

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
République Algérienne Démocratique et Populaire

وزارة التعليم العالي والبحث العلمي
Ministère de l'enseignement supérieur et de la recherche scientifique



Université Frères Mentouri Constantine 1
Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie
Département de Biologie Animale

جامعة الاخوة منتوري قسنطينة
كلية علوم الطبيعة والحياة
قسم بيولوجيا الحيوان

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

Domaine : Sciences de la Nature et de la Vie
Filière : Sciences Biologiques
Spécialité : *Génétique*

N° d'ordre :
N° de série :

Intitulé :

**Etude statistique et cytohématologique de la maladie
de kahler (Myélome Multiple)**

Présenté et soutenu par : *BAKHOUCHE Nadjah*
BOUTABA Assia
MAKHLOUFI Sara

Le 02/07/2018

Jury d'évaluation :

Président : *Dr. CHELLAT Djalila* - MCA - Université Frères Mentouri, Constantine 1.
Encadreur : *Dr. CHETTOUM Aziz* - MCA - Université Frères Mentouri, Constantine 1.
Examineur : *Dr. BECHKRI Sakina* - MCB - Université Frères Mentouri, Constantine 1.

Année universitaire
2017 - 2018

*En préambule à ce mémoire nous remercions
« ALLAH » le tout puissant de nous avoir donné la
patience et le courage pour mener à bien cet humble
travail.*

Remerciements

Nous souhaitons adresser nos remerciements les plus sincères aux personnes qui nous ont apporté leur aide et qui ont contribué à la réalisation de ce mémoire.

Tout d'abord, ce travail ne serait pas aussi riche sans l'aide et l'encadrement de « **Dr. CHETTOUM Aziz** », Maître de conférences A à l'Université frères Mentouri Constantine on le remercie pour la qualité de son encadrement exceptionnel, sa patience, sa disponibilité, le temps qu'il nous a consacré, ses conseils avisés et sa supervision éclairée tout au long de la rédaction du mémoire.

Au second lieu, nos remerciements s'adressent aux membres de jury **Dr.CHELLAT.D**, Maître de conférences A à l'Université frères Mentouri Constantine et **Dr.BECHKRIS**, Maître de conférences B à l'Université frères Mentouri Constantine d'avoir accepté d'examiner et d'évaluer notre travail.

Nous remercions énormément l'équipe du service d'hématologie de l'hôpital militaire régional universitaire de Constantine Abdelaali Ben Baatouche, qui ont toujours montrés à l'écoute et très disponible tout au long de la période du stage.

Nous remerciant également madame **BOUKERZAZA Esma**, ingénieur d'état de soutien à la recherche pour ses conseils de rédaction et pour ses encouragements.

Enfin, un grand merci à tous ceux qui, de près ou de loin, ont contribué à la réalisation de ce travail.

Assia & Nadjah & Sara

Dédicaces

Je dédie ce modeste travail :

A mes chers parents : SAAD et MALIKA, Aucune dédicace ne saurait exprimer mon respect, mon amour éternel et ma considération pour les sacrifices que vous avez consenti pour mon instruction et mon bien être.

Je vous remercie pour tout le soutien et l'amour que vous me portez depuis mon enfance et j'espère que votre bénédiction m'accompagne toujours.

Que ce modeste travail soit l'exaucement de vos vœux tant formulés, le fruit de vos innombrables sacrifices, bien que je ne vous en acquitterai jamais assez.

Puisse Dieu, le Très Haut, vous accorder santé, bonheur et longue vie et faire en sorte que jamais je ne vous déçoive.

A mes frères : WASSIM et LOUAI

A ma adorable sœur : LAMIS

A celui que j'aime beaucoup et qui m'a soutenu tout au long de ce projet : mon fiancé : WALID.

A toute ma famille et mes amies.

A mes binômes : ASSIA et SARA.

Et à tous ceux qui ont contribué de près ou de loin pour que ce travail soit possible, je vous dis merci.



NADJEH

Dédicaces

Je dédie ce travail à :

*Ma source de courage, mes chers parents pour leurs sacrifices,
leurs amours, leur aide, leurs soutiens et surtout leurs prières
tout au long de mes études.*

*Toutes mes chers amies qui sans leurs encouragement ce
travail n'aura jamais vu le jour et surtout mes chères binômes
Nadjeh et Sara*



Assia



Dédicaces

Du profond de mon cœur, je dédie ce modeste travail particulièrement à mes chers parents « Boukhmis » et « Elouazna » qui m'ont soutenus et m'encourager tout au long de ma vie.

Aucun mot, ni travail ne saurait exprimer mon respect et mon amour que je vous porte. Je prie dieu tout puissant de vous garder et vous procurer de bonne santé et long vie.

A mes chers frères « Takieddine » et « Islam ».

A tous mes chers amis sans exception.

A tous mes collègues de Master II génétique.

A mes binômes « Nadjah » et « Assia » que je souhaite à elles de bonheur dans leurs vie.

SARA

Résumé

Le myélome multiple est une forme de cancer caractérisée par une prolifération plasmocytaire maligne monoclonale. C'est la deuxième hémopathie en termes de prévalence, c'est un cancer du sujet âgé inconnu chez l'enfant.

Les études réalisées en Algérie sur la fréquence de myélome multiple demeurent insuffisantes et ne donnent pas une estimation réelle sur le nombre d'atteintes de myélome multiple.

Notre étude transversale inclue 58 patients (34 femmes et 24 hommes) admis au service d'hématologie à l'hôpital militaire régional universitaire Constantine Abdelaali Ben Baatouche (HMRUC) a pour objectif de préciser les particularités épidémiologiques, cliniques et biologiques ainsi que les caractéristiques diagnostiques et pronostiques du myélome multiple. L'âge moyen de notre population est de 63,03 avec une prédominance féminine et un sexe ratio F/M de 1,48, les atteintes osseuses ont révélés la maladie chez 74,14% des patients suivi par le syndrome anémique, le syndrome infectieux et l'insuffisance rénale.

Le diagnostic a été posé principalement par le myélogramme ou il a objectivé une infiltration plasmocytaire chez 89,27% des cas. Un pic monoclonal à l'électrophorèse des protéines sériques a été noté chez 55 patients dont l'immunoglobuline prédominante est d'isotype IgG kappa, selon la classification de Salmon et Durie, 85% des patients sont classés au stade III.

Notre étude permet aussi de rapporter l'association du myélome multiple aux autres pathologies ; notamment le diabète et l'hypertension-artérielle, 5,20% de nos patients possèdent des antécédents familiaux.

En conclusion, cette étude nous a permis de démontrer l'effet de certains facteurs dans la survenue de myélome multiple. Cependant les résultats obtenus ne peuvent pas être généralisés sur l'ensemble de la population et des études supplémentaires, sur un échantillon plus large et incluant d'autres paramètres sont nécessaires.

Mots clés : Myélome Multiple, épidémiologique, hémopathie, plasmocyte.

Abstract

Multiple myeloma is a form of cancer characterized by malignant monoclonal plasma cell proliferation, it is the second blood disease in term of prevalence, it is a cancer of the elderly subject unknown in children.

Studies in Algeria on the frequency of multiple myeloma remain insufficient and do not give a real estimate of the number of multiple myeloma attacks.

Our transverse study includes 58 patients (34 women and 24 men) admitted to the hematology department at the Constantine Regional Military Hospital Abdelaali Ben Baatouche (HMRUC). Its objective is to specify the epidemiological, clinical and biological characteristics as well as the diagnostic and prognostic characteristics from multiple myeloma. The mean age of our population is 63.03 with a female predominance and a sex F / M ratio of 1.48, bone involvement revealed the disease in 74.14% of patients followed by anemic syndrome, infectious syndrome and renal insufficiency.

The diagnosis was made mainly by the myelogram where he objectified a plasmocyte infiltration in 89.27% cases. A monoclonal peak with serum protein electrophoresis was noted in 55 patients whose predominant immunoglobulin is isotype IgG kappa. According to the classification of Salmon and Durie, 85% of patients are classified in stage III.

Our study also reports the association of multiple myeloma with other pathologies; including diabetes and hypertension, 5.20% of our patients have familial antecedents.

In conclusion, this study allowed us to demonstrate the role of certain factors in the occurrence of multiple myeloma. However, the results obtained can't be generalized to the whole population and further studies, on a larger sample and including other parameters are necessary.

Keys words: Multiple myeloma, epidemiological, blood disease, plasma cell.

ملخص

الميلوم المتعدد هو شكل من اشكال السرطان يتميز بإصابة الخلايا البلازمية وتكاثرها بشكل غير طبيعي مما يؤدي بها الى انتاج وإفراز نوع واحد من الأجسام المضادة. يحتل هذا المرض المرتبة الثانية من بين أمراض الدم الخبيثة من حيث انتشاره وهو مرض يصيب عادة الاشخاص المسنين وغير معروف لدى فئة الاطفال.

لا تزال الدراسات المقامة حول الميلوم المتعدد في الجزائر غير كافية بحيث لا تعطي تقديرا حقيقيا حول عدد المصابين بهذا المرض. تضمنت الدراسة الرجعية التي قمنا بها على مستوى قسم امراض الدم والأورام بالمستشفى العسكري الجامعي بن بعطوش عبد العالي بقسنطينة 58 مريض (34 امرأة و23 رجل) للفترة الممتدة (من 25 فيفري إلى 26 مارس)، حيث كانت تهدف هذه الدراسة إلى تحديد الخصائص الوبائية، السريرية، البيولوجية بالإضافة الى الخصائص التشخيصية والتنبؤية حول المرض. متوسط عمر المرضى هو 63.03 سنة حيث كانت السيادة عند النساء بفرق يقدر بـ 1.48

اعتمد التشخيص أساسا على التحليل المخبري لنقي العظم حيث يظهر تسلل للخلايا البلازمية عند 89.27 % حالة. حيث لوحظ لدى 55 مريض ارتفاع لحد الذروة لنوع وحيدة النسيلة حيث ان الجلوبيولين المناعي الاكثر وجودا هو

IgG kappa

وفقا لتصنيف Salmon و Duri حيث 85 بالمئة من المرضى تم تصنيفهم في المرحلة III.

سمحت لنا أيضا هذه الدراسة بتوضيح علاقة الميلوم المتعدد بأمراض أخرى مثل السكري وارتفاع ضغط الدم الشرياني، كما أن 5.20% لديهم أفراد من العائلة يحملون هذا المرض.

في الختام مكنت هذه الدراسة من اظهار دور بعض العوامل في حدوث الميلوم المتعدد لكن لا يمكن تعميم النتائج على جميع السكان هذا ما يتطلب إجراء دراسات إضافية على عينة أكبر وبما فيه من معايير أخرى.

الكلمات المفتاحية: الميلوم المتعدد، الوبائية، أمراض الدم الخبيثة، الخلية البلازمية.

Table des matières

Remerciements et dédicaces

Résumé

Liste des abréviations

Liste des tableaux

Liste des figures

Introduction.....1

Synthèse bibliographique

Chapitre I : Généralité

I-Anatomie de la moelle osseuse.....2

II- Hématopoïèse.....3

1. Siège de l'hématopoïèse.....3

2. Les différents compartiments.....4

3. Les anomalies de l'hématopoïèse.....5

Chapitre II : les plasmocytes et les immunoglobulines

I-Rappel physiologique.....8

II. Les Immunoglobulines.....8

1. Structure et fonction.....8

2. Les classes des immunoglobulines.....9

3. Organisation des gènes des immunoglobulines.....11

Chapitre III : Myélome Multiple

I. Définition.....15

II. Historique.....15

III. Epidémiologie16

1. Incidence.....16

2. Facteur ethnique.....16

3. Age.....16

4. Facteurs de risque.....17

5. Sex-ratio17

IV. Etiologie de myélome multiple.....	17
1. Origine de myélome multiple	17
2. Phénotypes de cellules myélomateuses	18
3. Contribution des facteurs génétiques à l'étiologie du MM	18
3.1. Analyse cytogénétique des plasmocytes tumoraux	18
3.2. Les anomalies chromosomiques	19
3.3. Autres altérations moléculaires	22
V. Approche clinique	23
1. Les circonstances de découverte	23
2. Variants cliniques	24
VI. Approche biologique	25
1. Biochimie initiale	25
2. Biochimie complémentaire	26
3. Hématologie	26
VII. Bilan radiologique	26
VIII. Les critères de diagnostic	27
XI. Les critères pronostic	29
1. Classification de Salmon et Durie	29
2. ISS (International Staging System)	29
X. Prise en charge thérapeutique	29
1. Modalité de traitement	29
2. Suivi	30
Partie pratique	
Patients et méthodes	
I. Patients	31
II. Méthodes	31
1. Critères d'inclusion	31
2. Critères d'exclusions	31
3. Recueil des données	31

4. Analyse des données	31
5. Etudes des variables	31
III. Examen de révélation du MM	32
1. Examen de certitude	32
1.1. Myélogramme	32
1.2. Electrophorèse des protéines sériques	33
1.3 Frotti sanguin	34
Résultats et discussion	
I. Profil démographique	35
1. Répartition selon le sexe	35
2. Répartition selon l'âge	35
3. Répartition en fonction de sexe et tranche d'âge	36
4. Répartition selon l'année de consultation	37
5. Répartition selon l'origine	37
6. Répartition selon les antécédents	39
7 Répartition selon les habitudes toxiques	40
II. Profil clinique	40
1. Répartition selon le motif de consultation	40
2. Répartition selon l'état général	41
III. Profil biologique	42
1. Formule Numération sanguine.....	42
1.1 Hémoglobine (Hb)	42
1.2 Plaquettes (PLQ)	42
1.3 Globules blanc (GB)	42
2. Vitesse de sédimentation (VS)	43
3. Frottis sanguine (FS)	44
4. Myélogramme	44
5. Electrophorèse des protéines sérique	45
6. Immuno-fixation des protéines sériques	47

6.1 Type d immunoglobuline	47
6.2 La chaîne légère	48
IV. Bilan de complication (Cérat)	49
V. Classification pronostique	49
VI. Prise en charge thérapeutique	50
VII. Profile évolutif	50
Conclusion et perspectives	52
Références	53
Annexes	

Liste des abréviations

- **aa** : acide aminé
- **ABL** : Abelson
- **AC** : Anticorps
- **ADN** : Acide désoxyribonucléique
- **ARNm** : Acide Ribonucléique messagerie
- **BCR** : Récepteurs des Cellules B
- **BCR** : Break point Cluster Region
- **CCND1** : Cyclin D1
- **CD** : Cluster de Différenciation
- **CKS1B** : Cyclin-dependent kinases regulatory subunit 1
- **CMH I** : Complexe Majeure d'histocompatibilité de type I
- **CMH II** : Complexe Majeure d'histocompatibilité de type II
- **CRAB** : hypercalcémie, insuffisance rénale, anémie et atteinte osseuse
- **EPS** : Electrophorèse des Protéines Sériques
- **FC** : Fragment Cristallisable
- **FISH** : Fluorescence in situ hybridation
- **FGFR3** : Fibroblast growth factor receptor 3
- **FNS**: Formule et numération sanguine
- **GB** : Globules Blanc
- **GMSI** : Gammopathie monoclonale de signification indéterminée
- **GR** : Globules Rouge
- **HLA** : Human Leucocyte antigène
- **HMRUC** : Hôpital militaire Régional Universitaire de Constantine
- **Ig** : Immunoglobuline
- **IGH** : Immunoglobuline Heavy Locus
- **IL** : Interleukine
- **IMWG** : International Myeloma Working Group
- **IR** : Insuffisance rénale
- **IRM** : Imagerie par Résonance Magnétique
- **ISS** : International Staging System
- **LB** : Lymphocyte B
- **LCP** : Leucémie à plasmocytes
- **LLA** : Leucémie Lymphoïde Aigue
- **LMC** : Leucémie Myéloïde Chronique
- **LT** : Lymphocyte T
- **MAF** : Musculoaponeurotic fibrosarcoma
- **MGUS** : Monoclonal Gammopathy of Unknown Signification
- **MGG**: May-Grunwald Giemsa

- **MIP1 α** : Macrophage Inflammatory Protein
- **MM** : Myélome Multiple
- **MMSET** : Multiple Myeloma Set Domain
- **MO** : Moelle osseuse
- **MYC** : Myelocytomatosis virus
- **OMS** : Organisation Mondiale de la Santé
- **Plq** : Plaquettes
- **POEMS** : Polyneuropathy + Organomégaly + Endocrinopathy + Monoclonal Protein + Skin changes
- **PSO** : Plasmocytomes solitaire osseux
- **RANKL** : Receptor activator of nuclear factor- κ B ligand
- **S** : Switch
- **SMM** : Smoldering Multiple Myeloma
- **SWOG** : Southwest Oncology Group
- **T** : translocation
- **TDM** : Tomodensitométrie
- **TNF** : Tumor Necrosis Factor
- **VS** : Vitesse de Sédimentation

Liste des figures

Figure 01 : Localisation de la moelle au niveau de l'os.....	3
Figure 02 : Localisation de l'hématopoïèse chez l'embryon et le fœtus.....	4
Figure 03 : Représentation schématique des différents compartiments du système hématopoïétique.....	5
Figure 04 : Structure des différentes classes des immunoglobulines.....	9
Figure 05 : Organisation des gènes des chaînes des immunoglobulines.....	12
Figure 06 : Génération des récepteurs lymphocytaires d'antigènes : réarrangements des gènes des immunoglobulines.....	13
Figure 07 : t(11 ;14) : délocalisation du gène CCND1 en 14q32 ; hyperexpression du cycline D1.....	20
Figure 08 : t(4 ;14) : délocalisation du gène FGFR3 en 14q32, formation d'un gène de fusion IgH-MMSET.	20
Figure 09 : Image FISH d'un plasmocyte présentant une t(4;14)	21
Figure 10 : Radiographie standard ; multiples géodes crâniennes de taille variable à l'emporte- pièce.....	27
Figure 11 : IRM cervicodorsale ; multiples lésions focales myélomateuses en hyposignal T1 et hyper signal STIR intéressant les corps vertébraux mais également l'arcpostérieur de certaines vertèbres, localisations à dépister impérativement car à haute risque médullaire.....	27
Figure 12 : Répartition selon le sexe.....	35
Figure 13 : Répartition selon l'âge.....	35
Figure 14 : Répartition en fonction de sexe et tranches d'âge.....	36
Figure 15 : Courbe de répartition selon l'année de consultation.....	37
Figure 16 : Répartition selon les antécédents.....	39
Figure 17 : Répartition selon les habitudes toxiques.....	40
Figure 18 : Répartition selon le motif de consultation.....	40
Figure 19 : Histogramme de répartition selon l'état général.....	41
Figure 20 : Répartitions selon Formule Numération Sanguine.....	43
Figure 21 : Répartition en fonction de VS.....	43

Figure 22 : Observation microscopique (G X100) d'un frotti sanguin montre des globules rouges en rouleaux (Salle de cytologie de service d'hématologie de l'HMRUC).....	44
Figure 23 : Répartition en fonction de myélogramme.....	44
Figure 24 : Observation microscopique d'un frottis médullaire montre des plasmocytes binucléée (G X100) (Salle de cytologie de service d'hématologie de l'HMRUC).....	45
Figure 25 : Répartition en fonction d'EPS.....	45
Figure 26 : un pic monoclonal à l'électrophorèse des protéines sériques chez un patients atteint de myélome multiple admis au service d'hématologie au niveau de l'HMRUC.....	46
Figure 27 : Répartitions selon le type d'immunoglobuline.....	47
Figure 28 : Répartition des Ig en fonction de chaine légère.....	48
Figure 29 : Répartition selon le bilan de complication.....	49
Figure 30 : Répartition selon la classification de Salmon et durée.....	49

Liste des tableaux

Tableau 01 : Propriétés des isotypes d'immunoglobulines	10
Tableau 02 : Répartition selon l'origine.....	37
Tableau 03 : Répartition selon le taux d'hémoglobine.....	42
Tableau 04 : répartition selon le taux des plaquettes.....	42
Tableau 05 : Répartition selon les GB.....	42
Tableau 06 : Répartition selon l'évolution.....	50

Introduction

Malgré les réels progrès réalisés dans le domaine de dépistage et du traitement, le cancer reste un problème majeur de santé publique dans le monde. La mise en œuvre d'une politique de santé publique cohérente nécessite de connaître avec précision les caractéristiques épidémiologiques des cancers et leurs évolutions.

Dans cette optique on s'intéresse à l'étude de myélome multiple ou maladie de Kahler qui se définit comme une hémopathie maligne d'étiologie inconnue, c'est la conséquence du développement incontrôlé d'un plasmocyte anormal qui se multiplie à l'identique dans la moelle osseuse et l'envahit progressivement (**Anonyme ; 2015**).

Le myélome multiple est une affection qui touche avec prédilection le sujet d'âge mur (>60).

(**Ajili; 2012**) son incidence augmente avec l'âge (cinq pour 100000 individus à cinquante ans, vingt pour 100000 à quatre-vingts ans). Il représente 1% de l'ensemble des cancers et 10% des hémopathies malignes, son incidence a connu une croissance ces dernières années et l'implication des facteurs environnementaux notamment chimiques a été fortement évoquée dans sa genèse (**Filali Mouhim ; 2011**).

Le myélome multiple est une maladie polymorphe qui peut être découverte dans un contexte hématologique (syndrome anémique), rhumatologique (atteintes osseuses) ou néphrologique (découvert d'une insuffisance rénale) ce qui rend sa prise en charge multidisciplinaire, la découverte peut être aussi fortuite devant la découverte systématique d'une vitesse de sédimentation très élevée ou un pic monoclonal à l'électrophorèse des protéines sériques (**Boumlik ; 2014**).

Malgré les progrès réguliers en terme de thérapeutique qui ont augmenté de manière notable la survie globale des patients, le myélome multiple reste une maladie incurable avec de nombreuses rechutes (**Aurore et al ; 2017**).

De nombreuses études épidémiologiques et cliniques ont été réalisées sous d'autres cieux, nous avons voulu participer à ces travaux en étudiant de façon rétrospective les caractéristiques épidémiologiques et paracliniques du myélome multiple en Algérie.

Notre investigation avait plusieurs objectifs :

- Réaliser une synthèse bibliographique sur le cancer de myélome multiple.
- Effectuer une enquête rétrospective, au niveau de service d'hématologie de l'hôpital militaire régional universitaire Constantine chez les patients atteints de myélome multiple afin de prospector l'implication de cette pathologie.
- Quelques techniques cytologiques ont été appliquées.

Synthèse
Bibliographique

Chapitre I

Généralités

I- Anatomie de la moelle osseuse

La moelle osseuse est un tissu hématopoïétique semi-liquide d'origine mésenchymateuse développé dans les ébauches osseuses ; ce tissu est responsable de la production de tous les éléments figurés dans le sang (globules rouges, globules blancs et plaquettes) (**Wainsten ; 2009**).

