


Figure 15 : répartition du MM selon la manifestation clinique.

### 2-2- Manifestation radiologique

Tous les patients ont bénéficié d'un bilan radiologique comportant une radioX et le Tomodensitométrie (TDM), imagerie par résonance magnétique (IRM).

Le résultat d'examen radiologique précisé chez 27 patients parmi lesquels 17 patients avaient des lésions osseuses, 5 patients avaient des fractures et 6 patients avaient des tassements vertébraux.

Tableau 14 : répartition des patients selon l'examen radiologique.

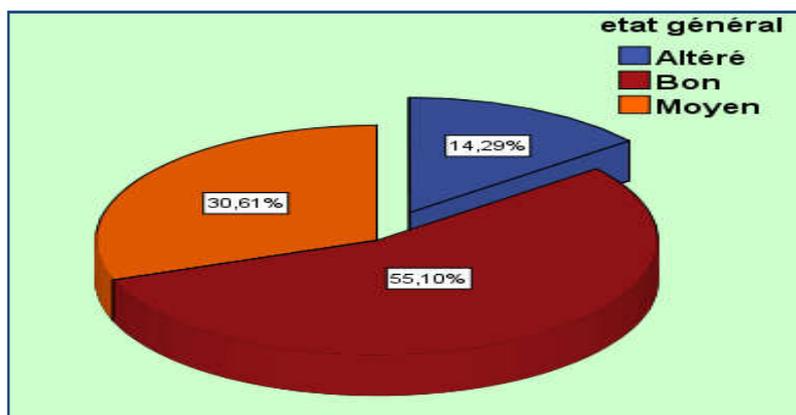
Résultat radiologique	Effectifs	Pourcentage (%)
Lésion osseuse	17	60,7%
Fracture	5	17,9%
Tassement vertébrale	6	21,4%
Total	28	100%

### 2-3- L'état général

L'état général n'a été précisé chez 49 patients, parmi lesquels 27 (55,10%) patients ont un bon état, 15 (30,61%) patients ont un état moyen et 7 (14,49%) patients a un état altéré.

**Tableau 15 :** répartition des patients selon l'état général.

L'état général	Effectifs	Pourcentage (%)
Bon	27	55,1%
Moyen	15	30,6%
Altéré	7	14,3%
Total	49	100%



**Figure 16 :** Répartition des patients selon l'état général.

**2-4- Les complications :**

Les complications du MM n'ont été précisées chez 22 patients.

**Tableau 16 :** répartition des patients selon les complications du MM.

Les complications	Effectifs	Pourcentage (%)
Insuffisance rénale	7	31,8%
Doleur osseuse	9	40,9%
Hypercalcémie	3	13,6%
Déshydratation	1	4,5%
Hyperprotéidémie	2	9,1%
Total	22	100%

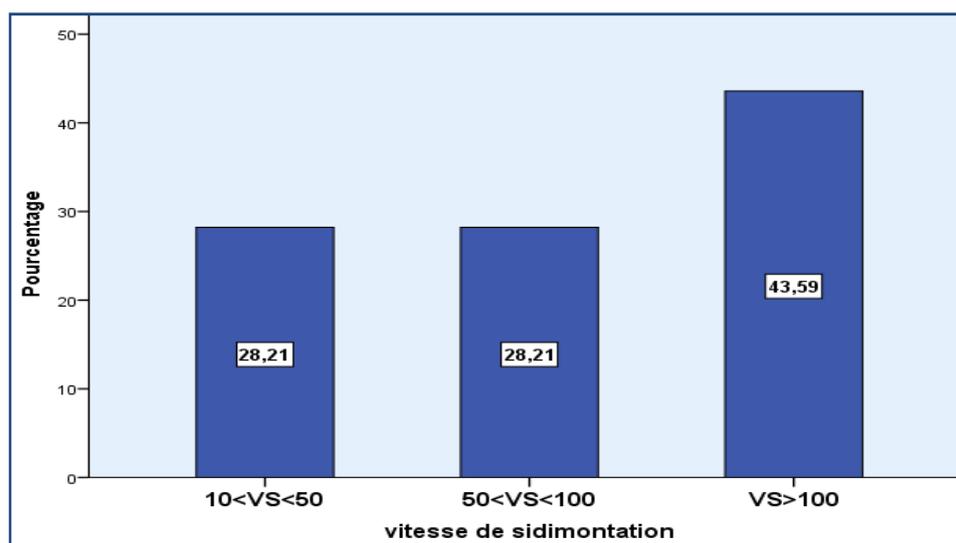
**3- Diagnostique hématologique :**

**3-1- La vitesse de sédimentation (VS) :**

La VS à première heure était accélérée chez 39 patients, soit 73,58% des cas, le taux moyen de la VS dans notre série est de 87,62mm/h1 et un écart type de  $\pm 44,2$  avec des extrêmes de 6 à 153mm/h.

**Tableau 17 :** Répartition des patients en fonction de VS.

VS (mm à la 1ère heure)	Effectifs	Pourcentage (%)
10mm<VS<50mm	11	28,2%
50mm<VS<100mm	11	28,2%
VS>100mm	17	43,6%
Total	39	100%



**Figure 17 :** répartition des patients selon la fonction de VS en 1ère heure.

### 3-2- Hémogramme (FNS, Frottis) :

#### 3-2-1- la numération formule sanguine (FNS) :

La FNS a été réalisé chez 51 patients et étudier principalement :

##### a- Hémoglobine (Hb) :

Dans notre série, 17,6% (n=9) des patients avaient une anémie par un taux d'Hb  $\leq 7$ , le taux moyen de l'hémoglobine était 9,89g/dl et un écart type  $\pm 2,63$  g/dl avec des extrêmes de 5,8 à 15,9 g/dl.

**Tableau 18 :** Répartition des patients selon le taux d'hémoglobine.

Taux d'hémoglobine (g/dl)	Effectifs	Pourcentage(%)
5g/dl <Hb<7 g/dl	9	17,6%
7g/dl <Hb<12 g/dl	33	64,7%
Hb>12g/dl	9	17,6%
Total	51	100%

**b- Globules blancs :**

On note que, 19,6% des patients avaient une leucopénie (n= 10) par un taux de GB  $\leq$  4g/l et 23,5% des patients avaient une hyperleucocytose (n=12) avec le nombre des GB > 10g/l, le taux moyen des leucocytes était de 7459 el/mm<sup>3</sup>  $\pm$  3123 avec des extrêmes de 2200 à 14000 el/mm<sup>3</sup>.

**Tableau 19 :** Répartition des patients selon le nombre des globules blancs (GB).

Nombre des globules blancs (g/l)	Effectifs	Pourcentage (%)
GB<400el/mm <sup>3</sup>	10	19,6%
400el/mm <sup>3</sup> <GB<10000el/mm <sup>3</sup>	29	56,9%
GB>10000el/mm <sup>3</sup>	12	23,5%
Total	51	100%

**c- Taux des plaquettes :**

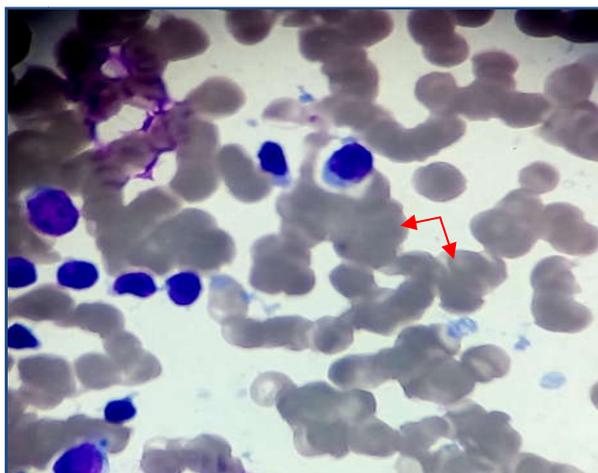
Le taux des plaquettes était normale chez 35 patients, soit 68,6% des cas et la thrombopénie a été retrouvée chez 12 patients, soit 23,5% des cas, la thrombocytose chez 4 patients, soit 7,8% des cas.