On distingue la moelle rouge, la moelle jaune et la moelle grise. A l'état frais, on distingue la moelle rouge et la moelle jaune.

- **La moelle rouge** : tissu conjonctif se trouve dans tous les os du fœtus et de l'enfant et dans les os spongieux de l'adulte ; elle joue un rôle hématopoïétique et immunologique capital, où se forment tous les composants sanguins (hématies, polynucléaire et plaquettes). Les cellules cancéreuses en circulation dans le sang, trouvent dans la moelle rouge un bon milieu de culture des métastases qui se développent souvent aux extrémités des os long ou/et dans les vertèbres.
- **La moelle jaune (adipeuse)** : elle provient de la transformation de la moelle rouge dont la croissance est achevée, elle est formée presque exclusivement de grosses cellules adipeuses (96%). Sa principale fonction est donc celle d'une réserve de lipides (on la trouve dans le canal médullaire). La moelle jaune garde la possibilité de se retransformer en moelle rouge ce qui se produit au cas de leucémie ou chez les personnes vivant à très haute altitude.
- **La moelle grise (fibreuse)** : on la trouve chez les vieillards, le tissu hématopoïétique et le tissu adipeux peuvent se transformer secondairement en tissu conjonctif de type fibreux (**Guay ; 2005**).

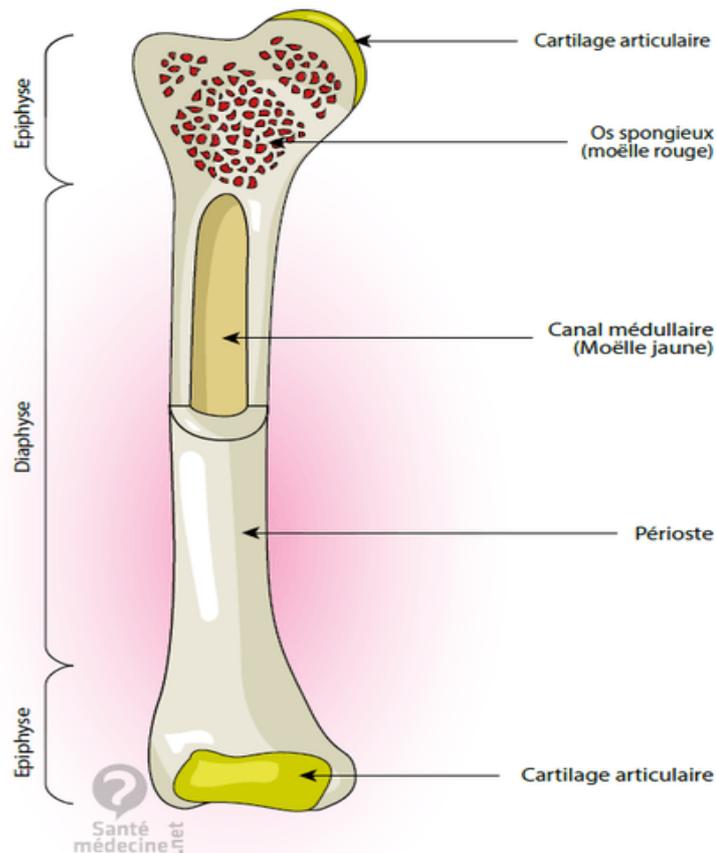


Figure 01 : Localisation de la moelle au niveau de l'os. (Richard et al; 2010)

II- Hématopoïèse

L'hématopoïèse est un mécanisme qui se produit tout au long de la vie des cellules spécialisées en quantité très importante pour assurer la formation et le renouvellement régulé des cellules sanguines (Marieb ; 2008).

1. Siège de l'hématopoïèse

Au début de la vie prénatale, lorsque le squelette est entièrement cartilagineux, il n'y a pas de cavités médullaires et la production des cellules sanguines, la phase mésoblastique de l'hématopoïèse se produit au niveau de petits îlots cellulaires situés dans la vésicule vitelline et dans le pédicule embryonnaire du fœtus.

A six semaines de gestation, les précurseurs basophiles ronds, les érythrocytes sont présents dans l'ébauche du foie ce qui constitue le début de la phase hépatique de l'hématopoïèse (**Fawcette et Jensh ; 2002**). Chez l'adulte, le principal site est la moelle osseuse du crâne, des côtes, de sternum, des vertèbres et de l'extrémité supérieure des fémurs (**Wheater et al ; 2015**).

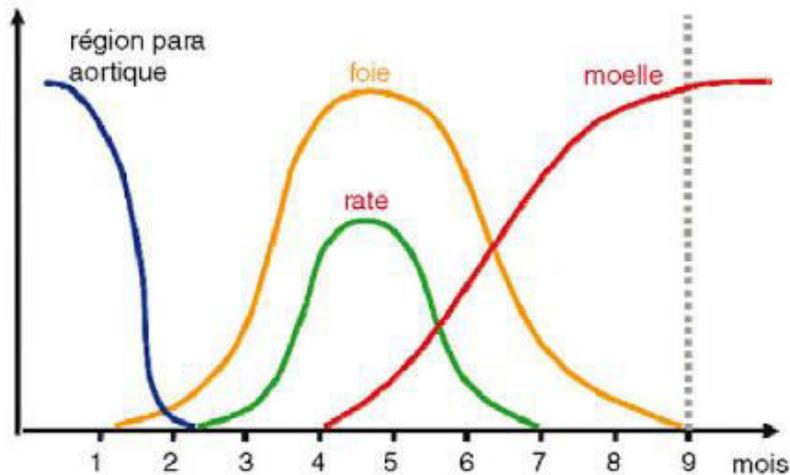


Figure 02 : Localisation de l'hématopoïèse chez l'embryon et le fœtus. (**Binet et Zandecki ; 2011**).

2. Les différents compartiments

On distingue schématiquement trois compartiments :

1. Celui des cellules multipotentes capables d'auto renouvellement pour produire deux autres types de cellules : les cellules myéloïdes et lymphoïdes à l'origine de cellules progénitrices distinctes ; cette propriété d'auto renouvellement permet de préserver le pool de cellules souches et joue un rôle capital de l'apport de cellules myéloïdes et lymphoïdes dans les voies de différenciations et de maturation.

2. Le compartiment des cellules progénitrices engagées donnant naissance aux différentes lignées cellulaires (**Kierszenbaum ; 2006**).

3. Le compartiment de maturation où les cellules acquièrent des caractères morphologiques distinctifs.

La prolifération et la différenciation de chaque lignée sont contrôlées par des signaux extracellulaires sous forme de contact membranaire ou par l'action de cytokines et facteurs de croissance (Revillard ; 2001).

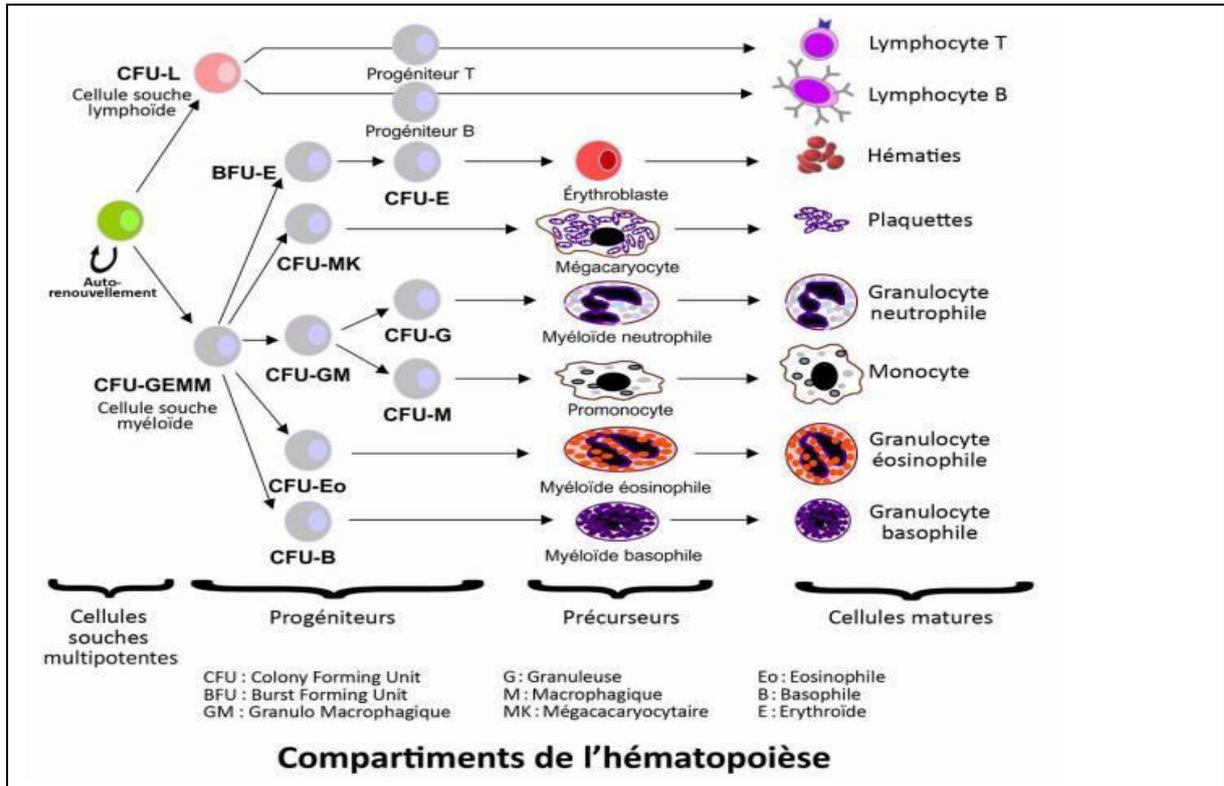


Figure 03 : Représentation schématique des différents compartiments du système hématopoïétique (Kierszenbaum ; 2006)

3. Les anomalies de l'hématopoïèse : une représentation schématique des principales hémopathies

Une ou plusieurs anomalies peuvent survenir au sein de l'un des progéniteurs ou précurseurs de l'hématopoïèse, de nombreuses mutations et translocations peuvent être à l'origine de ces anomalies.

Selon la lignée touchée, soit la lignée myéloïde ou lymphoïde, on peut classer les hémopathies malignes en deux grandes familles : les syndromes myéloprolifératifs et les syndromes lymphoprolifératifs, on parle de ces deux syndromes lorsque le progéniteurs/précurseurs a conservé sa capacité de différenciation terminale.

- **Les syndromes myéloprolifératifs** regroupent principalement quatre maladies :
 - **Polyglobulie primitive** ou maladie de **Vaquez** : due à une atteinte préférentielle de la lignée érythroïde, aboutissant à une augmentation du nombre de globules rouges et de l'hémoglobine sanguine.
 - **Leucémie myéloïde chronique (LMC)** : résultat d'une atteinte préférentielle de la lignée neutrophile suite à l'apparition d'une anomalie chromosomique particulière ; le chromosome Philadelphie (translocation entre les chromosomes 9 et 22 impliquant les gènes BCR et ABL).
 - **Thrombocytémie essentielle** : résultat d'une atteinte préférentielle de la lignée mégacaryocytoplaquettaire aboutit à une hyperplaquettose.
 - **La splénomégalie myéloïde ou myélofibrose primitive** : représentent une association d'hyperproduction médullaire et de fibrose (**Binet et Zandecki ; 2011**).
- **Les syndromes lymphoprolifératifs** sont observés lorsqu'une anomalie génomique (ou plusieurs) se produit plus particulièrement dans une cellule lymphoïde à la fin de la lymphopoïèse ou au cours de l'immunopoïèse provoquant :
 - **Leucémie aigüe lymphoïde** : caractérisée par une prolifération incontrôlée des cellules immatures du système sanguin ; il s'agit donc de lymphoblastes. Selon l'OMS, il existe deux types de LLA : LLA B et LLA T (**Theml ; 2000**).
 - **Leucémie lymphoïde chronique (LLC)** : marquée par l'expansion de petits lymphocytes B matures monoclonaux exprimant les antigènes CD5, CD25.
 - **La maladie de Waldenstrom** : caractérisée par une infiltration lymphocytaire de la moelle osseuse et une immunoglobine monoclonale sérique de type IgM. (**Veronique ; 2009**).
 - **Lymphome non Hodgkinien** : caractérisé par une prolifération monoclonale maligne du système lymphoïde (les cellules B ou T) qui tendent à envahir tout l'organisme. (**Boukhrissa ; 2013**).
 - **Lymphome Hodgkinien** : apparait suite à une transformation suivie d'une multiplication incontrôlée d'un lymphocyte où il se traduit le plus souvent par une augmentation persistante du volume d'un ou de plusieurs ganglions lymphatiques (on parle d'adénopathies) (**Guy ; 2014**).

-**Myélome multiple** : caractérisé par le développement d'un clone de plasmocytes tumoraux envahissant la moelle hématopoïétique (**Ajili et al ; 2012**). Il est associé à une infiltration plasmocytaire médullaire avec la présence d'une immunoglobuline monoclonale dans le sérum ou dans les urines plus une atteinte osseuse (**Maarouf et al ; 2007**).

Chapitre II

*Les plasmocytes et les
immunoglobulines*

I. Rappel physiologique

Les plasmocytes étant le stade ultime de la différenciation des cellules B (**Chapel et al ; 2004**). Un lymphocyte B subit donc un processus multi étapes pour atteindre le stade de plasmocytes. La différenciation des LB se déroule en deux grandes phases (Phase antigène indépendant et une phase antigène dépendant).

Les plasmocytes sont des cellules avec un noyau excentré et une chromatine hétérogène possèdent un grand cytoplasme basophile (**Revillard ; 2001**).

Sous microscope électronique, le caractère principal est la richesse en réticulum endoplasmique granulaire remplissant tout le cytoplasme.

Les plasmocytes sont dispersés dans de nombreux tissus de l'organisme comme par exemple : les zones B dépendantes, des organes lymphoïdes secondaires, le chorion intestinal ou bronchique. A l'état normal, le plasmocyte n'est pas retrouvé dans le sang (**Coujrd et Poirier ; 1980**).

Un plasmocyte fonctionne comme une usine de fabrication des anticorps ; cette cellule plus grosse qu'un lymphocyte B naïf, présente une activité métabolique intense, contient environ cent fois plus de messenger des chaînes d'immunoglobuline qu'un lymphocyte B au repos. Le plasmocyte prend le rôle d'une production d'un grand nombre d'anticorps mais il ne l'exprime plus à sa surface, il est donc sourd à toutes stimulations antigéniques une fois atteinte ce stade. C'est une différenciation terminale des LB ; après quelques jours de production d'anticorps, le plasmocyte meurt (**Levraude ; 2005**).

II. Les Immunoglobulines

Les immunoglobulines ont été décrites à l'origine comme une classe de protéines sériques induites par un contact avec un antigène et qui se lie spécifiquement à cet antigène qui a provoqué leur synthèse (**Male ; 2005**).

1. Structure et fonction

Les immunoglobulines existent sous deux formes structurales différentes, exprimées et présentées à la surface des cellules B sous forme de récepteurs membranaires (BCR) ou sécrétées par les plasmocytes (Immunoglobulines solubles) (**Schaechter et al ; 1999**).

La structure globale des immunoglobulines est assez conservée, elle comprend quatre sous unités polypeptidiques identiques, deux chaînes lourdes avec une taille de 50 000 à 70 000

Da et contient de 450 à 600 acides aminés environ, et deux chaînes légères avec une taille de 25000 Da et formée de 210 à 220 acides aminées, liés par des ponts disulfures intra et inter-chaînes (**Chatenoud et Bach ; 2012, Burmester et Pezzutto ; 2000**).

Il existe cinq types principaux des chaînes lourdes ; μ , α , γ , ϵ et δ et chaque type définit une classe des anticorps ; IgM, IgA, IgG, IgE, IgD respectivement (**Male ; 2005**). Ces chaînes comportent un domaine N-terminal variable (V_H) et trois (pour δ , γ , α) ou quatre (pour μ et ϵ) domaines constants (C_H). Pour les chaînes légères, on trouve deux types ; la chaîne Kappa (κ) et la chaîne lambda (λ), qui sont formés de deux domaines ; un domaine variable (V_k ou V_λ) et l'autre constant (C_k ou C_λ) (**Revillard ; 2001**).

Le clivage d'une molécule d'Ig par l'enzyme papaïne ou la trypsine produit deux fragments identiques ; (fab) capables de se lier à l'antigène et un fragment dit cristallisable (fc) incapable de fixer l'antigène et contient des sites de fixation du complément (**Levraude ; 2005, Chatenoud et Bach ; 2012**).

Ces régions assurent séparément deux fonctions des anticorps : la reconnaissance spécifique d'un antigène et l'élimination de l'antigène ou sa neutralisation (**Chatenoud et Bach ; 2012**)

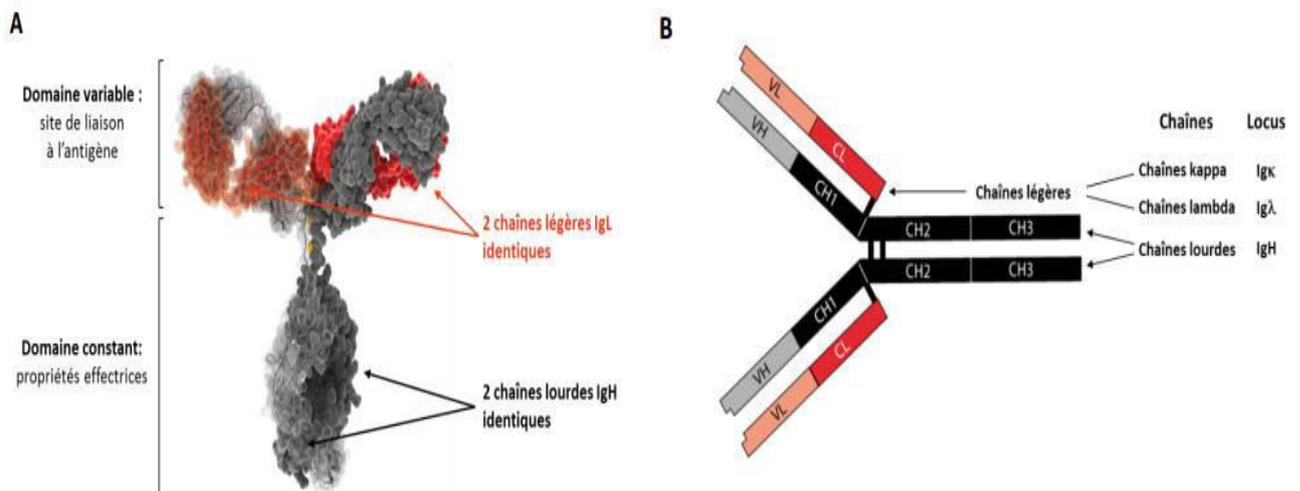


Figure 04 : Structure d'immunoglobuline

(A : Représentation tridimensionnel, B : représentation schématique). (**Tinguely ; 2013**)

2. Les classes des immunoglobulines

Les immunoglobulines peuvent être divisées en cinq classes différentes selon les séquences en acides aminées des régions constantes des chaînes lourdes.

Tableau 01 : Propriétés des isotypes d'immunoglobulines (Schaechter et al ; 1999, Male ; 2005, Chatenoud et Bach ; 2012).

Isotypes	Les chaînes lourdes	Nombre de domaines chaînes lourdes	Concentration dans le sérum Mg/ml	Caractéristiques structurales et Fonctionnelles
IgG	- γ 1 (IgG1) - γ 2 (IgG2) - γ 3 (IgG3) - γ 4 (IgG4)	4	12.5	<ul style="list-style-type: none"> -Produit en quantité élevée dans la réponse secondaire, et c'est la classe la plus importante dans le sang. -Activer le complément. -participer à la cytotoxicité à médiation cellulaire dépendante des anticorps (ADCC). -Traverser la membrane placentaire pour protéger le nouveau-né. -opsonine (fixer les complexes immuns aux récepteurs FC des neutrophiles et macrophages).
IgM	- μ	5	1.5	<ul style="list-style-type: none"> -Il y a les IgM membranaire et les IgM sécrétées. -Les IgM sécrétés formé de cinq unités à quatre chaînes (deux chaînes lourdes et deux chaînes légères), portant dix sites de liaison. -Portant une protéine supplémentaire appelée chaîne J (Jonction) intervient dans la polymérisation à l'intérieur des plasmocytes. -Produit plus importants dans la réponse primaire -Composant principal de la réponse anticorps aux antigènes thymo-indépendants.
IgD	δ	4	0.03	<ul style="list-style-type: none"> -Possède quatre chaînes avec une longue région charnière. -Sa concentration dans le sang est faible se qui explique la rareté des plasmocytes sécrétrices des IgD, et sa sensibilité à la protéolyse au niveau de la région charnière. - sa seule fonction semble être celle de récepteur de l'antigène.
				<ul style="list-style-type: none"> -présent dans les sécrétions séromuqueuses (lait, les larmes, la salive, la transpiration et les sécrétions pulmonaires et avec un taux très élevé

IgA	α	4	0.03 3.5	dans l'intestin), et en petit quantité dans le sang. -Dans les sécrétions, présent sous deux copies de molécules ; attachés par des ponts disulfure de façon covalente. -Ne peut pas activer le complément, ni lier aux récepteurs Fc. -Empêche l'attachement des gènes pathogènes.
IgE	E	5	0.00005	-D'une faible quantité dans le sérum. -lier spécifiquement aux cellules basophiles par leur fragment Fc. -Joue un rôle dans la réponse aux infections parasitaires (participe à la destruction des parasites par les macrophages et les polynucléaires éosinophiles).

3. Organisation des gènes des immunoglobulines

Les chaînes lourdes et légères des immunoglobulines sont en effet codées par trois familles de gènes présentent chacune sur un chromosome séparé, une famille de gène code pour la chaîne lourde et une pour chacun des types de chaînes légères (k et λ).

L'organisation de ces gènes peut être comme suit :

a) Pour chaque gène codant la chaîne lourde (H), on trouve les segments V_H pour variable, D_H pour diversité et J_H pour jonction et C_H (C_μ , C_α , C_γ , C_ϵ , C_δ) pour constante.

b) Chaque chaîne légère k présente les segments V_k , J_k et C_k , et chaque chaîne légère λ présente les segments V_λ , J_λ et C_λ (Fougereau ; 2016).

Chez l'homme, le locus de la chaîne lourde est situé sur le chromosome 14, pour les chaînes légères il occupe deux loci : le locus k situé sur le chromosome 2 et le locus λ localisé sur le chromosome 22 (Tinguely ; 2013).