**Tableau 20 :** Répartition des patients selon le taux des plaquettes.

Taux des plaquettes (g/l)	Effectifs	Pourcentage (%)
PLQ<150000el/mm <sup>3</sup>	12	23,5%
150000el/mm <sup>3</sup> <PLQ<400000el/mm <sup>3</sup>	35	68,6%
PLQ>400000el/mm <sup>3</sup>	4	7,8%
Total	51	100%

**3-2-2- Frottis sanguine :**

L'étude du frottis sanguin, réalisé dans 32,08% des cas (n= 17) avait montré des signes de dysplasie : anisocytose, globule rouge en rouleaux par 64,71% des cas, anomalie dans le taux des plaquettes, des lymphocytes, et des polynucléaires.



**Figure 18 :** Frottis sanguin coloré par le MGG montre des globules rouge en rouleaux (G x100) (laboratoire d'hématologie de HMRUC).

### 3-3- Myélogramme

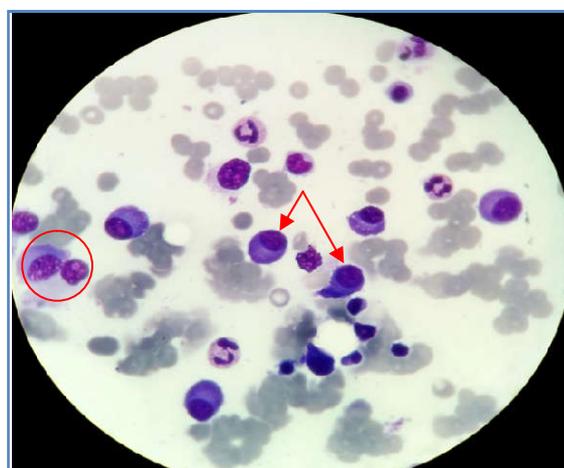
Dans notre série, Le myélogramme a été réalisé chez 48 patients soit 90,57% des cas, parmi lesquels 32 avait une plasmocytose médullaire dystrophique, le taux moyen d'infiltration médullaire des plasmocytes était de  $33 \pm 23\%$  [1%-100%]. La biopsie ostéo-médullaire ne fait chez aucun patient.

**Tableau 21 :** répartition des patients selon le taux d'infiltration médullaire des plasmocytes.

Infiltration médullaire plasmocytaire	Effectifs	Pourcentage(%)
< 10%	9	18,8%
10-30%	16	33,3%
30-60%	17	35,4%
> 60%	6	12,5%
Total	48	100%



**Figure 19** : plasmocyte à noyau binucléé(x100) (laboratoire d'hématologie de l'HMRUC)



**Figure 20** : Plasmocyte à cytoplasme en flamme et des cellules de Mott qui marqué par un cercle rouge(x100) (laboratoire d'hématologie de l'HMRUC)

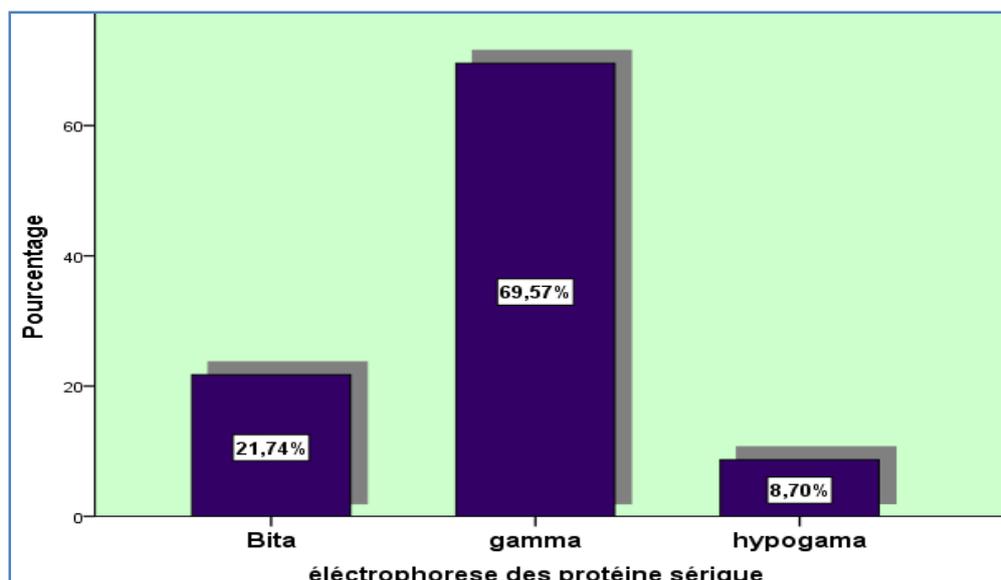
#### **4- Donnée biochimique :**

##### **4-1- L'électrophorèse des protéines sériques (EPPS)**

Le pic monoclonal a été retrouvé chez 46 patients, soit 86,79% des cas avec migration vers la zone gamma globuline ( $\gamma$ ) dans 67,39% des cas (n=31) et la migration vers la zone beta ( $\beta$ ) dans 21,74% des cas (n=10), et une hypogamaglobulinémie a été rencontrée chez 4 patients soit 8,7% des cas.

**Tableau 22** : Répartition des patients selon le type de pic monoclonal.

Type de pic monoclonale	Effectifs	Pourcentage(%)
Bitas( $\beta$ )	10	21,7%
Gamma( $\gamma$ )	32	69,6%
hypogamaglobulinemie	4	8,7%
Total	46	100%



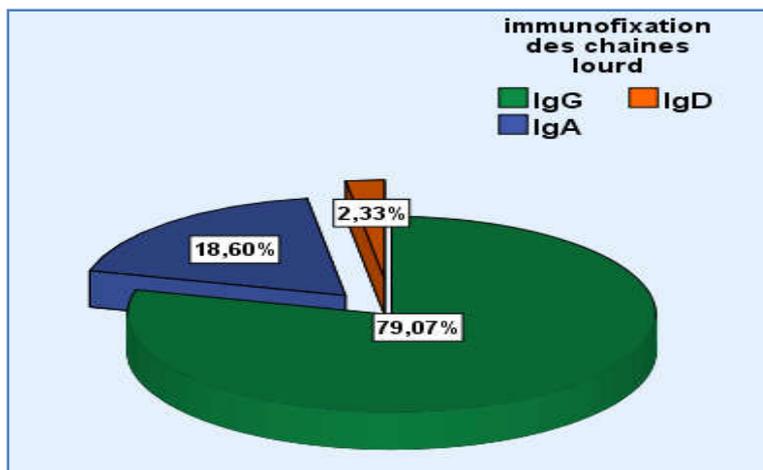
**Figure 21** : Répartition des patients selon le pic monoclonale.

#### 4-2- Immuno-fixation des protéines sérique

L'immuno-fixation a été réalisé chez 43 patients, soit 81,13% des cas avec l'IgG était fréquente chez 34 patients, soit 79,1% des cas, suivi par IgA chez 8 patients soit 18,6% des cas et IgD chez 1 seule patient soit 2,3% des cas.

**Tableau 23** : Répartition des patients selon les résultats d'immuno-fixation des protéines sérique.

Isotype d'immunoglobuline	Effectifs	Pourcentage (%)
IgA	8	18,6%
IgD	1	2,3%
IgG	34	79,1%
Total	43	100%

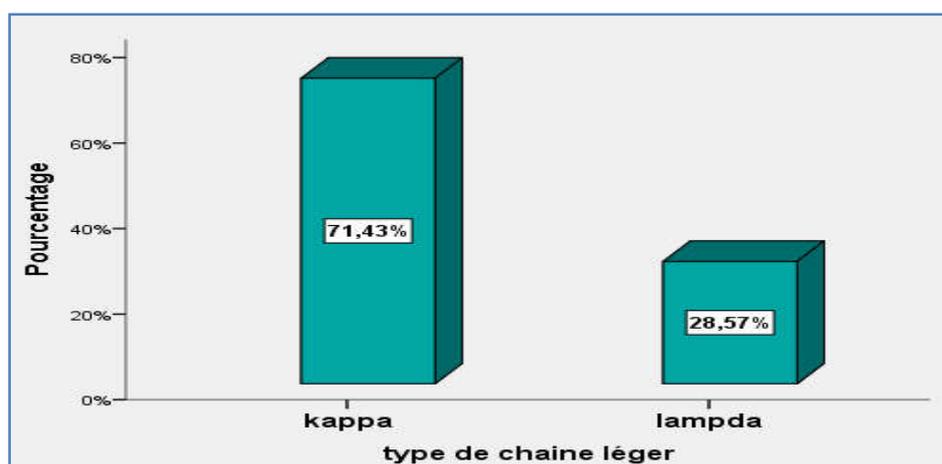


**Figure 22** : répartition des patients selon les résultats d'immunofixation des protéines sérique.

Le typage des chaînes légères a été réalisé chez 42 patients, soit 79,25% des cas avec 12 cas (28,57%) de chaînes légères de type lambda ( $\lambda$ ) et 30 cas (71,43%) de chaînes légères de type kappa ( $\kappa$ ) pour un rapport kappa/lambda de 2,5.

**Tableau 24** : Répartition des cas selon le type de chaîne légère.

Type de chaîne légère	Effectifs	Pourcentage (%)
Kappa( $\kappa$ )	30	71,4%
Lambda( $\lambda$ )	12	28,6%
Total	42	100%



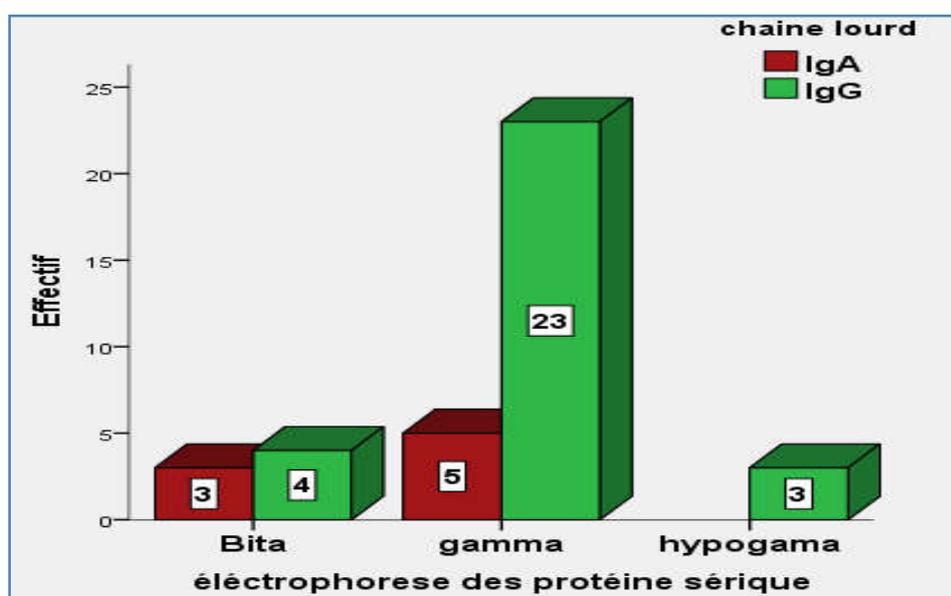
**Figure 23** : Répartition des cas selon le type de chaîne légère.

**4-3- Répartition isotypique selon la zone de migration**

La répartition de type de chaîne lourde en fonction de la zone de migration a été précisée chez 38 patients, soit 71,7% des cas avec 73,68% des migrations vers la zone gamma parmi lesquels 60,53% d'isotype IgG et 13,16% d'isotype IgA.

**Tableau 25 :** Répartition des types de la chaîne lourde en fonction de la zone de migration.

Zone de migration	Type de chaîne lourde		Total
	IgA	IgG	
Beta	3	4	7
gamma	5(13,16%)	23(60,53%)	28(73,68%)
hypogama	0	3	3
Total	8	30	38



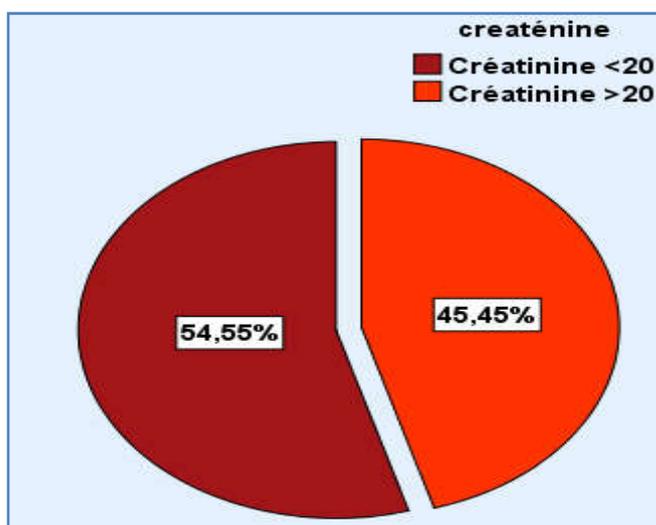
**Figure 24 :** Répartition de type des chaînes lourde en fonction de type de migration.

**4-4- Fonction rénale**

Le bilan rénal a été réalisé chez 33 patients, soit 62,26% des cas parmi lesquels 15 patients, soit 45,45% des cas avaient une insuffisance rénale.

**Tableau 26** : Répartition des patients selon la fonction rénale.

Taux de créatinine (mg/l)	Effectifs	Pourcentage (%)
Créatinine <20 mg/l	18	54,5%
Créatinine >20mg/l	15	45,5%
Total	33	100%



**Figure 25** : Répartition des patients selon la fonction rénale.

### 5- Classification pronostique

Dans notre étude, le MM classé selon la classification de Durie et salmon, le stade IIIA la plus fréquent, présent chez 27 patients (50,9%), et aucun cas de stade IIB.

**Tableau 27** : Répartition des patients selon le stade du MM.

stade	Effectifs	Pourcentage(%)
I	8	15,1%
IIA	5	9,4%
IIIA	27	50,9%
IIIB	10	18,9%
MGUS	3	5,7%
Total	53	100%

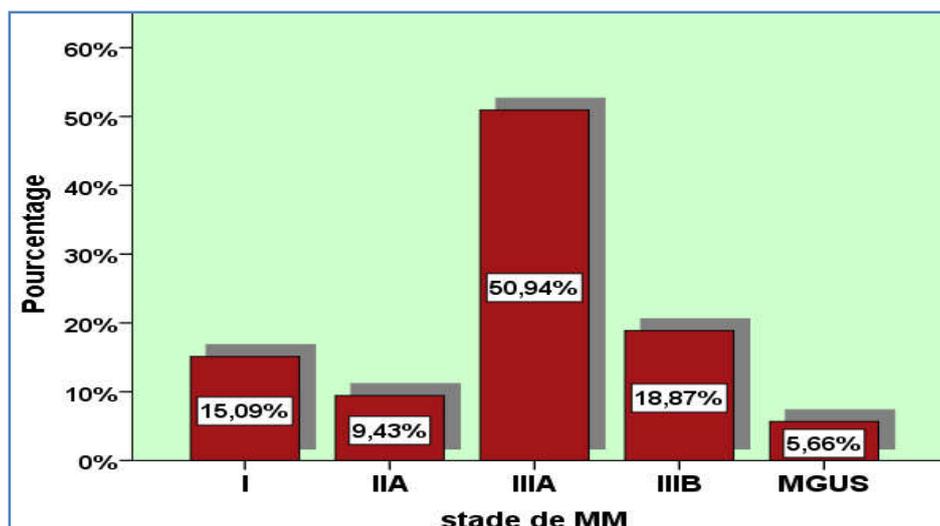


Figure 26 : Répartition des patients selon le stade de MM.

### 6- L'évolution :

L'évolution des patients après la chimiothérapie n'a été précisée chez 21 patients, soit 39,62% des cas avec une rémission partielle chez 14 patients soit 66,7% des cas.

Tableau 28 : Répartition des patients selon l'évolution après le traitement.