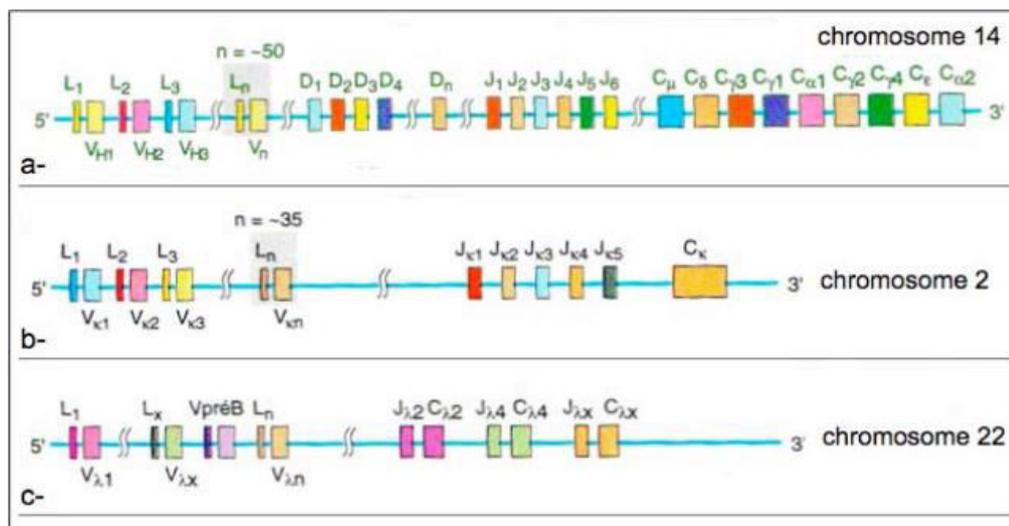


Figure 05 : Organisation des gènes des chaînes des immunoglobulines.

(Burmaster et Pezzutto ; 2005)

- **Génération de la diversité des immunoglobulines**

Dans le génome, les segments (V_H , D_H , J_H , C_H , V_k , J_k , C_k , V_{λ} , J_{λ} et C_{λ}) sont présents sous forme de plusieurs exemplaires représentant des formes alléliques différentes, cela est à l'origine d'une grande diversité génétique (Levraude ; 2005).

La formation d'une immunoglobuline fonctionnelle passe par plusieurs mécanismes génétiques et moléculaires :

- **Réarrangement des gènes des immunoglobulines**

Le réarrangement concerne en premier les gènes des chaînes lourdes (H), puis dans un second temps ceux des chaînes légères (L).

En premier lieu sur le chromosome 14, l'ADN est réarrangé de telle sorte qu'un segment D_H est joint à un segment J_H (Lise ; 2010), qui sera associé ensuite avec un segment variable V_H , le tout donc aboutissant à la formation d'un exon VDJ. Lors de ces réarrangements, les régions d'ADN intermédiaires (comprises entre ces différents segments) sont délétés sous forme d'un ADN circulant ou épisode.

L'exon VDJ précédé par la séquence signal (Leader) sera ensuite joint à l'exon codant la région constante (Male et al ; 2007).

Au deuxième temps, sur les chromosomes 22 et 2 des chaînes légères λ et k respectivement.

Le réarrangement se déroule selon le même scénario, mais avec une seule jonction VL et JL pour donner naissance à un exon VJ (il n'y a pas de segment D pour les chaînes légères).

L'étape terminale qui permet de générer l'immunoglobuline s'effectue après un phénomène d'épissage puis la traduction des ARN messagers matures (Boivert ; 2017).

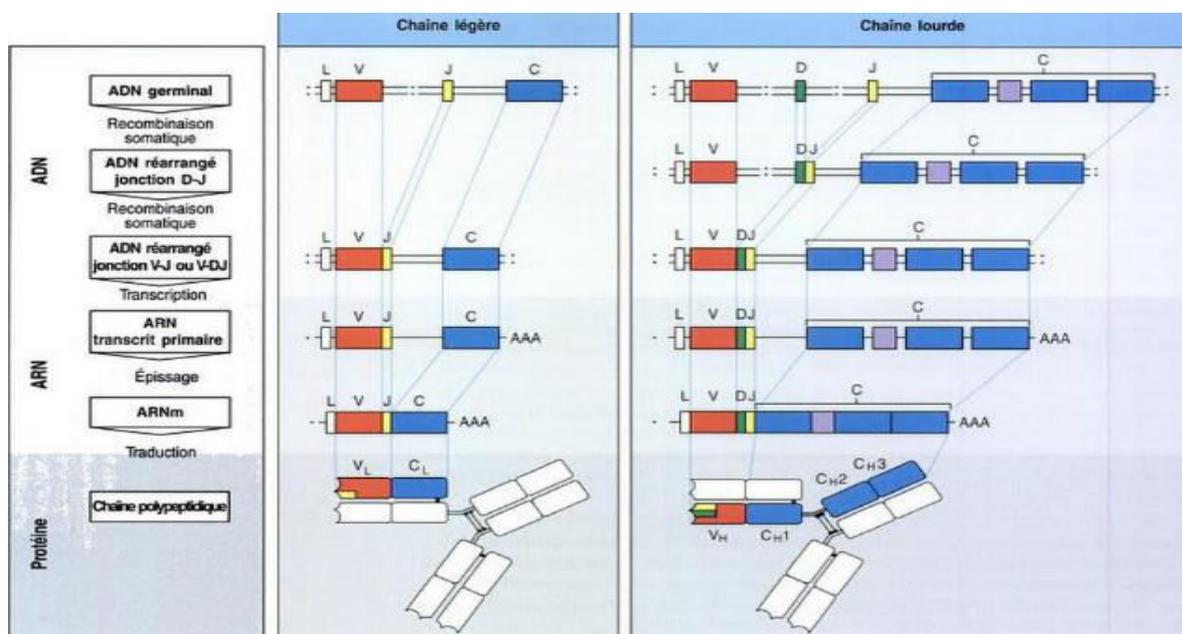


Figure 06 : Génération des récepteurs lymphocytaires d'antigènes : réarrangement des gènes des immunoglobulines (Janeway et al ; 2009).

- Hypermutation somatique

Ce mécanisme s'effectue dans les zones sombres des centres germinales, après la rencontre d'un LB naïf avec les antigènes dépendants des LT. Ce phénomène participe donc à la maturation des LB, marqué par l'introduction de mutations ponctuelles (plus rarement par des délétions ou des insertions nucléotidiques) au sein des gènes concernant le plus souvent les régions variables des immunoglobulines déjà réarrangées.

Ce mécanisme est associé à une augmentation d'environ 10 à 100 fois de l'affinité des anticorps pour un antigène spécifique. Cette maturation de l'affinité entre une réponse primaire et une réponse secondaire est la conséquence d'une substitution de deux ou 3 acides aminés sur 100 résidus du domaine variable des immunoglobulines (Levy ; 2000).

- Commutation isotypique

Ce processus n'est observé que pour la chaîne lourde et ne concerne pas les chaînes légères κ et λ dont les gènes sont d'ailleurs situés sur des chromosomes différents.

Une fois que les réarrangements des segments V, D, J et l'hypermutation somatique installée, les régions constantes correspondant aux différents isotypes peuvent être associées successivement à une même région variable dans un clone lymphocytaire.

L'ADN codant les régions constantes est situé en aval de celui codant les régions variables de chaîne lourde. Chaque gène est précédé d'une séquence S (Switch), cette séquence contrôle un processus de recombinaison somatique irréversible semblable à celui des segments V, D, J (**Chatenoud et Bach ; 2008**).

La commutation isotypique a pour résultats une production d'anticorps présentant des régions Fc distinctes capable de différentes fonctions effectrices, par conséquent grâce à la commutation vers différentes classes d'anticorps en réponse à des microbes variés ; le système immunitaire humorale est capable de mettre en jeu les mécanismes de l'hôte qui sont mieux adaptés à la lutte contre ces microbes (**Abul k et H-Lichtman ; 2005**).

Chapitre III
Myélome Multiple

I. Définition

Le myélome multiple (MM) des os ou « maladie de Kahler », est une anomalie de la moelle osseuse, caractérisée par une prolifération d'un clone de plasmocytes tumoraux envahissant la moelle hématopoïétique. Ces cellules sécrètent le même anticorps connu sous le nom de protéine ou d'immunoglobuline monoclonale (**Anonyme ; 2009, Braham et al ; 2015**).

Le myélome multiple fait partie des hémopathies malignes, représentant environ 1% de tous les cancers et 10 % des hémopathies malignes. Ce myélome est en fait l'apanage du sujet âgé et il est le second cancer du sang le plus courant après le lymphome non Hodgkinien (**Aurore et al ; 2017**).

II. Historique

Bien que le myélome multiple est connu depuis des milliers d'années, le premier cas vraisemblablement décrit dans la littérature médicale a été rapporté en 1844, par le docteur Sammelle SOLLY chez une femme de 39 ans (Sarah NERIBARY), souffrant de multiples fractures osseuses avec une asthénie (**Baudurer ; 2011**).

-**1845** : Tomas ALEXANDER a été diagnostiqué par le docteur Wiliam MACINTYRE avec la découverte d'une anomalie urinaire, faisant l'objet de sa recherche.

-**1873** : Von RUSTIZKY a introduit le terme « myélome multiple » pour désigner la présence de multiples lésions plasmocytaires dans les os.

-**1889** : Otto KAHLER a publié une description clinique détaillée du myélome multiple, d'où le nom de « maladie de Kahler ».

-**1890** : RAMON y Cajal a rapporté la première description microscopique précise des plasmocytes.

-**1953** : l'immunoélectrophorèse a permis l'identification exacte des protéines monoclonales myélomateuses. Depuis, l'immunofixation a été introduite comme étant une méthode plus sensible.

-**1956** : KORNGOLD et LIPARI ont rapporté la liaison des protéines de BENCE Jones avec les gammaglobulines sériques normales et les protéines sériques anormales. En leur honneur, les deux types de protéines de BENCE Jones sont appelées kappa (κ) et lambda (λ).

-**1975** : introduction du système de classification de DURIE et SALMON. Les patients ont été classés afin d'évaluer les effets bénéfiques de la chimiothérapie à différents stades de la maladie (I, II, III, A ou B) (**Durie et al ; 2015**).

III. Epidémiologie

1. Incidence

- **Dans le monde**

Bien que rare dans la bibliographie médicale, la prévalence mondiale du MM est évaluée à environ 230 000 patients, avec une estimation de 5 cas par 100 000 dans le monde occidental, dont 114 000 nouveaux cas sont diagnostiqués chaque année (**Durie et al ; 2015, Kgandjin ; 2016**).

Cette incidence a augmenté de 2,2% par an chez l'homme et de 1,8% chez la femme entre 1980 et 2005.

Le MM occupe le 15^{ème} rang de décès par cancer, soit 1,9% de l'ensemble des décès de cancers. Le taux de mortalité standardisé pour 100 000 personnes par année est de 2,3 et 1,6 chez l'homme et la femme respectivement (**Troussard et al, 2008**).

- **En Algérie**

La maladie de Kahler est la 2^{ème} hémopathie maligne en Algérie après les lymphomes non Hodgkiniens. Près de 20 000 algériens souffrent de MM avec une incidence de 1,1% pour 100 000 habitants (^[1], **Ahmed Nacer ; 2014**).

2. Facteur ethnique

L'incidence du MM varie d'un pays à un autre. Selon les données de Globocan 2008 les taux d'incidence les plus élevés sont observés dans les régions les plus développées (Amérique du sud, Australie, Nouvelle Zélande et Europe) et se situent entre 3 et 3,9. Les taux les plus faibles sont observés dans les régions en voie de développement (**Ferlay et al ; 2010**).

Cette maladie est deux fois plus fréquente chez les noirs américains. Les afro-américaines semble avoir un risque plus élevé, alors que les asiatique ont un risque plus faible avec 9,5/ 100 000 personnes et 4,1/100000 personne respectivement.

En France, son incidence annuelle est élevée, soit 2 à 4 nouveaux cas pour 100000 (**Kakpovi ; 2014**).

3. Age

L'âge est un facteur très important, un pourcentage plus élevée de décès précoce chez les patients âgés a été observé, mais la maladie est plus agressive pour les sujets jeunes.

L'incidence du MM augmente progressivement avec l'âge quel que soit le sexe et la race dont l'âge moyen au moment du diagnostic est estimée à 65 ans (**Béatrice ; 2013**).

[1] <https://www.djazairss.com/fr/horizons/2880>

4. Facteurs de risque

- **Facteurs environnementaux professionnels et non professionnels**

L'exposition aux radiations ionisantes est un facteur de risque établi. Concernant les activités professionnelles, deux facteurs de risque ont été décrits, l'un lié à l'agriculture ; principalement à l'activité de fermage ainsi qu'à l'utilisation des pesticides, l'autre plus ou moins discuté est l'exposition au benzène (**Moreau ; 2006**).

- **Facteurs génétiques**

Plusieurs cas familiaux de myélome multiple ont été décrits, mais leur fréquence est beaucoup plus faible que pour d'autres lymphopathies chroniques comme la leucémie lymphoïde chronique ou la maladie de Waldenström. De même, plusieurs cas de myélome multiple ont été décrits chez des jumeaux homozygotes. Aucune association significative n'a été retrouvée avec les groupes sanguins du système ABO. Il semblerait qu'il existe un risque accru de myélome multiple chez les individus HLAB5 (risque relatif de 1,7) et peut-être chez les individus HLACw2, tant chez les blancs que chez les noirs américains. Enfin, une fréquence anormale de HLACw5 a été notée dans le myélome multiple chez les noirs américains (**Moreau ; 2006**).

5. Sex-ratio

Les taux d'incidence standardisés sur la population mondiale sont de 4,2 chez l'homme et 2,9 chez la femme, soit un rapport hommes/femmes de 1,4 (**Monnereau et al ; 2009**).

IV. Etiologie de myélome multiple

Les causes de myélome multiple restent inconnues pour l'instant, aucun facteur de prédisposition n'a été identifié (exceptionnellement, des cas familiaux ont été décrits) (**Charlot-Lombert et al ; 2011, Imrani ; 2013**).

Cependant, plusieurs facteurs de risque ont été clairement identifiés dans le développement du MM, il s'agit des facteurs environnementaux, tels que l'exposition aux radiations ionisantes et aux produits chimiques notamment les toxines (**Bans et al ; 2005**).

1. Origine de myélome multiple

La nature exacte de la cellule responsable du MM n'est pas totalement établie. Elle est apparemment centrogerménative ou post-centrogerménative, c'est-à-dire postérieure aux événements de mutations somatiques, de sélection et de commutation isotypique. Les immunoglobulines monoclonales impliquées sont généralement des IgG ou des IgA, plus rarement des IgD et exceptionnellement des IgM (**Valerie ; 2014, Azrouf ; 2016**).

La cellule plasmocytaire tumorale conserve une certaine capacité de différenciation, quoiqu'il existe des populations myélomateuses avec un degré de maturité différent chez un

même patient. La fraction la plus immature, appelée proliférant, soit elle est capable de d'auto-renouveler, soit elle est responsable de l'exposition du clone malin des cellules myélomateuses. Cette hypothèse est confirmée par l'existence d'un stade plasmoblaste hautement proliférant au cours de la différenciation plasmocytaire physiopathologique (**Morlon ; 2010, Imrani ; 2013**).

La cause de prolifération plasmocytaire n'est pas encore établie, mais l'analyse génétique des cellules tumorales a montré la présence de plusieurs anomalies au niveau des gènes des régions variables des chaînes lourdes et légères des immunoglobulines, se manifestant par des erreurs de modifications spécifiques de l'ADN des cellules B impliquant la recombinaison VDH, SVD et TCH des diverses classes d'Ig. Cette instabilité génétique conduit à des réarrangements chromosomiques inducteurs de l'activité anormale des cellules plasmocytaires traduisant la malignité. (**El Khalifa ; 2014, Valérie ; 2014, Azrouf ; 2016**).

Enfin, la stimulation antigénique, la sélection d'un clone anormal, l'expansion de ces clones et la progression vers la malignité ainsi que les événements génétiques présentent les étapes de l'apparition du MM (**Imrani ; 2013**).

2. Phénotypes de cellules myélomateuses

Les cellules cancéreuses dans le myélome multiple sont des cellules plasmocytaires ayant la capacité d'envahir la moelle osseuse. Elles ont un phénotype plasmoblaste mais la nature de leur précurseur myélomateux reste inconnue. Les lymphocytes pré B, les plasmoblastes ou les cellules immunitaires ont été incriminées comme précurseurs des plasmocytes malins.

Les principales caractéristiques des cellules myélomateuses sont la production et la sécrétion dans le sang et / ou les urines d'une protéine monoclonale dont la quantité varie considérablement d'un patient à l'autre (**El Mezouar ; 2010**).

3. Contribution des facteurs génétiques à l'étiologie du MM

3.1. Analyse cytogénétique des plasmocytes tumoraux

L'étude cytogénétique du MM est difficile du fait de la faible prolifération des plasmocytes.

Le prélèvement des plasmocytes médullaires étudiés ; est un mélange de cellules plasmocytaires et d'éléments myéloïdes normaux beaucoup plus proliférant, due à des mitoses anormales des plasmocytes (**Imrani ; 2013**).

Par ailleurs, la dilution des plasmocytes tumoraux dans les échantillons médullaires par agrégation des plasmocytes tumoraux (hétérogénéité des îlots plasmocytaires) et l'infiltration plasmocytaire médullaire est souvent partielle. Ce phénomène entraîne une difficulté dans la

réalisation du caryotype conventionnelle, due à la variabilité du pourcentage d'infiltration observé. Il est donc indispensable de réaliser une purification des prélèvements médullaires.

Cependant, le tri sélectif sur billes magnétiques CD138 permet d'enrichir des préparations interphasiques avant d'effectuer une technique d'hybridation *in situ* en fluorescence (FISH) à visée pronostique. Les sondes fluorescentes sélectionnées permettent d'évaluer les anomalies à valeur pronostique. Un caryotype est également réalisé afin de préciser parfois les résultats obtenus par FISH inter-phasique (Emile ; 2015).

3.2. Les anomalies chromosomiques

Les anomalies chromosomiques ont montré un rôle majeur dans l'évolution de plusieurs malignités hématologiques. Dans le cas du MM, la cytogénétique a été entravée par la faible activité proliférative des cellules plasmatiques malignes *in vitro* et par l'infiltration fréquente des cellules tumorales dans les échantillons de la moelle osseuse.

Les principales anomalies chromosomiques décrivant le MM peuvent être séparées en deux grandes classes :

- **Les anomalies de structures**

- **Les translocations**

- **Les translocations impliquant la région 14q32** : l'anomalie la plus fréquente est représentée par les translocations impliquant la région 14q32, en particulier le gène IGH. Ces anomalies se retrouvent chez 60% des patients. Néanmoins, il existe une grande hétérogénéité du MM par la variabilité des chromosomes partenaires dont les quatre principaux sont : CCND1, FGFR3, MYC et MAF.

La **t(11 ;14)** dérégule le gène CCND1, conduisant à une hyperexpression de la cycline D1 (Figure 09) (Avet-Loiseau ; 2000).

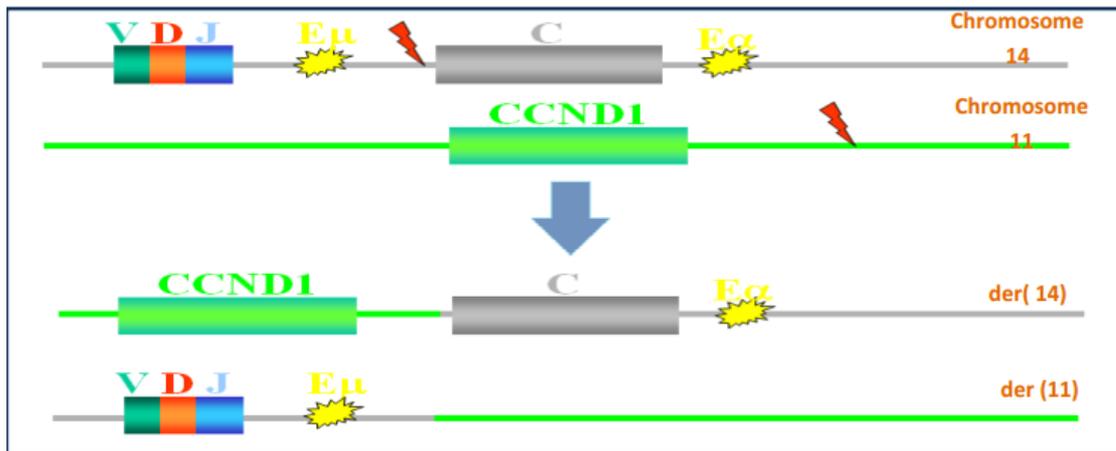


Figure 07 : t(11, 14) : délocalisation du gène CCND1 en 14q32
hyperexpression cycline D1. (Filali Mouhim ; 2011)

La translocation **t(4;14)** est unique dans le sens où elle n'a jamais été décrite dans d'autres pathologies, elle entraîne la dérégulation de deux gènes situés de part et d'autre du point de cassure sur le chromosome 4. Le gène *FGFR3*, situé en position distale (télomérique), est transloqué sur la dérive du chromosome 14, conduisant à sa surexpression. En outre, un gène a été identifié par clonage de la translocation : le gène *MMSET*, en position proximale par rapport au point de cassure. Ce gène, dont les fonctions restent essentiellement méconnues, comporte un domaine SET, impliqué dans la régulation de la conformation chromatinienne (Figures 10 et 11) (Decaux et al ; 2007).

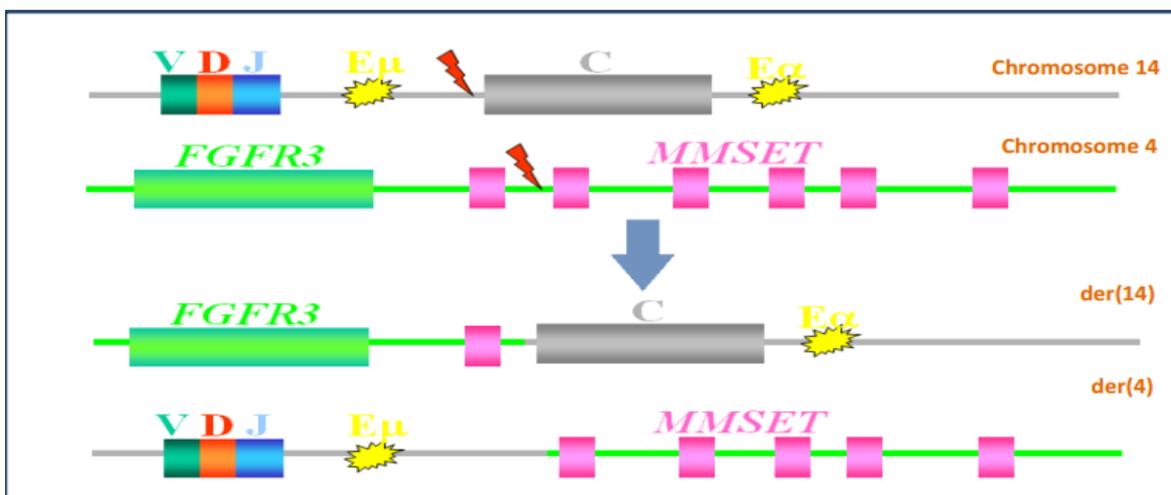


Figure 08 : t(4,14) : délocalisation du gène *FGFR3* en 14q32, formation d'un gène de fusion IgH-MMSET. (Filali Mouhim ; 2011)

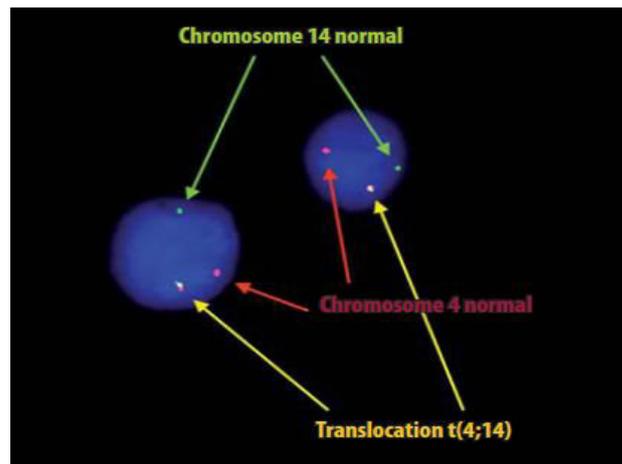


Figure 09 : Image FISH d'un plasmocyte présentant une t(4;14).