Evolution	Effectifs	Pourcentage (%)
progression	2	9,5%
rémission partielle	14	66,7%
décédée	5	23,8%
Total	21	100%

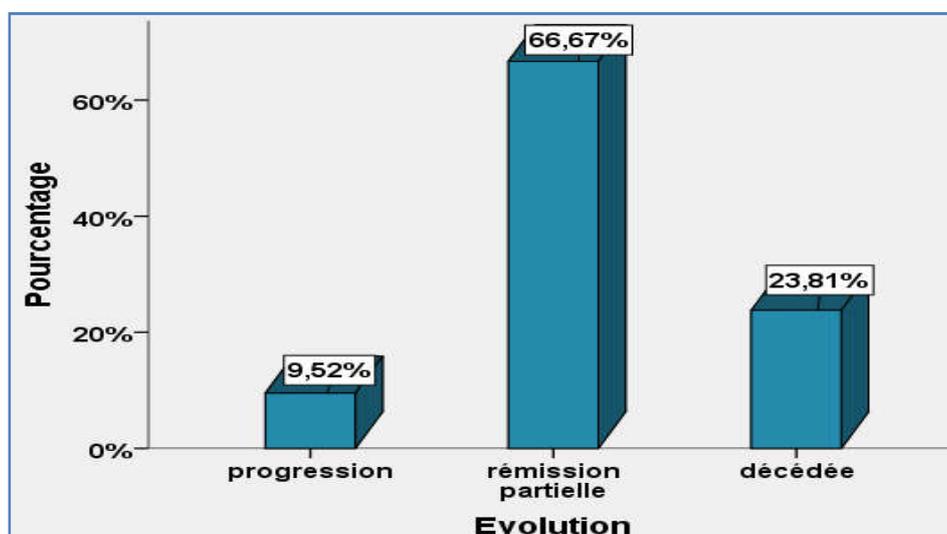


Figure 27 : La répartition des patients selon l'évolution après le traitement.



***Discussion***

## **Discussion :**

- Les limites :

Il s'agissait d'une étude rétrospective, qui a consisté en l'analyse des données des cas diagnostiqués et traité de MM durant l'année 2010 à février 2017 au service d'hématologie clinique de HMRU de Constantine.

Ces données ont été obtenues après dépouillement des dossiers médicaux et des comptes-rendus d'examen cytologiques.

Les données rapportées peuvent ne pas refléter la situation dans la population générale.

En effet l'effectif réel de MM pendant notre période d'étude pourrait être sous-estimé. Malgré ces limites, cette étude a permis d'apprécier les principales caractéristiques épidémiologiques, cliniques et cytologiques de MM durant cette période.

### **1- Résultats épidémiologique :**

#### **1-1- âge :**

La répartition selon l'âge a été traitée par plusieurs auteurs, dans notre travail on a observé la tranche d'âge la plus significative entre 60 et 69 ans avec une moyenne d'âge de 62,43 ans et un médiane de 62 ans au moment du diagnostic pour les 2 sexes.

Nos résultats sont comparables avec l'étude dans une population marocaine qui publie par (**Jeddiet al.,2011**) que le moyenne d'âge du myélome multiple de 62,7ans, et rapprochent de l'étude fait en Afrique par (**Koffi et al., 2000**) qui ont trouvé également le moyenne d'âge des patient était de 58 ans. En Tunisie le moyenne d'âge de 67 ans selon l'étude qui fait par (**Bouatayet al., 2013**).

Dans l'étude de (**Zouaoui et al., 2015**) à l'ouest Algérienne durant la période de 2002-2012, l'âge médian de diagnostic était de 60 ans pour les deux sexes.

- Le myélome multiple chez les sujets jeune :

Le MM est retrouvé chez 2 patients, un homme de 35 ans et une femme de 40 ans, le motif de diagnostic le MGUS et le myélome de stade IIB respectivement. Dans notre étude aucun enfant touché par le MM. Ces données sont corrélées avec la littérature car (**Koffi et al.,2000**) publier en Afrique les même résultat.

#### **1-2- Sexe :**

Dans notre échantillon (service d'hématologie de HMRUC), nous avons noté une légère prédominance féminine avec un taux de 58,49% contre 41,51% des cas masculins, avec une sex-ratio (F/H) 1,4, ces résultats en accord avec l'étude de (**Chombart et al .,2005**) qui fait en

France que trouvé également le sex-ratio 1,48. Et ne accord pas avec plusieurs publication, des études Tunisienne fait par(Chkir et al.,2010) qui retrouve une prédominance masculine avec le sex-ratio (H/F) de 1,1.

Cela pourrait s'explique par le sexe le prédominant dans la population générale de la région d'étude.

### **1-3- L'année :**

Le nombre annuel de diagnostic de myélome multiple fait pendant 7 ans de juin 2010 à février 2017 en observé une augmentation durant l'année de 2012 par 26,4% des cas et suivi par 22,6% des patients en 2014, cette augmentation peut être expliquée par l'amélioration des prises en charges du service d'hématologie de l'HMRUC para port au autre service ou autre centre d'hôpitaux (présence du traitement, les techniques de révélation...).

Aucune publication sur le nombre de diagnostic annuel de MM durant cette période.

### **1-4- La résidence :**

Plusieurs étude faitmontre que les pesticide, les herbicide et le benzène pourrait entrainer un risque accru de MM, alors que l'origine des patients rapportée comme l'un des facteurs prédictifs de l'atteint par le MM (Koffi et al., 2000 ; Bouatayet al., 2013).

Dans notre étude, L'origine géographique a été précisée chez 84,9% des patients et en observé que l'HMRUC reçoit la plupart des patients venant de l'Est Algérien, les wilayas les plus touché, la wilaya de Jijel par 24,4%des patients, Mila et Guelma par 11,1% des patients, pourrait être dues à des facteurs environnementaux, sont des régions connu par l'activité agricole.

### **1-5- Les antécédents :**

Dans notre série, 56,6% des patients présentaient des antécédent médicaux associe à des interventions chirurgicaux différent (chalecystectomie, prostate, appendictomie,...), parmi lesquels 20 patients avaient l'HTA associée ou non avec le diabète de type 1 ou 2 soit avec des autres pathologies pour cela en suppose que ces maladies favorise l'atteint par le MM.

Nous avons observé que 1,9% de notre échantillon ont des antécédents familiaux qui il y avait une notion de pathologie pulmonaire.

Ces donné sont corrélées avec la littérature car (Ahmed et al., 2013)publier la relation entre le diabète et le myélome multiple, et(Lehtonen et al.,2007) qui confirmé la relation de l'hypertension pulmonaire avec le myélome multiple chez un patient de 48 ans. Et nombreux

investigateurs confirmé la relation de ces pathologie avec le MM (**Snowden et al., 1994 ; Kahn., Linseisen et al., 2008; Hashimoto et al., 2015**).

### **1-6- Habitude toxique :**

Nous avons observé que 2,77% de notre échantillon sont tabagique et 1,89% des cas sont tabagisme et alcoolisme pour cela en suppose qu'aucun facteur de ces deux habitudes toxique reliait avec le MM.

Aucune étude n'a été faite pour prouver l'existence ou non d'une relation entre c'est habitude toxique et l'apparition du MM.

## **2- Paramètre clinique :**

### **2-1- Les circonstances de découverte :**

Dans notre série, les manifestations les plus courantes de MM sont les manifestations osseuses 33,96% des cas, le syndrome anémique 30,19% des cas, le syndrome hémorragique dans 3,77% des cas et le syndrome infectieux 5,66% des cas.

Ces résultats accordent avec la littérature que les manifestations osseuses est le mode de révélation le plus courant du MM. Les manifestations osseuses sont très fréquentes. Ils sont cliniquement détectables chez 69% de la population générale selon une étude réalisée par (**Brahmet al.,2015**) en Tunisie.

### **2-2- Manifestation radiologique :**

Dans notre échantillon, tous les patients ont fait un bilan radiologique mais le résultat précisé chez 28 patients, les autres ont été manquants dans les dossiers qui s'explique que les résultats gardés chez les patients. On observe que les lésions osseuses dominent dans le tableau d'examen radiologique par 60,7% des patients, suivies par un tassement vertébraux chez 21,4% des patients et les fractures chez 17,9% des patients.

Ces résultats convergent avec (**Bouatayetal.,2012**) qui prouvent le même classement des signes radiologiques qui en ont trouvé également des lésions osseuses dans 50%, suivies par tassement vertébraux dans 13% et fractures dans 7,4%.

Des études algériennes qui ont été faites par (**Zouaoui et al., 2015**) montrent que, la fréquence des tassements vertébraux et les fractures est plus dominante que des lésions osseuses.

### 2-3- L'état général :

La répartition des patients selon l'état générale a été précisée chez 49 patients. Nous avons observé dans notre étude que 55,1% des patients ont bon état, 30,6% des patients ont un état moyen et 14,3% des patients présentant une altération de l'état générale. Cette résultat put être expliquée par le précocement de diagnostic et le nombre des personnes les plus âgée. En revanche, d'autres études de (Hassani et al.,2010 ;Koffi et al., 2000) quiconstatent un taux élevé des altérations de l'état général de 30% et 20% respectivement.

### 2-4- Les complications :

Les complications du MM les plus observé dans notre série sont le douleur osseux chez 40,9% des patients et l'insuffisance rénale chez 31,8% des patients, suivi par une hypercalcémie chez 13,6% des patients. Qui s'expliqué par le moque de rondi vu de la consultation et ne refaire pas les bilons de diagnostic. Ce résultat accord avec (Gay et al.,2010) ont montré que 66% des douleurs osseuses, 30% d'insuffisance rénale et 13% d'hypercalcémie.

## 3- Diagnostique hématologique :

### 3-1- VS :

Dans notre série, le résultat de la VS a été précisé chez 73% des patients, le taux moyen en première heure est  $87,62 \pm 44,2$ mm à un extrême de 6 à 153. Ces résultats convergents avec l'étude de (Braheme et al.,2015) qui montre le taux moyen de la VS était à 100 mm.D'autre étude de (Chkir et al.,2010) et (Gaougaouet al., 2014) qui retrouve également l'accélération de la VS de 73 à 85% des cas.

Ce résultat put être expliqué par la présence d'une protéine monoclonale.

### 3-2- Hémogramme :

- NFS :

Dans notre étude, le résultat de l'NFS a été précisé chez 96,22% des patients par un taux moyen de l'hémoglobine de  $9,89 \pm 2,63$  g/dl a un extrême de 5,8 à 15,9 g/dl. 17,6% des patients avaient un taux d'Hb  $\leq 7$  qui s'explique par l'anémie. Ces résultats accord avec l'étude de (Laanani et al.,2013) qui prouvent presque la même résultat.Tandis que le taux moyen des globules blanc  $7459 \pm 3123$  élément/mm<sup>3</sup> a un extrême de 2200 à 14000 el/mm<sup>3</sup>. 19,6% des patients avaient un taux des GB  $\leq 4$ g/l qui s'explique par la leucopénie, et 23,5%

des patients présentaient une thrombopénie par un taux des PLQ < 150 g/l. ces résultats accord avec la littérature (**Chkir et al., 2010 ; Gaougaou et al., 2014**).

- **Le frotti :**

Le résultat de frotti sanguin précisé chez 32,8% des cas, et en observe que l'anomalie le plus fréquent que les globules rouges en rouleaux dans 64,71% des patients. Cette résultat accord avec (**Hassani et al., 2010**) qui retrouve également 70% des cas ont des globules rouges en rouleaux.

### **3-3- Myélogramme :**

Dans notre échantillon, le myélogramme fait chez 90,57% des patients et le résultat de 66,66% des cas montre une plasmocytose médullaire dystrophique, le taux moyen de l'infiltration médullaire totale  $33 \pm 23\%$  à un extrême de 1% à 100%. Ces données accord avec la littérature qui retrouve également les mêmes résultats (**Chkir et al., 2010 ; Hassani et al., 2010 ; Gay et Palumbo, 2010**).

## **4- Donnée biochimique :**

### **4-1- L'électrophorèse des protéines sérique (EPPS) :**

Dans notre série, le pic monoclonal a été retrouvé chez 86,79% des patients et en observe que une prédominance des migrations vers la zone gamma par 67,39% des cas et une minorité d'hypogammaglobuline dans 8,7% des cas. Ces résultat accord avec (**Ngolet et al., (2017)**) qui publier les mêmes valeurs de EPPS. La même résultat a été constatée par des nombreux investigateurs (**Gay et Palumbo, 2010 ; Kyle et al., 2003**).

### **4-2- Immunofixation des protéines sérique :**

Dans notre étude, l'immunofixation des protéines sérique a été précisé chez 81,13% des cas et la répartition de nos patients montre que l'isotype la plus dominant de type IgG par un fréquence de 79,1% des cas, par contre 2,3% des patients ont un pic IgD, et ne retrouve aucune pic a IgM qui explique que le pic aIgD et IgM était rar.

En observe 71,43% des patients ont un chaine légère kappa. Ces résultats accord avec de nombreuses littératures principalement (**Ruiz-Argüelles et al., 2004 ; Kyle. et al., 2003 ; Ngolet et al., 2016., Zouaouiet al., 2015**).

#### **4-3- Fonction rénale :**

Dans notre série, le taux de la créatinine précisé chez 62,26% des patients, le taux moyen de  $27 \pm 30,6$ mg/dl a un extrême de 5,6 à 118mg/dl. on observe que chez 45,45% des patients ont un taux anormal ou Créat > 20 mg/dl qui s'explique le nombre des patients atteint par l'insuffisance rénale. Ces résultats très élevés paraissent portés des résultats de (Zouaoui Z et al., 2015) qui montre que la Créat > 20mg/dl chez 28% des patients.

#### **5- Classification pronostique :**

Dans notre série, la classification du MM fait selon la classification du Durie et Salmon. La répartition de nos patients selon le stade montre que 69,8% des patients classés dans le stade III dont 50,9% des patients à stade IIIA et 18,9% des patients à stade IIIB, tandis que 15,1% des patients à stade I et 9,4% des patients à stade IIA, 5,7% des patients à un stade MGUS le stade précoce du MM. Ces résultats rapprochés avec la littérature (Koffi et al., 2000 ; Hassani et al., 2010). Ces résultats indépendants à des résultats de la fonction rénale car ce dernier n'a pas été précisé chez tous les patients.

#### **6- L'évolution :**

Nous avons observé que 66,7% de notre échantillon ont une rémission partielle qui peut être expliquée par une amélioration dans le traitement.

# *Conclusion*

## **Conclusion :**

Le myélome multiple est une affection rare, sévère et incurable. Son diagnostic est simple, mais il pose encore des difficultés thérapeutiques.

De cette étude, on peut déduire que le myélome multiple au service d'hématologie de l'HMRUC, touche des sujets d'âge moyen de 62 ans par rapport à la littérature avec une légère prédominance féminine. La présentation clinique et para-clinique de nos patients est superposable à celle de la littérature.

L'incidence du cancer de myélome multiple est en augmentation, cependant touché même les sujets jeunes et à travers le monde sans une explication apparente. C'est pourquoi les études épidémiologiques doivent se poursuivre en particulier sur les facteurs de risques de ce cancer.

En effet il faut réaliser des études multicentriques, à l'échelle nationale, qui aboutiront à l'élaboration d'un référentiel Algérienne, permettant d'identifier le protocole thérapeutique le plus efficace et la coopération pour diminuer les effets secondaires et l'éradication des complications de cette maladie. Ceci pourrait améliorer la qualité de prise en charge des malades par l'introduction de nouvelles molécules pour le traitement de cette pathologie au stade précoce ou en gamapathie monoclonale de signification indéterminée (GMSI).

*Références*  
*Bibliographiques*

## Liste des références

- Ahmed, Y. A. A. R., et Eltayeb, A. (2013).** Clinical challenges: myeloma and concomitant type 2 diabetes. *International journal of hematology-oncology and stem cell research*, 7(1), 31-38.
- Anderson, K. C., et Irene, M. G. (2007).** *Multiple myeloma: translational and emerging therapies*. New York, London: informa healthcare. page 27
- Bastard, C. (2003).** Cytogénétique des lymphomes malins et du myélome multiple. *Pathologie Biologie*, 51(6), 375-381.
- Beauvillain, C., Renier, G., Jeannin, P., et al. (2008).** Apport diagnostique du dosage des chaînes légères libres sériques d'immunoglobulines pour l'exploration des gammopathies monoclonales. *Revue Francophone des Laboratoires*, 2008(404), 37-50.
- Bouatay, A., Hizem, S., Youssef, Y. B., et al. (2013).** Myélome multiple: aspect clinique, diagnostic biologique et pronostic. *Immuno-analyse & Biologie Spécialisée*, 28(1), 30-35.
- Brahem, M., Jguirim, M., Klii, R., et al. (2015).** Myélome multiple: étude descriptive de 94 cas. *La Revue de Médecine Interne*, 36, A139-A140.
- Bureau régional de l'OMS pour l'Afrique. (2016).** Stratégie de Coopération de l'OMS avec l'Algérie 2016-2020. *Catalogage à la source Bibliothèque OMS/AFRO*, 1-41. Organisation mondiale de la Santé. Bureau régional de l'Afrique II
- Cairolì, A., et Duchosal, M. A. (2013).** Myélome multiple: diagnostic et perspectives thérapeutiques. *Forum Med Suisse*, 13(38), 746-751.
- Chaïbi, P., Merlin, L., Martin, Y., et al. (2000).** Myélome et dysglobulinémie monoclonale. *Rev Geriatr*, 25(4), 105-115.
- Chatenoud, L., et Bach, J. F. (2008).** *Immunologie* (éd. 5). paris: Flammarion Médecine-sciences. page 331
- Chaubert, A. B., Delacretaz, F., et Schmidt, P. M. (2005).** Myélome multiple. *Schweizerische Medical Forum*, 5, 309-316.