La sonde spécifique du chromosome 14 (IGH) est marquée en vert, alors que la sonde spécifique du chromosome 4 (FGFR3) est marquée en rouge (Avet-Loiseau ; 2008).

- Dans une analyse continue de translocations dans des lignées de 21 MM, Chesi et al ont décrit une nouvelle translocation t(14 ;16)(q32.3;q23). Cette dernière, apparait silencieuse sur le plan caryotypique de 5 MM, elle est dérégule l'oncogène MAF (Chesi et al ; 1998).

- Les translocations impliquant c-myc ou L-myc ont été montrées dans les 19 lignées cellulaires de 20 MM. Ces anomalies comprennent des translocations et des insertions inhabituelles et complexe juxtaposant souvent myc avec un locus IgH ou IgL (IgL Kappa ou lambda). La conséquence physiologique de ses translocations est l'augmentation de l'expression de c-myc. Cependant, l'allèle c-myc non translaté n'est pas exprimée ou exprimée à des niveaux très bas, correspondant à une altération silencieuse du gène c-myc dans les cellules B du centre germinatif au repos et dans les cellules plasmatiques à différenciation terminale (Yaping et al ; 2000).

- **Les anomalies de nombres**

- **L'hyperdiploïdie**

Il s'agit de la seconde anomalie en termes de fréquence, retrouvée chez 50 à 60 % des patients. L'hyperdiploïdie est reconnue par ses caractéristiques telles que la nature des chromosomes en excès n'est pas aléatoire, elle touche tout particulièrement les chromosomes impaires (excepté le chromosome 13 et moins fréquent le chromosome 1 et 17), aucune approche n'a été avancée à ce jour pour expliquer ce phénomène.

Des études plus récentes ont montré que certaines trisomies peuvent moduler l'impact pronostique associé aux autres anomalies, soit en améliorant le pronostic comme la trisomie 15, soit en l'aggravant comme la trisomie 5. (Agnès et al ; 2016, Decaux ; 2007)

- **Délétion du bras long du chromosome 13**

C'étaient l'une des premières anomalies reconnues dans les études cytogénétiques, elle est initialement décrite comme des pertes centrées sur la région 13q14, il a été montré que la très grande majorité de ces anomalies correspondaient en fait à des monosomies 13.

La distribution de ces anomalies ne semble pas être aléatoire, elles sont rarement retrouvées chez les patients avec une hyperdiploïdie. A l'inverse, elles sont constantes chez les patients présentant une t(4,14), une t(14,16) ou une del(17p). Là encore, aucune hypothèse n'est avancée pour justifier le biais de la répartition des anomalies du chromosome 13 étant probablement primitives ou surviennent lors des premiers stades de l'oncogenèse plasmocytaire.

(Decaux ; 2009)

- **Délétion 17p**

La majorité des délétions 17p sont hémizygotes, il s'agit parfois de monosomie 17 dont la fréquence est d'environ 10% au moment du diagnostic. Cette fréquence augmente dans le stade évolué et le gène suppresseur de tumeurs Tp53 est le gène touché dans ce cas.

La délétion 17p est l'anomalie la plus stratifiante pour le pronostic du MM, elle est associée à une présentation plus agressive, un degré d'envahissement extramédullaire et un suivi diminué quel que soit la thérapeutique impliquée **(Agnés et al ; 2016)**.

- **Gain de copies du bras long du chromosome 1**

Elle est retrouvée dans 30 à 40 % des cas, cette anomalie n'est pas spécifique au MM mais elle a été décrite dans de nombreuses hémopathies malignes ainsi que dans de nombreux types de tumeurs solides.

L'équipe de Little Rock a rapporté des données d'analyse de GEP montrant une très forte corrélation entre le gain du 1q et l'hyperexpression du gène CKS1B. **(Bouaoud ; 2011)**

• **Myélome familiale**

D-Hubert et ces collaborateurs ont rapportés 2 observations du myélome multiple IgG Kappa chez un patient et sa fille. Parmi 33 familles étudiées, au moins deux parents proches étaient atteints du myélome multiple et la protéine monoclonale des membres atteints est rarement la même. D'après cette étude, les auteurs ont conclu que l'association du myélome à des cas de gammopathie monoclonale bénigne ou d'anomalies des Ig chez des parents proches est un argument supplémentaire pour une prédisposition génétique **(Hubert et al ; 1985)**.

3.3. Autres altérations moléculaires

En plus des translocations impliquant les gènes des Ig et les anomalies de nombres, d'autres altérations moléculaires ont été rapportées dans le MM, telles que les mutations ou les

méthylations des promoteurs des gènes suppresseurs de tumeur et la phosphorylation des oncogènes (**Morlon ; 2010**).

Parmi les gènes les plus rencontrés, le gène :

-Ras : l'oncogène ras intègre des signaux essentiels pour la prolifération et la différenciation cellulaire. Par ailleurs, trois proto-oncogènes de la famille ras ont été identifiés chez l'homme : K-, N- et H-ras. Des mutations dans les codons 12, 13 et 61 des gènes K- et N-ras ont été observées chez 20 à 54% des patients atteints du MM au diagnostic et jusqu'à 81% des cas à la rechute. Ces mutations sont associées à une masse tumorale importante et à une survie médiane plus courte (**Vos ; 2001**).

-p53 : est le gène suppresseur de tumeur le plus fréquemment muté dans les pathologies malignes humaines. L'altération la plus fréquente de ce gène chez les MM se définit par une délétion du locus 17p13 (**Morlon ; 2010**).

V. Approche clinique

1. Les circonstances de découverte

Le myélome multiple est une maladie très polymorphe, plusieurs manifestations peuvent être présentées de façon non spécifique telles que l'asthénie, l'hépatomégalie ou la splénomégalie et la perte de poids modeste (**Chaibi ; 2000, Kyle et al ; 2003**).

- **Le myélome asymptomatique** : le diagnostic est fortuit par le biais d'une électrophorèse des protéines sériques, pratiquée en routine ou lors de l'investigation d'une anémie, d'une vitesse de sédimentation (VS) élevée ou d'une insuffisance rénale (**Charlot et al, 2011**).
- **Le myélome symptomatique** : son diagnostic est basé principalement sur plusieurs complications désignées sous le nom de critère CRAB.

-Hypercalcémie : elle représente une circonstance de diagnostic du MM dans près de 20% des cas.

Plusieurs mécanismes expliquent la survenue du MM dont le principal mécanisme est l'hyperostéoclastose induite localement par les cellules myélomateuses, la production des cytokines telles que RANKL, TNF, MIP1 α et DKK et la diminution de l'activité ostéoblastique contribuant à la survenue d'une hypercalcémie (**Manier et al ; 2011**).

- **Insuffisance rénale** : l'anticorps monoclonal produit en bonne quantité par les plasmocytes anormaux peut se diffuser dans l'organisme par le sang, qui une fois filtré par les reins, l'anticorps monoclonal peut former un dépôt, réduisant ainsi la capacité de filtration par les reins (**Jean-luc ; 2012**).

- **Anémie** : cette complication apparaît chez deux tiers des patients atteints de MM, son étiopathogénie est multifactorielle ; l'infiltration médullaire par les cellules plasmocytaires et la suppression de l'érythropoïèse induite par les cytokines (**Michallet et al ; 2006, Fabies et al ; 2013**).

-**Atteinte osseuse** : les douleurs osseuses ou lésions ostéolytiques représentent le plus souvent le premier symptôme de la maladie de Kahler ; ces douleurs osseuses affaiblissent les os, entraînant ainsi, des fractures ou un écrasement d'une vertèbre ou tassement vertébrale. Près de 70% des patients atteints du MM consultent un médecin en raison des douleurs osseuses et tous les os peuvent être atteints. Dans ce cadre les cellules myélomateuses libèrent des substances chimiques stimulatrices des ostéoclastes desquelles dérivent les os qui bloquent les cellules ostéoblastes chargées de réparer les os endommagés (**Low ; 2010, Minieur et al ; 2012, Fondation Contre le Cancer ; 2015**).

2. Variants cliniques

- **Gammopathie monoclonale de signification indéterminée**

La GMSI est définie par l'association d'un taux de protéine monoclonal inférieur à 30g/l et d'une plasmocytose médullaire inférieure à 10%, en l'absence d'atteinte organique (lésion osseuses lytiques, anémie, hypercalcémie ou insuffisance rénale) et en rapport avec la dysglobulinémie. Par ailleurs, la GMSI correspond à une pathologie lymphocytaire monoclonale de malignité réduite (**Vekermans et al ; 2013**).

- **Le myélome non sécrétant**

Il apparaît rarement dans 1% des cas de MM avec une absence de l'Ig monoclonal dont le diagnostic repose sur la mise en évidence d'une Ig monotypique dans le cytoplasme des plasmocytes (**Chaubert et al ; 2005**).

- **Le myélome multiple indolent (Smoldering Multiple Myeloma SMM)**

Il s'agit d'une prolifération plasmocytaire asymptomatique qui se définit par la présence d'une protéine monoclonale dans le sérum et/ou d'une prolifération plasmocytaire médullaire excessive en absence de critères cliniques et biologiques du MM symptomatique.

En 1980, RA.Kyle et PR.Dreip ont été les premiers à décrire cette entité comme une maladie qui remplit les critères de diagnostic du MM (**Fouquet et al ; 2003**).

- **Plasmocytome solitaire osseux**

Il est rare et représente moins de 5% de l'ensemble des proliférations plasmocytaires.

Le plasmocytome solitaire osseux (psos) est une tumeur osseuse primitive caractérisée par la prolifération monoclonale de cellules plasmocytaires malignes localisées à un segment osseux, sans signe d'envahissement systémique (**Masmoudiet et al ; 2016**).

- **Plasmocytome extra-osseux**

Dans 80% des cas, la lésion touche les voies respiratoires supérieures ; pharynx, sinus et larynx.

Les atteintes du système digestif, urinaire ou nerveux, des seins, des testicules, des parotides, des ganglions lymphatiques et de la peau sont plus rares (**Chaubert et al ; 2005**).

- **Leucémie à plasmocytes**

La leucémie à plasmocytes (LCP) est une forme rare de leucémie et une manifestation peu classique du MM. Cette affection correspond à un excès de plasmocytes monoclonaux au niveau du sang périphérique, soit une plasmocytose sanguine supérieure à 20% (**Guièz et al ; 2005**).

- **Le myélome multiple avec amyloïdose**

C'est une maladie systémique caractérisée par le dépôt extracellulaire d'Ig monoclonal, elle résulte plus précisément d'un dépôt de chaînes légères d'Ig monoclonal sécrétés par un clone de cellules plasmocytaires (**Dassigbies et al ; 2005**).

- **Le myélome ostéosclérosant (Syndrome POEMS)**

Le syndrome POEMS est une affection multisystémique rare, le mot POEMS est un acronyme proposé par Bard Wick en 1980, composé par les initiales des différentes manifestations du syndrome permettant de définir : Poly neuropathie, Organomégalie, Endocrinopathie, Myélome component (composant monoclonal) et Skin change (anomalie cutanées).

Le bilan biologique a montré une hypersécrétion chez une patiente âgée de 42 ans (**Derbali et al ; 2013**).

VI. Approche biologique

1. Biochimie initiale

- **Electrophorèse des protéines sériques**

Cet examen montre souvent une hyperprotidémie, il met en évidence un pic monoclonale étroit migrant en gamma, entre bêta et gamma ou en bêta ou plus rarement il une hypogammaglobulinémie (**Lefebvre ; 2013**).

- **Immunofixation**

Une fois l'EPS réalisé et le pic monoclonale est mis en évidence, un autre examen est réalisé pour confirmer la présence de cette protéine et préciser les isotypes des immunoglobulines ainsi que les types des chaînes légères (Lambda ou Kappa).

- **Dosage pondéral des immunoglobulines**

Il est réalisé en parallèle que la technique précédente. Ce dosage montre la diminution des Ig normales (**Costes ; 2016**).

- **Protéinurie des 24 heures**

Il se définit par la recherche de la protéine de Bence-Jones dans les urines, étant mal détectée par des bandelettes réactives ; elle est complétée en cas d'anomalie par électrophorèse des urines et immunofixation (**Haute Autorité de Santé ; 2010**).

2. Biochimie complémentaire

- **Vs** : le plus souvent élevée.
- **Dosage de la β -2 microglobuline**: c'est l'un des facteurs pronostiques les plus pertinents. En effet son augmentation est relative à l'augmentation de la masse tumorale (**Jesus et al ; 2006**).
- **Créatinémie** : c'est un examen révélateur de l'insuffisance rénale dont l'augmentation de ce paramètre a été observée dans au moins 20% des cas au diagnostic (**Morlon ; 2010**).

3. Hématologie

- **Hémogramme**

- FNS : 60% des cas présente une anémie normochrome normocytaire arégénérative.
- Frottis sanguin : les globules rouges apparaissent en rouleaux (**Touaoussa ; 2015**).

- **Myélogramme**

C'est un examen clé permettant la quantification de l'infiltration plasmocytaire ($\geq 10\%$) afin d'établir le diagnostic (**Bachiri ; 2016**).

VII. Bilan radiologique

L'imagerie du MM repose sur des radiographies standards incluant au minimum le crâne, l'axe rachidien et le bassin ainsi que les humérus et les fémurs. Classiquement, les anomalies sont observées au niveau du crâne, des os longs, du bassin et des tassements vertébraux au niveau de l'axe rachidien (Figure 12).

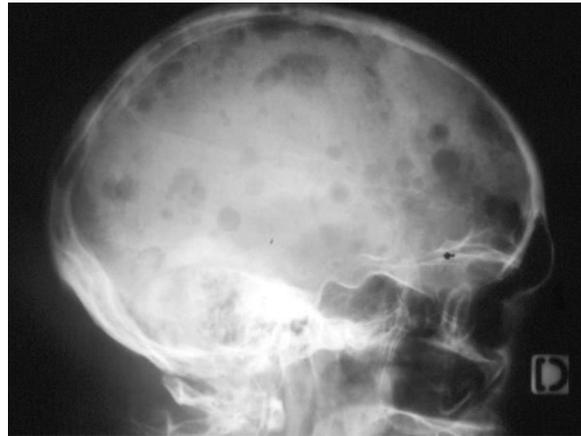


Figure 10 : Radiographie standard ; multiples géodes crâniennes de taille variable à l'emporte-pièce (Azaïs et al ; 2017).

L'IRM aussi peut préciser le retentissement médullaire d'un tassement vertébral (Figure 13). (Avet-Loiseau ; 2008)



Figure 11 : IRM cervicodorsale ; multiples lésions focales myélomateuses en hyposignal T1 et hyper signal STIR intéressant les corps vertébraux mais également l'arcpostérieur de certaines vertèbres (Azaïs et al ; 2007).

Le **Tomodensitométrie (TDM)** ; avec une sensibilité nettement supérieure à la radiographie. La TDM permet de dépister les lésions infra-radiologiques de petite taille ou de site difficilement explorables (base de crâne, sternum, sacrum) (Azaïs et al ; 2007).

VIII. Les critères de diagnostic

- **Les critères d'IMWG « International Myeloma Working Group »**

L'IMWG a mis à jour les critères pour le diagnostic en y rajoutant également des marqueurs biologiques spécifiques, pour les patients ne présentant pas de manifestations « CRAB ».

Le diagnostic actuel du myélome multiple est établi en fonction de critères définis. Il repose sur :

- Une infiltration médullaire supérieure ou égale à 10% par des plasmocytes.
- Au moins un évènement lié au myélome parmi :
 - Les critères « CRAB » (hypercalcémie, insuffisance rénale, anémie et atteinte osseuse) ;
 - L'infiltration médullaire par des plasmocytes tumoraux supérieure ou égale à 60%. Il est cependant extrêmement rare qu'un tel degré d'infiltration ait lieu sans manifestations cliniques associées : ce fut le cas chez seulement entre 2 à 5% des patients sans manifestation de type CRAB dans deux études ;
 - Un ratio sérique des chaînes légères libres impliquées/chaînes non impliquées supérieur à 100, si le type de chaîne légère libre définissant la forme myélomateuse (kappa ou lambda) est supérieure ou égale à 100 mg/L ;
 - Plus le ratio est élevé, plus le risque d'aggravation de la maladie augmente ;
 - Au moins une lésion focalisée mise en évidence par l'IRM.

Pour les patients présentant une atteinte clinique, il a été précisé que seul la néphropathie par accumulation de cylindres due aux chaînes légères était considérée comme un évènement lié au myélome, rentrant dans la catégorie d'atteinte rénale des critères CRAB (**Perret-Phichitkul ; 2017**).

- **Les critères de SWOG «Américain Smoth West Oncology Groupe »**

Le diagnostic est porté sur les critères du SWOG qui repose sur :

- Les critères majeurs :
 - une tumeur plasmocytaire affirmée par le résultat d'une biopsie tissulaire ;
 - une plasmocytome médullaire supérieure à 30% ;
 - un composant monoclonal de concentration élevée ;
 - dans le sérum l'IgG est supérieur à 30 g /L et l'IgA est supérieure à 20 g/L ;
 - dans les urines : la chaîne légère kappa ou lambda est supérieure ou égale à 1 g/24 heures.
- Les critères mineurs :
 - la plasmocytose médullaire comprise entre 10 et 30% ;
 - le pic monoclonal moins élevé que dans le troisième critère majeur ;
 - les lésions osseuses lytiques ;
 - le bais des autres Ig (l'IgM inférieure à 0.5g/L, l'IgA inférieure à 1 g/L et l'IgG inférieure à 6g/L).

Le diagnostic peut être affirmé si au moins un critère majeur est associé à un critère mineur ou si trois mineurs dont les deux premiers se trouvent associés (**Diawara ; 2014**).

IX. Les critères pronostic

1. Classification de Salmon et Duri

La classification est mise au point en 1975, elle fournit une meilleure corrélation directe avec les caractéristiques cliniques observés chez chaque patient (Voir annexe 01).

2. ISS (International Staging System)

Ce nouveau système fait répartir les patients atteints du MM en trois groupes en fonction de la concentration sérique de β 2-microglobuline et d'albumine (Voir annexe 02).

X. Prise en charge thérapeutique

1. Modalité de traitement

➤ Traitement spécifique

Il n'existe pas de traitement standard unique pour le MM et le choix de la thérapie utilisée dépend de nombreux facteurs dont l'examen physique et les résultats des analyses du laboratoire, le stade spécifique ou la classification de la maladie, l'âge et l'état de santé général, les symptômes, la présence de complications et les traitements antérieurs.

On peut distinguer alors deux types de traitement ; un traitement spécifique et un traitement symptomatique non spécifique (**Konrad et al ; 2008**).

• La chimiothérapie

C'est le traitement de base administré à dose conventionnelle, le myélome multiple est une maladie peu sensible à la chimiothérapie en général et les agents les plus actifs sont les alkylants, notamment le melphalan et les corticoïdes (**Harousseau ; 2000**).

La chimiothérapie a pour but de contrôler la prolifération des cellules myelomateuses et de freiner la maladie en détruisant les cellules anormales, elle permet également une rémission des symptômes de la maladie c'est-à-dire une absence d'activité du MM

(**Delaruelle et al ; 2013**).

Récemment de nouvelles molécules (Thalidomide-bortézomib et lénalidomide) ont fait l'objet d'un développement clinique dans le traitement du myélome multiple (**Armoiry et al ; 2007**).

• L'autogreffe

L'autogreffe de la moelle osseuse est plus répondeuse dans le cas de myélome, pratiquée au moment de diagnostic ou lors d'une rechute chez les patients les plus jeunes (moins de 60-65 ans) (**Low ; 2010, Chaubert et al ; 2005**).

- **L'allogreffe**

L'allogreffe de la moelle osseuse est réalisée chez les malades possédant un donneur HLA identique et âgés de moins de 50 ans. Elle ne concerne donc qu'un nombre très limité des malades atteints du MM.

Elle implique la collecte des cellules souches chez un donneur (généralement un membre de la famille) qui sont ensuite réintroduites par perfusion chez le patient atteint du myélome après le traitement à haute dose.

Aujourd'hui, ce type de greffe est rare en raison du risque élevé de complications bien qu'il offre des effets bénéfiques (**Harousseau ; 2000**).

- **Traitement symptomatique**

Visé à traiter toutes les manifestations et complications cliniques accompagnant le MM.

- Le traitement de l'anémie, il est limité au seul traitement transfusionnel, prescrit chez des patients présentant un taux d'hémoglobine inférieur à 7 à 8 g/dl ou une anémie symptomatique (**Facon ; 1999**).

L'érythropoïétine peut aussi être administrée aux patients MM afin d'améliorer le taux d'hémoglobine (**International Myeloma Foundation ; 2007**).

- Les biphosphonates peuvent être également administrés pour empêcher partiellement la décalcification des os et pour traiter l'hypercalcémie, les biphosphonates réduisent aussi l'incidence des complications osseuses (douleurs, fractures...) (**Fondation contre le cancer ; 2015**).
- Dans le cas d'insuffisance rénale, la bonne hydratation quotidienne est primordiale (**Delaruelle et al ; 2007**).

2. Suivi

Les personnes atteintes de la maladie de Kahler doivent être suivie de façon continue. Ce suivi consiste surtout en une prise de sang régulière, ainsi que d'autres examens (échographie, scintigraphie...) afin de mettre en œuvre les soins de support nécessaire dans le but d'établir et / ou de présenter au mieux la qualité de vie du patient. Cela concerne la détection et la prise en charge d'éventuels effets indésirables des traitements et complications de la maladie (**Fondation contre le cancer ; 2015**).