- Chkir, S., Ezzeddine, M., et Baklouti, S. (2010).** Le myélome multiple: à propos de 25 cas. *Annales de gériatrie, 3(1)*, 41-44.
- Chombart, B., Gagneux-Lemoussu, L., Eschard, J. P., et al. (2005).** Facteurs pronostiques du myélome utilisables en pratique courante: suivi sur dix ans de 148 malades âgés de plus de 55 ans. *Revue du rhumatisme, 72(12)*, 1299-1305.
- Clézardin, P. (2017).** Physiopathologie des métastases osseuses des tumeurs solides. *Revue du Rhumatisme Monographies, 84(2)*, 107-114.
- Corvol, P. (2010).** Bases moléculaires de l'angiogenèse tumorale. *Annales de pathologie, 30(5)*, 32-36.
- Coujard .R., Poirer .J., et Racadot .J. (1980).** *Précis D'histologie Humaine*. Québec: Les presses de l'université Laval. page 386
- David, Male., Jonathan, Brostoff., David ,B. Roth., et al. (2007).** *Immunologie* (éd. 7). paris: Pierre L. Masson. page 42
- Decaux, O., Lodé, L., Minvielle, S., et al. (2007).** Anomalies génétiques dans le myélome: rôle dans l'oncogenèse et implications pronostiques. *La Revue de médecine interne, 28(10)*, 677-681.
- Drouet, F., et Lagrange, J. L. (2010).** Dose de tolérance à l'irradiation des tissus sains: la moelle osseuse. *Cancer/Radiothérapie, 14(4)*, 392-404.
- Emile, C. (2015).** Le myélome multiple: actualités biologiques. *Option/Bio, 26(531)*, 20-21.
- Facon, T., Yakoub-Agha, I., et Leleu, X. (2003).** Myélome multiple. *Encycl Méd Chir. Hématologie*, 1-13.
- Fouquet, G., Macro, M., Decaux, O., et al. (2015).** Le pomalidomide dans le myélome multiple. *La Revue de Médecine Interne, 36(9)*, 613-618.
- Gaugauou, N., Bahri, L., Quessar, A., et al. (2014).** Présentation épidémiologique, clinique, biologique et pronostique du myélome multiple à Casablanca (Maroc). *Journal Africain du Cancer/African Journal of Cancer, 3(6)*, 159-165.
- Gay, F., et Palumbo, A. (2010).** Management of disease-and treatment-related complications in patients with multiple myeloma. *Medical oncology, 27*, 43-52.

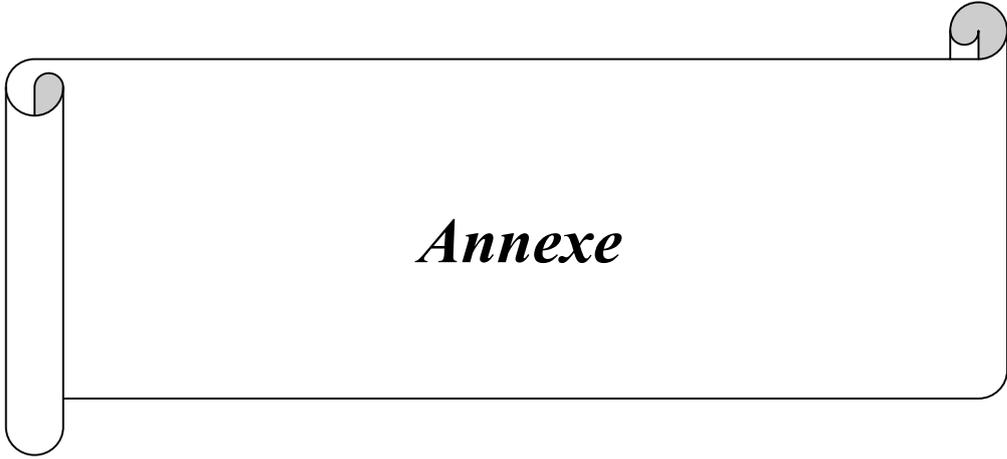
- Gensous, N., Turpin, D., Duluc, D., et al. (2016).** SA. 1-Genèse des anticorps. *Revue du Rhumatisme*, 83, A27-A32.
- Gothot, A., Giet, O., Huygen, S., et al. (2003).** Modulation par le cycle cellulaire de l'implantation des cellules souches hématopoïétiques. *Hématologie*, 8(6), 397-404.
- Greipp, P. R., Miguel, J. S., Durie, B. G., et al. (2005).** International staging system for multiple myeloma. *Journal of clinical oncology*, 23(15), 3412-3420.
- Hamladji, R.M., Belhani, M., Ardjoun, F. Z., et al. (2014).** leucémie lymphoïde chronique myelome multiple autres. *REVUE ALGERIENNE D'HEMATOLOGIE*(2013-2014),(8-9), 1-65. la société Algérienne d'Hématologie et de Transfusion Sanguine.
- Hashimoto, H., Kurata, A., Mizuno, H., et al. (2015).** Pulmonary arterial hypertension due to pulmonary vascular amyloid deposition in a patient with multiple myeloma. *International journal of clinical and experimental pathology*, 8(11), 15391.
- Hassani, M. A., Baba, A. F., Alami, M., et al .** Éléments du diagnostic biologique et pronostique du myélome multiple: place d'une étude marocaine. *Cahiers d'études et de recherches francophones/Santé*, 20(4), 209-213.
- International Myeloma Foundation. (2000).** Le myélome multiple, Petit Guide du Patient. *International Myeloma Foundation: Suite 206 North Hollywood, CA 91607-3421 (800) 452-CURE or (818) 487-7455, Suite 206.* [TheIMF@myeloma.org](mailto:TheIMF@myeloma.org).
- Janeway, A., Travers, L., Walport, M., et al. (2003).** *Immunobiologie* (éd. 2). paris: pierre L.masson. page 356
- Janeway, A., Travers, L., Walport, M., et al. (2009).** *Immunobiologie* (éd. 3). paris: pierre L. Masson. page 395-396
- Jeddi, D., Ellaia, K., Aldjoun, M., et al. (2011).** Aspects épidémiologiques et diagnostiques de la maladie de Khaler: expérience de l'hôpital Cheikh-Zaid de Rabat (Maroc). *Immuno-analyse & Biologie Spécialisée*, 26(2), 93.
- Kahn, M. F., Bardin, T., Dieudé, P., et al. (2013).** *L'actualité rhumatologique 2013*. paris: Elsevier Health Sciences. page 288