Enfin, ce suivi a pour objectif de détecter un éventuel second cancer. En effet, après un myélome, il existe un risque très faible de développer une leucémie aigüe myéloïde (**Institut national du cancer ; 2015**).

Partie

Pratique

Patients
et
méthodes

I. Patients

Il s'agit d'une étude transversale et analytique, portant sur 58 dossiers des patients atteints de myélome multiple, traitée sur une période de 8 ans, à partir de l'année 2010 jusqu'au mois de mars 2018, réalisée au sein du service d'hématologie et d'oncologie de l'Hôpital Militaire Régional Universitaire Abdelali Ben Baatouche Constantine .

II. Méthodes

1. Critères d'inclusion

Les patients inclus dans notre étude ont été hospitalisés au service d'Hématologie à l'HMRUC. Tous les dossiers des patients inclus dans notre travail doivent présenter au moins deux critères parmi les suivants : Présence d'une protéine monoclonale sérique ou urinaire, plasmocytose médullaire, présence d'un des éléments CRAB (insuffisance rénale, anémie, hypercalcémie, ostéolyse).

2. Critères d'exclusions

Les autres types des hémopathies malignes ont été exclus de notre étude. Les patients atteints par la maladie de Kahler avec des dossiers incomplets ou inexploitable sont systématiquement exclus.

3. Recueil des données

Le recueil des données a été effectué par l'analyse des dossiers cliniques des patients traité au service d'hématologie et d'oncologie de l'HMRC. Plusieurs paramètres ont été recueillis pour chaque patient (Age, sexe, origine, présence ou non des antécédents, données cliniques et données biologiques) dans une fiche d'exploitation (voir annexe 03).

4. Analyse des données

Les résultats sont présentés sous forme de moyenne plus ou moins l'écart-type ($m \pm s$) et illustrés par des tableaux et figures et des histogrammes. L'analyse statistique a été réalisée à l'aide de logiciels statistiques (SPSS 20, Exel-2010).

5. Etudes des variables

Les paramètres analysés dans notre étude ont été les suivants :

- **Paramètres sociodémographiques**

- Age.
- Année.
- Sexe.

- Origine.
- Les antécédents médicaux et chirurgicaux.
- Autres.
- **Paramètres cliniques**
 - Hémogramme.
 - Myélogramme.
 - Électrophorèse des protéines sériques.
 - Immunofixation des protéines.
 - vitesse de sédimentation.
 - Stade selon Salmon et Duri.
 - Etat général.
 - Autres.

III. Examen de révélation du MM

1. Examen de certitude

1.1. Myélogramme

Le myélogramme ou appelé encore frottis médullaire est un geste médical réalisé par un médecin spécialiste (hématologue). Cet examen consiste à l'analyse quantitative et qualitative des cellules contenues dans une ponction de la moelle osseuse.

Cet examen est réalisé pour deux raisons ; soit pour une étude cytologique d'un frottis médullaire soit pour un immunophénotypage, dans le cas d'une suspicion d'un MM nous avons faire l'étude cytologique, cet examen clé permet de déterminer l'infiltration plasmocytaire (> 10%) ainsi que la présence des plasmocytes dystrophiques.

Cette technique est indiquée dans le cadre d'un diagnostic pour une affection hématologique :

- Existence d'un pic monoclonal révélé l'électrophorèse des protéines sériques chez un patient suspecté du MM.
- Thrombopénie isolé.
- Anémie normocytaire normochrome (ANN).
- Anémie macrocytaire.

-Bipancytopenie (réduction de deux lignées : GR, GB, PLQ).

- **Matériels** (Voir annexe 04)

Le siège : la ponction se déroule au niveau du sternum dans la majorité des cas ou peut être effectuée sur la crête iliaque (bord supérieur de l'os du bassin).

- Après la précision et la stérilisation du site de ponction, le médecin introduit le trocart perpendiculairement à l'os, puis aspire une quantité infime du suc de moelle.

- Le médecin retire le trocart immédiatement, puis dépose et étale la moelle sur les lames et les laisse sécher à l'aire libre.

Coloration par le May-Grunwald Giemsa (MGG)

- ✓ Plonger la lame cinq fois pendant une seconde dans le flacon 1 qui contient l'alcool, puis égoutter l'excédent sur papier filtre.
- ✓ Plonger la lame cinq fois pendant une seconde dans le deuxième flacon qui contient l'éosine, puis égoutter l'excédent sur papier filtre.
- ✓ Plonger la lame cinq fois pendant une seconde dans le troisième flacon qui contient le Giemsa.
- ✓ Rincer les lames à l'eau puis laisser sécher à l'aire libre.

- **L'observation microscopique**

Après coloration et séchage de lame, on va la déposer sous microscope optique, puis mettre une goutte d'huile d'immersion.

On peut détecter le pourcentage des cellules médullaires et analyser la morphologie des cellules après deux examens microscopiques :

- 1- Examen de faible grossissement (X10) ; il s'agit d'une lecture général rapide du contenu médullaire ; permet d'apprécier les amas cellulaires, de compter les mégacaryocytes.
- 2- Examen de fort grossissement (X100) ; une lecture approfondie et une analyse plus précise. On choisit le meilleur endroit qui est bien étalé, ce qui permet de différencier tous les types cellulaires et de voir leur morphologie ainsi d'établir le pourcentage des cellules médullaires.

1.2 Electrophorèse des protéines sériques

L'électrophorèse des protéines sériques est un test qui permet de savoir si des protéines sont anormales ou absentes et si les taux de protéines sont trop élevés ou trop bas. Elle permet de

visualiser les immunoglobulines monoclonales sous forme d'un pic élevé à base étroite migré dans les bêta ou les gammaglobulines.

- **L'électrophorèse capillaire**

C'est une technique de migration libre en solution libre permettant la séparation de molécules chargées en fonction de leurs charge électrophorétique propre dans un tampon de PH 9,9 constant et de flux électro-osmotique plus ou moins important.

Cette technique est réalisée sur Capillarys Sebia (système fermé automatisé) comprend quatre flacons qui contient un tampon de dilution, solution de lavage, eau distillée et un flacon de déchets.

- Après centrifugation des échantillons, le sérum est mis dans des barrettes de dilutions puis placés dans l'appareil ou se trouve des capillaires (huit capillaires) absorbant le sérum.

1.3. Frottis sanguin

Le but de cet examen est de faire une étude cytologique des éléments figurés dans le sang (GR, PLQ, GB). C'est-à-dire une étude quantitative pour confirmer les données hématométrique.

- **Matériels** (Voir annexe 05)
- **Prélèvement**

-Choisir le doigt le moins utilisé puis le désinfecter par la Bétadine.

-Faire une petite piqure, déposer une goutte de sang sur la lame et l'étaler rapidement.

-Mentionner le nom du patient.

- **Coloration MGG** (comme cité précédemment dans la coloration du frottis médullaire)
- **Observation microscopique**

-Choisir l'agrandissement G X 100.

-Déposer la lame sous microscope optique.

-Déposer une goutte d'huile d'immersion.

Va permettre de rechercher des anomalies de taille (anisocytose) et de forme (poikilocytose).

Résultats
Et discussion

I. Profil démographique

1. Répartition selon le sexe

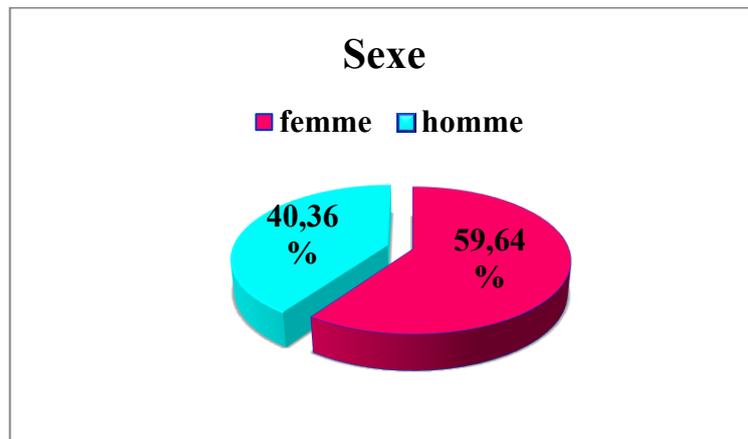


Figure 12 : Répartition selon le sexe.

Notre série d'étude comprend 58 cas dont 34 sont de sexe féminin contre 24 de sexe masculin, soit respectivement 59,64 % et 40,36%, avec un sexe ratio F /M de 1,48.

Nos résultats convergent avec ceux de **Béatrice Ch et al. (2005)** et **Béatrice B et al. (2013)** qui ont également trouvé une prédominance féminine avec un sexe ratio de 1,48.

Par contre plusieurs études de la littérature, la prédominance est souvent masculine comme celle de **Ngosack et al. (2017)** et **Bouatay et al. (2012)**. Cela peut être expliqué par le fait que nos résultats ne peuvent pas refléter la situation de la population générale, en effet notre population étudiée est très limitée.

2. Répartition selon l'âge

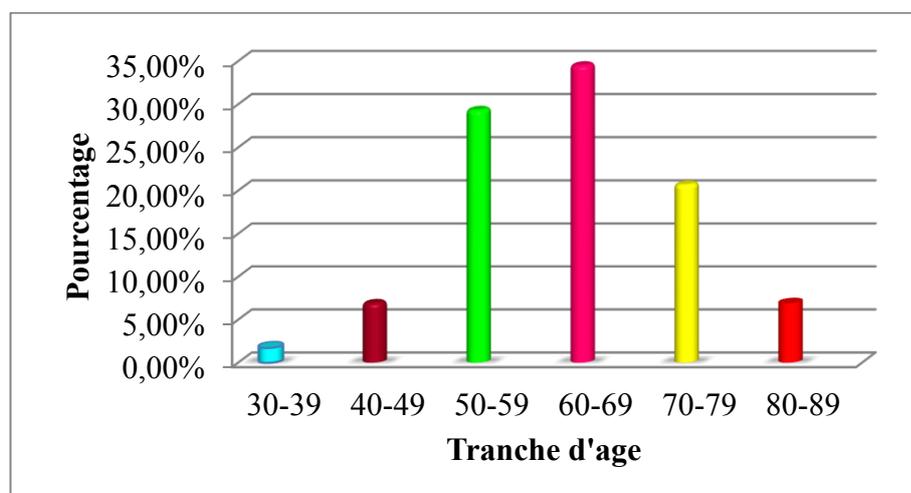


Figure 13 : Répartition selon l'âge.

Notre population est constituée de 58 patients dont l'âge est compris entre 30 et 89 ans. L'âge moyen est de $63,02 \pm 9,62$ ans avec des extrêmes allant de 37 à 82ans.

Un pic de fréquence de 30,48% soit 20 cas est observé chez la tranche d'âge comprise entre 60 et 69 ans.

Notre résultat est similaire avec une étude d'une population Togolaise qui a été publiée par **Kokpovi et al. (2014)**, et la plupart des études comme celle de **Koffi et al. (2000)**, **Ajili et al. (2012)**, **Lamloum et al. (2012)**, montrent que le risque d'atteinte de cette maladie augmente progressivement avec l'âge.

3. Répartition en fonction de sexe et tranche d'âge

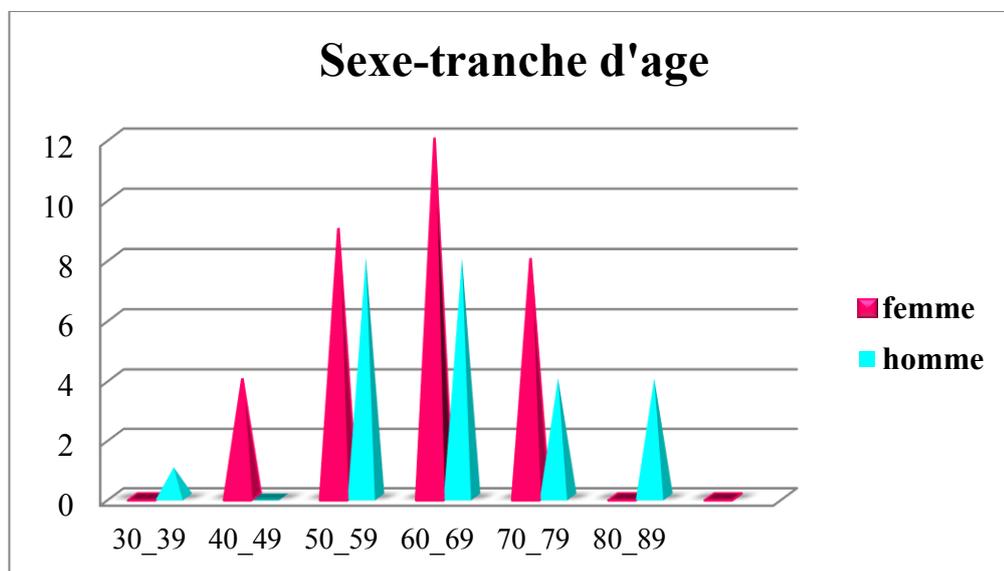


Figure 14 :Répartition en fonction de sexe et tranches d'age.

La distribution en fonction de sexe et tranche d'âge fait apparaitre un pic de fréquence entre 60 et 69 ans dont la prédominance est féminine ; cette prédominance est observée presque dans toutes les tranches d'âge.

4. Répartition selon l'année de consultation

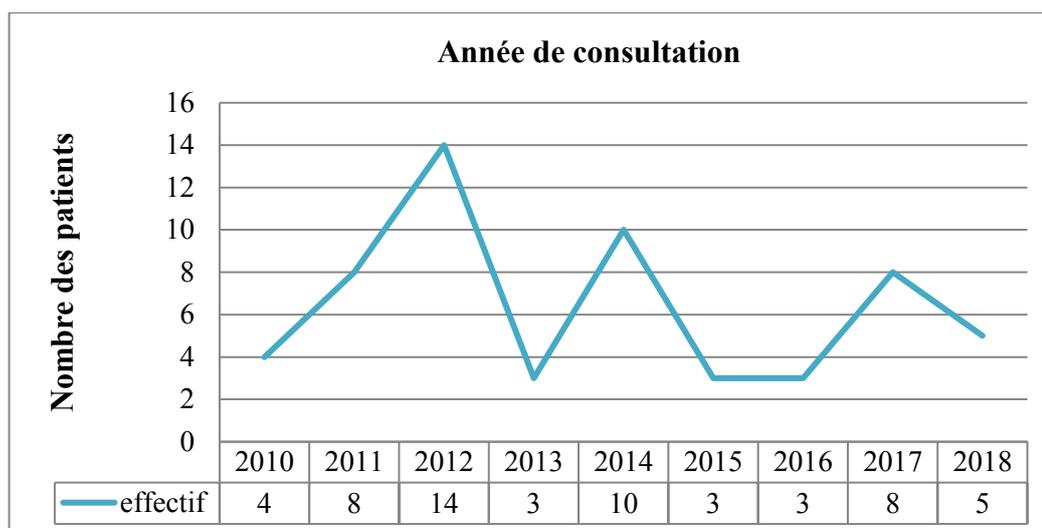


Figure 15 : Courbe de répartition selon l'année de consultation.

Selon la courbe ci-dessus nous constatons que l'effectif des cas de MM est beaucoup plus important durant les années 2012 et 2014 avec un pourcentage de 24,14% et 17,24% respectivement.

5. Répartition selon l'origine

Tableau 02 : Répartition selon l'origine.

Wilaya	Effectifs	Pourcentage
Alger	1	1,72%
Annaba	2	3,44%
Batna	3	5,17%
Constantine	7	12,06%
Guelma	8	13,86%
Jijel	10	17,24%
Khenchela	2	3,44%
Mila	7	12,06%
Oumbouaghie	4	6,80%
Sétif	1	1,72%
Skikda	4	6,80%
Souk-Ahras	2	3,44%
Tebessa	5	8,82%

La répartition selon l'origine a révélé que Jijel représente la Wilaya la plus répondeuse avec 10 cas suivi par Guelma avec 8 cas, Constantine et Mila avec 7 cas, Tebessa avec 5 cas, Oumbouaghi et Skikda avec 4 cas, Batna avec 3 cas, Annaba, Khanchela et Souk-Ahras avec 2 cas, arrive en dernier lieu Alger et Sétif avec un seul cas.

Jijel, Guelma, Constantine et Mila sont classés parmi les wilayas dont l'agriculture est fréquentes par conséquent les habitants sont plus exposés aux pesticides donc cela pourrait expliquer le risque accru des malades dans les régions agricoles. Cette constatation est soutenue par la littérature épidémiologique portant sur les risques de myélome multiple en lien avec une exposition professionnelle aux pesticides a été revue de façon systématique par plusieurs auteurs qui ont réalisé des méta-analyses. Entre 1992 et 2009, six méta-analyses ont été publiées : **Blair et al. (1992)**, **Khuder et Mutgi. (1997)**, **Acquavella et al. (1998)**, **Merhi et al. (2007)**, **Perrotta et coll. (2008)**, **Jones et coll. (2009)**. Parmi elles, deux portent spécifiquement sur le myélome multiple : **Khuder et Mutgi. (1997)**, **Perrotta et al. (2008)**, une sur les cancers hématopoïétiques **Merhi et al. (2007)** et trois portent sur l'ensemble des cancers mais présentent également les résultats pour chaque type de cancer individuellement (**Blair et al. (1992)**, **Acquavella et al. (1998)**, **Jones et al. (2009)**). Le nombre d'enquêtes épidémiologiques incluses dans ces méta-analyses vont de 2 à 32 et ont été publiées entre 1970 et 2007. En se référant aux types d'activités professionnelles considérés, quatre méta-analyses portent sur une exposition dans le secteur professionnel agricole (**Blair et al. (1992)**, **Khuder et Mutgi. (1997)**, **Acquavella et coll. (1998)**, **Perrotta et al. (2008)**). Dans l'ensemble, toutes montrent une augmentation de risque de survenue de myélome multiple allant de 9 % à 39 % chez les professionnels exposés aux pesticides comparés à la population générale.

6. Répartition selon les antécédents

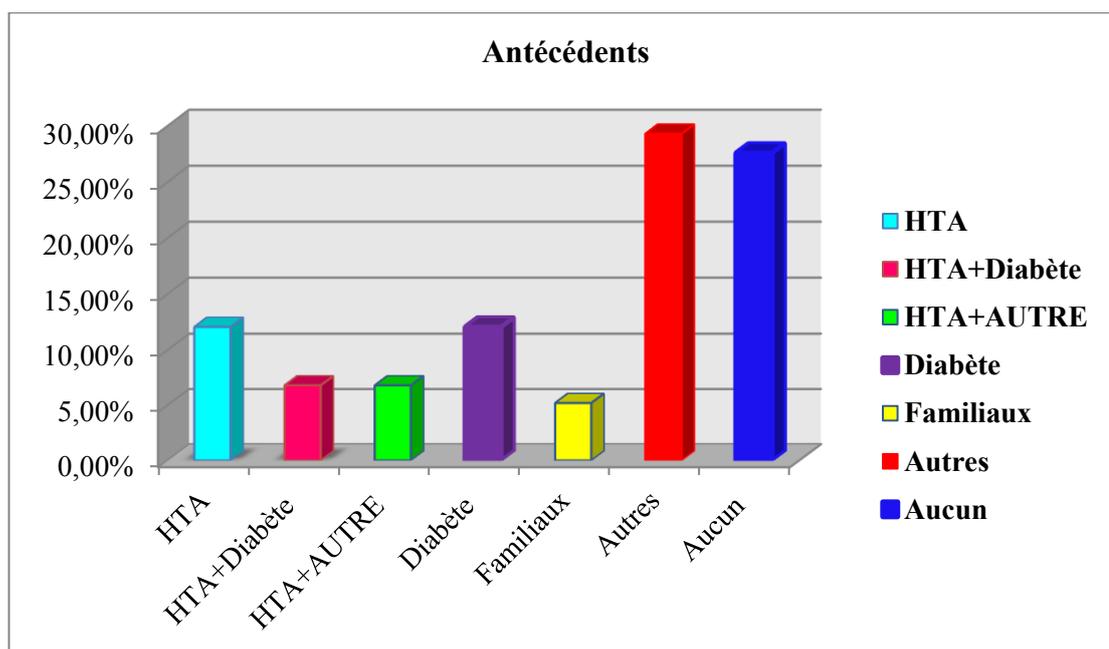


Figure 16 : Répartition selon les antécédents.

Parmi 58 patients ; 17 cas ne possédant aucun antécédent ni familial ni médical, alors que l'HTA et le diabète sont en tête comme antécédent le plus commun chez les patients atteints du MM.

Ces résultats sont en accord avec les travaux de **Pospisilova et al. (2007)**, qui confirment la relation de diabète avec le MM où le diabète est présent chez la majorité des patients. Les résultats d'**El Khalifa. (2017)** confirment aussi la relation de l'HTA avec le MM avec une fréquence élevée soit 50% des cas.

Dans notre population étudiée ; 5,20% des cas ont des antécédents familiaux, on peut conclure donc que la maladie peut être associée à la génétique. Certaines études ont permis de constater un risque plus important dans les familles de descendance Africain cependant la plus part des personnes atteints d'un MM n'ont pas d'ATCD familiaux de la maladie [2].

D'après une étude rétrospective de patients apparentés réalisée par **Gnosbois et al. (2001)**, le MM familial reste rare puisque seulement 52 cas ont été rapportés et le MM familial a tendance à survenir principalement chez les frères et sœurs (5/10 familles dans leur série).

Les auteurs ont également rapporté que cinq autres études rétrospectives portant sur 1363 patients ont que quatre familles affectées soit 3,2 par 1000 cas, cela soulève la question d'un arrière-plan génétique dans le MM.

[2] : <http://www.cancer.ca/fr-ca/cancer-information/cancer-type/multiple-myeloma/risks/?region=qc>

7. Répartition selon les habitudes toxiques

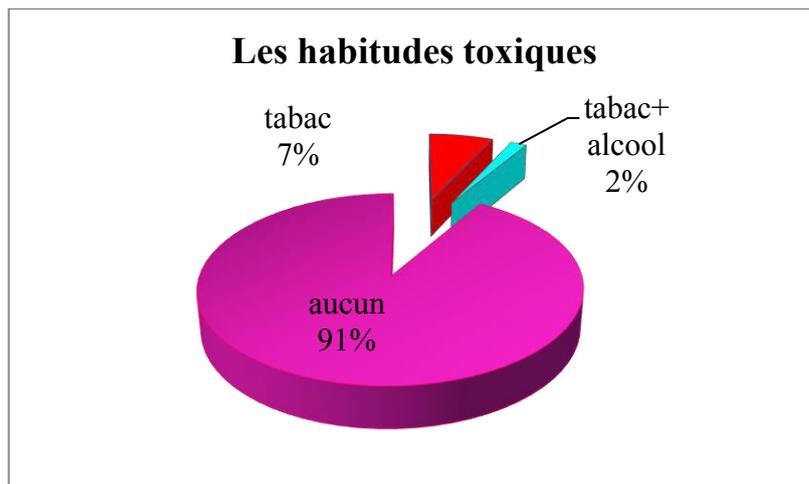


Figure 17 : Répartition selon les habitudes toxiques.

Nous pouvons voir d’après le secteur ci-dessus que la majorité des cas de notre série d’étude 53 patients n’ont aucune habitude toxique, sur les restes on a 4 cas qui sont fumeurs et 1 seul patient fumeur et alcoolique en même temps, soit 7 % et 2 % respectivement.

II. Profil clinique

1. Répartition selon le motif de consultation (circonstance de découverte)

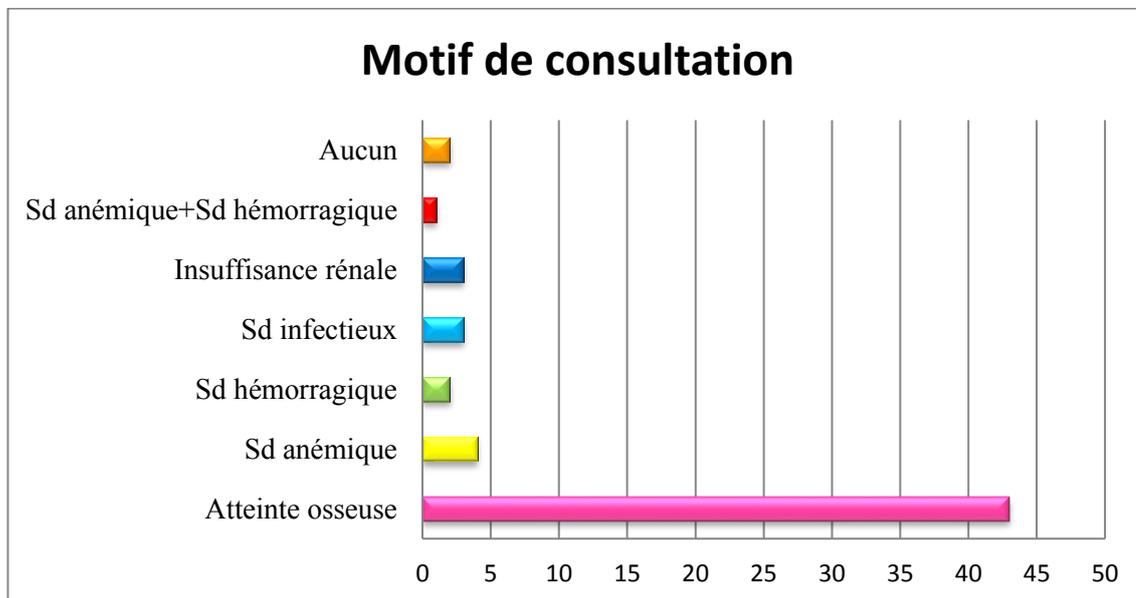


Figure 18 : Répartition selon le motif de consultation.

Dans notre série les principaux motifs de consultations de la maladie sont : les atteintes osseuses, syndrome anémique, syndrome hémorragique, syndrome infectieux et l’insuffisance rénale.

D'après l'histogramme ci-dessus on peut conclure que les atteintes osseuses représentent le signe majeure révélateur de la maladie avec un pourcentage de 74,14%, le syndrome anémique vient en deuxième position avec un pourcentage de 6,90%, le syndrome infectieux et l'insuffisance rénale ont révélés la maladie dans 5,17% de cas, 3,44% des patients ont révélés leurs maladie par un syndrome hémorragique, 3,44% des cas ne présentant aucun signe révélateur.

Nos résultats concordent avec la littérature car **Mittelman. (2003)** a rapporté que le MM est souvent associé à l'anémie ainsi que **Ndomocrah et al. (2013)**, **Brahem et al. (2015)**. qui ont rapportés que les manifestations osseuses dominant le tableau clinique avec un pourcentage élevé.

2. Répartition selon l'état général

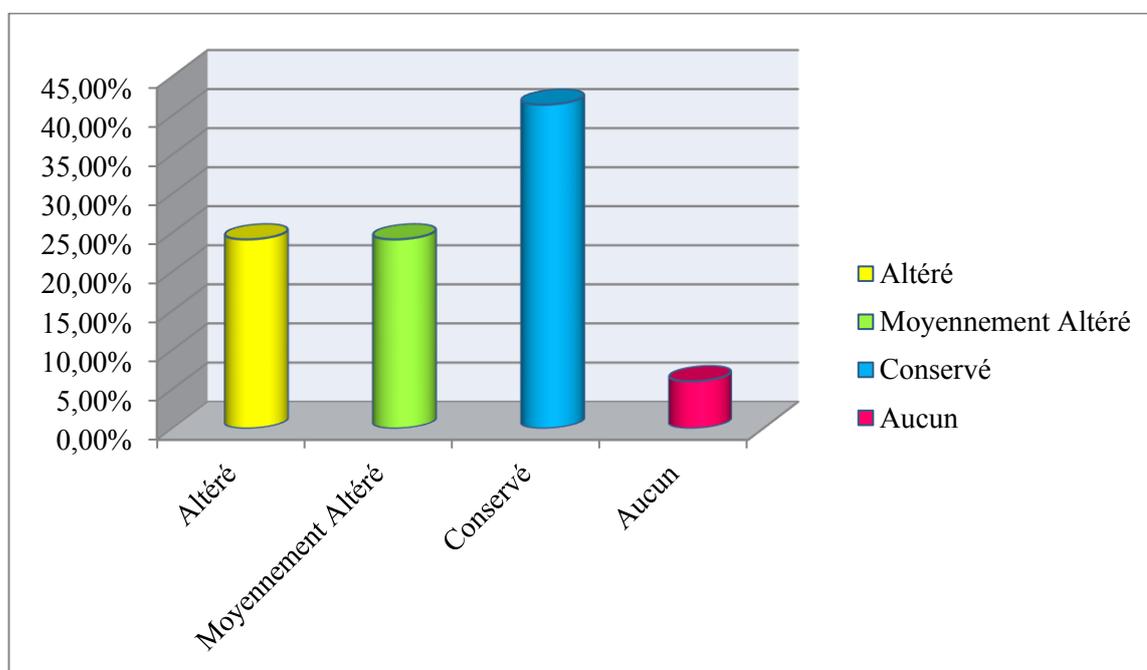


Figure 19 : Histogramme de répartition selon l'état générale.

Parmi les 58 patients de notre échantillon ; l'état général n'a été précisé que chez 52 patients ; dont seulement 14 patients ont un état général altérés soit 24,14%, 14 patients ont un état moyennement altéré soit 24,14% et le reste des malades 24 patients soit 41,38% ont un état général conservé.

III. Profil biologique

1. Formule Numération sanguine

Dans notre série d'étude, l'analyse de Numération formulaire sanguine a été réalisée chez 56 cas, et nous avons étudié les paramètres suivants :

1.1 Hémoglobine (Hb)

Tableau 03 : Répartition selon le taux d'hémoglobine.

Intervalle	$5 \leq \text{HB} < 7$	$7 \leq \text{HB} < 12$	$\text{HB} \geq 12$
Effective	10	37	9
Pourcentage	17,86%	66,07%	16,07

1.2 Plaquettes (PLQ)

Tableau 04 : Répartition selon le taux des plaquettes.

Intervalle	Effectif	Pourcentage
$\text{PLQ} < 150000 \text{ dl/mm}^3$	35	62,5%
$150000 \leq \text{PLQ} < 400000 \text{ dl/mm}^3$	11	19,64%
$\text{PLQ} \geq 400000 \text{ dl/mm}^3$	10	17,86%

1.3 Globules blanc (GB)

Tableau 05 : Répartition selon les GB.

Intervalle	Effectif	Pourcentage
$\text{GB} < 400 \text{ ele/mm}^3$	5	9,92%
$400 \leq \text{GB} < 10000 \text{ ele/mm}^3$	31	55,35%
$\text{GB} \geq 10000 \text{ ele/mm}^3$	20	43,73%

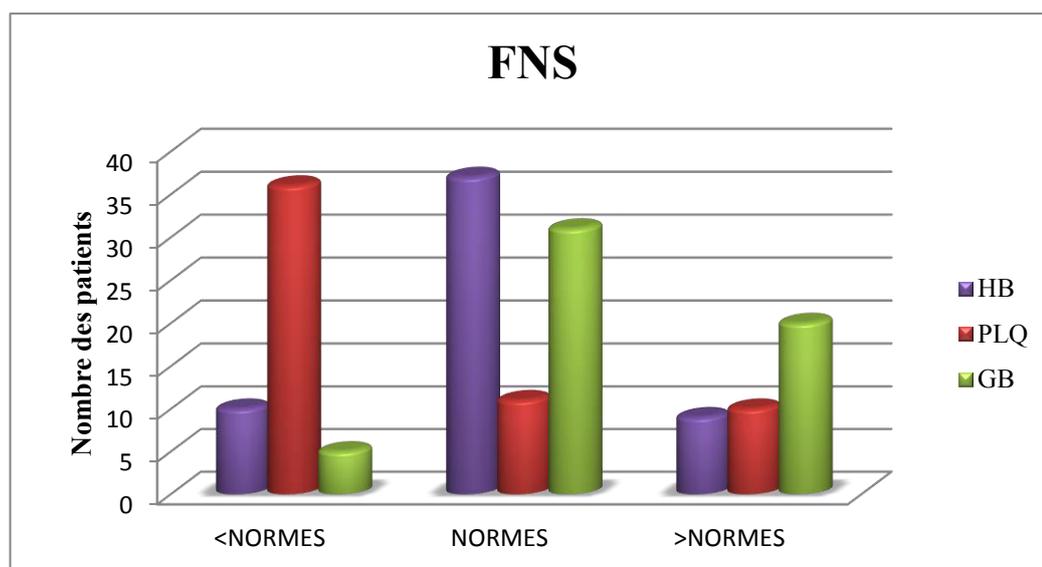


Figure 20 : Répartition selon FNS.

L'anémie est sévère (Hémoglobine $5 \leq \text{HB} < 7$) chez 10 patients soit 17,86% des cas, avec une moyenne d'HB $9,26 \pm 2,29$.

Il s'agit d'une anémie normochrome normocytaire arégénérative.

Une thrombopénie ($\text{PLQ} < 150000 \text{ élé/mm}^3$) est retrouvée chez 35 patients soit 62,5% des cas.

La leucopénie ($\text{GB} < 400 \text{ élé/mm}^3$) est trouvée chez 5 personnes soit 9,92% des cas.

Nos résultats désaccordent avec les données de la littérature **Bouatay et al. (2013)**, **Gaougaou et al. (2014)** qui chez eux toujours le pourcentage de l'anémie normochrome est en haut de résultats par rapport à la thrombopénie et leucopénie.

2. Vitesse de sédimentation (VS)

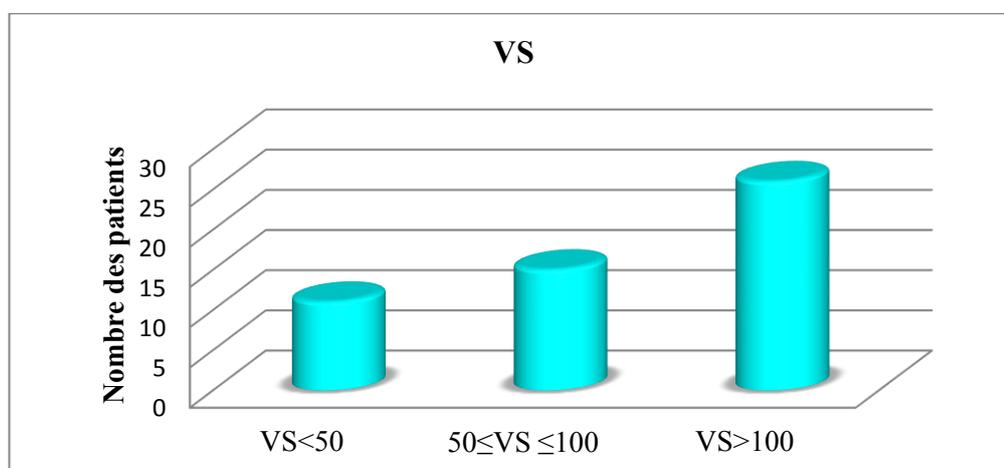


Figure 21: Répartition en fonction de VS.

Dans notre série on note que la VS a été réalisé chez 52 patients ; trouvé accéléré chez 41 patients soit 78,52%.

La VS moyenne de nos patients est de $103,41 \pm 52,92$ mm dans la première heure.

La vitesse de sédimentation accélérée est la forme la plus rapportée dans la littérature comme l'étude de **Touaoussa. (2015)** et celle de **Boumalik. (2014)**. Cependant selon **Aydi et al. (2011)** qui avaient réalisé une étude rétrospective incluant 36 patients atteintes de MM, treize parmi ces patients soit 36,1% avaient une VS normale.

3. Frottis sanguine (FS)

Seulement 28 cas ont bénéficiés de l'examen du frotti sanguin dont 18 cas présentent des érythrocytes en rouleaux soit 64,28%.

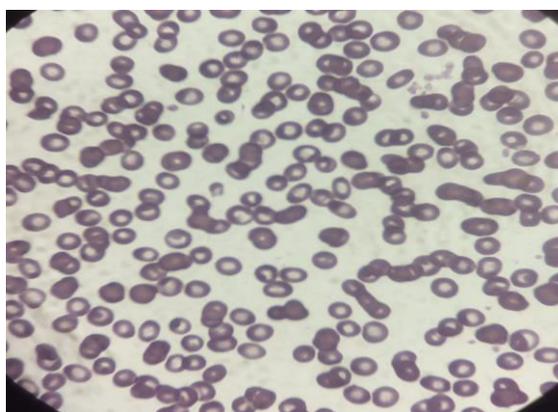


Figure 22 : Observation microscopique (G X100) d'un frotti sanguin montre des globules rouges en rouleaux (Salle de cytologie de service d'hématologie de l'HMRUC).

4. Myélogramme

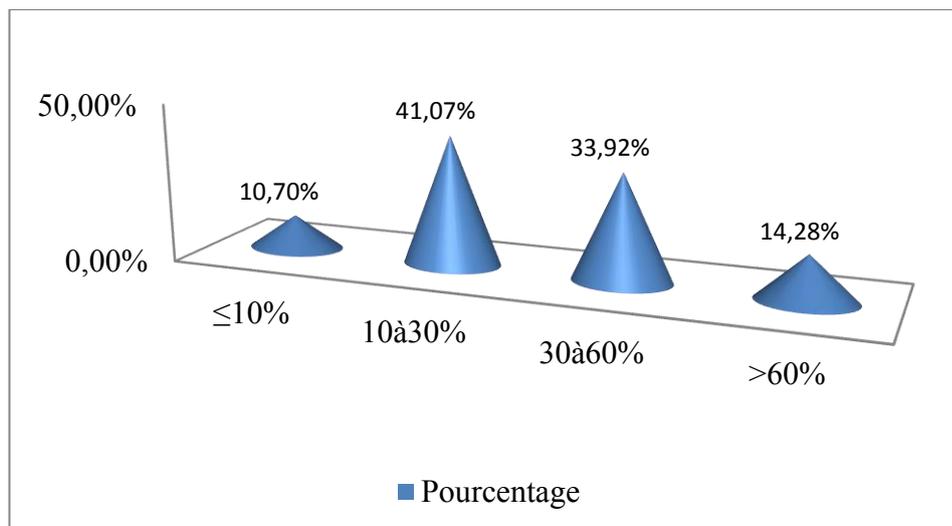


Figure 23: Répartition en fonction de myélogramme.

Le myélogramme a été réalisé chez 56 cas, parmi lesquelles 50 cas (soit 89,27 %) ont une richesse cellulaire des plasmocytes médullaire anormale ; la plupart sont dystrophiques dont l'infiltration plasmocytaires est $\geq 10\%$.

Ceci concorde plus ou moins avec l'étude de **Gaougaou et al. (2014)**, **Ajili et al. (2012)** qui ont trouvé la présence de plus de 10% des plasmocytes dystrophiques chez la majorité des patients, l'infiltration médullaire est donc anormale quantitativement mais aussi qualitativement.

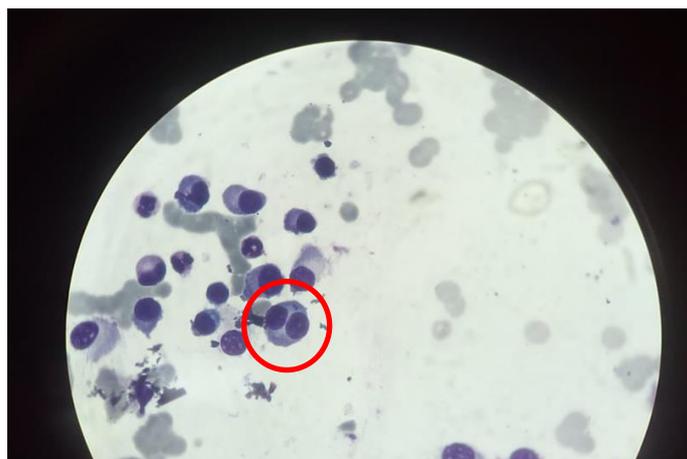


Figure 24 : Observation microscopique d'un frottis médullaire montre des plasmocytes binucléée (G X100) (Salle de cytologie de service d'hématologie de l'HMRUC).

5. Electrophorèse des protéines sérique

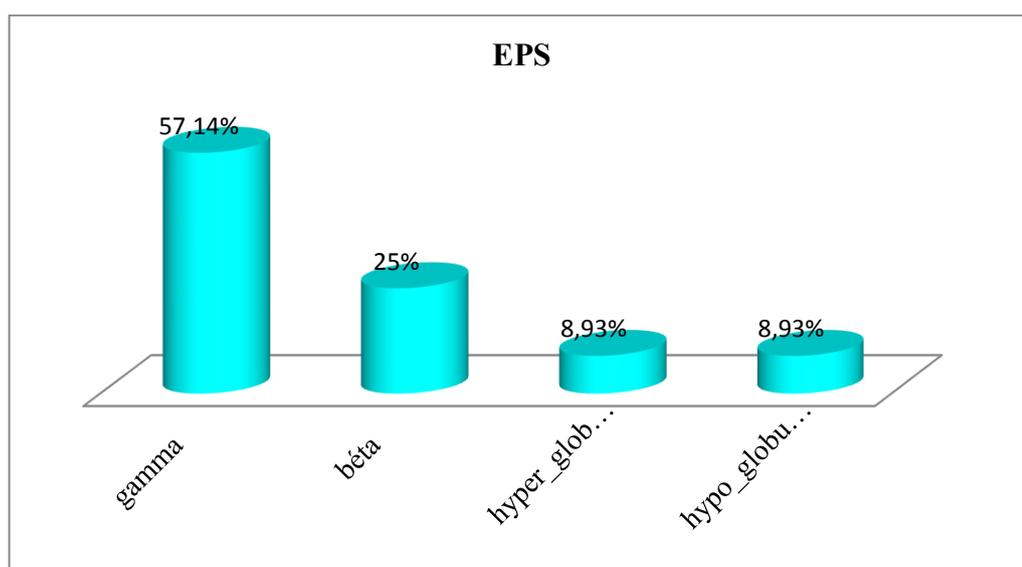


Figure 25 : Répartition des cas de MM en fonction d'EPS.

L'électrophorèse des protéines sériques (EPS) a été précisée chez 55 patients, le pic monoclonal a été retrouvé chez 82,14% des cas dont 57,14% des cas avec migration vers la zone gamma globuline (γ) et 25% des cas avec migration vers la zone bêta (β).

Ces données sont proches à celle de l'étude de **Zabsonre et al. (2016)** qui également trouvé un pic monoclonale chez 87,2% des cas dont 61,7% localisé dans la zone gamma globuline (γ) et 23,4% localisé dans la zone Bêta globuline (β). Le même résultat a été constaté par des nombreux investigateurs tels que l'étude rétrospective de **Kyle et al. (2003)**.

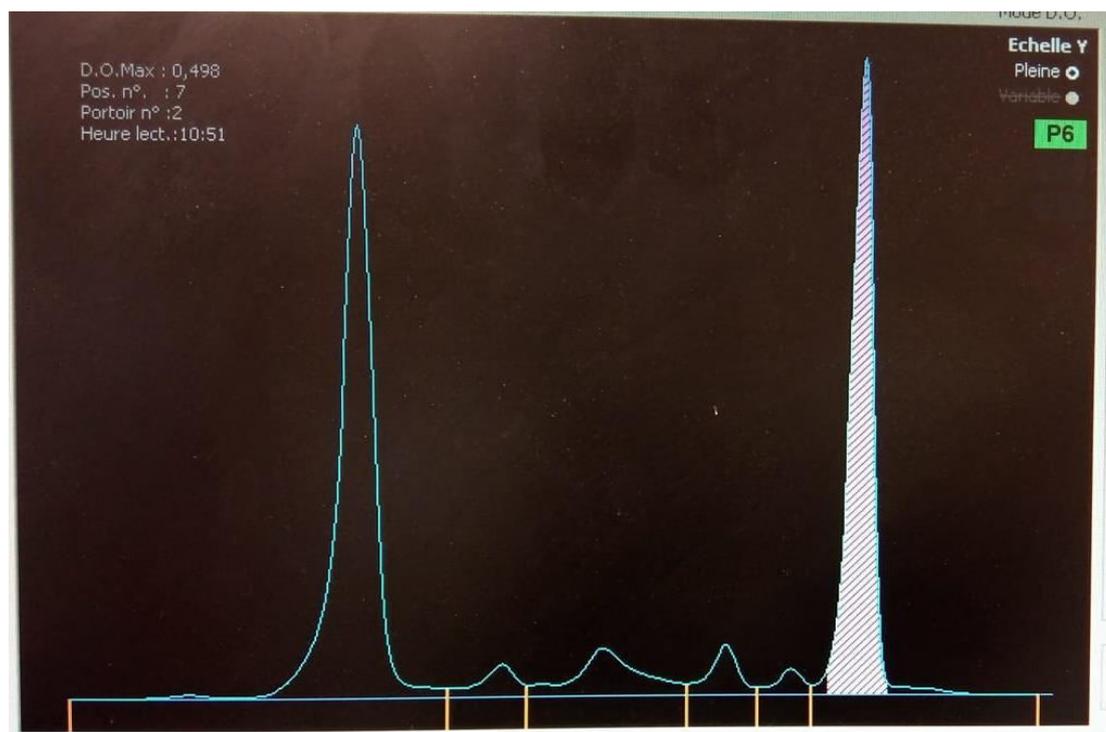


Figure 26 : un pic monoclonal à l'électrophorèse des protéines sériques chez un patient atteint de myélome multiple admis au service d'hématologie au niveau de l'HMRUC.