- Khan, A. E., Gallo, V., Linseisen, J., et al. (2008).** Diabetes and the risk of non-Hodgkin's lymphoma and multiple myeloma in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Haematologica*, 93(6), 842-850.
- Kindt, Thomas J., Goldsby, Richard A., et Osborne, Barbara A. (2008).** *IMMUNOLOGIE le cours de Janis Kyby avec question de révision* (éd. 6). Paris: DUNOD. page 77
- Koffi, K. G., Sanogo, I., Trazo, D., et al. (2000).** Caractéristiques du myélome multiple du Noir africain expérience de la Cote d'Ivoire. *Médecine d'Afrique Noire*, 47(10), 430-435.
- Kyle, R. A., Child, J. A., Anderson, K., et al. (2003).** Criteria for the classification of monoclonal gammopathies, multiple myeloma and related disorders: a report of the International Myeloma Working Group. *British journal of haematology*, 121(5), 749-757.
- Kyle, R. A., Gertz, M. A., Witzig, T. E., et al. (2003).** Review of 1027 patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Mayo Clinic Proceedings*, 78(1), 21-33.
- Laanani, A., Rakez, R., Ghedira, H., et al. (2013).** Le myélome multiple: aspects clinicobiologiques et modalités thérapeutiques (à propos de 66 cas). *La Revue de médecine interne*, 34, A96.
- Lacombe, C. (2006).** Hématopoïèse et signalisation cellulaire : applications cliniques. D1 – hématologie (2005-2006). In *Rezgoune, Mahamed-larbi. (2006). cytogénétique des leucémies. Mémoire pour l'obtention du diplôme de magistère en Genetique Moléculaire.* univercité mentouri constantine, Algeria.
- Laharrague, P., Cousin, B., Corberand, J. X., et al. (1999).** L'adipocyte médullaire: une cellule pleine d'avenir. *medecine/sciences*, 15, 504- 509.
- Lapidot, T., Dar, A., et Kollet, O. (2005).** How do stem cells find their way home? *Blood*, 106(6), 1901-1910.
- Le Gouill, S., et Harousseau, J. L. (2007).** Myélome multiple, angiogenèse et VEGF: une nouvelle piste thérapeutique? *e-VEGF-IMMUNO-actu*, 2(4), 6-9.

- Lehtonen, J., et Kettunen, P. (2007).** Pulmonary hypertension as a dominant clinical picture in a case of amyloidosis and smoldering multiple myeloma. *International journal of cardiology*, 115(1), E29-E30.
- Manier, S., et Leleu, X. (2011).** Myélome multiple: diagnostic clinique et perspective de traitement. Recommandations de l'International Myeloma Working Group (IMWG). *Immuno-analyse et Biologie Spécialisée*, 26(3), 125-136.
- Manzanera, G. M., San Miguel Izquierdo, J. F., et de Matos, A. O. (2005).** Immunophenotyping of plasma cells in multiple myeloma. *Multiple Myeloma: Methods and Protocols*, 5-24.
- Martin, M., Delanian, S., Sivan, V., et al. (2000).** Fibrose superficielle radio-induite et TGF- $\beta$ 1. *Cancer/Radiothérapie*, 4(5), 369-384.
- Martin, S. K., Diamond, P., Gronthos, S., et al. (2011).** The emerging role of hypoxia, HIF-1 and HIF-2 in multiple myeloma. *Leukemia*, 25(10), 1533-1542.
- Medina, F., Segundo, C., Campos-Caro, A., et al. (2002).** The heterogeneity shown by human plasma cells from tonsil, blood, and bone marrow reveals graded stages of increasing maturity, but local profiles of adhesion molecule expression. *Blood*, 99(6), 2154-2161.
- Ngolet, L. O., Kocko, I., Atipo, F. O. G., et al. (2017).** Le myélome multiple symptomatique à Brazzaville: A propos de 40 cas. *Annale des Sciences de la Santé*, 16(1), 1-7.
- Norbert, Ifrah., et Prjean-Yves, cahn. (2015).** *Hématologie* (éd. 2). Paris, société française d'hématologie: Elsevier Masson. page 4-7
- Oudart, J. B., Maquart, F. X., et Ramont, L. (2012).** Synthèse sur la prise en charge des gammopathies monoclonales en biochimie: des recommandations à la pratique quotidienne. *Annales de Biologie Clinique*, 70(3), 251-261.
- Philipp-Abbrederis, K., Herrmann, K., Knop, S., et al. (2015).** In vivo molecular imaging of chemokine receptor CXCR4 expression in patients with advanced multiple myeloma. *EMBO molecular medicine*, 7, 477-487.
- Plonquet, A. (2013).** Différenciation lymphocytaire B normale. *Revue Francophone des Laboratoires*, 2013(452), 27-35.

- Reagan, M. R., Liaw, L., Rosen, C. J., et al. (2015).** Dynamic interplay between bone and multiple myeloma: emerging roles of the osteoblast. *Bone*, 75, 161-169.
- Reagan, M. R., et Clifford J. R. (2016).** Navigating the bone marrow niche: translational insights and cancer-driven dysfunction. *Nature Reviews Rheumatology*, 12(3), 154-168.
- Ribourtout, B., et Zandecki, M. (2015).** Plasma cell morphology in multiple myeloma and related disorders. *Morphologie*, 99(325), 38-62.
- Robert A., Kyle S., et Vincent R. (2008).** Multiple myeloma. *Blood*, 111, 2962-2972.
- Roux, S. (2017).** L'os du myélome multiple: physiopathologie. *Revue du Rhumatisme Monographies*, 84(2), 181-186.
- Ruiz-Argüelles, G. J., Gómez-Rangel, J. D., Ruiz-Delgado, G. J., et al. (2004).** Multiple myeloma in Mexico: a 20-year experience at a single institution. *Archives of medical research*, 35(2), 163-167.
- San Miguel, J. F., Gutiérrez, N. C., Mateo, G., et al. (2006).** Conventional diagnostics in multiple myeloma. *European Journal of Cancer*, 42(11), 1510-1519.
- Schroeder, H. W., et Cavacini, L. (2010).** Structure and function of immunoglobulins. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 125(2), S41-S52.
- Sebaa, A., et Eclache-Saudreau, V. (2011).** Apport de l'hybridation in situ en fluorescence (FISH) pour la détection des anomalies cytogénétiques dans les syndromes myélodysplasiques. *Revue Francophone des Laboratoires*, 2011(433), 65-72.
- Sebahoun, G., Costello, R., Rossi, D., et al. (2004).** Androgènes et hématopoïèse. *Progrès en Urologie*, 14, 797-800.
- Snowden, J. A., Greaves, M., et Page, K. (1994).** Reversal of diabetes associated with escape of myeloma: evidence for inappropriate IGF-II secretion. *British journal of haematology*, 87(1), 202-204.
- Tarte, K., Zhan, F., De Vos, J., et al. (2003).** Gene expression profiling of plasma cells and plasmablasts: toward a better understanding of the late stages of B-cell differentiation. *Blood*, 102(2), 592-600.

- Wemeau, M., Balkaran, S., et Leleu, X. (2009).** Majoration de la sensibilité au bortézomib dans le myélome multiple en favorisant la migration des cellules tumorales dans le sang par un inhibiteur de CXCR4, l'AMD3100. *Hématologie*, 15(3), 194-196.
- Zouaoui, Z., El Mestari, A., Taleb, M., et al. (2015).** Myélome Multiple du sujet âgé. Étude multicentrique de l'ouest Algérien. *Revue Algérienne d' Hématologie*, 10-11.



*Annexe*

**Annexe 01** : la fiche d'exploitation

ETUDE HEMOPATHIES MALIGNES HMRUC

Nom : ..... Prénom : ..... Age : .....

Profession : ..... Origine : .....

Statut matrimonial : ..... Nombres d'enfant : .....

Antécédents : .....

.....

Habitudes toxiques : .....

Diagnostics : ..... Année : .....

Examen clinique initial : Etat général : Bon moyen altéré score OMS : ....

- Syndromes anémique : .....
- Syndromes tumoral : .....
- Syndromes hémorragique : .....
- Syndromes infectieux : .....
- Autres : .....

Examens complémentaires :

\_ FNS :GB = ..... Hb = ..... PLQ : .....

\_ FS : .....

\_ Mvélogramme : .....

\_ Blopsle / siège : ..... Résulta : .....

\_ Autres : .....

\_ Examen de certitude : .....

\_ Traitement : .....

\_ Evolution : .....