6. Immuno-fixation des protéines sériques

6.1 Type d immunoglobuline

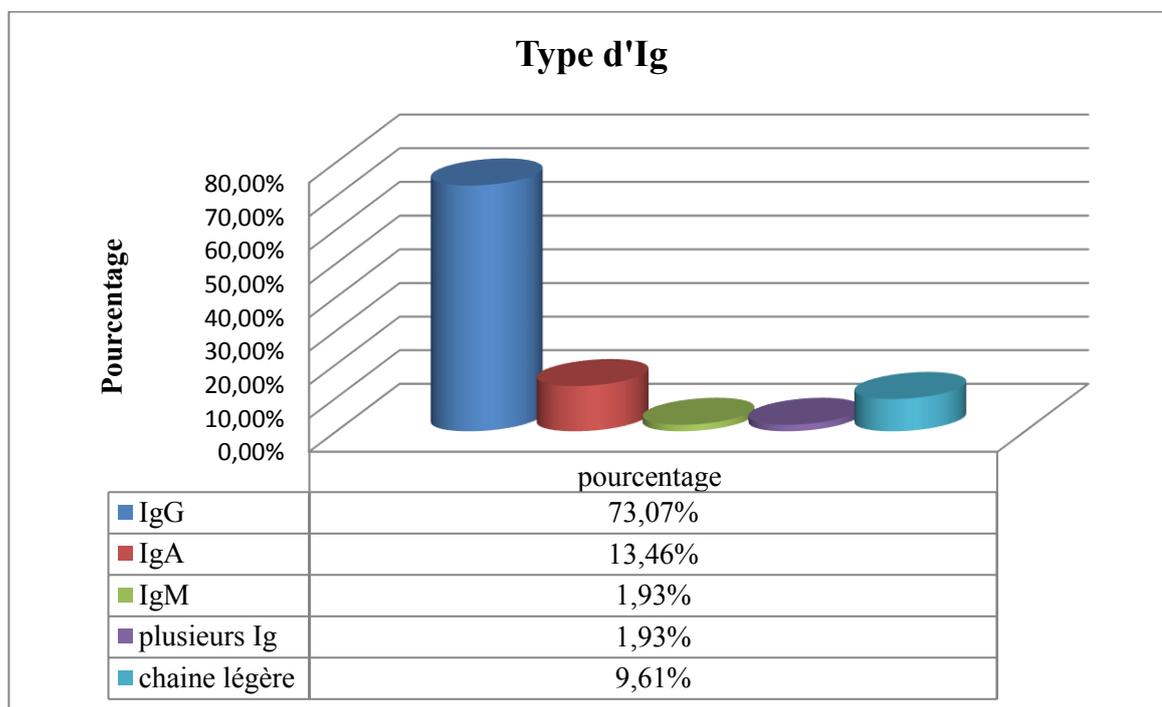


Figure 27 : Répartition selon le type d'immunoglobuline.

D'une façon générale les Myélome Multiple (MM) à IgG viennent en premier lieu avec 37,07% des cas, suivie par des MM à IgA (13,46%), puis ceux a chaîne légères (9,61%) ou la chaîne lambda est plus fréquente que la chaîne kappa, un seul cas à IgM a été recensé dans notre étude, on n'a pas trouvé des cas IgD ou IgE. En fin on a relevé un seul cas de MM qui présente plusieurs types d'Ig (IgA, IgG et IgM).

Plusieurs études telles que l'étude de **Bouatay et al. (2013)**, **Azrouf. (2016)** ont prouvé la prédominance de IgG suivi par IgA et puis ceux à chaîne légères vient en dernier lieu IgM.

Dans nos résultats aucun cas de MM à IgD n'a été détecté par contre aucune étude rapporté un des cas de MM avec plusieurs types d'Ig.

6.2 La chaine légère

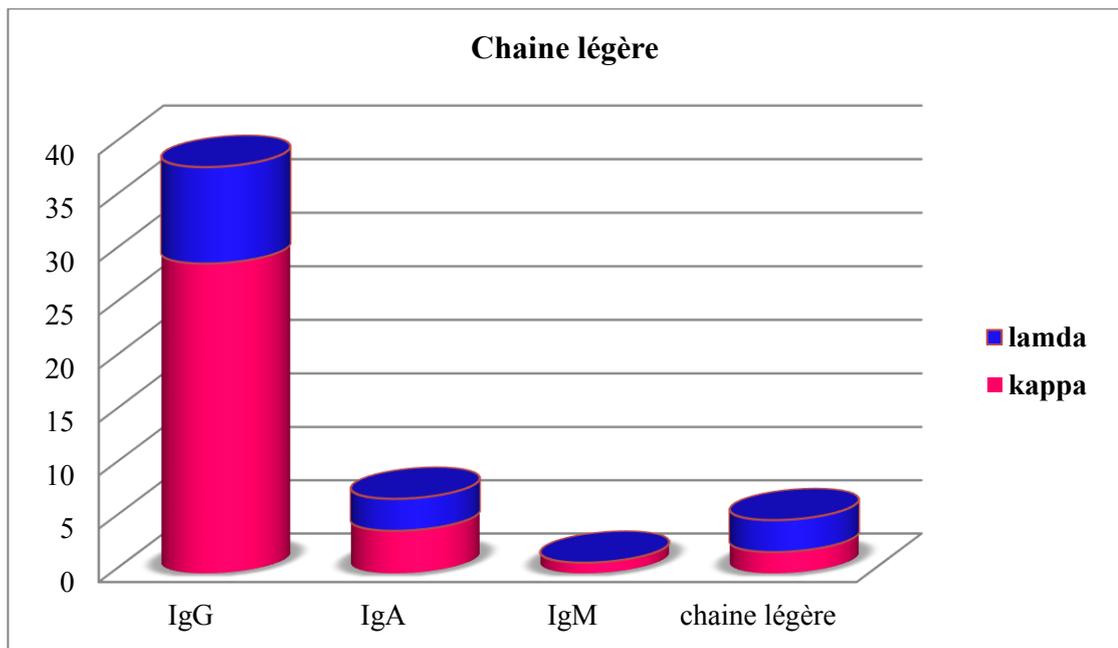


Figure 28 : Répartition des Ig en fonction de chaine légère.

En fonction de type de la chaine légère on peut conclure d’après l’histogramme que ; les Ig a chaine légère kappa sont majoritaire et plus fréquente que celle a chaine lambda.

Cette constatation est soutenue par **Koffi et al. (2000)** et **El Mezouar. (2010)** qui montrent aussi une prédominance de la chaine légère Kappa par rapport à la chaine légère de type lambda.

IV. Bilan de complication (Cérat)

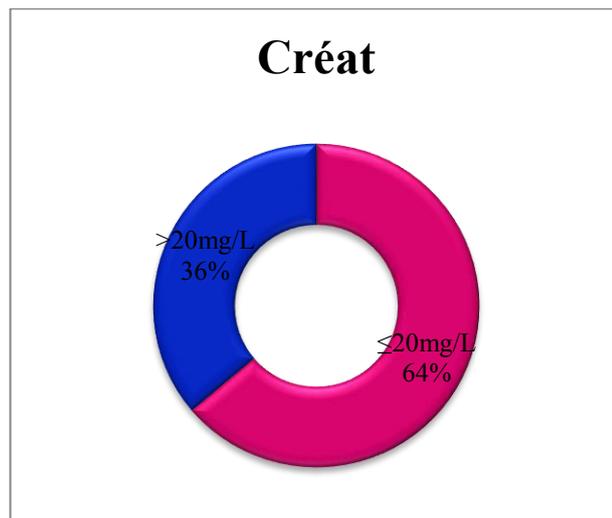


Figure 29 : Répartition selon le bilan de complication.

L'insuffisance rénale attestée par une créatinémie supérieure à 20 mg/l est objectivée chez 36% des cas atteints de MM.

Ce résultat est semblable à celle de **Seynabou et al. (2017)** qui a prouvé que l'IR est trouvé chez 36.8% des cas.

V. Classification pronostique

➤ **Classification de Salmon et Durie**

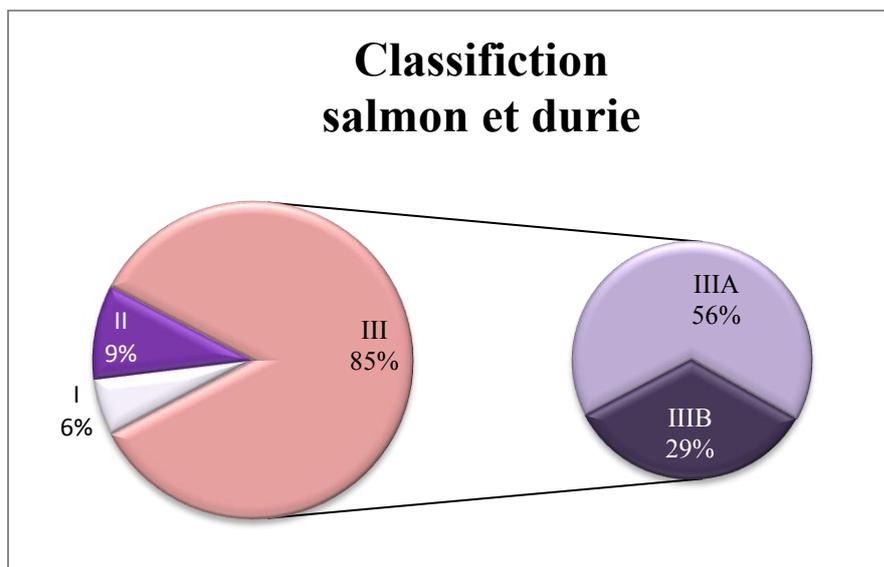


Figure 30 : Répartition selon la classification de Salmon et Durie.

Nous avons constaté que la majorité des malades consultent à un stade avancé (stade III) avec un pourcentage de 85% dont 56% sont en stade IIIA et 29% sont en stade IIIB. On trouve très rarement des patients dans les stades I et II soit respectivement 6% et 9%.

Nos résultats sont en accord avec les données de la littérature tels que l'étude de **Ndomocrah et al. (2013)**, **Gaougau et al (2014)**, **Chkir et al. (2010)** qui ont démontré toujours que la majorité des patients étaient classées dans le stade III.

Cette prédominance est expliquée dans l'étude de **Bouatay et al. (2013)** par le retard de consultation et de diagnostic pour la majorité des patients.

VI. Prise en charge thérapeutique

➤ Traitement

Les patients de notre série d'étude ont bénéficié de deux types de traitement :

Traitement symptomatique : Antalgique, Bi-phosphatase, hydratation ...etc.

Traitement spécifique : Tous nos patients ont bénéficié d'une chimiothérapie dont choix du protocole a été dicté en fonction de l'âge et la masse tumorale.

L'allogreffe est appliquée chez trois patients.

VII. Profil évolutif

Tableau 06: Répartition selon l'évolution

Evolution	Effectifs	Pourcentage
Rémission complète	7	12,07%
Rémission partielle	9	15,52%
Décédés	17	29,31%
Pas d'amélioration	2	3,44%
Non évalués	23	39,66%

Après traitement, la majorité des cas présentent une réponse thérapeutique au bout de quelque mois.

Une remissions complète est obtenue chez 7 patients soit 12,07%.

Une remissions partielle a été observée chez 9 patients soit 15,52%.

Le nombre des décès est 17 patients soit 29,31%.

Seulement deux cas n'ont aucune amélioration sur le plan thérapeutique.

39,66% de nos cas n'étaient pas évalués en raison de la perte de vue des patients.

La perte de vue des patients est expliquée par **Chkir et al. (2010)**, en pratique par l'origine géographique de certains malades qui habitent loin du service d'hospitalisation et par le bas niveau socio-économique.

Le myélome multiple est une affection relativement rare se caractérise par son polymorphisme aussi bien sur le plan cliniques que biologique, sa prise en charge est donc multidisciplinaire.

Notre étude a été l'occasion d'exploiter des données épidémiologiques, biologiques et cliniques du MM ; cela nous a permis de déduire que cette hémopathie est l'apanage du sujet âgé, les manifestations ostéolytiques sont les plus fréquents comme signe révélateurs.

L'agressivité de la maladie a été corrélée principalement avec le retard ainsi que la difficulté de diagnostic de ce fait la majorité de nos patients ont été diagnostiqué au stade plus avancé. Nos résultats nous ont également permis de déterminer la contribution de certains facteurs à l'augmentation du risque du MM, à savoir les facteurs environnementaux (rôle des pesticides), l'âge avancé du patient (63ans), 3 cas familiaux ont été rapportés dans notre série (5,20 %) cela peut avoir une éventuelle implication reste a prouvé.

Néanmoins, la taille de notre échantillon (58 patients) ne nous donnons pas la possibilité de tirer des conclusions définitives.

En revanche, bien que le MM ait connu ces dernières années d'importants progrès dans la prise en charge des patients, il reste à ce jour une maladie quasi-constamment incurable, en outre le MM est une maladie complexe du fait de mécanisme d'oncogenèse encore mal élucidé.

A l'issus de notre travail, nous voyons comme perspectives :

- l'élargissement de la taille de l'échantillon
- la nécessité de multiplier les travaux de recherches sur la contribution des facteurs génétiques à l'étiologie de myélome multiple notamment en Algérie pour mieux comprendre les mécanismes de progression tumoral cela permet un dépistage plus précoce afin d'améliorer la prise en charge thérapeutique.
- la création d'un registre national afin d'estimer réellement le nombre de nouveaux cas/an et de mettre au point une thérapeutique adaptée.
- Il est également indispensable d'ouvrir des centres de greffe au centre, à l'est et l'ouest autres que celles d'Oran et de Batna (récemment ouverts) vu que le greffe reste le meilleur traitement chez les sujets de moins de 65 ans.

Références

Références bibliographiques

1. **A Abulk, A H-Litchmain.** Les bases de l'immunologie fondamentale et clinique : mécanismes effecteurs de l'immunité humorale Elimination des microbes et toxines extracellulaire.3^{em} édition. Elsevier SAS. Inde. 2008. Pages 136-13, nombres des pages 283
2. **A Bachiri .**Evaluation du protocole VTD + autogreffe dans le traitement de première ligne du myélome multiple des sujet jeunes mois de 65 ANS. Université d'Oron Ahmed ben bella faculté de médecine. 29 novembre 2016 .Nombre des pages 189
3. **A Baur-Chaubert, F Delacrétaz, P Schmidt. 2005.** Myélome multiple .Curriculum .Volume 5, pages 309-316
4. **A Blair ,Zahm SH, Pearce NE, Heineman EF, Fraumeni JF, JR.1992.** Clues to cancer etiology from studies of farmers. Pub Med. Volume 18, numéro 4, pages 209-215
5. **A Bouatay, S Hizem, Y Ben yousef, F Sayari, N Braham, A Khélif, M Kortas. 2012.** Myélome multiple aspect biologique diagnostic biologique et pronostic. Science directe. Pages 6
6. **A Boukhrissa.** Lymphome non hodgkiniens expérience du service de médecine interne à propos de 322cas.Maroc : Université de Sidi Mohamed Ben Abdellah .Juin 2013.Nombres des pages 85
7. **A L Kierszenbuam.** Histologie et biologie cellulaire : une introduction à l'anatomie pathologique : sang et hématopoïèse .1^{er} édition .de boeck .2006.Boeck et larcier .Bruxelles. Page160, nombres des pages 619
8. **A Monnereau, M Maynadie, M Mounier, S Le guyader-peyrou, X Troussard.** Myélome multiple & plasmocytomes. **A Monnereau, L Remontet, M Maynadié, F Binder-Foucard, A Belot, X Troussard, N Bossard .** Estimation nationale de l'incidence des cancers en France entre 1980-2012 Etude à partir des registres des cancers du réseau francim partie 2- hémopathies malignes. Institut de veille sanitaire. France. Institut nationale de cancer, Hôpitaux de Lyon, Registres des cancers Francim.2013, page 40
9. **A Ndomorcach , Ouavene JO Mobima T,Yonli Yaklendji B , Gosta AJ, Lefaou .2013.**Aspect épidémiologique clinique radiologique thérapeutique et évolutives des myélome multiple a l'hôpital de Bangui . Afr imag Médecine. Volume 5, pages 159-163
10. **A Perret-Phichitkul.** Anticorps monoclonale et traitement de myélome multiple : état des lieux en 2017. Pharmacien. France : université de Bernard –Lyon I faculté de pharmacie institut des sciences pharmaceutiques et biologiques. 2017. Nombre des pages 85

11. **A Touaoussa**. Aspect clinicobiologique et évolutif de myélome multiple .Maroc : université sidi Mohamed ben abd ellah faculté de médecine et de pharmacie de FAS. JUIN 2015.
Nombre des pages 89
12. **A-S Michallett, B Coiffier** .2006. Anémie et hémopathies lymphoïde chronique .Johan Libbey Eurotext . Volume 12
13. **Association Française des malades du myélome multiple**. Le myélome multiple. 86 ter rue Hoche, 78390 Bois d'Arcy.2009
14. **A Tinguely**. Transcription et épissage des gènes d'immunoglobulines non productifs : étude des mécanismes mis en jeu et leur influence aux cours du développement des lymphocytes B. Biologie science de santé. Paris : université de de limoges école doctorale biologie –santé (ED524) faculté de médecine.4 Octobre 2013. Nombre des Pages 93
15. **B Béatrice, J Debraee, G Defossez, J Giraud, P Ingrand, M Puyad**. 2013. Myélome multiple et les maladies immunoprolifératives. Le registre des cancers poitou-charentes. Pages 2-4
16. **B Gnosbois , P Jego , M Attal , C Payen , M J Pappo , J G Fuzibet , M Maigre , R Bataille** .2001. Familial multiple myeloma : report of fifteen familiales . Britich journal of hematology bjh
17. **B Guy** .Comprendre le lymphome hodgkinien .Institut nationale de cancer .2014. France lymphome histoire .France .
18. **C A Janeway, K Murphy, P Travers, M W Alport**. Immunobiologie. 3 em édition. Boeck université. Bruxelles. Boeck a s. 2009. Pages 146, nombres des pages 922
19. **C Binet, M Zandecki**. Hématologie, hématologie cellulaire : onco hématologie. Elsevier Mason SAS. Bruxelles .Société française d'hématologie. 2011. Pages 4 ; nombres des pages 330
20. **C Boivert**. Caractéristique biologique et clinique de syndrome lymphoprolifératif chronique B avec plus d'un clone détecté par cryométrie en flux. Toulouse : université de bordeaux UFR des sciences pharmaceutiques. 30 janvier 2017. Nombre des pages 93
21. **C D Diawara**. Myélome multiple profile épidémiologique et clinique dans le service rhumatologie AC CHU du point-G.Médecin. Université des sciences de la technique et technologie de Bamako (USTTB). 2014. Nombres des pages 52
22. **C Emile**. 2015. Le myélome multiple actualité biologique. Option bio. Numéro 531, pages 20-21
23. **C Perrotta, Staines A, Cocco P**. 2008. Multiple myeloma and farming. A systematic review of 30 years of research Med Toxic. NCBI. Volume 3, numéro 27

24. **CH Beatrice, L Gagneux-Lemossu, J-P Echard, S Achah-Miezan, J-L Novella, P Brochot, B Pignon, J C Etienne.2005.** Facteurs pronostiques du myélome multiple utilisable en pratique courante : suivie sur dix ans de 148 malades âgés de plus de 55 ans .Revue du Rhumatisme. Volume 72, pages 1290-1305
25. **D Agnés , Benoit Q, G Poiral, C Terre .2016.** Place de la cytogénétique dans la prise en charge du myélome multiple : actualisation par le Groupe francophone de cytogénétique hématologique (GFCH). Annales de biologie clinique .Volume 75, numéro 5, pages 588-595
26. **D Aurore, R Léal, C Chaletex. 2017.** Pomalidomide dans le myélome multiple. Bulletin cancer
27. **D Hubert, M Thomas, M Krulik, A De Gramont, Ph Rrissaude, A Sirinelli, J Debray. 1985.** Myélome multiple à propos d'un cas familial. La revue de médecine interne. Volume 6, numéro 4, Pages 448-453
28. **D Kazandjian .2016.** Multiple Myeloma epidemiology and survival : A unique malignancy. Volume 7
29. **D Male, J Brostoff, D Rothe, I Roitt.** Immunologie. 7em édition. Elsevier Masson .Inde. Intaozols. 2007. Page 80, nombres des pages 600
30. **D Male.** Immunologie aide-mémoire illustré : La reconnaissance d l'antigène. 4em édition. de Boeck université. Bruxelles. de Boeck et larices a.s. 2005. Pages 27-33. Nombres des pages 160
31. **D W Fawcette, R P Jensch.** Histologie : Hématopoïèse. Maloine.France. 2002. Pages 131-133, nombres des pages 477
32. **DR Jones , Sutton AJ, Abrams KR, Fenty J, Warren F, et coll.2009.** Systematic review and meta-analysis of mortality in crop protection product manufacturing workers. Pub Med. Volume 66, numéro 1, pages 7-15
33. **E Low.** Myélome multiple guide essentielle pour les patients leur familles et leur amies, Myeloma euronet Me .2010.Belgique. Pages 13-27
34. **E N Marieb, K Hoehn.** Anatomie et physiologie humaine : le système immunitaire défonce innée et défonce adaptative de l'organisme. 9 em édition. Renouveau pédagogique INV. Canada. Pearson. 2015. Page 915, nombre des pages 1504
35. **E N Marieb.** Biologie humaine principe d'anatomie et physiologie, le sang.8 em édition. France. Pearson. 2008. Page 370, nombres des pages 720
36. **F Ajili, A Laanani, A Zriba, S Zriba, H Ghédira, N Boussetta, J Laabidi, N Ben Abdelhafid, B Louzir, F Msadek, S Othmani .2012.**Le myélome multiple de sujet âgé .La revue de médecine interne. Volume 33, page 55