**Annexe 02** : les valeurs usuelles d'un myélogramme :

	Enfant < 2 ans	Adulte
Hémoblastes(celles indifférenciées)	2 à 4%	1 à 2%
Lignée granulocytaire		50 à 70%
Myéloblastes	0,5 à 1%	0,5 à 2%
Promyloblastes	1 à 2%	2 à 6%
Myétamyelocytes	5 à 15%	10 à 20%
Polynucléaires neutrophiles	15 à 20%	15 à 30%
Lignées basophile et éosinophile	1 à 4%	1 à 4%
Lignée rouge		15 à 30%
Proérythroblastes	0,5 à 2%	0,5 à 2%
Erythroblastes basophiles	1 à 4%	2 à 5%
Erythroblastes polychromatophiles	5 à 10 %	5 à 12%
Normoblastes	5 à 15%	10 à 15%
Lymphocyte, plasmocyte	30 à 50%	5 à 15%
Lignée monocyttaire	0,5 à 2%	2 à 3%

**Annexe 03** : numération globulaire normale (SI) :

Paramètre	Valeurs normales
<b>Hématies</b>	
• Homme	4,5 à 6 T/L
• Femme	4 à 5,4 T/L
• Enfant (> 1 an)	3,6 à 5 T/L
<b>Leucocytes</b>	
• Homme	4 à 10 G/L
• Femme	4 à 10 G/L
• Enfant	4 à 12 G/L
<b>Plaquettes</b>	150 à 500 G/L

## **Résumé**

Le myélome multiple ou maladie de Kahler est une hémopathie caractérisée par une prolifération plasmocytaire maligne monoclonale. Elle représente 10% des hémopathies malignes et 1% de l'ensemble des cancers. Bien qu'encore incurable et à une cause inconnue.

L'objectif de notre travail est de préciser les caractéristiques cliniques, paracliniques, pronostiques du myélome multiple en Algérie à travers une étude rétrospective, incluant 53 patients, colligés sur une période de 3 mois au service d'hématologie clinique de l'hôpital Militaire Régionale Universitaire de Constantine (HMRUC).

L'âge moyen de nos patients était de 62 ans et le sexe ratio (F/H) de 1,41. La douleur osseuse a révélé la maladie chez 33,96% des patients, suivie par le syndrome anémique (30,19%). Les lésions radiologiques ostéolytiques étaient présentes chez 60,7% des patients.

Le diagnostic a été posé par le myélogramme dans 90,75% des cas ou il a objectivé une plasmocytose médullaire dystrophique chez 66,66% des cas. Le taux moyen d'infiltration médullaire des plasmocytes était de  $33 \pm 23\%$  [1%-100%], et l'électrophorèse des protéines sériques montre le pic monoclonal chez 86,79% des cas, par une prédominance d'isotype IgG $\kappa$  qui a été retrouvé chez 67,57% des cas.

Nos résultats sont inférieurs à ceux rapportés dans la littérature même si l'effectif faible de notre série ne permet pas une étude statistique fiable. Cependant, cela doit nous inciter à œuvrer pour améliorer la prise en charge des malades par l'introduction des nouvelles techniques de diagnostic précoce et de nouveau traitement efficace.

## **Abstract**

Multiple myeloma or Kahler's disease is a blood disease characterized by malignant monoclonal plasma cell proliferation. It represents 10% of hematologic malignancies and 1% of all cancers. Although still incurable, and has an unknown cause.

The aim of our study is to clarify the clinical, paraclinical, prognosis of multiple myeloma in Algeria through a retrospective study, including 53 patients collected over a period of 3 months in the clinical hematology service of Regional Military Hospital University Constantine (HMRUC).

The average age of our patients was 62 years and the sex ratio (W/M) of 1,41. Bone pain revealed the disease in 33,96% of patients, followed by anemic syndrome (30,19%). Radiological osteolytic lesions were present in 60,7% of patients.

The diagnosis was made by the bone marrow examination in 90,75% of the cases where it showed dystrophic medullary plasmocytosis in 66,66% of the cases. The mean rate of medullary infiltration of plasma cells was  $33 \pm 23\%$  [1%-100%], and serum protein electrophoresis showed the peak monoclonal in 86,79% of cases, with a predominance of isotype IgGk which was found in 67,57% of cases.

Our results are lower than those reported in the literature although the low number of our series does not allow a reliable statistical study. However, this should encourage us to work to improve the care of patients by introducing new techniques for early diagnosis and effective new treatment.

## الملخص

ورم الميلوما المتعدد أو ما يعرف بمرض كهليلير هو احد أمراض الدم الخبيثة التي تتميز بتكاثر الخلايا البلازمية مع انتاج نوع واحد من الاجسام المضادة. وهو يمثل 10 بالمائة من الأورام الدموية الخبيثة وواحد بالمائة من جميع حالات السرطان.

الهدف من دراستنا هو توضيح المميزات السريرية, و تشخيص ورم الميلوما المتعدد في الجزائر من خلال دراسة رجعية خصت 53 شخص مريض تم جمعها على مدى ثلاثة أشهر في مصلحة أمراض الدم بالمستشفى العسكري الجهوي بقسنطينة.

كان متوسط عمر المرضى هو 62 سنة مع أن عدد إصابة النساء اكبر من إصابة الرجال بفرق يقدر ب (1,41).الم العظام هو احد أسباب كشف المرض لدى 33,96 بالمائة من الحالات تليها متلازمة فقر الدم عند 30,19 بالمائة و هناك أفات عظمية إشعاعية لدى 60,7 بالمائة من الحالات.

لقد تم تشخيص المرض عن طريق فحص النخاع العظمي لدى 90,75 بالمائة من المرضى حيث اظهر وجود كثرة الخلايا البلازمية في الوسط النخاعي مع تغير في التركيبة المرفولوجية عند 66,66 بالمائة من الحالات, و متوسط معدل تسلل خلايا البلازما من النخاع هو  $23 \pm 33$  بالمائة. و اظهرت نتائج الهجرة الكهربائية لبروتينات الدم ان الجسم المضاد من النوع  $\kappa G$  هو الاكثر وجود حيث نجده عند 67,57 بالمائة من المرضى.

ان نتائجنا اقل من تلك المذكورة في الادب على الرغم من ان عدد المرضى الضئيل لا يمكننا من اجراء دراسة احصائية مضبوطة مع ذلك ينبغي لهذا ان يكون حافزا من اجل تحسين رعاية المرضى من خلال إدخال تقنيات جديدة للتشخيص المبكر والعلاج الجديد الفعال.

Nom : LABED

Prénom : Chafia

Année universitaire: 2016-2017

**Intitulé : Aspect épidémiologique, biologique et clinique de myélome multiple dans la région de Constantine (étude rétrospective 2010/2017)**

Mémoire pour l'obtention du diplôme de master en Immunologie et Oncologie

**Résumé**

Le myélome multiple ou maladie de Kahler est une hémopathie caractérisée par une prolifération plasmocytaire maligne monoclonale. Elle représente 10% des hémopathies malignes et 1% de l'ensemble des cancers. Bien qu'encore incurable et a une cause inconnue.

L'objectif de notre travail est de préciser les caractéristiques cliniques, paracliniques, pronostiques du myélome multiple en Algérie à travers une étude rétrospective, incluant 53 patients, colligés sur une période de 3 mois au service d'hématologie clinique de l'hôpital Militaire Régionale Universitaire de Constantine (HMRUC).

L'âge moyen de nos patients était de 62 ans et le sexe ratio (F/H) de 1,41. La douleur osseuse a révélé la maladie chez 33,96% des patients, suivie par le syndrome anémique (30,19%). Les lésions radiologiques ostéolytiques étaient présentes chez 60,7% des patients.

Le diagnostic a été posé par le myélogramme dans 90,75% des cas ou il a objectivé une plasmocytose médullaire dystrophique chez 66,66% des cas. Le taux moyen d'infiltration médullaire des plasmocytes était de  $33 \pm 23\%$  [1%-100%], et l'électrophorèse des protéines sériques montre le pic monoclonal chez 86,79% des cas, par une prédominance d'isotype IgGk qui a été retrouvé chez 67,57% des cas.

Nos résultats sont inférieurs à ceux rapportés dans la littérature même si l'effectif faible de notre série ne permet pas une étude statistique fiable. Cependant, cela doit nous inciter à œuvrer pour améliorer la prise en charge des malades par l'introduction des nouvelles techniques de diagnostic précoce et de nouveau traitement efficace.

**Mots clés:**

Myélome multiple, plasmocytose, Myélogramme, électrophorèse des protéines sériques.

-Laboratoire de service d'hématologie de l'hôpital Mélétaire Régionale Universitaire de Constantine

**Jury d'évaluation:**

**Président du jury :** Dr BOULKANDOUL Ramzi(MAA - UFM Constantine1)

**Rapporteur :** Dr CHETTOUM Aziez (MCA - UFM Constantine1).

**Examineur:** Dr MESSAOUDI Sabar (MAA - UFM Constantine1).

12/07/2017