37. **F Baudurer .2011.** Myélome multiple. Horizon hémato. Volume 1, numéro 2
38. **F Derbali, Ben Fredj I F, Laatiri M A, Kermanie M, Bezgui A, Azzebu S, Laouani Kchaid C.2013.** Syndrome poems. La Tunisie Médicale. Volume 91, numéro 6, pages 421-422
39. **F Jesus, S Miguel, Norma C, G Mateo, A Orfao. 2006.** Conventional diagnostics in multiple myeloma. Science direct. Volume 42, pages 1510-1519
40. **F Ngosack , N Gouadjeu, Mahop Makonca, Carre J-L .2017.** Myélome multiple aspect épidémiologique clinique et pharmaceutique : à propos des 67 observations colligées à l'hôpital central de Yaoundé et l'hôpital général de Doula. Revue cames santé .Volume5, numéro 2, pages 73-79
41. **F Seynabou, F Dieng, Coumba D, A chiekh Ndao, F Samba D N .2017.**Profile diagnostique et évolutifs du myélome multiple a Sénégal : étude mono centrique de 2005 à 2016. The Pam africain médical. Volume 27
42. **Fondation contre le cancer .**Le myélome multiple ou la maladie de Kahler. Chaussée de Louvain 479 - 1030 Bruxelles. 2015
43. **G Dassigbies, S Naho, F Agreth, Y Chit, A Bouzahzah.2005.** Ascite rêvent un myélome compliqué d'un amylose. EM consulte. Volume 29, numéro 3, pages 321
44. **G Fouquet, S Guidez C Herbaux, H Demarquette, X Leleu.2013.** Myélome multiple indolent. Onco-hématologie. Volume 8, numéro 2, pages 95-101
45. **G M Brian Durie, MD.** Revue concise de la maladie et des options thérapeutiques .International myeloma foundation. 2016. California. Pages 6-7
46. **G-R Burmerster, APezzuto.** Atlas de poche d'immunologie : Bases. Flammarion Médecine-sciences. France : Paris. 2000. Pages 24-30, nombres des pages 293
47. **H Avet-Loiseau .2008.** Bilan d'une gammopathie monoclonale. La lettre de rhumatologie. Numéro 343, pages 13-16
48. **H Avet-Loiseau, Stephane Miniveille, R Bataille. 2000.** Translocation impliquant le gène codant pour les chaines lourdes des immunoglobulines du myélome multiple un phénomène universel. Johan Libbey Eurotexte. Volume 6, numéro 4
49. **H Chapel, M Heaney, S Misbah, N Sonden.** Immunologie clinique de la théorie à la pratique, élément de base : structure et fonction .4em édition .Boeck université .France . Boeck et larcier s.a. 2004. Pages 16-17, nombres des pages 372
50. **H T Imrani.** Régulation du cycle cellulaire des hémopathies malignes : le myélome multiple comme modèle. Maroc : université de Mohammed V -Suissi- faculté de médecine et de pharmacie -Rebat- .2013.Nombre des pages 112

51. **H Theml.** Atlas de poche d'hématologie .Flammarion Médecine –science .France.2000. Page 100, nombre des pages 193
52. **Haute Autorité de Santé.** Tumeur maligne affection maligne du tissu lymphatique ou hématopoïétique Myélome Multiple. Service documentation – information des publics 2 avenue du Stade de France-F Saint-Denis La Plaine CEDEX : HAS . 2014
53. **I Azais, F Debiaise. 2017.** Imageries des lésions osseuses du myélome. EM consulte. Page 9
54. **I Azrouf.** Atteinte rénale au cours du myélome multiple à propos de 95 cas. Maroc : université sidi Mohammed Ben Abdallah Faculté de médecine et pharmacie FES. 03 juin 2016. Nombre des pages 141
55. **I Charlot-Lambrecht, J H Salmon, L Gagneux, P Brochot, J P Eschard. 2011.** Myélome multiple. EMC. Volume 14, page 16
56. **I El Mezouar.** Myélome Multiples (à propos de 58 cas). Médecine .Maroc : université Sidi Mohamed Ben Abdallah faculté de médecine et pharmacie. 2010. Nombre des pages 178
57. **Institut national du cancer (INCa) et l'Association française des malades du myélome multiple.** Comprendre le myélome multiple.2015.
58. **International myeloma fondation .**Revue de la maladie et des options thérapeutiques Myélome Multiple cancer de la moelle osseuse .12650Riverside Drive, suite206North Hollywood.CA 91607-3421 Hotline (USA and Canada) (800)452CURE.2007
59. **J Acquavella , Olsen G, Cole P, Ireland B, Kaneene J, et coll.1998.** Cancer among farmers: a meta-analysis. NCBI. Volume 8, numéro 1, pages 64-74
60. **J Costes.** Imagerie in vivo du microenvironnement tumorale du myélome multiple par TEMP/CT. Pharmacien. Université de limoges faculté de pharmacie.17 juin 2016. Nombre des pages 123
61. **J D Vos.** Analyse moléculaire de myélome : vers de nouvelles perspectives thérapeutique. Hématologue. France : université Montpellier I.19 décembre 2001. Nombre des pages 322
62. **J Ferlay, H-R Shin, F Bray, D Forman, C Mathers, D M Parkin. 2010.**Estimates of worldwide burden of cancer in 2008 : globocan 2008.UICC .Volume 127, pages 2893-2917
63. **J P Levraude.** Immunologie: anticorps et lymphocytes B. Boeck université. Canada .Boeck laicer .2005.Pages 13-24, nombres des pages 53
64. **J P Revillard.** Immunologie : les cellules de système immunitaire : nomenclatures, phénotypes et différenciation, structure et génétique moléculaire des immunoglobulines et des récepteurs des lymphocytes T. 4em édition. L'association des enseignants d'immunologie des universités de la langue française (ASSIM).Bruxelles. De Boeck and Larcier.2001. Pages138/61-67, nombre des pages 600

65. **J P Wainsten.** La rousse médicale. La rousse.2009.France
66. **J Zabsonre, Tiendrébéogo, D Douédaogo, A Bagbila, Bagbila H, Bamaraba, Ekafando, Kaboré , E Zondo , J Ydrabo . 2016.** Le myélome multiple à Ouagadougou Burkina Faso : propos de 51 cas. Annal de l'université de Parakou .Volume 4, pages 27-29
67. **J-L Harousseau .2000.** Traitement du myélome multiple. Schueiz Me Wochensche. Volume 130, pages 1649-1655
68. **J-L Harousseau.** Idées vrais fausses sur le myélome multiple. Correspondance en onco-hématologie .2012.intergroupe francophone du myélome IFN. France. Pages 10
69. **K G Koffi, Sangol I, Irazo D, Toure AH, Tolo A, N Guessank Danhonc, Kokakou, Sangura A. 2000.** Caractéristiques du myélome multiple du noir African : expérience de Côte d'ivoire. Médecine d'Afrique noire .Volume 47, pages 431-435
70. **K Kakpovi, O Owonayo, H Prénan, K-T viwale ES, F Eyam, Mijiawa M. 2014.** Profile of the multiple myeloma among rheumatology impatiens in Lomé (Togo). SMR. Volume 27, pages 48-53
71. **K Masmoudiet, E Elleuch, M A Menjja, A Feki, M Ezzedine, S Baklouti Benjamaa. 2016.** Les plasmocytomes solitaires osseuse à propos de 3 cas et revue de littérature. The pan africain médical journal. Volume 25
72. **Konrad C, William D. 2008.** Multiple myeloma /B diagnosis and traitement. American family physician. Volume 87, numéro 7
73. **L Chatenoud, J-F Bach.** Immunobiologie : reconnaissance des antigènes. 7em édition .Médecine–science Flammarion. France. 2008. Pages 73-74, nombre des pages 504
74. **L Chtenoud, J-F Bach.** Immunologie : reconnaissance des antigènes. 6em édition. Médecine- science publication. Paris. Lavoisier. 2012. Pages 65-70, nombre des pages 488
75. **L D Richard , A Wayen Vogl, A Adam W, M Michelle.** Gray's Anatomie -anatomie pour les étudiant .2em édition. Churchill. Franc. Elsevier Inc.2010. Page 78, nombre des pages 1081
76. **L Morlon.** Intérêt de l'immunophénotypage plasmocytaire de myélome multiple .Pharmacien . France : université d'Henri Poincare -Nancy I faculté de pharmacie. 8 octobre 2010. Nombre des pages 187
77. **L Véronique.** La leucémie lymphoïde chronique et la maladie de waldenstrom .John libbeery Eurotexte .France . Collection FMC. 2009. Page134, nombre des pages180
78. **M Bouaoud.** Myélome multiple : données cliniques et thérapeutiques propos de 40 cas colliges a l'hôpital militaire d'instruction Mohammed V – rabatte. Médecin. Maroc :

- université de Mohammed V faculté de médecine et pharmacie – rabat.2011. Nombre des pages 121
79. **M Boumalik**. Myélome Multiple. Médecine .Maroc : sidi Mohammed ben Abdallah faculté de médecine et pharmacie FES. 30 décembre 2014. Nombre des Pages 189
80. **M Brahem, M Jguirim, R kili, A Mhermi, Laatoui, M Younes, S Zrour, I Beja, M Touzi, N Bergaoui**. Myélome multiple : étude descriptive de 94 cas. science directe. 2015. Volume 36, supplément 2, pages 139-140
81. **M C Vekemans, J Caers, C Doyen, L Michaux.2013**. Gamopathies monoclonales de signification indéterminée .Médecine médicale actualité et état des lieux .Volume 13, numéro 2, pages 51-61
82. **M Chesi , Bergsagel PL, Shonukan OO, Martelli ML, Brent LA, Chen T, Schrock E, Ried T, Kuel WM.1998**. Frequent dysregulation of the c-maf proto-oncogene at 16q23 by translocation to an Ig locus in multiple myeloma. Pub Med. Volume 91 , numéro 2, pages 4457-4463
83. **M Fougereau**. Système immunitaire les grands articles : Les immunoglobulines. Encyclopédie universel. France. Encyclopédie universalise .2016. Nombre des pages 60
84. **M Guay**. Anatomie fonctionnelle de l'appareil locomoteur : os, articulation, muscles : généralités sur les os. 3em édition. Les presses de l'université de Montréal. France. 2005. Pages 42, nombre des pages 349
85. **M Lamoum, Y Kort, H Tounsi, I Ben Ghorbel, N Belfekih , Benselem , A Hamzaoui, M Khanfir , M-H Houman.2012**. Myélome du sujet de plus de 65 ans : plus de complications. La revue de médecine interne. Volume 33, page 55
86. **M Merhi, Raynal H, Cahuzac E, Vinson F, Cravedi JP, et coll. 2007**. Occupational exposure to pesticides and risk of hematopoietic cancers: meta-analysis of case-control studies. NCBI. Volume 18, numéro 10, pages 1209-1226
87. **M Mittelman .2003**.The implication of anemia in multiple myeloma. Science direct. Volume 4, pages 23-29
88. **M Schaechter, G Medoff, B I Eisenstein**. Microbiologie et pathologie infectieuse. 2 em édition. de Boeck université. Bruxelles. Boeck et larices s.a. 1999. Pages 117,125-128, nombre des pages 1000
89. **N Gaougaou, L Bachiri, A Quesser, S Benchekroun, J El Bakkouri, M Ryad, H Fellah .2014**. Présentation épidémiologique clinique biologique et pronostic du myélome multiple à Casablanca (Maroc) .j afr cancer. Volume 10, pages 1-7

90. **N Maarouf, M Maynadié, P M Carli, X Troussard.2007.** Myélome multiple .Service des patients atteint de cancer en France
91. **O Decaux, L Lodé, S Minvielle, H Avet –Loiseau.2007.**Anomalies génétiques dans le myélome : rôle dans l'oncogenèse et implications pronostiques. Science directe. Pages 677-681
92. **O Decaux.** Recherche des marqueurs moléculaire dans le myélome multiple .Génomique . Université de mate faculté de médecine. 2009. Page 199
93. **O Lefebvre.** Prise en charge d'une découverte d'une gammopathie monoclonale en ville par un médecin généraliste .Médecin .France : université de pierre et marie curie faculté de médecine paris.2013. Nombre des pages 91
94. **P Chaibi, L Merlin, Y Martin, F Piette.2000.** Myeloma and manoclonal gammopathy. La revue de gériatrie .Volume 25, pages 251-261
95. **P Fabies, N Ribaud, A puidupin, T Coton. 2013.** Myélome multiple associé à une anémie homolytique auto-immun. Lettre de rédaction .Volume 42, numéro 11, pages 1534-1535
96. **P Minieur, J Caers, N Meuleman, A Kentos, C Doyer. 2012.** Livret d'information pour les patients de myélome multiple .Janssen
97. **P Moreau. 2006 .**Myélome multiple des os .Le revu de partition. Volume 7, page 763
98. **P R Greipp, J S Miguel, Brain GM Durie, J J Crowley, B Barlogie, J Bladé, M Boccadoro, J Anthony Child, H Avet-Loiseau, R A Kyle, J J Lahuerta, H Ludwig, G Morgan, R Powles, K Shimizu, C Shustik, P Sonneveld, P Tosi, I Turesson, J Westin . 2016.** International staging system for multiple myeloma. Journal of clinical oncology.
99. **P R Wheater, B Young, P Woodford.** Atlas d'histologie fonctionnelle de wheater : les tissus fondamentaux. 2em édition. Boeck université. Bruxelles. Boeck s a .2010. Page 58, nombre des pages 456
100. **Q Benoit. 2017.** Approche cytogénétique des proliférations plasmocytaire dans le myélome multiple. Biomnis Biologie Médicale spécialisé.Numéro23
101. **R A Kyle, Gert MA, Witzigte Lust JA, Lacy MQ, Dispenzieroi A, Fonseca R, Raykuar SV, Offord JR, Larson DR, Plevak ME, Therneau ME. 2013.** Review of 1017 patients with newly diagnosed multiple myeloma .NCBI. Volume 78 , numéro 1, pages 21-23
102. **R Ahmed Nacer. 2014.** Leucémie lymphoïde chronique Myélome Multiple Autres. Revue algérienne d'hématologie SAHTS. Numéro 9, page 4
103. **R Coujrd, J Poirier.** Prise d'histologie humaine : les lymphocytes et les plasmocytes. Les presses de l'université de Laval. France. Masson. 1980. Page 171, nombre des pages 752

104. **R Guiez, A-S Moreau, S Dupire, V C Thierry Facon, X Leleu. 2005.** Leucémie à plasmocytes. *Johan Libbey Eeurotext*. Volume 11, numéro 3
105. **S A Khuder , Mutgi AB.1997.** Meta-analyses of multiple myeloma and farming. *Pub Med*. Volume 32, numéro 5, pages 510-516
106. **S Chkir, M Azzedine, S Baklouti. 2010.** Le myélome multiple : à propos de 25 cas .*Annales de Gérontologie*. Volume 3, numéro 1, pages 41-44
107. **S Filali Mouhime.** Myélome multiple des Os : Analyse épidémiologique et biochimique d'une cohorte de 144 cas (Étude rétrospective, HMIMV-Rabat).Maroc : Université Mouhammed V faculté de médecine et de pharmacie Rabat. 2011. Nombre des pages 115
108. **S Manier, X Leleu. 2011.** Myélome multiple : diagnostic clinique et perspective de traitement Recommendation International myeloma working group (IMWG)
109. **S Yaping , M L Martelli , A Gabrea , Y Qi , L A Brents , A Roschke , G Dewlad , I R Krish , P Bergsgael , M Kuehl . 2000.** Diverse karyotypic abnormalities of the c-myc locus associated with c-myc dysregulation and tumor progression in multiple myeloma .NCBI. Volume 97, numéro 1, pages 228-233
110. **T Facon. 1999.** Traitement conventionnelle du myélome multiple. *Revue médecine interne* .Volume 20, pages 611-621
111. **V Delaruelle, G Hoarau, N Morel, M Uzunov, S Choquet.** Le Myélome multiple. Association française des infirmier (e)s de thérapie cellulaire d'hématologie d'oncologie et de radiothérapie. 2013. Celgene. France
112. **V Pottier.** Etude de myélome multiple au travers d'imagerie médicale. Pharmacienne. France : université de Bordeaux UFR des sciences pharmaceutique. 2011. Nombre des pages 117
113. **X Armoiry, P Moreau, G Aulagner.2007.** Prise en charge de myélome multiple : traitement standard et nouveauté thérapeutiques. *Johan libbey Eurotext*. Volume 26, numéro 1
114. **X Troussard, A Collignon, A Monnereau, P Delafosse, M Mayndié.** Myélome multiple et maladies immunoprolifératives. **A Belot, M Velten, P Grosclaude, N Bossard, Guy L, L Remontet, E Benhamou, L Chérié-Challine et al.2008.** Estimation national de l'incidence et de la mortalité par cancer en France entre 1980-2005.Institut de veille sanitaire. France. institut nationale de cancer, Hôpitaux de Lyon, Inserm, Réseau français des registres de cancer. Page 104

115. **Y El Khalifa.** Myélome multiple expérience du service médecine interne HMA hôpital militaire avacinne Marrakech .Maroc : université et de pharmacie Marrakech. 2017. Nombre des pages 112
116. **Y Levy.1999.**Mécanisme de l'hypermutation somatique des gènes des immunoglobulines. Johan libbey. Volume 5, Numéro 6, Pages 469-479
117. **Y Pospisilova , Adam Z, V Lekarstvi.2007.** Disorder of glucose metabolism regulation in patients with multiple myeloma treated with high doses of corticosteroids at our clinic in 2004. Europe PMC .Volume 1, pages 18-23
118. **Z Aydi , B Ben Dhaou ,L Baili ,F Boussema , S Kochbatti ,L Rokbani .2011.**Myélome Multiple a vitesse de sédimentation normale :à propos de 13 cas. Société française de rhumatologie SFR .Tunisie .

Références électroniques

[Site 01] : Horizon. 2008. Myélome multiple : état des lieux en Algérie et nouvelles perspectives. Consulté le 29 avril 2018.

<https://www.djazairess.com/fr/horizons/2880>

[Site 02] : Société Canadienne de cancer. Facteurs de risque du myélome multiple. Consulté le 29 mai 2018.

<http://www.cancer.ca/fr-ca/cancer-information/cancer-type/multiple-myeloma/risks/?region=qc>

Annexe 01 : Système de classification de Durie et Salmon

Stade	Critères	Mesure de la masse des cellules myélomateuses (cellules myélomateuses en milliards/m ²)*
Stade I (faible masse cellulaire)	Tous les critères suivants : -Hémoglobuline > 10 g/dl -Calcium sérique normal ou < 10.5 mg/dl -Radiographie osseuse normale (échelle 0), ou plasmocytome osseux solitaire uniquement -Faible taux de production du composant M Valeur IgG < 5g/dl ; Valeur IgA < 3g/dl Chaines légères de la protéine M dans l'urine à l'électrophorèse < 4g/24h	600 milliards*
Stade II (masse cellulaire intermédiaire)	Ne répond à la définition ni du stade I ni de stade II	600 à 1200 milliards*
Stade III (masse cellulaire élevée)	Un ou plusieurs des critères suivants : -Hémoglobine < 8.5g/dl -Calcium sérique > 12mg/dl -Lésions ostéolytique avancées (échelle 3) -Taux élevés de production du composant M Valeur IgG > 7g/dl ; Valeur IgA > 5g/dl Chaines légères de la protéine M dans l'urine à l'électrophorèse > 12 g/24h.	>1200 milliards*
Sous-classification (A ou B)	-A : fonction rénale relativement normale (valeur de la créatinine sérique) < 2,0mg/dl -B : fonction rénale anormale (valeur de la créatinine sérique) > 2,0mg/dl.	

Annexe 02 : International Staging System (ISS)

Stade	Critères	Durée de survie médiane
Stade I	- β 2-microglobuline sérique < 3.5mg/dl -Albumine sérique = 3.5g/dl	62 mois
Stade II	Ni stade I ni stade II	44 mois
Stade III	β 2-microglobuline sérique > 5.5mg/dl	29 mois

Annexe 03 : questionnaire

Nom : **prénom** : **Age** :

Sexe : **origine** ; **professions**:

Antécédent :- médicaux :

- Chirurgicaux :

- Familiaux :

Habitude toxique :

Motif de consultation :

Donné clinique :

.....

.....

Donné biologique :

FNS :

FS :

Myélogramme :

Bilan d'inflammation et protidique :

Vs :

EPS :

Immuno fixation sérique et urinaire :

Protéine de 24 ++ (protéine de BENCE JONES)

Bilan radiologique :

.....

Classification de Salmon et de Durée :

Classification IPS :

Bilan de complication :

Type de traitement :

- **Traitement symptomatique**

- **Traitement spécifique**

Evolution :

.....

Annexe 04 : Matériels utilisés dans la ponction de la moelle osseuse.

- Compresse stérile.
- Paire de gants stériles.
- Bétadine.
- Lames.
- Trocart de moelle.
- Seringue héparinée de 10 mg.
- Sparadrap.

Annexe 05 : matériels utilisés en frottis sanguin.

- Bétadine (antiseptique).
- Coton imbibé dans l'alcool.
- Aiguille fine.
- Des lames.
- Les gants.

Année universitaire : 2017/2018

Présenté par : *BAKHOUCHE Nadjeh*
BOUTABA Assia
MAKHLOUFI Sara

ETUDE STATISTIQUE ET CYTOHÉMATOLOGIQUE DE LA MALADIE DE KAHLER (MYÉLOME MULTIPLE)

Mémoire de fin de cycle pour l'obtention du diplôme de Master en Génétique Moléculaire.

Le myélome multiple est une forme de cancer caractérisée par une prolifération plasmocytaire maligne monoclonale. C'est la deuxième hémopathie en termes de prévalence, c'est un cancer du sujet âgé inconnu chez l'enfant.

Les études réalisées en Algérie sur la fréquence de myélome multiple demeurent insuffisantes et ne donnent pas une estimation réelle sur le nombre d'atteintes de myélome multiple.

Notre étude transversale inclue 58 patients (34 femmes et 24 hommes) admis au service d'hématologie à l'hôpital militaire régional universitaire Constantine Abdelaali Ben Baatouche (HMRUC) a pour objectif de préciser les particularités épidémiologiques, cliniques et biologiques ainsi que les caractéristiques diagnostiques et pronostiques du myélome multiple. L'âge moyen de notre population est de 63,03 avec une prédominance féminine et un sexe ratio F/M de 1,48, les atteintes osseuses ont révélés la maladie chez 74,14% des patients suivi par le syndrome anémique, le syndrome infectieux et l'insuffisance rénale.

Le diagnostic a été posé principalement par le myélogramme ou il a objectivé une infiltration plasmocytaire chez 89,27% des cas. Un pic monoclonal à l'électrophorèse des protéines sériques a été noté chez 55 patients dont l'immunoglobuline prédominante est d'isotype IgG kappa, selon la classification de Salmon et Durie, 85% des patients sont classés au stade III.

Notre étude permet aussi de rapporter l'association du myélome multiple aux autres pathologies ; notamment le diabète et l'hypertension-artérielle, 5,20% de nos patients possèdent des antécédents familiaux.

En conclusion, cette étude nous a permis de démontrer l'effet de certains facteurs dans la survenue de myélome multiple. Cependant les résultats obtenus ne peuvent pas être généralisés sur l'ensemble de la population et des études supplémentaires, sur un échantillon plus large et incluant d'autres paramètres sont nécessaires.

Mots clefs : Myélome Multiple, épidémiologique, hémopathie, plasmocyte.

Laboratoire de recherche : service d'hématologie à l'hôpital militaire régional universitaire de Constantine Abdelaali Ben Baatouche (HMRUC)

Jury d'évaluation :

Président : *Dr. CHELLAT Djalila* - MCA- Université Frères Mentouri, Constantine 1.

Encadreur : *Dr. CHETTOUM Aziz*- MCA - Université Frères Mentouri, Constantine 1.

Examineur : *Dr. BECHKRI Sakina* - MCB - Université Frères Mentouri, Constantine 1.

Date de soutenance : 02/07/2018